

Anniina Färkkilä, Ulla-Maija Haltia, Annukka Pasanen ja Heini Lassus

Kohdunrunkosyövän tarkentuva diagnostiikka ja hoito – immuno-onkologiset hoidot tuovat uutta toivoa

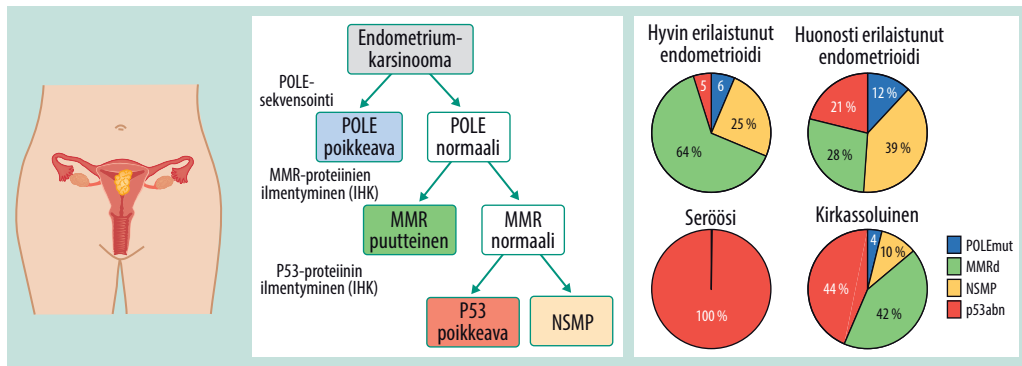
Kohdunrunkosyöpä on naisten yleisin gynekologinen syöpä Suomessa. Taudin ennuste on yleensä hyvä mutta levinneen tai uusiutuneen kohdunrunkosyövän huono. Uudet molekulaariset luokitukset ovat tarkentaneet endometriumkarsinooman diagnostiikkaa, ja kasvaimet jaetaan nykyään neljään eri alaryhmään, jotka ohjaavat potilaiden hoitoa: *POLE*-ultramutatoituneet, MMR (mismatch repair) -puutteiset, p53-poikkeavat ja NSMP (no specific molecular profile) -potilaat. Erityisesti MMR-puutteisten ryhmässä kasvaimet ovat immunogeenisiä, ja niiden hoidossa immuuniaktivaation vapauttajilla on saatu hyviä tuloksia. Immuuniaktivaation vapauttajat on todettu tehokkaiksi MMR-puutteisessa levinneessä tai uusiutuneessa endometriumkarsinoomassa, myös yhdistelmähoitona solunsalpaajien tai proteiinikinaasin estäjä lenvatinibin kanssa. Immuunivasteen vapauttajilla esiintyy kuitenkin erityisiä haittavaikutuksia, ja niitä käyttävien potilaiden hoitaminen vaatii moniammatillista yhteistyötä.

Kohdunrunkosyövällä tarkoitetaan yleensä kohdun limakalvolta lähtöisin olevaa syöpää eli endometriumin karsinoomaa. Kohdunrunkosyöpä on Suomessa yleisin gynekologinen syöpä, ja uusia tapauksia todetaan lähes 900 vuosittain. Kohdunrunkosyöpä todetaan yleensä varhaisessa vaiheessa, jolloin ennuste on hyvä. Levinneeseen tai uusiutuneeseen tautiin ei ole kuitenkaan ollut tehokkaita hoitomuotoja. Endometriumkarsinooman diagnostiikka on molekulaarisen luokituksen myötä tarkentunut merkittävästi viime vuosina ja parantanut kasvainten ennusteen arviointia ja liittännäishoitojen suunnittelua. Luokitus on myös tuonut uusia hoitovaihtoehtoja levinnyttä tai uusiutunutta kohdunrunkosyöpää sairastaville.

