

Erika Alanne, Katri Orte, Maria Haanpää, Minna Kankuri-Tammilehto, Maria Silvoniemi, Maria Sundvall, Sakari Hietanen, Pia Boström, Jukka Laine, Panu Jaakkola, Heikki Minn, Markku Kallajoki, Veli Kairisto, Klaus Elenius ja Pia Vihinen

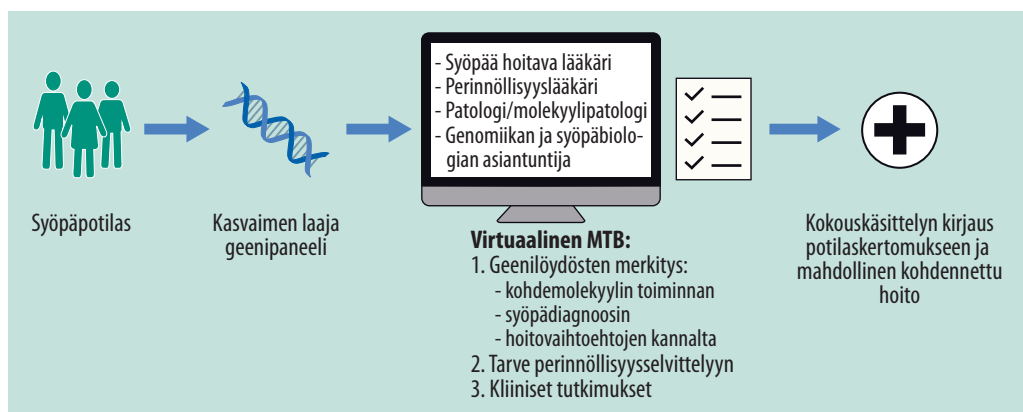
Läntisen syöpäkeskuksen kokemus

Geeniohjatus syövän hoidon työryhmä hoitopäätösten apuna

Viiime vuosien nopea kehitys geeniprofi-loinnissa on tuonut uusia työvälineitä syövän diagnostiikkaan ja uusia kohden-nettuja lääkkeitä syövän hoitoon. Geeniohjatul-la syövän hoidolla tarkoitetaan tässä yhteydessä syövässä todetun molekyyli-tason muutoksen perusteella määrättyä täsmälääkehoitoa. Ajan-kohtainen esimerkki tästä on TRK:n estäjähoi-to, jota voidaan käyttää missä tahansa kiinteässä kasvaimessa, jossa on todettu *NTRK*-geenifuu-sio (1, Alanne ym. tässä numerossa, Kononen ym. tässä numerossa). Nopeasti lisääntyvän tie-don hallinta ja sen käyttö potilaan hyödyksi on vaikeaa ja vaatii onnistuakseen yhä enemmän monialaista yhteistyötä. Syöpää hoitavien klii-nikoiden ja diagnostiikkaa tekevien patologian-ja genetiikan asiantuntijoiden sekä syövän mo-lekyylibiologian osaajien yhteistyön mahdolli-stamiseksi on isoissa sairaaloissa maailmalla jo useiden vuosien ajan perustettu geeniohjatun

syövän hoidon työryhmiä (Molecular Tumor Board, MTB) (Orte ym. tässä numerossa, Kan-kuri-Tammilehto ym. tässä numerossa). Länti-sen syöpäkeskuksen alueella Tyksissä MTB on toiminut vuodesta 2018.

Kirjallisuudessa on kuvattu MTB:n hyötyjä, joissa voi olla maakohtaisia eroja muun muassa lääkkeiden korvattavuudessa ja mahdollisuuksissa hoitaa potilaita kliinisissä tutkimuksissa. MTB:llä on nähty olevan oleellinen merkitys syövän hoidossa sillan rakentajana potilaan hoidon ja kehittyvän geenidiagnostiikan tuo-mien mahdollisuuksien välissä. Potilastapaus-ten käsittely MTB:ssä voi suunnata geenites-tausta, syventää tulosten tulkintaa ja palvella hyvänä koulutuksellisenä foorumina. MTB saattaa helpottaa täsmälääkkeen saatavuutta ja lisätä suosituksia hoitaa potilaita kliinisissä tutkimuksissa (2–5). MTB:n antaman hoito-suosituksen noudattamisen on myös osoitettu



KUVA. Geeniohjatun työryhmän kokoonpano ja toiminta.

johtavan parempaan hoitotulokseen kuin sen huomiotta jättäminen (3,6). Tällöin hoidon on myös osoitettu kohdentuvan suurempaan osuuteen syövässä todetuista molekylaarisista muutoksista (≥ 50 % vastaavuus) (6). Neljäskymmenessä tutkimuksessa, joissa geeniohjatus syövän hoidon työryhmä osallistui potilaan hoitopäätökseen, suositus kohdennetusta hoidosta annettiin 1 107:lle potilaalle 6 303:sta (18 %) (11). Molekylaariseen analyysiin ja MTB:n käsittelyyn kului keskimäärin yhteensä 38 päivää, minkä nähtiin olevan liian pitkä aika (7). Vain yhdessä näistä tutkimuksista käsiteltiin hoidon kustannuksia. Siinä geeniohjatus syövän hoidon kokonaiskustannuksista molekyyli diagnostiikan osuus oli 6 % ja MTB-toiminnan osuus molekyyli diagnostiikan kustannuksista vain 5 %. Valtaosa kustannuksista kului syöpälääkkeisiin (54 %) ja potilaan sairaalahoitoon (35 %). Hoidon kokonaiskustannukset geenimuutoksen perusteella kohdennetulla hoidolla ja tavallisella solunsalpaajahoidolla olivat yhtä suuret (8).

Läntisessä syöpäkeskuksessa MTB-toiminnasta saadut kokemukset ovat olleet myönteisiä, ja se on vakiinnuttanut asemansa keskimäärin kerran kuukaudessa pidettävänä kokouksena. Geeniohjatus syövän hoidon työryhmä on monialainen ja on koostunut muun muassa syöpää hoitavista lääkäreistä onkologian, keuhkotautien, gynekologian ja hematologian alalta, perinnöllisyyslääkäreistä, patologeista, sekä genomiikan ja syövän molekyylibiologian asiantuntijoista. Kokouksissa on käsitelty laajasti erilaisia geeniohjattuun syövän hoitoon liittyviä ajankohtaisia asioita kuten sairaalan omaa geeniprofilointia, kaupallisten geenipaneelien käyttöönottoa ja eurooppalaisia suosituksia geeniprofiloinnista. Kokouksissa on lisäksi kuultu uutisia geeniohjattuun syövän hoitoon liittyvistä koulutuksista, rakennettu yhteistyötä biopankin kanssa sekä keskusteltu eettisistä näkökohdista geeniprofiloinnissa ja hoidon korvattavuudessa. Esimerkkinä viimeaikaisesta työryhmässä käsitellystä aiheesta on toimintamallin rakentaminen kasvaintyyppistä riippumatonta TRK:n estäjähoitoa ja siihen

ohjaavaa sairaalansisäistä NTRK-diagnostiikkaa varten.

Tärkeä osuus MTB:ssä on ollut potilastausten käsittely silloin, kun potilaan kasvaimesta on tehty laaja geeniprofilointi eli usean sadan geenin tutkimus ja löydösten perusteella on pohdittu jatkohoitoa. Ongelmatapausten käsittelyssä potilasta hoitava lääkäri on esitellyt tapauksen. Molekyyli patologiaan perehtynyt patologi ja molekyylibiologian asiantuntijat ovat ottaneet kantaa geenilöydösten merkitykseen kohdemolekyylin toiminnan, syöpädiagnoosin ja hoitovaihtoehtojen kannalta. Perinnöllisyyslääkäri on kartoittanut, milloin

kasvaimesta todetun geenimuutoksen kohdalla on syytä epäillä kyseessä olevan perinnöllinen geenipoikkeama kasvainlähtöisen geenivirheen asemasta ja jatkotutkimusmahdollisuudet. Lisäksi on selvitetty mahdollisuudet hoitaa

potilas kliinisessä lääketutkimuksessa. Kokouskäsitely on kirjattu potilaskertomukseen. Lopullinen hoitopäätös potilaan jatkohoidon suhteen on tehty hoitavassa yksikössä.

Kahden vuoden aikana Läntisen syöpäkeskuksen MTB:ssä on käsitelty 23 potilastausta, joissa on tehty kasvaimen laaja geeniprofilointi. Potilaat ovat olleet suhteellisen nuoria, keskimäärin 51-vuotiaita, hyväkuntoisia (pääosin WHO 0–1) ja useamman aikaisemman hoitolinjan läpikäyneitä. Harvinaisissa syövässä, joissa ei ole käytettävissä hyviä vakiintuneita hoitolinjoja, laaja geenitestaus on saatettu tehdä jo hoidon varhaisessa vaiheessa. Potilastapaukset ovat edustaneet 12 eri syöpätyyppiä, joista haimasyöpää, sarkoomaa ja tuntematonta primaarituumoria sairastavia potilaita on ollut eniten.

Laajoja geenitestejä tehdessä törmätään usein tilanteeseen, jossa potilaan kasvaimessa on muutos, johon on täsmälääke, mutta syöpätyyppi ei sovi hyväksyttyn käyttöaiheeseen perustuviin korvattavuuden edellytyksiin. Esimerkiksi Läntisen syöpäkeskuksen MTB:ssä käsiteltävänä on ollut keski-ikäisen tupakoimattoman potilaan tapaus, jossa potilaan levinneestä keuhkosyövästä löytyi perinnöllinen BRCA2-mutaatio. Potilas hankki aluksi

PARP:n estäjähoitoa omakustanteisesti ja sitten vakuutusyhtiön korvaamana ja sai hoidolle hyvän osittaisen vasteen. Täsmähoidon vaste on jatkunut vuoden ajan hoidon aloittamisen jälkeen. Tällaisessa tilanteessa optimaalisinta olisi antaa geeniohjattu hoito kliinisessä tutkimuksessa, jolloin hoidosta saataisiin kerättyä tutkimustietoa ja potilas saisi lääkkeen käyttöönsä ilmaiseksi (Alanne ym. tässä numerossa).

Geeniohjatus syövän hoidon yleistyessä MTB:n kaltaiselle sairaalan sisäiselle yhteistyölle tulee olemaan yhä enemmän tarvetta, ja sitä tulee kehittää riittävin resurssein. Pelkästään geenidiagnostiikan ja kohdennettujen syöpähoitojen kustannukset puoltavat geenivastauksen perusteella tehtävän hoitopäätöksen tarkkaa pohdintaa. Tulevaisuudessa vastaavaa toimintaa olisi hyvä tehdä myös kansallisella tasolla. Kansallinen MTB voisi olla osana kansallisen syöpäkeskuksen toimintaa. Jos toiminta hoidettaisiin etäyhteyksin, saataisiin kerättyä yhteen alan parhaat asiantuntijat koko maasta. Näin kansallinen MTB voisi olla apuna luomas-



ERIKA ALANNE, LT, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri
Tyks, Syöpätautien klinikka
Läntinen Syöpäkeskus, FICAN West

KATRI ORTE, LT, patologian erikoislääkäri
Tyks, patologia
Läntinen Syöpäkeskus, FICAN West

MARIA HAANPÄÄ, LT, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri
Tyks, Kliininen genetiikka
Tyks, Genomiikka
Läntinen Syöpäkeskus, FICAN West
Turun yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta

MINNA KANKURI-TAMMILEHTO, LT, vs ylilääkäri, vastuualuejohtaja
Tyks, Kliininen genetiikka
Läntinen Syöpäkeskus, FICAN West

MARIA SILVONIEMI, LT, keuhkosairauksien erikoislääkäri
Tyks, Keuhkosairauksien klinikka
Läntinen Syöpäkeskus, FICAN West

MARIA SUNDVALL, LT, dosentti, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri
Tyks, syöpäklinikka
Läntinen Syöpäkeskus, FICAN West
Turun yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta

SAKARI HIETANEN, LT, dosentti, vastuualuejohtaja
Tyks, Gynekologian klinikka
Läntinen Syöpäkeskus, FICAN West

sa toimintamallia geeniohjatus syövän hoidon toteuttamiselle Suomessa ja tasoittaa paikallisia eroja syövän geenidiagnostiikassa ja sen ohjauksessa hoidossa. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Alanne E, Joensuu H, Elenius K. Geenidiagnostiikkaan perustuva syövän hoito - tätä päivää, tulevaisuutta vai toiveajattelua? *Duodecim* 2018;134:126–32.
2. van der Velden DL, van Herpen CML, van Laarhoven HWM, ym. Molecular Tumor Boards: current practice and future needs. *Ann Oncol* 2017;28:3070–5.
3. Hoefflin R, Geißler AL, Fritsch R, ym. Personalized clinical decision making through implementation of a molecular tumor board: a German single-center experience. *JCO Precis Oncol* 2018;2:PO.18.00105.
4. Moore DA, Kushnir M, Mak G, ym. Prospective analysis of 895 patients on a UK Genomics Review Board. *ESMO Open* 2019;4:e000469.
5. Rolfo C, Manca P, Salgado R, ym. Multidisciplinary molecular tumour board: a tool to improve clinical practice and selection accrual for clinical trials in patients with cancer. *ESMO Open* 2018;3:e000398.
6. Kato S, Kim KH, Lim HJ, ym. Real-world data from a molecular tumor board demonstrates improved outcomes with a precision N-of-One strategy. *Nat Commun* 2020;11:4965.
7. Luchini C, Lawlor RT, Milella M, ym. Molecular tumor boards in clinical practice. *Trends Cancer* 2020;6:738–44.
8. 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;19:68–90.

PIA BOSTRÖM, LT, patologian erikoislääkäri, HLL
Tyks, patologia
Läntinen Syöpäkeskus, FICAN West

JUKKA LAINE, LT, dosentti, patologian erikoislääkäri
Tyks, patologia
Läntinen Syöpäkeskus, FICAN West

PANU JAAKKOLA, LT, dosentti, professori
Tyks, syöpäklinikka
Läntinen Syöpäkeskus, FICAN West
Turun yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta

HEIKKI MINN, LT, dosentti, ylilääkäri, professori
Tyks, syöpäklinikka
Läntinen Syöpäkeskus, FICAN West

MARKKU KALLAJOKI, LT, dosentti, ylilääkäri, vastuualuejohtaja
Tyks, laboratoriotuotanto, patologia
Läntinen Syöpäkeskus, FICAN West

VELI KAIRISTO, LT, dosentti, ylilääkäri, vastuualuejohtaja
Tyks, Genomiikka
Läntinen Syöpäkeskus, FICAN West

KLAUS ELENIOUS, LT, dosentti, professori
Tyks, syöpäklinikka
Läntinen Syöpäkeskus, FICAN West

Turun yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta
Turun biotiedekeskus, Turun yliopisto ja Åbo Akademi

PIA VIHINEN, LT, dosentti, ylilääkäri, johtaja
Tyks
Läntinen Syöpäkeskus, FICAN West

SIDONNAISUUDET

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

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)

Maria Haanpää: Ei sidonnaisuuksia

Minna Kankuri-Tammilehto: Ei sidonnaisuuksia

Maria Silvoniemä: Koulutus-, konsultointi- ja asiantuntijatoimintaa (MSD, Roche, Astra Zeneca, Takeda, Amgen), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (MSD, Takeda, Novartis), muut sidonnaisuudet (kliiniset lääketutkimukset (Amgen, Takeda, MSD, Astra Zeneca)

Maria Sundvall: Apuraha (Suomen Akatemia, Sigrid Juseliuksen säätiö, Syöpäjärjestöt, Suomen Lääketieteen säätiö), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (BMS, Ipsen, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer, Novartis, BMS, Pierre Fabre, Roche, Lilly)

Sakari Hietanen: Ei sidonnaisuuksia

Pia Boström: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche)

Jukka Laine: Apuraha (Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Amgen)

Panu Jaakkola: Koulutus-, konsultointi- ja asiantuntijatoimintaa (Pfizer, Ipsen, MSD, BMS, Faron Pharmaceuticals), luottamustoimet (Suomen uro-onkologinen yhdistys (puheenjohtaja)), muut sidonnaisuudet (kliiniset lääketutkimukset: (Novartis, MSD, Faron Pharmaceuticals, Blueprint))

Heikki Minn: Apuraha (Blue Earth Diagnostics, Merck, Philips, Roche), koulutus-, konsultointi- ja asiantuntijatoimintaa (BMS, Merck, MSD Finland, Roche, Mvision AI), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Merck, Roche, Varian)

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

Veli Kairisto: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novartis, BMS)

Klaus Elenius: Apuraha (Boehringer Ingelheim, Puma Biotechnologies), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Bayer)

Pia Vihinen: Koulutus-, konsultointi- ja asiantuntijatoimintaa (Roche, BMS, Ipsen, Novartis, MSD, Pierre-Fabre), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, BMS, Ipsen, Novartis, MSD, Pierre-Fabre, Amgen, Bayer), luottamustoimet (Suomen Melanoomaryhmän hallitus), hankkeet (FICAN yhteistyöryhmä, Syövän hoidon laaturekisterien kehitys, Syöpäseulontojen FICAN ohjausryhmä), muut sidonnaisuudet (Boehringer-Ingelheim, Roche, Novartis, BMS (lääketutkimus))