

Czerniak złośliwy jest tzw. nowotworem immunogennym, a jego spontaniczne remisje uwarunkowane są aktywacją układu immunologicznego. Odkrycie tego zjawiska spowodowało gwałtowny rozwój badań nad immunologią czerniaka i nad możliwościami jego leczenia przy zastosowaniu immunoterapii. Zdefiniowanie mechanizmów immunologicznych, odpowiadających za rozpoznawanie i niszczenie komórek rakowych umożliwiło opracowanie szczepionek czerniakowych, indukujących antygenowo-swoistą odpowiedź immunologiczną. Do dnia dzisiejszego w licznych badaniach klinicznych analizowano skuteczność terapeutyczną różnych typów szczepionek czerniakowych, m.in. antygenowych, komórkowych, DNA, genetycznie modyfikowanych (GMTV) oraz opartych na komórkach dendrytycznych. Niestety, wyniki dotychczas przeprowadzonych badań okazały się nie-satisfakcjonujące. W żadnym z badań klinicznych III fazy nie wykazano statystycznie istotnych różnic w całkowitym czasie przeżycia oraz w czasie przeżycia bez progresji choroby pomiędzy grupami badanymi i kontrolnymi. Wyraźna aktywacja swoistych mechanizmów immunologicznych obserwowana u większości immunizowanych chorych nie korelowała bezpośrednio z odpowiedziami klinicznymi. W badaniach klinicznych prowadzonych od 1995 r. w naszym ośrodku oceniamy skuteczność GMTV modyfikowanej kompleksem genów *IL-6* oraz *sIL-6R*. Dotychczasowe wyniki badań (II faza) wykazały, że ok. 60 proc. chorych na zaawansowanego czerniaka (z mierzalnymi zmianami przerzutowymi) reaguje na szczepionkę (CR – 15 proc., PR – 15 proc., SD – 27 proc.). Około 40 proc. chorych nie reaguje na leczenie. W grupie chorych immunizowanych po chirurgicznym usunięciu zmian nowotworowych, okres wolny od choroby (DFS) wydłużył się z 7 do 24 mies. Całkowitej długości przeżycia tych chorych nie można jeszcze określić, gdyż większość z nich żyje (okres obserwacji ok. 4 lat). Od stycznia 2004 r. rozpocznie się nabór chorych do III fazy badania. Będzie to badanie randomizowane, podwójnej ślepej próby, z zastosowaniem placebo, prowadzone na terenie całego kraju, praktycznie w większości głównych ośrodków onkologicznych.

Słowa kluczowe: szczepionki czerniakowe, immunoterapia, badania kliniczne.

Finansowane z grantu  
PBZ/KBN/K032/P05/2001

# Szczepionki czerniakowe

## *Melanoma vaccines*

Piotr J. Wysocki, Andrzej Mackiewicz

Zakład Immunologii Nowotworów, Akademia Medyczna, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Pierwsze próby stosowania tzw. szczepionek rakowych (*cancer vaccines*) zostały przeprowadzone w 1893 r. przez nowojorskiego chirurga Williama Colleya. Opisał on przypadki regresji mięsaków po zastosowaniu mieszaniny lizatu komórek nowotworowych i toksyn bakteryjnych. Punktem zwrotnym na drodze do opracowania szczepionek rakowych okazało się odkrycie antygenów nowotworowych. Antygeny te to białka występujące obficie w komórkach nowotworowych. Ich fragmenty – peptydy – prezentowane są na powierzchni komórek nowotworowych w powiązaniu z antygenami zgodności tkankowej (MHC) klasy I. Dzięki takiej prezentacji antygeny mogą zostać rozpoznane przez limfocyty cytotoksyczne (CTL). Funkcją tych limfocytów jest niszczenie komórek docelowych, na których powierzchni znajdują się rozpoznawane przez nie antygeny. W przypadku czerniaka, antygeny nowotworowe mogą być zaszeregowane do jednej z 3 grup: (I) antygeny różnicowania występujące na komórkach czerniaka, prawidłowych melanocytach oraz w nabłonku barwnikowym siatkówki, (II) antygeny embrionalne, występujące na zdrowych komórkach w stadium embriogenezy, (III) antygeny nowotworowe, będące produktami zmutowanych genów. Do dnia dzisiejszego zidentyfikowano i sklonowano 125 antygenów czerniakowych. Antygeny te mogą być fragmentami białek (peptydy), produkowanych w komórkach czerniaka, np. Mage, Gage, MART, Tyrozynaza lub zakotwiczonymi w błonie komórkowej glikosfingolipidami (gangliozydy – GM2, GM3).

