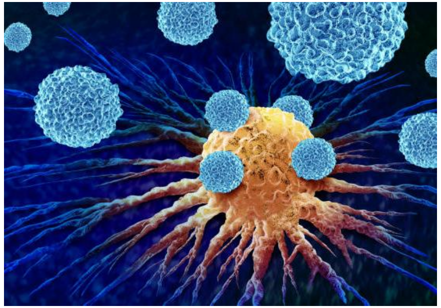
Precisionsmedicin, målriktad behandling och immunterapi – vad är skillnaden?

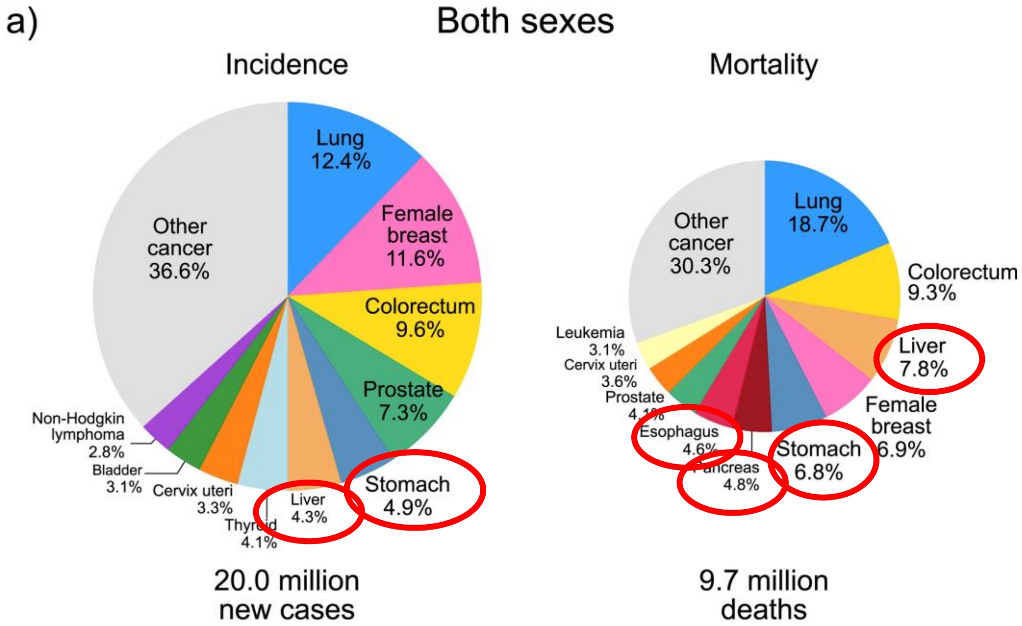


Simon Ekman, Överläkare, Professor
Medicinska Enheten för Huvud-Hals-Lunga-Hudcancer,
Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset/
Institutionen för Onkologi-Patologi, Karolinska Institutet

Karolinska Institutet
KAROLINSKA UNIVERSITY HOSPITAL

Karolinska Comprehensive Cancer Center

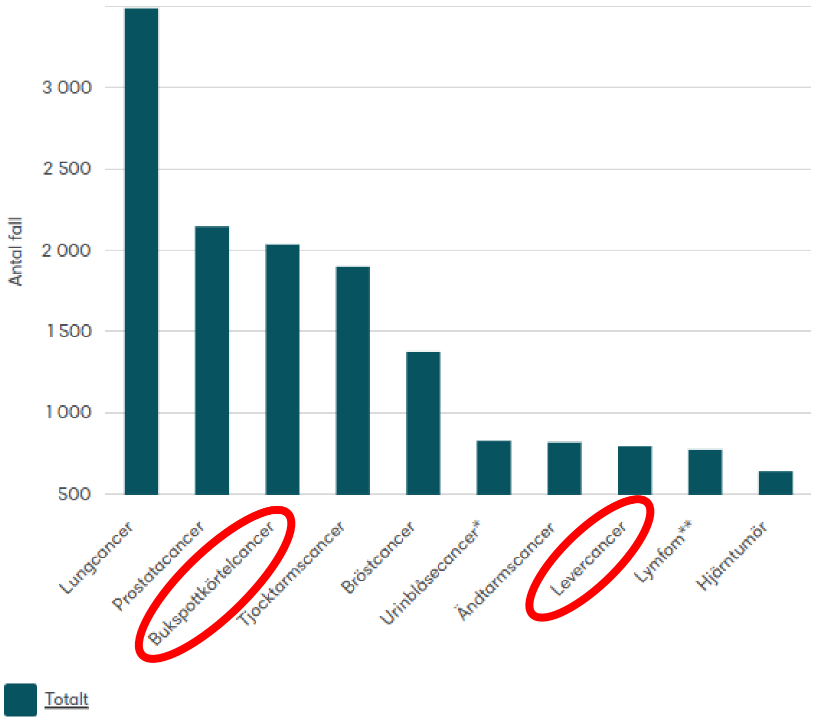
Cancerbördan globalt



Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN

Antal dödsfall i olika cancerformer

Cancerformer med flest antal dödsfall 2022.



Källa: Socialstyrelsen. *Samt cancer i övriga urinvägar. **Ej Hodgkins lymfom.

Traditionell behandling av cancer

- **Kirurgi**

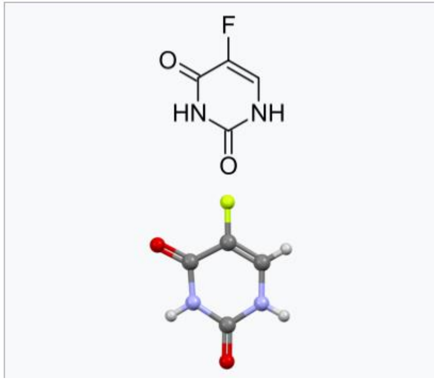
- **Strålbehandling**

- **Cytostatika (”cellgifter”)**

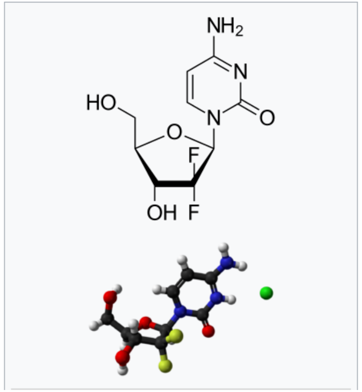
Cytostatika - hämning av celldelning

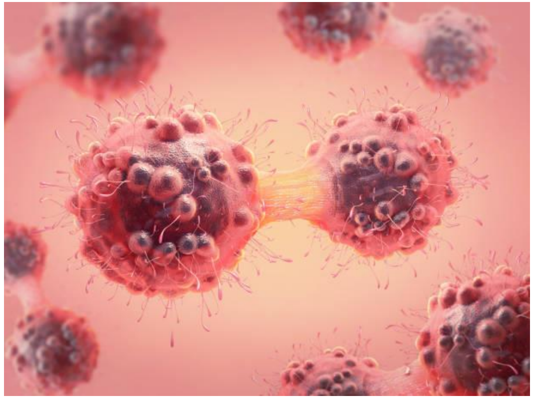
Platinum (cisplatin, karboplatin)

