
Terapeutiska antikroppar mot cancer

MICAELA HERNBERG

Intresset för immunterapi som behandling för cancer har funnits länge. Ospecifika behandlingar med BCG, interferon-alfa och interleukin 2 har undersökts i stor utsträckning, men än så länge har man inte kunnat förbättra patienternas prognos med dessa behandlingar. Sedan några år tillbaka är utsikterna dock betydligt bättre. De nya, mer målinriktade kontrollpunktsantikropparna anti-CTLA-4 och anti-PD-1 har avsevärt förbättrat prognosen för metastaserat melanom. Preliminära resultat från studier med de nya kontrollpunktsantikropparna visar att framtidsutsikterna ser betydligt ljusare ut även för patienter med andra tumörtyper.

Man har redan länge antagit att människans immunologiska försvarsmekanismer spelar en viktig roll i bekämpningen av elakartade tumörer, men det har varit oklart i hur stor utsträckning extern immunologisk modulering med hjälp av olika immunmodulatoriska substanser har en effekt på tumörcellerna. Olika sorters immunologiska behandlingar såsom vacciner, interferon-alfa och interleukin 2 har visat viss effekt vid behandling av bland annat metastaserat melanom och njurcancer. Responserna har varierat mellan 2 och 25 procent (1, 2). Genom att kombinera interferon-alfa eller interleukin 2 med kemoterapikombinationer har antalet responser ökat, men patienternas prognos har inte förbättrats (3). Upptäckten av multipla mål för immunmodulatoriska antikroppar har skapat både möjligheter och utmaningar för att utveckla nya, ytterst effektiva cancerbehandlingar (4). De nya, målinriktade antikropparna har gjort att

framtidsutsikterna för cancerpatienterna ser ljusare ut (5-9). De första immunologiska målinriktade antikropparna är redan etablerade som behandling av disseminerat melanom, men de är också på kommande inom andra tumörgrupper.

