

# Interferon-alfa kan förbättra prognosen vid högriskmelanom

## Kombination kirurgi, cytostatika och naturligt IFN- $\alpha$ dubblade överlevnadsfrekvens



**ÖRJAN STRANNEGÅRD**, professor emeritus orjan.strannegard@microbio.gu.se

**FREDRIK B THORÉN**, med dr; båda avdelningen för klinisk virologi, institutionen för biomedicin, Sahlgrenska akademien, Göte-

borgs universitet fredrik.thoren@microbio.gu.se

**ERIK LUNDGREN**, professor, institutionen för molekylärbioologi, Umeå universitet erik.lundgren@molbiol.umu.se

Incidensen av malignt melanom är hög i Sverige, för närvarande omkring 2 000 nya fall per år. Resektion av primärtumören är den mest effektiva behandlingen och botar sjukdomen i många fall, särskilt vid ytliga melanom men även vid djupare växande melanom (stadium 2b). Vid lokal eller regional lymfkörtelmetastaser (stadium 3) är prognosen dålig, och endast en mindre andel av patienterna kan botas av kirurgi inkluderande radikal resection av lokala lymfkörtlar. Om fjärrmetastaser påvisas (stadium 4) är prognosen för långtidsöverlevnad utomordentligt dålig med medianöverlevnadstid på cirka 1 år och få långtidsöverlevande patienter.

Behandling av melanom med cytostatika är som regel inte effektiv, varken vid avancerat melanom eller i tidigare stadier. Inga påtagligt gynnsamma effekter har heller kunnat påvisas med olika former av immunterapi, t ex interleukin 2 (IL-2) eller interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) vid avancerat melanom. En metaanalys av ett stort antal studier har dock påvisat att behandling med rekombinant IFN- $\alpha$  ger statistiskt säkerställd ( $P=0,000003$ ) fördröjning av tiden till uppträdande av metastaser om rekombinant IFN- $\alpha$  ges som adjuvansbehandling efter resection av primärtumör [1, 2].

Denna antitumöreffekt har emellertid vid långtidsuppföljning inte avspeglats i någon säkerställd minskning av mortalitet, trots att initiala studier med användning av höga doser av rekombinant IFN- $\alpha$ 2b antydde att en sådan effekt skulle kunna åstadkommas [3].

I det följande redogörs för dels nya forskningsresultat som skulle kunna bidra till förståelsen av verkningsmekanismer för antitumöreffekten av IFN- $\alpha$ , dels en klinisk prövning av en ny typ av adjuvansbehandling som tycks kunna förbättra långtidsöverlevnaden vid melanom.

### Interferonterapi associerad med utveckling av autoimmunitet

Verkningsmekanismer för antitumöregenskaper hos IFN- $\alpha$  är ännu – flera decennier efter de inledande rapporterna om gynnsamma effekter vid t ex kronisk myeloisk leukemi, härcellsleukemi och melanom – inte fullständigt kartlagd. Antiproliferativa egenskaper, induktion av cellförmedlad immunitet, antivirala effekter, förbättrad antigenpresentation och påverkan på tumörcellers angiogenes är exempel på föreslagna verkningsmekanismer, men frågan är föremål för fortlöpande diskussion.

I början av 2006 publicerades i New England Journal of Medicine en artikel av Gogas och medarbetare som tycks kasta ljus över den statistiskt säkerställda, men i de flesta fall ur

»Dessa resultat är anmärkningsvärda i betraktande av att en säkerställd, långsiktig överlevnadsvinst aldrig tidigare kunnat visas efter behandling med rekombinant IFN- $\alpha$  eller andra terapeutika vid melanom.«

klinisk synvinkel relativt obetydliga, effekten av rekombinant IFN- $\alpha$ 2b vid melanomsjukdom [4]. Studien, som omfattade 200 patienter med melanom i stadium 1–3, visade att överlevnad efter adjuvansbehandling med rekombinant IFN- $\alpha$ 2b var betydligt bättre hos dem som under behandling utvecklade tecken på autoimmunitet än hos dem som inte gjorde det.

