

Vil du lære mer om
immunonkologi?

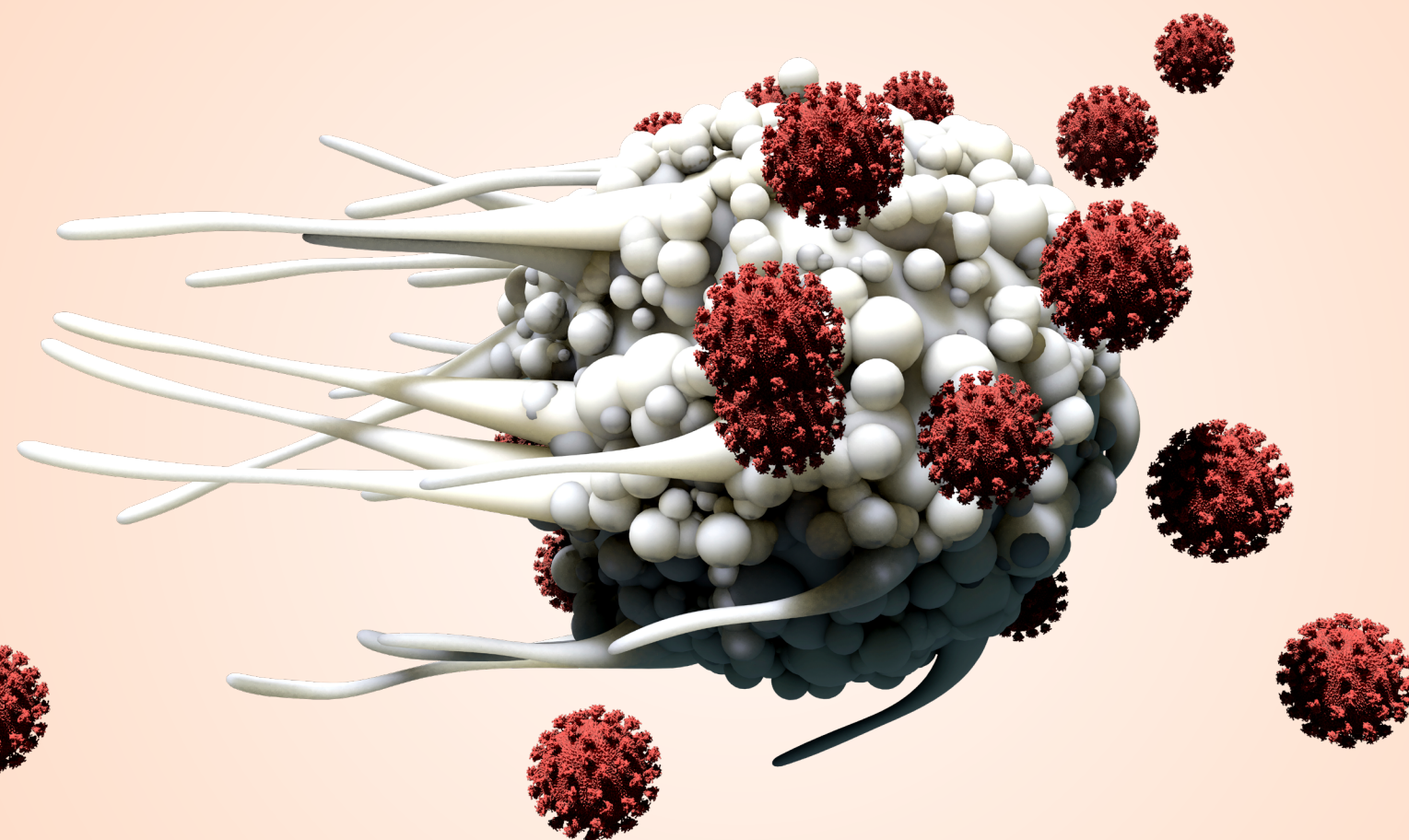
www.bmsplus.no

- en utdanningsportal utviklet
av Bristol Myers Squibb



 Bristol Myers Squibb™

Innføring i immunsystemet,
immunterapi og immunrelaterte
bivirkninger



Utarbeidet September 2025 / ONC-NO-2500005

 Bristol Myers Squibb™

Lysaker Torg 35D
1366 Lysaker
www.bms.com/no

Om kompendiet

Helsepersonell må forholde seg til et økende antall pasienter med kreft som får behandling med immunterapi. Immunterapi er en forholdsvis ny behandling som bl.a. inkluderer immun-sjekkpunkthemmere. Dette kompendiet ser nærmere på hvordan immunsystemet fungerer, hvordan kreft kan unnslippe immunsystemet og de ulike typene av immunterapi.

Kompendiet innledes med en overordnet gjennomgang av immunsystemets oppbygning og funksjon. Dette vil utgjøre bakgrunnen for de etterfølgende avsnitt om immunterapi. Underveis vil du finne en rekke faktabokser og figurer som skal lette forståelsen av innholdet. Det er også en ordliste bakerst i kompendiet.

Oversiktsfigurene i materialet har til hensikt å illustrere viktige prinsipper eller konsepter innenfor immunsystemet. Verken celler, reseptorer eller figurer er tegnet i korrekt størrelsesforhold. Kompendiet består av et utvalg av prinsipper og mekanismer. Dersom man ønsker en mer omfattende og detaljert gjennomgang av immunsystemet, henviser vi f.eks. til “Immunobiology; The Immune System in Health and Disease” av Janeway et al.¹

Dette kompendiet retter seg mot helsepersonell med særlig interesse for immunterapi, som ønsker en overordnet og kortfattet introduksjon til emnet.

Samtlige rettigheter til materialet tilhører Bristol Myers Squibb.

Hilsen
Bristol Myers Squibb

Innholdsfortegnelse

Hvordan er immunsystemet bygget opp?	4
Hematopoiesen	6
Hvordan fungerer immunsystemet?	8
Når en tumor unnslipper immunsystemet	18
Immunterapi – en rekke alternativer	20
Immunrelaterte bivirkninger – når og hvor som helst	26
Bivirkninger ved behandling med sjekkpunkthemmere	29
Tumor-immunrespons	40
Resymé og konklusjoner	42
Egne notater	44
Ordliste	48
Referanser	52

Hvordan er immunsystemet bygget opp?

I menneskets omgivelser finnes et stort antall mikroorganismer. Immunsystemets primære formål er å bekjempe sykdomsfremkallende bakterier, sopp, virus og parasitter, så kroppen unnslipper infeksjoner. Immunsystemet består av et komplekst nettverk av millioner med forskjellige hvite blodlegemer (leukocytter), molekyler og signalstoffer, som sirkulerer i lymfebaner, blod, kroppsvæsker og i ulike lymfevev f.eks. tonsiller, thymus, lymfeknuter, benmarg og milt.

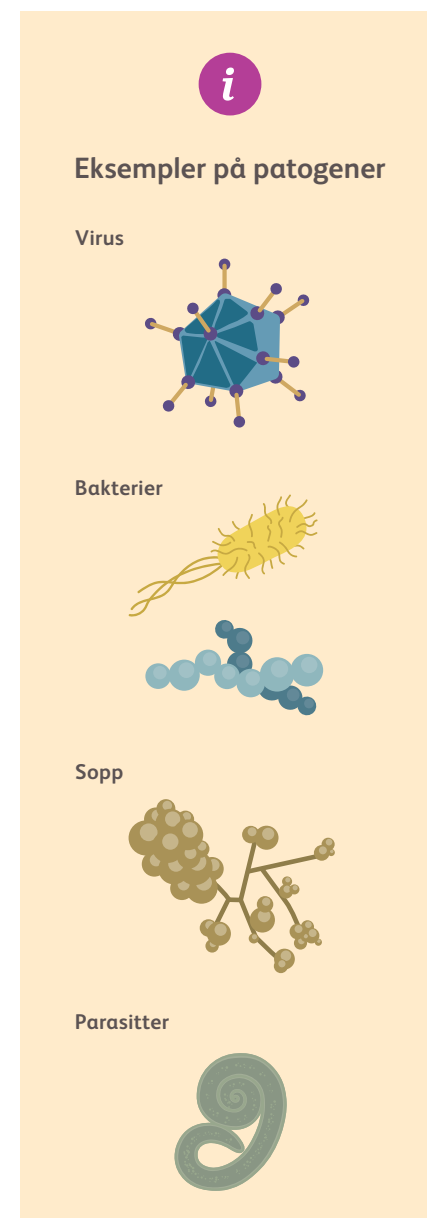
Når et virus eller en skadelig bakterie trenger inn i kroppen, vil de hvite blodlegemer gå til angrep og uskadeliggjøre "fienden" (**patogenet**), før det gjør skade på vev og celler.

En del av vårt immunsystem har en innebygget immunologisk hukommelse, med evne til å huske patogener og dermed forhindre en reinfeksjon. Immunsystemet danner antistoffer og hukommelsesceller, så kjente mikroorganismer raskt og effektivt kan utryddes, hvis kroppen på ny angripes. Dette prinsippet utnyttes ved f.eks. vaksiner.

En viktig cellulær del av immunsystemet er de hvite blodlegemer (leukocytter), som dannes i benmargen (se figuren på side 5). De mange forskjellige leukocytter vandrer med blodet rundt til f.eks. milten eller lymfeknutene. Lymfeknutene er samlet på strategiske steder i kroppen, hvor de filtrerer lymfen, som kommer fra forskjellige vev og organer.

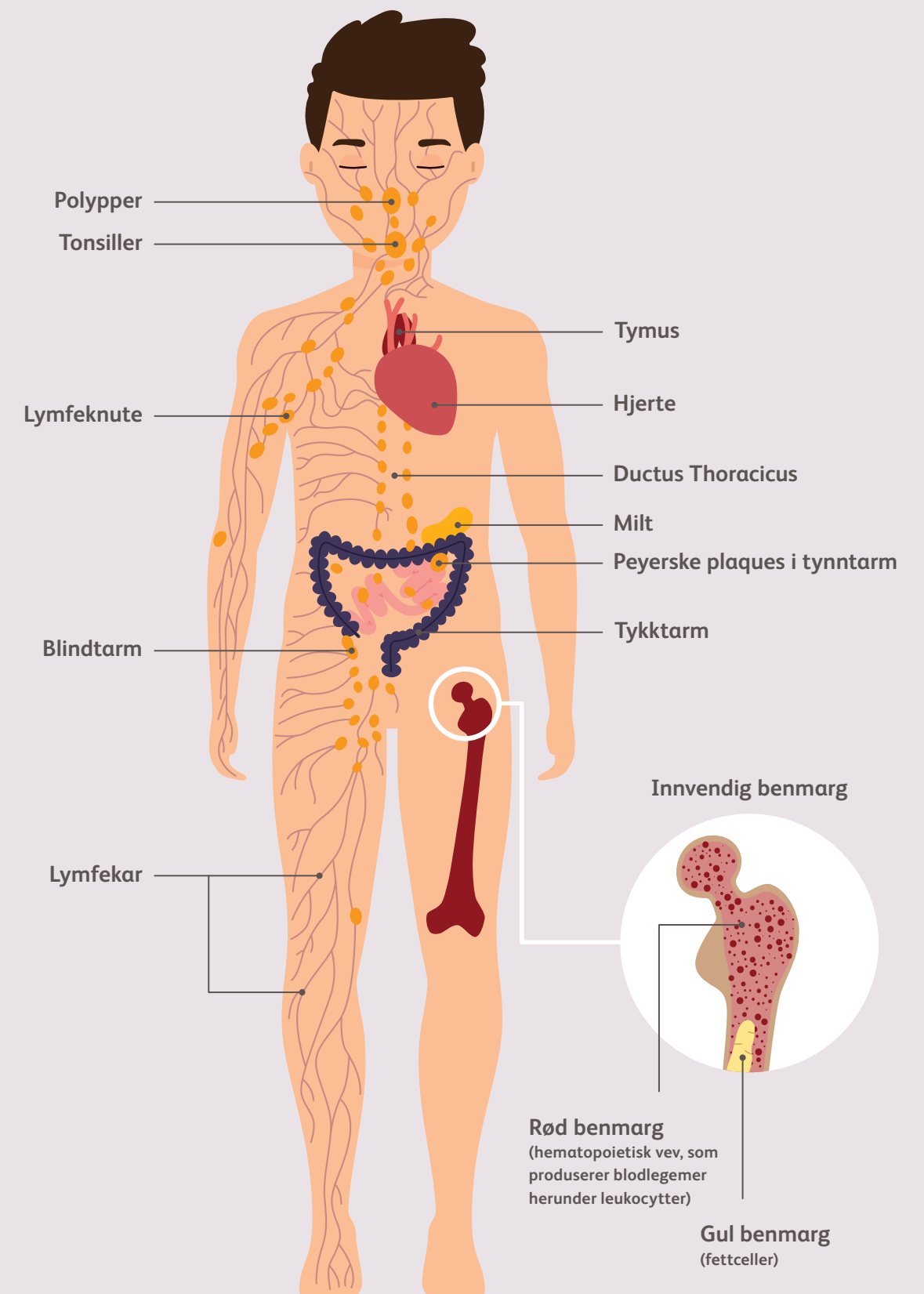
I lymfeknutene foregår viktige prosesser for videre aktivering av immunsystemet. Her møtes forskjellig type leukocytter for å starte en effektiv immunrespons. Det kan f.eks. være å fjerne virus eller bakterier fra blod og vev, eller å reagere på endrede proteiner fra abnorme celler som kreftceller.

Milten er et organ som ligger i venstre side av bukhulen under de nederste ribbena. På samme måte som lymfeknuter filtrerer lymfen, så filtrerer lymfen blodet og fungerer på den måten som en slags lymfeknute innskutt i blodbanen. I milten fjernes utslitte gamle røde blodlegemer (erytrocytter), og blodtransporterte bakterier destrueres av miltmakrofager og særlig B-celler.¹



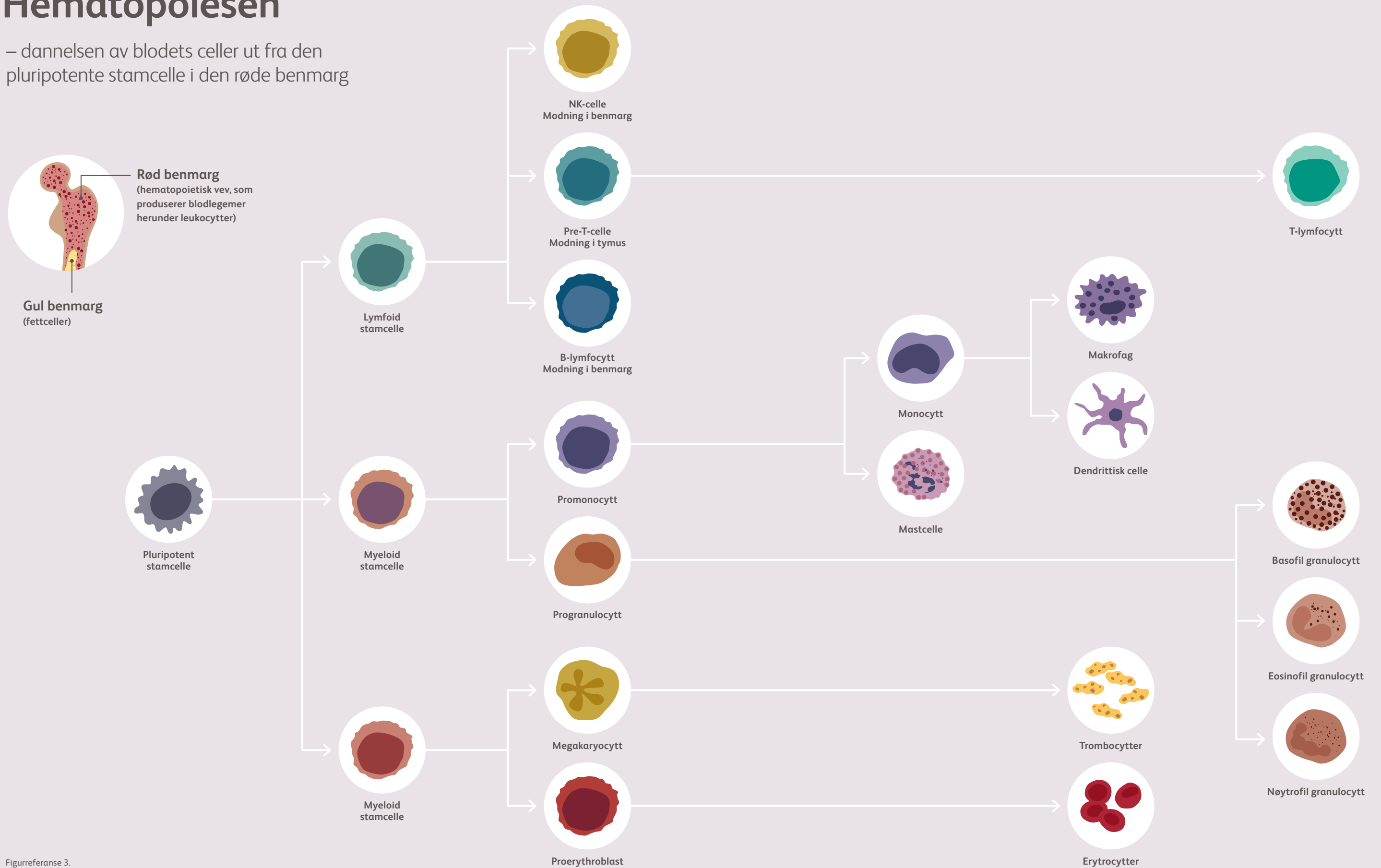
Kroppens lymfoide vev og organer

Vist med rødt er de primære lymfoide organer, benmarg og tymus. Her foregår dannelsen av lymfocytterne. Vist med gult er de sekundære lymfoide organer og vev. Her foregår aktiveringen av lymfocytterne. Den tynne forgrenede lilla linjen er lymfekar.²



Hematopoiesen

– dannelsen av blodets celler ut fra den pluripotente stamcelle i den røde benmarg



Figurreferanse 3.