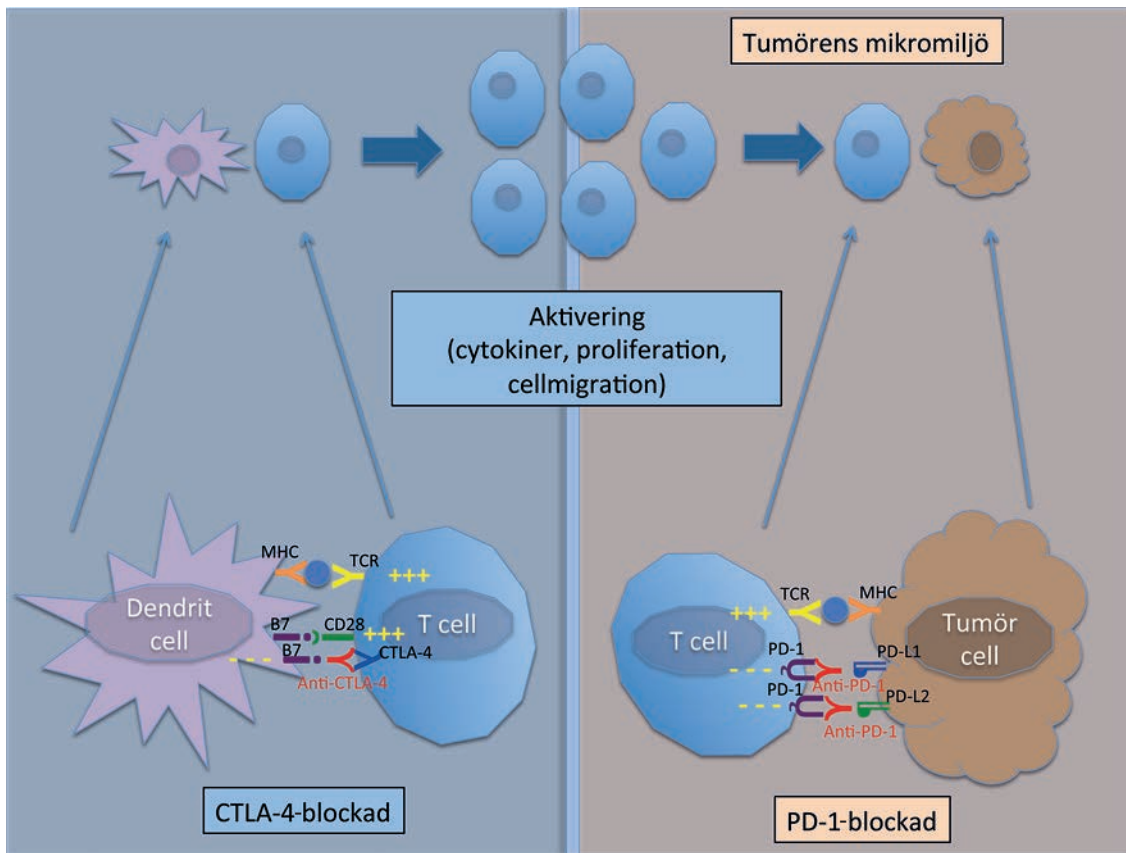
Verkningsmekanismer

I kliniska studier har de målinriktade kontrollpunktsantikropparna som påverkar aktiveringen av T-cellerna verkat mycket lovande. Det finns nu antikroppar mot flera inhibitoriska T-cellsligander och T-cellsreceptorer. Av dessa har man kommit längst med anti-CTLA-4 och anti-PD-1 i den kliniska utvecklingen.

På TH-cellernas (T helper) membran finns ett protein, ett cytotoxiskt antigen (cytotoxic T lymphocyte antigen 4, dvs. CTLA-4, alltså CD152) som förstärker immunresponsen genom att det binder sig vid antigenet på T-cellernas yta. Detta begränsar immunaktiveringen och förhindrar därmed aktiveringen av T-cellerna. CTLA-4 har alltså en central roll i den tidiga aktiveringen av T-cellerna och reglerar därmed kroppens försvarsreaktioner. CTLA-4-antikroppen ipilimumab kan blockera CTLA-4-molekylens funktion genom att binda sig vid molekylen. På så sätt ger den upphov till en långvarig inre T-cellsförmedlad immunreaktionskaskad mot tumörcellerna. CTLA-4 antigenets uppkomst på T-cellernas yta sker i ett tidigt skede i immunförsvaret. Den fungerar som en ”broms” för immunaktiveringen inne i lymfkörteln. Uppkomsten av den aktiveringsreglerande

SKRIBENTEN

Micaela Hernberg är docent i klinisk onkologi och specialist i cancersjukdomar och radioterapi. Hon verkar som avdelningsöverläkare vid HUCS Cancercentrum i Helsingfors. Hennes forskning berör främst melanom, lymfom, tumörimmunologi och immunterapi. Hon har varit huvudansvarig för många internationella studier med kontrollpunktsantikroppar på kliniken.



Figur 1. CTLA-4 och PD-1 i immunförsvaret mot tumörer. MHC-peptidkomplexet på de antigenpresenterande cellerna (APC), t.ex. dendritcellerna, binder sig till TCR-receptorn på T-cellerens yta. CD28-receptorn på T-cellerens membran binder sig vid B7-molekylen på APC-cellerens yta och därmed initieras aktivering och proliferation av T-celler. På de aktiverade T-cellerens yta finns antigenet CTLA-4, som bromsar immunsvaret genom att binda sig vid B7-molekylen på T-cellerens yta. CTLA-4-antikropparna kan blockera CTLA-4-molekylens funktion genom att binda sig vid den och därmed åstadkomma en långvarig inre T-cellsförmedlad immunreaktiv kaskad mot tumörcellerna. PD-1-receptorn reglerar aktiveringen i en senare fas i de perifera vävnaderna. Den negativa regleringen uppkommer då PD-1-receptorn på T-cellerens yta binds till PD-L1- eller PD-L2-receptorerna på tumörcellerna. Denna negativa reglering kan blockeras av anti-PD-1- eller anti-PD-L1-antikroppar och leder till aktivering och delning av T-celler.

PD-1-receptorn (programmed death 1) sker i ett senare skede av immunförsvaret i de perifera vävnaderna, när T-cellerarna varit utsatta för främmande antigenen en längre tid. Den negativa regleringen uppstår då PD-1-receptorn på T-cellerens yta binds till PD-L1- eller PD-L2-receptorerna på tumörcellernas yta eller på den inflammerade vävnadens cell-yta. En sådan negativ reglering kan blockeras genom att man förhindrar bindningen mellan PD-1-receptorn och PD-L1- eller PD-L2-receptorerna med hjälp av antikropparna anti-PD-1 eller anti-PD-L1. I och med denna blockering möjliggörs aktivering och delning av T-cellerarna, och därmed fortsätter den T-cellsaktivering man eftersträvar i cancerbehandling (Figur 1) (10).

På ytan av vissa regulatoriska T-celler och TH-celler har man påvisat expression av kemokinreceptorn CCR4. I tumörernas mikro-miljö utsöndras ligander för CCR4 och det kan vara orsaken till att de regulatoriska T-cellerarna attraheras till tumörerna. Tumörcellerna försöker alltså skydda sig mot värdens immunförsvaret. Antikroppen anti-CCR4 mogamulizumab har i tidiga studier visat sig eliminera de regulatoriska T-cellerarna hos patienter med T-cells maligniteter. Även tidiga studier med antikroppar, som har en agonistisk verkan på T-cellerens kostimulatoriska signaler i immunaktiveringen, har påbörjats trots att den exakta verkningsmekanismen hos antikropparna ännu inte är helt känd. Därutöver utvärderas även den kliniska nyt-

Tabell I. Nya immunmodulatoriska antikroppar i klinisk utveckling.

