

Panu Jaakkola ja Maria Sundvall

Syövän kohdennettujen lääkehoitojen tulevaisuus

Kohdennetuilla syöpälääkehoidoilla tarkoitetaan hoidon valintaa potilaille yksilöllisesti syövän molekyylibiologisten ominaisuuksien mukaan. Syöpälääkehoitojen kohdentaminen yksilöllisesti on 2000-luvun aikana kehittynyt huomattavasti. Uusia kohdennettuja hoitoja kehitetään kiihtyvää vauhtia edelleen, ja niiden toivotaan yhä enemmän korvaavan tavanomaisia pelkkään tilastolliseen vaikuttavuuteen perustuvia lääkehoitoja, jotka eivät ota huomioon yksilöllisiä molekyylibiologisia eroja. Yksilöllinen kohdennus vaatii uusiin lääkekohteisiin vaikuttavien lääkkeiden kehitystä mutta ennen kaikkea myös moniin uusiin biologisiin analyysimenetelmiin perustuvaa biomarkkereiden kehittämistä. Jotta molekyylibiologista tietoa voidaan hyödyntää ja erityisesti jotta tieto pystyisi auttamaan lopullisia hoitopäätöksiä tekevää klinikkoa, tarvitaan myös analyysitiedon käsittelyn kehittämistä esimerkiksi koneoppimisen avulla. Tavoitteena on, että syöpäpotilaat saisivat tehokkaampia lääkkeitä vähäisimmillä haittavaikutuksilla. Koska hoitojen hinnat kasvavat, myös kustannushyötylaskelmien tärkeys tulee entisestään korostumaan.

Valtaosa syövän lääkehoidosta, erityisesti solunsalpaajahoidot, on annettu tutkimuksissa isoilla potilasjoukoilla havaittuun tilastolliseen tehoon perustuen kaikille lääkitystä tarvitseville potilaille syöpätyypin mukaan ottamatta huomioon kasvainten yksilöllistä geneettistä tai molekyylibiologista vaihtelua. Kohdennetuilla hoidoilla käsitetään lääkityksen kohdistamista yksilöllisesti kasvaimen molekyylibiologisiin ominaisuuksiin perustuen. Täysin uusi tämä lähestymistapa ei ole. Hormonireseptoripositiivisen rintasyövän hoitona on käytetty 1970-luvulta lähtien syövän estrogeeni- ja progesteronireseptorien lisääntyneeseen ilmenemiseen kohdistettua reseptorin salpaajaa tamoksifeeniä. ErbB2 (HER2)-kasvutekijäreseptoriin kohdistuva vasta-aine tratsutumabi tuli käyttöön 1990-luvun lopussa niihin rintasyöpiin, joissa on HER2-reseptorin geenin monistuma.

Tämän vuosituhannen alussa tuli markkinoille ensimmäinen tyrosiinikinaasia estävä pienimolekyylinen lääke, imatinibi, joka oli suunniteltu estämään syöpäsoluissa tapahtuneen kromosomien translokaatiosta johtuvaa

bcr-abl-fuusioproteiinin yliaktivaatiota kroonisessa myelooisessa leukemiassa. Sen todettiin myöhemmin estävän muitakin kinaaseja, kuten gastrointestinaalisessa stroomatumorissa (GIST) mutaation myötä yliaktivoitunutta c-Kit-reseptoria (1).

Näille lääkkeille on yhteistä, että ne estävät mutaatioista tai yli-ilmenemisestä johtuvaa kohdemolekyylin liiallista toimintaa ja sitä kautta syöpäsolujen kasvua. Kaikki ovat edelleen tehokkaaksi tunnettuja ja yleisessä käytössä olevia lääkkeitä sekä syövän liitännäishoidossa että edenneiden tautien hoidossa. Nämä urauurtavat onnistumiset loivat pohjaa yksilöllisten kohdennettujen hoitojen kehitykselle. Kahdenkymmenen viime vuoden aikana suurin osa uusista syövän lääkehoidoista on hyödyntänyt syövälle ominaisia molekyyli muutoksia.

