

Erika Alanne, Heikki Joensuu ja Klaus Elenius

Geenidiagnostiikkaan perustuva syövän hoito – ovatko odotukset toteutuneet?

Geenidiagnostiikka on viime vuosina herättänyt odotuksia syövän tehokkaammasta hoidosta. Syövän kohdennetut lääkehoidot ovat lisääntyneet ja kehittyneet, ja syövän hoidon valinta on nykyään mahdollista pienellä osalla potilaista pelkästään syövän geneettisen profiilin perusteella. Kliiniset tutkimukset, joissa on käytetty geeniprofilointia hoidon ohjaamisessa, ovat olleet keskeisessä asemassa geenitiedon perusteella valittavien syöpähoitojen yleistymisessä. Geenitestauksesta onkin tullut osa syövän diagnostiikkaa. Geenidiagnostiikkaan perustuvan syövän hoidon mukanaan tuomiin haasteisiin liittyen geenitestaukseen, tulosten tulkintaan ja hoidon saatavuuteen joudutaan etsimään uusia ratkaisuja.

Kolme vuotta sitten kysimme Aikakauskirjan katsauksessa, onko geenidiagnostiikkaan perustuva syövän hoito nykyäivää, tulevaisuutta vai toiveajattelua (1). Tavanomaisten diagnostisten tutkimusten ja hoitojen rinnalle tullut geenidiagnostiikka ja siihen perustuva syövän hoito ovat jo tässä lyhyessä ajassa muodostuneet osaksi käytäntöä usean syövän hoidossa ja tuoneet uutta toivoa sairastuneille. Syövän hoidossa käytettävien, geenimuutosten ohjaamien lääkkeiden määrä on kasvanut merkittävästi. Kliiniseen käyttöön on saatu myös lääkkeitä, jotka valitaan pelkästään syövän geneettisen profiilin perusteella ilman tarvetta huomioida syövän lähtöelintä. Tällaisia lääkkeitä kutsutaan kudostyyppistä riippumattomiksi (tissue agnostic).

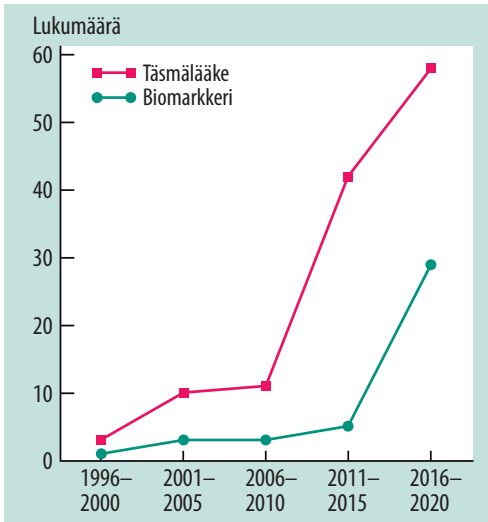
Vain osa syöpäpotilaista hyötyy tunnetuista geeniohjatusta syöpähoidoista. Hoitotulosten parantamiseksi tarvitaan vielä parempaa ymmärrystä syövän molekylaarisista mekanismeista sekä tehokkaampia lääkkeitä ja lääkkeyhdistelmiä. Hoitotutkimukset on tehty yleensä tilanteessa, joissa kaikki tavanomaiset hoitovaihtoehdot on jo käytetty ja syöpä on tullut vastustuskykyiseksi monille lääkkeille. Geeniohjatun hoidon antaminen taudinkulun

varhaisemmassa vaiheessa saattaakin parantaa tehoa (2), ja joidenkin syöpien hoidossa geeniohjattu hoito on tullut osaksi levinneen syövän ensilinjan hoitoa tai liitännäishoitoa. Pelkästään syövän geneettisen profiilin perusteella on kuitenkin vain harvoin voitu päätellä, että jonkin tietyn elimen syöpään tehoava lääke tepsii myös muista elimistä lähtöisin oleviin syöpiin, vaikka niissä olisi sama geeniprofiili.

Syövän hoitoa ohjaavien geenimuutosten tunnistamisen ja geenidiagnostisten menetelmien kehittymisen ja yleistymisen takia tarvitaan eri osaajien yhteistyötä ja ohjeita kertyneen tiedon hyödyntämiseksi. Geeniohjatun syövän hoidon monialaiset työryhmät (molecular tumor board, MTB) voivat auttaa geenidiagnostiikkaan perustuvan syövän hoidon suunnittelussa (Alanne ym. tässä numerossa). Hoidon antaminen osana kliinistä lääketutkimusta on usein suositeltavaa.

