

# Tyrosiinikinaasit syöpähoidon kohteina – epäuskosta Lasarus-vasteisiin

Tyrosiinikinaasien toimintaa estävien lääkkeiden kehittämistä ei aluksi pidetty mahdollisena, koska pelättiin niiden haittavaikutuksia. Tyrosiinikinaasin estäjät ovat kuitenkin osoittautuneet tehokkaiksi ja varsin hyvin siedetyiksi syöpälääkkeiksi. Niillä hoidetaan menestyksellisesti jo monia sellaisiakin syöpiä, joiden hoidossa tulokset tavanomaisilla solunsalpaajilla ovat jääneet vaatimattomiksi. Hoitovasteet saattavat parhaimmillaan kestää monia vuosia, ja joskus syövän etenemisen takia jo varsin huonokuntoisetkin potilaat voivat vielä hyötyä huomattavasti hoidon aloittamisesta. Tyrosiinikinaasin estäjistä on joskus apua myös syöpäleikkauksen liitännäishoitona. Lääkkeiden teho edellyttää kuitenkin, että eston kohteina olevilla kinaaseilla on keskeinen osuus kasvaimen synnyssä ja etenemisessä. Lisäksi hankinnaisen lääkeresistenssin kehittyminen hoidon aikana on tavallista.

**Syöpätautien merkitys** ihmiskunnan terveydelle kasvaa, sillä elinikä pidentyy ja jotkut syövän riskitekijät (esim. tupakointi) yleistyvät kehittyvissä maissa. Vuonna 2008 todettiin maailmanlaajuisesti 12,7 miljoonaa uutta syöpää ja 7,6 miljoonaa ihmistä menehtyi tähän sairauteen (Jemal ym. 2011). Määrät ovat suuria, mutta syöpään sairastuneen ennuste on kuitenkin vähitellen parantunut. Suomessa syöpään sairastuvan suhteellinen viisivuotiselossaoloennuste muuhun väestöön nähden on noin 60 %, kun se 30 vuotta sitten oli vielä noin 40 % (Storm ym. 2010).

Elinajanodotteen paranemiseen ovat vaikuttaneet monet seikat, joista yksi keskeisimmistä on hoitojen kehittyminen ja uudenlaisten lääkkeiden saaminen käyttöön. Eräs menestystarinoista on tyrosiinikinaasin estäjät, joita

käytetään jo monien eri syöpien hoidossa. Tyrosiinikinaaseja voidaan estää joko suun kautta otettavilla, molekyylikooltaan pienillä lääkkeillä tai suoneen annettavilla vasta-aineilla. Käsittelen tässä vuoden 2012 Matti Äyräpään luento pohjautuvassa katsauksessa etenkin molekyylikooltaan pieniä tyrosiinikinaasin estäjiä syövän hoidossa.

