

Vaccination mot cancer snart en behandlingsmöjlighet

B-cellstumörer, koloncancer och melanom kan lämpa sig för denna terapi

En snabb utveckling av tumörvacciner för kliniskt bruk är att vänta, och principerna för hur denna bör drivas börjar skönjas. Trots brist på optimala förutsättningar för vaccination har en del intressanta kliniska resultat redan noterats.

Lämpliga diagnoser för vaccination förefaller vara bl a B-cellstumörer, koloncancer och melanom.

Vaccination mot infektionssjukdomar är en av de mest effektiva metoderna att förebygga morbiditet och mortalitet. Tumörvaccination har sedan lång tid intresserat och stimulerat såväl forskare som kliniker. Redan 1777 vaccinerade dr Nooth, chefkirurg hos hertigen av Kent, sig själv med tumörceller från avlidna patienter. Detsamma gjorde 1808 dr Alibert, Ludvig XVIII:s livmedikus, liksom Gerhard Domagk, Nobelpristagare för upptäckten av sulfonamider.

De kliniska resultaten vid tumörvaccinering har hittills varit nedslående. De senaste decenniernas framsteg inom tumörimmunologi – bl a karakterisering av tumörantigener, kunskap om hur antigener presenteras för individens immunsystem, hur T-celler kan döda tumörceller samt utveckling av biotekniker för produktion av biologiska preparat (t ex vaccin och cytokiner) – har emellertid skapat förutsättningar för ra-

tionell utveckling av tumörvaccinering av människa.

En utförlig redogörelse för förutsättningarna för tumörvaccinering, av Rolf Kiessling och Klas Kärre, publicerades i Läkartidningen 17/97. Vi vill här fokusera på en del kliniska resultat.

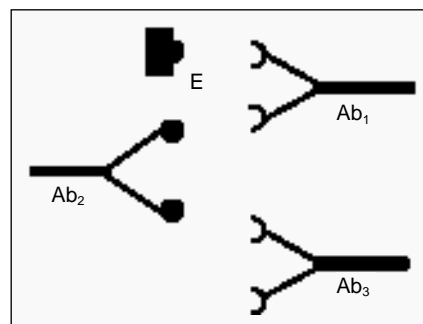
Förutsättningar för tumörvaccination

Ett flertal tumörantigener har identifierats såsom lämpliga att använda vid vaccination. Tillgången på lämpliga antigener utgör idag inte den begränsande faktorn. Antigenet kan bestå av hela tumörceller. I dessa fall behöver man inte identifiera antigenet/antigenerna, utan hela repertoaren av tumörantigener som uttrycks av tumörcellen utnyttjas. Från praktisk synpunkt kommer detta tillvägagångssätt förmodligen inte att bli allmänt tillämpligt på grund av omständlig procedur, ojämn kvalitet och dålig reproducerbarhet. Det blir därför sannolikt definierade antigener som kommer att nå bred användning.

Exempel på tumörantigener är onkofetala antigener (t ex CEA, CO17-1A), vävnadsspecifika antigener (tyrosinaser, gp100), för olika tumörtyper gemensamma antigener (MAGE-1, MAGE-3), muterade antigener (β -catenin, CDK4), onkoproteiner (HER-2/neu, ras, p53), virala proteiner (hepatit B, HPV, EBV), muciner (MUC-1), idiotypa immunglobuliner (B-cellstumörer) samt anti-idiotypa antikroppar.

Det förs en livlig debatt om vad som är den bästa och mest lämpliga vaccinpreparationen. Det är ej sannolikt att vare sig peptider tillsammans med adjuvans, lipoproteiner eller peptider inkuberade med dendritiska celler kommer att bli de mest effektiva, säkra och generellt använda cancervaccinerna. Sådana vacciner är begränsade dels av patientens HLA-typ (humant leukocytag antigen), dels av den snäva specificiteten på antigenet (en kort peptid har bara en specificitet), och/eller är alltför komplikerade att producera.

Det är därför mera troligt att DNA-, virus- eller proteinbaserade vacciner, vilka kodar för/uttrycker ett flertal tu-



Figur 1. Schematisk presentation av det idiotypa nätverket. Mot en antikropp (Ab₁) som känner igen en epitop på ett antigen (tumörantigen, E) finns även en antikropp riktad som känner igen variabla regioner (idiotyper) på Ab₁. Denna antikropp benämns anti-idiotyp (Ab₂) och har komplementära strukturer med E. Ab₂ är en spegelbild av E och benämns också »internal image of the antigen». Ytterligare steg i det idiotypa nätverket inkluderar bildning av anti-anti-idiotypa antikroppar (Ab₃) med bindningsspecificitet liknande den hos Ab₁.

mörepitoper, kommer att bli de mest användbara [1].