Syövän kohdennetut lääkehoidot yleistyvät

Syövän molekylaaristen muutosten perusteella kohdennettujen täsmälääkkeiden ja niiden käyttöä ohjaavien, hoidon tehoa ennusta-



KUVA. Yhdysvaltojen lääkeviranomaisen (FDA) vuosina 1996–2020 hyväksymät uudet täsmälääkkeet ja niiden käyttöä ohjaavat prediktiiiviset biomarkkerit. Täsmälääkkeiksi ei ole luokiteltu hormonaalisia lääkkeitä. Vasta-aineiden käyttöä ohjaaviksi biomarkkereiksi on otettu mukaan vain *EGFR*, *HER2*, *PD1*, *PDL1*- ja *CTLA-4* kohdennettuja hoitoja ohjaavat biomarkkerit. Viite: www.fda.gov.

vien biomerkkiaineiden määrä on lisääntynyt (**KUVA**). Kliinisessä käytössä on eri syöpien hoitoon jo lukuisia syöpälääkkeitä, joiden käyttöä ohjaa yksittäisellä molekylaarisella testillä todettava muutos syövän genomissa (**TAULUKKO 1**). Tarkoitamme geenidiagnostiikkaan perustuvalla syövän hoidolla syövässä todetun molekyyli-tason muutoksen perusteella määrättyä täsmälääkehoitoa, joka kattaa pienimolekylaariset estäjät ja vasta-aineet mukaan lukien immuno-onkologiset lääkkeet. Kuvaamme samaa asiaa lyhemmällä termillä geeniohjattu syövänhoito.

Täsmälääkkeiden vaikutusmekanismien kirjo on myös laajentunut. Immuno-onkologiset lääkkeet, joiden avulla vahvistetaan elimistön immuunijärjestelmän reaktioita syöpää vastaan, ovat olleet viime vuosien suuri edistysaskel. Tavanomaisten syöpäsoluun vaikuttavien pienimolekyylisten estäjien ja vasta-aineiden rinnalle on kehitetty myös täsmähoitoja, jotka perustuvat solujen geneettiseen muokkaukseen. Kliinisessä käytössä olevia esimerkkejä ovat CAR-T-hoito, jossa potilaan omia valkosoluja muokataan geneettisesti tunnistamaan

ja tuhoamaan syöpäsoluja ja T-VEC-hoito, jossa herpesvirusta on geneettisesti muokattu tuhoamaan paikallisia melanoomapesäkkeitä (3,4). Yleistyvä syövän täsmälääkemuoto on myös vasta-aineen ja solutoksisen lääkkeen konjugaatti (antibody-drug conjugate, ADC), jossa vasta-aine ohjaa solutoksisen lääkkeen syöpäsoluun (5).

Useimmiten vain osa syöpäpotilaista hyötyy hyväksytyin käyttöaiheen mukaisista lääkkeistä. Jotta hoito voitaisiin kohdentaa paremmin siitä hyötyville, tarvitaan parempia tehoa ennustavia biomarkkereita. Apuna näiden kehittämisessä voivat tulevaisuudessa olla syövän tuottamien proteiinien selvittäminen (proteomiikka), DNA:n muokkaukseen ja luetaan osallistuvien tekijöiden kartoitus (epigenetiikka) tai syövän laboratoriossa kasvatettujen soluviljelmien tutkiminen (esimerkiksi organoidit) (6,7). Valtaosa onkogeenisista mutaatioista on melko harvinaisia, ja vain osa niistä on käytökelpoisia geeniohjatus hoidon kohdentamisessa (8). Joidenkin geenimuutosten merkitys syövän kehittämisessä tunnetaan hyvin, kuten esimerkiksi *TP53*- tai *KRAS*-mutaatiot, mutta näihin ei ole vielä kohdennettua hoitoa (lukuun ottamatta *KRAS G12C*-mutaatiota). Myös tuumorisuppressiogeneenien, kuten *TP53*, *BRCA* tai *VHL*, mutaatioille on vaikea suunnitella niihin suoraan kohdennettuja lääkkeitä, vaikka ne saattavatkin ohjata kohdennetun hoidon valintaa. Toisaalta on myös lääkkeitä, joiden kaikkia kohteita ei vielä tunneta ja joille voi löytyä käyttöaiheita hyväksytyin indikaation ulkopuolelta (9).

Hoitotutkimuksista tärkeää lisätietoa

Syövän täsmälääkkeiden käyttöaiheen hyväksyntä on tavallisesti perustunut laajoihin satunnaistettuihin tutkimuksiin. Uusilla tutkimusmalleilla, kuten kori- ja sateenvarjotutkimuksilla, on joskus pystytty tehostamaan lääkkeiden hyväksymistä kliiniseen käyttöön, mikä on ollut erityisen tärkeää, jos geneettinen muutos tai syöpä on harvinaisen. Näissä tutkimuksissa on pyritty saavuttamaan riittävä potilasmäärä joko ottamalla mukaan kaikki ne potilaat, joil-

TAULUKKO 1. Geneettisiä muutoksia, joita voidaan käyttää biomarkkereina käyttöön hyväksytyille syöpälääkkeille. www.oncokb.org ja www.fda.gov.

