

Sonja Boyd, Mikko Rönty, Katriina Peltola, Hanna Seppänen, Soili Kytölä, Ari Ristimäki, Martti Färkkilä ja Johanna Arola

## Molekyylipatologia apuna haima-, sappitie- ja maksasyövän diagnostiikassa

Haiman, maksan ja sappiteiden syöpien ennuste on yleensä huono, vaikka hoidossa on otettu pieniä edistysaskelia. Yksilöllistetty lääketiede perustuu levinneissä syövässä hoidon kohdemolekyylin tunnistamiseen. Molekyylipatologiset ja -geneettiset jatkotutkimukset edellyttävät yleensä kudostai solunäytettä kasvaimesta. Haiman ja sappiteiden osalta näytteen saaminen voi olla vaikeaa, jolloin nestebiopsia voi osoittautua hyödylliseksi. Ideaalisessa tilanteessa syöpä tulisivin löytää mahdollisimman pienenä tai jopa syövän esiastevaiheessa, jolloin operatiivinen kuratiivinen hoito olisi mahdollista.

**M**olekyylipatologian asema haiman, sappiteiden ja maksasyövän diagnostiikassa vahvistuu. Niukat solu- ja kudostäytteenä eivät aina mahdollista spesifisen morfologisen diagnoosin asettamista totunnaisen patologian tai immunohistokemian avulla. Näistä näytteistä on kuitenkin mahdollista tehdä molekyylipatologisia jatkotutkimuksia. Huonon ennusteen syövässä paras ratkaisu olisi varhainen diagnoosi ja kuratiivinen operatiivinen hoito jo esiastevaiheessa, kun invasiivinen syöpä on pieni. Toisaalta tarjolla on yhä enemmän spesifisiä hoitoja syövässä todettaviin molekyyli muutoksiin. Syöpäsäätiö järjesti maksaja haimasyöpään pureutuvan seminaarin helmikuussa 2020. Diagnostiikka näissä syövässä ja niiden esiasteissa ottaa edistysaskeleita Suomessakin. Töitä tosin riittää vielä. Esimerkiksi haimasyövästä vain 60 %:sta on histologinen varmistus Suomen Syöpärekisterin mukaan.

### Haiman adenokarsinooma

Haimasyövästä valtaosa on duktaalisia adenokarsinomia. Vuonna 2017 Suomessa todettiin

1 113 uutta haimasyöpätapausta (syoparekisteri.fi). Haimasyövän ennuste on huono, ja radikaalitavoitteinen leikkaushoito on mahdollista vain 7–20 %:lle potilaista (1,2). Haimasyövän spesifinen diagnoosi voidaan saada ainoastaan kudostai solunäytteellä (**TAULUKKO 1**).

**TAULUKKO.** Näytteenottotekniikat eri elimissä.

	Histologinen näyte	Sytologinen näyte
Haima: kiinteät muutokset	Ihon läpi EUS	Ihon läpi (ONB) EUS
Haima: kystiset muutokset	EUS-TTNB Wirsungoskopia (SpyGlass), harvoin	Ihon läpi (ONB) EUS
Sappi- ja haimatiehyet	Kolangioskopia (SpyGlass)	Harjairtosolunäyte (ERCP)
Maksan pesäke-muutos	Paksuneulabiopsia	Ei suositella

EUS = endoskooppinen kaikukuvaus, ONB = ohutneulabiopsia, TTNB = through the needle microforceps biopsy, ERCP = endoskooppinen retrogradinen kolangiopankreatografia

**TAULUKKO 2.** Todetut yleisimmät mutaatiot haima-, sappitie- ja maksasolusyövässä.

Haiman adeno-karsinooma	Kolangiokarsi-nooma	Hepatosellulaari-nen karsinooma
<i>KRAS</i>	<i>KRAS</i>	<i>TERT</i>
<i>TP53</i>	<i>SMAD4</i>	<i>TP53</i>
<i>SMAD4</i>	<i>ARID1A</i>	<i>CTNNB1</i>
<i>CDKN2A</i>	<i>GNAS</i>	<i>AXIN1</i>
	<i>CDKN2A</i>	<i>ARID2</i>
	<i>IDH<sup>1</sup></i>	<i>ARID1A</i>
	<i>BAP1<sup>1</sup></i>	<i>TSC1</i>
	<i>PBRM1<sup>1</sup></i>	<i>TSC2</i>
	<i>FGFR2-fuusiot<sup>1</sup></i>	<i>DNAJB1-PRKACA-fuusio</i>
	<i>TP53<sup>2</sup></i>	
	<i>ELF3<sup>2</sup></i>	
	<i>ARID1B<sup>2</sup></i>	
	<i>PRKACA-fuusiot<sup>2</sup></i>	
	<i>PRKACB-fuusiot<sup>2</sup></i>	

