

Monoklonale antistoffer i kreftbehandling

Ingun Heiene Tvetraas¹, Tormod Kyrre Guren² og Thoralf Christoffersen³

1. Seksjon for legemiddelkomité og -sikkerhet, Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus
 2. Seksjon for utprøvende kreftbehandling og forskningsstøtte, Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus
 3. Avdeling for farmakologi, Institutt for klinisk medisin, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo
- E-post: inhetv@ous-hf.no

SAMMENDRAG

Monoklonale antistoffer brukes i dag i behandling av en rekke kreftsykdommer. Antistoffene binder seg til spesifikke molekyler som uttrykkes av kreftceller eller immunceller. De kan virke direkte på tumorceller, gjennom hemming av biologiske prosesser som fremmer proliferasjon, viabilitet og invasivitet, eller de kan utløse antistoffavhengig cellemediert cytotoxiskitet. De kan også virke via immunceller og andre stromale celler. I løpet av de siste årene er det utviklet et nytt behandlingsalternativ gjennom bruk av antistoffer som aktiverer T-celler. Ved å blokkere immunsuppressive «checkpoint»-proteiner på cytotoxiske T-celler, stimulerer disse antistoffene immunsystemets reaktivitet. Antistoffer som hemmer de T-celle-inhiberende reseptorene CTLA4 og PD-1 er i dag i klinisk bruk ved en rekke kreftsykdommer.

Antitumorantistoffer bidrar til nye behandlingsmuligheter ved en rekke kreftformer. Noen av resultatene, særlig behandling som fremmer immunsystemets respons, gir håp om helbredelse for enkelte pasienter og kan representere starten på en ny æra innen kreftbehandling.

HOVEDBUDSKAP

Monoklonale antistoffer brukes i dag i behandling av en rekke kreftsykdommer. Noen av resultatene, særlig behandling som fremmer immunsystemets respons, gir håp om helbredelse for enkelte pasienter og kan representere starten på en ny æra innen kreftbehandling.

Monoklonale antistoffer har blitt en viktig legemiddelgruppe i behandlingen av en rekke kreftsykdommer. Noen av antistoffene benyttes ved leukemier og lymfomer, mens andre anvendes mot ulike karsinomer. De siste årene er det utviklet immunpotenserende antistoffer, som ved flere forskjellige krefttyper har gitt effekter som det er grunn til å tro er starten på en ny epoke innen kreftbehandling.

KORT OM ANTISTOFFERS VIRKNINGSMEKANISMER I KREFTTERAPI

Antistoffene binder seg spesifikt til molekyler som uttrykkes av kreftceller eller stromale celler, og kan derved utøve antitumoreffekter. Som skissert i figur 1, er det flere mekanismer som kan ligge til grunn for terapieffekten (1, 2). Det er hensiktsmessig å skille mellom de antistoffene som primært binder seg til kreftcellene, og de som virker via andre celler, inkludert immunceller. Generelt kan antistoffene enten hemme tumordrivende biologiske prosesser gjennom blokade av molekylære interaksjoner eller de kan initiere cytotoxiske effekter som rammer tumorcellene. Den relative betydningen av disse ulike mekanismene avhenger av hvilket antistoff og hvilken krefttype det gjelder. Flere mekanismer kan virke parallelt.

Flere av antistoffene som blokkerer cellulære reguleringsmekanismer, er rettet mot vekstfaktorer, og spesielt mot vekstfaktorreseptorer i cellemembranen, såkalte reseptortyrosinkinaser (RTKs). Disse er naturlige mål for terapi ved malign sykdom, fordi de styrer funksjoner som celledeling, motilitet, viabilitet og påvirker dannelsen av blodkar til svulstene (angiogenese) direkte eller indirekte. Blokade av slike prosesser vil hemme kreftcellenes proliferasjon og invasivitet og føre til apoptose (figur 1A).

Cytotoxiske effekter på tumorceller kan utløses på flere måter. Antistoffavhengig cellemediert cytotoxiskitet (ADCC) skjer når antistoffet har bundet seg til kreftcellen, og Fc-delen av antistoffet, særlig av isotype IgG1, interagerer med Fc-reseptorer på cytotoxiske

effektorceller, som NK-celler og monocytter/makrofager. Disse vil kunne drepe tumorceller gjennom lysering eller fagocytose (figur 1B). Prekliniske data tyder på at ADCC er en viktig mekanisme for flere antistoffer. En annen mekanisme som sannsynligvis også er involvert, er komplementmediert cytolyse (CDC). Det er i tillegg utviklet konjugerte antistoffer, det vil si antistoffer med påkoblede toksiner eller radioaktive isotoper, som har cytotoxisk effekt.

I motsetning til antistoffene som binder seg direkte til tumorcellene, virker andre antistoffer indirekte via andre celler i kreftsvulstens mikromiljø. Det er flere eksempler på dette. Antistoffbehandling for å hemme angiogenese har vært i bruk i mange år (figur 1C). De viktigste antistoffene er imidlertid de som forsterker immunsystemets reaktivitet gjennom hemming av kontrollpunkter («checkpoint inhibitors»), som er viktige i reguleringen av cytotoxiske T-celler (2). Antistoffer som blokkerer de T-celleinhiberende reseptorene CTLA4 og PD-1 (figur 1D og figur 2), er nylig tatt i klinisk bruk og har åpnet helt nye muligheter innen kreftbehandling. I tillegg er flere antistoffer rettet mot andre immunmodulerende mekanismer under utprøving.

