



HELSINGIN YLIOPISTO
LÄÄKETIETEELLINEN TIEDEKUNTA

Mesoteliooman ennuste asbestialtistumisen ja varhaisten molekyyli muutosten funktiona

Marjukka Myllärniemi

Ilkka Ilonen

Katri Koli

Eva Sutinen

Henrik Wolff

Kirsti Husgafel-Pursiainen

Tapio Vehmas

Eeva Kuosma

Eeva Kettunen

Juuso Paajanen

Sanna Laaksonen

Silja Salo

Hely Ollila

HELSINGIN YLIOPISTO
HELSINGFORS UNIVERSITET
UNIVERSITY OF HELSINKI

LÄÄKETIETEELLINEN TIEDEKUNTA
MEDICINSKA FAKULTETEN
FACULTY OF MEDICINE



Työsuojelurahasto
Arbetsskyddsfondem
The Finnish Work Environment Fund

Mesoteliooman ennuste asbestialtistumisen ja varhaisten molekyylimuutosten funktiona

HANKKEEN LOPPURAPORTTI

Marjukka Myllärniemi

Ilkka Ilonen

Katri Koli

Eva Sutinen

Henrik Wolff

Kirsti Husgafel-Pursiainen

Tapio Vehmas

Eeva Kuosma

Eeva Kettunen

Juuso Paajanen

Sanna Laaksonen

Silja Salo

Hely Ollila

Helsingin yliopisto

Helsingin yliopistollinen sairaala

Työterveyslaitos

Helsingin yliopisto
Lääketieteellinen tiedekunta
Haartmaninkatu 3 (PL 21)
00014 Helsingin yliopisto
www.hy.fi

Toimitus: Marjukka Myllärniemi ja Ilkka Ilonen

Kuvat: Tutkimusryhmä

© 2019 Helsingin yliopisto, Helsingin yliopistollinen sairaala,
Työterveyslaitos ja kirjoittajat

Julkaisu on tuotettu Työsuojelurahaston tuella.

Tämän teoksen osittainenkin kopiointi on tekijänoikeuslain
(404/61, siihen myöhemmin tehtyine muutoksineen) mukaisesti
kielletty ilman asianmukaista lupaa.

ISBN 978-951-51-5684-6 (sid.)

ISBN 978-951-51-5685-3 (PDF)

Unigrafia, Helsinki, 2019

TIIVISTELMÄ

Mesotelioma on yleensä asbestille altistumisesta johtuva keuhkopussin, sydänpussin tai vatsakalvon syöpä. Työperäisesti asbestille on voinut altistua mm rakennusten purkutyömailla, putki- ja lämpöeristystöissä, telakalla, autokorjaamojen jarru- ja kytkintöissä, asbestituoteteollisuudessa, asbestikaiivoksilla sekä rakennustyömailla. Mesotelioman valtakunnallista esiintyvyyttä ja ammattitautikorvattavuutta ei ole tutkittu Suomessa. Osoitimme tässä uudessa mesoteliomahankkeessa, että mesotelioman diagnostiikassa, hoidossa ja korvattavuudessa ammattitautina on suuria alueellisia eroja Suomessa. Lisäksi havaitsimme, että naisilla mesotelioma todetaan yleensä myöhemmällä iällä kuin miehillä, ja että naisilla sairauten haetaan korvausta ammattitautina miehiä harvemmin. Tunnistimme useita tekijöitä, jotka liittyvät mesotelioman huonoon ennusteeseen (keuhkopussin nesteily, kasvaimen koko ja sen puolisuus diagnoosivaiheessa) sekä löysimme uuden biomerkkiaineen, aktiviini A:n. Näistä

tuloksista voi syntyä uusia diagnostiikka- ja hoitomahdollisuuksia mesoteliomassa.

Yhteenvedona tutkimustulostemme perusteella voidaan sanoa, että mesotelioman esiintyvyys Suomessa ei ole vielä alkanut laskea, vaikka asbestin käyttökielto on ollut pitkään voimassa. Diagnostiikassa, ammattitautikorvauksien hakemisessa ja hoitokäytännöissä on alueellisia epätasaisuuksia.

SISÄLLYS

JOHDANTO	6
TAVOITTEET	11
AINEISTO	11
TULOKSET	13
JOHTOPÄÄTÖKSET	30
KIITOKSET	31
TUTKIMUKSESTA JULKAISTUT TYÖT	32
ARVIOINTIVAIHEESSA OLEVA TYÖ	34
VALMISTEILLA OLEVAT TYÖT	35

Johdanto

Tutkimusryhmämme on vastaanottanut apurahan ”Mesotelioman ennuste asbestialtistumisen ja varhaisten molekyyli muutosten funktiona” 250 000 euroa vuosille 2016-2019. Työsuojelurahaston apuraha on ollut keskeinen vaikutin siihen, että Työterveyslaitoksen (TTL), Helsingin yliopiston (HY) ja Helsingin yliopistollisen sairaalan (HUS) sydän- ja keuhkokeskuksen asiantuntijatutkijat saatiin koottua yhteen selvittämään vaikean sairauden epidemiologiaa ja tulevaisuudessa myös etiologiaa.

