

Erika Alanne, Sanna Iivanainen, Okko-Sakari Kääriäinen, Minna Tanner,
Tanja Juslin, Mika Mustonen ja Katriina Jalkanen

Yksilöllisen syövänhoidon edistysaskelia – MTB-toiminta ja kansallinen FINPROVE- tutkimus

Syövän hoitoa ohjaavien geenitutkimusten ja molekulaarisesti kohdennettujen hoitomahdollisuuksien lisääntyminen korostaa tarvetta geenitutkimusten yhteiselle pohdinnalle moniammatillisissa geeniohjatun syövänhoidon työryhmissä (molecular tumor board, MTB). Nykyisin Suomessa jokaisessa yliopistolisessa keskussairaalassa kokoontuvat MTB:t toimivat kansallisen yksilöllisen syövänhoidon tehoa selvittävän FINPROVE-tutkimuksen ensiaskeleena ja samalla standardihoidon tukena. Agnostisten eli syövän histologisesta alatyypistä riippumattomien kohdennettavien syöpälääkkeiden määrän lisääntymisen, hoidon valintaa ohjaavien biomerkkiaineiden lisääntymisen sekä juuri FINPROVE-tutkimuksen myötä geeniprofilointi ja tarve potilastapausten käsittelylle MTB:ssä ovat lisääntyneet merkittävästi. Tutkimuksen hoitosuosituksot tehdään FINPROVE-MTB:ssä, joka toimii mallina kansalliselle kaikkia syöpäkeskuksia yhdistävälle MTB:lle. FINPROVEN yhtenä tavoitteena on edistää ja yhdenvertaistaa geenitestausta ja yksilöllistä syövänhoitoa Suomessa sekä seurata yksilöllisen syövänhoidon kansainvälistä kehitystä.

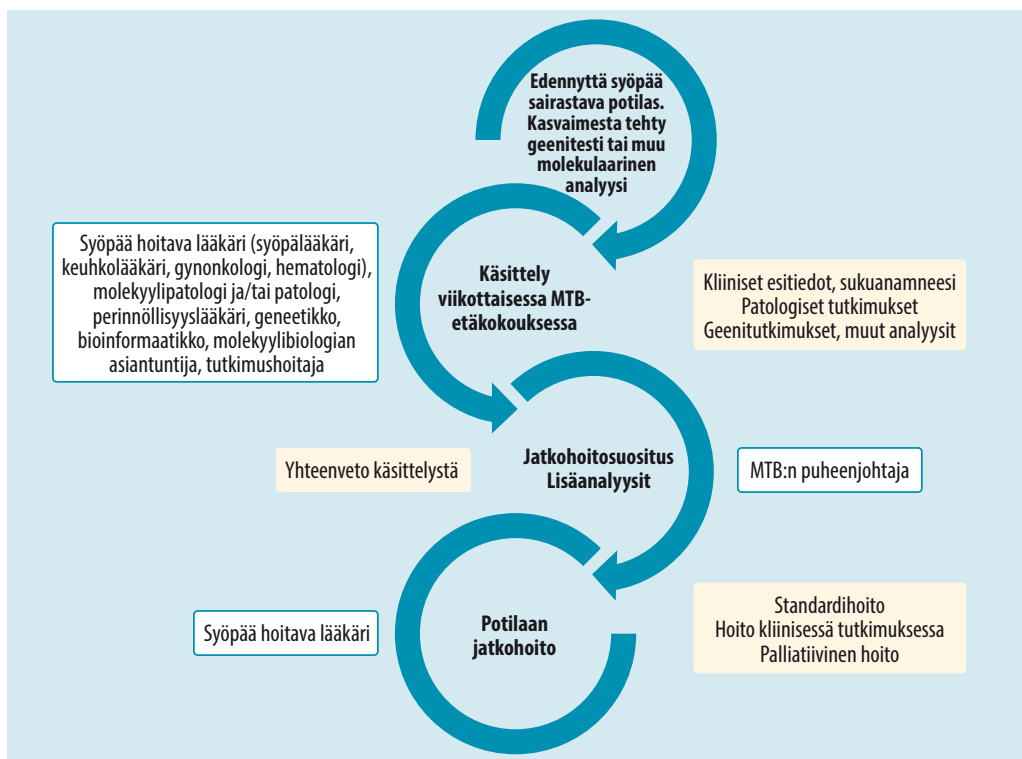
Miten löytää aikaa yhä vaativammaksi käyvän geenidiagnostiikan tulkitsemiseen ja soveltamiseen potilaan hoidossa kiireisessä potilastyössä? Syövän molekulaaristen mekanismien perusteella kohdennettujen lääkehoitojen huomattavan lisääntymisen ja niiden käyttöä ohjaavan geeniprofiloinnin yleistymisen myötä on syntynyt tarve monialaiselle yhteistyölle geenitiedon hyödyntämiseksi potilaan hoidossa. Moniammatilliset geeniohjatun syövänhoidon työryhmät (MTB) vastaavat tähän tarpeeseen (1,2).

MTB:t ovat työryhmiä, joissa kokoontuu syöpää hoitavia klinikoita, molekyylipatologeja tai patologeja, geneetikkoja, perinnöllisyyslääkäreitä, molekyylibiologian asiantuntijoita, bioinformaatikkoja ja tutkimushoitaajia. Kokouksiin osallistuu vaihtelevasti myös muita asiantuntijoita kuten gynonkologi, keuhkolääkäri, lastenlääkäri tai vatsaelinkirurgi. MTB:n tärkein tehtävä on auttaa kasvainnäytteestä tai nestebiopsiasta tehdyn geeniprofiloinnin kli-

nisessä tulkitsemisessa potilaan jatkohoidon ohjaamiseksi. Lisäksi työryhmässä voidaan arvioida, tukevatko löytyneet geenimuutokset potilaan diagnoosia tai voivatko ne mahdollisesti olla perinnöllisiä, jolloin potilas voidaan tarpeen mukaan ohjata perinnöllisyyslääkärin tutkimuksiin.

