

Syöpäpotilaan täsmähoito on moniammatillista yhteistyötä

Syöpätautien hoitoarsenaaliin kuuluu useita eri vaikutusmekanismeja hyödyntäviä täsmälääkkeitä. Syöpäpotilaan täsmähoitopäätös syntyy moniammatillisen yhteistyön tuloksena, ja hoidon perustana ovat edustava kudospäätös, täsmällinen morfologinen diagnoosi, taudin levinneisyyden selvittäminen ja luotettavat molekulaariset analyysimenetelmät. Molekyyli-tason muutokset selvitetään proteiinien ilmentymistä kuvaavilla immunohistokemiallisilla värjäyksillä ja syto- sekä molekyyli-geneettisillä testeillä. Näiden menetelmien avulla selviää, ilmentyykö hoidon kohde tai hoitoresistenssiä kuvaava tekijä kasvainsoluissa. Onnistuessaan hoitopäätös tarjoaa syöpäpotilaalle mahdollisimman tehokasta hoitoa ja takaa, ettei häntä turhaan altisteta haittavaikutuksia sisältävälle tehottomalle hoidolle. Patologin rooli on taata täsmällinen diagnoosi ja näyttemateriaalin soveltuvuus kyseiseen analyysimenetelmään ja hoitoindikaatioon. Patologi toimii myös tulkkina kudospäätöksiä analysoivan laboratorion henkilökunnan ja potilasta hoitavan klinikkotiimin vuorovaikutuksessa.

Syöpätautien täsmähoitojen kehittyttyä patologin totunnainen rooli diagnooseja tekemään ja ennustetta arvioivana lääkärimäisenä on monipuolistunut. Tavanomaiset histokemialliset värjäykset ja morfologiset luokitukset eivät enää riitä, vaan niiden lisäksi tarvitaan molekulaarisia testejä. Moniammatillisen yhteistyön tuloksena syntyy hoitopäätös, joka perustuu edustavaan kudospäätöseen, morfologiseen diagnoosiin, kuvantamislöydöksiin ja luotettavaan molekulaariseen analyysimenetelmään. Diagnostisten ongelmata-

ten ratkaisemisessa ovat kliinis-patologiset kokoukset avainasemassa, ja molekulaaristen analyysien suhteen sairaalageneetikot ja -solubiologit ovat keskeisessä roolissa. Patologi puolestaan vastaa syöpädiagnoosin oikeellisuudesta ja tarkkuudesta sekä toimii tulkkina kudosanalytiikkaan liittyvissä kysymyksenasetteluissa potilasta hoitavien klinikkojen ja analyysejä tekevän laboratorion henkilökunnan välillä. Moniammatillisen tiimin toiminta tähtää siihen, että syöpäpotilas saa mahdollisimman tehokasta hoitoa ja ettei häntä turhaan altisteta haittavaikutuksille.

Täsmähoitodiagnostiikan perusta on tarkka syöpä-näytteen tutkiminen

Täsmähoitodiagnostiikkaa varten lähetetty kasvainnäyte saapuu patologian laboratorioon joko näytteen ottavalta lääkäriltä, kuten kirurgilta, endoskopistilta tai radiologilta, tai se voi tulla yhteistyötä tekevän patologian yksikön lähettämänä. Kirurgisella tiimillä on keskeinen rooli syövän hoidossa, ja moni syöpä parantuukin pelkällä leikkauksella. Täsmähoitojen myötä kirurgi ja leikkaussalihenkilökunta ovat saaneet uuden merkittävän tehtävän syövän hoitoketjussa, ja nyt kirurgi hoitaa sekä potilasta että tämän leikkauspreparaattia. Tiedetään, että iskeemisessä preparaattissa geenituotteiden ilmentyminen muuttuu hyvin nopeasti. Tämän takia on tärkeää, että preparaatti saadaan viivytyksettä ja tuoreena patologille. Myös potilaille leikkauksen aikana annettu lääkitys ja anesteetit saattavat vaikuttaa kudoksiin tavalla, jota emme tunne vielä tarpeeksi hyvin. Tulevaisuudessa onkin tärkeä määrittää ne leikkauksen aikaiset tekijät, joita tulisi

1071



rekisteröidä osana patologian lähetettä, joista tärkein lienee tarkka iskemia-aika (Compton 2009). Useimmiten nykyään täsmähoitotestit tehdään formaliinifiksoidusta ja parafiniiniin valetusta kudoksesta, harvemmin sytologisista näytteistä. Osa tutkimuksista vaatii tuoretta tai tuoreena jäädytettyä näytemateriaalia, jonka lähettämisestä tulee aina erikseen sopia patologian laboratorion kanssa. Olisi luonnollisesti suotavaa, että järjestelmällinen tuorenäytekäyry yleistyisi kaikissa patologian yksiköissä, joka mahdollistaisi nykyistä laajemmat testimahdollisuudet.