Työryhmäksi on muodostunut kokeneiden tutkijoiden muodostama konsortio. Tutkimusryhmässä toimii neljä väitöskirjatutkijaa (Juuso Paajanen, HY, Sanna Laaksonen, HY, Sanna Mononen, HY ja Silja Salo, Itä-Suomen yliopisto (UEF), kaikkien väitöskirjatyöt ovat valmistumassa, väitöstilaisuuksia odotetaan vuosina 2020 ja 2021. Lisäksi projektissa on aloittanut uusi väitöskirjatyöntekijä (Hely Ollila), joka perehtyy biomerkkiaineiden analysointiin

yhteistyössä Suomen molekyyli lääketieteen instituutin (FIMM) kanssa.

Mesotelioma

Mesotelioma on syöpäsairaus, joka on lähtöisin keuhkopussin, sydänpussin tai vatsaontelon mesoteelisoluista. Mesotelioma on huonoennusteinen syöpä, jonka tiedetään liittyvän vahvasti työperäiseen asbestialtistumiseen. Taudin ammattiperäisistä syistä johtuen suurin osa sairastuneista on miehiä. Muita mesotelioman riskitekijöitä ovat geneettiset syyt tai altistuminen muille asbestin kaltaisille kuiduille sekä tietyille viruksille. Latenssi- eli oireeton aika altistumisesta sairastumiseen on arvioitu olevan keskimäärin 30-40 vuotta. Tutkimusryhmämme on kerännyt ainutlaatuiset aineistot keuhkopussin ja vatsaontelon mesoteliomapotilaiden tietoja ja näytteitä.

Asbesti

Asbesti on maaperästä louhittavaa kuitumaista silikaattimineraalia. Sillä on hyvä mekaaninen kestävyys, lämmön eristävyys sekä kemikaalien ja kuumuuden kestävyys. Nämä ominaisuudet yhdistettynä halpaan hintaan ja helppoon työstettävyyteen ovat tehneet siitä suosittua materiaalia teollisuuden käyttöön. Antofylliittiasbestia on Suomessa louhittu Outokummun Maljasalmella ja aina vuoteen 1975 saakka myös Paakkilassa. Arvioidaan että Suomessa asbestia on käytetty noin 300 000 tonnia 1920-luvulta alkaen, käytön huippuvuosien ajoittuen 1960- ja 1970-luvuille. Asbestin uusikäyttö kiellettiin Suomessa vuonna 1993 ja EU:n alueella vuonna 2005. Kuitenkin huolto- ja purkutyoissa sekä kaivos- ja louhostyömailla on edelleen riski asbestialtistukselle. Tämän vuoksi Euroopassa arvioidaan, että asbestikielloista huolimatta mesotelioman ilmaantuvuus tulee vielä kasvamaan tulevina vuosina.

Mesotelioomakasvaimen mikroympäristö

Pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliooman lyhyestä elinajanennusteesta huolimatta elin aika diagnoosista kuolemaan vaihtelee potilaiden välillä yksilöllisesti. Mekanismit tämän vaihtelun taustalla ovat toistaiseksi epäselviä ja laajalti tuntemattomia. Tästä syystä odotettavissa olevan elinajan ennustaminen diagnoosin hetkellä on haasteellista. Näin ollen mesoteliooman ennustetekijöiden tutkiminen ja niiden validoiminen käytäntöön on vahvasti perusteltua.

Syöpäsolut tarvitsevat kasvaakseen otolliset ympäröivät olosuhteet ja tässä yhteydessä puhutaan usein niitä ympäröivästä kudoksesta eli stroomasta. Strooma on pääasiassa sidekudoksen muodostama kasvualusta syöpäsoluille. Syöpäsolut tai -solusaarekkeet yhdessä strooman kanssa muodostavat syöpäkasvaimen. Stroomassa esiintyviä solutyyppejä ovat muun muassa fibroblastit eli epäkypsät sidekudossolut sekä monet immuunipuolustuksen solut. Syöpien biologian ja syntymekanismien ymmärtämiseksi monissa eri syövyissä on tutkittu tätä syöpäsolujen ja strooman

välistä vuorovaikutusta ja siellä ilmeneviä soluja – toisin sanoen kasvaimen mikroympäristöä.

Diagnostiikka ja hoito

Mesoteliooman diagnoosi perustuu tyypilliseen kliiniseen, radiologiseen sekä histopatologiseen löydökseen. Mesoteliooman hoidossa ei muiden syöpäsairauksien tapaan ole tapahtunut suuria muutoksia kuluneiden vuosien aikana ja keskimääräinen vaste nykyhoitoihin on heikko. Nykyiset hoitomuodot koostuvat kirurgisesta tuumorikudoksen poistosta, solunsalpaajahoidosta, sädehoidosta, sekä oireita lievittävästä hoidosta. Potilaiden keskimääräinen elinaika diagnoosista on 10-12 kuukautta, mutta osalla potilaista taudinkulku on huomattavasti hitaampi.

Tavoitteet

Tutkimusryhmällämme oli kolme päätavoitetta;

1. Selvittää mesoteliooman esiintyvyys ja hoitokäytännöt Suomessa.
2. Tutkia potilas- ja tuumorikohtaisia ennustetekijöitä.
3. Etsiä uusia kohdemolekyylejä mesoteliooman hoitoon.

