

Immunterapi mot cancer

20/5 2021

**Gustav Ullenhag, överläkare och docent i onkologi
lektor i cancerimmunterapi, Akademiska sjukhuset**

Potentiella jävsförhållanden de senaste tre åren: Utbildningsinsatser för och/eller möten arrangerade av Amgen, MSD, BMS, Lilly, Roche, Novartis, Sanofi och Pierre Fabre.

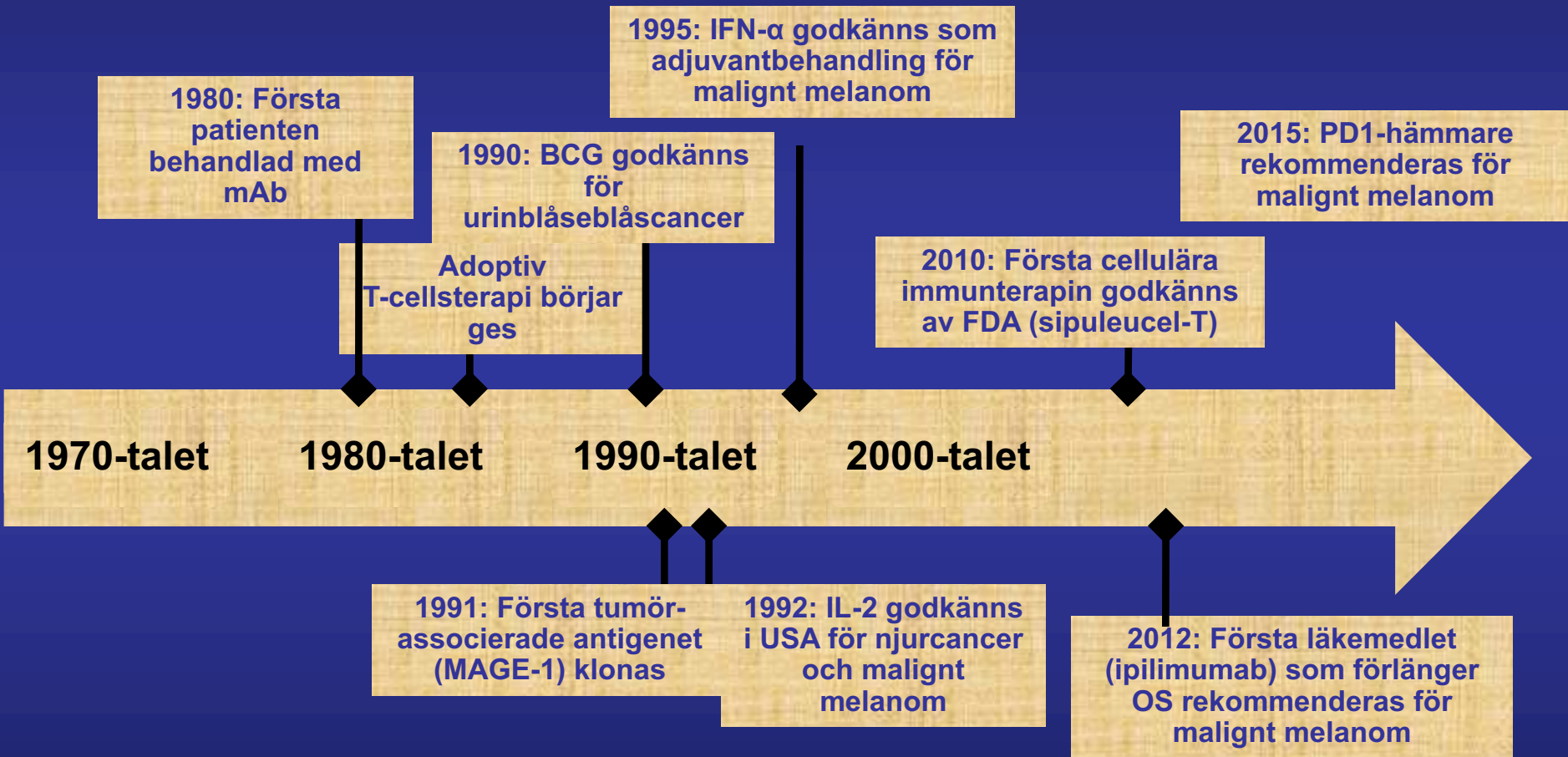


28/12/2013

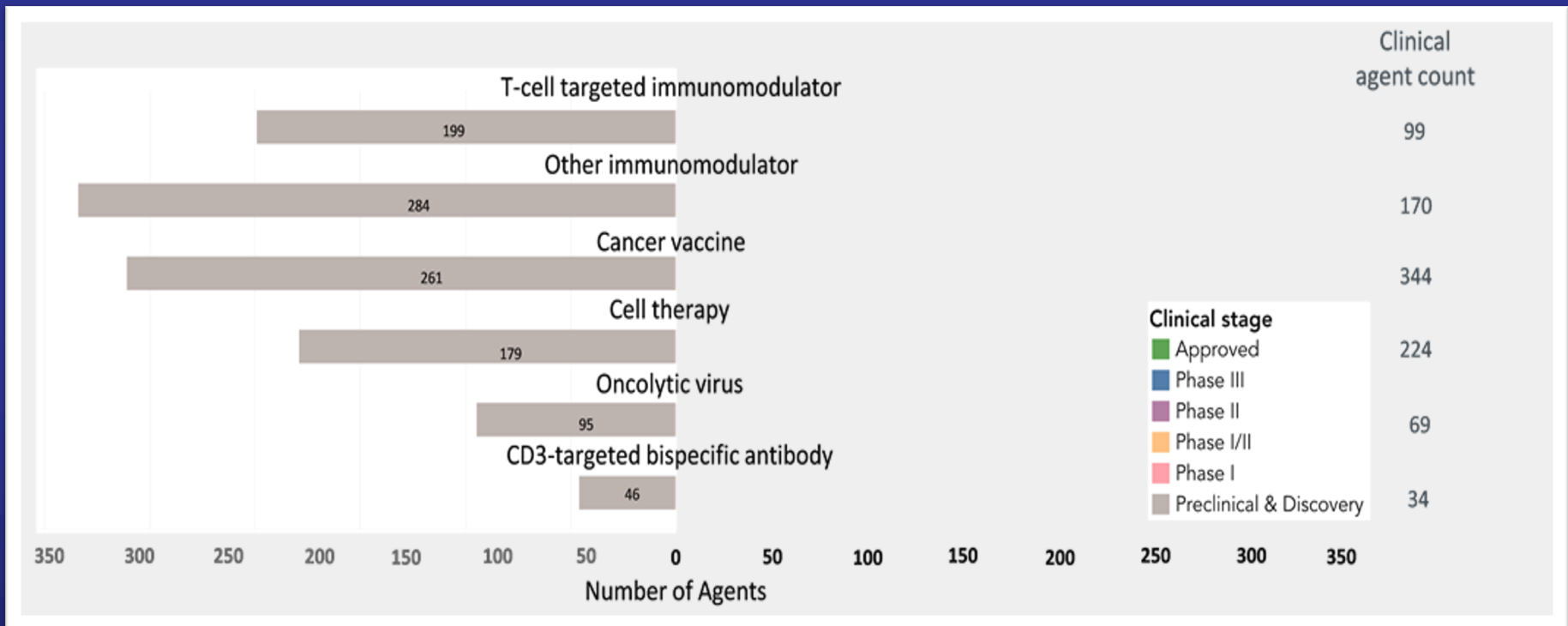


463996741

Immunterapi mot cancer: Milstolpar i historien



>1000 immunterapier under utveckling



Immunterapi mot cancer

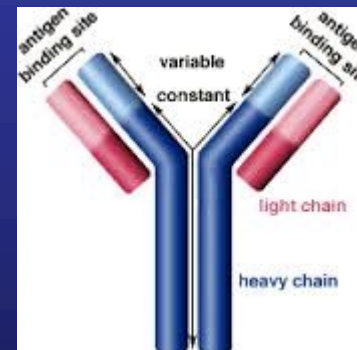
- Ospecifik - Specifik
- Passiv - Aktiv

Dagens antikroppar mot cancer

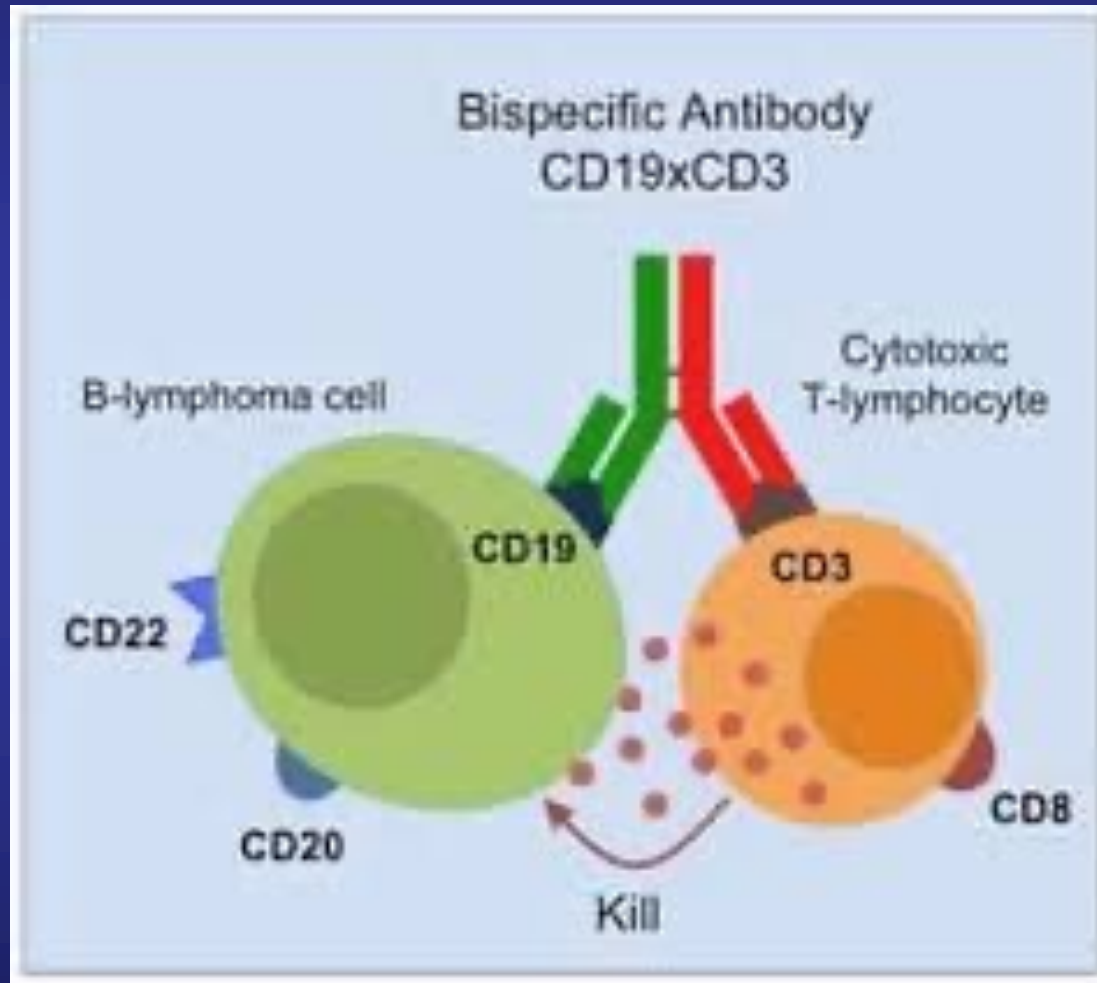
- Alla är av IgG-typ
- Ges ofta intravenöst
- Namnet innehåller ”-mab”
- Används framför allt i kombination med cytostatika