Det utvikles og utprøves stadig nye typer antistoffer for terapi som kan få betydning for behandlingen av mange kreftformer. Denne artikkelen vil videre gi en oversikt over de viktigste antistoffene som brukes i kreftbehandling i Norge i dag, med fokus på virkningsmekanismer, klinisk bruk, terapeutiske effekter og bivirkninger. For nærmere detaljer henvises det til Cytostatikabokens siste utgave fra 2016 (3–4).

ANTISTOFFER SOM VIRKER DIREKTE PÅ MALIGNNE CELLER

Det er utviklet en rekke antistoffer mot reseptorer og andre proteiner som er uttrykt på celleoverflaten. Disse overflateproteinene kan finnes både på normale og maligne celler, men er ofte oppregulert i kreftcellene.

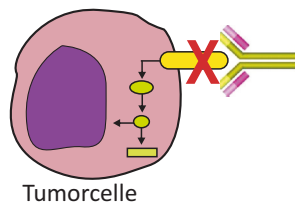
Antistoffer mot reseptortyrosinkinaser i behandling av ulike karsinomer

Reseptortyrosinkinaser (RTKs) er enzymkoblede reseptorer som spiller en viktig rolle i celledesigneringen. Aktiverende mutasjoner eller oppregulert proteinuttrykk kan gi hyperaktive RTKs og er en viktig tumordrivende faktor ved mange kreftformer. Antistoffer kan interferere med signaloverføring fra RTKs. De kan blokkere interaksjonen mellom vekstfaktorreseptorer og aktiverende vekstfaktorligand(er), eller hemme reseptorenes videre funksjon. De kan også fremme internalisering og degradering av reseptorer. Foreløpig er det hovedsakelig antistoffer mot HER2 og EGFR, begge i HER-familien («human EGF receptor», også betegnet ErbB), som er i vanlig bruk (5).

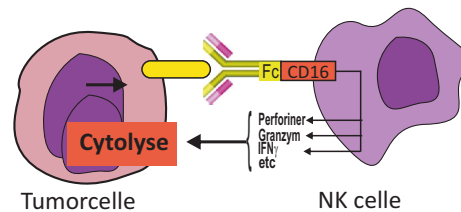
Antistoffer mot HER2: trastuzumab og pertuzumab

Både *trastuzumab* og *pertuzumab* er humaniserte, monoklonale antistoffer av isotypen IgG1, men de er rettet mot ulike epitoper på HER2, henholdsvis ekstracellulært domene IV og II (6,7). *Trastuzumab* hemmer cellulær signalering, dels ved å indusere internalisering og degradering av HER2, og dels ved å hindre ligandavhengig HER2-homodimerisering. I tillegg kan *trastuzumab* indusere ADCC. *Pertuzumab* virker ved å hindre heterodimerisering mellom HER2 og andre vekstfaktorreseptorer i HER-familien,

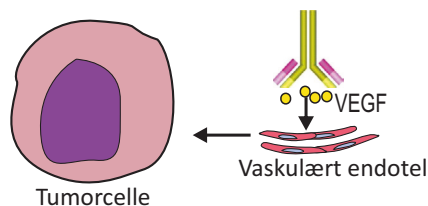
A: Signalblokade



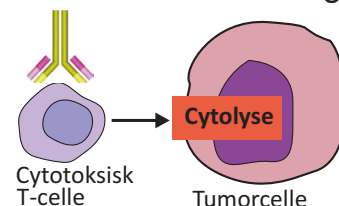
B: ADCC



C: Hemmet angiogenese



D: Immunstimulering



Figur 1. De viktigste mekanismene for antitumoreffekter av monoklonale antistoffer.

A: Hvis antigenet som antistoffet binder seg til på celleoverflaten er et regulerende molekyl, ofte en reseptor, medfører det blokkade av celledesignering og kan føre til hemmet celledivisjon og apoptose.

B: Antistoffavhengig cellemediert cytotoxicitet (ADCC) utløses ved at antistoffets Fc-del binder seg til Fc-reseptorer (CD16) på cytotoxicke celler, ofte NK-celler.

C: Antistoffer kan også binde til vekstfaktorer, for eksempel VEGF. Når denne faktoren elimineres, hemmes angiogenesen som er nødvendig for blodforsyning og vekst av tumor.

D: Stimulering av T-cellers evne til å angripe tumorceller kan skje ved at et spesifikt antistoff blokkerer inhiberende reseptorer på T-cellers overflate og dermed gjør T-cellen i stand til å utøve cytotoxicitet mot tumorcellen.

Tabell 1. Monoklonale antistoffer til bruk i kreftbehandling.