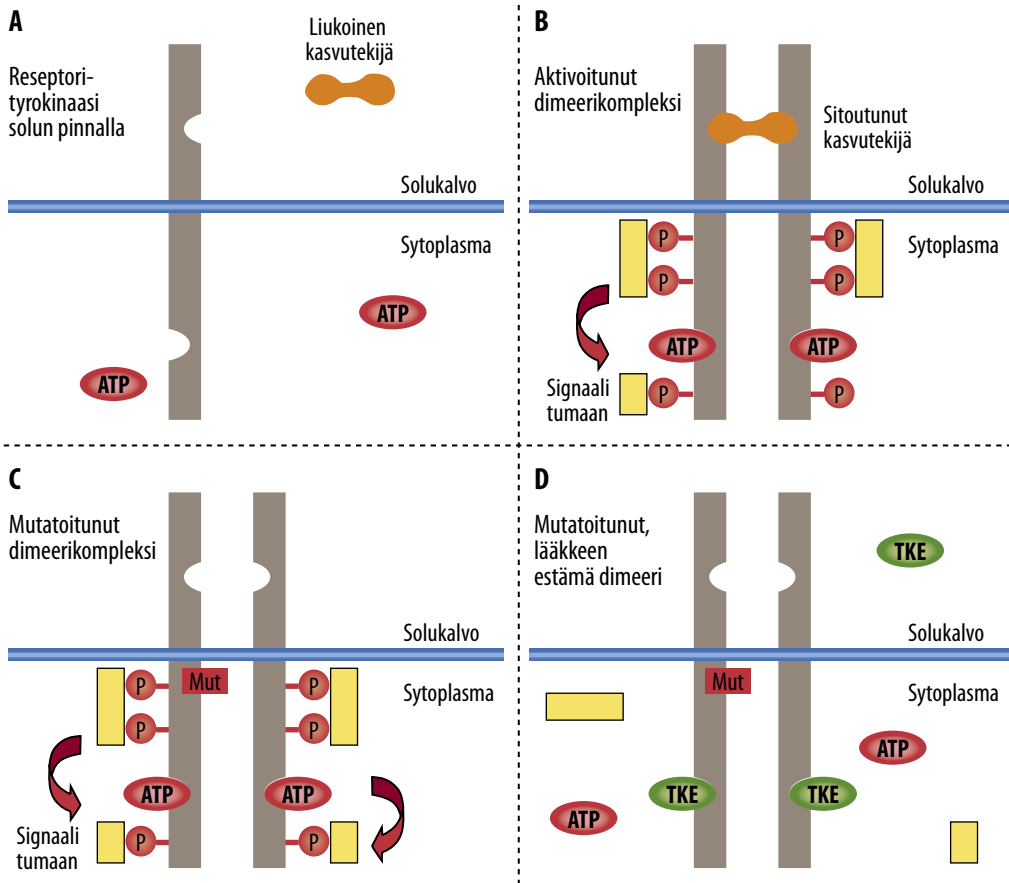
## Tyrosiinikinaasit ja niiden esto

**Tyrosiinikinaasit** ovat entsyymejä, jotka aktivoivat soluissa valkuaisaineita siirtämällä ATP-molekyylistä fosfaattiryhmän valkuaisaineen tyrosiini-aminohapotähteeseen. Fosfaatin siirto yleensä aktivoi sen vastaanotteen valkuaisaineen. Tyrosiinikinaasit säätelevät näin solujen proteiinien aktiivisuutta. Eri-laisia proteiinityrosiinikinaaseja on elimistössä noin sata.

**Reseptorityrosiinikinaasit.** Osa tyrosiinikinaaseista toimii samalla jonkin välittäjäaineen, esimerkiksi liukoisen kasvutekijän, reseptorina, jolloin niitä kutsutaan reseptorityrosiinikinaaseiksi. Eri-laisia reseptorityrosiinikinaaseja tunnetaan noin 60.

Reseptorityrosiinikinaasin solunulkoinen osa toimii kasvutekijän reseptorina ja solusisäinen osa on tyrosiinikinaasi (KUVA 1). Kasvutekijän sitoutuminen aiheuttaa reseptorityrosiinikinaasien pariutumisen (dimerisoinnin), minkä seurauksena vierekkäiset kinaasit fosforyloivat toisensa. Aktivoitunut dimeeri puolestaan fosforyloi muita valkuaisaineita, mikä saa aikaan signaalinvälitysketjun aktivoitumisen ja solun eloonjäämistä ja soluproliferaatiota suosivan viestin kulkeutumisen tumaan.

**Ensimmäiset tyrosiinikinaasin estäjät.** Koska monet onkogeneetit koodaavat tyrosiinikinaaseja, voisivat näiden estäjät toimia syöpä-



**KUVA 1.** Normaalin (A, B) ja mutatoituneen (C, D) reseptorityrosiinikinaasin toiminta ja toiminnan esto. A ja B) Liukoisin kasvutekijän sitoutuminen solun pinnalla olevaan reseptorikinaasiin johtaa kahden reseptorityrosiinikinaasin pariutumiseen, ja syntynyt dimeeri aktivoituu (fosforyloituu). Muita valkuaisaineita (keltaiset suorakulmiot) kiinnittyy dimeeriin, mikä johtaa signaalin kulkeutumiseen solun tumaan. C) Mutaatio (Mut) saa aikaan pariutumisen ilman kasvutekijää. Kinaasikompleksi on jatkuvasti aktiivinen, mikä suosii syövän syntyä. D) Tyrosiinikinaasin estäjä (TKE) sitoutuu reseptorityrosiinikinaasin taskuun ATP:n paikalle ja estää kompleksin aktivoitumisen.

lääkkeinä. Tyrosiinikinaaseja ei kuitenkaan aluksi pidetty mahdollisina lääkeshoidon kohteina. Monet niistä ovat elimistölle välttämättömiä, ja niiden kinaasiosat saattavat muistuttaa paljon toisiaan. Tästä syystä yhden tyrosiinikinaasin eston arveltiin johtavan väistämättä lukuisten eri kinaasien toiminnan estymiseen ja ehkä katastrofaalisiin haittavaikutuksiin. Alan pioneiritutkijat kohtasivatkin työssään vaikeuksia ja epäuskoa. He onnistuivat kuitenkin kehittämään melko spesifisiä estäjiä, jota jäljittelivät ATP-molekyylin sitoutumista kinaasin katalyyttiseen taskuun. Näitä molekyyliä kutsuttiin tyrfostiineiksi (Levitzi 2002).

