

Iida Varmavuo

RINTASYÖVÄN IMMUUNIYMPÄRISTÖN TUTKIMINEN PET-KUVAUS-MENETELMÄLLÄ

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Toukokuu 2023

TIIVISTELMÄ

Iida Varmavuo: Rintasyövän immuuniympäristön tutkiminen PET-kuvaus-menetelmällä
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Toukokuu 2023

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli selventää kokonais kuvaa olemassa olevasta tutkimustiedosta siitä, miten syövän immuuniympäristöä pystytään havainnoimaan kuvantamalla käyttäen PET-CT-menetelmää (positroniemissiotomografia-tietokonetomografia).

Yksi viimeaikaisista kehityssuunnista syöpähoidoissa ovat immuno-onkologiset hoidot, jotka tehostavat elimistön immuunivastetta syöpäsoluja vastaan. Immuunivasteen vapauttajat ovat osoittautuneet tehokkaiksi joidenkin syöpätyyppien hoidossa, mutta osassa syöivistä vaste jää huonoksi. Syövän immuuniympäristöä tutkitaan tavallisesti histologisesti kudoksenäytteiden avulla, mutta tarvetta olisi myös vaihtoehtoisille tutkimusmuodoille, kuten kuvantamiselle. Tätä kirjallisuuskatsausta ohjaavia tutkimuskysymyksiä olivat: Kuinka luotettavasti immuuniympäristöä pystytään arvioimaan kuvantamisella? Pystyykö kuvantamisella korvaamaan histologian? Mikä olisi kuvantamiselle optimaalinen kohderyhmä? Mikä olisi immuuniympäristön havainnoimiseen paras kuvantamismenetelmä ja isotooppi?

Tiedonhaku suoritettiin käyttäen PubMed-tietokantaa. Katsaukseen valittiin englanninkielisiä alkuperäistutkimuksia, jotka otsikon ja abstraktin perusteella olivat olennaisia tutkimuskysymyksen kannalta. Yhteensä 6 artikkelia valittiin katsaukseen näillä kriteereillä. Kaikki kirjallisuuskatsaukseen valitut tutkimukset käsitelivät fluorideoksiglukoosi-merkkiaineeton yhteyttä syöpäkudoksen immuunimarkkereihin. Tutkimusten potilasryhmät olivat monipuolisia sisältäen potilaita kaikista rintasyövän biologisista alatyypeistä.

Katsauksessa käsitellyt tutkimukset osoittavat, että rintasyöpäkudoksessa fluorideoksiglukoosi-merkkiaineeton ja kasvainta infiltroivien lymfosyyttien määrän välillä on korrelaatio. PET-CT-kuvantaminen voi siis antaa tietoa syövän immuuniympäristöstä ainakin lymfosyyttien osalta. Kasvainta infiltroivat lymfosyytit ovat kuitenkin vain yksi komponentti syöpäkasvaimen immuuniympäristössä, joten kuvantaminen ei pysty korvaamaan histologista tutkimusta, joka antaa laajemman käsityksen muistakin syöpäkudoksen immuunisoluista.

Avainsanat: syöpä, rintasyöpä, kuvantaminen, PET-CT, immuuniympäristö, immuunisolujen infiltraatio

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

SISÄLLYSLUETTELO

1 JOHDANTO	1
1.1 RINTASYÖPÄ	1
1.2 IMMUUNIYMPÄRISTÖ	2
1.3 IMMUUNIYMPÄRISTÖN TUTKIMINEN.....	4
2 AINEISTO	5
3 TULOKSET	7
4 POHDINTA	13
5 JOHTOPÄÄTÖKSET	14
LÄHTEET	15

1 JOHDANTO

1.1 Rintasyöpä

Rintasyöpä on naisten yleisin syöpä. Suomessa rintasyöpään sairastuu vuosittain noin 5000 naista, mikä on noin 30 % kaikista naisten uusista syöpäsairastumisista. Rintasyöpään kuolee vuosittain noin 900 naista. Riski sairastua rintasyöpään kasvaa iän myötä. Syöpäilmaantuvuus on suurimmillaan 60-ikävuoden jälkeen. Rintasyövän ennuste on keskimäärin varsin hyvä. Potilaiden keskimääräinen eloonjäämisennuste vuoden kuluttua syövän toteamisesta on 97 % ja viiden vuoden kuluttua 91 %. Osalla rintasyöpäpotilaista on kuitenkin aggressiivinen levinnyt tauti, johon ei ole parannuskeinoa. Miehillä rintasyöpä on harvinainen. (7,8)

Rintasyövän diagnostiikassa käytetään kolmoisdiagnostiikkaa, johon kuuluvat inspektio ja palpaatio, kuvantamistutkimukset, sekä histopatologiset tutkimukset useimmiten paksuneulanäytteestä. Mammografia on ensisijainen kuvantamistutkimus. Alle 35-vuotiaille ja raskaana olevilla naisilla diagnostiikassa käytetään rintojen ultraäänitutkimusta. Itse rintamuutoksen kuvantamisen lisäksi kinalon ultraäänitutkimuksella selvitetään syövän imusolmukelevinneisyyttä. Rintamuutos poistetaan kirurgisesti, mikäli joku kolmesta diagnostiikan osasta viittaa pahanlaatuiseen muutokseen.