Utveckling av autoantikroppar mot t ex tyreoidaantigener eller kliniska tecken på autoimmunitet såsom tyreoidit och vitiligo utgör relativt vanliga biverkningar av interferonbehandling och förekom i studien hos 25 procent av behandlade patienter. I denna grupp var mortaliteten 13 procent i jämförelse med 54 procent hos dem som inte utvecklat autoimmuna manifestationer ( $P<0,001$ ) efter en genomsnittlig uppföljning på nästan 4 år.

Detta samband mellan terapieffekt och utveckling av autoimmunitet har bekräftats i en annan, nyligen publicerad studie [5]. Sambandet mellan autoimmunitet och terapieffekt stämmer väl med förhållandet att spontanregression av melanom i många fall har påvisats i samband med utveckling av den autoimmuna sjukdomen vitiligo, liksom att endogen produktion av naturligt IFN- $\alpha$  tycks ha ett kausalt samband med utveckling av en annan autoimmun sjukdom, systemisk lupus erythematosus [6].

Med utgångspunkt i de resultat som presenterats av Gogas och medarbetare [4] kan det antas att åtminstone tre förutsättningar bör finnas för att adjuvansbehandling med IFN- $\alpha$  ska kunna bli framgångsrik: för det första måste patienten ha utvecklat ett mot tumören specifikt immunsvår som kan stimule-

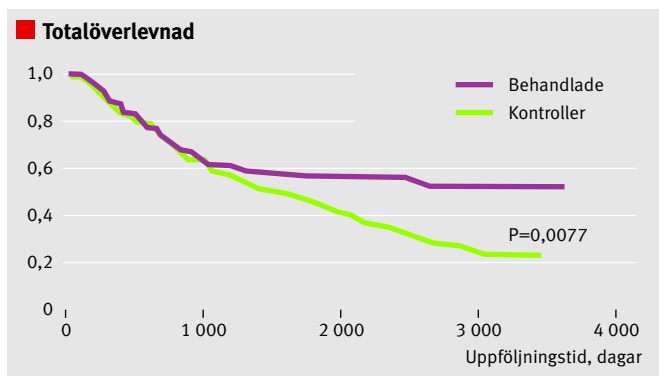
### SAMMANFATTAT

**Adjuvant behandling** av melanom i stadium 2b–3 (högriskmelanom) med interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) har i tidigare studier visat sig ge en fördröjning av sjukdomsprogressionen. Ingen studie har dock, oavsett typ av behandling, visat någon säkerställd långsiktig överlevnadsvinst vid melanom.

**Verkningsmekanismen** för effekten av IFN- $\alpha$  förefaller i första hand vara beroende av förmågan hos IFN- $\alpha$  att kraft-

fullt stimulera cellförmedlat immunsvår.

**I en studie** där adjuvansterapi utgjordes av sekventiell behandling med ett cytostatikum följt av naturligt IFN- $\alpha$  (som har ett flertal olika immunologiska effekter och är mindre benäget än rekombinant IFN- $\alpha$  att ge upphov till terapiresistens) fördubblades den långsiktiga överlevnadsfrekvensen hos patienter med högriskmelanom.



**Figur 1.** Kaplan-Meieranalys av totalöverlevnad hos en intention to treat-population omfattande 158 patienter (82 behandlade och 76 kontroller) med högriskmelanom. Alla patienter har följts under mer än 5 år och alla utom 2 under 7 år eller mer. Medianuppföljningstiden är mer än 8 år för hela populationen.

ras av IFN- $\alpha$ -behandling, för det andra måste patienten ha en god förmåga att svara på IFN- $\alpha$ -stimuleringen med utveckling av ett effektivt immunsvår, och för det tredje bör den totala tumörbördan hos patienten inte vara så stor att immunsystemets cytotoxiska mekanismer inte förmår eliminera kvarvarande tumörceller.