Geeni/geneettinen muutos	Syöpä	Täsmälääke tai lääkeyhdistelmä
<i>ABL1</i>	B-lymfoblastileukemia/ lymfooma	Imatinibi, dasatinibi, ponatinibi
<i>ABL1</i>	Krooninen myeloinen leukemia	Imatinibi, nilotinibi, dasatinibi, bosutinibi, ponatinibi
<i>ALK</i>	Ei-pienisolainen keuhkokarsinooma	Kritsotinibi, seritinibi, alektinibi, lorlatinibi, brigatinibi
<i>ALK</i>	Anaplastinen suurisolainen lymfooma	Kritsotinibi
<i>BRAF</i>	Melanooma	Dabrafenibi, vemurafenibi, trametinibi, vemurafenibi + atetsolitsumabi + kobimetinibi, dabrafenibi + trametinibi, vemurafenibi + kobimetinibi, enkorafenibi + binimetinibi
<i>BRAF</i>	Ei-pienisolainen keuhkokarsinooma	Dabrafenibi + trametinibi
<i>BRAF</i>	Anaplastinen kilpirauhassyöpä	Dabrafenibi + trametinibi
<i>BRAF</i>	Kolorektaalisyöpä	Enkorafenibi + setuksimabi
<i>BRAF</i>	Erdheim–Chesterin tauti	Vemurafenibi
<i>BRCA1/2</i>	Munasarjasyöpä, peritoneaalinen seroosi karsinoosi	Olaparibi, rukaparibi, niraparibi
<i>BRCA1/2</i>	Eturauhassyöpä	Olaparibi, rukaparibi
<i>BRCA1/2</i>	Haimasyöpä	Olaparibi
<i>BRCA1/2</i>	Rintasyöpä	Olaparibi
<i>EGFR</i>	Ei-pienisolainen keuhkokarsinooma	Afatinibi, osimertinibi, erlotinibi, gefitinibi, dakomitinibi
<i>ERBB2</i>	Rintasyöpä	Trastutsumabi, ado-trastutsumabi-emtansiini, lapatinibi, pertutsumabi + trastutsumabi, trastutsumabi + lapatinibi, neratinibi, trastutsumabi + tukatinibi, trastutsumabi deruksteakaani, margetuksimabi
<i>ErbB2</i>	Ruokatorvisyöpä	Trastutsumabi
<i>EZH2</i>	Follikulaarinen lymfooma	Tatsetostaatti
<i>FGFR2/3</i>	Rakkosyöpä	Erdaftinibi
<i>FGFR2</i>	Sappitiehytkarsinooma	Pemigatinibi
<i>FLT3</i>	Akuutti myeloinen leukemia	Gilteritinibi, midostauriini
DNA vaurion korjausgeeni (<i>ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1/2, FANCL, PALB2, RAD51B/C/D, RAD54L</i>)	Eturauhassyöpä	Olaparibi
<i>IDH1</i>	Akuutti myeloinen leukemia	Ivosidenibi
<i>IDH2</i>	Akuutti myeloinen leukemia	Enasidenibi
<i>KIT</i>	GIST	Imatinibi, regorafenibi, ribretinibi, sunitinibi
<i>RAS (NRAS ja KRAS villi tyyppi)</i>	Kolorektaalisyöpä	Setuksimabi, panitumumabi
<i>MET</i>	Ei-pienisolainen keuhkokarsinooma	Kapmatinibi, tepotinibi
<i>NF1</i>	Neurofibrooma	Selumetinibi
<i>NTRK1-3</i>	Kaikki kiinteät kasvaimet	Larotrektrinibi, entrektrinibi
<i>MSI-H</i>	Kolorektaalisyöpä	Nivolumabi, ipilimumabi + nivolumabi
<i>MSI-H</i>	Kaikki kiinteät syövät	Pembrolitsumabi
<i>TMB</i>	Kaikki kiinteät syövät	Pembrolitsumabi
<i>PDGFRA</i>	Krooninen eosinofiilinen leukemia	Imatinibi
<i>PDGFRA/B</i>	Myelodysplastinen neoplasia	Imatinibi
<i>PDGFRA</i>	GIST	Avapritinibi
<i>PIK3CA</i>	Rintasyöpä	Fulvestrantti + alpelisibi
<i>RET</i>	Medullaarinen kilpirauhassyöpä	Selperkatinibi, pralsetinibi
<i>RET</i>	Ei-pienisolainen keuhkokarsinooma	Selperkatinibi, pralsetinibi,
<i>RET</i>	Kilpirauhassyöpä	Selperkatinibi
<i>ROS1</i>	Ei-pienisolainen keuhkokarsinooma	Kritsotinibi, entrektrinibi
<i>SMARCB1</i>	Epiteloidi sarkooma	Tatsetostaatti
<i>TSC1/2</i>	Keskushermostosyöpä	Everolimusi