MTB-arviossa otetaan huomioon potilaan kliininen anamneesi, sukuhistoria syöpien osalta, aikaisemmat patologiset perustutkimukset sekä tehdyt geeni- ja muut molekyylibiologian tutkimukset. MTB:n suosittelema jatkohoito voi olla tilanteen mukaan käyttöaiheen mukaisesti standardihoitoa tai käyttöaiheen ulkopuolista kokeellista hoitoa, jolloin ensisijaisena pyrkimyksenä on hoitaa potilas kliinisessä tutkimuksessa ([KUVA 1](#)) (2).

FINPROVE on kansallinen, kaikissa Suomen viidessä syöpäkeskuksessa avoinna oleva, tutkijalähtöinen toisen vaiheen kliininen tutkimus. Tutkimuksessa on mahdollista hoitaa edennyttä tai metastoittavaa syöpää sairastavia



KUVA 1. Potilastapauksen käsittely moniammatillisessa geeniohjatun syövänhoidon työryhmässä (molecular tumor board, MTB).

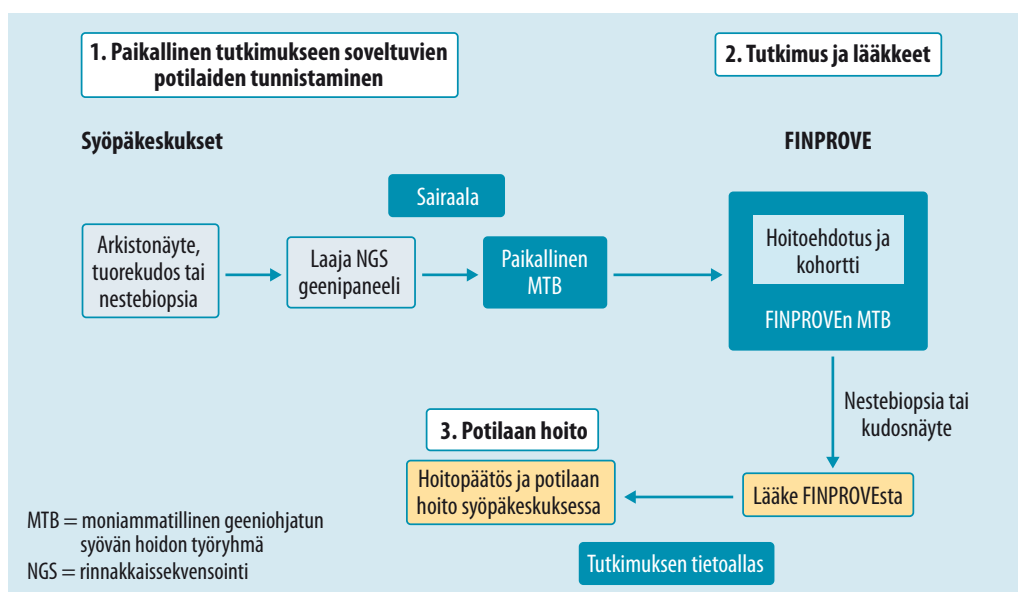
potilaita, joilla ei enää ole muita hoitovaihtoehtoja käytettävissä, lääkkeen käyttöaiheen ulkopuolisella kohdennetulla hoidolla, mikäli syövästä löytyy kohdennettava muutos, johon on saatavilla lääkettä tutkimuksessa. Potilaan tulee olla vähintään 18-vuotias, hänen yleisilanssa tulee olla hyvä ja elintoimintojensa hyväksyttävät. MTB-keskustelu on tärkeässä osassa sekä paikallisesti syöpäkeskuksissa, kun potilaita seulotaan tutkimukseen, että FINPROVE-tutkimuksen sisällä tutkimushoidon ja kohortin hyväksynnässä (3). Lopullisen hoitopäätöksen tekee potilasta hoitava lääkäri (KUVA 2).

MTB-toiminnan on osoitettu hyödyttävän haasteista huolimatta

Syövän molekulaaristen muutosten tulkitseminen on vaativaa työtä ja vaatii ymmärrystä molekulaaristen muutosten vaikutuksesta syöpäsolun toimintaan, lääkkehoidon herkkyyteen ja vastustuskykyyn sekä edellyttää jatkuvaa

uuden tutkimustiedon seuraamista. Muista syövänhoidon moniammatillisista kokouksista eroten MTB-kokouksiin osallistuu usein kasvaimen geenitiedon analysoinnin vuoksi laajempi asiantuntijaryhmä. Siellä käsitellään kaikkia syöpätyyppejä ja keskitytään geenitutkimusten tulosten analysointiin sekä niiden tulkintaan potilaan jatkohoidon ja muutosten perinnöllisyyden kannalta. Kokouksessa voidaan myös ottaa kantaa potilaan diagnoosiin, kun otetaan huomioon saatu tieto syövän geneettisestä taustasta, tai suositella molekulaarisia jatkotutkimuksia. Osin samoja hoitotietoja voidaan käsitellä myös syöpätyyppien mukaisissa potilaan hoitopolkua laajemmin käsittelevissä kokouksissa, mutta MTB:n päätavoitteena on antaa suositus jatkolääkehoidosta niin, että geenitestin tulokset ja aikaisempi tieto geenimuutoksen käyttökelpoisuudesta hoidon valinnassa huomioidaan (KUVA 1) (1,2,4).