Aineisto

Tutkimuksessa on hyödynnetty moderneja lääketieteellisiä keinoja rekisteröidä potilastietoja ja kerätä näytteitä. Tutkimus perustuu laadukkaisiin rekisteritietoihin ja biopankkiaineistoihin. Biopankkia on hyödynnetty myös näytteiden prospektiivisessä keräämisessä, mikä mahdollistaa

sen, että muutkin tutkimusryhmät / tutkijat voivat tulevaisuudessa hyödyntää näytteitä.

Tutkimusaineisto koostuu kahdesta erillisestä osasta. Ensimmäinen, laajempi aineisto, koostuu Suomen Syöpärekisteristä vuosina 2000-2012 diagnosoiduista mesoteliomataapauksista (n=1100). Kyseinen aineisto kattaa suurimman osan käsitellyistä osastutkimuksista. Tämän lisäksi keräsimme uuden, prospektiivisen biopankkiaineiston, josta määritimme mesotelioomaan liittyviä biomerkkiaineita.

Aineistojen käsittelyyn on haettu HUS sydän- ja keuhkokeskuksen tutkimuslupa, Valviran, sekä HUS eettisen toimikunnan lausunto. Lausunto on päivitetty kattamaan biopankkiaineistoa. Tietokantana on käytetty Granitics Oy:n suojattua, varmennettua rekisteriympäristöä niiden potilaiden osalta, joilta on saatu suostumus rekisteröidä tietoja. Rekisteritietoja ei luovuteta kolmansille osapuolille eikä liitetä julkaisuihin. Julkaisuissa käytetään vain potilasaineistosta tilastomenetelmin laskettua keskimääräistä dataa. Tutkimusaineisto säilytetään hyvän eettisen tavan mukaisesti ja

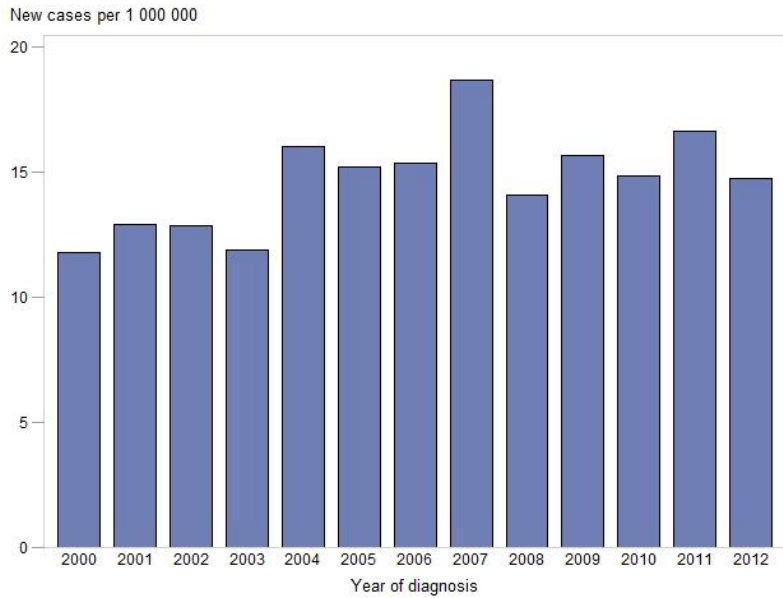
hävitetään asianmukaisesti tutkimuksen loputtua, kun tulokset on julkaistu.

Tulokset

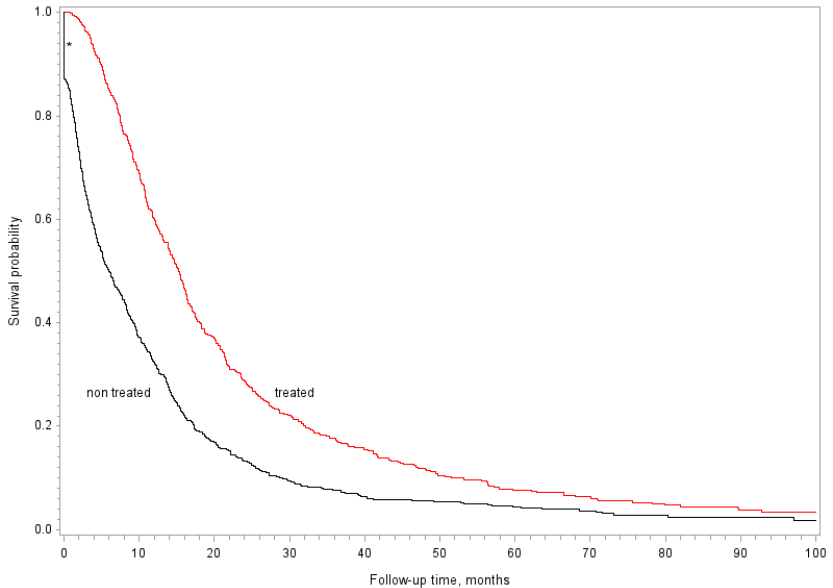
Mesoteliooman epidemiologia ja ammattitautikorvaukset Suomessa

