

ABSTRACT

IMMUNTERAPI ER EN NY MÅDE at tænke cancerbehandling på, hvor behandlingen er rettet mod immunsystemet og ikke direkte mod cancercellerne. Mange typer immunterapi såsom cytokiner, cervacciner, cellulære immunterapier og antistoffer har været testet i kliniske forsøg gennem de seneste årtier. Cancerimmunterapi aktiverer immunsystemet til at bekæmpe kræften, hvilket kan medføre markante behandlingsresultater, men også helt nye former for autoimmune bivirkninger. Immunregulerende antistoffer og cellulære immunterapier repræsenterer aktuelt de største kliniske gennembrud.

EMNEORD immunotherapy | cancer | check point inhibitors | adoptive T-cell therapy | cancer vaccines | immune related toxicity



Henvendelse til forfatter:
INGE MARIE SVANE
inge.marie.svane@regionh.dk

Immunmodulerende behandling af maligne tumorer

INGE MARIE SVANE, professor, overlæge, centerleder, Nationalt Center for Cancer Immunterapi - CCIT-DK, Onkologisk og Hæmatologisk afdeling, Herlev Hospital, Københavns Universitet

► Accepteret til publikation den 29. maj 2018

Tandlægebladet 2018;122;xxx-xxx

E T KONCEPTUELT BRUD MED KLASSISKE KRÆFTBEHANDLINGSPRINCIPPER

Immunterapien repræsenterer en helt ny måde at tænke cancerbehandling på, hvor fokus for behandlingen primært er immunsystemet og ikke direkte cancercellerne (Fig. 1). Princippet bygger på nyere viden om de immunologiske virkningsmekanismer; behandlingen har til hensigt at manipulere med den immunologiske ligevægt med det formål at udløse en immunreaktion, der kan eliminere cancercellerne. Med andre ord virker cancerimmunterapi ved at aktivere immunsystemet til at bekæmpe kræften, hvilket kan medføre markante behandlingsresultater, men også tilfælde af helt nye former for immunmedierede bivirkninger, som sundhedspersonalet skal kunne håndtere.

Mange typer immunterapi som eksempelvis cytokiner, cervacciner, cellulære immunterapier og antistoffer er blevet testet i kliniske forsøg gennem de seneste årtier. Gennembruddet på immunterapi-området åbner op for et helt nyt kapitel inden for behandling af cancer og har internationalt betydet en stor satsning på dette forskningsområde fra medicinalindustriens side. Ikke kun er nye immunregulerende og cellulære terapier under udvikling, men også mange nye kombinationsmuligheder er under afprøvning.

UDVALGTE FORMER FOR IMMUNTERAPI Immunregulerende antistoffer

Tumorceller kan på forskellige måder opbygge en form for resistens over for immunsystemet og derved undslippe immunsystemets overvågning også kaldet ”immune surveillance”. En mekanisme, tumorceller gør anvendelse af, er dysregulering af de såkaldte checkpoints i de immunregulerende signale-

ringsveje. Disse checkpoints er under normale fysiologiske forhold afgørende for, at immunreaktioner mod patogener kan effektueres med samtidig beskyttelse mod autoimmunitet, der kan medføre vævsbeskadigelse. De første checkpoints, der er testet som behandlingsmål for immunregulerende antistoffer, er overfladereceptorerne CTLA-4 og PD-1, der udøver regulerende funktioner i forskellige stadier af det T-cellemedierede immunrespons. CTLA-4 har sin funktion i initieringsfasen af en immunreaktion, mens PD-1 er involveret i effektor-fasen. CTLA-4 udtrykkes primært på naive T-celler. Gennem interaktion med CD80 og CD86 på de antigenpræsenterende celler hæmmer CTLA-4 mulige autoreaktive T-celler i forbindelse med naiv T-celleaktivering. PD-1 udtrykkes primært på aktiverede T-celler, mens dens ene ligand PD-L1 hovedsageligt er udtrykt på antigenpræsenterende celler, men ofte også i høj grad på tumorceller. Interaktion mellem PD-1 og PD-L1 fører til hæmning af de aktiverede T-celler og hindrer derved tumordrab.