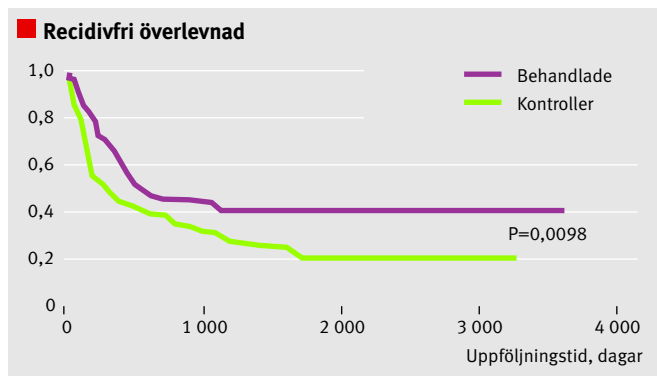
Utgången av sjukdomen blir alltså beroende såväl av tumörens stadium och malignitetsgrad som av patientens förmåga att aktivera sitt immunförsvar. Detta är av stor principiell betydelse, eftersom det öppnar en möjlighet att förutsäga utfallet av en behandling genom analys av såväl tumörens karakteristiska som patientens immunsvår inför terapi.

### Naturligt IFN- $\alpha$ efter kirurgi och dakarbazinbehandling

Ovanstående resultat gör att det förefaller troligt att spontanregression vid melanom är orsakad av cytokiner som uppreglerar autoimmunitet (vilket kan vara en markör för kraftfull aktivering av cellförmedlad immunitet). Till dessa cytokiner hör inte endast IFN- $\alpha$  utan även andra av de drygt tiotal subtyper av IFN- $\alpha$  med sinsemellan kvantitativt och kvalitativt olika antivirala, antiproliferativa och immunologiska effekter som förekommer endogent.

Det borde därför vara av intresse att pröva om preparationer av IFN- $\alpha$  som innehåller flera olika subtyper skulle kunna användas som terapi vid melanom. En sådan preparation kan framställas efter stimulering av vita blodkroppar med ett virus och brukar benämnas leukocytinterferon, multisubtypinterferon eller naturligt IFN- $\alpha$ . Naturligt IFN- $\alpha$  har prövats vid ett flertal tumörsjukdomar, t ex småcellig lungcancer och osteogent sarkom [7, 8], vilket givit lovande resultat.

I början av 1990-talet påbörjades i Tyskland en prospektiv, kontrollerad och randomiserad multicenterstudie av adjuvansbehandling av melanom med användning av ett svensktillverkat leukocytinterferon. Studien omfattade 252 patienter med melanom, varav 158 med sk högriskmelanom. I avsikt att reducera tumörbördan gavs patienterna, efter kirurgisk resektion av primärtumören och i förekommande fall resektion av lokala lymfkörtlar, först 2 injektioner med 1 månads mellanrum av dakarbazin, och därefter under ett halvt år en låg dos (3 miljoner enheter 3 gånger i veckan) av naturligt IFN- $\alpha$ . Kontrollgruppen utgjordes av patienter som inte erhöill någon planerad behandling utöver resektion av primärtumören.



**Figur 2.** Kaplan-Meieranalys av recidivfri överlevnad hos samma population som i Figur 1. Datum för recidiv saknas för 9 kontrollpatienter, som därför inte kunnat inkluderas i analysen. Eftersom samtliga dessa 9 patienter dog av sjukdomen är den verkliga långsiktiga frekvensen av recidivfri överlevnad i kontrollgruppen något lägre än vad som framgår av figuren.

**Långtidsresultaten vad gäller överlevnad** i denna studie har nyligen presenterats [9], och resultaten har legat till grund för Läkemedelsverkets registrering av naturligt IFN- $\alpha$  (Multiferon) på indikationen adjuvansbehandling vid fall av malignt melanom med hög risk (stadium 2b-3).

Det torde vara ovanligt att en behandlingsform godkänns av en läkemedelsmyndighet grundat på en enda studie och att godkännandet rör endast en subpopulation som ingått som del av denna studie. Bakgrunden till godkännandet i det aktuella fallet torde vara att resultaten i denna subpopulation befunnits övertygande, att behandlingen synes vara livräddande i många fall och att effektivt alternativ behandling saknas för den aktuella patientgruppen.