Tutkimuksen ensimmäisessä vaiheessa kartoitimme Suomen Syöpärekisterin kautta tunnistetusta potilasaineistosta mesotelioomapotilaiden ennustetta Suomessa (Laaksonen, 2018). Lisäksi arvioimme alueellisia eroja esiintyvyydessä ja ammattitautikorvauksissa. Tutkimuksen tulokset osoittivat, että mesoteliooman diagnostiikassa ja esiintyvyydessä on alueellisia eroja. Teollistuneilla alueilla, jossa asbestiteollisuutta on ollut todennäköisesti enemmän, mesoteliooman diagnostiikka oli tarkempaa ja potilaille haettiin useammin korvattavuutta ammattitautiin. Aineistossa oli jonkin verran naispuolisia sairastuneita, joiden yhteys ammattitautiin ja vakuutuskorvauksiin oli selkeästi vähäisempi. Tämän ilmiön

syyt voivat olla moninaisia, esim. puolison työvaatteiden mukana kotiin tuotujen asbestikuitujen aiheuttama altistus ei ole välttämättä aina rekisteröity työperäiseksi altistumiseksi. Naiset sairastuivat keskimäärin myöhemmällä iällä mesotelioomaan kuin miehet. Tutkimuksessa myös osoitettiin käytettävissä olevien sytostaattihoitojen parantavan jonkin verran potilaan ennustetta, mutta hoitojen saatavuudessa oli suuria alueellisia eroavaisuuksia.



Kuva 1. Uudet mesoteliomatapaukset Suomessa vuosina 2000-2012 suhteutettuna miljoonaan henkilöön.



Kuva 2. Sytostaattihoitoa saaneiden potilaiden elossaoloaika Kaplan-Meier kuvaajassa oli vain hieman parempi verrattuna niihin potilaisiin, jotka eivät olleet saaneet sytostaattihoitoa. Y-akselilla on esitetty potilaiden seuranta-aika kuukausina. Elosaoloajan mediaani molemmissa ryhmissä on alle 20 kk, hoitoa ilman jääneillä potilailla peräti 10 kk. Potilasryhmät eivät ole suoraan vertailukelpoisia, sillä sytostaattihoitoja on mahdollista antaa vain hyvän yleiskunnon omaaville potilaille ja tämä vääristää tutkimusasetelmaa.

Mesoteliooman radiologiset muutokset diagnoosivaiheessa ja niiden vaikutukset ennusteeseen

Osalle tutkimusaineiston potilaista (HUS-alueen potilaat, Paajanen 2018) tehtiin arvio mesoteliooman radiologisten muutosten (tuumorin koko, sen sijainti ja kasvutaipumus) vaikutuksesta potilaan ennusteeseen. Tutkimuksessa käytettiin HUS sydän- ja keuhkokeskuksesta saatavilla olevia digitaalisia diagnostisia tietokonetomografia (TT) tutkimuksia. Edeltävästi on osoitettu, että tuumorin paksuus sekä tilavuus TT-kuvista mitattuna liittyy lyhentyneeseen elinaikaan, mutta nämä menetelmät eivät ole vielä yleisessä käytössä. Tutkijat loivat uudenlaisen yksinkertaisen ja toistettavan menetelmän, jolla on mahdollista arvioida kasvaimen tilavuutta. Kyseisellä menetelmällä mitattu suuri tuumorikoko liittyi heikkoon ennusteeseen, aggressiiviseen histologiseen alaluokkaan sekä yleisesti käytössä olevaan TNM (Tumor kuvaa primaarikasvainta, Node arvioi etäpesäkkeiden esiintymisen imusolmukkeissa ja Metastasis kertoo etäpesäkkeistä) -levinneisyysluokitukseen. Mesoteliooma ei kasva yksittäisenä pyöreänä kasvaimena vaan verhoaa keuhkon ja rintakehän seinämää laaja-alaisesti. Lisäksi tutkimuksessa havaittiin, että

keuhkopussin nesteen esiintyminen diagnoosivaiheessa liittyi huonompaan ennusteeseen potilailla. Tutkimuksen avulla voitiin kuvantamistutkimuksella arvioida potilaan tautitaakkaa paremmin, jolloin yhdessä patologisten ennustetekijöiden kanssa kyetään tulevaisuudessa paremmin yksilöimään potilaan hoito ja arvioimaan tautitaakkaa myös seurannassa. Kyseistä menetelmää voidaan jatkossa tutkia myös saavutetun hoitovasteen arvioon, nk. RECIST (engl. response evaluation criteria in solid tumors) kriteerien perusteella.

Asbestikuituanalyysin merkitys potilaan tautiaktiivisuteen ja hoitotuloksiin

Olemme keränneet Työterveyslaitoksen tulosarkistosta kaikki Suomessa vuosina 2000-2012 analysoidut pleuraalisten mesoteliomapotilaiden mineraalimääritykset. Tieto oli löydettävissä yhteensä 590 potilaalta (58.4% koko aineistosta). Tutkimusaineisto on kerätty keväällä 2019 valmiiksi kokonaisuudessaan, tutkimuksen tulokset analysoidaan syksyllä 2019 ja työ saadaan valmiiksi julkaisua varten kevään 2020 aikana. Tulokset ovat maailmanlaajuisesti ainutlaatuisia

huomioiden potilaiden suuri määrä ja asbestikuitumäärityksen tarkkuus.