Ydinasiat

- ▶ Syövän geneettisten muutosten perusteella kohdennetut lääkehoidot ja niiden käyttöä ohjaavat prediktiiiset biomarkkerit lisääntyvät.
- ▶ Syövän geenitestaukseen liittyvät menetelmät kehittyvät ja yleistyvät.
- ▶ Syöpää hoidetaan enenevästi geenidiagnostiikkaan perustuvilla hoidoilla, mutta nopea kehitys tuottaa haasteita muun muassa lääkkeiden käyttöönoton suhteen.
- ▶ Geeniohjatus syövän hoidon työryhmä auttaa syövän geenidiagnostiikkaan liittyvän lisääntyvän tiedon hallinnassa.

la on osoitettavissa tietty geenimuutos syövän lähtöelimestä riippumatta (koritutkimus) tai joilla on sama lähtöelin tai kudostyyppi, mutta valitsemalla kuhunkin geenimuutokseen soveltuva täsmälääke (sateenvarjotutkimus). Syövän hoito pelkän geneettisen profiilin perusteella ei kuitenkaan näissä tutkimuksissa ole hyödyttänyt läheskään kaikkia potilaita (1).

Yhdysvaltain kansallisen syöpäinstituutin (National Cancer Institute, NCI) ohjelmoimasta suuresta, yli 6 000 potilasta rekrytoineesta ja noin 40 tutkimushaaraa käsittävästä geeniohjatus syövän hoidon vaiheen 2 tutkimuksesta (NCI-MATCH) saadut ensimmäiset tulokset eivät tue lähestymistapaa, jossa syöpää hoidetaan pelkästään syövän geneettisen profiilin perusteella (10). Julkaistuista 11 tutkimushaarasta vain kolmessa on toistaiseksi saavutettu kohtalaisen suuri hoitovasteosuus, 23–36 %. Muissa kahdeksassa tutkimushaarassa vasteosuudet olivat pieniä (0–5,6 %)(11,12).

Yli 13 000 potilasta käsittävässä geeniohjatus syövän hoidon tehoa koskevassa yhteenvetokatsauksessa arvioitiin, että tuhannesta levinnyttä syöpää sairastavasta potilaasta, jolle tehdään geenitesti, 400:lle löytyy lääkehoidon molekyylikohde. Näistä potilaita 120 sai täsmälääkettä, mutta vain 8–30 (0,8–3 % kaikista geenitestatuista potilaita) lopulta hyötyi hoidosta.

Näiden ensimmäisten tutkimusten avulla saatiin tietoa geenitestauksen ja siihen perustuvan hoidon kehittämiseksi. ASCO:n (American Society of Clinical Oncology) ohjelmoimassa TAPUR-tutkimuksessa ja hollantilaisessa DRUP-tutkimuksessa tutkimushaaroja valittaessa ja tuloksia analysoitaessa huomioitiin myös syövän histologia. Ongelma potilasmäärien riittävydestä on näissä tutkimuksissa pyritty ratkaisemaan aloittamalla kuhunkin geenimuutos-kudostyyppi-täsmälääkeyhdistelmään rajatut tutkimusryhmät hyvin pieninä ja kasvattamalla niiden kokoa vain, jos vasteita havaitaan. Näissä tutkimuksissa hoidon arvioidaan hyödyttävän, jos saadaan hoitovaste tai jos syövän kasvu stabiloituu vähintään 16 viikon ajaksi hoidon aloittamisesta lukien. Näin saadaan rekisteröityä tietoa Yhdysvaltain lääkeviranomaisen (FDA) hyväksymien, geeniohjatus annettujen lääkkeiden tehosta ja turvallisuudesta hyväksytyjen käyttöaiheiden ulkopuolelta. TAPUR-tutkimuksen 23 sulkeutuneesta haarasta 12 katsottiin löydösten osalta positiivisiksi, jolloin hoidosta hyötyi 28–68 % potilaista, kuusi negatiivisiksi ja lopuista haaroista vielä odotetaan tuloksia (<https://www.tapur.org/news>). DRUP-tutkimuksen tulokset taas osoittivat, että 34 % potilaista hyötyi hoidosta, ja hyöty kesti keskimäärin noin yhdeksän kuukautta (13,14).