### Läpimurto kroonisen myeloisen leukemian hoidossa

**STI-571 (imatinibi).** Läpimurto kliiniseen käyttöön tapahtui, kun suun kautta otettava STI-571-niminen valmiste kehitettiin kroonista myeloista leukemiaa (KML) aiheuttavan epänormaalin fuusiokinaasin (BCR-ABL) estäjäksi. Tämä valmiste sai nimen imatinibi, ja se esti jo pieninä pitoisuuksina spesifisesti muutamia tyrosiinikinaaseja, kuten BCR-ABL, ABL, PDGFR (verihiiutalekasvutekijäreseptori) ja KIT (Buchdunger ym. 1996, Druker ym. 1996). Koska vain joidenkin kinaasien toimin-

ta estyi, haittavaikutukset saattaisivat jäädä vähäisiksi.

Kliinisissä kokeissa näin kävikin. Ensimmäisten hoidettujen potilaiden saamat haittavaikutukset olivat lieviä, mutta lääkkeen teho oli ennennäkemätön. Veriarvot normalistui-  
vat lähes kaikilla (98 %) vähintään 300 mg:n vuorokausiannoksen saaneilla 54 KML-potilaalla, ja noin puolella todettiin sytogeneettinen hoitovaste (Philadelphia-kromosomien väheneminen tai katoaminen luuydinsolujen metafaaseista) (Druker ym. 2001). Imatinibihoito osoittautui pian suuressa satunnaisesti tutkimuksessa selvästi silloista käypää hoitoa (interferoni ja sytarabiini) tehokkaammaksi ja paremmin siedetyksi. Viiden vuoden seurannan aikana suurin osa potilasta (87 %) saavutti täydellisen sytogeneettisen hoitovasteen ja vain 7 %:lla KML eteni. Tähän leukemia-tyypin oli siis löydetty uusi, varsin hyvin siedetty hoito, jolla leukemia saatiin useimmiten hallintaan moneksi vuodeksi (Druker ym. 2006).

## Ensimmäinen tehoava lääkehoito GISTiin

Japanilainen Seiichi Hirota työryhmineen havaitsi, että ruoansulatuskanavan yleisimmässä sarkoomatyypissä eli gastrointestinaalisessa stroomakasvaimessa (GIST) oli usein sarkoomasoluja aktivoiva mutaatio *KIT*-geenissä (Hirota ym. 1998). *KIT* koodaa samannimistä valkuaisainetta (*KIT*), joka on tyrosiinikinaasi ja kantasolukasvutekijän (*SCF*) reseptori. Tämä proteiini ilmentyy monissa elimistön soluissa mukaan lukien ruoansulatuskanavan supistelua säätelevät Cajalin solut, joista GIST-kasvainten arvellaan saavan alkunsa. Koska imatinibi esti BCR-ABL-kinaasin lisäksi *KIT*-kinaasia, saattaisi se siis olla lääke myös GISTiin.

Saimme tilaisuuden antaa imatinibia laajalle levinnyttä ja muille hoidoille resistenttiä GISTiä sairastavalle potilaalle vuonna 2000. Kasvaimet reagoivat hoitoon odottamattoman hyvin. Jo muutamassa viikossa lukuisat maksan ja vatsaontelon etäpesäkkeet lakkasivat keräämästä PET-kuvauksessa fluorodeoksi-



**KUVA 2.** Pitkälle edennyt GIST. Potilaan vatsa on pullistunut vatsaontelon sisäisten etäpesäkkeiden takia.

glukoosia. Maksan hoidetut syöpäpesäkkeet jättivät jälkeensä magneettikuvauksessa ontelomaisina näkyviä rakenteita, joista otetussa neulanäytteessä todettiin vain degeneroivaa kudosta ja muutamia kituliaalta näyttäviä GIST-soluja (Joensuu ym. 2001). Havainnon innoittamana käynnistettiin jatkotutkimus, jossa 147:lle laajalle levinnyttä GISTiä sairastavalle potilaalle annettiin imatinibia satunnaistetusti joko 400 tai 600 mg vuorokaudessa. Tulokset ylittivät jälleen odotukset, sillä suurimmalla osalla (86 %:lla) potilaista GIST reagoi hoitoon suotuisasti (Demetri ym. 2002). Tulos osoittautui toistettavaksi kahdessa suuressa monikeskustutkimuksessa (Verweij ym. 2004, Blanke ym. 2008). Imatinibista tuli levinneen GISTin ensisijainen hoito maailmanlaajuisesti.