MTB-käsittelyn on osoitettu parantavan hoitotuloksia, suuntaavan potilaiden hoitoa klinisiin tutkimuksiin ja ohjaavan perinnöl-



KUVA 2. FINPROVE-tutkimuksen eteneminen.

lisyyslääkärin jatkotutkimuksiin (2,5–8). MTB:n toimintakustannukset on arvioitu vähäisiksi verrattuna molekyyli diagnostiikan, syöpälääkehoidon tai potilaan sairaalahoidon kustannuksiin (9). Mikäli geeniprofiloinnilla ja MTB-käsittelyllä voidaan estää tehottoman hoidon antaminen, esimerkiksi kun diagnoosi tarkentuu tai löytyy muutos, joka aiheuttaa vastustuskyvyn lääkkeelle, voivat kustannuksetkin vähentyä. Yksilöllistä syövänhoidon tehoa selvittävässä tutkimuksissa MTB on usein liitetty osaksi hoitopäätösten tekoa, ja useissa kansallisissa yksilöllisen syövänhoidon tutkimushankkeissa tutkimuksen MTB toimii myös kansallisena MTB:nä (TAULUKOT 1 ja 2) (1).

Haasteena MTB-toiminnassa on usein lääkkeiden saaminen potilaan käyttöön silloin, kun näyttöä geenitestin perusteella kohdennettavan lääkkeen käytön hyödyllisyydestä olisi, mutta lääkkeellä ei ole hyväksyntää eikä korvattavuutta. Erityinen haaste ovat harvinaiset syövät ja mutaatiot, joiden yhteydessä suuria satunnaistettuja tutkimuksia lääkkeen käytön puoltamiseksi on ylipäättään mahdotonta tehdä ja siten korvattavuutta vaikea saada. Potilaiden ohjaaminen hoitoon kliinisissä tutkimuksissa onkin MTB:n tärkeä tehtävä. Tällöin saadaan rekisteröidyksi tietoa geenimuutoksen käyttökelpoisuudesta lääkkeen valinnassa ja samalla

kerätyksi tietoa hoidon haittavaikutuksista ja mahdollisesti vaikutuksesta potilaan elämälaatuun sekä tunnistetuksi mahdollisia uusia läkehoidon valintaa ohjaavia biomerkkiaineita. Pitkä odotusaika näytteenotosta ja valmistelusta geenivastauksen ja hoitosuosituksen saamiseen tuottaa myös usein haasteita ja korostaa säännöllisten MTB-käsittelyjen tarvetta, vaikka ajat ovat selvästi lyhentyneet FINPROVE-tutkimuksenkin aikana.

MTB-potilaiden hoito-mahdollisuudet ovat lisääntyneet FINPROVEN myötä

Vuonna 2021 käynnistynyt Helsingin yliopistollisen keskussairaalan koordinoima FINPROVE-tutkimus pohjautuu alankomaalaisen DRUP (Drug Rediscovery Protocol) -tutkimuksen protokollaan. Ensimmäiset tulokset DRUP-tutkimuksessa hoidetuista metastaattisista syöpää sairastaneista 215 potilaasta osoittivat 34 %:n hyötyvän käyttöaiheen ulkopuolisesta molekulaarisesti kohdennetusta hoidosta syöpätyypin mukaan annettuna, kun standardihoitoja ei ollut enää käytettävissä. Keskimääräinen vaste kesti yhdeksän kuukautta. Lisäksi tutkimuksessa on pystytty tunnistamaan merkittäviä hoitoa ohjaavia biomerkkiaineita (10).

TAULUKKO 1. Yksilöllisen syövänhoidon tutkimuksia, joissa moniammatillinen geeniohjatus syövänhoidon työryhmä (MTB) on toiminut osana hoitopäätöksen tekoa.

Tutkimus (maa)	Tutkimuksen kuvaus	MTB toiminta tutkimuksessa	Julkaistut tulokset	Viite
TAPUR Targeted Agent & Profiling Utilization Registry-Study (Yhdysvallat)	Satunnaistamaton toisen vaiheen monikeskustutkimus, käyttöaiheen ulkopuolinen kohdennettu hoito standardihoidon saaneille edennyttyä syöpää sairastaville potilaille.	TAPUR-MTB:ssä keskustellaan tapaukset, jotka eivät sovi tutkimuksen hoitoalgoritmiin	22 positiivista kohorttia, 23 negatiivista kohorttia, 16:sta odotetaan tulosta	NCT02693535 Targeted Agent & Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study ASCO
DRUP Drug Rediscovery Protocol (Alankomaat)	Primaarinen päätetapahtuma CR, PR tai SD $\geq$ 16 viikon kuluttua hoidon aloituksesta.	CPCT (Center for Personalized Cancer Treatment) -MTB:ssä käsitellään tapaukset, joiden perusteella suositellaan käyttöaiheen ulkopuolista lääkitystä, joka ei ole mukana DRUP-tutkimuksessa	Kaikkien hoitomuotojen kliininen hyöty osoitettu (immuunihoito 36 %, monoklonaaliset vasta-aineet 27 %, pienimolekyyliset ja PARP:n estäjät 33 %)	NCT02925234 (10)
IMPACT-2 Initiative for Molecular Profiling and Advanced Cancer Therapy II (Yhdysvallat)	MD Anderson Cancer Centerin satunnaistettu toisen vaiheen yksilöllisen syövänhoidon ohjelma. Kohdennettu hoito ensimmäisen vaiheen keskukseen lähetetyille metastaattista syöpää sairastaville potilaille. Primaarinen päätetapahtuma PFS geeniohjatusalla hoidolla verrattuna geeniohjaamattomaan hoitoon.	MTB integroitu tutkimukseen	Kaikkien geeniprofiloitujen potilaiden OS:n mediaani 10,9 kk. Lyhyempään OS:ään yhdistyivät $\geq$ 60 vuoden ikä, maksaetäpesäkkeet, pieni albumiinipitoisuus, suurentunut LD-pitoisuus sekä KRAS- ja TP53-mutaatiot. Satunnaistettujen potilaiden hoitotulokset julkaistaan tutkimuksen loputtua.	NCT02152254 (14)
NCI-MATCH NCI Molecular Analysis for Therapy Choice (Yhdysvallat)	Satunnaistamaton toisen vaiheen monikeskustutkimus, edenneitä eri syöpiä. Primaarinen päätetapahtuma ORR	Käyttää tietokonealgeometri MATCHBOXia hoidon valinnassa, ei MTB:tä	7 positiivista haaraa 27:stä (ORR > 16 %)	NCT02465060 (15)

