Focus Oncologiae

SYÖPÄSÄÄTIÖN JULKAISUSARJA – NO 16, 2015

Keuhkosyöpä

Syöpäsäätiön 42. symposiumi 5.–6.2.2015

Focus Oncologiae

-sarjan julkaisut:

Keuhkosyöpä 2015

Pään ja kaulan alueen syövät 2014

Endokriiniset syövät 2013

Lymfoomat 2012

Aivokasvaimet 2011

Eturauhasen syöpä 2010

Ruokatorven syöpä ja mahasyöpä 2009

Rintasyöpä 2008

Munuaisen ja virtsarakon syövät 2007

Sarkoomat 2006

Ihosyövät 2005

Kohdunkaulan syöpä 2004

Suolistosyöpä 2003

Lymfoomat 2002

Keuhkosyöpä – aikamme tärkein tupakkasyöpä 2001

Pään ja kaulan alueen syövät 2000

helmi

Toimitus: Marika Javanainen, Juttutoimisto Helmi
Englanninkielisten tekstien toimitus: Kristiina Kiljander,
Kielipalvelu Korrelaatti

Taitto ja graafit: Veera Aalto, Indicio
Henkilökuvat: Jouko Keski-Säntti
Kannen kuva: iStockphoto

ISBN 978-952-5815-26-9 (painettu)
ISBN 978-952-5815-27-6 (pdf)

Kustantaja: Syöpäsäätiö
Painopaikka: Esa Print, Lahti 2015

SYÖPÄSÄÄTIÖN 42. SYMPOSIUMI 5.–6.2.2015
Keuhkosyöpä

Sessio I Epidemiologia ja ehkäisy

6 Keuhkosyövän epidemiologia — *Professori Nea Malila*
10 Tupakointi, geenit ja keuhkosyöpä — *Akatemiaprofessori Jaakko Kaprio*
14 Tupakkavalistus — *Dosentti Eeva Ollila*
16 Tupakasta vieroitus — *Dosentti Maritta Kilpeläinen*, *Tupakastavieroitushoitaja Päivi Grönroos*

Sessio II Patologia ja kuvantaminen

22 Keuhkosyövän patologia — *Ylilääkäri Paavo Pääkkö*
26 Keuhkosyövän molekyylipatologia — *Professori Sakari Knuutila*
31 Keuhkosyövän kuvantaminen — *Erikoislääkäri Anneli Piilonen*

Sessio III Kirurgia ja stereotaktinen hoito

38 Keuhkosyövän moderni kirurginen hoito — *Ylilääkäri Eero Sihvo*
43 Radiofrequency ablation for the treatment of lung cancer — *Associate Professor of Surgery Matthew J. Schuchert*
47 Stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer — *Professor Suresh Senan*

Sessio IV Yhdistelmähoidot

52 Keuhkosyövän kemosädehoito — *Erikoislääkäri Leila Vaalavirta*
56 Keuhkosyövän liitännäislääkehoito — *Erikoislääkäri Jarkko Ahvonen*

Sessio V Keuhkosyövän lääkehoito

62 Pienisoluisen keuhkosyövän lääkehoito — *Erikoislääkäri Pekka Mali*
66 Ei-pienisoluisen keuhkosyövän solunsalpaajahoito — *Erikoislääkäri Eeva-Maija Nieminen*
70 Hoito ensilinjan solunsalpaajahoidon jälkeen — *Erikoislääkäri Taneli Saariaho*
75 Kohdennetut hoidot ja immunoterapia — *Dosentti Jussi Koivunen*

Sessio VI Palliatiivinen hoito

80 Palliatiivinen kirurgia — *Erikoistuva lääkäri Ilkka Ilonen*
83 Keuhkosyöpäpotilaan palliatiivinen hoitopolku — *Vs. professori Juho Lehto*
87 Keuhkosyöpäpotilaan keuhkoahtaumatauti — *Erikoislääkäri Heikki Ekroos*

Sessio VII Uudet tuulet

92 Keuhkosyövän seulonta — *Dosentti Tiina Palva*
95 Keuhkosyövän lääkekehitys — *Ylilääkäri Antti Jekunen*
100 Biopankit ja tietoaltaat tutkimuksessa ja hoidon seurannassa — *Professori Tarja Laitinen*

Arvoisa lukija

Syöpäsäätiö kokosi nyt yhteen keuhkosyövän asiantuntijat neljännen kerran. Edelliset kerrat ovat olleet vuosina 1975, 1985 ja 2001. Symposiumin ohjelman laati työryhmä, jonka kokoonpano löytyy tämän *Focus Oncologiaen* lopusta. Suuret kiitokset sekä heille että luennoitsijoille!

Symposiumin ohjelma antoi erinomaisen läpileikkauksen keuhkosyövän epidemiologiasta, biologisesta käyttäytymisestä, diagnostiikasta ja hoidosta. Leikkaus on edelleen keuhkosyövän hoidon kulmakivi, jota muut hoidot täydentävät. Leikkaus edellyttää kuitenkin varhaista diagnostiikkaa, ja siksi se on mahdollinen vain osalle potilaista. Leikkaustekniikat sekä säde- ja lääkehoidot ovat kehittyneet pitkäjänteisen kehitystyön tuloksena. Uusina, suhteellisen vähän potilasta rasittavina hoitomuotoina olivat esillä radiofrekvenssiablaatio ja stereotaktinen sädehoito.

Keuhkosyövän diagnostiikka on tarkentunut merkittävästi, ja keuhkosyöpä voidaan nykyisin jakaa useisiin alaryhmiin. Kaikista potilaista ei ole mahdollista saada histologiseen diagnoosiin ja molekyylipatologisiin tutkimuksiin tarvittavia kudosnäytteitä, minkä takia hoitosuunnitelma joudutaan tekemään puutteellisilla tiedoilla. Potilaan kokonaistilanne on tärkeä huomioida, kun hänen hoitoaan suunnitellaan. Myös diagnostiikan ja hoidon keskittäminen on olennaista.

Tupakoinnin ja keuhkosyövän yhteys on kiistaton. Tupakoinnin vastainen työ on tärkeimpiä Syöpäjärjestöjen terveyden edistämisen toimia, ja edelleen tarvitaan ponnisteluja kohti savutonta Suomea.

Tyksin keuhkoklinikalla on käytössä hyvin toimiva tupakastavieroituksen malli: noin puolet potilaista onnistuu sen avulla lopettamaan tupakoinnin. Symposiumin osanottajat pitivät tärkeänä, että tupakastavieroitukseen keskittyviä hoitajia saataisiin myös muihin yksiköihin ja Tyksissä käytössä oleva materiaali kaikkien saataville. Tämän toteuttamiseksi on jo tehty alustavia suunnitelmia.

Biologisia lääkkeitä on toistaiseksi tarjolla vain pienelle potilasjoukolle. Lääkehoitoa käsittelevässä sessiossa kuultiin kuitenkin lupaavia tuloksia kohdennetuista hoidoista ja immunoterapiasta. Toivottavasti visiot yksilöllisistä, tehokkaista systeemihoidoista ovat toteutuneet, kun keuhkosyöpä on seuraavan kerran Syöpäsäätiön symposiumin aiheena.

Seija Grénman
Professori, Syöpäsäätiön
hallituksen puheenjohtaja

Sessio I Epidemiologia ja ehkäisy

Puheenjohtajana
professori Pirkko-Liisa Kellokumpu-Lehtinen

Keuhkosyövän epidemiologia 6

Professori Nea Malila, Suomen Syöpärekisteri

Tupakointi, geenit ja keuhkosyöpä 10

Akatemiaprofessori Jaakko Kaprio, Helsingin yliopisto

Tupakkavalistus 14

Dosentti Eeva Ollila, Suomen Syöpäyhdistys

Tupakasta vieroitus 16

Dosentti Maritta Kilpeläinen ja tupakastavieroitushoitaja Päivi Grönroos, TYKS

Professori
Nea Malila
Suomen Syöpärekisteri

Keuhkosyövän epidemiologia

Keuhkosyöpä on keuhkojen, keuhkoputkien ja henkitorven alueen syöpä. Siihen ei kuitenkaan lasketa mukaan näiden alueiden lymfoomia. Suomessa noin kahdeksan prosenttia uusista vuosittaisista syöpätapauksista on keuhkosyöpiä.

Keuhkosyövän merkittävin syy on tupakointi. Myös tietyt muut altisteet, kuten asbestikuitu, radon, kromi ja aromaattiset hiilivedyt, suurentavat keuhkosyövän vaaraa. Tupakoinnin ja asbestin sekä tupakoinnin ja radonin yhteisvaikutus kasvattaa syöpävaaran erityisen suureksi.

Keuhkosyöpä on ollut maailman yleisin syöpä jo vuosikymmeniä. Arvioiden mukaan vuonna 2012 oli noin 1,8 miljoonaa uutta keuhkosyöpää, mikä vastaa 13:a prosenttia maailman kaikista syövistä.

Keuhkosyövistä 58 prosenttia todetaan kehittyvissä maissa. Korkeimmat ikävakioidut ilmaantuvuusluvut ovat keski- ja itäeurooppalaisilla (53,5/100 000) sekä itäaasialaisilla (50,4/100 000) miehillä. Naisten ilmaantuvuusluvut ovat yleisesti pienempiä kuin miesten, ja ne jakautuvat maantieteellisesti hieman toisella tavalla, mikä kuvaa naisten erilaista altistumista tupakoinnille. Naisten keuhkosyövän suurimmat ilmaantuvuusluvut ovat Pohjois-Amerikassa (33,8/100 000) ja Pohjois-Euroopassa (23,7/100 000) ja pienimmät Länsi- ja Keski-Afrikassa (1,1 ja 0,8/100 000).

Ilmaantuvuus Suomessa

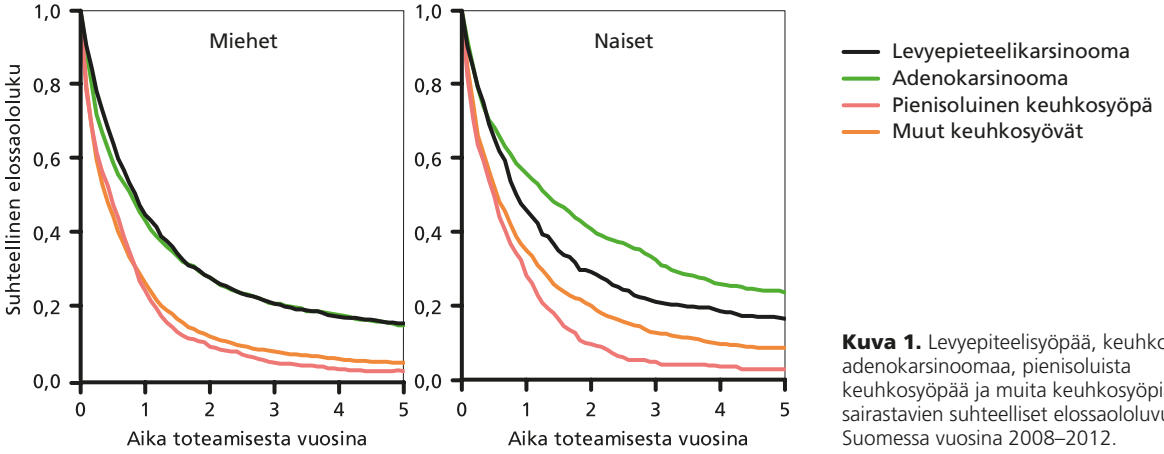
Suomessa todetaan vuosittain noin 2 500 keuhkosyöpää, josta naisten osuus on noin 800 eli lähes 35 prosenttia. Vielä 1960-luvulla naisten osuus oli alle kymmenen prosenttia.