MMR-puutos johtaa immunogeenisyyteen endometriumkarsinoomassa

Endometriumkarsinooman yleisin histologinen alatyyppejä on endometrioidi karsinooma

(n. 80 %). Harvinaisempia histotyyppisiä ovat muun muassa seroosinen ($\leq 10\%$) ja kirkkasoluinen karsinooma ($< 10\%$). Histologisten alatyyppejä lisäksi endometriumkarsinoomat luokitellaan TCGA (The Cancer Genome Atlas) -tutkimusryhmän määrittelemään neljään molekulaariseen alaryhmään: *POLE*-ultramutatoituneet (n. 5 %), MMR-puutteiset/hypermutatoituneet (n. 30 %), p53-poikkeavat (n. 25 %) ja NSMP-potilaat (n. 40 %) (KUVA 1). Molekulaarista luokittelua varten kaikista endometriumkarsinoomista suositellaan tehtäväksi immunohistokemiallisia värjäyksiä, jotka selvittävät DNA:n korjausproteiinien MLH1, PMS2, MSH2 ja MSH6 sekä kasvunrajoiteproteiini p53:n ilmentymistä kasvainsolukossa. *POLE*-mutaation toteaminen vaatii DNA-analyysia. Molekulaariset alaryhmät eroavat kliiniseltä käyttäytymiseltään ja ennusteeltaan. *POLE*-mutatoituneilla kasvaimilla on erinomainen ennuste, p53-poikkeavilla huonoin ja NSMP-potilailla ja MMR-puutteisilla kohtalainen. Molekulaariset luokat huomioidaan tavanomaisten kliinispatologisten riskitekijöiden,



KUVA 1. Kohdunrunkosyövän molekulaariset alaryhmät ja niiden osuudet (19,20).

kuten taudin levinneisyyden ja histologisen alatyypin rinnalla kohtusyövän riskinarvioinnissa ja hoidon suunnittelussa (1). MMR-statuksen määrittäminen on hyödyllinen myös Lynchin syöpäalttiusoireyhtymän seulontaa ajatellen, sillä noin 10 %:ssa MMR-puutteisista kohtusyövästä on taustalla Lynchin oireyhtymä.

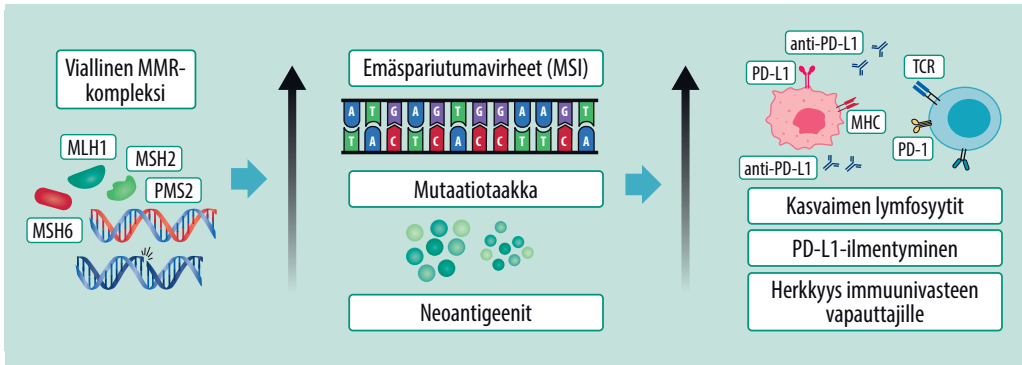
POLE-mutatoituneissa ja MMR-puutteisissa kasvaimissa DNA:n kahdentumisvirheiden korjausjärjestelmä on vaurioitunut. Taustalla on joko DNA-polymeraasi epsilon:n oikokutoiminnosta vastaavan eksonukleaasialueen hiljentävä *POLE*-geenin mutaatio tai emäspariutumavirheitä korjaavan MMR-kompleksin geenien inaktivoiva mutaatio tai metylaatio. Korjausjärjestelmän vaurioituminen johtaa suureen DNA:n pistemutaatioiden määrään (*POLE*-mutatoituneissa yli sata mutaatiota/Mb (miljoona emäsparia), MMR-puutteisissa 10–100 mutaatiota/Mb). MMR-puutteisissa kasvaimissa mutaatiot kertyvät erityisesti DNA:n lyhyiden toistojaksojen eli mikrosatelliittien alueelle (mikrosatelliitti-instabiilisuus, MSI) (2). Lukuisien mutaatioiden seurauksena kasvainsolut tuottavat elimistölle vieraita peptidejä eli neoantigeneja, jotka aktivoivat immuunipuolustusta. *POLE*- ja MMR-puutteisissa kasvaimissa nähdäänkin tyypillisesti runsaammin kasvainta infiltroivia lymfosyyttejä (3,4) (KUVA 2). Toisaalta myös T-soluaktivaatiota hiljentävien PD-1/PD-L1-molekyylien ilmentyminen on yleisempää näissä molekulaarisissa alatyypeissä. PD-1/PD-L1:een kohdentuviin immuuniaktivaation vapauttajiin perustuvan immuno-onkologisen hoidon on osoitettu olevan erityisen tehokasta MMR-