Generisk navn (Salgsnavn)	Isotype	Virkningssted	Klinisk hovedanvendelse
Antistoffer som virker direkte på kreftceller			
Trastuzumab (Herceptin)	IgG1	HER2	Brystkreft, kreft i magesekk / overgang til spiserør
Pertuzumab (Perjeta)	IgG1	HER2	Brystkreft
Cetuximab (Erbix)	IgG1	EGFR	Kolorektalkreft, hode- og halskreft
Panitumumab (Vectibix)	IgG2	EGFR	Kolorektalkreft
Rituximab (MabThera)	IgG1	CD20	Lymfekreft, kronisk lymfatisk leukemi
Ofatumumab (Arzerra)	IgG1	CD20	Kronisk lymfatisk leukemi
Obinutuzumab (Gazyvaro)	IgG1	CD20	Kronisk lymfatisk leukemi, lymfekreft
<i>Immunkonjugater: antistoff koplet til radioaktiv isotop eller toksin</i>			
Trastuzumabemtansin (Kadcyla)	IgG1	HER2	Brystkreft
90Y-Ibritumomabtiuksetan (Zevalin)	IgG2	CD20	Lymfekreft
Brentuximabvedotin (Adcetris)	IgG1	CD30	Lymfekreft
Antistoffer som virker via angiogenesehemming			
Bevacizumab (Avastin)	IgG1	VEGF	Kolorektalkreft, gynekologisk kreft, m.fl.
Ramucirumab (Cyramza)	IgG1	VEGFR	Kreft i magesekk / overgang til spiserør, kolorektalkreft
Immunmodulerende T-celleaktiverende antistoffer			
Ipilimumab (Yervoy)	IgG1	CTLA4	Malignt melanom
Nivolumab (Opdivo)	IgG4	PD-1	Malignt melanom, lungekreft, nyrekreft, Hodgkins lymfom, m.fl.
Pembrolizumab (Keytruda)	IgG4	PD-1	Malignt melanom, lungekreft, Hodgkins lymfom, m.fl.

som EGFR og spesielt HER3, og på denne måten hemme cellesignalering. Forskjellene i virkningsmekanisme gjør at kombinasjon av *trastuzumab* og *pertuzumab* kan gi synergistisk effekt av klinisk betydning.

Trastuzumab var det første biologiske legemidlet med virkning direkte på cellulær signalering som ble tatt i bruk i kreftbehandling (8), og det har siden blitt et viktig antitumor-middel (7). Både trastuzumab og pertuzumab anvendes i behandling av pasienter med HER2-positiv brystkreft, som utgjør cirka 15 % av pasientene med brystkreft. Trastuzumab benyttes både som adjuvant behandling i forbindelse med kirurgi og ved metastaserende sykdom. Det kan gis som monoterapi, eller i kombinasjon med kjemoterapi (7). Kliniske studier har vist at trastuzumab øker både progresjonsfri og total overlevelse med flere måneder når det gis som tillegg til basis kjemoterapi ved HER2-positiv metastatisk brystkreft, og det har også effekt som adjuvant terapi (7, 8). Pertuzumab har i kombinasjon med standard terapi med trastuzumab og docetaxel, gitt tilleggseffekter som forlenget overlevelse (9, 10). Trastuzumab brukes også ved behandling av metastaserende HER2-positiv kreft i spiserør/magesekk (11). Begge legemidlene er under utprøving ved flere andre kreftformer der det er påvist at de maligne cellene overuttrykker HER2.

Trastuzumab og pertuzumab tolereres godt hos de fleste pasienter, men det kan oppstå kardiotoxisitet (12). Behandlingen med disse antistoffene krever derfor overvåking av hjertefunksjon og bør ikke kombineres med antacykliner.

Det er også utviklet flere konjugater mellom HER2-antistoffer og ulike toksiske forbindelser (7). Ett av disse, *trastuzumabemtansin*, er markedsført. Det er rapportert å være ekvivalent med trastuzumab i førstelinjes terapi ved HER2-positiv brystkreft (13) og å ha effekt ved trastuzumab-resistent sykdom (14). Legemidlets plass i behandlingen er imidlertid ikke avklart.

Antistoffer mot EGFR: cetuximab og panitumumab

Cetuximab og panitumumab er antistoffer rettet mot epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) som er uttrykt på normale og maligne epitelceller, og en rekke andre celler (15). *Cetuximab* er et modifisert, rekombinant, kimært IgG1, med human Fc-region og murin Fv-region, mens *panitumumab* er et humanisert, monoklonalt antistoff av IgG2 type (4). Antistoffene binder seg med høy affinitet til det ekstracellulære, ligandbindende setet på EGFR og hindrer binding av de naturlige agonistene (blant annet EGF, TGF α , amfiregulin og epiregulin). Antistoff som er bundet til EGFR, vil hindre ligandindusert aktivering og kan føre til internalisering og nedregulering av reseptor og dermed hemme proliferasjon og føre til apoptose.

Både cetuximab og panitumumab brukes i behandling av pasienter med metastaserende kolorektalkreft (16–18). Effekten er begrenset til svulster hvor det ikke foreligger mutasjoner i RAS-genene. Rundt halvparten av pasienter med kolorektalsvulster har imidlertid mutasjon i KRAS- eller NRAS-genene og vil dermed ikke ha effekt av antistoffene (17). Cetuximab og panitumumab benyttes som monoterapi eller i kombinasjon med ulike kjemoterapiregimer (4). Ved bruk av EGFR-antistoffer som førstelinjeterapi ved metastatisk kolorektalkreft, oppnås det klinisk respons, men effekten er variabel og ser ut til å avhenge blant annet av hvilket kjemoterapiregime de kombineres med. Dersom antistoffene, eventuelt som monoterapi, brukes i tredje linjebehandling etter at annen terapi har sviktet, kan det oppnås flere måneders forlenget overlevelse (19, 20). Det er vist at EGFR-antistoffer har bedre effekt ved venstresidig enn ved høyresidig kolorektalkreft (21). Cetuximab benyttes også ved behandling av hode- og halskreft (plateepitelkarsinomer), i kombinasjon med strålebehandling og/eller kjemoterapi (22).

