

<https://helda.helsinki.fi>

Kiinteiden kasvainten syöpälääkeherkkyyden ennustaminen

Kononen, Juha

2021

Kononen , J , Rantala , J & Hemminki , A 2021 , ' Kiinteiden kasvainten syöpälääkeherkkyyden ennustaminen ' , Duodecim , Vuosikerta. 137 , Nro 21 , Sivut 2243-2250 . < <https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo16462.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/351181>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Juha Kononen, Juha Rantala ja Akseli Hemminki

Kiinteiden kasvainten syöpälääkeherkkyyden ennustaminen

Oikea hoito oikealle potilaalle oikeaan aikaan on yksilöllisen lääkehoidon tavoite. Saman elimen syöpäkasvaimet ovat molekyyllitasolla toisistaan poikkeavia, ja viime kädessä jokainen kasvain on yksilö. Viime vuosina kasvainten molekulaarisia eroja on huomioitu yhä enemmän, mutta pääosa hoitosuosituksista pohjautuu edelleen tutkimuksiin, joissa kasvainten molekulaarista rakennetta ei ole huomioitu tai on huomioitu yksittäinen muutos. Kasvainten lääkeherkkyyden arviointiin on viime vuosina kehitetty työkaluja, joista monet ovat jo sovellettavissa käytäntöön. On myös julkaistu tutkimuksia, joissa potilaille on pystytty valitsemaan tehoava hoito kasvaimen mutaatioprofiilin perusteella. Nykyisin pieni vähemmistö kasvaimista profiloidaan. Kuitenkin esimerkiksi rinta, suolisto- ja keuhkosyöpien sekä melanoomien hoidon valinta osin mutaatioiden perusteella on jo arkipäivää.

Yksilöllinen lääkehoito on tärkeä tavoite useimpien tautien yhteydessä – käytämme tässä katsauksessamme esimerkkinä syövän hoitoa. Lääkehoitosuosituksia ohjaa lääketutkimuksista saatu näyttö tehosta ja turvallisuudesta, mutta suositusten soveltamisessa yksittäisiin syöpäpotilaisiin on kuitenkin usein ongelma. Tämä johtuu kasvainten yksilöllisyydestä molekyyllitasolla. Saman kohde-elimen, saman histologisen diagnoosin ja solumorfologian syöpä voi ilmentää erilaisia kasvutekijäreseptoreita ja käyttäytyä eri tavoin eri potilailla.

Samalla potilaalla voi myös olla useita eri tavoin käyttäytyviä etäpesäkkeitä, joiden kohdelinten mikroympäristö vaikuttaa siihen, millaisen geeniprofiilin sisältäviksi etäpesäkkeet kasvavat ja lähetettävätkö ne edelleen uusia etäpesäkkeitä (1–3). Saman kasvaimen etäpesäke keskushermostossa voi olla oleellisesti erilainen kuin etäpesäke keuhkoissa tai maksassa, mikä lisää hoidon vaativuutta. Kuitenkin eri etäpesäkkeissä on usein yhteisiäkin mutaatioita, mikä mahdollistaa täsmälääkityksen.

Mitä pidemmälle syöpä on edennyt ja mitä suurempi tautitaakka on, sitä suurempi on erilaisten solukloonien määrä. Kun syöpää on analysoitu tarkasti solutasolla, uuden sukupol-

ven sekvensointitekniikoita hyödyntäneet tutkimukset ovat paljastaneet, että kahta molekyyliprofiililtaan täysin identtistä syöpäsolua ei ole (4). Heterogeenisuuden määräkin vaihtelee. On siis syöpiä, joiden mutaationopeus on suuri. Osan kasvaimista mutaationopeus taas on hitaampi ja suurempi osa syöpäsoluista kuuluu samaan klooniiin (5).

Syöpähoidot aiheuttavat kasvaimiin evoluutiopaineen. Hoidolle herkät syöpäsolut kuolevat, mutta solut, joiden geeniprofiili mahdollistaa selviämisen hoito-olosuhteissa, selviävät ja muodostavat vähitellen uuden, käytetyille hoidolle resistentin solupopulaation. Kasvainten evoluutio hoidon aiheuttaman paineen alla on osoitettu esimerkiksi keuhkosyövän Tracer-X-tutkimuksessa (6).

Syövän molekyyli diagnostiikkaa kannattaa ajatella jatkumona eikä kertaluonteisena toimenpiteenä. Helposti toistettava nestebiopsia olisi hyödyllinen selvitettäessä tautitaakkaa, hoitovastetta ja metastaattisen taudin molekyyliprofiilia (7–9). Suurin osa nykyisin käytössä olevista yksilöllisistä lääkeherkkyystestausmenetelmistä edellyttää kudoksenäytettä. Toistuva kudoksenäytteen ottaminen on useimpien potilaiden osalta vaativaa, joten nestebiopsian ke-

Ydinasiat

- ▶ Jokainen kasvain on yksilö molekyyli-tasolla.
- ▶ Kasvainten mutaatioprofiilin määrittä-miseen on saatavissa testejä.
- ▶ Suurin osa nykyisistä lääkeherkkystes-teistä perustuu kasvainten analyysiin eli siihen tarvitaan kasvainkudosta.
- ▶ Nestebiopsia eli kasvaimen mutaatioi-den määrittäminen verestä yleistyy.

hittyminen luotettavaksi rutiinimenetelmäksi olisi toivottavaa.

