

Maarit Bärlund, Johanna Mattsson ja Minna Tanner

Kehittyvä rintasyövän lääkehoito – lisää elinaikaa täsmälääkkeillä

Nykyhoidoilla valtaosa paikalliseen rintasyöpään sairastuneista paranee. Rintasyöpäleikkauksen jälkeen annettavilla liitännäislääkehoidoilla pyritään vähentämään erityisesti etäpesäkkeiden ilmaantumista. Levinnyt rintasyöpä on edelleen parantumaton sairaus, jossa lääkehoidojen tavoitteena on eliniän pidentäminen ja elämänlaadun parantaminen. Yleensä uudet syöpälääkkeet testataan ensin levinneen rintasyövän hoidossa, minkä jälkeen tehokkaat lääkkeet testataan paikallisen rintasyövän parantavana hoitona liitännäislääkehoitotutkimuksissa. Uudet lääkehoidot ovat tuoneet levinneessäkin taudissa merkittävästi lisää elinaikaa ja kohentaneet potilaiden elämänlaatua lievittämällä sairauden aiheuttamia oireita (**KUVA**) (1).

Rintasyövän lääkehoito räätälöidään syövän alatyypin mukaan (1). Estrogeenireseptoreita ilmentävissä rintasyövässä estrogeenin kasvuaikutusta estetään tamoksifeenin lisäksi muilla hormonaalisilla lääkkeillä kuten aromataasineestäjillä ja fulvestrantilla (2). Liitännäishoitona annetut hormonaaliset hoidot puolittavat rintasyövän uusiutumisen riskin ja vähentävät kuoleman riskiä kolmanneksella (3). Resistenssin syntymistä hormonihoidoille on onnistuttu vähentämään liittämällä hoitoon CDK4/6-kinaasin sekä PI3K-säätelytien estäjiä. CDK4/6-kinaasin estäjät eli siklibit vaikuttavat vähentämällä solujen jakautumisaktiivisuutta (4). Siklibien lisääminen levinneen rintasyövän ensilinjan hormonihoitoon pidentää keskimääräistä elinaikaa jopa noin vuodella (5). Hiljattain julkaistun tutkimuksen mukaan siklibin lisääminen liitännäishormonihoitoon vähensi

suuren riskin paikallisen rintasyövän uusiutumia kolmanneksen (6).

Levinneen HER-2-positiivisen rintasyövän hoitotulokset ovat parantuneet merkittävästi, kun solunsalpaajahoitoon on liitetty HER2-geeniin kohdistettuja hoitoja, ensimmäisenä humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, trastutsumabi vuonna 1998 levinneen rintasyövän hoitoon (7). Leikkauksen jälkeiseen solunsalpaajahoitoon

liitettynä trastutsumabi vähentää taudin uusiutumisen riskiä puolella ja kuoleman riskiä noin kolmanneksen. Sitten toisen HER-2-vasta-aineen pertutsumabin, liittämisen solunsalpaajaa ja trastutsumabia sisältävään levinneen syövän ensilinjan hoitoon pidensi levinnyttä syöpää sairastavien elinaikaa keskimäärin 16 kuukautta (8). HER-2-säätelytien salpaus pienimolekyylisellä kinaasineestäjällä tukatinibilla yhdistettynä solunsalpaajaan ja trastutsumabiin pidentää elinaikaa vajaat viisi kuukautta myöhemmässä hoitolinjassa (9).

Trastutsumabiemtansiini (T-DM1) oli ensimmäinen HER-2-vasta-ainekonjugaattilääke (antibody-drug conjugate, ADC), jonka teho perustuu trastutsumabiin linkkerimolekyylillä liitettynä solunsalpaajaan, emtansiiniin (10). Se pidensi levinneen rintasyövän toisen linjan hoitona elinaikaa puolella vuodella verrattuna solunsalpaajan ja tyrosiinikinaasineestäjällä lapatinibin yhdistelmään.