EGFR-antistoffene er vanligvis godt tolerert, men hypersensitivitetsreaksjoner forekommer, spesielt for cetuximab. Den vanligste bivirkningen er akneliknende utslett, spesielt i ansiktet og på overkroppen. Systemisk behandling med tetracykliner gir ofte god effekt mot disse hudreaksjonene, eventuelt brukes lokalbehandling med klindamycin liniment, samt lokale eller systemiske steroider (4).

Antistoffer rettet mot CD-proteiner i terapi av lymfomer og leukemier

Mange monoklonale antistoffer retter seg mot den store gruppen av overflateproteiner kalt CD («cluster of differentiation»)-antigener. Disse overflateproteinene er viktige i fenotypisk karakterisering av immunceller og i diagnostikk der CD-proteinene fungerer som markører. Antistoffene som retter seg mot CD-proteiner kan føre til celledød gjennom ADCC eller CDC, eller ved å utløse apoptose. Det er utviklet terapeutiske antistoffer mot flere typer CD-proteiner, men det er særlig antistoffene mot CD20 som er i utstrakt bruk.

Antistoffer mot CD20: rituximab, ofatumumab og obinituzumab

Rituximab er et monoklonalt antistoff som retter seg mot CD20 antigenet som uttrykkes på overflaten av de fleste B-celler. CD20 er også uttrykt i de aller fleste B-cellelymfomer. *Rituximab* var det første monoklonale antistoffet som ble godkjent for klinisk bruk ved malign sykdom. Legemidlet virker sannsynligvis både via ADCC og CDC, samt ved å initiere apoptose av lymfoceller (1, 4, 23–25).

Rituximab benyttes i behandling av follikulært non-Hodgkin lymfom, andre B-cellelymfomer og kronisk lymfatisk leukemi.

Det har blitt et svært viktig legemiddel som radikalt har bedret behandlingen av flere av disse sykdommene. *Rituximab* kan benyttes som monoterapi eller i kombinasjon med forskjellige kjemoterapiregimer, i førstelinjebehandling eller senere i forløpet (25–27). Det ser ut til at man oppnår additive og muligens synergistiske virkninger ved å kombinere *rituximab* med enkelte cytostatika. En forutsetning for bruk er at lymfocellene uttrykker overflateproteinene CD20.

Det er også utviklet flere andre CD20-antistoffer (25, 28). *Ofatumumab* er et humant monoklonalt antistoff som binder seg sterkere til CD20 enn *rituximab*, og utøver effekt primært via CDC og i mindre grad ADCC. Antistoffet har effekt ved kronisk lymfatisk leukemi (27) og er godkjent for denne indikasjonen. *Obinituzumab*, et humanisert CD20-antistoff som er glykomodifisert i Fc-delen av molekylet. Det virker hovedsakelig via ADCC med kraftig aktivering av NK-celler og monocytter, og har dokumentert effekt ved behandling av follikulært lymfom og kronisk lymfatisk leukemi (29).

Antistoffer mot CD20 og CD30 koplet til radioaktiv isotop eller toksin

90Y-bundet ibritumomabtiuksetan er det første og foreløpig eneste radioaktivt merkede antistoffet godkjent for kreftbehandling i Norge. Radioimmunkonjugatet er rettet mot B-cellemarkøren CD20 og er godkjent for behandling av pasienter med follikulære lymfomer (30). *Bretuximabvedotin* er et kimært monoklonalt antistoff med et bundet toksin (MMAE) og er rettet mot tumormarkøren CD30. *Bretuximabvedotin* binder seg til CD30-positiv lymfoceller og induserer cellesykklusstans og apoptose. Kun CD30-positiv lymfomer er aktuelle for behandlingen (31).

ANTISTOFFER SOM VIRKER VED Å HEMME ANGIOGENESE

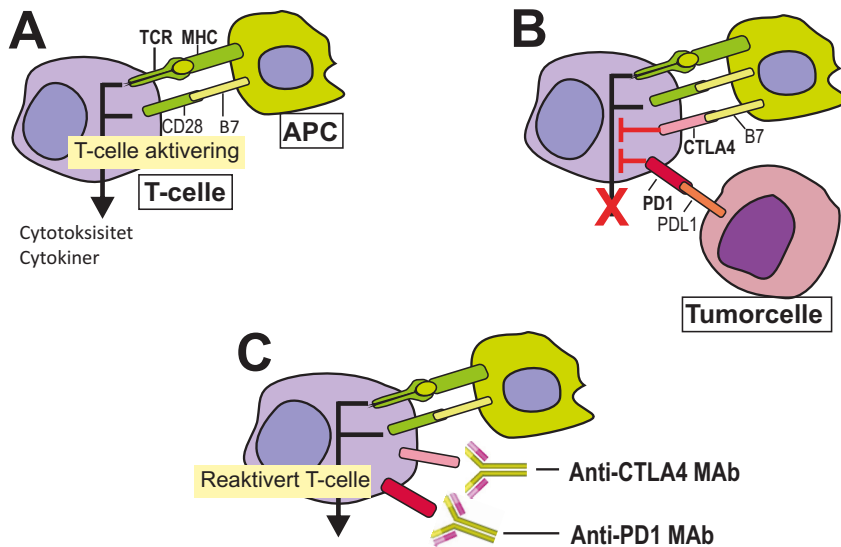
Betydningen av svulsters mikromiljø, deriblant en rekke celletyper og ekstracellulære substanser, er et sentralt tema i dagens kreftforskning og ved utvikling av nye terapistrategier. Flere former for terapi retter seg i dag mot ulike faktorer i mikromiljøet. Ett eksempel er behandling som retter seg mot svulstens kardannelse.