Antistoffer, der blokerer CTLA-4 og PD-1/PDL1 checkpoints, har vist klinisk effekt på flere cancertyper (Tabel 1) og er på nuværende tidspunkt godkendt som standardbehandling til patienter med metastatisk sygdom fra solide tumorer såsom modermærke-, lunge-, hoved-hals-, blære- og nyrekræft samt hæmatologisk cancer såsom Hodgkin lymfom (1). Monoterapi er stadig det mest anvendte (effektrater på 10-40 %), men kombinationsterapi, der blokerer begge checkpoints, vinder frem inden for flere kræftformer med øget sygdomseffekt som gevinst (effektrater på 40-60 %), men også ofte med øget risiko for alvorlige bivirkninger. Eksempelvis ved metastatisk melanom, hvor op mod 50 % af patienter i kombinationsterapi oplever alvorlige bivirkninger. Der pågår aktuelt kliniske forsøg, der skal vise, om justering af doser og behandlingsintervaller kan medvirke til at reducere toksiciteten uden at give køb på effekten.

Ydermere er en lang række antistoffer og inhibitorer målrettet andre immunologiske checkpoints, fx LAG-3 og IDO, under udvikling. Flere af disse har i tidlige forsøg vist tegn på klinisk ►

Cancer immunterapi som koncept

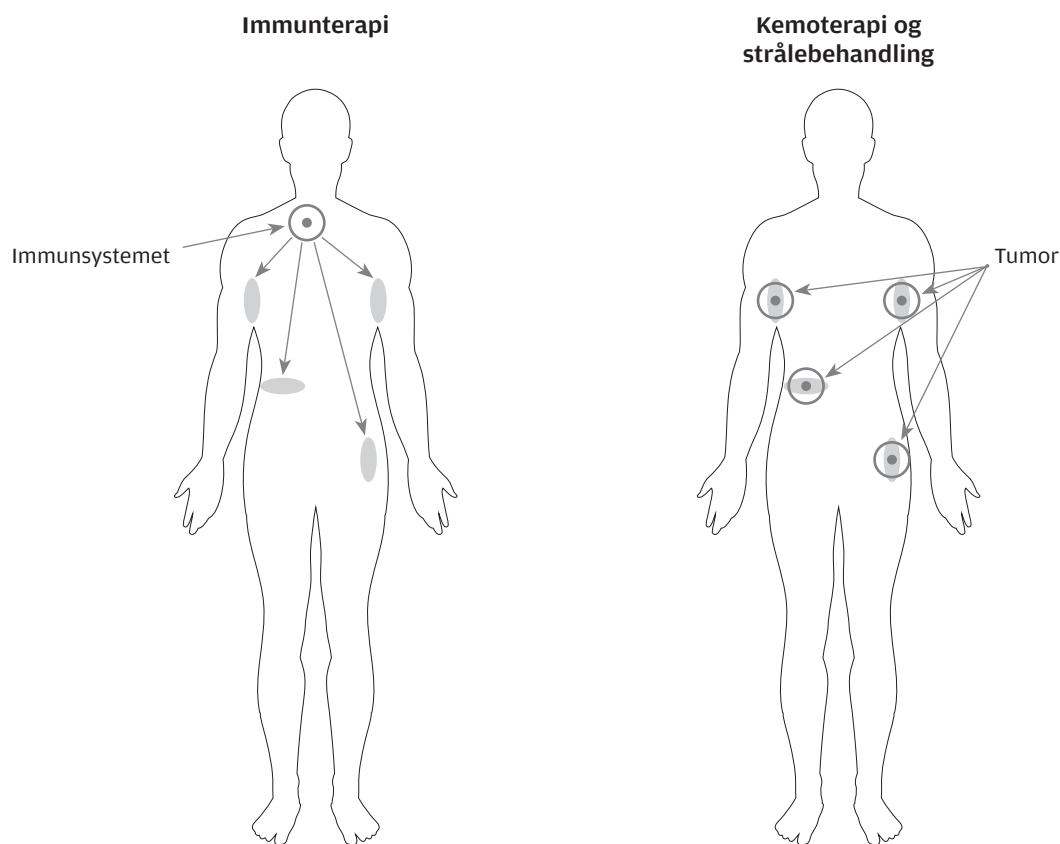


Fig. 1. Med immunterapi er kræftbehandlingen skiftet fra at være målrettet cancercellerne til at være målrettet immuncellerne.