<sup>1</sup>intrahepaattinen

<sup>2</sup>ekstrahepaattinen

**Ohut- tai paksuneulabiopsiasta** on mahdollista tehdä myös molekyylipatologisia lisätutkimuksia diagnostisesti epäselvissä tapauksissa. Haiman adenokarsinoomissa on todettu yleisimmin, noin 90 %:ssa, *KRAS*-geenin tai muiden *RAS*-reitin geenien onkogeenisiä mutaatioita sekä muun muassa *TP53*-, *SMAD4*- ja *CDKN2A*-geenien mutaatioita tai deleetioita (3) (TAULUKKO 2). Löydösten merkitys on ensi sijassa diagnostinen, sillä haiman adenokarsinooman hoitoon mainittujen mutaatioiden löytymisellä ei yleensä ole vaikutusta. Kokeellisissa asetelmissä on molekyylipatologisissa tutkimuksissa havaittu jopa 25 %:ssa haimasyövistä hoitoon vaikuttava muutos (4). Pienellä osalla haimasyöpöpotilaista on taustalla *BRCA*-mutaatio ituradassa (4–7 %) tai kasvaimessa todetaan mikrosatelliitti-instabiliteetti (1–2 %). Yhdysvalloissa FDA on hyväksynyt näihin molempiin täsmälääkityksen, mutta EMAn hyväksyntää ei kumpaankaan ole (5). Immuno-onkologisiin lääkkeisiin kuuluva PD-1:n estäjä onkin ensimmäinen niin sanottu agonistisen käyttöaiheen omaava lääke mikrosatelliitti-instabiileissa (MSI-high) kasvaimissa.

## Haimasyövän esiasteet

Haiman adenokarsinooman esiasteina tunnetaan muun muassa haiman intraepiteliaalinen neoplasia (PanIN), intraduktaalinen papillaarinen musinoosinen neoplasia (IPMN) ja musinoosinen kystinen neoplasia (MCN). PanIN-muutos on haiman pääasiallinen adenokarsinooman esiaste. PanIN jaetaan kaksiportaisesti lievään ja vaikeaan (6). *KRAS*-mutaatio todetaan yli 90 %:ssa PanIN-muutoksia (7, KUVA). Kuitenkin vain vaikeissa PanIN -muutoksissa on todettu *CDKN2A*- ja *TP53*-mutaatioita, ja *SMAD4*-deleetio liittyy ensisijaisesti invaasioon (8,9). Myös IPMN-muutokset jaetaan kaksiportaisesti lievään ja vaikeaan (6). IPMN-muutoksissa on todettu mutaatioita erityisesti *KRAS*- ja/tai *GNAS*-geeneissä sekä *RNF43*-geenissä (10,11). *TP53*-geenin mutaatioita on todettu vaikeissa IPMN-muutoksissa ja IPMN-muutoksiin liittyvissä adenokarsinoomissa (10). *SMAD4*-geenin inaktivaatio liittyy yleensä invaasioon (10,12). Musinoosisissa kystisissä neoplasioissa todetaan yleisesti *KRAS*-geenin mutaatioita. *TP53*-mutaation esiintyminen saattaa viitata vaikeaan dysplasiaan (13).

## Haimanäytteiden molekyyli-patologiset tutkimukset

Haiman solu- ja kudoksenäytteistä voidaan tarvittaessa tehdä molekyylipatologisia jatkotutkimuksia. Kiinteiden kasvainten yhteydessä päästään usein diagnoosiin tavanomaisin histopatologisin ja immunohistokemiallisin menetelmin, mikäli näyte on riittävä eikä rutiinimaisista molekyyli-tutkimusta näistä tarvita. Haiman kystisistä muutoksista (IPMN, MCN, kystisesti degeneroituneet kiinteät kasvaimet) otetuissa sytologisissa näytteissä ei aina ole säilyneitä epiteelisoluja tai limaa, joiden perusteella kystan etiologiaa tai dysplasian astetta voidaan arvioida. Pelkän sytologian herkkyyks todeta musinoosinen neoplastinen muutos on enintään 50 %:n luokkaa (14). Molekyylipatologiset tutkimukset voivat auttaa kystan luokittelussa (15). IPMN-muutosten seuranta kuormittaa laajalti erikoissairaanhoitoa. Niiden diagnoosi

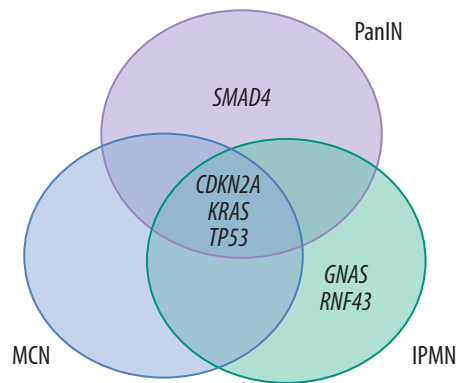
ja seuranta tapahtuu pääosin kuvantaen, mutta epäselvissä tapauksissa voidaan ottaa kystanestettä näytteeksi (16).

