

Immunterapi i kreftbehandling

Immunterapi er en ny type kreftbehandling som aktiverer immunforsvaret til å gå til angrep på kreftcellene. I de siste årene har det vært et gjennombrudd i utviklingen, og immunterapi er i dag en viktig del av kreftbehandlingen for flere kreftformer.

Det er mange ulike celletyper i immunforsvaret vårt. T-celler av en bestemt type kan gjenkjenne overflateproteiner på kreftceller. De kan ødelegge kreftcellene ved at de setter seg fast på celleoverflaten og lager hull i cellene, slik at vann og ioner trenger inn.

For å sikre at immunforsvaret ikke går til angrep på friske celler i kroppen, finnes det flere viktige kontrollpunkter når immuncellene kommuniserer med andre celler. Disse kontrollpunktene kalles bremseklosser eller "check points". Kreftcellene kan uttrykke disse bremseklossene («Check points») og dermed unngå å bli angrepet av immuncellene. Immunterapi virker blant annet ved at man stopper disse bremseklossene («Checkpoint inhibition») slik at immuncellene kan gjøre jobben sin og gå til angrep på kreftcellene.

Medikamenter

Til nå er det to bremseklosser som er av interesse for kreftbehandling. Det er CTLA-4 som virker mellom immunceller i en lymfeknute, og PD-1 som virker mellom immunceller og kreftcellene.

CTLA-4

Flere immunceller i kroppen har som oppgave å fjerne bakterier, virusinfiserte og døde celler, og iverksette en immunreaksjon der det er nødvendig. Dendrittiske celler har denne jobben i kroppen. Dersom en dendrittisk celle spiser en død kreftcelle, vil cellen forflytte seg til en lymfeknute i nærheten. Her møter den T-cellen. T-cellen utgjør en viktig del av immunforsvaret, og kan aktivt drepe både virusinfiserte celler og kreftceller. T-celler kan også drepe friske celler om de ikke blir regulert på en god måte. Regulering av hvilke celler T-cellen skal få beskjed om å angripe gjøres ved overflatemolekyler på immuncellene.

Overflatemolekylet på T-cellen kalles CTLA-4. Dersom dette overflatemolekylet binder seg til en bestemt partner på overflaten av den dendrittiske cellen, avbrytes aktivering av T-cellen. CTLA-4 fungerer som en bremsekloss for stimulering av T-celler som er klare til angrep.

PD-1

Dersom T-cellen får klarsignal til å gå til angrep mot svulsten, modnes cellen og forflytter seg ut fra lymfeknuten. T-cellen går deretter på leting i kroppen etter kreftceller som er annerledes og som T-cellen har fått beskjed om at bør drepes. I møte med en kreftcelle er det enda et kontrollpunkt før immuncellen går til angrep.

Alle friske celler i kroppen vår har god nytte av en forsikring mot å bli drept. Dersom immunforsvaret ved en feiltagelse har sendt T-celler på jakt etter ufarlige og friske celler, vil de friske cellene gi beskjed om dette til immuncellene. Også dette kontrollpunktet består av overflatemolekyler som fungerer som

bremseklosser. Overflatemolekylet på T-cellen kalles PD-1, og på den friske cellen finnes partneren, kalt PD-1L. Dersom dette paret møtes, avbrytes T-cellen fra å gå til angrep.

Også kreftceller har PD-L1, og kan avbryte angrepet fra immuncellene. Dette gjør at kreftcellene fortsetter å vokse, uanfektet av angrepet fra T-cellen.

Immunterapi fungerer ved at antistoffer blokkerer enten CTLA-4 i en lymfeknute eller PD-1 der T-cellen møter en kreftcelle. Antistoffene hindrer bremseklossene i immunforsvaret fra å fungere, og T-cellene går til angrep på svulsten.

Antistoffene fungerer på ulike måter:

- Antistoffene ipilimumab (Yervoy®) blokkerer CTLA-4
- Antistoffene nivolumab (Opdivo®) og pembrolizumab (Keytruda®) blokkerer PD-1
- Antistoffet atezolizumab blokkerer PD-L1

Det finnes flere antistoffer som brukes i studier i dag, men som ikke er tatt inn i vanlig praksis.

