

# Autoimmuninduktion durch pegyliertes Interferon-alpha-2b in Korrelation zur Überlebenszeit bei Mittel- und Hochrisikomelanompatienten

Induction of Autoimmunity by Pegylated Interferon-alpha-2b in Correlation to Survival Time in Medium and High Risk Melanoma Patients

## Autoren

C. Loquai<sup>1</sup>, B. Schlüter<sup>2</sup>, H. W. Klötgen<sup>3</sup>, T. A. Luger<sup>4</sup>, S. Grabbe<sup>1</sup>, D. Nashan<sup>5</sup>

## Institute

- <sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universität Mainz  
<sup>2</sup> Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universität Münster  
<sup>3</sup> Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universität Duisburg-Essen  
<sup>4</sup> Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universität Münster  
<sup>5</sup> Klinik für Dermatologie, Universität Freiburg

## Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-995760  
 Akt Dermatol 2008; 34:  
 170–174 © Georg Thieme  
 Verlag KG Stuttgart · New York  
 ISSN 0340-2541

## Korrespondenzadresse

**Dr. med. Carmen Loquai**  
 Klinik und Poliklinik für  
 Dermatologie  
 Universität Mainz  
 Langenbeckstr. 1  
 55131 Mainz  
 carmen.loquai@ukmainz.de

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Das Auftreten von Autoimmunreaktionen bei Tumorpatienten scheint mit einer besseren Prognose assoziiert zu sein. Ziel dieser retrospektiven Datenanalyse war die Erfassung von Autoimmunreaktionen unter Therapie mit pegyliertem Interferon-alpha-2b und die Untersuchung einer Korrelation zwischen Autoimmuninduktion und Überlebenszeit.

**Patienten und Methodik:** Hierzu wurden bei 25 Patienten mit histologisch nachgewiesenem malignem Melanom im R0-resezierten Stadium Ib-IV vor Therapiebeginn sowie alle drei Monate während einer 18-monatigen adjuvanten Therapie mit 2 µg/kg pegyliertem Interferon-alpha-2b pro Woche klinische und serologische Parameter zur Detektierung einer Autoimmunerkrankung erhoben.

**Ergebnisse:** Unter Therapie entwickelten 16 von 25 Patienten (64%) Autoantikörper. Die Überlebenszeiten der Patienten mit nachweislich neuen

Autoantikörpern und solche ohne Entwicklung von Autoantikörpern unterschieden sich nur unwesentlich voneinander (31,6 versus 31,9 Monate). Alle 6 Patienten, die unter Interferontherapie eine klinisch manifeste Autoimmunthyreoiditis und/oder spezifische antinukleäre Antikörper entwickelten, waren jedoch 36 Monate nach Beginn der Therapie noch am Leben, davon zwei Patienten in kompletter Remission im Stadium IV. Verglichen hierzu lag die mittlere Überlebenszeit in der AK-positiven physiologisch irrelevanten Restgruppe bei 26,73 Monaten (n = 10/16).

**Schlussfolgerung:** Die Anzahl unserer Patienten, die eine Autoimmunreaktion unter pegyliertem Interferon-alpha-2b entwickelten, ist verglichen mit publizierten Daten zum nicht pegylierten Interferon-alpha deutlich höher. Die Relevanz spezifischer Autoimmunreaktionen als prognostischer Marker einer krankheitskontrollierenden antitumorösen Immunantwort bleibt zu beweisen.

## Einführung

Interferon-alpha (IFN-α) ist in Deutschland seit Juni 1997 für die adjuvante Behandlung des malignen Melanoms zugelassen. Die Akzeptanz der adjuvanten IFN-Therapie mit ihrer nicht unerheblichen Toxizität und hohen Kosten wäre zu steigern, wenn Patienten, die von einer solchen Therapie profitieren würden, genau definiert und selektiert werden könnten.

Immunologische Mechanismen, die in der IFN-Therapie eine Rolle spielen, umfassen unter anderem eine verstärkte Antigenpräsentation infolge der Hochregulation von Major-Histokompatibilitätskomplex Molekülen (MHC), die Induktion dendritischer Zellen, eine Funktionssteigerung immunkompetenter Effektorzellen, antiangioge-

netische Effekte und direkt antiproliferative Effekte auf den Tumor.