Kystanesteestä tutkitaan yleensä vähintään sytologia sekä karsinoembryonaalinen antigeeni (CEA) ja amylaasin pitoisuus (17). Haiman kystanesteen molekyylipatologista tutkimusta on HUSissa käytetty sytologisten ja kemiallisten menetelmien rinnalla kahden viime vuoden ajan. Molekyylipatologinen tutkimus voi yhdessä kuvantamisen ja muiden löydösten kanssa tukea tai muuttaa muuta diagnostiikkaa ja auttaa hoidon valinnassa rajatapauksissa. Joissakin tapauksissa näytteiden perusteella voidaan potilaan seuranta lopettaa. Tulkinnassa on muistettava, että myös hyvinlaatuisissa muutoksissa, kuten pseudokystissa, saattaa esiintyä esimerkiksi *KRAS*-mutaatioita (18). Kystisen muutoksen seinämästä on mahdollista saada myös histologinen näyte endoskooppisen kaikkuvauksen (EUS) yhteydessä (19).

## Kolangiokarsinoma ja esiasteet

Kolangiokarsinoma (CCA) on lähtöisin sappiteistä. Intrahepaattinen kolangiokarsinoma on lähtöisin perifeerisistä sappiteistä (small duct type) tai oikean ja vasemman pääsappitiehyeen proksimaalipuolelta (large duct type). Perihilaarinen kolangiokarsinoma (50–60 % tapauksista) on lähtöisin maksan hiluksen suurista sappiteistä ja distaalinen kolangiokarsinoma (20–30 %) yhteisestä sappitiehyestä. Intrahepaattisessa kolangiokarsinoomassa (20–30 %) muun muassa eri syistä johtuva maksakirroosi ja virushepatiitit ovat riskiä lisääviä tekijöitä. Suurien tiehyiden tyyppisen (large duct type) kolangiokarsinooman esiasteita ovat biliaarinen intraepiteliaalinen neoplasia (BilIN) ja sappiteiden intraduktaalinen papillaarinen neoplasia (IPN).

**Primaarinen sklerosoiva kolangiitti** (PSC) on tärkein riskitekijä perihilaarisille ja maksan ulkoisten sappiteiden kolangiokarsinoomille Suomessa. PSC-potilaiden kolangiokarsinooman riski on 161–973-kertainen ikävakiotuihin verrokkeihin nähden (20,21). Kolangiokarsinoomista jopa 30–50 % todetaan edelleen joko PSC-taudin diagnosioketkellä



**KUVA.** Haimasyövän esiasteet ja niihin liittyvät mutaatiot.

tai siitä vuoden sisällä (22). PSC on tavallisin maksansiirron aihe Suomessa. Kolangiokarsinooman esiasteiden löytäminen ajoissa on tärkeää tässä potilasryhmässä. Todettu CCA on useimmiten vasta-aihe maksansiirrolle, mutta se saattaa tulla kyseeseen tarkoin valituissa tapauksissa liittännäishoitoihin yhdistettynä (23).

**Sekä intra- että ekstrahepaattisissa kolangiokarsinoomissa** on löydetty *KRAS*-, *SMAD4*-, *ARID1A*- ja *GNAS*-mutaatioita. Intrahepaattisissa (small duct type) kolangiokarsinoomissa on todettu muun muassa *IDH*-, *BAP1*- ja *PBRM1*-geenien mutaatioita sekä *FGFR2*-fuusioita. Ekstrahepaattisissa kolangiokarsinoomissa on puolestaan todettu *TP53*-, *ELF3*- ja *ARID1B*-mutaatioita ja *PRKACA/PRKACB*-fuusioita (24,25, **TAULUKKO 2**). Mutaatioprofiili voi myös vaihdella etiologian mukaan. PSC:hen liittyvissä kolangiokarsinoomissa mutaatioprofiili on ekstrahepaattisen kolangiokarsinooman tyyppinen riippumatta kasvaimen sijainnista (26).

**BilIN (dysplasia)** on mikroskooppisesti havaittava muutos, joka jaetaan kaksiportaisesti lievään ja vaikeaan (27). BilIN-muutoksissa on todettu *KRAS*-mutaatioita jo varhaisessa vaiheessa. *TP53*-mutaation ajatellaan liittyvän karsinogeneesiin myöhäiseen vaiheeseen (28).