Anti-idiotypa antikroppar

En speciell typ av cancervaccin utgörs av s k anti-idiotypa antikroppar. Den idiotypa nätverksteorin, formulerad av Nils Jerne, postulerar att immunsystemet består av ett nätverk av idiotyper och anti-idiotyper, vilka samverkar för att upprätthålla balans i immunsystemet. Mot en antikropp (Ab₁) som känner igen ett tumörantigen finns också riktad en antikropp med komplementär struktur till antigenet, en s k anti-idiotyp antikropp (Ab₂). Ab₂ sägs uttrycka en intern avbild av antigenet, dvs Ab₂ har en delad epitop med det nominella tumörantigenet (Figur 1).

Användning av anti-idiotyper som cancervaccin innebär en del både praktiska och teoretiska fördelar. Ett stort antal tumörantigener har definierats med monoklonala antikroppar (Ab₁). Ab₂ kan enkelt framställas genom att immunisera djur med Ab₁ och därefter producera monoklonala Ab₂. Ab₂ kan användas som antigen för immunisering utan att man behöver ha detaljkunskap om hur tumörantigenet är uppbyggt. Produktion av Ab₂ är enkel, bil-

Författare

HÅKAN MELLSTEDT

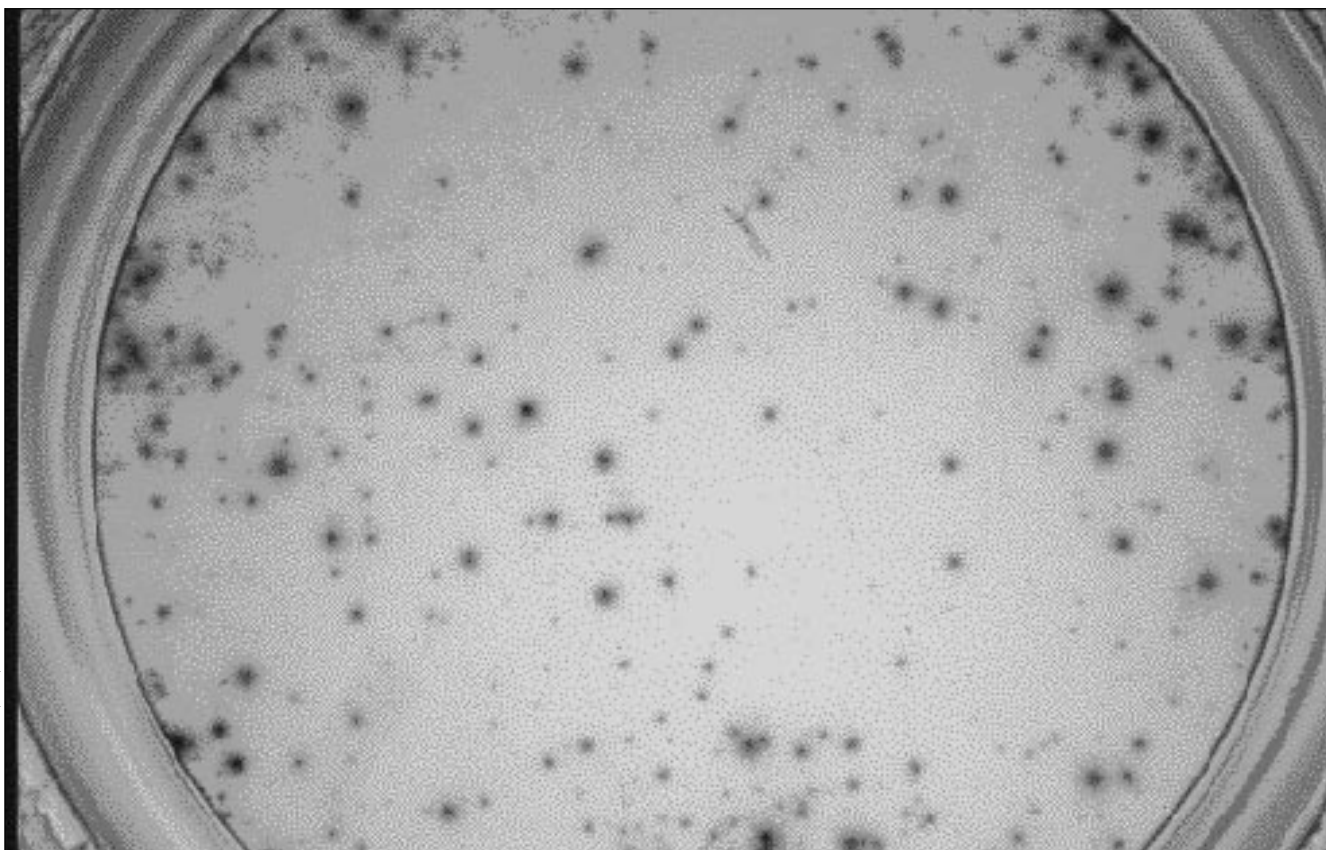
professor i experimentell onkologi, Uppsala universitet; överläkare, Akademiska sjukhuset, Uppsala

JAN FAGERBERG

med dr, Karolinska institutet; specialistläkare, Radiumhemmet, Stockholm

ANDERS ÖSTERBERG

docent, Karolinska institutet; biträdande överläkare, Radiumhemmet, Stockholm.



lig och resulterar i en kemiskt väl definerad produkt. Idén att använda anti-idiotyper som surrogat för tumörantigener lanserades i början på 1980-talet [2].

