

Katri Orte, Paula Vainio, Tuomas Mirtti, Pekka Taimen, Johanna Arola ja Markku Kallajoki

Patologin uusi rooli

## Molekyylipatologia osana syöpäpotilaan hoitoa

Syöpädiagnostiikka on jatkuvasti kehittyvien molekyylogeneettisten ja -biologisten menetelmien myötä valtavassa murroksessa. Patologin mahdollisimman tarkka patologis-anatominen diagnoosi oli ennen täsmälääketieteen aikakautta usein ainoa perusta potilaan syöpähoidolle. Nykyään patologin tulee aiemman ohella selvittää merkittävät kasvaimen molekyyli-tason muutokset, huomioida muut biologiset ominaisuudet ja yhdistää tieto integroiduksi morfo-molekulaariseksi diagnoosiksi, joka ohjaa hoitavaa lääkäriä hoidon valinnassa. WHO:n kasvainluokituksiin lisätään jatkuvasti uusia ja yhä harvinaisempia molekyyli-muutoksiin perustuvia kasvainryhmiä. Kasvaimen DNA:sta kerätty molekyyli-tieto toimii yhä useammin kohdennetun yksilöllistetyn hoidon perustana (1).

Kasvaindiagnostiikka vaatii edelleen edustavan näytteen (kudos, solu tai joskus kehon neste), josta on mahdollista edetä morfologian ohella herkkiin ja tarkkoihin molekyyli-patologiaan tutkimuksiin. Valtaosa patologian laboratorioden näytteistä on edelleen formaliinilla kiinnitettyjä parafiiniin valettuja kudosplokkkeja, joista histologiset leikkeet valmistetaan. Molekyylidiagnostiikan pääasialliset kohteet, nukleinihapot (RNA ja DNA), muokkautuvat ja pilkkoutuvat kuitenkin helposti esimerkiksi formaliinikäsittelyssä, ja RNA alkaa hajota

nopeasti tuorekudoksessa. Fiksaatioviiveellä on siksi oleellinen merkitys näytteen laatuun. Tällä hetkellä syöpien molekyyli-profilointiin kehitetyt menetelmät on usein optimoitu parafiiniin valetulle formaliinikiinnitetylle kudokselle, koska formaliinin aiheuttamia virheitä pystytään osin korjaamaan bioinformatiivisin menetelmin. Toisaalta tuorenäytteestä pakastetusta kasvainnäytteestä on tulossa arvokas lähde hyödyntämään uusimpia syöpägenetiikan menetelmiä. Kudoksen laadun lisäksi on yhtä lailla tärkeää huomioida näytteen kasvainsoluosuus ja muu edustavuus (2).

Kasvaimista saadaan lisääntyvästi geneettistä tietoa myös veren kiertävää kasvain-DNA:ta analysoimalla (3). Tämän niin kutsutun neste-biopsian hyötynä ovat muun muassa näytteenoton helppous ja kasvainkudoksen heterogeenisuusongelman poistuminen. Toisaalta kasvaimen laatu vaikuttaa vapautuvan DNA:n määrään, ja kasvaimen liittyvien geneettisten muutosten erottaminen taustakohinasta voi osoittautua vaikeaksi.

Tutkittavan näytteen ominaisuuksien lisäksi eri tekniikoiden ja niiden mahdollisuuksien ja rajoitusten ymmärtäminen ovat avainasemassa taloudellisen ja toimivan testin valinnassa. Uuden sukupolven sekvensointitekniikoiden (Next Generation Sequencing; NGS) etuna on tehokas, nopea ja herkkä rinnakkaisten näyt-

Patologin tulee selvittää kasvaimen merkittävät molekyyli-tason muutokset, huomioida muut biologiset ominaisuudet ja yhdistää tieto integroiduksi morfo-molekulaariseksi diagnoosiksi

teiden useampien geenialueiden sekvensointi kohtuullisin kustannuksin. Sekvenssitietoa analysoimalla voidaan selvittää syövän pistemutatioita, deleetioita, insertioita, fuusioita, kopio-lukumuutoksia ja kasvaimen mutaatiotaakkaa. Useiden potilaiden kasvainnäytteitä voidaan yhdistää samaan sekvensointiajoon, mikä vähentää kustannuksia. Tämä voi toisaalta aiheuttaa diagnostiikan viivettä, koska näytemäärät ovat vielä kohtuullisen pieniä.