**IPN** on makroskooppisesti havaittava papillomatoottinen tai villoittainen sappiteiden neoplasia. IPN-muutoksissa on todettu muun muassa *KRAS*- ja *TP53*-mutaatioita. *SMAD4*-

## Ydinasiat

- ▶ Diagnostisen solu- tai kudoksenäytteen saaminen kasvaimesta on entistä tärkeämpää, jotta mahdollinen syöpähoidon kohdemolekyylit voitaisiin tunnistaa.
- ▶ Molekyylipatologisin menetelmin voidaan tunnistaa haiman ja sappitiesyöpien esiasteita, ja tämä mahdollistaa operatiivisen parantavan hoidon ennen syövän kehittymistä.
- ▶ Kolangiokarsinoomien hoidossa on jo useampia täsmälääkkeitä käytössä, joko kokeellisessa asetelmassa tai hyväksyttynä hoidon aiheena.
- ▶ Molekyylipatologisten muutosten tutkimisella ei ole vielä heptosellularisessa karsinoomassa suurta roolia, mutta TERT-mutaatioiden määrittäminen nestebiopsiasta on lupaava tutkimuskohde kirroosipotilaiden seulonnassa.

inaktivaatio liittyy vaikeaan dysplasiaan tai invaasioon (29).

## Tutkimusmenetelmät kolangiokarsinoomassa ja esiasteissa

Sappitiehyistä (distaaliset ja perihilaariset) voidaan ottaa endoskooppisen retrogradisen kolangiografian yhteydessä sytologisia harjanäytteitä. Lisäksi sappiteitä on mahdollista tutkia kolangioskopiolla ja sen yhteydessä otettavilla histologisilla näytteillä (SpyGlass), joskin tekniikan herkkyyks on huomattavasti heikompi kuin sytologian (30). Myös sappinestettä on mahdollista ottaa näytteeksi. Intrahepaattisissa (perifeerisissä) kolangiokarsinoomissa neulanäyte on ainoa diagnostinen näytteenottomenetelmä. Molekyylipatologiset lisätutkimukset voivat onnistua kaikissa edellä mainituissa näytetyypeissä neoplastisen solujen tai solunulkoisen DNA:n määrän ollessa riittävä. Molekyylitutkimuksen yhdistäminen sytologiseen tai histologiseen näytteeseen lisää tulkinnan herkkyyttä tarkkuuden kärsimättä ja voi myös joh-

taa hoidollisesti merkittävien muutosten löytymiseen (31). HUSissa molekyylitutkimuksia tehdään sappitiehytharjanäytteiden yhteydessä lähinnä PSC-potilaiden dysplasiaseurannassa.

## Sappitieneoplasoiden molekyylitutkimusten hoidollinen merkitys

Kohdennettuja hoitoja on toistaiseksi tarjolla lähinnä kokeellisissa asetelmissa. Tyrosiini-kinasiaktivaatioon johtavia *FGFR2*-fuusioita tavataan osassa intrahepaattisia kolangiokarsinomia, ja tähän kohteeseen on FDA hyväksynyt pemigatinibi-nimisen lääkkeen toisessa linjassa. *IDH1*-mutatoituneeseen kolangiokarsinoomaan on olemassa ivodesinibi-niminen lääke, jolla on saatu lupaavia tuloksia myös toisessa linjassa. OS (overall survival) näytön puuttuessa tällä lääkkeellä ei ole myyntilupaa. *BRAF*-mutatoituneisiin kolangiokarsinoomiin on mahdollista käyttää kokeellisia hoitoja (32), ja *NTRK*-fuusiogeeniposiitivisten kolangiokarsinoomien hoidossa on käytettävissä larotrek-nibihoito.

## Hepatosellulaarinen karsinooma

Hepatosellulaarinen karsinooma (HCC) on yleisin (75–85 %) maksan primaarinen syöpä. HCC:n tärkein riskitekijä on maksakirroosi, jonka aiheuttajana voivat olla useat eri tekijät (krooniset virushepatiitit, alkoholi, ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti, sappitiesairaudet). HCC:n taustalla voi harvoin olla myös hepatosellulaarinen adenooma.

**Kirroottisessa maksassa HCC** kehittyy asteittain dysplastisten nodusten kautta ensin hyvin erilaistuneeksi HCC:ksi ja edelleen edenneeksi HCC:ksi. *TERT* (telomeraasi) -geenin promoottorin aktivoivat mutaatiot ovat varhainen muutos HCC:n kehityksessä, niitä tavataan jo esiastemuutoksissa ja noin 40–60 % HCC:ssä. Myös *TP53*:n (12–48 %) ja *CTNNB1*:n (beetakateniini, 11–37 %) mutaatiot ovat HCC:ssä tavallisia. Harvemmin mutatoituneita geneejiä ovat muun muassa *AXIN1*, *ARID2*, *ARID1A* ja *TSC1/TSC2*. Muita HCC:ssä tavattavia geneettisiä muutoksia ovat muun muassa kromosomi-alueiden 6p21 (*VEGFA*) ja 11q13 (*FGF19*/

CNND1) monistumat ja kromosomin 9 homotsygoottiset deleetiot (CDKN2A). Erilaisten geneettisten muutosten esiintyminen vaihtelee osin etiologian mukaan, lisäksi HCC:stä tunnetaan useita erillisiä morfologisia alatyyppejä, joissa on todettu jossain määrin erilaisia molekyyli-tason muutoksia (33,34,35). Erityisesti mainittakoon nuoremmilla potilailla terveessä maksassa ilmenevä fibrolamellaarinen HCC, johon liittyy spesifisenä muutoksena DNAJB1-PRKACA-fuusiogeneeni (36).

