

Kaisa Sunela, Essi Grönholm ja Meri Utriainen

Immunokonjugaatit syövän hoidossa

Immunokonjugaattien käyttöaiheet laajenevat, ja ne nousevat myöhemmistä hoitolinjoista aikaisempaan. Immunokonjugaatit tulivat ensimmäisenä rintasyövän, lymfooman ja uroteelisyövän hoitoon. Hoitojen siirtyessä myöhemmästä hoitolinjasta aikaisempiin terveystaloudellista arvoa tulisi tarkastella uudelleen.

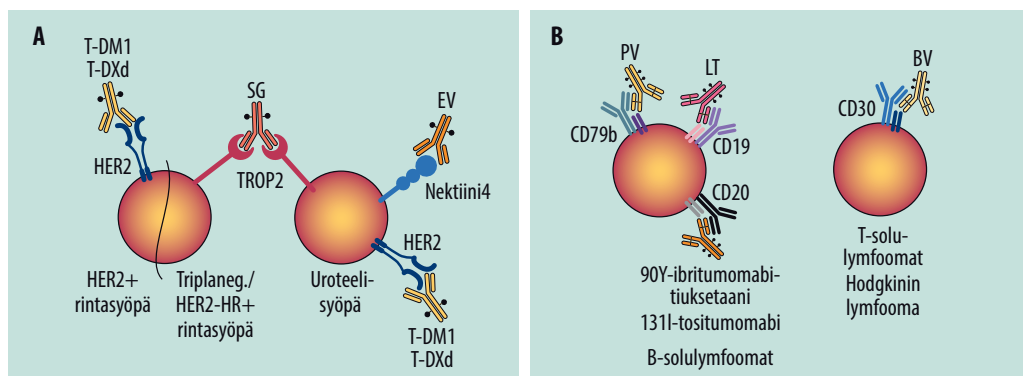
Immunokonjugaatti tarkoittaa yhdistelmälääkettä, jossa monoklonaaliseen vasta-aineeseen on yhdistetty linkkerillä toksiini, kuten säteilylähde tai solunsalpaaja (**KUVA**). Vasta-aineiden suuren koon takia ne tunkeutuvat helposti endoteelin läpi kasvaimiin ja vain 0,01–0,1 % saavuttaa kasvainantigeenin. Lisäksi pitkä puoliintumisaika kerryttää lääkettä kasvainten ulkopuolelle (1). Vasta-aineen sitoutuessa anti-geeniin toksiini vapautuu ja pääsee solun sisään vesikkeleihin endosynteesillä. Vesikkeliin yhdistyessä lysosomeihin aktiiviset solunsalpaajat muodostavat pysyviä DNA-sidoksia tai estävät solun jakautumisessa tarpeellisten mikrotubulusten muodostumisen, mikä johtaa kasvainsolun kuolemaan (2).

Lymfoomassa ja rintasyövässä löydettiin ensimmäisenä varsin syöpäspesifiset pintamark-

kerit, joiden hoitoon voitiin kehittää monoklonaalisia vasta-aineita. Lymfooman CD20-vasta-aine rituksimabi ja rintasyövän HER2-vasta-aine trastutsumabi tulivat käyttöön 2000-luvun alussa. Nämä vasta-aineet ovat olleet hoidollisesti käännteentekeviä ja siten luonnollisia lääkekehityksen tutkimuskohteita. Uroteelisyövässä vain pieni osa potilaista saa vasteen aiemmille immuno-onkologisille monoklonaalisille vasta-aineille, minkä vuoksi on kehitetty immuno-konjugaatti tunnistetulle pinta-antigeenille.

Rintasyöpä

HER2-positiivinen rintasyöpä. Trastutsumabi-entamsiinissa (T-DM1) HER2-monoklonaalinen vasta-aine trastutsumabi on kiinnitetty DM1-solunsalpaajaan. Kolmannen vaiheen



KUVA. Immunokonjugaattilääkkeiden kohteet syöpäsoluissa ja lääkkeiden vaikutusmekanismi. **A:** Rinta- ja virtsarakkasyöpä, **B:** imusolmuke-syövät.

T-DM1 = trastutsumabi-entamsiini, T-DXd = Trastutsumabi-derukstekaani, SG = Sasitutsumabi-govitekaani, EV = Enfortumabi-vedotiini, PV = polatutsumabi-vedotiini, LT = lonkastuksimabi-tesiriini, BV = brentuksimabi-vedotiini.

TAULUKKO 1. Tutkimustulokset ja annos rintasyövän hoidossa käytössä oleville immunokonjugaateille. Hoitosyklin lääkekustannusten hinta* on laskettu 80 kg painavalle potilaalle huomioiden ampullikoko kustakin lääkkeestä. Kaikki suonensisäisiä valmisteita, annokset ja hinnat ilmoitettu sykliä eli 21 vuorokautta kohden.

Lääke	Käyttöaihe	Annos ja hoitosyklin hinta	Tulokset Vertailuhaara	Viite
T-DM1	Levinnyt HER2+, 2. linja	3,6 mg/kg 7 990 €	vs kapesitabiini-lapatinibi- yhdistelmä: Etenemätön aika 9,6 vs 6,4 kk Elossaalo 29,9 vs 25,9 kk	2
	Varhaisvaiheen HER2+, esiliitännäishoidon jälkeinen liitännäishoito (non-pCR)	Kuten yllä, vuoden ajan = 14 sykliä	vs 1 vuoden trastutsumabihoito: 8,4 vuoden kohdalla: Uusiutumattomia 80 vs 68 % Elossaalo-osuus 70 vs 62 %	3
T-DXd	Levinnyt HER2+, 2. linja	5,4 mg /kg 8 300 €	vs T-DM1: Etenemättömyysaika 28,8 vs 6,8 kk Elossaolotietoa ei vielä saatavissa	4
	Levinnyt HER2+, T-DM1-hoidon jälkeen		vs LVS: Etenemättömyysaika 17,8 vs 6,9 kk Elossaalo 39,2 vs 26,5 kk	5
	Levinnyt, HER2-matala ilmentymä		vs LVS: Etenemättömyysaika 9,9 vs 5,1 kk Elossaalo 23,4 vs 16,8 kk	6
SG	Levinnyt TNBC, myöhäisen vaiheen hoito.	10 mg /kg pv:nä 1 ja 8 3 750 €	vs LVS: Vasteita 35 vs 5 % Etenemättömyysaika 5,6 vs 1,7 kk Elossaalo 12,1 vs 6,7 kk	7
	Levinnyt HR+/HER2-		vs LVS: Vasteita 21 vs 14 % Etenemättömyysaika 5,5 vs 4,0 kk Elossaalo 14,4 vs 11,2 kk	8

