

Tendenser inden for onkologiske fase 1-forsøg

Kristoffer Staal Rohrberg, Camilla Qvortrup, Martin Højgaard & Iben Spanggaard

STATUSARTIKEL

Fase 1 Enheden,
Onkologisk Klinik,
Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2019;181:V05190301

Mere end 1.100 kræftlægemidler er p.t. under udvikling i USA [1], og antallet af nye lægemidler, der er under udvikling til behandling af kræft, stiger hvert år. Den biologiske forståelse for mekanismer, der driver kræft og interaktionen mellem kræft og immunsystemet, har ændret udviklingen af kræftlægemidler. Således har de onkologiske fase 1-forsøg, som til forskel fra mange andre fase 1-forsøg foretages med patienter, også ændret karakter. Fra at være studier af cytotoxiske farmaka, hvor den anbefalede dosis til fase 2-studierne var den højest tålte dosis, til nu at være studier af immunterapi eller targeteret behandling, hvor den maksimalt tålte dosis ofte ikke nås i fase 1-forsøget, og den anbefalede dosis til fase 2 er bestemt ud fra praktiske forhold og forskellige farmakodynamiske parametre. Således omfatter fase 1-forsøgene i stigende grad gentagne tumorbiopsier, blodprøver og til tider biopsier fra andre organer med henblik på at indsamle data til vurdering af farmakodynamik [2].

Traditionelt har udviklingen af antikræftlægemidler, inklusive targeterede behandlinger, været afgrænset til en specifik histologi (f.eks. brystkræft eller lungekræft). Da patienter med disse genetiske forandringer ofte kun udgør en lille population i den samlede histologiske gruppe, har det været nødvendigt med en anden tilgang til udvikling og afprøvning af lægemidler – også i de helt tidlige stadier af lægemiddelforprøvningen. Ofte kræves der også en specifik molekylær forandring for inklusion i både fase 1- og fase 2/3-studier. Der findes forskellige forsøgsdesign til undersøgelse af specifikke molekylære *targets*. Et af disse er det såkaldte *basket*-forsøg, som er et studie, hvor patienter med forskellige tumortyper, men alle med den samme mutation, inkluderes. Herved kan en større gruppe testes, og en evt. histologiafhængig effekt kan ligeledes afklares.

HOVEDBUDSKABER

- ▶ De fleste onkologiske fase 1-forsøg foretages nu inden for immunterapi eller målrettet behandling.
- ▶ Genomiske test er tiltagende vigtige til udvælgelse af patienter til tidlig afprøvning af onkologiske lægemidler.
- ▶ På de fleste større onkologiske centre i Danmark har man protokoller, hvor der tilbydes genanalyse til patienter, for hvem alle behandlingsmuligheder er opbrugt. Genanalyserne drøftes i et nationalt tumorpanel med henblik på allokering af patienter til relevante forsøg.

MÅLRETTET BEHANDLING

Der er i de senere år sket en ændring i tilgangen til onkologisk behandling fra en *one size fits all*-strategi til en personlig medicin-strategi. Ved personlig medicin forstås, at en behandling tilpasses den individuelle patient baseret på en lang række faktorer såsom specifikke genetiske faktorer og farmakokinetiske og fænotypiske risikoprofiler – herunder forventet restlevetid på baggrund af komorbiditet/skrøbelighed. I denne artikel vil vi fokusere på behandling rettet mod specifikke genetiske forandringer. Målrettet behandling anvendes allerede som standardbehandling ved flere kræfttyper:

F.eks. gives der human epidermal vækstfaktorreceptor (HER)-2-rettet behandling til patienter med brystkræft og gastroøsofageal kræft, hvis tumoren har HER-2-amplifikation, bestemte tyrosinkinaseinhibitorer (TKI) anvendes ved fund af epidermal vækstfaktorreceptor-mutationer eller *ALK*- og *ROS 1*-translokationer i ikkesmåcellet lungekræft (NSCLC) og *BRAF/MEK*-inhibitorer til patienter med *BRAFV600E*-muteret malignt melanom.

