Er stråle- og kjemoterapi effektiv immunterapi ved kreft?

Kreftbehandling – tilbake til framtida

Heilt sidan oldtidas Egypt har medisinske skrift omtala spontan regresjon av kreft som resultat av det vi i dag vil tolke som tilfeldig immunstimulering (1). Med nye immunmodulerande medikament kan vi no målrette behandling mot biologiske mekanismar vi tidlegare ikkje har nytta terapeutisk – eller har vi det? Etter mitt syn vil slike medikament finne sin plass i multimodal kreftbehandling, altså kombinert med stråle- og kjemoterapi. Dette vil utvide indikasjonsområda til å femne store onkologiske pasientgrupper.

Onkoimmunologiske mekanismar er komplekse. I ein solid svulst er tumorcellene leira inn i tumorstroma saman med mikrovaskulatur og immunceller. Sistnemnte er ei blanding av celletypar som undertrykker immunaktivitet retta mot tumor og cytotoksiske T-lymfocyttar som kan gå til åtak på tumorceller (2). Som regel dominerer immuncelleregisteret som vernar tumor. Cytotoksiske T-celler er hemma fordi dei uttrykker ein reseptor, det såkalla programmert celledød-1 (PD-1)-proteinet, som kveler cellenes signalaktivitet når ligand-proteinet PD-L1 bind til reseptoren. PD-L1 er til stades på overflata av tumorcellene og genererer såleis eit effektivt forsvar mot cytotoksisk T-celleaktivitet.

To godkjente terapeutiske antistoff, nivolumab og pembrolizumab, blokkerer PD-1-reseptoren og frigjer såleis cytotoksiske T-celler frå bindinga til PD-L1 (3). Prinsippet blir kalla immunologisk kontrollpostblokade (immune checkpoint blockade). Medikament som er målretta mot andre kontrollpostfaktorar er også godkjente eller komne langt i klinisk utprøving. I skrivande stund er godkjente immunmodulerande medikament (ipilimumab, nivolumab og pembrolizumab), som monoterapi eller i kombinasjon, i bruk ved avansert sjukdom frå immunogene svulstar, altså kreftsjukdom med inherent immunitet som til dømes malignt melanom og nyrecellekarsinom. Biverknader er først og fremst immunrelaterte og kan oppstå frå kva som helst organsystem. Klinisk røynsle har lært oss korleis biverknader skal handterast, og spesielt PD-1-hemmarane blir rekna som relativt lite toksiske og såleis trygge (4).

Kva så med kreftsjukdommane som ikkje er spesielt immunogene? Kan tumorretta immunaktivitet skapast slik at store pasientgrupper kan få glede av immunmodulerande behandling? Manipulasjon av cytotoksisk T-celleaktivitet er eit satsingsområde i mange høgteknologiske forskingsmiljø. Eitt døme er terapeutiske kreftvaksinar, som framleis har ei rad uløyste tekniske og kliniske utfordringar knytt til seg (5). Eit anna døme, adoptiv T-celleterapi, inneber at pasientens lymfocyttar etter isolasjon og ekspansjon ex vivo blir genetisk modifisert før reinfusjon (6). På grunn av mangel på tumorspesifisitet har konseptet vist betydeleg toksisitet. Den første studien ved metastatisk kolorektal kreft vart stansa etter at dei tre første pasientane utvikla livstruande kolitt (7). Nyleg viste norske forskarar, gjennom eksperimentelle modellar, at T-celler frå friske donorar kan modifiserast til å gje immunaktivitet mot ein annan persons tumorceller (8). Håpet er at slike allogene T-lymfocyttar ikkje vil gå til åtak på pasientens normalvev.

Teknologiar som manipulerer T-celleaktivitet ex vivo er altså ressurskrevjande. Finst det lettare måtar å skape tumorretta immunaktivitet? Kan aktuelle strategiar vere både kostnadseffektive (her ser eg bort frå den uhøyrd høge prisen på immunmodulerande medikament), godt tolerable og enkle å administrere i klinisk praksis?

Celledød som følgje av stråle- eller kjemoterapi frigjer tumorantigen som blir tatt opp av antigenpresenterande dendrittiske celler og ført fram for cytotoksiske T-celler. Fenomenet blir kalla immunogen celledød. Ein PD-1-hemmar vil kunne forsterke aktiveringa av T-celleklonane, som dernest vil gå til åtak på disseminerte tumormanifestasjonar. I kombinasjon med stråleterapi kan eit immunmodulerande medikament såleis føre til terapeutisk respons utanfor målvolumet for stråleterapien, såkalla abskopal (*ab scopus*, borte frå målet) effekt (9). Det er hevda at stråleterapi på denne måten er systemisk kreftbehandling (9).

Veletablerte og lite kostbare kjemoterapeutika kan også generere immunogen celledød. I ein studie for lokalavansert rektalkreft gav vi oksaliplatinbasert kjemoterapi før stråleterapi og kirurgi og observerte uventa godt langtidsresultat. Pasientar som fekk indusert sirkulerande immunstimulerande faktorar av oksaliplatin, syntest å oppnå vern mot utvikling av metastatisk sjukdom (10). Vi vil no studere om tillegg av PD-1-hemmar til oksaliplatinbasert kjemoterapi kan forlenge behandlingsrespons ved etablert metastatisk kolorektal kreft.

Stråle- og kjemoterapi er grunnpålane i onkologien. Vi har altså alltid gjort bruk av immunologiske mekanismar i behandling av våre pasientar, men utan å innsjå det. No har vi fått kunnskap og med det rasjonale for å prøve ut multimodal immunmodulerande behandling av i prinsippet all kreftsjukdom.

Anne Hansen Ree
a.h.ree@medisin.uio.no

Anne Hansen Ree (f. 1964) er professor i onkologi ved Universitetet i Oslo og overlege ved Onkologisk avdeling, Akershus universitetssykehus. Ho leier forskingsnettverket *Advanced ColoRectal Cancer – Individualization of Therapies*.
Forfattaren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgjev ingen interessekonfliktar.

Litteratur

1. Hoption Cann SA, van Netten JP, van Netten C et al. Spontaneous regression: a hidden treasure buried in time. Med Hypotheses 2002; 58: 115–9.
2. Whiteside TL, Demaria S, Rodriguez-Ruiz ME et al. Emerging opportunities and challenges in cancer immunotherapy. Clin Cancer Res 2016; 22: 1845–55.
3. Felleskatalogen. Opdivo. http://felleskatalogen.no/medisin/opdivo-bristol-myers-squibb-598110 (6.9.2016).
4. Boutros C, Tarhini A, Routier E et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. Nat Rev Clin Oncol 2016; 13: 473–86.
5. Melero I, Gaudernack G, Gerritsen W et al. Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials. Nat Rev Clin Oncol 2014; 11: 509–24.
6. Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. Science 2015; 348: 62–8.
7. Parkhurst MR, Yang JC, Langan RC et al. T cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis. Mol Ther 2011; 19: 620–6.
8. Strønen E, Toebes M, Kelderman S et al. Targeting of cancer neoantigens with donor-derived T cell receptor repertoires. Science 2016; 352: 1337–41.
9. Sharabi AB, Lim M, DeWeese TL et al. Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy. Lancet Oncol 2015; 16: e498–509.
10. Meltzer S, Kalanxhi E, Hektoen HH et al. Systemic release of osteoprotegerin during oxaliplatin-containing induction chemotherapy and favorable systemic outcome of sequential radiotherapy in rectal cancer. Oncotarget 2016. E-publisert 26. april 2016.

Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no