

Anniina Färkkilä, Inga-Maria Launonen, Fernando Perez, Anni Virtanen ja Heini Lassus

DNA-vaurioiden hyödyntäminen munasarjasyövän hoidossa

Epiteliaalinen munasarjasyöpä jaetaan histologiansa ja molekulaarisen taustansa perusteella alaryhmiin, jotka eroavat myös kliiniseltä käyttäytymiseltään. Yleisimmän, huonosti erilaistuneen seroosin karsinooman syntymekanismit liittyvät DNA-vaurioita korjaavien homologisen rekombinaation (HR) geenien mutaatioihin. HR-puutoksesta syntyviä DNA-vaurioita voidaan hyödyntää seroosin karsinooman hoidossa käyttämällä polyadenosiinidifosfaattiriboosipolymeraasin (PARP) estäjiä yksinään tai yhdistettynä muihin kohdennettuihin hoitoihin. Mikäli endometrioidissa tai kirkassoluisessa alatyypissä on MMR (kahdentumisvirheiden korjaus, mismatch repair) -geenin mutaatio, ovat nämä syövät herkkiä immuunihoidolle. HR- ja MMR-puutoksista syntyviä DNA-vaurioita voidaan käyttää myös biomarkkereina tunnistamaan potilaita, jotka hyötyvät uusista, kohdennetuista hoidoista ja niiden yhdistelmistä.

Munasarja-, munanjohdin- tai vatsakalvosyöpään (jatkossa munasarjasyöpä) sairastuu Suomessa noin 550 naista vuosittain (1). Yhdeksän kymmenestä munasarjasyövästä on epiteliaalisia kasvaimia eli karsinomia, joita on viisi pääasiallista histologista alatyypistä (KUVA 1). Nämä eroavat toisistaan molekulaariselta taustaltaan ja kliiniseltä käyttäytymiseltään (TAULUKKO 1). Munasarjasyövän molekulaarinen diagnostiikka ja kohdennetut hoidot ovat kehittyneet merkittävästi viime vuosina. Tulevaisuudessa ne mullistavat yhdesä näiden kasvainten hoidon.

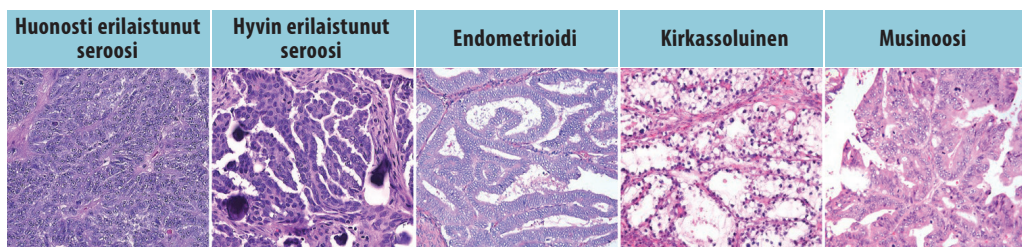
Huonosti erilaistunut seroosi kasvain syntyy DNA-vaurioita korjaavien geenien virheistä

Huonosti erilaistunut (high grade) seroosi karsinooma on yleisin ja ennusteeltaan huonoin munasarjasyöpätyyppi, sillä viiden vuoden elossaolo-osuus on vain 30–40 %. Useimmiten jo diagnoosivaiheessa laajalle levinneen taudin hoidon kulmakiviä ovat tavanomaisesti olleet kirurgia ja solunsalpaajat. Niihin pohjautuvaan ensilinjan hoitoon vastaa valtaosa potilaista. Lähes kaikkien potilaiden syöpä

kuitenkin uusiutuu keskimäärin 20 kuukauden kuluessa taudin toteamisesta. Leikkauksella ja platinapohjaisilla solunsalpaajilla saavutetun taudittoman elinajan pituus kertoo kasvaimen platinaherkkyydestä ja määrittää myös jatkohoitoja.

Huonosti erilaistuneen seroosin karsinooman yleiset syntymekanismit liittyvät vahvasti DNA-vaurioiden korjausgeenien mutaatioihin. Nykykäsityksen mukaan taudin ajatellaan syntyvän munanjohdinten epiteelisoluissa, joissa ensin syntyy mutaatio DNA:n korjausgeenissä TP53, mikä johtaa etenevään mutaatiotaipumukseen ja syövän syntyyn. On arvioitu, että yli puolessa huonosti erilaistuneista seroosista karsinoomista on geenivirheitä, jotka johtavat DNA:n kaksoisjuosteen tärkeän korjausmekanismin, HR:n, puutokseen (KUVA 2) (2).

HR on yksi eukaryoottisolujen tärkeimmistä DNA:n korjausmekanismeista. HR-mekanismissa DNA-vauriovasteen aktivoituminen johtaa kaksoisjuosteen katkoksen prosessointiin ja katkoksen korjaamiseen solusyklin S-vaiheen aikana (3). Koska HR-mekanismissa käytetään mallina sisarkromatidia, sen aikana ei synny monistusvirheitä. Tämä on tärkeää perimän



KUVA 1. Epiteliaalisen munasarjasyövän yleisimmät histologiset alatyypit. Kuvat: Anni Virtanen, Ralf Bützow.

TAULUKKO 1. Epiteliaalisen munasarjasyövän histologiset alatyypit ja niiden erityispiirteet (1,42).