YDINASIAT

- Tupakointi on keuhkosyövän merkittävin aiheuttaja. Myös asbestikuitu, radon, kromi ja aromaattiset hiilivedyt suurentavat keuhkosyövän vaaraa.
- Suomessa todetaan vuosittain noin 2 500 uutta keuhkosyöpää.
- Yhä suurempi osa keuhkosyövistä todetaan naisilta. Nykyisin lähes 35 prosenttia keuhkosyöpään sairastuneista on naisia, 1960-luvulla naisten osuus oli alle kymmenen prosenttia.

Suomessa miesten keuhkosyöpä yleistyi nopeasti sotien jälkeen ja saavutti huippunsa 1970-luvun alussa. Tällöin miesten keuhkosyöpä oli Suomessa paljon yleisempi (suurimmillaan 80/100 000) kuin muissa Pohjoismaissa (42/100 000). Tupakkavalistus alkoi kuitenkin tehota jo 1970-luvun lopulla, minkä seurauksena keuhkosyövän ilmaantuvuus alkoi pienentyä. Se saavutti muiden Pohjoismaiden tason 2000-luvun puolivälissä.

Naisilla tilanne oli toinen. 1960-luvulla keuhkosyöpä oli suomalaisnaisilla yhtä harvinainen kuin muissakin Pohjoismaissa. Ilmaantuvuus on sittemmin kasvanut kaikissa Pohjoismaissa (noin 22/100 000), mutta Suomessa hitaammin (noin 12/100 000) kuin muualla. 2000-luvun alussa naisten keuhkosyövän ilmaantuvuus oli Suomessa ja Ruotsissa samanlainen, mutta selkeästi pienempi kuin Tanskassa, Norjassa ja Islannissa.



Kuva 1. Levyepiteelisyöpää, keuhkojen adenokarsinoomaa, pienisoluista keuhkosyöpää ja muita keuhkosyöpiä sairastavien suhteelliset elossaololuvut Suomessa vuosina 2008–2012.

Ennusteiden mukaan miesten keuhkosyövän ilmaantuvuus pienenee lähivuosina edelleen. Myös naisten keuhkosyövän ilmaantuvuuden kasvun ennustetaan tasaantuvan. Uusien tapausten määrä kuitenkin kasvaa edelleen, kun väestö ikääntyy.

Keuhkosyövän ilmaantuvuus on muuttunut eri tavalla eri erityisvastuualueilla. Miesten suurin ilmaantuvuus oli 1950-luvulla Helsingin seudulla ja 1970-luvun puolivälissä Pohjois-Suomen alueella (Oulun erityisvastuualue). Vielä 2000-luvulla Helsingin ja Oulun alue erottuivat muusta Suomesta, mutta alueiden väliset erot olivat pienentyneet.

Naisten keuhkosyövän ilmaantuvuus on ollut Helsingin erityisvastuualueella koko seuranta-ajan suurempi kuin muualla Suomessa. Pienintä ilmaantuvuus on Kuopion erityisvastuualueella. Ilmaantuvuus on kasvanut kaikilla alueilla, mutta alueiden väliset erot ovat kasvaneet.

Potilaiden ikäjakauma on myös muuttunut: 1960-luvulla vain joka neljäs keuhkosyöpäpotilas oli vähintään 70-vuotias mutta 2010-luvulla jo yli puolet. Vastaavasti alle 50-vuotiaiden osuus on pienentynyt kahdeksasta prosentista kolmeen.

Keuhkosyövän päätyypit

Histologisesti keuhkosyövät jaetaan muutamaan päätyyppiin, joista tärkeimmät ovat levyepiteelisyöpä, pienisoluinen syöpä ja adenokarsinooma. Lisäksi keuhkoissa todetaan jonkin verran suurisoluista syöpää, neuroendokriinisiä kasvaimia, huonosti erilaistuneita syöpiä sekä sarkoomia ja lymfoomia. Keuhkoissa olevia lymfoomia ei kuitenkaan tilastoida keuhkosyöviksi. Toisinaan keuhkosyövän tarkka histologia jää määrittämättä, mutta tällöin ne voidaan luokitella epiteliaalisiksi syöviksi (karsinooma, NOS).

Suomessa adenokarsinoomien osuus kaikista keuhkosyövistä on kasvanut selvästi: 1960-luvulla niiden osuus oli viisi prosenttia ja nykyisin 28 prosenttia. Samaan aikaan levyepiteelisyöpien osuus on hieman pienentynyt ja epäselvien karsinoomien osuus on selkeästi pienentynyt. 1960-luvulla yli viidennes keuhkosyövistä oli epäselviä karsinoomia, 2010-luvulla enää alle viisi prosenttia.

Histologinen varmistus puuttuu edelleen joka kolmannesta keuhkosyövästä, ja vain hieman alle puolet diagnooseista perustuu emokasvaimen histologiaan. Osa tapauksista (15 prosenttia) on varmistettu sytologisesti, mutta silloinkin kasvaimen histologinen tyyppi jää usein puuttumaan. Diagnoosin varmistus ruumiinavauksessa oli yleisintä 1980-luvulla, jolloin jopa 23 prosenttia keuhkosyöpädiagnooseista oli varmistettu avauksessa. Nykyisin ruumiinavauksessa varmistetaan vain 13 prosenttia keuhkosyöpädiagnooseista.

Elossaololuvut

Keuhkosyövän aiheuttama kuolleisuus on hyvin lähellä ilmaantuvuutta niin Suomessa kuin muissakin Pohjoismaissa (kuva 1). Kuolleisuuden ja ilmaantuvuuden suhde (ns. M/I-suhde) on lähellä arvoa 0,9.

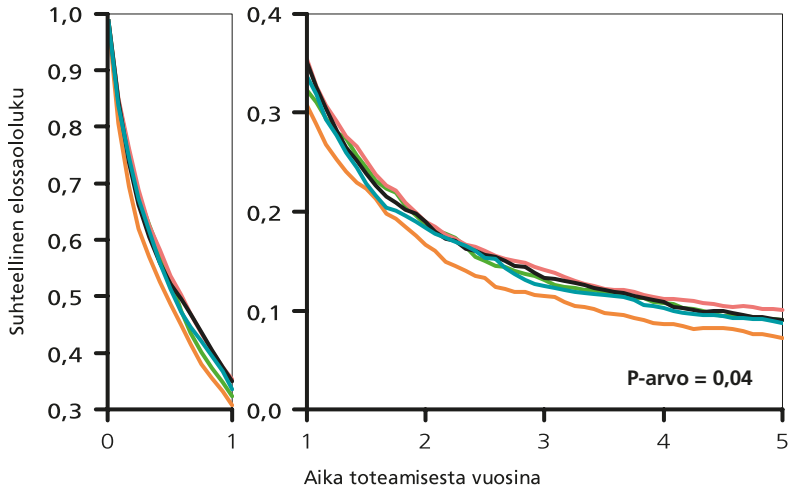
Keuhkosyöpäpotilaiden suhteelliset elossaololuvut kalenterijaksoilla 1983–2007 perustuvat kyseisellä jaksolla todettuihin tapauksiin. Tuoreimman jakson (vuosien 2008–2012) elossaololuvut on laskettu periodimenetelmällä, eli ne perustuvat vuosina 2003–2012 todettujen potilaiden seurantaan vuosina 2008–2012. Kaikki luvut on ikävakioitu käyttäen vuosina 2008–2012 todettujen potilaiden ikäjakaumaa (sukupuolet yhdessä).

Miesten levyepiteelisyövän ja adenokarsinooman viiden vuoden suhteelliset elossaololuvut ovat olleet tasaisesti noin

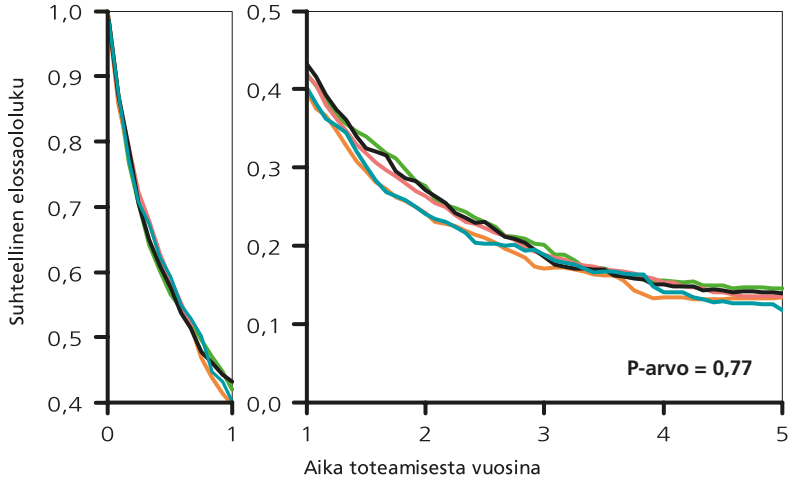
15 prosenttia ja naisten vastaavat hieman parempia: adenokarsinooman noin 25 prosenttia ja levyepiteelisyövän noin 20 prosenttia. Pienisoluisen ja muiden solutyyppien syöpien viiden vuoden elossaololuku on edellisiä huonompi eivätkä ne ole vuosien mittaan juurikaan parantuneet.

Erityisvastuualueiden suhteellisten elossaololukujen vertailussa on huomioitu myös karkea levinneisyystieto (paikallinen vs. ei-paikallinen). Miehillä voidaan havaita alueiden välillä merkitsevä ero lisäkuolleisuudessa (p = 0,04, kuva 2), mutta naisten erot eivät ole tilastollisesti merkitseviä (kuva 3). Miesten erot näkyvät myös tuoreimmassa seurantajaksossa (2008–2012). Elossaololukuihin vaikuttavat monet tekijät, kuten muu sairastavuus, joten ilman tarkempaa tutkimusta ilmiötä ei voi selittää esimerkiksi pelkästään hoidon laadulla.

Artikkelissa esitetyt Suomen tiedot perustuvat Suomen Syöpärekisterin tietoihin. Suomen Syöpäyhdistys ylläpitää kansallista syöpätietokantaa THL:n puolesta. Rekisterin tietoja tulee ja saa käyttää tilastointiin ja tutkimukseen esimerkiksi terveyspolitiikan tueksi. Jos tiedot ovat tunnisteellisia tai tarvitaan yksilötason tietoa, THL myöntää hakemuksesta luvan tietojen käyttöön. Taulukoitua tietoa, joista yksilöitä ei voi tunnistaa, voidaan luovuttaa myös ilman tutkimuslupaa.



Kuva 2. Keuhkosyöpään sairastuneiden miesten suhteelliset elossaololuvut erityisvastuualueittain vuosina 2008–2012.



Kuva 3. Keuhkosyöpään sairastuneiden naisten suhteelliset elossaololuvut erityisvastuualueittain vuosina 2008–2012.