puutteisissa taudeissa (5). Gynekologisissa kasvaimissa nämä ovat yleisemmin histotyy-piltään endometrioideja tai kirkassoluisia karsinomia (6). *POLE*-puutteiset kasvaimet ovat yleensä erittäin hyväennusteisia, mahdollisesti luontaisen immuuniaktivaation myötä, eikä immuuniaktivaation vapauttajien tehosta niissä ole kertynyt riittävästi tietoa taudin alaryhmän harvinaisuuden ja hyvän ennusteen vuoksi.

Kohdunrunkosyöpä on yleensä hyväennusteinen, mutta levinneen taudin hoito on haastavaa

Kohdunrunkosyövän ensisijainen hoito on leikkaus, jossa poistetaan vähintään kohtu ja kohdun sivuelimet. Tavallisesti leikkaukseen liitetään vartijaimusolmuketutkimus. Suuren riskin syövässä voidaan tehdä myös pelvinen ja para-aortaalinen lymfadenektomia. Leikkaus tehdään pääosin tähytysleikkauksena, usein robotiaivusteisesti. Avoleikkausta harkitaan, jos kohtu on erityisen suuri tai taudin epäillään selvästi levinneen kohdun ulkopuolelle. Liitännäishoitona käytetään tarvittaessa emättimen paikallista sädehoitoa (brakyterapia) tai lantion ulkoista sädehoitoa sekä suuren riskin taudissa solunsalpaajina paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmää yhdessä lantion ulkoisen sädehoidon kanssa. Mikäli leikkaus tai muut hoidot eivät potilaalle sovellu, voidaan usein antaa hormonaalista hoitoa.

Kohdunrunkosyöpä uusiutuu alle 20 %:lla potilaista. Tavallista on paikallinen uusiutuminen lantion alueella, erityisesti emättimessä. Muita etäpesäkkeiden tyypillisiä paikkoja ovat



KUVA 2. MMR-puutos aktivoi kasvaimen immuunipuolustusta (21).

keuhkot, imusolmukkeet ja vatsaontelo. Paikallisen uusiutuman hoitovaihtoehtoja ovat sädehoito ja leikkaus. Jo diagnoosivaiheessa levinnyttä tai laajasti uusiutunutta tautia on hoidettu solunsalpaajilla, ensisijaisesti paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmällä. Hormonihoito on vaihtoehto solunsalpaajille hormonireseptoripositiivisissa taudissa. Viime vuosina immuno-onkologiset hoidot ovat tuoneet merkittävää parannusta levinneen ja uusiutuneen kohtusyövän hoitoon, erityisesti MMR-puutteisessa syövässä.

Immuno-onkologiset hoidot ovat merkittävä harppaus MMR-puutteisten kohdunrunkosyöpien hoidossa