Vad händer vid vaccinering?

Det första som skall hända vid vaccinering är att tumörantigenet presenteras för immunsystemet. Antigenpresenterande celler (APC; dendritiska celler, monocyter, makrofager) tar upp, bryter ned och presenterar tumörantigenet på sin cellyta. För att detta skall ske måste APC aktiveras, eftersom vilande APC är dåliga på att presentera antigen. Därefter skall de vandra till lokala lymfkörtlar för att initiera immunsvaret. Aktivering av APC kan åstadkommas t ex genom lokal administrering av små mängder granulocyt-makrofagkolonistimulerande faktor (GM-CSF) [3]. Det finns också flera kemiska adjuvans som har liknande effekter, exempelvis QS-21 och DETOX.

Det krävs även närvaro av andra cytokiner för att åstadkomma ett optimalt T-cellssvar. Det är förmodligen viktigt att framkalla ett typ I T-cellssvar, såväl CD4 Th₁- som CD8₁-celler. Sådana celler kännetecknas av produktion av tumörhämmande cytokiner såsom γ -interferon, interleukin (IL)-2 och tumörnekrosfaktor(TNF)- α (Figur 2). CD4 Th₁-celler är nödvändiga för induktion av klassiska cytolytiska CD8 T-celler

(CTL) och kan själva också vara cytotoxiska. IL-12 och IL-2 befrämjar utveckling av ett sådant svar och kan därmed också vara av värde. Inte bara T-celler utan förmodligen även cytotoxiska antikroppar kan ha betydelse för tumörcellsdestruktion.

Det är sannolikt mest fördelaktigt att vaccinera i den adjuvanta situationen eller mycket tidigt vid metastaserande sjukdom då immunsystemet är väl bevarat (Figur 3). Det skall påpekas att vaccination hitintills huvudsakligen utförts vid avancerad sjukdom och i nära anslutning till kemoterapi och/eller strålbehandling, då ju immunsystemet fungerar dåligt. Man kan då inte förvänta sig påtagliga effekter på immunsystemet; framför allt skall man inte hoppas på några kliniska effekter.

Främmande proteinantigener som t ex mikrobiella antigener är oftast starka högavida antigener, vilka inducerar en stark och varaktig immunitet. Tumörantigener, med undantag av virala antigener, är »själva»-antigener och lågavida. För att inducera immunologiskt svar och bryta tolerans mot lågavida antigener fordras förmodligen upprepade immuniseringar under lång tid [4].

Fyra krav

Sammanfattningsvis bör följande fordringar vara uppfyllda vid tumörvaccinering:

1. Liten tumörvolym och ett väl fungerande immunsystem.

Figur 2. Vid vaccinering av cancerpatienter är det mycket angeläget att enkelt kunna följa utvecklingen, kvalitativt och kvantitativt, av tumörantigen-specifika T-lymfocyter i blod. En metod som förefaller fylla ett sådant ändamål är Elispot (enzym-linked-immuno spot), med vilken teknik det går att kvantifiera T-lymfocyter som specifikt reagerar t ex med ett tumörantigen. Stimuleras blod-T-lymfocyter in vitro med antigenet syntetiserar de antigenigenkännande T-cellerna cytokiner: t ex γ -IFN, IL-2 eller TNF- α . Detta kan mätas med immunologisk färgning. En cell blir då en prick (spot).

Bilden visar T-celler i blod som syntetiserat γ -IFN efter stimulering med mitogen. Cellerna räknas i mikroskop eller kan nu också kvantifieras med automatisk bildanalys. På basen av cytokinmönstret kan funktionella egenskaper förutsägas. Denna teknologi kommer att bli till stor hjälp vid utveckling av tumörvaccinationsstrategier.

ANNONS

2. Optimal preparation av lämpligt tumörantigen.

3. Tillägg av relevanta cytokiner.

4. Upprepade immuniseringar under lång tid.

Trots att dessa förutsättningar sällan samtliga varit uppfyllda har ändå uppmuntrande resultat erhållits.

