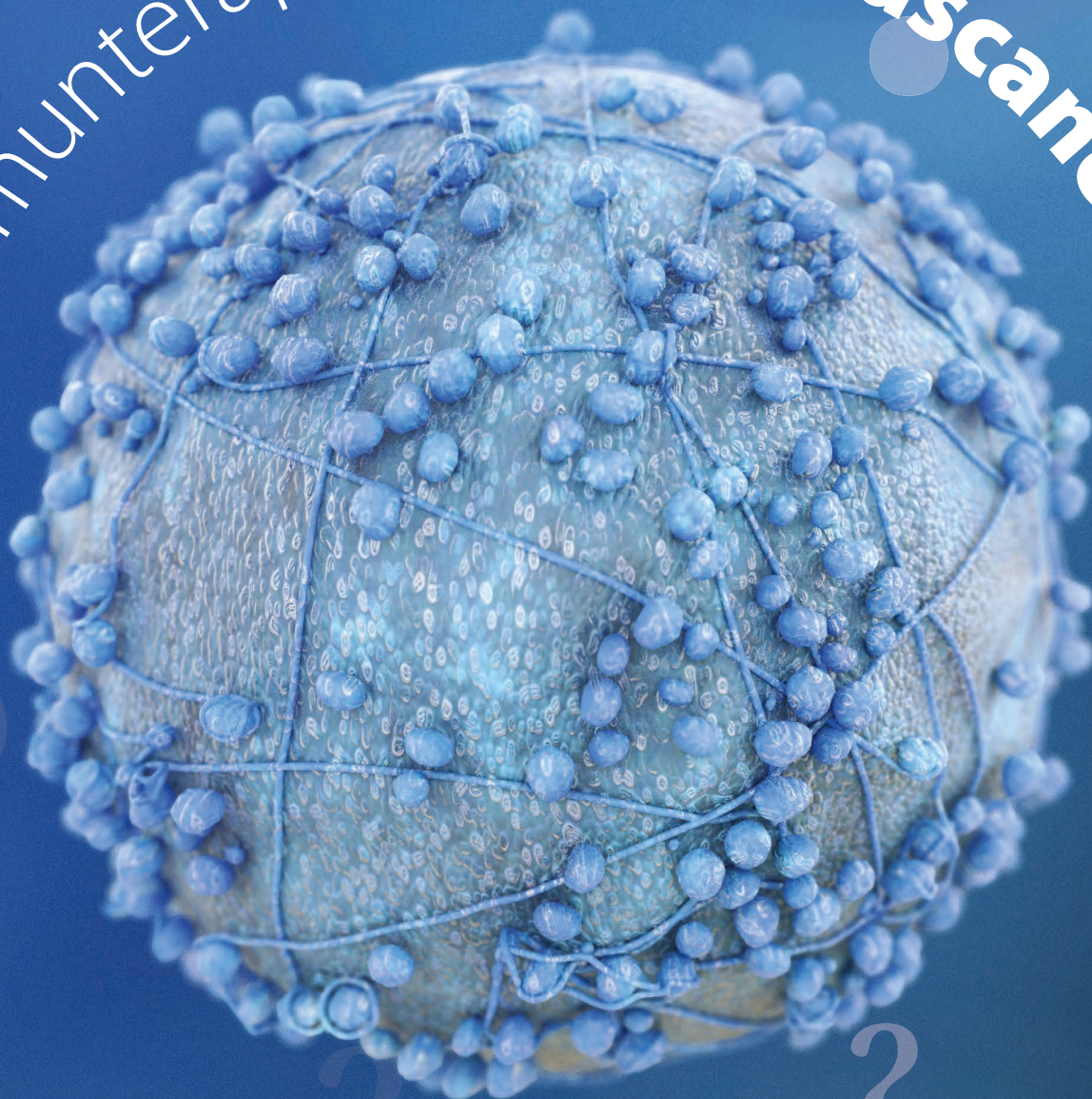


Immunterapi vid **pankreas**cancer?