Hvordan fungerer immunsystemet?

Vår primære beskyttelse mot de utallige mikroorganismer rundt oss er den fysiske barriere som utgjøres av huden og slimhinnene. Hudens pH-verdi er relativt lav og dermed skadelig for mange mikroorganismer. Det lever også en rekke ufarlige bakterier på huden og i tarmen. Disse bakteriene konkurrerer om plass og næring med de sykdomsfremkallende. Slimhinnene produserer mucus, som gjør det vanskelig for de fleste organismer å trenge inn i kroppen, og i luftveiene er det cilier som fanger fremmedlegemer og fører dem opp og ut av luftveiene. Ytterlige forsvarsbarrierer har vi også i øynene i form av tårer, magesyre i magen og gjennom utskillelse av urin (se figur på side 9).²

Etterhvert er disse barrierene ikke tilstrekkelig for å hindre sykdomsfremkallende organismer i å invadere kroppen. Immunsystemet spiller derfor en nøkkelrolle i forsvaret mot disse invasive patogener og kan overordnet inndeles i to deler:

Det **innate (medfødte)** immunsystem, som alltid er på standby, og det **adaptive (erhvervede)** immunsystem, som først skal aktiveres og tilpasses ved hver ny infeksjon. Begge systemer inneholder både cellulære og humorale komponenter.^{1,4}

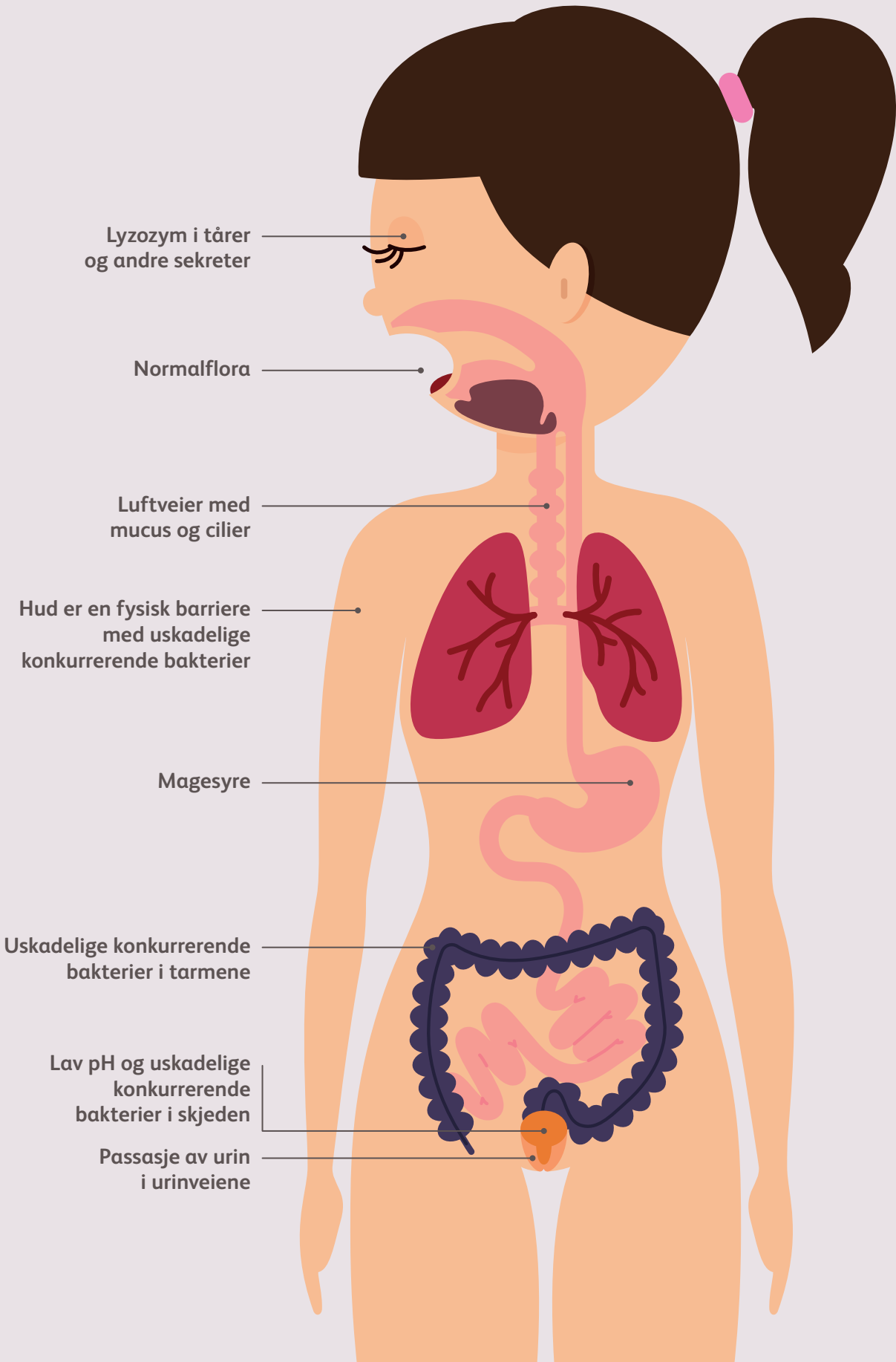
i

Humoral
I oppløsning, dvs. biologiske aktive stoffer i vevsvæsker.

Cellulære elementer
Utgjøres av forskjellige leukocytter, hvorav en del i det innate immunsystem er fagocytterende leukocytter som makrofager og nøytrofile granulocytter.

Innate (medfødte) forsvarssystemer

Kroppen beskyttes av en rekke kjemiske, mekaniske og fysiske barrierer.



Det innate (medfødte) immunsystem

Vårt innate immunsystem befinner seg i en stand-by-tilstand. Hvis mikroorganismer lykkes med å gjennomtrenge våre fysiske barrierer, vil det reagere hurtig og effektivt med et uspesifikt forsvar, som fjerner de sykdomsfremkallende organismene. Denne delen av immunsystemet omfatter bl.a. makrofager og nøytrofile granulocytter, kroppens viktigste fagocytter. Fagocytter (både makrofager og granulocytter) spiser, dreper og nedbryter bakterier og virus samt rester av egne celler når det skal ryddes opp etter en infeksjon eller annen vevskade. Til det innate immunsystem tilhører også NK-cellene (natural killer cells) samt signalstoffer og en spesiell gruppe serumproteiner, som til sammen utgjør komplement-systemet. Komplementsystemet forbedrer effektiviteten til det medfødte immunsystemet.¹

Mønster-gjenkjennelse

Et av immunsystemets store utfordringer er å kunne se forskjell på skadelige mikroorganismer fra de mer fredelige. Til dette benytter cellene i det innate immunsystem seg av “mønster-gjenkjennende” reseptorer. Reseptorene gjenkjenner molekyler på overflaten av infeksjøs patogener. Det innate immunsystem er et helt basalt immunforsvar utviklet fra tidenes morgen, og de spesielle reseptorene i det innate immunsystem finnes hos mange forskjellige dyrearter, både virveldyr og leddyr.^{1,4,5}



Mønster-gjenkjennende reseptorer

Proteiner som gjenkjenner felles strukturer på patogene mikroorganismer som kan være sykdomsfremkallende.

Mønster-gjenkjennende reseptorer kan ikke beskytte mot visse utvalgte mikroorganismer, som gjennom evolusjonen har ervervet overflate-egenskaper, som gjør at de kan skjule seg for det medfødte (innate) immunsystem.

Antigenpresenterende celler – APC’er

Makrofager og dendrittske celler er viktige antigen-presenterende celler (APC’er), som også tilhører det innate immunsystem. De er spesielt tilpasset for å fange opp og oppdage fragmenter f.eks. fra virus, bakterier eller kreftceller. APC’ene presenterer fragmentene på celleoverflaten, så T-cellene har mulighet for å gjenkjenne dem – mer om dette senere. I tillegg har de en rekke spesialfunksjoner, som gjør at APC’ene kan levere et spesielt kraftfullt aktiveringssignal, som er avgjørende for aktivering av T-cellene.

Både det innate og det adaptive immunsystemet er viktig i forhold til å finne og fjerne abnorme celler, herunder kreft-celler. Både det innate og det adaptive immunsystem frigir cytokiner og kjemokiner, som påvirker en lang rekke celler og vev og øker effektiviteten av immunresponsen.^{1,6,7}

NK-celler

NK-celler retter sitt angrep mot celler som ikke uttrykker over-flatemolekyler, betegnet MHC klasse I molekyler eller “selv” markører. NK-cellene tilhører det innate immunsystem og inneholder, i likhet med T-cellene, cytotoksiske proteiner, som har celledrepende egenskaper. NK-celler angriper f.eks. virusinfiserte celler og kreftceller. NK-celler kan også eliminere kreftceller, som har bundet IgG antistoffer på overflaten.¹

Cytokiner

Cytokiner er en omfattende gruppe av potente signal-stoffer. De utskilles av immuncellene selv og brukes til å sende signaler/beskjeder til andre immunceller. De fleste produseres i små mengder og virker på andre celler i nærmiljøet. I noen situasjoner kan immuncellen stimulere sin egen celledeling og vekst, ved å utskille f.eks. interleukin-2 (IL-2). Andre cytokiner som f.eks. IL-1, IL-6 og TNF-α virker systemisk gjennom blodet.¹



Dendrittske celler

Disse cellene finnes både i blod og vev og er profesjonelle antigenpresenterende celler (APC’er). De dendrittske cellene fremviser små protein-fragmenter på overflaten til T-cellene, og er derfor et kritisk bindeledd mellom det innate og det adaptive immunforsvar. Dendrittske celler er spesielt gode til å levere det viktige co-stimulerende signal, i form av to proteiner på celleoverflaten kalt B7, til T-cellene. Dette signalet kreves normalt for å aktivere naive T-celler.¹



Monocytt og makrofager

Monocytt er forstadiet til makrofager. De sirkulerer i blodet og modnes til makrofager i vevet. De spiller en viktig rolle når det skal ryddes opp etter en vevsskade. Makrofager tar opp og bryter ned døde eller dårlige celler. De finnes i mange forskjellige vev i kroppen og er derfor ofte de første celler i immunsystemet som møter et patogen. Deres viktigste funksjon er å “spise”, og etterpå, fremvise fragmenter av patogener på overflaten til T-cellene. De kan grovt inndeles i to undertyper, hvorav den ene typen (M1) fremmer inflammasjonen, motsatt den andre typen (M2), som demper immunsystemet og fremmer vevsheling, f.eks. etter en infeksjon er bekjempet og immunreaksjonen skal falle til ro.¹



Granulocytter

Disse cellene utgjør en viktig cellulær andel av det medfødte immunsystem. Langt over halvparten av leukocytene i blodet er nøytrofile granulocytter, som i likhet med makrofager, kan drepe ekstracellulære bakterier, sopp og parasitter. Granulocytter kan grovt inndeles i undertypene nøytrofile, eosinofile og basofile. De nøytrofile dannes i stort antall i benmargen, og kan hurtig sendes fra blodet til infisert vev, hvis det oppstår tegn på infeksjon eller vevskade. Under en infeksjon dannes pro-inflammatoriske cytokiner, som “pisker på” benmargen. Det virker slik at det dannes flere nøytrofile granulocytter, og mengden av dem økes således i blodet.¹

Komplementsystemet

Komplementsystemet er et fylogenetisk gammelt immun-system, som også finnes immunologisk hos dyr som mangler det adaptive immunsystem. Det består av mer enn 30 proteiner i oppløsning, og er en viktig del av det såkalte humorale innate immunsystem for å bekjempe infeksjoner. Aktiveringen av komplementsystemet fører til tre uavhengige pathways med innebygd forsterkningstrinn som leder til direkte eliminering av bakterier. En positiv effekt av komplementaktivering, er at man øker rekruttering av fagocytter, som granulocytter og makrofager. Komplementsystemet kan også hjelpe til å gjøre det lettere å spise bakterier, som normalt unnslipper fagocytter.

En annen effekt av aktivering av komplementsystemet er dannelse av spaltningsprodukter (C3a, C4a og C5a). Disse kan aktivere mastceller til dannelse av særlige vasoaktive stoffer, prostaglandin, leukotriener og inflammatoriske cytokiner, som til sammen øker den inflammatoriske reaksjonen.¹



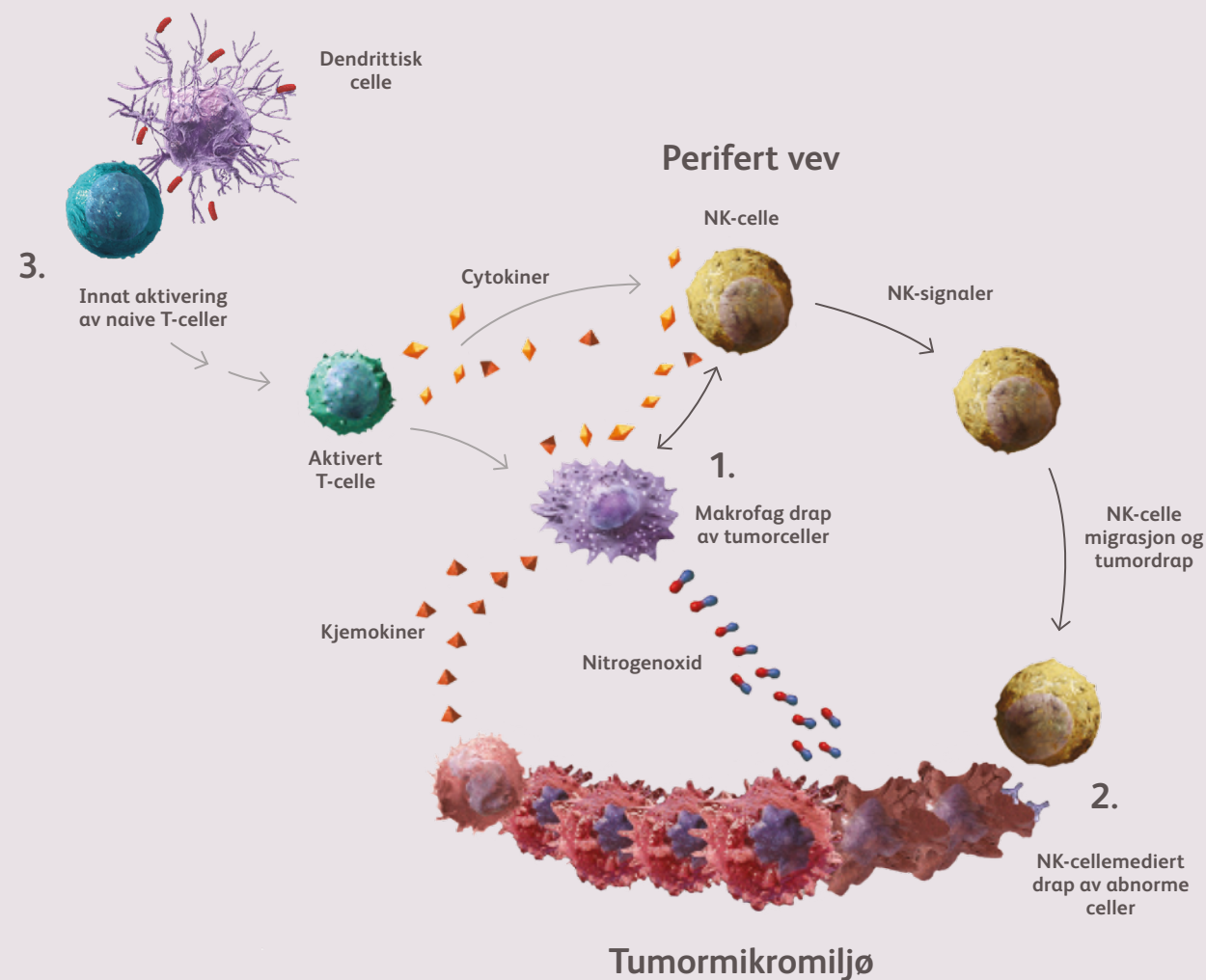
Inflammasjon

Når noe fremmed trenger inn i kroppen, er det viktig at relevante immunceller når frem til stedet. Inflammasjonen er viktig for denne prosessen. Symptomene på inflammasjon er rødme, varme, hevelse og smerte.