Bivirkninger det kan være nyttig å kjenne til i forbindelse med behandlingen

Bivirkninger av immunterapi er annerledes enn det som forventes ved bruk av cellegift. Immunrelaterte bivirkninger kan oppstå fra og med første behandling med CTLA-4 eller PD-1 hemmer, og i cirka et halvt år etter siste kur.

Bivirkninger er som oftest milde, men kan utvikle seg til alvorlige og behandlingskrevende. Alvorlige bivirkninger forekommer hos cirka 5 % av pasienter.

Det er **viktig** at du tar kontakt med sykehuset tidlig dersom du opplever noen av disse symptomene:

- **Diaré** kan være uttrykk for kolitt/betennelse i tarmen:
 - Avføring to eller flere ganger om dagen ut over den avføringen du normalt har. Særskilt dersom du våkner og har avføringstrang om natten
 - Enhver form for blod i avføringen, eller mye mørkere avføring
- **Magesmerter** kan være uttrykk for kolitt eller betennelse i leveren:
 - Magesmerter som er ledsaget med feber og/eller mørkere urin eller avføring
 - Magesmertene trenger ikke være ledsaget av diaré
- **Tungpustenhet** kan være uttrykk for lungebetennelse:
 - Nyoppstått hoste
 - Tungpustenhet uten «forklarlig grunn»
 - Økende tungpustenhet
- **Øyeproblemer** kan være uttrykk for uveitt/betennelse i øyet:
 - Røde og smertefulle øyne
 - Sløret syn
 - Gulfarging av det hvite på øyet

- Følelse av tretthet, hodepine, svimmelhet, søvnighet eller irritabilitet
- Kraftsvekkelse i ben, armer eller ansikt
- Følelsesløshet eller prikkende følelse i hender eller føtter
- Økt tendens til blødning eller til å få blåmerker

Den vanligste behandlingen av bivirkninger er bruk av steroider over en periode. Etter at bivirkningene har gått over kan man ofte fortsette med behandlingen med immunterapi. Det er derfor viktig at man gir beskjed om eventuelle bivirkninger så tidlig som mulig før de blir alvorlige, slik at de kan behandles og man kan fortsette med kreftbehandlingen.

Overføring av friske immunceller

En av de andre behandlingsmetodene for immunterapi er å gi pasienter ekstra immunceller som kan kjempe mot kreftcellene. I forkant av denne behandlingen kan immuncellene trenes opp til å kjenne igjen kreftceller som fremmede, slik at de går direkte til angrep når de kommer inn i kroppen til en pasient. Opptrening av immunceller i laboratoriet kan gjøres på ulike måter, og det skjer mye forskning på å videreutvikle denne teknologien. Så langt er de beste resultatene oppnådd med såkalte CAR T celler, som er genetisk reprogrammerte immunceller. Denne type behandling har gitt særlig lovende resultater mot blodkreft og forsøkes også utviklet mot andre kreftformer.

Vaksiner

I kontrast til vaksiner mot virusinfeksjoner der vaksinen må tas i forkant av sykdom, vil en kreftvaksine ofte gis i etterkant av at kreftcellene har begynt å vokse. Unntaket er vaksinen mot HPV og livmorhalskreft. De andre kreftvaksinene kan gis som en del av kreftbehandling etter diagnose, og stimulerer immuncellene hos pasienten til å ta opp kampen mot kreftcellene. Foreløpig har slike behandlingsvaksiner ikke vist overbevisende effekt.

Persontilpasset immunterapi

Svært få av dagens alternativer for immunterapi er tilpasset den enkelte pasient. Det er vanskelig å forutsi hvem som vil ha nytte av behandlingen og hvilke pasienter som ikke vil respondere på hvilken behandling med immunterapi.

Fremover blir det viktig å finne biologisk informasjon om kreftcellene som forteller leger og forskere hvem som skal få behandling med immunterapi, og hvem som bør få andre typer legemidler eller behandling. Dette vil også påvirke hvordan nye typer av behandling utvikles og prøves ut.