CR = täydellinen hoitovaste, LD = laktaattidehydrogenaasi, ORR = kokonaisvasteisuus, OS = kokonaiselossaoloaika, PFS = etenemättömyysaika, PR = osittainen hoitovaste, SD = taudin stabiiloituminen

ASCO:n (American Society of Clinical Oncology) ohjelmoimassa vastaavassa yksilöllisen syövänhoidon TAPUR (Targeted Agent & Profiling Utilization Registry-Study) -tutkimuksessa 61 suljetusta kohortista, jotka muodostuivat syöpätyypistä, molekulaarisesta muutoksesta ja täsmälääkkeestä, 22 on ollut positiivisia, 23 negatiivisia ja 16:sta odotetaan tuloksia (www.tapur.org). Hoidon hyöty näissä tutkimuksissa on arvioitu 16 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta hoitovasteena tai taudin stabilisoitumisena. Sekä DRUP- että TAPUR-tutkimuksessa on ollut mahdollista pyytää MTB-käsittelyä hoitopäätöksen avuksi (**TAULUKKO 1**).

DRUP-tutkimuksen lupaavien tulosten perusteella Pohjoismaihin on käynnistetty

vastaavia tutkimuksia: ProTarget (Tanska), IMPRESS (Norja), FOCUSE (Ruotsi) ja FINPROVE (Suomi). Rakenteellinen yhtenevyys eri DRUP-tyyppisten tutkimusten kesken mahdollistaa tutkimustulosten yhdistämisen, jolloin hitaasti rekrytoivista kohorteista saadaan nopeammin tuloksia ja toisaalta lupavien lääkevalintojen piiriin tulee valituksi enemmän potilaita. Pohjoismainen yhteistyö on jo nyt hyödyttänyt FINPROVE-potilaita hoitomahdollisuuksien laajennuttua. Yksilöllisen syövänhoidon kehitystä Euroopassa, mukaan lukien MTB-toiminta ja yhteistyö DRUP-tyyppisten tutkimusten kesken, tukee kaksi EU:n rahoittamaa hanketta: PCM4EU (Personalised Cancer Medicine for all EU citi-

TAULUKKO 2. Pohjoismaisen yksilöllisen syövänhoidon Drug Rediscovery Protocolin (DRUP) kaltaiset tutkimukset ja EU-hankkeet.

Tutkimus (maa)	MTB tutkimuksessa tai hankkeessa	Nykyvaihe	Viite
IMPRESS (Norja)	Kansallinen MTB käsittelee kaikki geenitutkimukset ja päättää tutkimukseen pääsystä	Rekrytoi	NCT02114684 (16,17)
ProTarget (Tanska)	DN-MTB (Danish National MTB) päättää tutkimukseen pääsystä	Rekrytoi	NCT04341181 (18)
FOCUSE (Ruotsi)	Kansallisen MTB:n pystyttäminen	Alkoi vuonna 2024	https://testbedswedenphc.se/focuse
FINPROVE (Suomi)	Trial-MTB esivaiheena kansalliselle MTB:lle	Rekrytoi	NCT05159245 https://ficansouth.fi/syopa-tutkimus/finprove
PCM4EU Personalized Cancer Medicine for all EU Citizens	Tarjoaa suosituksia ja ohjeita NGS-tutkimusten ja MTB:n pystyttämiseen	Kaksivuotinen hanke 2023–2024	https://pcm4eu.eu
PRIME-ROSE Precision Cancer Medicine Repurposing System Using Pragmatic Clinical Trials	Yhteistyö kohorttien välillä sekä yhteisen riskinjakomallin ja korvattavuuden soveltaminen käytäntöön	Viisivuotinen hanke 2023–2028	https://prime-rose.eu

MTB = moniammatillinen geeniohjatus syövänhoidon työryhmä; NGS = rinnakkaissekvensointi

zens) ja PRIME-ROSE (Precision Cancer Medicine Repurposing System Using Pragmatic Clinical trials), ja Suomi on mukana molemmissa (**TAULUKKO 2**).

Ennen FINPROVE-tutkimusta hoitomahdollisuudet laajassa geenipaneelissa löydettyjen muutosten perusteella olivat vähäiset, jollei potilasta voinut hoitaa kliinisessä tutkimuksessa. Hoitomahdollisuuksien lisääntyttä FINPROVEN myötä geenitutkimukset ovat yleistyneet ja MTB-käsittelyjen tarve on lisääntynyt, mikä on johtanut MTB-toiminnan vakiintumiseen jokaisessa yliopistollisessa keskussairaalassa osana geeniohjattua syövänhoitoa.

