

Nóbelsverðlaunin í lækisfræði 2018

# Bylting í meðferð krabbameina

Eftir þrjú ár sem deildarlæknir á Íslandi og nærri því eitt ár í sérnámi í lyflækisfræði í Bandaríkjunum var ég ekki ennþá búinn að ákveða endanlega hvaða undirsérgrein ég ætlaði í. Blóð- og krabbameinslækningar fundust mér alltaf vera erfiðasti hluti lyflækninga, með lyf sem enginn veit hvað heita og enn síður hvernig þau virka. Auk þess höfðu krabbameinslækningar orð á sér fyrir að vera mjög erfitt fag, horfur sjúklinga almennt ekki góðar og mikil hætta á að lækna sem sinntu því starfi brynnu út á skömmum tíma. Á endanum ákvað ég þó að fara í sérnám í því fagi. Ekki af því að það væri svo spennandi augljóslega, enda vissi ég ekkert um það, heldur fyrst og fremst vegna þess að það hafði gefið mér mest að sinna sjúklingum á þeim deildum á fyrri árum í námi og starfi. Ég get ekki sagt annað en að þetta hafi verið ein af betri ákvörðunum sem ég hef tekið, fyrir utan kannski að hætta að spila á trompet þegar ég var yngri, sem mér fannst alls ekkert skemmtilegt.

Ég hafði því ekki hugmynd um hvað ég var að fara út í faglega. Þegar ég byrjaði í sérnámi á University of Pennsylvania (UPenn) í blóð- og krabbameinslækningum 2012 sá ég að allt sem ég hafði áður haldið um horfur sjúklinga og hversu erfitt þetta væri, var að breytast verulega. Auk þess komst ég að því að það sem Helgi Valdimarsson, sem kenndi okkur ónæmisfræði, hafði sagt við okkar árgang og eflaust alla aðra líka um að lífið og lækisfræði væri allt bara ónæmisfræði var sennilega rétt hjá honum. Á þessum tíma var nýhafin tilraun meðferð<sup>1</sup> á UPenn með svokallaðri CAR-T meðferð sem gekk út á að endurraða T-frumviðtakanum hjá sjúklingum með blóðkrabbamein sem reyndist gefa ótrúlega góðar niðurstöður. Um svipað leyti var byrjað að meðhöndla sjúklinga með dreift sortuæxli með ónæmishvetjandi lyfinu Ipilimumab sem byggist á því að koma í veg fyrir virkjun CTLA-4 (*Cytotoxic T-lymphocyte-associated Antigen 4*) hjá T-frumum sem hefði annars leitt til þess að T-fruman virkjaðist ekki og krabbameinið fengi að vaxa án þess að okkar eigin ónæmiskerfi fengi við neitt ráðið. Skyndilega hafði lifun þessara sjúklinga með sortuæxli nærri tvöfaldast.<sup>2</sup> Örfáum árum síðar var verið að prófa annars konar ónæmishvetjandi meðferð með svokölluðum PDL-1 (*Programmed Death Ligand 1*) hemlum sem trufluðu einnig möguleika krabbameina til að komast undan vökulum augum ónæmiskerfisins og vaxa óheft. Fyrst þessara lyfja var Pembrolizumab<sup>3</sup> og stuttu síðar Nivolumab<sup>4</sup> en síðan hafa fleiri bæst við. Samsett meðferð með CTLA-4 og PDL-1 hemlum hjá sjúklingum með dreift sortuæxli getur nú leitt til miðgildis lifunar upp á 37,6 mánuði<sup>5</sup> sem er rúmlega sexföldun á einungis 8 árum.

Á þessum stutta tíma sem liðinn er síðan þessi lyf komu fram hefur notkunarmöguleikum þeirra fjölgað

verulega og eiga þau nú heima við meðhöndlun mun fleiri tegunda krabbameina. Helsta áskorunin er að kortleggja hvenær og hvernig helst ætti að nota þessi lyf og munum við vonandi sjá áframhaldandi framfarir á sviði blóð- og krabbameinslækninga næstu árin þar sem jafnframt verður lögð áhersla á að finna lyf við öðrum hemlum á svörum ónæmiskerfisins sem geta vonandi bætt horfur enn frekar. Rétt er þó að nefna að þar sem svo skammur tími er liðinn síðan þessi lyf komu fram er enginn möguleiki að geta sér til um hvort raunveruleg lækning við krabbameini sé í sjónmáli en vonandi eru margar tegundir krabbameina að verða meira að langvinnnum sjúkdómum en skammvinnnum.

Nóbelsverðlaunin í lækisfræði í ár komu í hlut tveggja vísindamanna: James P. Allison er 70 ára ónæmisfræðingur sem byrjaði að rannsaka CTLA-4 viðtakann þegar hann var að vinna við Kaliforníu-háskóla, Berkeley, á 9. áratug síðustu aldar. Hann fær verðlaunin fyrir uppgötvun sína á möguleikanum á að hindra virkni CTLA-4 viðtaka T-frumna. Hann vinnur nú við rannsóknir við stærsta krabbameinsspítala í heimi, MD Anderson í Houston.

Tasuku Honju er 76 ára læknir en einnig ónæmisfræðingur frá Kyoto í Japan sem hefur starfað við háskólann í Kyoto frá 1984 og gerir enn. Hann fær verðlaunin fyrir uppgötvun sína á PD1-próteininu á yfirborði T-frumna og hlutverki þess. Saman hafa Allison og Honjo sýnt hvernig virkjun T-frumna og þar með ónæmiskerfisins hefur leitt til nýrrar nálgunar og í raun byltingar í nýjum meðferðarmöguleikum við krabbameinum.

Vandamálin sem ég stóð frammi fyrir, fyrir tæplega 10 árum síðan þegar ég þurfti að velja mér sérnám, eru að breytast, horfur sjúklinga fara almennt batnandi og ég get ekki ímyndað mér neitt fag innan lækisfræðinnar sem er jafn skemmtilegt og með eins hraðri framþróun. Það eina sem hefur ekkert breyst er að nöfnin á lyfjunum virðast alltaf vera jafn erfið.

## Heimildir

- Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2011; 365: 725-33.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-23.
- Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014; 384: 1109-17.
- Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 2521-32.
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1345-56.



Örvar Gunnarsson

krabbameinslæknir  
á Landspítala

[orvar@landspitali.is](mailto:orvar@landspitali.is)

**The Nobel prize in  
Medicine 2018  
– A revolution in  
cancer management**

Örvar Gunnarsson  
Medical oncologist, Landspítali  
University Hospital, Iceland

[doi.org/10.17992/ibl.2018.11.202](https://doi.org/10.17992/ibl.2018.11.202)