Von den zahlreichen IFN-Nebenwirkungen treten Autoimmunphänomene und Autoimmunerkrankungen wie Thyreoiditis oder Vitiligo bei 15% bis 30% der Patienten auf [1–4]. Bei einigen Erkrankungen wie chronischen Virushepatitiden oder myeloproliferativen Erkrankungen konnten schon vor Beginn der IFN-Therapie erhöhte Autoantikörpertiter und Autoimmunerkrankungen nachgewiesen werden [5–7].

Eine Korrelation zwischen antitumorale Antwort und Autoimmunität ist bekannt [8]. Analog zur antitumorale Wirkung und als Indiz für die Immunstimulation könnte die Immunantwort gegen Autoantigene auch beim Melanom zu werden sein. Erst kürzlich konnten Gogas et al. nach-

weisen, dass das Auftreten von Autoantikörpern (Auto-AK) oder die klinische Manifestation einer Autoimmunität während einer adjuvanten Hochdosis-IFN-Therapie des malignen Melanoms mit einer statistisch signifikanten Verbesserung des rezidivfreien und Gesamtüberlebens einhergeht [9]. Auch andere immunmodulierende Substanzen wie Interleukin-2 oder anti-CTLA-4 AK zeigen eine Korrelation zwischen Tumorregression und Therapie-induzierter Autoimmunerkrankung [10,11].

Pegyliertes IFN- $\alpha$ -2b (PEG-IFN- $\alpha$ -2b) (PegIntron; Schering Corporation, Kenilworth, NJ) ist ein Derivat des rekombinanten IFN- $\alpha$ -2b gekoppelt an ein Einzelstrangpolyethylenglykol mit einem mittleren Molekulargewicht von 12 000 Dalton. Die Pegylierung bleibt ohne Einfluss auf die Tertiärstruktur oder das Aktivitätsspektrum, erhöht aber die Plasmahalbwertszeit von IFN- $\alpha$  auf das Zehnfache [12]. Dies hat zur Folge, dass PEG-IFN- $\alpha$ -2b nur einmal wöchentlich verabreicht werden muss. Im Vergleich zum nicht pegylierten IFN- $\alpha$ -2b bedeutet eine verminderte Injektionsfrequenz bei erhöhter AUC und somit erhöhter Medikamentenexposition für den Patienten eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität.

Die umfangreichsten Erfahrungen mit PEG-IFN- $\alpha$ -2b liegen in der Therapie der chronischen Hepatitis C vor. Aufgrund seiner signifikant verbesserten antiviralen Aktivität hat pegyliertes IFN- $\alpha$  in der Hepatitisbehandlung die nicht pegylierten Formen verdrängt [13,14]. Phase I/II Studien mit PEG-IFN- $\alpha$ -2b bei der chronisch myeloischen Leukämie, aber auch bei soliden Tumoren wie dem Nierenzellkarzinom und beim malignen Melanom, deuten ebenfalls auf ein verbessertes Ansprechen bei vergleichbarem Nebenwirkungsprofil hin, ohne dass gezielte Erklärungen dafür bekannt sind [15,16].

Bisher wurde nicht untersucht, ob und inwiefern die Pegylierung des IFN- $\alpha$  einen Einfluss auf die Induktion einer Autoimmunantwort im Vergleich zu nicht pegyliertem IFN- $\alpha$  besitzt.

In dieser retrospektiven Analyse wurde eine differenzierte Erfassung unter einer PEG-IFN- $\alpha$ -Therapie induzierter Autoantikörper zusammengestellt und in Korrelation mit dem Tumorverlauf gestellt wie auch mit Literaturdaten verglichen.