Yhteistyö paikallisen MTB:n ja FINPROVE-MTB:n kesken

Potilaat esiseulotaan FINPROVE-tutkimukseen paikallisesti jokaisessa syöpäkeskuksessa. Potilaiden on mahdollista saada tietoa FINPROVEsta hoitavan lääkärin antaman informaation lisäksi muun muassa syöpäkeskusten nettisivuilta, Fimean kliinisten tutkimusten rekisterin nettisivuilta, EU:n laajuisen yksilöl-

lisen syövänhoidon Youtube-kanavalta ja potilasjärjestöiltä. Molekulaarinen muutos voidaan löytää esimerkiksi rinnakkaissekvensoinnilla (NGS) suppeaa tai laajaa geenipaneelia käyttämällä tai immunohistokemiallisella (IHC) tutkimuksella. Molekulaarisen analyysin onnistuminen edellyttää riittävää diagnostista näytettä, jonka puuttuessa analyysi voidaan tarvittaessa tehdä nestebiopsiasta. FINPROVE-MTB-käsittelyn jälkeen potilasta hoidetaan paikallisessa yliopistollisessa sairaalassa. Tulevaisuuden tavoitteena on lisätä keskuksiksi myös keskussairaalat (**KUVA 2**).

FINPROVE-MTB toimii yliopistollisten keskussairaaloiden MTB:tä yhdistävänä kansallisena kokouksena, ja sen kautta esimerkiksi uusin tieto yksilöllisestä syövänhoidosta ja FINPROVEen liittyvistä asioista kulkee paikalliselle tasolle. Kokoukseen voidaan myös ottaa yhteisesti pohdittavaksi ongelmallisia tapauksia, joissa ei ensisijaisesti suunnitella hoitoa FINPROVE-tutkimuksessa. Tavoitteena ei siten ole toimiminen vain FINPROVE-tutkimusta varten, vaan laaja-alaisesti kohdennettavan hoidon mahdollisuuksien arvioiminen.

Ydinasiat

- Syövän geeniprofiloinnin ja molekulaarisesti kohdennettavien lääkkeiden lisääntyessä tarvitaan moniammatillisia geeni-ohjatun syövänhoidon työryhmiä (MTB).
- MTB auttaa syövän geenimuutosten käyttökelpoisuuden tulkinnassa ja niiden perusteella annettavan syöpähoidon valinnassa.
- MTB:n avulla potilaita voidaan ohjata standardihoitoihin, klinisiin tutkimuksiin tai perinnöllisyyslääkärin selvittelyihin.
- FINPROVE on edenneen syövän yksilöllistä hoitoa selvittävä toisen vaiheen lääketutkimus.
- Syövän geeniprofilointia ja MTB-toimintaa tulee kehittää ja tukea kansallisesti potilaiden yhdenveroisuuden turvaamiseksi.

Kokemukset FINPROVE-tutkimuksesta auttavat kehittämään yksilöllistä syövänhoitoa

Geenimuutosten klinisen käyttökelpoisuuden arvioimisessa FINPROVE-MTB:ssä käytetään ESMO:n (European Society for Medical Oncology) julkaisemaa ESCAT (ESMO Scale of Clinical Actionability for Molecular Targets) -luokitusta, jossa löydökset jaetaan sen mukaan, (I) ovatko ne valmiita rutiinikäyttöön, (II) tutkimuksellisia, jolloin klinisissä tutkimuksissa saatu vasteita mutta hoidon hyödyn merkitys ei ole selvillä, (III) hypoteettisia, mutta on olemassa klinistä näyttöä toisen syöpätyypin tai samanlaisen kohdemolekyylin osalta, (IV) hypoteettisia, mutta niistä on prekliinistä näyttöä, (V) suositeltuja yhdistelmähoitona tai (X) puuttuuko näyttö niiden käyttökelpoisuudesta (11). Kahdessa yksilöllisen syövänhoidon tutkimuksessa (MOSCAT002 ja MATCH-R) MTB:ssä käsiteltyjen syöpäpotilaiden hoidon, joka on perustunut ESCAT-tasojen I ja II muutoksiin, on osoitettu korreloivan parempiin hoitotuloksiin kuin ESCAT-tasojen III ja IV muutosten perusteella kohdennettu hoito (12). Siksi FINPROVE-

tutkimuksen hoitosuosituksen tulee perustua ESCAT-tasoihin I–III.