Ensimmäiset varhaisen vaiheen tutkimukset immuno-onkologisista hoidoista kohdunrunkosyövässä tehtiin potilaille, joiden laajalle levinnyt tai uusiutunut tauti oli edennyt platinapohjaisen solunsalpaajahoidon läpi (7, 8) (TAULUKKO). Potilaille annettiin PD-1-vasta-ainehoitona dostarlimabia monoterapiana, ja erityisesti MMR-puutteista syöpää sairastaneet hyötyivät hoidosta. Heistä 45 % sai vasteen käytetyille hoidolle, ja vasteiden kestot ovat olleet pitkiä, hoidon keston mediaania ei ole vielä edes saavutettu. On arvioitu, että yli 90 % vasteen saavuttaneista olisi vielä vasteessa 12 kuukauden kuluttua. MMR-normaalien alaryhmässä vasteen hoidolle sai 15 % potilaista. Vasteen saaneista sen keston mediaani oli heilläkin varsin pitkä, 19 kuukautta. Poikkeuksellisen hyvien tulosten perusteella EMA-hyväksyntä

myönnettiin MMR-puutteisten kasvainryhmässä jo tämän ensimmäisen vaiheen tutkimuksen perusteella 2021 alkuvuodesta, ja lääke otettiin käyttöön Suomessa loppuvuodesta 2021. Vastaavia tuloksia on saavutettu myös toisella PD-1-vasta-ainehoidolla pembrolitsumabilla. Vasteen saavutti 48 % MMR-puutteisista aiemmin hoidetuista edennyttä tautia sairastavista potilaista, eikä vasteen keston mediaania ole saavutettu (2,9–49,7+ kuukautta) (9). Tälle hoidolle on myönnetty EMA-hyväksyntä.

MMR-puutteisten osuus levinneistä ja uusiutuneista kohtusyövästä on noin 20 %. MMR-normaalien alaryhmän hoidon tehostamiseksi tehtiin kolmannen vaiheen tutkimus, jossa pembrolitsumabiin yhdistettiin tyrosiinkinasiestäjä lenvatinibi (10,11). Yhdistelmää verrattiin doksorubisiinini tai viikoittain annettavaan paklitakseliin kohdunrunkosyövässä, joka oli edennyt platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana tai sen jälkeen. Keskimääräinen taudin etenemättömyysaika oli 3,8 kuukautta standardissa solunsalpaajahoitoryhmässä, kun taas pembrolitsumabi-lenvatinibia saaneilla se oli merkittävästi pidempi (6,6 kuukautta MMR-normaaleissa ja 10,7 kuukautta MMR-puutteisissa). Pembrolitsumabi-lenvatinibilääkityksestä on osoitettu hyötyä myös kokonaiselossaoloajassa, joka oli standardihoidolla 11 kuukautta, kun pembrolitsumabi-lenvatinibia saaneilla MMR-normaalien alaryhmässä se oli 17 kuukautta ja MMR-puutteisissa mediaania ei ollut vielä saavutettu. Pembrolitsumabi-lenvatinibihoito aiheuttaa kuitenkin selvästi enemmän haittavaikutuksia kuin PD-1-estäjä monoterapiana. Tähän pohjautuen PD-1:n estäjähoitoa

TAULUKKO. Keskeiset kohdunrunkosyövän immuno-onkologiset kliiniset lääketutkimukset