Histologisesti luokiteltuna rintasyövän yleisin kudostyyppi on invasiivinen duktaalinen karsinooma, joita on 70–80 % syöpätapauksista. Toiseksi yleisin kudostyyppi on lobulaarinen rintasyöpä, 10–15 % tapauksista. Muut kudostyypit ovat harvinaisia. Histologian lisäksi rintasyöpä voidaan jakaa biologisiin alatyyppeihin estrogeeni- (ER) ja progesteronireseptoreiden (PR), proliferaation (Ki67) ja HER2-monistuman perusteella. Luminal A -alatyypissä ER ja PR ovat positiiviset, HER2 on negatiivinen ja Ki67 on matala. Luminal B -tyypissä ER ja PR ovat positiiviset, HER2 positiivinen tai negatiivinen ja Ki67 on korkea. Kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä ER-, PR- ja HER2-reseptorit ovat kaikki negatiivisia. Kolmoisnegatiivisiin rinta liittyy huonompi ennuste kuin Luminal A ja B tyyppisiin tuumoreihin. (9)

Rintasyövän ensisijainen hoitomuoto on kirurgia. Leikkauksessa pyritään poistamaan koko kasvain riittävillä terve kudospäänteillä, sekä tarvittaessa tehdään kainalon imusolmukkeiden poisto. Leikkaustyyppi voi olla rinnan säästävä leikkaus tai rinnan poistoleikkaus riippuen kasvaimen koosta ja levinneisyydestä, sekä kasvaimen uusiutumiskäsitä. Postoperatiivisesti voidaan antaa rinnan ja kainalon imusolmukkeiden alueelle sädehoitoa, joka vähentää syövän uusiutumisen riskiä. Kuten sädehoidolla, adjuvanttilääkehoidoilla voidaan vähentää riskiä kasvaimen uusiutumiseen. Neoadjuvanttihoitoja käytetään usein suurikokoisten kasvainten koon pienentämiseen ennen leikkausta. Sekä liitännäislääkehoidot, että neoadjuvanttihoito valitaan yksilöllisesti uusiutumiskäsitin mukaan, jota arvioidaan pääasiassa kasvaimen biologisen tyyppityksen ja levinneisyyden perusteella. (8,9)

1.2 Immuniympäristö

Viimeaikainen kehityssuuntaus syöpähoidoissa ovat immuno-onkologiset hoidot, jotka tehostavat elimistön omaa immuunivastetta syöpäsoluja vastaan.

Normaalitilanteessa immuunijärjestelmä tunnistaa normaalisolusta poikkeavat solut ja eliminoi ne. Syöpäkudoksesta löytyy kaikkia immuunipuolustuksen soluja, kuten makrofageja, dendriittisoluja, syöttösoluja, luonnollisia tappajasoluja ja eri alaluokkiin kuuluvia lymfosyyttejä (B- ja T-solut). Makrofagit ovat merkittävä osa syövän immuuniympäristöä. Normaalitilanteessa makrofagit fagosytoivat syöpäsoluja ja edistävät lymfosyyttivasteen syntyä. Kasvainympäristössä makrofagit voivat kuitenkin myös erilaistua anti-inflammatorisiksi M2-tyypin makrofageiksi, jotka mm. tuottavat syöpäkasvaimelle hyödyllisiä uudisverisuonimuodostusta lisääviä kasvutekijöitä. Luonnolliset tappajasolut tunnistavat elimistön omien solujen muuttuneita tai puuttuvia rakenteita ja näin tuhoavat syöpäsoluja vapauttaen samalla antigeenejä dendriittisoluille. Dendriittisolut esittelevät antigeenejä T-soluille, aktivoiden sytotoksiset T-solut (CD8+ solut) ja T-auttajasolut (CD4+ solut). Sytotoksiset T-solut alkavat tappaa syöpäsoluja. Syövällä on keinoja paeta immuunivastetta, esimerkiksi T-solujen aktivaatiota estämällä. Syövän immunologiset hoidot perustuvat immuunivasteen tehostamiseen immuunivasteen vapauttajilla, kuten PD-1/PD-L1 ja CTLA-4 proteiinien estäjät. T-soluilla on PD-1 ja CTLA-4 pinta-antigeenejä, joihin muiden solujen pinta-antigeenit, kuten PD-L1, voivat tarttua ja tällä tavalla estää T-solujen aktivaation. Normaalitilanteessa terve kudokseksi signaloi näin T-soluille olemaan tuhoamatta solua. Myös syöpäsolut voivat ilmentävät samaa PD-L1 pinta-antigeeniä. PD-1 ja PD-L1 vasta-aineet tarttuvat näihin antigeeneihin ja estävät vuorovaikutusta T-solun pinta-antigeenin ja muiden solujen välillä, lisäten T-solujen aktivoitumista. CTLA-4 on reseptori, joka hillitsee T-solujen aktivaatiota. CTLA-4:n vasta-aineet estävät T-solujen negatiivisen säätelyn. (10,11,12,13,14,18)

