

Johanna Mäenpää

Munasarjasyövän uusien lääkehoitojen mahdollisuudet

Angiogeneesin esto pidentää levinneen tai uusiutuneen munasarjasyövän etenemättömyysaika muutamalla kuukaudella. Myös suuren uusiutumisriskin potilaiden kokonaiselinaika mahdollisesti pitenee. Angiogeneesin estäjistä käytössä on toistaiseksi ainoastaan bevasitsumabi. Sitä suositellaan käytettäväksi ensilinjassa, kun taudin uusiutumisriski on suuri eli kun leikkaustulos ei ole tyydyttävä tai syövän levinneisyysaste on IV. Uusiutuneen munasarjasyövän hoidossa sen käyttö ei ole vakiintunut, mutta ainakin platinaresistentin taudin hoidossa sitä kannattaa käyttää yhdistettynä paklitakseliiniin. Entsyymien poly(adenosiinidifosfaattiriboosi)polymeraasin (PARP) estäjistä Suomessa on toistaiseksi käytettävissä olaparibi. Sen käyttö on rajattu uusiutunutta platinaherkkää munasarjasyöpää sairastavien potilaiden solunsalpaajahoidon jälkeiseen ylläpitohoitoon, jos heillä on *BRCA1*- tai *BRCA2*-geenin mutaatio.

Kirurgia ja solunsalpaajat ovat olleet jo usean vuosikymmenen ajan munasarjasyövän hoidon kulmakiviä. Tärkein munasarjasyövän tyyppi eli huonosti erilaistunut seroosi karsinooma reagoi valtaosalla potilaista tavanomaiseen paklitakseliini ja karboplatiinin yhdistelmähoitoon, mutta taudin uusiutumistaipumus on valitettavasti suuri. Uusiutumisten välinen aika lyhenee ajan kuluessa siten, että käytännössä kaikki syövät muuttuvat lopulta hoidolle vastustuskykyisiksi eli resistenteiksi. Uusiutumaa pidetään platinaresistenttinä, kun uusiutumien välinen oireeton aika alittaa kuusi kuukautta, jolloin hoitovaste solunsalpaajahoittoon muuttuu huonoksi (1).

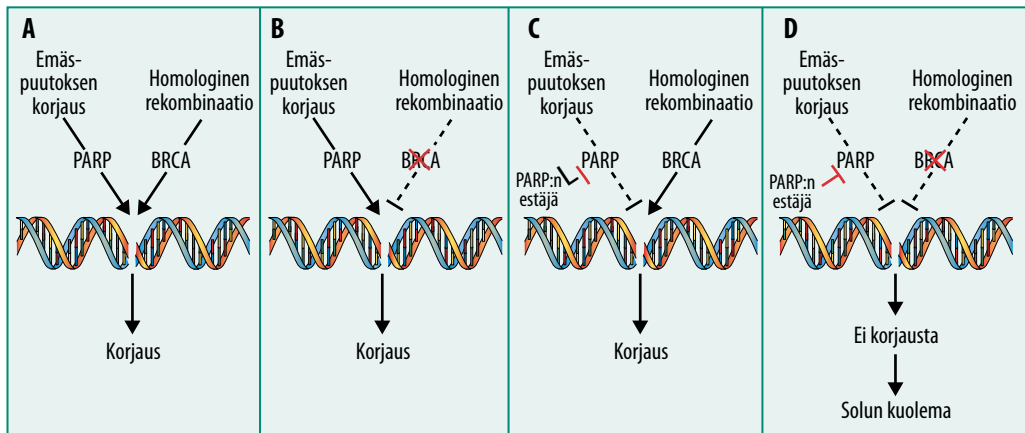
Munasarjasyövän monimuotoisuuden vuoksi täsmälääkkeitä on ollut vaikea kehittää, mutta vuonna 2007 julkaistiin ensimmäiset alustavat tulokset endoteelikasvutekijän (VEGF) vasta-aineen bevasitsumabin tehosta munasarjasyöpään (2). Seuraava merkittävä edistysaskel oli havainto, että yksisäikeisen DNA:n korjaukselle tärkeän PARP-entsyymin toiminnan estäminen johtaa sellaisten solujen tuhoutumiseen, joissa on kaksisäikeisen DNA:n korjausmekanismin häiriö (KUVA 1). PARP-entsyyimeistä tärkein on PARP1, jota jatkossa tarkoitetaan

puhuttaessa PARP-entsyymistä. Esimerkiksi perinnölliselle rinta- ja munasarjasyöväälle altistavat mutaatiot *BRCA1*- ja *BRCA2*-geeneissä lisäävät kantajiensa riskiä sairastua syöpiin, joissa tärkein kaksisäikeisen DNA:n korjausmekanismi, homologinen rekombinaatio, on puutteellinen. Jo ensimmäisissä ensimmäisen vaiheen tutkimuksissa havaittiin, että mutaation kantajien syövästä munasarjasyöpä reagoi parhaiten PARP:n estäjiin (3).

