



UNIVERSITY OF TAMPERE

This document has been downloaded from
Tampub – The Institutional Repository of University of Tampere

The permanent address of the publication is <http://urn.fi/URN:NBN:fi:uta-201210301069>

Author(s): Junttila, Teemu; Tanner, Minna; Isola, Jorma
Title: Vasta-aineisiin konjugoidut solunsalpaajat tulossa syövän hoitoon
Year: 2011
Journal Title: Duodecim
Vol and number: 127 : 4
Pages: 343-349
ISSN: 0012-7183
Discipline: Biomedicine; Cancers
School /Other Unit: Institute of Biomedical Technology
Item Type: Journal Article
Language: fi
URN: URN:NBN:fi:uta-201210301069
URL: <http://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo99360.pdf>

All material supplied via TamPub is protected by copyright and other intellectual property rights, and duplication or sale of all part of any of the repository collections is not permitted, except that material may be duplicated by you for your research use or educational purposes in electronic or print form. You must obtain permission for any other use. Electronic or print copies may not be offered, whether for sale or otherwise to anyone who is not an authorized user.

Vasta-aineisiin konjugoidut solunsalpaajat tulossa syövän hoitoon

Vasta-aineisiin perustuvat lääkkeet ovat vakiinnuttaneet asemansa syövän hoidossa viimeisen vuosikymmenen aikana. Ensimmäisen sukupolven vasta-ainelääkkeiden teho perustuu niiden kykyyn tunnistaa syöpäsolu (täsmälääkeperiaate), hidastaa solukasvun viestintää ja aktivoida puolustusvaste. Toisen polven vasta-ainelääkkeiden teho perustuu niihin konjugoituihin solunsalpaajiin, jotka aktivoituvat tunkeuduttuaan syöpäsoluun. Rintasyövän hoidossa käytettävistä ensimmäisen polven vasta-ainelääkkeistä käyttöön on vakiintunut trastutsumabi. Trastutsumabista on hiljattain kehitetty uusi johdos, trastutsumabi-DM1, joka on ensimmäinen rintasyövän hoitokokeissa oleva vasta-ainekonjugaatti. Sen teho perustuu sekä trastutsumabin vaikutukseen vasta-aineena että sen syöpäsolun sisälle kuljettamaan ja siellä aktivoituvaan DM1-solunsalpaajaan. Julkaistut alustavat kliiniset tulokset ovat lupaavia. Vasta-aineisiin konjugoituja solunsalpaajia on kehitteillä monen eri syöpätyypin hoitoon.

Paul Ehrlich esitti jo yli sata vuotta sitten ajatuksen spesifisten vasta-aineiden käyttämisestä syöpätautien hoidossa. Vasta-aineisiin perustuva hoito tuli käytännössä mahdolliseksi vasta 1970-luvun loppupuolella hybridoomatekniikan avulla valmistettujen monoklonaalisten vasta-aineiden myötä. Monoklonaalisista vasta-aineista povattiin ihmelääkkeitä, mutta 1980-luvun lopulla kiinnostus terapeuttisiin vasta-aineisiin lopahti. Hiiriperäiset monoklonaaliset vasta-aineet herättävät potilaissa immuunivasteen, mikä johtaa haittavaikutuksiin ja vasta-aineiden nopeaan poistumiseen verenkierrosta.

Tärkeä askel kehityksessä tapahtui, kun vasta-aineita opittiin muokkaamaan ihmisen immunoglobuliinimolekyylin kaltaiseksi. Muunnelluista monoklonaalisista vasta-aineista ensimmäisinä kliiniseen käyttöön tulivat rituksimabi ja trastutsumabi, joita käytetään non-Hodgkin-lymfooman sekä HER-2-positiivisen rinta- ja mahasyövän hoitoon. Viime vuosikymmenen aikana käyttöön on tullut jo noin 25 monoklonaalista vasta-ainelääkettä, joiden käyttöaiheita ovat syövän lisäksi mm. nivelreuma, ihosairaudet, astma ja MS-tauti (Kalliokoski ym. 2009).