Lääkkeen tehoon tai potilaan ennusteeseen liittyvät biomerkkiaineet

Kohdennettuja hoitoja on viime vuosina tullut yhä kiihtyvällä tahdilla käyttöön, ja nykyään

markkinoilla on kymmeniä erilaisia lääkkeitä. Yhteistä kohdennetuille lääkkeille on, että niiden käyttö ohjautuu biomarkkereiden perusteella, ja ne ennustavat lääkkeen tehoa yksittäisellä potilaalla. Prediktiivisiä eli lääkehoidon tehoa ohjaavia markkereita on kliinisessä käytössä jo kymmeniä, esimerkiksi solunsisäisen viestimolekyylin BRAF:n aktivoivat mutaatiot melanooman pienimolekyylisten kinaasin estäjien valinnassa. Iso osa markkereista on tiettyyn syöpätyyppiin rajoittuvia, mutta markkereita, jotka ennustavat lääkkeen tehoa useissa syöpätyypeissä (niin kutsuttu kasvain agnostinen markkeri) on löydetty. Esimerkkeinä tällaisista lääkkeistä ovat larotrektrinibi ja entrektinibi, joiden kohde on NTRK-fuusioproteiini ja joiden ilmeneminen syövässä ennustaa lääkkeen tehoa useassa eri syöpätyypissä. Biomarkkeri voi myös ennustaa resistenssiä hoidolle, kuten esimerkiksi paksusuolisyövässä BRAF- ja KRAS-mutaatiot, jotka ohjaavat EGFR:n toimintaa estävien vasta-aineiden valinnassa. Geneettisiä muutoksia, jotka toimivat prediktiivisinä markkereina lääkkeille on käsitelty aiemmin (2).

Pääasiallisesti kohdennetut lääkkeet estävät yliaktiivisten onkogeneenien toimintaa, jolloin prediktiivinen markkeri tyypillisesti on lääkekohteen muutos tai siihen läheisesti liittyvä molekyylitekijä. Prediktiivisistä markkereista, jotka eivät kohdistu suoraan lääkkeen vaikutuskohteeseen, esimerkkejä ovat kasvunrajoitegeenit, joiden mutaatiot itsessään ovat huonoja lääkekohteita, koska niiden toiminta pitäisi palauttaa. On kuitenkin havaittu, että kasvunrajoitegeenin puutos voi herkistää syöpäsolut jonkin toisenkin mekanismin poistamiselle, mikä on mutaation myötä tullut tärkeäksi syöpäsolulle (niin kutsuttu synteettinen letaliteetti).

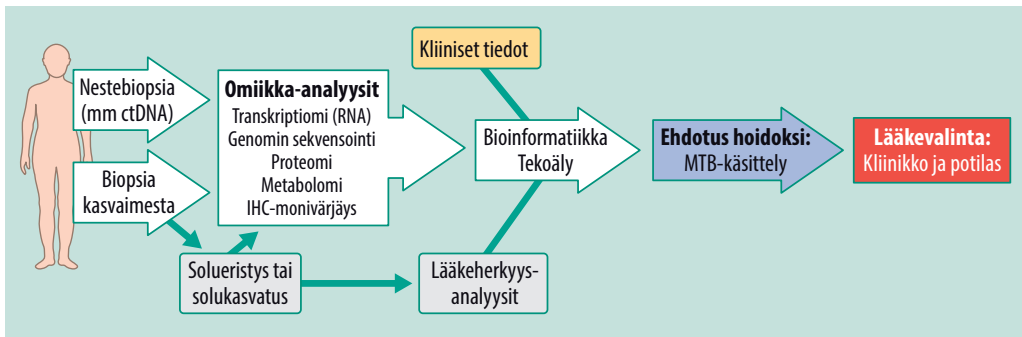
Esimerkiksi DNA-vaurioiden korjaukseen liittyvien *BRCA1/2*-kasvunrajoitegeenin toiminnan puutos rinta-, munasarja- tai eturauhassyövässä toimii prediktiivisenä markkerina DNA-vaurioiden korjaukseen osallistuvan PARP-entsyymin estäjien hyvälle teholle.