**Lasarus-vaste.** Huomionarvoista uudessa hoidossa oli pitkäkestoisen hoitovasteen saavuttaminen usein ilman elämänlaatua merkittävästi heikentäviä haittavaikutuksia. Jopa hyvinkin huonokuntoiset potilaat saattoivat vielä toipua omatoimiseksi (KUVA 2). Näistä suorastaan dramaattisista hoitovasteista, jolloin syövän leviämisen takia jo kuolemassa oleva potilas toipui ja palasi entiseen elämäänsä, on käytetty kirjallisuudessa nimitystä Lasarus-vaste (Langer 2009).

## YDINASIAT

- ▶▶ Mutatoituneilla, monistuneilla tai muihin valkuaisaineisiin fuusioituneilla tyrosiinikinaaseilla on keskeinen osuus monien syöpien synnystä ja etenemisessä.
- ▶▶ Monet pienimolekyyliset, suun kautta otettavat tyrosiinikinaasin estäjät ovat osoittautuneet melko hyvin siedetyiksi ja tehokkaiksi lääkkeiksi useiden syöpätyyppien hoidossa.
- ▶▶ Reseptorityrosiinikinaaseja voidaan estää myös monoklonaalisten vasta-aineiden avulla.
- ▶▶ Hoitovasteet levinneen syövän hoidossa saattavat parhaimmillaan kestää monia vuosia.

## Jäitä hattuun

**Lääkeresistenssi.** Melko pian kuitenkin ilmeni, että useimmilla potilailla GIST alkoi edetä uudelleen huolimatta hyvästä hoitovasteesta. Näin kävi keskimäärin noin kahden vuoden kuluttua imatinibihoitoon aloittamisesta, jolloin etäpesäkkeet alkoivat kasvaa. Joskus ainoastaan yksi metastaasi tai vain sen osa kasvoi (Blanke ym. 2008). Monissa imatinibille vastustuskykyisiksi tulleissa etäpesäkkeissä *KIT*-geenissä voitiin todeta alkuperäisen *KIT*-mutaation lisäksi toinen mutaatio. Uusi mutaatio sijaitsi usein geenin eksonissa 13 tai 17, jolloin *KIT*-proteiinin kinaasiosa muuttui muodoltaan sellaiseksi, ettei imatinibi enää sitoutunut siihen (Heinrich ym. 2006).

On mielenkiintoista pohtia, miten tämä tapahtuu. Joissakin miljoonista kasvainsoluista *KIT*-geenissä on ehkä ollut jo ennen hoidon aloittamista toinen, harvinaisuutensa takia havaitsematta jäänyt imatinibiresistenssin aiheuttava mutaatio, jonka hoito vähitellen seuloo esiin. Luultavampaa kuitenkin on, että hoidosta huolimatta eloon jääneet syöpäsolut mutatoituvat lisää hoidon aikana. Kun mutaatio sitten osuu sattuman seurauksena syöpäsolujen eloonjäämisen kannalta kaikkein kriit-

tisimpään kohtaan genomia, joksi on hoidon myötä muodostunut *KIT*-geenin imatinibin sitoutumiskohtaa *KIT*-proteiinissa koodaava alue, poistuu merkittävin kasvueste (imatinibi). Näin mutatoituneet syöpäsolut saavat kasvuedun. Kysymyksessä lienee siis evoluutio, jolloin parhaiten ympäristöönsä sopeutuvat syöpäsolut jäävät henkiin.

**Primaari ja hankinnainen resistenssi.** Aluksi tehonneen hoidon jälkeen ilmaantuvasta lääkeresistenssistä alettiin käyttää nimitystä hankinnainen resistenssi erotukseksi primaariresistenssistä, jolloin kasvain ei aluksikaan reagoi hoitoon. *GIST*ien osalta primaariresistenssi on paljon hankinnaista resistenssiä harvinaisempaa (noin 15 %). Primaariresistenssin syynä saattaa olla imatinibihoitoon resistentti mutaatio, joista tavallisin on *PDGFRA*-geenin mutaatio D842V; se todetaan 5–10 %:ssa kasvaimista. Kasvaimet, joista ei löydetä *KIT*- tai *PDGFRA*-geenin mutaatiota ("villin tyyppin *GIST*", noin 10 % *GIST*istä), vastaavat nekin usein heikosti imatinibihoitoon. Sen sijaan *KIT*-geenin eksonin 9 mutaatio (noin 5 % *GIST*istä) edellyttää usein tavallista suurempien imatinibiannosten käyttöä hoitovasteen saamiseksi. Kasvaimen mutaatioanalyyseistä onkin tullut osa hoidon suunnittelua.

