



UNIVERSITY OF HELSINKI

<https://helda.helsinki.fi>

## **Syövän immuunihoidot - kuka hyötyy, kuka ei?**

**Peltonen, Karita; Mikhailenko, Elizaveta; Peltola, Katriina; Mustjoki, Satu**

**2022**

Laaketieteellinen Aikakauskirja Duodecim

<http://hdl.handle.net/10138/563641>

Peltonen, K, Mikhailenko, E, Peltola, K & Mustjoki, S 2022, 'Syövän immuunihoidot - kuka hyötyy, kuka ei?', Duodecim, Vuosikerta. 138, Nro 16, Sivut 1387-1394. < <https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo16962.pdf> >

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository. <https://helda.helsinki.fi>  
This is an electronic reprint of the original article.  
This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.  
Please cite the original version.

Karita Peltonen, Elizaveta Mikhailenko, Katriina Peltola ja Satu Mustjoki

## Syövän immuunihoidot – kuka hyötyy, kuka ei?

Syövän immuunihoidot perustuvat kehon oman immuunipuolustuksen vahvistamiseen. Niiden suurimpia haasteita on valikoida hoitovaihtoehtoista potilaalle tehokas hoitoyhdistelmä, joka johtaa pitkäkestoiseen hoitovasteeseen. Jotta voimme tulevaisuudessa parhaiten räätälöidä yksilöllisiä ja vaikuttavia hoitoja, meidän on ymmärrettävä syvällisemmin syöpäkudoksen ja immuunijärjestelmän keskinäistä vuorovaikutusta sekä mekanismeja, joilla syöpäsolut väistävät immuunipuolustusta. Tämä toivottavasti johtaa varmennettujen immunologisten merkkiaineiden löytymiseen ja niiden hyödyntämiseen potilaiden hoidossa. Laajat kliiniset tutkimukset ovat valottaneet tämän työn vaativuutta, ja sen ratkaisemiseksi vaaditaan tiedeyhteisön ja klinikoiden laajaa tieteidenvälistä yhteistyötä.

Syövän nykyaikaiset immuunihoidot ovat osoittautuneet tehokkaiksi useisiin syöpätyyppeihin. Immuunihoidojen vaikutavuuteen ladattu toivo purkautuu osaltaan noin 3 000 kliinisenä lääketutkimuksena, joissa verrataan immuunihoidoivalmisteita yksittäin tai yhdistelmähoitona käytössä oleviin hoitoihin. Nämä tutkimukset kehittävät syövän hoitoa tuomalla uusia hoitovaihtoehtoja vaikeasti hoidettaviin syöpätyyppeihin sekä luovat pohjaa yksilöllistetyille syövän immuunihoidolle.

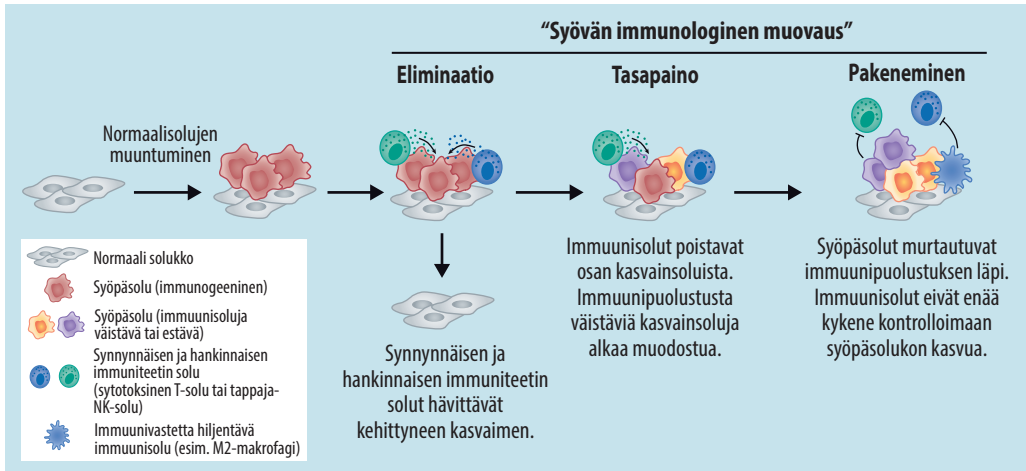
Monissa kliinisissä tutkimuksissa testataan hoitovaihtoehtojen tehon lisäksi immunologisiin tekijöihin perustuvia uusia merkkiaineita ja luokitteluja. Esimerkkejä näistä uusista luokitteluista ovat muun muassa kasvaimessa olevien T-lymfosyyttien määrä (Immunoscore) tai porttimolekyylien (tarkistuspistemolekyylit, immune checkpoint molecules) ja niiden reseptoreiden ilmentyminen (1,2).