Antikropp	Huvudmekanism	Kliniskt preparat
Anti-CTLA-4	Blockerar inhibition	Ipilimumab, tremelimumab
Anti-PD-1	Blockerar inhibition	Nivolumab, pembrolizumab
Anti-PD-L1	Blockerar inhibition	MPDL3280A, MEDI-4736
Anti-LAG-3	Blockerar inhibition	
Anti-TIM-3	Blockerar inhibition	
Anti-KIR	Blockerar inhibition	Lirilumab
Anti-CD137	kostimulatorisk	Urelumab
Anti-OX-40	kostimulatorisk	
Anti-CD27	kostimulatorisk	
Anti-CCR4	Inhibitor av Treg ¹	Mogamulizumab
Anti-CD40	Stimulering av dendritcellernas funktion	

¹ Treg = Regulatorisk T-cell

tan av antikroppar som förändrar lymfocyternas migration (Tabell I) (4).

Terapiområden

Somatiska mutationer står bakom uppkomsten av cancer. Malignt melanom och lungcancer hör till de typer av cancer som har det största antalet somatiska mutationer. Båda formerna av cancer förorsakas i stor utsträckning av kronisk exponering för mutagener (UV-ljus respektive carcinogener i tobaksrök). Effekten av de nya kontrollpunktsantikropparna verkar vara relaterad till en hög mutationssignatur (11, 12). Därmed har också de hittills mest lovande behandlingsresultaten kunnat påvisas inom dessa tumörtyper.

Patienter med disseminerat melanom har haft en mycket dålig prognos. Med kemo-terapi med eller utan interferon-alfa eller interleukin 2 har ca 25–40 procent av patienterna varit vid liv efter ett år och mindre än fem procent efter fem år (6, 13, 14). Trots att effekten av läkemedelsbehandlingarna är begränsad finns det en liten andel patienter (5–10 procent) med metastaserat melanom som har klar nytta och en lång överlevnads-vinst av behandlingen (13, 15).

Ipilimumab är det första läkemedlet som i randomiserade studier visat sig kunna förbättra prognosen för metastaserat melanom. Ipilimumab doseras intravenöst 3 mg/kg var tredje vecka sammanlagt fyra gånger. Behandlingen verkar långsamt. I genomsnitt tar det tre månader innan man ser effekt av

den. Detta betyder alltså att patienten vanligtvis får hela behandlingen innan man kan bedöma nyttan av den. Patienter med snabbt framskridande sjukdom eller symtomatiska hjärnmetastaser hinner inte få nytta av en eventuell behandlingseffekt. Medianöverlevnaden för patienter som behandlats med ipilimumab är endast 10–11 månader (5, 9), men däremot är hela 27 procent av patienterna vid liv fortfarande fem år efter avslutad behandling (16). Tremelimumab är en annan anti-CTLA-4-antikropp som undersökts för behandling av metastaserat melanom, men resultaten har inte varit signifikant bättre än vid traditionell kemoterapi (17). För tillfället pågår lovande studier med tremelimumab som behandling för kastrationsresistent metastaserat prostatacancer (18).

Jämfört med anti-CTLA-4-antikropparna har anti-PD-1-antikropparna visat sig vara ännu effektivare som behandling för metastaserat melanom. Ett år efter behandlingsstart är nämligen över 70 procent av melanompatienterna vid liv. Uppföljningstiden är dock för kort för att man ska kunna utvärdera anti-PD-1 antikropparnas långtidseffekter. Två anti-PD-1-antikroppar (nivolumab och pembrolizumab) har redan kommit ut på marknaden som första linjens behandling för metastaserat melanom (Tabell II) (6-8). Också nivolumab och pembrolizumab doseras intravenöst 3mg/kg varannan vecka respektive 2 mg/kg var tredje vecka (6-8).