**HCC on diagnoosivaiheessa yleensä edennyt tauti**, jossa todetaan runsaasti geneettisiä muutoksia. Tavallisimpiin muutoksiin (*TERT*, *TP53*) kohdistuvaa lääkettä ei tällä hetkellä ole tarjolla, ja lukuisten muutosten samanaikainen esiintyminen saattaa vähentää yhteen muutokseen spesifisesti vaikuttavan lääkkeen kliinistä tehoa. Ainoastaan kinaasin estäjä sorafenibilla, lenvatinibilla ja kabotsantinibilla on osoitettu olevan tehoa HCC:n onkologisessa hoidossa. Lupaavalla vaikuttava yhdistelmä on kinaasin estäjän ja immunologisen lääkkeen (tai PD-1-estäjän) yhdistelmä, joita selvitetään kolmannen vaiheen tutkimuksissa parhaillaan. Näiden syiden vuoksi molekyyli-tason muutosten tutkimisella ei tällä hetkellä ole merkitystä diagnostisessa tai hoidollisessa mielessä lukuun ottamatta kokeellisia asetelmia.

## Geneettiset tutkimusmenetelmät

Modernit teknologiat, erityisesti niin sanottu uuden sukupolven sekvensointi (next generation sequencing, NGS) mahdollistavat pienistäkin näytteistä tehtävän tehokkaan tutkimuksen tunnettujen mutaatioiden löytämiseksi. NGS-menetelmän myötä on mahdollista tutkia useita satojakin geenejä samanaikaisesti käyttämällä geenipaneeleja. Geenimutaatioiden luonteesta ei tarvitse tietää ennalta, sillä menetelmä tunnistaa yksinkertaisten pistemutaatioiden lisäksi myös eksonin sisäisiä indeleitä (insertioita, deleetioita) ja kompleksisempiäkin muutoksia luettujen sekvenssien pituuden puitteissa. Haima- ja maksasyöpien geneettisten muutosten tunnistamiseen riittää muutaman kymmenen geenin DNA-pohjainen paneeli, koska edellä mainituissa syövyissä todetaan mo-

nia samojen geenien mutaatioita. Toistaiseksi fuusiogeneenien tunnistaminen vaatii pääsääntöisesti paneeleista puhuttaessa vielä oman RNA-pohjaisen paneelin.

NGS:llä tunnistetut variantit luokitellaan patogeneenisiksi mutaatioiksi tunnettuja tietokantoja (muun muassa COSMIC, Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer) hyväksikäyttäen. Lisäksi lausunnossa mainitaan muutokset, joiden kliininen merkitys jää tuntemattomaksi (VUS, variant of unknown significance). Tode-tut mutaatiot ilmoitetaan käyttäen kansainvälis-tä geneettistä nomenklatuuria (HGVS, Human Genome Variation Society), joka on looginen ja yksiselitteinen.

Näytteeksi kelpaavat tuorenäytteiden lisäksi parafiininäytteet ja sytologisetkin näytteet. Tärkein vaatimus näytteelle on sen edustavuus. Jos kasvainsolujen osuus näytteessä jää pieneksi, negatiivinen tulos ei voi koskaan olla informaatiivinen. Mahdollista on käyttää myös nestebiopsiaa, josta on yhä enemmän hyviä tutkimustuloksia edustavuudeltaan.

## Nestebiopsia

Nestebiopsiadiagnostiikassa käytetään tavallisimmin plasmasta eristettyä solunulkoista DNA:ta (cfDNA). Pieni osa cfDNA:sta on syöpäkasvaimesta peräisin olevaa kiertävää kasvain-DNA:ta (ctDNA), jota voidaan toivottavasti tulevaisuudessa hyödyntää muun muassa syöpäseulonnessa, syövän ennusteen arvioinnissa ja hoitovasteen määrittämisessä sekä hoitoresistenssin syyn osoittamisessa. DNA:sta määritettävät muutokset voivat olla joko epigeneettisiä tai DNA:n emäsjärjestyksen muutoksia, kuten pistemutaatioita, monistumia, häviämiä ja uudelleenjärjestyksiä (37).

