



Alternative biomarkører til immunterapi

DEBATT

TURID HELLEVIK

E-post: turid.hellevik@unn.no

Turid Hellevik er dr.scient., stråle fysiker og seniorforsker innen translasjonell stråle onkologi ved Kreftavdelingen ved Universitetssykehuset Nord-Norge.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt forskningsmidler fra Kreftforeningen for 2018. En av arbeidspakkene i det bevilgede forskningsprosjektet omhandler utvikling og utprøving av sporstoffer basert på immuno-PET-konseptet.

IÑIGO MARTINEZ-ZUBIAURRE

Iñigo Martinez-Zubiaurre er professor i cellebiologi og driver eksperimentell forskning innen translasjonell stråle onkologi. Han er leder for forskningsgruppen Molekylær inflammasjon ved Institutt for klinisk medisin ved Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt forskningsmidler fra Kreftforeningen for 2018. En av arbeidspakkene i det bevilgede forskningsprosjektet omhandler utvikling og utprøving av sporstoffer basert på immuno-PET-konseptet.

Etableringen av immunterapi ved metastatisk kreftsykdom har avdekket et presserende behov for prediktive biomarkører. Her presenteres molekylær avbildning som unik kandidat for utvikling av robuste biomarkører til immunterapi ved kreft.

Immunterapi i form av kontrollpunkt hemmere har gitt nytt håp om flere leveår til kreftpasienter med spredning, og har på mange måter revolusjonert kreftbehandlingen (1). Men på tross av stor og økende klinisk suksess for kreftrelatert immunterapi er det fremdeles en realitet at kun en liten del av kreftpasientene responderer positivt på denne behandlingsformen. I tillegg til ønsket om å øke responsraten er det to viktige utfordringer som umiddelbart melder seg ved etableringen av immunterapi i klinikkene. For det første er immunterapi kostnadskrevende, og for det andre kan behandlingen utløse til dels alvorlige bivirkninger. Disse utfordringene har definert et behov om gode biomarkører, slik at pasienter som kan ha nytte av behandlingen, kan selekteres ut før behandlingsstart (2). Vi belyser her konseptet «molekylær PET-avbildning» som verktøy til å svare på noen av de kliniske utfordringene forbundet med immunterapi mot kreft.

PET-avbildning versus nålebiopsi

Dagens praksis med pasientseleksjon basert på nålebiopsier av tumorvev har sine klare begrensninger. Begrensningene er først og fremst knyttet til det faktum at en ørliten nålebiopsi vanskelig kan være representativ for svulsten som helhet, da

cellekomposisjonen i svulster generelt er lite homogen (3). I tillegg kommer usikkerhet knyttet til manuell skåring og terskelverdi for proteinnivåer. En nålebiopsi er videre en invasiv prosedyre, typisk utført før behandlingsstart, og er ikke egnet til responsevalueringer.

Både fremgangsmåte og informasjonsmengde fra PET-avbildning står i sterk kontrast til det man oppnår gjennom en nålebiopsi

Avbildning med positronemisjonstomografi (PET) har nylig blitt etablert ved landets helseforetak, og utgjør nå et viktig diagnostisk verktøy for vurdering av sykdomsutbredelse hos kreftpasienter (4). Visualiseringen av kreftsvulster starter med at et nøye utvalgt biologisk molekyl merkes med en radioaktiv isotop, og dette sporstoffet vil – etter injeksjon og opptak i menneskekroppen – lyse opp på bildene som fremkommer gjennom PET-skanningen. Det kroppslige opptaket av en radioaktiv forbindelse gjenspeiler naturlig eller sykdomsrelatert distribusjon av spesifikke molekyler. Fordelene med PET-avbildning er mange: Man oppnår visuell og kvantitativ informasjon på den molekylære distribusjonen – ikke bare fra hele tumorvevet, men fra store deler av kroppen – og fanger dermed opp eksistensen av både primærtumorer og eventuelle metastaser. At prosedyren er ikke-invasiv og kan repeteres, gjør at man også kan detektere dynamiske forandringer gjennom opptak og distribusjon av biologiske markører. Både fremgangsmåte og informasjonsmengde fra PET-avbildning står således i sterk kontrast til det man oppnår gjennom en nålebiopsi.

Pseudoprogresjon av tumor

Immunterapi har også utløst et behov for nye verktøy som kan dokumentere behandlingsrespons. En av årsakene til dette er at immunterapi kan utløse en (forbigående) økning i svulstens størrelse gjennom rekruttering av ulike immunologiske celler. Denne pseudoprogresjonen er ofte en positiv indikator på behandlingsrespons, men er vanskelig å skille fra reell sykdomsprogresjon på grunnlag av standard bildemodaliteter som CT, MR og druesukker-basert PET (5). Disse kliniske realitetene har trigget hektisk internasjonal forskningsaktivitet for å bøte på problemene knyttet til kreft-immunterapi. En stor del av forskningen innen fagfeltet molekylær avbildning har derfor som mål å skille faste svulsters innhold av tumorceller fra innholdet av immunologiske celler.

Utvikling av nye sporstoffer

Spesifikk avbildning gjennom bruk av såkalt immuno-PET-teknologi er et relativt nytt konsept, og omfatter visualisering gjennom opptak av antistoff-baserte sporstoffer (6). Immuno-PET-avbildning innebærer muligheten for kvantitativ evaluering av spesifikke mål-molekylers proteinnivå. I sammenheng med immunterapi kan avbildning av tumorens immunstatus ha større relevans enn avbildning av tumorceller og tumormassen, typisk fremkommet gjennom PET-skanning etter uspesifikt opptak av druesukker. Relevante avbildningsmål i sammenheng med immunterapi inkluderer subtyper av immunologiske T-celler (som CD8+ og T-regs) samt velkjente cellereseptorer for kontrollpunktshemmere, nemlig PD-1, PD-L1 eller CTLA-4 (7).

Gjennom opptak av antistoffbaserte sporstoffer og tilhørende immuno-PET-avbildning kan man derfor potensielt visualisere – raskt, kvantitativt og uten forutgående faste – den immunologiske statusen i humane svulster. Med tanke på immunterapi som en fjerde behandlingsmodalitet for kreft skulle det fremkomme at immuno-PET-teknologien utgjør et meget lovende og komplementerende verktøy for pasientsелеksjon og responsevalueringer. Dette skulle være gode nyheter for kreftpasienter og generell sykehusdrift.

LITTERATUR:

1. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. *Science* 2013; 342: 1432-3. [PubMed][CrossRef]
2. Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2019; 19: 133-50. [PubMed][CrossRef]
3. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70. [PubMed][CrossRef]
4. Pantel AR, Mankoff DA. Molecular imaging to guide systemic cancer therapy: Illustrative examples of PET imaging cancer biomarkers. *Cancer Lett* 2017; 387: 25-31. [PubMed][CrossRef]
5. Carter BW, Bhosale PR, Yang WT. Immunotherapy and the role of imaging. *Cancer* 2018; 124: 2906-22. [PubMed][CrossRef]
6. Marciscano AE, Thorek DLJ. Role of noninvasive molecular imaging in determining response. *Adv Radiat Oncol* 2018; 3: 534-47. [PubMed][CrossRef]
7. Chatterjee S, Lesniak WG, Nimmagadda S. Noninvasive imaging of immune checkpoint ligand pd-l1 in tumors and metastases for guiding immunotherapy. *Mol Imaging* 2017; 16: 1536012117718459. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 7. oktober 2019. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0454

Mottatt 30.6.2019, første revisjon innsendt 23.8.2019, godkjent 10.9.2019.

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