Poikkeuksellisen pitkään eläneiden mesotelioomapotilaiden ennustetekijät

Potilasaineistosta varmistimme histologisesti 43 keuhkopussin mesotelioomapotilasta, jotka olivat eläneet erittäin pitkään, yli 5 vuotta diagnoosihetkestä. Normaalisti elossaoloajan mediaani diagnoosin jälkeen on n. 10 kk (Laaksonen, 2018, Kuva 2). Tutkimuksen ensimmäinen vaihe oli varmistaa, että mesoteliomadiagnoosit olivat oikeita; mesoteliooma on harvinainen sairaus, ja siinä on useita erotusdiagnostisia haasteita. Tuloksemme kuitenkin vahvistivat, että pitkääneläneiden kohortissa tautidiagnoosi on ollut luotettava ja ainoastaan yhden potilaan kohdalla oli diagnoosi muu kuin pleuraalinen mesoteliooma. Tämä oli yllättävä havainto, sillä mesoteliomaa pidetään huonon ennusteen sairautena. Potilaskohtaisia piirteitä pitkään eläneissä olivat nuori ikä diagnoosihetkellä, naissukupuoli, hyvä toimintakyky ja vähäinen tiedossa oleva asbestialtistus. Lisäksi vahvistimme

aikaisemman havainnon, että tietokonetomografialla mitattu tuumorin koko ennustaa kuolleisuutta myös kyseisessä potilasryhmässä. Käsikirjoitus aiheesta on toimitettu syyskuussa 2019 kansainväliseen vertaisarvioituun julkaisusarjaan arvioitavaksi. Tutkimme samasta aineistosta myös histopatologisia ennustetekijöitä. Tutkimuksessa pystyimme vahvistamaan useamman jo aikaisemmin havaitun ennustetekijän, sekä löysimme uusia, hyvään ennusteeseen liittyviä tekijöitä patologian osalta. Käsikirjoitus on kirjoitettavana ja toimitetaan kansainväliseen julkaisusarjaan arvioitavaksi syksyllä 2019.

Mesotelioman hoitokustannukset ja annetut vakuutuskorvaukset

Mesotelioma on merkittävässä määrin korvattava lakisääteisestä työtaturmavakuutuksesta ammattitautina. Saimme tutkimusluvan Tapaturmavakuutuskeskuksesta, jonka avulla pystyimme tunnistamaan potilaat, joilla oli varmennettu ammattitauti, ja joista oli tehty korvauspäätös, sekä potilaat joista oli tehty korvaushakemus ilman päätöstä. Tämä

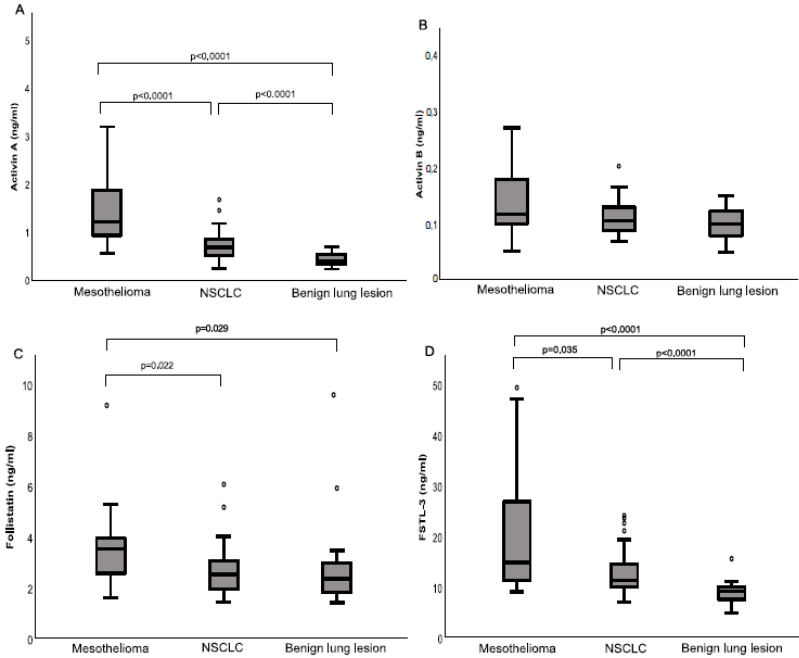
tietokannan otanta yhdistettynä Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) HILMO(hoitoilmoitusjärjestelmä)-tietokantaan muodostavat kustannuslaskennallisesti monimuotoisen tietokannan. Tutkimuksessa arvioimme kustannusdataa hyväksikäyttäen mesoteliooman aiheuttamat kulut keskimääräisellä potilaalla, sekä lakisääteisen vakuutuksen merkitystä kokonaiskuluissa. Tutkimuksen tulokset on analysoitu ja tutkimuksen käsikirjoitus toimitetaan kansainväliseen julkaisusarjaan arvioitavaksi joulukuussa 2019.

Mesoteliooman uudet biomerkkiaineet

Mesotelioomapotilaista on kerätty yhteistyössä Helsingin Biopankin kanssa prospektiivinen verinäyteaineisto. Koossa on nyt n. 40 potilaan aineisto josta alkuperäisen suunnitelman mukaisesti määritetään mesotelioomalle altistavia geenimutaatioita (BAP-1). Aineistosta on jo tutkittu biomerkkiaine aktiiviinien pitoisuutta potilaan veressä diagnoosivaiheessa ja osoitettiin, että erityisesti aktiviini A:n

pitoisuus on huomattavan korkea mesotelioomapotilaan veressä (Paajanen, työ arvioitavana lehdessä).