Patologin tekemä mikroskooppinen syöpädiagnoosi perustuu totunnaisiin histokemiallisiin värjäyksiin ja morfologiaan, joka nykyään useimmiten selvitetään kudoksenäytteestä ja harvemmin enää pelkästään sytologisesti. Tämän perustutkimuksen avulla voidaan yleensä selvittää muutoksen pahan- tai hyvänlaatuisuus ja myös muita taudin ennusteeseen ja potilaan hoitoon liittyviä seikkoja, joita ovat muun muassa kasvaimen tarkempi tyyppitys, erilaistumisaste sekä paikallinen levinneisyys. Pelkkä morfologinen kuvaus ei usein kuitenkaan enää riitä kliinisesti mielekkääseen lopputulokseen. Patologin antama lausunto ja siihen liittyvä diagnoosi ovatkin morfologiaan integroitua tulkintaa kliinisistä esitiedoista, kuvantamislöydöksistä ja molekulaarisista analyyseistä. Molekyylipatologia hyödyntää proteiineja ja nukleinihappoja tunnistavia immunohistokemiallisia ja molekyyli- sekä sytogeneettisiä tutkimusmenetelmiä diagnoosin tarkentamiseksi, ennusteen määrittämiseksi ja tehokkaimman hoidon tunnistamiseksi (Cervera ja Fléjou 2011). Analyysit tehdään patologian ja genetiikan laboratorioissa, ja niiden onnistumisen edellytys on edustava kasvainnäyte.

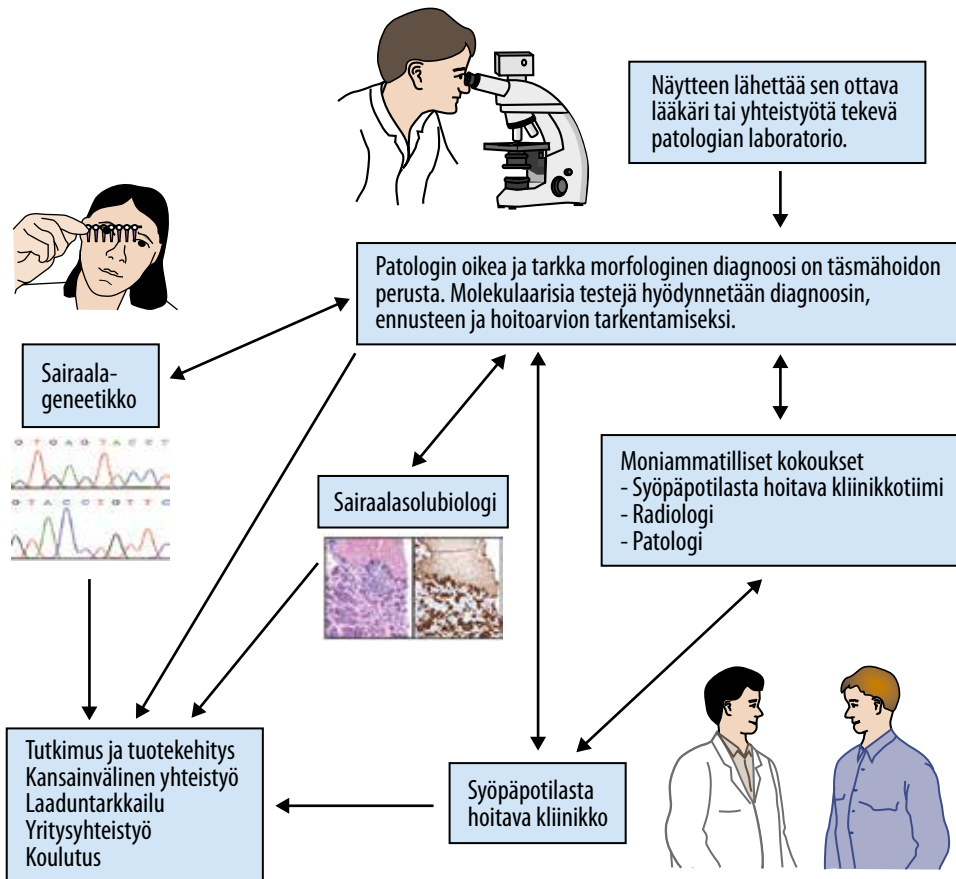
Syöpäpotilasta hoitava lääkäri tekee joko patologin lausunnon perusteella tai kliinispatologisessa kokouksessa tehdyn synteessin pohjalta tutkimuspyynnön, jonka perusteella patologia varmistaa diagnoosin tämällisyyden ja valitsee kuhunkin testiin soveltuvan näytteen. On suositeltavaa, että kaikki molekulaarisesti tutkittava kudoksenäyte lähetetään patologian laboratorion laboratorioista ja sen tutkimana,

koska vain tämä käytäntö takaa näytteen edustavuuden siten, että se muun muassa sisältää kunkin analyysin edellyttämän määrän kasvainkudosta. Osassa tapauksista patologia voi tietyn morfologisen diagnoosin tehtyään lähettää näytteen välittömästi geeniteistiin, joka nopeuttaa täsmähoitodiagnostiikkaa. On suotavaa, että potilasta hoitavat klinikot, radiologit ja patologit toimivat tiiviissä yhteistyössä ja tässä toiminnassa moniammatilliset kliinispatologiset kokoukset ovat avainasemassa. Ihannelanteessa kaikkien uusien syöpäpotilaiden hoitosuunnitelma tehdään tällaisissa kokouksissa (KUVA 1).