En udfordring ved målrettet behandling er, at den samme genetiske ændring ikke nødvendigvis er ensbetydende med samme effekt af den targeterede behandling på tværs af tumortyper. En sådanne histologiafhængig effekt ses ved behandling med *BRAF*-inhibitor ved *BRAFV600E*-mutationen. Denne mutation ses hyppigt ved malignt melanom, hvor der er meget høje responsrater ved enkeltstof-*BRAF*-hæmning, hvorimod dette ikke er tilfældet hos patienter med kolorektalkræft med *BRAFV600E*-mutation. De nyeste data tyder på, at denne primære resistens i kolorektalkræft kan brydes ved hæmning flere steder i *MAPK-pathway'en* [3].

Et *basket*-forsøg kan som tidligere anført netop også afsløre en histologiafhængig effekt. Dette blev set i SUMMIT-studiet, hvor over 140 patienter med *ERBB2*-muteret kræft blev behandlet med neratinib, der blandt andet hæmmer *ERBB2*. Effekten af den målrettede behandling var afhængig af både tumortype og mutationstype [4].

Omvendt er der set overbevisende effekt af larotrectinib og entrectinib hos patienter, der havde kræft med *NTRK*-fusion, hvor langvarigt og markant respons på larotrectinib blev fundet, uafhængigt af tumortype i et fase 1/2-studie, hvor man også har inkluderet patienter i Danmark [5]. På baggrund af disse resultater er larotrectinib godkendt i USA som behandling til kræft med *NTRK*-fusion, uafhængigt af tumortype.

Da det som beskrevet ofte drejer sig om sjældne mutationer – *NTRK*-fusion ses i under 1% af de mest almindelige og i op til 90% af de sjældnere kræfttyper [6] – er det tiltagende vigtigt med nationalt samarbejde for at identificere de rette patienter. På flere store kræftcentre i Danmark tilbydes patienter, for hvem der ikke er yderligere behandlingsmuligheder, inklusion i genomiske projekter, hvor en genomisk profilering af tumoren danner grundlag for en målrettet behandling og allokering af patienter til aktive protokoller. Resultaterne fra de genomiske analyser diskuteres i et nationalt tumorpanel med deltagelse af onkologer, patologer, molekylærbiologer og kliniske genetikere.

Derudover arbejdes der på et nationalt fase 2-studie for at beskrive effekten af kommercielt tilgængelige, målrettede antitumorlægemidler til patienter, hvis kræft har en relevant genetisk forandring, men uden for den godkendte indikation.

I forskningen fokuserer man desuden på forståelsen af resistensudvikling imod lægemidler samt udvikling af lægemidler, der bryder denne. Ved at foretage en rebiopsi af tumoren, når der opstår resistens, har man mulighed for at identificere erhvervede genetiske forandringer, der driver resistensen. Et godt eksempel herpå er førnævnte *NTRK*-inhibitorer, hvor der allerede nu er fase 1-studier med nyere *NTRK*-inhibitorer designet til at afhjælpe resistensmutationer [7].

På trods af fremskridtene inden for målrettet behandling og genomisk profilering er der fortsat udfordringer. Det er således kun ca. 20% af de patienter, der får foretaget genomisk tumorprofilering, som allokeres til målrettet behandling på baggrund af denne profil [8]. Det skyldes bl.a., at der fortsat ikke er udviklet målrettede behandlinger til nogle af de hyppigste mutationer (f.eks. *TP53* og *RAS*). Herudover vil der i løbet af sygdoms- og behandlingsforløbet blive udviklet nye mutationer, som kan medføre resistens. Sidstnævnte kunne imødegås, ved at den genomiske profilering blev udført både tidligt i sygdomsforløbet og ved behandlingssvigt.

En yderligere udfordring ved behandling baseret på de genetiske forandringer fra en biopsi er, at der ses betydelig heterogenitet både inden for selve primærtumoren og fra primærtumoren til metastaser. Her kan genetisk profilering af cirkulerende tumor-DNA have en lovende rolle i den fremtidige fase 1-tilgang.