Bevasitsumabi ja muut angiogeneesin estäjät ensilinjan hoidossa

Vuonna 2011 julkaistiin kahden kolmannen vaiheen tutkimuksen (GOG-0218 ja ICON7) tulokset bevasitsumabin tehosta munasarjasyövän ensilinjan hoidossa (1). Vaikka tutkimusasetelmat erosivat jonkin verran toisistaan, tutkimukset osoittivat, että bevasitsumabilla voitiin pidentää taudin etenemättömyysaika annettuna sekä solunsalpaajien kanssa että solunsalpaajalääkityksen jälkeisenä ylläpitohoitona (TAULUKOT 1 ja 2).

Näiden tutkimusten perusteella muun muassa Käypä hoito -työryhmä päätyi vuonna 2012 suosittelemaan, että bevasitsumabi liitetään



PARP = poly(adenosiinidifosfaattiriboosi)polymeraasi

KUVA 1. DNA-vaurioiden korjausmekanismit normaaleissa soluissa (A) ja soluissa, joissa on mutantti BRCA-geeni (B), sekä PARP-entsyymin eston seuraukset normaaleissa soluissa (C) ja BRCA-mutatoituineissa soluissa (D).

munasarjasyövän ensilinjan hoitoon suuren riskin tapauksissa eli silloin, kun levinneisyysasteen III taudissa ei saada hyvää leikkaustulosta ja aina kun kyseessä on levinneisyysasteen IV tauti. Suomen ja usean muun maan suositukset eivät ole ottaneet sellaisenaan käyttöön kummankaan tutkimuksen mukaista hoitoa, vaan bevasitsumabin suositeltu annos (7,5 mg/kg) on ICON7-tutkimuksen mukainen ja hoidon kesto (15 kuukautta) GOG-0218-tutkimuksen mukainen (1).

Tärkein syy pienemmän annoksen käyttöön on bevasitsumabin kalleus. Yksi 70-kiloisen potilaan annos maksaa noin 2200 € jo silloin, kun annos on 7,5 mg/kg ja annoksia annetaan vuoden aikana kolmen viikon välein yhteensä 17. Vaikka mediaani etenemättömyysaika lyheni ICON7-tutkimuksessa vähemmän kuin GOG-0218-tutkimuksessa, pienempää annosta pidetään eettisesti hyväksyttävänä, koska ICON7-tutkimuksessa suuren uusiutumisriskin potilaiden kokonaiselinaika piteni yhdeksällä kuukaudella, mutta GOG-0218-tutkimuksessa se ei pidentynyt. Pidempi hoitoaika on valittu sen perusteella, että ICON7-tutkimuksessa hoitovaste alkoi hiipua heti ylläpito-hoidon loputtua.

Bevasitsumabin tärkeimmät haittavaikutukset ovat verenpaineen nousu, proteinuria, haavojen parantumisen heikentyminen sekä vaarallisimpina suolen seinämän puhkeaminen ja fistelimuodostus (1).

Bevasitsumabin lisäksi muitakin angiogeenin estäjiä on tutkittu munasarjasyövän hoidossa (KUVA 2). Vuoden 2012 jälkeen on julkaistu kaksi kolmannen vaiheen tutkimusta suun kautta otettavien, muun muassa VEGF:n aiheuttamien solunsisäisten signalointireittien aktivaatiota estävien nintedanibin ja patsopanibin tehosta (TAULUKKO 2) (4). Vaikka nintedanibin teho oli vaatimaton muihin verrattuna, tulokset olivat samansuuntaiset bevasitsumabin kanssa. On huomattava, että patsopanibia ylläpitohoitona, joten sillä saavutettuun taudin etenemättömyysajan pitenemiseen täytyy lisätä noin viisi kuukautta, jotta tulos olisi täysin vertailukelpoinen muiden tutkimusten kanssa. Ilmeisen hyvästä tehostaan huolimatta patsopanibia ei ole otettu käyttöön munasarjasyövän hoidossa, todennäköisesti runsaiden haittavaikutusten takia (4).