Både ipilimumab och anti-PD-1- och anti-PD-L1-molekylerna har undersökts som behandling för andra tumörtyper. I ti-

diga studier har ipilimumab i kombination med kemoterapi förbättrat prognosen för patienter med metastaserad icke-småcellig lungcancer. Resultaten gällande överlevnad är dock inte riktigt lika övertygande som de som rapporterats för metastaserat melanom. Nivolumab var dock klart bättre än doketaxel som andra linjens behandling för patienter med metastaserad icke-småcellig lungcancer i en fas III-studie. Ett år efter behandlingsstart var 42 procent av patienterna vid liv jämfört med 24 procent av patienterna som fått doketaxel (19). Nivolumab och pembrolizumab kommer inom en snar framtid ut på marknaden som andra linjens behandling för metastaserad icke-småcellig lungcancer (20). Att döma av tidiga fas I–II-studier har dessa anti-PD-1-antikroppar också visat sig vara lovande som behandling för metastaserad njurcancer, prostatacancer och blåscancer (18). Pågående fas III-studier kommer att klargöra vilken betydelse immunterapi möjligen kan få bland dessa tumörgrupper. Preliminär effekt har också uppnåtts med både pembrolizumab och nivolumab i tidiga

lymfomstudier. Behandlingseffekten verkar vara bättre för de vanligaste lymfomtyperna, såsom follikulärt och storcelligt B-cellslymfom. Resultaten från studier där patienter med refraktärt Hodgkins lymfom som redan genomgått autolog stamcellstransplantation behandlats med anti-PD-1-antikroppar har varit mycket övertygande. Andelen patienter utan progression sex månader efter behandlingsstart var 87 procent (21).

Pidilizumab (CT-011) är ytterligare en anti-PD-1-antikropp som utvärderats främst som behandling för hematologiska maligniteter. Då den blockerar PD-1-aktiviteten aktiveras NK-celler (natural killer) och T-effektorceller samt minnesceller. De mest lovande resultaten från tidiga studier är för patienter med follikulärt och storcelligt B-cellslymfom (21).

Tidiga studier med anti-PD-L1-antikroppar (MEDI4736, MPDL3280A) pågår också framför allt som behandling för lungcancer, men också för andra metastaserade solida tumörer såsom för melanom, njurcancer, bukspottskörtelcancer, huvud- och halskar-

Tabell II. Effekt av målinriktad immunterapi som behandling av metastaserat melanom.

Studie (Referens)	Fas	Antal patienter	Behandling	PFS ¹ (mån) (median)	Ettårsöverlevnad (%)	OS ² (mån) (median)
Hodi (5)	III	676	Ipilimumab 3 mg/kg vs gp100 + Ipilimumab 3 mg/kg vs gp100 + placebo	2,9 vs 2,8 vs 2,8	44 vs 46 vs 25	10,1 vs 10,0 vs 6,4
Robert (9)	III	502	Ipilimumab 10 mg/kg + DTIC ³ vs DTIC	47,3 vs 36,3	11,2 vs 9,1	
Robert (6)	III	418	Nivolumab vs DTIC	5,1 vs 2,2	72,9 vs 42,1	Ej uppnått
Robert (7)	I	173	Pembrolizumab	5,4	25,9	
Wolchock (28)	II	53	Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg	94		
Ribas (17)	III	655	Tremelimumab vs DTIC	35,8 vs 13,7	12,6 vs 10,7	
Postow (25)	II	142	Ipilimumab 3 mg/kg + Nivolumab 1 mg/kg vs Ipilimumab 3 mg/kg	Ej uppnått vs 4,4	Ej uppnått	Ej uppnått
Robert (8)	III	834	Pembrolizumab 10 mg/kg (Q2W) vs Pembrolizumab 10 mg/kg (Q3W) vs Ipilimumab 3 mg/kg	5,5 vs 4,1 vs 2,8	74,1 vs 68,4 vs 58,2	Ej uppnått
Larkin (24)	III		Ipilimumab 3 mg/kg + Nivolumab 1–3 mg/kg vs Ipilimumab 3 mg/kg vs Nivolumab 3 mg/kg	11,5 vs 2,9 vs 6,9	Ej uppnått	Ej uppnått

¹ PFS= Progression-free survival (progressionsfri överlevnad), ² OS = Overall survival (total överlevnad),

³ DTIC = Dakarbazin

Tabell III. De vanligaste biverkningarna av ipilimumab (5, 26).

Biverkning	Alla grader (%)	Grad III-IV (%)
Diarré	27,5	4,6
Kolit	7,6	5,3
ALAT-stegring	1,5	0,5
ASAT-stegring	0,8	0,3
Hudutslag	19,1	0,8
Klåda	24,4	0
Hypopituitarism	2,3	1,6
Hypofysit	1,5	1,5
Hypotyreos	1,5	0
Binjuresvikt	1,5	0
Vitiligo	2	0

cinom, bröstcancer, hepatocellulärt karcinom och blåscancer (22, 23).