Monoklonaalisten vasta-aineiden alkutai-paleelta asti ajatuksena on ollut kehittää syövän hoitoon täsmälääkkeitä, joissa vasta-aine vie perille siihen liitetyn soluja tappavan solunsalpaajan. Tarvittiin kuitenkin pari vuosikymmentä tutkimustyötä ennen kuin ensimmäinen vasta-ainekonjugaatti (antibody-drug conjugate, ADC) saatiin käyttöön. Kyseessä oli akuutin leukemian hoidossa käytetty gemtutsumabiotsogamisiini, jossa leukemiasolun tunnistava CD33-vasta-aine on konjugoitu antibiootin kaltaiseen solunsalpaajaan. Lääke on kuitenkin vedetty pois markkinoilta EU:ssa ja Yhdysvalloissa, koska riittävää näyttöä kliinisestä hyödyistä ei saatu.

Useita eri syöpien hoitoon kehitettyjä vasta-ainekonjugaatteja on kliinisissä tutkimuksissa (TAULUKKO 1). Kliinisiin tutkimuksiin ehtineiden vasta-ainekonjugaattien lisäksi on kehitteillä useita prekliinisessä vaiheessa olevia lääke-ehdokkaita (Cassady ym. 2004). Yksityiskohtaista prekliinistä tutkimustietoa on julkaistu tuoreessa katsausartikkelissa (Teicher 2009, Alley ym. 2010). Karsinoomien hoitoon tarkoitetuista lääke-ehdokkaista ensimmäinen laajoihin hoitokokeisiin edennyt vasta-ainekonjugaatti on trastutsumabi-DM1.

TAULUKKO 1. Kliinisissä kokeissa olevat vasta-aineisiin konjugoidut solunsalpaajat. www.clinicaltrials.gov, Alley ym. 2010.

Lääke	Vasta-aine-osa	Solunsalpaaja-osa	Käyttö-aihe	Meneillään olevat kliiniset kokeet
Gemtutumabi-otsogamisiini	anti-CD33	kalikeamiini	leukemia (vedetty pois markkinoilta)	–
Trastutumabi-entansiini	anti-HER2 (trastutumabi)	DM1	levinnyt rintasyöpä	vaihe 3 (kaksi tutkimusta). Vaiheiden 1 ja 2 tuloksia raportoitu.
Glebatumumabi-vedotiini	anti-GPNMB	auristatiini E	rintasyöpä, melanooma	vaihe 2
CDX-011	GPMNB	auristatiini	melanooma, rintasyöpä	vaihe 2
Lorvotutumabi-mertansiini	anti-CD56	DM1	pienisoluinen keuhkasyöpä merkelinsolusyöpä munasarjasyöpä, myelooma	vaihe 1
SAR-3914	anti-CD19	DM4	Non-Hodgkin-lymfooma	vaihe 1
Brentuksimabi-vedotiini	anti-CD30	auristatiini E	lymfooma	vaihe 2
Inotutumabi-otsogamisiini	anti-CD22	kalikeamiini	lymfooma	vaihe 2
MEDI-547	EphA2	auristatiini	kiinteän kudoksen syövät	vaihe 1
IMGN388	alfaintegriini	maytansiini	kiinteän kudoksen syövät	vaihe 1
BIIB015	kripto	eri syövät	kiinteän kudoksen syövät	vaihe 1
MEDX-1203	CD70	duocarmysiini	lymfooma, munuaissyöpä	vaihe 1

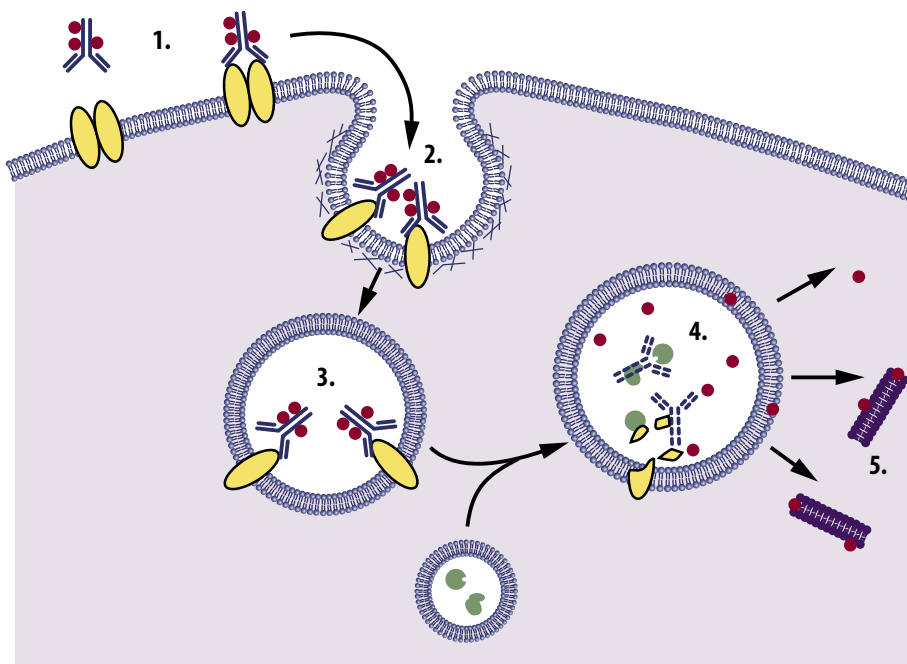
Taulukkoon ei ole sisällytetty vasta-ainelääkkeitä, jotka on konjugoitu radioisotooppien kanssa.