Yhdessäkään ensilinjan hoitotutkimuksessa ei angiogeenin estäjillä ole saavutettu koko tutkimusjoukossa kokonaiselinaikaetua. Kuitenkin ICON7-tutkimuksessa se saavutettiin suuren uusiutumisriskin potilailla (TAULUKKO 2) (5). Tämä havainto tukee omaksuttua käytäntöä rajata bevasitsumabin käyttö potilaille, joiden uusiutumisriski on suuri. Toistaiseksi vilkkaasta tutkimustyöstä huolimatta ei ole löytynyt tarkempia keinoja bevasitsumabihoidon kohdentamiseen. Toinen ratkaisematon ongel-

TAULUKKO 1. Kolmannen vaiheen tutkimukset bevasitsumabin käytöstä munasarjasyövän ensilinjan hoidossa.

Tutkimus	Kohderyhmä	Tutkimusasetelma	Annos	Hoidon kesto
GOG-0218	Levinneisyysasteen III–IV syöpää sairastavat	Lumekontrolloitu kolmehaarainen tutkimus	15 mg/kg laskimoon 3 viikon välein ensin solunsalpaajien ¹ kanssa ja sitten yksin ²	15 kk
ICON7	Levinneisyysasteen I–IIA huonosti erilaistunutta syöpää sairastavat Levinneisyysasteen IIB–IV syöpää sairastavat	Avoin kaksiahaarainen tutkimus	7,5 mg/kg laskimoon 3 viikon välein ensin solunsalpaajien kanssa ¹ ja sitten yksin	12 kk

¹ Paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmä kuusi kertaa

² Yhdessä hoitohaarassa bevasitsumabi annettiin vain yhdessä solunsalpaajien kanssa

TAULUKKO 2. Kolmannen vaiheen tutkimukset angiogeneesin estäjien käytöstä munasarjasyövän ensilinjan hoidossa.

Tutkimus	Tutkimusasetelma	Mediaani etene- mättömyysaika (kk)	HR (95 %:n luotta- musväli)	Mediaani kokonais- elossaoloaika (kk)	HR (95 %:n luotta- musväli)
GOG-0218	P + K + lume vs P + K + B	10,3 vs 14,1	0,72 (0,63–0,82) ¹	39,3 vs 39,7	Ei merkitsevä
ICON7	P + K vs P + K + B	17,4 vs 19,8	0,87 (0,77–0,82)	30,3 vs 39,7 ²	0,78 (0,63–0,97)
OVAR 12	P + K + lume vs P + K + nintedanibi	16,6 vs 17,3	0,84 (0,72–0,99)	62,8 vs 62,0	Ei merkitsevä
OVAR 16	Ylläpitohoito, lume vs patsopanibi	12,3 vs 17,9	0,77 (0,64–0,91)	Ei vielä tiedossa	Todennäköisesti ei merkitsevä

HR = riskisuhde, P = paklitakseli, K = karboplatiini, B = bevasitsumabi

¹ Hoitohaarassa, jossa annettiin bevasitsumabia vain yhdessä solunsalpaajien kanssa, ei merkitsevää eroa lumehaaraan verrattuna

² Vain suuren riskin potilaat

ma on, mikä on optimaalinen bevasitsumabi-hoidon pituus. Tähän saataneen lisävalaistusta OVAR17-tutkimuksessa, jossa verrataan 15 ja 30 kuukauden hoitopituuksia.

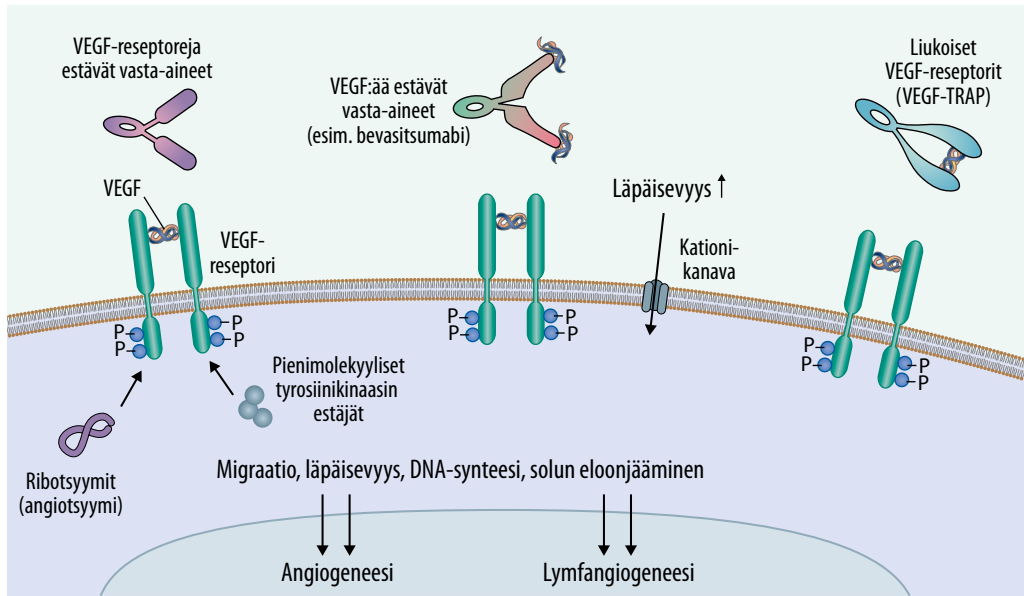
Bevasitsumabi ja muut angiogeneesin estäjät uusiutuneen taudin hoidossa