Biverkningar

Biverkningarna av immunologiska behandlingar avviker markant från de biverkningar vi är vana vid att se i samband med målinriktade läkemedel eller kemoterapi. Biverkningarna uppkommer eftersom kroppens aktiverade immunologiska försvar också går åt kroppens egna vävnader och kan förorsaka inflammatoriska tillstånd i olika organ (koliter, tyreoiditer, hypofysiter, hepatiter, pneumoniter, pankreatiter, etc). Biverkningarna uppkommer ofta med fördröjning och därför är det nödvändigt att följa upp patienten också efter avslutad behandling. De kan vara långvariga och de kan kräva långa sjukhusvistelser. En obehandlad inflammation i tarmen kan i värsta fall leda till en hemorragisk kolit som kräver akut kirurgisk behandling och intensivavdelningsbaserad övervakning. De endokrinologiska biverkningarna ger mera diffusa symptom och kan ge sig till känna först flera veckor efter avslutad behandling. Biverkningarnas spektrum är mycket brett och det kräver att den behandlande enheten dels har sakkunskap, dels följer upp och infomerar patienten, i tillräckligt hög grad. Dessutom måste patienten ha god kooperationsförmåga, kunna samarbeta och kontakta sin vårdenhet i god tid.

Behandlingen passar inte alla eftersom de målinriktade kontrollpunktsantikropparna

kan ge upphov till mycket svåra biverkningar, som kan kräva flera veckors behandling med högdos kortison och andra immunsuppressiva läkemedel, och behandlingseffekten kommer långsamt. Patienter med autoimmuna sjukdomar har hittills uteslutits från alla kliniska studier och autoimmuna sjukdomar anses åtminstone tillsvidare vara en kontraindikation för immunoterapi.

Anti-PD-1-antikropparna anses ha en lindrigare biverkningsprofil än anti-CTLA-4-antikropparna (Tabell III och IV). Det har inte rapporterats några större toxicitetsskillnader mellan de olika anti-PD-1-antikropparna. Biverkningarna av anti-CTLA-4- och anti-PD-1/PD-L1-antikropparna behandlas enligt samma principer. Anti-PD-1-antikropparnas mest typiska biverkningar är utmattning, klåda, hudutslag, diarré och försämrad aptit. I studier där ipilimumab och nivolumab kombinerats har biverkningarna ökat markant. Alla patienter som behandlats med kombinationen får biverkningar av något slag och allvarliga biverkningar förekommer hos ca 60 procent (Tabell IV) (24, 25).

Lindriga immunologiska biverkningar behandlas till en början symtomatiskt. Om de är ihållande eller försvåras bör prednison 1-2mg/kg/dygn påbörjas peroralt och immunoterapin avbrytas. Om patienten har allvarliga symptom eller flera olika biverkningar samtidigt bör man överväga att påbörja intravenös behandling med metylprednisolon 1-4 mg/kg/dygn. Om kortisonbehandling inte ger önskat utfall inom några dagar bör andra immunsuppressiva behandlingar

Tabell IV. De vanligaste biverkningarna av nivolumab, ipilimumab och kombinationsbehandling (24).

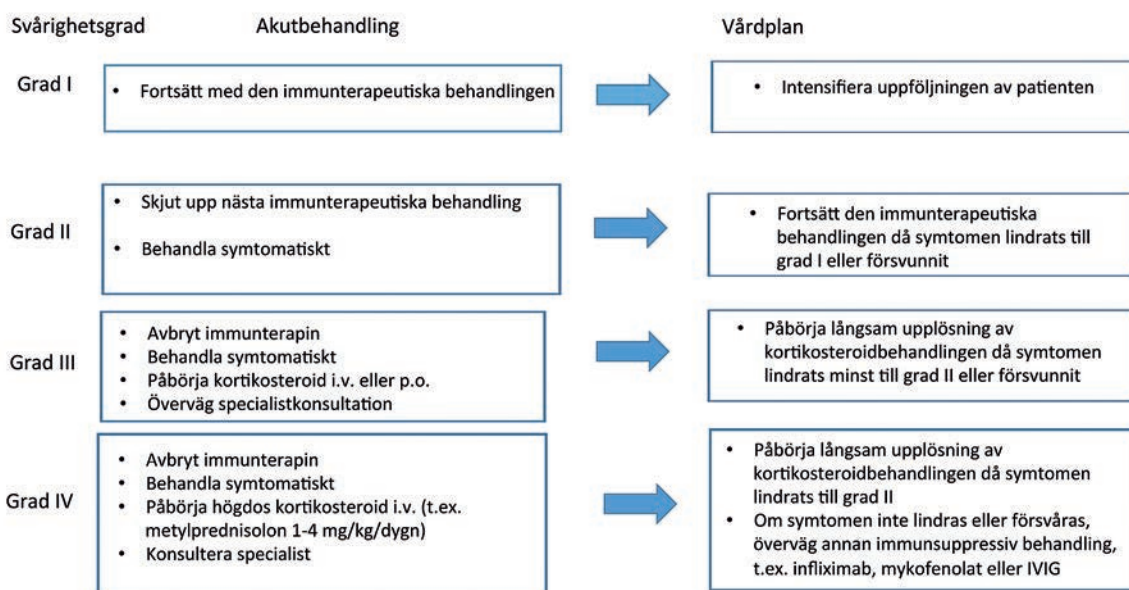
Biverkning	Nivolumab (%)	Ipilimumab (%)	Ipilimumab + nivolumab (%)
Diarré	19,2	33,1	44,1
Allmän svaghet	34,2	28,0	35,1
Klåda	18,8	35,4	33,2
Hudutslag	25,9	32,8	40,3
Illamående	13,1	16,1	25,9
Feber	5,8	6,8	18,5
Hypotyreos	8,6	4,2	15,0
ALAT-stegring	3,8	3,9	17,6
Artralgi	7,7	6,1	10,5
Huvudvärk	7,3	7,7	10,5
Andnöd	4,5	4,2	10,2