Nykyään syöpähoitoja pyritään ohjaamaan myös potilaan ennustetta koskevan eli prognostisten markkerien avulla esimerkiksi liitännäishoitojen yhteydessä pyrkimällä kohdentamaan hoito yksilöllisesti niille potilaille, joilla

on suurin riski taudin uusimiseen. Kliiniseen käyttöön hyväksytty prognostinen markkeri on esimerkiksi *21*-geenin lähetti-RNA:n ilmentymiseen perustuva Oncotype DX -testi, joka sisältyy Suomessa valtakunnallisiin diagnostiikka- ja hoitosuosituksiin (3,4). Se tehdään osalle potilaista leikatusta rintasyöpäkudoksesta ja auttaa löytämään potilaat, jotka hyötyvät eniten liitännäissolunsalpaajahoidosta. Tällaisten useiden geenien ilmentymiseen perustuvien testien kehittäminen vaatii yleensä ennen laajaa kliinistä käyttöönottoa etenevän näytön ja saattaa kestää jopa 10–20 vuotta. Vaikka kehitystyöhön on panostettu huomattavasti viime vuosien aikana, hoitovasteita yksilöllisesti ennustavia markkereita ja testejä on vielä varsin rajoitetusti kliinisessä käytössä (5).

Tulevaisuuden täsmäaset

Valtaosaa syöpähoitoja saavasta potilasjoukosta uusin geneettisesti kohdennettu hoito ei ole vielä tavoittanut muun muassa siksi, että suurimmalle osalle potilaista ei tehdä molekyylibiologisia analyyseja ja monelle löydetylle muutokselle ei ole olemassa kohdennettua hoitoa. Joissain syövässä yksi mutaatio ja siihen vaikuttava käyttöön hyväksytty hoito voi kohdistua hyvin pieneen potilasjoukkoon, kuten avapritinibi, joka kohdistuu harvinaiseen *PDGFR*:n D842V-mutaatioon GIST:issä. Lukuisat laajat viimeaikaiset tutkimukset ovat selvittäneet mahdollisuuksia kohdentaa hoito syöpätyypistä riippumatta yhden molekyyli-muutoksen perusteella eli kasvain agnostisesti, mutta tulokset ovat olleet vaihtelevia (6). Ongelmana on, ettei eri molekyyli-muutoksiin kohdentuvia lääkkeitä ole tarjolla riittävästi ja eri lääkeyhdistelmien testaus on ollut vähäistä. Lisäksi vain kohtalaisen pieneen osaan mahdollisista lääkekohteista tai mutaatioista on kehitetty toistaiseksi lääkeaineita tai niitä on päästy kliinisesti testaamaan. Myöskään käytetyt profiointianalyysit eivät osaa tunnistaa kaikkia ajuritekijöitä. Tulevaisuudessa tiedon jatkuva kertyminen sekä erilaiset mallintamishjelmat auttavat nykyistä helpommin tunnistamaan yksilöllisestä profiointidatasta mahdollisia ajuritekijöitä, joista syöpäsolukko on riippuvaista.