Immuunivasteen vapauttajat ovat osoittautuneet tehokkaiksi joidenkin syöpätyyppien, kuten melanooman, keuhkosyövän ja munuaissyövän hoidossa. Toisissa syöpätyypeissä vaste jää kuitenkin huonoksi. Syöpäkudoksessa todetun immuunisolujen infiltraation sekä immunologisen aktiivisuuden perusteella eri syövät voidaan jakaa immuunivasteen vapauttajille hyvin reagoiviin "hot tumors" ja huonommin reagoiviin "cold tumors". Syitä erilaiseen immunologiseen aktiivisuuteen eri syöpätyyppien välillä ymmärretään toistaiseksi epätäydellisesti. (15,16)

1.3 Immuuniympäristön tutkiminen

Eri syöpäkasvainten erilaisten immunologisten aktiivisuuksien vuoksi tutkimusmielenkiinto suuntautuu siihen, että paremmin ymmärrettäisiin syövän immuuniympäristöä, sekä interaktioita syöpäsolujen ja immuunisolujen välillä. Tätä tutkitaan tyypillisesti histologisesti kudoksenäytteiden immuunisolujen pinta-antigeenien avulla. Syöpäkasvaimissa tappaja- ja muisti-T-solujen on havaittu liittyvän parempaan ennusteeseen. Tämän pohjalta on kehitetty Immunoscore-työkalu, joka mittaa kasvaimen ytimen ja reuna-alueiden T-lymfosyyttikategorioiden (CD3/CD8, CD3/CD45RO tai CD8/CD45RO) määriä. (18) Biopsioiden tai kudoksenleikkeiden otto on kuitenkin aina invasiivinen toimenpide, ja tarve immuuniympäristön ja immuunivasteiden noninvasiivisille arviointi- ja mittaustavoille, esim. kuvantamiseksi on selkeä. Lisäksi biopsia antaa tiedon vain yhdestä kohtaa kudosta, kuvantamalla voisi mahdollisesti saada käsityksen immuuniympäristöstä laajemmalla alueella. PET-kuvantamisella voidaan mitata syövän metabolista aktiivisuutta ja sitä käytetään syövän uusiutumisen ja levinneisyyden selvittämisessä, sekä hoitovasteen seurannassa. (17,19)

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on selventää kokonais kuvaa siitä, miten rintasyövän immuuniympäristöä pystytään havainnoimaan PET-kuvantamisella. Positroniemissiotomografia eli PET-kuvantaminen perustuu siihen, että positronisäteilevä radioisotooppi hakeutuu elimistössä kohdekudokseen ja PET-kamera havaitsee tämän merkkiaineen lähettämän säteilyn. Tietokone muodostaa kolmiulotteiden kuvan isotoopin jakautumisesta kehossa. Yhdistämällä PET-kuvaus TT- tai magneettikuvaukseen saadaan tarkempi kuva radioisotoopin jakautumisesta anatomisissa rakenteissa. Fluorideoksiglukoosi eli FDG on merkkiaineena laajasti käytössä syövän kuvantamisessa. Se on radioaktiivisella fluorilla leimattu glukoosin analogi, joka hakeutuu glukoosia käyttäviin soluihin ja kudoksiin. FDG:n käyttö syöpään liittyvässä kuvantamisessa perustuu siihen, että glukoosin aineenvaihdunta on syöpäkasvaimessa usein vilkastunutta. (19,20)

Kysymyksiä, joihin katsauksessa pyritään vastaamaan ovat; kuinka luotettavasti immuuniympäristöä pystytään arvioimaan kuvantamisella? Pystyykö kuvantamisella korvaamaan histologian? Mikä olisi kuvantamiselle optimaalinen kohderyhmä? Mikä olisi immuuniympäristön havainnoimiseen paras kuvantamismenetelmä/isotooppi.