Kirjallisuutta

Hakulinen T, Dyba T, Seppä K. Hoidon tulosten mittaaminen ja ennusteelliset tekijät. Kirjassa: Joensuu H, Robert PJ, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Jyrkkiö S, Kouri M, Teppo L, toim. Syöpätaudit. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2013, s. 254–66.

Hakulinen T, Seppä K, Lambert PC. Choosing the relative survival method for cancer survival estimation. Eur J Cancer 2011; 47: 2202–10.

Mali P, Wigren T, Salo JA. Keuhkosyöpä. Kirjassa: Joensuu H, Robert PJ, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Jyrkkiö S, Kouri M, Teppo L, toim. Syöpätaudit. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2013, s. 368–88.

Travis WD, Brambilla E, Noguchi M ym. International Association for the Study of Lung Cancer, American Thoracic Society, European Respiratory Society: International multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thor Oncol 2011; 6(2): 244–85.

Keskustelu

Elisa Lappi-Blanco, OYS: *Mainitsit, että 30 prosenttia diagnooseista perustuu sytologiaan eikä histologiaan. Uskon, että siinä on alueellisia eroja. Me otamme ainakin vielä toistaiseksi välikarsinan tähystyksessä diagnostisia biopsioita ja keuhkokasvaimista aina myös karkeaneulanäytteen. En tiedä tarkkoja lukuja, mutta olettaisin, että meillä on histologia selvästi yli 70 prosentista keuhkosyöpiä.*

Nea Malila, Syöpärekisteri: *Tarkat luvut löytyvät tarvittaessa Syöpärekisteristä.*

Pirkko-Liisa Kellokumpu-Lehtinen, TAYS: *Lukuja on mielenkiintoista verrata. Potilaat kysyvät tietoja, kun he valitsevat hoitopaikkaa. He haluavat tietää, onko hoitoketju kunnossa.*

Riitta Kaarteenaho, OYS: *Uudet diagnostiset menetelmät, kuten EBUS, perustuvat sytologiaan – eli sytologinen näyte on ensisijainen. Myös biologisen diagnostiikan osuvuus on parantunut, ja me otamme enemmän sytoblokkinäytteitä, joista tehdään immunohistokemiallisia selvityksiä. Toivoisin, että sytologiset diagnoosit otettaisiin mukaan syöpärekisteriin.*

Nea Malila, Syöpärekisteri: *Asia on jo hoidossa. Aikaisemmin ongelmana on ollut, että meille tulleessa lausunnon yhteenvedossa ei ole aina lukenut kasvaimen histologista tai morfologista tyyppiä.*

Olli Carpén, TY: *Alueellisten erojen selvittäminen on erittäin tärkeää, koska ne tuovat esille asioita, joista meidän pitää olla tietoisia, jotta me voimme oppia toisiltamme ja katsoa omia hoitokäytäntöjämme. Niiden pohjalta voidaan miettiä, mitä voisimme tehdä paremmin ja mitä muualla tehdään toisin.*

Biopankkiverkoston kliinisestä tiedosta sekä Syöpärekisterin tiedoista saamme rakennettua yhdessä sellaista tietoa ja osaamista, joka on maailmassa ainutlaatuista.

Riitta Kaarteenaho, OYS: *Edelleen joissakin keskussairaaloissa otetaan keuhkokasvaimista vain ohutneulanäyte. Keuhkosyövän diagnostiikassa tavoitteena pitäisi olla aina histologinen näyte, kun ajatellaan tämänhetkisiä diagnostisia vaatimuksia ja molekyylipatologisia tutkimuksia. Toki paikallinen sytologinen näyte on myös arvokas.*

Nea Malila, Syöpärekisteri: *Kannustan ottamaan yhteyttä, jos jotakuta kiinnostaa osallistua asian selvittämiseen yhdessä meidän kanssamme. Me olemme itsekin erittäin kiinnostuneita selvittämään asiaa ja ottamaan huomioon kaikki muualta tulevat kommentit. Intressi on yhteinen.*

Pirkko-Liisa Kellokumpu-Lehtinen, TAYS: *Koska uudenlaista tietoa ryhdytään keräämään Syöpärekisteriin? Kliinikkoina me haluaisimme tietää myös ensilinjan hoidoista, hoitotavoista ja muista asioista, joista ei ole ollut tähän mennessä luotettavaa tietoa.*

Nea Malila, Syöpärekisteri: *Patologian osalta uudenlaisen tiedon kerääminen on jo käynnistetty. Kaikki yliopistosairaalat ovat antaneet meille luvan ottaa rekisteriin laajempia tietoja.*

Kliinisten tietojen keräämiseksi meillä on käynnissä projekti, jonka tavoitteena on helpottaa ilmoituksen tekoa. Tarkoituksena on saada lomake tehtyä ja nettiin jo tämän vuoden aikana.

Anneli Piilonen, HYKS: *Usein unohdetaan, että suurin osa keuhkosyöpäpotilaista tupakoi ja monella on keuhkoahtaumatauti. Osalla potilaista on perifeerinen kasvain, josta ei pystytä ottamaan huonojen keuhkotoimintojen takia minkäänlaista näytettä. Silloin meidän on pakko tyytyä soluhuuhtelunäytteeseen.*

Akatemiaprofessori
Jaakko Kaprio
Helsingin yliopisto

Tupakointi, geenit ja keuhkosyöpä

Tupakointi on keuhkosyövän ensisijainen aiheuttaja. Useimmat tupakoitsijat eivät kuitenkaan sairastu keuhkosyöpään, ja monet muut altistavat ympäristötekijät vaikuttavat keuhkosyövän kehittymiseen.

Yksilöiden väliset syöpäriskin erot voivat johtua geneettisestä vaihtelusta. Aiemmissa keuhkosyöpää koskevissa perhe- ja kaksostutkimuksissa on kuitenkin todettu, että keuhkosyöpää esiintyy perheittäin vain vähän. Näiden tutkimusten perusteella ajatellaan, että perinnöllisyyden merkitys keuhkosyövässä on vähäinen.

Ruotsalaisessa monen sukupolven perhe- ja rekisteritutkimuksessa arvioitiin, että keuhkosyövän periytyvyys on kahdeksan prosenttia (95 %:n luottamusväli 5–9). Tähän tutkimukseen ei kuitenkaan sisältynyt perheiden tupakointitietoja.

YDINASIAT

- Geneettisellä vaihtelulla on merkitystä, kun henkilö altistuu ympäristön syöpää aiheuttaville aineille.
- Keuhkosyöpäalttiuden periytyvyys on suurinta kaksospareilla, joista molemmat tupakoivat.
- Tupakointi aiheuttaa keuhkosyöpää riippumatta siitä, onko henkilöllä geneettistä alttiutta joko tupakointiin tai keuhkosyöpään. Tämä tulos kumoaa perinteisen olettamuksen keuhkosyövän periytyvyydestä, johon tupakkateollisuus on vedonnut vuosikausia.

Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa seurattiin 12 938 miespuolisen kaksosparin kuolleisuutta 44 vuoden ajan. Tutkimukseen osallistujat olivat toisen maailmansodan veteraaneja. Niillä kaksospareilla, joista vähintään toinen kuoli keuhkosyöpään, kuolleisuus oli yhdenmukaista vain 10:llä 269:stä monotsygoottisesta (samamunaisesta) kaksosparista ja 21:llä 373:sta ditsygoottisesta (erimunaisesta) kaksosparista. Periytyvyysarviota ei tehty. Analyysissa ei käytetty tupakointitietoja, mutta tupakointiin liittyvissä syövissä mono- ja ditsygoottisten kaksosten yhdenmukaisuuden erot olivat pienempiä kuin muissa syövissä.

Perimänlaajuiset assosiaatiotutkimukset (*genome-wide association studies,* GWA) viittaavat siihen, että kromosomien tietyt yksilölliset geenipaikat ovat yhteydessä keuhkosyöpään tupakoinnista riippumatta. Eräät toiset toiminnalliset muunnokset, kuten CHRNA-D398N-aminohappomuutos (rs16969968), ovat puolestaan yhteydessä keuhkosyöpään ainoastaan tupakoitsijoilla. D398N ei siis ole tupakoimattomille keuhkosyövän riskitekijä. Tämä käsitys perustuu GWA-meta-analyysiin, jossa tutkittiin 14 900 keuhkosyöpäpotilasta ja 29 485 verrokkia, sekä norjalaiseen HUNT-väestötutkimukseen, johon osallistui 56 037 henkilöä.

D398N on yksi esimerkki geenimuunnoksesta, jonka ilmentyminen edellyttää tupakointia. Se liittyy tupakoitsijoiden keuhkosyövän suurempaan periytyvyyteen. Jotkin muut geenipaikat (esimerkiksi 5p15 [*TERT*- ja *CLPTM1L*-geenit] ja 6p21 [BAG6/BAT3]) ovat puolestaan yhteydessä myös tupakoimattomien keuhkosyöpään.

Geenien vaikutus keuhkosyövän kehittymiseen voi siis vaihdella tupakoinnin mukaan, mutta tupakoinnin

vaikutusta keuhkosyövän perinnölliseen vaihteluun ei ole määritetty.

Meidän tavoitteenamme on arvioida keuhkosyöpäalttiuden periytyvyyttä tähän asti laajimman kaksosilla tehdyn kohorttitutkimuksen avulla. Nordic Twin Study of Cancer (NorTwinCan) tutkimus täydentää Lichtensteinin ym. (2000) aiempaa tutkimusta, sillä seurantaa on pidennetty ja tutkimukseen on sisällytetty uusia syntymäkohortteja. Keskeinen tutkimuskysymys on, onko olemassa jotakin merkittävää geneettistä tekijää, joka vaikuttaa keuhkosyövän alttiuteen, ja vaihteleeko kyseinen tekijä tupakointitaustan mukaan.

Aineisto ja menetelmät

NorTwinCan-tutkimus sisältää väestöpohjaista kohorttiaineistoa Tanskan, Suomen, Norjan ja Ruotsin kaksosrekistereistä. Keuhkosyövän ilmaantuvuutta koskevat tiedot saatiin kansallisista syöpärekistereistä. Ilmaantuvuus laskettiin lähtötilanteesta seurannan loppuun asti (taulukko 1). Henkilön tupakointitausta määritettiin lähtötilanteessa, samoin kaikkien kohorttiaineistojen tsygoottisuus (mono- tai ditsygoottisuus). Näin varmistettiin, että yli 95 prosenttia kaksospareista on luokiteltu oikein. ”Tsygoottisuus ei tiedossa” -ryhmään luokiteltiin ne kaksoset, jotka eivät olleet vastanneet kyselyihin tai jotka olivat vastanneet epäjohdonmukaisesti. Kunkin maan eettinen toimikunta on hyväksynyt tutkimuksen.