KUVA. Kohdennettujen syöpälääkehoitojen valinta uusien diagnostiikkamenetelmien avulla. Kasvaimesta otetusta kudoksenäytteestä voidaan suoraan tehdä useita DNA:han, RNA:han, proteiineihin tai solun metaboliatuotteisiin kohdistuvia analyyseja (omiikat). Kasvaimen syöpäsoluja voidaan myös kasvattaa in vitro, ja tehdä näistä yllä mainittuja analyyseja tai testata lääkeaineherkkyksiä. Vaihtoehtoisesti voidaan verestä eristää kiertävää kasvain-DNA:ta mutaatioanalyyseja varten. Analyysien ja datan tulkinnan (bioinformatiikka, jossa voidaan käyttää tekoälyä apuna) jälkeen tuloksia ja hoitovaihtoehtoja kohdennetuilla lääkkeillä tulisi käsitellä moniammatillisessa kokouksessa (molecular tumour board, MTB) ennen lopullista klinikon potilaan kanssa tekemää hoitopäätöstä. ctDNA = circulating tumour DNA (kiertävä tuumori-DNA); IHC (immunohistochemistry) monivärjäys = kudoksen proteiinien värjäys usealla vasta-aineella samanaikaisesti

Ainakin yleisimmissä syövässä on useissa kansainvälisissä projekteissa selvitetty satojen potilaiden kasvainten DNA-sekvenssi ja kvantitatiivisia RNA- sekä proteiinilmentymiä. DNA-sekvensointi, yksittäisten proteiinien tai RNA:n ilmentymisen määritykset eivät kuitenkaan monessa syövässä ole tuottaneet riittävästi biomarkkereita, jotta syövän lääkehoito voitaisiin kohdentaa niiden perusteella. Esimerkiksi kirkassoluisen munuaissyövän yleisimmät geenimutaatiot tunnetaan laajoihin DNA-sekvensointeihin perustuen. Ne eivät kuitenkaan ole paljastaneet uusia lääkekohteita eivätkä toistaiseksi kliinisesti käyttökelpoisia prediktivisiä tai prognostisia markkereita. Vaikka uudet moneen syöpätyyppiin vaikuttavat immuuniaktivaation vapauttajat, kuten T-solujen PD-1-solunpintareseptorin tunnistavat vastaaineet, ovat munuaissyövässäkin tehokkaita, ei PD-L1:n ilmentyminen syöpäsolukossa toimi munuaissyövässä prediktivisenä markerina, toisin kuin esimerkiksi keuhkosyövässä. Myös yksittäisten proteiinien immunohistokemiaa on vuosikymmeniä tutkittu biomarkkerien löytämiseksi, mutta kliinisen päätöksenteon apuvälineiksi näistä on edennyt hyvin vähän.

Koska laajempien ja parempien sekä prognostisten että prediktivisten markkereiden löytäminen on välttämätön edellytys kohdennettujen hoitojen kehittämiseksi tehon ja kustan-

nusvaikuttavuuden parantamiseksi, niihin on globaalisti viime vuosina kiinnitetty runsaasti huomiota ja toiveita.

Omiikat. Erityisesti ”omiikat” eli tekniikat, joilla voidaan analysoida kokonaisvaltaisesti solujen molekyyliä, ovat herättäneet suuria toiveita syöpäbiologian tutkimuksessa, uusien lääkeainekohteiden etsinnässä sekä eri markkereiden löytämisessä kohdennettuja hoitoja varten. Tekniikoihin kuuluvat esimerkiksi genomikka (koko genomin tai eksonialueiden sekvensointi), proteomiikka (suuren proteiinin määrän analysointi kerralla soluista massaspektrometrialla) ja metabolomiikka (kymmenien syöpäsoluille tärkeiden metaboliatuotteiden analysointi kerralla). Kokonaisvaltaisen RNA-ilmentymisen analysoinnilla kehitetystä tekniikasta on esimerkkinä yllä mainittu Oncotype DX -testi (7).