## SZCZEPIONKI ANTYGENOWE

Zidentyfikowanie antygenów czerniakowych rozpoznawanych w kontekście MHC I przez limfocyty cytotoksyczne umożliwiło rozpoczęcie prób bezpośredniej indukcji antygenowo-swoistych CTL *in vivo*.

Odpowiednio dobrane dla określonego chorego (zgodność z MHC) peptydy

o długości 8–10 aminokwasów mogą być prezentowane na powierzchni wszystkich komórek wykazujących ekspresję MHC I i prowadzić do aktywacji swoistych, dziedzicznych limfocytów cytotoksycznych. W badaniach Marchand i wsp., immunizacja samym peptydem uzyskanym z antygeny MAGE-3 prowadziła do regresji czerniaka u 5/17 pacjentów [1]. W innym badaniu, 9 chorych na zaawansowanego czerniaka było 4-krotnie immunizowanych w tygodniowych odstępach mieszaniną peptydów pochodzących z MART-1, tyrozynazy i gp100. U tych chorych zaobserwowano aktywację układu immunologicznego, skierowaną przeciwko tyrozynazie u 2/6, i przeciwko MART-1 u 3/6 [2]. Silne wzmocnienie odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko MART-1 osiągnięto poprzez zastosowanie niekompletnego adjuwantu Freuda (IFA) [3]. Zastosowanie adjuwantu wiązało się z wielkimi objawami ubocznymi, charakterystycznymi się obecnością odczynu zapalnego wokół miejsca iniekcji. Kilkakrotnie powtarzana iniekcja MART-1 + IFA prowadziła do wyraźnej aktywacji limfocytów cytotoksycznych przeciwko komórkom wykazującym ekspresję MART-1. Niestety, nie zaobserwowano żadnych objawnych odpowiedzi klinicznych. Jager i wsp. analizowali skuteczność immunizacji peptydem pochodzącym z antygeny NY-ESO-1, jednego z najbardziej immunogennych antygenów nowotworowych [4]. Immunizowali oni 12 chorych z przerzutami nowotworowymi (głównie czerniaka), na których komórkach stwierdzono ekspresję NY-ESO-1. U 3 pacjentów zaobserwowano stabilizację choroby i częściową remisję zmian przerzutowych. W innych badaniach odpowiedź kliniczną u 42 proc. chorych z rozsiałym czerniakiem zaobserwowano po zastosowaniu peptydu uzyskanego z gp100 oraz wysokich dawek IL-2 [5].

Próby immunizacji chorych na czerniaka szczepionkami gangliozydowymi nie przyniosły do tej pory oczekiwanych rezultatów. W badaniu klinicznym III fazy Kirkwood i wsp. porównywali skutecz-

*Malignant melanoma is an immunogenic tumor, and its spontaneous remissions are associated with activation of the immune system. Discovery of this fact induced a rapid progress in the field of immunology of this cancer and in the development of novel strategies of immunotherapy. Characterization of immune mechanisms responsible for recognition and rejection of cancer cells paved the way for construction of melanoma vaccines. Up to now, the efficacy of different types of melanoma vaccines (anti-genic, cellular, DNA, GMTV, DC) has been analyzed in numerous clinical trials. However, results of these trials are still unsatisfactory. As yet there is no phase III clinical trials that demonstrated a statistically significant difference between vaccine and control groups in term of overall – (OS) and disease free survival (DFS). Signs of immune system activation that has been observed in patients receiving melanoma vaccines did not correlate with clinical outcomes.*

*In a clinical trial carried out in our department since 1995 we have been evaluating the efficacy of GMTV modified with a gene complex encoding IL-6 and sIL-6R. In the phase II trial the 60% response rate was achieved (CR – 15%, PR – 15%, SD – 25%). The DFS of patients immunized after surgical removal of metastases has been extended from 7 to 24 months. The OS cannot has not been determined yet, since the majority of patients is still alive (observation time ~4 years). In January 2004 we will begin recruitment of patients for the phase III clinical trial (randomized, double-blind, placebo controlled study). The study will be carried out in main polish oncology centers.*