Yksilöllistettyjen hoitopolkujen luomisessa on tärkeää ymmärtää kunkin kasvaimen immunologinen profiili, moninaisten immunologisten muuttujien yhdistelmä. Oman haasteensa tähän kasvainten immunologiseen luokitteluun tuovat muuttujien valtava määrä sekä niiden dynaaminen biologinen luonne. Tämä on

osaltaan vaikeuttanut ja hidastanut laaja-alaiseksi soveltuviin ja luotettavasti hoitovastetta ennustavien immunologisten merkkiaineiden löytymistä. Lisäksi käytössä olevien merkkiaineiden raja-arvojen yksiselitteinen määrittely on osoittautunut vaativaksi. Esimerkiksi vaikka viimeaikaiset laajat kolmannen vaiheen tutkimukset ovat vahvistaneet immuuniaktivaation vapauttajien (anti-PD-1, anti-PD-L1) hoitotehon ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä, PD-L1-positiivisuuden laajempi soveltaminen muiden syöpätyyppien hoitovasteen ennustajana on vielä epäselvää (3–5).

### Syöpäimmunitettitutkimuksen historiaa

Yksi immunologian vaativimmista kysymyksistä on ollut selvittää, kuinka puolustusjärjestelmämme vaikuttaa syövän syntyyn. Paul Ehrlich päätteli jo 1900-luvun alussa, että syöpä olisi yleisempi sairaus, jolle puolustusjärjestelmämme tehokkaasti suojelisi meitä sitä vastaan. Myöhemmin 1950-luvulla Macfarlane Burnet ja Lewis Thomas muodostivat ”immuunivalvontateoriaansa” (immunosurveillance), joka alleviivasi hankinnaisen immunitetin roolia syö-



**KUVA 1.** Immuniipuolustus muoaa kasvaimen immunologisia piirteitä syövän syntyprosessin aikana (29). Normaalit solut muuntuvat syöpäsoluiksi monien vaiheiden kautta. Alkuvaiheessa muuntuneet kasvainsolut voivat ilmentää tulehdusreaktion aloittavia “vaarasignaaleja” sekä muita immuniipuolustuksen soluja aktiivisia tekijöitä. Tässä eliminointivaiheessa synnynnäisen ja hankinnaisen immuuniteetin solut tunnistavat muuntuneet solut ja voivat hävittää muodostuvan kasvaimen. Kasvainsolukon ja immuunisolujen välille voi myös muodostua tasapainovaihe, jossa immuniipuolustus pitää syövän aisoissa mutta samalla muoaa kasvainsolukon immunologisia ominaisuuksia. Immunologisen paineen ja syövän muuntuvuuden vaikutuksesta osa kasvainsoluista voi lopulta paeta, väistää immuniipuolustusta ja muodostaa kliinisesti merkittävän kasvaimen.

vän synnyn estäjänä. Tämä teoria ei kuinkaan saanut yksiselitteistä tukea aikakauden muista tutkimuksista.

Vaadittiin vuosikymmenten työ, jotta T-lymfosyyttien ja luonnollisten tappajasolujen (NK-solujen) sekä sytokiinien merkittävä rooli syövän torjunnassa tunnistettiin. Nykypäivänä ajatellaan puolustusjärjestelmän suojelevan meitä syövältä kolmen eri mekanismin kautta. Näitä ovat puolustautuminen virusinfektioita ja siten myös syöpää aiheuttavia virusinfektioita vastaan, taudinaiheuttajien poistaminen ja pitkittyneen tulehduksellisen kudospäristön muodostumisen estäminen sekä geneettisesti muuntuneiden tai vaurioituneiden solujen tunnistaminen ja tuhoaminen.

Ajattelu muuttui 2000-luvun alussa, kun immuniijärjestelmän osoitettiin vaikuttavan kasvaimen immunologisiin ominaisuuksiin (6,7). Tutkimukset osoittivat, että immuniipuutteissa hiirissä muodostuneet kasvaimet olivat ”immunogeenisempia” kuin samaa alkuperää olevat, immuniijärjestelmältään normaaleissa hiirissä muodostuneet kasvaimet. Näin syntyi syövän immuniiedointiteoria, jonka mukaan immuniipuolustus muoaa syöpäsolukkoa ja sen immunologisia ominaisuuksia syövän

syntyprosessin aikana. Teoria käsittää kolme päävaihetta: eliminointi-, tasapaino- ja pakovaiheen (**KUVA 1**).

### Syöpäimmuuniteetti – kaksiteräinen miekka

Kasvain on syövän syntyprosessin alku- eli eliminointivaiheessa hyvin immunogeeninen. Luonnollisen ja hankinnaisen immuuniteetin immuunisolut tunnistavat ja tuhoavat muuntuneita kasvainsoluja, mikä voi johtaa kaikkien muuntuneiden solujen tuhoamiseen ja syövän syntyprosessin estymiseen. Eliminointivaihe vastaa Burnetin ja Thomasin immunosurveillance-ajatusta.

Harvat kasvainsolukloonit voivat kuitenkin väistää immuunisolujen tunnistusta, ja kasvainkudos voi siirtyä tasapainovaiheeseen. Tässä vaiheessa hankinnaisen immuuniteetin solut hillitsevät kasvainsolujen kasvua. Samalla immunologinen prosessi muokkaa kasvainsolukkoa vähemmän immunogeeniseksi.