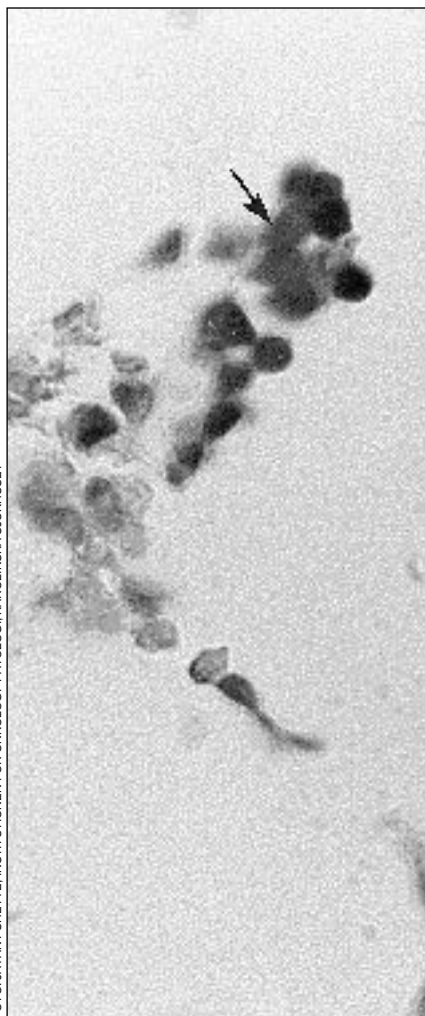
Kliniska resultat

Malignt melanom. De flesta vaccinationsstudier hittills har genomförts vid melanom. Olika antigena preparationer har använts. Morton och medarbetare [5] vaccinerade med melanomcellslinjer. Vid metastaserande sjukdom sågs en svarsfrekvens på 23 procent (komplett remission, CR, plus partiell remission, PR). En signifikant förlängd överlevnad noterades för stadium III- och IV-patienter jämfört med ej randomiserade samtida kontroller. Berd och medarbetare använde sig av autologa melanomceller. Tumörregress (CR + PR) noterades hos ca 15 procent av patienterna, jämte en signifikant förlängd sjukdomsfri överlevnad i stadium III jämfört med samtida ej randomiserade kontroller [6]. Livingston och medarbetare, som använde sig av isolerade tumörderivade gangliosider, kunde notera såväl längre sjukdomsfri som längre total överlevnad för de patienter som efter vaccinationen uppvisade ett tumörspecifikt antikroppssvar än för patienter som ej utvecklade immunitet [7].

Vid melanom testas också peptidbaserade (9–12 aminosyralänga) vaccin. Trots att optimala immuniseringsscheman ej använts kunde Thierry Boon och medarbetare notera fem remissioner (CR eller PR) hos 21 patienter vid vaccinering med MAGE-3-peptid [pers medd 1997]. Intressant var att tumörregress inte noterades i anslutning till vaccinationen, utan det kunde dröja upp till flera månader efter avslutad immunisering. Ett polyvalent vaccin – bestående av peptider från de melanomassocierade antigenerna Melan A/MART-1, tyrosinas och gp100 – användes ensamt för immunisering av sex patienter med metastaserande sjukdom. Ingen tumörregress noterades. Hos tre av patienterna fortsattes immuniseringen med tillägg av GM-CSF. Hos alla dessa tre patienter noterades nu tumörregress. Två uppvisade en partiell remission, en erhöll komplett remission [8].

I en nyligen redovisad studie hade 16 patienter med melanom, stadium IV, immuniserats med autologa dendritiska celler inkuberade med en »cocktail» av melanompeptider. Två patienter gick i komplett remission, tre erhöll partiell remission. Inga anmärkningsvärda biverkningar rapporterades [9].

Anti-idiotypa antikroppar har också använts vid melanom. 73 patienter med



Figur 3. Tumörvaccinering kommer sannolikt bli mest effektiv vid mikrometastatisk sjukdom. Bilden visar en grupp av mikrometastatiska celler (pilen) (cytokeratinpositiva epiteliala celler) (immuncytokemisk färgning) i benmärg från en patient med koloncancer Dukes' stadium C, dvs en patient med makroskopiskt radikalt opererad cancer.

metastaserande sjukdom har vaccinerats med olika anti-idiotypa antikropppar. Åtta av dessa patienter uppvisade tumörregress. I en av studierna sågs en signifikant förlängd överlevnad oaktat tumörregress för de patienter som utvecklade specifika antitumörantikroppar jämfört med dem som inte utvecklade någon immunitet [10].

Nyligen rapporterades om den förste patienten som vaccinerats med sina egna melanomceller transducerade med den humana GM-CSF-genen, med målsättning att få en lokal hög koncentration av GM-CSF för att därigenom förstärka immunitetsinduktion mot de tumörantigen som den aktuella tumörcellen uttryckte. En temporär regress av metastaserna kunde noteras [11].

I en större studie från Nederländerna redovisades preliminära resultat från 28

patienter med progredierande stadium IV-melanom som vaccinerats med samma metod. Tio av dessa patienter uppvisade en stabilisering av sjukdomen på mer än sex månader [12].

