

Identification of prognostic groups in high-grade serous ovarian cancer treated with platinum-taxane chemotherapy

Ping Chen^{1*}, Kaisa Huhtinen^{2*}, Katja Kaipio², Piia Mikkonen², Viljami Aittomäki¹, Rony Lindell¹, Johanna Hynninen³, Annika Auranen³, Seija Grénman³, Rainer Lehtonen¹, Olli Carpén^{2,4} ja Sampsa Hautaniemi¹

Cancer Res 2015;75:2987–98.

Munasarjasyöpöpotilaan platinavasteen ennustaminen onnistuu geenien ilmentymisprofiilin avulla

Munasarjasyöpään kuolee vuosittain yli 300 suomalaista naista. Taudin yleisin ja huonoennusteisin alaryhmä on huonosti erilaistunut seroosi munasarjasyöpä. Levinneen taudin ensilinjan hoito koostuu leikkauksesta ja platinan ja taksaanin yhdistelmähoidosta. Osalla potilaista tauti pysyy pitkään kurissa, kun taas toisilla se etenee jo hoidon aikana. Tämän tutkimuksen päähavaintona tunnistettiin geeniprofiileja, jotka jo ennen lääkityksen alkua ennustavat potilaiden vasteen kemoterapiaan.

Aluksi kehitettiin uusi laskennallinen menetelmä, joka löytää kliinisiä parametreja, esimerkiksi elinajan odotetta ennustavia geenijoukkoja. Tämän menetelmän avulla löydettiin kaksi huonoon ennusteeseen ja yksi hyvään ennusteeseen liittyvää alaryhmää. Löydetyt merkkiaineet eivät korreloineet *BRCA1*- ja *BRCA2*-geenien mutaatioihin, jotka ovat tunnettuja platinavasteen ennustetekijöitä. Kun nämä geenijoukot yhdistettiin tietoon kasvaimen *BRCA*-mutaatioista, pystyttiin tunnistamaan potilaat, jotka hyötyvät merkittävästi nykyisestä ensilinjan hoidosta.

Analysoimalla alaryhmien ilmentymistä, miRNA- ja DNA-metylaatioprofiileja, pyrittiin etsimään toimivia lääkkeitä huonoennusteisille potilaille. miRNA-profiileilla ei havaittu olevan yhteyttä alaryhmiin, mutta toiseen huonoennusteeseen alaryhmään kuuluneiden potilaiden syöpäsoluten DNA oli hypermetyloitunut, mikä saattaa heikentää platinaherk-

kyttä. Käyttämällä potilaiden kasvaimista viljeltyjä syöpäsoluja tehtiin koesarja, jossa testattiin muun muassa akuutissa myelooisessa leukemiassa käytettyä desitabiinia, joka estää DNA-metyylitransferaasin toiminnan ja siten hypermetyloinnin. Tulokset tukivat hypoteesia, jonka mukaan osa munasarjasyövistä voisi reagoida desitabiiniin. Kliiniset koetulokset desitabiinin tehosta munasarjasyövässä ovat olleet ristiriitaisia, ja tämän tutkimuksen perusteella on mahdollista jakaa potilaat esimerkiksi desitabiini-platinayhdistelmän tehoa selvittäviin kliinisiin tutkimuksiin.

Tulokset ovat lupaava alkua kohti huonosti erilaistuneen seroosin munasarjasyövän yksilöllistä hoitoa. Tulosten avulla on mahdollista kehittää rutiinidiagnostiikkaan sopiva ennuste-paneeli, jolla voitaisiin valikoida potilaita kliinisiin lääketutkimuksiin. ■

¹Systeemibiologian tutkimusryhmä, genomibiologian tutkimusohjelma, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto;

²Patologian osasto, biolääketieteen laitos, Medicity, Turun yliopisto ja Tyks; ³Naistenklinikka, Tyks ja Turun yliopisto;

⁴Auria Biopankki, Turku; *samanarvoinen osuus