Olika typer av antikroppar

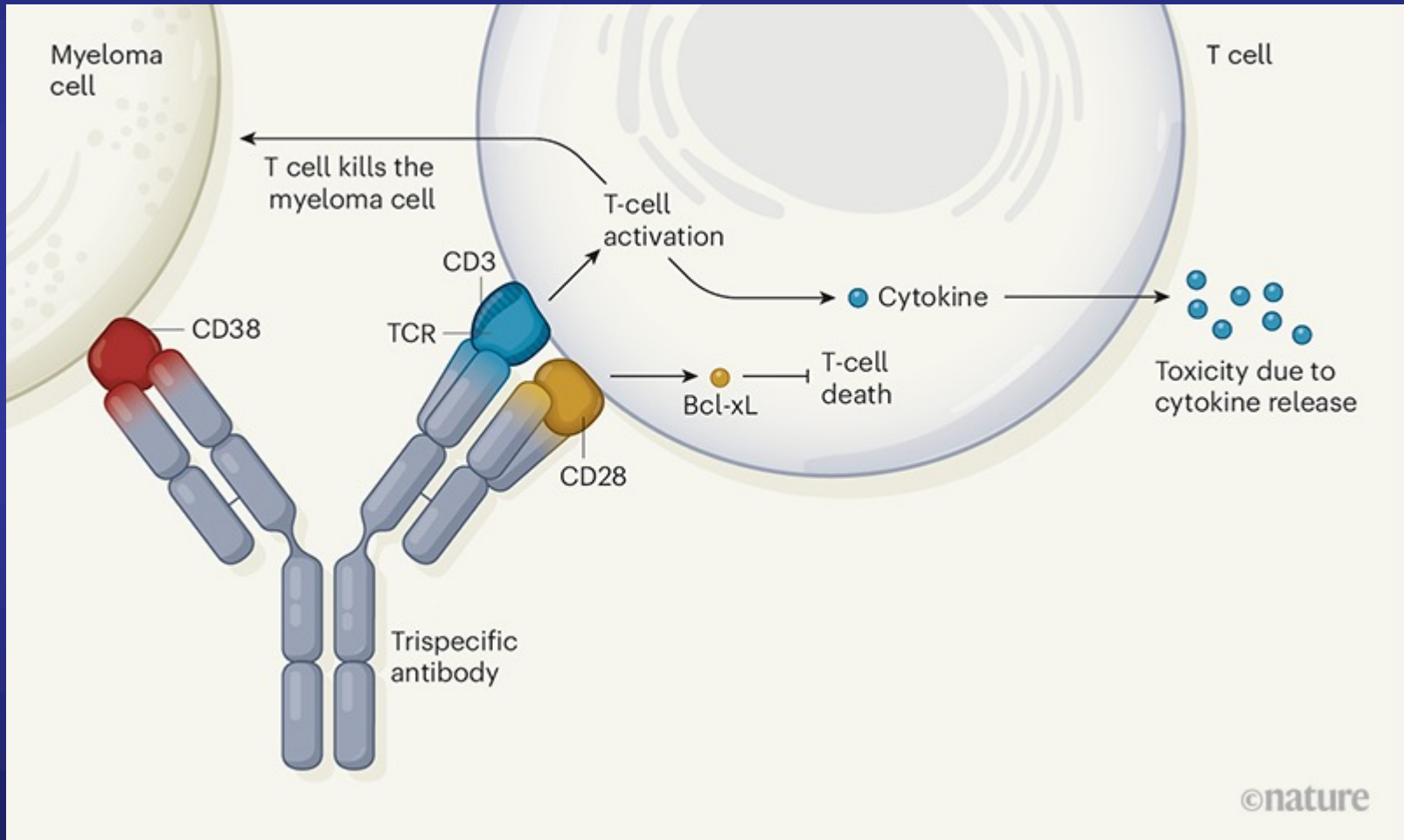
- Okopplade, monospecifika och blockerande.
- Konjugerade.
- Bispecifika.
- Delar av antikroppar.



Bispecifik antikropp



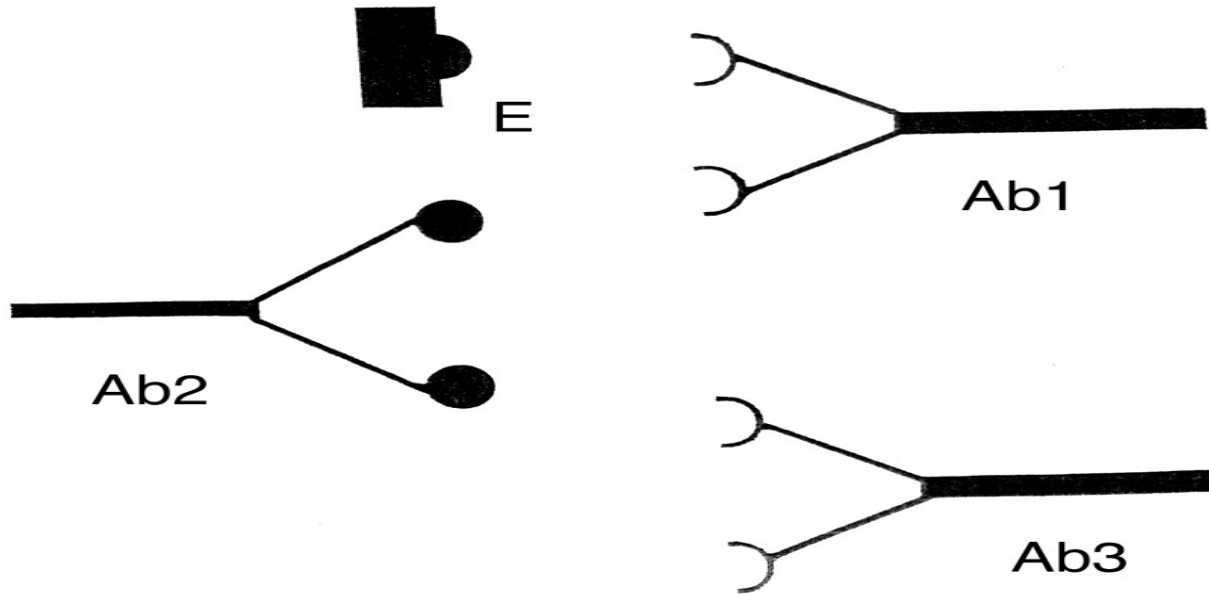
Trispecifik antikropp



Antikropparnas verkningsmekanismer

- ADCC
- CDC
- Apoptosinduktion
- "Bystander killing"

Det idiotypa nätverket



Niels Jerne

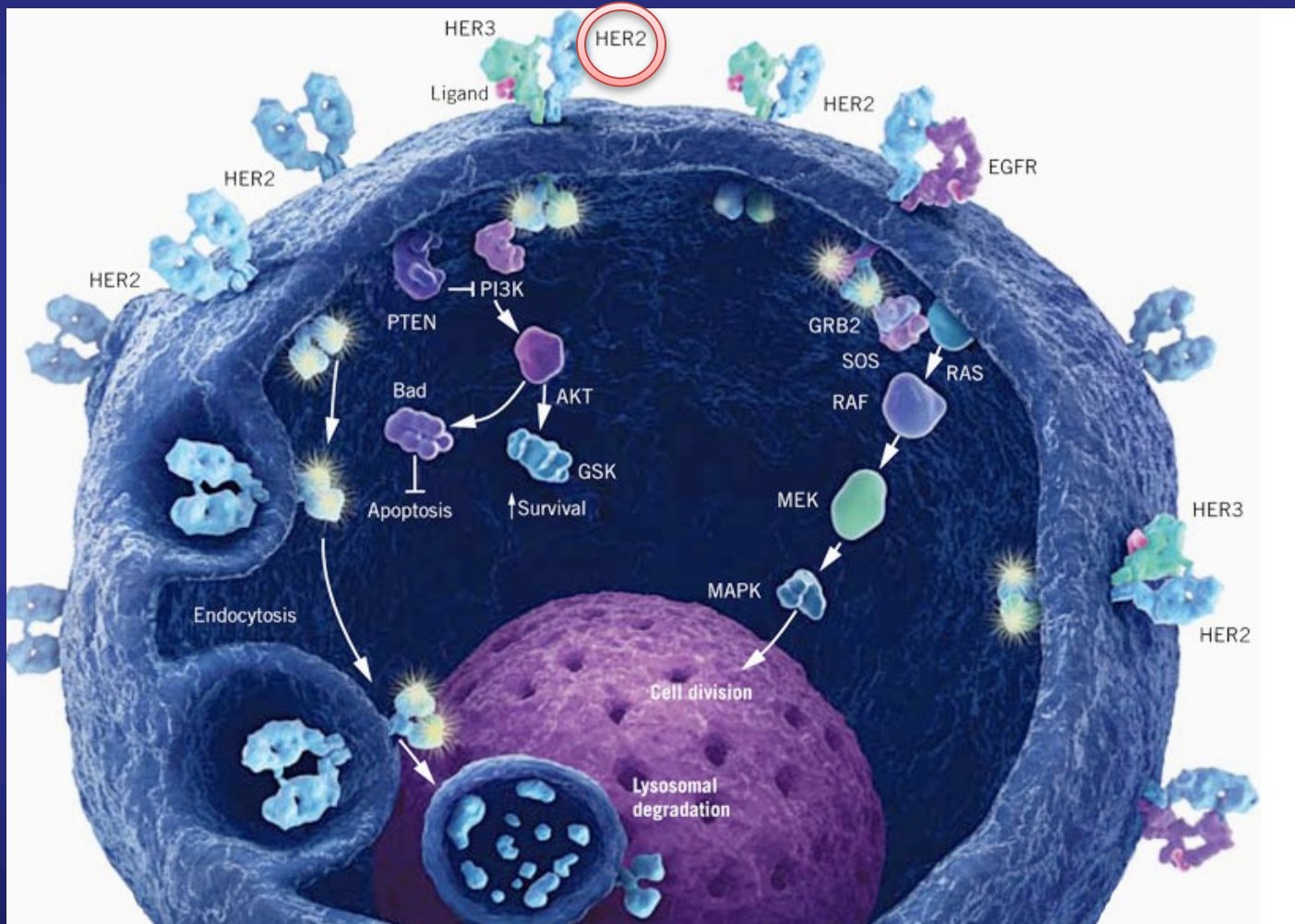


Gustav Ullenhag

Bevacizumab

- Binder till VEGF
- Blodkärl som försörjer tumören tillbakabildas och blodkärlsnybildningen hämmas
- Trycket i tumören sjunker vilket medför bättre cytostatikapenetration

Hur många HER2-antigen finns det på en cell?