Fig. 1. Immunotherapy has shifted the focus in cancer treatment from targeting the cancer cells to targeting the immune cells.

Immunregulerende antistoffer

Antistof	Godkendt anvendelse
Pembrolizumab (anti-PD1)	Metastatisk melanom Metastatisk non småcellet lungecancer Metastatisk/lokalavanceret blærecancer Klassisk Hodgkin lymfom dMMR/MSI-H tumorer*
Nivolumab (anti-PD1)	Metastatisk melanom Stadie III melanom (adjuverende) Metastatisk non småcellet lungecancer Metastatisk nyrecancer Metastatisk hoved-hals-cancer Metastatisk/lokalavanceret blærecancer Klassisk Hodgkin lymfom
Atezolizumab (anti-PD-L1)	Metastatisk/lokalavanceret blærecancer Metastatisk Merkelcellecarcinom
Durvalumab (anti-PD-L1)	Metastatisk/lokalavanceret blærecancer
Ipilimumab (anti-CTLA-4)	Metastatisk melanom Stadie III melanom (adjuverende)
Ipilimumab + Nivolumab	Metastatisk melanom

*Mismatch repair defekte/Mikrosatellit instabile.

Table 1. Tabellen giver en repræsentativ oversigt over immunregulerende antistoffer, der indenfor de seneste år er blevet godkendt af EMA og/eller FDA til behandling af forskellige cancer typer.

Table 1. The table comprises a representative overview of immune regulatory antibodies lately approved by EMA and/or FDA for treatment of a variety of cancers.

effekt enten alene eller i kombination med anti-PD1. Nogle af disse nyere kombinationer synes at være lige så effektive, men mindre bivirkningsfulde end kombinationen af CTLA-4 og PD-1 antistoffer, men større kliniske forsøg skal gennemføres, før de kan bringes i klinisk anvendelse.

Hidtil er de immunregulerende antistoffer testet på patienter med metastaserende cancersygdom, men for nylig fremkom de første data, der viser, at de også kan have forebyggende virkning mod tilbagefald (melanom) og som konsoliderende behandling efter primær kemo-radio-terapi (lungekræft). Disse resultater åbner op for et langt bredere anvendelsesområde for immunterapien, der på sigt kan betyde, at tusindvis af cancerpatienter kan have gavn af adjuverende immunterapi.

Da immunregulerende antistoffer overordnet virker ved at stimulere patientens immunrespons, kan behandlingen medføre immunrelaterede bivirkninger udløst af autoimmune inflammationsreaktioner i normalvæv. Blokering af CTLA-4 forår-

sager flere bivirkninger end blokering af PD-1/PD-L1, og kombinationen af disse giver betydeligt flere alvorlige bivirkninger. De hyppigste bivirkninger omfatter dermatitis, pneumonitis, colitis, hepatitis samt endokrin toksicitet, men også andre organsystemer kan påvirkes af behandlingen. Håndtering af bivirkninger består primært i dæmpning af det overaktiverede immunforsvar ved anvendelse af prednisolon (www.immuntox.dk). Ved mildere grader af bivirkninger pauseres behandlingen samtidig, ved eksempelvis alvorlig colitis eller hepatitis kan det blive nødvendigt helt at seponere behandlingen.