Tällä hetkellä FDA on hyväksynyt kaksi nestebiopsiaa hyödyntävää diagnostista testiä, joissa määritetään muutoksia *EGFR*-geenissä ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä ja *PIK3CA*-geenissä rintasyövässä (38,39). Lisäksi FDA on hyväksynyt vuoden 2019 aikana useita läpimurtohankkeita, joista yksi liittyy HCC:n seulontaan nestebiopsiasta määritettäviä epigeneettisiä DNA:n metylaatiomuutoksia hyödyntäen (40). Cohen ym. osoittivat, että yh-

distämällä kahdeksan perinteistä kasvainmerkkiainetta (kuten CA-12-5, CEA ja CA19-9) ja 16 geenimarkkeria, HCC:n olevan herkimmin osoitettavista oleva syöpätauti varhaisessa stage I -vaiheessa (41). *TERT*-mutaatioiden määrittäminen on myös lupaava nestebiopsiatutkimusten kohde, koska se on yleisin geenimuutos HCC:ssä ja esiintyy noin 50–60 %:ssa tapauksista (33). Haasteena on *TERT*-mutaatioiden esiintyminen kirroosipotilailla (8%), joilla syöpää ei ole todettu (42).

Diagnostisen laboratorion tulee myös sulkea pois mutaatiolöydöksen virhelähteenä esiintyvät hematopoeettisten solujen mutaatiot (43). Duktaalisen haimasyövän osalta on osoitettu tuoreessa meta-analyysissä, että nestebiopsia

tunnistaa *KRAS*-mutaation kohtalaisen herkästi ja erittäin spesifisesti kasvainkudosmääritykseen verrattuna (44), ja useita kliinisiä kokeita on käynnissä sekä seulonnan että hoitovasteen määrittämiseksi (45).

## Lopuksi

Uudet molekyylipatologiset menetelmät lisäävät toivoa maksa- ja haimasyövän varhaisdiagnostiikan suhteen. Tauti on mahdollista löytää jo esiastevaiheessa ja toisaalta syövän tarkentunut diagnostiikka avaa uusia hoitovaihtoehtoja. *KRAS*-kohdelääkkeen tuloksia odotetaan kiihkeästi (46). Toivommekin, että tämä katsaus kaipaisi mahdollisimman pian päivitystä. ■

### **SONJA BOYD, LT, erikoislääkäri**

HUS Diagnostiikkakeskus, patologian vastuualue

### **MIKKO RÖNTY, LT, dosentti**

HUS Diagnostiikkakeskus, patologian vastuualue

### **KATRIINA PELTOLA, LT dosentti**

HUS Syöpäkeskus ja Helsingin yliopisto

### **HANNA SEPPÄNEN, LT, dosentti**

Hyks Vatsakeskus, CAN-PRO tutkimusohjelmayksikkö, HUS ja Helsingin yliopisto

### **SOILI KYTÖLÄ, dosentti, sairaalageneetikko**

HUS Diagnostiikkakeskus, genetiikan vastuualue

### **ARI RISTIMÄKI, professori, ylilääkäri**

HUS Diagnostiikkakeskus, patologian vastuualue ja Helsingin yliopisto

### **MARTTI FÄRKKILÄ, emeritusprofessori, tutkija**

Helsingin yliopisto ja HUS Vatsakeskus

### **JOHANNA AROLA, professori, osastonylilääkäri**

HUS Diagnostiikkakeskus, patologian vastuualue ja Helsingin yliopisto

### **TEEMAN ERIKOISTOIMITTAJA**

Johanna Arola

### **VASTUUTOIMITTAJAT**

Ville Sallinen ja Maija Tarkkanen

### **SIDONNAISUUDET**

**Sonja Boyd:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Cook Medical), luottamustoimet (Suomen kliinisen sytologian yhdistys, hallituksen jäsen)

**Mikko Rönty:** Ei sidonnaisuuksia

**Katriina Peltola:** Ei sidonnaisuuksia

**Hanna Seppänen:** Ei sidonnaisuuksia

**Soili Kytölä:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Genetiikan konsultti, Yhtyneet Medix), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Incyte, Astra Zeneca)

**Ari Ristimäki:** Apuraha (Amgen apuraha), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen Oy, Bayer Oy, Merck Oy, Roche Pharmholding B.V., Sanofi Oy, Servier Finland Oy), luottamustoimet (Eteläisen syöpäkeskuksen ohjausryhmä, HUS Diagnostiikkakeskuksen laajennettu johtoryhmä, Valtakunnallinen terveyden tutkimuksen arviointiryhmä, STM)