Tutkimus	Faasi	Kohdunrunkosyöpäaineisto	Lääke	Tulokset, MMRd populaatio (95 % luottamusväli)	Tulokset, MMRp populaatio (95 % luottamusväli)	Viite
Garnet	I	Aiemman hoidon jälkeen edennyt tai uusiutunut MMRd n = 141 MMRp n = 142	Dostarlimabi	Vasteisuus 45 % (37–54)	Vasteisuus 15 % (9,4–21,7)	(7, 8)
KEYNOTE 158	II	Aiemman hoidon jälkeen edennyt tai uusiutunut MMRd n = 79 (MMRp -)	Pembrolitsumabi	Vasteisuus 48 % (37–60)	–	(9)
KEYNOTE 775/Study 309	III	Platinahoidon jälkeen edennyt MMRd n = 130 MMRp n = 697	Pembrolitsumabi ja lenvatinibi (vs doksorubiini tai viikoittainen paklitakseli)	Etenemättömyysaika: HR 0,39 (0,25–0,60) Kokonaiselossaolo: HR 0,43 (0,28–0,68)	Etenemättömyysaika: HR 0,60 (0,50–0,72) Kokonaiselossaolo: HR 0,70 (0,58–0,83)	(10, 11)
NRG-GY108	III	Edennyt tai uusiutunut MMRd n = 225 MMRp n = 582	Pembrolitsumabi vs lume + paklitakseli-karboplatiini x 6 (jonka jälkeen pembrolitsumabi vs lume -ylläpito ad 14 sykliä)	Etenemättömyysaika: HR 0,30 (0,19–0,48)	Etenemättömyysaika: HR 0,54 (0,41–0,71)	(13)
RUBY 1	III	Edennyt tai uusiutunut MMRd n = 118 MMRp n = 376	Dostarlimabi vs lume + paklitakseli-karboplatiini x 6 (jonka jälkeen dostarlimabi vs lume -ylläpito ad 3 v)	Etenemättömyysaika: HR 0,28 (0,16–0,50) Kokonaiselossaolo: HR 0,30 (0,13–0,70)	Etenemättömyysaika: HR 0,76 (0,59–0,98) Kokonaiselossaolo: HR 0,73 (0,52–1,02)	(12)
DUO-E	III	Edennyt tai uusiutunut MMRd n = 143 MMRp n = 575	Durvalumabi vs lume + paklitakseli-karboplatiini x 6 (jonka jälkeen durvalumabi +/- olaparibi vs lume -ylläpito)	Etenemättömyysaika: Durvalumabi vs lume HR 0,42 (0,22–0,80) Durvalumabi + olaparibi vs lume HR 0,41 (0,21–0,75)	Etenemättömyysaika: Durvalumabi vs lume HR 0,77 (0,60–0,97) Durvalumabi + olaparibi vs lume HR 0,57 (0,44–0,73)	(15)

MMRd=mismatch repair deficient, MMR -puutteinen

MMRp=mismatch repair proficient, MMR -normaali

HR = riskisuhde

yksinään pidetään ensisijaisena vaihtoehtona MMR-puutteisissa, ja pembrolitsumabi-lenvatinibiyhdistelmälle on myönnetty käyttöaihe Suomessa uusiutuneessa taudissa MMR-normaalien alaryhmässä.

Seuraavassa vaiheessa PD-1:n estäjiä tutkittiin kohdunrunkosyövän ensilinjan hoidossa yhdistettynä paklitakseli-karboplatiinin solunsalpaajayhdistelmään. Immuno-onkologinen hoito aloitetaan yhdessä solunsalpaajien kanssa, ja sitä jatketaan yksinään ylläpitohoitona (dostarlimabi kolmeen vuoteen ja pembrolitsumabi kahteen vuoteen saakka). Dostarlimabia tutkineessa RUBY I-tutkimuksessa saavutettiin merkitsevä hyöty MMR-puutteisissa levin-

neessä tai uusiutuneessa syövässä (12). Kahden vuoden kuluttua dostarlimabiryhmässä oli taudittomina 61 %, kun taas lumeryhmässä vain 16 % potilaista (12). MMR-normaalissa syövässä nähtiin pienempi, mutta merkitsevä ero dostarlimabiryhmän eduksi (29 % ja 19 %). Pidemmän etenemättömyysajan lisäksi MMR-puutteisissa voitiin osoittaa pidempi kokonaiselossaoloaika. Kahden vuoden kuluttua dostarlimabiryhmässä oli elossa 83 %, kun taas lumeryhmässä 59 % potilaista. Näihin tuloksiin perustuen Suomessa myönnettiin käyttöaihe dostarlimabille MMR-puutteisen levinneen tai uusiutuneen kohdunrunkosyövän ensilinjan hoitoon alkuvuodesta 2024. Samansuuntaiset

tulokset on saatu pembrolitsumabia tutkineessa kolmannen vaiheen tutkimuksessa (NRG-GY018; MMR-puutteisissa HR 0,30 taudin etenemättömyysajalle; $p < 0,0001$) (13).