Kaikista kansallisista kaksoskohorteista saadut tiedot on esitetty taulukossa 1. Tutkimushenkilöt luokiteltiin tupakointitaustan perusteella kolmeen ryhmään: ei koskaan tupakoineet, entiset tupakoitsijat (aiemmin tai kyselyn täyttöhetkellä) ja nykyiset tupakoitsijat. Tanskalaisen kohorttiaineiston tupakointia koskevat tiedot olivat peräisin kahdeksasta kyselytutkimuksesta vuosilta 1959–2002. Suomessa tupakointia koskevat tiedot saatiin ensisijaisesti ensimmäisestä, vuonna 1975 tehdystä kyselytutkimuksesta. Osa kaksosista ei ollut vastannut kyselyyn vuonna 1975, mutta he olivat vastanneet vuoden 1981 kyselyyn. Norjalaisen kohorttiaineiston tupakointia koskevat tiedot olivat peräisin kolmesta kyselytutkimuksesta vuosilta 1980–1982, 1990–1992 ja 1998. Ruotsalaisen kohorttiaineiston tupakointia koskevat tiedot saatiin vuosina 1961, 1967 ja 1973 tehdyistä kyselytutkimuksista. Jos henkilö oli ilmoittanut tupakoinnistaan useammassa kuin yhdessä kyselyssä, käytimme vanhimman kyselyn tietoja.

Tutkimukseen osallistuneiden keuhkosyöpädiagnoosi oli vahvistettu. Yhteensä mukana oli 1 508 keuhkosyöpätapausta. Seuranta-aika oli keskimäärin 25,2 vuotta, keuhkosyöpään sairastuneiden osalta 21,0 vuotta.

Taulukko 1. Analyysissa huomioidut kaksoskohorttien ominaisuudet tsygoottisuuden ja sukupuolen mukaan. Mukana ovat ne henkilöt, joista on saatavilla tupakointia koskevaa tietoa. Ne 5 376 kaksosparia, joiden tsygoottisuus ei ollut tiedossa, ovat mukana taulukossa, mutta ne on jätetty pois parittaisesta analyysista. (NorTwinCan-tutkimus.)

Kaksosparin kaksosten sukupuoli ja tsygoottisuus	Tanska	Suomi	Norja	Ruotsi	Yhteensä
Miehet					
Monotsygoottisia	5 309	3 421	2 532	8 525	19 787
Ditsygoottisia	8 263	8 035	3 313	14 262	33 873
Tsygoottisuus ei tiedossa	480	1 247	–	1 131	2 858
Molemmat miehiä	14 052	12 703	5 845	23 918	56 519
Naiset					
Monotsygoottisia	6 570	3 940	3 074	10 141	23 725
Ditsygoottisia	9 525	8 092	3 788	16 617	38 022
Tsygoottisuus ei tiedossa	473	1 049	–	996	2 518
Molemmat naisia	16 568	13 081	6 862	27 754	64 265
Syntymäkohortti sisältyy	1870–1982	1880–1957	1915–1960	1886–1958	
1. tupakointia koskeva arviointivuosi ja keuhkosyövän ilmaantuvuuden seurannan aloittaminen	1959	1975	1980	1961	
Keuhkosyövän ilmaantuvuuden seurannan päättyminen	2010	2011	2009	2010	
Keuhkosyöpään sairastuneiden määrä	354	341	152	661	1 508
Keskimääräinen ikä lähtötilanteessa (vuosina)	49,0	36,2	38,3	38,9	
Keskimääräinen seuranta-aika (vuosina)	10,2*	30,1	24,6	32,1	

*Tanskaa koskevat tupakointitiedot ovat peräisin kahdeksasta vuosina 1959–2002 tehdystä tutkimuksesta.

Tutkimme keuhkosyöpädiagnoosin riskiä suhteessa henkilön ikään niin, että arvioimme keuhkosyövän kumulatiivista ilmaantuvuutta ja yksilön elinaikaista riskiä 80. ikävuoteen mennessä. Loimme mallin mahdollisista muista kilpailevista kuolinsyistä. Tämä mahdollistaa kaksosen keuhkosyöpäriskin arvioinnin, kun kaksosparin toisen osapuolen sairaus tunnetaan. Laskimme tapauskohtaiset konkordanssiluvut iän mukaan, suhteellisen uusiutumisriskin monotsygoottisilla ja ditsygoottisilla kaksospareilla sekä multilokusindeksin. Lopuksi arvioimme kvantitatiivisten kaksosmallien avulla, miten suuri vaikutus geneettisillä tekijöillä ja ympäristötekijöillä on keuhkosyöpäalttiuteen. Huomioimme tässä myös henkilön tupakointitaustan.

Geneettisten tekijöiden vaikutusten laajuutta keuhkosyövän alttiuteen arvioitiin siis kaksospareissa, joissa kumpikaan kaksonen ei ole tupakoinut koskaan, kaksospareissa, joissa molemmat kaksoset ovat entisiä tupakoitsijoita, sekä kaksospareissa, joissa molemmat kaksoset ovat nykyisiä tupakoitsijoita.

Tulokset

Kuvassa 1 on esitetty keuhkosyövän ilmaantuvuus tupakointitaustan (ei tupakoinut koskaan, entinen tupakoitsija, nykyinen tupakoitsija) ja sukupuolen mukaan.

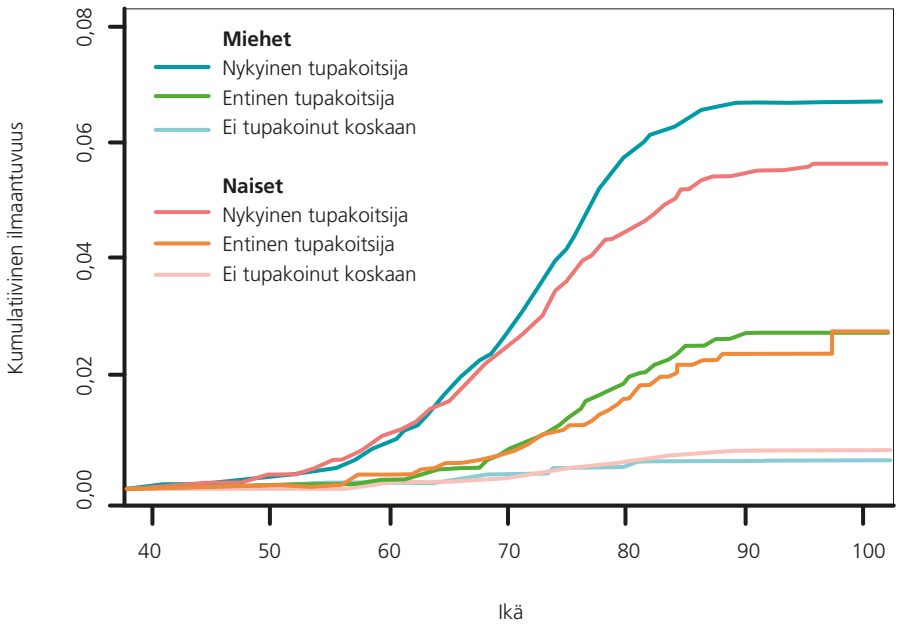
Pohdinta

Tähänastisesti laajimmassa keuhkosyövän esiintymistä selvittävässä kaksostutkimuksessa havaitsimme, että geneettiset tekijät vaikuttavat merkittävästi keuhkosyöpäalttiuteen. Alttiuteen vaikuttaa puolestaan ihmisen tupakointitausta.

Keuhkosyöpäalttiuden periytyvyys oli suurinta kaksospareilla, joista molemmat tupakoivat tutkimuksen lähtötilanteessa. Niistä kaksospareista, joissa kumpikaan kaksonen ei ollut tupakoinut koskaan, vain yhdessä molemmilla kaksosilla oli keuhkosyöpä.

Tekemämme parittainen analyysi vahvistaa sen, että tupakointi aiheuttaa keuhkosyöpää riippumatta siitä, onko henkilöllä geneettistä alttiutta joko tupakointiin tai keuhkosyöpään. Tämä kumoaa perinteisen olettamuksen keuhkosyövän ja tupakoinnin välisen yhteyden periytyvyydestä, johon tupakkateollisuus on vedonnut vuosikausia.

Kaiken kaikkiaan tutkimuksemme osoittaa, että geneettisten tekijöiden vaikutus keuhkosyövän riskiin on suurinta nykyisillä tupakoijilla. Tämä viittaa siihen, että geneettisellä vaihtelulla on merkitystä, kun henkilöt altistuvat ympäristön syöpää aiheuttaville aineille.



Kuva 1. Keuhkosyövän kumulatiivinen ilmaantuvuus tupakointitaustan ja sukupuolen mukaan. Kumulatiivista ilmaantuvuutta koskevat käyrät on vakioitu.

Kirjallisuutta

Boffetta P, Trichopoulos D. Cancer of the lung, larynx, and pleura. Kirjassa: Adami H, Hunter DJ, Trichopoulos D, toim. Textbook of cancer epidemiology. Oxford, New York: Oxford University Press, 2008.

Braun MM, Caporaso NE, Page WF, Hoover RN. A cohort study of twins and cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1995; 4: 469–73.

Czene K, Lichtenstein P, Hemminki K. Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. Int J Cancer 2002; 99: 260–6.

Gabrielsen ME, Romundstad P, Langhammer A, Krokan HE, Skorpen F. Association between a 15q25 gene variant, nicotine-related habits, lung cancer and COPD among 56,307 individuals from the HUNT study in Norway. Eur J Hum Genet 2013; 21: 1293–9.

Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK ym. Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. N Engl J Med 2000; 343: 78–85.

Timofeeva MN, Hung RJ, Rafnar T ym. Influence of common genetic variation on lung cancer risk: meta-analysis of 14 900 cases and 29 485 controls. Hum Mol Genet 2012; 21: 4980–95.

Yang IA, Holloway JW, Fong KM. Genetic susceptibility to lung cancer and co-morbidities. J Thorac Dis 2013; 5: 454–62.

Keskustelu

Marcus Svartbäck, Vaasan keskussairaala: *Miten olitte poissulkeneet muita altistavia tekijöitä, kuten ammatteihin liittyviä tai kemikaaleja?*

Jaakko Kaprio, HY: *Tutkimuksessa ei ole suljettu muita tekijöitä pois. Tupakan aiheuttama suhteellinen riski on niin vahva, että se säilyy, vaikka mukana olisi muita altistavia tekijöitä. Harva suomalainen enää altistuu töissä esimerkiksi asbestille.*

Marcus Svartbäck, Vaasan keskussairaala: *Entä ne kaksoset, joista vain ei-tupakoija sairastui keuhkosyöpään? Oliko heillä muita altistavia tekijöitä?*

Jaakko Kaprio, HY: *Me emme tutkineet yksittäisten kaksosparien olosuhteita. Epäilen, että suurin syy keuhkosyöpään oli se, että ei-tupakoija oli altistunut kaksosen tupakoinnille tai viettänyt aikaa tupakansavuisessa ympäristössä. Savuttomat työpaikat ja ravintolat ovat kuitenkin melko uusi asia.*

Meillä on vielä matkaa esimerkiksi New Yorkiin tai Los Angelesiin, jossa ei saa tupakoida edes puistossa. Minusta tavoitteena pitäisi olla, että ketään ei altistettaisi missään tilanteessa tupakan sisältämille karsinogeeneille.