Jatkuvan immunologisen valintapaineen ja kasvainsolujen geneettisen muokkautumiskyvyn myötävaikutuksesta osalle kasvainklooneista voi muodostua ominaisuuksia, jotka

auttavat soluja väistämään immuunipuolustusta. Immuunijärjestelmä voi näin myös edesauttaa syövän etenemistä vaikuttamalla syöpäsolujen immunologisiin ominaisuuksiin tai muovaamalla kasvaimen mikroympäristöä immuunivastetta heikentävään suuntaan. Oletettavasti myös syöpäsolut voivat muuttaa immuunipuolustuksen tasapainoa esimerkiksi houkuttelemalla kasvainkudokseen hankinnaisen immunitetin solujen toimintaa hillitseviä immuunisolutyyppejä tai vähentämällä syöpäantigeenien esittelyä ja näin ”piiloutumalla” immuunihyökkäykseltä.

Pakovaiheessa kasvainsolut murtautuvat immuunipuolustuksen läpi, koska kasvaimen ”immunologinen sykli” on häiriintynyt (KUVA 2) (8). Näiden kolmen edellä kuvatun vaiheen läpikäyneiden kasvainsolujen liikakasvu johtaa kliinisesti merkittävän syövän muodostumiseen.

## Syövän immunologisen syklin ”korjaaminen” syöpähoitojen pohjana

Immunologiset syöpähoitot pyrkivät korjaamaan heikentyneen puolustusjärjestelmän toiminnan. Potilaan kasvainkudoksen ja puolustusjärjestelmän yksilöllisten immunologisten piirteiden määrittämisellä on mahdollista tunnistaa teoreettisia vaihtoehtoja, jotka mahdollistavat immunologisen syklin korjaamisen.

Syövässä immunologinen sykli ei toimi parhaalla mahdollisella tavalla tai sen herkkä tasapaino on häiriintynyt. Esimerkiksi osassa syöpäkudoksista T-lymfosyytit eivät aktivoidu ja tunnista syöpäsoluja, koska syöpäantigeenien esittely on puutteellista (KUVA 2). Näiden syöpien osalta mahdollisia tulevaisuuden lähestymistapoja olisivat esimerkiksi syöpärokotteet, muu syöpäantigeeneja ja niiden esittelyä lisäävä hoito tai T-lymfosyyttien aktivaation mahdollistava anti-CTLA-4-tarkistus pisteen vapauttajahoido.

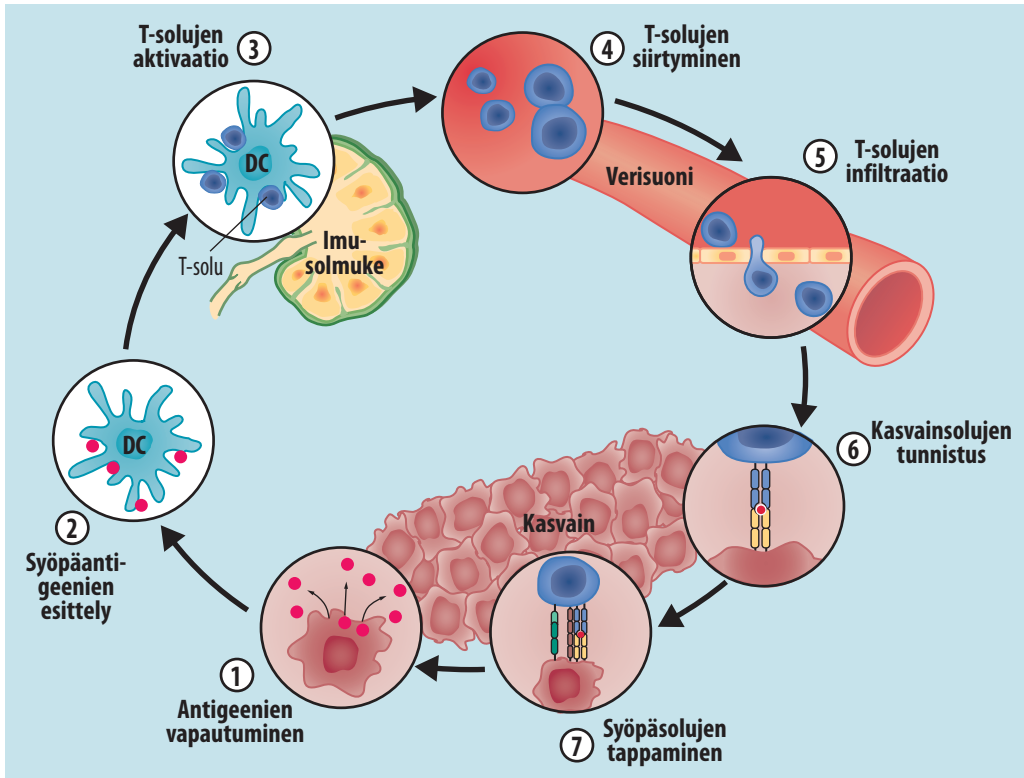
Syövän immunologinen sykli voi häiriintyä myös, mikäli T-lymfosyyttien kulkeutuminen ja tunkeutuminen kasvaimen estyy esimerkiksi lymfosyyttejä houkuttelevien proteiinien vähäisen ilmentymisen takia tai tunkeutumis-

ta estävien liukoisten tekijöiden vaikutuksesta. Puutteisiin syöpäsolujen immunologisessa tunnistamisessa ja tuhoamisessa voidaan vaikuttaa esimerkiksi CAR-T-soluhoidoilla, joissa T-lymfosyyttien tunnistus kohdennetaan tiettyyn syöpäantigeeniin, sekä immuuniaktivaation vapauttajilla, jotka aktivoivat syöpäsoluja luonnollisesti tunnistavien T-lymfosyyttien toiminnan.