Nestebiopsiassakin on omat haasteensa. Kiertävän kasvain-DNA:n (ctDNA) määrä veressä vaihtelee ja voi esimerkiksi liitännäis-hoidon yhteydessä olla vähäinen. Saattaa myös kestää aikansa ennen kuin uudet teknologiat muuttavat vakiintuneita hoito- ja diagnosointi-käytäntöjä.

Jos syöpäkasvaimia luokitellaan lähtösolu-kon (”elimen”) perusteella, syöpätyyppejä on lähes 300. Lisäksi kussakin näistä on omat ala-lajinsa. Vaikka harvinaisempiinkin syöpiin ke-hitetään jonkin verran lääkkeitä, eniten kliinisiä tutkimuksia tehdään edelleen yleisimmistä syö-pätyypeistä, sillä niiden osalta kaupallinen po-tentiaali on suurin. Syöpää hoitava lääkäri koh-taakin usein potilaita, joiden kasvain tai sen etä-pesäkkeet kuuluvat sellaiseen alaryhmään, josta ei ole tehty kattavia lääketutkimuksia. Hoitavan lääkärin on tällöin vaikeaa tehdä näyttöön pe-rustuvia hoitopäätöksiä. Hoitopäätöksen tueksi on kehitetty erilaisia kasvainten molekyyliprofi-lointiin perustuvia luokittelumenetelmiä, joilla on pyritty ennustamaan lääkeherkkyttä.

Transkriptioprofilointi

Immunohistokemialliset proteiinien ilmenty-mistä osoittavat vasta-aineperusteiset värjä-ykset ovat kuuluneet jo vuosikymmeniä kas-vainten molekyyliprofilointiin. Näin pystytään osoittamaan kasvutekijäreseptoreita tai muita kasvainten luokittelussa keskeisiä solujen ra-kennemolekyylejä. Immunohistokemialliset

tutkimukset ovat halpoja, kohtalaisen helppoja ja laajalti saatavilla.

Monet immunohistokemiallisesti määritetyt biomarkerit ovat kuitenkin luonteeltaan prog-nostisia, taudin ennustetta määrittäviä, eivätkä prediktiivisiä, lääkehoitovastetta ennustavia. Viime vuosina on kehitetty esimerkiksi mas-saspektrometriaan ja immunofluoresenssiin perustuvia tekniikoita, joilla näitä ongelmia on pyritty ohittamaan (10,11). Toistaiseksi nämä menetelmät ovat tutkimuskäytössä.

Geenien ilmentyminen on luonteeltaan dy-naamista ja muuttuvaa. Tämä rajoittaa osaltaan immunohistokemian ja transkriptomianalyysin käytettävyyttä prediktiivisenä biomarkerina. Aiemmin otetusta näytteestä tehty määrittä-mis ei välttämättä enää vastaa kasvaimen nykytilan-netta. Tämä lienee yksi selitys sille, miksi esi-merkiksi ohjelmoituneen solukuoleman ligan-din 1 (PD-L1) ilmentyminen immuno-onkolo-gisten hoitojen biomarkerina on luonteeltaan rikastava (vasteiden todennäköisyyttä lisäävä) eikä absoluuttinen prediktiivinen biomarkke-ri – osa potilaista hyötyy hoidosta PD-1:n tai PD-L1:n estäjällä, vaikka kasvain olisi PD-L1-negatiivinen, ja päinvastoin (12).

Geenien ilmentymiseen joko RNA- tai proteiinitasolla pohjautuvia analyysejä käytetään erityisesti silloin, kun metastoittava kasvain on lähtökohdaltaan tuntematon (cancer of unknown primary, CUP) (13). Kattava immu-nohistokemiallinen merkkiainepaneeli tai näyt-teestä tehty ilmentymisprofiili voi paljastaa syö-vän todennäköisimmän solualkuperän ja siten ohjata hoidon valintaa. On myös mahdollista arvioida suoraan kasvaimen lääkeherkkyttä kasvainagnostisesti, jolloin lähtöelimeillä ei ole välttämättä merkitystä, sillä oleellista on löytää tehoava hoito eikä selvittää lähtöelintä. Esimer-kiksi CUP-kasvainten osalta tämä on relevantti lähestymistapa.

Rintasyövän ja eturauhassyövän hoitopää-tösten tueksi voidaan käyttää geenien ilmenty-miseen pohjautuvaa Oncotype Dx -luokittelua. Sen tavoitteena on tunnistaa tapaukset, joissa totunnaisempi riskiluokittelu johtaisi tarpeetto-miin hoitoihin tai toimenpiteisiin. Näin voitai-siin välttää liitännäissolusalpaajahoito osassa rintasyövistä (14). Pienen Oncotype Dx -piste-

TAULUKKO 1. Euroopassa myyntiluvalliset lääkkeet, joiden käyttöön tarvitaan geenitestejä. Taulukon lääkeaineilla on käyttöaihe, mutta kaikilla ei ole Suomessa korvattavuutta.