Gustav Ullenhag

Hur många antikroppar får patienten?

$$250 \times 10^{-6} \times 150 \times 10^3 / 1.66 \times 10^{-27} =$$
$$6.2 \times 10^{30}$$

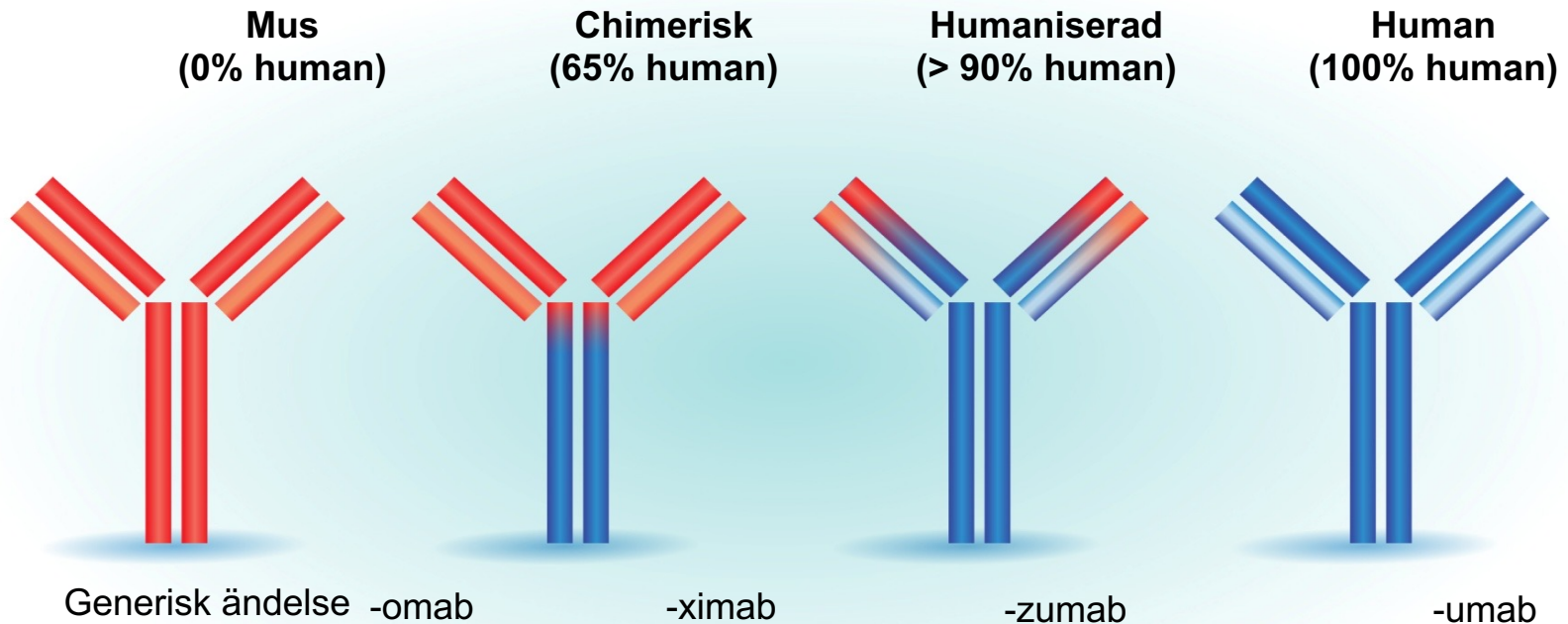
Detta innebär att en antikropp kostar 6×10^{-22} öre!

Antikroppsberäkningar

Höjd 3 μm : Antal varv runt jorden = $1.0 \times 10^{18} / (40\,075\,000 / 0.000\,003)$ dvs **75 000 varv!**

Antalet antikroppar som behövs för att binda till alla antigen: $2\,000\,000 \times 500\,000\,000\,000 = 1.0 \times 10^{18}$