## Patienten und Methoden



Es erfolgte eine retrospektive Datenanalyse von 25 Patienten mit histologisch nachgewiesenem malignem Melanom im R0-resezierten AJCC Stadium Ib-IV, bei denen in einem Zeitraum von 2 Jahren eine primäre adjuvante Immuntherapie mit PEG-IFN- $\alpha$ -2b begonnen worden war. Patienten im Stadium Ib hatten die Immuntherapie aufgrund eines erhöhten Risikoprofils erhalten (Schleimhautmelanom, auswärts primär nicht in toto kurretirtes Melanom, Rezidivtumor). Patienten im Stadium IV erhielten die adjuvante Immuntherapie im Stadium der kompletten Remission. Die Charakteristika der Patienten sind in **Tab. 1** aufgelistet. Kontraindikationen einer adjuvanten Therapie mit PEG-IFN- $\alpha$ -2b waren schwerwiegende kardiale Vorerkrankungen, Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, schwere Lungenerkrankungen oder instabile psychiatrische Erkrankungen. Zusätzlich wurden Patienten mit unbehandelten Infektionen, mit Nachweis von HIV-AK, HBS- oder HBC-Antigen sowie mit vorbestehenden Autoimmunerkrankungen von der Behandlung ausgeschlossen. Patienten mit vorangegangener chemo- oder immuntherapeutischer Therapie gingen in die Datenanalyse nicht ein. Der Abschluss der vorangegangenen operativen Melanomtherapien durfte nicht länger als acht Wochen zurückliegen. Nach Aufklä-

Tab. 1 Patientencharakteristika

	Patientenanzahl	Anzahl	%
Geschlecht	männlich	16	64
	weiblich	9	36
Alter	Mittelwert	49	Jahre
	Minimum	14	Jahre
	Maximum	72	Jahre
Lokalisation des Primärtumors	Kopf/Hals	6	24
	Extremitäten	12	48
	Stamm	5	20
	okkult	2	8
AJCC Stadium-Anzahl	IB	4	16
	IIA	3	12
	IIB	6	24
	IIIA	2	8
	IIIB	4	16
	IIIC	2	8
	IV	2	8
	nicht bestimmbar*	2	8
Sentinel lymph node Biopsie	erfolgt	8	32
	nicht erfolgt	17	68
Lymphknotenbefall	ja	11	44
	nein	14	56

\* Lymphknotenbefall bei okkultem Primarius.

rung und schriftlicher Einverständniserklärung erhielten alle Patienten 2 $\mu$ g/kg Körpergewicht PEG-IFN- $\alpha$ -2b subkutan 1 $\times$ /Woche. Die Therapiedauer wurde auf 18 Monate festgelegt.

Primärer Endpunkt der Analyse war die Erfassung der Inzidenz von Auto-AK und Autoimmunerkrankungen unter PEG-IFN- $\alpha$ -2b-Therapie. Patienten mit Nachweis von AK vor Beginn der Therapie wurden für die Datenanalyse nicht berücksichtigt. Die sequenziellen serologischen Untersuchungen schlossen antinukleäre Antikörper (ANA), TSH, fT3, fT4, anti-Thyreoglobulin-AK (anti-TG-AK), anti-TSH-Rezeptor-AK (anti-TSH-R-AK) und anti-Thyreoida-Peroxidase-AK (TPO-AK) ein und erfolgten vor sowie alle drei Monate nach Beginn der Behandlung. Der ANA-Screen erfolgte mittels indirekter Immunfluoreszenz auf Hep-2-Zellen mit weiterer Differenzierung ab einem Titer von 1:80 mittels ELISA in dsDNS-AK; RNP-AK, Sm-AK, Ro-AK, La-AK, Scl-70-AK, CENP-B-AK und Jo-1-AK. Die Bestimmung der Schilddrüsen-AK erfolgte ebenfalls mittels ELISA.

Klinische Untersuchungen erfolgten vor Beginn sowie alle drei Monate im Verlauf der Therapie. Zur Erfassung eines Tumorprogresses wurden Staginguntersuchungen mittels CT-Thorax, CT-Abdomen und MRT-Kopf in halbjährlichen Abständen durchgeführt, die sonografische Kontrolle der drainierenden Lymphknoten erfolgte vierteljährlich. Die Endpunktanalyse zum progressionsfreien und Gesamtüberleben erfolgte 36 Monate nach Beginn der adjuvanten Immuntherapie.