Fluorouracil



Gemcitabine

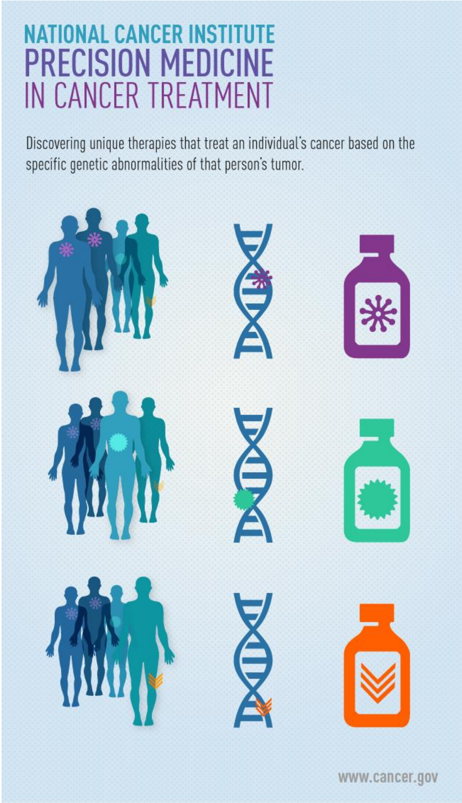




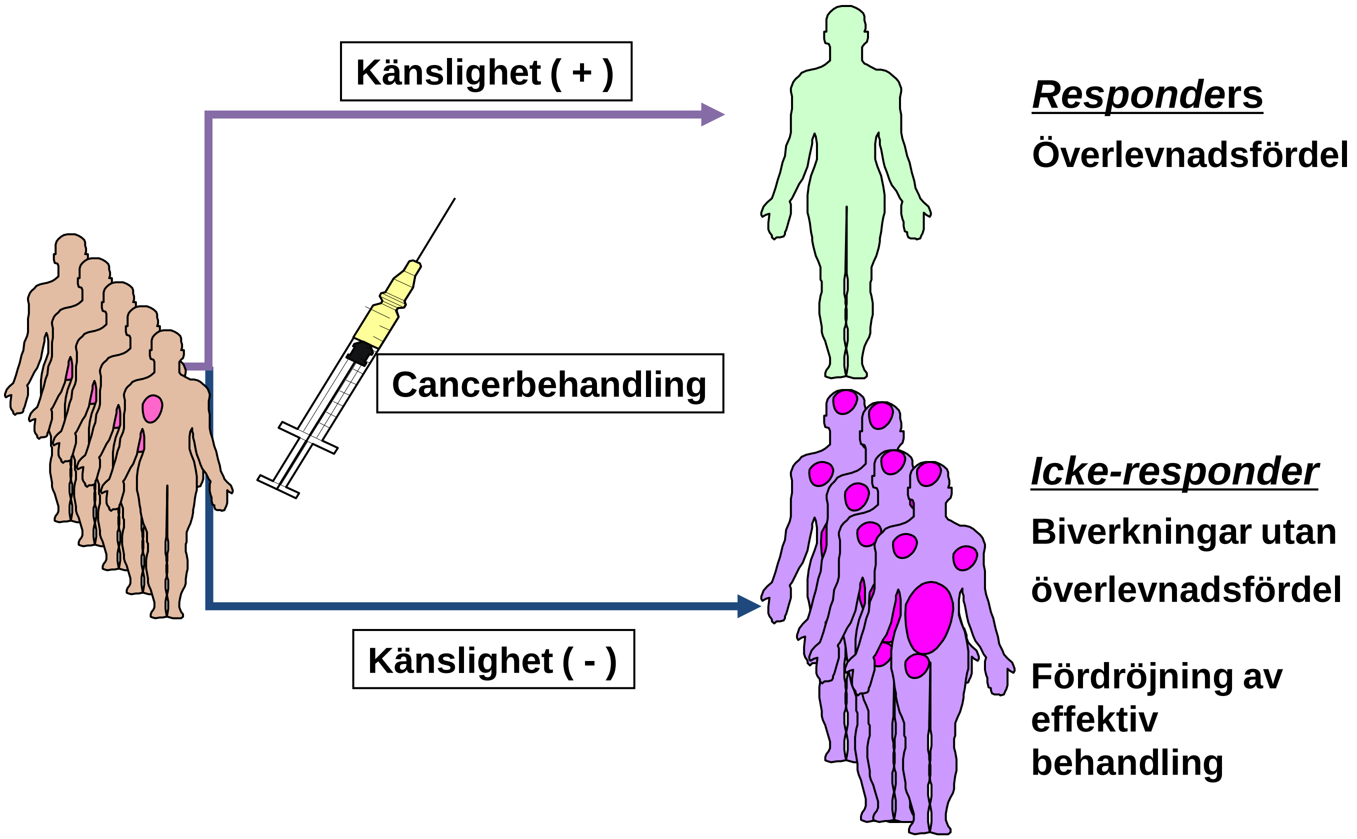
Vad är Precisionsmedicin?

”En form av medicin som använder **information om en persons egna gener eller proteiner** för att **förebygga, diagnostisera eller behandla** sjukdomar. Vid **cancer** använder precisionsmedicin specifik **information om en persons tumör** för att hjälpa till att ställa en **diagnos**, planera **behandling**, ta reda på hur väl behandlingen fungerar eller göra en **prognos**.”

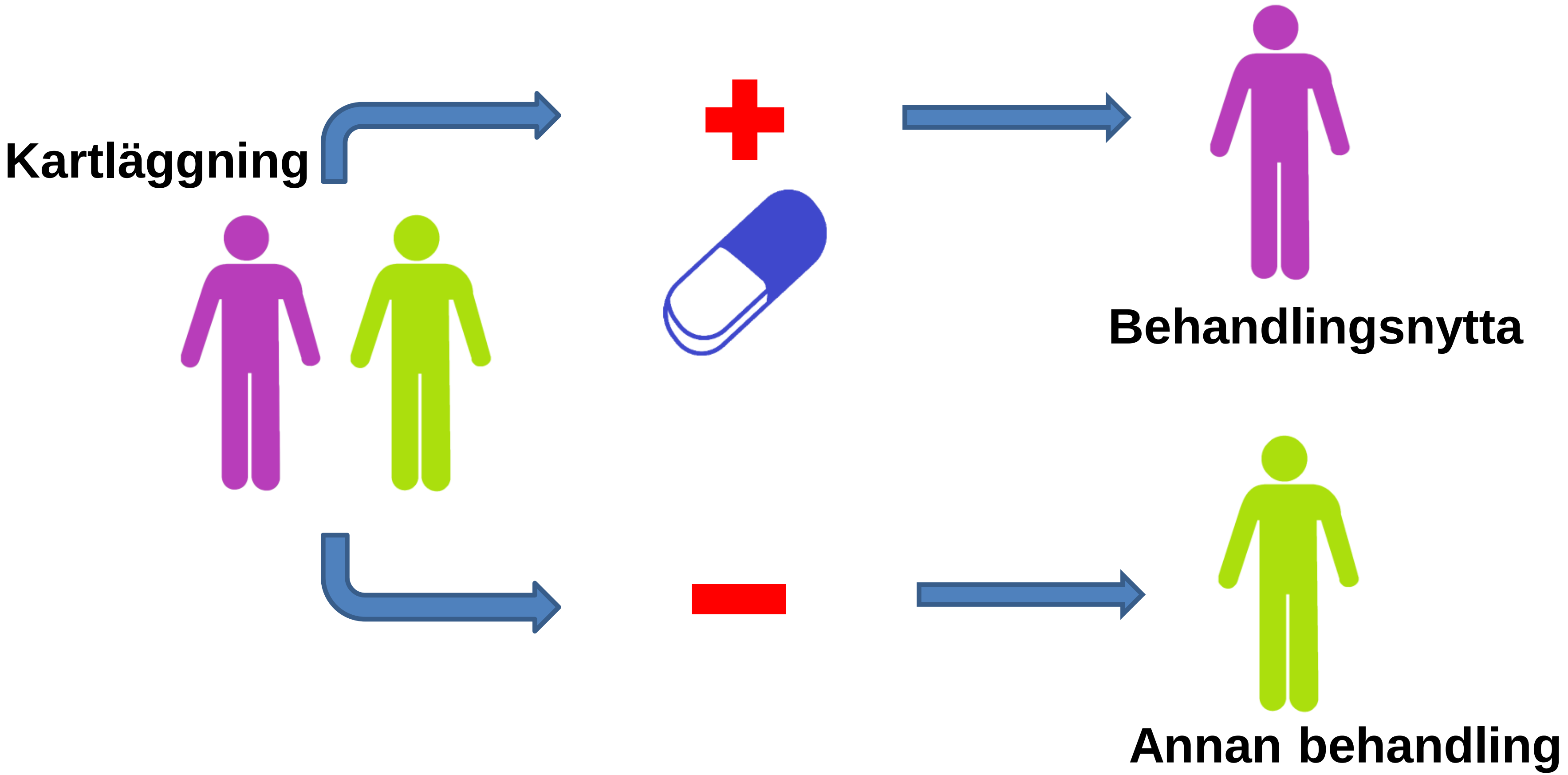
(National Cancer Institute, USA)