Lyhenteet: T-DM1 = trastutsumabientamsiini, T-DXd = trastutsumabi-derukstekaani, SG = sasisutsumabigovitekaani

HER2+/- =HER2-positiivinen/negatiivinen; HR+ =hormonireseptoriposiitiivinen; iv = laskimonsisäisesti; LVS = lääkärin valitsema solunsalpaaja; non-pCR = ei saavutettu täydellistä patologista vastetta; TNBC = triplanegatiivinen rintasyöpä. *Hintatiedot haettu 15.8.2024.

tutkimuksessa levinnyttä HER2-positiivista rintasyöpää sairastavilla T-DM1 pidensi elossaoloaika verrattuna kapesitabiiniin ja lapatinibin yhdistelmään (TAULUKKO 1) (2). Myös liitännäishoidossa HER2-positiivisessa rintasyövässä kolmannen vaiheen tutkimuksessa T-DM1 paransi ennustetta verrattuna vuoden mittaiseen trastutsumabihoitoon, jos täydellistä hoitovastetta ei ollut saavutettu trastutsumabia ja taksaania sisältävällä esiliitännäishoidolla (3).

Trastutsumabi-derukstekaanissa (T-DXd) topoisomeraasi I:n estäjä eksatekaanin johdos kiinnittyy linkkerillä trastutsumabiin. Tämä linkkeri pystyy sitomaan merkittävästi suuremman määrän solunsalpaajaa kuin esimerkiksi T-DM1. T-DXd pidensi merkitsevästi etenemätöntä aikaa verrattuna T-DM1:een levinneessä HER2-positiivisessa rintasyövässä, ja T-DM1:n

jälkeen käytettynä se pidensi elossaoloaika lääkärin valitsemaan hoitoon verrattuna (TAULUKKO 1) (4,5).

Vähäisesti HER2-monistuneen levinneen rintasyövän hoitona T-DXd pidentää sekä etenemätöntä että kokonaiselossaoloaika (TAULUKKO 1). Tässä rintasyövän alatyypissä HER2-ylimäärä on vähäinen (eli immunohistokemia 1+/2+, HER2 in situ hybridisaatio on negatiivinen). Alatyypin arvioidaan kuuluvan 45–55 % kaikista rintasyövistä (6).

Kolmoisnegatiivinen rintasyöpä. TROP2 on epäsuotuisa ennustetekijä ja solun pinta-antigeeni, jota yliesiintyy muun muassa kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä (triple-negative breast cancer, TNBC, joka ei ilmennä estrogeeni- ja progesteronireseptoria eikä HER2-antigeenia). Sasisutsumabigovitekaanissa (SG)

TROP2-vasta-aineeseen on kiinnitetty SN-38, solunsalpaaja irinotekaanin metaboliitti, joka estää topoisomeraasi I:tä, mikä johtaa DNA-vaurioon ja solukuolemaan. Kolmannen vaiheen tutkimuksessa TNBC:tä sairastavia hoidettiin joko SG:llä tai lääkärin valitsemalla solunsalpaajahoidolla. Etenemätön elossaolo ja kokonaiselinaika pitenevät immunokonjugaattiryhmässä (TAULUKKO 1) (7). SG:llä on käyttöaihe myös edenneessä hormoniherkässä, HER2-negatiivisessa rintasyövässä, kun potilasta on edeltävästi hoidettu sekä CDK4/6:n estäjällä ja hormonihoidolla että solunsalpaajilla (TAULUKKO 1) (8).

TDM-1, T-DXd ja SG ovat kansallisen hoitosuosituksen mukaisesti käypää hoitoa ylläkuvatusti (9). TDM-1 on erityisen hyvin siedetty, mutta T-DXd ja SG aiheuttavat lähes yhtä paljon ja samantyyppisiä haittavaikutuksia kuin tavanomaiset solunsalpaajat (4,7).

Lymfooma

Diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma. Lonkastuksimabi-tesiiriini on CD19-vasta-aine, joka on konjugoitu pyrrolobentsodiatsepiinidimeeri alkyloivaan aineeseen SG3199. Uusiutuneen tai hoidoille vastustuskykyisen diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) hoidossa täydellisen vasteen sai neljäsosa (TAULUKKO 2). Heistä 24 kuukauden kuluttua oli elossa 68 % ja etenemättöminä 73 %. Tyypillisiä haittoja ovat sytopeniat, vaikutukset maksa-arvoihin sekä turvotukset ja pahoinvointi (10).

Polatutsumabi-vedotiini (PV) on CD79b-vasta-aine konjugoituna solunsalpaajaan, monometyyliauristiini-E:hen (MMAE). Tyypilliset haitat ovat perifeerinen neuropatia, sytopeniat ja infuusioreaktiot. DLBCL:n ensilinjan hoidossa kuusi sykliä R-CHP-hoitoa (rituksimabi, syklofosfamidi, doksorubisiini, prednisoni) yhdistettynä PV:hen sekä lisäksi kaksi erilliskertaa CD20-vasta-aine rituksimabia tuotti kolmannen vaiheen tutkimuksessa jonkin verran paremman etenemättömien osuuden verrattuna standardihoitona annettuun R-CHOP-yhdistelmään (myös vinkristiini) reilun kahden vuoden seurannassa (TAULUKKO 2). Elosaolo kahden vuoden kuluttua sekä haitta-

vaikutusprofiili eivät eronneet ryhmien välillä (11). Kansallisen hoitosuosituksen mukaan hoitoa voidaan harkita suuren uusimisriskin omaaville iäkkäille potilaille, jotka eivät sovellu tehostettuun ensilinjan hoitoon ja joille ei ole tarjolla tehokasta uusiutuman hoitoa (12).