| Geenimuutos | Käyttöaihe | Lääkeaine |
|---------------------|---|--|
| HER2-geenimonistuma | Rintasyöpä | Trastusumabi, pertusumabi, trastusumabi- emtansiini, lapatinibi, neratinibi |
| | Mahasyöpä | Trastusumabi |
| NTRK-fuusiogeeni | Kaikki kasvaintyytit | Larotrekiniibi, entrekiniibi |
| NRAS, KRAS-mutaatio | Suolistosyövät | Vältettävä EGFR-vasta-aineita |
| BRAF V600 | Melanooma, keuhkosyöpä | Vemurafenibi + kobimetiniibi Dabrafenibi + trametiniibi Enkorafenibi + binimetiniibi |
| ALK-fuusiogeeni | Ei-pienisoluihin keuhkosyöpä | Kritsotiniibi, alektiiniibi, lorlatiniibi, brigatiniibi |
| EGFR-mutaatiot | Ei-pienisoluihin keuhkosyöpä | Gefitiniibi, erlotiniibi, afatiniibi, osimertiniibi |
| ROS1 | Ei-pienisoluihin keuhkosyöpä | Kritsotiniibi, entrekiniibi |
| KIT ja PDGFR | Ruuansulatuskanavan stroomakasvain (GIST) | Imatiniibi, sunitiniibi, regorafenibi, avapritiniibi |
| PIK3CA | Rintasyöpä | Alpelisibi |
| BRCA1/BRCA2 | Rintasyöpä, munasarjasyöpä, haimasyöpä | Olaparibi |
| | Rintasyöpä | Talatsoparibi |

määrän yhteydessä eturauhassyövän aktiivinen seuranta voi olla hyvä vaihtoehto kajoavalle hoidolle (15).

Laajamittainen RNA:n ilmentymisen profiointi formaliini-kiinnitetyistä kudoksista oli aiemmin vaativaa, mutta viime vuosina RNA:n eristysmenetelmät ovat parantuneet. Analyysialustoja on sovellettu tuhansien kasvainnäytteiden analysointiin ja syöpälääkeherkkyyteen viittaavia geenisormenjälkiä on kuvattu (16). Takautuvien tutkimuksien perusteella luotuja syövän aggressiivisuutta ja lääkeherkkyyttä ennustavia algoritmejakin on kehitetty (17). Osaa näistä testataan käynnissä olevissa etenevissä lääketutkimuksissa (NCT03878849, NCT03643107). On mahdollista, että transkriptomiprofiointia pystytään tulevaisuudessa hyödyntämään kliinisessä potilastyössä.

Geenimuutosten perusteella kohdennetut hoidot

Syövän ajurigeenimuutosten tutkiminen rinnakkaissekvensointi (NGS) -menetelmillä mahdollistaa geeniohjattujen hoitojen käytön. NGS-menetelmien tehon parantumisen ja kustannuksien pienentymisen myötä niiden käyttö geeniprofiointiin on lisääntynyt. Samalla sekvensointituloksien tulkinta on monimutkais-

tunut ja usein löytyy merkitykseltään huonosti tunnettuja geenivariantteja.

NGS-tuloksien raportointiin suositellaan näytönasteluokittelua, joka helpottaa tulosten tulkintaa kliinisessä käytössä (18). Moniammatilliset kasvainkokoukset NGS-tulosten tulkinna ovat hyödyllisiä, sillä laajan NGS-paneelin tai koko kasvaingenomin sekvensointitulosten tulkinta vaatii runsaasti asiantuntemusta (19). Syöpätauteja hoitavien kliinikoiden, radiologien ja patologioiden lisäksi tulkinna tarvitaan genomiikan, bioinformatiikan ja molekyylibiologian asiantuntijoita.

Genomimuutokset ovat stabiilimpia tapah-tumia kuin geenien ilmentymisen muutokset, ja testituloksien tulkinta on periaatteessa yksinkertaisempaa kuin herkästi muuttuvan transkriptomin analyysi. Geenisekvensoinnin hyödyntäminen lääkevasteiden biomarkerina on siten suoraviivaisempaa. Usealla syöpälääkkeellä onkin prediktivinen biomarkeri ja geenimuutoksiin sidottu käyttöaihe (TAULUKKO 1).

Geeniohjattujen hoitojen on pitkään ennustettu perusteellisesti muuttavan kiinteiden syöpäkasvainten hoitoa ja ennustetta. Kehitys on kuitenkin ollut hidasta. Takautuvan analyysin perusteella on arvioitu, että vuonna 2006 vain 0,7 % potilaista Yhdysvalloissa hyötyi käyttöaiheen mukaisesta geeniohjattusta hoidosta (20).