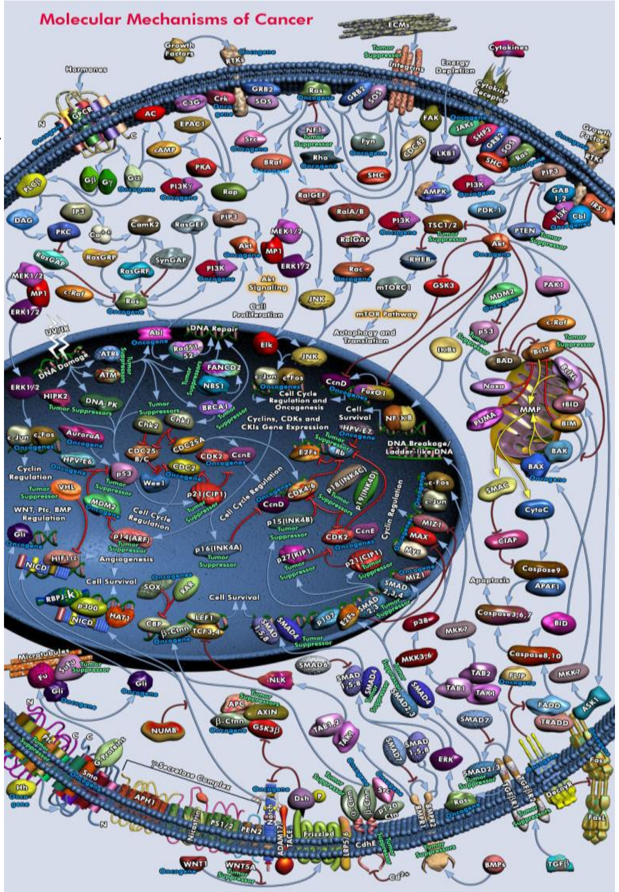
Igår – "One Size Fits All"



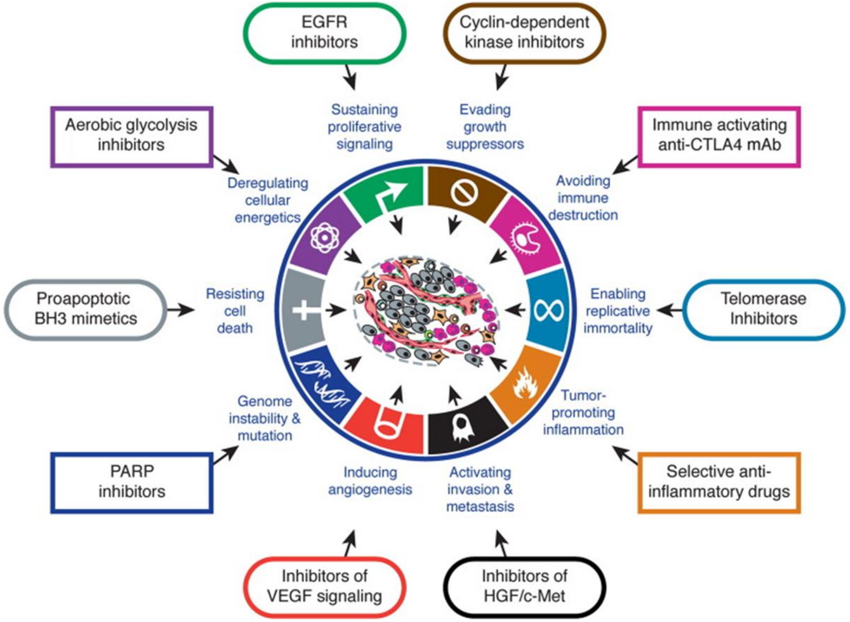
Nutid/framtid - utveckling mot skräddarsydd behandling



Ökad kunskap om tumörbiologi möjliggör målriktad behandling

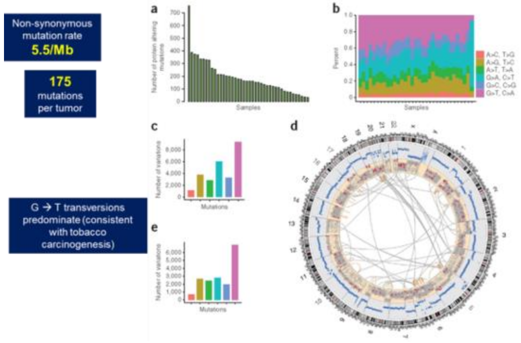


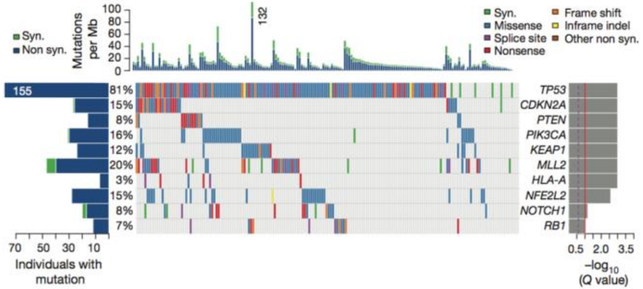
”Hallmarks of Cancer”



Hanahan&Weinberg, Cell, 2011 Mar 4;144(5):646-74

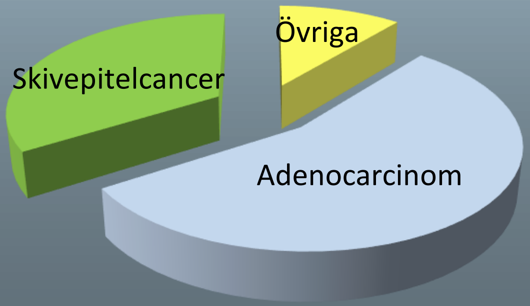
Kartläggning av cancergenom (arvsmassa)