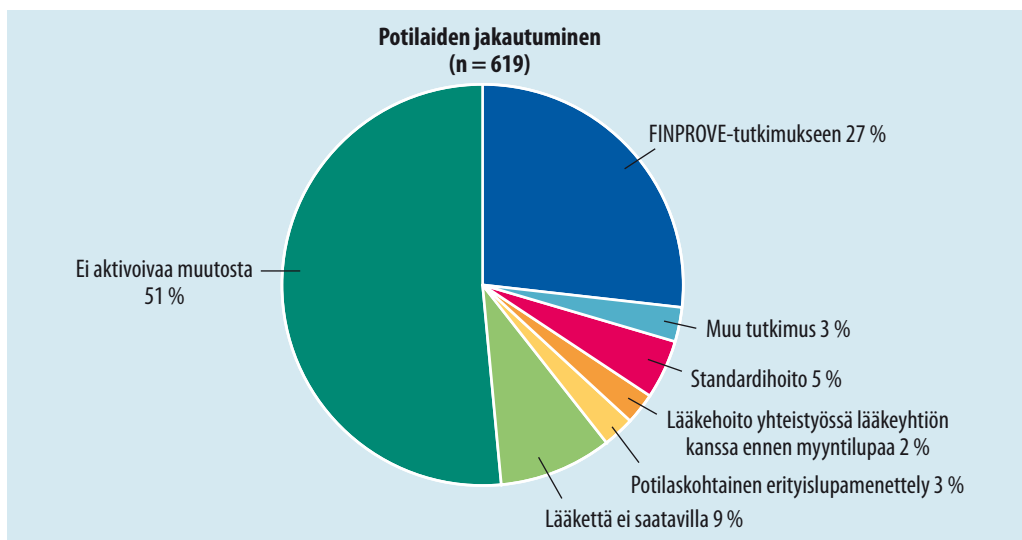
FINPROVEssa on nykyään 15 täsmälääkettä, jotka vaikuttavat eri molekulaarisen mekanismin kautta. Lääkkeiden käyttö perustuu lääkeyritysten kanssa tehtyihin sopimuksiin, joiden mukaan lääkeyritys kustantaa vähintään neljän kuukauden hoidon, minkä jälkeen hoitoa jatketaan julkisella rahoituksella. Tutkimuksen yksi tärkeä tavoite onkin selvittää jaetun riskinjakomallin toimivuutta lääkehoidon kustannusten osalta.

Reilun kahden vuoden aikana kansallisessa MTB:ssä on käsitelty yli 600 potilastapausta. Yleisimmät käsittelyyn tulleet syöpätyypit ovat olleet ruoansulatuskanavan syöpiä ja gynekologisia syöpiä, ja yleisimmät löytyneet mutaatiot ovat olleet *ERBB2*-, *CDKN2A/B*- ja *BRAF*-geeneissä. Käsitellyistä tapauksista 27 %:ssa on löytynyt ESCAT-tasojen I–III molekulaarinen muutos, jonka perusteella potilaan voisi hoitaa FINPROVEssa olevalla täsmälääkkeellä, 3 %:lla molekulaarinen muutos, jonka perusteella potilaan voisi hoitaa muussa klinisessä tutkimuksessa ja 5 %:lla muutos on ohjannut standardihoitoa (**KUVA 3**) (13). Nämä tulokset vastaavat pitkälti muista vastaavista kansallisista tutkimuksista saatuja kokemuksia.

Paikallinen MTB-toiminta

Kaikissa Suomen yliopistollisissa keskussairaaloissa on nykyään toimiva MTB, joka kokoontuu viikoittain (HUS, Tyks, OYS), kahden viikon välein (KYS) tai kuukauden välein (Tays). Tarvittaessa keskussairaalat lähettävät potilastapauksia käsiteltäväksi yliopistosairaaloiden MTB-kokouksiin. Työryhmien kokoonpanossa ja kokousten tiheydessä on sairaalakohtaisia eroja, joihin vaikuttavat todennäköisesti eniten erot geeniprofiloinnin yleisyydessä ja sairaaloiden koossa. Pienimmissä alue- ja keskussairaaloissa toiminnan pystyttämistä ei usein ole nähty tarpeellisenä tai mahdollisena sen viemien resurssien vuoksi, ja potilastapauksia käsitellään yliopistollisten sairaaloiden etäyhteyden kautta pidettävissä MTB-kokouksissa.

Ennen FINPROVE-tutkimusta MTB-toiminta oli Suomessa vielä vähäistä. Ensimmäis-



KUVA 3. Kansallisessa moniammatillisessa geeniohjatun syövänhoidon työryhmässä (MTB) käsiteltyjen tapaus-ten jakautuminen.

ten laajojen geenipaneelien tultua kliiniseen käyttöön 2010-luvun lopulla toimintaa alettiin pystyttää yksittäisissä sairaaloissa. Seuraava raportti paikallisista kokemuksista geeniohjatusta syövänhoidosta, geeniprofiloinnista ja MTB-toiminnasta perustuu alkuvuodesta 2024 kaikkien yliopistosairaaloiden FINPROVE-päätutkijoille lähetettyyn kyselyyn.

Usean sadan geenimuutoksen kattavia laajoja geenipaneeleita tehdään Suomessa vaihtelevasti eri yliopistosairaloissa, sillä kansallinen ohjeistus ja toimintamalli puuttuvat. Yleisin on kaupallinen FoundationOne CDx (Foundation Medicine), jonka avulla voidaan tutkia yli 300 geenin DNA-muutoksia joko kudoksesta tai nestebiopsiasta. Muita kaupallisia geenipaneeleita käytetään selvästi vähemmän. Lisäksi Fimlab Laboratoriot Oy on pystyttänyt Taysiin Illuminan TruSight Oncology 500 (TSO500)-rinnakkaissekvensointipaneelin, joka käsittää yli 500 geenin DNA- ja RNA-muutokset.

Laaja geenipaneeli tehdään hoitavan lääkärin päätöksestä, mahdollisesti erillisen kokouskäsitteilyn jälkeen ja joissain sairaaloissa vain harvinaisten syöpien yhteydessä, kun aikaisemman näytön perusteella lääkeshoidolla kohdennettavien mutaatioiden esiintyvyys on kohtuullisen suuri. Se voidaan tehdä myös lähtökohdaltaan tuntemattomien syöpien yhteydessä tai kun potilas täyttää FINPROVE-sisäänottokriteerit

ja hyvät standardihoidot alkavat olla käytetty. Lisäksi laaja geenipaneeli voidaan tehdä osana translationaalista syövän tuoreinäytekeräystä. Joidenkin syöpien, joista mahdollisia hoitopäätöksiin vaikuttavia geenimuutoksia tunnetaan useita, esimerkiksi ei-pienisoluisen keuhkosyövän, yhteydessä saatetaan jo syövän diagnosoivaiheessa tehdä laaja usean sadan geenin geenipaneeli. Nestebiopsiaa käytetään syöpähoidon suunnittelussa vielä vähän. Myös laajojen geenipaneelien kustantaminen eroaa sairaalakohtaisesti.