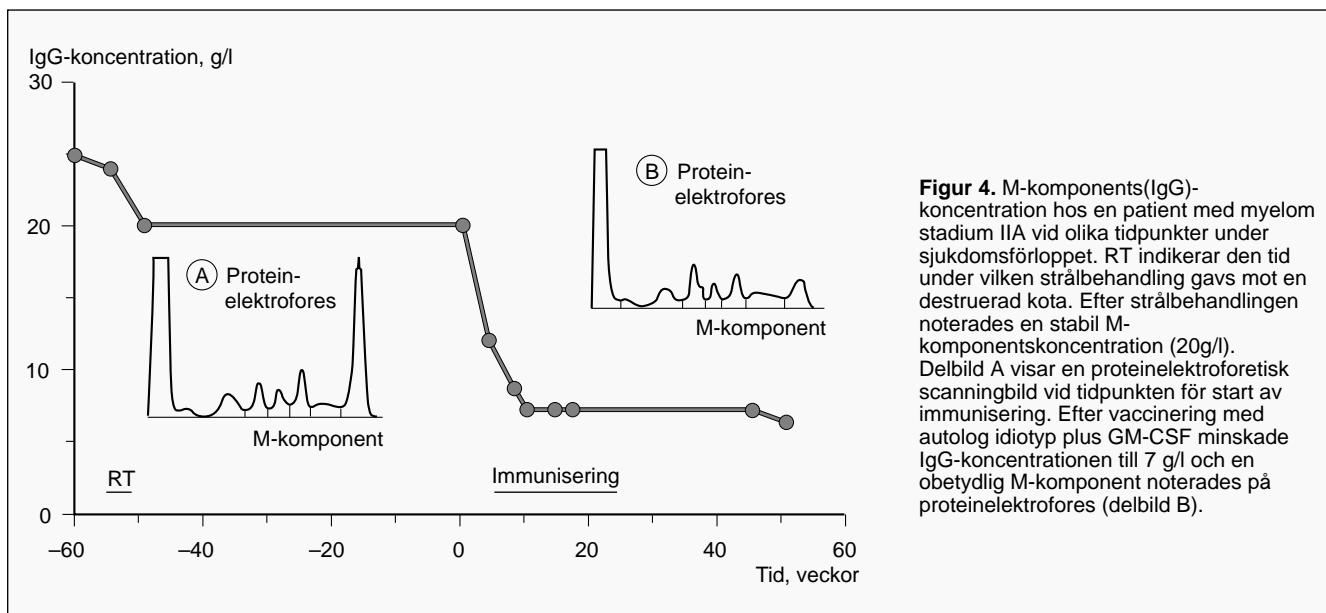
Kolorektal cancer förefaller också vara en lämplig tumör för vaccination. I en icke-randomiserad studie omfattande Dukes' stadium B och C immuniserades patienterna med egna tumörceller blandade med Newcastle disease-virus (NDV). Tvåårsöverlevnaden för samtliga vaccinerade patienter (n = 48) var 98 procent jämfört med 74 procent för matchade historiska kontroller (n = 661) [13].

Hagmüller och medarbetare rapporterade med samma metod en treårsöverlevnad på 88 procent för patienter med Dukes' stadium B och C (n = 91) jämfört med 56 procent för historiska kontroller vid samma klinik.

I en prospektiv randomiserad studie immuniserades koloncancerpatienter i Dukes' stadium B₂–C₃ med egna tumörceller blandade med BCG (Bacille Calmette-Guérin). Efter en medianuppföljningstid på 93 månader sågs såväl en signifikant förlängd totalöverlevnad (P = 0,03) som en sjukdomsfri överlevnad (P = 0,04) för vaccinerade (n = 24) jämfört med icke-vaccinerade patienter (n = 23) [14].

En första större interimanalys av en nederländsk studie omfattande 254 patienter med koloncancer stadium B₂, B₃ och C presenterades nyligen. Patienterna randomiserades till vaccinering med autologa tumörceller och BCG eller enbart uppföljning. Under uppföljningsperioden (tolv år) hade kontrollgruppen i hela materialet en recidivfrekvens på 28 procent, mot 16 procent för vaccinationsgruppen (P < 0,05). I Dukes' stadium B var motsvarande siffror 23 respektive 9 procent (P < 0,05). I hela materialet sågs också en reduktion av antalet dödsfall från 25 procent till 17 procent (P = 0,08), för Dukes' B-patienter från 25 procent till 13 procent (P = 0,08) till förmån för vaccinationsgruppen [15].