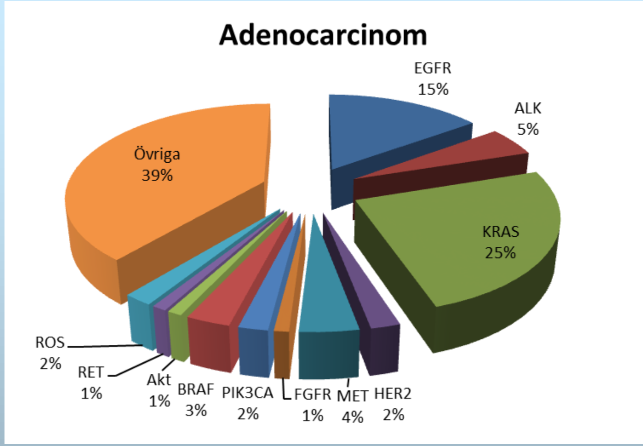


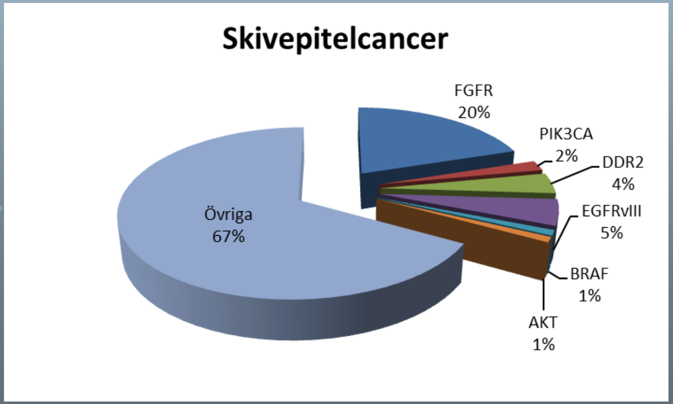


Indelning av lungcancer i molekylära undergrupper – målriktad behandling

Indelning baserad på histologi



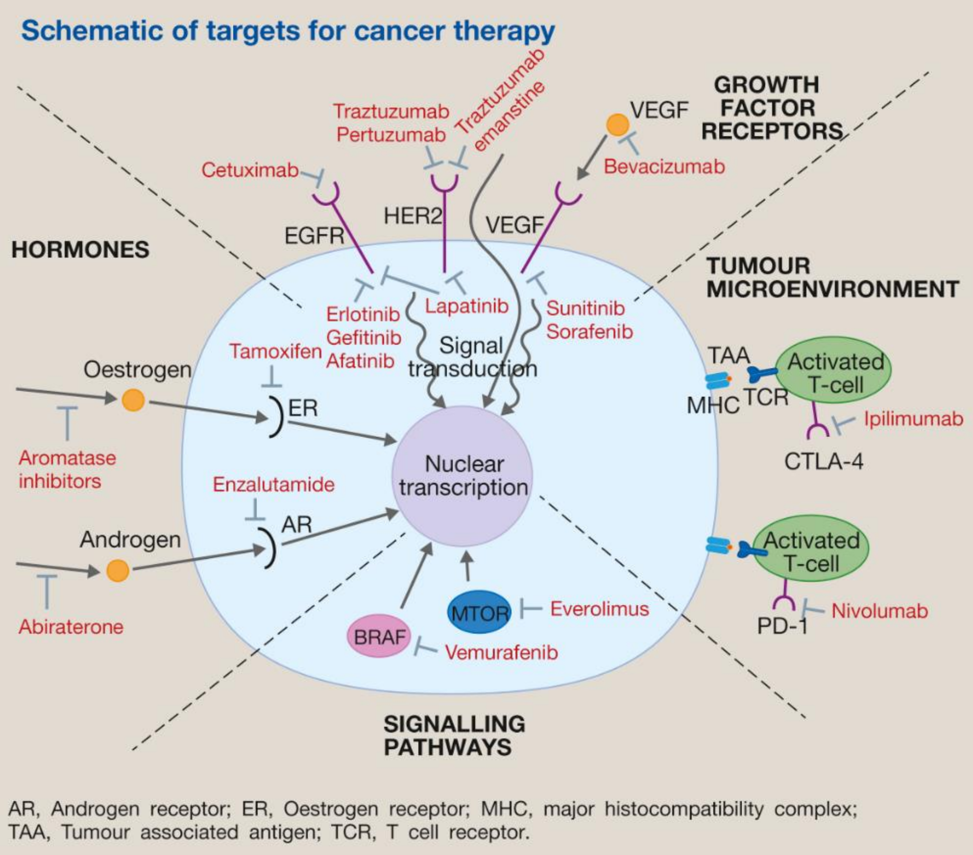




Vad är målriktad behandling?

- Verkar mot ämnen eller strukturer som är avvikande i tumörer
- Ämnen som finns i ökad mängd eller är förändrade i tumörer jämfört med normala celler/normal vävnad
- Ämnen som gör att cancerceller utövar en negativ påverkan på omgivningen t.ex. immunförsvarets celler så att cancercellerna undgår immunförsvaret
- Ökar chansen till effektiv behandling och samtidigt ha mer begränsade biverkningar jämfört med generellt verkande cytostatika
- Två huvudtyper av målriktade läkemedel: antikroppar och små molekyler

Målriktade behandlingar



Tillväxtfaktorer/ receptorer (antikroppar, små molekyler)

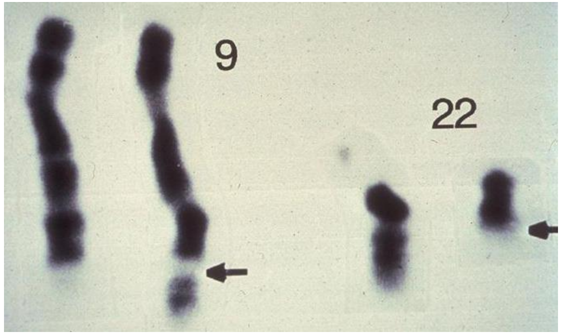
Immunterapi (antikroppar)

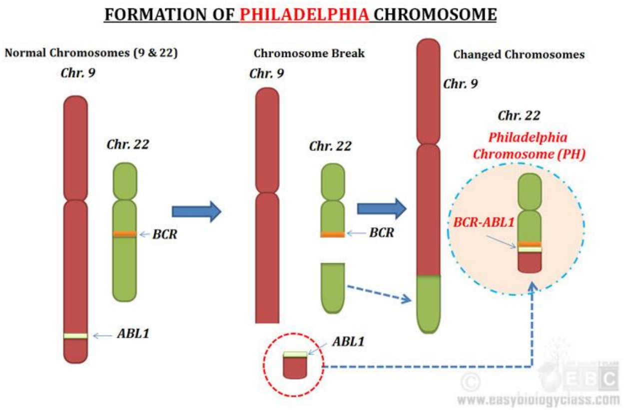
Hormoner (små molekyler)

Signalvägar (små molekyler)

Charlton Medicine Vol 44, Issue 1, Jan 2016, p.34-38

Målriktad behandling – ett paradigmskifte!





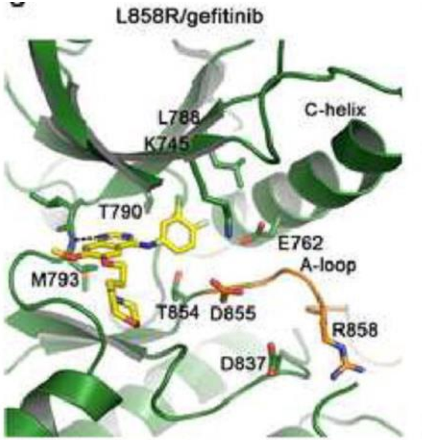
Philadelphia-kromosomen
i kronisk myeloisk leukemi (1959)

Bcr-Abl/Imatinib (Glivec)

FDA-godkännande av imatinib
maj 2001

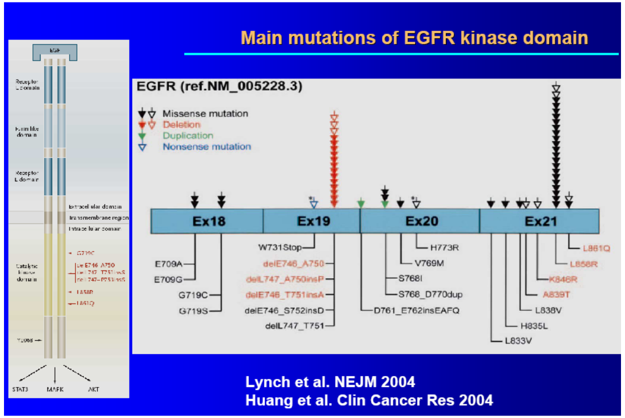
Behandling av lungcancer: hämning av tillväxtfaktorreceptorn EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor

Små hämmande molekyler av EGFR – tyrosinkinashämmare utvecklades på 1990-talet/i början av 2000-talet



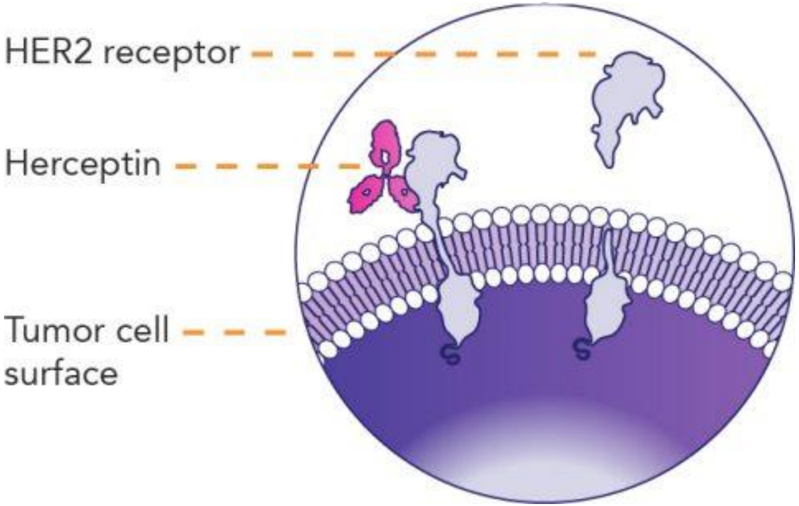
Bättre effekt hos:

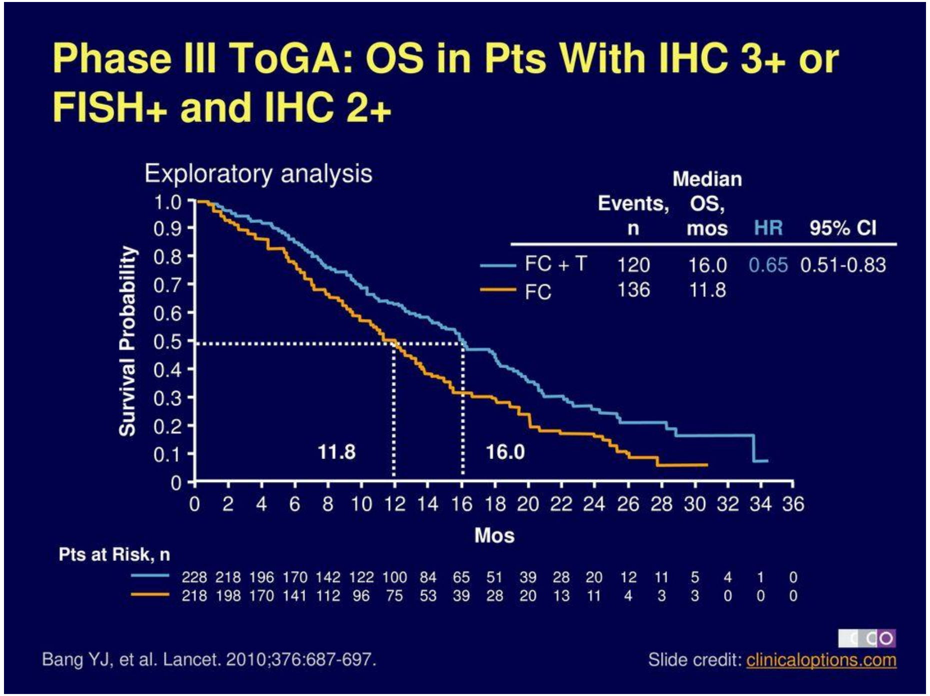
- adenocarcinom
- aldrig rökare
- kvinnor
- asiater



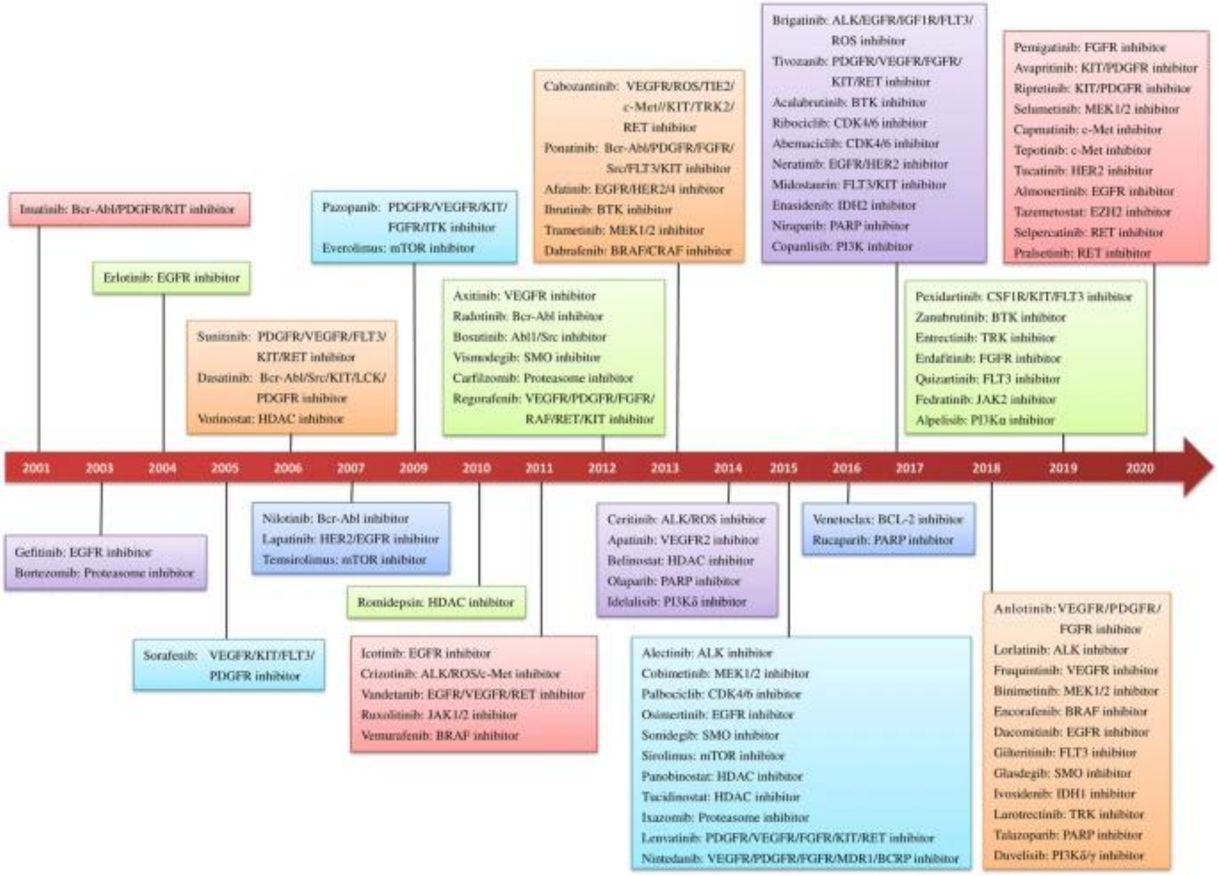
Upptäckt av mutationer i EGFR som ger känslighet för EGFR-hämmare

Antikroppen trastuzumab (Herceptin) mot HER2 i magsäckscancer/ gastroesofagal cancer



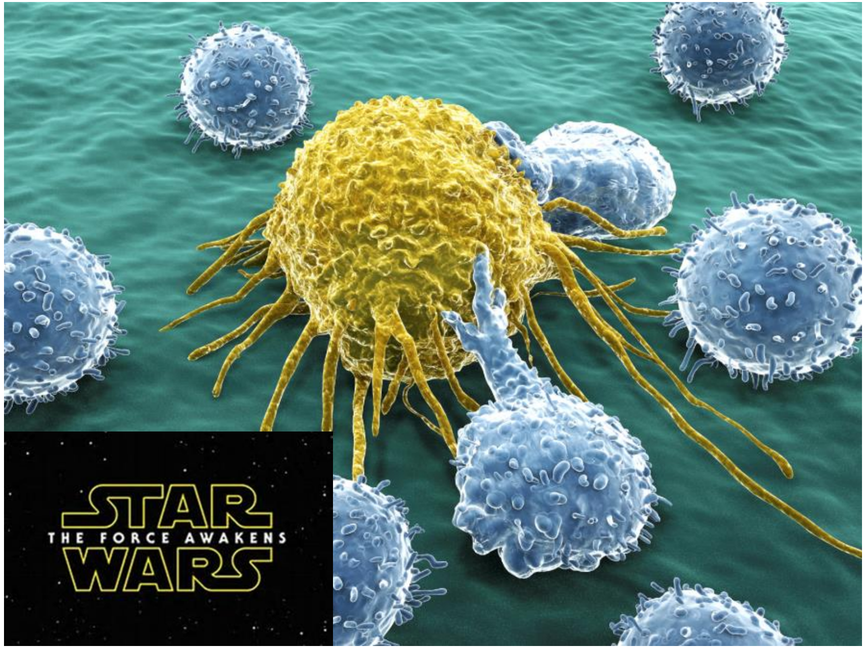


Tidslinje för godkända målriktade behandlingar (små molekyler) av cancer



Zhong Signal Transduction and Targeted Therapy vol 6, Article no.: 201 (2021)