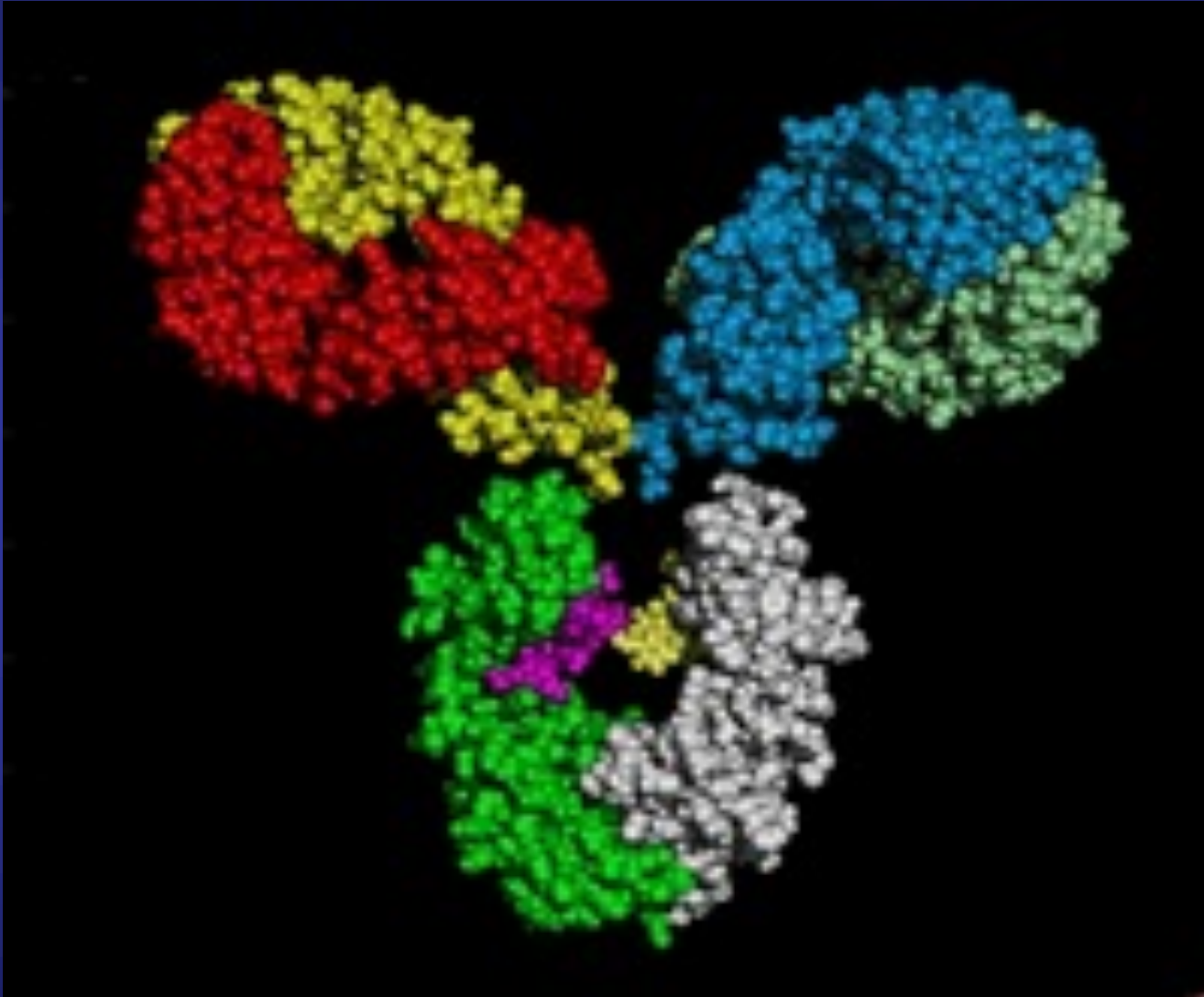
Från mus till människa



Chimera

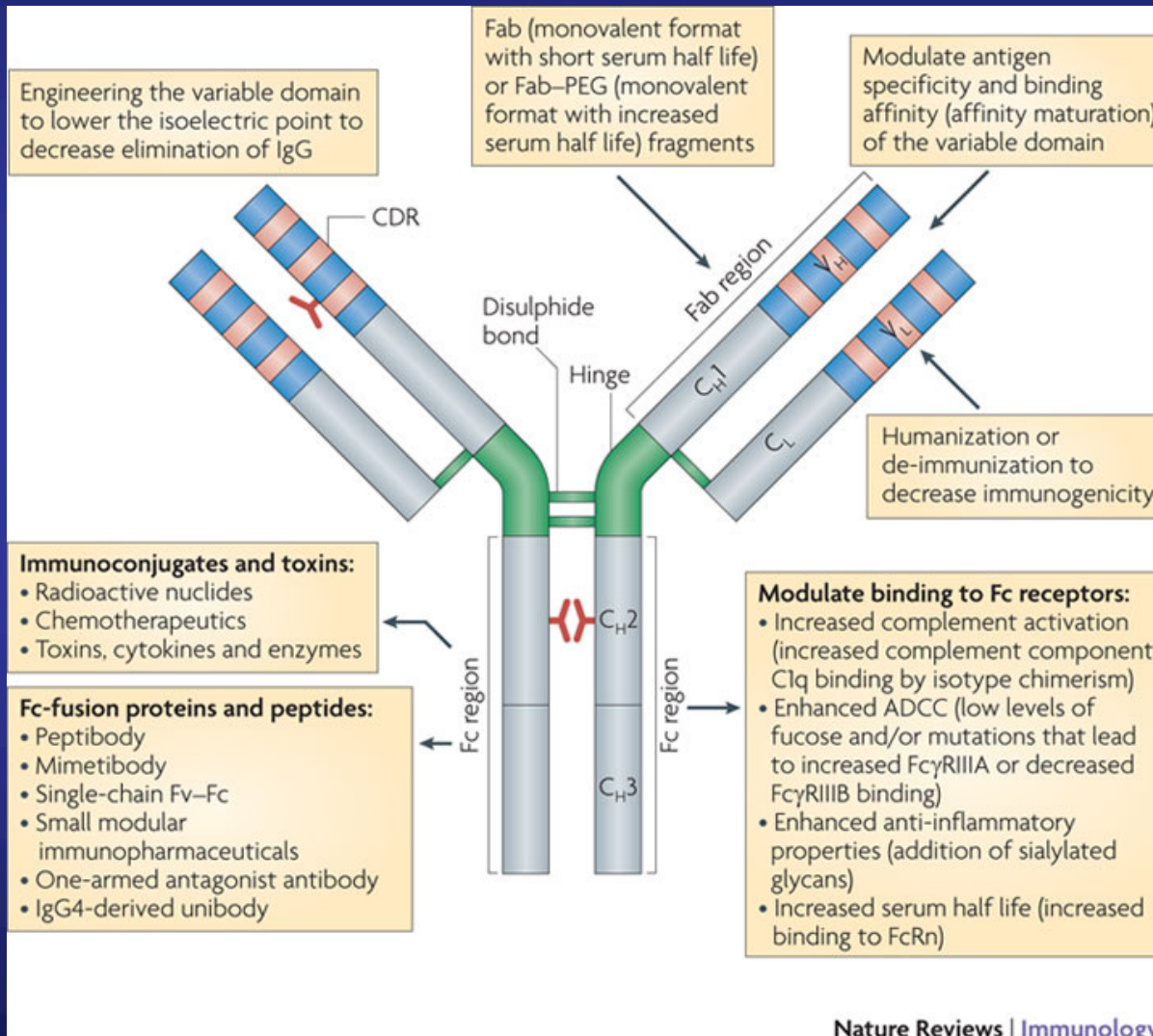


Antikropp



Gustav Ullenhag

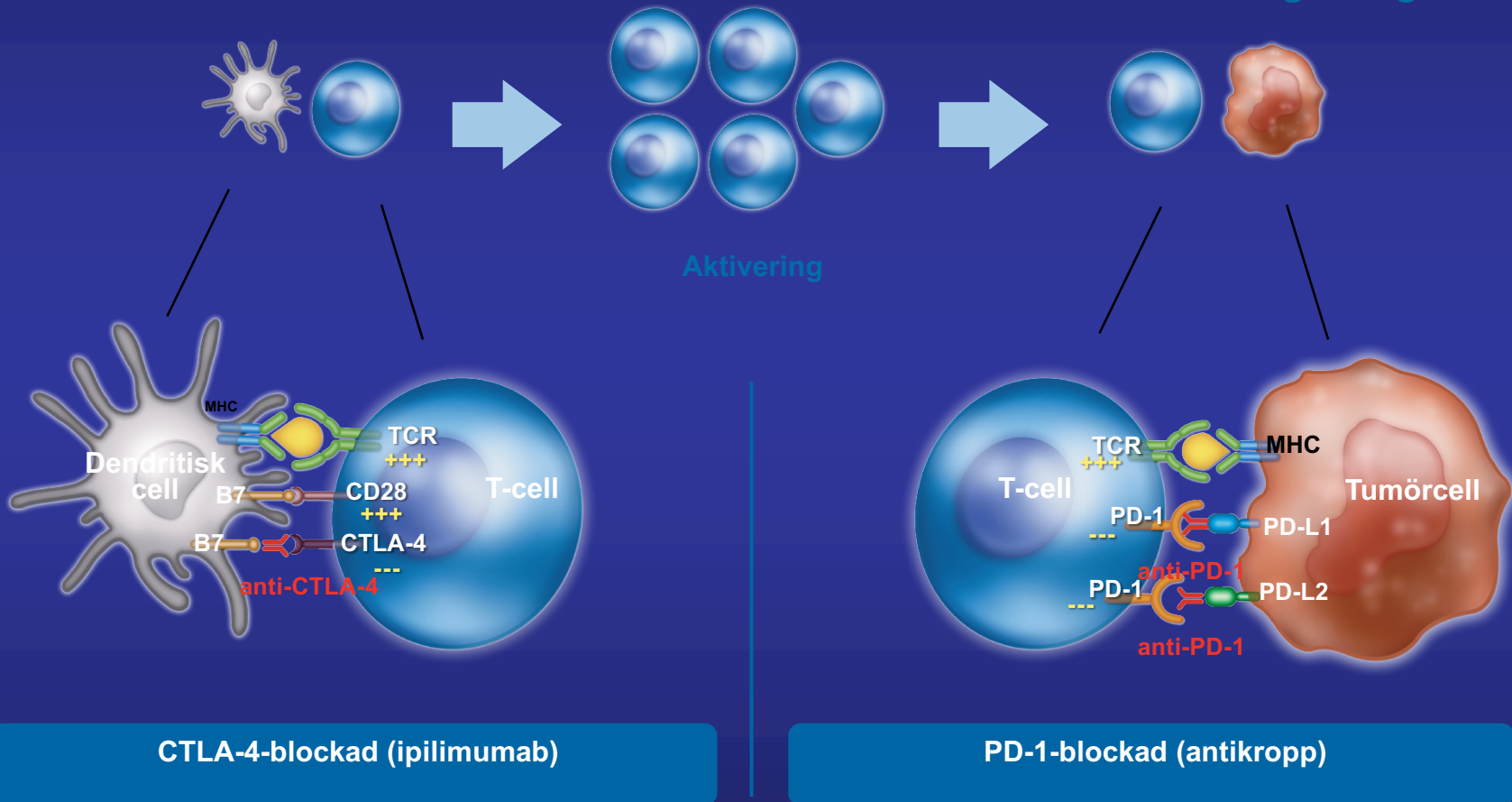
Möjliga sätt att förbättra antikroppar



Checkpointhämmare

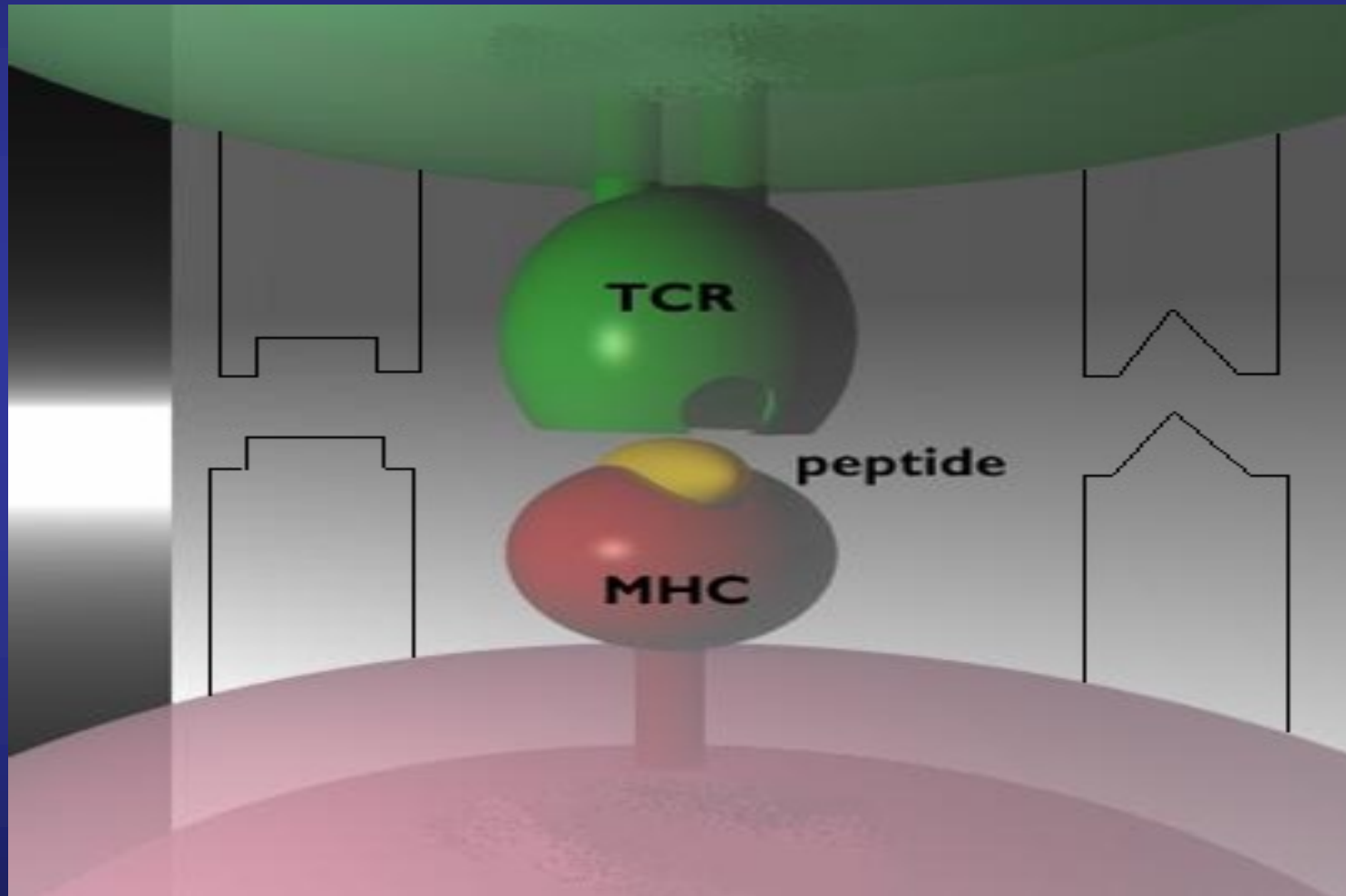
Interaktion APC och T-cell

Tumörens mikroomgivning



Gustav Ullenhag

Antigenpresentation är avgörande för immunsvaret

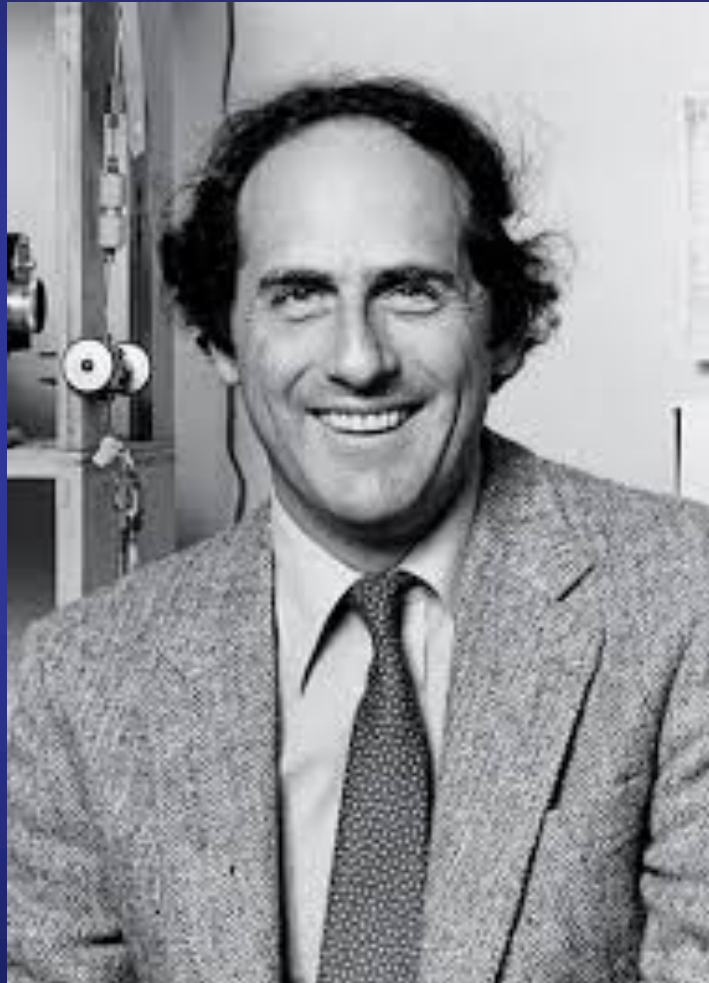


Antigenpresentation



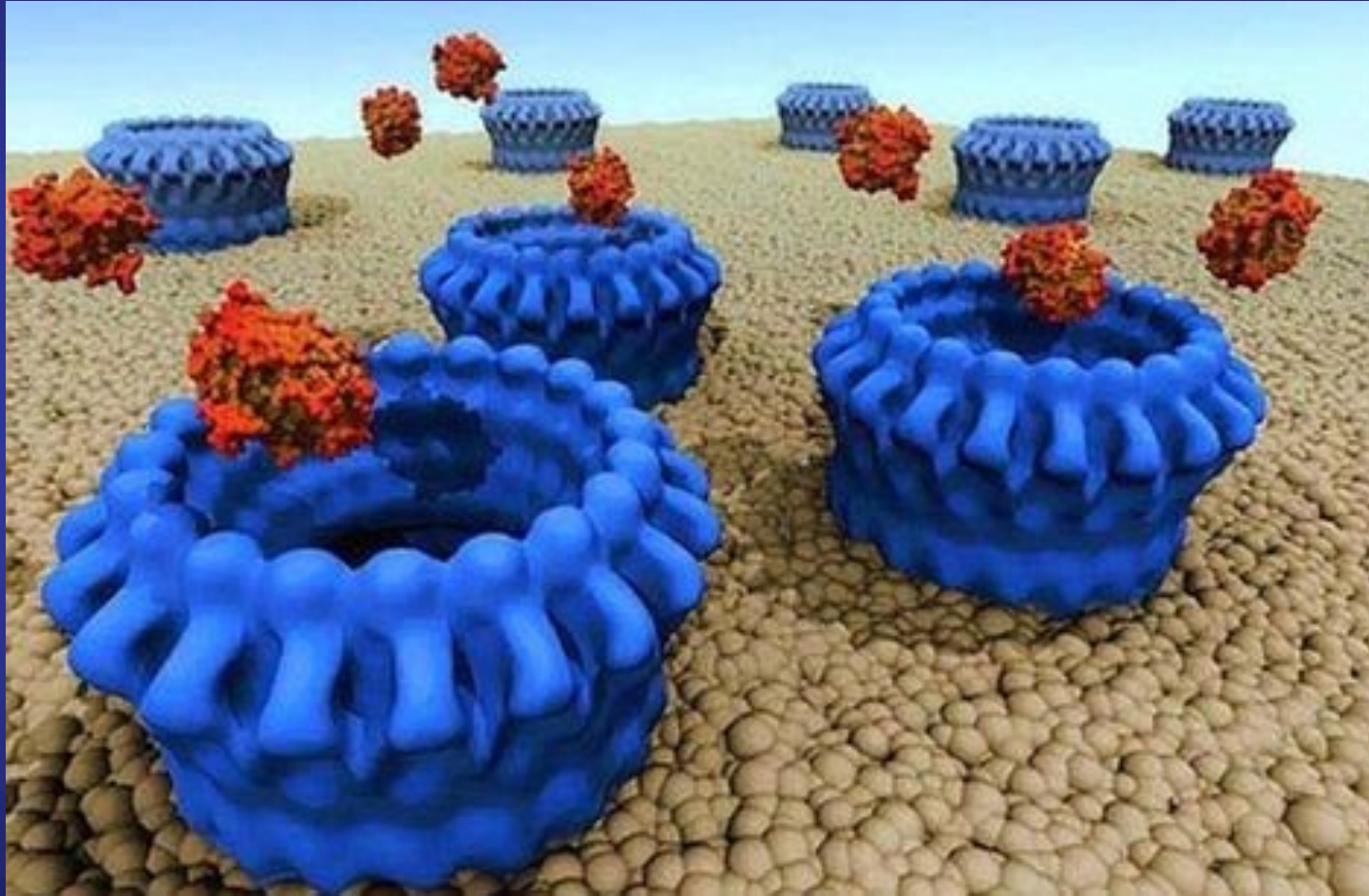