Vid kolorektal cancer har också anti-idiotypa antikroppar använts för immunisering. Tumörregress har noterats hos enstaka patienter. Patienter med progredierande metastaserande kolorektal cancer immuniserades i en fas IB-studie med en Ab₂, som är en spegelbild av CEA. Ingen tumörregress noterades. Medianöverlevnaden från start av immunisering var 11,3 månader; ju kraftigare immunitet, desto bättre överlevnad [16]. Fynden är intressanta och överensstämmer med iakttagelserna vid melanom. De skulle kunna tolkas som om en tumörspecifik immunitet kan bromsa upp sjukdomsprocessen utan att



Figur 4. M-komponents (IgG)-koncentration hos en patient med myelom stadium IIA vid olika tidpunkter under sjukdomsförloppet. RT indikerar den tid under vilken strålbehandling gavs mot en destruerad kota. Efter strålbehandlingen noterades en stabil M-komponentskoncentration (20g/l). Delbild A visar en proteinelektroforetisk scanningsbild vid tidpunkten för start av immunisering. Efter vaccinerings med autolog idiotyp plus GM-CSF minskade IgG-koncentrationen till 7 g/l och en obetydlig M-komponent noterades på proteinelektrofores (delbild B).

nödvändigtvis åstadkomma tumörregress.

B-cellstumörer som non-Hodgkin-lymfom och multipelt myelom är unika såtillvida att den individuella tumörklo-nen uttrycker ett specifikt antigen, det membranbundna idiotypa monoklonala immunglobulinet, vilket också kan finnas i serum (M-komponent).

Immunisering i möss med autologt monoklonalt immunglobulin (M-komponent) framkallade resistens mot efterföljande inokulation med tumör B-celler. Bl a dessa resultat ligger till grund för pågående studier av tumörderiverat idiotyp immunglobulin som terapeutiskt vaccin vid non-Hodgkin-lymfom och myelom. Nio patienter med non-Hodgkin-lymfom med minimal sjukdom eller som var i komplett remission efter kemoterapi immuniserades av Kwak och medarbetare med autologt idiotyp immunglobulin. Hos två patienter med mätbar sjukdom noterades komplett regress av tumören. I en utvidgad studie kunde man visa att specifik tumörimmunitet inducerades mer frekvent hos patienter som var i komplett remission (71 procent) än hos dem som hade kvarvarande sjukdom (25 procent). I en annan studie vaccinerades 41 patienter med idiotyp immunglobulin från den egna tumören. Den sjukdomsfria överlevnaden var 7,9 år för dem som utvecklade en tumörspecifik immunitet jämfört med endast 1,3 år för övriga ($P = 0,0001$). Medianöverlevnadstiden i den första gruppen hade vid rapportens skrivande ännu ej uppnåtts; den var sju år för de patienter som inte byggde upp en tumörimmunitet ($P = 0,04$) [17].

Fem myelompatienter har av oss tidigare immuniserats med idiotyp im-

munglobulin ensamt. Hos tre av dem noterades ett övergående specifikt T-cellssvar. Inga kliniska effekter sågs. Som ovan påpekats är GM-CSF ett viktigt adjuvans vid immunisering [3].

Ytterligare fem myelompatienter har därefter immuniserats med autologt idiotyp immunglobulin (M-komponent framrenad från serum) och GM-CSF. Alla patienterna utvecklade ett specifikt T-cellssvar. Hos en av patienterna noterades en markant tumörregress (65 procents reduktion av M-komponenten) enbart som följd av immuniseringen (Figur 4) [18].

En mycket arbetskrävande metod har utvecklats av Levy och medarbetare vid Stanforduniversitetet. Autologa DC-celler isoleras från perifert blod och

inkuberas med det autologa idiotypa immunglobulinet [19]. Sådana celler, »laddade» med autolog idiotyp, har därefter givits tillbaka till fyra patienter med non-Hodgkin-lymfom. Samtliga utvecklade en T-cellsimmunitet. Två patienter uppvisade komplett remission, en patient partiell tumörregress.

Uppskattningsvis pågår ca 75 kliniska tumörvaccinationsstudier världen över. Den primära målsättningen för majoriteten av dessa försök är ännu bara att studera den inducerade antitumör-immuniteten. Som påpekats är det enkelt att producera själva vaccinet. Många svårigheter kommer emellertid att uppstå, vilka förmodligen kan lösas endast genom väl genomförda försök på människor.

Liten terminologi

Adjuvans är ett ämne som ges tillsammans med ett antigen för att stärka individens immunreaktion mot antigenet.

Cytokiner är små äggviteämnen som produceras av t ex hematopoietiska celler, fibroblaster, endotelceller, stromaceller etc. De är av essentiell betydelse bl a för funktionen hos hematopoietiska celler och celler från lymfoida organ. De flesta cytokiner har pleiotrofa effekter.

Dendritiska celler (fingerlika celler) finns lokaliserade huvudsakligen till kroppens perifera organ, bl a hud. Den väsentligaste funktionen är att ta hand om antigener, presentera dem för kroppens immunsystem och starta en immunreaktion.

Mindre än 0,5 procent av blodets vita blodkroppar utgörs av dendritiska celler.