Histologia	Huonosti erilaistunut seroosi	Hyvin erilaistunut seroosi	Endometrioidi	Kirkassoluinen	Musinoosi
Todennäköinen lähtökohta	Munanjohtimen epiteeli	Munanjohtimen epiteeli	Endometrioosi	Endometrioosi	Tuntematon
Osuus Suomessa (1)	Noin 70 %	Noin 5 %	Noin 10 %	Noin 5 %	Noin 5 %
Taustalla esiintyvät sairaudet ja esiasteet (42)	Munanjohtimen in situ -karsinooma (STIC)	Hyvän- tai rajalaatuiset seroosit kasvaimet	Endometrioosi Hyvän- tai rajalaatuiset endometrioidit kasvaimet	Endometrioosi Hyvän- tai rajalaatuiset kirkassoluiset kasvaimet	Hyvän- tai rajalaatuiset musinoosit kasvaimet
Tyypillisin levinneisyys toteamishetkellä	Laajasti vähintään vatsaonteloon levinnyt	Usein vatsaonteloon levinnyt	Paikallinen	Paikallinen tai lantion alueelle rajoittunut	Paikallinen
Perinnölliset oireyhtymät	<i>BRCA1/2</i> - tai muut HR-geenivirheet	–	Lynchin oireyhtymä	Lynchin oireyhtymä	–
Geneettiset muutokset ja molekulaaariset piirteet (42)	<i>TP53</i> (lähes 100 %) Kompleksiset kopiolukumuutokset ja genomin epävakaas HR-reitti (mm. <i>BRCA1/2</i> , <i>RAD51</i> , <i>BRIP1</i>)	MAPK-reitti (<i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>BRAF</i>) mTOR-reitti (<i>USP9X</i> , <i>EIF1AX</i>) Hormonireseptorien (ER, PR) ilmentyminen	Yleisiä: WNT-/beetakateniini-reitti (<i>CTNNB1</i>) PI3K-reitti (<i>PIK3CA</i> , <i>PTEN</i>) MAPK-reitti (<i>KRAS</i>) <i>ARID1A</i> Hormonireseptorien (ER, PR) ilmentyminen Harvinaisempia: <i>TP53</i> , <i>POLE</i> , MMR	Yleisiä: <i>ARID1A</i> , <i>PIK3CA</i> Harvinaisempia: <i>TERT</i> , <i>KRAS</i> , <i>TP53</i> , MMR	<i>CDKN2A</i> , <i>KRAS</i> , <i>TP53</i> (noin 60 %) <i>ERBB2</i> -monistuma
Kohdennetut lääkehoidot	PARP:n estäjät	Hormonihoidot MEK:n estäjät	Immuunihoito Hormonihoidot ¹ PARP:n estäjät ²	Immuunihoito	Trastutsumabi (ERBB2)

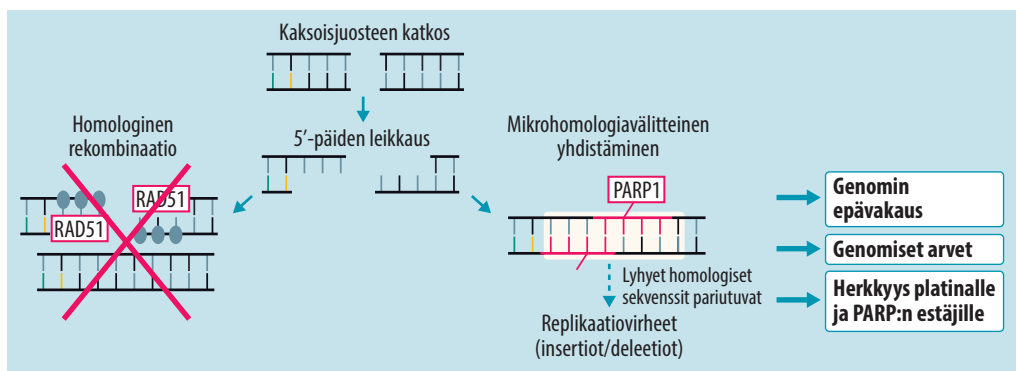
ER = estrogeenireseptori, HR = homologinen rekombinaatio, MMR = kahdentumisvirheiden korjaus (mismatch repair), PR = progesteronireseptori

¹Hyvin erilaistuneet

²Huonosti erilaistuneet

koskemattomuuden säilyttämisen kannalta. Tunnetuimpia HR-korjauksen toiminnalle keskeisiä ja mutatoituessaan muun muassa rinta- ja munasarjasyöpäalttiuteen liittyviä geenejä ovat *BRCA1* ja *BRCA2*.

HR-korjauksen puute (jatkossa HR-puute) johtaakin soluissa genomin epävakauteen ja replikaativirheiden kautta syntyviin virheisiin eli niin kutsuttuihin genomisiin arpiin (**KUVA 2**). Yleensä kasvaimet, joissa on HR-



KUVA 2. Homologisen rekombinaation (HR) puutos johtaa genomien epävakautta ja herkkyyttä PARP:n estäjille. HR on virheetön DNA:n korjausmekanismi, joka ylläpitää genomien vakautta. Sen puutos johtaa muiden – virheille alttiiden – DNA:n korjausmekanismien käyttöön ja sitä kautta genomien epävakautta, genomisten arpien syntyyn ja herkkyyteen platinapohjaisille solunsalpaajille sekä PARP:n estäjille.

puute, reagoivat aluksi hyvin DNA-vaurioita aiheuttaviin lääkeaineisiin. Näistä tunnetuin on platinapohjaisten solunsalpaajien ryhmä, johon kuuluvat sisplatiini ja karboplatiini. Ne muodostavat kovalenttisia DNA-juosteiden välisiä sidoksia, jotka häiritsevät geenien ilmentymistä sekä DNA:n monistumista, mikä johtaa DNA:n kaksoisjuosteen katkoksiin ja korjausmekanismien puuttuessa solukuolemaan. HR-puutteesta johtuva genomien epävakaus edistää kasvaimen monimuotoisuutta ja nopeaa evoluutiota, mikä johtaa lääkeresistenssin nopeaan kehittymiseen (4).