Trastutsumabi-derukstekaani (T-Dxd) on toisen polven HER2-reseptoriin kohdistuva ADC-lääke, jossa trastutsumabia vastaava monoklonaalinen vasta-aine on liitetty topoisomeraasi I:n estäjä derukstekaaniin (11). T-Dxd:llä

Rintasyövän lääkehoito räätälöidään syövän alatyypin mukaan

humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, trastutsumabi vuonna 1998 levinneen rintasyövän hoitoon (7). Leikkauksen jälkeiseen solunsalpaajahoitoon

1980-luku	1990-luku	2000-luku	2010-luku	2020-luku
Tamoksifeeni 1977 CMF-syöpälääkehoito 1976	Vinorelbiini 1991 Antrasykliinit: Epirubisiini 1991 Doksorubisiini 1993 Taksaanit: Dosetakseli 1995 Paklitakseli 1995 Aromataasin estäjät: Anastratsoli 1995 Letrotsoli 1996 Eksemestaani 1998	Trastutumabi 2000 Kapesitabiini 2001 Fulvestrantti 2004 Lapatinibi 2008	Eribuliini 2011 Everolimuusi 2012 Trastutumabi- emtansiini 2013 Pertutumabi 2013 Neratinibi 2018 Olaparibi 2019 Talatsoparibi 2019 CDK4/6-estäjät: Palbosikliibi 2016 Ribosikliibi 2017 Abemasikliibi 2018	Immuunivasteen säätelijät: Atetsolisutumabi 2019 Pembrolitsumabi 2022 Alpelisibi 2021 Trastutumabi- deruksitaani 2021 Sasitutumabi- govitekaani 2021 Tukatinibi 2021

KUVA. Rintasyövän lääkehoitojen kehitys (21–23). CMF = syklofosfamidi-, metotreksaatti- ja fluorourasiili-solunsalpaajien yhdistelmä, antrasykliinit = epirubisiini- ja doksorubisiinisolunsalpaajat, aromataasin estäjät = anastratsoli-, letrotsoli- ja eksemestaanihormonilääkkeet, taksaanit = paklitakseli- ja dosetakselisolunsalpaajat

on todettu niin sanottu sivustakatsojaefekti, mikä mahdollistaa lääkkeen vaikutuksen kasvaimissa, joissa HER2-reseptorin ekspresio on heterogeenista tai vähäistä. Satunnaistetussa kolmannen vaiheen tutkimuksessa verrattiin T-DXd:n tehoa ja turvallisuutta T-DM1-hoittoon HER-2 positiivisen levinneen rintasyövän toisen linjan hoitona potilailla, jotka olivat saaneet ensimmäisen linjan hoitona trastutumabia ja taksaania (12). T-DXd paransi keskimääräistä etenemättömyysaikaa lähes kahdella vuodella verrattuna T-DM1:een ja pienensi kuoleman riskiä kolmasosan verrattuna T-DM1:een. T-DXd-hoidosta voi aiheutua vakavana haittavaikutuksena interstitiaalinen keuhkosairaus, johon liittyy ensimmäisessä kliinisessä tutkimuksessa 2 %:lla kuolemantapauksia (13). Tämän jälkeisessä tutkimuksessa tehostetulla interstitiaalisen keuhkosairauden tunnistamis- ja hoito-ohjeiden käyttöön otolla nämä vältettiin (12). Mielenkiintoisena uutena asiana T-DXd on tehonnut myös vain hieman tai keskimääräisesti HER2-reseptoria ilmentäviin rintasyöpiin eli tavallisesti vasta-ainehoidon tehon suhteen HER2-negatiivisina pidettyihin tapauksiin ja pidentänyt taudin etenemättömyysaikaa ja kokonaiselinaikaa noin puoli vuotta (14).