Aktiviinit ovat hormonaalisesti aktiivisia proteiineja, joiden vaikutus on lihaksia surkastuttava (nk. kakeksiamolekyyli). Työssä osoitettiin, että korkea aktiviinipitoisuus liittyy potilaiden kuihtumiseen ja näivettymiseen eli kakeksiaan. Lisäksi havaitsimme, että korkea aktiviinipitoisuus liittyi suureen tuumorikokoon sekä huonompaan hoitovasteeseen solunsalpaajilla. Löydökset saattavat avata uusia mahdollisuuksia syöpäpotilaiden oireiden hoitoon. Löydökset edellyttävät vielä varmuuksia suuremmalla, koepaloista kerätyllä aineistolla. Tämän osion toteuttamista on hidastanut prospektiivisen aineiston keräämiseen liittyvät seikat; potilaita löydetään parhaimmillaan kymmeniä vuodessa. Näytteet on nyt kerätty ja analysointi aloitettu (FIMM, multiplex immunohistokemia tutkimussuunnitelman biomerkkiaineilla).



Kuva 3. Aktiviini ja follistatiini tasot olivat koholla mesoteliomapotilaiden veressä verrattuna potilaisiin, joilla oli ei-pienisoluisen keuhkosyöpä tai hyvänlaatuisen keuhkomuutos.

Vatsaontelon mesoteliooma

Mesotelioomista 8-9 prosenttia alkaa keuhkopussin sijasta vatsanpeitteistä. Vatsakalvon mesoteliooma oli erittäin harvinainen sairaus vielä 1900-luvun puoliväliin saakka, jonka jälkeen ilmaantuvuus eli uusien tautitapausten ilmaantumismäärä tietyinä aikoina on ollut tasaisessa kasvussa. Yleisin vatsakalvon mesoteliooman riskitekijä on altistuminen asbestille. Muiden riskitekijöiden merkitys sairastuvuudelle on vielä epäselvä. Taudin tunnusmerkkejä ovat erittäin vaikea diagnostiikka sekä hoidoista huolimatta huono ennuste. Juuri vaikea diagnoosi ja taudin harvinaisuus rajoittavat tietoa sairaudesta ja sen epidemiologiasta. Vatsakalvon mesotelioomaa on tutkittu huomattavasti keuhkopussin mesotelioomaa vähemmän. Koska kyseessä on huonoennusteinen ja harvinainen syöpäsairaus, taudin diagnostiikka ja hoito ovat Suomessa vakiintumatonta.

Tutkimusaineistoksi valikoitui yhteensä 90 vatsakalvon mesotelioomaan sairastunutta potilasta. Sairauden esiintyvyydeksi havaitsimme 0.74 tapausta miljoonaa asukasta kohti vuosittain. Näistä vain 23.3% oli varmistettu

työperäiseksi ja keskimääräinen elossaoloaika oli neljä kuukautta diagnoosihetkestä. Taudin epätyypillisen luonteen ja harvinaisuuden vuoksi yhteys työperäisyyteen on huonommin tiedetty ja tämän vuoksi potilaat eivät usein ole saaneet vakuutuskorvausta, vaikka heillä olisi ollut siihen oikeus (Salo, 2017). Arvioimme myös eri hoitomenetelmien vaikuttavuutta hoitoon, jonka suhteen havaitsimme selkeän edun laaja-alaisesta vatsakalvon poistosta ja lämmitetyn solusalpaajahuuhtelun käytöstä kyseisillä potilailla (Salo, 2018). Tutkimme myös kuvantamistutkimuksen merkitystä taudin levinneisyyteen ja ennusteeseen yhdessä Helsingin yliopistollisen keskussairaalan radiologian osaston kanssa (professori Eila Lantto). Tutkimuksessa havaitsimme, että mesoteliooman kokeellinen radiologinen luokitus on merkittävästi yhteyksissä potilaan ennusteeseen. Tutkimuksesta on kirjoitettu käsikirjoitus ja tämä toimitetaan kansainväliseen julkaisusarjaan arvioitavaksi lokakuussa 2019.

Multiplex immunohistokemia (mIHC)

Mesoteliomakasvaimen mikroympäristöä on myös tutkittu, mutta pääsääntöisesti vain perinteisiin immunohistokemiallisin menetelmiin tai genetiikkaan perustuen. Varsinkin perinteisten immunohistokemiallisten värjäysten haasteena on se, että värjäysten tulkinta perustuu visuaaliseen arvioon. Tulos on näin ollen subjektiivinen, eikä tarkasti mitattavissa. Lisäksi sen arvioiminen, sijoittuuko positiivinen värjäystulos juuri syöpäsoluihin vai syöpää ympäröivään stroomaan, on haasteellista.