övervägas (infiximab, IgG-infusioner, mykofenolat). Samtidigt bör man utvärdera vidden av biverkningarna med hjälp av blodprov, endoskopier, datortomografier eller magnetundersökningar. Vidare bör man konsultera en specialist inom ifrågavarande område (Figur 2) (26).

Prediktiva markörer

Prediktiva markörer ger möjlighet till mer individualiserad behandling. Med hjälp

av en optimal prediktiv markör kan man sälla bort patienter som inte har nytta av behandlingen redan innan den påbörjas. Dessvärre finns det ännu inte några markörer som visat sig ha entydigt prediktivt värde för kontrollpunktsantikropparna. Vissa ospecifika markörer kan dock till viss grad fungera som surrogatmarkörer. I en studie med patienter med metastaserat melanom verkade ipilimumab ha sämre effekt om serum laktatdehydrogenaskoncentrationen var förhöjd (27). PD-L1-receptorn



Figur 2. Behandlingsalgoritm för biverkningar.

har undersökts som potentiell prediktiv markör för antikroppsbehandlingarna med anti-PD1/PD-L1, men resultaten är inte entydiga. I en tidig studie med nivolumab hade patienter med PD-L1-negativa tumörer inte nytta av behandlingen (28). Däremot har senare studier visat att också patienter med PD-L1-negativa tumörer kan ha nytta av anti-PD-1-behandling, och därmed kan man inte utesluta patienter enbart på basen av tumörernas PD-L1-status (6). I en färsk studie av metastaserat melanom var prognosen bättre för patienter med PD-L1-negativa tumörer som fick kombinationsbehandling med ipilimumab och nivolumab än för patienter som behandlats med antingen nivolumab eller ipilimumab. Däremot verkar nivolumab och kombinationsbehandlingen vara lika effektiv för patienter med PD-L1-positiva tumörer (24). Patienter med ett högt antal mutationer som behandlats med ipilimumab har större chans att få nytta av behandlingen än patienter med lägre antal mutationer (12). Liknande resultat har påvisats hos lungcancerpatienter som behandlats med anti-PD1-antikroppar (12). Nyligen har man också kunnat påvisa att patienter med kolorektal cancer som behandlats med pembrolizumab och vars tumörer har bristfällig förmåga att reparera s.k. mismatchmutationer, har bättre prognos än patienter vars tumörer kan reparera mutationerna (29). Dessa observationer kan underlätta valet av behandling när man väger immunterapi mot målinriktad behandling för patienter med metastaserad kolorektal cancer.

Kombinationsbehandling med kontrollpunktsantikroppar

Trots att kliniskt betydande framsteg har uppnåtts med de nya målinriktade antikroppsbehandlingarna, som riktar sig mot endast ett immunologiskt mål, tyder prekliniska och tidiga kliniska data på att kombinationer av målinriktade antikroppar mot flera olika immunologiska mål ytterligare kommer att förbättra behandlingseffekten (4). Hittills har de målinriktade antikropparna kombinerats med kemoterapi, Trots att ipilimumab i kombination med karboplatin verkar förbättra prognosen för icke-småcellig metastaserad lungcancer har ipilimumab i kombination med dakarbazin inte nämnvärt förbättrat behandlingsresultaten för metastaserat melanom, medan behandlingens toxicitet däremot ökade betydligt jämfört

med enbart ipilimumab (9, 20). Även kombinationsbehandling med ipilimumab och BRAF-hämmaren vemurafenib för patienter med BRAF-muterat metastaserat melanom strandade på oacceptabel levertoxicitet och studien avbröts i förtid (30). Toxicitet har också visat sig vara en begränsande faktor i kombinationsbehandling av metastaserad njurcancer. Anti-CTLA-4-antikroppen tremelimumab i kombination med tyrosinkinashämmaren sunitinib gav upphov till överraskande njurtoxicitet. I en studie med nivolumab i kombination med tyrosinkinashämmaren pazopanib var man tvungen att avsluta studien på grund av levertoxicitet. Däremot ser nivolumab i kombination med sunitinib ut att vara bättre tolererad samtidigt som behandlingseffekten verkar lovande (18).