Hemming av angiogenese

For at svulster skal kunne vokse, må det dannes nye blodkar, også kjent som angiogenese. Angiogenesen har lenge vært et attraktivt angrepspunkt ved utvikling av nye legemidler innen kreftterapi, og det finnes i dag flere antitumormidler som helt eller delvis virker ved å hemme angiogenese.

Antistoff mot VEGF: bevacizumab

Bevacizumab er et humanisert, monoklonalt antistoff rettet mot vaskulær endotelial vekst-



Figur 2. Monoklonale antistoffer (MAb) kan potensere aktiveringen av T-celler.
 A: T-celle reseptor (TCR) medierer aktivering fra antigen bundet til MHC (HLA) på antigenpresenterende celle (APC). Koaktivering skjer blant annet gjennom CD28 som stimuleres av B7 på APC.
 B: Inhiberende reseptorer på T-cellen, blant annet CTLA4 og PD-1, kan stimuleres av ulike proteiner, som henholdsvis B7 og PDL1 på APC og tumorceller. Denne stimuleringen av inhibitoriske reseptorer kan være en årsak til at T-celler i tumorvev kan være inaktivert.
 C: Spesifikke antistoffer mot CTLA4 og PD-1 kan eliminere denne hemmingen av T-celler og gjenopprette T-cellenes tumorrettede cytotoxicitet.

faktor (VEGF-A) som medierer effekt via VEGF reseptor 1 og 2 (RTKs), på endotelcellenes membran (32). VEGF stimulerer proliferasjon og migrasjon av endotelceller, og er slik involvert i nydannelse av kar. Bevacizumab binder vekstfaktoren VEGF-A og hindrer den i å utøve sin effekt på blodårene i svulsten (33). I tillegg til hemmet nydannelse av blodkar, er antitumoreffekten trolig også relatert til normalisering av eksisterende, abnorme blodårer i og rundt svulsten og normalisering av permeabiliteten til disse (34).

Bevacizumab har i flere år vært brukt i kombinasjon med ulike kjemoterapiregimer for behandling av metastaserende sykdom ved flere store kreftgrupper som kolorektalkreft, brystkreft, lungekreft, nyrekreft og gynekologisk kreft (35). Forventningene har vært store, men resultatene har vært variable og i de fleste tilfellene har effektene i form av økt overlevelse vært ganske beskjedne (36). Det kreves dermed videre forskning for å avgjøre om potensialet i angiogeneseinhibisjon kan utnyttes ytterligere, blant annet ved arbeide for å etablere markører som kan predikere respons.

Selv om medikamentet vanligvis er godt tolerert i kombinasjon med kjemoterapi, er følgende bivirkninger antatt direkte knyttet til bevacizumab: blødninger, arterielle tromboemboliske hendelser, hypertensjon, proteinuri, gastrointestinal perforasjon, og komplikasjoner knyttet til sårtilheling (36).

Antistoff mot VEGFR: ramucirumab

Ramucirumab er et antistoff mot VEGF-reseptor 2 (VEGFR2), som er reseptor for flere VEGF isoformer. VEGFR2 tilhører RTK-familien og er uttrykt på blodkarens endotel. Ramucirumab hemmer dermed VEGF-indusert angiogenese (analogt med effekten av flere bredspektrede lavmolekylære RTK-hemmere som hemmer kinaseaktiviteten til VEGFR). Kliniske studier tyder på at ramucirumab kan forlenge overlevelsen med 6–8 uker hos pasienter med kreft i magesekk/spiserør når det gis som andrelinjebehandling etter at standardbehandling med cytostatika har sviktet (37).

IMMUNMODULERENDE T-CELLEAKTIVERENDE ANTISTOFFER

Antistoffene i gruppen immunmodulerende T-celleaktiverende antistoffer utøver sine krefthemmende effekter indirekte ved å forsterke immunmekanismer rettet mot kreftceller. Immunapparatet har flere potente mekanismer som kan identifisere og eliminere malignt transformerte celler. Dette er grunnlaget for den kontinuerlige immunovervåking som er essensiell i kroppens beskyttelse mot kreftutvikling. Likevel kan kreft oppstå, fordi maligne celler i noen tilfeller kan unngå immunapparatet. En viktig årsak er at kreftceller på ulike måter utøver immunosuppressive effekter. Dette skjer spesielt lokalt i svulstens mikromiljø. Kreftcellene kan blant annet hemme T-cellenes funksjoner gjennom negative kontrollpunkter («checkpo-

ints») som fungerer som bremsemekanismer, i normal regulering av immunreaksjoner og for å opprettholde toleranse. Økt innsikt i disse mekanismene har gitt nye muligheter for kreftterapi basert på reaktivering av T-cellenes (2, 38–40). Resultatene fra store kliniske studier har de siste årene vist at det kan oppnås effekter som må oppfattes som epokegjørende i kreftbehandling. Det mest oppsiktsvekkende er at en betydelig andel av pasienter som har fått T-celleaktiverende antistoffer i behandlingen av metastatisk sykdom, har hatt massiv antitumoreffekt og flere års overlevelse, noe som har gitt håp om helbredelse.