TAULUKKO 2. Esimerkkejä kehitteillä olevista lääkkeistä ja niiden käyttöaiheista, joihin liittyy geenimuutos tai geneettinen biomarkkeri. Sotorasibia lukuun ottamatta näillä lääkeaineilla on jo Yhdysvaltain lääkeviranomaisen (FDA) myöntämä käyttöluupa. Euroopassa lääkeaineilla ei ole vielä taulukossa mainittuun käyttöaiheeseen myyntilupaa syyskuussa 2020.

| Geenimuutos tai biomarkkeri | Käyttöaihe | Lääkeaine |
|--|-------------------------------|----------------------------|
| MSI-high Hypermutabiliteetti | Kiinteät kasvaimet | Pembrolisumabi, nivolumabi |
| <i>KRAS G12C</i> | Keuhkosityöpä, suolistosyövät | Sotorasibi (AMG 510) |
| <i>IDH1</i> | Sappitiesyöpä | Ivosidenibi |
| <i>FGFR2</i> -fuusiogeeni | Sappitiesyöpä | Pemigatinibi |
| <i>FGFR2</i> -fuusiogeeni tai <i>FGFR3</i> -mutaatio | Uroteelikarsinooma | Erdafitinibi |
| DNA-korjausentsyymivaurio | Eturauhassyöpä | PARP:n estäjät |

MSI = mikrosatelliitti-instabiliteetti

Saman tutkimuksen mukaan vuonna 2018 jo suurempi osa, 4,9 % potilaista, hyötyi siitä.

Kahden viime vuoden aikana on kehitetty useita uusia geeniohjattuja hoitoja, joten nykyisin luku on jo suurempi, mutta silti geenimuutokset ohjaavat vain pienen osan syöpäpotilaista hoitoa. Etäpesäkkeisten syöpien, joihin on olemassa geeniohjattu hoito, ennuste on kuitenkin parantunut merkittävästi. Nykyisin esimerkiksi yli puolet anaplastinen lymfoomakinaasi (ALK) -fuusiogeenipositiivista etäpesäkkeistä keuhkosityöpää sairastavista potilaista on hengissä viiden vuoden kuluttua taudin toteamisesta, kun ennen geeniohjattuja hoitoja vain noin 2 % potilaista selvisi viisi vuotta (21).

Useissa yksilöllistettyyn hoitoon pyrkivissä lääketutkimuksissa on ollut ongelmia saavuttaa vakiintuneita hoitoja merkittävästi parempia tuloksia. Esimerkiksi yli 2 500 potilaan Tumor Profiler -monikeskustutkimuksessa vain 6 % potilaista sai geeniohjattua hoitoa ja heistäkin vain 13 % objektiivisen hoitovasteen (22). Vastaavasti Iso-Britanniassa kansallisesti toteutetussa 5 467 keuhkosityöpäpotilaan MATRIX-lääketutkimuksessa 5,5 % potilaista sai geeniohjattua hoitoa ja 0,7 % objektiivisen hoitovasteen (23).

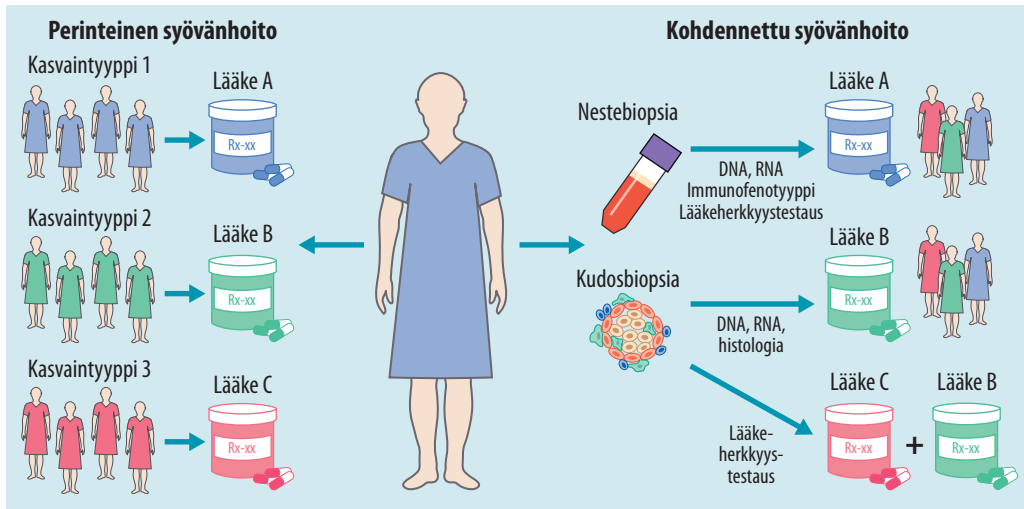
Laihat tulokset saattavat johtua vaikeuksista vaikuttaa kohdegeeniin tehokkaasti mutta siedettävien haittavaikutuksien. Muitakin syitä voi olla, esimerkiksi erilaiset resistenssimekanismit, kasvainten heterogeenisuus, syöpäsolujen evoluutio hoidon aiheuttaman paineen alla ja piilevät ajurimutaatiot.

Laajojen genomikartoitusten ansiosta syövässä muuntuneet geenit tunnetaan jo hyvin.

Tuore analyysi 2 658 syöpägenomista 38:ssa eri kasvaintyyppissä osoitti, että 95 %:ssa syövästä on löydettävissä 1–5 ajurigeenimuutosta (24). Pieni osa näistä soveltuu hyvin hoidettavaksi kohdennetusti pienimolekyylisillä lääkeaineilla tai vasta-aineilla, mutta suurimpaan osaan ei vielä ole onnistuttu kehittämään toimivaa lääkehoitostrategiaa.