HER-2-reseptori täsmälääkkeen kohdemolekyylinä

HER-2-reseptorityrosiinikinaasi (tunnetaan myös nimellä HER-2/neu tai ErbB2) on lähes optimaalinen solunsalpaajan kohdemolekyylä. HER-2 sijaitsee solun ulkokalvolla, joten suuri osa HER-2-reseptoria on vasta-aineen helposti tavoitettavissa. Toinen tärkeä ominaisuus on kohdemolekyylin yli-ilmentyminen syöpäsoluissa normaaliin solukkuon verrattuna (Isola ym. 2000). Suomalaisista rintasyöpäpotilaiden kasvaimista noin 14 % on HER-2-positiivisia (Köninki ym. 2009). Näillä potilailla HER-2-syöpägeeni on monistunut, mikä johtaa normaalisoluihin verrattuna jopa satakertaiseen HER-2-reseptorin yli-ilmentymiseen syöpäsoluissa (Aguilar ym. 1999). HER-2:n yli-ilmentyminen aktivoi monien kasvutekijäreseptoreiden välittämää

viestintää ja johtaa solujen hallitsemattomaan jakautumiseen (onkogeneesiin). Yli-ilmentyminen erottaa HER-2-positiiviset syöpäsolut normaaleista soluista ja mahdollistaa siten HER-2-vasta-ainehoidon kohdentamisen täsmällisesti vain syöpäsoluihin.

Kolmas vasta-aineisiin konjugoidun solunsalpaajan kohdemolekyylille tärkeä ominaisuus on endosytoosi, joka tarkoittaa solukalvolla olevien kasvutekijäreseptoreiden kuroutumista solukalvolta solunsisäisiin vesikkeleihin. HER-2-reseptorin endosytoosi mahdollistaa täsmäsolunsalpaajan pääsyn solun sisään ja siellä aktivoituvan solunsalpaajaosan toiminnan (Austin ym. 2004, Kovtun ja Goldmacher 2007). Solunsalpaajan aktivoituminen perustuu vasta-aineen hajoamiseen endosytoosisivesikkelin sisässä olevien hydrolaasientsyymien toiminnan tuloksena (KUVA).



KUVA. Kaavio vasta-aineisiin konjugoidun solunsalpaajan trastutsumabiemtansiinin (T-DM1) sytotoksisesta vaikutusmekanismista. **1)** T-DM1 sitoutuu solun pinnalla HER-2-reseptoriin, jonka määrä syöpäsolun pinnalla on jopa satakertainen normaaliin solukkuon verrattuna (täsmälääkeperiaate). **2)** T-DM1-HER2-reseptorikompleksi muodostaa solukalvoon ensin pieni syvennyksen, joka kuroutuu solunsisäiseksi vesikkeliksi (endosytoosi). **3)** Vesikkelit yhdistyvät lysosomeihin, joissa olevat hydrolaasientsyymit hajottavat trastutsumabi-DM1:n valkuaisaineesan. **4)** Vapautuva aktiivinen solunsalpaaja DM1 läpäisee lysosomin kalvon ja pääsee solulimaan, jossa se **5)** estää solun jakautumisessa tarpeellisten mikrotubulusten muodostumista (Kovtun ja Goldmacher 2007).