*Key words: melanoma vaccines, immunotherapy, clinical trial.*

ność szczepionki gangliozydowej GM2-KLH/QS-21 z wysokimi dawkami Interferonu Alfa-2b u chorych po chirurgicznej resekcji zmiany pierwotnej w stopniu zaawansowania IIB/III. W badaniu tym chory immunizowani szczepionką gangliozydową wykazywali znacznie krótszy całkowity czas przeżycia, oraz czas przeżycia bez progresji [6].

## SZCZEPIONKI KOMÓRKOWE

Jedną z najprostszych i najwcześniej stosowanych strategii immunoterapii nowotworów są szczepionki, oparte na całych komórkach nowotworowych i czynnikach drażniących (adjuwantach). Berd i wsp. analizowali skuteczność szczepionki składającej się z napromienionych autologicznych komórek czerniakowych zmieszanych z BCG u 40 chorych z mierzalnymi zmianami przerzutowymi [7]. U 5 pacjentów zaobserwowali obiektywne odpowiedzi kliniczne, których średni czas trwania wynosił 10 mies. W następnych doniesieniach Berd i wsp. prezentowali wyniki dwóch badań II fazy z zastosowaniem komórek czerniaka modyfikowanych dinitrofenylem (DNP), zmieszanych z BCG [8]. Szczepionkę tę zastosowano u 77 chorych z makroskopowymi przerzutami w węzłach chłonnych przed limfadenektomią. W ciągu 5 lat obserwacji progresję choroby stwierdzono u 55 proc. chorych, a odsetek całkowitych przeżyć 5-letnich wynosił 58 proc.

Stosowanie szczepionek opartych na komórkach autologicznych wymaga odpowiedniej ich ilości. W wielu przypadkach może być to jednak niemożliwe, szczególnie, jeżeli szczepionka ma zostać zastosowana jako leczenie uzupełniające bezpośrednio po chirurgicznym usunięciu zmiany pierwotnej. Rozwiązaniem tego problemu stało się wykorzystanie komórek ustalonych linii (szczepionki allogeniczne). Komórki te zawierają wspólne dla wszystkich antygeny czerniakowe, tzw. alloantygeny i mogą być stosowane zamiast komórek autologicznych. Morton i wsp. opracowali szczepionkę (CancerVax) składającą się z komórek 3 ustalonych linii ludzkiego czerniaka [9]. W badaniach II fazy obejmujących 157 chorych w IV stopniu zaawansowania czerniaka immunizacja wywołała obiektywne odpowiedzi kliniczne u 15–20 proc. chorych [10]. Przeżycia całkowite były istotnie dłuższe w porównaniu do historycznej kontroli. U pacjentów, u których pomimo zastosowania szczepionki bezpośrednio po usunięciu przerzutów doszło do progresji choroby, zwiększenie częstotliwości iniekcji oraz 2-krotne zwiększenie dawki prowadziło do istotnego wydłużenia czasu przeżycia [11]. W innych badaniach Morton i wsp. testowali efektywność szczepionki Canavaxin u chorych w IV stopniu zaawanso-

wania czerniaka, poddanych leczeniu operacyjnemu. Bezpośrednio po zabiegu 150 chorych otrzymywało leczenie uzupełniające Canavaxin, a 113 pozostało bez leczenia. Odsetek całkowitych przeżyć 5-letnich wynosił 39 proc. dla grupy otrzymującej Canavaxin i 20 proc. dla grupy kontrolnej ( $p=0,0009$ ) [12]. Mitchell i wsp. zastosowali lizaty komórkowe (Melacine) z dwóch ustalonych linii czerniaka razem z adjuwantem DETOX [13]. Strategia ta, w pierwszym badaniu u chorych z przerzutowym czerniakiem prowadziła do powstania obiektywnych odpowiedzi klinicznych u 20 na 106 pacjentów (19 proc.). Wieloośrodkowe badania II fazy u 139 pacjentów wykazały jednak znacznie niższy odsetek odpowiedzi obiektywnych [14].