AACR-GENIE-projektissa lähes 20 000 potilaan geeniohjattujen hoitojen kohdegeenien mutaatiot olivat yleisimpiä rintasyövässä (38 % potilaista, *AKT1*, *ERBB2*, ja *PIK3CA*) ja vähäisimpiä eturauhas- ja haimasyövässä (alle 10 % potilaista) (25). Lupaavaa edistystä on kuitenkin tapahtunut (TAULUKKO 2). Esimerkiksi aiemmin mahdottomana lääkekehityksen kohteena pidetty *KRAS* on nyt muuttumassa otolliseksi ainakin osittain geeniohjatuille hoidoille – laajat kliiniset lääketutkimukset *KRAS G12C*-mutaatioon kohdennetuista lääkkeistä ovat käynnissä (26).

Useissa kohdennetuilla hoidoilla tehdyissä lääketutkimuksissa on huomioitu vain yksi ajurigeenimutaatio, vaikka syövässä olisikin useampia geenimuutoksen kautta aktivoituneita kasvutekijäreittejä. Konseptuaalisesti on selvää, että tehokkaampaa olisi vaikuttaa yhtäaikaan useaan molekyyliskaskaadiin, jolloin syöpäsoluilla olisi vähemmän mahdollisia pakoreittejä hoidon aikana. On kuitenkin epäilty, että nykyisten lääkkeiden yhdistelmähoitojen toksisuus olisi liian suuri. I-PREDICT-tutkimuksesta saadut tulokset ovat kiinnostavia, sillä se osoitti useamman lääkkeen yhdistelmähoidon olevan mahdollista. Taudin hallinta, etenemättömyysaika ja elossaoloaika vaikuttivat lupaavilta, kun



KUVA. Kohdennettu syövänhoito muuttaa kiinteiden syöpien hoitokäytäntöjä. Eri kasvain- ja syöpätyyppien tavanomaiset hoitolinjaukset perustuvat laajoihin väestötason seurantatutkimuksiin, joiden pohjalta tietyn lääkkeen tai hoitostrategian hyödyllisyys on osoitettu tilastollisesti merkitseväksi. Uusien diagnostisten testimethodien avulla eri lääkkeiden tai hoitomuotojen tehoa voidaan ennustaa ja seurata suoraan yksilö- ja solutasolla. Näin mahdollistetaan yksittäisen potilaan syöpään parhaiten kohdennettava hoitostrategia tai lääkevalinta.

potilaat saivat täsmälääkkeiden yhdistelmää yhden lääkkeen sijasta (27).

Yksi ongelma kohdennettujen hoitojen kehityksessä on ollut saada riittävän laajat potilasmäärät kattavan geenianalyysin piiriin ja luoda joustava, lisääntyvän tiedon mukaan muuntuva lääketutkimusalue. Hollantilaisen luoma DRUP-tutkimus (Drug Rediscovery Program) on esimerkki uudelta genomiakauden lääketutkimuksesta. Aluksi syöpäkudoksenäytteen koko genomi sekvensoidaan, minkä jälkeen moniammatillinen asiantuntijaryhmä (molecular tumor board) voi suositella potilasta geeniprofiilin perusteella määriteltyyn tutkimuskohorttiin.

Tutkimuskohortti avataan ensin pienelle potilasmäärälle, ja mikäli vasteita ei näy, kohortti suljetaan nopeasti. Jos ennalta määriteltyjen kriteerien perusteella saadaan hoitovastetta, seuraavassa vaiheessa kohortin potilasmäärää lisätään. Alustavien tulosten perusteella noin 30 % potilaista hyötyi näin valituista hoidoista, mikä on merkittävä parannus aiempaan (28). Samaa periaatetta noudattavia tutkimuksia suunnitellaan Pohjoismaissa.

Lääkeherkkyytestauksen perusajatus on tunnistaa yksilöllisesti kunkin kasvaimen lääkähoidon kohdemolekyylit eli ”lääkittävät mutaa-

tiot” (KUVA). Vaikka joissakin syövyissä tiettyjen mutaatioiden frekvenssi voi olla suurentunut (esimerkiksi *BRAF*-mutaatio melanoomassa), melkein mikä tahansa mutaatio voi esiintyä melkein missä tahansa syövyssä. Mutaatiospesifiset täsmälääkkeet tehoavatkin yleisesti, mutta eivät aina, riippumatta syövän lähtökudoksesta. Tämä muodostaa kuitenkin usein hoidollisen dilemman. Suomen lääkekorvauskäytännöt ovat poikkeuksetta edellyttäneet tietyn elimen syöpää.

Ensimmäinen uuden sukupolven korvauspäätös saatiin lokakuussa 2020, kun larotrekiniibi sai korvattavuuden kiinteiden kasvainten, joissa on *NTRK*-fuusiogeneeni, hoitoon. Tulevaisuudessa tehdään toivottavasti lisää korvauspäätöksiä, joissa huomioidaan ensisijaisesti lääkkeen kohde ja mekanismi lähtöelimen sijasta. Tämä edellyttäisi lääketeollisuudelta tutkimusasetelmia (”koritutkimukset”, basket studies) joissa voidaan osoittaa, että lääke voi tehoa riippumatta lähtöelimestä.