Pirkko-Liisa Kellokumpu-Lehtinen, TAYS: *Onko näköpiirissä mitään helppokäyttöistä häkä- tai nikotiinimittaria, jonka avulla jokainen voisi seurata saamansa altistuksen suuruutta?*

Jaakko Kaprio, HY: *Häkämittari kertoo tupakoitsijalle, kuinka paljon hänellä on elimistössään häkää. Tietääkseni näköpiirissä ei ole helppokäyttöistä nikotiinimittaria, mutta Yhdysvalloissa on innostusta tehdä kotimittareista nykyistä halvempia.*

Seija Grénman, TYKS: *Mitä mieltä olet aloitteesta, että neuvoloihin tulisi häkämittarit, jolloin äidit pystyisivät näkemään, mille heidän sikiönsä altistuu?*

Jaakko Kaprio, HY: *Häkämittari on yksi apuväline, jolla tuetaan raskaana olevien äitien tupakoinnin lopettamista. Järjestelmässä on jotakin vikaa, kun raskaana olevien suomalaisten tupakointi ei ole vähentynyt samalla tavalla kuin muissa Pohjoismaissa. Lopettamisen tukeminen on kokonaisvaltaista, ja siihen tarvitaan kaikkia elementtejä: aikaa, lääkkeitä ja ryhmässä työskentelyä.*

Me tiedämme, että nikotiinimetabolia nopeutuu raskauden aikana, minkä takia odottava äiti on aiempaa riippuvaisempi tupakasta ja tupakointia on vaikeampi lopettaa. Nopeat metaboloijat joutuvat polttamaan enemmän savukkeita saadakseen saman vaikutuksen.

Eeva Ollila, Suomen Syöpäyhdistys: *Minusta on olennaista, mihin tarkoitukseen häkämittaria käytetään. Se on ok, jos raskaana oleva nainen kysyy, onko hänellä häkää elimistössä ja olisiko siihen mittaria. Tilanne on toinen, jos terveydenhoitaja seisoo äitiysneuvolan ovella häkämittarin kanssa, kun vastaanotolle tulee raskaana oleva nainen, joka kokee tupakoinnista äärimmäistä syyllisyyttä ja yrittää lopettaa.*

Sakari Knuutila, HY: *Huomioitteko tutkimuksessanne keuhkosyövän histologisia alatyyppejä? Voi olla, että levyepiteelisyöpä liittyy muita alatyyppejä vahvemmin tupakointiin.*

Jaakko Kaprio, HY: *Niitä ei huomioitu, ja noin joka kolmannen keuhkosyövän histologia ei ole tiedossa. Tupakoivilla on 15–60 kertaa suurempi suhteellinen riski sairastua kuin muilla. Kolme yleisintä keuhkosyövän alatyyppiä ovat aika lailla samanlaisia suhteessa tupakointiin, ja adenokarsinooman suhde on heikoin.*

Olisi tietysti kiinnostavaa selvittää, onko kummallakin kaksosella oleva keuhkosyöpä samaa morfologista tyyppiä. Se olisi uuden tutkimuksen aihe.

Dosentti
Eeva Ollila
Suomen Syöpäyhdistys

Tupakkavalistus

Valistus viittaa tietoon sekä tiedon tuottamaan järkiperäiseen toimintaan. Tietoa tupakan vaikutuksista eri sairauksiin on tuotettu 1950-luvulta lähtien. Tämä vuosikymmenien varrella kerääntynyt tieteellinen näyttö tupakan vaikutuksista on ollut ehdoton edellytys sekä tupakkapolitiikan kehittämiselle että väestölle ja tupakoitsijoille suunnatulle tupakkatiedolle. Tässä kirjoituksessa käsitellään erityisesti sitä, miten tieto saadaan muutetuksi toiminnaksi toisaalta osana tupakkapolitiikkaa, toisaalta osana kansalaisten terveyskäyttäytymistä.

Terveyden edistämisessä on viisi tärkeää toimintastrategiaa: terveellisen yhteiskuntapolitiikan ja terveellisen ympäristön luominen, terveellisten elämäntapataitojen vahvistaminen, yhteisöllisyyden lisääminen ja terveyspalveluiden uudelleensuuntaaminen niin, että ne sairauksien diagnostiikan, hoidon, kuntoutuksen ja hoivan lisäksi edistävät terveyttä ja ehkäisevät sairauksia (WHO 1986).

YDINASIAT

- Terveyden edistämisessä on viisi toimintastrategiaa: terveellisen yhteiskuntapolitiikan ja terveellisen ympäristön luominen, terveellisten elämäntapataitojen vahvistaminen, yhteisöllisyyden lisääminen ja terveyspalveluiden uudelleensuuntaaminen.
- Terveysalan ammattilaiset, tutkijat ja kansanterveysjärjestöt voivat edistää tupakkalain uudistamista.
- Elämäntapamuutoksissa ammattilaiset voivat antaa tietoa sekä tukea ja kannustaa. Jokainen tekee silti omat valintansa itse.

Terveellinen yhteiskuntapolitiikka ja ympäristö

Poliittinen päättäjä ja julkisen sektorin virkamies ovat usein ratkaisevassa asemassa, kun yhteiskuntapolitiikan keinoilla edistetään terveyttä ja luodaan terveellisiä ympäristöjä. Päätösten tulisi perustua hyvään tietoon ratkaistavana olevasta ongelmasta sekä sen ratkaisuvaihtoehdoista. Tiedon tulisi myös olla päättäjän käytössä silloin, kun yhteiskuntapoliittisia ratkaisuja tehdään eli kun edustuksellisessa demokratiassa tehdään valintoja ja päätöksiä (esimerkiksi eduskunta- tai kuntavaalit tai valmisteltavan asian käsittely) tai kun asioita valmistellaan.

Poliittisen päättäjän ja yleisen legitimiteetin säilymisen kannalta on luonnollisesti tärkeää, että äänestäjät ymmärtävät ja hyväksyvät tehtävät ratkaisut. Tähän tarvitaan kansalaisille suunnattua tietoa siitä, mikä on ongelma, mitä sen ratkaisemiseksi pitäisi tehdä ja ovatko päättäjät tehtäviensä tasalla.

Vuonna 2010 voimaan tulleessa tupakkalaissa Suomen tupakkapolitiikan tavoitteena on tupakkatuotteiden käytön loppuminen. Tavoitetta entistä paremmin edistävää tupakkalain uudistusta valmistellaan keväällä 2015. Terveysalan ammattilaiset, tutkijat ja kansanterveysjärjestöt voivat antaa tietonsa ja tukensa tupakkalain uudistamistyölle ja siten edistää asiaa. Terveyden ammattilaisilla voi olla ratkaiseva merkitys päättäjien ja kansalaisten vakuuttamisessa siitä,

että tupakkatuotteiden saatavuutta ja houkuttavuutta (erityisesti nuorille) ja altistumista passiiviselle tupakoinnille on edelleen vähennettävä.

Lakiuudistuksen myötä olisi tärkeää siirtyä tunnuksettomaan pakkaustapaan eli pakkaukseen, joka olisi samanlainen kaikille tupakkamerkeille ja sisältäisi riittävän isot ja selkeät varoitustekstit ja -kuvat. Se vähentää tupakkatuotteiden houkuttelevuutta nuorten silmissä. Myös nuuskan tuontia pitäisi rajoittaa entisestään. Kaupan olevat nikotiinia sisältämättömät ns. harjoittelunuuskat pitäisi myös saada pois lasten ja nuorten ulottuvilta.

Sähkösavukkeet on saatava pikaisesti säätelyn piiriin, ikärajoitusten taakse ja pois kauppojen kassoilta. Säätelyä olisi parannettava myös vesipiippujen osalta. Nuuskan ja muiden tupakkatuotteiden laiton tuonti ja luovuttaminen olisi saatava kuriin valvontaa parantamalla. Tupakkaveron korotukset vähentäisivät ensisijaisesti nuorten tupakointia.

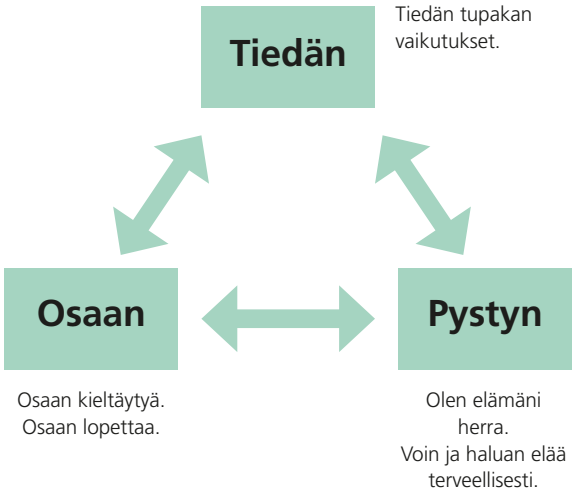
Lasten ja nuorten tietämyksessä on todennäköisesti puutteita kaikkien tupakkatuotteiden osalta. Meidän on tärkeä myös vahvistaa tupakkatuotteita käyttämättömien lasten ja nuorten kykyä ja mahdollisuutta välttyä näiden tuotteiden kokeilemiselta ja käytöltä. Tämä tarkoittaa käytännössä esimerkiksi kieltäytymisen harjoittelua sekä entistä enemmän savuttomia ympäristöjä.

Aikuiset yleensä tietävät, että tupakka on pahasta. Silti kaikki aikuisetkaan eivät välttämättä tiedä nuuskan, sähkötupakan tai vesipiipun vaaroista. Entä tietävätkö he riittävästi tupakkatuotteista vieroituksesta ja siihen saatavilla olevasta avusta?

Elintapamuutokset

Tiedon lisäksi elintapamuutoksissa on tärkeää vahvistaa sitä, että muutoksen kynnyksellä oleva ihminen osaa toimia terveellisten valintojen mukaisesti ja että hän kokee pystyvänsä ja haluavansa niin tehdä (kuva 1). On hyvä muistaa, että ihminen tekee valintansa itse. Jokainen päättää itse, miten haluaa elää. Ammattilaiset voivat antaa tietoa sekä tukea ja kannustaa.

Ammattilaisten tärkeä tehtävä on olla yksilön tukena ja kannustaa sen mukaan, mihin ihmisen senhetkiset voimavarat ja tahto riittävät. Ihmisten tahto ja pystyvyys lopettaa tupakkatuotteiden käyttö vaihtelee yksilöllisesti käyttöhistorian ja ympäristön kannustavuuden mukaan ja osin biologisista syistä, mutta erityisesti elämäntilanteen mukaan. Joitakuita sairastuminen innostaa hyviin elintapoihin, toiselta akuutti sairaus voi viedä voimat. Silloin voi olla tärkeämpää keskittyä syömiseen, nukkumiseen ja liikuntaan.



Kuva 1. Yksilöllisten taitojen kehittäminen elintapamuutoksissa.

Ennen leikkausta on erityisen tärkeää pysyä savuttomana, mitä ammattilaisten pitäisi tukea. Läheisen sairastuminen on usein kimmoke elämäntaparemonttiin. Tällöin tieto, tuki ja kannustus voivat saada aikaan ihmeitä.

Kirjallisuutta

Bettcher D, da Costa e Silva V. Tobacco or health. Kirjassa: Leppo K, Ollila E, Peña S, Wismar M, Cook S, toim. Health in all policies. Seizing opportunities, implementing policies. Helsinki; Ministry of Social Affairs and Health, 2013.

Tupakkalainsäädäntö perusteluaineistoineen. Julkaisuja 2012:11. Helsinki: STM, 2012.