Yhä enemmän käytetään myös niin kutsuttuja yksisolutekniikoita, joissa omiikka-analyysi voidaan kohdistaa yhteen soluun tai hyvin pienen solujoukkoon. Näihin voidaan lukea myös niin kutsutut multiplex-immunohistokemia-tutkimukset. Aiemmin syöpäkudoksen proteiinien ilmentymistä on tutkittu yksittäisten proteiinien värjäyksellä. Uusimmissa tekniikoissa voidaan saada tietoa jopa 30–50 proteiinin ilmentymisestä kudoksessa samanaikaisesti ja ilmentymisen sijoittumisesta kudoksessa spa-

tiaalisesti (8). Tällä hetkellä tutkitaan runsaasti erilaisten mutaatioiden sekä proteiini- ja RNA-tason geeni-ilmentymisyhdistelmien mahdollisuuksia eri hoitojen tehoa ennustavina testeinä. On todennäköistä, että usean markerin yhdistelmistä löytyy jotain kliinissäkin työssä hyödynnettävää tulevaisuudessa. Lisäksi tutkitaan mahdollisuuksia löytää tekoälyn avulla histologisista näytteistä ennusteellisia merkkejä. On mahdollista, että pelkästä histologisesta leikkeestä ilman muita lisäanalyyssejä pystytään tulevaisuudessa määrittämään tekoälyn avulla hoitoa ohjaavia tietoja (9).

Yksilöllinen lääketestaus potilaan soluilla laboratoriossa. Suoraviivaisempaan lääkehoidon kohdentamiseen on tutkittu *in vitro*-lääketestauksella, jolla voidaan testata samanaikaisesti satojen lääkkeiden tehoa monikaivoalustoilla (multiwell plates) kudoksesta eristetyistä soluista (10). Pisimmällä kliinisessä testauksessa ovat olleet verisyövät, esimerkiksi leukemia, jossa *in vitro* testauksen perusteella on voitu valita potilasta hyödyttävä lääkehoito (11).

Kiinteiden kasvainten kohdalla veressä kiertäviä syöpäsoluja on monesti vähän, eivätkä ne välttämättä edusta haluttua hoitokohdetta. Tämän vuoksi joudutaan ottamaan kudonäytteitä kasvaimesta sekä kasvattamaan eristettyjä soluja ennen testaamista. Tämä voi olla sekä aikaa vievää että kallista diagnostiikkaa, eikä aina onnistu. Yhtenä haasteena elimistön ulkopuoliselle lääkeainetestaukselle on normaalin kudostekniikan puuttuminen, sillä syöpäsolut normaalisti interaktoivat normaalin kudoksen mikroympäristön, kuten sidekudoksen, verisuonien ja immuunisolujen kanssa eivätkä välttämättä kasva pelkässä elatusaineessa. Lääkeherkkyysselvitysten tulokset voivat myös vaihdella solujen kasvaessa tavanomaisella muovalustalla tai väliaineella. Esimerkiksi munuaissyövän hoitoon hyväksytyt HIF-2 α :n estäjät belsuti- fanin kasvua estävä vaikutus syöpäsoluihin saatiin esiin vasta erityisessä väliaineessa kasvatuissa soluissa (12).

Menetelmiä on tutkimusasetelmissa testattu useissa syöpätyypeissä ja potilaasta eristettyjä soluja eri kasvatusmalleissa monikaivoalustojen lisäksi. Tällaisia ovat erityiset keinotekoiset väliaineet tai kudosten kasvattaminen ksenograf-

teina immuunipuutteisissa koe-eläimissä sekä kehittyvässä kananmunassa. Mitä monimutkaisempi kasvatusympäristö on, sitä hitaampaa ja myös kalliimpaa testaus on. Lisäksi on kehitetty lääketestaukseen mikrofluidisia siruja, joissa eri solupopulaatiot ovat erillisissä kammioissa siten, että niiden vuorovaikutuksia toisiinsa voidaan seurata (13). Kehityksessä on myös leikkauksen yhteydessä suoraan kasvainalueelle asetettavia lääkeaineita. Lääketestauksen suuri haaste on testata useiden eri lääkeaineiden yhdistelmien tehoa, sekventiaalista antoa ja lääkkeiden vaikutuksia mikroympäristön solukokoon. Useita eteneviä tutkimuksia on kuitenkin käynnissä käyttäen hyväksi lääkeainetestauksen hoidon ohjauksessa, ja on todennäköistä, että jotain näistä siirtyy myös kliiniseen työhön ajan myötä.