En immunglobulinmolekyl är uppbyggd av variabla och konstanta regioner. Inom den variabla regionen finns strukturer som bestämmer immunglobulinmolekylens specifika antigenbindande förmåga. Dessa regioner benämns idiotypa regioner.

T-lymfocyter kan förenklat indelas i typ I- och typ II-celler av såväl CD4(hjälpar)- som CD8(cytotoxisk/suppressor)-fenotyp. De olika populationerna har skilda funktioner och kan bl a särskiljas med hjälp av de cytokiner som de producerar. CD4 typ I-celler producerar γ -interferon och IL-2, och är viktiga för att initiera ett immunsvär, bl a bildning av klassiska cytotoxiska T-celler, som är CD8 typ I-celler och producerar γ -interferon. CD4 typ I-celler kan också vara cytotoxiska. Cytotoxiska T-celler karakteriseras också av TNF- α -produktion.

Ett problem kommer att bli att framkalla en varaktig T-cellsimmunitet. Ett annat problem är att även om rätt immunitet framkallas kommer dödarcellerna inte alltid att kunna binda till tumörcellerna och utlösa den cytotoxiska attacken, då en del tumörceller saknar nödvändiga strukturer härför (t ex MHC-strukturer [major histocompatibility] och B7-molekyler). Anergiska T-celler är förmodligen ett mindre problem om man vaccinerar i den adjuvanta situationen. En immunologisk reaktion kan också framkallas som hämmar effekten av de tumördödande T-lymfocyterna.

Man har också spekulerat i frågan hurvida inducerad cellulär immunitet skulle kunna stimulera tumörtillväxt. Tumörcellspopulationen är heterogen, och varianter som kan undgå attack av dödar-T-celler finns eller kommer att uppstå. Detta problem kan eventuellt kringgås genom att man använder polyvalenta tumörvacciner, som framkallar immunitet mot flera antigena strukturer. Eftersom flertalet tumörantigener är antigener som också kan finnas på normala celler finns risk för autoimmunitet. Hittills har detta inte varit något problem, men kommer säkert att ses när ett större antal patienter vaccinerats.

Vaccination efter tumörreduktion ett realistiskt mål

Immunologisk forskning har försett oss med en grund för att rationellt kunna utveckla cancertvaccin. Intressanta kliniska resultat har redovisats, trots att optimala vaccinationsförhållanden inte föreläggat. Ett stort antal forskningsinstitutioner och farmaceutiska företag är involverade i utvecklingen av cancertvaccin. En kvalificerad gissning är att vi har cancertvaccin i kliniskt bruk inom tio till femton år.

Tumörvaccination kommer att användas främst efter tumörreducerande terapi, där återfallsrisken är stor såväl vid solida som vid hematologiska maligniteter. Högriskgrupper för tumörutveckling kan också bli aktuella för vaccination – som t ex herpesviruspositiva cervixdysplasier, patientgrupper i endemiska zoner med hepatit B, vid hereditär kolonpolypos etc. Vaccination är billig och icke-toxisk.

I Uppsala–Stockholmsregionen pågår för närvarande ett flertal vaccinationsförsök och fler är under planering. Vid myelom och kronisk lymfatisk leukemi skall vaccinationsprinciper utvecklas för autologt idiotypiskt immunoglobulin. Vid kolorektal cancer pågår försök med tumörantigenerna CEA och CO17-1A, använda som rekombinanta proteiner eller uttryckta i poxvirus samt anti-idiotypa antikroppar [20]. Vid melanom används peptider från melanomassocierade antigener.