PARP:n estäjät mullistavat seroosin karsinooman hoitoa

PARP-entsyymi osallistuu DNA-vaurioiden korjaamiseen monin eri tavoin (5). Se tunnustaa yksijuosteisia DNA-vaurioita ja osallistuu niiden korjaamiseen aktivoimalla DNA-vuorovastetta. PARP-entsyymin esto johtaa kohdenetusti HR-puutteisten solujen kuolemaan usealla eri mekanismilla (KUVA 2) (6). HR-puutteisissa soluissa PARP-entsyymin esto johtaa DNA-vuorovasteen häiriintymiseen, muiden korjausmekanismien estymiseen, PARP-entsyymin juuttumiseen vauriokohtaan ja DNA-vaurioiden lisääntymiseen. Tämä synteettinen letaalisuus on johtanut viime vuosina läpimurtoon seroosin munasarjasyövän hoidossa.

Ensin PARP:n estäjiä tutkittiin kliinisissä kolmannen vaiheen lääketutkimuksissa uu-

siutuneen, platinahoidolle herkän munasarjasyövän hoidossa (TAULUKKO 2) (7–9). PARP:n estäjät pidensivät taudin etenemättömyysaika keskimäärin 8,1 kk (vaihteluväli 5,4–13,6 kk). Ne olivat erityisen tehokkaita kasvaimissa, joissa todettiin *BRCA1*- tai *BRCA2*-geenin mutaatio. Näiden potilaiden taudin etenemättömyysaika piteni keskimäärin 13,4 kk (vaihteluväli 11,2–15,5 kk).

SOLO2-tutkimuksessa myös kokonaiseloaika piteni olaparibihoidon avulla keskimäärin 13,6 kk lumeryhmään verrattuna (10). PARP:n estäjät ovat osoittautuneet tehokkaiksi myös muiden HR-puutteisten kasvainten hoidossa, esimerkiksi kolmoisnegatiivisen rintasyövän sekä osan eturauhas- ja haimasyövistä yhteydessä (11–13).

Syksyllä 2019 julkaistiin ensimmäiset tulokset PARP:n estäjistä ensilinjan hoidon jälkeisessä ylläpito- ja hoitohoidossa (14–16). SOLO1-tutkimuksessa tutkittiin olaparibiylläpitoa ensilinjan hoidon jälkeen, kun potilaiden kasvaimissa oli *BRCA1*- tai *BRCA2*-geenin mutaatio. Tulokset olivat mullistavia: yli puolella potilaista tauti ei ollut 56 kk:n kuluttua edennyt, kun lumeryhmässä keskimääräinen etenemättömyysaika oli 13,8 kk (16).

Geneettisesti valikoimattomissa aineistoissa tehdyissä PRIMA- ja PAOLA1-tutkimuksissa PARP:n estäjillä saavutettiin keskimäärin 5,6 kk pidempi taudin etenemättömyysaika verrattuna lumeryhmään (14,15). Näissäkin tutkimuksissa potilaat, joiden kasvaimissa oli *BRCA1/2*-

TAULUKKO 2. Kliiniset kolmannen vaiheen tutkimukset PARP:n estäjien tehosta edenneen (levinneisyysaste III–IV), platinaherkän, huonosti erilaistuneen munasarjasyövän ensilinjan hoidossa ja uusiutuneen taudin hoidossa.

Tutki- mus	Taudin luokittelu	n	Tutkimus- asetelma	Taudin etenemättömyysaika, riskisuhde (95 %:n luottamusväli) Etenemättömyysajan mediaani (kk) Ero etenemättömyysajassa, hoitoryhmä vs lumeryhmä (kk)				EMA:n hy- väksyntä
				Koko potilas- ryhmä	BRCAmut	HRD positiiv- vinen, mutta BRCAwt	HRD negatiiv- vinen	
Uusiutuma								
ARIEL3	Seroosi karsinoo- ma	564	Rukaparibi 600 mg x 2 vs lume (2:1) ¹	0,36 (0,30–0,45) 10,8 vs 5,4 5,4	0,23 (0,16–0,54) 16,6 vs 5,4 11,2	0,44 (0,29–0,66) 9,7 vs 5,4 4,3 ³	0,58 (0,40–0,85) 6,7 vs 5,4 1,3 ³	3/2018 (ehdollinen hyväksyntä BRCAmut- kasvaimille)
SOLO2	Seroosi karsinoo- ma, jossa <i>BRCA1/2</i> - mutaatio	295	Olaparibi 300 mg x 2 vs lume (2:1) ⁴	–	0,30 (0,22–0,41) 19,1 vs 5,5 13,6	–	–	10/2014
NOVA	Seroosi karsinoo- ma	546	Niraparibi 300 mg x 1 vs lume (2:1) ⁴	0,45 (0,34–0,61) 9,3 vs 3,9 5,4	0,27 (0,17–0,41) 21,0 vs 5,5 15,5	0,38 (0,24–0,59) 12,9 vs 3,8 9,1	0,58 (0,36–0,92) 6,9 vs 3,8 3,1	9/2017
Ensilinja								
SOLO1	Seroosi tai endo- metrioidi karsinoo- ma, jossa <i>BRCA1/2</i> - mutaatio	391	Olaparibi 300 mg x 2 vs lume (2:1) ⁴	–	0,30 (0,23–0,41) NA vs 13,8 > 42,2	–	–	6/2019
PAOLA1	Seroosi, endomet- rioidi tai ei- musinoosi karsinoo- ma, jossa <i>BRCA1/2</i> - mutaatio	806	Olaparibi + bevasituma- bi vs lume + bevasituma- bi (2:1) ⁴	0,59 (0,49–0,72) 22,1 vs 16,6 15,5	0,33 (0,25–0,45) 37,2 vs 17,7 19,5	0,43 (0,28–0,66) 28,1 vs 16,6 11,5	0,92 (0,72–1,17) 16,6 vs 16,0 NS	11/2020
PRIMA	Seroosi tai endomet- rioidi, suu- ren riskin ² karsinoo- ma	733	Niraparibi 300 mg x 1 vs lume (2:1) ⁴	0,62 (0,50–0,76) 13,8 vs 8,2 5,6	0,43 (0,31–0,59) 21,9 vs 10,4 11,5	0,50 (0,31–0,83) 19,6 vs 8,2 11,4	0,68 (0,49–0,94) 8,1 vs 5,4 2,7	10/2020