2 AINEISTO

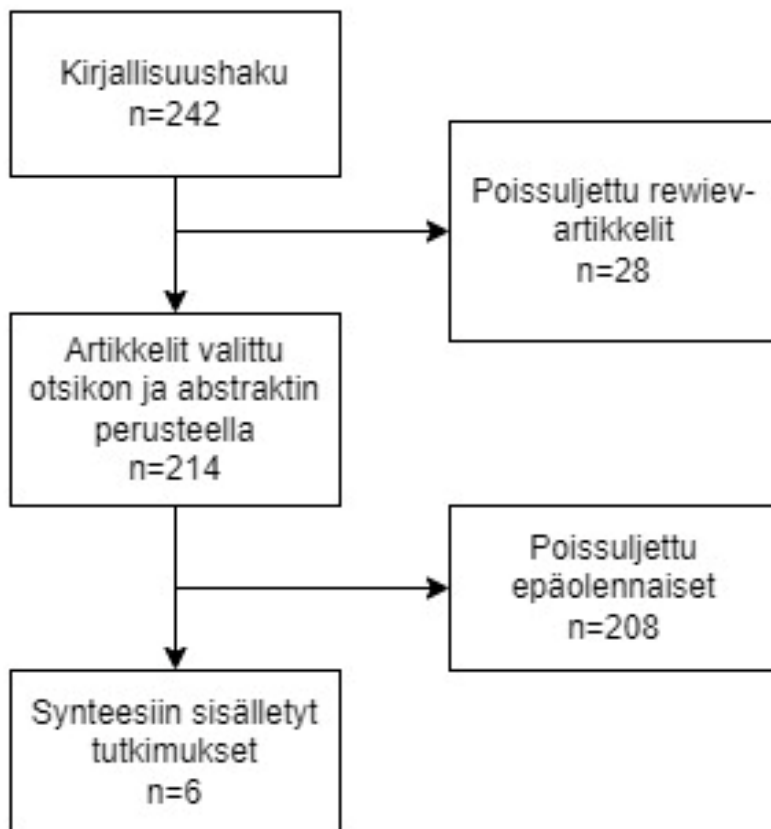
Tutkimusmenetelmänä on systemaattinen kirjallisuuskatsaus. Tiedonhaku suoritettiin PubMed-tietokannalla käyttäen hakusanoja: ”breast cancer and immune microenvironment and imaging”, ”breast cancer and immune microenvironment and PET” ja ”breast cancer and immune infiltration and PET”. Hakusanalla ”breast

cancer and immune microenvironment and imaging” löytyi 216 artikkelia.

Hakusanalla ”breast cancer and immune microenvironment and PET” löytyi 14

artikkelia. Hakusanalla ”breast cancer and immune infiltration and PET” löytyi 12 artikkelia.

Tähän kirjallisuuskatsaukseen valittiin artikkeleita, jotka ovat alkuperäistutkimuksia, kliinisiä tutkimuksia ihmisillä, ja jotka olivat englanninkielisiä artikkeleita. Otsikon ja abstraktin perusteella valittuja artikkeleita tarkasteltiin tarkemmin ja niistä valittiin tutkimuskysymyksen kannalta olennaiset ja sisäänottokriteerien perusteella sopivat artikkelit. Näillä kriteereillä katsaukseen valittiin 6 artikkelia ja niitä käytetään pohdittaessa tämän katsauksen kysymyksiä.



Kaavio 1

3 TULOKSET

Kaikki katsaukseen mukaan otetut artikkelit on esitelty taulukossa 1.

Kitajima et al. selvittivät retrospektiivisellä tutkimuksella FDG-PET-kuvauksessa fluorideoksiglukoosi (FDG)-merkkiaineeton yhteyttä immuunimarkkereihin; kasvainta infiltroivien lymfosyyttien eli TIL-solujen määrään syöpäkudoksessa, sekä potilaan neutrofiili-lymfosyytti-suhteeseen. Tutkimukseen valittiin 502 naista, jotka sairastivat ei levinnyttä tai paikallisesti imusolmukkeisiin levinnyttä rintasyöpää, poissulkien bilateraaliset syövät. Syöpätapauksista 346 oli ER-positiivisia/HER2-negatiivisia, 88 HER2-positiivisia ja 68 kolmoisnegatiivisia rintasyöpiä. Potilaiden keskiarvoikä oli 58,2 vuotta. Ennen hoitojen aloitusta potilaat kävivät FTG-PET-CT-kuvauksessa. Näistä kuvista määritettiin SUVmax (maximum standardized uptake value) eli merkkiaineeton voimakkuus kudoksessa. TIL-solutaso määritettiin hematoksyliini-eosiinivärjäyksellä leikkauksen yhteydessä otetusta kudoksenäytteestä, tai biopsiasta niillä potilailla, jotka saivat preoperatiivista kemoterapiaa. Näytteet luokiteltiin TIL-solutasojen mukaan kolmeen luokkaan: matala, keskitaso ja korkea. Neutrofiili-lymfosyytti-suhde määritettiin potilastietoihin kirjatuista, ennen hoitojen aloitusta otetuista verinäytteistä. Varianssianalyysillä verrattiin SUVmax arvoja eri TIL-solutasojen mukaan. Eri TIL-solutasojen välillä oli merkitsevä ero SUVmax:ssa siten, että matalan TIL-solutason ryhmässä SUVmax oli pienempi ja korkean TIL-solutason ryhmässä SUVmax oli suurempi ($p < 0.0001$). SUVmax:n ja neutrofiili-lymfosyytti-suhteen välistä yhteyttä arvioitiin Pearsonin korrelaatiokertoimella ja näiden välillä oli heikko positiivinen korrelaatio ($p = 0,0559$, $r = 0,084$). (1)

