UNIVERSITY OF HELSINKI

https://helda.helsinki.fi

Kehittyvä rintasyövän lääkehoito - lisää elinaikaa täsmälääkkeillä

Bärlund, Maarit; Mattson, Johanna; Tanner, Minna

2023
Laaketieteellinen Aikakauskirja Duodecim
http://hdl.handle.net/10138/587432
Bärlund, M, Mattson, J & Tanner, M 2023, 'Kehittyvä rintasyövän lääkehoito - lisää elinaikaa täsmälääkkeillä', Duodecim, Vuosikerta. 139, Nro 20, Sivut 1671-1674. < https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo17895.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.

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 lääkehoitojen 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 merkitsevästi lisää elinaikaa ja kohentaneet potilaiden elämänlaatua lievittämällä sairauden aiheuttamia oireita (KUVA) (1).

Rintasyövän lääkehoito räätälöidään syövän alatyypin mukaan

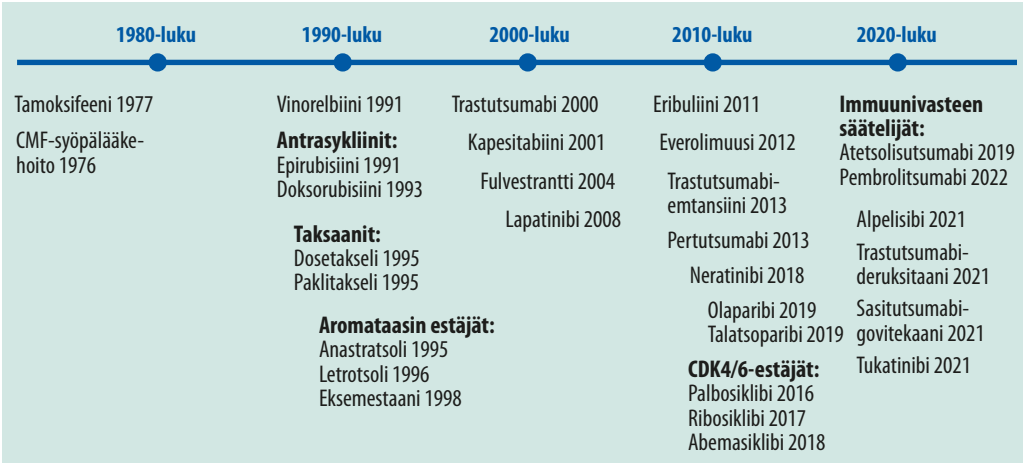
Rintasyövän lääkehoito räätälöidään syövän alatyypin mukaan (1). Estrogeenireseptoreita ilmentävissä rintasyövissä estrogeenin kasvuvaikutusta estetään tamoksifeenin lisäksi muilla hormonaalisilla lääkkeillä kuten aromataasinestäjillä ja fulvestrantilla (2). Liitännäishoitona annetut hormonaaliset hoidot 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. Sittemmin toisen HER-2-vasta-aineen pertutsumabin, liittäminen solunsalpaajaa ja trastutsumabia sisältävään levinneen syövän ensilinjan hoitoon pidensi levinnyttä syöpää sairastavien elinaikaa keskimäärin 16 kuukautta (8). HER-2-säätelytien salpaus pienimolekyylisellä kinaasinestäjä 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 liitettyyn solunsalpaajaan, emtansiiniin (10). Se pidensi levinneen rintasyövän toisen linjan hoitona elinaikaa puolella vuodella verrattuna solunsalpaajan ja tyrosiinikinaasinestäjä 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

Duodecim 2023;139:1671–4



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 ekspressio on heterogeenista tai vähäistä. Satunnaistetussa kolmannen vaiheen tutkimuksessa verrattiin T-Dxd:n tehoa ja turvallisuutta T-DM1-hoitoon HER-2 positiivisen levinneen rintasyövän toisen linjan hoitona potilailla, jotka olivat saaneet ensimmäisen linjan hoitona trastutsumabia 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 liittyi ensimmäisessä kliinisessä tutkimuksessa 2 %:lla kuolemantapauksia (13). Tämän jälkeisessä tutkimuksessa tehostetulla interstitiaalisen keuhkosairauden tunnistamis- ja hoito-ohjeiden käyttöönotolla nämä vältettiin (12). Mielenkiintoisena uutena asiana T-DXd on tehonnut myös vain hieman tai keskinkertaisesti 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. Sasitutsumabigovitekaani on Trop-2:een kohdennettu toisen polven ADC-lääke, joka koostuu Trop-2:n tunnistavasta vasta-aineesta (sasitutsumabi) ja tähän sitoutuneesta pienimolekyylisestä topoisomeraasi I:n estäjästä (SN-38), joita yhdistää hydrolysoituva linkkeri (15). Sasitutsumabigovitekaani pidensi useita aiempia hoitoja levinneeseen kolmoisnegatiiviseen rintasyöpään saaneiden potilaiden keskimääräistä elinaikaa noin puoli vuotta verrattuna lääkärin valitsemaan solunsalpaajaan (16).

Immuno-onkologiset lääkehoidot ovat toistaiseksi parantaneet hoitotuloksia vain kolmoisnegatiivisissa rintasyövissä, jotka eivät ilmennä hormonireseptoreita eikä niissä esiinny *HER-2*-geenimonistumaa. Solunsalpaajan ja PD-L1:n estäjä atetsolitsumabin yhdistelmä pidensi pelkkään solunsalpaajahoitoon verrattuna kokonaiselinaikaa keskimäärin seitsemän kuukautta levinneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän ensilinjan hoitona, mikäli vähintään 1 %:ssa kasvainkudoksen immunologisista soluista ilmensi PD-L1:tä (17). PD-1-estäjä pembrolitsumabin lisääminen paikallisesti edenneen tai levinneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän ensilinjan solunsalpaajahoitoon pidensi keskimääräistä elinaikaa, jos syöpäkasvaimen PD-L1-ligandin ilmentymisen CPS-pistemäärä on vähintään 10 (18).

Uusien lääkehoitojen lisäksi myös eri hoitomuotojen antojärjestys on muuttunut. Aiemmin ennen rintasyöpäleikkausta annettavia

esiliitännäishoitoja annettiin lähinnä leikkaukseen soveltumattomissa tapauksissa. Sittemmin on osoitettu, että mikäli ennen leikkaushoitoa annetulla esiliitännäislääkehoidolla saavutetaan täydellinen patologinen hoitovaste, muuttuu ennuste erinomaiseksi (19). Jäännöstaudin yhteydessäkin ennustetta voidaan parantaa räätälöimällä leikkauksenjälkeinen liitännäishoito jäännöstaudin bioprofiilin 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 tutkimustulokset 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 lääkehoitoa 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 Mattson: 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, Tolaney 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.europe.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.