Immunterapi av cancer



New York Times - July 29, 1908

ERYSIPELAS GERMS AS CURE FOR CANCER

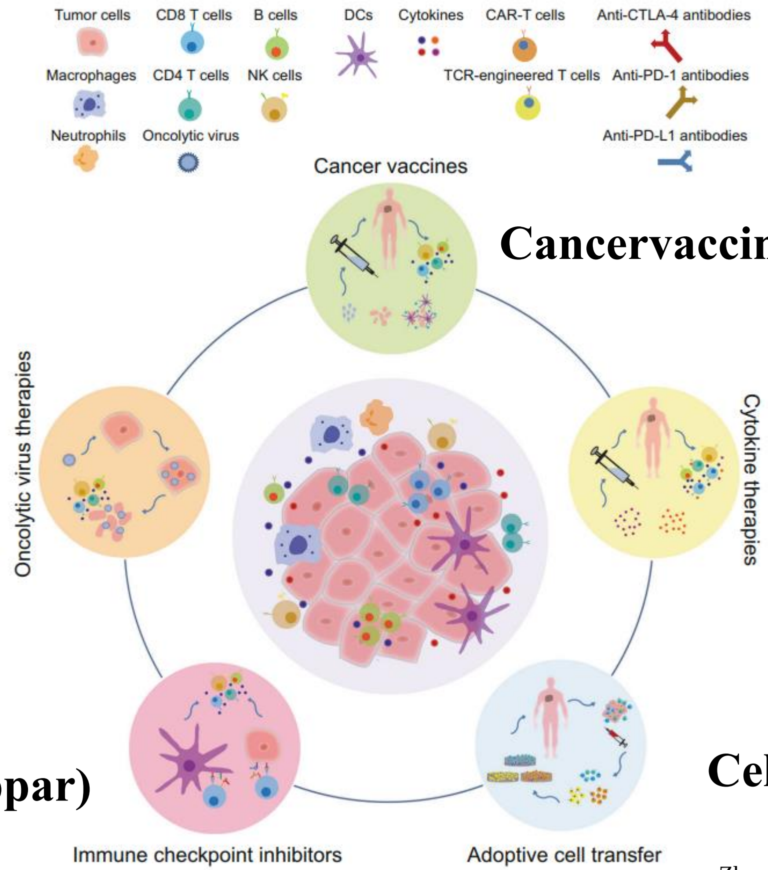
Dr. Coley's Remedy of Mixed Toxins Makes One Disease Cast Out the Other.

MANY CASES CURED HERE

Physician Has Used the Cure for 15 Years and Treated 430 Cases—Probably 150 Sure Cures.

Following news from St. Louis that two men have been cured of cancer in the City Hospital there by the use of a fluid discovered by Dr. William B. Coley of New York, it came out yesterday that nearly 100 cases of that supposely incurable disease have been cured in this city during the last few years, all through the use of the fluid discovered by Dr. Coley.

Olika typer av immunterapi



Cancervaccin

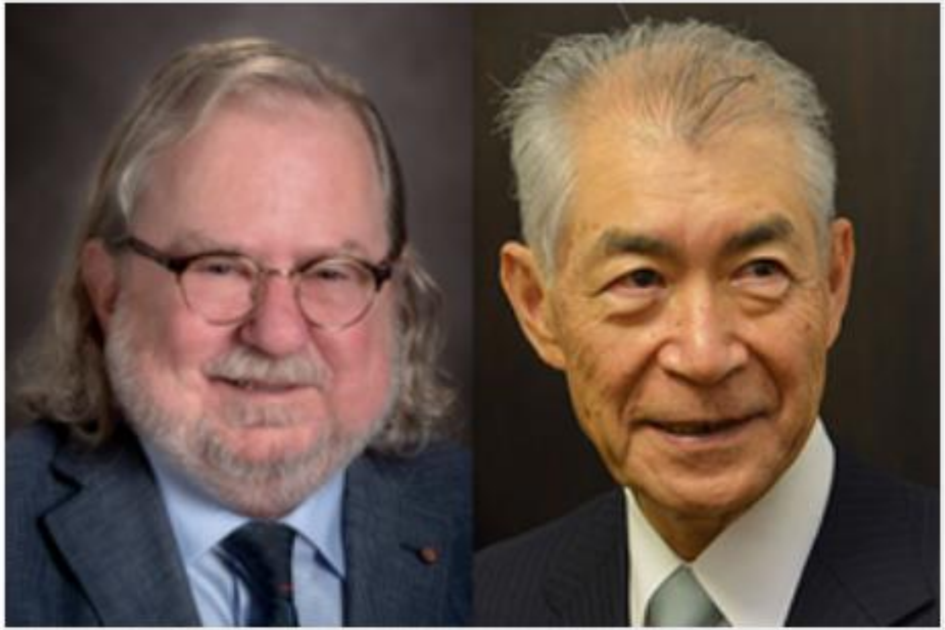
Onkolytiska virus

Cytokinterapi

Immuncheckpoint-hämmare (antikroppar)

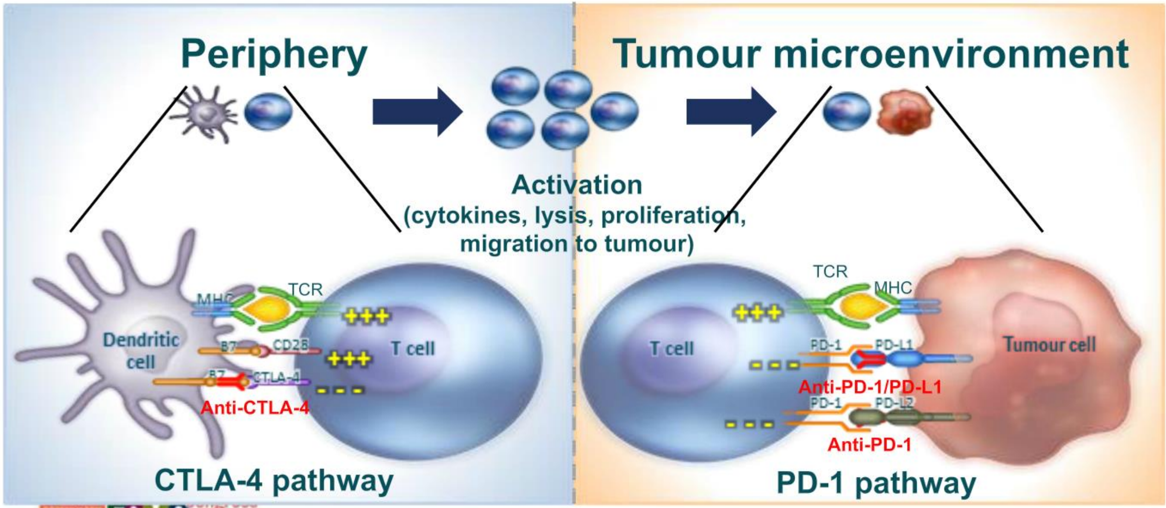
Cellterapi

Zhang Cellular & Molecular Immunology vol 17, p.807–821 (2020)



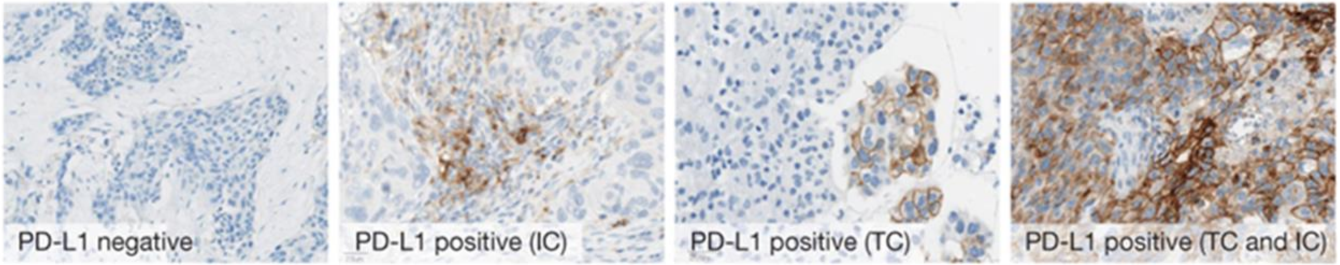
Nobelpriset i fysiologi eller medicin 2018 till James P. Allison och Tasuku Honjo