## Ergebnisse



Bei 33 Patienten wurden vor Beginn der PEG-IFN- $\alpha$ -2b-Therapie Serumproben auf das Vorhandensein von Auto-AK untersucht, acht Patienten wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen, da bereits vor Beginn der Therapie Auto-AK detektiert werden konnten. Das mittlere Alter der 25 auswertbaren Patienten lag bei 49 Jahren (Minimum 14 Jahre, Maximum 72 Jahre). Bei Behandlungsbeginn waren vier Patienten (16%) im AJCC Stadium IB, neun (36%) im Stadium II, acht Patienten (32%) im Stadium III und zwei Patienten im Stadium IV (8%), Stadium III und

**Tab. 2** Zeit bis zur Progression und Überlebensstatus in Assoziation zur Autoimmuninduktion unter adjuvanter Therapie mit PEG-IFN- $\alpha$ -2b

Pat.Nr.	Stadium	ANA	ANA-Differenzierung	Schilddrüsen-AK	Autoimmunthyreoiditis	Zeit bis zur Progression	Überlebensstatus	Überlebenszeitraum
1	IV	+	SSA-AK	+	-	2 Monate	lebt	36 Monate
2	Ib	+	-	+	+	nicht erreicht	lebt	36 Monate
3	IV	+	-	+	+	4 Monate	lebt	36 Monate
4	IIb	-	-	-	-	nicht erreicht	lebt	36 Monate
5	IIIc	+	-	-	-	13 Monate	verstorben	28 Monate
6	Ib	+	-	-	-	nicht erreicht	lebt	36 Monate
7	IIIb	+	SSA-AK	-	-	nicht erreicht	lebt	36 Monate
8	Ib	-	-	+	+	nicht erreicht	lebt	36 Monate
9	IIb	+	-	-	-	14 Monate	verstorben	24 Monate
10	IIA	-	-	-	-	nicht erreicht	lebt	36 Monate
11	okkult	-	-	-	-	12 Monate	lebt	36 Monate
12	IIIc	-	-	-	-	6 Monate	verstorben	18 Monate
13	IIa	+	-	-	-	nicht erreicht	lebt	36 Monate
14	IIb	+	-	-	-	nicht erreicht	lebt	36 Monate
15	IIb	+	-	-	-	11 Monate	verstorben	25 Monate
16	IIa	+	DsDNS-AK, SSA-AK, Scl-70-AK	+	-	nicht erreicht	lebt	36 Monate
17	IIIa	-	-	-	-	6 Monate	verstorben	15 Monate
18	IIb	-	-	-	-	nicht erreicht	lebt	36 Monate
19	okkult	-	-	-	-	29 Monate	verstorben	35 Monate
20	IIb	+	-	-	-	nicht erreicht	lebt	36 Monate
21	IIIb	+	-	-	-	12 Monate	verstorben	16 Monate
22	IIIb	+	-	-	-	15 Monate	verstorben	21 Monate
23	IIIb	+	-	-	-	28 Monate	lebt	36 Monate
24	Ib	-	-	-	-	24 Monate	lebt	36 Monate
25	IIIa	-	-	-	-	nicht erreicht	lebt	36 Monate

IV jeweils nach R0-Resektion (● Tab. 1). Zwei Patienten (8%) mit operiertem Lymphknotenbefall bei okkultem Primarius wurden als nicht klassifizierbar eingestuft. Im Beobachtungszeitraum von 36 Monaten entwickelten 13 der 25 Patienten einen Progress (52%), wovon acht Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstarben (32%) (● Tab. 2).

Unter Therapie entwickelten 16 von 25 Patienten (64%) Auto-AK mit unterschiedlicher Titerhöhe und Profil (● Tab. 3). ANA konnten bei 15 Patienten nachgewiesen werden. Eine Differenzierung der ANA erbrachte bei drei Patienten den Nachweis von SSA-AK, bei einem Patienten wurden zusätzlich dsDNS-AK und Scl-70-AK detektiert, jedoch ohne klinische Hinweise auf das Vorliegen einer Kollagenose. Schilddrüsen-AK konnten bei fünf Patienten nachgewiesen werden. Vier dieser Patienten entwickelten anti-TG-AK, zwei zusätzlich TPO-AK; beim fünften Patienten wurden ausschließlich TSH-R-AK detektiert. Drei dieser fünf Patienten entwickelten unter der Therapie mit PEG-IFN- $\alpha$ -2b eine klinisch manifeste Autoimmunthyreoiditis.