Alaryhmäanalyysillä pyritään selvittämään, mitkä potilaat MMR-normaalin taudin sisällä voisivat hyötyä immuno-onkologisesta hoidosta. Näyttää siltä, että erityisesti p53-poikkeavat olisivat tällainen ryhmä (14). Tuoreen tutkimuksen mukaan MMR-normaalit saattavat hyötyä myös PARP:n estäjälääkityksen lisäämisestä solunsalpaajien ja immuno-onkologisen hoidon yhdistelmään. MMR-puutteisissa tällaista hyötyä ei todettu (15). Sen sijaan MMR-puutteisessa kohdunrunkosyövässä on menossa tutkimuksia, joissa selvitetään pelkän PD-1:n estäjähoidon tehoa ensilinjan hoidossa (ENGOT-EN15/Keynote-C93/NCT05173987; ENGOT-EN13/DOMENICA/NCT05201547).

Immuno-onkologisten hoitojen toteuttaminen

Yleisesti ottaen immuno-onkologiset hoidot ovat hyvin siedettyjä, ja monet potilaat sietävät niitä paremmin kuin tavanomaista solunsalpaajahoidoa. Immuno-onkologisten lääkkeiden haittavaikutukset voivat kuitenkin kohdistua useaan elinjärjestelmään, ja lääkkeiden vaikutusmekanismin vuoksi haitat ovat autoimmuunityyppisiä. Mahdolliset haitat tulee tunnistaa, niiden vakavuus arvioida ja muut mahdolliset syyt (esimerkiksi infektio tai taudin eteneminen) tarvittaessa sulkea pois. Koska kaikki haitat eivät alkuun aiheuta potilaalle subjektiivisia oireita, on laboratorioarvojen seuranta hoidon aikana olennaista (16). Kohdunrunkosyöpää sairastavilla immuno-onkologista hoitoa käytetään usein joko yhdessä solunsalpaajien tai reseptorityrosiinikinaasin estäjän kanssa, mikä lisää haittojen todennäköisyyttä. Joidenkin harvinaisempien, mutta vakavien ongelmien (esimerkiksi sydänhaitat) riskiä lisää potilaan iäkkyyys, ylipaino sekä sydän- ja verisuonisairaudet ja metabolinen oireyhtymä, jotka itessään ovat myös kohdunrunkosyövän riskitekijöitä ja yleisiä tässä potilasryhmässä (17). Potilaan riittävä yleistila ja suorituskyky ovat-

Ydinasiat

- ▶ Molekulaarinen luokitus on tarkentanut kohdunrunkosyövän hoitoa.
- ▶ MMR-puutteiset ja *POLE*-mutatoituneet kondunrunkosyövät ovat immunogeenisiä.
- ▶ Immuno-onkologiset hoidot ovat tehokkaita MMR-puutteisissa kasvaimissa, ja ne parantavat MMR-puutteisten kohdunrunkosyöpöpotilaiden ennustetta.
- ▶ Immuno-onkologisten hoitojen toteuttaminen kohdunrunkosyövässä vaatii erityisosaamista.

kin edellytyksiä immuno-onkologisen hoidon aloittamiselle.

Yleisimpiä PD1:n estäjiin liittyviä haittoja ovat astenia, ripuli, väsymys ja pahoinvointi sekä kilpirauhasen vajaatoiminta. Vakavista haitoista yleisimpiä ovat koliitti, keuhkotulehdus sekä hepatiitti. Lieviä haittoja voidaan hoitaa lääkityksellä. Hypotyreoosiin voidaan aloittaa tyroksiini, ja lievää ripulia voidaan alkuun hoitaa loperamidilla. Vakavammissa haitoissa tarvitaan hoidon tauotusta ja yleensä glukokortikoidihoitoa. Vaikeissa tapauksissa (esimerkiksi glukokortikoidille reagoimaton koliitti) voidaan tarvita myös muita immunosuppressiivisia lääkkeitä (16).

Pembrolitsumabi-lenvatinibihoidossa olevilla potilailla yleisimmät haitat ovat kilpirauhasen vajaatoiminta, koholla oleva verenpaine, väsymys tai voimakas uupumus ja ripuli. Näitä haittoja kuvattiin Keynote 775 -tutkimuksessa yli puolella potilaista (18). Myös pahoinvointi ja huonontunut ruokahalu ovat yleisiä. Yhdistelmähoitossa on olennaista selvittää mahdollisimman varhain, kumpaan lääkkeeseen haitta (esimerkiksi ripuli ja kohonneet maksa-arvot) liittyy. Lenvatinibin puoliintumisaika on suhteellisen lyhyt, joten lääkkeen tauotus johtaa yleensä oireiden nopeaan helpottumiseen, mikäli kyseessä on lenvatinibiiniin liittyvä haitta. Huono ruokahalu ja merkittävä painonlasku helpottuvat usein lenvatinibiannoksen pienentämisen myötä.