## Kasvainten luokittelu syövän immunologisten ominaisuuksien perusteella

Kasvainten immunologisiin ominaisuuksiin perustuvaa luokittelua on kehitetty immuunisolujen määrän, paikantumisen ja solujen toiminnallisuuden tarkastelun pohjalta. Immunoscore-luokittelu pohjaa erityisen T-lymfosyytipopulaation (CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>) määrittämiseen syöpäkudoksessa. Immunoscore-pisteitys on ennusteellinen tekijä paksusuolisyövässä, ja pisteytyksen sisällyttämistä patologiseen luokitteluun on ehdotettu (9). Tämä TNM-Immune-luokittelu luo pohjaa uudelle standardoidulle immunologisiin kriteereihin nojaavalle kasvainten luokittelulle. Syövän mikroympäristön immuunisoluilla on havaittu olevan myös ennusteellista merkitystä (10–12). Yhdysvaltalainen NCCN-hoitosuositus (National Comprehensive Cancer Network) ei kuitenkaan puolla Immunoscoren käyttöä, eikä se näin ollen ole kliinisessä käytössä. Luokittelu tarvitsee lisävarmennusta, ja sen hyväksyntä laajasti eri syöpätyyppien yhteydessä käytettävänä merkkiaineena on kesken (13).

Immunologisiin ominaisuuksiin perustuvan luokittelun kannalta merkityksellisiä ovat T-lymfosyyttien lukumäärän lisäksi myös immuunisolujen paikantuminen syöpäkudoksessa sekä kasvaimen mikroympäristön tulehduksellisuus. Tutkimalla potilaiden syöpäkudoksen immuunisoluja ja kasvaimen mikroympäristöä ennen immunologisen hoidon aloitusta ja hoidonaloituksen jälkeen on pystytty erittelemään kolme perusryhmää kuvaamaan kasvaimen immunologia ominaisuuksia (14,15). Merkityksellistä on, että kasvainten immunologisiin ominaisuuksiin pohjaava jaottelu korreloi po-



**KUVA 2.** Syövän immunologisen syklin koko toimintakaaren palauttamisen immuunihoidoilla mahdollistaa tehokkaan syövän hoidon (8,30). ”Kylmissä” kasvaimissa vaiheet 1–3 ovat puutteellisia, ”sulkeutuneissa” kasvaimissa vaiheet 4–5 ovat estyneet. ”Kuumissa” kasvaimissa syklin viimeiset vaiheet eivät toimi riittävän tehokkaasti käynnissä olevasta immunologisesta reaktiosta huolimatta.

tilaiden immunologisiin hoitovasteisiin, erityisesti immuuniaktivaation vapauttajien (PD-1- ja PD-L1-vasta-aineiden) vasteisiin (11,12).

”Kuumissa” kasvaimissa (hot tumors) on runsaasti immuunisoluja, erityisesti CD8<sup>+</sup>- ja CD4<sup>+</sup>-T-lymfosyyttejä sekä myös myeloisen sarjan soluja kuten makrofageja (11,16). Immuunisolut ovat tunkeutuneet kasvaimeen, mikä mahdollistaa syöpäsolujen ja immuunisolujen suoran vuorovaikutuksen. Tämä immunologinen profiili viittaa siihen, että kasvaimessa on käynnistynyt luonnollinen immunologinen aktivaatio, joka on syövän edetessä estynyt. Kuumat kasvaimet reagoivat usein immuuniaktivaation vapauttajiin, ja kasvainten sisältämät tulehdusta edistävät sytokiinit edesauttavat prosessia, koska ne luovat T-lymfosyyttien aktivaatiolle ja jakautumiselle suotuisan mikroympäristön.

”Sulkeutuneissa” kasvaimissa (immune excluded tumors) on myös runsaasti immu-

nisoluja. Merkittävä ero kuumiin kasvaimiin on se, että näissä kasvaimissa immuunisolut eivät pysty täysin tunkeutumaan kasvaimeen ja kohtaamaan syöpäsoluja, vaan ne jäävät kasvainta ympäröivään sidekudosverkkoon (3,17). Myös näissä kasvaimissa immunologinen aktivaatio on käynnistynyt ja immuuniaktivaation vapauttajat aktivoivat T-lymfosyyttejä. Potilaat saavat kuitenkin harvoin hoitovasteen, ja he hyötyisivät todennäköisesti enemmän yhdistelmähoidosta, joka edistäisi T-lymfosyyttien aktivaation lisäksi niiden siirtymistä kasvaimen rajapinnasta itse syöpäsolukkuun.