**Kasvaintaakka ja resistenssi.** Hankinnaista imatinibiresistenssiä ei kuitenkaan ole ainkaan vielä kehittynyt kaikille etäpesäkkeistä *GIST*ä sairastaville potilaille, ja pisimmät hoitovasteet ovat kestäneet jo noin 12 vuotta. Yhdeksän vuoden keskimääräiseen seuranta-aikaan perustuvassa analyysissä imatinibilla hoidetuista, levinnyttä *GIST*ä sairastavista potilaista oli elossa oli 35 % ja 14 % oli elossa ilman todettua syövän etenemistä (von Mehren 2011). Monilla näistä erittäin pitkän hoitovasteen saaneista potilaista oli hoitoon ryhdyttyäessä pieni kasvaintaakka. Tämä havainto tukee hypoteesia, jonka mukaan resistenssimutaation ilmaantumisen riski on vähäinen, jos syöpäsolujen määrä on pieni. Yksi strategia sairastuneiden elämän pidentämiseksi saattaisikin siis olla tyrosiinikinaasin estäjän antaminen mahdollisimman varhain sairastumisen jälkeen, siis jo leikkauksen liittämissä hoitovasteissa.

## Imatinibi liitännäishoitona

Joissakin syövässä, kuten rintasyövässä, tavanomainen solunsalpaajahoito voi leikkauksen liitännäishoitona annettuna olla parantava, vaikka tällä hoidolla ei voidakaan parantaa levinnyttä syöpää. Siksi pienimolekyylisten tyrosiinikinaasien anto liitännäishoitona on houkutteleva tutkimuskohde. Ensimmäiset tulokset niiden käytöstä jonkin syöpätyypin liitännäishoitona saatiin jälleen GISTin hoidosta.

**Satunnaistetut tutkimukset.** Tulokset kahdesta satunnaistetusta liitännäishoitokokeesta on julkaistu. Pohjois-Amerikassa tehdyissä tutkimuksissa verrattiin vuoden kestoista imatinibihoitoa lumehoittoon potilailla, joilta oli leikattu vähintään 3 cm:n kokoinen GIST. Potilaiden turvallisuutta valvova komitea lopetti tutkimuksen kesken, sillä imatinibia saaneiden kasvain uusiutui huomattavasti harvemmin. Vuoden kuluttua satunnaistamisesta 17 % lumeryhmän potilaista oli saanut taudin uusiutuman tai kuollut, mutta imatinibiryhmässä osuus oli vain 2 % (riskisuhde 0,35;  $p < 0,0001$ ). Tutkimuksen keskeyttämisen vuoksi potilaiden keskimääräinen seuranta-aika jäi lyhyeksi (19,7 kuukautta) eikä liitännäishoidon vaikutuksesta elinaikaan saatu käsitystä (Dematteo ym. 2009). Pohjoismaissa ja Saksassa tehdyssä tutkimuksessa puolestaan verrattiin vuoden kestävästä imatinibihoitoa kolmen vuoden kestoiseen hoitoon potilasaineistossa,

jossa GISTin uusiutumisvaara leikkauksen jälkeen arvioitiin suureksi (riski viiden vuoden kuluessa ilman liitännäishoitoa vähintään 50 %). Viiden vuoden seurannan jälkeen GIST uusiutui kolmen vuoden imatinibihoitoon saaneilla harvemmin (34 %) kuin vuoden hoitoon saaneilla (52 %, vaarasuhde 0,46;  $p < 0,001$ ). Kolme vuotta hoitoon saaneista oli elossa viiden vuoden kuluttua satunnaistamisesta 92 %, kun taas vuoden hoitoon saaneista 82 % ( $p = 0,02$ ) (Joensuu ym. 2012). Kolmen vuoden imatinibihoitoa suositellaankin nyt GISTin liitännäishoidoksi, kun uusiutumisvaara on suuri (National Comprehensive Cancer Network 2012).