Immuno-onkologisen hoidon haittaprofiili on hyvin erilainen kuin solunsalpaajahoidon. Haittojen tunnistaminen vaatii paitsi hyvää potilasinformaatiota, myös hoitohenkilökunnan kouluttamista ja potilaiden aktiivista seuranta. Myös vakavien haittojen riskit ovat korostuneet iäkkäissä ja monisairaissa potilasryhmissä, ja riskien yhteisvaikutuksista tulee kertoa potilaalle tarkkaan ennen hoitoa. Vakavat haitat johtavat lääkkeen lopetukseen, ja niiden hoidossa tarvitaan usein eri erikoisalojen yhteistyötä. Haitat voivat ilmetä myös vasta useampi kuukausi lääkkeen lopetuksen jälkeen. Näin ollen potilaan seuranta laboratoriotutkimuksin ja kliinisesti on tärkeää myös hoidon loputtua.

Lopuksi

Kohdunrunkosyövän hoito on muuttunut merkittävästi viime vuosina. Molekulaarinen luokitus ja uudet immuno-onkologiset hoidot ja yhdistelmät tuovat uutta toivoa levinnyttä tai uusiutunutta MMR-puutteista kohdunrunkosyöpää sairastaville potilaille. Osa näistä potilaista näyttää saavuttavan pitkäkestoisen vasteen, ja on mahdollista, että uusilla hoidoilla osa potilaista voi jopa pysyvästi parantua. Toisaalta noin puolet MMR-puutteisista ei näytä reagoivan yhtä hyvin immuniaktivaation vapauttajaille, ja myös osa MMR-normaaleista reagoi hoidolle. Translationaalista tutkimusta

tarvitaan kohdentamaan hoidot oikeille potilasryhmille ja toisaalta löytämään uusia hoitomuotoja potilaille, jotka eivät reagoi immuno-onkologisille hoidoille. Immuno-onkologisten hoitojen ja niiden yhdistelmien toteuttaminen usein iäkkäille ja monisairaille kohdunrunkosyöpäpotilaille vaatii erityisosaamista ja monialaista yhteistyötä. ■

ANNIINA FÄRKKILÄ, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, dosentti, translationaalisen gynekologisen onkologian apulaisprofessori
Helsingin yliopisto, Tutkimusohjelmayksikkö, systeemionkologian tutkimusohjelma, HiLIFE ja FIMM, ja HUS Syöpäkeskus

ULLA-MAIJA HALTIA, LT, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, gynekologisen onkologian lisäkoulutus
HUS Naistentaudit ja synnytykset

ANNUKKA PASANEN, LT, dosentti, osastonylilääkäri
HUS Diagnostiikkakeskus, patologian vastuualue

HEINI LASSUS, LT, dosentti, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, gynekologisen onkologian lisäkoulutus
HUS Naistentaudit ja Helsingin yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA
Hanna Savolainen-Peltonen

SIDONNAISUUDET

Anniina Färkkilä: Tutkimus ja kehitystyö (Astra Zeneca), koulutus-toiminta (Astra Zeneca, GSK, Ferring Pharmaceuticals), kongressit ja seminaarit (Astra Zeneca, GSK), luottamustoimet (Finnish National Molecular tumor board, GSK Advisory Board, NSGO Clinical trials unit, Nordic Expert panel for HRD biomarker development, HUH, NSGO hallitus, Instrumentaario tiedesäätiö hallitus, NPJ Precision Oncology associate editor)

Ulla-Maija Haltia: Tutkimus- ja kehitystyö (AstraZeneca)