Vasta-aineeseen konjugoitu solunsalpaaja trastutsumabi-DM1 (T-DM1)

Konjugoimaton ensimmäisen sukupolven trastutsumabi on vasta-ainelääke joka on HER-2-positiivisen rintasyövän lääkehoidon kulmakivi sekä varhaisvaiheen liitännäishoidossa että levinneessä syövässä, molemmissa yhdistettynä solunsalpaajahoitoon (Rintasyövän hoito ja seuranta: Käypä hoito -suositus 2007; näytönaste A). Tarve tehokkaammille anti-HER-2-lääkkeille on kuitenkin ilmeinen, koska osa HER-2-positiivisista rintasyövistä on hoidon alusta pitäen resistenttejä trastutsumabille (Tanner ym. 2004), ja merkittäväle osalle potilaita lääkeresistenssi kehittyä jopa vuosia kestävä hoidon aikana. Kliinisessä käytössä on HER-1- ja HER-2-reseptorien tyrosiinikinaaseja salpaava lapatinibi, jolla hoidetaan pääasiassa trastutsumabille resisten-

tiksi tullutta rintasyöpää. Pienimolekyylisenä kinaasimestäjäenä lapatinibi läpäisee veri-aivoesteeseen, ja sillä on todettu olevan tehoa HER-2-positiivisen rintasyövän aivoetäpesäkkeiden hoidossa (Geyer ym. 2006, Bono ja Joensuu 2010, Tomasello ym. 2010). HER-2:een kohdistuvia kliinisissä tutkimuksissa olevia lääkkeitä ovat myös pertutsumabi ja neratinibi. Pertutsumabi on trastutsumabin kaltainen konjugoimaton vasta-aine ja neratinibi pienimolekyylinen kinaasimestäjä.

Trastutsumabi-DM1 (generinen nimi trastutsumabiemtansiini) on trastutsumabin ja solunsalpaaja DM1:n konjugaatti. Nämä komponentit on liitetty toisiinsa stabiiliin tioetterilinkkerin (N-suksinimidyyli-4-(N-maleimidometyyli)sykloheksaami-1-karboksylaatti, SMCC) avulla. Linkkeri kiinnittää DM1:n vasta-aineen lysiini-aminohappoon. T-DM1:ssä yhteen vasta-ainemolekyylisiin on liitetty 3–4

YDINASIAI

- ▶ Vasta-aineisiin konjugoidut solunsalpaajat ovat uusi lääkeaineryhmä, joiden avulla voidaan yhdistää vasta-aineiden hyvä spesifisyys (targeting eli täsmäisyys) ja vahva syöpäsoluja tappava (sytotoksinen) solunsalpaajavaikutus.
- ▶ Rintasyövän hoidossa käytetystä trastutsumabista on kehitetty uusi johdos trastutsumabi-DM1 (trastutsumabiemtansiini), joka on kliinisiin hoitokokeisiin tarkoitettu vasta-ainekonjugaatti.

solunsalpaajamolekyylä (Lewis Phillips ym. 2008b). T-DM1:n solunsalpaajaosa vapautuu ja aktivoituu vesikkelin sisällä vasta-aineosan hajotessa valkuaisaineita pilkkovien entsyymien toiminnan tuloksena (**KUVA**). Keskeistä T-DM1:n kehitystyössä oli kehittää hajoamaton linkkeri, joka mahdollistaa T-DM1:nannon samalla pitoisuudella kuin konjugoimatomia vasta-aineita käytetään. Verrattuna muihin kokeiltuihin linkkereihin SMCC paransi merkittävästi T-DM1:n terapeuttista leveyttä (Lewis Phillips ym. 2008b).

T-DM1:ssä solunsalpaajana oleva DM1 (drug maytansine) on maytansiini-johdos. Maytansiini on alun perin kasviperäinen (*Maytenus ovatus*) yhdiste, joka sitoutuu solun tukirangan mikrotubuluksiin (Remillard ym. 1975, Chari ym. 1992, Cassady ym. 2004). DM1 estää mikrotubulusten polymerisaatiota, joka on edellytys kahdentuneiden kromosomien kulkeutumiselle muodostuviin tytärsoluihin mitoosein loppuvaiheessa. DM1:n sitoutumiskohta tubuliinissa on sama kuin vinka-alkaloideilla (vinorelbiini, vinkristiini) mutta muu kuin taksaaneilla (paklitakseli, dosetakseli) (Cassady ym. 2004). Verrattuna rintasyövän hoidossa eniten käytettyihin solunsalpaajiin DM1:n on osoitettu estävän rintasyöpäsolujen kasvua 25–250 kertaa tehokkaammin kuin paklitakseli ja 100–1 000 kertaa tehokkaammin kuin doksorubiini (Junttila ym. 2010). Histologisesti T-DM1:n

sytotoksinen vaikutus ilmenee paitsi apoptoosina myös monitumaisten solujen, jättisolujen ja patologisten mitoosien runsastumisena. Konjugoimatonta maytansiinia tutkittiin kymmenien eri syöpätyyppien hoidossa kliinisissä kokeissa jo 1970-luvulla, mutta voimakkaat systeemiset haittavaikutukset tekivät kliinisen käytön mahdottomaksi (Cassady ym. 2004).