Det er identifisert en rekke regulatoriske reseptorer på T-cellenes overflate. Noen av disse forsterker, mens andre bremser T-cellenes effektorfunksjoner. To reseptorer som er viktige negative kontrollpunkter og derfor formidler immuntoleranse, er CTLA4 («cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4») og PD-1 («programmed cell death protein-1»). Disse er i dag angrepspunkter for nye terapistrategier (2, 38).

Normal T-celleaktivering skjer ved at HLA-bundet antigen på antigenpresenterende celler (APC) interagerer med T-cellereseptorer samtidig som det aktiverende signalet forsterkes gjennom flere ulike kostimulerende proteiner på T-cellenes overflate. Denne kostimuleringen avhenger blant annet av interaksjoner mellom proteiner av B7-familien (CD80, CD86) på APC og CD28 på T-celler (se figur 2). T-celleaktivering fører videre til en oppregulering av CTLA4-molekylet på overflaten til T-celler. CTLA4 konkurrerer med CD28-reseptoren om å binde B7-molekyler. Binding av B7-molekyler til CTLA4 setter i gang mekanismer som nedregulerer T-celleaktiviteten, blant annet i form av redusert proliferasjon og IL-2 produksjon.

I tillegg til CTLA4 har T-cellenes også en rekke andre inhibitoriske overflateproteiner som bidrar til suppresjon av T-cellenes. Blant disse er PD-1 spesielt viktig innen legemiddelbehandling. PD-1 hemmer aktiveringen og funksjonen til cytotoxic T-celler, spesielt effektorfunksjon i vevene og ikke minst i svulstens mikromiljø. Den suppressive effekten utløses når PD-1 binder ligandene PD-L1 eller PD-L2, som uttrykkes på flere cellyper, men spesielt på mange tumorceller.

Farmakologisk intervensjon med antistoffer mot CTLA4, PD-1 og PD-L1/PD-L2 («checkpoint»-blokkere) er tatt i bruk klinisk, og per i dag er antistoffene ipilimumab (binder CTLA4), nivolumab og pembrolizumab (binder PD-1) markedsført (41–43). CTLA4 ser ut til å ha sin viktigste rolle tidlig i T-cellenes aktivering i lymfeknutene, mens PD-1 hovedsakelig virker hemmende på effektorstedet i svulstene. Det er derfor mulig at kombinasjonsbehandling med begge antistoffene kan gi bedre effekt (38). Flere andre antistoffer, også mot andre regulerende reseptorer på T-cellenes, er under klinisk utprøving. Som ventet er det ulike autoimmune

reaksjoner som er de viktigste bivirkningene (44).

Blokade av CTLA4: ipilimumab

Ipilimumab er et humanisert IgG1 antistoff mot CTLA4 på overflaten av aktiverte T-lymfocytter. *Ipilimumab* binder og blokkerer CTLA4 og opphever derved den CTLA4-medierte hemmingen av T-cellenes funksjon. *Ipilimumab* utøver også noe av effekten på regulerende T-celler (Treg), som konstant uttrykker CTLA4 og dermed har en immundepende virkning i svulstvevets mikromiljø. Blokaden av CTLA4 på ulike T-celletyper gir samlet en immunforsterkende effekt (38, 41).

Godkjent indikasjon for *ipilimumab* er avansert malignt melanom. Studier ved metastatisk melanom har vist at *ipilimumab* øker overlevelsen hos pasienter som har hatt tumorprogresjon under tidligere cytostatikaterapi (dakarbazin). Oppdaterte erfaringer med bruk av *ipilimumab* ved malignt melanom tyder på at cirka 20 % av pasienten får langvarige responser (45), men det er foreløpig ikke funnet pålitelige markører som kan forutsi hvilke pasienter som får effekt.

Det kan oppstå flere immunrelaterte bivirkninger ved bruk av *ipilimumab* (41, 44). De viktigste er gastrointestinale reaksjoner (rapportert hos cirka 30 %) og hypofysitt og andre endokrinopatis. Hudreaksjoner er vanlige og som regel milde, men i sjeldne tilfeller kan de være alvorlige. Det er rapportert om tilfeller med hepatitt og andre mindre vanlige eller sjeldne bivirkninger. De fleste bivirkningene er imidlertid reversible med adekvat terapi. Behandlingen av bivirkninger baseres i stor grad på glukokortikoider, og ekstra alvorlige reaksjoner kan kreve høydose systemisk terapi. *Ipilimumab* bør unngås ved alvorlige autoimmune sykdommer, og generelt brukes med forsiktighet ved andre autoimmune tilstander.