Immunologisesti ”kylmissä” kasvaimissa (cold tumors) on hyvin vähän immuunisoluja ja immuuniaktivaation vapauttajista saatava hyöty on marginaalinen, mikä osaltaan heijastelee vahvan, olemassa olevan syövän immuunivasteen puutetta (11). Kylmien kasvainten immunologisissa hoidoissa olisi ensisijaisesti keskityttävä luonnollisen immuunivasteen

muodostamiseen sekä syövän immunogeenisuuden lisäämiseen. Kylmissä sekä sulkeutuneissa kasvaimissa immuunisolut kuten M2-makrofagit ja syöpäsolujen kasvainmikroympäristön tuottamat sytokiinit ylläpitävät heikkoa immuunivastetta tai immunologista toleranssia.

Kiinteille kasvaimille on ehdotettu myös immuunisoluja ja PD-L1-pitoisuutta yhdistävää neliportaista luokittelua sekä immuunisolujen ja kasvaimen mikroympäristön ominaisuuksiin pohjaavaa TIME-luokittelua (12,18).

Tutkimuksissa on myös pyritty selvittämään kasvainten immunologisia perusprofileja hyvin laaja-alaisesti. Yli 10 000 kasvaimen genomidataa sisältävän tutkimuksen perusteella miltei kaikki kiinteät syövät voidaan jakaa kuuteen immunologiseen alatyyppeihin (19). Alatyypit on nimetty immunologisten tunnusmerkkiensä mukaan: haavan paraneminen (wound healing), gammainterferonihallitseva (IFN-gamma dominant), tulehduksellinen (inflammatory), lymfositiköyhä (lymphocyte depleted), immunologisesti hiljennetty (immunologically quiet) sekä transformoiva kasvutekijä beeta -hallitseva (TGF-beta dominant). Alatyypit kuvastavat erilaisia kasvaimen mikroympäristön piirteitä, esimerkiksi makrofagien ja lymfositien sekä erilaisten auttaja-T-solujen keskinäistä suhdetta, neoantigeenien sekä immuunipuolustusjärjestelmää muokkaavien geenien ilmentymistä. Myös kasvaimen sisäinen monimuotoisuus ja solujen jakautumisnopeus määrittävät näitä immunologisia alatyyppejä.

Omassa tutkimuksessamme olemme käsitelleet laaja-alaisesti verisyöpien immunologisia ominaispiirteitä ja havainneet, että tietynlainen mikroympäristö sekä geneettiset poikkeavuudet liittyvät suurempaan immuunisolujen määrään. Myös tunnettujen syöpäantigeenien sekä porttimolekyylien ilmentymisessä havaittiin eri syöville tyyppillisiä piirteitä (20).

## Kliinisessä käytössä olevat syövän immunologiset merkkiaineet

Syövän immuunihoidoja ohjaavien, kasvaimen immunologisiin ominaisuuksiin perustuvien merkkiaineiden kehittämisessä on edistytty huomattavasti hitaammin verrattuna viime

## Ydinasiat

- ▶ Syövän immuunihoidot vahvistavat elimistön oman puolustusjärjestelmän kykyä tunnistaa ja hyökätä syöpäsoluja vastaan.
- ▶ Puolustusjärjestelmämme suojelee syövältä kasvaimen muuntumisvaiheen alussa ja samalla muovaa kasvaimen immunologisia ominaisuuksia.
- ▶ Potilaan ennusteeseen ja hoitovasteesseen liittyviä immunologisia piirteitä ja luokitteluja on kehitetty, mutta niiden laaja käyttöönotto vaatii merkittävää lisätyötä ja arviointia.

vuosien immunologisten syöpähoitojen edistysaskeliin. Merkkiaineet ovatkin yksi tärkeimmistä puuttuvista lenkeistä matkalla kohti syövän yksilöllistettyjä immuunihoidoja.

Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (FDA) on hyväksynyt kolme immuuniaktivaation vapauttajien hoitovastetta ennustavaa merkkiainetta (**TAULUKKO**). Merkkiaineet on löydetty ja validoitu rinnakkain immuunihoidon yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa. Hyväksytyt immunologiset merkkiaineet kuvaavat syöpäsolujen immunologisia ominaisuuksia: PD-L1-ilmentymistä, suurta mikrosatelliitti-instabiiliutta (MSI), viallista DNA-korjausjärjestelmää (dMMR) ja kasvaimen suurta mutatioalttiutta (TMB) sekä kasvaimen tunkeutuneiden immuunisolujen ominaisuutta (PD-L1).

PD-L1-molekyylin ilmentyminen syöpä- tai immuunisoluissa oli ensimmäinen hyväksytty immunologinen merkkiaine. PD-L1 hyväksyttiin ennusteelliseksi merkkiaineeksi vuonna 2015 ei-pienisoluisen keuhkosyövän (NSCLC) PD-1-vasta-ainehoidon yhteydessä, ja tätä on myöhemmin laajennettu koskemaan muita kiinteitä syöpätyyppejä (21). Nykyisin PD-L1 on parhaiten validoitu immunologisten syöpähoitojen merkkiaine. Sen ennustevoima ja merkitys lisääntyvät PD-L1-lukeman suurentuessa (22). PD-L1 saattaa ilmentyä vaihtelevasti näytteen sisällä tai sen ilmeneminen muuttuu ajan myötä, joten sen ilmentyminen on erilaista