Angiogeneesin eston vaikutuksesta uusiutuneen munasarjasyövän hoidossa on tehty viisi kolmannen vaiheen tutkimusta (**TAULUKKO 3**) (4). Niistä kolmessa tutkittiin platinaherkkää, yhdessä osittain herkkää ja yhdessä platinaresistenttiä tautia. Kaikissa tutkimuksissa tutkimuslääke annettiin yhdessä solunsalpaajien kanssa. Kolmessa tutkimuksessa tutkittiin bevasitsumabia, yhdessä sediranibia ja yhdessä trebananibia. Se on oraalinen tyrosiinikinaasin estäjä, joka estää kaikkien kolmen VEGF-reseptorin aktivaation laukaisemaa solunsisäistä signaalintireittä. Trebananibi (TRINOVA-1-tutkimus) eroaa muista angiogeneesin estäjistä siten, että se ei vaikuta VEGF-välitteisiin toimintoihin

vaan estää angiogeneesia estämällä angiopoiektiinien sitoutumisen Tie2-reseptoriin (4).

Samoin kuin ensilinjan hoidossa, angiogeneesin esto näyttää pidentävän universaalisti kaikkien munasarjakasvaintyyppien, siis täysin ja osittain platinaherkän sekä platinaresistentin taudin, etenemättömyysaika. Sediranibin lisäämisellä solunsalpaajahoitoon saavutettiin myös kokonaiselinaikaetu. Tästä huolimatta lääkettä ei ole ainakaan toistaiseksi rekisteröity munasarjasyövän hoitoon. GOG-0213-tutkimuksen virallisessa lähtöryhmien mukaisessa analyysissä ei aivan saavutettu kokonaiselinaikaetua, vaikka sitä hieman korjatussa analyysissä saavutettiin (6). Tulos on silti arvokas, koska se tukee suoraan ensilinjan hoidossa saavutettuja tuloksia bevasitsumabin yhdistämisestä munasarjasyövän standardihoitoon eli paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmään.

Kaikkein selkein etu bevasitsumabin liittämisestä solunsalpaajahoitoon saatiin platinaresistentissä taudissa, jossa taudin etenemättömyysaika kaksinkertaistui pelkkään solunsalpaajahoitoon verrattuna (7). Kokonaiselinaikaetua



KUVA 2. Endoteelikasvutekijän (VEGF) vaikutusten estomahdollisuuksia.

ei saavutettu, mutta tulosten tarkempi analyysi osoitti, että kokonaistulos johtui lähes pelkästään viikoittaisesta paklitakselin ja bevasitsumabin yhdistelmästä, jossa mediaani kokonaiselinaika pelkällä paklitakselilääkityksellä oli 13,2 kuukautta ja yhdistelmällä 22,4 kuukautta (riskisuhde 0,65, 95 %:n luottamusväli 0,42–1,02) (8). Vaikka ero ei ole tilastollisesti merkitsevää, se on kuukausissa niin suuri, että se on kliinisesti merkittävä. Tietääkseni missään muussa uusiutuneen platinaresistentin munasarjasyövän hoitotutkimuksessa ei ole saavutettu lähes kahden vuoden mediaanielossaoloaika platinaresistenssin toteamisen jälkeen. Jos bevasitsumabin käyttöä uusiutuneen munasarjasyövän hoidossa täytyy esimerkiksi taloudellisista syistä rajata, kannattaa bevasitsumabin käyttö kohdentaa platinaresistenttiin tilanteeseen ja antaa se silloin yhdessä viikoittaisen paklitakselin kanssa.