Lääkeherkkyytestauksella on vahvat tieteelliset perusteet. Mutaation perusteella valittu täsmälääkitys on monessa mielessä rationaalisempi lähestymistapa kuin tavanomainen elinperusteinen lääkitys. Esimerkiksi solunsalpaajien kehityksessä biologialla ei ollut juurikaan

TAULUKKO 3. Aakkosjärjestyksellinen listaus yleisimmistä Euroopassa ja Suomessa kliniseen käyttöön saatavista molekyylipatologian testeistä, jotka soveltuvat lääkeherkkyyden ennustamiseen. Testit sisältävät klinisen päätöksenteon tueksi erillisen raportin tai lausunnon tuloksista.

| Testi | Tutkittujen geenien lukumäärä | Tutkitut fuusio-geenit | Genomiton analyysit | Tekniikka | Lisäanalyysit | Näyte | Erityisen soveltuva käyttöaihe |
|---------------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------------------------|-----------------------|--|---|---|
| Caris MI Profile | Koko eksomi | Koko transkriptomi | MSI, TMB, LOH, MI FOLFOXai, MI GPSai | DNA/RNA, proteiini | Kasvainkohtaisesti määritellyjä IHK-testejä Sekvensointidata saatavissa | FFPE < 1 v ¹ | Kattava molekyylipatologinen analyysi runsaasta, hyvälaatuisista näytteistä |
| CeGaT Somatic Tumor Panel | 766 | 31 | MSI, TMB | DNA | Pathway-analyysit Sekvensointidata saatavissa | FFPE, tuorenäyte, veri, DNA | Yleiskäyttöinen geenipaneeli, sopiva tutkimusprojekteihin |
| Foundation Heme | 406 | 265 | MSI, TMB | DNA/RNA | – | FFPE, tuorenäyte, luuydin-aspiraatti, veri, DNA | Fuusiogeenien tutkiminen |
| Foundation-LiquidCDx | 324 | 36 | MSI, bTMB | DNA | – | Veri | Taudin muuntuminen hoidon aikana |
| FoundationOneCDx | 324 | 36 | MSI, TMB, HRD | DNA | PD-L1-IHK | FFPE | Kattava sekvensointi myös pienistä arkistönäytteistä |
| Guardant360 CDx | 55 | 4 | – | DNA | – | Veri | Taudin muuntuminen hoidon aikana |
| Hartwig WGS | Koko genomi | Koko genomi | MSI, LOH, HRD, TMB | DNA | Sekvensointidata saatavissa | Tuore kudonäyte + verinäyte | Fuusiogeenit, ituradan mutaatiot, tieteellinen tutkimus |
| HUSlab Ts-CA1Mut | 11 | – | – | DNA | – | FFPE | Välttämättömimmät geenitutkimukset metastasoituneiden suolistosyöpien, melanooman ja ei-pienisoluisen keuhkosyövän molekyyliagnostiikassa |
| KSKS laaja NGS | 275 | – | – | DNA | – | FFPE | Laajennettu syöpägeenipaneeli |
| Oncodeep | 313 | 5 | MSI, TMB, LOH | DNA/RNA, proteiini | Kasvainkohtaisesti määritellyjä IHK-testejä | FFPE | Patologian palvelut ja sekvensointi yhdessä |
| TYKSlab RNAMut | 1 385 ² | 1 385 | – | RNA/Illumina Trusight | – | Tuorenäyte, FFPE | Fuusiogeenien tutkiminen |

¹Vanhemmistakin kudonäytteistä testi onnistuu DNA-sekvensoinnin osalta, mutta RNA-analyysin laatu on heikompi.

²Vain osa mutaatioista ilmenee RNA-tasolla.

bTMB = blood tumor mutation burden, verinäytteestä määritetty kasvaimen mutaatiokuorma; FFPE = formalin fixed paraffin embedded, formaliinifikoitu parafiiniin valettu, HRD = homologous recombination defect, genomidataan perustuva luokittelija, joka viittaa poikkeavuuteen DNA:n korjausmekanismeissa ja ennustaa vastetta PARP:n estäjiin munasarjasyövän hoidossa; IHK = immunohistokemia; LOH = loss of heterozygosity, tapahtuma, jossa geeni ja sitä ympäröivät alueet häviävät kromosomirakenteista; MI FOLFOXai = genomimuutoksiin perustuva luokittelija, joka kehitetty ennustamaan FOLFOX-solunsalpaajayhdistelmän vastetta metastaattisten suolistosyöpien ensilinjan hoidossa; MI GPSai = genomimuutoksiin perustuva luokittelija CUP-kasvainten todennäköisen alkuperän selvitykseen, CUP=cancer of unknown primary, MSI = mikrosatelliitti-instabiilius, PD-L1 = ohjelmoituneen solukuoleman ligandi 1, TMB = tumor mutation burden, kasvaimen mutaatiokuorma, WGS = whole genome sequencing, koko genomien sekvensointi

osuutta, vaan tehoa ja turvallisuutta on tutkittu totunnaisin farmakologisin menetelmin, altistamalla aluksi solulinjoja ja sitten koe-eläimiä erilaisille aineille. Jos syöpäsolut kuolivat herkemmin kuin normaalisolut, saatettiin siirtyä ensimmäisen vaiheen ihmistutkimuksiin. Tyyppillisesti syöpätyypin valinta perustui sattumanvaraisiin havaintoihin alkuvaiheen kokeissa tai puhtaaseen kokeiluun ilman tieteellisiä perusteluita.