IMMUNTERAPI I FASE 1-FORSØG

Checkpointinhibitorer (CPI), der modulerer signaleringen i programmet celledød-protein (PD)-ligand (L)1/PD-1 og cytotoxisk T-celleassocieret antigen 4, kan inducere et cytotoxisk T-cellerespons mod tumorceller. CPI har siden 2010 vundet indpas som standardbehandling hos bl.a. patienter med malignt melanom [9] og lungekræft [10]. Effekten af immunterapi er bl.a.



Fase 1-forsøg kræver hyppige undersøgelser, herunder hyppige blodprøver til bl.a. farmakokinetik. I Fase 1 Enheden har man et patientnært laboratorium og fast bioanalytikerstab til håndtering af specialblodprøver.

betinget af immunsystemets evne til at opfatte kræftceller som fremmed væv og evne til at undgå udtrætning af et etableret immunrespons.

Forudsigelse af immunogenicitet

Effekten af CPI ved bl.a. lungekræft er afhængig af immunogeniciteten i tumoren bedømt ved f.eks. ekspresionen af PD-L1 i tumoren eller tumormutationsbyrden (TMB) [11], udtrykt som tumorspecifikke mutationer pr. megabasepar. Tumorspecifikke antigener kan opstå hyppigere i tumorer med høj TMB, og disse neoepitoper kan afstedkomme et potent immunrespons. Tumorer med lav immunogenicitet og/eller få tumorspecifikke mutationer har mindre sandsynlighed for at udløse et immunmedieret cytotoxisk respons. Således er behandling med nivolumab og ipilimumab til NSCLC med høj TMB allerede godkendt af FDA, og ligeledes har FDA godkendt pembrolizumab til mikrosatellit-instabile (MSI-H) og *mismatch repair deficient* (dMMR) tumorer uanset histologi [12], da MSI-H/dMMR-tumorer netop har et højt antal tumorspecifikke mutationer. P.t. afprøves immunterapi i et *basket*-forsøg hos patienter, der har tumorer med høj TMB.

Forudsigelse af neoepitopers affinitet til T-celle-receptoren kan på baggrund af den genomiske profil vurderes *in silico* og bidrage med yderligere data om immunogenicitet og i nogle tilfælde forudsige effekt af CPI-behandling, selv i tumorer, hvor standard-assays (PD-L1-ekspresion, TMB) ikke ville tilsige en sådan effekt [13].

Modulering af flere akser og vedligehold af immunrespons

Solide tumorer mikromiljø kan have immunsuppressiv indflydelse på primært T-cellers proliferation og aktivering ved bl.a. cytokinsekretion, negativ metabolisk påvirkning af T-cellefunktionen og signalering via overfladeantigener. Omgåelse af T-celledepletering ved

TABEL 1 / De vigtigste klasser af lægemidler i onkologiske fase 1-forsøg.

Klasse	Virkning
Mårettet behandling	Er ofte tyrosinkinaseinhibitorer målrettet særlige onkogener med aktiverende genetiske forandringer - kan være tumoragnostisk eller tumorspecifik, men målrettet særlige <i>targets</i> eller <i>pathways</i>
Immuncheckpointinhibitorer	Har vundet indpas som standardbehandling til flere sygdomme Nye immuncheckpoints undersøges
T-celle-bispecifikke antistoffer	Binder og aktiverer T-celler typisk ved binding til CD3 og et antigen på tumor
Antistof-lægemiddelkonjugater	Er et cytotoxisk lægemiddel konjugeret til antistoffer med affinitet for tumorspecifikt antigen
Kræftvacciner	Er kræftspecifikke immunaktiverende vacciner ^a

a) Beskrevet i [25].

rekruttering af T-celler til tumor og samtidig stimulering af T-celleaktiviteten afprøves p.t. i flere protokoller, f.eks. i kombinationen af PD-L1-antistof og det bispecifikke antistof RO7122290. Antistoffet er designet til at aktivere immunsystemet, efter at det har bundet sig til fibroblastaktiveringsprotein, som primært er udtrykt på kræftassocierede fibroblaster [14]. *Lymphocyte activation gene 3* (LAG-3)-protein er et overflademolekyle på T-celler, *natural killer* (NK)-celler, B-celler og dendritceller, og er en negativ regulator af T-celleaktivitet [15]. Blokade af LAG-3-protein i kombination med PD-1-blokade har vist antitumoraktivitet og afprøves i solide tumorer.