Den aktuella studien har utsatts för kritik, främst eftersom den subgruppsanalys av »högriskmelanom« som utförts inte planerats i studieprotokollet [2]. Denna invändning är berättigad, men det är viktigt att påpeka att de observerade överlevnadsvinsterna var statistiskt säkerställda i två (stadium 3a och 3b) av de tre strata som identifierades prospektivt och att de viktiga slutsatserna i studien sålunda också gäller för två strikt prospektivt definierade populationer.

**Studien medger** flera intressanta slutsatser och hypoteser. För det första tycks behandling med dakarbazin kombinerad med naturligt IFN- $\alpha$  ge en långsiktig överlevnadsvinst, inte endast en temporär fördröjning av sjukdomsprogressionen (Figur 1 och 2). Andelen överlevande högriskpatienter var vid studiens slut 52 procent i den behandlade gruppen jämfört med 25 procent i kontrollgruppen (intention to treat-analys: hazardkvot 0,58; 95 procentns konfidensintervall 0,38-0,86; log rank-test  $P=0,008$ ). Behandlingen medförde också en förlängning av mediantiden till recidiv, sannolikt till stor del beroende på en effekt av dakarbazin, eftersom en minskning av recidivfrekvensen var uppenbar redan innan behandlingen med naturligt IFN- $\alpha$  påbörjats (Figur 2).

Biverkningarna av behandlingen var mindre uttalade än vad som rapporterats efter adjuvansbehandling av melanom med hög dos rekombinant IFN- $\alpha$ .

Kaplan-Meierkurvorna för totalöverlevnad antydde att behandlingen är effektiv för främst patienter med relativt god prognos, dvs för patienter som utvecklar metastaser sent och avlider sent om de förblir obehandlade. Däremot blev patienter med uttalat dålig prognos inte uppenbart hjälpta av behandlingen. En bättre effekt av behandling av högriskpatienter

i tidigt än i sent skede noterades också i en studie i vilken rekombinant IFN- $\alpha$ 2b användes som enda adjuvans, även om den uppmätta effekten på överlevnad i denna studie generellt var obetydlig [10].

I studien skiljde sig kurvorna för totalöverlevnad i behandlings- respektive kontrollgrupp inte påtagligt förrän 2–3 år efter behandlingsstart (Figur 1). Detta mönster är olik det som vanligtvis ses vid cytostatikabehandling men liknar de mönster som erhållits i flera andra immunterapeutiska studier: t ex i den ovan citerade studien av effekten av adjuvant rekombinant IFN- $\alpha$ 2b-behandling vid melanom [10], i en nyligen publicerad studie av effekten av immunterapi vid akut myeloisk leukemi [11], vid adjuvansbehandling med GM-CSF (granulocyt-makrofagkoleristimulerande faktor) vid melanom [12] och vid behandling med IFN- $\alpha$  vid småcellig lungcancer [8] eller kronisk myeloisk leukemi [13]. En rimlig tolkning av överlevnadsmönstret i dessa studier är att immunterapi oftast inte är effektiv hos patienter med snabbt progredierande sjukdom, medan däremot en långsamt progredierande tumörsjukdom kan vara tillgänglig för sådan behandling.

**Förhållandet att parametern** recidivfri överlevnad, som visas i Figur 2, uppvisar ett annat och mer välkänt mönster än totalöverlevnad är intressant och stämmer med antagandet att den fördröjande effekten på sjukdomsprogressionen huvudsakligen är orsakad av en cytostatisk effekt. Dakarbazin, men även IFN- $\alpha$  i hög dos, har en sådan effekt innefattande såväl induktion av apoptos som blockering av cellcykeln. Det är väl känt att behandling med dakarbazin visserligen ofta resulterar i påtaglig reduktion av tumörbördan, men detta tycks inte påverka överlevnaden vid avancerat melanom. De aktuella resultaten ger en antydning om att dakarbazins cytostatiska effekt kan utnyttjas för adjuvansbehandling, under förutsättning att den följs av behandling med effektivt immunstimulerande medel.