Syövän hoito pelkän geneettisen profiilin perusteella on joskus mahdollista

Metastasoineen syövän hoito on nykyään mahdollista jopa pelkän geneettisen profiilin perusteella ilman tarvetta huomioida syövän histologiaa. *NTRK*-geenifuusioiden on osoitettu ennustavan *TRK*:n estäjähoidon tehoa ja mikrosatelliitti-instabiliteetin (*MSI-H*) ja kasvaimen suuren mutaatiotaakan (tumor mutation burden, *TMB*) joidenkin immuno-onkologisten hoitojen tehoa riippumatta siitä, mistä elimestä syöpä on lähtöisin. Lisäksi on tunnistettu uusia molekyyliarisia muutoksia, kuten *RET*-fuusiot, *FGFR*-mutaatiot, *KRAS G12C*-mutaatio ja *NRG1*-fuusio, jotka saattavat olla uusien histologiasta riippumattomien

TAULUKKO 2. Syövän histologiasta riippumattomia kohdennettuja hoitoja.

Vaikuttava-aine	Käyttöä ohjaava geenimuutos	Geenimuutoksen esiintyvyys	Tulokset	Korvattavuus
Pembrolitsumabi PD1-vasta-aine	Mikrosatelliitti-instabiliteetti (MSI-H) tai DNA mismatch-korjausmekanismin virhe (dMMR) Suuri mutaatiomäärä (≥ 10 mut/Mb)	3,8 % kaikista syövistä 13 %	Hoitovaste 39 %:lle, vähintään stabiiloituminen 60 %:lle; mPFS 4 kk Hoitovaste 29 %:lle; mPFS 2,1 kk	FDA hyväksynyt 5/2017, ei käyttöaihetta Suomessa FDA hyväksynyt 6/2020, ei EMA hyväksyntää
Larotrekiniibi TRK:n estäjä	<i>NTRK1/2/3</i> -fuusio	< 1 % yleisissä kiinteissä kasvaimissa; > 90 % harvinaisissa kasvaimissa (esim. infantiili fibrosarkooma, rinnan sekretoirinen karsinooma)	Hoitovaste 80 %:lle; vähintään stabiiloituminen 89 %:lle; mPFS ei vielä saavutettu	FDA hyväksynyt 11/2018 ja EMA hyväksynyt 9/2019
Entrekiniibi TRK:n estäjä	<i>NTRK1/2/3</i> -fuusio	Kuten edellä	Hoitovaste 57 %:lle; vähintään stabiiloituminen 93 %:lle; mPFS 11 kk	FDA hyväksynyt 9/2019 ja EMA hyväksynyt 6/2020

Viitteet: (15, 21, 22), www.fda.gov

FDA = Yhdysvaltojen lääkevirasto (Food and Drug Administration); EMA, Euroopan lääkevirasto; mPFS, keskimääräinen aika syövän etenemiseen hoidon aloittamisesta lukien

hoitojen kohteita (15). Toisaalta esimerkiksi PARP-inhibiittori olaparibilille tunnetaan jo monia käyttöä ohjaavia geenimuutoksia, etenkin *BRCA*-mutaatiot ja lisäksi muita homologisen rekombinaation korjausmekanismin (HRD) geenimuutoksia, joita voi esiintyä useissa eri syövissä kuten rintasyövässä, munasarjasyövässä ja eturauhassyövässä (**TAULUKKO 1**).

Kolme lääkettä, PD1-vasta-aine pembrolitsumabi ja TRK-inhibiittorit larotrekiniibi ja entrekiniibi, on saanut FDA:n hyväksynnän syövän histologiasta riippumattomina hoitoina. Euroopan lääkeviranomainen (EMA) ei ole ainakaan toistaiseksi hyväksynyt pembrolitsumabia tällaiseksi hoidoksi suuren mutaatiotaakan syövässä. Sen sijaan larotrekiniibi ja entrekiniibi ovat saaneet EMA:n hyväksynnän (**TAULUKKO 2**).

Geenitestaus on osa syövän nykyaikaisia hoitoja

Syövän diagnostiikkamenetelmien kehityksen myötä yksittäisten molekylaaristen muutosten tutkimisen asemesta voidaan nykyään analysoida laajoja geenipaneeleita, joissa tutkitaan DNA:n muutoksia sadoissa eri geneeissä, koko genomissa tai myös RNA:ssa. Veressä kiertävän

kasvaimen DNA:n tutkiminen on mahdollista verinäytteestä (ns. nestebiopsia), mikä on jo kliinisessä käytössä muun muassa keuhkosyövän hoidon ohjaamisessa (16,17). Monen metastaattisen kiinteän syövän hoidossa, kuten esimerkiksi ei-pienisoluisen keuhkosyövän ja melanooman hoidossa, syövän geeniprofilointi ja sen perusteella kohdennettu lääkehoito on jo välttämätön osa nykyistä hoitokäytäntöä. Molekylaarinen profilointi on keskittynyt pääosin kuitenkin yksittäisten eri geenien, kuten esimerkiksi keuhkosyövässä *EGFR*-, *BRAF*-, *ALK*- ja *ROS*-geenien ja melanoomassa *BRAF*-, *NRAS*- ja *KIT*-geenien tutkimiseen.