Två huvudmål i immunterapi – PD-1/PD-L1 samt CTLA-4



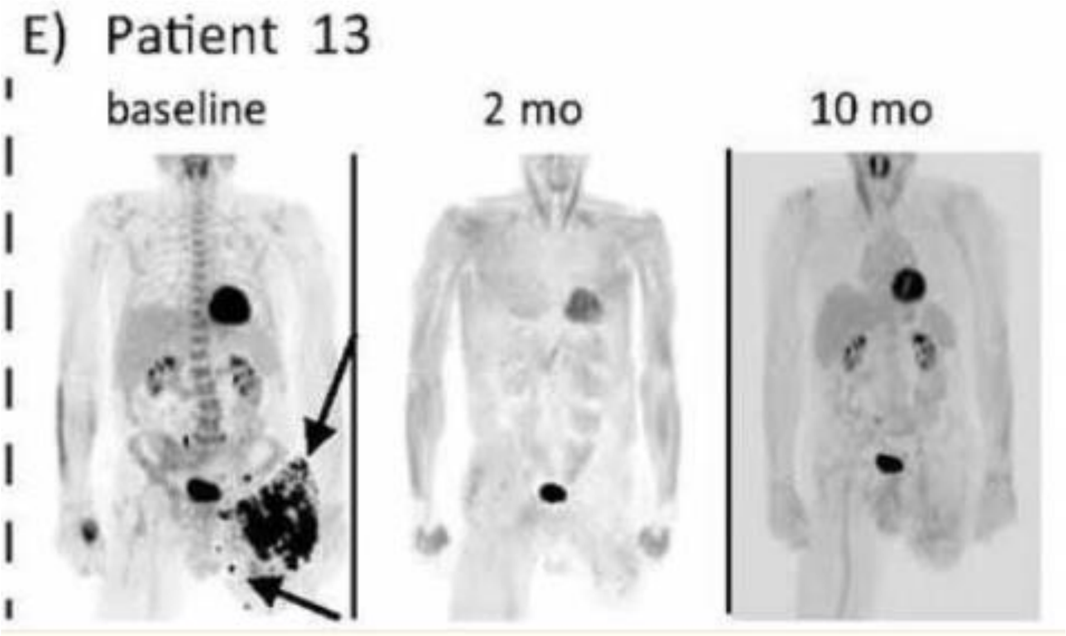
Wolchock J, et al. *J Clin Oncol* 2013;31(Issue 15_suppl); abstr 9012^

Analys av PD-L1 i tumören före behandling – biomarkör



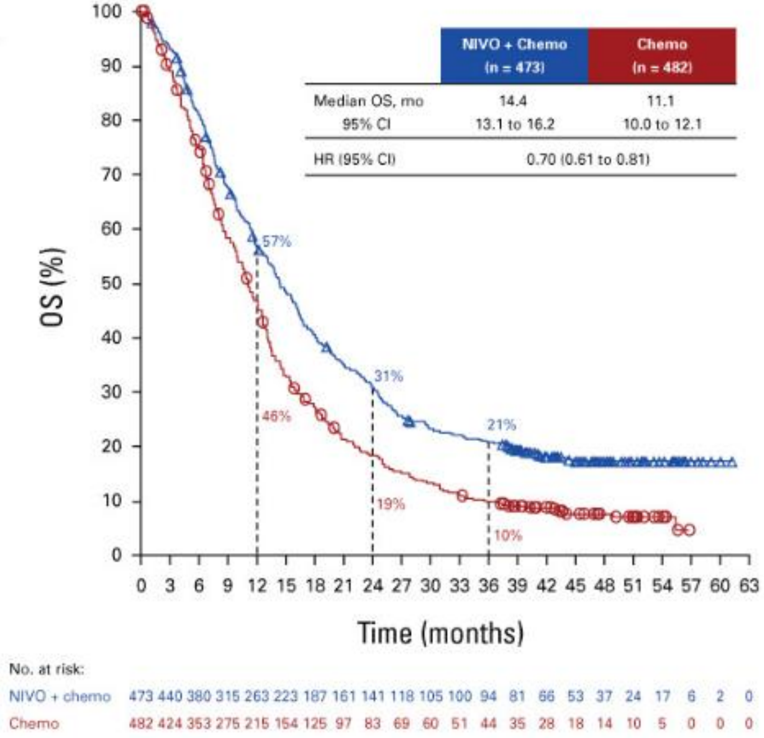
Nivolumab
Pembrolizumab
Atezolizumab
Durvalumab
Cemiplimab
Ipilimumab

Immunterapi hos patient med malignt melanom



Lövgren Oncoimmunology. 2020; 9(1): 1792058.

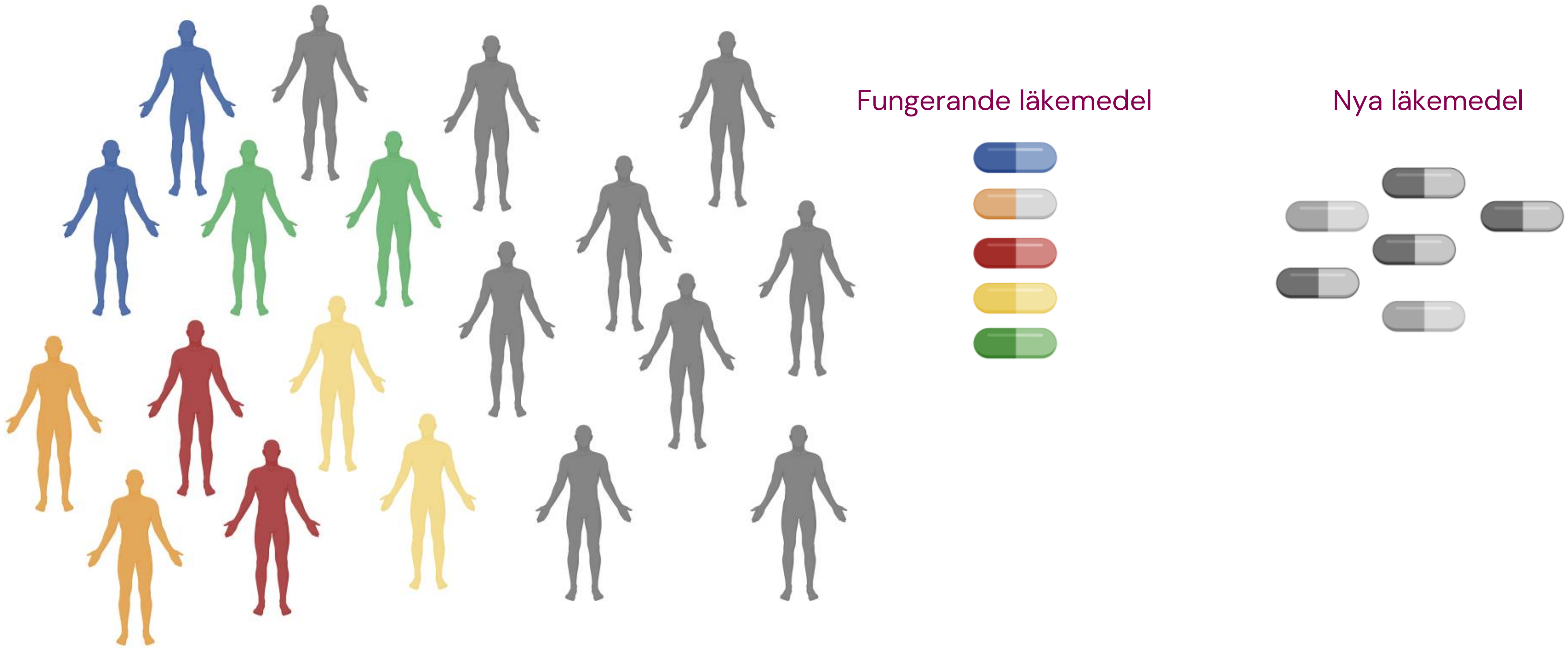
Första linjens nivolumab plus kemoterapi för avancerad cancer i magsäck, gastroesofagala övergången och esofagus (CheckMate 649)



Janjigian Journal Clinical Oncology Feb 21, 2024

Vart är vi på väg?