Referenser

- Melief CJM, Offringa R, Toes REM, Kast WM. Peptide-based cancer vaccines. *Curr Opin Immunol* 1996; 8: 651-7.
- Nisonoff A, Lamoyi E. Hypothesis. Implication of the presence of an internal image of the antigen in anti-idiotypic antibodies: possible application to vaccine production. *Clin Immunol Immunopathol* 1981; 21: 397-406.
- Fagerberg J, Samanci A, Yi Q, Strigård K, Rudén U, Wahren B et al. Recombinant carcinoembryonic antigen and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for active immunization of colorectal carcinoma patients. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol* 1996; 19: 461 (abstract).
- Fairchild PJ, Wraith DC. Lowering the tone: mechanisms of immunodominance among epitopes with low affinity for MHC. *Immunol Today* 1996; 17: 80-5.
- Morton DL, Hoon DS, Nizze JA, Foshag LJ, Famatiga E, Wanek LA et al. Polyvalent melanoma vaccine improves survival of patients with metastatic melanoma. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 690: 120-34.
- Mastrangelo MJ, Maguire HC Jr, Sato T, Nathan FE, Berd D. Active specific immunization in the treatment of patients with melanoma. *Semin Oncol* 1996; 23: 773-81.
- Livingston PO, Wong GYC, Adluri S, Tao Y, Padavan M, Parente R et al. Improved survival in stage III melanoma patients with GM2 antibodies: A randomized trial of adjuvant vaccination with GM2 ganglioside. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1036-44.
- Jäger E, Ringhoffer M, Dienes HP, Arand M, Karbach J, Häger D et al. Granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor enhances immune responses to melanoma-associated peptides in vivo. *Int J Cancer* 1996; 67: 54-62.
- Schadendorf D, Alijagic S, Gilliet M, Grabbe S, Sun YS, Dummer P et al. Immunization of melanoma patients with peptide-pulsed dendritic cells. Abstract. ECCO 9, Hamburg, 14-18 September, 1997. No 372: S86.
- Mittelman A, Chen ZJ, Yang H, Wong GY, Ferrone S. Human high molecular weight melanoma-associated antigen (HMW-MAA) mimicry by mouse anti-idiotypic monoclonal antibody MK2-23: Induction of humoral anti-HMW-MAA immunity and prolongation of survival in patients with stage IV melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 466-70.
- Ellem KAO, O'Rourke MGE, Johnson GR, Parry G, Misko IS, Schmidt CW et al. A case report: Immune responses and clinical course of the first human use of granulocyte/macrophage-colony-stimulating-factor-transduced autologous melanoma cells for immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 1997; 44: 10-20.
- Rankin EM, Gallee M, Kremers B, Clift S, Spits H. Vaccination with GM-CSF transduced melanoma cells: A promising treatment. Abstract. ECCO 9, Hamburg, 14-18 September, 1997. No 600: S135.
- Ockert D, Schirmacher V, Beck N, Stoelben E, Ahlert T, Flechtenmacher J et al. Newcastle disease virus-infected intact autologous tumor cell vaccine for adjuvant active specific immunotherapy of resected colorectal carcinoma. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 21-8.
- Hoover HC Jr, Brandhorst JS, Peters LC, Surdyke MG, Takeshita Y, Madariaga J et al. Adjuvant active specific immunotherapy for human colorectal cancer: 6.5-year median follow-up of a phase III prospectively randomized trial. *J Clin Oncol* 1993; 11: 390-9.
- Vermorken JB, Claessen A, Gall H, van Holten A, van Tinteren H, Meijer S et al. Randomized phase III trial of active specific immunotherapy (ASI) versus control in patients with Dukes' B2, B3 och C colon cancer. Abstract. ECCO 9, Hamburg, 14-18 September, 1997. No 722: S162.
- Foon KA, John WJ, Chakraborty M, Sherratt A, Garrison J, Flett M et al. Clinical and immune responses in advanced colorectal cancer patients treated with anti-idiotypic monoclonal antibody vaccine that mimics the carcinoembryonic antigen. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 1267-76.
- Hsu FJ, Caspar CB, Czerwinski D, Kwak LW, Liles TM, Syrengelas A et al. Tumor-specific idiotype vaccines in the treatment of patients with B-cell lymphoma – long-term results of a clinical trial. *Blood* 1997; 89: 3129-35.
- Österborg A, Yi Q, Henriksson L, Fagerberg J, Bergenbrant S, Jeddi-Tehrani M et al. Idiotype immunization combined with GM-CSF in myeloma patients induced type I, MHC-restricted, CD8 and CD4 specific T cell responses. *Blood* 1998; 91. Under publ.
- Hsu FJ, Benike C, Fagnoni F, Liles TN, Czerwinski D, Taidi B et al. Vaccination of patients with B-cell lymphoma using autologous antigen-pulsed dendritic cells. *Nature Med* 1996; 2: 52-8.
- Fagerberg J, Steinitz M, Wigzell H, Askelöf P, Mellstedt H. Human anti-idiotypic antibodies induced a humoral and cellular immune response against a colorectal carcinoma-associated antigen in patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 4773-7.

Summary

Cancer vaccination soon to be a treatment option; B-cell malignancies, colorectal cancer and melanoma susceptible to such treatment

Håkan Mellstedt

Läkartidningen 1998; 1405-10

The theoretical basis of cancer vaccination having been well established during the past two decades, the translation of this knowledge into clinically applicable immunisation procedures is now an urgent need. Numerous antigenic preparations are available that are capable of inducing specific anti-tumour immunity which can be augmented by appropriate cytokines. Promising tumour vaccination results have been obtained in B-cell malignancies, colorectal carcinoma, and melanoma; tumour regression has been noted in myeloma, non-Hodgkin lymphoma, colorectal carcinoma, and melanoma patients, and significantly prolonged disease-free survival in non-Hodgkin lymphoma and colorectal carcinoma patients. The presence of only minimal residual disease would seem to be a clinical prerequisite for tumour vaccination.

Correspondence: Professor Håkan Mellstedt, Dept of Experimental Oncology, Akademiska sjukhuset, S-751 85 Uppsala.