Bei 56% (n = 5/9) AK-negativen Patienten trat im Median 15,4 Monate nach Beginn der IFN-Therapie eine Progression auf. Nur vier Patienten (44%) entwickelten im Beobachtungszeitraum von 36 Monaten keine Progression. In der AK-negativen Gruppe waren nach 36 Monaten noch 67% der Patienten am Leben. Die mittlere Überlebensdauer bei einer Endpunktsetzung bei 36 Monaten betrug 31,6 Monate.

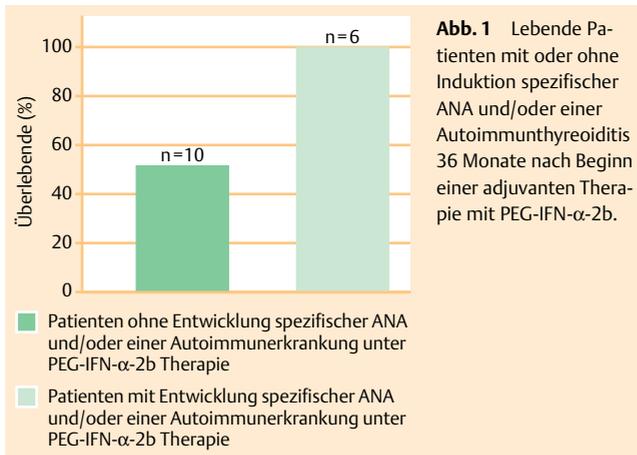
Bei Patienten mit nachgewiesener AK-Induktion unter Therapie lagen Progressionsrate wie auch die Rate der persistierenden Remissionen bei 50% (jeweils acht von 16 Patienten). Die durchschnittliche Zeit bis zur Progression betrug in diesem Kollektiv 12,4 Monate. Von diesen Patienten waren nach 36 Monaten

**Tab. 3** Unter adjuvanter PEG-IFN- $\alpha$ -2b induziertes Antikörperprofil

Antikörpertyp	Patientenanzahl	Antikörperhäufigkeit bezogen auf die Patientengesamtzahl in Prozent (%)
ANA	15	60
SSA-AK	3	12
Scl-70-AK	1	4
DsDNS-AK	1	4
TG-AK	4	16
TSH-R-AK	1	4
TPO-AK	2	8

noch 69% der Patienten am Leben. Die mittlere Überlebensdauer betrug 31,9 Monate.

Der Überlebensstatus des Gesamtkollektivs der Patienten mit AK-Induktion unterschied sich im Vergleich zur AK-negativen Gruppe nur unwesentlich (● Tab. 2). Herauszuheben ist jedoch, dass keiner der sechs Patienten, die unter IFN-Therapie eine klinisch manifeste Autoimmunthyreoiditis entwickelten und/oder bei denen spezifische ANA in der ANA-Differenzierung nachgewiesen werden konnten, im Beobachtungszeitraum von 36 Monaten nach Beginn der Therapie verstorben ist (● Abb. 1). Bemerkenswert ist, dass zwei dieser sechs Patienten die adjuvante Immuntherapie im Stadium IV der Erkrankung erhielten und unter IFN-Therapie resezierbare Tumorrezidive entwickelten. Verglichen hierzu lag die mittlere Überlebenszeit der AK-positiven Patienten ohne spezifische AK oder Autoimmunerkrankung bei nur 26,73 Monaten (> 36 Monate versus 26,73 Monate), bei einer Sterberate von 50% (5/10) im Beobachtungszeitraum von 36 Monaten (● Abb. 1)



**Abb. 1** Lebende Patienten mit oder ohne Induktion spezifischer ANA und/oder einer Autoimmunerkrankung 36 Monate nach Beginn einer adjuvanten Therapie mit PEG-IFN-α-2b.

