

## BIOLOGISET LAAKKEET

**Jussi Koivunen**Erikoislääkäri, dosentti  
OYS ja Oulun Yliopisto, MRC Oulu

# Vasta-aineet ovat muuttaneet kiinteiden syöpäkasvaimien hoitoa

Vasta-ainehoidot ovat monipuolistaneet syövän lääkkeitä ja parantaneet monien syöpien hoitotuloksia. On tärkeää tunnistaa hoidoista hyötyvät potilaat varhain ja tarjota heille sopivan kestoisen hoitojakso oikeassa hoitovaiheessa.

**1** 900-luvulla kiinteiden syöpäkasvaimien lääkehoidossa pääasiassa hoitomuotoja olivat solunsalpaajat ja hormonihoitot. Vuosituhannen vaihteessa lääkearsenaaliin alkoi tulla pienimolekulaarisia täsmälääkkeitä ja vasta-aineita, jotka ovat usein paremmin siedettyjä ja teholtaan parempia kuin perinteiset solunsalpaajahoidot. Vasta-aineita voidaan käyttää joko yksistään tai yhdistettynä muihin syövän lääkehoitoihin. Tämä artikkeli käsittelee vasta-aineiden tuottamista, annostelua, vaikutusmekanismeja ja tärkeimpiä kiinteiden kasvainten hoitoon Euroopassa hyväksytyjä vasta-aineita.

## Vasta-aineiden tuotanto, annostelu ja vaikutusmekanismit

Syövän hoidossa käytettävät vasta-aineet ovat humanisoituja tai humaaneneja, jotta ne mahdollisimman vähän provosoisivat elimistön oman puolustusjärjestelmän aktivoitumista. Tällöin autovasta-ainevälitteisen tehon menetyksen ja infuusioreaktioiden riski pienenee.

Kohdemolekyylille spesifisten vasta-aineiden kehittäminen on suhteellisen yksikertaista, mutta niiden massatuotantoon liittyvä haasteita vasta-aineiden suuren molekyyli-



© iStock/ThitareeSarmkasat

*On myös onnistuttu kehittämään vasta-aineita, joihin on liitetty sytotoksisia yhdisteitä kuten solunsalpaajia tai säteilynlähteitä.*

rakenteen johdosta. Vasta-aineet tuotetaan soluviljelmissä, ja nämä vaativat monimutkaisia puhdistusprosesseja.

Suuren molekyyliarakenteen vuoksi vasta-aineet vaativat myös joko suonensisäisen tai ihonalaisen annostelun. Ne eivät läpäise solukalvoja, joten kohdemolekyylin tulee sijaita solukalvolla tai sen ulkopuolella.

Vasta-ainehoitojen tehon ajatellaan perustuvan kohdemolekyylinä toimi-

van, syövässä keskeisen, signaalinvälityksen estoon. Vasta-aineet voivat myös käynnistää immuuniaktivaation kohdesoluihin, joka on suotuista ilmiö, jos kohdemolekyylillä ilmennetään syöpäsoluissa. Useiden vasta-ainehoitojen tehon ajatellaan tulevan merkittävässä määrin myös solu- tai komplementtivälitteisen immuuniaktivaation kautta.

Viime vuosina syövän vasta-ainehoitoja on kehitetty immunoterapeutisiin käyttöaiheisiin, joissa vasta-aineet eivät kohdistu suoraan syöpäsoluihin vaan immunoterapian työhevosten, T-solujen, pintareseptoreihin. Tässä tilanteessa vasta-aine aktivoi elimistön oman puolustusjärjestelmän hyökkäämään pahanlaatuisen syöpäsolun kimppuun. On myös onnistuttu kehittämään vasta-aineita, joihin on liitetty sytotoksisia yhdisteitä kuten solunsalpaajia tai säteilynlähteitä. Tällöin hoidon teho perustuu kolmoisvaikutukseen.

### **CD20-vasta-aineet ovat parantaneet non-Hodgkin-lymfoomien ennustetta**

CD20 on humoraalisesta immuuniteetista vastaavien B-solujen pinnalla oleva antigeeni, jota suurin osa pahanlaatuisista B-soluista ilmentää. Rituksimabi on ensimmäinen markkinoille tullut CD20-kohdistettu vasta-aine ja samalla ensimmäinen vasta-aine, joka on hyväksytty syövän hoitoon. Rituksimabia käytetään joko yksistään tai yhdistettynä solunsalpaajiin CD20+-lymfoomissa (suurin osa non-Hodgkinin lymfoomista). Rituksimabi on merkittävästi lisännyt hoitovasteen saaneiden potilaiden osuutta, pidentänyt taudin remission kestoa ja parantanut non-Hodgkinin lymfoomien ennustetta. Siitä on tullut osa standardihoitoa suurimmalla osalla tämän sairausryhmän potilaista. Hoitoon liittyy alkuvaiheen infuusioreaktioita lukuun ottamatta vain vähän haittoja.

## Useita uusia käyttöaiheita immunoterapeuttisille vasta-aineille on odotettavissa lähivuosina.

Non-Hodgkinin lymfooman hoitovaihtoehtona on sittemmin tullut myös muita CD20-vasta-aineita. Tällainen on esimerkiksi obinutsumabi, joka rituksimabiin verrattuna aiheuttaa voimakkaamman immunoaktivaation. Tämä voi parantaa hoidon tehoa ainakin osassa non-Hodgkinin lymfoomia.

### ErbB-vasta-aineet toimivat levinneessä taudissa

ErbB-solukalvoreseptoreiden, kuten EGFR:n ja HER2:n, yli-ilmentymää tai geenin monistumista todetaan useissa karsinooissa. Tällöin syöpäsolujen kasvu ja selviytyminen voi olla riippuvaista näiden reseptorien signaloinnista. Hyväksytyjä, terapeuttisia vasta-aineita on onnistuttu kehittäämään sekä EGFR- että HER2-reseptorien toimintaa vastaan.