Lizat komórkowy powstały w wyniku infekcji wirusem krowianki ustalonych linii komórek czerniaka (VMO – *Vaccinia Melanoma Oncolysate*) charakteryzuje się silnymi właściwościami immunogennymi. W prowadzonych przez Wallack i wsp. badaniach klinicznych I/II fazy u chorych z czerniakiem szczepionka ta wydawała się być bardzo efektywna [15]. Jednak w wieloośrodkowych badaniach III fazy obejmujących 250 chorych w II stopniu zaawansowania czerniaka (UICC) z wycięzonymi zmianami przerzutowymi nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy VMO a placebo [16, 17].

Bystryn i wsp. jako szczepionkę wykorzystali antygeny nowotworowe uwalniane z komórek trzech ustalonych linii ludzkiego czerniaka oraz z jednej linii czerniaka chomiczego [18]. U części z 94 pacjentów w III stopniu zaawansowania czerniaka po resekcji przerzutów zaobserwowano indukcję odpowiedzi immunologicznej, zarówno typu humoralnego, jak i komórkowego [19, 20]. Oznaki aktywacji układu immunologicznego wiązały się bezpośrednio z lepszym przebiegiem klinicznym. Wyniki badań nad zastosowaniem szczepionek komórkowych w leczeniu czerniaka okazują się niezadowolające. W żadnym z dotychczas przeprowadzonych randomizowanych badań III fazy nie wykazano istotnego wydłużenia okresu przeżyć całkowitych, w porównaniu do grup kontrolnych, pomimo aktywacji swoistych mechanizmów przeciwnowotworowych. Z niecierpliwością oczekiwane są wyniki badania III fazy szczepionki Mortona.

## GENETYCZNIE MODYFIKOWANE SZCZEPIONKI KOMÓRKOWE

Wraz z gwałtownym postępowaniem inżynierii genetycznej i systemów transferu genów terapia genowa stała się bardzo obiecującą strategią terapeutyczną nowotworów. Zidentyfikowanie i sklonowa-

nie genów kodujących cytokiny immunostymulujące (IL-2, IL-6, IL-7, IL-12, IFN $\gamma$ ), cząsteczki kostymulujące (B7.1, B7.2), cząsteczki adhezyjne, chemokiny, czy antygeny zgodności tkankowej (MHC) umożliwiło stworzenie genetycznie modyfikowanych szczepionek komórkowych (GMTV). Czynniki immunostymulujące kodowane przez transgeny i produkowane przez komórki GMTV nie tylko aktywują na drodze parakrynowej komórki układu immunologicznego, ale dodatkowo zwiększają immunogenność samych komórek GMTV, poprzez modyfikację ich fenotypu (wzrost MHC I i II).

Moller i wsp. analizowali skuteczność GMTV w dwóch badaniach I fazy u 16 chorych z zaawansowanymi postaciami czerniaka. Dziesięciu chorych immunizowali autologicznymi komórkami czerniakowymi transdukowanymi genem dla IL-7, a 6 komórkami transdukowanymi genem dla IL-12 [21, 22]. Chorzy otrzymali w sumie w czterech iniekcjach od  $5 \times 10^6$  do  $3 \times 10^7$  modyfikowanych komórek. W obu badaniach nie zaobserwowano żadnych istotnych odpowiedzi klinicznych (CR, PR). U 4 pacjentów w grupie immunizowanej GMTV z IL-7 zaobserwowano stabilizację choroby, a u 2 tzw. odpowiedź mieszaną. Z kolei w grupie chorych szczepionych GMTV produkującą IL-12 u 3 pacjentów zaobserwowano stabilizację choroby, przy czym 2 chorych żyło po upływie ponad 10 mies. od immunizacji. Autologiczna GMTV modyfikowana retrowirusem z genem dla GM-CSF była testowana w badaniach I fazy prowadzonych przez Soiffer i wsp. [23]. Do badań zostało zakwalifikowanych 31 chorych z rozpoznanymi przerzutami czerniaka, jednak szczepionkę udało się przygotować tylko dla 29. U żadnego pacjenta nie zaobserwowano obiektywnej odpowiedzi klinicznej, pomimo wyraźnej aktywacji układu immunologicznego. W kolejnych badaniach I fazy Soiffer i wsp. ponownie analizowali skuteczność GMTV modyfikowanej genem dla GM-CSF u chorych na czerniaka. Tym razem nośnikiem genowym były rekombinowane adenowirusy [24]. W badaniach udział wzięło 35 chorych z przerzutami czerniaka (dla jednego nie udało się przygotować szczepionki). Zaobserwowano 1 odpowiedź całkowitą, 1 częściową i 1 mieszaną. 10 chorych (29 proc.) pozostawało w obserwacji ponad 36 mies., a u 4 nie można było stwierdzić żadnych oznak choroby. Z kolei w badaniach II fazy Palmer i wsp. analizowali skuteczność autologicznej GMTV modyfikowanej genem dla IL-2 u 12 chorych z czerniakiem [25]. Chorzy otrzymali w sumie  $3 \times 10^7$  komórek GMTV. U 3 pacjentów zaobserwowano stabilizację choroby trwającą od 7 do ponad 15 mies. W badaniach Arienti i wsp. 12 chorych było immunizowanych