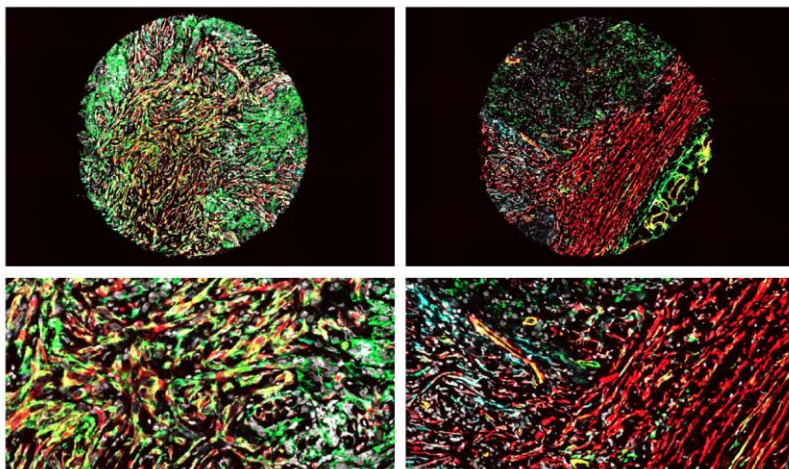
Osana suurempaa mesoteliomatutkimuksen kokonaisuutta tutkimme mesoteliomakasvaimen mikroympäristöä multiplex immunohistokemia -menetelmällä (engl. multiplex immunohistochemistry, mIHC) yhteistyössä FIMM:n kanssa. mIHC perustuu tutkittavassa kudoksessa ilmeneviin molekyyliin (esim. solujen pinnalla oleviin proteiineihin), joita paikannetaan kudoksesta niille ominaisilla vasta-aineilla. Vasta-aineen sitoutuminen havaitaan siihen liitetyn fluoresenssileiman lähettämänä signaalina.

Erona perinteiseen immunohistokemiaan nähden, mIHC on menetelmä, jossa voidaan tarkastella useaa kudoksessa ilmenevää tekijää samanaikaisesti. Lisäksi mIHC mahdollistaa tarkasteltavien tekijöiden tutkimisen suhteessa toisiinsa sekä sen, miten ne sijoittuvat suhteessa tutkittavaan kudokseen. Lisäksi värjäystulos mitataan täsmällisesti numeerisena arvona eikä perustu katsojan silmämääräiseen arvioon. Nämä mIHC-menetelmän ominaisuudet tarjoavat ainutlaatuisen mahdollisuuden tarkastella syövän mikroympäristöä ja löytää uusia potentiaalisia taudinkulkua ennustavia tekijöitä.

Fibroblastit ja immuunipuolustuksen solut mesotelioomassa

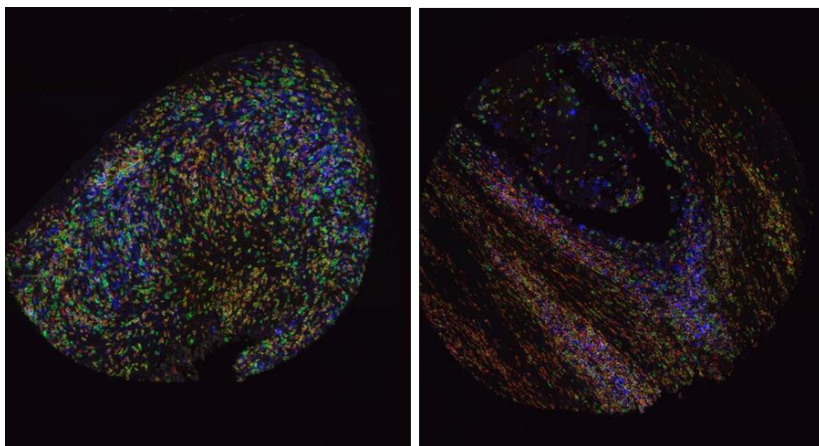
Fibroblastit eli epäkypsät sidekudossolut ovat tyypillisiä strooman soluja. Esimerkiksi eturauhas- ja keuhkosityövissä tietyntyyppisten fibroblastien esiintymisen kasvainkudoksen stroomassa on osoitettu olevan yhteydessä potilaan huonompaan elinajanennusteeseen. Tähän aiempaan tutkimustietoon perustuen tutkimme fibroblasteihin liittyvien molekyylien ilmenemistä mesotelioomassa mIHC-

menetelmällä. Fibroblastipaneelin tulosten käsittely on työn alla. Toistaiseksi olemme identifioineet kaksi potentiaalista ennusteellista tekijää tästä paneelista ja tätä koskevat tulokset julkaistaan lähitulevaisuudessa.



Kuva 4. Fibroblasteja mesoteliomakudoksessa mIHC-menetelmällä kuvannettuna. Eri väreillä erottuvat erilaiset fibroblastit.

Lisäksi on osoitettu, että mesoteliomaa edeltää krooninen tulehdus kudoksessa. Näin ollen syöpäkudoksessa ja sen stroomassa ilmenee tyypillisesti immuunipuolustuksen soluja. Tutkimme parhaillaan laajalti erilaisia mesoteliomassa ilmeneviä immuunisoluja, niiden vuorovaikutusta toistensa kanssa sekä solusykliin ja sen säätelyyn liittyviä tekijöitä mIHC-menetelmällä.



Kuva 5. Immuunipuolustuksen soluja mesoteliomassa mIHC-menetelmällä kuvannettuna. Eri väreillä erottuvat erityyppiset immuunipuolustuksen solut.