**Martti Färkkilä:** Apuraha (MSD Oy, Gilead, AbbVie Oy), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (MSD Finland, Farmasian oppimiskeskus, Gilead Sciences Finland Oy, Tillotts Pharma AB, Astellas Pharma, AbbVie Oy, Vifor Pharma Nordic), luottamustoimet (Lääkevahinkolautakunta), hankkeet (Suomen Syöpärekisteri, suolistosyövän seulontatyöryhmä, STM, Suomen C-hepatiittistrategiatyöryhmä, THL, Kansallinen HIV ja hepatiittiasiantuntijaryhmä, Suomen syöpärekisteri, suolistosyövän seulontatyöryhmä)

**Johanna Arola:** Apuraha (Bayer Oy), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Bayer, INCYTE), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (IPSEN, MSD, Novartis, Roche), luottamustoimet (Suomen Syöpäinstituutin tieteellinen neuvottelukunta, jäsen, Lääkäriseura Duodecim, Verkostovaliokunnan puheenjohtaja, Lääkäriseura Duodecim, hallituksen jäsen ja varapuheenjohtaja), muut sidonnaisuudet (Apuhahat terveydenhuollon tutkimustyöhön: VTR, Syöpäjärjestöt, Liv Och Hälsa, HUS Diagnostiikkakeskus Tiederaha, osakuudet terveydenhuollon yrityksissä: Multipat Oy)