PARP:n estäjät

BRCA1- ja *BRCA2*-geenit ohjaavat kaksisäikeisen DNA-ketjun korjausta homologisen rekombinaation avulla. Jos yksilö on perinyt toiselta vanhemmaltaan mutatoituneen geenin, hän altistuu muun muassa haimasyöväälle sekä

rinta- ja munasarja- tai eturauhassyöväälle. Karzinogeneesille olennaista on, että toiselta vanhemmalta peritty alleeli hiljentyy (heterotsygotian menetys). *BRCA1*- tai *BRCA2*-geenien mutaatioiden kantajille kehittyvistä syövästä erityisen herkkiä PARP:n estolle ovat munasarjasyövät, erityisesti huonosti erilaistuneet seroosit munasarjasyövät sekä munanjohdin- ja vatsakalvosyövät. Kun munasarjasyövästä arvioidaan *BRCA1*- ja *BRCA2*-geenien mutaatioiden aiheuttamiksi yleensä 10–15 %, huonosti erilaistuneista seroosista karsinoomista niiden osuus on lähes 20 %. Kun otetaan huomioon myös *BRCA1*- ja *BRCA2*-geenien somaattiset mutaatiot, muiden homologiseen rekombinaatioon osallistuvien geenien mutaatiot (esimerkiksi *RAD1*, *CHEK2*) ja epigeneettiset muutokset, suurenee mahdollisesti PARP:n estäjiin reagoivien huonosti erilaistuneiden seroosien karsinoomien osuus 50 %:iin (9).

PARP:n estäjistä olaparibia, niraparibia ja rukaparibia on tutkittu kliinisesti eniten. Kaikkien vaikutusmekanismi on periaatteessa sama, eli erityisesti PARP1-entsyymien esto, mutta ne eroavat toisistaan vaikutuksen voimakkuuden ja muiden PARP-entsyymien eston osalta. Ne ovat kaikki suun kautta otettavia. Olaparibilla on Suomessa myyntilupa ja rajoitettu

TAULUKKO 3. Kolmannen vaiheen tutkimukset angiogeneesin estäjien käytöstä uusiutuneen munasarjasyövän hoidossa.

Tutkimus	Tutkimusasetelma	Mediaani etenemättömyysaika (kk)	HR (95 %:n luottamusväli)	Mediaani kokonaiselossaoloaika (kk)	HR (95 %:n luottamusväli)
OCEANS (platinaherkkä)	G + K + lume vs G + K + B	8,4 vs 12,4	0,48 (0,39–0,61)	32,9 vs 33,6	Ei merkitsevä
ICON 6 (platinaherkkä)	Platina + lume vs platina + sediranibi	8,7 vs 11,1	0,57 (0,44–0,74)	20,3 vs 26,3	0,70 (0,51–0,99)
GOG-0213 (platinaherkkä)	P + K vs P + K + B	10,4 vs 13,8	0,63 (0,53–0,74)	37,3 vs 42,2	0,83 (0,683–1,005)
TRINOVA-1 (platinaton aika ≤ 12 kk)	vP + lume vs vP + trebananibi	5,4 vs 7,2	0,66 (0,57–0,77)	18,3 vs 19,3	Ei merkitsevä
AURELIA (platinaresistentti)	vP/PLD/T vs vP/PLD/T + B	3,4 vs 6,7	0,48 (0,36–0,6)	13,3 vs 16,6	Ei merkitsevä

HR = riskisuhde, G = gemsitabiini, K = karboplatiini, B = bevasitumabi, P = paklitakseli, vP = viikoittainen paklitakseli, PLD = pegyloitu liposomaalinen doksorubiisi, T = topotekaani

peruskorvattavuus, ja myös niraparibilla on EU-myyntilupa. **TAULUKKO 4** on kooste kolmen PARP:n estäjän keskeisistä kolmannen vaiheen tutkimustuloksista.

Olaparibi sai myyntiluvan poikkeuksellisesti jo satunnaistetun toisen vaiheen tutkimuksen perusteella. Tässä tutkimuksessa uusiutunutta platinaherkkää munasarjasyöpää sairastavat potilaat satunnaistettiin kemoterapian jälkeiseen ylläpitohoitoon olaparibilla (annos 400 mg x 2/vrk) tai lumeella. Koko tutkimusjoukossa taudin etenemisen riski oli aktiivilääkeryhmässä 65 % pienempi kuin verrokkiryhmässä, ja *BRCA1*- ja *BRCA2*-geenien mutaatioiden kantajien riski oli jopa 82 % pienempi (10). Näiden löydösten perusteella olaparibin peruskorvattavuus platinaherkän uusiutuman ylläpito-hoidossa on rajattu *BRCA1*- ja *BRCA2*-geenien mutaatioiden (ituradan tai somaattinen mutaatio) kantajille. Suositeltu annos on 400 mg kahdesti vuorokaudessa 50 mg:n kapselina, jolloin kuukauden hoito maksaa noin 6000 euroa.