Gustav Ullenhag

Ralph Steinman

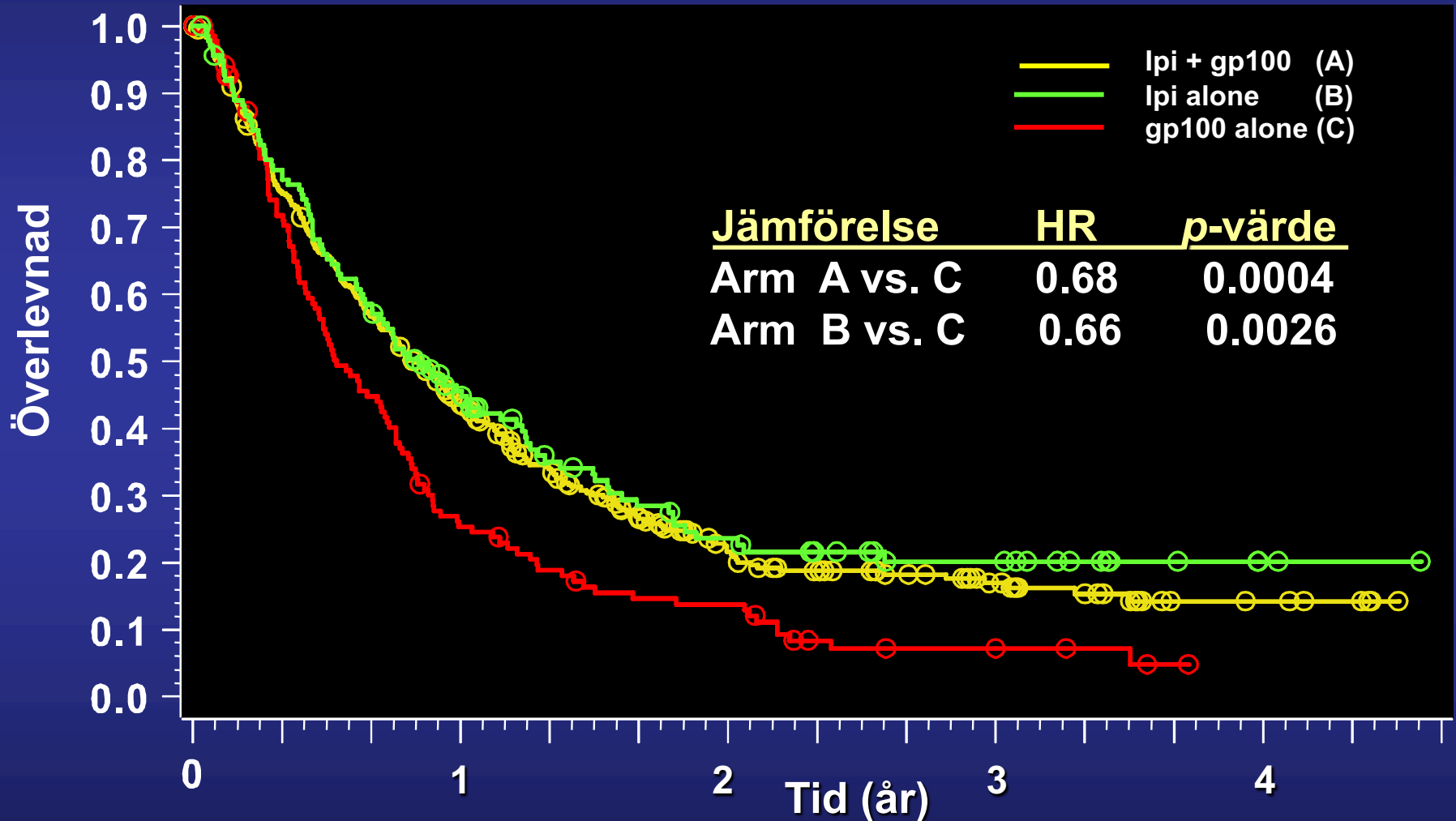


Gustav Ullenhag

Hur dödar T-cellerna cancercellerna?



Ipilimumab i 2:a linjen



Gustav Ullenhag

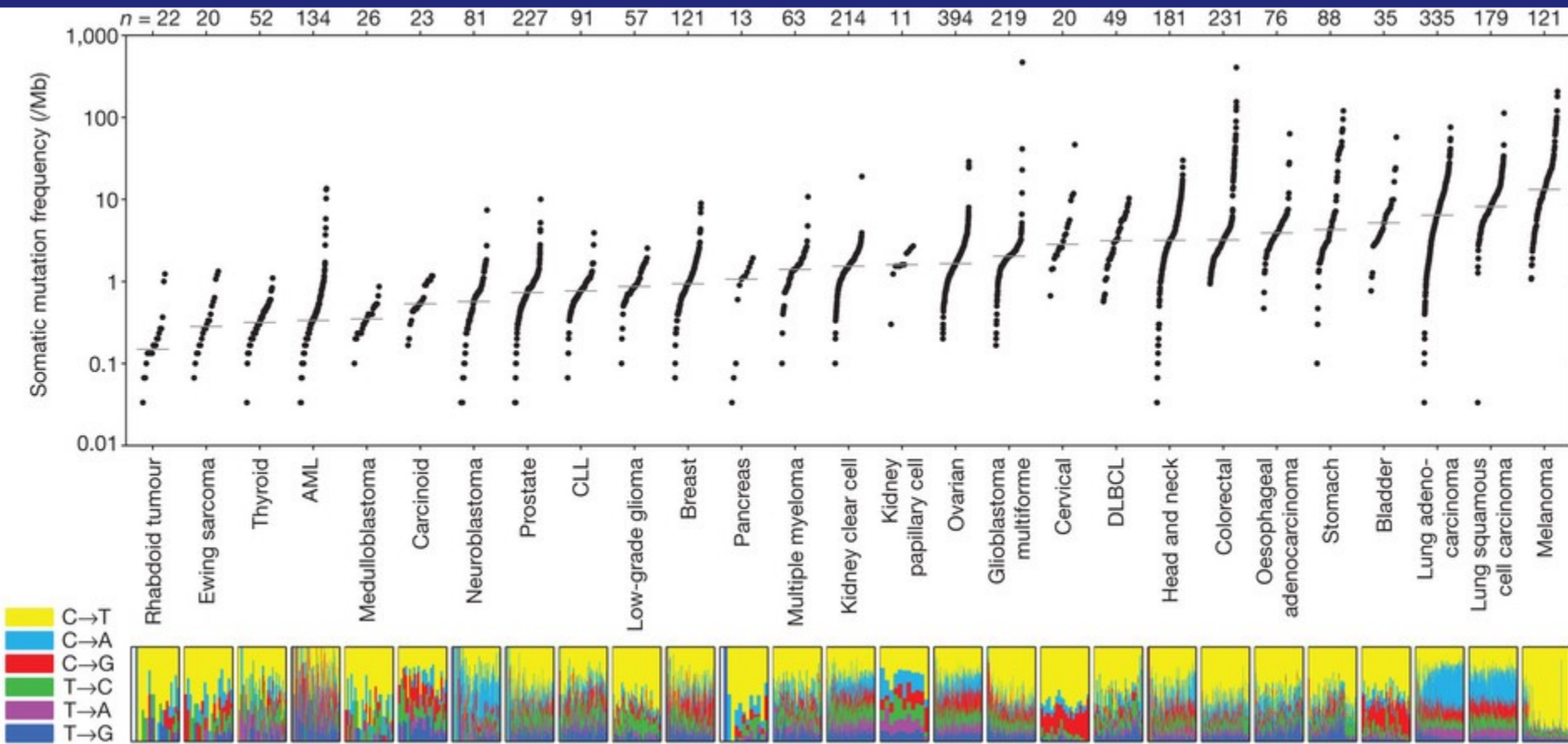
Lambrolizumab



Flera PD1/PDL1-konkurrenter

- Pembrolizumab (humaniserad IgG4 anti-PD1).
- Nivolumab (human IgG4 anti-PD1).
- Atezolizumab (human IgG1 anti-PDL1).
- Durvalumab (human IgG1 anti-PDL1).
- Avelumab (human IgG1 anti-PDL1)

Spelar antalet mutationer roll?