Inflammasjonen kan føre til vevsskade, men i et evolusjonært perspektiv kan den betraktes som et system til destruksjon og eliminering av uønskede molekyler eller organismer. Inflammasjonen virker også som et grunnlag for den etterfølgende heling.

Det innate immunsystem og kreft

Cellene i det innate immunsystem patruljerer kroppen for abnorme celler f.eks. kreftceller. Dette illustreres i figuren nedenfor.⁸



1. Makrofagdrap av tumorceller

Patruljerende makrofager, aktivert av interferon-gamma, begynner å produsere nitrogenoksid, cytokiner og kjemokiner for å eliminere abnorme celler, før de utvikler seg til tumorer.^{9,10}

2. Drap av abnorme celler

NK-celler aktiveres av makrofagene og begynner å tilintetgjøre abnorme celler ved å frigi apoptoseinduserende proteiner. Dette kan skje enten via ADCC (Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity) eller ved mangel på uttrykk av MHC-molekyler på overflaten av målcellen.^{1,11,12}

Når de innate immunceller angriper, frigjøres en masse proteiner og molekyler fra kreftcellen (tumorassosierende antigener), som har innflytelse på aktiveringen av det adaptive immunsystem. Dette gjennomgås i neste avsnitt på side 17.^{1,8}

3. Innat aktivering av naive T-celler

Tumorassosierende antigener tas opp og presenteres på overflaten av dendritiske celler, makrofager og andre APC'er. Denne prosessen aktiverer de naive T-celler i det adaptive immunsystem. APC'ene fungerer således som bindeledd mellom de innate og de adaptive immunkomponenter.¹

Det adaptive (erhvervede) immunsystem

Dersom verken våre fysiske barrierer eller det innate immunsystem kan stanse inntrengende mikroorganismer, trer det adaptive immunsystemet til. Det adaptive immunsystem finnes kun hos virveldyr og tilpasses gjennom hele livet.

Fordelen ved det adaptive immunsystemet er at det kan gjenkjenne og spesifikt målrette immunreaksjonen mot et fremmed antigen, og etterfølgende utvikle "immunologisk hukommelse" mot det. Denne evnen forsøker man å utnytte ved vaksiner. Ved en vaksinasjon aktiverer man det adaptive immunforsvar, som leder til dannelsen av antistoffer og hukommelsesceller.

Det adaptive immunsystem utgjøres av to typer lymfocytter, B- og T-celler, som med høyspesifikke reseptorer gjenkjenner fremmede proteiner og dermed retter angrep mot i prinsippet ethvert patogen. Derfor kalles det adaptive immunsystem også "det spesifikke immunsystem".

B- og T-cellene kan danne et nesten uendelig antall forskjellige versjoner av reseptorer ved å benytte bl.a. "genrekombinasjon". Hver av cellene kan gjenkjenne et unikt antigen, men til sammen har cellene mulighet til å gjenkjenne et stort antall fremmede organismer, eller endrede, muterende proteiner, som finnes på overflaten av kreftceller.

Når det adaptive immunsystem aktiveres, vil B- og T-celler som er spesifikt for et gitt antigen, aktiveres, dele seg raskt og differensiere til forskjellige "effektor-celler". På den måten kan kroppen fokusere sitt angrep mot den spesifikke fiende, og dermed øke sjansen for å eliminere det fremmede og sykdomsfremkallende.^{1,4}



Viktigste egenskaper og motsetninger

Innate immunsystem vs. adaptive immunsystem

Gjenkjennelse basert på mønstre	Spesifikt antigen-gjenkjennelse
Alltid tilstede	Skal aktiveres
Hurtig respons	Langsom respons
Kort varighet	Lang varighet
Mange forskjellige celler og molekyler	B- og T-celler og antistoffer
Ingen hukommelse	Hukommelse
Samme styrke	Forsterkes over tid
Medfødt	Erverves gjennom livet

Referanse 1.

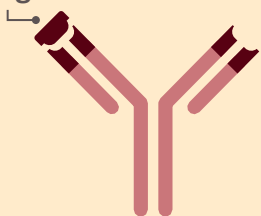
B-celler

B-celler dannes i benmargen ut i fra en lymfoid stamcelle og vil etter hvert vandre til de perifere lymfoide vev. På overflaten har B-cellen reseptorer i form av membranbundne antistoffer. Etter aktivering endrer B-cellen seg til en plasmacelle som utskiller antistoffer, og som utgjør den humorale del av det adaptive immunsystem. Det finnes fem klasser av antistoffer, også kalt immunoglobuliner (Ig): IgA, IgG, IgE, IgD og IgM. I tillegg til at de kan binde seg til antigener, har hver enkelt klasse sin spesielle funksjon, som er viktig for å fjerne eller nøytralisere virus, toksiner, bakterier og parasitter.

Noen antistoffer virker særlig godt i forsvaret mot invasive patogener i slimhinnene, mens andre er gode til å aktivere komplementsystemet i forsvaret mot bakterier. Ved vaksinasjoner ser man ofte at det dannes spesifikke antistoffer, som etter hvert kan beskytte mot infeksjoner. Særlig IgG antistoffer er viktige i forsvaret mot frie viruspartikler og toksiner, som dannes av invasive bakterier.¹



Antigen

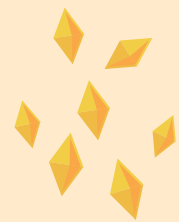


Antistoff

Antistoffer kalles også immunglobuliner, som deles i 5 klasser: IgA, IgG, IgE, IgD og IgM. Et antistoff bindes til et patogen for at patogenet kan brytes ned og fjernes.

Antigen

Et fremmed stoff (molekyl eller protein) som kan stimulere immunsystemet til å danne et antistoff.



Cytokiner

Cytokiner er molekyler som skilles ut fra celler og immunceller for å sende signaler til andre celler.

T-celler

T-celler består av flere forskjellige lymfocytter, som etter dannelsen i benmargen, vandrer til tymus (brisselen) og modnes her til naive T-celler. Forkortelsen T står for tymus. I tymus lærer cellene seg forskjellen mellom egne antigener (selv) og fremmede antigener (non-selv).

Fullt utdannede T-celler er særlig tallrike i milten, lymfeknutene og benmargen, og sirkulerer gjennom blodbanen mellom de forskjellige lymfoide vev.

Hver enkelt T-celle benytter sin unike T-cellereseptor for å gjenkjenne spesifikke antigener i form av et kort stykke protein (peptid). T-cellene primes i lymfeknutene (**aktiveringsfasen**) gjennom en rekke kompliserte prosesser. Dette innebærer bl.a. frigjøring av viktige aktiveringssignaler og gjenkjenning av et unikt fremmed antigen presentert på overflaten av et MHC-molekyl på en antigenpresenterende celle (APC). Antigenet kan f.eks. være fra en kreftcelle eller en virusinfisert celle. Selve aktiveringsfasen er nøye regulert, da det er viktig at T-cellene blir passe aktivert, og at aktiveringsfasen senere kan slutte. Det finnes en rekke proteiner som virker hemmende på T-celle-aktivering og dreper funksjonen. I avsnittet om immunterapi beskriver vi hvordan man kan utnytte denne kunnskapen i behandling av enkelte kreftformer.

Etter aktiveringsfasen følger **effektorfasen**. I effektorfasen vil de aktiverte T-cellene vandre ut i de ulike vev. Dersom en T-celle møter en virusinfisert celle eller en kreftcelle, som viser samme antigen (peptid) på overflaten, som tidligere ble presentert av APC'en, kan T-cellen gjenkjenne cellen som fremmed eller “syk” ved hjelp av sin unike T-cellereseptor. Når dette skjer, vil T-cellen drepe sin målcelle. Selve drapet foregår ved at den aktiverte T-cellen skiller ut cellegiftene perforin og granzym B, som leder til programmert celledød i målcellen.

Etter et vellykket angrep mot de syke cellene trekker T-cellene seg tilbake med unntak av noen få som blir til hukommelses-T-celler. Denne **immunonkologiske hukommelsen** er kanskje en av de viktigste egenskapene hos til det adaptive immunsystem. Hukommelsen gir immunsystemet evnen til reagere hurtig og mer effektivt når det møter fremmede antigener som det har sett tidligere.

Det finnes flere undergrupper av T-celler. Noen spiller en rolle i å hjelpe til med aktiveringen av andre celler i immunsystemet (CD4⁺, Th1- eller Th2-celler), andre er cytotoksiske T-celler (CD8⁺ celler med celledrepende egenskaper), og andre igjen er viktige for reguleringen av det adaptive immunforsvar (regulatoriske T-celler – forkortet Treg). Forskning har vist at det finnes andre undergrupper av CD4⁺ T-celler, som spesielt bidrar til det samlede forsvar f.eks. Th17 og TFH-celler.¹



Vaksiner

Ved vaksinasjon manipuleres immunsystemet. Man utnytter B- og T-cellenes evne til å danne hukommesceller og plasmacellenes evne til å danne antistoffer. Ved et senere møte med samme mikroorganisme, gir dette både et hurtigere og sterkere immunforsvar.

I 1796 foretok den engelske landsbylegen Edward Jenner “vaksinasjon” av åtte år gamle James Phipps’ “ku-kopper”. Deretter kunne Edward Jenner vise at Phipps tålte å bli utsatt for smitte fra humane kopper. Ordet vaksinasjon (vacco = ko) ble kreert av Louis Pasteur som en hyllest til Edward Jenner.

Referanse 1.

Antigenpresentasjon til T-cellene

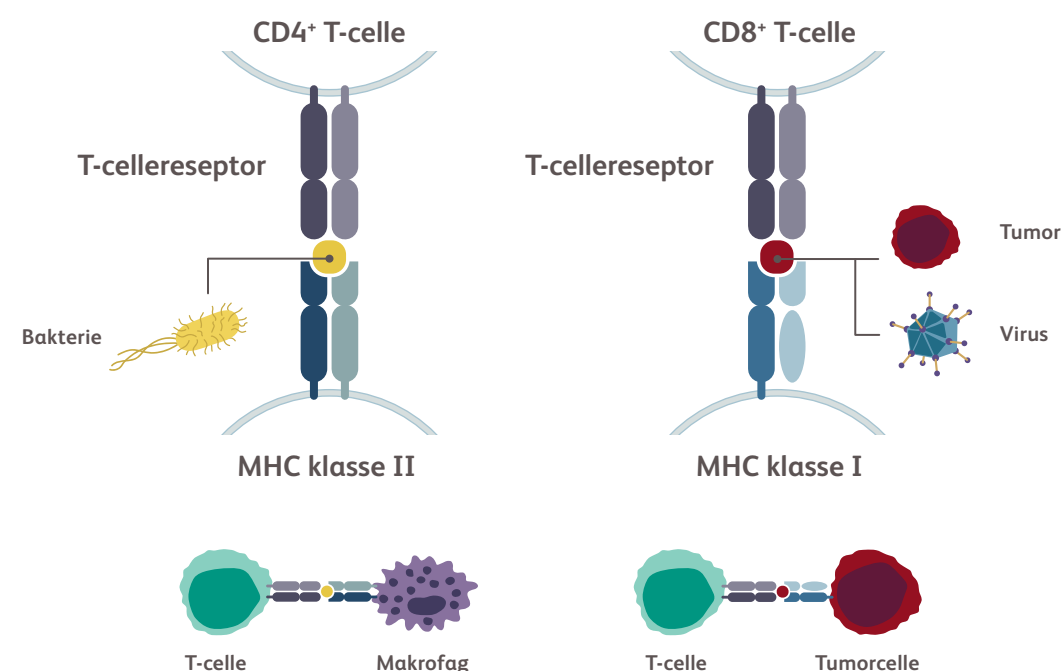
Majoriteten av celler med cellekjerne uttrykker vevstypemolekyl kalt MHC (major histocompatibility complex) på deres celleoverflate. MHC-molekyler (hos mennesker kalt Human Leukocyte Antigen – HLA) lager egne celler gjenkjennelige for fremmede celler. De spiller en viktig rolle i fremvisningen av antigener i form av små peptider til T-cellene. Dette fenomenet betegnes MHC-restriksjon, da T-cellene kun kan se det fremmede når det fremvises på et MHC-molekyl. Denne viktige oppdagelsen ga P.C. Doherty og R.M. Zinkernagel en nobelpris i 1996.

Selv om man ofte omtaler MHC som ett MHC-molekyl, finnes det i relasjon til T-cellene faktisk to klasser, henholdsvis MHC klasse I og MHC klasse II. Det har lignende struktur, men i motsetning til klasse I, som finnes bredt på våre celler med cellekjerne, så finnes MHC klasse II under normale omstendigheter kun

på overflaten av antigenpresenterende celler – APC'ene (makrofager, dendritiske celler og B-celler). CD8⁺ T-celler utdannes i tymus til å gjenkjenne MHC klasse I, mens CD4⁺ T-celler derimot kun ser MHC klasse II. Årsaken til denne oppdelingen, er at immunsystemet er nødt til å vite om fienden finnes ekstracellulært, f.eks bakterier (MHC klasse II), eller om det fremmede gemmer seg inni våre celler (MHC klasse I). Når immunsystemet har erkjent hvor fienden er, kan motangrepet tilpasses typen av fiende.