Fortsatt forskning – för identifiering av nya behandlingsmål inom precisionsmedicin



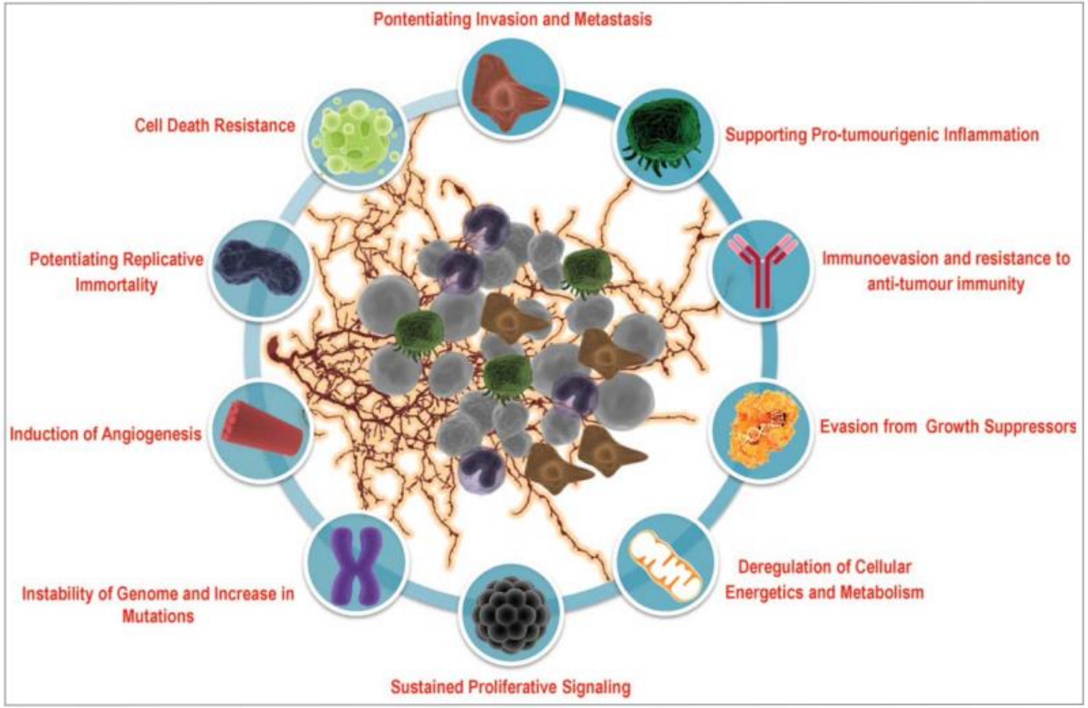
Tumöregenskaper – problem med motståndskraft (resistens) mot behandling

Undviker celldöd

Strålbehandling

Blodkärlsnybildning

Cytostatika



Immunterapi

Undviker immunförsvar

Undviker tillväxthämning

Målriktad behandling

Fortsatt tillväxt

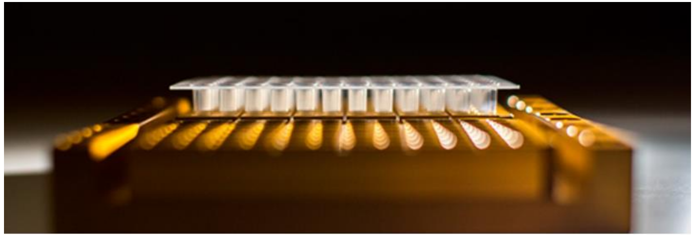
Maes et al. Molecular & Cellular Oncology, 2:1, e975089, 2015

Bredare genetisk testning- Genomic Medicine Sweden

gms

Genomic Medicine Sweden

560 gener Next Generation Sequencing panel



Umbrella Trials

Single Type of Cancer: Test multiple drug-biomarker combinations

- •BATTLE
- •I-SPY2
- •SWOG Lung MAP (S1400): adv SCCA
- •ALCHEMIST: early stage NSCLC
- •ALK Master Protocol: ALK+ NSCLC
- PLUTO

Basket Trials

Multiple Cancer Types: Test multiple drugs against single or multiple biomarkers

- •Imatinib Basket
- •BRAF+
- •NCI MATCH
- TAPUR
- DRUP
- MEGALIT
- Basket of Baskets (BoB)

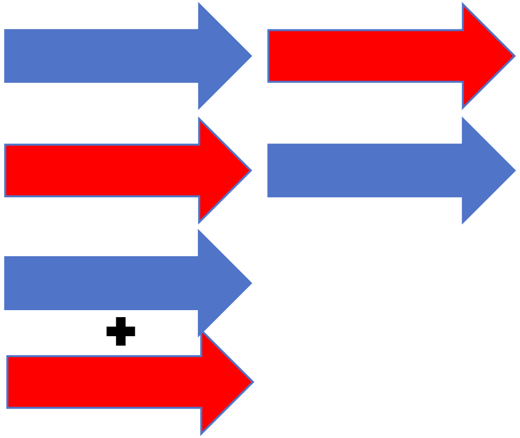
Viktiga Frågor Framåt

Kombinationer av immunterapi (IT) och andra terapier

IT → X

X → IT

X + IT

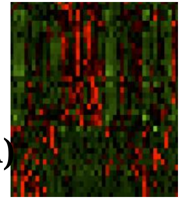


X: - cytostatika
- strålbehandling
- blodkärlshämning
- annan immunterapi
- målriktad terapi

Viktiga Frågor Framåt-
Bred kartläggning

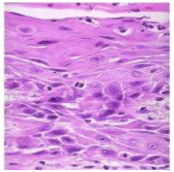
Tumör

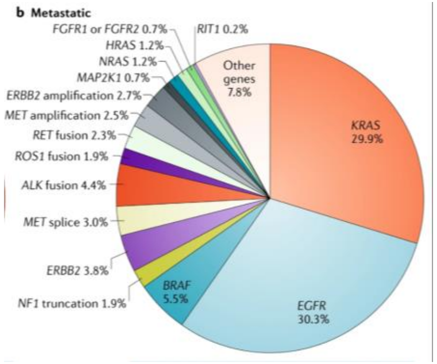
Genuttryck (RNA)



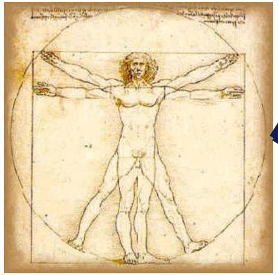
Tumörgenetisk Profilering (DNA: mutationer, kopie-tal, epigenetik)

Proteinuttryck/ modifieringar



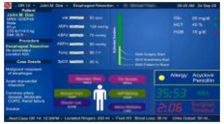


Precisions-cancer-medicin

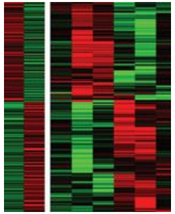


Patient

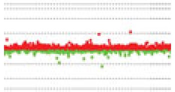
Kliniska data

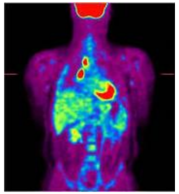


Blodbaserade markörer (ctDNA, CTCs, exosomer)



Genetisk profilering (SNPs, germ line)





Imaging

Tack för Er uppmärksamhet!


Karolinska Institutet

KAROLINSKA UNIVERSITY HOSPITAL

Karolinska Comprehensive Cancer Center