## Diskussion

Das Auftreten von Autoimmunphänomenen wird bei Patienten, die an einer Tumorerkrankung leiden, mit einer besseren Prognose assoziiert, Untersuchungen hierzu liegen insbesondere zum malignen Melanom und dem Nierenzellkarzinom vor [4,9,10]. Beim malignen Melanom wird seit Langem kasuistisch über ein verlängertes Überleben beim Auftreten vitiligoähnlicher Hypopigmentierungen in Primärtumoren oder in disseminierter Form als paraneoplastisches Syndrom im Stadium der Metastasierung berichtet [17,18]. Prospektive randomisierte Studien, die untersuchen, ob Melanompatienten mit endogener Autoimmunstimulation einen günstigeren Krankheitsverlauf zeigen, stehen bisher aus.

Eine Assoziation zwischen dem Auftreten einer Autoimmunität und einem antitumorösen Effekt konnte in der Behandlung des malignen Melanoms neben der adjuvanten IFN-Therapie auch für andere Formen der Immuntherapie gezeigt werden, insbesondere für eine Therapie mit Interleukin-2 und CTLA-4 AK [19,20]. Daten zur Häufigkeit von Autoimmunphänomenen unter adjuvanter Therapie mit PEG-IFN-α und deren Korrelation zum progressionsfreien und Gesamtüberleben liegen zum malignen Melanom bisher nicht vor.

In unserer retrospektiven Analyse von 25 Patienten, die aufgrund eines malignen Melanoms adjuvant mit PEG-IFN-α-2b behandelt wurden, fanden wir, dass 64% der Patienten unter Therapie Auto-AK entwickelten. Dies liegt deutlich über den publizierten Daten zu nicht pegyliertem IFN-α. Gogas et al. konnten unter adjuvanter Hochdosis-IFN-Therapie beim malignen Melanom im AJCC Stadium II und III bei 26% der Patienten Auto-AK oder eine klinisch manifeste Autoimmunerkrankung diagnostizieren [9]. An einer manifesten Autoimmunerkrankung der Schilddrüse erkrankten in unserem Kollektiv 16% der Patienten, im Vergleich zu den von Gogas benannten 7% [9]. Weitere Autoimmunerkrankungen wie Vitiligo, Rheumatoide Arthritis oder Kollagenosen traten bei unseren Patienten unter adjuvanter Immuntherapie mit PEG-IFN-α-2b nicht auf.

Bei einer Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten bestand kein Unterschied zwischen AK-positivem und AK-negativem Kollektiv bezüglich der Zeit bis zur Progression, der Progressionsrate und der Überlebensrate. Zu betonen ist, dass alle Patienten mit einer klinisch manifesten Autoimmunthyreoiditis und/oder dem Nachweis spezifischer ANA nach 36 Monaten noch lebten. Besonders herauszuheben ist, dass zwei dieser Patienten im R0-resezierten Stadium IV der Erkrankung behandelt wurden

und trotz mehrfacher Tumorrezidive am Ende des 36-monatigen Beobachtungszeitraumes am Leben waren.

Im Gegensatz zu den Untersuchungen bei Gogas et al. zum nicht pegylierten IFN-α [9] konnte in unserem Patientenkollektiv unter PEG-IFN-α-2b zwar ein höherer Anteil von Auto-AK detektiert werden, relevant zur Induktion einer kontrollierenden Immunantwort gegen Tumorgewebe schien jedoch die Stärke und Spezifität der Autoimmunreaktion zu sein, die sich in einer klinisch manifesten Autoimmunthyreoiditis und/oder dem Nachweis hochtitriger spezifischer Auto-AK widerspiegelte.

Eine positive Korrelation von Autoimmunität und Tumorthherapie wird hypothetisch mit der Immunstimulation durch Autoantigene als Ursache der antitumorösen Antwort in Zusammenhang gebracht. Ähnlich wird auch die Kreuzreaktivität von AK gegen Autoantigenen und Melanomantigenen diskutiert. Möglicherweise unterliegt die Immunantwort gegenüber dem Gewebe, gegen das die Autoimmunantwort gerichtet ist, einer ähnlichen Regulation wie der Immunantwort auf das Tumorgewebe. Die Hypothese einer spezifischen Kreuzreaktivität könnte erklären, warum bei unserer Untersuchung die Induktion von ANA ohne spezifische Differenzierung wenig relevant für eine dauerhafte Tumorkontrolle zu sein schien.