allogenicznymi komórkami transdukowanymi genem kodującym IL-2 [26, 27]. Tylko u 3 pacjentów zaobserwowano odpowiedź mieszaną (MR). W kolejnych badaniach ta sama grupa testowała allogeniczną GMTV modyfikowaną genem dla IL-4 [28]. Spośród 12 immunizowanych pacjentów, tylko u 2 zaobserwowano odpowiedź mieszaną. W badaniach I/II fazy grupy Ostanto i wsp. analizowano skuteczność GMTV modyfikowanej genem dla IL-2 [29]. Każdego z 33 chorych immunizowano 3-krotnie GMTV w ilości  $6 \times 10^7$ . U 2 chorych zaobserwowano całkowitą lub częściową regresję zmian podskórnych. U 7 pacjentów nastąpiła stabilizacja choroby, trwająca od 4 do ponad 46 mies.

W Zakładzie Immunologii Nowotworów od 6 stycznia 1995 r. prowadzone są badania kliniczne GMTV modyfikowanej kompleksem genów interleukiny 6 (IL-6) oraz jej agonistycznego rozpuszczalnego receptora (sIL-6R). Podstawowym składnikiem szczepionki są 2 allogeniczne linie komórkowe czerniaka. Komórki przed immunizacją są inaktywowane poprzez naświetlenie promieniami gamma. Szczepionkę podaje się najpierw 8 razy co 2 tyg., później raz w miesiącu, dalej w zależności od odpowiedzi klinicznej coraz rzadziej. Praktycznie pacjenci szczepieni są do końca życia. Przez prawie 8 lat do programu zakwalifikowano ponad 300 chorych. W pierwszym etapie badań byli to chorzy w bardzo zaawansowanym stadium choroby, później w coraz mniej zaawansowanej formie. Obecnie szczepionkę stosujemy głównie jako tzw. leczenie uzupełniające po leczeniu chirurgicznym. Najpierw chirurgicznie usuwa się zmiany przerzutowe, potem immunizuje. Celem takiego postępowania jest maksymalne wydłużenie czasu wolnego od choroby i tym samym długości życia chorych. Kilkuletnie obserwacje wykazały, że leczenie to jest całkowicie bezpieczne i praktycznie obok objawów typowych, takich jak przy podawaniu każdej innej szczepionki, nie ma działań ubocznych.

Dotychczasowe wyniki badań (II faza) wykazały, że ok. 60 proc. chorych na zaawansowanego czerniaka (z mierzalnymi zmianami przerzutowymi) reaguje na szczepionkę. U niektórych chorych dochodzi do całkowitego ustąpienia zmian (CR – 15 proc., u innych do częściowego ich zniknięcia PR – 15 proc., a u części to tzw. stabilizacji choroby to znaczy zahamowania jej postępu – SD – 27 proc.). Ok. 40 proc. chorych wcale nie reaguje na leczenie. Przyczyn tego zjawiska nie znamy. Generalnie podawanie szczepionki wydłuża ludziom życie 2-krotnie, a tym, którzy reagują na leczenie – 3-krotnie. W grupie chorych szczepionych po chirurgicznym usunięciu zmian nowo-

tworowych, okres tzw. wolny od choroby wydłużył się z 7 do 24 mies. Całkowitej długości przeżycia tych chorych nie można jeszcze określić, gdyż większość z nich żyje (okres obserwacji ok. 4 lat).