Sasada et al. selvittivät retrospektiivisellä tutkimuksella PET mammografian käyttökelpoisuutta rintasyövän immuuniympäristön tutkimisessa. Tutkimukseen valittiin 125 varhaisen vaiheen rintasyöpäpotilasta, joilta preoperatiivisesti kuvattiin FDG-merkkiaineella sekä koko vartalon PET-CT, että PET mammografia. Kuvista määritettiin SUVmax. Potilaiden mediaani-ikä oli 57 vuotta. Suurin osa kasvaimista oli ER-positiivisia ja HER2-negatiivisia. Operatiivisen hoidon yhteydessä otetusta kudospäätteestä määritettiin TIL-solujen määrä. Potilaiden hoidossa ei ollut käytetty neoadjuvanttihoitoja. Regressioanalyysillä testattiin SUVmax:in riippuvuutta TIL-solujen määrästä, sekä tuumorin koosta. Sekä koko kehon PET-CT:ssä että PET mammografiassa korkea SUVmax oli yhteydessä korkeaan TIL-solujen määrään, ja myös tuumorin suureen kokoon ($p < 0,001$). HER2-statusella ei näyttänyt olevan vaikutusta SUVmax:iin. (2)

Murakami et al. tutkivat retrospektiivisellä tutkimuksella FDG-merkkiaineeton yhteyttä TIL-solujen määrään kasvainkudoksessa kolmoisnegatiivisessa- ja HER2-positiivisessa rintasyövässä. Tutkimukseen otettiin 55 naista, joista 28 sairasti HER2-positiivista syöpää ja 27 kolmoisnegatiivista syöpää. Suurin osa kasvaimista oli invasiivista duktaalista karsinoomaa. Potilaiden mediaani-ikä oli 60,5 vuotta. Potilailta oli kuvattu preoperatiivisesti FDG-PET/MRI ja kuvista oli määritetty SUVmax. Potilaat eivät olleet saaneet neoadjuvanttihoitoa ennen leikkausta. TIL-solujen määrät määritettiin leikkauksen yhteydessä otetusta kudospäätteestä ja luokitettiin kolmeen ryhmään: matala (<10%), keskitaso (10-50%) ja korkea (>50%). SUVmax:n ja TIL-solujen yhteyttä arvioitiin käyttäen Kruskal-Wallis testiä ja Wilcoxonin merkittyjen sijalukujen testiä. Korkeita SUVmax-arvoja oli enemmän keskitason ja korkean TIL-solumäärän ryhmissä kuin matalien TIL-solumäärien ryhmissä ($p=0.013$). Korkeimmat SUVmax-arvot olivat korkean TIL-solumäärän ryhmässä. (3)

Kimura et al. tutkivat FDG-merkkiaineeton yhteyttä useisiin immuunimarkkereihin: TIL-solut; CD8-positiiviset T-solut, FOXP3-positiiviset T-solut, sekä PD-1 ja PD-L1. CD8-positiiviset solut ovat sytotoksisia T-soluja. FOXP3-positiiviset solut ovat säätelijä-T-soluja, jotka hillitsevät immuunivastetta. Retrospektiiviseen tutkimukseen valittiin 54 primaarista kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavaa naista. Potilailta kuvattiin FDG PET-CT ennen operatiivista hoitoa ja neoadjuvantti kemoterapiaa. Kuvista määritettiin SUVmax. Immuunimarkkerit määritettiin ennen neoadjuvantti kemoterapiaa otetusta neulabiopsiasta. Potilaiden mediaani-ikä oli 56,6 vuotta ja ikähaarukka 22–76 vuotta. Kaikki syöpätapaukset olivat invasiivista duktaalista karsinoomaa. SUVmax:in riippuvuutta immuunimarkkereihin testattiin regressioanalyysillä ja Spearmannin järjestyskorrelaatiokertoimella. SUVmax korreloi merkitsevästi CD8/FOXP3-suhteeseen ($r=0.324$, $p=0.017$); -kun CD8/FOXP3-suhde oli korkea, myös SUVmax oli korkea. Vastaavasti CD8/FOXP3-suhteen ollessa matala, SUVmax oli myös matala. PD-1:n ja PDL-1:n ilmentymisestä ei löytynyt yhteyttä SUVmax:iin. (4)

Park et al. tutkivat FDG-merkkiaineeton yhteyttä TIL-soluihin rintasyöpätuumoreissa, joiden koko oli yli 1 cm. Tutkimukseen otettiin 202 potilasta, joilta oli preoperatiivisesti kuvattu FDG-PET-CT. Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, jotka olivat saaneet preoperatiivista kemoterapiaa. TIL-solujen määrä määritettiin histologisesti leikkauksen yhteydessä otetusta kudoksenäytteestä. Potilaiden mediaani-ikä oli 53,2 vuotta ja ikähaarukka 24–87 vuotta. Suurin osa syövästä oli invasiivista duktaalista karsinoomaa. Syöpien levinneisyysaste oli I-III. SUVmax:n ja TIL-solujen määrän välistä korrelaatiota arvioitiin Pearsonin korrelaatiokertoimella.