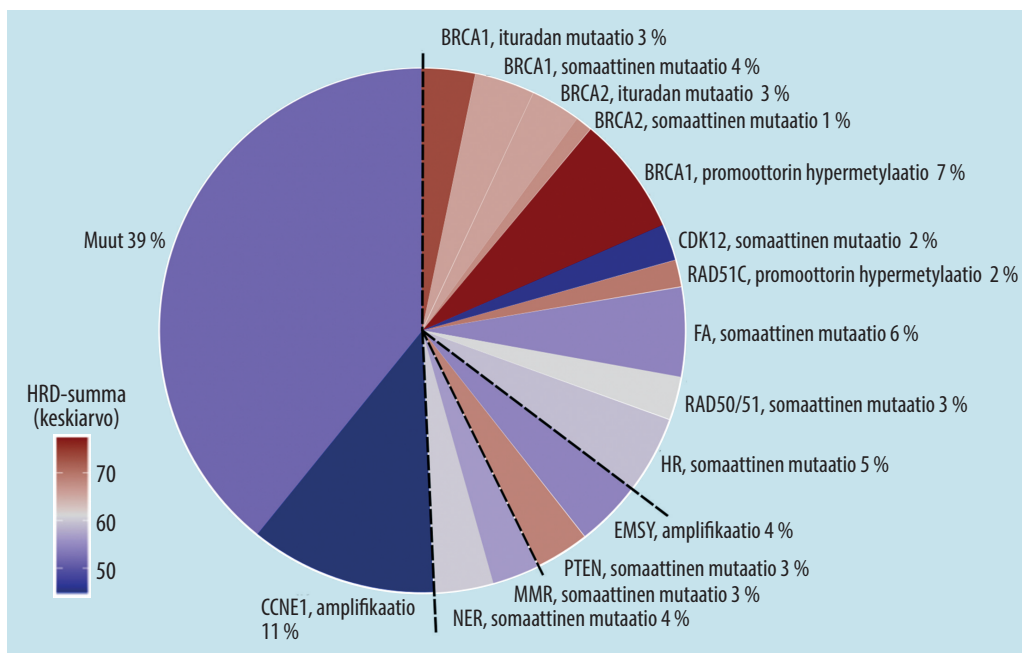
BRCAmut = BRCA1/2-mutaatio, BRCAwt = ei BRCA1/2-mutaatiota, EMA = Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency), tilanne huhtikuussa 2021

¹Uusiutuman hoito ilman solunsalpaajia

²Levinneisyysaste IV, jäännöskasvainta tai esiliitännäishoito

³HRD analysoitu eri menetelmällä (loss of heterozygosity, LOH)

⁴Ylläpitohoito solunsalpaajahoidon, leikkaushoidon tai molempien jälkeen



KUVA 3. Homologisen rekombinaation (HR) puutokseen liittyviä genomisia arpia esiintyy noin puolessa serooseista kasvaimista. HR-puutoksen vuoksi syntyneitä kasvaimen DNA-vaurioita voidaan mitata laskemalla kasvaimen alleelisten epätasapainomuutosten kokonaismäärä (HRD-summa). Näin voidaan tunnistaa HR-puutteiset kasvaimet, joita on noin puolet serooseista karsinoomista, erityisesti *BRCA1/2*-geenimuutoksiin liittyvät (43).

HRD = homologous recombination deficiency

mutaatio, hyötyivät selvästi enemmän. PRIMA- ja PAOLA1-tutkimuksissa genomin epävakautta mittaava testi, jonka ajatellaan kuvaavan kasvaimen yleistä HR-puutosta (homologous recombination deficiency, HRD), pystyi erottelemaan potilaat, jotka hyötyivät PARP:n estäjistä eniten. Taudin etenemättömyysaika oli huomattavasti pidempi (11,5–19,5 kk) potilaila, joiden kasvaimesta tehty HRD-testi oli positiivinen, verrattuna potilaisiin, joiden kasvaimissa HRD-testi oli negatiivinen (2,7–0,9 kk).