Tutkimus ja tuotekehitys ovat tärkeä osa uusien täsmähoitotestien käyttöönottoa, jota kansainvälinen yhteistyö ja yhteydet tutkivaan lääketieteeseen sekä diagnostiikka-alan yrityksiin tukevat. Varsinaisesta testauksesta vastaavat sairaalageneetikot ja -solubiologit, jotka yhteistyössä patologien kanssa rakentavat uusia testejä ja suunnittelevat sekä toteuttavat laaduntarkkailun, jonka tulee olla suunniteltua ja säännöllistä. Koska molekyylipatologisen testin pitää olla sekä tarkka että herkkä ja myös kustannustehokas, uuden tutkimuksen käyttöön ottaminen vaatii huolellista suunnittelua, riittävää määrää edustavia kudoksenäytteitä, menetelmävertailua, raja-arvojen määrittämistä, toistettavuutta ja uusittavuutta. Toiminnan menestyksellä käynnistyminen edellyttää myös näytelogiikan järjestämistä ja asiakkaiden informointia.

Immunohistokemialliset värjäykset ovat osa täsmähoitodiagnostiikkaa

Immunohistokemiallinen värjäys on nopea, tarkka ja kustannustehokas tapa tunnistaa kudoksessa ilmentyviä proteiineja. Menetelmän rajoitukset liittyvät useimmiten herkyyteen tai siihen, että kohdeproteiinia tunnistavaa riittävän spesifistä vasta-ainetta ei ole käytettävissä. Molekulaarisista tekniikoista immunohistokemia on yleisimmin käytetty tutkimuspatologian alalla. Immunovärjäyksiä tehtiin vuonna 2012 HUSLAB:n Meilahden patologian laboratorioissa noin 52 000 ja esimerkiksi rinta- ja mahasyövän täsmähoitoon liittyviä



KUVA 1. Syöpäpotilaan täsmähoidon moniammatillinen toteutus.

HER2-immunovärjäyksiä 1 708 kappaletta. Immunohistokemian merkitys näyttääkin vuosi vuodelta lisääntyvän käyttökelpoisempien vasta-aineiden, menetelmien automatisoinnin ja uusien käyttösovellusten löytymisen myötä (McCourt ym. 2013).

Immunohistokemiaa hyödynnetään laajalti kasvainten luokittelussa, ja eräissä diagnooseissa se on keskeinen menetelmä määrittäessä erilaistumisastetta. Sitä myös hyödynnetään laajalti etäpesäkkeitä lähettäneen emotuumorin tunnistamisessa (Soini tässä numerossa), ja se on ensisijainen tutkimus, kun epäillään perinnöllistä ei-polypoottista paksusuolisyöpää (HNPCC) eli Lynchin oireyhtymää. Täsmähoitodiagnostiikassa hormonireseptorien immunovärjäykset ovat tällä hetkellä ainoa tarjolla oleva laborato-

riomenetelmä arvioitaessa antiestrogenihoidon soveltuvuutta rintasyöpäpotilaalle. Erinomainen esimerkki immunohistokemian hyödyllisyydestä on ruoansulatuskanavan stroomatuumori (GIST), jossa kantasolukasvutekijäreseptorin (KIT, CD117) immunopositiivisuus on tärkeä osa diagnostiikkaa, koska tämän tuumorin histologinen ilmiäisy on varsin monimuotoinen (Miettinen 2012). GIST-potilaita voidaan menestyksekkäästi hoitaa KIT-reseptoriin ja verihäntäkasvutekijäreseptori A:han (PDGFRA) kohdistuvalla tyrosiinikinaasiestäjällä imatinibilla. Lääkkeen annostelua ohjaa *KIT*-geenin mutaation luonne, ja toisaalta eräät *PDGFRA*:n mutaatiot tai *KIT/PDGFRA*:n mutaatioiden puuttuminen ovat merkki primaarista imatinibi-resistenssistä (Joensuu 2012).

Molekyyli- ja sytogenetiikka ovat täsmähoitodiagnostiikan ytimessä

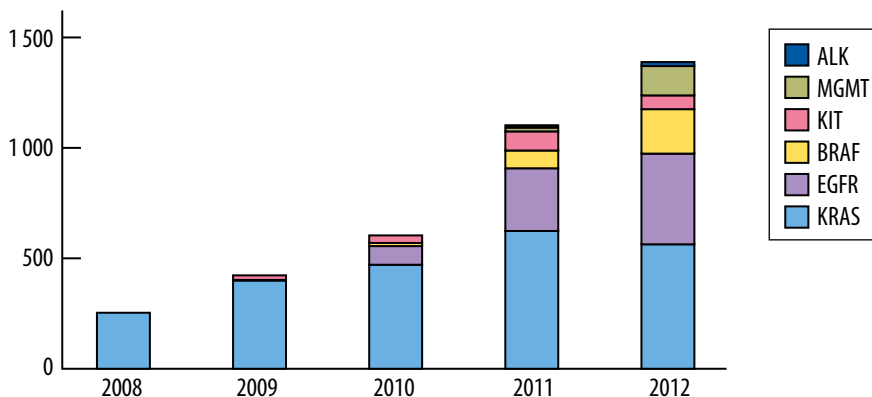
Karkeasti jaoteltuna molekyyligeneettiset testit tunnistavat syöpäkasvaimen mutaatioita ja sytogeneettiset menetelmät puolestaan perimän uudelleenjärjestymiä (Tyybäkinoja ja Knuutila 2006). Geenitestin herkkyydellä on tärkeä merkitys etenkin syöpänäytteitä tutkittaessa, koska tuumorisolujen osuus saattaa olla varsin vähäinen muuhun näytteessä olevaan solukkoon verrattuna. Pääsääntöisesti mutaatiot pyritään osoittamaan kvantitatiivisella polymeerasiketjureaktiolla (PCR), joka monistaa lähtömateriaalista vain ennalta suunniteltua muutosaluetta. Myös tavanomainen sekvensointi kuuluu vielä tutkimusarsenaaliin esimerkiksi *KIT*-geenin mutaatioita etsittäessä. Mikäli lähtömateriaali on edustavuudeltaan rajoittunut, on tulkinnan yhteydessä huomiotava, että vain positiivinen tulos on edustava ja negatiivinen tulos ei sulje pois mutaation mahdollisuutta. Perimän uudelleenjärjestymät määritetään yleensä joko in situ -hybridisaatiolla kudosleikkeestä tai sytologisesta näytteestä, mutta osassa tutkimuksia voidaan myös hyödyntää PCR:ää. On ilmeistä, että syöpäkasvainten molekyylipatologinen diagnostiikka lisääntyy sekä tutkimusnimikkeiden että tutkimusmäärien osalta (KUVA 2) ja tämä on tärkeä huomioida diagnostiikan porrastusta ja resursointia suunniteltaessa. **TAULU-**