TIL-solujen määrä oli yhteydessä SUVmax:iin, korkea SUVmax korreloi korkeisiin TIL-solumääriin ($p=0.002$, $r=0.215$). (5)

Hirakata et al. tutkivat FDG-merkkiaineeton yhteyttä TIL-soluihin ja PD-L1 positiivisuuteen. Retrospektiiviseen tutkimukseen valittiin 97 primaarista invasiivista duktaalista karsinoomaa sairastavaa potilasta. Suurin osa kasvaimista oli ER-positiivisia/HER2-negatiivisia. Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, joilla oli preoperatiivisesti infektion merkkejä. Tutkimuksen potilaita ei ollut hoidettu neoadjuvanttihoidoilla. Potilailta oli kuvattu FDG-PET-CT preoperatiivisesti. Potilaat luokiteltiin SUVmax:n perusteella kahteen ryhmään: matala SUVmax (<3) ja korkea SUVmax (>3) Potilaiden keskiarvoikä oli matalan SUVmax:n ryhmässä 56,4 vuotta ja korkean SUVmax:n ryhmässä 58,4 vuotta. TIL-solujen tasot, sekä PD-L1 positiivisuus määritettiin immunohistokemiallisesti leikkauksen yhteydessä otetusta kudoksenäytteestä. SUVmax:n ja TIL-solujen, sekä PD-L1:n yhteyttä arvioitiin Pearsonin korrelaatiokertoimella. Korkea TIL-solujen määrä oli yhteydessä korkeaan SUVmax:iin ($p=0.016$). Myös positiivinen PD-L1 ilmentymä oli yhteydessä korkeaan SUVmax:iin ($p=0.005$). Lisäksi tuumorin suuri koko oli yhteydessä korkeaan SUVmax:iin. (6)

TUTKIMUS	TUTKIMUSKY- SYMYS	KUVANTAMIS- MENETELMÄ	HISTOLOGINEN DIAGNOOSI	KOHDERYH- MÄ	POTILAIDEN IKÄ	TUTKIMUKSEN TULOKSET
Kitajima, K. 2022. Relationship between FDG- PET and the immune microenviron- ment in breast cancer	Merkkiaineo- ton yhteys TIL- soluihin sekä neutrofiili- lymfosyytti- suhteeseen	PET-CT, FDG-isotooppi	Kudosleike tai biopsia.	502 potilasta. HER2- positiivinen, HER2- negatiivinen tai kolmoisnega- tiivinen rintasyöpä.	Keskiarvoikä 58,2.	Korrelaatio merkkiaineo- ton ja TIL- solujen välillä.
Sasada, S. 2019. The relationship between ring- type dedicated breast PET and immune microenviron- ment in early breast cancer.	Merkkiaineo- ton yhteys TIL- soluihin	koko vartalon PET-CT sekä PET- mammografia, FDG-isotooppi	Kudosleike tuumorista.	125 potilasta. Kaikki rintasyöpä- tyypit.	Mediaani-ikä 57.	Korrelaatio merkkiaineo- ton ja TIL- solujen välillä sekä koko vartalon PET:ssä, että PET mammo- grafiassa
Murakami, W. 2019. Correlation between ¹⁸ F- FDG uptake on PET/MRI and the level of tumor- infiltrating lymphocytes (TILs) in triple- negative and HER2-positive breast cancer.	Merkkiaineo- ton yhteys TIL-soluihin	PET-MRI, FDG-isotooppi	Kudosleike tuumorista	55 potilasta. Kolmoisnega- tiivinen tai HER2- positiivinen rintasyöpä.	Mediaani-ikä 60.5.	Korrelaatio merkkiaineo- ton ja TIL- solujen välillä.

Kimura, Y. 2023. ¹⁸ F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Predicts Tumor Immune Microenvironment Function in Early Triple-negative Breast Cancer.	Merkkiaineoton yhteys TIL-soluihin ja CD8, FOXP3, PD-1, PD-L1 ilmentymään kudospäätöksessä	PET-CT, FDG-isotooppi	Neulabiopsia	54 potilasta. Kolmoisnegatiivinen rintasyöpä.	Mediaani-ikä 56.6.	Korrelaatio merkkiaineoton ja CD8/FOXP3-suhteen välillä.
Park, S. 2021. Relationship of the standard uptake value of ¹⁸ F-FDG-PET-CT with tumor-infiltrating lymphocytes in breast tumors measuring ≥ 1 cm.	Merkkiaineoton yhteys TIL-soluihin	PET-CT, FDG-isotooppi	Kudosleike tuumorista	202 potilasta. Yli 1 cm tuumorit. Kaikki rintasyöpätyypit.	Mediaani-ikä 53,2.	Korrelaatio merkkiaineoton ja TIL-solujen välillä.
Hirakata, T. 2020. FDG uptake reflects breast cancer immunological features: the PD-L1 expression and degree of TILs in primary breast cancer.	Merkkiaineoton yhteys TIL-soluihin ja PD-L1 ilmentymään	PET-CT, FDG-isotooppi	Kudosleike tuumorista	97 potilasta. Kaikki rintasyöpätyypit	Keskiarvot kahdessa ryhmässä 56,4 ja 58,4.	Korrelaatio merkkiaineoton ja TIL-solujen, sekä PD-L1-positiivisuuden välillä

