



Banebrytende basalforskning

LEDER

ÅSLAUG HELLAND

E-post: ahelland@medisin.uio.no

Åslaug Helland er forsker og overlege ved Avdeling for kreftbehandling ved Oslo universitetssykehus og professor II ved Institutt for klinisk medisin ved Universitetet i Oslo. Hun leder lungkreftforskningen ved Avdeling for kreftbehandling og forskningsgruppen *Translational studies on solid tumours* ved Institutt for kreftforskning på Radiumhospitalet.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir at hun sitter i evalueringskomiteen til forskningsmidler i Helse Vest. Hun har mottatt foredragshonorar fra Roche, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, MSD, Pierre Fabre og Lilly.

Nobelprisen i medisin 2018: Kontrollpunkthemmere gir håp til kreftpasienter.

Årets nobelpris i fysiologi eller medisin gikk til James P. Allison og Tasuku Honjo, to forskere som hver for seg har bidratt til å identifisere hvordan kontrollpunkthemmere kan reaktivere immunforsvaret slik at det kan angripe kreftceller. Et immunologisk kontrollpunkt er et protein eller en signalvei som bidrar til immunologisk selvtoleranse for å hindre at immunforsvaret angriper kroppens egne celler. Kreftceller kan unngå immunforsvaret ved å stimulere slike kontrollpunkter.

Allison begynte å arbeide med kontrollpunkthemmere på Berkeley-universitetet i California på 1990-tallet. Han studerte kontrollpunkthemmeren CTLA-4, som hemmer T-cellefunksjonen. I musemodeller viste forskningsgruppen hans at en hemming av CTLA-4 kurerte mus for kreft (1). I 2010 ble den første kliniske studien med CTLA-4-hemmeren ipilimumab publisert, og den viste svært gode resultater hos pasienter med metastaserende malignt melanom (2).

Honjo identifiserte i 1992 PD1, et annet protein uttrykt på T-cellene. Gjennom eksperimenter på universitetet i Kyoto viste forskergruppen hans at PD1 også var en hemmer av T-cellefunksjon, og i dyremodeller viste den at PD1-hemming hadde effekt mot kreft. Kliniske studier bekreftet effekten for pasienter med metastaserende kreft (3, 4). Etter dette har det vært gjennomført kliniske studier i så å si alle kreftformer, og en rekke legemiddelfirmaer har hver sin portefølje med kontrollpunkthemmere.

De fleste kreftpasienter har dessverre ikke effekt av kontrollpunkthemmere. Men det finnes pasienter som har hatt god og langvarig effekt, og dette er typisk pasienter som tidligere hadde svært dårlig prognose. Inntil kontrollpunkthemmerne kom, var metastaserende malignt melanom en sykdom uten noen effektive behandlingsformer. Cellegiften som ble brukt, hadde en responsrate på cirka 10 %. Den neste diagnosegruppen med gode resultater var pasienter med lungkreft. Lungkreft er også en sykdom som gir dårlig prognose. De første kliniske studiene i disse to diagnosegruppene viste at noen pasienter hadde frapperende effekt av behandlingen, og i noen tilfeller også langvarig. Enkelte av pasientene

som ble inkludert i de første studiene like etter årtusenskiftet, er fremdeles i live.

Hva kjennetegner malignt melanom og lungekreft, bortsett fra dårlig prognose? Jo, man vet at de er blant de kreftformene med aller høyest antall somatiske mutasjoner – de har høy såkalt mutasjonsbyrde i tumor. Utviklingen av begge sykdommene er assosiert med faktorer som kan påføre cellene mutasjoner, henholdsvis sollys og tobakksrøyk. Disse somatiske mutasjonene skal gjenkjennes av immunforsvaret som fremmede, og celler med slike mutasjoner skal normalt elimineres. Allison og Honjo viste at kreftcellene ved å stimulere immunforsvarets kontrollpunkter unngår å bli oppdaget. Videre viste de at immunforsvaret kunne reaktiveres gjennom å hemme disse kontrollpunktene. På den måten kunne man indusere tumor-responser i pasienter.

Kontrollpunkthemmere er nå en integrert del av behandlingsregimet ved flere kreftdiagnoser, og mange pasienter har erfart god effekt av slik behandling. I Norge har introduksjonen av medikamentene ført til diskusjoner, både om prediktive biomarkører og om kostnader. Per i dag har vi ingen gode prediktive biomarkører som kan forutsi hvilke pasienter som vil ha effekt av behandlingen. Kontrollpunkthemmere har også vært kostbare, og god effekt og langvarig bruk i store pasientgrupper har medført ekstrakostnader for helseforetakene. Samtidig har behandlingen ført til at noen pasienter kan leve videre i flere år med god livskvalitet – pasienter som tidligere kun hadde palliativ behandling som alternativ.

Det er som sagt dessverre ikke alle som har nytte av de nye behandlingsprinsippene, og forskningsaktiviteten går i dag ut på å øke andelen pasienter som har effekt av behandlingen. Man forsøker å identifisere prediktive biomarkører, slik at medikamentene kan brukes på de pasientene hvor sannsynligheten for effekt er størst (5). Det pågår også flere studier der man flytter bruk av kontrollpunkthemmere fremover i behandlingsrekken, med mål om at flere pasienter skal kunne bli kvitt sin kreftsykdom for godt.

Det er liten tvil om at årets nobelpris i medisin har hatt positive følger for mange pasienter. I årene som kommer vil vi bygge videre på den kunnskapen Allison og Honjo har frembrakt, slik at enda flere pasienter kan få en effektiv behandling.

LITTERATUR:

1. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 1996; 271: 1734 - 6. [PubMed][CrossRef]
2. 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. [PubMed][CrossRef]
3. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 1992; 11: 3887 - 95. [PubMed][CrossRef]
4. Lesokhin AM, Callahan MK, Postow MA et al. On being less tolerant: enhanced cancer immunosurveillance enabled by targeting checkpoints and agonists of T cell activation. *Sci Transl Med* 2015; 7: 280sr1. [PubMed][CrossRef]
5. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* 2018; 359: 1350 - 5. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 10. desember 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.18.0802

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no