KOSSA on aikaisemmin mainittujen HER2- ja KIT-testien sekä **KUVASSA 2** esitettyjen menetelmien tärkeimmät kohdemolekyylit, täsmälääkkeet ja indikaatiot.

Esimerkki reseptorisignaaliireitistä täsmähoidon kohteena

Syöpätutkimus on auttanut ymmärtämään solun jakautumisen säätelyä ja solukuoleman mekanismeja, joita on hyödynnetty muun muassa syöpägenejä aktivoivien muutosten tunnistamisessa (Laiho 2002). Syöpägenejä aktivoivien mutaatioiden ja uudelleenjärjestymien löytyminen onkin ollut yksi merkittävimmistä edistysaskelista täsmähoitoja kehitettäessä. Edustava esimerkki täsmähoitojen kohteista on epidermaalinen kasvutekijäreseptoriperhe (Elenius 2006). Näihin reseptoreihin kohdistuvilla vasta-aineilla ja pienimolekyylisillä estäjillä hoidetaan useita eri syöpätauteja, ja niiden aktivoimilla signaaliireiteillä on useita tekijöitä, joita hyödynnetään tunnistettaessa täsmähoitoon soveltuvia potilaita (KUVA 3). Hoitopäätös perustuu siihen, että kuhunkin indikaatioon soveltuva lääke on pääsääntöisesti tehokas, vain mikäli kyseistä syöpägeeniä aktivoiva muutos todetaan tai hoitoresistenttiyttä kuvaavaa muutosta ei.

Klassinen esimerkki syöpähoitona käytetystä monoklonaalisesta vasta-aineesta on trastutsumabi. Se kohdistuu HER2-tyrosiini-



KUVA 2. Kuuden täsmälääkehoitoon liittyvän geenitestin tutkimusmäärät HUSLAB Patologian ja genetiikan vastuualueella vuosina 2008–12. Lyhenteet, ks. taulukko ja kuva 3.

TAULUKKO. Esimerkkejä syöpätautien täsmähoitojen kohdemolekyyleistä, geenitesteistä, lääkkeitä ja käyttöaiheista.