Od stycznia 2004 r. rozpoczęły będzie nabór chorych do III fazy badania. Będzie to badanie prowadzone na terenie całego kraju, praktycznie w większości głównych ośrodków onkologicznych. Dla potrzeb tego programu budowana jest linia produkcyjna szczepionki, która musi spełniać wymogi Unii Europejskiej, USA i Japonii. Linia ta budowana jest w Instytucie Biotechnologii i Technologii Żywności Akademii Rolniczej w Poznaniu.

## SZCZEPIONKI DNA

Strategia szczepionek DNA opiera się na bezpośrednim wprowadzaniu do organizmu chorego plazmidów, zawierających gen kodujący charakterystyczne dla komórek czerniaka białko (antygen). Po wstrzyknięciu plazmidu dochodzi do produkcji białka, które uruchamia mechanizmy obronne mające na celu jego eliminację. Aktywowane w ten sposób procesy immunologiczne powinny doprowadzić do niszczenia komórek nowotworowych, zawierających na swojej powierzchni określony antygen. W celu zidentyfikowania najlepszej drogi immunizacji nagim DNA Fan i wsp. analizowali efektywność szczepionki DNA podanej 6 różnymi drogami [30]. Wykazali, że iniekcja domięśniowa najefektywniej stymuluje układ immunologiczny, a zastosowanie technologii armatki genowej *gene gun* umożliwia wykorzystanie znacznie mniejszych ilości DNA dla celów skutecznej immunizacji. W badaniach klinicznych I fazy Tagawa i wsp. u 26 chorych w IV stopniu zaawansowania czerniaka analizowali skuteczność dowejłowej iniekcji plazmidu DNA kodującego epitopy antygeny – tyrozynazy. Chorzy otrzymywali w 4 cyklach co 14 dni 96-godzinny wlew dowejłowy, zawierający 200–400  $\mu$ g DNA. Nie zaobserwowano żadnych obiektywnych odpowiedzi klinicznych, jednak pacjenci otrzymujący wysokie dawki DNA przeżywali zdecydowanie dłużej niż oczekiwano. Po średnio 12 mies. obserwacji wciąż żyło 16 chorych. U 11 stwierdzono obecność swoistych dla tyrozynazy limfocytów T CD8+ [31].

## Komórki dendrytyczne

Koncepcja wykorzystania komórek dendrytycznych (DC) jako szczepionki rakowej opiera się na ich kluczowej roli w indukcji antygenowo-swoistej odpowiedzi immunologicznej. DC są profesjonalnymi komórkami, prezentującymi antygen (APC). W warunkach fizjologicznych w formie niedojrzałej przebywają w tkankach obwodowych, gdzie pełnią rolę war-

towników. Pochłaniają i magazynują wewnątrzkomórkowo duże ilości antygenów. W momencie odebrania tzw. sygnału niebezpieczeństwa (uszkodzenie tkanek, miejscowy wzrost stężenia cytotkin, niedotlenienie itp.) DC dojrzewają i przemieszczają się do okolicznych węzłów chłonnych. W węzłach dojrzałe DC prezentują pochłonięte uprzednio antygeny limfocytom T, które w konsekwencji ulegają aktywacji, opuszczają węzeł chłonny i przechodzą do krwiobiegu gotowe do niszczenia każdej komórki, na której powierzchni rozpoznają antygen, który został im zaprezentowany w węzle chłonnym. Opracowanie technologii izolacji i namnażania DC z prekursorów szpikowych, czy z monocytów krwi obwodowej oraz ustalenie warunków ładowania DC antygenami, pozwoliły na rozpoczęcie prób immunoterapii nowotworów z zastosowaniem DC. Podsumowania badań klinicznych z zastosowaniem DC ładowanych antygenem dokonał S. Markowicz w niniejszym numerze *Współczesnej Onkologii*.

W ciągu ostatnich lat, wraz z udoskonaleniem metod genetycznej modyfikacji DC, pojawił się szereg prób immunoterapii nowotworów, w tym czerniaka [32, 33]. Do tej pory rozpoczęto jedno badanie I fazy z genetycznie modyfikowanymi DC u chorych na raka stercza. Wydaje się jednak wielce prawdopodobne, że w ciągu najbliższych kilkunastu miesięcy pojawi się szereg doniesień o próbach klinicznych immunoterapii czerniaka genetycznie modyfikowanymi DC.

