

Maarit Bärlund ja Riikka Huovinen

Siklibit ovat muuttaneet levinneen rintasyövän hoidon ja ennusteen

Hormonaaliseen rintasyöpäläkkeeseen yhdistettävä siklibi lisää merkittävästi levinneen rintasyövän etenemätömyysaika ja siirtää solunsalpaajahoidon aloitustarvetta. Potilaiden elämänlaatu pysyy parempana, ja mahdollisesti myös elinaika pitenee.

Levinneen rintasyövän yksilöllisen läkehoidon suunnittelu perustuu rintasyövän eri biologisiin alatyyppeihin. Kasvaimesta määritetään estrogeeni- ja progesteronireseptoripositiivisten syöpäsolujen osuus sekä *HER2*-geenin ilmentyminen. Alatyyppejä ovat hormonireseptoripositiivinen, *HER2*-positiivinen ja kolmoisnegatiivinen rintasyöpä, jossa ei ilmene hormonireseptoripositiivisuutta eikä *HER2*-geenin yli-ilmentymistä.

Hormonireseptoripositiivisissa rintasyövässä hormonihoidon vaikutusmekanismi perustuu estrogeenin kasvuvaikutuksen estoon. Käytössä olevia hormonaalisia lääkkeitä ovat tamoksifeeni, aromataasin estäjät ja fulvestrantti. Hormonireseptoripositiivisen rintasyövän hoidossa käytetään myös solunsalpaajia. Noin 10–15 % kaikista rintasyövästä on *HER2*-positiivisia rintasyöpiä, joiden hoidossa käytetään biologisia täsmälääkkeitä solunsalpaaja- tai hormonihoidon ohella. Kolmoisnegatiivisten rintasyöpien hoitona voidaan käyttää vain solunsalpaajia.

Levinneistä rintasyövästä lähes 70 % on hormonireseptoripositiivisia ja *HER2*-negatiivisia. Levinneeseen rintasyöpään kuolee Suomessa vuosittain noin 900 naista, joista suurimman osan syöpä on hormonireseptoripositiivinen.

Levinneen hormonireseptoripositiivisen rintasyövän hoidon kulmakiveksi ehdotetaan suosituksissa ensisijaisesti elämänlaadullisista syistä hormonihoitoa. Solunsalpaajahoido on ensisijainen valinta, jos rintasyöpä uhkaa potilaan elinten toimintaa tai on uusiutunut nopeasti hormonaalisen liittänaishoidon aikana (1,2).

Levinneelle hormonireseptoripositiiviselle rintasyöväälle on valitettavasti tyypillistä, että käytetylle hormonihoidolle kehittyy aina resistenssi, ja sitä on vaihdettava, vaikka se alun perin olisikin tehonnut. Hoitosuosituksista huolimatta potilaista 35–60 % saa tutkimusten perusteella ensisijaisena hoitona solunsalpaajia, erityisesti nuoremmat ja potilaat, joilla on todettu etäpesäkkeitä sisäelimissä (3). Useat syyt saattavat selittää heikon sitoutumisen hoitosuositukseen, esimerkiksi puuttuvat satunnaistetut vertailevat tutkimukset ensimmäisen linjan hormoni- ja solunsalpaajahoidosta.

Hormonireseptoripositiivisen, *HER2*-negatiivisen rintasyövän hoitoon on tullut uusi täsmälääkeryhmä, *CDK4/6*-kinaasin estäjät eli siklibit, jotka vaikuttavat vähentämällä solujen proliferaatiota. Suomessa on markkinoilla kolme siklibiä: abemasiklibi, palbosiklibi ja ribosiklibi (4–6). Näiden kolmen suun kautta otettavan lääkeaineen haittavaikutukset ovat merkittävästi lievempiä kuin solunsalpaajien. Kaikkien käyttöön liittyy neutropeniaa, mutta neutropeeniset infektiot ovat harvinaisia, ja neutropenia on hallittavissa annosmuutoksilla.

Satunnaistetuissa kolmannen vaiheen tutkimuksissa verrattiin siklibin ja hormonaalisen

Levinnyttä rinta-
syöpää sairastaville
potilaille parem-
paa elämänlaatua
ja parempia hoito-
tuloksia siklibeillä

TAULUKKO. Levinneen rintasyövän ensi linjan hoito. Yhteenvedo kliinisistä tutkimuksista, joissa on verrattu siklibin ja hormonaalisen rintasyöpälääkkeen yhdistelmää hormonihoitoon (7).

Kliiniset tutkimukset	Etenemättömyysajan mediaani, kk			
	Potilaita	Riskitehyyssuhde ¹ (95 %:n luottamusväli)	Siklibi + hormonihoito	Lume + hormonihoito
Aromataasin estäjä -tutkimukset	2 252	0,55 (0,49–0,62)	28	14,9
Fulvestranttitutkimukset	396	0,58 (0,42–0,80)	Ei arvioitavissa	18,6

¹hazard ratio, HR

rintasyöpälääkkeen yhdistelmää hormonihoiton ja lumelääkkeen yhdistelmään. Ensin mainittua käyttämällä etäpesäkkeisen rintasyövän etenemättömyysaika piteni keskimäärin 10 kk, kun kyseessä oli ensimmäinen hoitoyritys. Etenemättömyysaika piteni 6 kk, jos potilaat olivat saaneet aiemmin jotakin muuta syöpähoitoa.