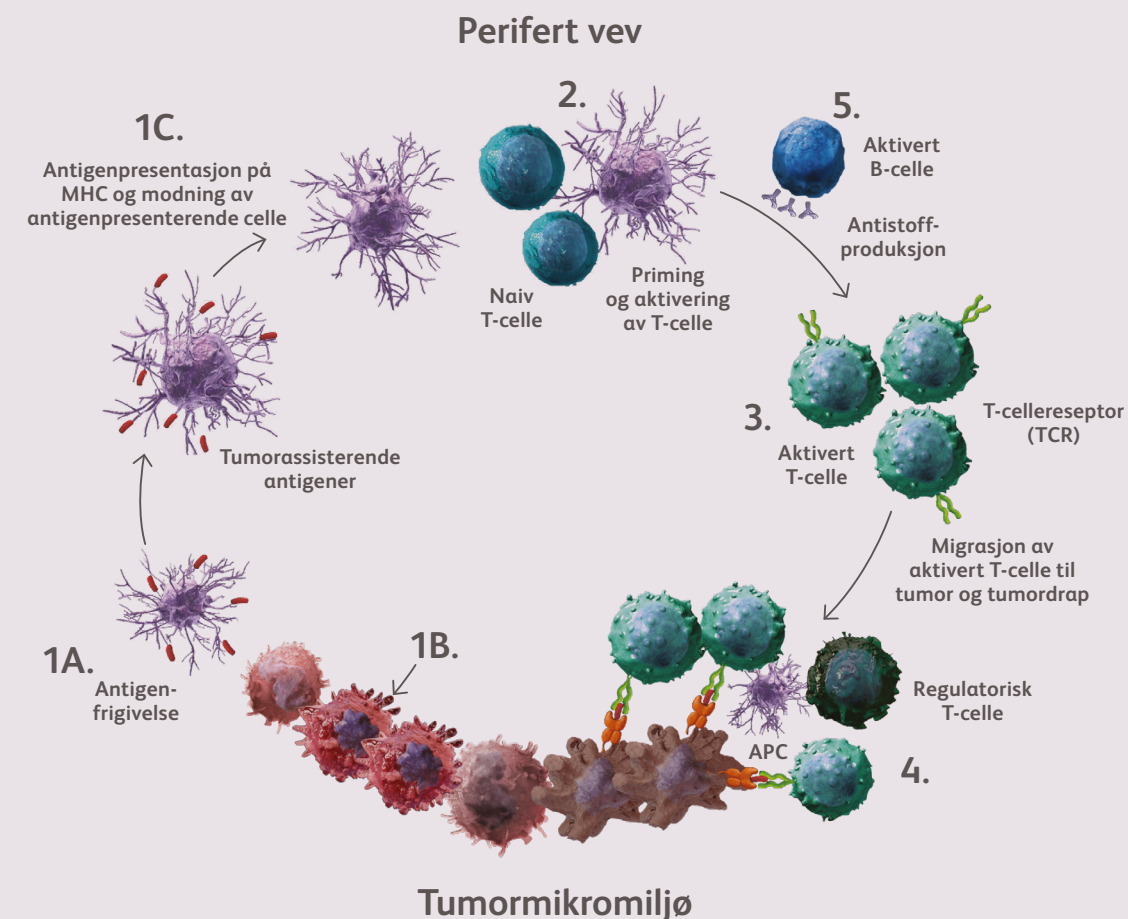
Mikroorganismer og cellerester fanges inn på forskjellig vis av APC'er og brytes ned i vesikler, hvorpå små proteinfragmenter etterfølgende presenteres på MHC klasse II molekylet på celleoverflaten til CD4⁺ T-celler. Dermed avslører MHC klasse II hva som finnes av ekstracellulære patogener i de antigenpresenterende cellenes omgivelser.

Som tommelfingerregel tar MHC klasse I ansvaret for å presentere antigener som er fremstilt inne i cellen. På denne måten "sladrer" MHC klasse I til T-cellen, dersom den er virusinfisert eller har endret seg til en kreftcelle. MHC klasse I er således helt essensiell for at cytotoksiske T-celler kan identifisere fremmede eller abnorme celler med henblikk på celledrap. Ulempen er at en nedregulering av MHC klasse I på cellene, gjør T-cellene "blinde". Denne strategien kjennes fra infeksjoner med herpesvirus og cytomegalovirus, som hemmer dannelsen av MHC-molekylene.¹ Som vi senere skal lære, kan dette fenomenet uheldigvis også utnyttes av kreftceller. Kreftceller kan gjøre seg usynlig for dreper-T-celler ved f.eks. å "lekke" viktige gener ut, som koder for dannelsen av funksjonelle MHC klasse I molekyler.



Det adaptive immunsystem og kreft

Cellene som utgjør adaptiv immunrespons, kommuniserer med hverandre og innate immun-celler gjennom et komplisert nettverk av signalmolekyler og celloverflatereseptorer som regulerer deres funksjoner.⁸ I figuren nedenfor illustreres eksempler på hvordan det adaptive immunsystem kan eliminere kreftceller.



1A. Antigenpresenterende celler – APC'er

Tumorantigener frigjøres fra tumormikromiljøet og kan oppdages og presenteres på overflaten av APC'er, f.eks. dendritiske celler og makrofager. APC'ene fungerer således som bindeledd mellom det innate og det adaptive immunforsvar.

1B. Tumorantigener

Tumorceller danner ofte unormale og endrede proteiner, som immunsystemet gjenkjenner som "fremmede". Ofte vil tumorceller presentere disse fremmede antigener på overflaten som en naturlig funksjon av normale celler. Antigenene blir gjenkjent ved samme prinsipp som en virusinfisert celle blir gjenkjent av T-celler. Dette kan lede til at kreftcellen drepes av T-cellen.

1C. Tumorassosierte antigener, som stammer fra den døende eller døde kreftcellen samles opp av nærliggende dendritiske celler og bringes til lymfeknutene.^{13,14}

2. Aktivisering av T-celler krever to signaler: gjenkjenning av antigen-MHC komplekset via T-cellereseptoren (TCR) og levering av et annet ko-stimulatorisk signal fra APC'en gjennom forskjellige reseptorinteraksjoner.^{1,13}

3. Aktiverte T-celler deler seg og migrerer til tumor for å starte en immunrespons.^{1,13}

4. Etter gjenkjenning av det uttrykte antigen, kan aktiverende cytotoksiske T-celler drepe sine målceller ved direkte celle-til-celle kontakt eller via cytokinsignaler.¹⁵

5. Aktiverte B-celler produserer antistoffer som kan binde tumorantigener og signalisere til andre immunkomponenter.¹

Antistoffer kan også drepe tumorceller ved å aktivere komplementavhengig cytotoxicitet.^{8,12}

Når en tumor unnslipper immunsystemet

Paul Ehrlich, som mottok Nobelprisen i 1908 for sin forskning i immunologi, var muligens den første til å foreslå at immunsystemet kan brukes til å fjerne tumorceller. I 1950-årene formulerte Frank Burnet og Lewis Thomas “immune surveillance” hypotesen, som kort fortalt går ut på at immun-celler kan finne og ødelegge tumorceller. I dag vet vi at samspillet mellom immunsystemet og tumorcellene er langt mer komplekst.¹

Det er veldokumentert at immunsystemet er tilrettelagt for å fjerne eller kontrollere veksten av kreftceller. Men i noen tilfeller kan kreftceller utvikle mekanismer så de kan unnslippe immunsystemet. Dette kan beskrives i tre faser, se figuren nedenfor.^{16,17}

Tre faser:

1. Eliminasjon

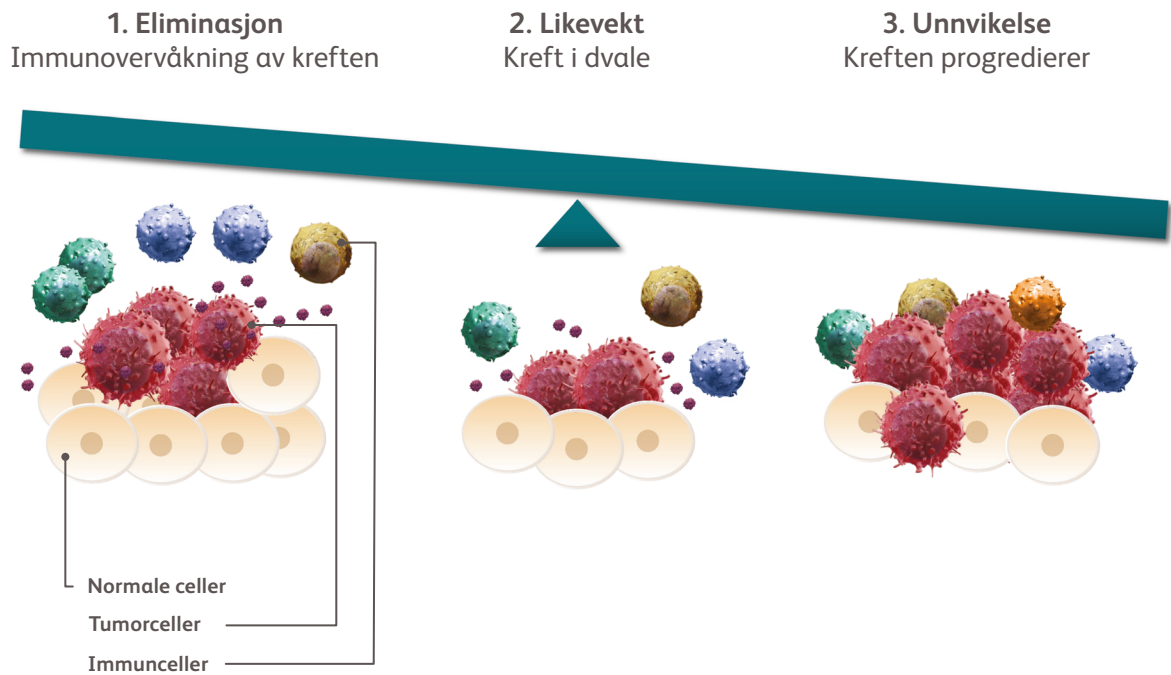
Immunsystemet gjenkjenner kreftcellene og fjerner dem. Hvis kreftcellene ikke fjernes, går de over til en såkalt likevektsfase.

2. Likevekt

En fase hvor noen av kreftcellene overlever. Immunsystemet er ikke i stand til å fjerne dem, men er i stand til å kontrollere kreftcellene, så de slutter å dele seg.

3. Unnvikelse

Immunsystemet fjerner ikke lenger kreftcellene, f.eks. fordi kreftcellene ikke kan gjenkjennes, unnviker eller unnslipper den normale immunrespons.



Tumorvekst

Tumorer kan utnytte flere forskjellige mekanismer på samme tid for å unnslippe immunsystemet.^{18,19,25}

Tumorer kan utvikle mekanismer som undertrykker eller unnviker den normale immunrespons, som til slutt resulterer i tumorvekst og progresjon.^{18,19} Det forskes kontinuerlig for å få en bedre forståelse av hvordan immunsystemet kan moduleres for å overvinne kreftcellers unnvikelse av immundrap. I dag arbeider man ut fra fire hovedmekanismer når man skal beskrive årsaken til at kreft kan unnvike immunsystemet.^{18,19,25}

1. Hemming av tumorantigenpresentasjon

T-cellene benytter sin T-cellereseptor for å “se” MHC-molekylene for dermed å gjenkjenne fremmede proteinfragmenter. Dersom tumorcellene ikke uttrykker MHC, kan T-cellene ikke lenger se og drepe tumorcellene, og kreftcellene kan unnslippe immundrap. Dette kan f.eks. foregå ved nedregulering av MHC klasse I på overflaten av tumorcellene.²⁰

2. Sekresjon av immunsupprimerende faktorer

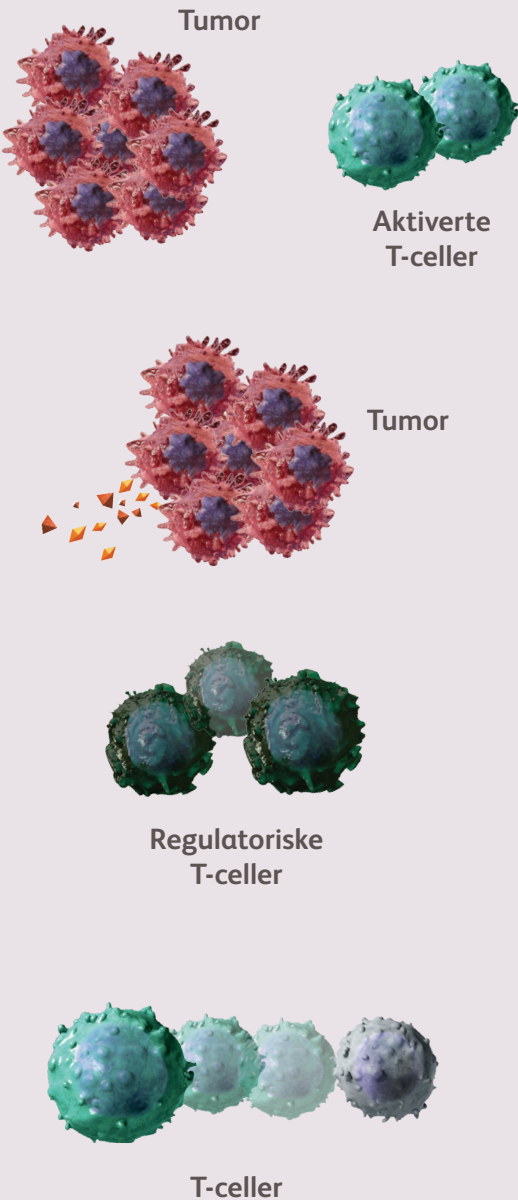
Det er velkjent at tumorceller bruker flere strategier for å unnvike T-cellene. Kreftceller kan f.eks. enten få andre immun-celler til å skille ut immunsupprimerende faktorer, eller selv danne slike stoffer. Et av disse stoffene er TGF-Beta (transforming growth factor-beta), som hemmer immun-responsen, herunder bl.a. dendrittiske celler og T-celler.

3. Rekruttering av immunsupprimerende celletyper

De regulatoriske T-celler utgjør et viktig bidrag for å opprettholde toleranse for våre egne friske celler og normalt vev, f.eks. ved å holde “selv-reaktive T-celler” i sjakk. Kreftceller kan utnytte de regulatoriske T-celler, eller andre immunceller, for å blokkere for en anti-tumor immunrespons.

4. Hemming av angrep fra T-celler

Tumorceller kan også utnytte viktige immun-sjekkpunktveier som regulerer T-celleaktiviteten. Da “selv-reaktive T-celler” dannes, er det nødvendig å kunne regulere og “slukke” for T-cellene i kroppen, hvis de angriper kroppens friske celler. Det er flere mekanismer i spill for å holde potensielle “selv-reaktive T-celler” nede, som ellers kan lede til alvorlige autoimmune sykdommer. En viktig mekanisme er immun-sjekkpunkter. Det er vist at kreftcellene kan utnytte immun-sjekkpunkter for å undertrykke T-celleaktivitet.



Immunterapi*

– en rekke alternativer

Immunterapi er et paraplybegrep for alle behandlinger som er basert på å forsterke eller endre immunsystemet. Det omfatter vaksiner, allergibehandlinger og mer. Immun-onkologisk behandling (I-O) er en type immunterapi, som benyttes til kreftbehandling.

De behandlingsstrategier som på nåværende tidspunkt er godkjent eller undersøkes i kliniske studier baserer seg på monoklonale antistoffer, cytokiner, samt T-celle-rettet behandling. Se figuren på neste side for en enkel oversikt over de ulike behandlingene.