Hoitojen kohdentamisen vaikeudet

Syöpäkudoksen heterogeenisuus hankaloittaa diagnostiikkaa. Yksittäisen kasvaimen sisällä syöpäsolun histologia, DNA-mutaatiot, RNA:n, metaboliatuotteiden ja proteiinien ilmentyminen sekä solujen mikroympäristö saattavat olla hyvinkin erilaisia. Sama asia tulee eteen, jos yritetään verrata kahta erillistä etäpesäkettä. Tämän vuoksi kudonäytteistä ei voida olla varmoja, edustavatko ne kattavasti koko syöpää myöskään lääkkeen tehon suhteen. Myös niukka näytemäärä kasvaimesta voi hankaloittaa diagnostiikkaa. Tämän vuoksi myös veressä kiertävän kasvain-DNA:n (ctDNA) ja kasvaimista irtautuvien eksosomien analyyssejä on pyritty monessa syöpätaudissa käyttämään diagnostisena menetelmänä (niin kutsuttu nestebiopsia), jotta kasvainten heterogeenisuus tulisi paremmin otettua huomioon, mutta tälläkin menetelmällä on rajoitteensa (10).

Kuten kaikissa syöpähoidoissa, myös kohdennetuissa hoidoissa merkittävä haaste on kasvainten ajan saatossa kehittämä vastustuskyky lääkkeille. Tämä on monelle etäpesäkkeelle taudille ominaista ja tapahtuu kuukausien tai vuosien kuluessa lääkkeen käytön aloituksesta. Useille kohdennetuille hoidoille on jo tunnistettu tyypillisiä resistenssimekanismia ja onnistuttu kehittämään niihin spesifisesti

vaikuttavia seuraavan linjan lääkehoitoja esimerkiksi ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä. Vastustuskyvyn kehittyessä tulisi prediktiiviset markerit tai lääkeherkkyysanalyysit tehdä aina uudestaan. Toistuvien näytteiden (erityisesti biopsioiden) otto saattaa kuitenkin olla anatomisesta paikasta riippuen hankalaa, potilaalle raskasta sekä kuormittaa palvelujärjestelmää.

Kohdennettujen hoitojen tulevaisuuden näkymiä

Lukuun ottamatta valikoitujen proteiinien ilmentymistä, geenien DNA-sekvensointia ja RNA-ilmentymistä, toistaiseksi uusimmat tekniikat eivät ole kliinisessä käytössä syöpädiagnostiikassa tai hoitojen kohdentamisessa. Lie-nee kuitenkin ajan kysymys, milloin tuloksia saadaan riittävästi kliinisesti validoitua ja tuotua rutiinidiagnostiikkaan. On mahdollista, että silloin käytetään monen tekniikan yhdistämistä yhdessä kliinisten parametrien kanssa. Tämä vaatii entistä enemmän bioinformatiikalta ja matemaattiselta mallintamiselta, jotta analyysistä saadaan kliinisesti käyttökelpoista tietoa jäsenneltyä kliinikolle ymmärrettävissä olevasa muodossa (14). Ei liene kaukaa haettava, että tässä ja analyysien raakadatan käsittelyssä tekoälyllä on merkittävä osuus. Oleellista on kuitenkin tiedostaa, että hoitopäätöksiin vaikuttavat monet muutkin asiat molekyylibiologisten analyysien lisäksi ja että tulevaisuudessakin hoitopäätökset tekee klinikko yhteistyössä potilaan kanssa. Analyysit ja ennusteet antavat tukea sille prosessille.