Adoptiv T-celleterapi

Tumorer er ofte infiltrerede af T-celler, såkaldte tumorinfiltrerende lymfocytter (TILs). T-celleterapi baseret på ekspansion af TILs er en eksperimentel behandling, der primært er udviklet til behandling af patienter med metastatisk melanom. Den består af intravenøs infusion af milliarder af T-celler; oprindelig isoleret fra patientens tumor og derefter ex vivo opformeret og aktiveret. Behandlingen forudgås af højdosis lymfodepletterende kemoterapi med det formål kortvarigt at eliminere irrelevante og immunsupprimerende celler i kroppen. Efter infusion af T-cellerne behandles patienten med det immunaktiverende stof IL-2. Behandlingen er intensiv, og alle patienter oplever behandlingskrævende bivirkninger på baggrund af højdosis kemoterapi og efterfølgende højdosis IL-2.

I de tidlige studier anvendtes såkaldte "selected TILs", som er T-celler udvalgt på baggrund af påvist antitumoraktivitet. Det tager dog relativt lang tid at producere disse T-celler (6-8 uger), og gevinsten er tvivlsom. I de senere studier anvendes i stedet såkaldte "young TILs". Her anvendes alle T-cellekulturer uden forudgående testning. Metoden giver ophav til T-celler med en yngre fænotype og reducerer patientfracfaldet pga. kortere produktionstid (4-6 uger).

På verdensplan er flere hundrede melanompatienter behandlet med T-celleterapi inden for rammerne af fase I og II kliniske forsøg med effektrater på 20-70%. På Center for Cancer Immunoterapi (CCIT, <https://www.herlevhospital.dk/ccit-denmark/>) har vi forsket i behandling med TILs primært i patienter med metastatisk melanom (2), hvor vi har set respons hos 40% af de behandlede patienter samt forlænget overlevelse (Fig. 2).

Med henblik på at opnå godkendelse af T-celleterapi som standardbehandling har CCIT-DK i samarbejde med et hollandsk cancercenter igangsat et randomiseret fase III-studie. Det er desuden oplagt at forsøge at udbrede T-celleterapi til andre cancerformer. På CCIT-DK pågår klinisk afprøvning af T-celleterapi til patienter med metastatisk ovariecancer og nyrecancer. Andre mulige kræftformer er sarkomer, lungecancer, hoved-hals-cancer og HPV-associerede cancere. CCIT-DK undersøger desuden aktuelt effekten af T-celleterapi i kombination med BRAF-hæmmer og i kombination med checkpoint antistoffer i mindre pilotstudier.

CAR-T-celleterapi

Anvendelse af genetisk modificerede T-celler er baseret på det rationale, at T-cellers evne til at genkende cancerceller kan styres ved genetisk manipulation, hvor T-cellerne transduce-

res med kimære antigenreceptorer (CARs). CARs kombinerer antistoflignende genkendelse med T-celleaktiverende funktion. Konstruktionen af en CAR afhænger af identifikationen af et egnet antistof til targetering af et relevant celleoverflademolekyle med ekspresion afgrænset til cancercellerne. CAR-konstrukter er under fortsat udvikling, hvor man supplerer med tilkobling af co-stimulatoriske domæner. CAR-T-cellerne bliver etableret fra T-celler isoleret fra blodbanen og ekspanderes i laboratoriet; inden infusion af flere millioner celler behandles patienterne med lymfodepleterende kemoterapi.

CAR-T-celleterapi har primært vist sig at være effektiv mod hæmatologiske B-cellecancer (3). De lymfoide celler, hvor canceren udgår fra, udtrykker et specifikt antigen (CD19), som man ved hjælp af CARs kan målrette T-cellerne imod. Denne behandling har vist sig yderst effektiv til børn og unge med akut lymfatisk leukæmi (90 % komplet remission). Den er godkendt i USA og netop ved at blive godkendt som standardbehandling i Europa. CAR-T-celleterapi mod solide tumorer har hidtil haft begrænset succes. På CCIT-DK pågår aktiviteter mhp. at etablere CAR-T-teknologien.