Påvirkning av immunsystemet og relaterte bivirkninger

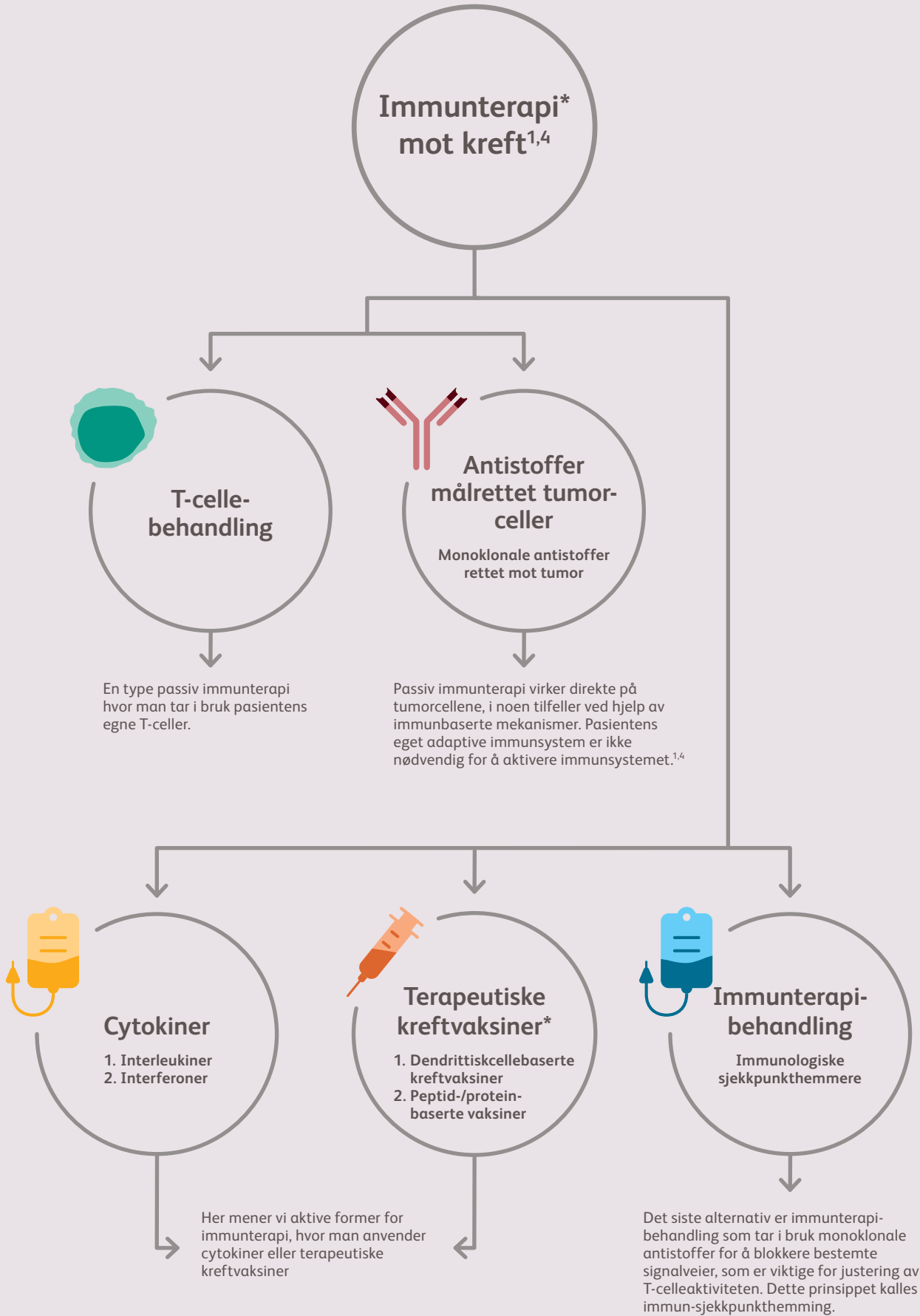
Vårt immunsystem er fra naturens side laget for å skåne friske celler og vev samtidig som det mobiliseres et kraftfullt angrep på f.eks. virusinfiserte celler eller kreftceller. Immunterapi kan påvirke denne fine balansen. Hvis man f.eks. øker immunaktiviteten ved å behandle med cytokiner, herunder interferoner og interleukiner, vil ofte være forbundet med bivirkninger, som kan variere fra lette influensa-lignende symptomer til mer uttalte bivirkninger med påvirkninger av flere organsystemer og blodsirkulasjon. Graden av bivirkning vil ofte være doseavhengig.

En del kreftsykdommer behandles også med monoklonale antistoffer, som enten er målrettet mot uttrykte markører på tumorcellene eller hemmer dannelsen av nye blodkar til disse. Her er bivirkningene ofte knyttet til det spesifikke målet, som antistoffet binder seg til, og dertil avledede effekter, og handler i mindre grad om en aktivering av selve immunsystemet.

I de følgende avsnitt beskrives mer detaljert hvorledes man kan manipulere bremsene i immunsystemet ved å benytte antistoffer som blokkerer forskjellige immun-sjekkpunkter. Antistoffenes bivirkningsprofil er annerledes enn behandling med f.eks. cytokiner, nettopp fordi man med antistoffene fjerner bremsefunksjonen som under normale omstendigheter, er en viktig "termostat" for å tilpasse immunforsvaret under en infeksjon.³⁰ Immunrelaterte bivirkninger som sees ved antistoffene beskrives til slutt i avsnittet.

Kreftbehandling med immunterapi* inkluderer blant annet:

- Celleterapi (modifiserte T-celler eller adoptiv T-celle-terapi)
- Cytokiner
- Terapeutiske kreftvaksiner
- Monoklonale antistoffer rettet mot markører på overflaten av tumorcellen
- Antistoffer som hemmer immun-sjekkpunkter



*Det foregår forskning og utvikling innenfor mange typer av immunterapi. Ikke alle er godkjente av de regulatoriske myndigheter.

*Det foregår forskning og utvikling innenfor mange typer av immunterapi. Ikke alle er godkjente av de regulatoriske myndigheter.

Adoptiv T-celleterapi

Adoptiv T-celleterapi er en type behandling hvor allerede aktiverte T-celler fra pasientens tumor isoleres og dyrkes i et laboratorium. De dyrkede, aktiverte T-cellene gis tilbake til pasienten i et drypp når tilstrekkelig mange er dannet.^{21,22}

Tilbake i pasientens kropp, vil T-cellene fordele seg med blodet. Dersom en T-celle gjenkjenner en spesifikk kreftcelle, kan den lede til celledrap.

Denne type terapi kalles også tumorinfiltrerende lymfocyt-terapi (TIL-terapi). Det finnes andre former for T-celleterapi som testes i studieprogrammer. Alle innebærer at man isolerer T-cellene fra pasientens blod eller kreftvev. Prinsippet i T-celleterapi er illustrert i figuren nedenfor.²³

Terapeutiske kreftvaksiner*

Terapeutiske kreftvaksiner er en form for aktiv immunterapi. Man kan f.eks. høste spesielle antigenpresenterende celler og gi de modifisert tilbake til pasienten, så den er bedre styrket til å aktivere kreftspesifikke T-celler.

En annen mulighet er å rense antigener fra kreftceller og gi de tilbake med ulike hjelpestoffer (adjuvanser) i et forsøk på å forsterke immunresponsen mot kreftcellene.

Immun-sjekkpunkter regulerer T-cellene

Immun-sjekkpunkter er reseptorer laget av proteiner som gjør T-celler enten mer eller mindre aktive. De spiller en viktig rolle i den naturlige reguleringen av den adaptive immunrespons under en infeksjon.^{24,25} Mange års forskning har vist at immun-sjekkpunkter også er viktige i samspillet mellom kreftceller og T-celler. Som beskrevet i tidligere avsnitt, kan kreftceller utnytte disse til å bremse kroppens immunrespons.

Det finnes flere immun-sjekkpunkter som utspiller sin rolle på forskjellige tidspunkt under en immunreaksjon. Eksempler på viktige immun-sjekkpunkter er CTLA-4 og PD-1.²⁶ J.P. Allison og T. Honjo fikk i 2018 Nobelprisen for deres forskning på relasjonen mellom immun-sjekkpunkter og kreftceller, og en erkjennelse av at kreftceller kan utnytte disse bremsene. I senere avsnitt beskrives det nærmere hvorledes CTLA-4 og PD-1 regulerer aktiveringen av naive T-celler og den etterfølgende effektorfasen.

Aktiveringsfasen og hemming av CTLA-4 immun-sjekkpunkt

Det er i lymfeknutene at T-cellene blir aktivert og primet for å kunne utføre sin funksjon. Aktiveringsfasen er ytterst kompleks og nøye regulert. Den krever et velfungerende samarbeid mellom en antigenpresenterende celle, f.eks. den dendrittske cellen og T-cellen. En naiv T-celle krever to aktiveringssignaler for å bli aktivert. Signal 1 skjer gjennom T-cellereseptoren og MHC-molekylet på dendrittcellen. Deretter følger signal 2 via CD28 på T-cellen, som bindes til B7 (aktiveringsreseptor) på dendrittcellen.

Under aktiveringsfasen begynner T-cellen samtidig også å vise CTLA-4 på sin celleoverflate som et hemmende immun-sjekkpunkt. CTLA-4 binder bedre til B7 enn CD28, og kan dermed helt utkonurrere CD28. Skjer dette, vil den naive T-celle mangle signal 2, og resultatet er at T-cellen i denne omgang ikke blir aktivert. Prinsippene i signal 1, signal 2 og CTLA-4 er illustrert i figuren nedenfor.^{1,25,27}

Kroppen sørger, med denne justeringen av T-celleaktiveringen for at T-cellene ikke bare aktiveres i fleng. Særlig i “fredstid”, hvor det ikke er fare på ferde, er det kun litt B7 til rådighet, og T-cellene forblir dermed i en hviletilstand.

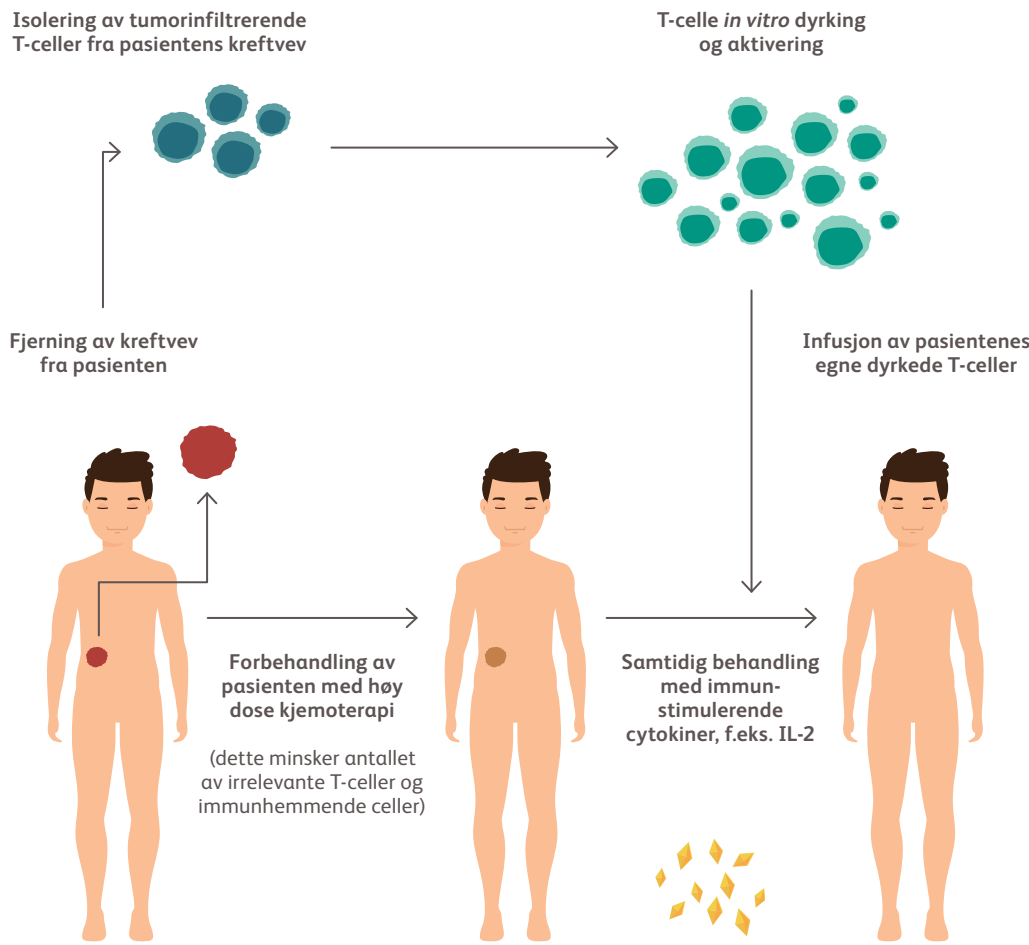
Er det derimot en infeksjon eller inflammasjon pga. en tumor, vekkes det medfødte immunsystem, som hjelper til med å øke mengden med B7 på celleoverflaten av bl.a. dendrittske celler og andre antigenpresenterende celler. Det gir god mening, for nå er det nettopp nødvendig med T-celleaktivering. Resultatet blir en passende mengde aktiverte T-celler.²⁵

Det er vist at monoklonale antistoffer med den målrettet binding til CTLA-4, kan fjerne CTLA-4s hemmende effekt på T-celleaktiveringen.^{1,25,26} Det er flere direkte effekter når man setter CTLA-4 ut av spill med en immun-sjekkpunkthemmer.

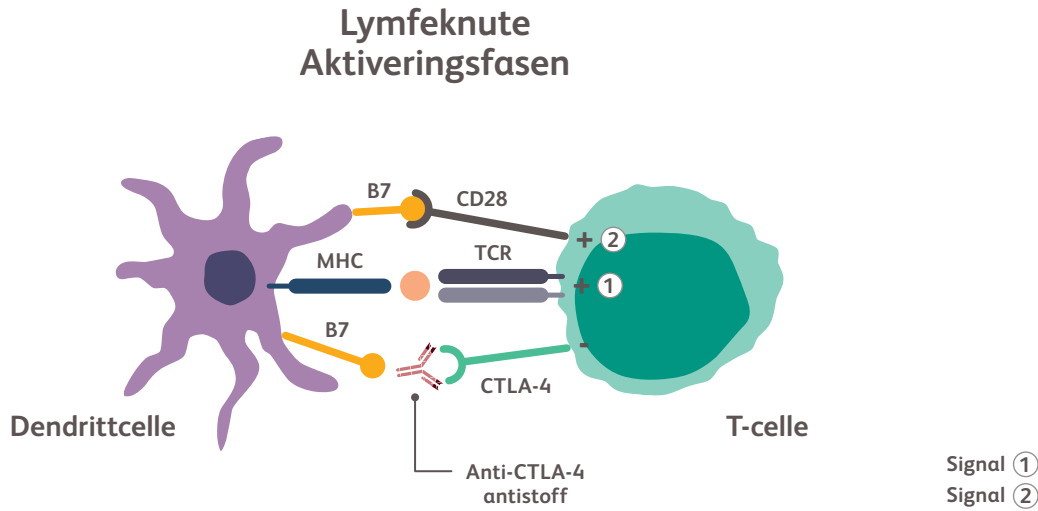
- Her nevnes tre:
- 1. Antall aktiverte T-celler økes
 - 2. Flere ulike T-celler aktiveres
 - 3. Antallet hukommelses-T-celler økes

Den samlede konsekvens er at flere T-celler kan inngå i kampen mot kreftcellene, man øker muligheten for en kontinuerlig tilpasning av T-celleangrep mot tumorcellene.²⁵

Prinsippene i adoptiv T-celleterapi



*Det foregår forskning og utvikling innenfor mange typer av immunterapi. Ikke alle er godkjente av de regulatoriske myndigheter.



Effektorfasen og hemming av PD-1/PD-Ligand

PD-1-proteinet er et eksempel på et annet viktig immun-sjekk-punkt, som er en naturlig brems som uttrykkes på de allerede aktiverte T-cellene. I motsetning til CTLA-4, som er avgjørende for om T-cellen overhodet skal aktiveres eller ikke, så er PD-1 viktig for å tilpasse T-celleangrepet utenfor lymfeknutene.^{25,27}

Når de aktiverte T-celler forlater lymfeknuten via blodbanen, patruljerer de forskjellige typer av inflammet vev. Dersom T-cellene gjenkjenner celler som fremstår som fremmede, f.eks. kreftceller eller virusinfiserte celler, blir cellene eliminert.

Den enkle funksjon til PD-1, er å hemme T-cellen i en form for negativ feedback-loop, således at det normale, friske vev ikke påføres unødig skade under et T-celleangrep. Når PD-1 påvirkes av én av de to ligandene, PD-L1 eller -L2, sendes det direkte negative signaler tilbake inn i T-cellen, så dens dreper-aktivitet reduseres.

Tumorceller kan med fordel utnytte dette immun-sjekk-punkt ved å uttrykke ligandene PD-L1/L2 på celleoverflaten. Resultatet er en hemming av T-celleaktiviteten, som bidrar til fenomenet “T-celleutmattelse”.

Forskning har slått fast at ved å blokkere PD-1 eller PD-L1 med et monoklonalt antistoff, kan T-cellen forbli aktiv, selv om kreftcellen uttrykker PD-L1, i et forsøk på å forhindre eliminering. Med andre ord: ved å forhindre PD-1 binding til PD-L1/L2, kan kreftcellen ikke lenger unnvike T-celledrap. Prinsippene i dette er illustrert i nederste del av figuren på side 25.