Blokade av PD-1: nivolumab og pembrolizumab

Nivolumab og *pembrolizumab* er antistoffer rettet mot PD-1 på overflaten til T-celler (39,42,43). *Nivolumab* er et humant monoklonalt IgG4 antistoff, mens *pembrolizumab* er et humanisert monoklonalt IgG4k antistoff (med en stabiliserende sekvens i Fc-regionen). Begge antistoffene binder seg til PD-1 på T-celler og forhindrer dermed at ligandene PD-L1 og PD-L2 på tumorceller og andre celler, interagerer med T-cellene. Siden PD-1 er en negativ regulator av T-cellene, vil antistoffene derfor forsterke T-celleresponsen, inkludert cytotoxisk antitumoreffekt.

Både *nivolumab* og *pembrolizumab* brukes i dag i behandlingen av flere kreftsykdommer og prøves ut ved en rekke andre krefttyper. Resultatene er lovende, og flere indikasjoner er godkjent. Begge antistoffene har vist effekt mot malignt melanom, der de er klart bedre enn tradisjonell kjemoterapi og også har større

effekt enn *ipilimumab* (46–48). Effekten av PD-1-hemmerne kan imidlertid økes ytterligere ved kombinasjon med *ipilimumab* (49). Alt i alt er prognosen for metastasert melanom, der effekten av kjemoterapi har vært dårlig eller kortvarig, radikalt forbedret med dagens immunterapi. Nylig oppdaterte data viser at 58 % er i live etter 3 år og overlevelseskurven er ganske flat (50). Det er også gode muligheter for ytterligere forbedring av behandlingen.

PD-1-hemmerne har også dokumentert signifikant bedre effekt ved lungekreft enn standard kjemoterapi (51–54), og begge antistoffene er godkjent for behandling av lokalavansert eller metastatisk sykdom. En annen etablert indikasjon er tilbakefall av klassisk non-Hodgkin lymfom. *Nivolumab* er også godkjent for bruk ved nyrekreft (RCC) og hode- og halskreft (plateepitelkarzinomer).

De fleste bivirkningene av PD-1-hemmere er milde til moderate (grad 1 eller 2) og omfatter for eksempel utmattelse (fatigue), utslett, kløe, anoreksi, diaré og kvalme. Det er imidlertid også rapporter om mer alvorlige reaksjoner som immunologisk tyreoiditt og pneumonitt. Bivirkningene er generelt mildere enn for *ipilimumab*, og de fleste, inkludert alvorlige hendelser, opphører vanligvis etter oppstart av adekvat medisinsk behandling eller seponering av behandlingen.

AVSLUTTENDE KOMMENTARER

Den kliniske effekten av antitumor antistoffer varierer, avhengig av type kreft og individuelle egenskaper ved svulsten hos den enkelte pasient. I noen tilfeller oppnås liten effekt, mens det i andre tilfeller ses forlenget overlevelse av varierende grad. Bivirkningene ved behandlingen med antistoffer er ofte mindre uttalt enn ved bruk av tradisjonell kjemoterapi. Bivirkningene som forekommer, er imidlertid annerledes, og det er viktig å kjenne bivirkningsprofilen for de enkelte antistoffene. En må også vite at bivirkningene av antistoffbehandling kan være alvorlige.

Alt i alt har de monoklonale antistoffene hatt en større klinisk nytteverdi i kreftbehandlingen enn det som var forutsett da de først ble introdusert. Ved noen kreftformer, som for eksempel kolorektalkreft, gjøres det nå mye forskning for å identifisere kliniske forhold og biomarkører som predikerer respons på de aktuelle antistoffene, og som dermed kan bidra til å avgjøre hvilke pasienter som bør få behandlingen.

I det siste er det oppnådd forbløffende resultater ved bruk av immunforsterkende «checkpoint»-inhiberende antistoffer som aktiverer cytotoxiske immunceller. Noen av resultatene gir grunn til å håpe at vi nå kan se muligheter for helbredelse av metastasert sykdom hos enkelte pasienter. Et sentralt tema er mulighetene for å kunne potensere slik immunterapi og øke andelen av pasienter som får effekt, blant annet ved kombinasjon med stråleterapi, kjemoterapi og signalrettet

terapi. Behandlingen må imidlertid forbedres ytterligere og det er behov for mer forskning. Dette skjer nå med enorm intensitet, og det er lov til å tro at kreftbehandling vil forandre seg radikalt.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

REFERANSER

1. Adams GP, Weiner LM. Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nat Biotechnol* 2005; 23: 1147–57.
2. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252–64.
3. Dahl O, Lehne G, Christoffersen T, red. Medikamentell kreftbehandling Cytostatikaboken. 8. utg. Oslo: Universitetet i Oslo; 2016.
4. Kolstad A, Guren TK, Kvaløy S et al. Monoklonale antistoffer i cancerterapi. I: Dahl O, Lehne G, Christoffersen T, red. Medikamentell kreftbehandling Cytostatikaboken. 8. utg. Oslo: Universitetet i Oslo; 2016. s. 329–47.
5. Holbro T, Hynes NE. ErbB receptors: directing key signaling networks throughout life. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44: 195–217.
6. Hudis CA. Trastuzumab – mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007; 357: 39–51.
7. Parakh S, Gan HK, Parslow AC et al. Evolution of anti-HER2 therapies for cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2017; 59: 1–21.
8. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–92.
9. Swain SM, Kim SB, Cortés J et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 461–71.
10. Gerratana L, Bonotto M, Bozza C et al. Pertuzumab and breast cancer: another piece in the anti-HER2 puzzle. *Expert Opin Biol Ther* 2017; 3: 365–74.
11. Pazo Cid RA, Anton A. Advanced HER2-positive gastric cancer: current and future targeted therapies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 85: 350–62.
12. Bird BR, Swain SM. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 14–24.
13. Verma S, Miles D, Gianni L et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1783–91.
14. Perez EA, Barrios C, Eiermann W et al. Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study. *J Clin Oncol* 2017; 35: 141–8.
15. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2787–99.
16. Price TJ, Segelov E, Burge M et al. Current opinion on treatment for colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013; 13: 597–611.
17. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A et al. Exten-