Vertio H. Tavoitteena tupakoimaton Suomi – missä olemme vuonna 2030. Kirjassa: Ståhl T, Rimpelä A, toim. Terveyden edistäminen tutkimuksen ja päätöksenteon haasteena. Helsinki: THL, 2010.

Dosentti
Maritta Kilpeläinen
TYKS

Tupakastavieroitus-
hoitaja
Päivi Grönroos
TYKS

Tupakasta vieroitus

Tupakointi ja nuuskan käyttö vaikeuttavat monia sairauksia ja heikentävät niiden paranemista. Tupakoinnin lopettaminen on keskeistä sairauksien hoidossa. Rohkaiseva tuki ja käytännön ohjeet ovat tärkeitä tupakoinnin lopettamisessa.

Tupakkariippuvuus

Tupakkariippuvuus on tupakoinnin aiheuttama fyysisen, psyykkisen ja sosiaalisen riippuvuuden aiheuttama oireyhtymä. Kemiallinen riippuvuus nikotiinista on keskeistä, mutta oireyhtymään kuuluu myös vahvasti ehdollistunut käyttäytyminen. Tupakointi aiheuttaa tupakoitsijalle mielihyvää sekä parantaa keskittymiskykyä ja stressin sietoa, mikä vahvistaa tupakointia.

Nikotiini on keskeisin savukkeiden, nuuskan ja muiden tupakkatuotteiden riippuvuutta aiheuttava aine. Nikotiiniriippuvuus täyttää kemiallisen riippuvuuden määritelmän. Nikotiiniriippuvuudessa nikotiinin käyttö muuttaa keskushermoston nikotiinireseptoreiden määrää ja niiden aktiivisuutta. Keskushermoston välittäjäaineiden, kuten dopamiinin ja serotoniinin, pitoisuudet muuttuvat. Nikotiinin käytön lopettaminen johtaa fyysisiin oireisiin.

Nikotiiniriippuvuuden voimakkuutta voidaan mitata muun muassa Fagerströmin nikotiiniriippuvuustestillä (FNTD) ja sen lyhyemmällä kahden kysymyksen versiolla Heaviness of Smoking Index (HSI).

YDINASIAT

- Yksilöohjaus ja ryhmäohjaus ovat tehokkaita vieroitusmenetelmiä. Onnistumista lisäävät lääkehoito, kirjallinen ohjaus, neuvontapuhelinpalvelut sekä muu tuki.
- Vieroitusmenetelmien yhdistäminen parantaa onnistumisen mahdollisuutta.
- Yleensä tupakoitsija tarvitsee useita lopettamisyrityksiä.
- Tupakastavieroitus on yksi terveystaloudellisesti kannattavimpia terveydenhuollon toimia.

Tupakoinnin puheeksi ottaminen

Tupakoinnin puheeksi ottamisessa voidaan noudattaa kuuden K:n mallia: kysy tupakoinnista, keskustele lopettamisesta, kirjaa tupakoinnin määrä ja kesto, kehota lopettamaan, kannusta ja kontrolloi onnistumista. Motivoivan haastattelun avulla halukkuus elämäntapamuutokseen voi lisääntyä.

Tupakasta vieroituksessa on hyvä korostaa tupakoinnin lopettamisen myönteisiä vaikutuksia potilaan oireisiin ja sairauden kulkuun.

Vieroitusmenetelmät

Tehokkaita vieroitusmenetelmiä ovat yksilöohjaus ja ryhmäohjaus. Samanaikainen lääkehoito lisää onnistumista. Tehoa on myös yksilöllisesti suunnitellulla kirjallisella ohjauksella, neuvontapuhelinpalvelulla ja jonkin verran tekstiviesteillä ja internet-neuvonnalla annettavalla tuella (taulukko 1).

Lääkärin toteuttama lyhyt keskustelu auttaa lopettamisessa, ja toistuvat keskustelut parantavat onnistumista. Muiden terveydenhuollon ammattilaisten, kuten sairaanhoitajien, terveydenhoitajien ja työterveyshuollon henkilöstön, toteuttama vieroitus on tehokasta. Suun terveydenhuollon henkilöstön antama vieroitus on tehokasta ainakin nuuskan käytön lopettamisessa. Useiden terveydenhuollon ammattilaisten yhteinen osallistuminen parantaa vieroituksen tehoa.

Ryhmäohjaus on vaikuttavaa tupakasta vieroitusta. Siinä, kuten muussakin vieroituksessa, sovitaan tupakoinnin lopettamispäivä. Ryhmän jäsenet toimivat toistensa vertaistukena. Huomiota kiinnitetään tilanteisiin, joissa sortumisriski on suuri. Seuranta ja siihen liitetty kannustus on tärkeä osa onnistunutta vieroitusta. Seuranta-ajan tulee olla vähintään kuusi kuukautta.

Vieroituslääkehoito

Vieroituslääkehoitoa suositetaan tupakoinnin lopettamiseen motivoituneelle potilaalle. Sen tulisi olla osa muuta vieroitushoitoa.

Lääkehoidon tarkoituksena on vähentää vieroitusoireita. Yleisimpiä vieroitusoireita ovat ärtyisyys, kärsimättömyys, tupakanhimo, levottomuus, keskittymisvaikeudet, univaikeudet, päänsärky, makean himo ja ruokahalun lisääntyminen. Fyysiset vieroitusoireet ovat voimakkaimmillaan 1–3 vuorokauden kuluttua tupakoinnin lopettamisesta ja kestävät keskimäärin 3–4 viikkoa.

Reseptilääkkeinä käytetään varenikliiniä, bupropionia ja nortriptyliiniä.

Varenikliini sitoutuu nikotiinireseptoreihin, joissa se toimii ensisijaisesti antagonistina, mutta myös nikotiinia vähäisempänä agonistina. Se vaikuttaa dopamiinivälitteiseen mielihyvärataan. Lääkkeen tavallisin sivuvaikutus on pahoinvointi, joka häviää yleensä ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Uusimpien meta-analyysien perusteella varenikliinillä ei ole yhteyttä vakaviin neuropsykologisiin haittavaikutuksiin eikä sydän- ja verisuonitapahtumiin.

Varenikliiniä käytetään kolmen kuukauden mittaisena kuurina (aloitus- ja jatkopakkaus). Tupakointi lopetetaan viikon kuluttua varenikliinin aloittamisesta. Varenikliini on rajoitetusti peruskorvattava (24 viikkoa vuodessa). Lääkemääräyksen perustelut-kohtaan merkitään tuolloin esimerkiksi nikotiiniriippuvuus, tukihoito aloitettu (päivämäärä). Uusintakuurista on hyötyä, jos tupakointi on aloitettu uudelleen. Varenikliini on teholtaan ja kustannusvaikuttavuudeltaan paras tupakastavieroituslääke suomalaisessa väestössä.

Bupropioni on epäselektiivinen masennuslääke, jonka teho tupakasta vieroituksessa perustunee noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinoton estoon. Sitä käytettäessä suositellaan ottamaan huomioon kouristustaipumus, samanaikaiset psyykenlääkkeet (varsinkin MAO-estäjät) ja taipumus bulimiaan. Tavallisimpia sivuvaikutuksia ovat nukahtamisvaikeudet, suun kuivuus, päänsärky ja pahoinvointi. Hoito toteutetaan 6–9 viikon kuurina.

Vieroitusmuoto	OR	Hoidettuja (n)	Kuuden kuukauden aikana lopettaneet (%, hoidetuista)	NNT
Varenikliini	2,3	2 289	24,4	7
Nortriptyliini	2,0	480	20,0	10
Bupropioni	1,6	4 843	18,0	13
Nikotiinipurukumi	1,4	8 847	18,0	15
Nikotiinilaastari	1,7	10 963	15,8	17
Nikotiinikielenalustabletti	2,0	1 548	16,1	12
Nikotiini-inhalaattori	1,9	490	17,1	12
Oma-apumateriaali	1,5	8 465	6,8	47
Lääkärin neuvonta	1,8	12 548	8,2	30
Ryhmäohjaus	2,0	2 368	10,5	20
Interaktiivinen internet	1,2	7 693	11,8	56
Tekstiviestit ja internet	2,0	348	21,0	9

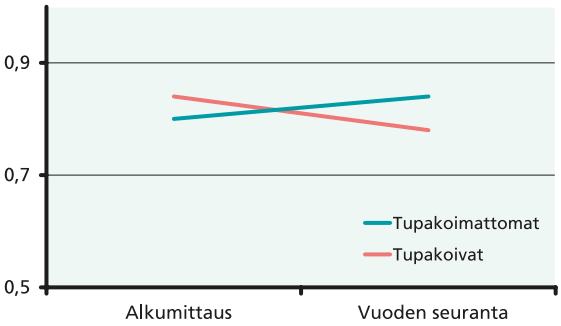
Taulukko 1. Tupakoinnin lopettamismenetelmiä ja niiden teho (Cochrane 2005, 2010, mukaeltu Käypä hoito -suosituksen taulukosta).

Nortriptyliini on edullinen lääke, jolla on melko runsaasti sivuvaikutuksia. Näistä tavallisimpia ovat väsymys ja suun kuivuminen. Nortriptyliini on tehokas vieroituslääke, mutta siitä on vähemmän tutkimuksia kuin muista vieroituslääkkeistä. Sitä käytetään 75–100 mg päivässä 12 viikon ajan.

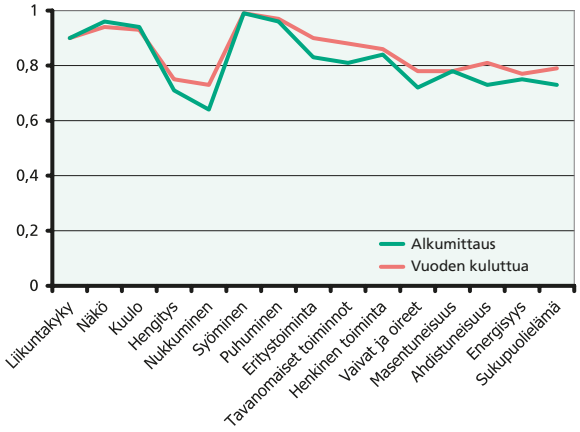
Nikotiinikorvaushoito

Nikotiinikorvaushoito lievittää merkittävästi vieroitusoireita ja totuttaa aivoja nikotiinittomuuteen. Nikotiinikorvaustuotteita ovat laastari, purukumi, imeskelytabletti, resoribletti, inhalaattori ja uusimpana suusumute.

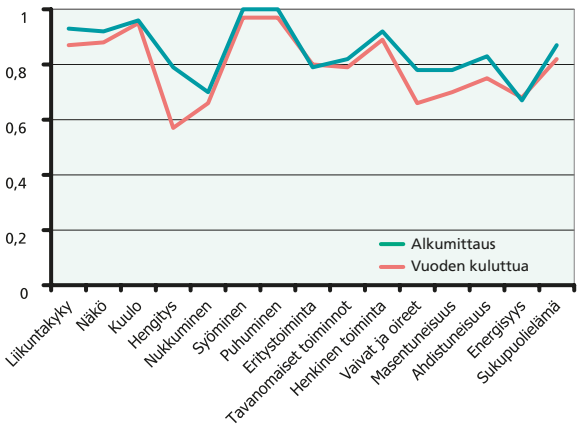
Hoidon alussa korvaustuotteen annoksen vahvuutta voidaan arvioida nikotiiniriippuvuuden voimakkuudella (HSI-testi). Nikotiinikorvaushoidon aikana nikotiinipitoisuus jää aina pienemmäksi kuin tupakoimisen aikana, koska riippuvuutta ylläpitävät nikotiinipitoisuuden huiput jäävät saavuttamatta. Nikotiinin määrää vähennetään hoidon kuluessa. Hoidon tulisi kestää vähintään kolme kuukautta.