Taulukko 1

4 POHDINTA

Kaikki katsauksessa käsitellyt tutkimukset ovat jokseenkin yksimielisiä siitä, että preoperatiivinen FDG-merkkiaineotto on yhteydessä kasvainten TIL-soluihin. Kimura et al. löysivät tutkimuksessaan korrelaation FDG-merkkiaineoton ja CD8/FOXP3-suhteen välillä. Koska CD8-positiiviset T-solut ovat tuumorin vastaisen immuunivasteen soluja, ja FOXP3-positiiviset solut eli auttaja-T-solut ovat syöpäkasvaimessa immuunivastetta hillitseviä soluja, viittaa korkea CD8/FOXP3-suhde mahdollisesti suotuisampaan immuuniympäristöön. Käsitellyistä tutkimuksissa eniten käytetty kuvantamismenetelmä oli PET-CT. Yhdessä tutkimuksessa käytettiin PET-MRI:tä, ja yhdessä PET-mammografiaa. Kaikissa tutkimuksissa käytettiin samaa fluorideoksiglukoosi-merkkiainetta. Ainakin tämä kuvantamismenetelmä vaikuttaa tehokkaalta kasvainta infiltroivien lymfosyyttien määrän arvioinnissa. TIL-solut ovat kuitenkin vain yksittäinen kasvaimen immuuniympäristöä kuvaava markkeri. Yleisin immuunisolutyyppi rintasyöpäkudoksessa on makrofagit, erityisesti M2-muotoiset, joita tämä markkeri ei huomioi. PET-CT ei siis pysty korvaamaan histologiaa ainakaan vielä tässä vaiheessa.

Tutkimusten potilasryhmät ovat monipuolisia, joten tulokset ovat todennäköisesti hyvin yleistettävissä rintasyöpäpotilaisiin. Useassa tutkimuksessa oli sisällytetty myös kolmoisnegatiivinen rintasyöpä, joka on rintasyöpätyypeistä huonoennusteisin. Kimura et al.:n tutkimus keskittyi nimenomaan kolmoisnegatiiviseen rintasyöpään, joskin siinä tutkimuksen kohteena olivat TIL-solujen alatyypit, eivätkä TIL-solujen kokonaismäärä. Kaikkien tutkimusten rajoitteina oli se, että ne ovat tutkimusasetelmaltaan retrospektiivisiä. Lisäksi

joissain tutkimuksissa oli varsin pieni otoskoko, pienimmillään 54 potilasta. Vahvuuksia tutkimuksilla oli se, että kaikki potilaat olivat kuvausvaiheessa hoitamattomia, eli aiemmin saadut hoidot eivät olleet vaikuttaneet immuuniympäristöön. Jatkokysymyksenä onkin se, että miten käytössä olevat syöpähoidot vaikuttavat immuuniympäristöön ja voidaanko sitä kuvantamalla seurata.

5 JOHTOPÄÄTÖKSET

FDG-merkkiaineen SUVmax korreloi rintasyöpäkasvaimen kasvainta infiltroivien lymfosyyttien määrään. Lisää tutkimusta tarvitaan muiden syövän immuuniympäristön komponenttien tutkimisesta kuvantamismenetelmillä.

Lähteet:

1. Kitajima K, Higuchi T, Fujimoto Y, Ishikawa E, Yokoyama H, Komoto H, Inao Y, Yamakado K, Miyoshi Y. Relationship between FDG-PET and the immune microenvironment in breast cancer. *Eur J Radiol.* 2023 Jan;158:110661. doi: 10.1016/j.ejrad.2022.110661. Epub 2022 Dec 19. PMID: 36542934.
2. Sasada S, Shiroma N, Goda N, Kajitani K, Emi A, Masumoto N, Kadoya T, Arihiro K, Okada M. The relationship between ring-type dedicated breast PET and immune microenvironment in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Oct;177(3):651-657. doi: 10.1007/s10549-019-05339-0. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31267329.
3. Murakami W, Tozaki M, Sasaki M, Hida AI, Ohi Y, Kubota K, Sagara Y. Correlation between ¹⁸F-FDG uptake on PET/MRI and the level of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in triple-negative and HER2-positive breast cancer. *Eur J Radiol.* 2020 Feb;123:108773. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.108773. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31918248.
4. Kimura Y, Sasada S, Emi A, Masumoto N, Kadoya T, Arihiro K, Okada M. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Predicts Tumor Immune Microenvironment Function in Early Triple-negative Breast Cancer. *Anticancer Res.* 2023 Jan;43(1):127-136. doi: 10.21873/anticancer.16141. PMID: 36585209.
5. Park S, Min EK, Bae SJ, Cha C, Kim D, Lee J, Cha YJ, Ahn SG, Jeong J. Relationship of the standard uptake value of ¹⁸F-FDG-PET-CT with tumor-infiltrating lymphocytes in breast tumors measuring ≥ 1 cm. *Sci Rep.* 2021 Jun 8;11(1):12046. doi: 10.1038/s41598-021-91404-y. PMID: 34103577; PMCID: PMC8187353.
6. Hirakata T, Fujii T, Kurozumi S, Katayama A, Honda C, Yanai K, Tokuda S, Nakazawa Y, Obayashi S, Yajima R, Kaira K, Oyama T, Shirabe K. FDG uptake reflects breast cancer immunological features: the PD-L1 expression and degree of TILs in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Jun;181(2):331-338. doi: 10.1007/s10549-020-05619-0. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32253685.
7. Syöpärekisteri.
https://syoparekisteri.fi/assets/themes/ssy3/factsheets/syopien-tietolaatikot/24fi_Rinta.html
8. <https://www.kaikkisyovasta.fi/tietoa-syovasta/syopataudit/rintasyopa/>
9. Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus. Suomen rintasyöpäryhmä ry 2023
10. Salmi M, Makrofagit ja syöpä. *Duodecim* 2017;133(9):829-37
11. Utriainen M, Rämet M. Immuno-onkologia – hopealuoteja vai joukkotuhoaseita? *Duodecim* 2016;132(8):721-8.

12. Chen L, Han X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future. *J Clin Invest* 2015;125(9):3384-91.
13. Vihinen P, Mattila K, Mäkelä S, Hernberg M, Koivunen J. Immuno-onkologisten lääkkeiden käyttö, haittavaikutukset ja niiden hoito. *Duodecim* 2019;135(21):2095-103
14. Michael B. Atkins, James Larkin, Immunotherapy Combined or Sequenced With Targeted Therapy in the Treatment of Solid Tumors: Current Perspectives, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 108, Issue 6, June 2016, djv414, <https://doi.org/10.1093/jnci/djv414>
15. Bansal, D.; Reimers, M.A.; Knoche, E.M.; Pachynski, R.K. Immunotherapy and Immunotherapy Combinations in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancers (Basel)* **2021**, *13*, 334. doi: 10.3390/cancers13020334.
16. Vareki, S.M. High and low mutational burden tumors versus immunologically hot and cold tumors and response to immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* **2018**, *6*, 157. doi: 10.1186/s40425-018-0479-7.
17. Isaacsson Velho P, Antonarakis ES. PD-1/PD-L1 pathway inhibitors in advanced prostate cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 May;11(5):475-486. doi: 10.1080/17512433.2018.1464388. Epub 2018 Apr 24. PMID: 29641940; PMCID: PMC6317331.
18. Galon J, Pagès F, Marincola FM, Angell HK, Thurin M, Lugli A, Zlobec I, Berger A, Bifulco C, Botti G, Tatangelo F, Britten CM, Kreiter S, Chouchane L, Delrio P, Arndt H, Asslaber M, Maio M, Masucci GV, Mihm M, Vidal-Vanaclocha F, Allison JP, Gnjatic S, Hakansson L, Huber C, Singh-Jasuja H, Ottensmeier C, Zwierzina H, Laghi L, Grizzi F, Ohashi PS, Shaw PA, Clarke BA, Wouters BG, Kawakami Y, Hazama S, Okuno K, Wang E, O'Donnell-Tormey J, Lagorce C, Pawelec G, Nishimura MI, Hawkins R, Lapointe R, Lundqvist A, Khleif SN, Ogino S, Gibbs P, Waring P, Sato N, Torigoe T, Itoh K, Patel PS, Shukla SN, Palmqvist R, Nagtegaal ID, Wang Y, D'Arrigo C, Kopetz S, Sinicrope FA, Trinchieri G, Gajewski TF, Ascierto PA, Fox BA. Cancer classification using the Immunoscore: a worldwide task force. *J Transl Med*. 2012 Oct 3;10:205. doi: 10.1186/1479-5876-10-205. PMID: 23034130; PMCID: PMC3554496.
19. Schildt J, Sipilä K, Minn H, PET-tutkimus syövän hoitovasteen seurannassa ja uusiutumisen toteamisessa, *Duodecim* 2020;136(9):1077-85
20. Janatuinen T, Kempainen J, PET-kuvantamisen menetelmät yleistajuisesti, *Duodecim* 2020;136(9):1062-7