Toinen kiinnostava reseptorikohde rintasyövässä on Trop-2, solukalvon läpäisevä glykoproteiini, joka yli-ilmentyy useimmissa kiinteissä kasvaimissa. Sasitutumabigovitekaani on Trop-

2:een kohdennettu toisen polven ADC-lääke, joka koostuu Trop-2:n tunnistavasta vasta-aineesta (sasitutumabi) ja tähän sitoutuneesta pienimolekyylisestä topoisomeraasi I:n estäjästä (SN-38), joita yhdistää hydrolysoituva linkkeri (15). Sasitutumabigovitekaani pidensi useita aiempia hoitoja levinneeseen kolmoisnegatiiviseen rintasyöpään saaneiden potilaiden keskimääräistä elinaikaa noin puoli vuotta verrattuna lääkärin valitsemaan solunsalpaajaan (16).

Immuno-onkologiset lääkehoidot ovat tois-
laiseksi parantaneet hoitotuloksia vain kol-
moisnegatiivisissa rintasyövässä, jotka eivät
ilmennä hormonireseptoreita eikä niissä esiin-
ny HER-2-geenimonistumaa. Solunsalpaajan
ja PD-L1:n estäjä atetsolisutumabin yhdistelmä
pidensi pelkkään solunsalpaajahoittoon verrat-
tuna kokonaiselinaikaa keskimäärin seitsemän
kuukautta levinneen kolmoisnegatiivisen rin-
tasyövän ensilinjan hoitona, mikäli vähintään
1 %:ssa kasvainkudoksen immunologisista so-
luista ilmensi PD-L1:tä (17). PD-1-estäjä pem-
brolitsumabin lisääminen paikallisesti eden-
neen tai levinneen kolmoisnegatiivisen rin-
tasyövän ensilinjan solunsalpaajahoittoon piden-
si keskimääräistä elinaikaa, jos syöpäkasvaimen
PD-L1-ligandin ilmentymisen CPS-pistemäärä
on vähintään 10 (18).

Uusien lääkehoitojen lisäksi myös eri hoi-
tomuotojen antojärjestys on muuttunut. Ai-
emmin ennen rintasyöpäleikkausta annettavia

esiliitännäishoitoja annettiin lähinnä leikkaukseen soveltumattomissa tapauksissa. Sitten on osoitettu, että mikäli ennen leikkaushoitoa annettulla esiliitännäislääkehoidolla saavutetaan täydellinen patologinen hoitovaste, muuttuu ennuste erinomaiseksi (19). Jäännöstaudin yhteydessäkin ennustetta voidaan parantaa räätälöimällä leikkauksenjälkeinen liitännäishoito jäännöstaudin bioprofilin mukaisesti (20). Esiliitännäishoitoja käytetäänkin yhä pienemmissä kasvaimissa erityisesti kolmoisnegatiivisen ja HER-2-positiivisen taudin hoidossa.

On selvää, että rintasyövän monimuotoisuuden takia sitä ei voida koskaan hoitaa yhdellä täsmälääkkeellä. Uusien ADC-lääkkeiden tut-

kimustulokset haastavat aiemmat käsitykset sekä reseptorin ilmentymisestä että kasvainten biologisesta riippuvuudesta reseptorireitistä terapeuttista kohdentamista varten. Kaikki potilaat eivät kuitenkaan hyödy näistä uuden sukupolven ADC-lääkkeistä, ja tarvitsemme tutkimustietoa uusista biomarkkereista, joiden avulla läikehoitoa voidaan räätälöidä ja kohdentaa yhä tarkemmin. Suomessa rintasyöpä aiheuttaa edelleen naisilla lukumäärällisesti eniten eli noin 900 syöpäkuolemaa vuosittain (www.syoparekisteri.fi). Paljon on siis vielä tehtävää viime vuosien merkittävistä edistysaskelista huolimatta. ■



MAARIT BÄRLUND, ylilääkäri, lääketieteen tohtori, dosentti, syöpätautien erikoislääkäri, diplomi-insinööri
Syövänhoidon vastuualue, Tays, Pirkanmaan hyvinvointialue ja Tays Syöpäkeskus ja Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto

JOHANNA MATTSSON, toimialajohtaja, lääketieteen tohtori, dosentti, syöpätautien erikoislääkäri
HYKS, Syöpäkeskus ja Helsingin yliopisto