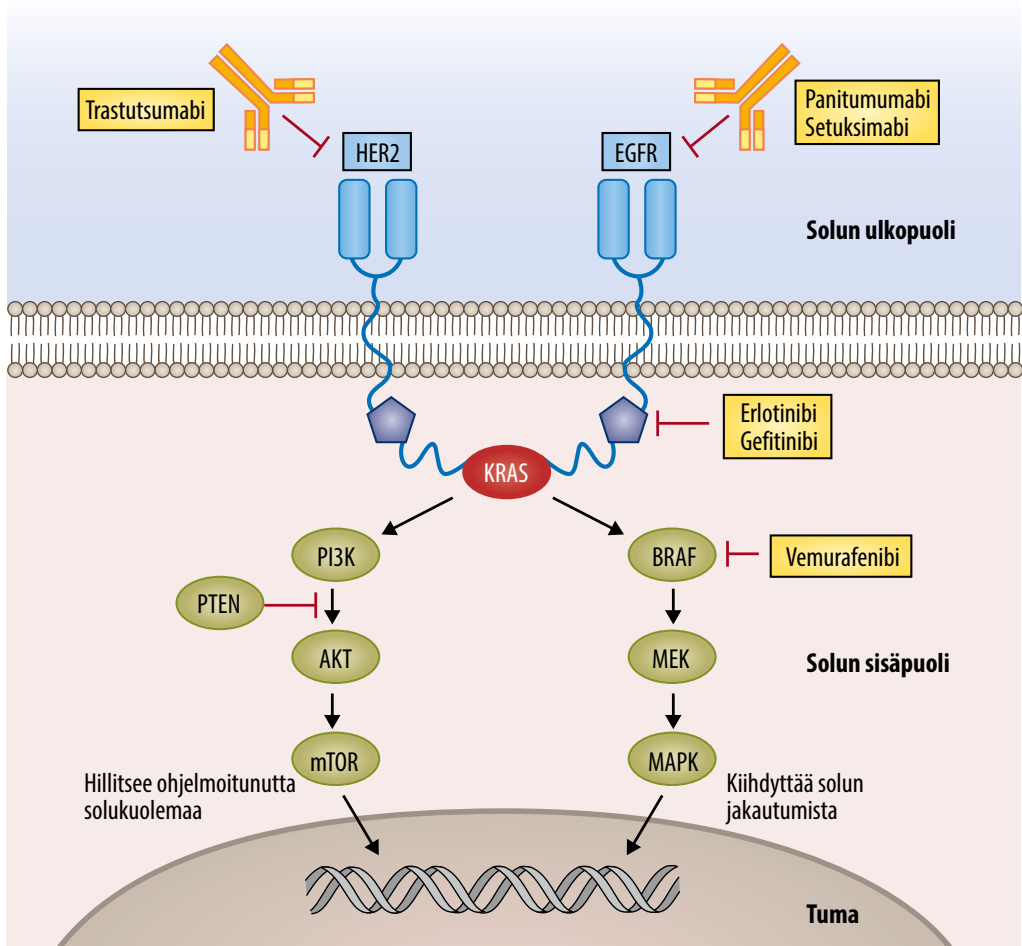
Kohde-molekyyli	Testi	Lääke*	Käyttöaihe
ALK	Fluoresenssi in situ -hybridisaatio (ns. break-apart FISH)	Kritsotinibi	Ei-pienisolainen keuhkosyöpä
BRAF	BRAF:ää aktivoivan mutaation osoittaminen polymeraasiketjureaktiolla tai sekvensoimalla	Vemurafenibi	Melanooma
EGFR	KRAS-proteiinia aktivoivan mutaation osoittaminen polymeraasiketjureaktiolla tai sekvensoimalla	Panitumumabi Setuksimabi	Kolorektaalisyöpä
EGFR	EGF-reseptoria aktivoivan mutaation osoittaminen polymeraasiketjureaktiolla tai sekvensoimalla	Erlotinibi Gefitinibi	Ei-pienisolainen keuhkosyöpä
HER2	Yli-ilmentymisen tai monistuman osoittaminen immunohistokemiallisesti tai in situ -hybridisaatiolla	Trastutumabi	Rinta- ja mahasyöpä
KIT PDGFRA	<i>KIT/PDGFR</i> A-mutaation osoittaminen sekvensoimalla	Imatinibi	GIST (GI-kanavan stroomatumori)
MGMT	Geenin sääätelyalueen (promoottorin) metylaation osoittaminen	Temotsolomidi	Glioblastooma

Lyhenteet: ALK = anaplastinen lymfoomakinaasi, BRAF = v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, EGFR = epidermaalisen kasvutekijän reseptori (HER1, ErbB1), HER2 = epidermaalinen kasvutekijän reseptori 2 (ErbB2/neu), KIT = kantasolukasvutekijän reseptori, KRAS = (v-Ki-ras2) Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, MGMT = O⁶-metyyliguanini-DNA-metyylitransferaasi, PDGFRA = verihitulekasvutekijän reseptori A
*Monoklonaaliset vasta-ainelääkkeet ovat mabi- ja tyrosiinikinaasin estäjät nibi-loppuisia. Temotsolomidi on alkylöiva solunsalpaaja.

kinaasireseptoriin, ja hoidon edellytys on HER2-proteiinin yli-ilmentyminen tai geenimonistuman osoittaminen etäpesäkkeisessä rinta- ja mahasyövässä (Bono ja Joensuu 2010, Ristamäki ym. 2010). Trastutumabia käytetään myös laajasti rintasyövän liitännäishoidossa (Joensuu ym. 2006). HER2:n yli-ilmentyminen osoitetaan immunovärjäyksellä ja monistuma in situ -hybridisaatiolla. Panitumumabi ja setuksimabi ovat monoklonaalisia vasta-aineita, joiden kohde on epidermaalinen kasvutekijäreseptori (EGFR). KRAS on keskeinen EGFR:n solunsisäisiä signaaleja välittävistä molekyyleistä (**KUVA 3**). Etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän hoito panitumumabilla tai setuksimabilla on tehokasta vain niin sanotuissa KRAS:n villin tyyppin kasvaimissa. Tämä tarkoittaa sitä, ettei hoitoresistenttiyttä kuvaavia KRAS-proteiinia aktivoivia mutaatioita todeta. Yleensä tutkitaan seitsemän mutaatiota KRAS-geenin kodoneista 12 ja 13 joko PCR:llä tai sekvensoimalla. Jos mutaatio todetaan, potilaalle ei tule antaa näitä kalliita vasta-ainehoidoja, koska hän on resistentti hoidolle

ja lääkkeen antaminen saattaa jopa heikentää elinajan ennustetta (Tejpar ym. 2012). Mutaation seurauksena aktivoitunut EGFR voidaan inhiboida pienimolekyylisillä tyrosiinikinaasin estäjillä erlotinibilla tai gefitinibillä. Niitä käytetään paikallisesti edenneessä tai etäpesäkkeisessä ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä (Brandao ym. 2012, Lappi-Blanco ym. 2012) ja erlotinibia myös haimasyövän hoidossa (Moore ym. 2007). EGFR-geenin mutaatiot ja deleetiot selvitetään yleensä PCR:llä tai sekvensoimalla, mutta se ei ole hoidon aloittamisen virallinen edellytys kaikissa indikaatioissa.