ESMO (European Society for Medical Oncology) on vastikään antanut suosituksen toisen polven sekvensoinnin eli NGS (next-generation sequencing) -tutkimusten käytöstä kahdeksan yleisimmin kuolemaa aiheuttavan syövän kohdennetun hoidon ohjaamisessa. ESMO suosittelee usean geenin tautikohtaista NGS-paneelia rutiinikäyttöön keuhkon edenneen adenokarsinooman, eturauhassyövän, munasarjasyövän ja sappitiehytsyövän hoidossa. Yllä mainituissa syövissä voidaan ESMOn arvion mukaan harkita laajempia geenipaneeleita, mikäli näistä syntyvät lisäkustannukset

TAULUKKO 3. Geeniohjatus syövän hoidon suunnittelussa hyödyllisiä tietokantoja

Tietokanta		Osoite
Lyhenne	Nimi	
CIVIC	Clinical Interpretation of Variants in Cancer	https://civicedb.org
COSMIC	Catalogue of Somatic Mutations in Cancer	https://cancer.sanger.ac.uk
cBioPortal	cBioPortal for cancer genomics	www.cbioportal.org
Geneca	Oncogenomic Database	www.geneca.fi

katsotaan hyväksyttäväksi. Geenipaneelien ei tulisi aiheuttaa lisäkustannusta julkiselle terveydenhuollolle, ja potilaan tulee ymmärtää, että paneelista ei välttämättä ole hoidollista hyötyä. Alkuperältään tuntemattoman syövän diagnostiikassa voidaan suosituksen mukaan käyttää laajaa geenipaneelia (18).

Syövän hoitoa ohjaavien biomerkkiaineiden yleistyessä tautikohtaisetkin geenipaneelit luultavasti vähitellen laajenevat ja tulevat tulevaisuudessa osaksi syövän tavanomaista hoitoa. Suppeiden tautikohtaisten geenipaneelien laajetessa voi lopulta olla edullisempaa tehdä suoraan laaja geenipaneeli. Paneelien hintakehitystä ohjaa voimakkaasti myös tehtyjen analyysien määrä, ja näin useampaan syöpätyyppiin soveltuvien laajojen paneelien voidaan arvioida kehittyvän jatkossa suhteellisesti edullisemmiksi. Geenitutkimusten avulla voidaan usein tarkentaa myös syövän diagnostiikkaa.

Ratkaisuja geenidiagnostiikkaan perustuvan syövän hoidon haasteisiin

Syövän molekyyli diagnostiikan tietämyksen lisääntyminen ja tutkimusmenetelmien kehittyminen tuovat uusia haasteita syöpää hoitaville. Geenitutkimusten vastausten tulkitsemiseksi ja hoidon suunnittelun helpottamiseksi on joissakin suurissa ulkomaisissa syöpää hoitavissa sairaaloissa ollut jo useiden vuosien ajan MTB-työryhmiä – ja nyt myös Suomessa. Läntisessä syöpäkeskuksessa (FICAN West) saadut kokemukset ovat olleet myönteisiä potilaiden hoidon suunnittelun helpottumisen sekä eri asiantuntijoiden yhteistyön ja tiedon hallinnan kannalta (Alanne ym. tässä numerossa). Geenitestien vastauksen tulkintaa helpottamaan on olemassa myös useita vapaasti käytettäviä tie-

tokantoja, joista saa nopeasti luotettavaa tietoa geenimuutosten yleisyydestä ja merkityksestä sekä syövän kohdennetuista hoidoista (TAULUKKO 3). MTB:n hoitosuosituksen tulee perustua osoitettuun hyötyyn. Hoidon tarpeen perustelemiseksi on kehitetty asteikkoja, joilla pyritään luokittelemaan geenimuutoksen käyttökelpoisuus hoidon ohjaamisessa aikaisempaan näyttöön perustuen (TAULUKKO 4) (19).

Geenitutkimuksissa voi löytyä muutoksia, joiden perusteella annettava hoito saattaisi hyödyttää potilasta. Hoito voi perustua lupaavalta vaikuttavaan biologiseen hypoteesiin, yksittäisiin julkaistuihin potilastapauksiin tai pieniin hoitotutkimuksiin, mutta sille ei ole käyttöaihetta ja korvattavuutta, koska laajat kliiniset tutkimukset puuttuvat. Käyttöaiheen ulkopuolinen kohdennettu lääkehoito, jolle voisi olla perusteita, ei usein kuitenkaan ole mahdollista. Tällaisissa tilanteissa olisi tärkeää pyrkiä antamaan hoito kliinisen tutkimuksen puitteissa, jolloin tutkittaville voidaan saada myös aikaisen kehitysvaiheen lääkkeitä. Suomessa ja muissa Pohjoismaissa ollaankin aloittamassa kliinisiä tutkimuksia, joiden tarkoituksena on kehittää geenidiagnostiikkaa ja siihen liittyvää syövän hoitoa, sekä tarjota potilaille geenidiagnostiikkaan perustuva käyttöaiheen ulkopuolinen tutkimushoito.