**TAULUKKO.** Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA) hyväksymät immunologiset merkkiaineet.

Biologinen merkitys	Syöpätyyppi	Testimenetelmä	Haasteita
<b>PD-L1 (ohjelmoituneen solukuoleman ligandi 1)</b>			
Portti- eli tarkistuspointemolekyyl (immune checkpoint molecule) PD-L1 ilmentyy syöpäsoluissa tai immuunivastetta hillitsevissä immuunisoluissa ja estää sytotoksisen T-solujen toimintaa	Ei-pienisolainen keuhkosyöpä, mahasyöpä, kohdunkaulasyöpä, ruokatorvisyöpä, kolmoisnegatiivinen rintasyöpä, urologiset syövät sekä pään ja kaulan alueen syövät	Immunohistokemia (IHC)	Neljä hyväksyttyä testimenetelmää, käytössä erilaiset raja-arvot (> 1 % – > 50 %) sekä erilaiset pisteytysjärjestelmät
<b>MSI-high/dMMR</b>			
Mikrosatelliitti-instabiilius (MSI-high) ja puutteellinen DNA-vaurioiden korjaus (dMMR) lisäävät syöpäantigeenien määrää ja kasvaimen immunogeenisuutta	Levinneet kiinteät kasvaimet	IHC, polymeerasiketjureaktio (PCR) -pohjainen sekä rinnakkaissekvensointi (NGS)	Yhtenäisten paneelien määrittely (IHC ja PCR), eri syöpätyypit saattavat vaatia eri testimenetelmän
<b>Syövän mutaatiotaakka (tumor mutational burden, TMB)</b>			
Suuri syövän mutaatiotaakka eli suuri mutaatioiden määrä lisää syöpäantigeenien määrää ja kasvaimen immunogeenisuutta	Levinneet kiinteät kasvaimet	Eksomisekvensointi (WES)- ja NGS-sekvensointipaneelit	Standardoidun TMB-laskukaavan ja raportoinnin puute, syöpätyypikohtaisten TMB-raja-arvojen tarve

emokasvaimessa kuin etäpesäkkeissä (23,24). Syöpäsolujen lisäksi myös monet kasvaimen immuunisolut voivat ilmentää PD-L1:tä (25). Hoitovastetta ennustava PD-L1-lukema on usein tiettyyn syöpätyyppiin sitoutunut.

Laaja takautuva tutkimus PD-L1:n ennustevoimasta julkaistiin hiljattain. Tutkimuksessa läpikäytiin kaikki 45 immuuniaktivaation vapauttajien FDA:n hyväksyntään johtanutta tutkimusta 15:n eri syöpätyypin osalta vuosilta 2011–2019 (26). Analyysin perusteella PD-L1-lukema ennusti potilaan hoitovastetta vain alle 30 %:ssa tapauksista. Lisäksi 53 %:ssa tutkimuksista PD-L1:n ilmentymisellä ei ollut ennusteellista voimaa. Vaikka PD-L1 ei sovellu yleiseksi ennustetekijäksi immunologisille hoidoille kaikissa syövissä, se on kuitenkin hyödyllinen osassa syövästä, kuten keuhkosyövässä (22,27).

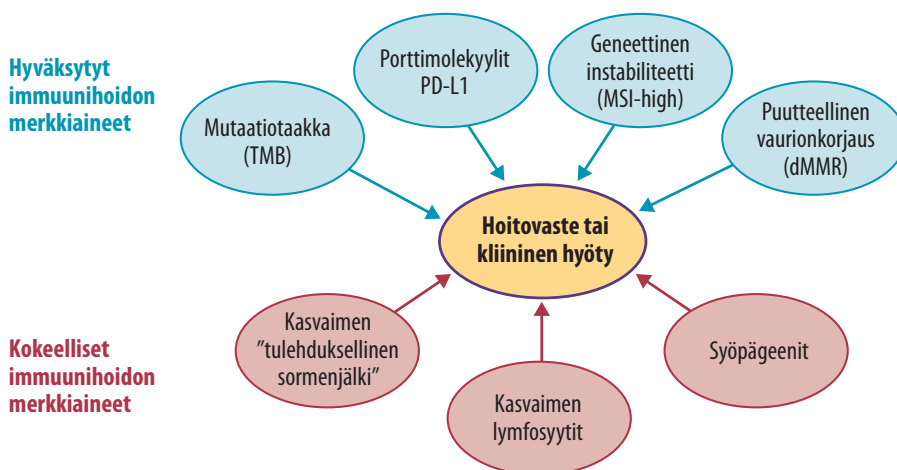
MSI-high/dMMR hyväksyttiin merkkiaineiksi yhdessä PD1-vasta-ainehoidon (pembrolitsumabi) kanssa vuonna 2017. FDA:n hyväksyntä perustui viiden kliinisen tutkimuksen tuloksiin (28). Tämä oli ensimmäinen kerta, kun lääkehoito hyväksyttiin kaikkiin kiinteisiin syöpiin tietyn merkkiaineen perusteella, ilman että hyväksyntä olisi rajattu tiettyyn syöpätyyppiin. Vuonna 2020 FDA hyväksyi samankaltaisen kiinteiden kasvainten, joiden mutaatiotaakka on suuri, merkkiaineen (tumor mutational burden high, TMB-H), vaikka osassa syövästä

tämän merkkiaineen osalta on julkaistu ristiriitaisiakin hoitotuloksia (21).