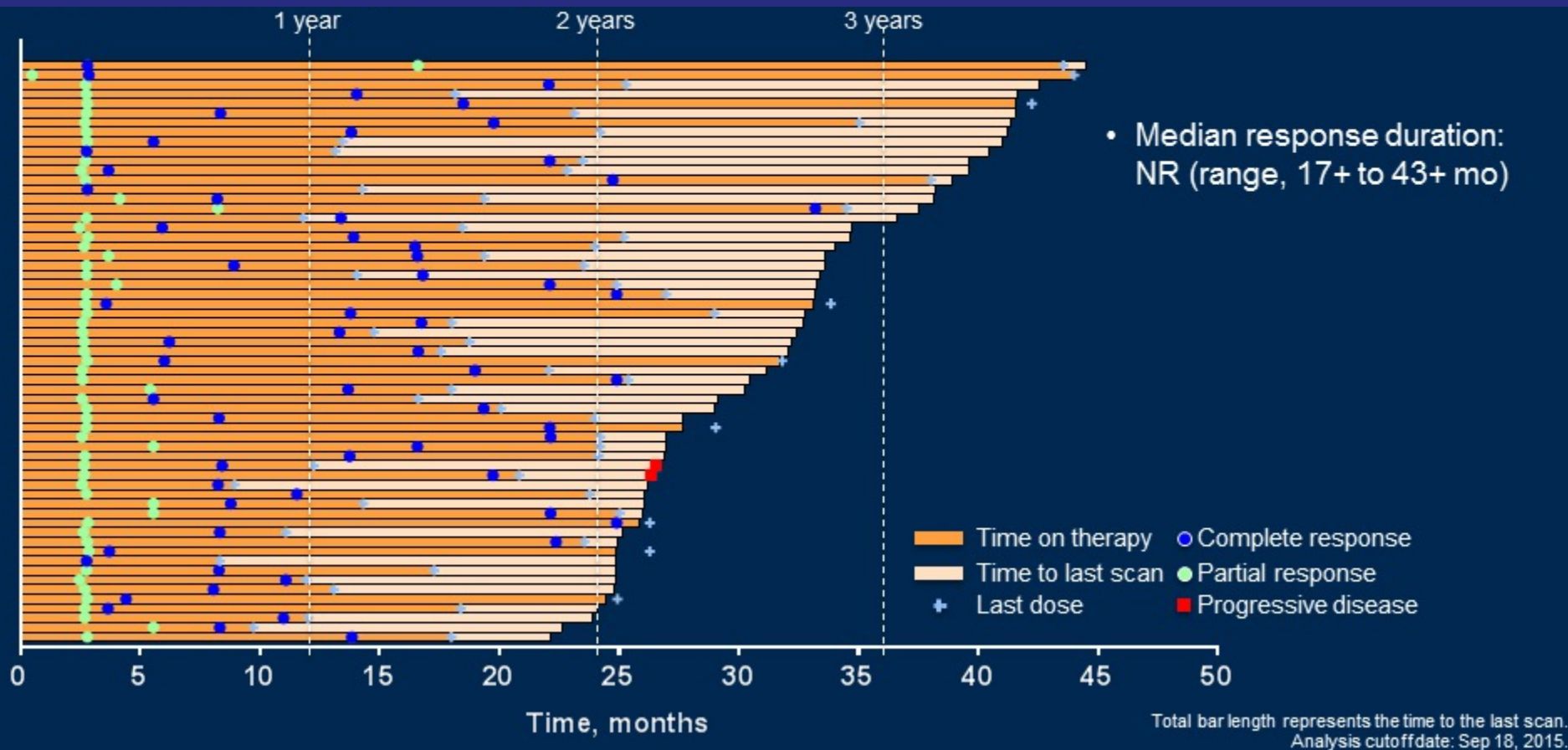


Gustav Ullenhag

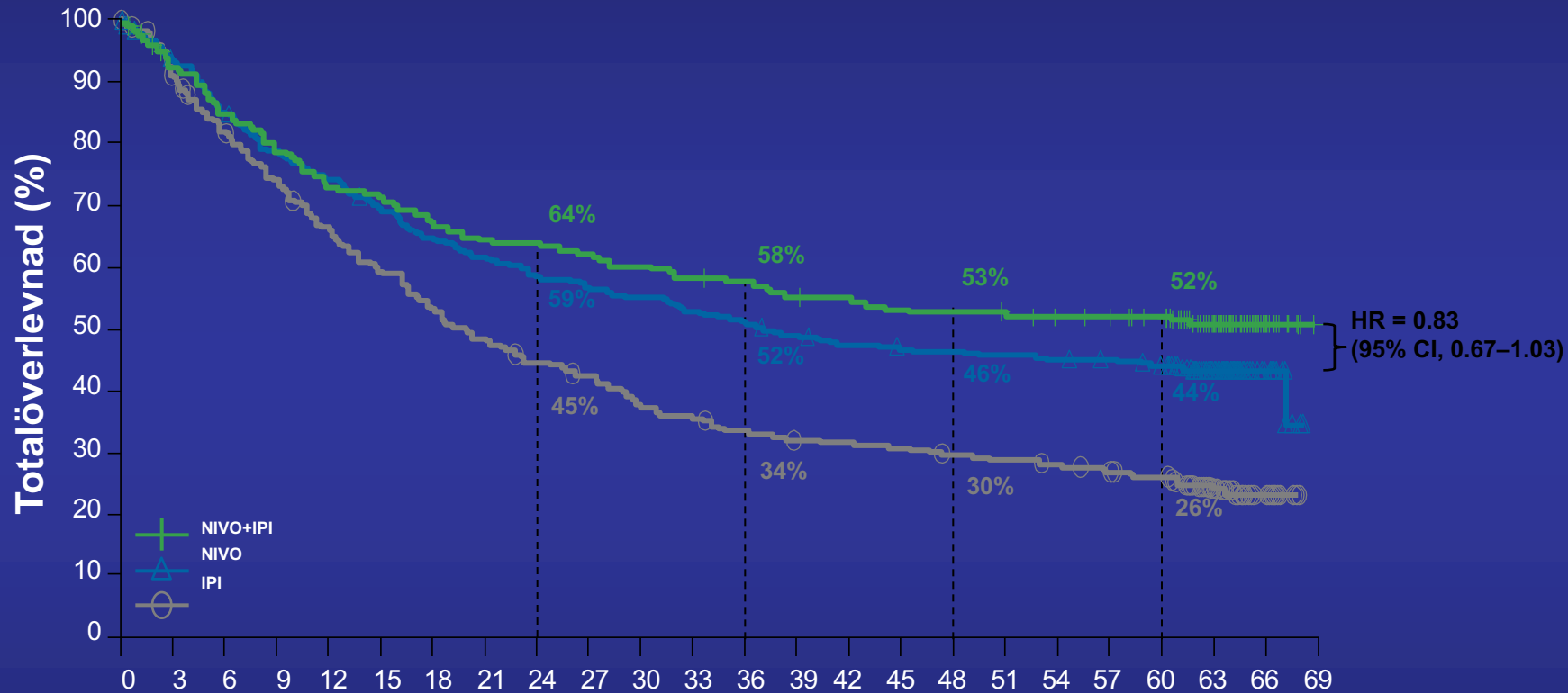


Gustav Ullenhag

Patienter med komplett svar på PD1-hämmare



Långtidsuppföljning ipi + nivo vid avancerat MM



No. at risk

Månader

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69
NIVO+IPI	314	292	265	248	227	222	210	201	199	193	187	181	179	172	169	164	163	159	157	155	150	92	14	0
NIVO	316	292	266	245	231	214	201	191	181	175	171	164	158	150	145	142	141	139	137	135	130	78	14	0
IPI	315	285	253	227	203	181	163	148	135	128	113	107	100	95	94	91	87	84	81	77	73	36	12	0

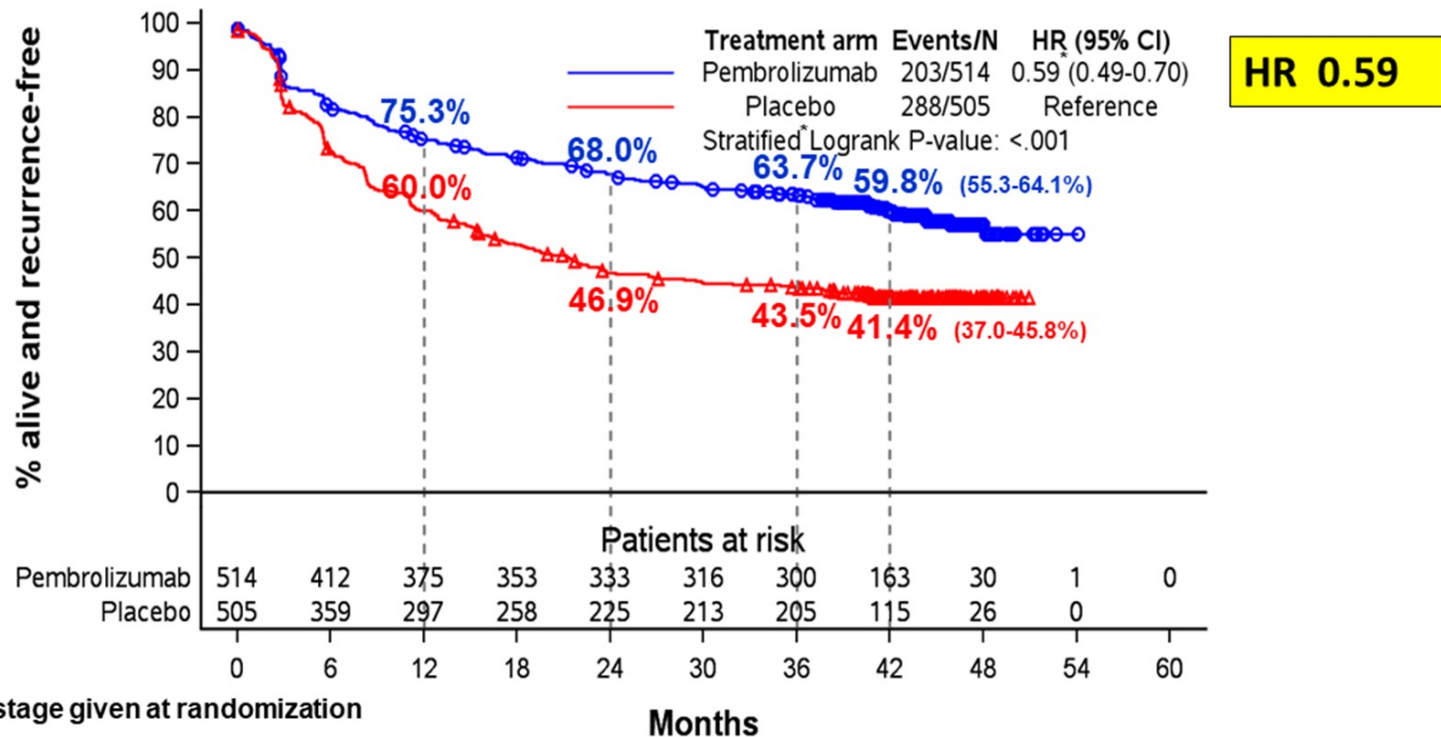
^aDescriptive analysis. 1. Larkin J, et al. Oral presentation at the AACR Annual Meeting; April 1–5, 2017; Washington DC, USA. Abstract CT075; 2. Wolchok JD, et al. *N Engl J Med* 2017;377:1345–1356; 2. Hodi FS, et al. *Lancet Oncol* 2018;19:1480–1492.

-Abstrakt 2545, ESMO-mötet i Barcelona september 2019, Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma, Larkin et al NEJM 2019

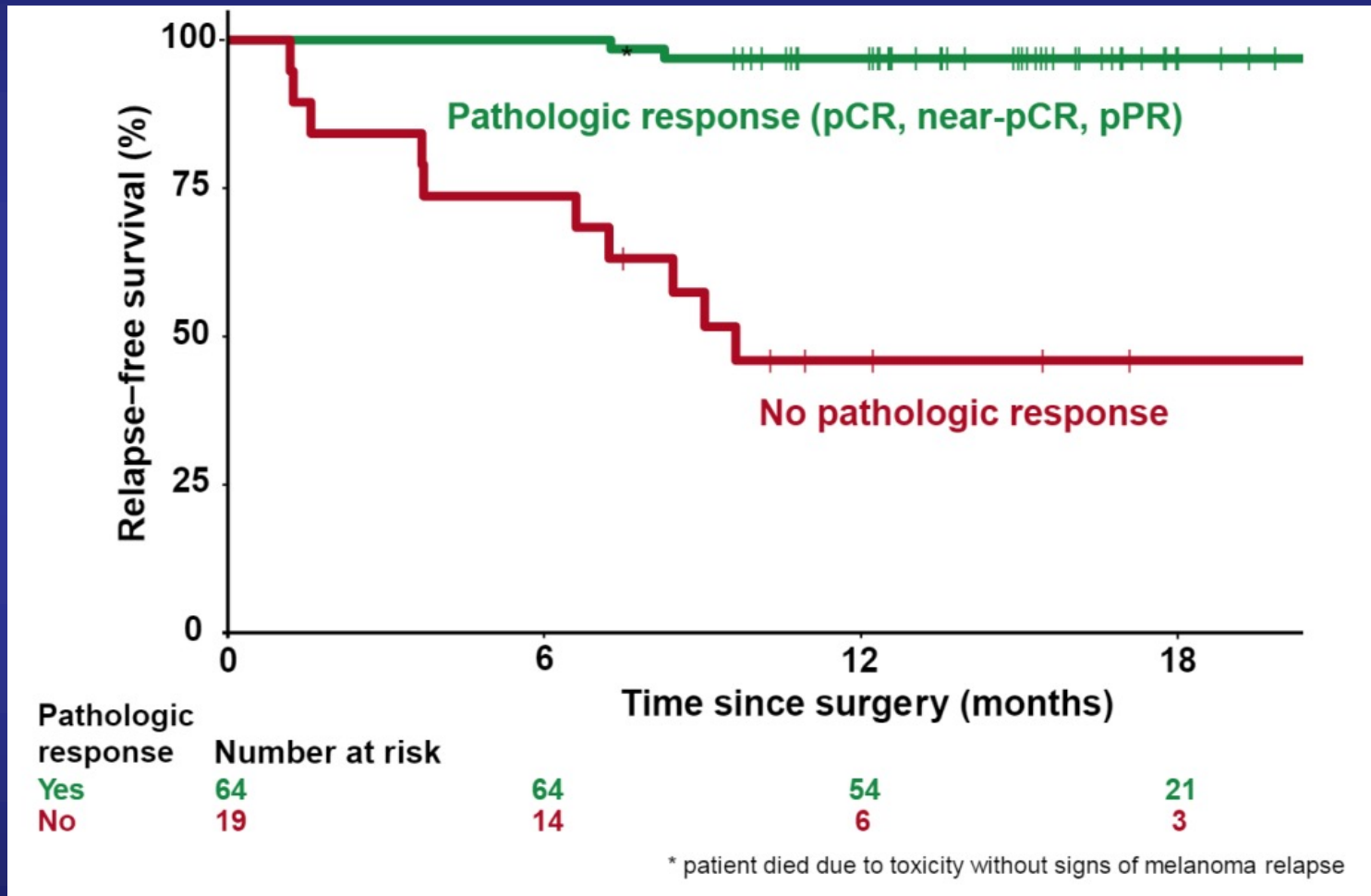
Adjuvant pembrolizumab vid MM

Updated RFS analysis (ESMO 2020)