Toisen vaiheen tutkimukseen (TAULUKKO 2) perustuen kansallinen lymfoomien hoitosuositus pitää uusiutuneen DLBCL:n hoitovaihtoehtona PV:tä yhdistettynä bendamustiniin ja rituksimabiin potilailla, joilla ei ole kantasolusiirto- tai CAR-T-soluhoidomahdollisuutta tai lymfooma on uusiutunut kantasolusiirron jälkeen (12,13).

Follikulaarinen lymfooma. Radioimmunokonjugaatti 90Y-ibritumomabitiuksetaanissa yhdistyvät CD20-vasta-aine ja yttrium beeta-säteilylähteenä. Lääkkeen myyntilupa lakkasi Euroopassa heinäkuussa 2024. Sen virallinen käyttöaihe oli follikulaarinen lymfooma, vaikka tutkimuksia löytyy myös DLBCL:ssä ja manttelisolulymfoomassa. Hoidon tavallisin haitta on luuydinloma, joka tyypillisesti alkaa 2–3 viikkoa hoidon jälkeen ja korjautuu 2–3 kuukaudessa. Tästä syystä potilaalla tulisi olla korkeintaan 25 %:n luuydinaffisio. Muut kuin hematologiset haitat ovat harvinaisia ja lieviä. Aiempi käyttöaihe oli konsolidaatiohoito ensimmäisen hoitolinjan päätteeksi follikulaarissa lymfoomassa. Hoitoa voitiin antaa myös yksinään, jolloin ensilinjassa saatiin vasteita 87 %:lle ja täydellinen vaste 41 %:lle. Toisen linjan hoidossa rituksimabirefraktaareille saatiin vaste 74 %:lle ja täydellinen vaste 51 %:lle, mutta etenemätön aika oli lyhyehkö, seitsemän kuukautta (14).

Toinen säteilyyn perustuva immunokonjugaatti on 131 I-tositumomabi, jossa on yhdistettynä CD20-vasta-aine ja jodi emittoiden beeta- ja gammasäteilyä. Se kuitenkin vedettiin kaupallisista syistä markkinoilta jo vuonna 2013 (14).

Hodgkinin lymfooma. Brentuksimabivedotiini (BV) on CD30-vasta-aine yhdistettynä MMAE:hen. Ensimmäinen käyttöaihe oli autologisen kantasolusiirron tai vähintään kahden hoitolinjan jälkeen uusiutunut Hodgkinin lymfooma (HL). Vasteita saatiin hyvin (TAULUKKO 2), ja osa potilaista pääsi allogeeniseen

TAULUKKO 2. Tutkimustulokset ja annos lymfooman hoidossa käytössä oleville immunokonjugaateille. Hoitosyklin lääkekustannusten hinta* on laskettu 80 kg painavalle potilaalle, jonka ihon pinta-ala on 1,95 m² huomioiden ampullikoko kustakin lääkkeestä. Lonkastuksimabi-tesiriiniä ja 90Y-lbritumomabitiuksetaania ei ole Suomen markkinoilla. Valmisteet suonensisisiä, annos ja hinta sykliä eli 21 vrk kohden.

Käyttöaihe	Annos ja hoitosyklin hinta	Tulokset Vertailuhaara (ajat mediaaneina)	Viite
Lonkastuksimabi-tesiriini			
DLBCL; uusiutunut ja refraktaari	0,15 mg/kg, kahden syklin jälkeen annos puolittuu Etenemiseen asti tai korkeintaan vuoden ajan	Toisen vaiheen yksihaarainen tutkimus: Mediaani etenemättömyysaika ja elossaolo 9,5 kk Kokonaisvaste 48 % Täydellisiä vasteita 25 %	10
Polatutsumabivedotiini			
DBLCL, 1. linja, +R-CHP	1,8 mg/kg, kuuden syklin ajan 10 900 € / sykli	vs R-CHOP 28 kk Etenemättömiä 77 vs 70 % Ei 2 v:n elossaoloeroa	11
DLBCL, 2.linja, +R-bendamustiini	Kuten yllä, tavallisesti kuusi sykliä 11 400 € /sykli	vs R-Bendamustiini: Mediaani etenemättömyysaika 9,5 vs 3,7 kk Mediaani elossaolo 12,4 vs 4,7 kk Täydellisiä vasteita 40 vs 18 %	13
90Y-lbritumomabitiuksetaani			
FL, konsolidaatiohoitona 1. linjassa	Verihiutaleet > 150 x 10 ⁹ /l: annos 0,4 mCl/kg (max. 32 mCl) Verihiutaleet 100–149: 0,3 mCl/kg	vs seuranta: Mediaani etenemätön elossaolo 30 vs 6 kk Täydellisen vasteen saaneilla mediaani etenemättömyysaika 92 vs 32 kk Osittaisen vasteen saaneilla kolmella neljäsosalla vaste syveni täydelliseksi	14
Brentuksimabivedotiini			
HL, uusintu ASCT/ > 2 hoitolinjan jälkeen	1,8 mg/kg, korkeintaan 16 sykliä 8 600 € /sykli	Toisen vaiheen yksihaarainen tutkimus: Vasteita 75 %, täydellisiä 34 % 5 v elossaolo 41 % 5 v tauditon elossaolo 22 %	15
HL, ylläpito ASCT jälkeen (suuri uusiutumisriski)		vs lume: Mediaani etenemättömyysaika 43 vs 24 kk	16
HL, 1. linja, levinneisyysaste III-IV, +AVD	1,2 mg/kg kahden viikon välein+ AVD, kuuden syklin ajan 12 032 € /28 vrk	vs ABVD: 6 v elossaolo 94 % vs 89 % 6 v etenemättömiä 82 vs 75 %	18
Ihon T-solulymfooma CD30+	1,8 mg/kg kolmen viikon välein, korkeintaan 16 sykliä 8 600 € / sykli	vs standardihoito: Mediaani etenemättömyysaika 16,7 vs 3,5 kk > 4 kk:n vaste 56 vs 13 % Vasteen kesto 15,1 vs 18,3 kk	19
Perifeerinen T-solulymfooma CD30+	1,8 mg/kg kolmen viikon välein, CHP standardiannoksella 6–8 sykliä 8 700 € /sykli	vs CHOP: Mediaani etenemättömyysaika 48 vs 21 kk 3 v etenemättöminä 57 vs 44 % Täydellisiä vasteita 68 vs 56 %	22

Lyhenteet: A(B)VD = doksorubisiini-(bleomysiini-)vinblastiini-dakarbatsiini-solunsalpaajyhdistelmä; ASCT=autologinen kantasolusiirto; CH(O)P = syklofosfamidi-doksorubisiini- (vinkristiini)-prednisoloni-solunsalpaajyhdistelmä; DLBCL = diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma; FL = follikulaarinen lymfooma; HL = Hodgkinin lymfooma; R = rituksimabi.