Johtopäätökset

Yhteenvedona voidaan sanoa, että mesoteliooman esiintyvyys Suomessa ei ole vielä alkanut laskea. Pitkästä latenssiajasta johtuen kansallisten ja kansainvälisten asbestikieltojen odotetaan alentavan taudin ilmaantuvuutta vasta tulevina vuosikymmeninä. Diagnostiikassa, ammattitautikorvauksien hakemisessa ja hoitokäytännöissä on suuria alueellisia epätasaisuuksia. Tutkimuksissamme havaitsimme uusia sekä pystyimme vahvistamaan useita jo aikaisemmin havaittuja mesoteliooman ennustetekijöitä. Tutkimukset ovat johtaneet lisätutkimuksiin keuhkopussin mesoteliooman patologisesta diagnostiikasta. Lisäksi suunnitteilla tulevaisuudessa, tämän projektin ulkopuolella on laajat biomerkkiainetutkimukset uusilla multiplex-menetelmillä, sekä geneettisten riskitekijöiden kartoitus.

Vatsakalvon mesoteliomaa ei ole aikaisemmin tutkittu Suomessa. Tutkimuksessamme selvitettiin ensimmäistä kertaa taudin esiintymistä ja ennustetta Suomessa. Väestöpohjaiset tutkimukset vatsakalvon mesoteliomasta ovat erittäin

harvinaisia, joten selvitystyö on tieteellisesti merkittävä ja sen mahdollistivat suomalaiset laadukkaat rekisterit, kuten syöpärekisteri. Tutkimuksen avulla saatiin uutta tietoa vatsakalvon mesoteliooman diagnostiikasta, hoidosta, seurannasta sekä ennusteesta.

Kun mesoteliomadiagnostiikan yhteydessä pystytään tarkemmin erotelemaan paremman ja huonomman ennusteen tapaukset, voidaan hoitoja suunnitella ja yksilöllistää entistä tarkemmin.

Kiitokset

Kiitos kaikille biopankkisuostumuksen antaneille potilaille sekä Työsuojelurahastolle tämän tutkimuksen mahdollistamisesta.

Tutkimuksesta julkaistut työt:

Laaksonen, S., Ilonen, I., Kuosma, E., Sutinen, E., Wolff, H., Vehmas, T., ... Myllärniemi, M. (2019). Malignant pleural mesothelioma in Finland: regional and gender variation. *Acta Oncologica*, 58(1), 38-44.
<https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1532599>

Salo, S. A. S., Ilonen, I., Laaksonen, S., Myllärniemi, M., Salo, J. A., & Rantanen, T. (2019). Malignant Peritoneal Mesothelioma: Treatment Options and Survival. *Anticancer Research*, 39(2), 839-845.
<https://doi.org/10.21873/anticanres.13183>

Paajanen, J., Laaksonen, S., Ilonen, I., Wolff, H., Husgafvel-Pursiainen, K., Kuosma, E., ... Vehmas, T. (2018). Computed tomography in the evaluation of malignant pleural mesothelioma-Association of tumor size to a sarcomatoid histology, a more advanced TNM stage and poor survival. *Lung Cancer*, 116, 73-79.
<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.01.001>

Li, C., Rezov, V., Joensuu, E., Vartiainen, V., Rönty, M., Yin, M., ... Koli, K. (2018). Pirfenidone decreases mesothelioma cell proliferation and migration via inhibition of ERK and AKT and regulates mesothelioma tumor microenvironment in vivo. *Scientific Reports*, 8, [10070].
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-28297-x>

Salo, S. A. S., Ilonen, I., Laaksonen, S., Myllärniemi, M., Salo, J. A., & Rantanen, T. (2017). Epidemiology of malignant peritoneal mesothelioma: A population-based study. *Cancer Epidemiology*, 51, 81-86.
<https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.10.008>

Yin, M., Tissari, M., Tamminen, J., Ylivinkka, I., Rönty, M., von Nandelstadh, P., ... Koli, K. (2017). Gremlin-1 is a key regulator of the invasive cell phenotype in mesothelioma. *Oncotarget*, 8(58), 98280-98297.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.21550>

Paajanen J, Ilonen I, Lauri H, Järvinen T, Sutinen E, Ollila H, Rouvinen E, Lemström K, Räsänen J, Ritvos O, Koli K, Myllärniemi M. Elevated circulating activating A levels in

malignant pleural mesothelioma patients are related to cancer cachexia and reduced response to platinum-based chemotherapy, hyväksytty julkaistavaksi sarjassa *Clinical Lung Cancer*

Arviointivaiheessa oleva työ

Paajanen J, Laaksonen S, Ilonen I, Vehmas T, Mäyränpää M, Sutinen S, Kettunen E, Salo J, Räsänen J, Wolff H, Myllärniemi M. Clinical features in malignant pleural mesothelioma patients with 5-year survival and evaluation of original diagnoses

Valmisteilla olevat työt

Pitkään eläneiden keuhkopussin mesotelioomapotilaiden histopatologiset ennustetekijät (Paajanen, tulokset analysoitu, työtä kirjoitetaan)

Mesoteliooman uudet biomerkkiaineet (yhteistyö FIMM:n kanssa, multiplex immunohistokemia mesotelioomapotilaiden ennusteen arvioinnissa, Ollila, tuloksia analysoidaan)

Mesotelioomalle altistavien mutaatioiden esiintyvyys suomalaisessa Biopankkiaineistossa (BAP-1-mutaation esiintyvyys mesotelioomapotilailla, biopankki- ja syöpärekisterin potilaat, analyysit käynnistetty)

Vatsakalvon mesoteliooman kuvantamistutkimusten löydökset ja niiden vaikutus taudin ennusteeseen

Asbestikuitupitoisuudet ja asbestityypit mesotelioomissa