Toistaiseksi esimerkiksi DNA-mutaatioihin perustuvat hoidot ovat hyödyttäneet suhteellisen pientä potilasjoukkoa, koska niiden perusteella käytössä olevia lääkkeitä on vähän, monet yksittäiset mutaatiot ovat harvinaisia ja mutaatioita on suuri määrä erilaisia. Molekyyli-
limuutosten perusteella kohdennetut hoidot saattavat olla tehokkaampia kuin ilman yksilöllistä valintaa tiettyyn syöpätyyppiin suunnatut tilastollisesti selviytymistä parantavat hoidot. Jälkimmäisiin kätkeytyy sekä potilaita, jotka hoidoista hyötyvät, mutta myös merkittävä määrä potilaita, jotka eivät siitä hyödy.

Toistaiseksi geeniohjattujen hoitojen toteu-

Ydinasiat

- ▶ Syöpäkudoksessa esiintyy lukuisia molekyylibiologisia muutoksia, jotka voivat olla hyvin erilaisia potilaiden välillä.
- ▶ Kohdennetuilla syöpähoidoilla pyritään estämään syöpäsolujen kasvua syövän yksilöllisiin molekyylibiologisiin ominaisuuksiin vaikuttavilla lääkkeillä.
- ▶ Kohdennetut hoidot vaativat uusien analyysitekniikoiden, datan tulkinnan sekä lääkeaineiden kehitystä.
- ▶ Syövän lukuisiin molekyyli-
muutoksiin kohdentuvia lääkkeitä tai lääkeyhdistelmiä on vaikea tutkia homogeenisillä potilasjoukoilla laajoissa kolmannen vaiheen lääketutkimuksissa.

tus ei vielä ole optimaalista, sillä monesti DNA-sekvensoinnilla ei löydy muutosta, johon olisi hyväksytty lääke olemassa. Välttämättä ei voida myöskään olla varmoja, että havaittu muutos on potilaan syövän kasvun ajuri, jolloin potilas ei hoidosta hyödy. Ja jos muutos ja siihen soveltuva lääke löytyy, se ei välttämättä ole korvattava kyseisessä taudissa ja on taloudellisesti potilaan ulottumattomissa. Tällä hetkellä rutiinimaisesti molekyyli-
muutoksia tutkitaan tarkoin valikoiduista geneeistä, joiden perusteella on mahdollista valita lääkehoito. Laajempaa molekyyli-
profilointia tehdään tutkimusasetelmissä. Molekyyli-
profilointia tehdään Suomessa useissa tutkimuksissa, kuten esimerkiksi käynnissä olevassa kansallisessa Finprove-tutkimuksessa.

Lopuksi

Lääkekohteita tunnistetaan jatkuvasti enemmän, ja lääkekehitys mahdollistaa yhä erilaisempien lääkekohteiden eston uusilla mekanismeilla kuten vasta-aineisiin sidotuilla lääkkeillä ja radioisotoopeilla, kohdennetulla hajotuksella (kuten niin kutstuu PROTAC, proteolysis targeting chimera) ja syöpäkudoksen molekyyli-
hoihin kohdennetuilla geneettisesti muokatuilla T-soluilla (CAR-T). Kun markkinoille saadaan lisää lääkkeitä, yksilöllisen syövänhoi-

don mahdollisuuksien odotetaan pikkuhiljaa paranevan. Syöpälääkkeiden hyväksyntä on tavallisesti perustunut laajoihin kolmannen vaiheen tutkimuksiin sadoilla potilailla, joilla on sama yhdestä kudoksesta lähtöisin oleva syöpä. Yhdessä syöpätyypissä voi kuitenkin olla satoja erilaisia yksilöllisiä molekyyli muutoksia. Erilaisiin molekyyli muutoksiin ja niiden yhdistelmiin perustuvia lääketutkimuksia ei voida enää tehdä suurella homogeenisellä potilas-

joukolla niiden harvinaisuuden vuoksi. Tärkeä kysymys onkin viranomaisten suhtautuminen uusien kohdennettujen lääkkeiden hyväksyntä- ja korvausprosesseihin erityisesti, koska uudet lääkkeet ovat usein huomattavan kalliita. Toinen suuri tulevaisuuden haaste on mahdollisten monimutkaisten tekniikoiden käyttöönotto ja validaatio. Toistaiseksi syöpälääkkeitä, jotka olisivat Suomessa korvattavia pelkän molekyyli diagnostiikan perusteella, on vähän. ■