*Hintatiedot haettu 15.8.2024

luuydinsiirtoon. Vuoden hoidon jälkeen 9 % pysyi täydellisessä vasteessa ilman lisähoitoja. Tyyppihaitta on perifeerinen neuropatia, joka lieentyy tai poistuu hoitojen jälkeen 88 %:lla hoitoa saaneista (15).

Suuren uusiutumisriskin HL:ssä autologisen kantasolusiirron jälkeen BV:ta voidaan käyttää vuoden ajan ylläpitohoitona. Kotimaisen hoitosuosituksen mukaan tätä voidaan harkita, kun potilaalla on vähintään kaksi riskitekijää tai jos jatkohoitovaihtoehdot intensiivihoidon jälkeen ovat rajalliset (16). Riskitekijöitä ovat alle vuoden sisään ilmennyt tai yleisoireinen uusiutuma, refraktaarinen tai ekstranodaalitauti sekä osittainen tai stabiili vaste relapsissa. Hoidolla etenemätön elossaolo parani mutta kokonaiselossaoloaika ei (**TAULUKKO 2**) (17).

Ensimmäisessä linjassa BV voidaan yhdistää AVD-hoitoon (adriamysiini, vinblastiini, dakarbatsiini) suuren riskin potilailla, etenkin jos bleomysiini ei sovellu käytettäväksi tai potilas ei huonossa vasteessa sovi intensiivisempään hoitoon (16). Kolmannen vaiheen tutkimuksessa levinnyttä HL:ää sairastavia hoidettiin kuudella syklillä joko A+AVD-yhdistelmää tai standardihoito ABVD:tä. Elossaoloaika ja etenemätön elossaoloaika olivat paremmat kuin standardihoidossa (**TAULUKKO 1**). Kuumeista neutropeniaa esiintyi enemmän, ja hoito tarvitseekin valkosolukasvutekijätuen. Myös perifeeristä neuropatiaa esiintyi selkeästi enemmän (19 % vs 9 %), mutta tämä joko häipyi kokonaan tai valtaosin seuranta-ajan puitteissa. Sekundärisyöpiä esiintyi vähemmän kuin standardihoidetuilla (3,5 % vs 4,9 %) (18).

T-solulymfoomat. Myös ihon T-solulymfoomat (mycosis fungoides ja primaarinen anaplastinen suurisolulymfooma) ovat usein CD30-positiivisia, joskin ilmentymä voi vaihdella ihon eri kohdissa ja eri ajankohtina. BV:tä on tutkittu kolmannen vaiheen tutkimuksessa iholymfooman uusiutuman hoidossa verrattuna lääkärin valintaan (oraalinen metotreksaatti tai beksaroteeni). BV:llä hoidetuilla vasteet olivat selvästi yleisempiä ja etenemättömän ajan mediaani pidempi (**TAULUKKO 2**) (19). Sittenmin teho on todistettu myös CD30-negatiivisissa iholymfoomissa, Sezaryn oireyhtymässä sekä lymfomatoidissa papuloosissa (20).

Perifeerisessä T-solulymfoomassa BV yhdistettiin CHP-hoitoon, ja sitä verrattiin 6–8 sykliin CHOP-hoittoa, joka ei ole standardihoito suomalaisen hoitosuosituksen mukaan. Yleensä mukana on myös etoposidi, mikäli se on katsottu mahdolliseksi liittää CHOP-hoittoon mukaan esimerkiksi iän ja muiden sairauksien perusteella (21). Elossaoloajan mediaani ja täydellisten vasteiden määrä parantuivat (**TAULUKKO 2**) (22). Koska verrokina oli normaalihoitokäytäntöä kevyempi hoito, tämä tutkimustulos ei ole toistaiseksi muuttanut hoitosuosituksia.

Uroteelisyövät

Uroteelisyöpien kolmannen linjan hoitona sisplatiinipitoisen sekä immuno-onkologisen hoidon jälkeen käytettynä enfortumabi-vedotiinia (EV) tutkittiin solunsalpaajahoittoon (dosetakseli, paklitakseli tai vinfluniini hoitavan lääkärin valinnan mukaisesti) verrattuna hyväkuntoisilla potilailla kolmannen vaiheen tutkimuksessa. Lääke on nektiini-4-vasta-aine, johon on konjugoitu MMAE. Hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen asti. Hyöty oli parempi kuin solunsalpaajilla (**TAULUKKO 3**). Kaikkien sekä vakavien haittojen määrä ryhmissä oli sama. Tyypillisiä EV:n vakavia haittoja ovat ihottuma, väsymys ja neutropenia, lisäksi lievämpänä esiintyy sensorista neuropatiaa sekä hyperglykemiaa, erityisesti ylipainoisilla (painoindeksi yli 30 kg/m²) (23). Kansallinen hoitosuositus suositaa EV:n käyttöä kolmannen linjan hoitona hyväkuntoisille potilaille, kunhan glomerulusten suodatusnopeus (GFR) on yli 15 ml/min/1,73 m² (24). Viidennes rakkosyövistä sisältää levyepiteelisyövän histologiaa piirteitä, jolloin takautuvassa analyysissä EV:n teho todettiin huonommaksi kuin puhtaassa uroteelisyövässä pienempien nektiini-4-tasojen takia. Etenemätön aika oli vain 3,4 kuukautta (vs uroteelihistologiassa 15,8 kuukautta). Vasteita saatiin 17 %:lle (vs 70 %) (25).