Kuva 1. Tupakoinnin lopettamisen yhteys elämänlaatuun (15D) Tyksissä vuonna 2008.



Kuva 2. Terveyteen liittyvä elämänlaatu (15D) potilailla, jotka olivat lopettaneet tupakoinnin (Tyks 2008). Korkeampi lukema viittaa parempaan elämänlaatuun.



Kuva 3. Terveyteen liittyvä elämänlaatu (15D) potilailla, jotka jatkavat tupakointia (Tyks 2008). Korkeampi lukema viittaa parempaan elämänlaatuun.

Sähkösavukkeet

Sähkösavukkeita ei voi nykykäsityksen mukaan suositella tupakoinnin lopettamiseen, koska niiden vaikutuksista ja haittavaikutuksista ei ole tarpeeksi tietoa. Eri valmisteiden nikotiinipitoisuudet ja apuaineet vaihtelevat, eivätkä nikotiinia sisältävät sähkösavukkeet ole Suomessa markkinoilla.

Tupakasta vieroitus Tyksissä

Suomen ensimmäinen jo sairastuneille potilaille tarkoitettu tupakastavieroitusyksikkö aloitti Tyksin keuhkosairauksien poliklinikalla syksyllä 1998. Seurannan perusteella yli 50 prosenttia vieroitukseen osallistuneista on onnistunut lopettamaan tupakoinnin. Tupakoinnin lopettaminen paransi ryhmäohjaukseen osallistuneiden potilaiden elämänlaatua vuoden seurannassa (kuvat 1–3).

Yksikössä toimii kokopäivätoiminen tupakastavieroitushoitaja, ja vastuulääkäri on konsultoitavissa tarpeen mukaan. Kaikilla Tyksin potilailla on mahdollisuus päästä tupakastavieroitushoitajan vastaanotolle. Potilaan luvalla hänen yhteystietonsa lähetetään vieroitushoitajalle, joka kutsuu potilaan yksilöohjauskäynnille. Lähetettä ei tarvita, ja käynti on potilaalle ilmainen. Kustannuksista vastaa potilaan kunta.

Potilas käy yksilöohjauksessa niin kauan, että hän on ollut tupakoimatta 3–4 kuukautta. Joskus käynti voidaan korvata puhelinsoitolla, jos potilaalla on esimerkiksi työeste tai pitkä matka. Lisäksi potilaalla on mahdollisuus tavoittaa tupakastavieroitushoitaja puhelimitse joka päivä.

Ryhmäohjauksessa on 6–10 vieroitettavaa. Ryhmä kokoontuu viikoittain kuusi kertaa ja sen jälkeen 2–4 viikon välein, yhteensä noin kymmenen kertaa. Yksi tapaaminen kestää 1,5 tuntia. Ryhmässä keskustellaan tupakoinnin lopetta-

misen hyödyistä, haasteista ja savuttomana pysymisestä. Vierailevana puhujana voi olla esimerkiksi ravitsemusterapeutti ja fysioterapeutti. Tähän mennessä Turussa on toteutettu yhteensä 83 ryhmää.

Nikotiinikorvausvalmisteiden tai reseptilääkkeiden oikea käyttö ohjataan yksilöllisesti sekä ryhmissä että yksilöohjauskäynnillä.

Tupakoiville potilaille tarjotaan Tyksin kaikilla osastoilla nikotiinikorvaushoitoa tupakoinnin sijaan. Jokaisella osastolla on koulutettu vieroituksen yhdyshenkilö, joka huolehtii oman osastonsa materiaaleista ja ohjaa henkilökuntaa tupakastavieroitustyössä.

Yhdyshenkilöille järjestetään vuosittain koko päivän koulutus, minkä lisäksi he saavat sähköisesti kuukausittain postia tupakkaan liittyvistä aiheista. Tupakasta vieroitusyksikkö pitää aktiivisesti yhteyttä alueen muihin tupakastavieroituksen toimijoihin ja antaa koulutusta.

Kirjallisuutta

Hartmann-Boyce J, Stead L, Cahill K, Lancaster T. Efficacy of interventions to combat tobacco addicition: Cochrane update of 2013 reviews. Addiction 2014: 9; 1414–25.

Iivonen H, Grönroos P, Nordman E, Järvi L, Kilpeläinen M. Tupakoinnin lopettamisen yhteys terveyteen liittyvään elämänlaatuun. Abstrakti. Tupakka ja terveys -päivät 2008.

Linden K, Jormanainen V, Linna M, Sintonen H, Wilson K, Kotomäki T. Cost effectiveness of varenicline versus bupropion and unaided cessation for smoking cessation in a cohort of Finnish adult smokers. Curr Med Res Opin 2010; 26: 549.

Winell K, Jousilahti P, Kauppi P ym. Tupakkariippuvuus ja tupakasta vieroitus. Käypä hoito -suositus. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2012.

Keskustelu

Pirkko-Liisa Kellokumpu-Lehtinen, TAYS: *Onko muissa yliopisto- tai keskussairaaloissa samanlaisia tupakastavieroitusryhmiä kuin Tyksissä? Se on erittäin tärkeää sekundaaripreventiota, vaikka yleensä tupakastavieroitusta tehdään perusterveydenhuollossa ja työterveyshuollossa.*

Osa syöpäpotilaista on niin sitkeitä tupakoijia, että he aloittavat heti uudelleen, kun syöpästressi on helpottanut. Myös painonnousu huolestuttaa monia. Meidän lääkäreiden on tärkeä muistaa antaa savuttomuudesta myönteistä palautetta.

Jaakko Kaprio, HY: *Nykyisin on myös savutonta leikkaustoimintaa, esimerkiksi Seinäjoella ja Päijät-Hämeessä. On tärkeää, että potilas on savuton tullessaan leikkaukseen, sillä se parantaa merkittävästi leikkaustuloksia. Tätä periaatetta varmaan hyödynnetään syöpäleikkauksissa riippumatta siitä, onko kyse tupakan aiheuttamasta syövästä vai ei.*

Onko teillä niin riippuvaisia potilaita, että tavanomaiset vieroitusmenetelmät eivät riitä? Oletteko harkinneet Mayo-klinikan mallia, jossa potilaat otetaan neljäksi vuorokaudeksi osastolle intensiiviseen vieroitukseen? Heille annetaan siis niin vahva lääkitys, että vieroitusoireet katoavat kokonaan. Tällöin potilaat huomaavat, että he pärjäävät ilman savukkeita. Puolet näistä potilaista on vuoden kuluttua lopettanut tupakoinnin.

Päivi Grönroos, TYKS: *Hyvä ajatus. Käytännössä tämä usein toteutuu, jos potilas joutuu vuodeosastolle, jossa hän ei saa tupakoida.*

Pirkko-Liisa Kellokumpu-Lehtinen, TAYS: *Mikä on tupakastavieroitusryhmien onnistumisprosentti? Kuinka moni ryhmään osallistunut onnistuu lopettamaan tupakoinnin?*

Päivi Grönroos, TYKS: *Ryhmiin osallistuneista 59 prosenttia on vuoden kuluttua lopettanut tupakoinnin.*

Seija Grénman, TYKS: *Ehdottaisin, että vuoden kuluttua täällä olevien sairaaloiden edustajat saavat Syöpäsäätiöltä kirjeen, jossa kysytään, miten tämä asia on edennyt ja onko sairaalassa tupakastavieroitushoitaja.*

Kristiina Koskela, KYS: *Onko uuteen tupakkalakiin tulossa säätelyä sähkösavukkeille? Sähkötupakointiin olisi minusta hyvä puuttua ennen kuin se yleistyy valtavasti.*

Eeva Ollila, Suomen Syöpäyhdistys: *Siitä on puhuttu, ja se on varmaan tulossa mukaan lakiin. Iso ongelma on, että sähkösavukkeiden käyttö on nykyisin täysin säätelemätöntä.*

Sähkösavukkeiden käyttöön vieroituksessa on myös tulossa paineita, ja sitä tutkitaan parhaillaan. Jos päästämme sähkösavukkeet markkinoille, niitä käytetään kuitenkin ensisijaisesti muuhun kuin vieroitukseen. Lisäksi tiedämme, että myös sähkösavukkeisiin liittyy terveysvaikutuksia, vaikka tutkimukset ovat puutteellisia.

Pirkko-Liisa Kellokumpu-Lehtinen, TAYS: *Nuorten poikien nuuskan käyttö on hyvin huolestuttavaa. Miten siihen on tarkoitus puuttua?*

Eeva Ollila, Suomen Syöpäyhdistys: *Toivottavasti uudessa nuuskalaissa pienennetään määrää, jonka saa tuoda omaan käyttöön. Tarkoituksena on myös keskustella Valviran, tullin ja poliisin kanssa siitä, miten nuuskalain valvontaa voisi parantaa. Iso ongelma on se, että maahan tuodaan paljon enemmän nuuskaa kuin laki sallii. Pelkkä laki ei auta, vaan sitä pitää myös valvoa.*

Sessio II Patologia ja kuvantaminen

Puheenjohtajana
professori Taina Turpeenniemi-Hujanen

Keuhkosyövän patologia 22

Ylilääkäri Paavo Pääkkö, OYS

Keuhkosyövän molekyylipatologia 26

Professori Sakari Knuutila, Helsingin yliopisto

Keuhkosyövän kuvantaminen 31

Erikoislääkäri Anneli Piilonen, HYKS

Ylilääkäri
Paavo Pääkkö
OYS

Keuhkosyövän patologia

Maailman terveysjärjestö (WHO) on vuosikymmenien ajan yhtenäistänyt ja ohjeistanut keuhkosyövän histopatologista luokittelua (1981, 1999 ja 2004). Immunohistokemiallisten tekniikoiden ja genetiikan tuomat mahdollisuudet ovat tarkentaneet diagnostiikkaa ja käytäntöjä. Tarkentuneet analyysit ovat antaneet aiheen luokitella keuhkon adenokarsinoomat uudelleen.

Keuhkon adenokarsinooman lisääntynyttä ilmaantuvuutta on raportoitu kansainvälisesti (WHO 2004). Myös Suomessa tehdyt epidemiologiset tutkimukset osoittavat, että etenkin naisten adenokarsinooman ilmaantuvuus on lisääntynyt. Naisten keuhkosyövistä jo lähes puolet on adenokarsinoomia.

Adenokarsinooman ilmaantuvuuden lisääntymistä selitetään kevytsavukkeilla, joiden savua voi hengittää syvemmälle keuhkon perifeerisiin osiin, joista keuhkon adenokarsinooma saa useimmiten alkunsa.

Noin 20 prosentissa keuhkosyövistä diagnoosi perustuu sytologiaan. Sytologisen näytteen avulla myös keuhkosyövän luokittelu onnistuu hyvin. Solublokkitekniikka mahdollistaa immunohistokemiallisten värjäysten lisäksi myös mutaatioanalyysit. Tästä syystä sytologia on edelleen tärkeää keuhkosyövän diagnostiikassa.