Da die Entwicklung einer Autoimmunreaktion mittels IFN zuweilen erst nach mehrmonatiger Therapie auftritt, kann die Induktion spezifischer Auto-AK oder Autoimmunerkrankungen unter IFN-Therapie nicht als Surrogatmarker zur Selektion von Patienten dienen, die von einer IFN-Therapie profitieren würden. Patienten mit dokumentierter vorbestehender Neigung zur Autoimmunität könnten hingegen eine Patientengruppe sein, bei denen eine Immuntherapie indiziert sein könnte, vorausgesetzt, dass die Autoimmunität beherrschbar ist.

Wünschenswert wäre die Selektion von Patienten mittels Biomarkern vor Beginn der IFN-Therapie, bei denen unter Behandlung eine Autoimmunität induziert werden kann. Polymorphismen im CTLA-4 Gen oder Mutationen im FOXP3 Transkriptionsfaktor, als kritische Regulationswege der T-Zellen, aber auch Assoziationen zwischen HLA-Genotypen und bestimmten Autoimmunerkrankungen könnten in der Identifizierung solcher Biomarker helfen. So fanden Franzke et al. beim metastasierten Nierenzellkarzinom eine Assoziation zwischen HLA-Cw7 positiven Patienten, einer Induktion von Schilddrüsen-AK und einer Verlängerung des Gesamtüberlebens nach Therapie mit IFN-α und Interleukin-2 [10]. Ebenfalls bei Patienten mit Nierenzellkarzinom kann die Expression von Carboanhydrase IX das Anprechen auf eine Immuntherapie mit Interleukin-2 vorhersagen [21].

Die prospektive Identifikation von Patienten mit immunsensitiven Tumoren, mit induzierbarer protektiver antitumoröser Immunantwort mittels spezifischen Biomarkern, würde aber nicht nur Patienten für eine Immuntherapie selektieren, sondern ebenfalls Patienten, die von einer Immuntherapie nicht profitieren würden, eine potenziell nebenwirkungsreiche Behandlung ersparen. Die Erkenntnisse zur Autoimmunität unter adjuvanter IFN-Therapie und die Assoziation zum verbesserten Tumoranprechen sind erste Schritte in der Entwicklung patientenspezifischer Behandlungsstrategien beim malignen Melanom.

## Abstract

## Induction of Autoimmunity by Pegylated Interferon-alpha-2b in Correlation to Survival Time in Medium and High Risk Melanoma Patients

**Background:** The appearance of autoimmunity in tumor patients seems to be associated with a better prognosis. The aim of this retrospective study was to detect autoimmunity under adjuvant treatment with pegylated interferon-alpha-2b and to determine a correlation between autoimmune induction and survival.

**Patients and Methods:** To detect autoimmunity clinical and serological parameters were examined in 25 patients with R0-resected histological proven stage Ib-IV melanoma before and every three months during an 18-month adjuvant treatment with 2 µg/kg pegylated interferon-alpha-2b given once a week.

**Results:** Under treatment 16 of 25 patients (64%) developed autoantibodies. There was no significant difference regarding survival data in patients with or without induction of autoantibodies (31,6 versus 31,9 months). However, it is remarkable that all 6 patients developing a clinically significant autoimmune thyroiditis and/or specific antinuclear antibodies were still alive 36 months after treatment beginning, with two of these patients being in complete remission from stage IV melanoma, compared to a mean survival time of 26,73 months for the remaining patient group with physiological irrelevant positive antibodies (n = 10/16).

**Conclusions:** In our cohort, the number of patients who developed autoimmunity under pegylated interferon-alpha-2b is significantly higher as published data of non-pegylated interferon-alpha. Nevertheless, the significance of specific autoimmune induction as a prognostic indicator for a disease controlling antitumor immune response still needs to be confirmed.