EV:tä on tutkittu kolmannen vaiheen tutkimuksessa pembrolitsumabin kanssa ensilinjassa hyväkuntoisilla potilailla verrattuna solunsalpaajayhdistelmään. Hoito hyödytti enemmän kuin myöhemmässä linjassa ja myös solunsal-

TAULUKKO 3. Tutkimustulokset ja annostelu uroteelisyövän hoidossa käytetyille ja käyttöön mahdollisesti lähiaikoina tuleville immunokonjugaateille. Hoitosyklin lääkekustannusten hinta* on laskettu 80 kg painavalle potilaalle huomioiden ampullikoko kustakin lääkkeestä. Valmisteet suonensisäisiä, annos ja hinta sykliä eli 21 vrk kohden.

Lääke	Käyttöaihe	Annos	Tulokset	Viite
EV	Levinnyt, 3. linja, sisplatiinin ja immuno-onkologisen hoidon jälkeen	1,25 mg/kg viikoittain x 3, sykli 28 vrk 11 100 € / 28 vrk	Kolmannen vaiheen tutkimus vs LVS: Etenemätön elossaolo 5,6 vs 3,7 kk Elossaolo 12,9 vs 9,0 kk Tautikontrolli 72 vs 53 % Vasteita 41 vs 18 % Täydellisiä vasteita 4,9 vs 2,7 % Vasteen kesto 7,4 vs 8,1 kk	23
	Levinnyt, 1. linja, +pembrolitsumabi	1,25 mg/kg päivät 1 ja 8, pembrolitsumabi 200 mg pv 1 14 500 € /sykli	Vaiheen 1b/2 yksihaarainen tutkimus (sisplatiinihoito ei mahdollinen): Vasteita 73 %, täydellisiä vasteita 16 %, tautikontrolli 93 % Vasteen kesto 25,6 kk Mediaani elossaolo 26,1 kk	26
SG	Levinnyt, 3.linja	10 mg/kg päivinä 1 ja 8 3 750 €/sykli	Toisen vaiheen yksihaarainen tutkimus: Vasteita 27 % (täydellisiä 5,4 %), tautikontrolli 77 % Vasteita 27 % (täydellisiä 5,4 %), tautikontrolli 77 %, vasteen kesto 7,2 kk Mediaani etenemättömyysaika 5,4 kk, mediaani elossaolo 10,9 kk	27
	Levinnyt, 2. linja + pembrolitsumabi	10 mg/kg päivinä 1 ja 8, Pembrolitsumabi 200 mg pv 1 10 800 €/sykli	Toisen vaiheen yksihaarainen tutkimus: Vasteita 41 %, täydellisiä 20 %, tautikontrolli 46 % Vasteen kesto 11,1 kk Mediaani etenemättömyysaika 5,3 kk Mediaani elossaolo 12,7 kk	28

Lyhenteet: EV = Enfortumabivedotiini; SG = Sasitutumabigovitekaani; LVS=lääkärin valitsema solunsalpaaja.

*Hintatiedot haettu 15.8.2024.

paajiin verrattuna (**TAULUKKO 3**) (26), kuten vastaavasti on jo tapahtunut rintasyövän osalta. Euroopan lääkevirasto on myöntänyt myyntiluvan yhdistelmälle heinäkuussa 2024.

Koska Trop-2 ilmenee useimmissa epiteelisoluissa, myös SG:tä on tutkittu uroteelisyövässä vaiheen kaksi tutkimuksissa kolmannessa linjassa. Vasteita tuli vähemmän kuin EV:lle, mutta tautikontrollin saavutti kolme neljästä (**TAULUKKO 3**) (27). SG yhdistettynä pembrolitsumabiin toisen linjan hoidossa sisplatiinin jälkeen tuotti vasteita enemmän kuin myöhemmässä linjassa yksin annettuna (**TAULUKKO 3**) (28). SG ei ole vielä hyväksytty uroteelisyövän hoitoon Euroopassa.

Tutkimusvaiheessa olevat immuno-konjugaatit ja niiden uudet kohteet

Immunokonjugaatteja tutkitaan useissa kymmenissä tutkimuksissa jo pelkästään näissä kol-

messä käyttöaiheessa, useimmat ovat kuitenkin vasta vaiheen 1–2 tutkimuksia (29). Menossa olevat kolmannen vaiheen tutkimukset on lueteltu **INTERNETOHEISAINESTOSSA**. Paitsi solunsalpaajia, vasta-aineisiin voidaan yhdistää myös muita konjugaatteja, kuten enterotoksiinia, interleukiini 12:ta tai bisyklisiä peptidiä (29). Bisyklinen peptidi ei tarvitse syöpäsoluun sisään pääsyä vapauttaakseen toksiniin. Lisäksi etuna on pienen koon vuoksi nopea kasvaimen pääsy ja elimistön vähäinen kasvaimen ulkopuolinen altistuminen toksiinille (30). Seuraavan polven immunokonjugaatit, kuten ETx-22 (nektiini-4-vasta-aine yhdistettynä topoisomeraasi-I:n estäjä eksatekaaniin), kiinnittyvät tehokkaasti kasvaimen antigeeniin mutta vain vähän ihon vastaavaan, jolloin ihohaitat vähentyvät EV:hen verrattuna (30). HER2 ylitmentyy myös rakkosyövässä, ja siihen kohdistuvia lääkkeitä tutkitaan myös tässä käyttöaiheessa.

Uuden lääkeryhmän muodostavat immu-
nostimuloivat vasta-ainekonjugaatit (ISAC,
immune-stimulating antibody conjugate), ku-
ten BDC-1001. Ne laukaisevat paikallisesti
puolustusjärjestelmän ja aiheuttavat pitkäkes-
toisen kasvaimeen kohdistuvan puolustusvas-
teen (32).

Immunokonjugaattien käyttö ja kustannukset Suomessa

Suomessa terveydenhuoltolaki määrää, ettei
pelkän hinnan tai inkrementaalisen kustannus-
vaikuttavuussuhteen (ICER) perusteella voida
kieltää hoidon kuulumista palveluvalikoimaan
(33). Kielto vaatii aina myös, että hoidon vai-
kuttavuus on vähäinen tai hoidosta aiheutuu
potilaalle riski. Suomessa ei ole määritelty tark-
kaa maksuhaluuden ylärajaa, jonka perus-
teella uusi lääkeaine hylättäisiin automaattisesti
käytöstä. Englannin ja Walesin arviointiviran-
omainen NICE on linjannut, että jos ICER on
20 000–30 000 punttaa/laatuainotettu elinvuo-
si (QALY), lääkehoitoa pidetään kustannus-
vaikuttavana. Erittäin harvinaisten sairauksien
lääkehoitojen raja-arvona on käytetty 100 000
punttaa/QALY. Kalliimpi hinta ei automaatti-
sesti kuitenkaan johda hylkäykseen (34,35).