Konjugointi solunsalpaajan kanssa SMCC-linkkerin avulla ei vaikuta siihen, miten vahvasti trastutsumabi sitoutuu HER-2-reseptoriin (affiniteetti) eikä trastutsumabin tunnetuihin toimintamekanismeihin vasta-ainelääkkeenä. T-DM1 estää PI3K:n kautta tapahtuvaa solukasvun viestintää, HER-2:n reseptorin hajoamista sekä luonnollisten tappajasolujen (NK-lymfosyyttien) välittämää sytotoksisuutta yhtä tehokkaasti kuin konjugoimaton trastutsumabi (Junttila ym. 2010). T-DM1:n vasta-aineosa ei siis toimi pelkästään solunsalpaajan osoitelappuna vaan osallistuu aktiivisesti syövän kasvun estämiseen. In vitro -kokeissa T-DM1 esti rintasyöpäsolujen kasvua huomattavasti tehokkaammin kuin trastutsumabi (Lewis Phillips ym. 2008b). Trastutsumabin ja trastutsumabi-DM1:n vaikutusmekanismit on lueteltu **TAULUKOSSA 2**.

T-DM1 estää trastutsumabile ja lapatinibile resistenttien rintasyöpien kasvua

Osa HER-2-reseptoria yli-ilmentävistä rintasyövistä on resistenttejä trastutsumabile. Resistenssimekanismeja on tunnistettu useita (Nahta ym. 2006). Lisääntynyt signaalointi esimerkiksi muiden HER-reseptoreiden tai IGF-1-reseptorin välityksellä on tunnettu resistenssimekanismi. Myös solukasvun viestintäreitit (PI3K) aktivoitumisen joko p110:n mutaation tai *PTEN*-geenin vaimentumisen takia on todettu johtavan trastutsumabiresistenssiin (Junttila ym. 2009). T-DM1:n mikrotubuluksiin kohdistuva solunsalpaajavaikutus ei kuitenkaan ole riippuvainen solunsisäisistä signaalointireiteistä. Siksi T-DM1:n onkin todettu estävän tehokkaasti sekä trastutsumabiresistivisten että -resistenttien solujen ja tuumoreiden kasvua (Lewis Phillips ym. 2008b,

TAULUKKO 2. Trastutsumabin ja trastutsumabi-DM1:n tunnetut vaikutusmekanismit.

Mekanismi	Trastutsumabi	Trastutsumabi-DM1
Vasta-ainevälitteinen immuunireaktio (ADCC)	kyllä	kyllä
HER-2-reseptorin pilkkoutumisen esto	kyllä	kyllä
Syöpäsolun PI3K-kasvutekijäsignaaloinnin hidastuminen	kyllä	kyllä
Mikrotubulusten vaurioituminen (johtaa solujen jakaantumisen estymiseen)	ei	kyllä

ADCC = antibody dependent cellular cytotoxicity

Junttila ym. 2010). T-DM1 estää tehokkaasti myös useimpien testattujen lapatinibille resistenttien solujen ja tuumoreiden kasvua (Junttila ym. 2010).

T-DM1:n alustavia kliinisiä hoitotuloksia

T-DM1:n kliinisiä hoitotuloksia on raportoitu toistaiseksi levinneestä HER-2-positiivisesta rintasyövästä yhdessä vaiheen 1 ja kahdes- sa vaiheen 2 kliinisessä hoitotutkimuksessa. Vaiheen 1 tutkimuksen perusteella (Krop ym. 2010) annokseksi valikoitui 3,6 mg/kg kolmen viikon välein suoneen annettuna. Tällä annoksella havaittiin varsin vähän haittavaikutuksia, kun otetaan huomioon, että potilaat olivat aiemmin saaneet useita solunsalpaaja- hoitoja. Tavallisin haittavaikutus oli ohime- nevä ja korjaantuva trombosytopenia, joka oli vakava ja kliinisesti merkittävä kahdella poti- laalla (8,3 %). Molemmat potilaat olivat saa- neet suurempaa annosta (4,8 mg/kg). Maksa- arvojen suurenemista, väsymys-oireyhtymää, anemiaa ja pahoinvointia havaittiin myös mel- ko usein, mutta nämä haittavaikutukset olivat lieviä. Haittavaikutusten vähäisyys viittasi sii- hen, että T-DM1:n vaikutus näyttää kohdis- tuvan pääosin syöpäkudokseen. Hoitovasteita todettiin (annos 3,6 mg/kg) 44 %:lla potilais- ta, joiden taudin etenemistä voitiin mitata.