MTB:ssä käsiteltävät potilastapaukset vaihtelevat sairaalakohtaisesti kaikista, joille on tehty laaja geenipaneeli niihin, joiden geenitutkimusvastauksessa on ollut epäselviä löydöksiä klinikon arvion mukaan tai joilta on löytynyt muutos, johon kohdistettava lääke ei ole korvattava. MTB:ssä voidaan käsitellä myös potilastapauksia, joissa suunnitellaan geenitestää.

Julkisen rahoitusmallin ja yhdenmukaisten toimintatapojen puutetta pidetään geeniprofiloinnin haasteena. Testien käytännön toteutukseen sen sijaan ollaan enimmäkseen tyytyväisiä. MTB-toimintaa hankaloittavat ajan puute, patologian resurssien vähäisyys, toiminnan ollessa vähäistä henkilöiden sitouttaminen ja motiivointi sekä bioinformaation ja geneetikon puuttuminen. Kansallisessa MTB-toiminnassa pidetään erityisen tärkeänä testauksen tasa-ar-

voisen toteuttamisen kansallista varmistamista. Koulutus muun muassa rinnakkaisseksensoin-
tipaneeleiden tulosten tulkinnasta ja geenimuu-
tosten käyttökelpoisuuden arviosta hoidon
valinnassa (esimerkiksi ESCAT-luokitus) näh-
dään tarpeellisenä.

Yksilöllinen kohdennettu syövänhoito on Suomessa FINPROVEN myötä edistynyt ja yhtenäistynyt, mutta huomattavia eroja eri yliopistosairaaloissa on edelleen, erityisesti geeniprofiloinnin toteuttamisessa juuri rahoituksen puutteen vuoksi. Toisin kuin Suomessa, muissa Pohjoismaissa valtion suora rahoitus korvaa geeniprofiloinnin jokaiselle metastaattista tautia sairastavalle potilaalle. Tulevaisuudessa geeniprofilointiin sekä MTB-toimintaan tarvitaan kansallista ohjeistusta, rahoitusmallia ja koulutusta.

Lopuksi

Yksilöllisen kohdennetun syövänhoidon ja diagnostisten menetelmien kehittyessä tarvitaan uusia toimintatapoja, joiden avulla tervey-

denhuoltojärjestelmä pystyy sopeutumaan jatkuvaan muutokseen ja hyötymään siitä. MTB-toiminta on tärkeää yksilöllisen syövänhoidon edistymisessä, ja se on vakiinnuttanut asemansa yliopistollisissa keskussairaaloissa Suomessa. Moniammatillinen yhteistyö auttaa vaikeiden geenitulosten tulkitsemisessa, edistää geenipaneelien käyttöä syövän hoidon ohjaamisessa ja hyödyttää siten niin syöpää sairastavaa potilasta, hoitavaa lääkärinä kuin laajemmin koko yhteiskuntaakin.

Jotta MTB-toimintaa pystytään ylläpitämään ja kehittämään, tulee taata riittävät toimintaedellytykset ja ohjeistukset sen laadun ylläpitämiseksi ja seuraamiseksi. Potilaiden yhdenveroisen hoidon takaamiseksi tarvitaan kansallista yhteistyötä yksilöllisen syövänhoidon toteuttamiseksi sekä ohjeistusta ja resursseja geeniprofilointiin. FINPROVE kansallisenä yksilöllisen syövänhoidon tutkimuksena on luonut hyvän pohjan kansalliselle yksilöllisen syövänhoidon toimintamallille ja siten Suomelle mahdollisuuden pysyä mukana kansainvälisessä kehityksessä. ■

ERIKA ALANNE, LT, syöpätaudit, syöpätautien erikoislääkäri

Tyks, syöpäkliniikka, Läntinen Syöpäkeskus, FICAN West

SANNA IIVANAINEN, LT, kliinisen onkologian dosentti, syöpätaudit, kliininen opettaja, syöpätautien erikoislääkäri

OYS Syöpäkeskus, Oulun yliopistollinen sairaala, Oulun yliopisto

OKKO-SAKARI KÄÄRIÄINEN, LL, syöpätaudit, vs. erikoislääkäri

KYS Syöpäkeskus, Itäinen Syöpäkeskus, FICAN East

MINNA TANNER, LT, dosentti, syöpätaudit, osastonylilääkäri, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri

Tays, syövän hoidon vastuuyksikkö, Sisä-Suomen Syöpäkeskus, FICAN Mid

TANJA JUSLIN, BBA, tutkimuskoordinaattori

HUS Syöpäkeskus, Helsingin yliopistollinen sairaala, Helsinki

MIKA MUSTONEN, FT, dosentti, johtaja

Eteläinen Syöpäkeskus, FICAN South, HUS Syöpäkeskus, Helsingin yliopistollinen sairaala

KATRIINA JALKANEN, LT, dosentti, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri, ylilääkäri

HUS Syöpäkeskus, Helsingin yliopistollinen sairaala, Helsinki

VASTUUTOIMITTAJA

Riikka Nevala

SIDONNAISUUDET

Erika Alanne: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Bayer, Roche, Abbvie, MedEngine, Novartis), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Servier Nordics), luottamustoimet (Suomen lymfoomaryhmän hallituksen jäsen, TYKS:n lääketoimikunnan jäsen)