**Frågan om** naturligt IFN- $\alpha$  är mer effektivt än rekombinant IFN- $\alpha$  för adjuvansbehandling vid melanom kan för närvarande inte besvaras, eftersom det inte gjorts någon studie av effekten av rekombinant IFN- $\alpha$  med användning av den sekventiella behandlingsregim som använts i den ovan refererade studien av naturligt IFN- $\alpha$  och, omvänt, att naturligt IFN- $\alpha$  inte prövats som ensamt adjuvans vid sjukdomen, medan det finns ett stort antal studier gjorda med rekombinant IFN- $\alpha$  som enda behandling. Teoretiskt skulle naturligt IFN- $\alpha$  kunna tänkas medföra en fördel, eftersom det erbjuder ett mer komplett spektrum av olika antitumöreffekter förmedlade av olika subtyper av IFN- $\alpha$ .

Malignt melanom kännetecknas av genetisk heterogenitet, och utveckling av resistens mot den antiproliferativa effekten av såväl cytostatika som IFN- $\alpha$  har beskrivits. Nyligen publicerade studier visar att melanomceller som odlats in vitro kan utveckla resistens mot den antiproliferativa effekten av rekombinant IFN- $\alpha$ , men inte i samma utsträckning mot naturligt IFN- $\alpha$  [14]. Resistensutveckling mot rekombinant IFN- $\alpha$  på grund av utveckling av neutraliserande antikroppar har beskrivits i många sammanhang [15]. Terapisvikt orsakad av resistensutveckling mot rekombinant IFN- $\alpha$ , med återställande av terapi-svar efter administration av naturligt IFN- $\alpha$ , har observerats vid hematologiska maligniteter som trombocytos [16] och härcellsleukemi [17].

### Anmärkningsvärda resultat

Behandling med IFN- $\alpha$  och vissa andra immunmodulatorer vid melanom medför i många fall att autoimmunitet och andra cellmedierade immunmekanismer stimuleras, vilket kan leda

till att tumörceller förstörs och till att recidiv av sjukdomen förhindras. Den ovan beskrivna, tydliga korrelationen mellan positiv effekt av IFN- $\alpha$ -terapi och utveckling av autoimmunitet vid adjuvansbehandling av melanom talar för att denna form av immunaktivering utgör en betydelsefull del av interferonets verkningsmekanism.

Framgångsrik immunterapi förutsätter troligen att tumörbördan är begränsad, vilket skulle kunna förklara de oftast nedslående resultat som erhållits vid behandling av tumörer i avancerade stadier, medan däremot tumörer i tidigare stadier förefaller mer tillgängliga för sådan behandling.

Den ovan refererade studien av Stadler och medarbetare ger stöd för de hypoteser som genererats av fyndet av samband mellan autoimmunitet och interferoneffekt. Biverkningarna av terapin i denna studie var tolerabla, och vid en uppföljning mer än 8 år efter behandlingens insättande var den totala överlevnadsfrekvensen dubbelt så hög hos behandlade som hos obehandlade patienter med högriskmelanom (52 procent vs 25 procent).

Dessa resultat är anmärkningsvärda i betraktande av att en säkerställd, långsiktig överlevnadsvinst aldrig tidigare kunnat visas efter behandling med rekombinant IFN- $\alpha$  eller andra terapeutika vid melanom. En viktig anledning till att naturligt IFN- $\alpha$  visat en uttalat positiv effekt på överlevnadsfrekvensen vid melanom skulle kunna vara att rekombinant IFN- $\alpha$  synes ha betydligt mer uttalad tendens än naturligt IFN- $\alpha$  att inducera terapiresistens.

Betydelsen av de studier som refererats här ligger framför allt i att de ger en antydning om de underliggande mekanismerna för framgångsrik IFN- $\alpha$ -behandling av melanom. Det ter sig angeläget att ytterligare förbättra behandlingens effektivitet, t ex genom att undersöka effekter av andra IFN- $\alpha$ -doser och annan behandlingstid. Därutöver bör translationellt inriktade studier av immunaktivitet vid behandling med naturligt IFN- $\alpha$  kunna skapa ökad förståelse för sambandet mellan utveckling av autoimmunitet och behandlingsutfall vid IFN- $\alpha$ -terapi.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Örjan Strannegård har tidigare varit medicinsk rådgivare till Viranative AB, som är det bolag som sponsrat den i artikeln refererade studien av Stadler och medarbetare [9]. Erik Lundgren är en av grundarna av, och har tidigare varit medicinsk rådgivare till, Viranative AB. Fredrik B Thorén: Inga uppgivna.*