Ensimmäisessä vaiheen 2 tutkimuksessa hoidettiin 122 levinnyttä HER-2-positiivista rintasyöpäpotilasta T-DM1:llä (Burriss ym. 2010). Kaikkia potilaita oli aiemmin hoidet- tu ainakin trastutsumabilla, antrasykliineillä ja taksaaneilla. Kolmasosa oli saanut aiem-

min myös lapatinibia. Tässä tutkimuksessa havaittiin hoitovasteita 26,9 %:lla potilaista. Vasteita todettiin yhtä usein myös 66 potilaan alaryhmässä, jossa oli annettu aiemmin sekä trastutsumabia että lapatinibia. Haittavaiku- tusprofiili oli samankaltainen kuin vaiheen 1 tutkimuksessa oli raportoitu. T-DM1:n ei to- dettu lisäävän sydämen vajaatoimintaa. Burri- sin ym. (2010) tutkimuksesta tuli esiin myös, että HER-2-negatiiviset potilaat eivät hyöty- neet T-DM1:stä. Kun hoitovastearvio rajattiin potilaisiin, joiden syöpäkasvaimen HER-2- positiivisuus oli varmistettu keskuslaboratori- ossa (74 potilasta), kliinisiä vasteita todettiin 33,8 %:lla. Kasvainten HER-2-testauksen tark- kuuteen pitää siis kiinnittää huomiota samoin kuin hoidettaessa potilaita trastutsumabilla.

Toinen raportoitu vaiheen 2 tutkimus vah- visti ensimmäisen tuloksia (Krop ym. 2009). Siinä potilaat olivat saaneet vielä enemmän syöpälääkehoitoja kuin Burrissin ym. (2010) aineistossa. Tutkimuksen 109 potilasta olivat saaneet aiemmin antrasykliinejä, taksaaneja, kapesitabiinia, lapatinibia ja trastutsumabia. Aiempien hoitolinjojen määrän mediaani le- vinneessä taudissa oli peräti seitsemän, ja me- diaaniaika levinneen taudin diagnoosista oli yli kolme vuotta. Mitattavia vasteita T-DM1:een todettiin riippumattomassa vastearviossa 32,7 %:lla potilaista. Valtaosalla potilaista kasvain- ten HER-2-geenimonistumastatus voitiin var- mistaa keskuslaboratoriossa. Näillä potilailla suotuisat vasteet olivat odotetusti vielä ylei- sempiä (39,5 %:lla). Taudin etenemättömyy- den mediaaniaika oli 7,3 kuukautta. Vakavia (III ja IV asteen) haittavaikutuksia esiintyi vähän, eikä tässäkään tutkimuksessa havaittu

sydämen vajaatoiminnan yleistymistä.

Kolmannesta satunnaistetusta vaiheen 2 hoitotutkimuksesta (137 potilasta) on vastikään raportoitu alustavia tuloksia (Perez ym. 2010). Pelkällä T-DM1-hoidolla saavutettiin yhtä usein hoitovasteita (48 %) kuin trastutsumabi-dosetakselyhdistelmällä (41 %), mutta T-DM1:llä kliinisesti merkittäviä haittatapah-tumia ilmaantui harvemmin (37 % vs 75 %). Tässä tutkimuksessa kyseessä oli ensilinjan hoito eli potilaat sairastivat levinnyttä rintasyöpää, jota ei ollut vielä hoidettu muilla syöpälääkkeillä.

Kummassakaan vaiheen 2 hoitotutkimuk-sessa elossaolon mediaaniaikaa ei ollut vielä raportointiajankohtana saavutettu. Meneillään on lukuisia vaiheen 2 tutkimuksia (www.clinicaltrials.gov) sekä kaksi satunnaistettua vaiheen 3 tutkimusta levinneessä rintasyövässä. Toises-sa niistä T-DM1:tä verrataan kapesitabiinin ja lapatinibin yhdistelmään potilailla, jotka ovat saaneet aiemmin sekä trastutsumabia että do-setakselia. Tähän tutkimukseen (EMILIA) rekrytoidaan potilaita myös Suomesta.