PANU JAAKKOLA, Professori, yllilääkäri

Syöpätautien oppiaine, Turun yliopisto ja Syöpätautien palvelualue Turun yliopistollinen keskussairaala sekä Läntinen Syöpäkeskus (Fican West)

MARIA SUNDVALL, Syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri, dosentti

Syöpätautien palvelualue Turun yliopistollinen keskussairaala sekä Läntinen Syöpäkeskus (Fican West) ja Syöpätutkimusyksikkö, Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto

TEEMAN TOIMITTAJAT

Pauliina Kitti, Annika Pasanen ja Riikka Nevala

SIDONNAISUUDET

Panu Jaakkola: Kliiniset lääketutkimukset (Orion, Faron pharmaceuticals, MSD, Ipsen), asiantuntijapalkkio (Orion, MSD, Ipsen, BMS), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Merck, Pfizer)

Maria Sundvall: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, Astra Zeneca, Bayer, BMS, MSD, Novartis, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astellas, Amgen, Bayer, BMS, MSD, Novartis, Pfizer, Roche)

KIRJALLISUUTTA

1. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, ym. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001;344:1052–6.
2. Alanne E, Joensuu J, Elenius K. Geenidiagnostiikkaan perustuva syövän hoito - ovatko odotukset toteutuneet? *Duodecim* 2021;137:1457–64.
3. Tiainen L, Utriainen M. Rintasyövän ennustetekijät täsmentyvät. *Duodecim* 2022;138:307–14.
4. Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus 2024. Tampere: Suomen Rintasyöpäryhmä ry 2024. <https://rintasyoparyhma.yhdistysavain.fi/hoitosuositus/>.
5. Kononen J, Rantala J, Hemminki A. Kiinteiden kasvainten syöpälääkeherkyyden ennustaminen. *Duodecim* 2021; 137:2243–50.
6. O'Dwyer PJ, Gray RJ, Flaherty KT, ym. The NCI-MATCH trial: lessons for precision oncology. *Nat Medicine* 2023 29;1349–57.
7. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, ym. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:2005–14.
8. Väyrynen J, Väyrynen S, Ollila-Raj H, ym. Immunohistokemialliset monivärjäykset kudostutkimuksessa: diagnostiikan arkipäivää ja tulevaisuutta. *Duodecim* 2023; 139:531–40.
9. Mirtti T, Näpänkangas J. Tekoöly patologian kudosleikkeiden tulkinnassa. *Duodecim* 2020;136:1949–55.
10. Kononen J, Sundvall M, Kontro M, ym. Ex vivo -mallit ja nestebiopsia yksilöllisessä syövänhoidossa. *Duodecim* 2021; 137:1441–8.
11. Malani D, Ashwini Kumar A, Brück O. Implementing a functional precision medicine tumor board for acute myeloid leukemia. *Cancer Discov* 2022;12:388–401.
12. Chen W, Hill H, Christie A, ym. Targeting renal cell carcinoma with a HIF-2 antagonist. *Nature* 2016;539:112–7.
13. Matikainen J, Korelin K, Salo T. Parantaisiko ihmiskasvainmatriksi syöpäsolutjen lääkehoitovasteen määrityksen luotettavuutta? *Duodecim* 2024;140:67–75.
14. Miihkinen M, Mars N, Aittokallio T. Matematiikka ja tilastolliset mallit syövän hoitovasteen ennustamisessa. *Duodecim* 2024;140:206–13.