Palveluvalikoimaneuvosto (Palko) on an-
tanut toistaiseksi suosituksen seitsemästä im-
munokonjugaattihoidosta (36). Näistä kolme
suositusta on myönteistä, eli valmisteet kuulu-
vat palveluvalikoimaan: uroteelisyövän hoidos-
sa EV sekä rintasyövän hoidossa SG ja T-Dxd.
Kaikissa edellytetään merkittävää alennusta jul-
kisesta tukkuhinnasta.

DLBCL:n hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä ei
ole hyväksytty palveluvalikoimaan tutkimus-
näyttöön liittyvän merkittävän epävarmuuden
tai näytön vaatimattomuuden takia yhdistet-
tynä korkeisiin kustannuksiin. Siitä huolimatta
lääkettä voidaan käyttää, sillä Palkon suosituk-
set eivät ole ehdottomia. Fimean tukkumyyn-
tireksterin mukaan PV:tä onkin myyty pieniä
määriä (37). Lonkastuksimabi-tesiriiniä ei ole
tuotu Suomen markkinoille.

EV-hoidosta on tehty hoidollisen ja talou-
dellisen arvon arviointi. Myyntiluvan haltijan
kustannusvaikuttavuusmallin perusteella EV:n

Ydinasiat

- » Immunokonjugaatissa on yhdistetty vas-
ta-aine sekä toksiini, joka voi olla esimer-
kiksi säteilevä aine tai solunsalpaaja.
- » Tyypillisimmät käyttöaiheet hoidolle ovat
rintasyöpä, lymfooma ja uroteelisyöpä.
- » Kun lääkkeen teho on todistettu hoidon
myöhemmässä vaiheessa, se siirretään
usein aikaisempaan hoitovaiheeseen.
- » Mitä aikaisemmassa vaiheessa hoitoa im-
munokonjugaatteja käytetään, sitä suu-
rempi potilasjoukko niitä todennäköisesti
saa ja kustannukset ovat suurempia.

ICER vinfluniiniin verrattuna on 115 000 eu-
roa/QALY. EV:llä saavutetaan 0,42 QALYä
enemmän kuin vinfluniinilla, ja potilaskohtai-
set kustannukset ovat 49 000 euroa kalliimmat
(38). EV:n potilasmääräarviointia hankaloittaa
kaksi eri pakkauskokoa.

Rintasyövässä on arvioitu SG ja T-Dxd.
SG:n myyntiluvan haltijan kustannusvaikutta-
vuusmallilla laskettu ICER solunsalpaajahoitoi-
hin verrattuna on noin 145 000 euroa/QALY.
Hoidolla saavutettaisiin 0,5 QALYä enemmän,
ja potilaskohtaiset kustannukset ovat noin
70 000 euroa kalliimmat (39). T-Dxd:n ICER
vertailuhoitoihin verrattuna on noin 75 000
euroa/QALY. Kolmeen muuhun hoitovaihto-
ehtoon verrattuna T-Dxd:lla saavutetaan noin
kaksi QALYä enemmän, ja kustannukset ovat
noin 145 000 euroa kalliimmat (40). Fimean
tukkumyynnirekisterin perusteella molempien
valmisteiden myynti on lisääntynyt tasaisesti
niiden käyttöön otosta lähtien, ja vuosittaises-
ta kokonaismyynnistä arvioiden tällä hetkellä
SG:lla hoidetaan kuukausittain noin 20–25 ja
T-Dxd:lla kaikissa käyttöaiheissansa noin 50–
80 potilasta (37).

Lopuksi

Tyypillisesti myöhemmissä syövän hoitolin-
joissa tutkitut ja tehokkaiksi todetut lääkkeet
siirtyvät kohti aikaisempaa vaihetta. Tällöin
myös niiden potentiaalinen saajajoukko kasvaa

ja hoitojaksot pitenevät, kun potilaiden kuntoutisuus on todennäköisemmin parempi kuin useiden hoitolinjojen ja syövän etenemisvaiheiden jälkeen. Vastaavasti myös budjettivaikutus kasvaa. Hoidoista on kuitenkin osoitettu hyöty verrattuna standardihoitoon tai jos sellaista ei

ole, seurantaan. Näin ollen yhteiskunnan keskeytyksen raja esimerkiksi QALYn hinnassa on poliittinen päätös. Toistaiseksi muualtakaan maailmasta ei löydy selkeää hintarajaa, jota yhteiskunta ei enää suostu maksamaan. ■

KAISA SUNELA, syöpätautien dosentti, jaostopäällikkö, ylilääkäri
Fimea

ESSI GRÖNHOLM, proviisori, lääketaloustieteilijä
Fimea

MERI UTRIAINEN, LT, syöpätautien erikoislääkäri, hallinnollinen ylilääkäri
HUS Operatiivinen tulosalue ja Syöpäkeskus

TEEMAN TOIMITTAJAT
Pauliina Kitti, Annika Pasanen ja Riikka Nevala

SIDONNAISUUDET

Kaisa Sunela: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche, KyowaKirin, Amgen, BMS, MSD, Janssen-Cilag, Merck, Pfizer, Astellas, Ipsen, Incyte, Gilead, Novartis), luottamustoimet (Scandinavian Sarcoma Group, hallituksen jäsen)

Essi Grönholm: Ei sidonnaisuuksia

Meri Utriainen: Apuraha (Roche, Novartis, Astellas, Lilly, Gilead, Boehringer Ingelheim, MSD), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche, Novartis, Astellas, Lilly, Pfizer, Gilead, MSD, Amgen, AstraZeneca, Lääkäriportaali), luottamustoimet (Suomen Rintasyöpäryhmä, sihteeri; Tukija, asiantuntijajäsen)