Ongelma lääkkeiden saamisessa potilaan hoitoon saattaa tulla vastaan erityisesti kalliiden lääkkeiden kohdalla. Geeniohjatus syövän hoidon kehittyessä lääkkeiden korvattavuusjärjestelmään tulisi suunnitella joustavuutta, jotta hyvin perusteltuja syöpähoitoja voidaan antaa valikoidusti tilanteissa, joissa laajoja satunnaisesti tutkimuksia ei joko pystytä tekemään tai ne kestäisivät hitaan potilasrekrytoinnin takia kohtuuttoman kauan.

Geenidiagnostiikasta aiheutuu kustannuksia,

TAULUKKO 4. Geenimuutosten käyttökelpoisuuden luokittelu kohdennetun lääkehoidon valinnassa (20).

ESCAT			OncoKB		
ESCAT I	Valmis rutiinikäyttöön: Kliinisissä tutkimuksissa osoitettu parantuneet tulokset	Tavanomaista hoitoa	Level 1	FDA:n hyväksymä biomarkkeri FDA:n hyväksymälle lääkkeelle tässä käyttöaiheessa	Tavanomaista hoitoa
ESCAT II	Tutkimuksellinen: Kliinisissä tutkimuksissa osoitettu vastetta, mutta hoidon hyödyn merkitys ei selvillä	Suosittelavaa hoitoa	Level 2	Suosittelu tavanomaisen hoidon biomarkkeri FDA:n hyväksymälle lääkkeelle tässä käyttöaiheessa	Tavanomaista hoitoa
ESCAT III	Hypoteettinen: Kliinisissä tutkimuksissa näyttöä toisessa kasvaintyyppissä tai samanlaisella molekylaarisella muutoksella	Hoito kliinisissä tutkimuksissa	Level 3A Level 3B	Kliinistä näyttöä biomarkkerista tässä käyttöaiheessa Tavanomainen hoito tai tutkimuksellinen biomarkkeri FDA:n hyväksymälle lääkkeelle tai tutkimukselliselle lääkkeelle toisessa käyttöaiheessa	Tutkimuksellinen
ESCAT IV	Hypoteettinen: Prekliinistä näyttöä käyttökelpoisuudesta	Hoito varhaisissa kliinisissä tutkimuksissa	Level 4	Biologista näyttöä biomarkkerista	Hypoteettinen
ESCAT V	Yhdistelmä: Yhdistetty vasteeseen ilman merkitsevää kliinistä näyttöä	Yhdistelmähoito kliinisissä tutkimuksissa	Level R1	Tavanomaiseen hoitoon kuuluva biomarkkeri resistenssistä FDA:n hyväksymälle lääkkeelle	
ESCAT X	Ei näyttöä käyttökelpoisuudesta	Ei oteta huomioon hoidon valinnassa	Level R2	Kliinistä näyttöä biomarkkerin resistenssistä lääkkeelle	
Viite	(20)		www.oncokb.org		

FDA = Yhdysvaltain lääkeviranomainen

joskin testien hinnat ovat halventuneet. Geeni-diagnostiikan osuus kokonaiskustannuksista on kuitenkin melko pieni (20). Toisaalta diagnosoimisen tarkentuminen geenitestin avulla voi säästää potilaan hyödyttömiltä ja ehkä kalliiltakin hoidoilta. Geenidiagnostiikan hyötyjen ja haittojen punnitseminen tehdään usein koko potilaspopulaatiossa, mutta yksittäiselle potilaalle saattaa kuitenkin olla tärkeää, että tutkimuksellisetkin hoitovaihtoehdot on kartoitettu.

Lopuksi

Geenidiagnostiikkaan perustuva syövän hoito on jo nykypäivää, osin vielä tulevaisuutta mutta ei enää toiveajattelua. Joitakin syöpiä voidaan jo hoitaa yksittäisillä lääkkeillä geenitiedon perusteella riippumatta syövän lähtöelimestä. Geenidiagnostiikkaan perustuva syövän hoito yleistyneenä vähitellen, mutta tällä hetkellä tavan-

omaiset syöpälääkkeet muodostavat edelleen hoidon perustan.

Lääkkeen käyttöaiheen ulkopuolinen hoito ei ole ollut perusteltua kliinisten tutkimusten ulkopuolella pelkästään geenitiedon perusteella. Koska geeniprofiilin perusteella määritetyt syövät ovat yleensä harvinaisia, tarvitaan kansainvälistä yhteistyötä, uusia tutkimusasetelmia ja tutkimukseen perustuvaa näyttöä hoitojen hyödyistä ja haitoista. Jos hoito vaikuttaa lupaavalta, se tulee edelleenkin pyrkiä arvioimaan huolellisesti satunnaistetussa tutkimuksessa.