- ded RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 2015; 26: 13–21.
18. Mahipal A, Grothey A. Role of biologics in first-line treatment of colorectal cancer. *J Oncol Pract* 2016; 12: 1219–28.
 19. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2040–8.
 20. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ et al. K-Ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1757–65.
 21. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials. *JAMA Oncol* 2017; 3: 194–201.
 22. Moreira J, Tobias A, O'Brien MP et al. Targeted therapy in head and neck cancer: An update on current clinical developments in epidermal growth factor receptor-targeted therapy and immunotherapies. *Drugs* 2017; 77: 843–57.
 23. Shan D, Ledbetter JA, Press OW. Signaling events involved in anti-CD20-induced apoptosis of malignant human B cells. *Cancer Immunol Immunother* 2000; 48: 673–83.
 24. Di Gaetano N, Cittera E, Nota R et al. Complement activation determines the therapeutic activity of rituximab in vivo. *J Immunol* 2003; 171: 1581–7.
 25. Pérez-Callejo D, González-Rincón J, Sánchez A et al. Action and resistance of monoclonal CD20 antibodies therapy in B-cell Non-Hodgkin Lymphomas. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 680–9.
 26. van Oers MH, Van Glabekke M, Giurgea L et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2853–8.
 27. Coiffier B, Lepage B, Pedersen LM et al. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1–2 study. *Blood* 2008; 111: 1094–100.
 28. Rafiq S, Butchar JP, Cheney C et al. Comparative assessment of clinically utilized CD20-directed antibodies in chronic lymphocytic leukemia cells reveals divergent NK cell, monocyte, and macrophage properties. *J Immunol* 2013; 190: 2702–11.
 29. Marcus R, Davies A, Ando K et al. Obituzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1331–44.
 30. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5156–64.
 31. Pro B, Advani R, Brice P et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2190–6.
 32. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP et al. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 391–400.
 33. Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med* 2004; 10: 145–7.
 34. Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med* 2001; 7: 987–9.
 35. Ferrara N, Adamis AP. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15: 385–403.
 36. Jayson GC, Kerbel R, Ellis LM et al. Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future directions. *Lancet* 2016; 388: 518–29.
 37. Garrido M. The safety and efficacy of ramucirumab in combination with paclitaxel for the treatment of advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2016; 16: 1005–10.
 38. Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell* 2015; 161: 205–14.
 39. Pennock GK, Chow LQ. The evolving role of immune checkpoint inhibitors in cancer treatment. *Oncologist* 2015; 20: 812–22.
 40. Shin DS, Ribas A. The evolution of checkpoint blockade as a cancer therapy: what's here, what's next? *Curr Opin Immunol* 2015; 33: 23–35.
 41. Camacho LH. CTLA-4 blockade with ipilimumab: biology, safety, efficacy, and future considerations. *Cancer Med* 2015; 4: 661–72.
 42. Luke JJ, Ott PA. PD-1 pathway inhibitors: the next generation of immunotherapy for advanced melanoma. *Oncotarget* 2015; 6: 3479–92.
 43. Brahmer JR, Hammers H, Lipson EJ. Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity. *Future Oncol* 2015; 11: 1307–26.
 44. Postow MA. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015: 76–83.
 45. Schadendorf D, Hodi F, Robert C et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1889–94.
 46. Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372: 320–30.
 47. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1824–35.
 48. Schachter J, Ribas A, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017; 390: 1853–62.
 49. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 23–34.
 50. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1345–56.
 51. Brahmer J, Reckamp KL, Braas P et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123–35.
 52. Garon EB, Rizvi NA, Hui R et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 2018–28.
 53. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823–33.
 54. Reck M, Rabe KF. Precision Diagnosis and Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 849–61.

Manuskriptet ble mottatt 26. juni 2017 og godkjent 30. november 2017.

REVIEW ARTICLE, SUMMARY

Monoclonal antibodies in cancer therapy

Monoclonal antibody drugs are used in the treatment of several malignant diseases. They exert their antitumor effects by binding to specific molecules expressed by cancer cells or immune cells. The antibodies may act directly on the malignant cells, by blocking biological processes that promote cell proliferation, viability and invasiveness, or by eliciting antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. They can also act indirectly through immune cells or other stromal cells. Over the past few years a new treatment option has been developed by the use of antibodies interfering with regulatory mechanisms of T lymphocytes. By blocking inhibitory check-point proteins on cytotoxic T cells, these antibodies enhance the reactivity of the immune system. Antibodies blocking T cell-inhibiting receptors CTLA4 and PD-1 are now in clinical use for treatment of several malignancies.

The antitumor antibodies provide new treatment options in various cancers. In particular, some of the results obtained, notably with the use of antibodies that enhance the immune response, are presently raising the hope of permanent cure for some patients and may represent the start of a new era in cancer therapy.