Efter många, många års basal forskning och minst lika många trevande kliniska försök är idag immunterapi vid cancer en klinisk realitet. Men när det gäller pankreascancer har framstegen dröjt – här förklarar **Åke Andréén-Sandberg** vad detta sannolikt beror på.

Det mest slående exemplet vad gäller framsteg är kanske malignt melanom, som vid spridning förr var en obotlig sjukdom men som idag någon gång kan botas och ofta hållas i schack av immunterapi¹. De mest lyckade immunterapierna hittills är baserade på att T-cellerna kan identifiera cancerceller genom deras unika antigen och

sedan döda dem. Immunterapien utnyttjar denna centrala egenskap genom ett flertal identifierade mekanismer, exempelvis förstärkning av de endogena T-cellernas antitumorala aktivitet genom överföring av genetiskt modifierade tumorspecifika T-celler. Därigenom kan man bryta immunhämmande funktioner inducerade av cancer, vilka ska-

dar T-cellernas naturliga immunövervakning². Trots att man kommit långt kunskapsmässigt avseende basal biologi och vid några cancerformer kliniskt, har framstegen uteblivit vid pankreascancer. Det är därför av intresse att veta vad som skiljer pankreascancern från de tumörer där immunterapi lyckats.

PREKLINISKA MODELLER

Duktal pankreascancer har klassiskt beskrivits som tämligen ointressant immunologiskt vad avser djurmodeller eftersom cancer nästan helt saknar intratumoral CD8+ T-celler. När man prövat immunologiska modeller som visat effekt på andra cancertyper har pankreas-cancern sällan haft någon effekt, exempelvis då man prövat interleukin 2, onkolytiska virus, ”checkpoint”-blockad, TGF-beta-inhibitorer, neoantigen vacciner och CD47-blockad³. Även om de som enstaka behandling inte haft någon effekt kan det naturligtvis inte uteslutas att de kan bidra till effekt av kombinationsbehandlingar.

Kronisk inflammation inducerar eller driver tumörprogressionen

Det är känt sedan 1993 kliniskt att kronisk pankreatit kan ge upphov till pankreascancer, men de biologiska mekanismerna har huvudsakligen kartlagts i musmodeller. Det är klarlagt att muterat *Kras* i dessa modeller är obligata och att komponenter i den inflammatoriska processen driver tumörutvecklingen: interleukin 6, medfödda (”innate”) immun-celler och regulatoriska B-celler medan interleukin 13 omvandlar makrofager till tumörstödande makrofager. CD4+ T-celler producerar interleukin 17 som verkar som tumörpromotorer för vissa cancrar. Utöver detta hämmar CD4+ T-celler CD8+ T-cellers svar på tumörutveckling. Detta bara taget som exempel på det komplexa molekylärbiologiska spelet som gör att kronisk inflammation i pankreas kan utveckla pankreascancer.

Maligna celler påverkar immunförsvaret negativt

Det förefaller som om aktiverat *Kras* orkestrerar immun-suppressionen vid pankreascancer. Ett indicium på detta är att om man ”tystar” *Kras*-uttrycket så går både pankreascancer – på möss – och den omvandlade mikromiljön kring cancercellerna i regress. Det senare talar också för att det finns ett betydelsefullt samspel mellan cancercellerna och mikromiljön omkring dem. Sannolikt förstärker båda faktorererna varandra. Det är visat att pankreascancer-celler utsondrar ett otal cytokiner och chemokiner, exempelvis GM-CSF, CCL2, CXCL1, CXCL2 och CXCL5, vilka alla rekryterar och differentierar immunosuppressiva benmärgsceller. Av dessa har exempelvis CXCL1 visats vara av stor betydelse för att excludera ”goda” T-celler från tumören.