Kaikilla syöpäpotilailla tulisi olla yhdenmukaiset mahdollisuudet syövän geenitestaukseen ja geeniohjattuun hoitoon, kun se nähdään tarpeelliseksi. Geeniohjatun syövän hoidon lisääntyessä olisi Suomessa paikallaan laatia kansallinen toimintamalli geenitestausten käytölle, vastausten tulkitsemiseksi, hoidon toteuttamiseksi ja kertyneen tiedon rekisteröimiseksi. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Alanne E, Joensuu H, Elenius K. Geenidiagnostiikkaan perustuva syövän hoito - tätä päivää, tulevaisuutta vai toiveajattelua? *Duodecim* 2018;134:126–32.
2. Murciano-Goroff YR, Taylor BS, Hyman DM, ym. Toward a more precise future for oncology. *Cancer Cell* 2020;37:431–42.
3. Leppä S, Vetteranta K. CAR-T-soluhoito - mitä ja millä hinnalla? *Duodecim* 2019; 135:1202–6.
4. Adam J, Robertson J, Donegan E, ym. NICE guidance for talimogene laherparepvec for unresectable metastatic melanoma. *Lancet Oncol* 2016;17:1485–6.
5. Chau CH, Steeg PS, Figg WD. Antibody-drug conjugates for cancer. *Lancet* 2019; 394:793–804.
6. Le Tourneau C, Borcoman E, Kamal M. Molecular profiling in precision medicine oncology. *Nat Med* 2019;25:711–2.
7. Bleijs M, van de Wetering M, Clevers H, ym. Xenograft and organoid model systems in cancer research. *EMBO J* 2019; 38:e101654.
8. Chang MT, Asthana S, Gao SP, ym. Identifying recurrent mutations in cancer reveals widespread lineage diversity and mutational specificity. *Nat Biotechnol* 2016;34:155–63.
9. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, ym. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov* 2019;18:41–58.
10. Eckhardt SG, Lieu C. Is precision medicine an oxymoron? *JAMA Oncol* 2019;5:142–3.
11. Lavacchi D, Roviello G, D'Angelo A. Tumor-agnostic treatment for cancer: when how is better than where. *Clin Drug Investig* 2020;40:519–27.
12. Johnson DB, Zhao F, Noel M, ym. Trametinib activity in patients with solid tumors and lymphomas harboring BRAF non-V600 mutations or fusions: results from NCI-MATCH (EAY131). *Clin Cancer Res* 2020;26:1812–9.
13. 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.
14. Mangat PK, Halabi S, Bruinooge SS, ym. Rationale and design of the targeted agent and profiling utilization registry (TAPUR) study. *JCO Precis Oncol* 2018;2018:10.1200/PO.18.00122.
15. Pestana RC, Sen S, Hobbs BP, ym. Histology-agnostic drug development - considering issues beyond the tissue. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17:555–68.
16. Nogrady B. How cancer genomics is transforming diagnosis and treatment. *Nature* 2020;579:S10–11.
17. Eisenstein M. Could liquid biopsies help deliver better treatment? *Nature* 2020; 579:S6–8.
18. Mosele F, Remon J, Mateo J, ym. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2020;31:1491–505.
19. 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.
20. 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.
21. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, ym. Landscape of microsatellite instability across 39 cancer types. *JCO Precis Oncol* 2017;2017:PO.17.00073.
22. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, ym. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multi-cohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353–65.

ERIKA ALANNE,

Tyks, syöpäklinikka
Läntinen syöpäkeskus, FICAN West

HEIKKI JOENSUU,

HYKS Syöpäkeskus
Helsingin yliopisto

KLAUS ELENIUS,

Tyks, syöpäklinikka
Läntinen syöpäkeskus, FICAN West
MediCity ja Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto
Turun biotiedekeskus, Turun yliopisto ja Åbo Akademi

TEEMAN ERIKOISTOIMITTAJA

Panu Jaakkola

VASTUUTOIMITTAJA

Tuomas Mirtti

SIDONNAISUDET

Erika Alanne: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche, Takeda), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Merck, MSD, Pierre Fabre, Takeda)

Heikki Joensuu: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion Pharma (Chair of the SAB), Neutron Therapeutics (Chair of the SAB)), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Orion Pharma), luottamustoimet (Maud Kuistilan Muistösäätiö, JAMA Oncology), muut sidonnaisuudet (Sartar Therapeutics)

Klaus Elenius: Apuraha (Boehringer Ingelheim, Puma Biotechnology), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Bayer), luottamustoimet (Suomen Lääketieteen Säätiö, Syöpäsäätiö, Nordic Cancer Union, Auria biopankki, FinnGen), muut sidonnaisuudet (Abomics Oy, Novo Nordisk, Orion, Roche)