W ciągu kilku najbliższych lat zostaną opublikowane wyniki szeregu badań klinicznych III fazy, mających na celu ocenę skuteczności poszczególnych typów szczepionek rakowych. Dotychczas testowane szczepionki przeciwnowotworowe, pomimo zachęcających rezultatów z I i II faz badań, w randomizowanych badaniach III fazy nie wykazały oczekiwanej skuteczności klinicznej. Jest jednak wielce prawdopodobne, że już niedługo swista immunizacja chorych na raka stanie się powszechnie akceptowaną i efektywną metodą leczniczą.

## PIŚMIENNICTWO

- Marchand M, Weynants P, Ranking E, et al. *Tumor regression responses in melanoma patients treated with a peptide encoded by gene MAGE-3*. Int J Cancer 1995; 63: 883-5.
- Jaeger E, Bernard H, Romeo P, et al. *Generation of cytotoxic T-cell response with synthetic melanoma-associated peptides in vivo: Implications for tumor vaccines with melanoma-associated antigens*. Int J Cancer 1996; 66: 162-9.
- Cormier JN, Salgaller ML, Prevette T, et al. *Enhancement of cellular immunity in melanoma patients immunized with a peptide from MART-1/Melan A*. Cancer J Sci AM 1997; 3: 37-44.
- Jaeger E, Gnjatic S, Nagata Y, et al. *Induction of primary NY-ESO-1 immunity CD8+ T lymphocyte and antibody responses in peptide-vaccinated patients with NY-ESO-1+ cancers*. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 12198-202.
- Rosenberg S A, Yang JC, Schwarzenberger DJ, et al. *Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma*. Nat Med 1998; 4: 321-7.
- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, Sondak VK, et al. *High-Dose Interferon Alfa-2b Significantly Prolongs Relapse-Free and Overall Survival Compared With the GM2-KLH/QS-21 Vaccine in Patients With Resected Stage IIB-III Melanoma: Results of Intergroup Trial E1694/S9512/C509801*. J Clin Oncol 2001; 9: 2370-80.
- Berd D, Maguire HC Jr, McCue P, et al. *Treatment of metastatic melanoma with an autologous tumor-cell vaccine: Clinical and immunologic results in 64 patients*. J Clin Oncol 1990; 8: 1858-67.
- Berd D, Kairys J, Dunton C, et al. *Autologous, hapten-modified vaccine as a treatment for human cancers*. Semin Oncol 1998; 25: 646-53.
- Morton DL, Foshag LJ, Hoon DS, et al. *Prolongation of survival in metastatic melanoma after active specific immunotherapy with a new polyvalent melanoma vaccine*. Ann Surg 1992; 216: 463-82.
- Chan AD, Morton DL. *Active immunotherapy with allogeneic tumor cell vaccines. Present status*. Semin Oncol 1998; 25: 611-22.
- Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, Ye W, Morton DL. *Active immunotherapy by reinduction with a polyvalent allogeneic cell vaccine correlates with improved survival in recurrent metastatic melanoma*. Ann Surg Oncol 2002; 9: 486-92.
- Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, Ollila DW, et al. *Prolonged survival after complete resection of disseminated melanoma and active immunotherapy with a therapeutic cancer vaccine*. J Clin Oncol 2002; 23: 4549-54.
- Mitchel MS. *Perspective on allogeneic melanoma lysates in active specific immunotherapy*. Semin Oncol 1998; 25: 623-35.
- Elliott GT, McLeod RA, Perez J, et al. *Interim results of a phase II multicenter clinical trial evaluating the activity of a therapeutic allogeneic melanoma vaccine (theraccine) in the treatment of disseminated malignant melanoma*. Semin Surg Oncol 1993; 9: 264-72.
- Wallack MK, McNally KR, Lethieriotis E, et al. *A Southeastern Cancer Study Group phase I/II trial with vaccinia melanoma oncolysates*. Cancer 1986; 57: 649-55.
- Wallack MK, Sivanandham M, Ditaranto K, et al. *Increased survival of patients treated with a vaccinia melanoma oncolysate vaccine. Second interim analysis of data from a phase III, multi-institutional trial*. Ann Surg 1997; 226: 198-20.