KIRJALLISUUTTA

1. Goldenberg DM. Targeting of cancer with radiolabeled antibodies. Prospects for imaging and therapy. Arch Pathol Lab Med 1988;112:580–7.
2. Diéras J, Miles D, Verma S, ym. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomized, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18:732–42.
3. Loibl S, Mano M, Untch M, ym. Phase III study of adjuvant ado-trastuzumab emtansine vs trastuzumab for residual invasive HER2-positive early breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy. 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium, 8.12.2023 San Antonio.
4. Hurvitz SA, Hegg R, Chung W-P, ym. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2023;401:105–17.
5. André F, Park Y, Kim S-B, ym. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2023;401:1773–85.
6. Modi S, Jacot W, Yamashita T, ym. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. NEJM 2022;387:9–20.
7. Bardia A, Hurvitz S, Tolaney S, ym. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. NEJM 2021;384:1529–41.
8. Tolaney S, Bardia A, Marmé F, ym. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer / TROPICS-02: a randomized, open label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncology 2023;402:1423–33.
9. Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus 2024. Tampere: Suomen Rintasyöpäryhmä ry 2024. <https://rintasyoparyhma.yhdistysavain.fi/hoitosuositus/>.
10. Caimi PF, Ai WZ, Alderuccio JP, ym. Loncastuximab tesirine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: long-term efficacy and safety from the phase 2 LOTIS-2 study. Haematologica 2024;109:1184–93.
11. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, ym. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. NEJM 2022;386:351–63.
12. Leppä S, Kuittinen O, Kuitunen H, ym. Nopeakasvuisten B-solulymfomien hoitosuositus. Helsinki: Suomen Lymfoomaryhmä 2024. <https://onkologiayhdistys.fi/app/uploads/2024/01/Nopeakasvuisten-B-solulymfomien-hoitosuositus-2024.pdf>.
13. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, ym. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2019;38:155–65.
14. Mondello P, Cuzzocrea S, Navarra M, ym. 90 Y-ibritumomab tiuxetan: a nearly forgotten opportunity. Oncotarget 2015;7:7597–609.
15. Chen R, Gopal AK, Smith SE, ym. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood 2015;128:1562–6.
16. Marin K, Kalashnikov I, Leppä S, ym. Hodgkinin lymfooma ja nodulaarinen lymfosyyttivaltainen Hodgkinin lymfooma. Helsinki: Suomen Lymfoomaryhmä 2024. <https://onkologiayhdistys.fi/app/uploads/2024/03/Klassisen-ja-ei-klassisen-Hodgkinin-lymfooman-hoitosuositus-2024.pdf>.
17. Moskowitz CH, Nadamane A, Masszi T, ym. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2015;385:1853–62.
18. Ansell SM, Radford J, Connors JM, ym. Overall survival with brentuximab vedotin in stage III or IV Hodgkin's lymphoma. NEJM 2022;387:310–20.
19. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, ym. Brentuximab vedotin or physicians choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. Lancet 2017;390:555–66.
20. Latzka J, Assaf C, Bagot M, ym. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – update 2023. Eur J Cancer 2023;195:113343.
21. Kuittinen O, Mannisto S, Lyly-Yrjänäinen T, ym. T-solulymfomien hoitosuositus. Helsinki: Suomen Lymfoomaryhmä 2021. https://onkologiayhdistys.fi/app/uploads/2023/12/tsolul_T_solulymfoma_hoitosuositus_Suomen_Lymfoomaryhmä.pdf.
22. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, ym. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 2019;393:229–40.
23. Powles T, Rosenberg J, Sonpavde GP, ym. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. NEJM 2021;384:1125–35.
24. Levinneen uroteleisyövän lääkehoito. Terveysportti, Lääkärin tietokannat. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2024. www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/hsu00023/search/virtsarakkosisy%C3%B6v%C3%A4n%20suositus.

25. Jindal T, Zhang L, Deshmukh P, ym. Impact of squamous histology on clinical outcomes and molecular profiling in metastatic urothelial carcinoma patients treated with immune checkpoint inhibitors or enfortumab vedotin. *Clin Genitourin Cancer* 2023;21:e394–404.
26. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, ym. Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. *NEJM* 2024;390:875–88.
27. Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, ym. TROPHY-U-01: a phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol* 2021;39:2474–85.
28. Grivas P, Pouessel D, Park CH, ym. Sacituzumab govitecan in combination with pembrolizumab for patients with metastatic urothelial cancer that progressed after platinum-based chemotherapy: TROPHY-U-01 Cohort 3. *J Clin Oncol* 2024;42:1415–25.
29. ClinicalTrials. www.clinicaltrials.gov.
30. Rigby M, Bennett G, Chen L, ym. BT8009; a nectin-4 targeting bicyclic toxin conjugate for treatment of solid tumors. *Mol Cancer Ther* 2022;21:1747–56.
31. Hatem A, Lhospipe F, Preville X, ym. Preclinical characterization of ETx-22, a next generation antibody drug conjugate (ADC) targeting nectin-4. *Mol Cancer Ther* 2023;22:B128.
32. Li BT, Pegram MD, Lee KW, ym. A phase 1/2 study of a first-in-human immune-stimulating antibody conjugate (ISAC) BDC-1001 in patients with advanced HER2-expressing solid tumors. *J Clin Oncol* 2023;41:2538.
33. Terveysthuotolaki [30.12.2010/1326]. www.finlex.fi.
34. Guide to the methods of technology appraisal 2013. Lontoo: National Institute for Health and Care Excellence 2013. www.nice.org.uk/process/pmg9.
35. Interim process and methods of the highly specialised technologies programme updated to reflect 2017 changes. Lontoo: National Institute for Health and Care Excellence 2017. www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-highly-specialised-technologies-guidance/HST-interim-methods-process-guide-may-17.pdf.
36. Valmiit suositukset. Helsinki: Palveluvalikoimaneuvosto 2024. www.palveluvalikoima.fi/valmiit-suositukset.
37. Lääkkeiden tukkumyyntirekisteri. Helsinki: Fimea 2024.
38. Wikman E, Ruotsalainen J. Enfortumabivodotiini edenneen uroteelikarsinooman hoidossa: uusien sairaalalääkkeiden arviointi. Helsinki: Fimea 2022. <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-7299-39-5>.
39. Wikman E, Hyvärinen A. Sasitutumabigovitekaani edenneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoidossa: uusien sairaalalääkkeiden arviointi. Helsinki: Fimea 2022. <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-7299-34-0>.
40. Kotajärvi J, Hyvärinen A, Wikman E, ym. Trastutsumabi-derukstekaani levinneen HER2-positiivisen rintasyövän hoidossa: uusien sairaalalääkkeiden arviointi. Helsinki: Fimea 2021. <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-7299-24-1>.