T-DM1:n ja solunsalpaajien yhdistelmät

HER-2-positiivisia rintasyöpäpotilaita hoide-taan yleensä trastutsumabin ja solunsalpaajien yhdistelmällä. Yhdistelmähoidossa käytetty-jen taksaaniyhdisteiden teho perustuu myös jakautuvan syöpäsolun mikrotubuluksia sta-biloivaan vaikutukseen. Prekliinisissä kokeissa T-DM1:n ja dosetakselin yhdistelmä havait-tiin erittäin tehokkaaksi sekä trastutsumabil-le herkissä että resistentissä kasvainmalleissa (Junttila ym. 2008, Lewis Phillips ym. 2008a).

Junttilan ym. (2008) tutkimuksessa dose-takseli annoksin 15 mg/kg viikossa esti te-hokkaasti trastutsumabille herkkien KPL-4-kasvainten kasvua. Kuitenkin 90 % kasvai-mista uusiutuu jo noin kuukauden kuluttua lääkityksen loppumisesta. Jo yhden T-DM1-annoksen 1 mg/kg lisääminen dosetakseliin esti kokonaan kasvainten uusiutumisen tässä hiirimallissa. Myös T-DM1:n yhdistäminen 5-fluorourasiiliin tai karboplatiiniin voi paran-taa hoitotehoa (Lewis Phillips ym. 2008a).

Lopuksi

Syöpäsairauksien lääkehoito kehittyi. Tulok-set ensimmäisen vasta-ainekonjugaatin tras-tutsumabi-DM1:n ja vaiheen 2 kliinisistä tutkimuksista rintasyövässä ovat lupaavia, ja vaiheen 3 tutkimuksia on meneillään. Kliinisiä tutkimuksia tarvitaan selvittämään trastutsumabi-DM1:n asema sekä varhaisvaiheen rinta-syövän että levinneen taudin hoidossa. Vielä ei tiedetä, tulisiko T-DM1:een perustuvaan rin-tasyövän hoitoon, jossa on jo mukana vahva solunsalpaaja (DM1), liittää muita solunsal-paajia, hormonaalisia syöpälääkkeitä tai muita syövän täsmälääkkeitä. ■

TEEMU T. JUNTILA, FT, tutkija
Roche-Genentech Inc. South San Francisco, California, USA

MINNA TANNER, LT, FM, dosentti
TAYS, syöpätautien vastuuyksikkö

JORMA ISOLA, LT, professori
Tampereen yliopisto, Lääketieteellisen teknologian instituutti

SIDONNAISUUDET

Teemu T. Junttila on Roche-Genentechin työntekijä.
Minna Tanner on saanut Roche Oy:lta luennointipalkkioita.
Jorma Isola on saanut Roche Oy:lta luennointipalkkioita.

Summary

Targeted cytotoxic drugs emerging for cancer therapy

First generation antibody drugs recognize the cancer cell, slow down the signaling of cell growth and activate the defense response. Second generation antibody drugs contain conjugated cytotoxic agents that are activated upon entry into the cancer cell. Trastuzumab has become established among the first generation antibody drugs utilized in breast cancer therapy, and its derivative trastuzumab-DM1 is the first antibody-drug conjugate currently in clinical trials for breast cancer. Trastuzumab acts as an antibody and transports into the cancer cell the cytotoxic agent DM1, which becomes activated there. Targeted cytotoxic drugs are under development for the treatment of many different types of cancer.