**Kommentera** denna artikel på [www.lakartidningen.se](http://www.lakartidningen.se)

### REFERENSER

1. Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M, Eggermont A, Suciu S. Does adjuvant interferon- $\alpha$  for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer Treat Rev.* 2003;29:241-52.
2. Hansson J. Adjuvant therapy of cutaneous melanoma – current status. *Acta Oncol.* 2006;45:369-72.
3. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol.* 1996;14:7-17.
4. Gogas H, Ioannovich J, Dafni U, Stavropoulos-Giokas C, Frangia K, Tsoutsos D, et al. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N Engl J Med.* 2006;354:709-18.
5. Satzger I, Meier A, Schenck F, Kapp A, Hauschild A, Gutzmer R. Autoimmunity as a prognostic factor in melanoma patients treated with adjuvant low-dose interferon alpha. *Int J Cancer.* 2007;121:2562-6.
6. Rönblom L, Alm GV. Systemic lupus erythematosus and the type I interferon system. *Arthritis Res Ther.* 2003;5:68-75.
7. Muller CR, Smeland S, Bauer HC, Saeter G, Strander H. Interferon-

- alpha as the only treatment in high-grade osteosarcoma: long-term results of the Karolinska Hospital series. *Acta Oncol.* 2005;44:475-80.
8. Mattson K, Niiranen A, Ruotsalainen T, Maasilta P, Halme M, Pyrhönen S, et al. Interferon maintenance therapy for small cell lung cancer: Improvement in long-term survival. *J Interferon Cytokine Res.* 1997;17:103-5.
  9. Stadler R, Luger T, Bieber T, Köhler U, Linse R, Technau K, et al. Long term survival benefit after adjuvant treatment of cutaneous melanoma with dacarbazine and low-dose natural interferon-alpha: a controlled, randomized, multicentre trial. *Acta Oncol.* 2006;45:389-99.
  10. Eggermont AM, Suci S, MacKie R, Ruka W, Testori A, Kruit W, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1189-96.
  11. Brune M, Castaigne S, Catalano J, Gehlsen K, Ho AD, Hofmann WK, et al. Improved leukaemia-free survival after post-consolidation immunotherapy with histamine dihydrochloride and interleukin-2 in acute myeloid leukaemia: results of a randomized phase III trial. *Blood.* 2006;108:88-96.
  12. Spittler LE. Adjuvant therapy of melanoma. *Oncology (Williston Park).* 2002;16 (Suppl 1):40-8.
  13. Ohnishi K, Ohno R, Tomonaga M, Kamada N, Onozawa K, Kuramoto A, et al. A randomized trial comparing interferon-alfa with busulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood.* 1995;86:906-16.
  14. Ruuth K, Berglund Å, Lundgren E. Differential resistance of melanoma cells to treatment with recombinant IFN-alpha2b and leukocyte IFN. *Anticancer Res.* 2007;27:2109-14.
  15. Antonelli G, Dianzani F. Antibodies to interferon-alpha in patients. *Arch Virol.* 1993;8:271-8.
  16. Merup M, Törnebohm-Roche E, Engman K, Paul C. Human leukocyte interferon-alpha therapy can induce a second response in treatment of thrombocytosis in patients with neutralising antibodies to recombinant interferon-alpha 2a. *Eur J Cancer.* 1994;30:1729-30.
  17. von Wussow P, Pralle H, Hochkeppel HK, Jacksches D, Sonnen S, Schmidt H, et al. Effective natural interferon-alpha therapy in recombinant interferon-alpha-resistant patients with hairy cell leukemia. *Blood.* 1991;78:38-43.

## Tema huvudvärk, patientsäkerhet, diastolisk hjärtsvikt, psykoterapi, KOL, osteoporos, ortopediska operationer, medicinskt lärande och miljö och hälsa.

Beställ särtryck på [www.lakartidningen.se](http://www.lakartidningen.se)



Utmanande saklig **Läkartidningen**