Kaikista kolmesta siklibistä saadut tulokset ovat samansuuntaiset, ja hyöty vastaa trastutsumabin aikanaan tuomaa hyötyä HER-2-positiivisen levinneen rintasyövän hoidossa. Tämä vahvistuu 4200 potilaan analyysissä, johon on yhdistetty kaikki seitsemän satunnaistettua kolmannen vaiheen tutkimusta siklibi- ja hormonihoiton yhdistelmästä (7). Seuranta-aika kliinisissä tutkimuksissa on hieman alle kaksi vuotta, mutta etenemättömyysajan pidentyminen ensi linjan hoidolla vähintään kaksinkertaiseksi ennustaa myös elinajan pidentymistä. Kertyneen kliinisen kokemuksen mukaan yhdistelmähoitoa voidaan jatkaa ensi linjassa pitkiä aikoja (TAULUKKO) (7).

Toisen vaiheen satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin palbosiklibin ja hormonaalisen rintasyöpälääkkeen yhdistelmää solunsalpaajahoitoon hormonireseptoripositiivista HER-2-negatiivista levinnyttä rintasyöpää sairastavien potilaiden hoidossa (8). Palbosiklibin ja

hormonaalisen lääkkeen yhdistelmää saaneiden potilaiden rintasyövän etenemättömyysaika oli pidempi (20,1 kk vs 14,4 kk, $p = 0,0235$), ja hoidon elämänlaatuun vaikuttavat haittavaikutukset lievempiä. Tämä on ensimmäinen etenevä satunnaistettu tutkimus, joka suoraan vertaa siklibin ja hormonihoiton yhdistelmää solunsalpaajahoitoon levinneen rintasyövän hoidossa osoittaen siklibin ja hormonaalisen lääkkeen yhdistelmällä saatavat hoitotulokset paremmiksi. Tulokset on syytä tulkita huolella, sillä kyseessä oli suhteellisen pieni toisen vaiheen ja 184 potilaan tutkimus.

Julkaistujen tulosten perusteella siklibin ja hormonihoiton yhdistelmä on syrjäyttänyt solunsalpaajahoiton HER-2-negatiivista hormonireseptoripositiivista levinnyttä rintasyöpää sairastavien potilaiden ensisijaisena hoitona. Myös paikallisesti edenneen hormonireseptoripositiivisen HER-2-negatiivisen rintasyövän leikkausta edeltävässä syöpälääkehoidossa siklibin ja hormonihoiton yhdistelmä on hyvä vaihtoehto osalle potilaista solunsalpaajahoiton sijaan (9). Hiljattain julkaistiin lupaavia tutkimustuloksia suuren uusiutumisen riskin rintasyövän liitännäishoidosta, jossa abemasiklibi yhdistettiin hormonihoitoon (10). ■



MAARIT BÄRLUND, vastuualuejohtaja, LT, DI (lääketieteellinen tekniikka), terveydenhuollon tietotekniikan erityispätevyys
TAYS, syövänhoidon vastuualue



RIIKKA HUOVINEN, dosentti, syöpätautien erikoislääkäri
TYKS, syöpäklinikka

SIDONNAISUUDET

Maarit Bärlund: Luentopalkkio (Rintasyöpäyhdistys/Roche, Astellas Pharma), luottamustoimet (Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n hallituksen varajäsen ja Suomen Rintasyöpäryhmän News-julkaisun päätoimittaja, Lääkkeiden hintalautakunnan asiantuntijaryhmän varajäsen, Suomen Syöpäyhdistyksen valtuuskunnan varajäsen 2019–2022), hankkeet (Terveydenhuollon kansallinen laaturekisterihanke, eturauhassyövän pilottilaaturekisteri, PSHP digitalisaation kärkihankkeen, syövänhoidon verkkopoliklinikan ohjausryhmän puheenjohtaja, PSHP turvallinen läikehoito -työryhmän jäsen)
Riikka Huovinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, Pfizer, Roche, Novartis, Lilly, Eisai), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer, AstraZeneca, Pierre Fabre), luottamustoimet (Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n hallituksen jäsen 2000–, VSSH:n eettisen toimikunnan jäsen 2016–), hankkeet (Suomen Rintasyöpäryhmä ry: Valtakunnallinen rintasyövän diagnostiikka- ja hoitosuositus)

KIRJALLISUUTTA

1. Cardoso F, Senkus E, Costa A, ym. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018;29:1634-57.
2. Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiiikka- ja hoitosuositus. Suomen Rintasyöpäryhmä Ry 2019. https://rintasyoparyhma-yhdistysavain-fi-bin.directo.fi/@Bin/a0ce43bf0b7763320fe6a689c7bb8271/1583684562/application/pdf/186425/SRSR_Suositus_2019%20Joulukuu.pdf.
3. Caldeira R, Scazafave M. Real-world treatment patterns for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in Europe and the United States. *Oncol Ther* 2016;4:189-97.
4. Sledge GW, Toi M, Neven P, ym. The effect of Abemaciclib plus Fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy - MONARCH 2: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020;1:116-24.
5. Slamon DJ, Neven P, Chia S, ym. Overall survival with Ribociclib plus Fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:514-24.
6. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, ym. Overall survival with Palbociclib and Fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:1926-36.
7. Gao JJ, Cheng J, Bloomquist E, ym. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol* 2020;21:250-60.
8. Park YH, Kim TY, Kim GM, ym. Palbociclib plus exemestane with gonadotropin-releasing hormone agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (KCSG-BR15-10): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;12:1750-9.
9. Prat A, Saura C, Pascual T, ym. Ribociclib plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, luminal B breast cancer (CORALLEEN): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:33-43.
10. Johnston S, Harbeck N, Hegg R ym. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (MonarchE). *J Clin Oncol* 2020;38:3987-98.