MINNA TANNER, osastonylilääkäri, lääketieteen tohtori, dosentti, syöpätautien erikoislääkäri
Syövänhoidon vastuualue, Tays, Pirkanmaan hyvinvointialue ja Tays Syöpäkeskus ja Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto

SIDONNAISUUDET

Maarit Bärlund: Luottamustoimet (Pirkanmaan Syöpäyhdistys, Suomen Syöpäyhdistys, Suomen Rintasyöpäryhmä ry, Sosiaali- ja terveysministeriön lääkkeiden hintalautakunta), hankkeet (THL, terveydenhuollon kansalliset laaturekisterit -pilottihanke), muut sidonnaisuudet (Lääketietokeskus, Mehiläinen)

Johanna Mattsson: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pfizer, Pierre-Fabre, Roche, Takeda), luottamustoimet (Suomen Rintasyöpäryhmä), muut sidonnaisuudet (AbbVie, Bayer, BMS, MSD, PUMA, Roche, FinBB)

Minna Tanner: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche Finland, Pfizer, Novartis, Lilly, Astra Zeneca, Teva, MSD, SOBI, Amgen, Abcur, Pierre-Fabre), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche Finland, Pfizer, MSD, Teva, Astra Zeneca), luottamustoimet (Suomen rintasyöpäryhmä ry, BIG (Breast International Group), Pirkanmaan Syöpäyhdistys), hankkeet (Roche, Novartis, Abbvie, Orion, Boehringer Ingelheim)

KIRJALLISUUTTA

1. Lin PH, Laliotis G. The present and future of clinical management in metastatic breast cancer. *J Clin Med* 2022;11:5891.
2. Cucciniello L, Gerratana L, Del Mastro L, ym. Tailoring adjuvant endocrine therapy in early breast cancer: when, how, and how long? *Cancer Treat Rev* 2022;110:102445.
3. Davies C, Godwin J, Gray R, ym. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378:771–84.
4. Fontanella C, Giorgi CA, Russo S, ym. Optimizing CDK4/6 inhibitors in advanced HR+/HER2- breast cancer: a personalized approach. *Crit Rev Oncol Hematol* 2022;180:103848.
5. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, ym. Overall survival with Ribociclib plus Letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022;386:942–50.
6. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, ym. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24:77–90.
7. Bradley R, Braybrooke J, Gray R, ym. Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol* 2021;22:1139–50.
8. Swain SM, Baselga J, Kim SB, ym. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:724–34.
9. Murthy RK, Loi S, Okines A, ym. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:597–609.
10. Verma S, Miles D, Gianni L, ym. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783–91.
11. Ferraro E, Drago JZ, Modi S. Implementing antibody-drug conjugates (ADCs) in HER2-positive breast cancer: state of the art and future directions. *Breast Cancer Res* 2021;23:84.
12. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, ym. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401:105–17.
13. Modi S, Saura C, Yamashita T, ym. Trastuzumab Deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:610–21.
14. Modi S, Jacot W, Yamashita T, ym. Trastuzumab Deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022;387:9–20.
15. Bardia A, Hurvitz SA, Tolane SM, ym. Sacituzumab Govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2021;384:1529–41.
16. OT1-07-05: TROPiCS-02: phase 3 study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in relapsed/refractory hormonal receptor-positive (HR+) human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-) metastatic breast cancer (MBC). San Antonio Breast Cancer Symposium 10.12-14.12.2019, San Antonio, Texas.
17. Schmid P, Adams S, Rugo HS, ym. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2108–21.
18. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, ym. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2022;387:217–26.
19. Bear HD, Anderson S, Smith RE, ym. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006;24:2019–27.
20. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, ym. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380:617–28.
21. www.ema.europa.eu
22. Verrill M. Chemotherapy for early-stage breast cancer: a brief history. *Br J Cancer* 2009;101:S2-5.
23. Leo CP, Hentschel B, Szucs TD, ym. FDA and EMA Approvals of New Breast Cancer Drugs-A Comparative Regulatory Analysis. *Cancers (Basel)*. 2020;12:437.