Videre har man vist at ved blokkering av PD-1/L1 systemet kan man puste liv i de “utmattede” T-celler, så de igjen effektivt kan drepe kreftceller. Så i motsetning til en CTLA-4-hemmer, som øker den samlede aktivering av T-cellene, herunder også tumor-spesifikke T-celler, kan en “PD-1/L1 hemmer” gjen-etablere en allerede eksisterende anti-tumor immunrespons.²⁵

Synergi ved hemming av to forskjellige immun-sjekk-punkt

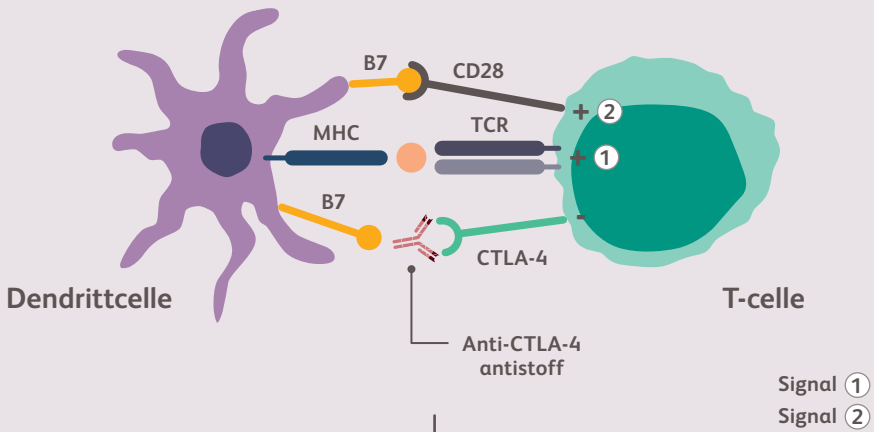
Det er identifisert mange immun-sjekk-punkt, som har forskjellige funksjoner i en overordnet regulering av T-cellene, og en finjustering av vårt immunforsvar. Mens PD-1/PD-L1 systemet har vist seg viktig i “T-celle effektorfasen”, så spiller CTLA-4, som tidligere beskrevet, en avgjørende rolle i den tidlige reguleringen av T-celleaktivering. En virksom effektorfase forutsetter alltid at det har vært en effektiv aktiveringsfase av den naive T-cellen. Det kan derfor gi god mening å optimere både aktiveringsfasen samt effektorfasen, for å gi T-cellene de beste forutsetninger for å drepe kreftcellene.

Resultat fra studier, hvor anti-CTLA-4 som monoterapi ikke har vist signifikante forbedringer, kan delvis tenkes skyldes en kompensatorisk oppregulering av PD-L1 i tumormikromiljøet. Denne kunnskapen, kombinert med kjennskap til hvorledes PD-1 og CTLA-4 på forskjellig vis svekker T-celle-forsvaret, har gitt anledning til å undersøke effekten av to forskjellige immun-sjekk-punkthemmere gitt sammen. Kliniske forsøk hos noen typer kreftpasienter har vist en tydelig positiv synergi når man kombinerer hemming av to forskjellige immun-sjekk-punkter, rettet mot henholdsvis PD-1 og CTLA-4.^{25,28,29}

Det pågår en mangfoldig preklinisk og klinisk forskning for å forstå og kartlegge flere mekanismer for å optimere immunterapi til kreftbehandling. Bl.a. kombinerer man immunterapi med de mer konvensjonelle kreftbehandlinger, som f.eks. kjemoterapi, målrettet behandling og stråleterapi.²⁵

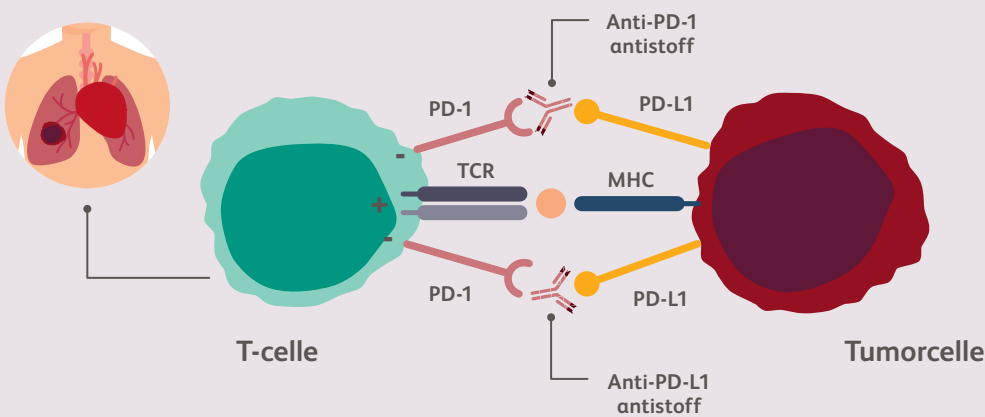
Kombinasjon av flere typer behandlinger kan føre til at et større antall pasienter opplever flere typer bivirkninger, både fra immunterapi og den konvensjonelle behandling. Det krever overvåkenhet og håndtering etter gjeldende retningslinjer av helsepersonell som er involvert i behandlingen av disse pasientene.

Lymfeknute Aktiveringsfasen



Aktivering av T-cellene i lymfeknutene leder til celledeling og differensiering til effektor-T-celler, som videre vandrer via blodbanen ut til kreftvevet.

Tumormikromiljø Effektorfasen



Figuren illustrerer hvorledes forskjellige immun-sjekk-punkter kan påvirke både T-cellens aktiveringsfase i lymfeknuten, samt i den videre effektorfase f.eks. tumormikromiljøet. Ved å blokkere immun-sjekk-punkter, eller deres ligander, kan man justere T-cellenes aktivitet.

Immunrelaterte bivirkninger

– når og hvor som helst



Hvorfor oppstår immunrelaterte bivirkninger?

Når pasienter behandles med immun-sjekkpunkthemmer begrenses den naturlige justeringen til immunforsvaret. Det betyr en økt immunaktivitet, som kan forårsake inflammatoriske bivirkninger med utilsiktede påvirkninger av kroppens normale vev og celler, også kalt immunrelaterte bivirkninger.

Ofte milde, men potensielt alvorlige

De fleste bivirkninger er milde, men de kan også være alvorlige og potensielt dødelige, og noen pasienter kan være nødt til å avbryte behandlingen.³¹ Det er derfor viktig å følge retningslinjer for håndtering av immunrelaterte bivirkninger både under behandling og etter avsluttet behandling. I de følgende avsnitt beskrives bivirkningenes karakter nærmere.

Hvor oppstår immunrelaterte bivirkninger?

Symptomene på immunrelaterte bivirkninger kan minne om autoimmune sykdommer, og kan forekomme både i organer og vev. Mest hyppig er bivirkninger relatert til huden, tykktarmen, de endokrine organer, leveren og lungene³⁰, men påvirkning av andre organer som hjertet, nervesystemet og nyrene kan også forekomme (se figur på neste side). Inflammasjon kan i prinsippet oppstå overalt i kroppen.

Når oppstår immunrelaterte bivirkninger?

Immunrelaterte bivirkninger oppstår typisk tidlig i behandlingsforløpet, oftest mellom få uker til tre måneder fra initiering av behandlingen, men de kan også inntreffe opp til et år etter siste infusjon³⁰ og i enkelte tilfeller enda senere.

Forskjell mellom hyppighet og styrke?

Immun-sjekkpunkthemmeres individuelle virkningsmekanismer reflekteres i deres bivirkningsprofiler, men de fleste typer av immunrelaterte bivirkninger kan både oppstå ved behandling med anti-CTLA-4 og anti-PD-(L).³⁰ Det kan være forskjell i hyppighet og styrke, f.eks. sees bivirkninger for anti-CTLA-4 antistoff generelt mer hyppig og er ofte av mer alvorlig karakter.³¹

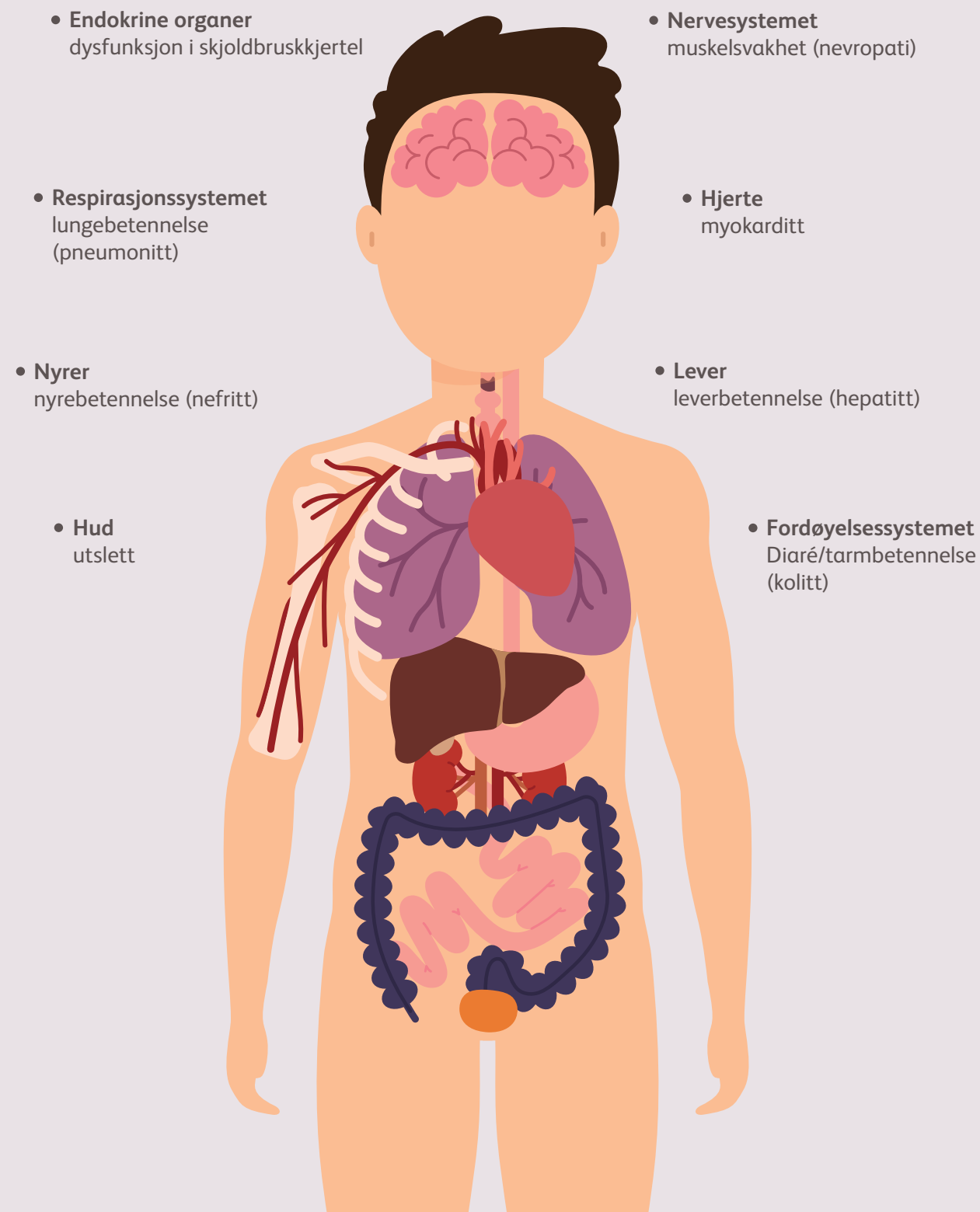
Behandling med kombinasjon av anti-CTLA-4 og anti-PD-1 antistoff vil ofte resultere i flere og mer alvorlige immunrelaterte bivirkninger. Ulike typer av bivirkninger kan oppstå samtidig, og det ser ut til å oppstå både tidligere og over en lengre periode enn ved behandling med en sjekkpunkthemmer alene.³⁰

Hvordan håndteres immunrelaterte bivirkninger?

Ettersom bivirkninger for både anti-CTLA-4 antistoffer og anti-PD-L1 antistoffer skyldes den økende immunreaksjon rettet mot normale celler, skal de behandles likt: De fleste immunrelaterte bivirkninger kan vanligvis behandles effektivt ved midlertidig immunsupprimerende medikamenter. Et standardisert samarbeid mellom pasient, helsepersonell, samt behandlende lege kan sikre hurtig, proaktiv og korrekt håndtering av de fleste typer bivirkninger. Dog krever diversiteten av mindre hyppig bivirkninger, at det er et nettverk av spesialister innenfor de relevante organtyper.³²

Behandlingen av de immunrelaterte bivirkninger kan bestå av symptombehandling, seponering av sjekkpunkthemmer og/eller immunsupprimerende medisin.³⁰ Ved moderate til alvorlige bivirkninger kan det være nødvendig å seponere den onkologiske behandling. De fleste bivirkninger er reversible hvis de behandles i tide, mens skader på endokrine organer kan være permanente. Dødsfall i forbindelse med immunrelaterte bivirkninger er sjeldne, men dødsfall relatert til bl.a. myokarditt, pneumonitt, kolitt og nevrologiske hendelser har forekommet.³¹

Organsystemer hvor bivirkninger ved immun-sjekkpunkthemmere oftest forekommer



Bivirkninger ved behandling med sjekkpunkthemmere

I tillegg til spesifikke immunrelaterte bivirkninger, kan behandling med sjekkpunkthemmere også forårsake bivirkninger som ikke er spesifikt relatert til hvordan immunforsvaret agerer. Disse bivirkningene blir ofte funnet hos pasienter som behandles for forskjellige typer av kreft, men noen ganger kan de skyldes sykdommen eller pasientens fysiske tilstand.

I studier utført med sjekkpunkthemmere er problemer som tretthet, kvalme, redusert appetitt og stivhet/ leddsmerter rapportert som vanlig eller svært vanlig. De kan være relatert til pasientens sykdom eller til behandlingen. Diskusjon rundt disse problemene kan bidra til å avdekke hvilken innvirkning de har på den enkelte pasients livskvalitet og til å finne den mest hensiktsmessige behandlingen om nødvendig.

Her vil vi gjøre rede for en mer detaljert beskrivelse av de mest vanlige bivirkningene. Det er viktig å gjenkjenne disse på et tidlig stadium for å unngå alvorlige reaksjoner. Dersom du mener en bivirkning er immunrelatert, ta kontakt med den behandlende lege for å drøfte det du har kommet frem til.

Vi vil også se på utdypende spørsmål som kan stilles for å gi den behandlende lege et godt innblikk i pasientens situasjon med tanke på bivirkninger. I mange tilfeller kan ytterligere diagnostiske tester utføres basert på din tilbakemelding, for å gi en riktig målestokk på situasjonens alvor.



Luftveiene: lungebetennelse (pneumonitt)

- Betennelse i lungevevet (pneumonitt) er en mulig bivirkning hos pasienter som får behandling med immun-sjekkpunkthemmere.



Tegn og symptomer:

- Utmattelse
- Tett i brystet
- Kortpust
- Blåhet/kribling i fingrene
- Feber

Mulige oppklarende spørsmål:

- Hvor ofte hoster du?
- Når startet dette symptomet?
- Har symptomene blitt mindre/verre i det siste?
- Hvordan ser spyttet ut (er det klart)?
- Blir du trett eller blir du fortere kortpustet for tiden?
- Har du vært i kontakt med noen som åpenbart er syk?

Husk alltid på at symptomer også kan komme av infeksjoner og/eller ha andre årsaker.



Hud: utslett

- Utslett er en mulig bivirkning når man behandles med immun-sjekkpunkthemmere.



Tegn og symptomer:

- Rødt utslett, ofte på overkropp, ben og/eller armer
- Kløe
- Smerte
- Lokal hevelse
- Tørr hud

Mulige oppklarende spørsmål:

- Når startet utslettet?
- Har du utslett eller kløe noe annet sted?
- Har du byttet toalettartikler?
- Bruker du annet vaskepulver/middel?
- Bruker du andre medisiner?