PARP:n estäjät ovat suun kautta otettavia lääkkeitä ja yleensä hyvin siedettyjä. Tavalisimmat haittavaikutukset ovat veren kuvan muutokset, kuten anemia, leukopenia ja trombosytopenia (erityisesti niraparibilääkityksen yhteydessä). Nämä veren kuvan muutokset korjaantuvat yleensä annosta muuttamalla. Hoidon keskeyttämiset haittavaikutusten vuoksi ovat harvinaisia. Ylläpitohoitona PARP:n estäjiä saavien potilaiden elämänlaatu voi olla jopa parempi kuin lumeryhmäläisten (17). PARP:n estäjien myöhäisenä haittavaikutuksena voi

2 %:lla potilaista esiintyä myelodysplastista oireyhtymää tai leukemioita, tämä riski näyttää tosin liittyvän myös aikaisempiin solunsalpaajahoitoihin (9,18).

Genomin epävakautta mittaava testi tunnistaa PARP:n estäjistä eniten hyötyvät

PARP:n estäjät ovat osoittaneet olevansa kiistatta tehokkaita erityisesti HR-puutteisten kasvainten hoidossa. On huomionarvoista, että potilaita, joiden kasvaimessa on *BRCA1/2*-mutaatio, on noin 10–20 % kaikista huonosti erilaistunutta seroosia karsinoomaa sairastavista, kun taas HR-puutoksen seurauksena syntyviä genomin arpia löydetään jopa puolelta potilaista (KUVA 3). Kustannusvaikuttavuuslaskelmat puoltavat PARP:n estäjien kohdentamista vain potilaille, joiden kasvaimessa todetaan HR-puute (19). European Society of Medical Oncology:n (ESMO) suositus ohjaa HRD-biomarkkerin käyttöä valittaessa potilaita ensi-

Ydinasiat

- ▶ DNA-vaurioiden korjausmekanismit ovat häiriintyneet epiteliaalisen munasarjasyövän useassa eri alatyypissä.
- ▶ Homologisen rekombinaation puutos johtaa erityiseen herkkyyteen PARP:n estäjille.
- ▶ PARP:n estohoito pidentää merkittävästi HR-puutteisten ja erityisesti *BRCA1/2*-mutatoituneiden seroosien karsinoomien etenemättömyys- ja kokonaiselossaoloajan ennustetta.
- ▶ Immuunihoidolla on saavutettu lupaavia tuloksia MMR-puutteisissa kasvaimissa ja yhdistettynä PARP:n estäjiin.

linjan PARP:n estohoitoon (20).

Potilaille, joiden uusiutumariski on suuri ja joiden kasvaimissa ei todeta viitettä HR-puutoksesta (negatiivinen HRD-testitulos), voidaan harkita vaihtoehtoisesti ylläpitohoitoa angiogeneesin estäjä bevasitsumabilla. Sillä on saavutettu 4,5 kk pidempi kokonaiselossaoloaika standardihoitoon verrattuna (39,3 vs 34,5 kk) (21,22).

PARP:n ja angiogeneesin estäjiä suoraan vertailevaa tutkimusta ei ole tehty, ja nykyisin kliinisissä kokeissa tutkitaan laajalti PARP:n estäjien käyttämistä erilaisissa lääkeaineyhdistelmissä. Lääketutkimuksissa käytetty kaupallinen HRD-testi on alun perin kehitetty pääosin rintasyöpänäytteiden tutkimiseen (23). Sen erottelukykä voitaneen edelleen parantaa selvittämällä genomisten arpien syntyä ja erityispiirteitä munasarjasyövässä. Luotettavaa HRD-testausta tarvitaan tulevaisuudessa, kun valitaan potilaita PARP:n estohoitoon.

HR-mekanismin puutos muuntaa kasvaimen immuunimikroympäristöä

Kasvaimen HR-puutoksen on todettu vaikuttavan myös kasvaimen immuunimikroympäristöön. Kasvaimessa syntyvät DNA-vauriot aktivoivat vauriokorjauksen viestireittejä, jot-

ka lisäävät interferoni-tulehdusvälittäjäaineita. Tämän tyyppin 1 interferonivasteen on todettu sekä aktivoivan että vaimentavan immuunijärjestelmää PD-1:n ja PD-L1:n tarkastuspistejärjestelmän kautta (**KUVA 4 A**) (24).

Huonosti erilaistuneissa seroosissa karsinoomissa, joissa on *BRCA1/2*-mutaatio, on myös ennustettu olevan enemmän poikkeavia peptidejä (neoantigeenit) DNA:n replikaatiovirheiden seurauksena (25). Kasvainsolujen DNA-muutokset vaikuttavat täten laajemminkin kasvaimen mikroympäristöön.

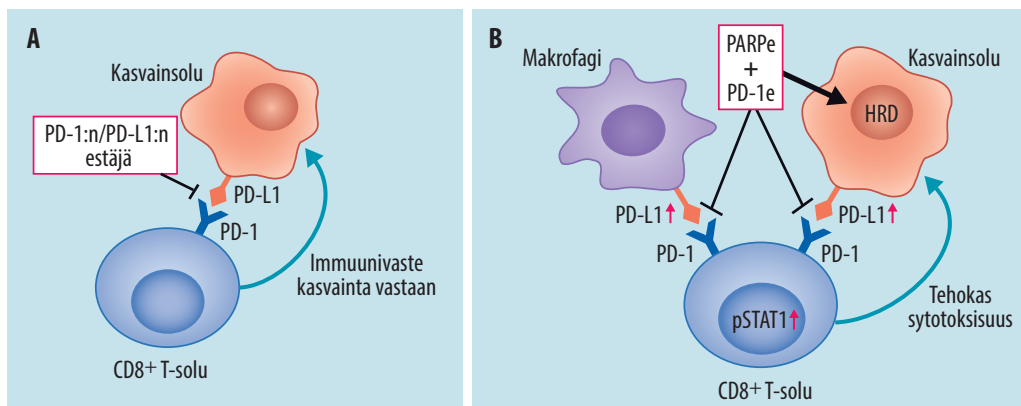
HR-puutteisissa kasvaimissa on todettu enemmän kasvaimensisäisiä lymfosyyttejä ja erityisesti kasvaimen immunologista tuhoa aikaansaavia sytotoksisia tappaja-T-soluja (CD8⁺-T-soluja) verrattuna kasvaimiin, joissa ei ole HR-puutosta (25). Samoin *BRCA1/2*-mutatoituneissa kasvaimissa on todettu enemmän sekä PD-1-positiivisia että PD-L1-positiivisia lymfosyyttejä (25). Tämä kertoo PD-1/PD-L1-reitin olevan aktiivinen immuunijärjestelmältä suojautumisen mekanismi erityisesti HR-puutteisten kasvainten yhteydessä.