Indoleamin 2,3 dioxxygenase 1 (IDO1), der er et enzym i tryptofanmetabolismen overudtrykt i kræftceller, nedregulerer immunrespons. IDO1-inhibitorer som monoterapi har ikke vist objektive respons, men det afprøves fortsat i kombination med anti-PD-1-/anti-PD-L1-antistoffer [16].

T-cell immunoglobulin and mucin domain 3 (TIM-3) er udtrykt på T-celler, makrofager, dendrit- og NK-celler, der korrelerer med suppression af T-cellerespons og T-celledysfunktion i kroniske infektioner [17]. Et bispecifikt antistof mod TIM-3 og PD-1 afprøves i fase 1-studier til solide tumorer ligesom en lang række andre kostimulatoriske eller inhibitoriske receptorer targeteres i kombination med konventionel immunterapi i andre tidlige studier.

Øget immunogenicitet ved tillæg af konventionel behandling

Tillæg af anden, ofte konventionel, cytotoxisk behandling kan øge antigenpræsentationen, inducere frisættelse af kostimulatoriske cytokiner og ændre mikrotemiljøet i ellers immunologisk set »kolde tumorer« og dermed øge sandsynligheden for cytotoxisk respons ved CPI-behandling [18].

Poly-ADP-ribosepolymerase (PARP)-inhibitorer har cytotoxisk effekt i kræft med defekt DNA-reparation, hvilket ses ved f.eks. somatiske mutationer eller *germ*

line-mutationer i *BRCA*, *PTEN* eller *ATM* pga. øget DNA-skade. DNA-skaden kan medføre en synergistisk effekt af anti-PD-L1-antistoffer, dels pga. øget inflammation, dels pga. opregulering af PD-L1-ekspression på tumorceller [19]. Kombinationen af anti-PD-L1-antistof og PARP-inhibitor afprøves i solide tumorer både med og uden defekter i DNA-reparation.

T-celle-bispecifikke antistoffer

T-celle-bispecifikke antistoffer har 2-3 variable regioner, der binder til dels et antigen på tumoren og dels et antigen på T-cellerne, typisk den kostimulerende receptor CD3. Målet med denne klasse af lægemidler er typisk at binde til antigen på tumorceller og rekruttere og aktivere cytotoxiske T-celler med henblik på celledrab. To lægemidler bestående af T-celle-bispecifikke antistoffer er godkendt af FDA til behandling af kræft, blinatumomab og catumaxomab.

Blinatumomab er et bispecifikt antistof, der er godkendt til behandling af B-celle-*precursor*-akut lymfoblastisk leukæmi (ALL). Det binder dels til CD19 på ALL-blastceller dels CD3. Således rekrutteres og aktiveres cytotoxiske T-celler og hjælper-T-celler til CD19-specifikt celledrab [20].

Catumaxomab har en lignende virkningsmekanisme, men binder i stedet for CD19 til epitelialt celleadhæsionsmolekyle (EpCAM), som findes i varierende grad på en lang række adenocarcinomer, og til CD3 på T-celler. I fase 1-studiet af catumaxomab som intravenøs behandling var der betydende leverpåvirkning [21], hvilket formodes at være en såkaldt *on-target off-tumour*-effekt, hvilket vil sige, at bivirkningen er fremkaldt af binding af catumaxomab til EpCAM (*target*), men på ikkemaligne celler.