T-cellssvaret kan framkallas genom vaccination i tumören

Målet med vaccinationer är att instruera T-cellernas verkan på – i detta fall – tumör-cellerna, och de experimentellt starkaste effekterna av vaccinationer når man genom att injicera immunstimulerare direkt in i pankreascancern⁵. Avgörande tycks vara om man lyckas generera tumorspecifika

T-celler, vilka påvisats i tumörvävnad hos långtidsöverlevande patienter med pankreascancer⁶. Det förefaller som det också behövs något adjuvans, men valet av substans kan vara avgörande eftersom det i experimentella modeller förefaller som om vissa har en positiv effekt medan andra snarast ökar cancerens tillväxthastighet.

Det är också av intresse att strålning har en immunstimulerande effekt via T-celler via flera olika vägar. Exempelvis vidgar strålningen spektrat av T-cellskloner. Strålning inducerar också ett ökat uttryck av MHC klass 1 på tumör-cellerna som då gör dem lättare att identifiera för T-celler.

De flesta kliniska försök med immunonkologi på pankreascancer har varit helt negativa.

Andra immunceller kan bidra

Medan T-celler oftast behöver MHC-molekyler på ytan för att kunna verka på tumör-cellerna kan NK-celler (”natural killer cells”) förgöra också MHC-negativa celler. Det är emellertid sällsynt med NK-celler i pankreascancer, bland annat eftersom cancer-cellerna uttrycker den NK-hämmande liganen CD155. Inte desto mindre tycks NK-celler vara viktiga för att förhindra recidiv efter R0-resektioner.

Omogna lymfocyter tycks snarast vara tumörpromoterande, men det är visat att de har förmåga att frisätta inflammatoriska cytokiner vilket naturligtvis ger en möjlighet att de trots allt skulle kunna användas också med tumörhämmande verkan⁷.

Andra benmärgsceller kan också vara direkt tumoricida och makrofager kan manipuleras att få antifibrotiska egenskaper, vilket kan vara en fördel vid behandling med cytostatika. Neutrofiler, eosinofiler och mastceller producerar reaktiva oxidantia, vilket också i princip borde kunna manipuleras för att förstöra cancer-celler tillsammans med de andra immunoreaktiva cellerna.

KLINISKA FÖRSÖK NEGATIVA

De flesta kliniska försök med immunonkologi på pankreascancer har varit helt negativa⁸. De tidigaste försöken med PD-1/PDL1-antagonister var alla negativa avseende pankreascancer, trots att man fick effekt på flera andra cancerformer. Detsamma skedde vid prövning av CTLA-4-antagonister och då man kombinerade PD-1-blockad med inhibitorer av indoleaminoxigenas⁹. Inte heller kombinationen av ovanstående antikroppar med cytostatika har givit bättre resultat än vad man kunde förvänta sig av cytostatika enbart.

Förstärkning av T-celleffekter

Agnostiska antikroppar till stimulerande receptorer – ex-

empelvis på NF-kappaB-celler – har framställts, och av dessa har anti-CD40 (CD40 tillhör TNF-receptorfamiljen) visat lovande resultat vid pankreascancer, även om storleken på svaren kunde önskas vara mer fullständiga¹⁰. Det är också visat att överföring av tumorspecifika T-celler som enstaka terapi inte är tillräckligt för att få en bestående remission.

Kombinationen av cyclofosfamid (som i låga doser hämmar Treg, regulatoriska T-celler) med vaccin baserade på tumörceller har visats öka antalet tumorspecifika T-celler.

Immunterapi vid pankreascancer är ingen omöjlighet, men för närvarande är vägen till målet lång.

Kliniska pågående försök

Ett problem är fortfarande vår oförmåga att skilja olika subtyper av pankreascancer från varandra. I en studie beräknades <2 procent av cancerna ha förutsättningar genetiskt-immunologiskt att svara på de nuvarande försöken till immunterapi, i första hand då vid mikrosatellitinstabilitet¹¹.