INTERNETOHEISAINEISTO. Kolmannen vaiheen tutkimuksissa olevat immunokonjugaatit (29).

Lääke	Kohde; toksiini	Käyttöaihe ja tutkimusasetelma
90Ylbritumomabitiuksetaani	CD20; 90Yttrium	<u>Uusiutunut FL</u> : vs autologinen kantasolusiirto.
9MW2821	Nektiini-4; MMAE	<u>Levinnyt uroteelisyöpä</u> , aiemmin hoidettu: vs LVS.
ARX788	HER2; ambrastatiini-269	<u>HER2+ rintasyöpä</u> , <u>esiliitännäishoito</u> : +pyrotinibimaleaatti (vs T-CBHP).
Brentuksimabivedotiini	CD30; MMAE	<u>HL 1.linja</u> , levinneisyys III-IV: +AVD (vs nivolumabi-AVD). <u>Uusiutunut HL</u> : vs pembrolitsumabi. <u>Uusiutunut DLBCL</u> : +rituksimabi-lenalidomidi (vs rituksimabi- lenalidomidi).
BT8009	Nektiini-4; MMAE	<u>Levinnyt uroteelisyöpä</u> : vs +pembrolitsumabi.
Datopomabiderustekaani	Trop2; eksatekaani	<u>Liitännäishoito</u> : +/- durvalumabi vs kapesitabiini ja/tai pembrolitsumabi, kun esiliitännäishoidolla ei saavutettu täydellistä vastetta. TNBC tai HR-matala/HER2-negatiivinen: +durvalumabi ennen leikkausta, leikkauksen jälkeen durvalumabi +/-LVS vs pembrolitsumabi+LVS ennen leikkausta ja pembrolitsumabi +/-LVS leikkauksen jälkeen. <u>Levinnyt TNBC</u> : 1. linjassa vs LVS, kun immuno-onkologinen hoito ei käy. +/-durvalumabi vs LVS+pembrolitsumabi. 1-2 hoitolinjan jälkeen vs LVS.
Disitamabivedotiini (RC48)	HER2; MMAE	<u>HER2+ levinnyt uroteelisyöpä</u> , 1. linja: (LVS vs) +pembrolitsumabi / +toripalimabi. <u>Levinnyt rintasyöpä</u> : HR+/HER2-matala, endokriinisen hoidon jälkeen. +Pyrotinibi vs THP ensilinjassa.
DP303c	HER2; MMAE	<u>HER2+ levinnyt rintasyöpä</u> : vs T-DM1.
Enfortumabivedotiini	Nektiini-4; MMAE	<u>Levinnyt uroteelisyöpä</u> , 1. linja: +pembrolitsumabi (vs LVS). <u>Esiliitännäishoito rakkosyövässä</u> : +pembrolitsumabi sisplatiinikelpoisilla (vs solunsalpaaja)/ +pembrolitsumabi, kun sisplatiini ei käy (vs pembrolitsumabi). +Durvalumabi tai tremelimumabi tai +durvalumabi, kun sisplatiini ei käy.
FS-1502	HER2; MMAF	<u>HER2+ levinnyt rintasyöpä</u> : vs T-DM1.
Lonkastuksimabitesiriini	CD19; SG3199	<u>Uusiutunut DLBCL</u> : +rituksimabi (vs R-GemOx). Pediatrien DLBCL.
MRG002	HER2; MMAE	<u>Rintasyöpä</u> : vs T-DM1 ensilinjän jälkeisessä hoidossa. <u>HER2+ levinnyt uroteelisyöpä</u> : vs LVS.
Polatsumabivedotiini (PV)	CD79b; MMAE	<u>Ensilinjan hoito DLBCL</u> : +glofitamabi-R-CHP (vs PV-R-CHP). läkkäät: +R-mini-CHP (vs R-mini-CHOP). <u>Uusiutunut DLBCL</u> : +R-ICE (vs R-ICE)/+mosunetutsumabi (vs R-GemOx)/ +R-GemOx (vs R-GemOx).
SHR-A1811	HER2; SHR9265	<u>HER2+rintasyöpä</u> , kun esiliitännäishoidolla ei saavutettu täydellistä vastetta: vs T-DM1.
SKB264	Trop2; belotekaani	<u>TNBC</u> : 1. linja, PD-L1 negatiivinen: vs LVS. Vähintään 2 linjan jälkeen vs LVS. <u>HR+/HER2-matala ilmentymä</u> : 2. linjan hoito, vs LVS.
Zilovertamabivedotiini	ROR1; MMAE	<u>Uusiutunut DLBCL</u> : + R-GemOx (vs R-GemOx).

Lyhennykset: + = tutkittava lääke yhdistettynä johonkin toiseen lääkkeeseen; AVD = doksorubisiini-vinblastiini-dakarbatiinisolunsalpaaja; DLBCL=diffuusi suurisoluiainen B-solulymfooma; FL= follikulaarinen lymfooma; HL=Hodgkinin lymfooma; LVS = lääkärin valitsema solunsalpaaja; MMAE=monometyyliauristatiini-E; MMAF = monometyyliauristatiini-F; PD-L1 = programmed cell death ligand 1; R-CH(O)P = rituksimabi- syklofosfamidi-doksorubisiini-(vinkristiini)-predniso(lo)ni- kemoimmunoterapia; Rmini-CHOP = R-CHOP-kemoimmunoterapia iäkkäille, vähennetyt annokset; R-GemOx = rituksimabigemstabiini-oksaliplatiinikemoimmunoterapia; R-ICE=rituksimabi-ifosfamidi-karbolplatiini- etoposidi-kemoimmunoterapia; ROR1 = reseptor tyrosin, kinase-like orphan reseptori-1; T-CBHP = trastutsumabi-pertutsumabi-dosetakseli- karbolplatiini-kemoimmunoterapia; THP = trastutsumabi-pertutsumabi-paklitakseli-yhdistelmä; TNBC = triplanegatiivinen rintasyöpä.