BRAF on signaalireitillä KRAS:stä alavirtaan (**KUVA 3**), ja sitä voidaan inhiboida pienimolekyylisillä kinaasin estäjillä. Myyntiluvan on ensimmäisenä saanut vemurafenibi, ja BRAF:n aktivoiva V600-mutaatio on edellytys, jotta levinnyttä melanoomaa voidaan hoitaa tällä lääkkeellä. BRAF:n estäjät tehoavat noin 60 %:lla BRAF-mutaatiopositiivisista melanoomapotilaista, mutta valitettavasti BRAF:n estäjille kehittyi noin puolessa vuodessa resistenssi. Lääkeresistenssin taustalla



KUVA 3. EGFR- ja HER2-reseptoreihin sekä niiden aktivoimiin signaalimolekyyliin kohdistuvia täsmälääkkeitä. Kolorektaalisyöpöpotilas on hoitoresistentti EGFR-vasta-ainehoidoille, jos KRAS-proteiini on mutaation seurauksena aktivoitunut (punaisella pohjavärillä). Muut signaalimolekyylit ovat vihreällä, tyrosiinikinaasi-reseptorit EGFR ja HER2 sinisellä ja täsmälääkkeet keltaisella pohjavärillä.

Lyhenteet: AKT = proteiinikinaasi B, MAPK = mitogeneillä aktivoituva proteiinikinaasi, MEK = MAPK-kinaasi, mTOR = nisäkkään rapamysiinin kohde, PI3K = fosfatidyli-inositoli-3-kinaasi, PTEN = fosfaasi- ja tensiinihologgi, muut lyhenteet ks. taulukko

on todennäköisesti useita mekanismeja, kuten reseptorityrosiinikinaasien (PDGFRB) aktivoituminen ja tästä seuraava mitogeneillä aktivoituvien proteiinikinaasien (MAPK) reaktivaatio (Lo 2012) tai jopa kasvainsolujen addiktoituminen hoidossa käytetylle lääkeaineelle, jota vastaan voidaan mahdollisesti taistella intermittoivalla hoidolla (Das Thakur ym. 2013). Neurofibromiini-proteiinin puute on myös liitetty mahdollisten resistenssimekanismien joukkoon (Whittaker ym. 2013). Myös kasvainta ympäröivien stroomasolujen tuottama hepatosyyttikasvutekijä (HGF) li-

sää syöpäsolujen kasvupotentiaalia ja estää ohjelmoitua solukuolemaa (Straussman ym. 2012). Havainnolla voi olla terapeutista merkitystä, koska HGF ja sen aktivoiva reseptori (cMet) ovat aktiivisen lääkekehityksen kohteina. Eri syöpätautien välillä on huomattavia primaarivaste-eroja BRAF:n estäjien suhteen, koska vain noin 5 % paksusuolisyöpöpotilaista hyötyy vemurafenibihoidosta. Todennäköisesti kolorektaalisyövän huonoa primaarivastetta selittävät edellä esitetyn kaltaiset resistenssimekanismit, joista tärkein lienee suolisyöpösolun pinnalla runsaasti ilmentyvä EGFR

(Straussman ym. 2012). Lisätehoa syöpäpotilaan hoitoon etsitään lääkeyhdistelmistä, ja ensimmäisen satunnaistetun tutkimuksen mukaan melanoomapotilaan hoitoa voidaan tehostaa yhdistämällä BRAF:n ja MEK:n estäjät ilman merkittäviä haittavaikutuksia (Flaherty ym. 2012).

Täsmähoidon tulevaisuus

Tällä hetkellä täsmähoidon herkkyyttä tai resistenssiä kuvaavaa tekijää määritellään yksi kerrallaan. Tämä on liian pelkistetty lähestymistapa, koska se ei ota huomioon yksilöllisiä syöpäkasvaimen liittyviä signaaliverkostoja ja niiden vuorovaikutuksia. Vaikka nykykäytäntö mahdollistaa täsmähoitopäätöksen, olisi ihanteellista selvittää jo syövän alkuvaiheessa kasvaimen geneettiset erityispiirteet mahdollisimman laajasti. Uuden sukupolven sekvensointimenetelmillä saadaan näytteestä tietoa koko genomien laajuudelta, jolloin on mahdollista selvittää tarkemmin, millainen lääke sopisi kullekin potilaalle parhaiten (Martini ym. 2011, Myllykangas ym. 2013). Tällöin voidaan ensin ja nopeasti selvittää todennäköisimmät hoidon kohteet ja myöhemässä vaiheessa laajempi syöpägenomi. Samalla mahdollisesti selviää lääkeresistenssiä aiheuttava peittyvä muutos, joka voi olla otollinen seuraavan linjan hoidon kohde. Vaikka diagnostiset kustannukset ovat pieni osa täsmähoitoon liittyvää kokonaisuutta, tulee uusien menetelmien lanseeraaminen, henkilöresursointi ja laiteinvestoinnit suunnitella ja kohdistaa huolellisesti. Tämä liittyy erityisesti genomien laajuiseen sekvensointiin, jossa laitekanta, tietotekniikka, bioinformatiikka ja eettiset seikat edellyttävät uuden tyyppistä lähestymistapaa (Schrijver ym. 2012).