De försök som pågår för närvarande är nästan helt inriktade på att använda multipla angreppspunkter via T-cellspåverkan. Ett exempel är en studie som ger både gemcitabin och nab-paclitaxel kombinerat med en immunagonist riktad mot CD40 tillsammans med anti-PD-1. Det pågår också försök där man blockerar PD-1/PDL1 samtidigt som man blockerar immunsuppressiva fibroblaster, matrixproteiner och benmärgsceller (exempelvis CSF1R, BTK CCR2 och CXCR2). Ytterligare angreppsmodeller är att kombinera immunterapi med cytostatika för att öka de senares effekt. Ett exempel på det är att använda CCR2-inhibition, vilket visats ge effekt vid lokalt avancerad pankreascancer².

I en översikt publicerad i maj 2019² redovisas sammanlagt 17 olika studier – utan förklaring av hur långt de kommit – av immunterapi vid pankreascancer. Dessa försök är med all sannolikhet alla mycket dyra men visar att universitet och industrin (främst i USA) har en stark tro på att det är möjligt att komma vidare avseende immunterapi vid pankreascancer.

KONKLUSION OCH DISKUSSION

Det är sannolikt att immunterapi vid pankreascancer kommer att behöva påverka flera steg av immunförsvaret där en rad faktorer ska samverka för att ge effekt². Med nuvarande kunskap bygger man de flesta kliniska försök på T-celler – för aktivering och för modulerings till att bli tumorspecifika. Det finns klara indicier för att det finns fler hinder för immunterapi vid denna typ av cancer jämfört också andra gastrointestinala cancer. En koordinering av de immuno-

logiska reaktionerna vid pankreascancer behövs således – vilket i sin tur kräver samordning av forskningen och forskarna.

Immunterapi vid pankreascancer är ingen omöjlighet, men för närvarande är vägen till målet lång.

REFERENSER

1. Dany M, Nganga R, Chidiac A, Hanna E, Matar S, Elston D. Advances in immunotherapy for melanoma management. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12: 2501-51.
2. Balachandran VP, Beatty GL, Dougan SK. Broadening the impact of immunotherapy to pancreatic cancer: challenges and opportunities. *Gastroenterology* 2019; 156: 2056-72.
3. Vanneman M, Dranoff G. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 237-51.
4. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andrén-Sandberg A, Domellöf L. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 1433-7.
5. Sagiv-Barfi I, Czerwinski DK, Levy S, Alam IS, Mayer AT, Gambhir SS, Levy R. Eradication of spontaneous malignancy by local immunotherapy. *Sci Transl Med*. 2018; 10: eaan4488
6. Balachandran VP, Łuksza M, Zhao JN, Makarov V, Moral JA, Remark R, et al. Identification of unique neoantigen qualities in long-time survivors of pancreatic cancer. *Nature* 2017; 551: 512-6.
7. McAllister F, Bailey JM, Alsina J, Nirschl CJ, Sharma R, Fan H, Rattigan Y, Roeser JC, Lankapalli RH, Zhang H, Jaffee EM, Drake CG, Housseau F, Maitra A, Kolls JK, Sears CL, Pardoll DM, Leach SD. Oncogenic Kras activates a hematopoietic-to-epithelial IL-17 signaling axis in preinvasive pancreatic neoplasia. *Cancer Cell* 2014; 25: 621-37.
8. Beatty GL, Eghbali S, Kim R. Deploying immunotherapy in pancreatic cancer: defining mechanisms of response and resistance. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2017; 37: 267-78.
9. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-54.
10. Beatty GL, Li Y, Long KB. Cancer immunotherapy. Activating innate and adaptive immunity through CD40 agonists. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017; 17: 175-86.
11. Lupinacci RM, Goloudina A, Buhard O, Bachet JB, Maréchal R, Demetter P. Prevalence of microsatellite instability in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gastroenterology* 2018; 154: 1061-5

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG

