

Sampsa Hautaniemi ja Johanna Hynninen

Syöpäsolujen lääkeresistenssi ja miten se voitetaan – valokeilassa munasarjasyöpä

Lääkeresistenssi on yksi suurimmista haasteista syövän hoidossa. Solunsalpaajat sekä immunologiset ja kohdennetut lääkehoidot menettävät usein tehoaan sairauden edetessä, eikä osa kasvaimista reagoi lääkehoitoon edes diagnoosivaiheessa. Lisäksi yhdelle lääkkeelle vastustuskykyinen kasvain on tyypillisesti vastustuskykyinen useille lääkkeille. Platinayhdisteet ovat yleisesti onkologiassa käytettyjä solunsalpaajia ja kuuluvat usean levinneen syövän, kuten munasarjasyövän, ensilinjan hoitoon. Vaste platinahoitoon on usein aluksi erittäin hyvä mutta heikkenee hoitosyklien aikana. Kehittyvä platinaresistenssi on todellinen ongelma potilaiden hoidossa, eikä platinaresistentille syöpäpotilaalle ole välttämättä mahdollista löytää seuraavaa tehoavaa lääkehoitoa. Tutkimuksessamme keskitymme platinan resistenssimekanismiin munasarjasyövän yhteydessä. Tavoitteenamme on löytää platinan rinnalle tehokkaita lääkeyhdistelmiä, joita voidaan hyödyntää taudin uusiutuessa.

Lääkeresistenssi on monimutkainen ilmiö, joka johtuu useista syistä. Hieman paradoksaalisesti samat mekanismit, jotka estävät syövän kehittymistä, aiheuttavat usein lääkeresistenssiä. Esimerkiksi solunsisäisten DNA-vaurioiden korjaaminen on olennainen keino estää syövän syntymistä. *BRCA1*- ja *BRCA2*-geenien koodaamilla proteiineilla on keskeinen tehtävä vaurion korjauksessa, ja mutaatiot näissä geeneissä saattavat heikentää korjauksen tehokkuutta ja tarkkuutta. Niinpä *BRCA*-geenien mutaatiot lisäävät merkittävästi riskiä sairastua rinta- ja munasarjasyöpään. Syöpähoidon kannalta *BRCA*-mutaatiot ovat kuitenkin hyvä uutinen, sillä ne herkistävät syöpäsolut solunsalpaajille ja polyadenosiinidifosfaattiriboosipolymeraasi (PARP)-entsyymiin kohdennettuun hoitoon.

Syövän kehittyminen on pikakelauksella pyörivää evoluutiota, jonka aikana alun perin lääkehoitoon vastaaville kasvaimille kehittyä ja voimistuu ominaisuuksia, jotka estävät syöpälääkkeiden halutut vaikutukset. Syöpäpotilaiden hoitopäätökset perustuvat yleensä diag-

noosivaiheessa otettuihin kudoksenäytteisiin, ja kun syöpä uusiutuu, sen muuntumista ei oteta huomioon jatkohoidon suunnittelussa.

Koska kasvaimen evoluution lisäksi kemo-terapia vaurioittaa kasvaimen DNA:ta, jatkohoidon suunnittelu yli 5–10 vuotta vanhojen diagnoosihetken näytteiden avulla saattaa johtaa huonoon hoitopäätökseen. Uusiutuneista syövästä ei kuitenkaan aina voida ottaa uutta kudoksenäytettä, eikä yksittäisen etäpesäkkeen biopsia toisaalta edusta laajalle levinneen taudin koko kuvaa. Niinpä syövän menestykselliseen hoitoon tarvitaan näytteiden ottamista hoitopolun aikana, uusien mittausten menetelmien käyttämistä ja poikkeittieteellistä tutkimusta.

Moniin lääkeresistenssimekanismiin on olemassa lääkkeitä (TAULUKKO 1). Suurin lääkeresistenssin voittamista haittaava este on yksittäiselle syöpäpotilaalle sopivan lääkeyhdistelmän löytäminen. Tehokkaiden lääkeyhdistelmien löytäminen edellyttää yksilöllistä profilointia ja uusimpien tutkimustulosten käyttöönottoa kliinisessä päätöksenteossa. Syöpälääkkeiden käyttöaihe määräytyy yleensä

TAULUKKO 1. Esimerkkejä syöpälääkeresistenssimekanismeista.

Mekanismi	Esimerkki	Vaikutus
Mutaatio geenissä	<i>EGFR</i> T790M	Aiheuttaa resistenssiä EGFR:ään kohdennetuille lääkkeille Hoitomuoto osimertinibi
Monistuma kromosomissa	<i>HER2</i> -monistuma	Aiheuttaa platinaresistenssiä Hoitomuoto trastutsumabi
Hypermetylaatio	<i>MLH1</i> -hypermetylaatio	Aiheuttaa fluorourasiiliresistenssiä Hoitomuoto desitabiini
Kuljetusmekanismien häiriöt	CTR1-proteiinin degradaatio	Aiheuttaa platinaresistenssiä Hoitomuoto bortetsomibi

CTR1 = copper transporter receptor 1; EGFR = epidermaalisen kasvutekijän reseptori

TAULUKKO 2. Epiteelisen munasarjasyövän histologiset alatyypit ja niiden herkkyys platinahoidolle (23).

	Huonosti erilaistunut seroosi	Hyvin erilaistunut seroosi	Kirkassolu	Endometrioidi	Musinoosi
Osuus	> 70 %	10 %	5 % Euroopassa, 25 % Japanissa	10 %	< 3 %
Tausta	Kehittyy munatorven STIC-muutoksesta. Ilmenemismuotoja: munasarja-, munatorvisyöpä, primaarinen peritoneaalikarsinoosi Noin 15–20 % perinnöllisiä	Kehittyy rajalaatuisesta kasvaimesta	Liittyy endometriosiin	Liittyy endometriosiin	Poissuljettava maha-suolikanavan primäärikasvain
Molekulaariset ominaisuudet	Suuri kopiolukuvaihtelu <i>TP53</i> <i>BRCA1/2</i> Homologinen rekombinaatio	Pieni kopiolukuvaihtelu <i>KRAS</i> <i>BRAF</i>	<i>ARID1A</i> PI3K/AKT-aktivaatio RTK/Ras-aktivaatio MMR	<i>PI3KCA</i> <i>ARID1A</i> <i>KRAS</i> <i>PTEN</i>	<i>KRAS</i> <i>HER2</i> -monistuma
Platinaherkkyys	Herkkä	Melko resistentti	Melko resistentti	Herkkä	Melko resistentti

STIC = serous tubal intraepithelial carcinoma, MMR = mismatch repair

kasvaintyyppin mukaan, ja niiden käyttö viralisen käyttöaiheen ulkopuolella voi olla hankalaa. Esimerkiksi MEK:n (mitogen-activated protein kinase) estäjiä voidaan käyttää melanooman ja keuhkosyövän hoidossa, mutta jos munasarjasyöpäpotilaalta löytyy *BRAF* (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) -mutaatio, ei lääkettä ole saatavilla.

Munasarjasyövän hoito

Suomessa todetaan noin 500 uutta munasarjasyöpätapausta vuosittain. Tauti todetaan yleensä levinneessä vaiheessa, ja potilaista on elossa viiden vuoden kuluttua vain 39 %. Munasarjasyövän ensilinjan hoito koostuu laajasta leikkauksesta ja platina-taksaanipohjaisesta solun-

salpaajahoidosta. Munasarjasyövän histologiset alatyypit ja niiden herkkyys platinahoidolle esitetään **TAULUKOSSA 2**.

Mikäli tauti on laajalle levinnyt tai potilas ei kuntosaa puolesta kestä isoa leikkausta, voidaan kasvainmassaa pienentää esiliitännäishoidolla ennen kirurgista hoitoa (1). Esiliitännäishoidon aikana nähdään potilaan alkuvaste pelkkään platina-taksaanihoitoon ilman leikkauksen vaikutusta (**KUVA 1**) (2). Tämä tekee esiliitännäishoidon erinomaiseksi ajanjaksoksi platinaresistenssin tutkimuksen kannalta.

Ensilinjassa tyyppillisesti yli 80 % potilaista saa hyvän vasteen platina-taksaanipohjaiseen hoitoon. Kun uusiutumisriski on suuri, hoitoa tehostetaan täsmälääkkeillä, bevasitsumabil-la tai PARP:n estäjillä. Hyvästä hoitovasteesta

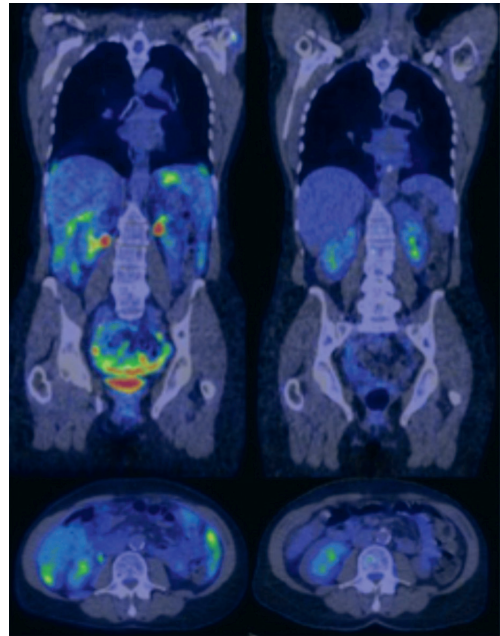
huolimatta miltei kaikkien potilaiden tauti uusiutuu. Keskeiset ennustetekijät ovat kasvaimen platinaherkkyys ja leikkaustulos. Niilläkin potilailla, joilla kaikki näkyvä kasvainmassa saadaan poistetuksi vatsaontelosta, tauti useimmiten uusi myöhemmin. Refraktorista tautia sairastaa 10–15 % potilaista, jotka eivät saa vastetta ensilinjan hoitoon eivätkä yleensä muihinkaan solunsalpaajiin (3).

Uusiutunut tauti. Todennäköisyys sille, että kasvain vastaa platinahoitoon taudin jälleen uusiutuessa, suurenee ajan funktiona: vuoden taudittoman ajan jälkeen todennäköisyys on 50 % ja kahden vuoden jälkeen 75 %. Jos tauditon aika edellisen platinahoidon jälkeen on alle kuusi kuukautta, tautia on tavattu pitää platinaresistenttinä. Näitä potilaita on noin 20–30 % kaikista.

Tiukan kuuden kuukauden rajan pitämistä ei kuitenkaan suositella nykyään lääkehoitopäätöksiä tehtäessä, sillä tauditon aika riippuu muun muassa seurannan tiheydestä, käytetyistä menetelmistä (CA12-5, kuvantaminen) ja leikkaustuloksesta (4). Sitä paitsi myös potilaat, joiden tauditon aika on alle kuuden kuukauden mittainen, saattavat hyötyä platinaa sisältävistä yhdistelmähoidoista, erityisesti jos he ovat BRCA-mutaation kantajia (5,6).

Koska potilailla on nykyään mahdollisuus saada ennustetta parantavaa ylläpitohoitoa PARP:n estäjillä, mikäli tauti on platinaherkkä, pitäisi potilaalle antaa mahdollisuus saada uudelleen platinaa herkkyyden määrittämiseksi. Osa kasvaimista saattaa uusiutumisen yhteydessä vastata toistuvasti platinapohjaiseen hoitoon. Hoitovasteet kuitenkin lyhenevät ajan kuluessa, ja lopulta kasvain muuttuu tyypillisesti platinaresistentiksi.

On spekuloitu, että munasarjasyövän platinaherkkyys voisi palautua, jos aikaa, jolloin platinalääkitystä ei käytetä, saadaan pidennettyä antamalla välillä ei-platinapohjaisia solunsalpaajia (7). Tämä voisi johtua joko platinaresistentin kloonin tuhoamisesta lääkkeellä tai syntyneen platinaresistenssin katoamisesta pitkittyneen hoitovälin aikana. Taudittoman ajan pidentäminen tavanomaisilla munasarjasyövän hoidossa käytettävillä solunsalpaajilla ei kuitenkaan kannata (8).



KUVA 1. FDG-PET-TT ennen esiliitännäishoitoa ja sen jälkeen. Potilaalla on vatsaontelonsisäisiä etäpesäkkeitä munasarjasyövän tyypipaikoissa: vatsapaidassa ja pallean alla (merkkiaineekertymät vasemmanpuolisissa kuvissa). Kolmen platina-taksaanihoidon jälkeen metabolisesti aktiivinen kasvaintilavuus on vähentynyt 95 %. Alavatsalla nähtävä vatsapaidan etäpesäke on muuttunut inaktiiviseksi, samoin maksan ja pallean välissä olevat vatsakalvon etäpesäkkeet.

Platinayhdisteet syövän hoidossa

Vuonna 1972 havaittiin platinan tappavan tehokkaasti syöpäsoluja, ja platinayhdisteet nousivat nopeasti yhdeksi yleisimmin käytetyistä solunsalpaajista syövän hoidossa. Platinan teho vaihtelee syövästä toiseen: metastasoituneissa kivessyövässä platinan lisääminen ensilinjan hoitoon paransi 85 % potilaista aiemman 10 %:n sijaan, mutta esimerkiksi haimasyövässä platinasta hyötyvät vain noin 5–9 % potilaista, joiden homologisen rekombinaation (homologous recombination, HR) mekanismi toimii vajavaisesti (HR deficiency, HRD) (9,10).

Kliinisessä käytössä nykyisin olevat platinayhdisteet ovat sisplatiini, karboplatiini ja oksaliplatiini. Platinayhdisteiden teho ja haittavaiikutukset poikkeavat hieman toisistaan. Esimerkiksi ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa sis- ja karboplatiini osoittautuivat yhtä tehok-

kaiksi, mutta sisplatiini aiheutti enemmän pahoinvointia ja karboplatiini trombosytopeniaa (11). Munasarjasyövän hoidossa karboplatiini on syrjäyttänyt sisplatiinin vähäisempien haittavaikutusten vuoksi (12). Myös vanhukset sietävät yleensä hyvin karboplatiinia. Uusia platinayhdisteitä kehitetään, ja niiden tehoa sekä haittavaikutuksia tutkitaan aktiivisesti (13).

Platina pääsee solun sisään sekä passiivisen diffuusion että aktiivisen kuljetuksen, muun muassa kuparinkuljettajaproteiinien, avulla. Solujen sisällä platina hydrolysoituu ja muuttuu positiivisesti varautuneeksi. Aktivoitunut platina vaurioittaa DNA-juostetta tekemällä siihen addukteja, jotka estävät DNA-synteesin ja aiheuttavat solukuoleman. Platinaa on käytetty pitkään, mutta sen toimintamekanismeja ei vielä kukaan ymmärretä täysin. On esimerkiksi raportoitu, että platina vaikuttaa immuunivasteeseen ja sitoutuu RNA-molekyyleihin sekä useisiin proteiineihin, erityisesti solun tukirangan proteiineihin, kuten Hsp90:een, ja häiritsee solusisäistä signaalinvälitystä (14).

Platinaresistenssimekanismit

Syöpäsolujen platinaherkkyys on useiden tekijöiden summa. Tuore systemoitu kirjallisuuskatsaus platinaresistenssiä ennustavista biomarkkereista munasarjasyövässä listaa 68 tekijää, joilla on tilastollisesti merkittävä yhteys elinajan odotteeseen (15). Platinaresistenssimekanismit eivät sulje toisiaan pois, ja potilaan kasvaimissa saattaa olla useita eri tekijöitä, jotka vähentävät platinaherkkyttä.

Arvioimme fluorideoksiglukoosi-positroniemissiotomografia-tietokonetomografian (FDG-PET-TT) ja matemaattisen mallinnuksen avulla, että tyypillisessä munasarjasyövässä on diagnoosivaiheessa jopa 4–5 aktiivista platinaresistenssimekanismia, joista vain 1–2 on dominoivia (16). Siten yhdistelmähoitot, joissa on platinan ja taksaanin lisäksi yksi tai kaksi dominoiviin resistenttimekanismeihin vaikuttavaa täsmälääkettä, lisäävät teoriassa tauditon-ta aikaa merkittävästi.

Tärkein tunnettu platinaresistenssimekanismi on DNA-vaurioiden aktiivinen korjaus. Noin puolella munasarjasyöpäpotilaista HR-

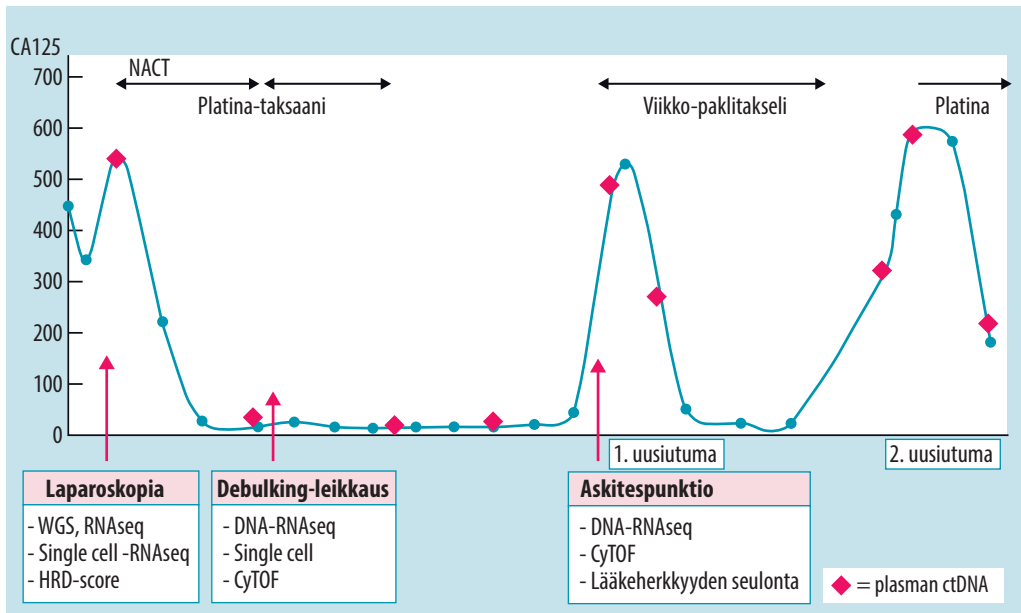
mekanismi toimii vajavaisesti, mikä osaltaan se-littää hyvän platinavasteen munasarjasyövässä. Hoidon aikana usein todettu vasteen heikkene-minen johtuu tyypillisesti siitä, että kemoterapiasta selvinneiden syöpäsolujen DNA-vaurioiden korjausmekanismit toimivat tehokkaasti tai niille on kehittynyt muita resistenssimekanismia, kuten esimerkiksi kuparinkuljettaja-proteiinien degradaatio tai solukuolemaan joh-tavan signaalinvälityksen häiriintyminen (17). Niinpä platinaresistenssin ymmärtämiseksi ja voittamiseksi tarvitaan systeemibiologista tut-kimusasetelmaa, jossa resistenssimekanismien kirjo pystytään ottamaan huomioon.

HERCULES-projekti platinaresistenssin voittamiseksi munasarjasyövässä

Platinayhdisteiden resistenssimekanismia on tutkittu yli 40 vuoden ajan, mutta moni perus-kysymys on vielä vastaamatta. Koska resistenssimekanismit ovat monitahoisia, niiden ratkai-seminen vaatii klinikoiden ja perustutkijoiden läheistä yhteistyötä. Olemme muodostaneet poikkitieteellisen HERCULES-konsortion, jonka tarkoituksena on selvittää, miten resistenssimekanismit syntyvät ja miten ne pystytään sammuttamaan.

HERCULES-projekti on yksi Euroopan isoimmista munasarjasyövän kemoresistenssiin keskittyvistä tutkimusprojekteista (<https://project-hercules.eu/>). Siinä on mukana yksitoista tutkimusryhmää neljästä maasta, ja sitä koordinoi Helsingin yliopisto. Turun yliopistollinen keskussairaala vastaa potilasnäytteiden keräämisestä. Tavoitteenamme on löytää tekijöitä, jotka aiheuttavat platinaresistenssiä munasarjasyövässä ja löytää yhdistelmähoitoja, joilla kasvaimet palautuvat platinaherkiksi.

Tavoitteena ei siis tässä vaiheessa ole löytää yksittäisiä kohteita, joilla voitaisiin korvata platina-taksaanikemoterapia, vaan löytää platinan rinnalle tehokkaita lääkeyhdistelmiä uusiutuvan taudin hoitoon. Tämä strategia myös helpottaa tutkimustulosten hyväksikäyttöä potilaiden hoidossa. Tähän mennessä tutkimuksemme on tuottanut löydöksiä, joita on käytetty kliinisessä päätöksenteossa seitsemän



KUVA 2. Esimerkki etenevästä näytekeryksestä munasarjasyövän hoidon aikana. Huonosti erilaistunut (high-grade) tyyppin IIIC seroosi munasarjasyöpä ja laaja-alainen suoliliepeen karsinoosi 73-vuotiaalla naisella. Seerumin CA12-5-arvo kuvastaa taudin aktiivisuutta. Tuorekudosnäytteet on kerätty ennen esiliitännäishoitoa (NACT) ja sen jälkeen. Askitespunktio on tehty taudin uusiutuessa potilaan voinnin helpottamiseksi. Veren kiertävä kasvain-DNA (ctDNA) -näytteitä kerätään solunsalpaajahoitojen ja seurannan aikana. Tauti uusiutui jo 130 päivän kuluttua ensilinjan platinahoidosta. Lyhyen platinattoman ajan jälkeen uusiutuman hoito aloitettiin viikottaisella paklitakselilla. Neljän kuukauden jälkeen lääkeväste loppui ja aloitettiin jälleen platinapohjainen hoito. CyTOF = massasytometria; HRD score = homologous recombination deficiency score (22); RNA-seq = (bulkki)-RNA-sekvensointi; WGS = koko genomin sekvensointi

tutkimukseen osallistuneen potilaan hoidossa.

Keskitymme erityisesti esiliitännäishoitoa saaviin potilaisiin, joilta voimme kerätä leikkauksissa kudoksenäytteitä ennen kemoterapiaa ja sen jälkeen (KUVA 2). Tämä mahdollistaa useat tutkimuskysymykset, joita ei toistaiseksi ole kyetty tyhjentävästi ratkaisemaan, kuten ”Miten platinaresistenssi kehittyy hoidon aikana?”, ”Miten potilas vastaa platina-taksaanihoittoon?”, ”Mitä vaikutuksia platina-taksaanihoidolla on hoidosta selviävien solujen genomiin ja proteomiin?” ja ”Mikä on tehokkain interventio platinaresistenttien solujen tappamiseen?” Lisäksi keräämme plasmaa hoitojen ja seurannan aikana sekä sekvensoimme veressä kiertävää kasvain-DNA:ta (18).

Olemme rekrytoineet 180 munasarjasyöpäpotilasta, joilta olemme sekvensoineet yli 500 näytettä koko genomin ja RNA-sekvensointimenetelmillä sekä noin 60 näytettä yksisoluarvoinnilla ja massasytometrialla.

Kudos- ja verinäytteiden keräys taudin eri vaiheissa mahdollistaa sekä tulosten käyttämisen potilastyössä että tutkimuksen resistenssimekanismien kehittymisestä.

Pilottityössämme tutkimme kahdentoista munasarjasyöpäpotilaan veressä kiertävää kasvain-DNA:ta hoidon eri vaiheissa ja havaitsimme yhdellä potilaalla HER2-monistuman (19). Aiemmin monistuma on todettu noin 7 %:lla munasarjasyöpäpotilaista (20). HER2-monistuma on tunnettu platinaresistenssin aiheuttaja, mikä sopii hyvin yhteen sen kanssa, että potilas sairasti platinaresistenttiä tautia. Lisätyämme platinataksaanikuuriin trastutsumabin useita aiempia hoitoja saanut potilas oli yli vuoden remissiassa ennen taudin uutta aktivoitumista.

Tuloksemme osoittivat trastutsumabin, platinan ja taksaanin yhdistelmähoidon tehokkaaksi ja on hyvä esimerkki lääkkeen käytöstä virallisen käyttöaiheen ulkopuolella syövän yksilöllisten ominaisuuksien perusteella. Yhdis-

Ydinasiat

- ▶ Platinayhdisteet ovat yleisesti käytettyjä levinneiden syöpien hoidossa.
- ▶ Tyypillisesti vaste platinaan heikkenee hoitosyklien aikana.
- ▶ Platinaresistenssin kehittyminen on useiden tekijöiden summa, ja resistenssin voittaminen edellyttää poikkitieteellistä tutkimusta.
- ▶ Tuloksemme osoittavat, että platinaresistenssi voidaan voittaa, mutta yksilöllinen hoidon suunnittelu edellyttää etenevää näytekeraäystä taudin eri vaiheissa.
- ▶ Kiertävän kasvain-DNA:n käyttäminen hoitopäätösten apuna on lupaavaa.

telmähoito tappoi syöpäsolut, joissa oli *HER2*-monistuma, eikä hoidon jälkeisissä plasmanäytteissä ole ollut merkkejä *HER2*-monistumasta. Tutkimuksemme siitä, mitkä tekijät aiheuttivat resistenssin kyseiselle yhdistelmähoidolle, on käynnissä.

Tutkimuksemme keskittyy platinaresistenssin ymmärtämiseen, koska sen merkitys munasarjasyövän hoidossa on keskeinen. Useat havaintomme, tuloksemme ja menetelmämme ovat yleistettävissä muiden syöpälääkkeiden

resistenssimekanismien voittamiseen. Esimerkiksi PARP:n estäjät ovat herättäneet suurta toiveikkautta munasarjasyövän hoidossa (21). Valitettavasti vain osa munasarjasyöpöpotilaisista hyötyy niistä pitkäaikaisesti. Koska PARP:n estäjien ja platinan resistenssimekanismien on raportoitu olevan suurelta osalta samoja, platinaresistenssimekanismien ymmärtäminen helpottaa myös esimerkiksi PARP:n estäjien resistenssin voittamista (22).

Lopuksi

Syöpöpotilaiden ennusteen parantaminen edellyttää lääkeresistenssin ymmärtämistä ja yksilöllistä hoitoa. Erityisesti munasarjasyövässä on olennaista löytää syyt platinan tehon heikentymiseen yksittäisen potilaan osalta ja pyrkiä löytämään yhdistelmähoitoja, joilla platina saadaan jälleen tehokkaaksi. Menestys ei ole mahdollista ilman poikkitieteellistä tutkimusta.

Tieteellinen ja kliininen osaaminen eivät kuitenkaan yksinään riitä, jos uusia hoitoja ei saada tehokkaasti hyödyttämään potilaita. Esimerkiksi uudet täsmälääkkeet ovat usein tablettimuotoisia ja Suomen kaksikanavainen lääkkeiden rahoitusjärjestelmä vaikeuttaa syövän uusien yhdistelmähoitojen käyttöönottoa. Suomessa tehdään korkeatasoista syöpätutkimusta, ja olisi kaikkien edun mukaista saada tutkimustulokset nopeasti käyttöön potilaiden hoidossa. ■

SAMPSA HAUTANIEMI, TKT, professori, systeemisen onkologian tutkimusohjelma
Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto
Twitter: @Sampsas_H

JOHANNA HYNNINEN, dosentti, gynekologisen onkologian erikoislääkäri
TYKS:n naistenklinikka ja Turun yliopisto
Twitter: @mijoh

SIDONNAISUUDET

Sampsas Hautaniemi: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astra-Zeneca)

Johanna Hynninen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Tesaro, GSK, Roche)

VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen

KIRJALLISUUTTA

1. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, ym. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: society of gynecologic oncology and american society of clinical oncology clinical practice guideline. *Gynecol Oncol* 2016;143:3–15.
2. Vallius T, Peter A, Auranen A, ym. 18F-FDG-PET/CT can identify histopathological non-responders to platinum-based neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2016;140:29–35.
3. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: evolution of management in the era of precision medicine. *A Cancer J Clin* 2019;69:280–304.
4. Colombo N, Sessa C, Bois AD, ym. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Int J Gynecol Cancer*, julkaistu verkossa 2.5.2019. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000308.
5. Ledermann JA, Gabra H, Jayson GC, ym. Inhibition of carboplatin-induced DNA interstrand cross-link repair by gemcitabine in patients receiving these drugs for platinum-resistant ovarian cancer. *Cancer Res* 2010;16:4899–905.
6. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, ym. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012;30:2654–63.
7. Bookman MA. Extending the platinum-free interval in recurrent ovarian cancer: the role of topotecan in second-line chemotherapy. *Oncologist* 1999;4:87–94.
8. Pignata S, Scambia G, Bologna A, ym. Randomized controlled trial testing the efficacy of platinum-free interval prolongation in advanced ovarian cancer: The MITO-8, MaNGO, BGOG-Ov1, AGO-Ovar2.16, ENGOT-Ov1, GCG study. *J Clin Oncol* 2017;35:3347–53.
9. Einhorn LN. Treatment of testicular cancer: a new and improved model. *J Clin Oncol* 1990;8:1777–81.
10. Pokataev I, Fedyanin M, Polyanskaya E, ym. Efficacy of platinum-based chemotherapy and prognosis of patients with pancreatic cancer with homologous recombination deficiency: comparative analysis of published clinical studies. *ESMO Open* 2020;5:e000578.
11. Vasconcellos VF, Marta GN, da Silva EM, ym. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;1:CD009256.
12. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, ym. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21:3194–200.
13. McDevitt CE, Yglesias MV, Mroz AM, ym. Monofunctional platinum(II) compounds and nucleolar stress: is phenanthriplatin unique? *Biol Inorg Chem* 2019;24:899–908.
14. Hato SV, Khong A, de Vries IJ, ym. Molecular pathways: the immunogenic effects of platinum-based chemotherapeutics. *Clin Cancer Res* 2014;20:2831–7.
15. Phillips-Chavez C, Watson M, Coward J, ym. A systematic literature review assessing if genetic biomarkers are predictors for platinum-based chemotherapy response in ovarian cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2020;76:1059–74.
16. Kozłowska E, Färkkilä A, Vallius T, ym. Mathematical modeling predicts response to chemotherapy and drug combinations in ovarian cancer. *Cancer Res* 2018;78:4036–44.
17. Galluzzi L, Vitale I, Michels J, ym. Systems biology of cisplatin resistance: past, present and future. *Cell Death Dis* 2014;5:e1257.
18. Isomursu A, Konone J, Kuopio T. Verenkierion solunulkoinen DNA syövän merkkiaineena. *Duodecim* 2015;131:424–32.
19. Oikkonen J, Zhang K, Salminen L, ym. Prospective longitudinal ctDNA workflow reveals clinically actionable alterations in ovarian cancer. *JCO Precis Oncol* 2019;3:PO.18.00343.
20. Lassus H, Leminen A, Väyrynen A, ym. ERBB2 amplification is superior to protein expression status in predicting patient outcome in serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;92:31–9.
21. Mäenpää J. Munasarjasyövän uusien lääkkeitöiden mahdollisuudet. *Duodecim*;134:1297–304.
22. McMullen M, Karakasis K, Madariaga A, ym. Overcoming platinum and PARP-inhibitor resistance in ovarian cancer. *Cancers (Basel)* 2020;12:1607.
23. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin* 2019;69:280–304.