I tidiga studier med ipilimumab har både interferon-alfa och interleukin 2 visat sig vara lovande (31). Eftersom interferon-alfa ökar expressionen av PD-L1 är det också intressant att testa effekten av interferon-alfa i kombination med anti-PD-1-antikropparna (32). Genom att kombinera anti-CTLA-4-antikroppar med anti-PD-1-antikroppar har behandlingseffekten ökat ytterligare. Cirka 60 procent av patienter med metastaserat melanom har nytta av kombinationen ipilimumab och nivolumab och den progressionsfria överlevnadstiden närmar sig ett år (Tabell I). Samtidigt förorsakar behandlingen betydligt mer toxicitet (Tabell IV) (24, 25, 28). Lovande resultat har också kunnat påvisas i en fas I-II-studie med denna kombination som behandling för metastaserad njurcancer. Nu pågår en fas III-studie som utvärderar om kombinationen kan förbättra överlevnaden för patienter med metastaserad njurcancer (18). Kombinationen har dock inte visat sig vara effektivare än enbart nivolumab för patienter med metastaserad icke-småcellig lungcancer, men 50 procent av patienterna i studien fick däremot allvarliga biverkningar och tre patienter dog av behandlingen. Ytterligare studier pågår med anti-CTLA-4-antikroppar i kombination med anti-PD-1/PD-L1-antikroppar som behandling för olika typer av metastaserade solida maligna tumörer som till exempel melanom, lungcancer, ventrikelcancer och hepatocellulärt karcinom. Därmed ackumuleras mer information om dosering, effekt och toxicitet. På grundval av djurmodeller har man utvärderat ytterligare kombinationer. Prekliniska data stöder starkt en kombination

av anti-PD-1/PD-L1-antikropparna med andra inhibitoriska kontrollpunktsantikroppar än anti-CTLA-4-antikropparna. Studier där anti-PD-1-antikroppar kombineras med anti-LAG-3- eller anti-KIRantikroppar (lirilumab) som supprimerar NK-cellsaktiviteten (natural killer) har redan startat (4).

Trippelkombinationerna anti-CD137, anti-OX40 och anti-PD-1/PD-L1 eller anti-CD137, anti-CTLA-4 och anti-PD-1 visade sig vara effektivare än behandling med två antikroppar. Det finns möjligheter till flera olika kombinationer av dessa antikroppar, men än så länge är kunskapen om vad som sker mellan tumörcellerna och värdcellerna för bristfällig för att man ska våga prioritera vissa kombinationer framför andra (4).

Framtidsutsikter

De senaste fem åren har den onkologiska behandlingen av disseminerat melanom gjort ansevärd framsteg i och med att målriktade antikroppar har införts. De nya kontrollpunktsantikropparna är även på väg i behandlingen av andra tumörgrupper. Eftersom anti-PD-1-antikropparna nyligen har visat sig vara effektivare än ipilimumab som behandling för metastaserat melanom, kommer anti-PD-1-antikropparna inom en snar framtid att vara det första behandlingsalternativet för denna patientgrupp. Det verkar dock som om kombinationsbehandlingarna ytterligare kan förbättra behandlingseffekten eftersom man då kan angripa flera olika immunologiska mål. Kombination av anti-CTLA-4- och anti-PD-1-antikroppar har redan visat sig vara effektiv i fas III-studier och kommer eventuellt att införas relativt snart, åtminstone för vissa patientgrupper. Framtiden får utvisa om man ytterligare kan öka behandlingseffekten genom att kombinera fler än två antikroppar utan att toxiciteten och kostnaderna ökar avsevärt.

Eftersom behandlingen är dyr kommer det högst sannolikt att leda till att behandlingarna måste ha kliniskt signifikant behandlingseffekt för att de kan börja användas i större utsträckning. För en patient som väger 80 kilo kostar ett års behandling med ipilimumab ca 75 000 euro. Preliminärt verkar det som om kostnaderna för behandling med pembrolizumab eller nivolumab på årsnivå kommer att vara minst lika höga. Än så länge är det helt oklart hur kostnaderna för eventuella kombinationsbehandlingar kommer att se ut.

Behandlingen är krävande eftersom de immunterapeutiska läkemedlens verkningsmekanismer och deras biverkningsprofil avviker från övriga onkologiska behandlingar. Förutsättningarna för en lyckad behandling är att personalen är välutbildad och insatt samt att patienterna har god samarbetsförmåga och förstår att ta kontakt med sin vårdenhet i god tid om biverkningar uppstår. Eftersom den moderna immunterapin är så krävande, måste behandlingsbesluten tillsvidare fattas av en enhet som är insatt i immunterapi. Därför är det att rekommendera att planering och uppföljning av behandlingen centraliseras till universitetsklinikerna.