### Literatur

- 1 Scheibenbogen C, Hunstein W, Keilholz U. Vitiligo-like lesions following immunotherapy with IFN alpha and IL-2 in melanoma patients. *Eur J Cancer* 1994; 30: 1209–1211
- 2 Guillot B, Blazquez L, Bessis D, Dereure O, Guilhou JJ. A prospective study of cutaneous adverse events induced by low-dose alpha-interferon treatment for malignant melanoma. *Dermatology* 2004; 208: 49–54
- 3 Kabbaj N, Guedira MM, El Atmani H, El Alaoui M, Mohammadi M, Benaïed K, Lachkar H, Benaïssa A. Thyroid disorders during interferon alpha therapy in 625 patients with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. *Ann Endocrinol* 2006; 67: 343–347
- 4 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: 2562–2566
- 5 Valenti G, Mantelli A, Persico M, Tuccillo C, Del Vecchio Blanco G, Morisco F, Improta R, Migliaresi S, Gualdieri L, Caporaso N. Serologic and clinical markers of autoimmune disease in HCV-infected subjects with different disease conditions. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 75–79
- 6 Clifford BD, Donahue D, Smith L, Cable E, Luttig B, Manns M, Bonkovsky HL. High prevalence of serologic markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 21: 613–619

- 7 Wandl UB, Nagel-Hiemke M, May D, Kreutzfelder E, Kloke O, Kranzhoff M, Seeber S, Niederle N. Lupus-like autoimmune disease induced by interferon therapy for myeloproliferative disorders. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 65: 70–74
- 8 Toubi E, Shoenfeld Y. Protective autoimmunity in cancer. *Oncol Rep* 2007; 17: 245–51
- 9 Gogas H, Ioannovich J, Dafni U, Stavropoulou-Giokas C, Frangia K, Tsoutsos D, Panagiotou P, Polyzos A, Papadopoulos O, Stratigos A, Markopoulos C, Bafaloukos D, Pectasides D, Fountzilas G, Kirkwood JM. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N Engl J Med* 2006; 354: 709–718
- 10 Franzke A, Peest D, Probst-Kepper M, Buer J, Kirchner G, Brabant G, Kirchner H, Ganser A, Atzpodien J. Autoimmunity resulting from cytokine treatment predicts long-term survival in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 529–533
- 11 Attia P, Phan GQ, Maker AV, Robinson MR, Qezado MM, Yang JC, Sherry RM, Topalian SL, Kammula US, Royal RE, Restifo NP, Haworth LR, Levy C, Mavroukakis SA, Nichol G, Yellin MJ, Rosenberg SA. Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6043–6053
- 12 Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, Salfi M, Jacobs S. Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and preliminary efficacy data. *Hepatitis C Intervention Therapy Group. Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 556–567
- 13 Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, Schiff ER, Goodman ZD, Laughlin M, Yao R, Albrecht JK, Hepatitis Interventional Therapy Group. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34: 395–403
- 14 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958–965
- 15 Talpaz M, O'Brien S, Rose E, Gupta S, Shan J, Cortes J, Giles FJ, Faderl S, Kantarjian HM. Phase 1 study of polyethylene glycol formulation of interferon alpha-2b (Schering 54031) in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2001; 98: 1708–1713
- 16 Bukowski R, Ernstoff MS, Gore ME, Neumunaitis JJ, Amato R, Gupta SK, Tandler CL. Pegylated Interferon alfa-2b treatment for patients with solid tumors a phase I/II study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3841–3849
- 17 Bystryn JC, Riegel D, Friedman RJ, Kopf A. Prognostic significance of hypopigmentation in malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1053–1055
- 18 Nordlung JJ, Kirkwood JM, Forget BM, Milton G, Albert DM, Lerner AB. Vitiligo in patients with metastatic melanoma: a good prognostic sign. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 689–696
- 19 Phan GQ, Attia P, Steinberg SM, White DE, Rosenberg SA. Factors associated with response to high-dose interleukin-2 in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3477–3482
- 20 Phan GQ, Yang JC, Sherry RM, Hwu P, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Restifo NP, Haworth LR, Seipp CA, Freezer LJ, Morton KE, Mavroukakis SA, Duray PH, Steinberg SM, Allison JP, Davis TA, Rosenberg SA. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8372–8377
- 21 Atkins M, Regan M, McDermott D, Mier J, Stanbridge E, Youmans A, Febbo P, Upton M, Lechpammer M, Signoretti S. Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin-2 therapy for renal cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3714–3721