## KIRJALLISUUTTA

- Huang L, Jansen L, Balavarca Y, ym. Re-section of pancreatic cancer in Europe and USA: an international large-scale study highlighting large variations. *Gut* 2019;68:130–9.
- Sirén J, Kokkola A. Haimasyövän ennuste paranee. *Duodecim* 2019;135:563–4.
- Integrated genomic characterization of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Genome Atlas Research Network*. *Cancer Cell* 2017;32:185–203.
- Pishvaian M, Blais E, Brody J, ym. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *Lancet Oncol* 2020;21:508–18.
- Singh R, Goldberg J, Varghese AM, ym. Genomic profiling in pancreatic ductal adenocarcinoma and a pathway towards therapy individualization: A scoping review. *Cancer Treat Rev* 2019;75:27–38.
- Basturk O, Esposito I, Fukushima N, ym. Pancreatic intraepithelial neoplasia. *Kirjassa: Digestive system tumours. WHO classification of tumours. Lyon: IARC* 2019.
- Kanda M, Matthaei H, Wu J, ym. Presence of somatic mutations in most early-stage pancreatic intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology* 2012;142:730–3.
- Hata T, Suenaga M, Marchionni L, ym. Genome-wide somatic copy number alterations and mutations in high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia. *Am J Pathol* 2018;188:1723–33.
- Hosoda W, Chianchiano P, Griffin JF, ym. Genetic analyses of isolated high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia (HG-PanIN) reveal paucity of alterations in TP53 and SMAD4. *J Pathol* 2017;242:16–23.
- Kuboki Y, Shimizu K, Hatori T, ym. Molecular biomarkers for progression of intra-ductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreas* 2015;44:227–35.
- Sakamoto H, Kuboki Y, Hatori T, ym. Clinicopathological significance of somatic RNF43 mutation and aberrant expression of ring finger protein 43 in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Mod Pathol* 2015;28:261–7.
- Inoue H1, Furukawa T, Sunamura M, ym. Exclusion of SMAD4 mutation as an early genetic change in human pancreatic ductal tumorigenesis. *Genes Chromosomes Cancer* 2001;31:295–9.
- Conner JR, Mariño-Enríquez A, Mino-Kenudson M, ym. Genomic characterization of low- and high-grade pancreatic mucinous cystic neoplasms reveals recurrent KRAS alterations in “high-risk” lesions. *Pancreas* 2017;46:665–71.
- Facciorusso A, Del Prete V, Antonino M, ym. Diagnostic yield of EUS-guided through-the-needle biopsy in pancreatic cysts: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2020;98:1–8.
- Singhi AD, McGrath K, Brand RE, ym. Preoperative next-generation sequencing of pancreatic cyst fluid is highly accurate in cyst classification and detection of advanced neoplasia. *Gut* 2018;67:2131–41.
- Laukkarinen J. Haiman IPMN-muutosten diagnostiikka ja seuranta. *Duodecim* 2019;135:591–7.
- Dumonceau JM, Deprez PH, Jenssen C, ym. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated January 2017. *Endoscopy* 2017;49:695–714.
- Paziewska A1, Polkowski M, Goryca K, ym. Mutational mosaics of cell-free DNA from pancreatic cyst fluids. *Dig Dis Sci* 2020;65:2294–301.
- Tacelli M, Celsa C, Magro B, ym. Diagnostic performance of endoscopic ultrasound through-the-needle microforceps biopsy of pancreatic cystic lesions: Systematic review with meta-analysis. *Dig Endosc*, julkaistu verkossa 8.1.2020. DOI:10.1111/den.13626.
- Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, ym. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002;36:321–7.
- Manninen P, Manninen P, Karvonen AL, ym. Colorectal cancer and cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:423–8.
- Chapman MH, Webster GJ, Bannoo S, ym. Cholangiocarcinoma and dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: a 25-year single-centre experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1051–8.
- Isoniemi H, Mäkisalo H, Nordin A. Maksansiirto – voiko siirtoaiheita laajentaa? *Duodecim* 2017;133:2425–8.
- Shibata R, Arai Y, Totoki Y. Molecular genomic landscapes of hepatobiliary cancer. *Cancer Sci* 2018;109:1282–92.
- Weinberg BA, Xiu J, Lindberg MR, ym. Molecular profiling of biliary cancers reveals distinct molecular alterations and potential therapeutic targets. *J Gastrointest Oncol* 2019;10:652–62.
- Goeppert B, Folseraas T, Roessler S, ym. Genomic characterization of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis reveals novel therapeutic opportunities. *Hepatology*, julkaistu verkossa 10.1.2020. DOI:10.1002/hep.31110.
- Basturk O, Aishima S, Esposito I. Biliary intraepithelial neoplasia. *Kirjassa: Digestive system tumours. WHO classification of tumours. Lyon: IARC* 2019.
- Hsu M, Sasaki M, Igarashi S, ym. KRAS and GNAS mutations and p53 overexpression in biliary intraepithelial neoplasia and intrahepatic cholangiocarcinomas. *Cancer* 2013;119:1669–74.
- Schlitter AM, Born D, Bettstetter M, ym. Intraductal papillary neoplasms of the bile duct: stepwise progression to carcinoma involves common molecular pathways. *Mod Pathol* 2014;27:73–86.
- de Vries AB, van der Heide F, Ter Steege RWF, ym. Limited diagnostic accuracy and clinical impact of single-operator peroral cholangioscopy for indeterminate biliary strictures. *Endoscopy* 2020;52:107–14.
- Singhi AD, Nikiforova MN, Chennat J, ym. Integrating next-generation sequencing to endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)-obtained biliary specimens improves the detection and management of patients with malignant bile duct strictures. *Gut* 2020;69:52–61.
- Kelley RK, Bridgewater J, Gores GJ, ym. Systemic therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2020;72:353–63.
- Comprehensive and integrative genomic characterization of hepatocellular carcinoma. *Cancer Genome Atlas Research Network*. *Cell* 2017;169:1327–41.
- Schulze K, Imbeaud S, Letouzé E, ym. Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nat Genet* 2015;47:505–11.
- Li M, Zhao H, Zhang X, ym. Inactivating mutations of the chromatin remodeling gene ARID2 in hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2011;43:828–9.
- Graham RP, Yeh MM, Lam-Himlin D, ym. Molecular testing for the clinical diagnosis of fibrolamellar carcinoma. *Mod Pathol* 2018;31:141–9.
- Lianidou E, Pantel K. Liquid biopsies. *Genes Chromosomes Cancer* 2019;58:219–32.
- FDA approves first blood test to detect gene mutation associated with non-small cell lung cancer. *White Oak: FDA* 2016. [www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-blood-test-detect-gene-mutation-associated-non-small-cell-lung-cancer](http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-blood-test-detect-gene-mutation-associated-non-small-cell-lung-cancer).
- FDA approves alpelisib for metastatic breast cancer. *White Oak: FDA* 2019. [www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-alpelisib-metastatic-breast-cancer](http://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-alpelisib-metastatic-breast-cancer).
- FDA grants breakthrough device designation for exact sciences blood-based test for detection of HCC. *The Cancer Letter Inc*, julkaistu verkossa 15.11.2019. [https://cancerletter.com/articles/20191115\\_6/](https://cancerletter.com/articles/20191115_6/).
- Cohen JD, Li L, Wang Y, ym. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science* 2018;359:926–30.
- Jiao J, Watt GP, Stevenson HL, ym. Telomerase reverse transcriptase mutations in plasma DNA in patients with hepatocellular carcinoma or cirrhosis: Prevalence and risk factors. *Hepatol Commun* 2018;2:718–31.
- Hu Y, Ulrich BC, Supplee J, ym. False-positive plasma genotyping due to clonal hematopoiesis. *Clin Cancer Res* 2018;24:4437–43.
- Luchini C, Veronese N, Notteggar A, ym. Liquid biopsy as surrogate for tissue for molecular profiling in pancreatic cancer: a meta-analysis towards precision medicine. *Cancers (Basel)* 2019;10:11.
- Jacobson RA, Munding E, Hayden DM, ym. Evolving clinical utility of liquid biopsy in gastrointestinal cancers. *Cancers (Basel)*, julkaistu verkossa 13.8.2019. DOI:10.3390/cancers11081164.
- Seton-Rogers S. KRAS-G12C in the cross-hairs. *Nat Rev Cancer* 2020;20:3.