NGS-analytiikkaan on valittavana laajuudeltaan vaihtelevia kaupallisia paneeleja, joista pienimmät kattavat noin kymmenen geenin yleisimmän mutatoituneet alueet ja laajimmat 170–500 geenin koko eksonialueet. Kustannukset paneelien välillä vaihtelevat moninkertaisesti. Käytössä olevat PCR-pohjaiset testit puolestaan antavat tuloksen yksittäisten kohdegeenien mutaatiostatuksesta jopa muutamassa tunnissa suhteellisen edullisesti. Yksittäisen potilaan syövän geneettiseen profilointiin valittavan testin laajuus riippuu paitsi potilaan kliinisestä tilanteesta ja syöpätyypistä, myös potilaan tai hoitavan yksikön lompakon pak-suudesta. Kansallista ohjeistusta ei ole. Monen muun maan tapaan, syöpäpotilaiden tasa-arvon varmistamiseksi myös Suomessa tulisi määritellä molekyylipatologian strategia ja kansallinen ohjeistus, siltä osin kuin se yhä pirstoutuvassa eri elinten syöpien hoidossa on mahdollista.

Euroopan Onkologiyhdistys (European Society of Medical Oncology; ESMO) julkaisi vastikään suosituksen, joka tarkastelee asiaa käytännön syöpähoidon, kustannusten, kliinisen tutkimuksen ja yksittäisen potilaan näkökulmista (4). Mikäli tulevat ohjeistukset pohjautuvat nykyistä laajempaan testaukseen ja suurempiin NGS-paneelieihin, tulisi Suomessa harkita analytiikan keskittämistä riittävien näytemäärien ja tasapuolisen diagnostiikan saavuttamiseksi.

Syövän molekyyli diagnostiikka vaatii osaamista morfologian, genetiikan, bioinformatiikan ja syövän hoidon välimaastossa. Diagnostiikan pystyttämiseksi, analyysien tulkinnessa ja

molekyylipatologisen diagnoosin ja lausunnon tekemisessä tarvitaan eri alojen ammattilaisia, kuten molekyylipatologeja, molekyylibiologeja, geneetikkoja ja bioinformatikkoja. Diagnostiikasta tehtävät päätelmät, potilaan hoidon ja seurannan osalta, vaativat koko moniammatillisen ryhmän yhteistä kieltä ja ymmärrystä.

Patologian erikoislääkäri- ja täydennyskoulutuksessa tulee tulevaisuudessa lisätä molekyylipatologiaa, joka tähtää tekniikoiden ja niiden rajoitusten ymmärtämiseen. Suurin osa nykyisistä patologian erikoislääkäreistä on koonnut vaihtelevan molekyylipatologian alan tietotaitonsa hajanaisen täydennyskoulutuksen avulla. Vaikka molekyylipatologia on nykyään yksi patologian erikoislääkärikoulutuksen olennainen osa-alue, ei sen sisältöä ole vielä kansallisesti määritetty.

Käynnissä oleva erikoislääkärikoulutus uudistus antaa erinomaisen mahdollisuuden tasa-arvoiselle ja laadukkaalle molekyylipatologian koulutukselle uusien kansallisten osaamistavoitteiden määrittämisen ja osaamispe- rustaisuuden kautta (5,6). Molekyylipatologia ansaitsee tulevaisuudessa patologian alan erityis- pätevyyden aseman syöpä diagnostiikan laadun varmistamiseksi. Kattavan ja strukturoidun koulutuksen avulla hankittu syväosaaminen on myös edellytys yliopistosairaaloissa aloitetun monialaisen geeniohjatus syövän hoidon työryhmän toiminnan laadulle ja kannattavuudelle (Alanne ym. tässä numerossa). ■