## Pienimolekyylliset tyrosiinikinaasin estäjät muiden syöpien hoidossa

Tyrosiinikinaasin estäjien tehon ja siedettävyyden osoittautuminen hyväksi ensin KML:n ja sen jälkeen GISTin hoidossa avasi kokonaan uuden tutkimuskentän. Tyrosiinikinaasin estäjiä kehitettiin seuraavaksi keuhkosyövän, rintasyövän ja munuaissyövän hoitoon (Lynch ym. 2004, Geyer ym. 2006, Escudier ym. 2007, Motzer ym. 2007). Samalla etsittiin uusia hoitokohteita eri syöpätyypeissä, esimerkiksi mutatoituneita, fuusioituneita, monistuneita tai muista syistä epänormaalisti tavalla aktiivisia kinaaseja. Lukuisia sopivia biologisia kohteita ja toimivia lääkkeitä onkin löytynyt varsin nopeasti (TAULUKKO).

**TAULUKKO.** Esimerkkejä pienimolekyyllisten tyrosiinikinaasin estäjien käyttöaiheista syövän hoitona.

| Syöpä                             | Tyrosiinikinaasi | Estäjä  |
|-----------------------------------|------------------|---|
| Krooninen myeloinen leukemia      | BCR-ABL          | Imatinibi, nilotinibi, dasatinibi               |
| GIST                              | KIT, PDGFRA      | Imatinibi, sunitinibi                           |
| Keuhkosyöpä                       | EGFR             | Erlotinibi, gefitinibi                          |
|                                   | ALK              | Kritsotinibi                                    |
| Rintasyöpä                        | HER2, EGFR       | Lapatinibi                                      |
| Munuaissyöpä                      | VEGFR            | Sunitinibi, sorafenibi, patsopanibi, aksitinibi |
| Maksasolusyöpä                    | Useita           | Sorafenibi                                      |
| Sarkooma                          | VEGFR            | Patsopanibi                                     |
| Dermatofibrosarcoma protuberans   | PDGFRA           | Imatinibi                                       |
| Haimasyöpä                        | EGFR             | Erlotinibi                                      |
| Melanooma                         | KIT              | Imatinibi                                       |
| Medullaarinen kilpirauhassyöpä    | RET, VEGFR, EGFR | Vandetanibi                                     |
| Haiman neuroendokriininen kasvain | VEGFR ym.        | Sunitinibi                                      |
| Myelofibroosi                     | JAK              | Ruksolitinibi                                   |

Hoidon teho on kuitenkin vaihdellut suuresti eri syövissä ja eri estäjillä. Jos eston kohdeksi valitulla tyrosiinikinaasilla ei ole keskeistä osaa syövän kasvussa, ei sen estollakaan saada aikaan merkittävää kliinistä hyötyä. Esimerkiksi munuaissyövässä on ollut olennaista verisuonikasvutekijäreseptorien (VEGFR) esto, kun taas osassa keuhkosityövistä on saatu hyviä hoitotuloksia potilailla, joiden syövässä on epidermaalisen kasvutekijäreseptorigeenin (EGFR) mutaatio tai anaplastista lymfoomakinaasia (ALK) tuottava geeni on fuusioitunut *EML4*-geeniin.

### Likaiset ja puhtaat estäjät

Jotkut tyrosiinikinaasin estäjät estävät lukuisia kinaaseja ("likaiset estäjät"), ja tästä syystä niillä on melko paljon haittavaikutuksia. Laajakirjoisia estäjiä kuitenkin tarvitaan, jos kasvain ei ole ratkaisevasti riippuvainen yhdestä kinaasista, vaan siinä on useita poikkeavasti toimivia kinaaseja. Esimerkiksi sopii jälleen GIST, jossa imatinibihoidon aikana kasvavista syöpäpesäkkeistä voidaan löytää useita *KIT*-mutaatioita, joskus jopa samasta etäpesäkkeestä (Liegler ym. 2008). Laajakirjoiset tyrosiinikinaasin estäjät sunitinibi ja regorafenibi osoittautuivatkin tehokkaiksi imatinibiresistentin levinneen GISTin hoidossa, joskin hoitovasteet jäivät lyhyemmiksi kuin imatinibilla ensimmäisenä hoitona (Demetri ym. 2006).

Entistä spesifisemmällä tyrosiinikinaasin estäjällä on osoittautunut olevan oma paikansa. GISTiin sairastuneisiin verrattuna KML-potilailla imatinibin hoitovasteet säilyvät pidempään, ja BCR-ABL-fuusioproteiinia imatinibilla tehokkaammin estävillä nilotinibilla ja dasatinibilla saavutetaan vielä imatinibiakin parempia hoitotuloksia (Koskela ym. 2012). Tehoero saattaa johtua osin siitä, että KML:ssä leukemiasolut ovat voimakkaasti riippuvaisia vain yhdestä epänormaalista kinaasista (BCR-ABL-fuusioproteiinista), kun taas kiinteän kudoksen syövässä tällainen riippuvuus lienee harvinaista. Vain yhtä mutaatiota vastaan kehitetyillä estäjillä on kuitenkin saatu paljon hoitovasteita myös joidenkin kiinteän kudoksen syöpien hoidossa (Sosman ym. 2012).