Bivirkninger af T-celle-bispecifikke antistoffer er primært drevet af cytokinfrigivelse og *on-target off-tumour*-effekt af antistoffer. Bivirkninger i forbindelse med cytokinfrigivelse (CRS) kan være relativt svære og omfatter bl.a. hypotension, hypoksi, feber, kulderystelser og ændret sensorium. CRS er håndterbart, hvis personalet har erfaring med behandling af det. *On-target off-tumour*-bivirkninger kan være dosislimiterende og standse udviklingen af lægemidlet, såfremt man ikke kan opnå en dosis, der er høj nok til at opnå den ønskede antitumor effekt.

Flere T-celle-bispecifikke antistoffer er under udvikling bl.a. målrettet karcinoembryonalt antigen, som findes i flere kræftformer, herunder kolorektalkræft [22]. P.t. pågår der afprøvning i kombination med kendt immunterapi målrettet PD-L1.

ANTISTOF-LÆGEMIDDELKONJUGATER

Antistof-lægemiddelkonjugater (ADC'er) er en unik klasse af antikræftlægemidler, hvor et kemoterapeutisk middel kobles til et antistof, der specifikt er målrettet

en bestemt tumormarkør og dermed designet til selektivt at levere kemoterapeutiske midler direkte til tumorer. Det aktive stof frigives til tumorcellerne efter binding, og derved er målet ligeledes at begrænse påvirkningen af normalvæv. Der findes kun få godkendte ADC'er på markedet, og til behandling af solide tumorer er kun ado-trastuzumab emtansin godkendt til HER-2-positiv brystkræft.

ADC'er består af tre hovedkomponenter: et monoklonalt antistof, der er målrettet et specifikt antigen – ideelt et, der kun findes på tumorceller og dermed sikrer en selektiv targetering, et cytotoxisk middel (*payload*) og en kemisk linker, som forbinder antistofet og *payload* [23]. Det er afgørende, at linkeren er stabil for at forhindre for tidlig frigivelse af den cytotoxiske *payload* i cirkulationen og sikre en maksimal koncentration af lægemidlet i tumurvæv og minimal toksicitet i påvirkningen af normalvæv.

Selvom der på nuværende tidspunkt kun eksisterer enkelte godkendte ADC'er på markedet, er der adskillige både anden- og tredjegerations-ADC'er i klinisk afprøvning i fase 1- og 2-forsøg til behandling af såvel solide tumorer som hæmatologiske lidelser [24] (**Tabel 1**).

KONKLUSION

Udviklingen inden for tidlige kliniske onkologiske forsøg går fra at være studier med forskellige former for cytotoxisk behandling til at være målrettede behandlinger, hvor patienter udvælges på baggrund af molekylærbiologiske analyser, og studier af immunaktiverende behandling. Studiedesign og patientselektion bliver tiltagende komplekst, men det forventes, at chancerne for effekt for den enkelte patient allerede ved de tidlige kliniske forsøg øges. Fremtiden vil formentlig bringe adskillige nye og mere præcise målrettede behandlinger samt bedre forståelsen for mekanismer i resistensudvikling. Desuden forventes det, at en bredere forståelse for mekanismerne bag effekten af immunterapi samt nye målrettede former for immunterapi kan føre til, at flere patienter på længere sigt vil kunne have gavn af immunterapi.

KORRESPONDANCE: Kristoffer Staal Rohrberg.
E-mail: kristoffer.staal.rohrberg@regionh.dk

ANTAGET: 10. september 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 14. oktober 2019

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Ulrik Lassen, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet, takkes for råd, vejledning og støtte. Desuden har Ulrik Lassen gennem mange år været drivkraften bag Fase 1 enheden på Rigshospitalet.

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Kristoffer Staal Rohrberg, Camilla Qvortrup, Martin Højgaard & Iben Spanggaard:

Trends in oncological phase I trials

Ugeskr Læger 2019;181:V05190301

This review summarises the current knowledge of anticancer therapy. More than 1,100 cancer drugs are currently under development in the United States. The increasing biological insight and platforms for high throughput screening of drugs have changed the developmental landscape of anticancer therapies from classical cytotoxic agents to targeted agents and immunotherapy. There is an increasing number of targeted agents, which are only efficacious in tumours harbouring specific genomic alterations in early clinical development. Furthermore, the landscape of immunotherapy broadens, and personalised immunotherapy is in development. The integration of genomic testing into early clinical oncology trials is increasing.