Sanna Iivanainen: Apuraha (Roche, AstraZeneca), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (BMS, Novartis, Roche, AstraZeneca, MSD, Eisai, Elekta, Siemens Healthineers), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (MSD, Roche, Janssen, AstraZeneca, Faron, Pfizer), luottamustoimet (Suomen melanoomaryhmä, hallitus), hankkeet (FICAN kehittämisyhmä), muut sidonnaisuudet (kliininen lääketutkimus: MSD, BMS, Faron, Roche, GSK, Orion; työsuhte: Mehiläinen Länsi-Pohja)

Okko-Sakari Kääriäinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, Astellas, Bayer, AstraZeneca, BMS, Ipsen, MSD, Merck, NextGen, Novartis, Pfizer, Roche, Lilly), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Johnson&Johnson, Merck, Lilly), luottamustoimet (Suomen uro-onkologinen ryhmä FIGUG)

Minna Tanner: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche Finland, Pfizer, Novartis, Lilly, AstraZeneca, Teva, MSD, SOBI, Amgen, Abcur, Pierre-Fabre), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche Finland, Pfizer, MSD, Teva, AstraZeneca), luottamustoimet (Suomen rintasyöpäryhmä ry:n puheenjohtaja, BIG (Breast International Group) voting member, Pirkanmaan Syöpäyhdistyksen hallituksen jäsen), hankkeet (kansallinen päätutkija lääketutkimuksessa: Roche, Novartis, Abbvie, Orion, Boehringer Ingelheim)

Tanja Juslin: Hankkeet (Profilointi standardihoidon osaksi; FINPROVE ja kansallinen MTB-hanke)

Mika Mustonen: Luottamustoimet (FICAN syöpäseulontojen ohjausryhmä), hankkeet (Syöpästrategian työryhmät)

Katriina Jalkanen: Apuraha (AstraZeneca, Bayer, BMS, Lilly, Novartis, MSD, Roche), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (BMS, Ipsen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer; Novartis, Roche), luottamustoimet (Suomen uro-onkologinen ryhmä, FIGUG)

KIRJALLISUUTTA

1. Tsimberidou AM, Kahle M, Vo HH, ym. Molecular tumour boards – current and future considerations for precision oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2023;20:843–63.
2. Alanne E, Orte K, Haanpää M, ym. Geeniohjatus syövän hoidon työryhmä hoitopäätösten apuna. *Duodecim* 2021;137:1437–40.
3. Jalkanen KJ, Alanne E, Iivanainen S, ym. A national precision cancer medicine implementation initiative for Finland. *Acta Oncol* 2024;63:395–7.
4. van der Velden DL, van Herpen CML, van Laarhoven HWM, ym. Molecular tumor boards: current practice and future needs. *Ann Oncol* 2017;28:3070–5.
5. Larson KL, Huang B, Weiss HL, ym. Clinical outcomes of molecular tumor boards: a systematic review. *JCO Precis Oncol* 2021;5:PO.20.00495.
6. Kato S, Kim KH, Lim HJ, ym. Real-world data from a molecular tumor board demonstrates improved outcomes with a precision N-of-One strategy. *Nat Commun* 2020;11:4965.
7. Rolfo C, Manca P, Salgado R, ym. Multidisciplinary molecular tumour board: a tool to improve clinical practice and selection accrual for clinical trials in patients with cancer. *ESMO Open* 2018;3:e000398.
8. Kankuri-Tammilehto, Minna P, Maria H. Perinnöllisyyslääkärin osuus syövän geenidiagnostiikassa – kokemukset Tyksistä ja muualta. *Duodecim* 2021;137:1449–56.
9. Pagès A, Foulon S, Zou Z, ym. The cost of molecular-guided therapy in oncology: a prospective cost study alongside the MOSCATO trial. *Genet Med* 2017;19:683–90.
10. van der Velden DL, Hoes LR, van der Wijngaart H, ym. The Drug Rediscovery protocol facilitates the expanded use of existing anticancer drugs. *Nature* 2019;574:127–31.
11. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, ym. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol* 2018;29:1895–902.
12. Martin-Romano P, Mezquita L, Hollebecque A, ym. Implementing the European Society for Medical Oncology Scale for clinical actionability of molecular targets in a comprehensive profiling program: impact on precision medicine oncology. *JCO Precis Oncol* 2022;6:e2100484.
13. Jalkanen K, Alanne E, Iivanainen S, ym. 81P FINPROVE: The Finnish national study to facilitate patient access to targeted anti-cancer drugs – preliminary data after two years of enrollment. *Ann Oncol* 2024;35:S246.
14. Tsimberidou AM, Hong DS, Fu S, ym. Precision medicine: preliminary results from the Initiative for Molecular Profiling and Advanced Cancer Therapy 2 (IMPACT2) study. *NPJ Precis Oncol* 2021;5:21.
15. O'Dwyer PJ, Gray RJ, Flaherty KT, ym. The NCI-MATCH trial: lessons for precision oncology. *Nat Med* 2023;29:1349–57.
16. Taskén K, Russnes HEG, Aas E, ym. A national precision cancer medicine implementation initiative for Norway. *Nat Med* 2022;28:885–7.
17. Helland Å, Russnes HG, Fagereng GL, ym. Improving public cancer care by implementing precision medicine in Norway: IMPRESS-Norway. *J Transl Med* 2022;20:225.
18. Kringelbach T, Højgaard M, Rohrberg K, ym. ProTarget: a Danish nationwide clinical trial on targeted cancer treatment based on genomic profiling – a national, phase 2, prospective, multi-drug, non-randomized, open-label basket trial. *BMC Cancer* 2023;23:182.