#### KIRJALLISUUTTA

1. Alanne E, Joensuu H, Elenius K. Geenidiagnostiikkaan perustuva syövän hoito – tätä päivää, tulevaisuutta vai toiveajattelua? *Duodecim* 2018;134:126–32.
2. Fassin M. Molecular diagnostics in pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142:313–20.
3. Isomursu A, Kononen J, Kuopio T. Verenkierroksen solunulkoinen DNA syövän merkkiaineena. *Duodecim* 2015;131:424–32.
4. Mosele F, Remon J, Mateo J, ym. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2020;31:1491–505.
5. Niemi-Murola L. Luotettavasti osoitettu pätevyys (EPA) uudistaa erikoislääkärikoulutuksen käytäntöä. *Duodecim* 2017;133:77–83.
6. Niemi-Murola L, Merenmies J. Peruskoulutuksen osaamistavoitteet uudistuvan erikoislääkärikoulutuksen perustana. *Duodecim* 2019;135:477–85.



**KATRI ORTE, LT, patologian erikoislääkäri**  
TYKS, Laboratoriotoimialue, patologia

**PAULA VAINIO, LT, patologian erikoislääkäri,**  
**koulutusvastaullääkäri**  
TYKS, Laboratoriotoimialue, patologia

**TUOMAS MIRTTI, LT, dosentti, patologian erikoislääkäri,**  
**osastonylilääkäri**  
HUSLAB, patologia ja Systeemisen onkologian  
tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto

**PEKKA TAIMEN, LT, molekyylipatologian**  
**apulaisprofessori, patologian erikoislääkäri, ylilääkäri**  
Turun yliopisto, Biolääketieteen laitos ja TYKS,  
Laboratoriotoimialue, patologia

**JOHANNA AROLA, molekyylipatologian professori,**  
**osastonylilääkäri**  
Patologia, HUS Diagnostiikkakeskus ja Helsingin yliopisto

**MARKKU KALLAJOKI, LKT, dosentti, patologian**  
**erikoislääkäri, vastualuejohtaja**  
TYKS Laboratoriotoimialue, patologia

#### **SIDONNAISUUDET**

**Katri Orte:** Matkakulut (Nordic Advisory Board – Diagnostics in AML, Nordic Hematology Group Meeting, (Novartis, 2018), Nordic Advisory Board – Diagnostics in Breast Cancer) (Novartis, 2018), luentopalkkio (Bayer, 2020), luottamustoimet (Turun syöpätutkijat ry, 2020, varapuheenjohtaja)

**Paula Vainio:** Koulutus-, konsultointi- ja asiantuntijatoiminta (Roche Oy), muut sidonnaisuudet: (Koulutusvastaullääkäri, Turun yliopiston toimeksianto)

**Tuomas Mirtti:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Merck, Astellas, Astra Zeneca), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer), muut sidonnaisuudet (Medmil OY, Terveysresurssi OY, Roche, Merck, Pfizer, Nektar Therapeutics), apuraha (Suomen Akatemia, Suomen Syöpäjärjestöt, Suomen Lääketieteen Säätiö, Helsingin yliopisto, HUS (VTR-rahoitus, FICAN South -rahoitus), Movember)

**Pekka Taimen:** Apuraha (Roche Oy), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche Oy, Faron Pharmaceuticals Oy), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (MSD), luottamustoimet (International Academy of Pathology, Suomen osasto), muut sidonnaisuudet (In Situ Oy, Orion Oy)

**Johanna Arola:** Apuraha (VTR, Syöpäjärjestöt), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (IPSEN, MSD, Novartis, Roche, Bayer), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (IPSEN, MSD, Novartis, Roche, Bayer), luottamustoimet (Terveysalan kasvustrategiatyöryhmät STM 2017-18), muut sidonnaisuudet (Multipat Oy)

**Markku Kallajoki:** Koulutus-, konsultointi- ja asiantuntijatoimintaa: (Roche, Bayer), kongressi- ja seminaarikulut: (Roche, Bayer)