Olaparibista on kehitetty myös 150 mg:n tabletti, jota käytettäessä suositeltu annos on 300 mg aamuin illoin. Tällä annoksella tehty kolmannen vaiheen SOLO2-tutkimus varmisti toisen vaiheen tutkimuksen tuloksen (**TAULUKKO 4**). Tutkimuksen mukaan olaparibi pienentää *BRCA1*- ja *BRCA2*-geenien mutaatioiden kantajien taudin etenemisriskiä 70 % lumeeeseen verrattuna. Tärkeimmät tutkimuksessa

esiin tulleet olaparibin vähintään vaikeusasteen (gradus) 3 haittavaikutukset olivat anemia (19 %) ja uupumus (4 %). Vain yhdelle yhteensä 196 potilaasta (0,5 %) kehittyi pelätyin PARP:n estäjiin liitetty vakava haittavaikutus eli leukemia, johon hän valitettavasti menehtyi (11).

Niraparibin kolmannen vaiheen tutkimus NOVA eroaa SOLO2-tutkimuksesta siinä, että siihen satunnaistettiin myös potilaita, joilla ei ollut *BRCA1*- ja *BRCA2*-geenien mutaatioita (**TAULUKKO 4**). Tulos oli näiden mutaatioiden kantajien osalta hyvin samanlainen kuin SOLO2-tutkimuksessa, eli heidän tautinsa etenemisen riski oli 73 % pienempi kuin lumeryhmässä. Mielenkiintoista on, että NOVA-tutkimuksen tulos eli riskin 55 %:n pieneneminen niiden potilaiden osalta, joilla ei ollut *BRCA1*- ja *BRCA2*-geenien mutaatioita, on samankaltainen kuin edellä mainitun toisen vaiheen tutkimuksen tulos koko olaparibilääkityssä tutkimusjoukossa (65 %).

Niraparibin haittavaikutusprofiili eroaa olaparibista siinä, että trombosytopenia on niraparibile ominaista. Trombosytopenia kehittyi 34 %:lle niraparibia saaneista potilaista ja anemia 25 %:lle. Lohdullista on, että myelodysplastiseen oireyhtymään tai leukemiaan sairastui vain yksi niraparibiryhmän potilas (0,3 %). Lumeryhmässä sairastuneita oli kaksi (1,25 %). Valitettavasti kaikki kolme menehtyivät (12). Onkin itse asiassa kiistanalaista,

TAULUKKO 4. Kolmannen vaiheen tutkimukset PARP:n estäjien käytöstä uusiutuneen platinaherkän munasarjasyövän solunsalpaajahoidon jälkeisessä ylläpito-hoidossa.

Tutkimus	Kohderyhmä	n	Tutkimusasetelma	Mediaani taudin etenemättömyysaika (kk)	HR (95%:n luottamusväli)	Tärkein haittavaikutus
SOLO2	Platinaherkät huonosti erilaistunutta seroosia karsinoomaa sairastavat, joilla <i>BRCA</i> -geenin mutaatio	295	Olaparibi 300 mg x 2 vs lume (2:1)	19,1 vs 5,5	0,30 (0,22–0,41)	Anemia
NOVA	Platinaherkät huonosti erilaistunutta seroosia karsinoomaa sairastavat	546	Niraparibi 300 mg x 1 vs lume (2:1)	9,3 vs 3,9 (21,0 vs 5,5) ¹	0,45 (0,34–0,61) 0,27 [0,17–0,41] ¹	Trombosytopenia
ARIEL3	Platinaherkät huonosti erilaistunutta seroosia karsinoomaa sairastavat	564	Rukaparibi 600 mg x 2 vs lume (2:1)	10,8 vs 5,4 (16,6 vs 5,4) ¹	0,36 (0,30–0,45) (0,23) [0,16–0,54] ¹	Anemia

PARP = poly(adenosiinidifosfaattiriboosi)polymeraasi, HR = riskisuhde

¹ *BRCA1*- tai *BRCA2*-geenien mutaation kantajat

aiheuttavatko PARP:n estäjät itsessään pahanlaatuisia luuydinmuutoksia vai johtuvatko muutokset edeltävistä solunsalpaajahoidoista.

Rukaparibin tehoa tutkineen ARIEL3-tutkimuksen tulokset eivät merkittävästi eroa edellä mainituista tuloksista (**TAULUKKO 4**). Rukaparibin haittavaikutukset muistuttavat enemmän olaparibin kuin niraparibin haittoja, sillä anemiaa esiintyi 19 %:lla potilaista. Toiseksi yleisin haittavaikutus oli maksaentsyymien aktiivisuuden lisääntyminen (10 %). Myelodysplastinen oireyhtymä tai leukemia kehittyi rukaparibiryhmässä kolmelle potilaalle (0,8 %), joista kaksi menehtyi. Vertailuryhmässä näitä tauteja ei esiintynyt (13).