Annikka Pasanen: Ei sidonnaisuuksia

Heini Lassus: Tutkimus ja kehitystyö (Astra Zeneca), koulutustoiminta (GSK, MSD, Eisai, Abbvie), luottamustoimet (Synnytys- ja naistentautiopin Tutkimussäätiö)

KIRJALLISUUTTA

1. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, ym. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:12–39.
2. Kansikas M, Nyström M, Peltomäki P. Disorders of DNA repair mechanisms and their clinical significance. *Duodecim* 2017;133:259–5.
3. Howitt BE, Shukla SA, Sholl LM, ym. Association of polymerase e-mutated and microsatellite-instable endometrial cancers with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes, and expression of PD-1 and PD-L1. *JAMA Oncol* 2015;1:1319–23.
4. Pasanen A, Loukovaara M, Kaikkonen E, ym. Testing for Lynch syndrome in endometrial carcinoma: from universal to age-selective. *Cancers (Basel)* 2022;14:1348.
5. Ristamäki R, Ukkola I, Salminen T, ym. Mikrosatelliitti-instabiili kolorektaalisyöpä. *Duodecim* 2023;139:739–44.
6. Färkkilä A, Launonen I-M, Perez-Villatoro F, ym. DNA-vaurioiden hyödyntäminen munasarjasyövän hoidossa. *Duodecim* 2021;137:2287–95.
7. Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV, ym. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET-a phase I, single-arm study. *J Immunother Cancer* 2022. DOI:10.1136/jitc-2021-003777.
8. Oaknin A, Pothuri B, Gilbert L, ym. Safety, efficacy, and biomarker analyses of dostarlimab in patients with endometrial cancer: interim results of the phase I GARNET study. *Clin Cancer Res* 2023;29:4564–74.
9. O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, ym. Pembrolizumab in patients with microsatellite instability-high advanced endometrial cancer: results from the KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2022;40:752–61.
10. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, ym. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2022;386:437–48.
11. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, ym. Lenvatinib plus pembrolizumab in previously treated advanced endometrial cancer: updated efficacy and safety from the randomized phase III study 309/KEYNOTE-775. *J Clin Oncol* 2023;41:2904–10.
12. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, ym. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer. *N Engl J Med* 2023;388:2145–58.
13. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, ym. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2023;388:2159–70.
14. Mirza M, Sharma S, Herrstedt J, ym. 740MO Dostarlimab + chemotherapy

- for the treatment of primary advanced or recurrent endometrial cancer (pA/REC): analysis of progression free survival (PFS) and overall survival (OS) outcomes by molecular classification in the ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY trial. *Ann Oncol* 2023;34:507–42.
15. Westin SN, Moore K, Chon HS, ym. Durvalumab plus carboplatin/paclitaxel followed by maintenance durvalumab with or without olaparib as first-line treatment for advanced endometrial cancer: the phase III DUO-E trial. *J Clin Oncol* 2024;42:283–99.
16. Vihinen P, Mattila K, Mäkelä S, ym. Immuno-onkologisten lääkkeiden käyttö, haittavaikutukset ja niiden hoito. *Duodecim* 2019;135:2095–103.
17. Laurila S, Mattila K, Arponen O, ym. Immuuniaktivaation vapauttajien, kaksoisspesifisten vasta-aineiden ja CAR-T-soluhoidojen sydänhaitat. *Duodecim* 2022;138:929–37.
18. Makker V, Taylor MH, Oaknin A, ym. Characterization and management of adverse reactions in patients with advanced endometrial carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab. *Oncologist*, julkaistu verkossa 30.7.2021. DOI:10.1002/onco.13883.
19. Santoro A, Angelico G, Travaglino A, ym. New pathological and clinical insights in endometrial cancer in view of the updated ESGO/ESTRO/ESP guidelines. *Cancers (Basel)* 2021;13:2623.
20. Ruscelli M, Maloberti T, Corradini AG, ym. Prognostic impact of pathologic features in molecular subgroups of endometrial carcinoma. *J Pers Med* 2023;13:723.
21. Greco L, Rubbino F, Dal Buono A, ym. Microsatellite instability and immune response: from microenvironment features to therapeutic actionability-lessons from colorectal cancer. *Genes (Basel)* 2023;14:1169.