### Yhdistelmä- ja tutkimuskäyttö

Useimmista kiinteän kudoksen syövästä ei siis ehkä löydetä yhtä sellaista geneettistä poikkeavuutta, johon vaikuttamalla syöpä voitaisiin parantaa pysyvästi. Tunnetusti yhdistelmäsolunsalpaajahoido saattaa joskus parantaa laajallekin levinneen syövän, kuten kivessyövän tai lymfooman. Syövän täsmälääkkeiden yhdistäminen muihin hoitoihin voi siis olla välttämätöntä potilaan parantamiseksi.

Pienimolekyylisen tyrosiinikinaasin yhdistäminen tavanomaiseen solunsalpaajahoidon on kuitenkin toistaiseksi osoittautunut melko vaativaksi haittavaikutusten ja vähäiseksi jääneen tehonlisäyksen takia, eikä niitä juuri käytetä solunsalpaajien kanssa. Tyrosiinikinaasin estäjien käyttö samanaikaisesti tyrosiinikinaasin alavirrassa sijaitsevien proteiinien estäjien kanssa on sen sijaan huomattavan mielenkiinnon kohteena, ja yhteiskäyttöä esimerkiksi mTOR-estäjien ja MEK-estäjien kanssa tutkitaan. Jotkut tutkimusvalmisteet estävät sekä reseptorityrosiinikinaasia että sen alavirrassa olevaa proteiinia.

### Monoklonaaliset vasta-aineet

Solun pinnalla sijaitsevia reseptorityrosiinikinaaseja vastaan kohdistuvat monoklonaaliset vasta-aineet voivat olla tehokkaita ja hyvin siedettyjä syöpähoitoja, ja ne saattavat syrjäyttää pienimolekyyliset tyrosiinikinaasin estäjät joidenkin syöpien hoidossa. Ensimmäinen laajaan kliiniseen käyttöön otettu vasta-aine oli HER2-tyrosiinikinaasia vastaan kohdistuva trastuzumabi. Se on vakiinnuttanut asemansa paitsi levinneen rintasyövän hoitona, myös rintasyövän liitännäishoidossa useiden satunnaistettujen tutkimusten osoittettua sen vähentävän syövän uusiutumia ja pidentävän elinaikaa (Piccart-Gebhart ym. 2005, Romond ym. 2005, Joensuu ym. 2006).

Monoklonaalisten vasta-aineiden yhdistäminen samanaikaiseen solunsalpaajahoidon on helpompaa kuin pienimolekyylisen tyrosiinikinaasin estäjien. Kahta vasta-ainetta voidaan myös käyttää yhtä aikaa, jolloin hoitotulos saattaa parantua (Baselga ym.



2012). Vasta-aineeseen voidaan kiinnittää myös toksiini, jonka vasta-aine kuljettaa spesifiseen kohteeseensa. Esimerkki tästä käytötavasta on TDM-1, jossa trastutsumabiin on kiinnitetty solujen mikrotubuluksia vastaan kohdistuva toksiini (maytansiinijohdos DM-1). TDM-1 osoitettiin äskettäin lapatinibin (pienimolekyylinen tyrosiinikinaasin estäjä) ja kapesitabiinin (solunsalpaaja) yhdistelmää tehokkaammaksi levinneen HER2-positiivisen rintasyövän hoidossa (Blackwell ym. 2012).

Syöpään sairastuneen immuunipuolustusta aktivoivat hoidot, kuten ipilimumabi ja PD-1 (programmed death-1) -reseptorin ligandin vasta-aine (anti-PD-L1), ovat vastikään tuottaneet odottamattoman hyviä tuloksia melanooman, keuhkosityövän ja munuaissyövän hoidossa (Robert ym. 2011, Brahmer 2012). Näiden hoitojen yhdistäminen etenkin monoklonaalisiin vasta-aineisiin on mielenkiintoisen tutkimuskohde.

**HEIKKI JOENSUU, LKT, akatemiaprofessori**  
HYKS, syöpätautien klinikka  
ja Helsingin yliopisto, kliininen laitos

#### **SIDONNAISUUDET**

Heikki Joensuu: Ei sidonnaisuuksia

## **Lopuksi**

Tyrosiinikinaasin estäjien tarina syövän hoidossa on tuskin vielä kokonaisuudessaan tiedossamme, mutta silti voitaneen jo alkaa pohtia, mikä olikaan tarinan opetus. Tärkein läksy voi olla se, että aluksi mahdottomiltakin kuulostavista ideoista saattaa tieteessä tulla mahdollisia ja epäuskosta voidaan päätyä draamaattisiin Lasarus-vasteisiin.