Micaela Hernberg

micaela.hernberg@hus.fi

Bindningar:

Föreläsnings- och konsultationsarvoden:

BMS, MSD, Roche, Amgen och Novartis

Kongressresor: Amgen, GSK, BMS och Roche

Referenser

1. Mughal TI, Thomas MR, Robinson WA. Role of recombinant alpha-interferon in the treatment of advanced cutaneous malignant melanoma. *Oncology*. 1991;48:365–368.
2. Sparano JA, Fisher RI, Sunderland M, Margolin K, Ernest ML, Sznol M, et al. Randomized phase III trial of treatment with high-dose interleukin 2 either alone or in combination with interferon alfa-2a in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 1993;11:1969–77.
3. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, Lee JJ, Buzaid AC, Hodges C, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2002;20:2045–52.
4. Cohen J, Sznol M. Therapeutic combinations of immunomodulating antibodies in melanoma and beyond. *Semin Oncol*. 2015;42(3):488–94.
5. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:711–723.
6. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med*. 2014.
7. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*. 2014;384:1109–17.
8. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015.
9. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M DJ, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364:2517–26.
10. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med*. 2012;366:2517–9.
11. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013;500:415–421.
12. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, Yuan J, Zaretsky JM, Desrichard A, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371:2189–99.
13. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27:6199–206.

-
14. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol.* 2008;26:527–534.
 15. Hernberg MM, Hahka-Kemppinen MH, Pyrhonen SO. The prognostic role of CD4+ and CD8+ lymphocytes during chemoimmunotherapy in metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2004;14:493–500.
 16. Lebbe C, Weber JS, Maio M, Neyns B, Harmankaya K, Hamid O, et al. Survival follow-up and ipilimumab retreatment of patients with advanced melanoma who received ipilimumab in prior phase II studies. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2014;25:2277–84.
 17. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, Punt CJ, Haanen JB, Marmol M, et al. Phase III Randomized Clinical Trial Comparing Tremelimumab With Standard-of-Care Chemotherapy in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2015.
 18. Bracarda S, Altavilla A, Hamzaj A, Sisani M, Marrocolo F, Del Buono S, et al. Immunologic checkpoints blockade in renal cell, prostate, and urothelial malignancies. *Semin Oncol.* 2015;42:495–505.
 19. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:125–135.
 20. Reck M, Paz-Ares L. Immunologic checkpoint blockade in lung cancer. *Semin Oncol.* 2015;42:402–417.
 21. Cheah CY, Fowler NH, Neelapu SS. Targeting the programmed death-1/programmed death-ligand 1 axis in lymphoma. *Curr Opin Oncol.* 2015;27:384–391.
 22. Cha E, Wallin J, Kowanetz M. PD-L1 inhibition with MPD-L3280A for solid tumors. *Semin Oncol.* 2015;42:484–487.
 23. Ibrahim R, Stewart R, Shalabi A. PD-L1 blockade for cancer treatment: MED14736. *Semin Oncol.* 2015;42(3):474–483.
 24. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015.
 25. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015.
 26. Haanen JB, Thienen H, Blank CU. Toxicity patterns with immunomodulating antibodies and their combinations. *Semin Oncol.* 2015;42:423–428.
 27. Kelderman S, Heemskerk B, van Tinteren H, van den Brom RR, Hospers GA, van den Eertwegh AJ, et al. Lactate dehydrogenase as a selection criterion for ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2014;63:449–458.
 28. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2013;369:122–133.
 29. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372:2509–20.
 30. Ribas A, Hodi FS, Callahan M, Konto C, Wolchok J. Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab. *N Engl J Med.* 2013;368:1365–6.
 31. Eggermont AM, Maio M, Robert C. Immune checkpoint inhibitors in melanoma provide the cornerstones for curative therapies. *Semin Oncol.* 2015;42:429–435.
 32. Rafique I, Kirkwood JM, Tarhini AA. Immune checkpoint blockade and interferon-alpha in melanoma. *Semin Oncol.* 2015;42:436–447.

Summary

Therapeutic antibodies for cancer

For several years interest has existed in immunotherapy as treatment for cancer. Nonspecific therapies such as BCG, interferon-alpha, and interleukin-2 have been under wide exploration, without any improvement in cancer patients' prognosis, thus far. Development of immune checkpoint inhibitors has, however, been a stunning success as treatment for metastatic melanoma. The immune-modulating antibodies that have reached the clinic demonstrate activity in an increasing number of malignancies, and more antibodies will emerge in the coming decade. Although these are active as single agents, optimal outcomes for many patients may require combination treatment.