PARP:n estäjiä voidaan yhdistää immuunihoidoon

Syövän PD-1/PD-L1-reittiin kohdistuvan immuunihoidon teho muihin syöpiin ja reitin aktiivisuus osassa huonosti erilaistuneista seroosista karsinoomista johti nopeasti kliinisiin munasarjasyöpätutkimuksiin. Valikointomassassa aineistossa PD-1:n estäjien teho on kuitenkin osoittautunut vaatimattomaksi uusiutuneen munasarjasyövän hoidossa: hoitovasteen sai vain 8–10 % potilaista (26,27). Myös ensilinjan hoidossa tulokset PD-1:n tai PD-L1:n estäjistä yhdistettynä solunsalpaajiin tai angiogeneesin estäjä bevasitsumabiin ovat olleet huonoja (28).

Jo prekliinisissä tutkimuksissa on kuitenkin huomattu, että PD-1-/PD-L1-reitin estäjien yhdistäminen PARP:n estäjiin aktivoi kasvaimissa immuunijärjestelmää tyyppin 1 interferonivasteen kautta (29). Tämä ilmiö näytti voimakaimmalta HR-puutteisissa kasvaimissa (30).

Uusiutunutta munasarjasyöpää sairastavista olaparibin ja PD-L1:n estäjä durvalumabin yh-



KUVA 4. PARP:n estäjien yhdistäminen PD-1:n ja PD-L1:n estäjiin. **A.** PD-1 on T-solujen pinnalla oleva "checkpoint"-reseptorimolekyyli, jonka yhteisvaikutus kasvainsolujen pinnalla tai muissa immuunisoluissa ilmentyvän PD-L1-ligandin kanssa johtaa T-solujen normaalin toiminnan estymiseen ja vähentää näin T-soluvälitteistä immuunivastetta kasvainsoluja kohtaan. PD-1:n ja PD-L1:n estäjät poistavat tämän jarrumekanismin ja lisäävät tappaja-T-solujen (CD8⁺-T-solut) sytotoksisuutta kasvainsoluja kohtaan (33). **B.** PARP:n estäjään (PARPe) yhdistäminen lisää PD-1:n ja PD-L1:n estäjien (PD-1e) tehoa munasarjasyövän hoidossa. Kasvainsolujen HR-puutos (HRD), lisääntynyt PD-1:n ja PD-L1:n ilmentyminen makrofageissa ja syöpäsoluissa sekä interferonin (pSTAT1) aktiivisuus tappaja-T-soluissa lisäävät vastetta yhdistelmähoitoon.

distelmää saaneista potilaista 14 % sai kliinisissä toisen vaiheen tutkimuksissa hoitovasteen, niraparibin ja PD-1:n estäjä pembrolitsumabin yhdistelmää saaneista 16 % (31,32). On merkittävää, että tätä lääkeyhdistelmää saaneista potilaista hoitovaste oli pidempi niillä, joiden kasvaimesta löytyi HR-puutos (33). Hoitovasteen suuruus liittyi myös tappaja-T-solujen suurempaan interferoniaktiivisuuteen (**KUVA 4 B**) (33).

Olaparibin ja durvalumabin yhdistelmää saaneista potilaista, joilla oli uusiutunut munasarjasyöpä ja ituradan *BRCA1/2*-mutaatio, jopa 72 % sai hoitovasteen (34). Tämä osoitti, että oikealle potilasryhmälle kohdennettu PARP:n estäjän ja immuunihoidon yhdistelmä on tehokas. Kasvaimen DNA-vaurioiden ja mikroymäristön sekä niiden yhteisvaikutusten tarkempi tuntemus auttaa tulevaisuudessa tunnistamaan potilaita, jotka hyötyvät hoidosta eniten.

MMR-puutos johtaa immunologiseen herkyyteen endometrioideissa ja kirkassoluisissa munasarjasyövissä

Epiteliaalisen munasarjasyövän toiseksi ja kolmanneksi yleisimmät histologiset alatyypit ovat endometrioidi ja kirkassoluinen syöpä. Näiden

alatyypien ajatellaan syntyvän endometrioosin pohjalta. Morfologisesti ne muistuttavat kohdun limakalvoilta lähtöisin olevien, samojen histologisten tyyppien syöpiä.

Endometrioideissa ja kirkassoluisissa munasarjasyövässä tiedetään olevan ainakin osittain samoja molekyylogeneettisiä muutoksia kuin endometriumkarsinoomassa (35,36). Yksi tällainen mekanismi on noin kolmasosassa endometriumkarsinoomista todettava DNA:n kahdentumisvirheiden korjausmekanismin (MMR) puutos. Se voi johtua *MLH1*-, *MSH2*-, *MSH6*- tai *PMS2*-geenin mutaatiosta (perinnöllisenä liittyy Lynchin oireyhtymään) tai *MLH1*-geenin vaimentumisesta promoottori-alueen hypermetylaation vuoksi (useimmiten somaattinen muutos) (37).