HER2-vasta-aineet ovat yksi merkittävimmistä edistysaskelista kiinteiden syöpäkasvaimien lääkehoidossa. Näistä trastutsumabi on yksi eniten käytetyistä syövän vasta-ainehoidoista. Sen käyttöaiheita ovat HER2-geenin monistuman omaava rinta- ja maha-syöpä. Trastutsumabi on parantanut merkittävästi näiden tautiryhmien potilaiden ennustetta levinneessä tautitilanteessa mutta myös rintasyövän leikkaushoitoa täydentävässä liitännäishoidossa. Hoito on kohtuullisen hyvin siedettyä.

Pertutsumabi on uusimpia HER2-vasta-aineita. Pertutsumabia käytetään levinneen rintasyövän hoidossa yhdessä trastutsumabin kanssa. Myös trastutsumabiemansiini (vasta-aineen ja solunsalpaajan yhdistelmä) on hyväksytty levinneen rintasyövän hoitoon.

EGFR-vasta-aineita (setuksimabia, panitumumabia ja nesitumumabia) käytetään valmisteesta riippuen suolisto-, pään ja kaulan alueen- sekä

ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa. Käyttöaiheet rajoittuvat syöpien levinneisiin muotoihin ja niissä yhdistelmähoitoon solunsalpaajien kanssa, sillä liitännäishoito tutkimukset näillä vasta-aineilla ovat tuottaneet negatiivisia tutkimustuloksia. EGFR-vasta-aineisiin liittyy suhteellisen runsaasti haittavaikutuksia, joista tavallisimmat ovat ihottuma tai ripuli.

### VEGF- ja VEGFR-vasta-aineet vaikuttavat kasvaimen verisuonitukseen

Verisuonikasvutekijän tai sen reseptorien salpaus vasta-aineilla perustuu ajatukseen, että syöpäkasvaimet eivät voi kasvaa suuriksi ilman riittävää verisuonitusta. Verisuonituksen kasvun säätely on kuitenkin osoittautunut monimutkaiseksi, ja yksittäisen tekijän estolla saavutettu teho syövän hoidossa on rajallinen.

Ensimmäinen hyväksytty VEGF-akseliin vaikuttavista vasta-ainehoidoista oli bevasitsumabi, joka on solunsalpaajahoitoon yhdistettynä tarkoitettu useiden kiinteiden kasvaimien hoitoon. Tällaisia ovat esimerkiksi suolisto- ja gynekologiset syövät. Toinen tähän signaalinvälitysketjuun vaikuttava lääkeaine on ramusirumabi (VEGFR2-vasta-aine), jota käytetään maha-, suolisto- ja ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa.

VEGF-reittiin vaikuttavat vasta-aineet ovat parantaneet levinneiden syöpien hoitojen ennustetta, mutta kuten EGFR-vasta-aineilla, leikkaushoitoa täydentävien liitännäishoito tutkimusten tulokset ovat olleet negatiivisia.

### Immunoterapeuttiset vasta-aineet aktivoivat elimistön omaa puolustusjärjestelmää

Uusien immunoterapeuttisten vasta-aineiden kohteina ovat T-solujen pinnalla ilmenevät reseptorit, joiden estolla saadaan aikaan T-solujen aktivoituminen ja hyökkääminen syöpäsoluja kohtaan. Tähän mennessä hyväksytyjä hoitoja ovat CTLA-4-vasta-aine ipilimumabi (melanooma),

PD-1-vasta-aine nivolumabi (melanooma, ei-pienisoluiset keuhko- ja munuaissyövät ja Hodgkinin lymfooma) ja pembrolitsumabi (melanooma ja ei-pienisoluisen keuhkosyöpä).

Immunoterapeuttisia vasta-aineita käytetään tällä hetkellä levinneiden syöpien hoidossa mutta niiden tehoa myös liitännäishoidoissa tutkitaan parhaillaan. Tutkimusten mukaan suurin osa levinnyttä syöpää sairastavista henkilöistä ei kuitenkaan ole hyötynyt immunoterapeuttisista vasta-aineista. Hoidosta hyötynneillä potilailla hoitovasteet ovat silti olleet pidempiä kuin muilla syövän hoitoon käytettävillä lääkeaineilla – jopa pysyvät hoitovasteet ovat mahdollisia.

Immunoterapeuttisiin lääkeaineisiin voi liittyvä vakavia, autoimmuunisairauksia muistuttavia haittavaikutuksia, jotka ovat yleensä hyvin hallittavissa lääkehoidon lopetuksella ja kortisonihoidolla.

Useita uusia käyttöaiheita immunoterapeuttisille vasta-aineille on odotettavissa lähivuosina. Immunoterapeuttisten vasta-aineiden hyöty näyttää tällä hetkellä liittyvän kasvaimiin, joissa on todettavissa runsas mutaatiokuorma. Käynnissä olevilla tutkimuksilla pyritään selvittämään, miten hoidosta todennäköisimmin hyötävät potilaat tunnistetaan ja mikä on immunoterapeuttisen vasta-ainehoidon optimaalinen kesto. ●

#### KIRJALLISUUTTA

- Farkona S, ym. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? *BMC Medicine* 2016; 14:73.
- Scott AM, ym. Antibody therapy of cancer. *Nature Reviews Cancer* 2012; 12: 278–87.
- Weiner GJ. Building better monoclonal antibody-based therapeutics. *Nature Reviews Cancer* 2015; 15: 361–70.