- **Cut-off date** (3-Apr-2020); median duration of follow-up: **3.5 years**; **491** RFS events



Preoperativ behandling vid MM



Dagen före Nobeldagen 2018



Nobelfesten 2018



Det är bra att vara man

- 20 randomiserade studier med checkpointhämmare.
- > 11 000 patienter.
- 1/3 malignt melanom, 1/3 NSCLC.
- Signifikant skillnad ($p=0.0019$) i OS.

Spelar åldern någon roll?



Gustav Ullenhag

Det är bra att vara gammal

- > 500 patienter med malignt melanom behandlade med PD1-hämmare.
- Risken att progrediera minskade med 13 % per decennium.
- Fler T-regulatoriska celler i tumören hos yngre.

Gustav Ullenhag

Det är bra att vara tjock

- > 250 patienter med malignt melanom.
- OS 17 månader versus 12 månader.
- Koppling till leptin-nivåer och

Fyra riskfaktorer för att få cancer ökar möjligheten till behandlingsnytta av checkpointhämmare!

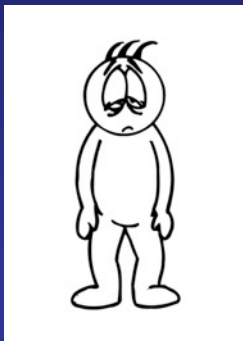
Gustav Ullenhag

Den suggestiva reklamen



Gustav Ullenhag

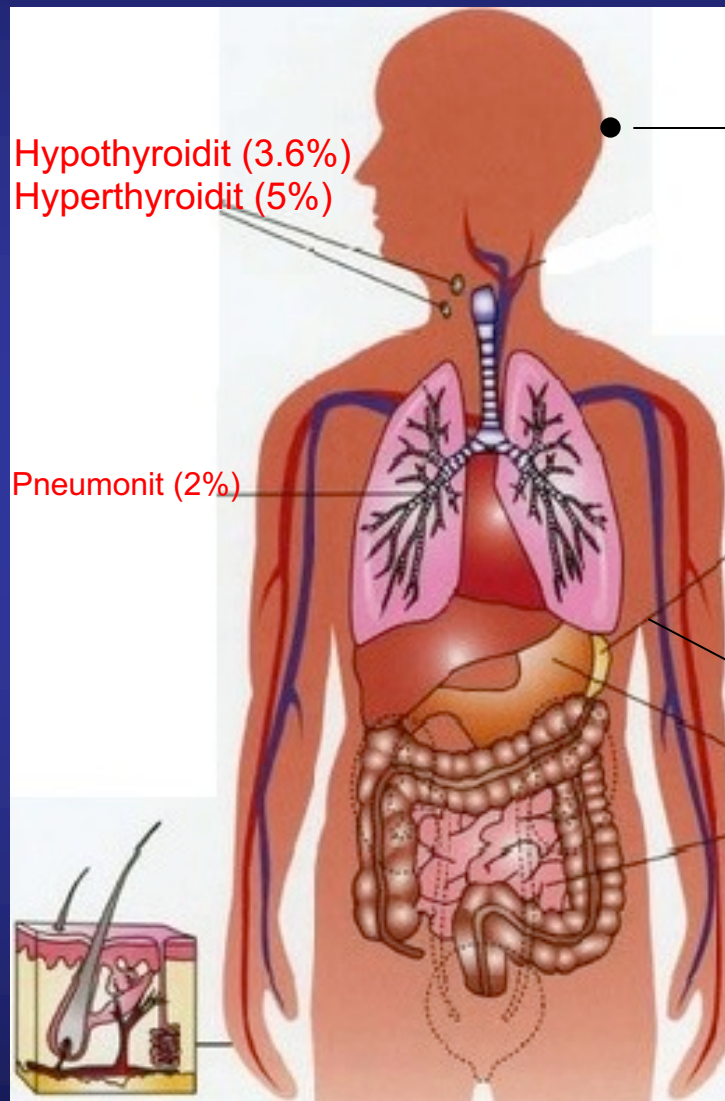
Säkerhetsdata nivolumab



Fatigue 30%

**Grad 3/4
toxicitet = 10%**

Hud (34%)
Rodnad (17%)
Pruritis (17%)
Vitiligo (7%)



Hypofysit (<1%)

Binjurebarks-
insufficiens (<1%)

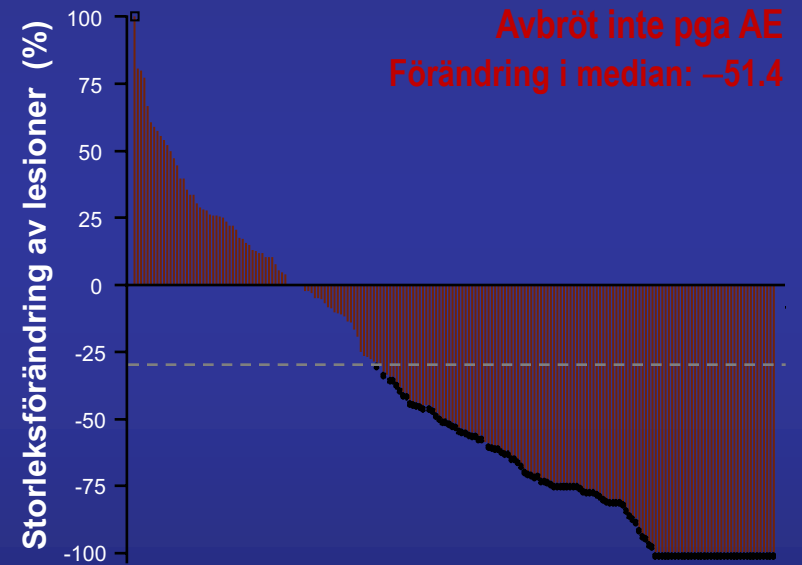
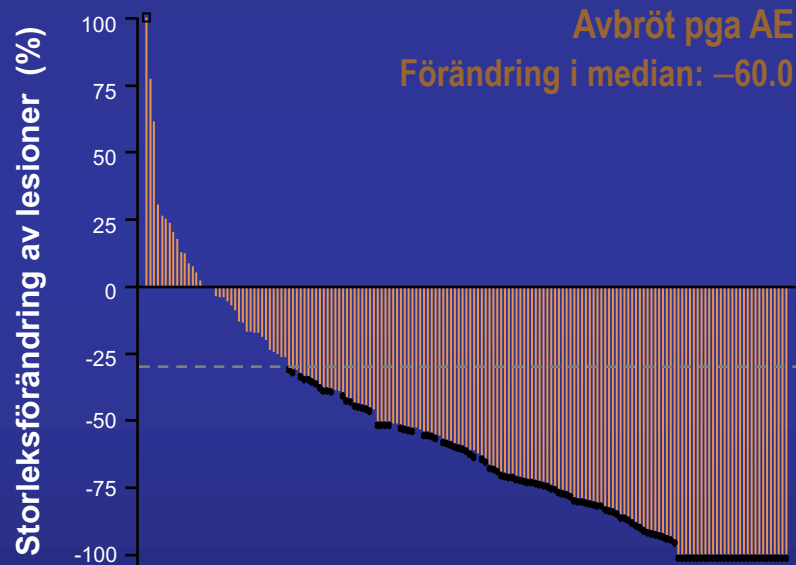
ALAT/ASAT-stegring (4%)

Diarré (13%)





Nivolumab + ipilimumab vid MM



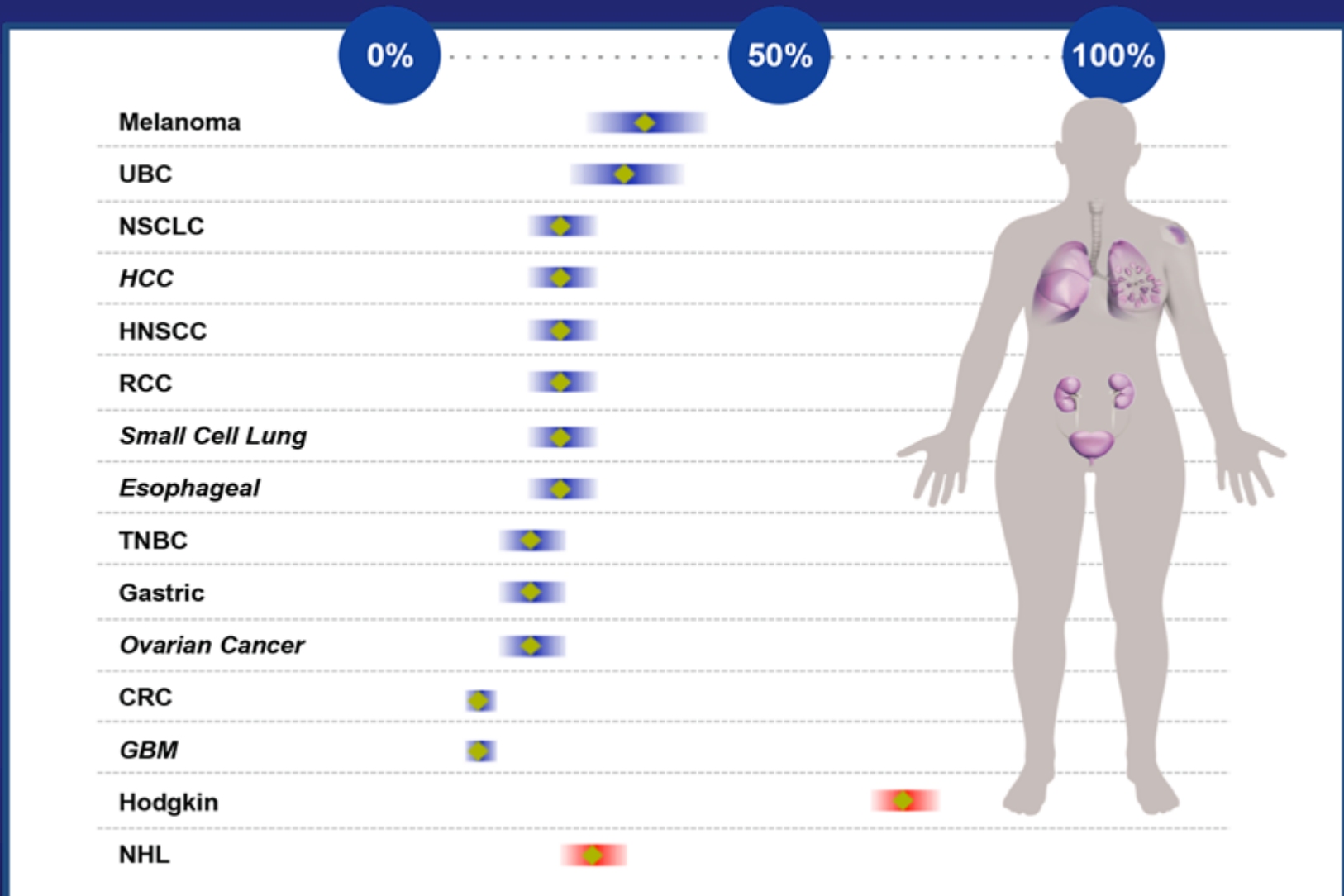
**Är det viktigt att patienten inte
kortisonbehandlas?**

Hyperprogress?