Munasarjasyövässä MMR:n puutos (MMRd) nähdään erityisesti endometrioideissa (14–18 %) ja harvemmin kirkassoluisissa (2 %) alatyypeissä (38). Se johtaa syöpäkasvaimessa yksittäisten mutaatioiden määrän monikymmenkertautumiseen ja erityisesti pienten toistojaksojen epävakauteen (mikrosatelliitti-instabiilius, MSI; suuri mikrosatelliitti-instabiilius, MSI-H). Nämä muutokset johtavat poikkeavien peptidien (neoantigeenit) lisääntymiseen, mikä puolestaan herkistää elimistön

immuunipuolustusreaktion kasvainkudosta vastaan. Tätä mekanismia voidaan entisestään voimistaa käyttämällä immuuniaktivaation vaipauttajalääkkeitä PD-1:n ja PD-L1:n estäjiä. MMRd- ja MSI-H-tyyppisissä munasarjakasvaimissa onkin havaittu kasvainta infiltroivien lymfosyyttien lisääntyneitä määriä ja suurentunutta PD-L1:n ilmentymistä immuunisoluissa (39).

Yhdysvaltain lääkeviranomainen FDA on hyväksynyt PD-1:n estäjä pembrolitsumabin käyttämisen uusiutuneiden ja levinneiden MSI-H- tai MMRd-kasvainten hoidossa syöpätyypistä riippumatta (40). Euroopassa tätä käyttöaihetta ei ole, mutta ESMO suosittaa MMR:n puutoksen tutkimista Lynchin oireyhtymän tautikirjoon kuuluvia syöpiä sairastavilta. Gynekologisista syövistä näitä ovat kohdunrunkosyöpä sekä endometrioidi ja kirkassoluinen munasarjasyöpä (41). Yksinkertaisimmin tämä onnistuu MMR-proteiinien immunohistokemiallisella testaamisella. Tämä mainitaan myös

Suomen gynekologisten syöpien hoitosuosituksessa.

Mikäli puutos todetaan, voidaan jatkotutkimuksilla selvittää, onko kyseessä ituradan vai somaattinen muutos. Perinnöllisyyden selvittämisen lisäksi testaus voisi tulevaisuudessa ohjata potilaan immuno-onkologisen lääkehoidon piiriin, mikäli standardihoito ei ole ollut riittävä.

Lopuksi

Odotellessamme ensilinjan kliinisten tutkimusten lopullisia tuloksia PARP:n estäjät ovat tulossa suomalaisten munasarjasyöpäpotilaiden hoitoon yhä laajemmin. Geneettisellä testauksella (*BRCA1/2*-mutaatio, HRD-biomarkkeri) voimme tulevaisuudessa toivottavasti entistä paremmin kohdistaa PARP:n estohoitoa siitä eniten hyötyville potilaille. Kehittyvät biomarkkerit sekä syövän immuuni- ja yhdistelmähoitot luovat toivoa munasarjasyövän hoidon ja ennusteen parantamisesta. ■

ANNIINA FÄRKKILÄ, LT, dosentti, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri

Systeemionkologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto
HUS, Naistenklinikka
Twitter: @afarkkila

INGA-MARIA LAUNONEN, LK, väitöskirjaopiskelija

Systeemionkologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto

FERNANDO PEREZ, MSc, väitöskirjaopiskelija

Systeemionkologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto

ANNI VIRTANEN, LT, erikoistuva lääkäri, asiantuntijalääkäri

HUS, Diagnostiikkakeskus, patologia
Suomen Syöpärekisteri

HEINI LASSUS, LT, dosentti, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, gynekologisen onkologian lisäkoulutus

HUS, Naistenklinikka

SIDONNAISUUDET

Anniina Färkkilä: Apuraha (AstraZeneca), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, GSK, Ferring Pharmaceuticals), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (AstraZeneca, GSK), luottamustoimet (Finnish National Molecular tumor board, GSK Advisory Board, NSGO Clinical trials unit, Nordic Expert panel for HRD biomarker development, HUH)

Inga-Maria Launonen: Ei sidonnaisuuksia

Fernando Perez: Ei sidonnaisuuksia

Anni Virtanen: Hankkeet (Kansallinen syöpäseulontojen ohjausryhmä)

Heini Lassus: Apuraha (Astra Zeneca), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche, GSK), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche), luottamustoimet (Synnytys- ja naistentautiopin Tutkimussäätiö)

VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen

KIRJALLISUUTTA

1. Suomen Syöpärekisteri 2021. <https://syoparekisteri.fi/>.
2. Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, ym. Homologous recombination deficiency: exploiting the fundamental vulnerability of ovarian cancer. *Cancer Discov* 2015;5:1137–54.
3. Niraj J, Färkkilä A, D'Andrea AD. The Fanconi anemia pathway in cancer. *Annu Rev Cancer Biol* 2019;3:457–78.
4. Cooke SL, Brenton JD. Evolution of platinum resistance in high-grade serous ovarian cancer. *Lancet Oncol* 2011;12:1169–74.
5. Helleday T. The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: clearing up the misunderstandings. *Mol Oncol* 2011;5:387–93.
6. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, ym. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 2005;434:913–7.
7. Ledermann J, Harter P, Gourley C, ym. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:852–61.
8. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, ym. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154–64.
9. 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 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1274–84.
10. Banerjee S, Moore K, Colombo N, ym. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: 5-year follow-up from SOLO-1. *ESMO Virtual Congress*, 19.–21.9.2020.
11. Robson M, Im SA, Senkus E, ym. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2017;377:523–33.
12. Golan T, Hammel P, Reni M, ym. Maintenance Olaparib for germline. *N Engl J Med* 2019;381:317–27.
13. Nizialek E, Antonarakis ES. PARP inhibitors in metastatic prostate cancer: evidence to date. *Cancer Manag Res* 2020;12:8105–14.
14. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, ym. Olaparib plus Bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2416–28.
15. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, ym. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2391–402.
16. Moore K, Colombo N, Scambia G, ym. Maintenance Olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495–505.
17. Friedlander M, GebSKI V, Gibbs E, ym. Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1126–34.
18. Shenolikar R, Durden E, Meyer N, ym. Incidence of secondary myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML) in patients with ovarian or breast cancer in a real-world setting in the United States. *Gynecol Oncol* 2018;151:190–5.
19. Gonzalez R, Havrilesky LJ, Myers ER, ym. Cost-effectiveness analysis comparing “PARP inhibitors-for-all” to the biomarker-directed use of PARP inhibitor maintenance therapy for newly diagnosed advanced stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2020;159:483–90.
20. Miller RE, Leary A, Scott CL, ym. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol* 2020;31:1606–22.
21. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, ym. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015;16:928–36.
22. Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, ym. PARP inhibitors in the management of ovarian cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2020;38:3468–93.
23. Telli ML, Timms KM, Reid J, ym. Homologous recombination deficiency (HRD) score predicts response to platinum-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22:3764–73.
24. Mouw KW, Goldberg MS, Konstantinopoulos PA, ym. DNA damage and repair biomarkers of immunotherapy response. *Cancer Discov* 2017;7:67–93.
25. Strickland KC, Howitt BE, Shukla SA, ym. Association and prognostic significance of BRCA1/2-mutation status with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes and expression of PD-1/PD-L1 in high grade serous ovarian cancer. *Oncotarget* 2016;7:13587–98.
26. Disis ML, Taylor MH, Kelly K, ym. Efficacy and safety of Avelumab for patients with recurrent or refractory ovarian cancer: phase 1b results from the JAVELIN solid tumor trial. *JAMA Oncol* 2019;5:393–401.
27. Matulonis UA, Shapira-Frommer R, Santin AD, ym. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study. *Ann Oncol* 2019;30:1080–7.
28. Moore K, Bookman M, Sehouli J, ym. Primary results from IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39, a double-blind placebo (pbo)-controlled randomised phase III trial of bevacizumab (bev)-containing therapy +/- atezolizumab (atezo) for newly diagnosed stage III/IV ovarian cancer (OC). *ESMO Virtual Congress*, 19–20.9.2020.
29. Ding L, Kim HJ, Wang Q, ym. PARP inhibition elicits STING-dependent antitumor immunity in BRCA1-deficient ovarian cancer. *Cell Rep* 2018;25:2972–80.
30. Shen J, Zhao W, Ju Z, ym. PARPi triggers the STING-dependent immune response and enhances the therapeutic efficacy of immune checkpoint blockade independent of BRCA status. *Cancer Res* 2019;79:311–9.
31. Lampert EJ, Zimmer A, Padgett M, ym. Combination of PARP inhibitor Olaparib, and PD-L1 inhibitor Durvalumab, in recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept phase II study. *Clin Cancer Res* 2020;26:4268–79.
32. Konstantinopoulos PA, Waggoner S, Vidal GA, ym. Single-arm phases 1 and 2 trial of Niraparib in combination with Pembrolizumab in patients with recurrent platinum-resistant ovarian carcinoma. *JAMA Oncol* 2019;5:1141–9.
33. Färkkilä A, Gulhan DC, Casado J, ym. Immunogenomic profiling determines responses to combined PARP and PD-1 inhibition in ovarian cancer. *Nat Commun* 2020;11:1459.
34. Drew Y, Kaufman B, Banerjee S, ym. Phase II study of olaparib + durvalumab (MEDIOLA): updated results in germline BRCA-mutated platinum-sensitive relapsed (PSR) ovarian cancer (OC). *Ann Oncol* 2019;30:475–532.
35. Prat J, D'Angelo E, Espinosa I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. *Hum Pathol* 2018;80:11–27.
36. Lassus H, Pasanen A, Bützow R. Onko endometriooosi munasarjasyövän esiaste? *Duodecim* 2015;131:1777–84.
37. Kansikas M, Nyström M, Peltomäki P. DNA:n korjausmekanismien häiriöt ja niiden lääketieteellinen merkitys. *Duodecim* 2017;133:259–5.
38. Leskelä S, Romero I, Cristobal E, ym. Mismatch repair deficiency in ovarian carcinoma: frequency, causes, and consequences. *Am J Surg Pathol* 2020;44:649–56.
39. Xiao X, Dong D, He W, ym. Mismatch repair deficiency is associated with MSI phenotype, increased tumor-infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression in immune cells in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2018;149:146–54.
40. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, ym. Efficacy of Pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1–10.
41. Luchini C, Bibeau F, Ligtgenberg MJL, ym. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol* 2019;30:1232–43.
42. Female genital tumours. Kirjassa: WHO Classification of tumours. Lyon (France): IARC 2020.
43. The Cancer Genome Atlas Program. Bethesda: National Cancer Institute 2021. www.cancer.gov/tcga.