KIRJALLISUUTTA

- Aguilar Z, Akita RW, Finn RS, ym. Biologic effects of heregulin/neu differentiation factor on normal and malignant human breast and ovarian epithelial cells. *Oncogene* 1999;18:6050–62.
- Alley S, Okeley N, Senter P. Antibody-drug conjugates: targeted drug delivery for cancer. *Current Opin Chem Biol* 2010; 14:529–37.
- Austin CD, De Maziere AM, Pisacane PI, ym. Endocytosis and sorting of ErbB2 and the site of action of cancer therapeutics trastuzumab and geldanamycin. *Mol Biol Cell* 2004;15:5268–82.
- Bono P, Joensuu H. Rintasyövän uudet täsmälääkehoidot. *Duodecim* 2010;126: 1205–15.
- Burris HA 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, ym. Phase II Study of the Antibody Drug Conjugate Trastuzumab-DM1 for the Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) -Positive Breast Cancer After Prior HER2-Directed Therapy. *J Clin Oncol*, julkaistu verkossa 20.12.2010.
- Cassady JM, Chan KK, Floss HG, Leistner E. Recent developments in the maytansinoid antitumor agents. *Chem Pharm Bull* 2004;52:1–26.
- Chari RV, Martell BA, Gross JL, ym. Immunoconjugates containing novel maytansinoids: promising anticancer drugs. *Cancer Res* 1992;52:127–31.
- Geyer CE, Forster J, Lindquist D, ym. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733–43.
- Isola J, Järvinen T, Tanner M, Holli K. HER-2/neu-onkogeneeni rintasyövän hoidon valinnassa ja immunoterapian kohteena. *Duodecim* 2000;116:21–30.
- Junttila TT, Li G, Parsons K, Lewis Phillips G, Sliwkowski M. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanism of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Cancer Res Threat*, julkaistu verkossa 21.8.2010.
- Junttila TT, Fields C, Li G, ym. Trastuzumab-mertansine (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and is effective in combination with taxotere. EORTC-NCI-AACR Symposium on “Molecular Targets and Cancer Therapeutics”, 2008, Abstract#515.
- Junttila TT, Akita RW, Parsons K, ym. Ligand-independent HER2/HER3/PI3K complex is disrupted by trastuzumab and is effectively inhibited by the PI3K inhibitor GDC-0941. *Cancer Cell* 2009;15:429–40.
- Kalliokoski A, Airola K, Huupponen R. Monoklonaliset vasta-aineet tulossa yhä useamman sairauden hoitoon. *Suom Lääkäril* 2009;64:4485–90.
- Kovtun Y, Goldmacher V. Cell killing by antibody-drug conjugates. *Cancer Letters* 2007;255:232–40.
- Krop I, LoRusso P, Miller KD, ym. A Phase II Study of Trastuzumab-DM1 (T-DM1), a Novel HER-2 Antibody-drug conjugate, in patients with HER-2+ metastatic breast cancer who were previously treated with an anthracycline, a taxane, capecitabine, lapatinib, and trastuzumab. *Cancer Research* 2009;69(suppl):24.
- Krop IE, Beeram M, Modi S, ym. Phase I study of Trastuzumab-DM1, an HER-2 antibody-drug conjugate, given every 3 weeks to patients with HER-2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2698–704.
- Köninki K, Tanner M, Auvinen A, Isola J. HER-2 positive breast cancer: decreasing proportion but stable incidence in Finnish population from 1982 to 2005. *Breast Cancer Res* 2009;11:R37.
- Lewis Phillips G, Fields C, Crocker L, ym. Potent anti-tumor activity of trastuzumab-DM1 antibody-drug conjugate in combination with cytotoxic chemotherapeutic agents, antibodies or small molecule kinase inhibitors. American Association of Cancer Research Annual Meeting 2008(a), Abstract#2133.
- Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, ym. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res* 2008(b); 68:9280–90.
- Nahta R, Yu D, Hung MC, Hortobagyi GN, Esteva FJ. Mechanisms of disease: understanding resistance to HER2-targeted therapy in human breast cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:269–80.
- Perez E, Dirix L, Kocsis J, ym. Efficacy and safety of trastuzumab-DM1 versus trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer patients with no prior chemotherapy for metastatic disease: preliminary results of a randomized, multicenter, open-label phase 2 study (TDM4450g). *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 8:vii96–viii121.
- Remillard S, Rebhun LI, Howie GA, ym. Antimitotic activity of the potent tumor inhibitor maytansine. *Science* 1975;189: 1002–5.
- Rintasyövän hoito ja seuranta [verkko-dokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomen rintasyöpäryhmä ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2007 [päivitetty 1.11.2007]. www.kaypahoito.fi.
- Tanner M, Kapanen A, Junttila T, ym. Characterization of a novel cell line established from a Herceptin-resistant breast cancer patient *Mol Cancer Ther* 2004;3: 1585–92.
- Teicher BA. Antibody-drug conjugate targets. *Curr Cancer Drug Targets* 2009;9: 982–1004.
- Tomasello G, Bedard PL, de Azambuja E, Lossignol D, Devriendt D, Piccart-Gebhart MJ. Brain metastases in HER-2-positive breast cancer: The evolving role of lapatinib. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;75:110–21.