LITTERATUR

1. PhRMA. 2018 medicines in development for cancer. <http://phrma-docs.phrma.org/files/dmfile/2018-Cancer-Drug-List.pdf> (12. maj 2019).
2. Massard C, Azaro A, Soria J-C et al. First-in-human study of LY3039478, an oral Notch signaling inhibitor in advanced or metastatic cancer. *Ann Oncol* 2018;29:1911-7.
3. van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A et al. Binimetinib, encorafenib, and cetuximab triplet therapy for patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: safety lead-in results from the phase III BEACON Colorectal Cancer Study. *J Clin Oncol* 2019;37:1460-9.
4. Hyman DM, Piha-Paul SA, Won H et al. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. *Nature* 2018;554:189-94.
5. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-9.
6. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:731-47.
7. Phase I and expanded access experience of LOXO-195 (BAY 2731954), a selective next-generation TRK inhibitor (TRKi). <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/6812/presentation/9845> (12. maj 2019).
8. Tuxen IV, Rohrberg KS, Oestrup O et al. Copenhagen prospective personalized oncology (CoPPO)-clinical utility of using molecular profiling to select patients to phase I trials. *Clin Cancer Res* 2019;25:1239-47.
9. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23, err. 2010;363:1290.
10. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *The New Engl J Med* 2016;375:1823-33.
11. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *New Engl J Med* 2018;378:2093-104.
12. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P et al. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. *Clin Cancer Res* 2019;25:3753-8.
13. Nathanson T, Ahuja A, Rubinsteyn A et al. Somatic mutations and neoepitope homology in melanomas treated with CTLA-4 blockade. *Cancer Immunol Res* 2017;5:84-91.
14. Hamson EJ, Keane FM, Tholen S et al. Understanding fibroblast activation protein (FAP): substrates, activities, expression and targeting for cancer therapy. *Proteomics Clin Appl* 2014;8:454-63.
15. Goldberg MV, Drake CG. LAG-3 in cancer immunotherapy. *Curr Top Microbiol Immunol* 2011;344:269-78.
16. Komiya T, Huang CH. Updates in the clinical development of epacadostat and other indoleamine 2,3-dioxygenase 1 inhibitors (IDO1) for human cancers. *Front Oncol* 2018;8:423.
17. Das M, Zhu C, Kuchroo VK. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity. *Immunol Rev* 2017;276:97-111.
18. Ko EC, Formenti SC. Radiotherapy and checkpoint inhibitors: a winning new combination? *Ther Adv Med Oncol* 2018;10:1758835918768240.
19. Stewart RA, Pillie PG, Yap TA. Development of PARP and immune-checkpoint inhibitor combinations. *Cancer Res* 2018;78:6717-25.
20. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *New Engl J Med* 2017;376:836-47.
21. Mau-Sørensen M, Dittrich C, Dienstmann R et al. A phase I trial of intravenous catumaxomab: a bispecific monoclonal antibody targeting EpCAM and the T cell coreceptor CD3. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;75:1065-73.
22. Bacac M, Fauti T, Sam J et al. A novel carcinoembryonic antigen T-cell bispecific antibody (CEA TCB) for the treatment of solid tumors. *Clin Cancer Res* 2016;22:3286-97.
23. Khera E, Thurber GM. Pharmacokinetic and immunological considerations for expanding the therapeutic window of next-generation antibody-drug conjugates. *BioDrugs* 2018;32:465-80.
24. Beck A, Goetsch L, Dumontet C et al. Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates. *Nat Rev Drug Discov* 2017;16:315-37.
25. Holmström MO, Grauslund JH, Dahlager-Jørgensen NG et al. Terapeutisk cancertvaccination mod hæmatologisk cancer. *Ugeskr Læger* 2019;181:V04190233.