Bivirkninger forårsaget af off-tumor toksicitet er primært begrænset til B-celleaplasi, der håndteres med profylaktiske infusioner af immunoglobuliner. Desuden ses ”cytokine-relea-

klinisk relevans

Det behandlingsmæssige landskab for metastatisk cancer har ændret sig markant indenfor de seneste få år. Introduktion af immunregulerende antistoffer har betydet bedre og ofte mindre bivirkningsfulde behandlinger til en række forskellige kræftformer. Immunterapien har dokumenteret klinisk effekt med chance for langtidsoverlevelse hos en undergruppe af patienter med metastatisk sygdom. Indikationsområdet for immunterapi udvides hastigt, ligesom kombinationsbehandlinger vinder frem. De bivirkninger, der kan forekomme under behandling med immunregulerende antistoffer, skyldes udløsning af autoimmune/inflammatoriske reaktioner. Disse bivirkninger kan være alvorlige, men kan oftest håndteres med immundæmpende midler.

se-syndrome”, der er en alvorlig medicinsk tilstand udløst af en cytokinstorm. IL-6 ser ud til at være central for syndromet, og håndtering omfatter behandling med et IL-6 receptorblokerende antistof. ▶

Effekt af immunterapi

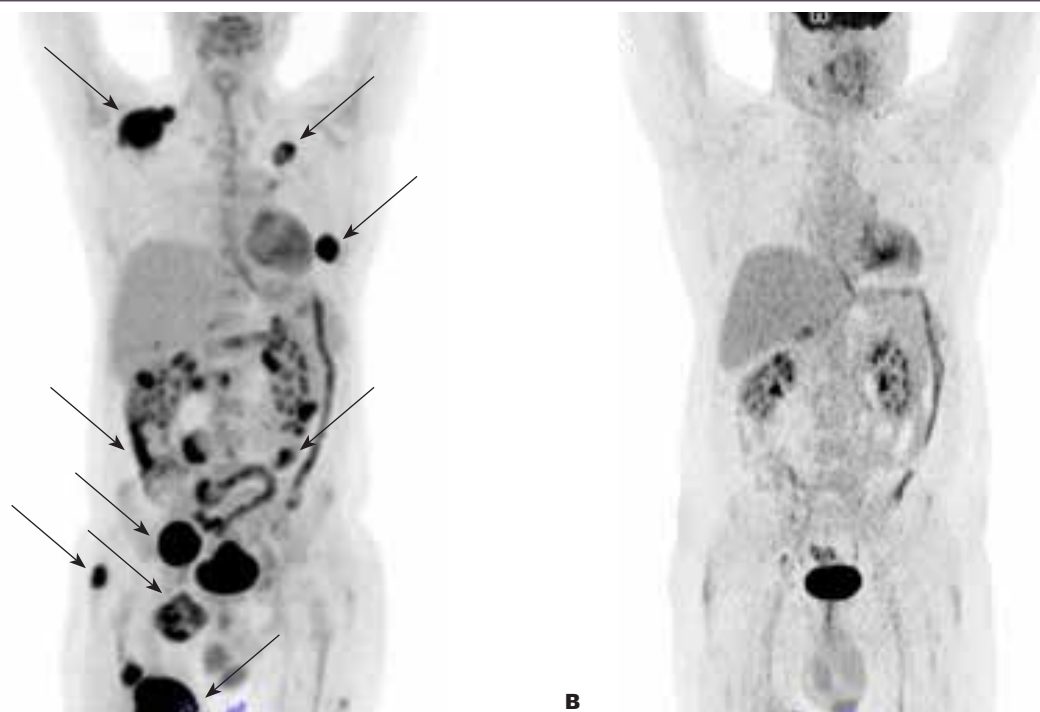


Fig. 2. PET-CT skanning af patient med metastaserende melanom før (A) og 1 år efter (B) behandling med T-celleterapi (ekspanderede TIL). 18F-FDG PET positive metastaser er indikeret med pile.

Fig. 2. PET-CT of a patient with metastatic melanoma before (A) and one year after (B) treatment with T cell therapy (expanded TILs). 18F-FDG PET positive metastases are indicated with arrows.