Geenien ilmentymisprofiileihin perustuvia kaupallisia ennustearviomenetelmiä on tarjolla etenkin rinta- ja kolorektaalisyöpään. Nämä testit eivät toistaiseksi ole osa rutiinidiagnostiikkaa, osin kalliin hintansa vuoksi, ja osin siksi, ettei niiden ole toistaiseksi osoitettu olevan hyödyllisiä etenevissä tutkimusasetelmissä. (Azim ym. 2013 ja García-Alfonso ym. 2012). Mikrosirutekniikoita kuitenkin

YDINASIA

- ▶ Syöpäpotilaan täsmähoitopäätös syntyy moniammatillisen yhteistyön tuloksena.
- ▶ Täsmähoitopäätöksen perustana on tarkka morfologinen diagnoosi sekä kasvaimen levinneisyyden selvittäminen.
- ▶ Totunnaisten histokemiallisten värjäysten ja morfologisen diagnoosin lisäksi tarvitaan immunohistokemiallisia ja molekyyli- sekä sytogeneettisiä testejä.
- ▶ Tavoitteena on, että syöpäpotilas saa mahdollisimman tehokasta hoitoa ja ettei hän turhaan altistu haittavaikutuksille.

tutkitaan yhä edelleen hoidon suuntaamisen välineenä ja esimerkiksi Yhdysvalloissa käytetään melko yleisesti rintasyöpädiagnoosin yhteydessä kaupallista mikrosirutekniikkaa hyödyntävää testiä (Oncotype DX), joka ennustaa taudin uusiutumiseriskiä ja leikkauksen jälkeisen kemoterapian hyötyä (Paik ym. 2006). Satunnaistetut tutkimukset tällä ja niin sanotulla MammaPrint 70 -testillä ovat menneillään varhaisvaiheen rintasyövän hoidossa, mutta niiden tuloksia joudutaan odottamaan vielä muutamia vuosia.

Aikaisemmin lääkkeitä valmistavat yritykset saattoivat olla haluttomia etsimään kokonaisuutta rajoittavia testejä, eivätkä myyntilupakäytännöt myöskään rohkaisseet tähän. Nykyään lääkkeiden valmistajat ovat kehityskaaren alkumetreistä lähtien hyvin aktiivisia oikean hoitovastetta ennustavan testin etsimisessä. Tästä tuore esimerkki on immunologisesti vaikuttavan anti-PD-L1-vasta-aine, jonka vaiheen 1 tuloksissa oli mukana hyvin vahva levinneen syövän hoitovastetta kuvaava tekijä (Brahmer ym. 2012). Tulevaisuudessa onkin lupa odottaa uusia vastaavan kaltaisia potentiaalisia menestystarinoita. Merkittävä kehityssuunta on myös aikajänteen lyheneminen. Kun trastutsumabin kehittäminen kesti 1980-luvun alun geenin identifioimisesta lääkkeen hyväksymiseen lähes 20 vuotta, nykyisin

tämä saattaa tapahtua jopa neljässä vuodessa. Tuore esimerkki on kritsotinibi, jonka vaikutuskohde ALK-fuusioproteiini identifioitiin eipienisoluisessa keuhkosyövässä vuonna 2007 ja joka tuli markkinoille Yhdysvalloissa elokuussa 2011 vaiheen II tulosten perusteella. Täsmälääkekonseptin mukaisesti ALK:n uudelleenjärjestymä tulee osoittaa ennen hoidon aloitusta niin sanotulla break-appart in situ -hybridisaatiotutkimuksella, ja vain ALK-positiiviset keuhkosyöpäpotilaat hoidetaan kritsotinibillä. Vastaavanlaista kehitysvauhtia on odotettavissa tulevaisuudessakin uusien täsmälääkkeiden osalta.

Lopuksi

Syöpätautien molekyylibiologisten perusteiden ymmärtämisen myötä täsmähoidot ovat

kiihtyvän lääkekehityksen kohteena. Jo nyt aiemmin täysin hoitoresistenteille syöpäpotilaille on tarjolla useita täsmähoitoja. Hoidon edellytyksenä on yhä useammin se, että syöpäkasvaimessa tunnistetaan muuntunut geeni, joka voi olla joko hoidon kohde tai hoitoresistenssiä kuvaava tekijä. Patologin työ on täsmähoitodiagnostiikan myötä monipuolistunut ja tuonut hänet lähemmäksi hoitopäätöksiä tekevää tiimiä. Tämä korostaa entisestään tautien mekanismeihin perehtyvää tiimityötä. Siinä patologi toimii tulkkina solu- ja kudoksenäyte-diagnostiikkaa toteuttavan laboratoriohenkilökunnan ja potilasta hoitavan kliinikkotiimin välisessä vuorovaikutuksessa. ■

* * *

Kiitämme Mia Keroa, Satu Remestä ja Miia Sarasta tutkimustilastoista.