Husk alltid på at symptomer også kan komme av infeksjoner og/eller ha andre årsaker.



Fordøyelsessystemet: diaré og tarmbetennelse (kolitt)

- Diaré er en mulig bivirkning ved behandling med immun-sjekkpunkthemmere. Kolitt kan også forårsake diare.
- Ikke alle tilfeller med diaré er forårsaket av kolitt, men man skal alltid huske på at den kan være det.



Tegn og symptomer:

- Vannholdig/flytende, tynn eller løs avføring
- Magesmerter
- Slim eller blod i avføringen
- Hyppigere avføring

Mulige oppklarende spørsmål:

- Hvilken konsistens har avføringen?
- Hvor mange ganger i løpet av dagen har du løs/flytende avføring?
- Må du gå oftere på toalettet?
- Er det blod eller slim i avføringen?
- Er det noen du har vært i kontakt med som har diaré?
- Hvor mye væske drikker du daglig? Later du vannet regelmessig?

Husk alltid på at symptomer også kan komme av infeksjoner og/eller ha andre årsaker

Hormonproduserende organer

- Immunrelaterte bivirkninger kan oppstå i hormonproduserende organer når man behandles med immun-sjekkpunkthemmere.



Eksempler er betennelse i:

- Binyrene (hypokortisolisme)
- Skjoldbruskkjertelen (hypo/hypertyreose)
- Hypofysen/epifysen (hypofysitt)
- Bukspyttkjertelen (pankreatitt)

Tegn og symptomer:

Problemer i hormonproduserende organer forårsaker ofte vage symptomer som:

- Overdreven tørste
- Øket/reduert appetitt
- Utmattelse/muskelsvakhet
- Atferdsendringer og/eller depresjon
- Følelse av uro
- Vedvarende hodepine (ofte ikke-responderende på smertestillende)
- Lavt blodtrykk (besvimelsestendens)



Dersom det er en kjent tidligere medisinsk historie som for eksempel depresjon, så husk på at dette kan komme tilbake eller forverres ved behandling med sjekkpunkthemmere.

Mulige oppklarende spørsmål:

- Når begynte symptomene?
- Har du hatt disse symptomene tidligere?
- Har du nylig foretatt deg noe som kan forklare hvorfor disse symptomene har oppstått?

Utelukk også andre mulige årsaker.

Lever: betennelse i levervevet (hepatitt)

- Betennelse i leveren (hepatitt), er en mulig bivirkning ved behandling med immun-sjekkpunkthemmere.⁴²
- Symptomer kan imidlertid være relatert til medisiner, infeksjon eller progresjon av leversykdommen, så utelukk alltid andre årsaker.



Tegn og symptomer:

- Hyppige kontusjoner
- Gulfarge av øyner eller hud (gulsott)
- Smerter på høyre side av abdomen
- Utmattelse
- Tilfeller av mørkfarget urin
- Kløe
- Leverrelaterte bivirkninger er ofte symptomfritt

Mulige oppklarende spørsmål:

- Når begynte disse symptomene?
- Har du hatt disse symptomene tidligere?
- Kan det finnes andre årsaker til disse symptomene?
- For eksempel, hyppige fall som fører til blåmerker?
- Har du forstoppelse, klebrig eller misfarget avføring?



Øynene: betennelse i det indre øyet (uveitt)

- Uveitt er en mulig bivirkning ved behandling med immun-sjekkpunkthemmere.



Tegn og symptomer:

- Fokuserer ikke, eller tåkesyn
- Overfølsom for lys
- Smerter i eller rundt øyene (ofte alvorlig)
- Rødhet (rød misfarging av øyehviten)

Mulige oppklarende spørsmål:

- Når begynte symptomene?
- Har du hatt disse symptomene tidligere?
- Kan disse symptomene skyldes andre årsaker? For eksempel komorbiditet eller infeksjon?

Dersom det er en kjent tidligere medisinsk historie som for eksempel depresjon, så husk på at dette kan komme tilbake eller forverres ved behandling med sjekkpunkthemmere.



Laboratorieverdier relatert til immunrelaterte bivirkninger

- I tillegg til tegn og symptomer, kan flere immunrelaterte bivirkninger gjenkjennes og graderes basert på forskjellige blodverdier.
- Dersom det hersker tvil om en immunrelatert bivirkning, kan ytterligere laboratorieundersøkelser være nyttig for å bekrefte og gradere dette. Ved tvil, konsulter den behandlende lege angående ytterligere tester og resultatene.

Tabellen under viser eksempler på mulige forandringer forårsaket av immunrelaterte bivirkninger.

Organsystem	Eksempel på relatert labresultat	Mulig forandring
Hormonproduserende organer	Thyroidea stimulerende hormon (TSH), fritt T4 (fT4), fritt T3 (fT3), kortisol, lipase	Økning eller reduksjon i hormoner/enzymer
Urinveiene	Kreatinin	Økning sammenlignet med oppstart
Lever	ALAT, ASAT, bilirubin	Økning sammenlignet med oppstart

Reaksjoner på infusjon

- Infusjonsreaksjoner kan oppstå ved bruk av intravenøs tilførsel av sjekkpunkthemmere.⁴²

• **Ved infusjon, se opp for:**

- Pasientens allmenntilstand
- Kløe/rødhet
- Desorientering
- Kortpustethet
- Flushing (dropp i blodtrykk og høy puls)



Før intravenøse sjekkpunkthemmere administreres, skal man ha gjort seg kjent med sykehusets prosedyre for infusjonsreaksjoner.

Støttebehandling



Behandling av immunrelaterte bivirkninger: innføring

- Hver bivirkning kan komme til å kreve spesifikk behandling.
- Behandlingen kan variere fra én medisin til en annen.
- Konsulter den behandlende lege for spesifikkeretningslinjer for hver bivirkning.

Systemisk kortikosteroidbehandling

I flere tilfeller vil behandlingen av immunrelaterte bivirkninger involvere langtids administrasjon av visse typer systemiske kortikosteroider (f.eks. prednison).

Med en gang reaksjonen har gått over, bør systemisk kortikosteroidbehandling nedtrappes gradvis, for å forhindre forverring eller oppblussing.

Vær oppmerksom på at risikofaktoren for opportunistiske infeksjoner (f.eks. pneumocystis jirovecii) øker ved langtidsbehandling med høy-dose kortikosteroider, slik at det kan være nødvendig å gi antibiotika profylaktisk, i enkelte tilfeller. Konsulter den lokale prosedyren om nødvendig, før oppstart av behandlingen.

Langtids kortikosteroid behandling kan også forårsake tilstander som fortynning av huden, nedsatt sårtilheling og øket blodsukker nivå.⁴² Vær oppmerksom på dette under behandlingen, og gi pasienter mere detaljert informasjon, om det er ønsket.

Praktiske råd

Noen pasienter kan vegre seg for å meddele en omsorgsperson om hvor kraftig reaksjonen er, da de er engstelige for at behandlingen må stoppes. Så de må opplyses om at bivirkninger i mange tilfeller ikke trenger å føre til behandlingsstopp, forutsatt at behandlerne får greie på dette tidlig nok.

Gi pasienten råd om å kontakte sykehuset hvor de mottar behandlingen, når som helst, dersom de skulle oppleve mulige bivirkninger. Immunbehandling gir forskjellig effekt fra cellegift, og det er viktig at disse pasientene alltid behandles ved et spesialsykehus.

Sammendrag og rådgivning

Noen immunrelaterte bivirkninger har symptomer som ikke alltid er like tydelige, og kan inntreffe umiddelbart etter at den første dosen er administrert, eller de kan komme etter en stund. Vær alltid oppmerksom på dette og kontakt behandlende lege dersom du er i tvil.

Det er avgjørende at en bivirkning blir oppdaget med en gang, for å sette i verk den riktige behandlingen.

Mistenker du en immunrelatert bivirkning ut fra pasient-samtalen, bør dette diskuteres snarest med behandlende lege for å utelukke andre mulige årsaker.

Forskjellige behandlinger kan være nødvendig for hver reaksjon og hver sjekkpunkthemmer, og i mange tilfeller skal dette rekvireres av behandlende lege på bakgrunn av prosedyren for gjeldende sykehus.

Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning til sitt regionale legemiddelinformasjonssenter (RELIS). Meldeskjema ligger på www.relis.no/meldeskjema og på www.legemiddelverket.no/meldeskjema. Bivirkninger bør også meldes til medisinsk informasjon hos Bristol Myers Squibb på tlf. 23 12 06 37 eller medinfo.norway@bms.no.



Tumor-immunrespons

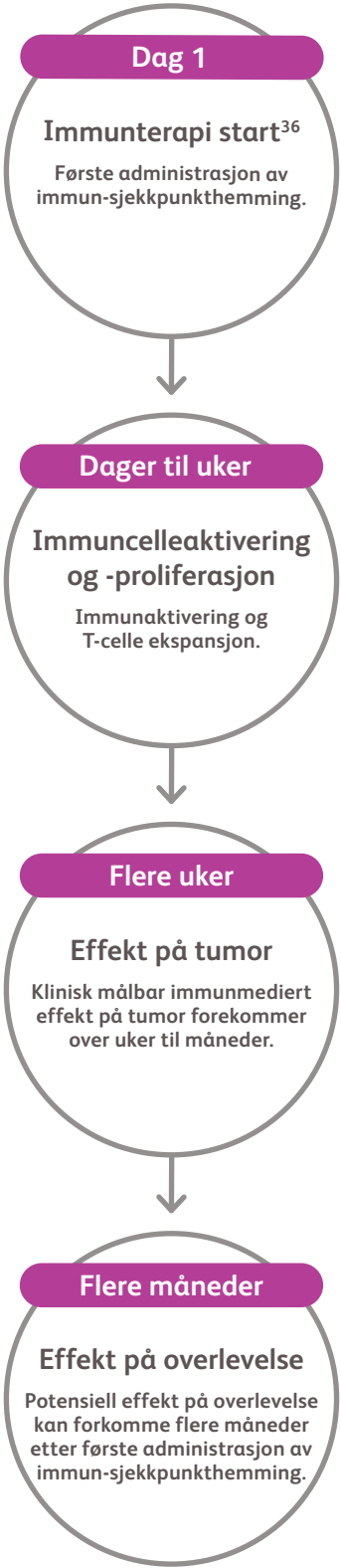
Respons på immun-sjekkpunkt-hemming er en prosess i flere trinn

Behandlinger som påvirker immunsystemet fremkaller ikke alltid en målbar effekt på tumorvekst umiddelbart etter administrasjon.³³

Ulike responsmønstre

- Umiddelbar respons³⁴
- Ingen skrumpning av tumor, men langsommere tumorprogresjon³⁴
- Tumorregresjon etter tidlig radiografisk progresjon eller pseudoprogresjon^{34,35}
- Tidlig, men klinisk ikke-signifikant progresjon³⁴

Det er også risiko for at noen tumorer ikke responderer på behandling.



Det er viktig å differensiere mellom reel sykdomsprogresjon og pseudoprogresjon

Pseudoprogresjon kan forekomme når T-celleinfiltrasjon får tumorer til å bluse opp, eller nye lesjoner fremkommer ved skanning.³⁷

Overveielser ved evaluering av reel sykdomsprogresjon kontra pseudoprogresjon.³⁸⁻⁴¹

	Kan tyde på pseudoprogresjon	Kan tyde på sykdomsprogresjon
Performance status	Forblir stabil eller forbedres.	Forverring av yteevne.
Systemiske symptomer	Kan forbedres eller ikke forbedres.	Forverring.
Symptomer på tumorforstørrelse	Kan være til stede eller ikke til stede.	Til stede.
Tumorbyrde • Baseline • Nye lesjoner	Øker etterfulgt av respons. Oppstår og er deretter stabil og/ eller responderer etterfølgende.	Øker. Oppstår og vokser.
Biopsi kan vise	Evidens for T-celleinfiltrasjon.	Evidens for tumorvekst.

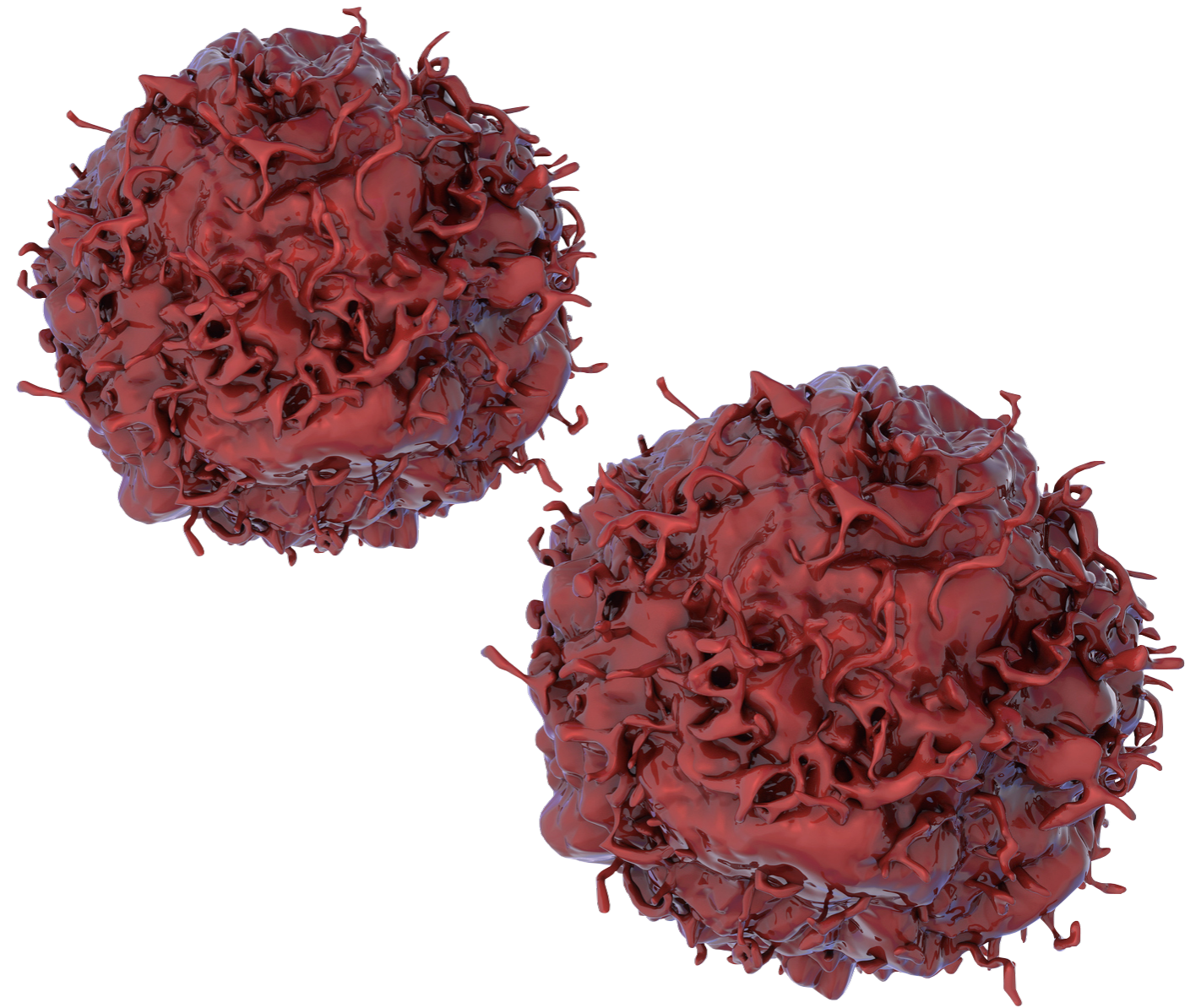
Da progresjon kan føre til avbrytelse av behandling er det viktig at behandlere skiller mellom pasienter som utviser progresjon og pasienter som utviser pseudoprogresjon.³⁴

Resymé og konklusjoner

1. Immunsystemet består av to hovedkomponenter: **det innate system** (det medfødte immunsystem) og **det adaptive system** (det ervervede immunsystem). Begge spiller en viktig rolle i å lokalisere og fjerne patogener og abnorme celler, herunder kreftceller.
2. Det innate immunsystem er et helt basalt immunforsvar, som benytter seg av mønstergjenkjennelse. Det innate immunsystem aktiverer det adaptive.
3. Det adaptive immunsystem tilpasser seg og lærer gjennom hele livet. Det består av spesialutdannede celler som hver er rettet mot spesifikke fiender.
4. Immunterapi er et paraplybegrep for alle behandlinger som er basert på å forsterke eller endre immunsystemet. Det omfatter vaksiner, allergibehandlinger og mye mer. Immuno-onkologisk behandling (I-O) er en type immunterapi, som benyttes til kreftbehandling.
5. Tumorer kan utvikle mekanismer, som undertrykker eller unnviker den naturlige immunrespons, hvilket resulterer i tumorvekst.
6. Mange års grunnforskning i hvordan immunsystemet tennes og slukkes har ledet til en forståelse av hvordan tumorer kan unnslippe T-celledrap.
7. Immun-sjekkpunkthemming er et område i utvikling som fokuserer på kjennskap til de veier og mekanismer som er involvert i tumorunntvikelse, og hvordan disse kan moduleres for å fremme tilintetgjørelsen av tumorer.
8. Helsepersonell som er involvert i kreftbehandling må være klar over at immunterapi kan føre til annerledes responsmønstre. Det er viktig å skille mellom reel sykdomsprogresjon og pseudoprogresjon.
9. Klinisk forskning har vist at kombinasjonsbehandling med antistoffene anti-PD-1 og anti-CTLA-4 eller anti-PD-1 antistoff pluss konvensjonelle kreftbehandlinger har en synergieffekt i noen kreftformer.
10. Det pågår en translasjonell forskning for å forstå hvilke pasienter som har best utbytte av immunterapi.