Tavanomaisen syöpälääkekehityksen vahvuutena voidaan pitää isoja potilasjoukkoja. Elinkohtainen luokittelu on sallinut parhaimmillaan tuhansien potilaiden lääketutkimukset, mikä on mahdollistanut suuren tilastotieteellisen voiman. Mitä yksilöllisemmin hoitoja valitaan, sitä pienemmäksi muuttuvat potilasjoukot, ja viime kädessä jokainen kasvain on yksilö. Siksi lääkeherkkyytsteillä ei ole tukeaan samanlaista näyttöä kuin olemme tottuneet odottamaan lääkeshoidoilta. Testejä ei voida suojatakaan samalla lailla kuin lääkemolekyylijä, mikä on vaikeuttanut satunnaistettujen tutkimusten rahoittamista.

Potilaskohtaiset syöpämallit

Kattavallakin geenianalytiikalla on puutteensa. Geenit ohjaavat solujen toimintaa, mutta suuri osa solujen toiminnasta ja sen säätelystä tapahtuu proteiinitasolla. Olisi houkuttelevaa luoda potilaskohtaisesti elävä malli syöpäsoluista lääkevasteiden testaamiseen. Tällöin syövän käyttäytymistä voitaisiin monin genomiikan, proteomiikan ja metaboliikan tutkimusmenetelmin selvittää sekä etsiä lääkkeellisesti kohdennettavia heikkouksia (29).

Toiminnallisia syöpämalleja, kuten soluviljelmii, kolmiulotteisia soluviljelmii, organoidimalleja ja immuunipuutteisissa hiirissä kasvatettuja potilasperäisiä ksenograftieläinmalleja (PDX-eläinmalleja), hyödynnetäänkin prekliinisessä tutkimustyössä. Aiemmin näiden mallien luomisessa on mennyt niin kauan, että ne eivät ole olleet sovellettavissa kliiniseen työhön.

Viime aikoina soluviljelymenetelmät ovat kehittyneet siten, että ex vivo -olosuhteissa ylläpidettyjä potilaskohtaisia solumalleja pystytään jo hyödyntämään potilaiden hoidon kannalta

riittävän nopeasti. Potilaan syöpäsoluilla tehtyjen lääkeherkkyytsteien avulla kohdennettujen hoitojen tehosta saadut alustavat tulokset ovat olleet lupaavia hematologisten syöpien osalta, ja menetelmät ovat edenneet kliiniseen lääketutkimusvaiheeseen myös Suomessa (30–32). Myös kiinteiden syöpäkasvainten ex vivo -syöpälääkeherkkyytsteistausta kehitetään aktiivisesti (33,34).

Lopuksi

Syöpälääkehoidot suunnitellaan aina yksilöllisesti. Lääkevalikoima monipuolistuu, ja syöpää hoitavat lääkärit saavat jatkossa enemmän lääkkeellisiä työkaluja potilaiden hoitoon. Jo nyt käytettävissä on laajoja kaupallisia testikokonaisuuksia, joiden hintakin on edullinen verrattuna hoitojen hintoihin (TAULUKKO 3). On siis entistä tärkeämpää optimoida hoidon valinta hyödyntämällä ajantasaista tietoa syövän biologiasta.

Meta-analyysit viittaavat siihen, että lääkeherkkyytsteien perusteella valittu hoito on tehokkaampaa ja turvallisempaa kuin pelkästään histologian perusteella valittu hoito (35,36). Jotta yksilöllisesti valittu hoito olisi kaikkien potilaiden ulottuvilla, nykyiseen lääkekorvausjärjestelmään tarvittaisiin muutoksia. ■

JUHA KONONEN, LT, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri, ylilääkäri
Docrates Syöpäsairaala, Helsinki

JUHA RANTALA, FT, lecturer, toimitusjohtaja
Oncology and Metabolism, University of Sheffield Medical School, Weston Park Cancer Centre, University of Sheffield, Iso-Britannia
Misvik Biology Oy, Turku

AKSELI HEMMINKI, syöpätautien professori, eMBA, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri, vs. ylilääkäri
Syövän geeniterapian tutkimusryhmä, translationaalisen immunologian tutkimusohjelma, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto
HUS, Syöpäkeskus

SIDONNAISUUDET

Juha Kononen: Koulutus ja konsultointi: (Roche, Amgen, Bayer, Takeda, BMS), kongressikulut: (Roche, Merck)

Juha Rantala: Misvik Biology Oy:n perustaja ja omistaja, Sheffieldin yliopiston työntekijä.

Akseli Hemminki: omistaja Targovax ASA, TILT Biotherapeutics Oy ja Aeruginosa Oy:ssä, työntekijä TILT Biotherapeutics Oy:ssä ja Aeruginosa Oy:ssä.

VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen

KIRJALLISUUTTA

1. Valkenburg KC, Groot AED, Pienta KJ. Targeting the tumour stroma to improve cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:366–81.
2. Pitroda SP, Weichselbaum RR. Integrated molecular and clinical staging defines the spectrum of metastatic cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16:581–8.
3. Gundem G, Loo PV, Kremeyer B, ym. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Mol Cell Biol* 2015;35:956–66.
4. Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, ym. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature* 2016;534:47–54.
5. Alexandrov LB, Kim J, Haradhvala NJ, ym. The repertoire of mutational signatures in human cancer. *Nature* 2020;578:94–101.
6. Abbosh C, Birkbak NJ, Wilson GA, ym. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution. *Nature* 2017;545:446–51.
7. Isomursu A, Kononen J, Kuopio T. Verenkierion solunulkoinen DNA syövän merkkiaineena. *Duodecim* 2015;131:424–32.
8. Pantel K, Alix-Panabieres C. Liquid biopsy and minimal residual disease – latest advances and implications for cure. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16:409–24.
9. Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, ym. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. *Nat Rev Cancer* 2017;17:223–38.
10. Giedt RJ, Pathania D, Carlson JCT, ym. Single-cell barcode analysis provides a rapid readout of cellular signaling pathways in clinical specimens. *Nat Commun* 2018;9:4550.
11. Decalf J, Albert ML, Ziai J. New tools for pathology: a user's review of a highly multiplexed method for in situ analysis of protein and RNA expression in tissue. *J Pathology* 2019;247:650–61.
12. Davis AA, Patel VG. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker: an analysis of all US Food and Drug Administration (FDA) approvals of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2019;7:278.
13. Suonpää P, Nevala R, Annette, ym. Lähtökohdaltaan tuntematon syöpä. *Duodecim* 2019;9:838–46.
14. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, ym. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *New Engl J Med* 2018;379:111–21.
15. Brand TC, Zhang N, Crager MR, ym. Patient-specific meta-analysis of 2 clinical validation studies to predict pathologic outcomes in prostate cancer using the 17-gene genomic prostate score. *Urology* 2016;89:69–75.
16. Buhl IK, Jensen PB, Buhl ASK, ym. A drug response predictor to guide treatment for breast cancer. *Pharmacogenomics* 2019;20:307–9.
17. Huang EW, Bhope A, Lim J, ym. Tissue-guided LASSO for prediction of clinical drug response using preclinical samples. *Plos Comput Biol* 2020;16:e1007607.
18. 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.
19. Velden DL van der, Herpen CML van, Laarhoven HWM van, ym. Molecular Tumor Boards: current practice and future needs. *Ann Oncol [Internet]* 2017;28:3070–5.
20. Marquart J, Chen EY, Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who benefit from genome-driven oncology. *Jama Oncol* 2018;8:1093–8.
21. Pacheco JM, Gao D, Smith D, ym. Natural history and factors associated with overall survival in stage IV ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol [Internet]* 2019;14:691–700.
22. Tredan O, Wang Q, Pissaloux D, ym. Molecular screening program to select molecular-based recommended therapies for metastatic cancer patients: analysis from the ProfILER trial. *Ann Oncol [Internet]* 2019;30:757–65.
23. Middleton G, Fletcher P, Popat S, ym. The National Lung Matrix Trial of personalized therapy in lung cancer. *Nature* 2020;583:807–12.
24. Campbell PJ, Getz G, Korbel JO, ym. Pan-cancer analysis of whole genomes. *Nature*. 2020;578:82–93.
25. AACR project GENIE: powering precision medicine through an international consortium. *Cancer Discov* 2017;7:818–31.
26. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, ym. KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *New Engl J Med* 2020;383:1207–17.
27. Sicklick JK, Kato S, Okamura R, ym. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nat Med* 2019;25:744–50.
28. van der Velden DL, Hoes LR, Wijngaart H, ym. The Drug Rediscovery protocol facilitates the expanded use of existing anticancer drugs. *Nature* 2019;574:127–31.
29. Letai A. Functional precision cancer medicine—moving beyond pure genomics. *Nat Med* 2017;23:1028–35.
30. Snijder B, Vladimer GI, Krall N, ym. Image-based ex-vivo drug screening for patients with aggressive haematological malignancies: interim results from a single-arm, open-label, pilot study. *Lancet Haematol* 2017;4:e595–606.
31. Matulis SM, Gupta VA, Neri P, ym. Functional profiling of venetoclax sensitivity can predict clinical response in multiple myeloma. *Leukemia* 2019;33:1291–6.
32. Kuusanmaki H, Leppä A-M, Polonen P, ym. Phenotype-based drug screening reveals association between venetoclax response and differentiation stage in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2020;105:708–20.
33. Makela R, Arjonen A, Rahmanto AS, ym. Ex vivo assessment of targeted therapies in a rare metastatic epithelial–myoepithelial carcinoma. *Neoplasia* 2020;22:390–8.
34. Arjonen A, Makela R, Harma V, ym. Image-based ex vivo drug screen to assess targeted therapies in recurrent thymoma. *Lung Cancer* 2020;145:27–32.
35. Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, ym. Impact of precision medicine in diverse cancers: a meta-analysis of phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 2015;33:3817–25.
36. Janku F, Berry DA, Gong J, ym. Outcomes of phase II clinical trials with single-agent therapies in advanced/metastatic non-small cell lung cancer published between 2000 and 2009. *Clin Cancer Res* 2012;18:6356–63.