Kasvainten suuri mutaatioalttius lisää kasvaimen immunogeenisuutta mahdollistamalla uusien syöpäantigeenien jatkuvan muodostumisen. Koska näille syöpäantigeeneille ei ole kehittynyt immunologista toleranssia, T-lymfosyytit tunnistavat syöpäantigeenit ”vieriksi” ja reagoivat niihin voimakkaasti.

### Tulevaisuuden monimuotoiset immunologiset merkkiaineet ja niiden haasteet

Viimeaikaisista edistysaskelista huolimatta uusien immunologisten merkkiaineiden kehittämisen tarve on suuri. Mahdollisten uusien immunologisten merkkiaineiden lista on lähes loputon ja kattaa tunnettuja syöpägeenejä, kasvunrajoitegeenejä sekä immunologisiin tapahtumiin liittyviä geenejä. Näiden yksittäisiin molekyyliin perustuvien merkkiaineiden lisäksi kokeellisina merkkiaineina tutkitaan geenien ilmentymiseen perustuvia ”geenisormenjälkiä” (gene signature), jotka määrittävät kasvaimen tulehdusellista tilaa tai T-lymfosyyttien toiminnallista tilaa kasvainkudoksessa (KUVA 3). Lupaavista kliinisten tutkimusten tuloksista huolimatta nämä kokeelliset merkkiaineet vaativat vielä laajempaa varmentamista.



**KUVA 3.** Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA) hyväksymät immunologiset merkkiaineet sekä esimerkkejä ehdotetuista kokeellisista merkkiaineista.

Syyt merkkiainekehityksen hitauteen ovat moninaiset. Vaikka olemme ottaneet tiedollisia harppauksia syövän immunologian ymmärtämisessä, emme vielä pysty riittävän tarkasti soveltamaan ja hyödyntämään tietoa yksittäisen potilaan hyväksi.

Tarvitsemme lisäksi syvällisempää ymmärrystä immuunihoidojen vaikutusmekanismeista, mukaan lukien käytetyimmistä immuunivasteiden vapauttajista. Tämä johtuu osittain siitä, että immuunihoidojen kohdemolekyylit ja mahdolliset merkkiaineet saattavat ilmentyä hyvin dynaamisesti ja ilmentyminen saattaa olla paikka- tai aikariippuvaista. Syövän perimmäisiä ominaisuuksia ovat kasvu ja muuntuminen, ja siksi tietty merkkiaine voi toimia vain tietyssä vaiheessa. Tämä luonnollisesti lisää näytteenotonkin vaativuutta. Immunologisia merkkiaineita ei näin ollen ole mahdollista ajatella samalla tavalla ”staattisina” kuin kohdennettujen syöpähoitojen merkkiaineita, mikä edelleen on vaikeuttanut merkkiaineiden raja-arvojen määrittelyä.

Monet ehdotetut merkkiaineet ja niiden raja-arvot ovat riippuvaisia biologisesta yhteydestä, esimerkiksi siitä, missä solutyypissä tai minkälaisen immunologisen profiilin kasvaimessa merkkiaine ilmentyy. Seurauksena on, että joudumme uudelleen ajattelemaan lähestymistavan, jolla kehitämme immunologisia

merkkiaineita, ja tulevaisuuden merkkiaineet todennäköisesti pohjaavat vahvasti monimuuttujamalleihin.

## Lopuksi

Translationaalisen tutkimuksen avulla olemme alkaneet määritellä kasvainten immunologisia ominaisuuksia ja yhdistäneet niitä profiileiksi, jotka ennustavat immunologisten hoitojen vasteita. Liittämällä tämän tiedon immunologiseen toimintakaareen voimme mahdollisesti tulevaisuudessa määritellä syövän ”immunologisen tilan”, (cancer-immune set point) jokaiselle potilaalle yksilöllisesti. Yksilöllinen immunologinen tila voidaan käsittää puolustusjärjestelmää aktivoivien ja estävien tekijöiden välisenä tasapainona.

Syövän immuunihoidon tavoitteena voidaan ajatella olevan immunologisen tilan muuttamisen puolustusjärjestelmää hiljentävästä sen toimintaa lisääväksi. Tämä tulisi saavuttaa ilman voimakkaita haittavaikutuksia, jotka ovat toisinaan myös yhteydessä parempaan hoitovasteeseen. Lisäksi esimerkiksi immunologisella muistilla, elämämme aikana kohtaamillamme taudinaiheuttajilla ja viruksilla sekä suolistomikrobeillamme voi olla tärkeä osa yksilöllisen immunologisen tilan pohja-asetusten määrittämisessä.