- Wallack MK, Sivanandham M, Balch CM, et al. *Surgical adjuvant active specific immunotherapy for patients with stage III melanoma: The final analysis of data from a phase III, randomized, double-blind, multicenter vaccinia melanoma oncolysate trial*. J Am Coll Surg 1998; 187: 69-77.
- Bystryn JC, Jacobsen S, Harris M. *Preparation and characterization of a polyvalent human melanoma antigen vaccine*. J Biol Response Modif 1986; 5: 211-24.
- Bystryn JC, Oratz R, Roses D, et al. *Relationship between immune response to melanoma vaccine immunization and clinical outcome in stage II malignant melanoma*. Cancer 1992; 69: 1157-64.
- Miller K, Abeles G, Oratz R, et al. *Improved survival of patients with melanoma with an antibody response to immunization to a polyvalent melanoma vaccine*. Cancer 1995; 75: 495-502.
- Moeller P, Sun Y, Dorbric T, et al. *Vaccination with IL-7 gene-modified autologous melanoma cells can enhance the anti-melanoma lytic activity in peripheral blood of patients with a good clinical performance status: A clinical phase I study*. Br J Cancer 1998; 77: 1907-16.
- Sun Y, Jurgovsky K, Moeller P, et al. *Vaccination with IL-12 gene-modified autologous melanoma cells: Preliminary results and a first clinical phase I study*. Gene Ther 1998; 5: 481-90.
- Soiffer R, Lynch T, Mihm M, Jung K, et al. *Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 13141-6*.
- Soiffer R, Holi FS, Haluska F, Jung K, et al. *Vaccination with irradiated, autologous melanoma cells engineered to secrete granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by adenoviral-mediated gene transfer augments antitumor immunity in patients with metastatic melanoma*. J Clin Oncol 2003; 21: 3343-50.
- Palmer K, Moore J, Everard M, et al. *Gene therapy with autologous, interleukin 2-secreting tumor cells in patients with malignant melanoma*. Hum Gene Ther 1999; 10: 1261-8.
- Arienti F, Sule-Suso J, Belli F, et al. *Limited antitumor T cell response in melanoma patients vaccinated with interleukin-2 gene-transduced allogeneic melanoma cells*. Hum Gene Ther 1996; 7: 1955-63.
- Belli F, Arienti F, Sule-Suso J, et al. *Active immunization of metastatic melanoma patients with interleukin-2-transduced allogeneic melanoma cells. Evaluation of efficacy and tolerability*. Cancer Immunol Immunother 1997; 44: 197-203.
- Arienti F, Belli F, Napolitano F, et al. *Vaccination of melanoma patients with interleukin4 gene-transduced allogeneic melanoma cells*. Hum Gene Ther 1999; 10: 2907-16.
- Ostano S, Schiphorst PP, Welji NI, et al. *Vaccination of melanoma patients with an allogeneic, genetically modified interleukin 2-producing melanoma cell line*. Hum Gene Ther 2000; 11: 739-50.
- Fyran EF, Webster RG, Fuller DH, et al. *DNA vaccines: Protective immunizations by parental, mucosal, and gene-gun inoculations*. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 11478-82.
- Tagawa ST, Lee P, Snively J, Boswell W, et al. *Phase I study of intranodal delivery of a plasmid DNA vaccine for patients with stage IV melanoma*. Cancer 2003; 98: 144-54.
- Wysocki PJ, Grabarczyk P, Mackiewicz-Wysocka M, Kowalczyk DW, Mackiewicz A. *Genetycznie modyfikowane komórki dendrytyczne w terapii nowotworów*. Współczesna Onkologia 2002; 6: 637-42.
- Wysocki PJ, Grabarczyk P, Mackiewicz-Wysocka M, Kowalczyk DW, Mackiewicz A. *Genetically modified dendritic cells – a new, promising cancer treatment strategy? Exp. Opin Biol Ther 2002; 8: 835-45*.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Piotr Wysocki**  
Zakład Immunologii Nowotworów  
Akademia Medyczna w Poznaniu  
Wielkopolskie Centrum Onkologii  
ul. Garbary 15  
61-866 Poznań