Immunregulerende cervicovacciner

Ved anvendelse af eksempelvis antigene peptidvacciner kan man aktivere T-celler via immunisering. Som tidligere beskrevet er immunregulerende checkpoints opreguleret i flere certyper, hvorfor de også er interessante mål for peptidvaccination. På CCIT har vi påvist T-celler i blodet, som er specifikke mod PD-L1 og det immunhæmmende enzym IDO. Disse T-celler er cytotoxiske og i stand til at dræbe tumorceller og immunhæmmende immunceller, som udtrykker PD-L1 og IDO.

På baggrund af dette forsøger CCIT-DK i samarbejde med Region Hovedstadens spin-out biotekfirma IO Biotech (<http://www.iobiotech.com/>) at udvikle cervicovacciner rettet mod PD-L1 og IDO. I et pilotstudie har vaccination med IDO-peptider vist lovende klinisk effekt, konsoliderende efter kemoterapi, hos patienter med lungecancer (4), og vaccination med PD-L1 testes aktuelt i patienter med myelomatose. Peptidvacciner synes generelt at være atoksiske. Vacciner er derfor attraktive kandidater til kombination med anden immunterapi, da de potentielt kan forøge antitumoreffekten uden at bidrage til yderligere bivirkninger. På denne baggrund har CCIT påbegyndt et kombinationsstudie til melanompatienter med Nivolumab og PD-L1/IDO peptidvaccine (ClinicalTrials.gov: NCT02278887).

KONKLUSION

Immunterapi er i centrum af fremtidens kræftbehandling

Kræftbehandling udgør et vigtigt sundhedsområde, som har stor bevågenhed fra såvel befolkning, sundhedspersonale, patientforeninger som politikere. De betydelige fremskridt, der aktuelt finder sted inden for kræftbehandling, sker i høj grad inden for immunterapien. Udviklingen har taget fart over de seneste par år og betyder, at vi snart kan behandle en meget stor gruppe kræftpatienter med vidt forskellige kræftsygdomme langt mere effektivt end hidtil ved anvendelse af immunterapi.

Aktuelt bliver nye former for immunterapi godkendt i hastigt tempo til stadigt flere forskellige kræftformer. De nye behandlingsmæssige muligheder varsler, at den generelle overlevelse ved mange forskellige cancerformer kan forbedres markant, og flere patienter, selv med spredning af sygdommen, vil kunne blive helt sygdomsfri. Immunterapien er således på vej til at udgøre en vigtig ny søjle i fremtidens kræftbehandling, og det må forudses at medføre ændringer i behandlingsstrategierne for de fleste, hvis ikke alle, kræftformer henover de næste år.

Artiklens indhold bygger på både international forskning og forskning udført på CCIT, Herlev Hospital <https://www.herlevhospital.dk/ccit-denmark/> ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

IMMUNE MODULATING THERAPY FOR TREATMENT OF CANCER

Immunotherapy is a new modality in cancer treatment; a therapeutic strategy that targets the immune system of the cancer patient and not directly the cancer cells. Various types of immunotherapy such as cytokines, cancer vaccines, cellular immunotherapies and antibodies have been tested in

clinical trials throughout the last decades. Cancer immunotherapy activates the immune system to attack cancer cells; this can lead to impressive clinical efficacy but also to new kinds of severe autoimmune side effects. Currently, immune regulatory antibodies and cellular immunotherapies represent the largest clinical break through.

LITTERATUR

1. Ribas A and Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* 2018;359:1350-5.
2. Andersen R, Donia M, Ellebæk E et al. Long-Lasting Complete Responses in Patients with Metastatic Melanoma after Adoptive Cell Therapy with Tumor-Infiltrating Lymphocytes and an Attenuated IL2 Regimen. *Clin Cancer Res* 2016;22:3734-45.
3. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science* 2018;359:1361-5.
4. Iversen TZ, Engell-Noerregaard L, Ellebaek E et al. Long-lasting disease stabilization in the absence of toxicity in metastatic lung cancer patients vaccinated with an epitope derived from indoleamine 2,3 dioxygenase. *Clin Cancer Res* 2014; 20:221-32.