ARI RISTIMÄKI, professori, osastonylilääkäri

Meilahden patologian laboratoriot, patologian ja genetiikan vastuualue, HUSLAB
Haartman-instituutti, Helsingin yliopisto

SOILI KYTÖLÄ, dosentti, sairaalageneetikko

Genetiikan laboratorio, patologian ja genetiikan vastuualue, HUSLAB

CAJ HAGLUND, professori, ylilääkäri

Helsingin yliopisto ja HUS:n operatiivinen tulosyksikkö

PETRI BONO, dosentti, ylilääkäri, tulosyksikön johtaja (ma)

HUS:n medisiininen tulosyksikkö ja Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Ari Ristimäki: Apuraha (Pfizer), asiantuntijapalkkio (Amgen, MSD, Pfizer, Roche), matkakorvaus (Amgen, MSD, Roche), palkkio artikkelin käsikirjoituksesta (Kustannus Oy Duodecim)

Soili Kytölä: Luentopalkkio (Roche, AstraZeneca)

Caj Haglund: Johtokunnan tms. jäsenyys (Medix), luontopalkkio (Abbott), osakeomistus (Orion), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Novartis, Orion)

Petri Bono: Asiantuntijapalkkio (Orion, Pfizer, GlaxoSmithKline, Novartis)

Summary

Targeted therapy of a cancer patient is multiprofessional collaboration

Cancer diseases are treated with targeted drugs utilizing several distinct mechanisms of action. The decision about targeted therapy will result from multiprofessional collaboration based on a representative biopsy, precise morphological diagnosis, elucidation of the extent of the disease and reliable methods of molecular analysis. Changes at the molecular level are determined by immunohistochemical stainings indicating the expression of proteins and by cytogenetic and molecular genetic tests. When successful, the clinical decision provides the cancer patient with maximally effective therapy and guarantees that the patient will not be needlessly exposed to ineffective treatment involving side effects.

KIRJALLISUUTTA

- Azim HA Jr, Michiels S, Zagouri F, ym. Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Ann Oncol* 2013;24:647–54.
- 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.
- Bono P, Joensuu H. Rintasyövän uudet täsmälääkehoidot. *Duodecim* 2010;126:1205–15.
- Brandao GD, Brega EF, Spatz A. The role of molecular pathology in non-small-cell lung carcinoma-now and in the future. *Curr Oncol* 2012;19 (Suppl 1):S24–32.
- Cervera P, Fléjou JF. Changing pathology with changing drugs: tumors of the gastrointestinal tract. *Pathobiology* 2011;78:76–89.
- Compton CC. The surgical specimen is the personalized part of personalized cancer medicine. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2079–80.
- Das Thakur M, Salangsang F, Landman AS, ym. Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance. *Nature* 2013;494:251–5.
- Elenius K. Epidermaalisen kasvutekijän reseptorin estäjät syövän hoidossa. *Duodecim* 2006;122:1331–8.
- Flaherty KT, Infante JR, Daud A, ym. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012;367:1694–703.
- García-Alfonso P, Salazar R, García-Foncillas J, ym. Guidelines for biomarker testing in colorectal carcinoma (CRC): a national consensus of the Spanish Society of Pathology (SEAP) and the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). *Clin Transl Oncol* 2012;14:726–39.
- Joensuu H. Tyrosiiniinikaasit syöpähoidon kohteina – epäuskosta Lasarusvasteisiin. *Duodecim* 2012;128:2261–8.
- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, ym. FinHer Study Investigators. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809–20.
- Laiho M. Miten syöpä syntyy. *Duodecim* 2002;118:1751–58.
- Lappi-Blanco E, Mäkinen JM, Jartti A, Mali P, Kaarteenaho R. Keuhkosyövän tarkentuva diagnostiikka. *Duodecim* 2012;128:2225–35.
- Lo RS. Receptor tyrosine kinases in cancer escape from BRAF inhibitors. *Cell Res* 2012;22:945–7.
- Martini M, Vecchione L, Siena S, Tejpar S, Bardelli A. Targeted therapies: how personal should we go? *Nat Rev Clin Oncol* 2011;9:87–97.
- McCourt CM, Boyle D, James J, Salto-Tellez M. Immunohistochemistry in the era of personalised medicine. *J Clin Pathol* 2013;66:58–61.
- Miettinen M. Ruoansulatuskanavan stroomatumori eli GIST. *Duodecim* 2012;128:1441–50.
- Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, ym. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960–6.
- Myllykangas S, Koskenvuo JW, Alastalo T-P. Uuden polven sekvensointimenetelmät geenidiagnostiikassa. *Duodecim* 2013;129:141–8.
- Paik S, Tang G, Shak S, ym. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726–34.
- Ristamäki R, Salminen S, Kokkola A, Ristimäki A. Mahasyövän muuttuva ennuste ja hoito. *Duodecim* 2010;126:2363–71.
- Schrijver I, Aziz N, Farkas DH, ym. Opportunities and challenges associated with clinical diagnostic genome sequencing: a report of the association for molecular pathology. *J Mol Diagn* 2012;14:525–40.
- Straussman R, Morikawa T, Shee K, ym. Tumour micro-environment elicits innate resistance to RAF inhibitors through HGF secretion. *Nature* 2012;487:500–4.
- Tejpar S, Bertagnolli M, Bosman F, ym. Prognostic and predictive biomarkers in resected colon cancer: current status and future perspectives for integrating genomics into biomarker discovery. *Oncologist* 2010;15:390–404.
- Tybäckinoja A, Knuutila S. Molekyylikarjotyypitys – raja sytogenetiikan ja molekyylibiologian väliltä häviämässä. *Duodecim* 2006;122:2018–22.
- Whittaker SR, Theurillat JP, Van Allen E, ym. A genome-scale RNA interference screen implicates NF1 loss in resistance to RAF inhibition. *Cancer Discov* 2013;3:350–62.