Tyrfostiinien kehittäjä Alexander Levitzki kuvasikin noin kymmenen vuotta sitten Suomessa vieraillessaan urauurtavan tieteellisen tutkimustyön vaiheet muistini mukaan seuraavasti. Aluksi tutkija saa kuulla ”Tuo ei kyllä ole mitenkään mahdollista”. Seuraavaksi tutkimustyön hieman edettyä on kommenttina ”Se saattaa olla mahdollista, mutta ...”. Lopulta, jos tutkija on kuin onkin onnistunut, todetaan ”Mutta mehän tiesimme tuon koko ajan”. ■

## **Summary**

### **Tyrosine kinases as targets of cancer therapy: from disbelief to Lazarus responses**

Tyrosine kinase inhibitors have proved to be effective and well-tolerated anticancer drugs. They are used successfully even for the treatment of cancers that exhibit only modest treatment outcomes with conventional cytotoxic drugs. Treatment responses may continue for several years, and sometimes tyrosine kinases are beneficial also as adjuvant therapy following cancer operation. A requirement for the drugs to be effective is, however, that the kinases to be inhibited play a central role in the development and progression of the tumor. In addition, the development of acquired drug resistance during treatment is common.

**KIRJALLISUUTTA**

- Baselga J, Cortés J, Kim SB, ym. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109–19.
- Blackwell KL. Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM-1) versus capecitabine and lapatinib in HER2-positive locally advanced metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and a taxane. *J Clin Oncol* 2012;30 Suppl: 5s (abstrakti LBA1).
- Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, ym. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008;26:626–32.
- Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, ym. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2455–65.
- Buchdunger E, Zimmermann J, Mett H, ym. Inhibition of the Abl protein-tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylaminopyrimidine derivative. *Cancer Res* 1996;56:100–4.
- Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, ym. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:1097–104.
- Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, ym. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1329–38.
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, ym. Antitumor effects of an oral selective tyrosine kinase inhibitor, imatinib mesylate, in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347:472–80.
- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, ym. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408–17.
- Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, ym. Efficacy and safety of a specific inhibitor of

- the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031–7.
- Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, ym. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996;2:561–6.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, ym. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125–34.
- Geyer CE, Forster J, Lindquist D, ym. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733–43.
- Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, ym. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:4764–74.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, ym. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577–80.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69–90.
- Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, ym. One versus three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: A randomized trial. *JAMA* 2012;307:1265–72.
- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, ym. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809–20.
- Joensuu H, Roberts P, Sarlomo-Rikala M, ym. Clinical response induced by the tyrosine kinase inhibitor STI571 in metastatic gastrointestinal stromal tumor expressing a mutant c-kit proto-oncogene. *N Engl J Med* 2001;344:1052–6.
- Koskela H, Koskenvesa P, Mustjoki S, Porkka K. Kroonisen myeloosien leukemia nykyhoito. *Duodecim* 2012;128:579–88.
- Langer CJ. The "lazarus response" in treatment-naive, poor performance status patients with non-small-cell lung cancer and epidermal growth factor receptor mutation. *J Clin Oncol* 2009;27:1394–400.
- Levitzki A. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *Eur J Cancer* 2002;38 Suppl 5:S11–8.

- Liegl B, Kepten I, Le C, ym. Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST. *J Pathol* 2008;216:64–74.
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, ym. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129–39.
- Mozer RJ, Hutson TE, Tomczak P, ym. Sunitinib versus interferon alpha in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115–24.
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft tissue sarcoma 2012. [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, ym. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659–72.
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, ym. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517–26.
- Romond EH, Perez E, Bryant J, ym. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–84.
- Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, ym. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012;366:707–14.
- Storm HH, Kejs AM, Engholm G, ym. Trends in the overall survival of cancer patients diagnosed 1964–2003 in the Nordic countries followed up to the end of 2006: The importance of case-mix. *Acta Oncol* 2010;49:713–24.
- Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, ym. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004;364:1127–34.
- Von Mehren M. Follow-up results after 9 years of the ongoing, phase II B2222 trial of imatinib mesylate in patients with metastatic or unresectable KIT+ gastrointestinal stromal tumors (GIST). *J Clin Oncol* 2011;29 Suppl: 609s (abstrakti 10016).