Är mikrobiomet prediktivt?

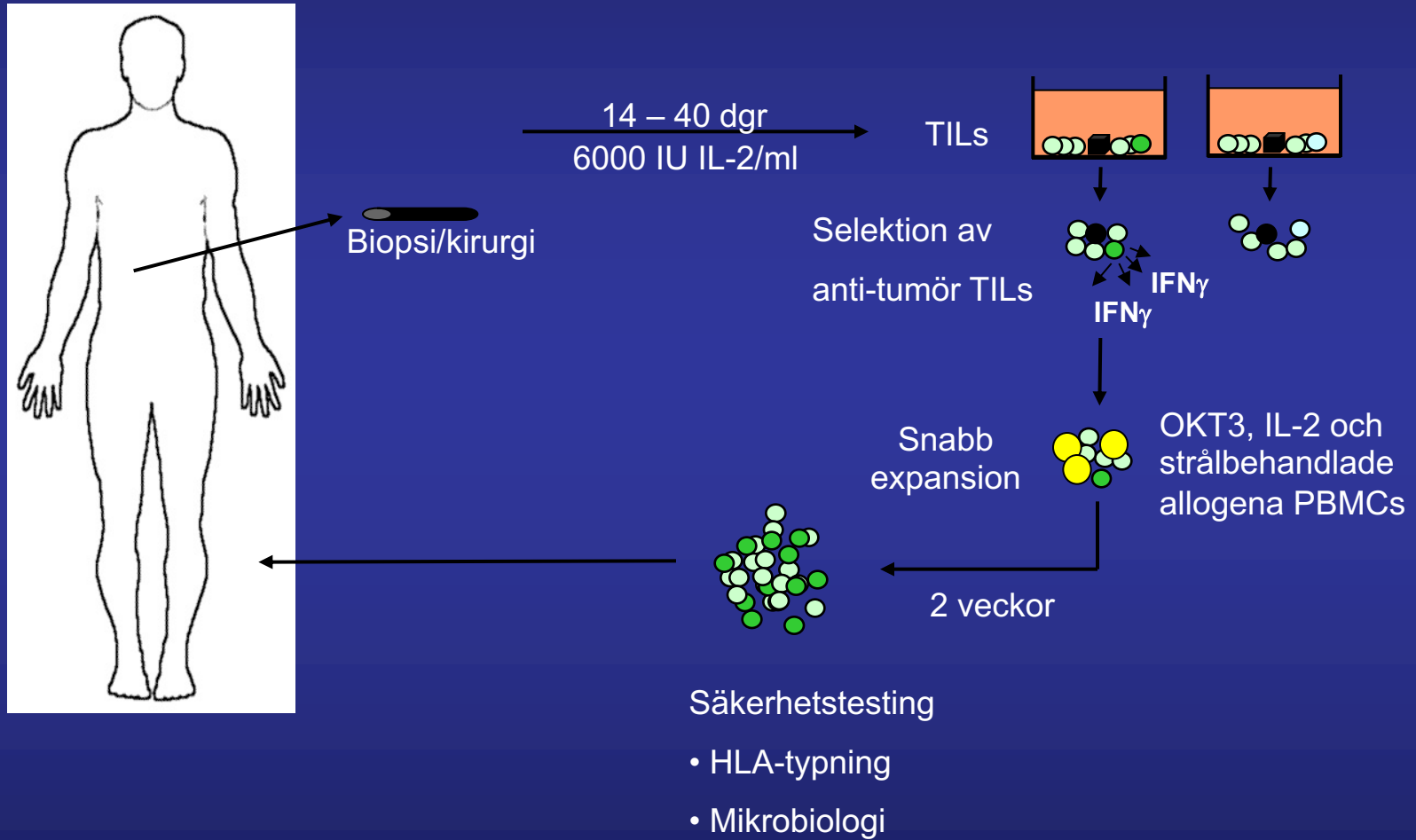
- Bättre respons om många *ruminococcaceae* tarmen.
- Se upp med antibiotikabehandling.
- Bör vi ändra tarmens bakterieflora för vissa patienter?

Svar på checkpointhämmare



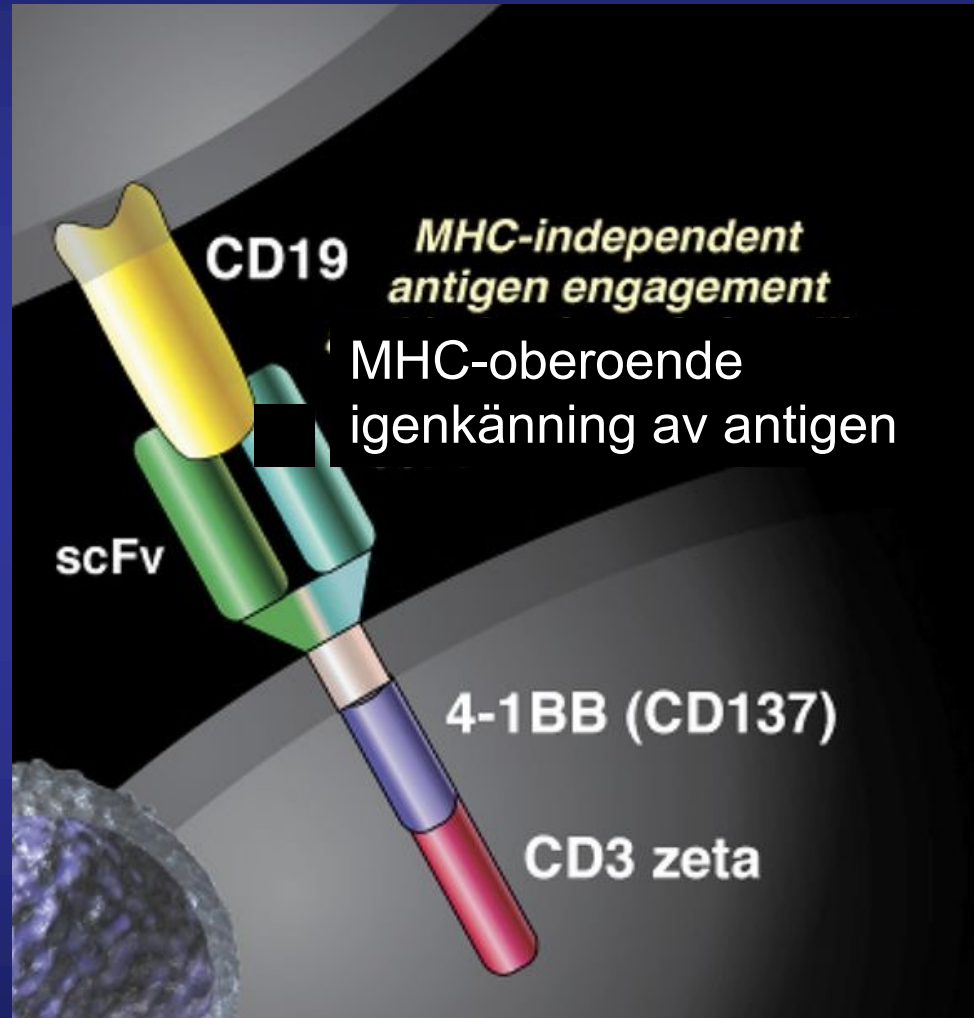


Studie med autologa T-celler avslutad





CAR T-celler



Cancervacciner

- HPV.
- Hepatit B.
- Inget terapeutiskt vaccin etablerat.

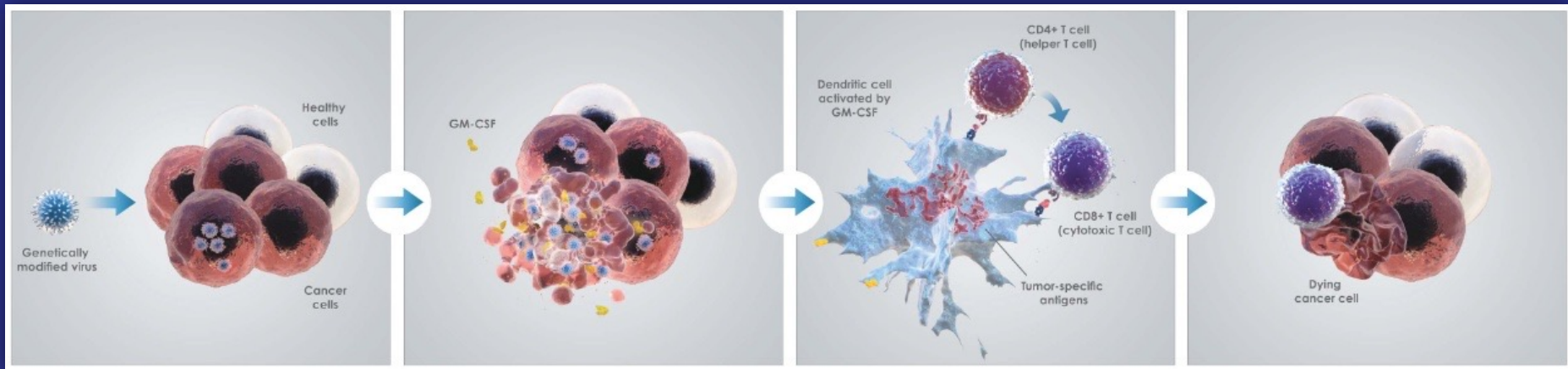
T-VECs verkningsmekanism

Selektiv virusreplikation i tumörvävnaden

Tumörcellsruptur

Systemiskt tumör-specifikt immunsvär

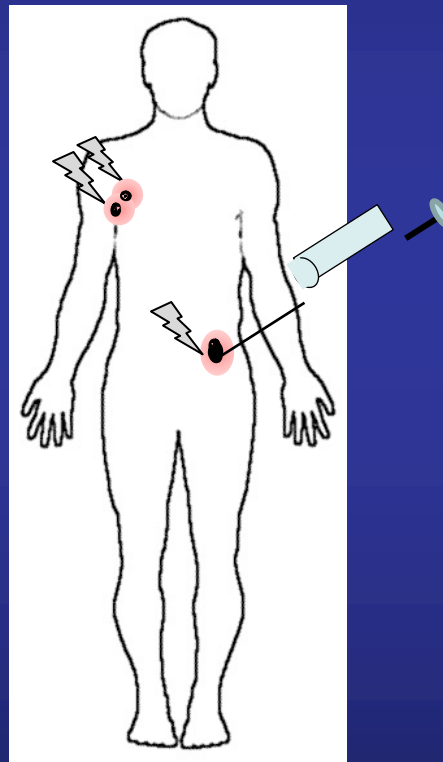
Distala cancercellers död



← Lokal effekt:
Tumör-cell-lys →

← Systemisk effekt:
Tumor-specifikt immunsvär →

Intratumorala injektioner med immunstimulerande genterapi



Framtiden



Dags att fundera





www.lakareformiljon.se

Skippa Thailandsresan!