Behandling med immunterapi kan føre til immunrelaterte bivirkninger. Det er viktig å følge retningslinjene for håndtering av immunrelaterte bivirkninger.

For noen pasienter kan bivirkningene bety at behandlingen må stoppe.



Egne notater

Ordliste

Adaptivt immunsystem	Dette immunsystemet aktiveres av det innate immunsystem. I motsetning til det innate immunsystem, kan det adaptive immunsystem tilpasse seg mikroorganismer som angriper kroppen. Det adaptive immunsystem utgjøres av B- og T-celler.	Cilier	Flimmerhår som aktivt børster støvpartikler opp fra bronkier og lufterør.
Aktiveringsfase	Naive T-celler skal primes og aktiveres i lymfeknuten eller i annet sekundært lymfoid vev. Det krever to aktiveringssignaler. Først gjenkjennelse av peptid-MHC via TCR på T-cellen og deretter et ko-stimulatorisk signal ved binding av CD28 på T-cellen til B7 på den antigenpresenterende celle. T-cellen kan aktiveres og differensieres til forskjellige typer effektor-T-celler.	CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4. T-celler har ko-stimulatoriske reseptorer på overflaten hvor noen er aktive mens andre er hemmende og fungerer som “bremse-reseptorer”. Blokkering av denne reseptoren (immun-sjekkpunkt) kan øke aktiveringen av T-cellene.
Antigen	Et stoff som får immunsystemet til å produsere antistoffer. I forhold til kreft-immunologi er tumorantigen et protein som produseres i tumorceller, og kan utløse en immunrespons hos verten. ^{1,12}	Cytokiner	En alsidig gruppe av oppløselige proteiner, peptider eller glykoproteiner som har en rekke funksjoner deriblant regulering av vår immunrespons. ^{1,7}
Antigenpresenterende celler (APC)	En type fagocytterende celler, f.eks. dendrittceller eller makrofager, som har egenskaper som gjør de i stand til effektivt å oppdage, bryte ned antigener og presentere disse på MHC-molekylene for gjenkjenning og etterfølgende aktivering av T-celler. Antigenpresenterende celler uttrykker også ko-stimulatoriske molekyler som er essensielle for en fullstendig T-celleaktivering. ^{13,14,24}	Dendrittisk celle	Antigenpresenterende celler som stammer fra benmargen. De finnes i epiteliale og lymfoide vev og er morfologisk karakterisert ved slanke membranøse utløpere. Dendrittske celler kan aktivere naive T-celler og er viktig for initiering av en adaptiv immunrespons. ¹⁴
Antistoff	Kalles også for gammaglobulin. Produseres av plasmaceller via B-celler. Hver unike B-celleklon kan danne et unikt antistoff som gjenkjenner et spesifikt antigen. Dette gjøres ved å rekbinere gener som koder for antistoff. Ved gjentatte infeksjoner med samme patogen gjøres antistoffene mer effektive ved hjelp av såkalt affinitetsmodning.	Ductus Thoracicus	Kroppens største lymfekar og går langs venstre side av ryggraden.
Antistoffavhengig cellulær cytotoksitet (ADCC)	En prosess, hvor antistoffer kan igangsette drap av kroppens egne celler. Når kroppens egne celler (måcellene) er dekket med antistoffer, kan de gjenkjennes og drepes av NK-celler. ¹²	Effektorfasen	Etter aktivering og priming av T-cellene kan disse forlate lymfeknuten og vandre via blodbanen inn i inflammatorisk vev. ²⁷ Her kan de som “effektor T-celler” hjelpe til å bekjempe en infeksjon. CD8 ⁺ effektor T-celler kan f.eks., som cytotoksiske T-celler, eliminere virusinfiserte celler. Cytotoksiske T-celler kan også selektivt drepe celler, som presenterer fremmede proteinfragmenter på sin overflate.
Apoptose	Programmert celledød.	Ekstracellulær væske	Væsken som omgir cellene.
B-celler	B-celler, også kalt B-lymfocytter, utgjør den ene halvedelen av det adaptive immunsystem. De medierer humoral immunitet via produksjon av antistoffer. B-cellenes rolle i kreftimmunitet er mindre veldokumentert. ¹	Fagocytter	Immunceller, som bryter ned og utrydder andre celler ved fagocytose (spise).
CD	Cluster of Differentiation. CD er et internasjonalt nomenklaturesystem. Systemet navngir molekyler lokalisert på overflaten av leukocytter, makrofager og endotel-celler. Molekylene betegnes med et tall samt pluss, dersom molekylet er tilstede på overflaten.	Fylogenetisk	En art, slekt eller annen gruppes historiske opprinnelse og evolusjon.
		Genrekombinasjon	T- og B-cellen danner sine unike reseptorer ved å “rearrangere” spesielle genfragmenter som koder for hhv. T-cellens reseptor eller et membranbundet anti-stoff. Genrekombinasjon bidrar til en mangfoldighet av antistoffer og ulike T-celler som tilsammen kan se og fjerne et stort antall forskjellige og fremmede antigener.
		HLA	Vevsforlikelighetsmolekyl hos mennesker.

Hematopoiese	Utviklingen av blodets celler i benmargen.	Monoklonale antistoffer	Monoklonale antistoffer er antistoffer som har helt lik reaksjonsevne (spesifisitet) fordi de produseres av genetisk identiske celler, altså fra én klon. Monoklonale antistoffer reagerer derfor mot ett og samme antigen.
Immunsystem = immunapparat	Utgjøres av lymfoid vev, celler og molekyler i et komplekst samspill. Immunsystemet kan finne og eliminere sykdomsfremkallende patogener og egne abnormale celler.	Naiv T-celle	En sirkulerende T-celle som er fullt utdannet i thymus, men som ikke har møtt sitt antigen eller blitt aktivert.
Immunterapi	Et bredt begrep, som dekker mange ulike behandlinger, som f.eks. målrettet mot immunsystemets celler, eller som baserer seg på elementer i immunsystemet, som antistoffer, modifiserte celler eller cytokiner.	NK-celle (natural killer cells)	En lymfocytt, tilhørende det innate immunsystem, som er forskjellig fra B- og T-lymfocytter. NK-celler kan drepe abnorme celler og infiserte celler, som f.eks. mangler uttrykk av MHC-molekyler på overflaten eller ved hjelp av ADCC. ⁷
Interferon	Signalstoffer, som frigjøres ved tegn på infeksjon eller inflammasjon. Type I interferoner, f.eks. alfa og beta (α , β), kan dannes av nesten alle celler som en respons på virusinfeksjon, mens type II interferon gamma (γ) primært dannes av NK-celler og T-celler. Type I interferoner setter i gang cellenes eget “mini-immunforsvar” mot virus, så blant annet dannelse av nye virus i cellen hemmes. Interferon gamma medfører også hemming av virusdannelse, men er spesielt viktig for aktivering av hele immunforsvaret, så virusinfeksjonen nedkjempes raskt.	Patogen	Patogen betyr “sykdomsfremkallende”. Det motsatte er apatogen, ikke sykdomsfremkallende.
Interleukin	En gruppe små immunologisk aktive proteiner som dannes av immunologiske celler. De kan virke på cellen selv – f.eks. interleukin 2 – og/eller andre celler ved å binde seg til høyspesifikke reseptorer i cellemembranen – f.eks. IL-2 reseptoren.	PD-1	Står for Programmed Death-1 protein og er et immun-sjekkpunkt, som finnes på overflaten av aktiverte T-celler, og som regulerer styrken til T-celle-angrepet. ²⁴
Komplementsystemet	Består av mer enn 30 ulike proteiner i blodet. En viktig humoral komponent i det innate immunsystem som kan lede til eliminering (drap) av bakterier.	T-celler	Også kalt T-lymfocytter. Det finnes overordnet to grupper av T-celler, CD4 ⁺ og CD8 ⁺ . De kan modnes til forskjellige effektor T-celler i immunsystemet.
Lymfocytt	Utgjør den cellulære andel av det adaptive immunforsvaret. Vi har både B-og T-lymfocytter, som omdannes i henholdsvis benmarg og thymus.	Regulatorisk T-celle	En type T-celle, som kan undertrykke en immunrespons ved å påvirke en annen celletypes aktivitet. Regulatoriske T-celler rekrutteres normalt av tumorer og bidrar til et immunsupprimerende mikromiljø og/eller unnvikelse av immunsystemet. ¹³
Lysozym	Lysozym er et enzym som spalter et karbohydrat som finnes i celleveggen til noen bakterier, og dermed kan svekke og følgelig drepe bakterien.		
Makrofag	En vevsbasert, fagocytterende celle, som stammer fra monocytter i blodet, og som har en viktig rolle i både det innate og adaptive immunresponsen. Aktiverte makrofager fagocytterer og dreper mikroorganismer, utskiller proinflammatoriske cytokiner og presenterer antigener for T-celler. ⁹		
Major histokompatibilitetskompleks (MHC)	Et sett med membranbundne glykoproteiner, også kalt vevstypeproteiner, som binder og presenterer antigener i form av peptider for T-cellene. Markør for “selv” og uttrykkes på alle kroppens celler med cellekjerne. Det finnes to klasser av MHC, hhv. klasse I og klasse II. Se også figur på side 16. ¹		

Referanser

1. Janeway et al. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 9th ed. New York, NY: Garland Science; 2017.

2. Palnæs Hansen C et al, Anatomi og Fysiologi, 1. udgave, 2011, Dansk Sygeplejeråd og Nyt Nordisk forlag.

3. Kenneth Kaushansky, M.D., Lineage-Specific Hematopoietic Growth Factors, N Engl J Med 2006; 354:2034-2045.

4. Peter Pharham, The immune system, Third Edition, Garlance Science 2009.

5. Baxter R.H.G. et al., Arthropod Innate Immune Systems and Vector-Borne Diseases, Biochemistry 2017 Feb. 21; 56(7): 907-918.

6. Kim R., Emi M., Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. Immunology. 2007;121:1-14.

7. Vivier E., Raulet D.H., Moretta A., et al. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. Science. 2011;331:44-49.

8. Borghaei H., Smith M.R., Campbell KS. Immunotherapy of cancer. Eur J Pharmacol. 2009;625:41-54.

9. Martinez F.O., Helming L., Gordon S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. Ann Rev Immunol. 2009;27:451-483.

10. Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T., Hume D.A. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. J Leukoc Biol. 2004;75:163-189.

11. Padmanabhan R.R., Paul R.D., Watson G.A., Lopez D.M. Emergence of a B lymphocyte population with ADCC effector function in mammary tumor bearing mice. J Leuk Biol. 1988;43:509-519.

12. Griggs J., Zinkewich-Peotti K. The state of the art: Immune-mediated mechanisms of monoclonal antibodies in cancer therapy. Br J Cancer. 2009;101:1807-1812.

13. Mellman I., Coukos G., Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. Nature. 2011;480:480-489.

14. Boudreau J.E., Bonehill A., Thielemans K., Wan Y. Engineering dendritic cells to enhance cancer immunotherapy. Mol Ther. 2011;19:841-853.

15. Anderson M.H., Schrama D., Thor Straten P., Becker J.C. Cytotoxic T cells. J Invest Dermatol. 2006;126:32-41.

16. Vesely M.D., Kershaw M.H., Schreiber R.D., Smyth M.J. Natural innate and adaptive immunity to cancer. Ann Rev Immunol. 2011;29:235-271.

17. Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science. 2011;331:1565-1571.

18. Drake CG, et al. Mechanisms of immune evasion by tumors. Adv immunol. 2006;90:51-81.

19. Vesely M.D., Keshaw M.H., Schreiber R.D., Smyth M.J. Ann Rev Immunol. 2011;29:235-271.

20. Garrido F., Aptsiauri N., Doorduijn E. et al. The urgent need to recover MHC class I in cancers for effective immunotherapy. Curr Opin Immunol. 2016 Apr;39:44-41.

21. Andersen R., Donia M., Ellebaek E. et al. Long-lasting complete responses in patients with metastatic melanoma after adoptive cell therapy with tumor-infiltrating lymphocytes and an attenuated IL-2 regimen. Clin Cancer Res. 2016 March 30.

22. Ellebaek E. et al. Apotive cell therapy with autologous tumor infiltrating lymphocytes and low-dose Interleukin-2 in metastatic melanoma patients. Journal of Translational Medicine. 2012, 10:169.

23. Yee, C. Adoptive T-cell Therapy for Cancer: Boutique Therapy or Treatment Modality. Published Online August 6, 2013: DOI: 10.1158/1078-0432. CRR-13-1367.

24. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;11:252-264.

25. Spencer C. Wei, Colm R. Duffy, James P. Allison: Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. AACR 2018 August;1069-1086.

26. Zahavi D., Weiner L. Targeting multiple receptors to increase checkpoint blockade efficacy. Int J Mol Sci. 2019;20(1):158.

27. Steinman R., Koide S. et al. The sensitization phase of T-cell-Mediated immunity. Annals of the New York academy of sciences, vol 546, issue 1 dec 1988.

28. Larkin J. et al. Five-Year Survival with combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. New England Journal of Medicine sept. 2019.

29. Motzer, Robert J. et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: Extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial.

30. Haanen J.B.A.G. et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 28 (supplement 4). 2017;i119–i142.

31. Postow M., Sidlow R. et al. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. N Engl J Med 2018; 378:158-168.

32. Champiat S. et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. Annals of Oncology 27 2016;559–574

33. Hoos A., Britten C.M. The immuno-oncology framework: Enabling a new era of cancer therapy. OncoImmunology. 2012;1:334-339.

34. Wolchok J., Hoos A. et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune related response criteria. ACCR J, Cancer Therapy: Clinical, dec 2009 vol 15, issue 23.

35. Ribas A. et al., Clin Cancer REs. 2009; 15: 7116-7118.

36. Hoos A. Eggermont A.M.M., Janetzki S., et al. Improved endpoints for cancer immunotherapy trails. J Natl Cancer Inst. 2010;102:1388-1397.

37. Wolchok J.D., Hoos A., O'Day S., et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res. 2009;15:7412-7420.

38. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med. 2012;366:2443- 2354.

39. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228-247.

40. Chow L.Q. Exploring novel immune-related toxicities and endpoints with immune-checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2013:280-285.

41. American Cancer Society. Lung cancer. www.cancer.org/cancer/lung-cancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancerdiagnosis. Accessed September 30, 2013.

42. Janeway et al. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 6th ed. New York, NY: Garland Science; 2004.