Kaikkien kolmen edellä käsitellyn PARP:n estäjän teho uusiutuneen platinaherkän munasarjasyövän solunsalpaajahoidon jälkeisessä ylläpito-hoidossa näyttää olevan suunnilleen sama. *BRCA1*- ja *BRCA2*-geenien mutaatioiden kantajien näillä hoidoilla saavuttama taudin etenemättömyysajan mediaani on 17–21 kuukautta, mitä on pidettävä hyvin merkittävänä tuloksena. Erilaisten tutkimusasetelmien vuoksi näyttö niraparibin ja rukaparibin tehosta muiden kuin *BRCA1*- ja *BRCA2*-geenien mutaatioiden kantajien hoidossa on vahvempi, mutta toisen vaiheen olaparibitutkimuksen perusteella voidaan olettaa, että olaparibin tehoa näiden potilaiden syöpiin.

On mielenkiintoista, että Yhdysvaltain lääkevalvontaviranomainen FDA ja EU ovat hyväksyneet niraparibin käytettäväksi solunsalpaaja-

hoidon jälkeisessä platinaherkkien uusiutumien ylläpito-hoidossa riippumatta *BRCA*-mutaatiotilasta. Vaikka vahva näyttö olaparibin tehosta muiden kuin *BRCA1*- ja *BRCA2*-geenien mutaatioiden kantajien tauteihin vielä puuttuu, silläkin on nykyisin laajempi käyttöaihe Yhdysvalloissa. Rukaparibi on toistaiseksi hyväksytty vain Yhdysvalloissa ja vain *BRCA1*- ja *BRCA2*-geenien mutaatioiden kantajille.

Koska kysymyksessä on täsmälääkeryhmä, käyttöalueen laajennus uusiutuneen platinaherkän munasarjasyövän hoitoon ylipäänsä ei ole hyvä kehityssuunta. Olisi erittäin tärkeää saada käyttöön toiminnallinen prediktioivinen testi osoittamaan kasvaimen homologisen rekombinaatiotilastuksen fenotyyppi, koska kaikkia puutteellisen homologisen rekombinaation mekanismeja ei todennäköisesti vielä tiedetä. Tällöin hoito pystyttäisiin kohdentamaan *BRCA1*- ja *BRCA2*-geenien mutaatioiden kantajien lisäksi juuri sellaisille potilaille, jotka heidän lisäksi todella hyötyvät hoidosta, eikä potilaita altistettaisi mahdollisesti tehottomalle, kalliille ja vakaviakin haittavaikutuksia aiheuttavalle hoidolle.

Lopuksi

Angiogeneesin estäjistä bevasitsumabi on vakiinnuttanut asemansa munasarjasyövän hoidossa. Yhdistettynä solunsalpaajahoidon ja sen jälkeisenä ylläpito-hoitona bevasitsumabi pidentää taudin etenemättömyysaikaakaan sekä

ensilinjan että uusiutuneen syövän hoidossa. Ensilinjan hoidossa paras teho saadaan hoidettaessa potilaita, joiden syövän uusiutumiseriski on suuri ja joiden hoidossa saavutetaan kokonaiselinaikaetuakin. Uusiutuneiden syöpien osalta bevasitsumabi kannattaa yhdistää ainakin platinaresistentin taudin hoitoon viikoittaisen paklitakselin kanssa.

PARP:n estäjistä Suomessa on toistaiseksi käytettävissä ainoastaan olaparibi, joka on peruskorvattava erillisen B-lausunnon perusteella *BRCA1*- ja *BRCA2*-geenien mutaatioiden kantajien uusiutuneen platinaherkän huonosti erilaistuneen seroosin munasarjasyövän ylläpito- hoidossa platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen.

Tutkimus sekä angiogeneesin estäjien että PARP:n estäjien uusista käyttömuodoista jatkuu vilkkaana. Sedarinibin ja olaparibin yhdistelmän vaikutus uusiutuneen munasarjasyövän hoidossa näyttää olevan vähintään additiivinen (14). Tämän havainnon pohjalta käynnistyi yhteispohjoismainen AVANOVA-tutkimus, jossa verrataan niraparibin ja bevasitsumabin yhdistelmää niraparibiin uusiutuneen platinaherkän munasarjasyövän hoidossa. Kansainvälisessä PAOLA-1-tutkimuksessa olaparibin ja bevasitsumabin yhdistelmä on lisätty ensilinjan hoitoon. Suomi on aktiivisesti mukana molemmissa tutkimuksissa.