Tulevaisuuden immuunihoidojen ja niihin liittyvien merkkiaineiden kehitys jatkuu kekeellisenä työnä. Tämän artikkelin käsitteelliset jaottelut, vaikka ovatkin varsin pelkistettyjä todelliseen biologiaan verrattuna, voivat tukea tätä kehitystyötä selkeyttämällä monista muuttujista aiheutuvaa kompleksisuutta. Olemme vielä kaukana siitä, että kasvaimen immunolo-

giset ominaisuudet ovat osa rutiinidiagnostiikkaa tai hoitoa, ja translationaalisen tutkimuksen löydökset tulee validoida kliinisissä satunnaistetuissa tutkimuksissa. Standardoitujen diagnostisten merkkiainetestien määrittäminen yhtenäisine muuttujineen ja raja-arvoineen on osa tätä kehitystyötä. ■

**KARITA PELTONEN, FT, tutkijatohtori**

Hematologinen tutkimusyksikkö, Helsingin yliopisto

**ELIZAVETA MIKHAILENKO, lääketieteen lisensiaatin tutkinnon opiskelija**

TLO, Helsingin yliopiston tutkijalääkäriohjelma, Helsingin yliopisto

**KATRIINA PELTOLA, LT, dosentti, syöpätautien ylilääkäri**

HUS, Syöpäkeskus, kliininen lääketutkimusyksikkö, HUS

**SATU MUSTJOKI, LT, translationaalisen hematologian professori**

HUS, Syöpäkeskus ja hematologinen tutkimusyksikkö, Helsingin yliopisto

**VASTUUTOIMITTAJA**

Seppo Meri

**SIDONNAISUUDET**

**Karita Peltonen:** Ei sidonnoisuuksia

**Elizaveta Mikhailenko:** Ei sidonnoisuuksia

**Katriina Peltola:** Apuraha (Astra Zeneca, Bayer, BMS, Lilly, Novartis, MSD, Roche), luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (BMS, Ipsen, MSD, Novartis, Pfizer ja Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer; Novartis ja Roche), luottamustoimet (Suomen uro-onkologinen ryhmä, FIGUG)

**Satu Mustjoki:** Apuraha (Novartis, Pfizer, Orion, Bristol-Myers Squibb), luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (Bristol Myers Squibb, Novartis), luottamustoimet (American Society of Hematology, Myeloid neoplasia Scientific committee, Nordic CML study group)

**KIRJALLISUUTTA**

1. Taube JM, Klein A, Brahmer JR, ym. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res* 2014;20:5064–74.
2. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, ym. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014;515:568–71.
3. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, ym. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014;515:563–7.
4. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, ym. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255–65.
5. Spigel DR, Chaft JE, Gettinger S, ym. FIR: efficacy, safety, and biomarker analysis of a phase II open-label study of atezolizumab in PD-L1-selected patients with NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018;13:1733–42.
6. Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, ym. IFN $\gamma$  and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature* 2001; 410:1107–11.
7. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;331:1565–70.
8. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013;39:1–10.
9. Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, ym. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet* 2018;391:2128–39.
10. Fridman WH, Pages F, Sautes-Fridman C, ym. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer* 2012;12:298–306.
11. Gajewski TF, Woo SR, Zha Y, ym. Cancer immunotherapy strategies based on overcoming barriers within the tumor microenvironment. *Curr Opin Immunol* 2013;25:268–76.
12. Teng MWL, Ngiew SF, Ribas A, ym. Classifying cancers based on T-cell infiltration and PD-L1. *Cancer Research* 2015;75:2139–45.
13. Angell HK, Bruni D, Barrett JC, ym. The Immunoscore: colon cancer and beyond. *Clin Cancer Res* 2020;26:332–9.
14. Camus M, Tosolini M, Mlecnik B, ym. Coordination of intratumoral immune reaction and human colorectal cancer recurrence. *Cancer Res* 2009;69:2685–93.
15. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017;541:321–30.
16. Gajewski TF. The Next Hurdle in cancer immunotherapy: overcoming the non-T-cell-inflamed tumor microenvironment. *Semin Oncol* 2015;42:663–71.
17. Joyce JA, Fearon DT. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science* 2015;348:74–80.
18. Binnewies M, Roberts EW, Kersten K, ym. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med* 2018;24:541–50.
19. Thorsson V, Gibbs DL, Brown SD, ym. The immune landscape of cancer. *Immunity* 2018;48:812–30e14.
20. Dufva O, Polonen P, Bruck O, ym. Immunogenomic landscape of hematological malignancies. *Cancer Cell* 2020;38:380–99e13.
21. List of cleared or approved companion diagnostic devices (in vitro and imaging tools). U.S. Food and Drug Administration 2022. <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-in-vitro-and-imaging-tools>
22. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, ym. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:2018–28.
23. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, ym. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443–54.
24. Meng X, Huang Z, Teng F, ym. Predictive biomarkers in PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy. *Cancer Treat Rev* 2015;41:868–76.
25. Bhaijee F, Anders RA. PD-L1 expression as a predictive biomarker: is absence of proof the same as proof of absence? *JAMA Oncol* 2016;2:54–5.
26. Davis AA, Patel VG. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker: an analysis of all US Food and Drug Administration (FDA) approvals of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2019;7:278.
27. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, ym. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823–33.
28. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, ym. FDA Approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. *Clin Cancer Res* 2019;25:3753–8.
29. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoeediting. *Immunity* 2004;21:137–48.
30. Brück O, Keränen M, Dufva O, ym. T-solut ja syöpä – miksi tappajat uupuvat? *Duodecim* 2016;132:1984–92.