Immunologiset syöpähoidot, jotka ovat muun muassa mullistaneet melanooman hoi-

Ydinasiat

- ▶ Angiogeneesin esto pidentää munasarjasyövän etenemättömyysaikaa.
- ▶ PARP:n estäjät ovat tehokkaita erityisesti BRCA-mutaation kantajien munasarjasyövän hoidossa.
- ▶ Lääkkeiden kalleuden takia ne tulee kohdentaa harkitusti.

toa, ovat nykyisin erityisen suuren mielenkiinnon kohteena. Ensimmäisissä ensimmäisen ja toisen vaiheen tutkimuksissa immunologiset hoidot ovat tehonneet myös uusiutuneen munasarjasyövän hoidossa, joskin vähemmän kuin melanooman. Bevasitsumabi lisää kasvainten sisäisten lymfosyyttien määrää, ja hiltaintain onkin käynnistynyt munasarjasyövän kolmannen vaiheen ensilinjan hoitotutkimus, jossa bevasitsumabi ja PD-L1-proteiinin (ohjelmoituneen solukuoleman ligandi 1, immunologisten hoitojen kohdeproteiini) vasta-aine atetsolitsumabi on yhdistetty. Kolme suomalaista keskusta osallistuu tutkimukseen. Myös PARP:n estäjät saattavat lisätä immunologisen hoidon tehoa, koska ne lisäävät niille herkkien kasvainten mutaatiotaakkaa ja voivat siten toimia ”immuuniherkistäjinä”. Tällaisia yhdistelmätutkimuksia onkin suunnitteilla. ■

JOHANNA MÄENPÄÄ, LKT, professori, ylilääkäri
Tampereen yliopisto, lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta
Tays, naistentautien ja synnytysten vastuualue

SIDONNAISUUDET

Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, Roche, SOBI, Amgen, Janssen-Cilag, GSK, MSD), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (AstraZeneca, Roche, Janssen-Cilag, SOBI, GlaxoSmithKline), muut sidonnaisuudet (Advisory Board -jäsenyyksiä: AstraZeneca, Roche, Tesaro, Clovis, MSD)

SUMMARY

New targeted therapies for ovarian cancer

According to nine phase III trials, inhibition of angiogenesis gives a few months' progression-free survival benefit in both first-line and recurrent setting. There may even be an overall survival benefit in high-risk patients. Bevacizumab is currently the only clinically used inhibitor of angiogenesis. It is indicated in the first-line treatment of high-risk patients. In recurrent setting, it should be used at least in platinum-resistant disease, combined with paclitaxel. Olaparib is the only PARP inhibitor available in Finland, for maintenance treatment in platinum-sensitive recurrences in patients with BRCA mutation. According to SOLO2 trial, the next recurrence will be postponed by a year (median).

KIRJALLISUUTTA

1. Munasarjasyöpä. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2012 [päivitetty 26.4.2012]. www.kaypahoito.fi.
2. Mäenpää J. Endoteelikasvutekijän vastainen bevasitsumabi ja munasarjasyöpä – pitäisikö bevasitsumabin olla osa ensilinjan hoitoa? *Duodecim* 2011;127:2037–44.
3. Iglehart JD, Silver DP. Synthetic lethality – a new direction in cancer-drug development. *N Engl J Med* 2009;361:189–91.
4. Mahner S, Woelber L, Mueller U, ym. Beyond bevacizumab: an outlook to new anti-angiogenetics for the treatment of ovarian cancer. *Front Oncol* 2015;5:211. DOI: 10.3389/fonc.2015.00211.
5. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, ym. Standard chemotherapy with and without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomized trial. *Lancet Oncol* 2015;6:928–36.
6. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, ym. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-021): a multicentre, open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:779–91.
7. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, ym. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1302–8.
8. Poveda AM, Selle F, Hilpert F, ym. Bevacizumab combined with weekly paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, or topotecan in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: analysis by chemotherapy cohort of the randomized phase III AURELIA trial. *J Clin Oncol* 2015;33:3836–9.
9. Miller RE, Ledermann JA. The status of poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in ovarian cancer, part 2: extending the scope beyond olaparib and BRCA1/2 mutations. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016;14:704–11.
10. Miller RE, Ledermann JA. The status of poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in ovarian cancer, part 1: olaparib. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016;14:619–27.
11. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, ym. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1274–84.
12. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, ym. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154–64.
13. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, ym. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:1949–61.
14. Liu JF, Barry WT, Birrer M, ym. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomized phase II study. *Lancet Oncol* 2014;15:1207–14.