YDINASIAT

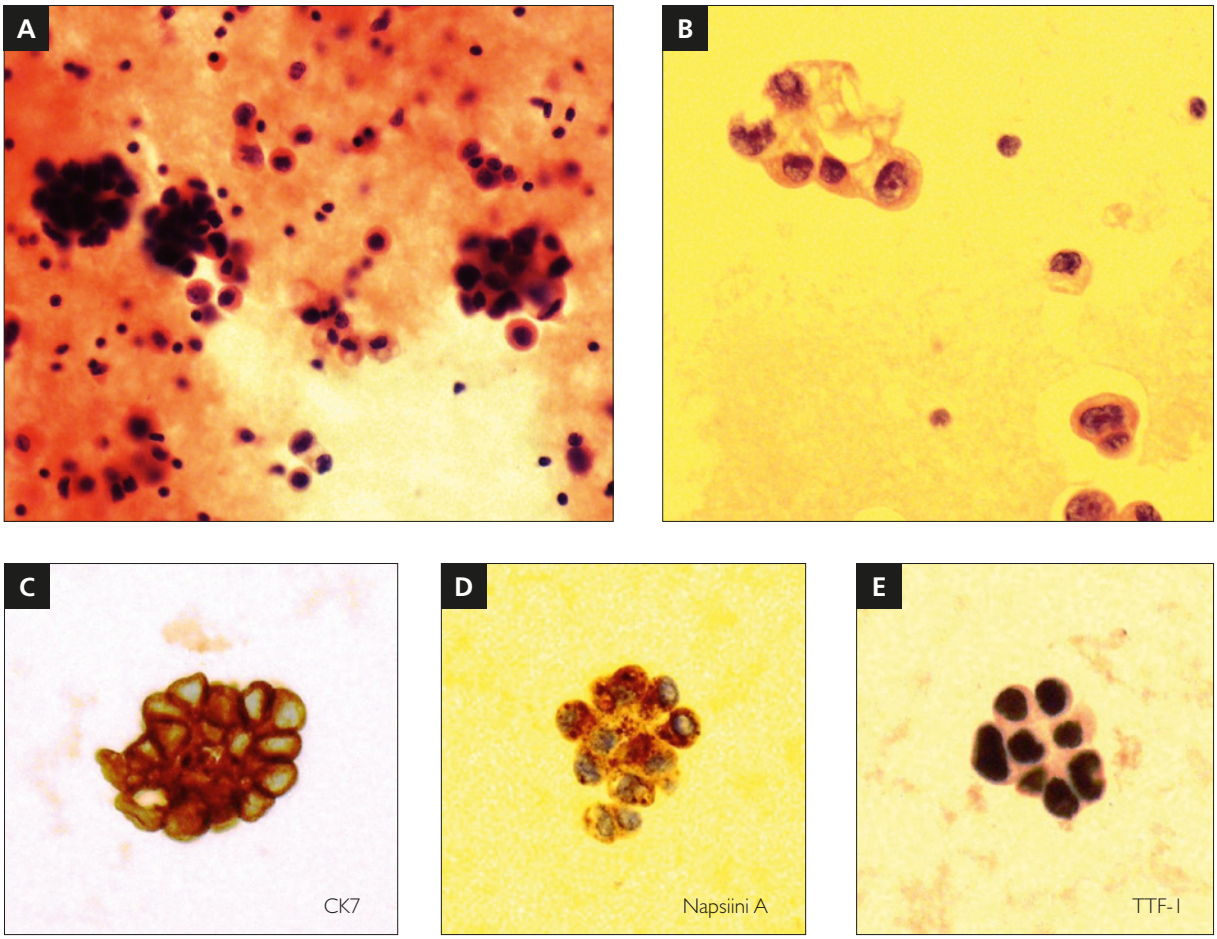
- Käytännössä noin joka viides keuhkokarsinooma diagnosoidaan pelkän sytologian avulla, vaikka keuhkosyövän histologinen luokittelu edellyttää kudosnäytettä. Valtaosa histologisista tyypeistä on tunnistettavissa sytologian perusteella.
- Immunohistokemiasta on apua keuhkosyövän tyypittämisessä.
- Molekyylipatologia auttaa valitsemaan levinneen keuhkon adenokarsinooman hoitoja.

Keuhkon adenokarsinooman luokittelun muutokset

Käsitteet bronkoalveolaarinen karsinooma ja sekatyyppinen adenokarsinooma ovat poistuneet käytöstä. Tilalle on otettu uusia käsitteitä, kuten adenokarsinooma in situ (AIS) ja minimaalisesti invasoiva adenokarsinooma (MIA).

AIS on pieni, korkeintaan 3 cm:n läpimittainen adenokarsinooma, joka kasvaa puhtaan lepidisesti eli olemassa olevia alveoliseinämiä pitkin. MIA on korkeintaan 5 mm:n läpimittainen adenokarsinooma, jonka vallitseva kasvutapa on lepidinen. Se jaetaan edelleen ei-musinoottiseen, musinoottiseen tai molempia komponentteja sisältävään sekatyyppiin. Laajan poistoleikkauksen jälkeen näiden potilaiden ennuste on erinomainen eli lähes kaikki potilaat selviytyvät.

Keuhkon adenokarsinooman preinvasiivisia vaurioita ovat epätyypillinen adenomatoottinen hyperplasia ja adenokarsinooma in situ, jonka läpimitta on korkeintaan 3 cm. Viime mainittu luokiteltiin aikaisemmin bronkoalveolaariseksi karsinoomaksi.



Kuva 1. 59-vuotiaalta tupakoivalta naiselta oli hoidettu kilpirauhasen papillaarinen karsinooma kymmenen vuotta sitten. Hän tuli sairaalan päivystykseen. Oikeasta keuhkopussista löytyi nestettä, joka punktoitiin pois. Punktoidusta nesteestä tutkittiin kasvainsolut. Kuvantamislöydösten perusteella todettiin kasvain oikeassa keuhkossa. Keuhkopussin sytologisessa näytteessä todettiin runsaasti epätyypillisiä soluja, jotka olivat vaihtelevan kokoisissa rykelmissä (**A**). Näytteestä tehtiin solublokki (**B**), jonka leikkeistä tehtiin immunohistokemiallisia värjäyksiä. Sytokeratiinivärjäyksessä CK7 (**C**), napsiini A (**D**) ja TTF-1 (**E**) olivat vahvasti positiiviset, joten niiden perusteella löydös sopi keuhkoista alkaneeseen adenokarsinoomaan, joka oli lähettänyt etäpesäkkeitä keuhkopussin onteloon. Solublokista pyydettiin *EGFR*-geenin mutaatioanalyysi, josta saatiin kahdeksan päivää myöhemmin tieto, että *EGFR*-geenin eksonissa 18 on mutaatio.

Invasiivinen adenokarsinooma luokitellaan vallitsevan kasvutavan mukaan joko lepidiseen, asinaariseen, papillaariseen, mikropapillaariseen tai kiinteään. Invasiivisen adenokarsinooman muotoja ovat invasiivinen musinoottinen (aikaisemmin musinoottinen bronkoalveolaarinen karsinooma), kolloidaalinen, fetaalinen ja enteerinen adenokarsinooma.

Keuhkon adenokarsinooman sytologia

Adenokarsinooman soluilla on taipumus muodostaa kolmiulotteisia moruloita, asinuksia, papilloja ja solumattoja, joihin liittyy sytoplasmista vakuolisaatiota merkkinä liman erityksestä. Adenokarsinooma in situ -diagnoosia voi epäillä, mutta ei varmasti diagnosoida sytologian perusteella. Etäpesäkkeisen adenokarsinooman mahdollisuutta ei voi koskaan sulkea pois pelkän sytologian perusteella.

Levyepiteelikarsinooma ja sen sytologia

Levyepiteelikarsinoomat ovat tyypillisesti sentraalisesti sijaitsevia suurten keuhkoputkien seinämien pintaepiteelistä alkunsa saavia pahanlaatuisia keuhkon kasvaimia. Histologisesti kasvaimessa on nähtävissä järjestäytyminen levyepiteelin tapaan, solujen väleissä niin kutsutut solusillat ja sytoplasminen keratinisaatio.

Levyepiteelikarsinooman sytologinen diagnostiikka ei yleensä tuota ongelmia. Sille ovat tyypillisiä yksittäiset pahanlaatuiset solutyypit, kuten sammakonpoikasolut (*tad pole cells*), säiesolut (*fiber cells*), kannibalismi (*cannibal cells*) ja haamusolut (*ghost cells*). Huonosti erilaistuneissa karsinoomissa nämä solutyypit ovat vähäisempiä tai puuttuvat kokonaan. Sytologiassa käytetään yleisiä pahanlaatuisten kasvainten tunnusmerkkejä.

Keuhkon pienisoluinen karsinooma ja sen sytologia

Pienisoluinen karsinooma on nopeimmin kasvava keuhkokarsinooma, mikä näkyy poikkeuksellisen korkeana proliferaatioaktiviteettina (korkea Ki-67-indeksi). Sen ennuste on äärimmäisen huono. Useimmiten kasvain sijaitsee sentraalisesti, ja se on diagnosoitavissa joko keuhkoputken biopsian tai sytologian avulla. Keuhkoputken biopsiassa solukko on pienikokoista ja niukkasytoplasmaista eikä siinä ole rakenteita. Usein osa solukosta on murskaantunutta.

Pienisoluisen karsinooman sytologiassa nähdään tyypillisiä pieniä soluja vain ysköksessä. Keuhkoputkinäytteissä solut ovat kookkaampia kuin ysköksessä. Sytoplasmaa on niukasti ja tuman kromatiini on karkeaa (ns. *salt and pepper*). Tyypillisiä piirteitä ovat myös solujen muovautuminen toinen toistensa lomaan ja kromatiinin tiivistyminen.

Suurisoluiset ja sarkomatoidit keuhkokarsinoomat

Suurisoluiset keuhkokarsinoomat ovat harvinaisia, ja niitä on alle viisi prosenttia kaikista keuhkosyövistä. Suurisoluiset keuhkokarsinoomat jaotellaan suurisoluiseen neuroendokriiniseen, basaloidiin, lymfoepeliooman kaltaiseen, kirkassoluiseen ja rabdoidiin fenotyyppiin.

Sarkomatoidit karsinoomat ovat vielä harvinaisempia kuin suurisoluiset karsinoomat. Ne luokitellaan pleomorfiseen, sukkulasoluiseen ja jättisoluiseen karsinoomaan, karsinosarkoomaan ja pulmonaaliseen blastoomaan.

Immunohistokemialliset värjäykset

Keuhkon adenokarsinoomat ovat usein sytokeratiinivärjäyksessä CK7-, TTF-1- ja napsiini A -positiivisia, kun taas keuhkon levyepiteelikarsinoomat ovat sytokeratiinivärjäyksessä CK5/6-, p63- ja p40-positiivisia. Sytokeratiinivärjäyksen CK20-positiivisuus voi viitata joko keuhkon invasiiviseen musinoottiseen adekokarsinoomaan tai etäpesäkkeiseen adenokarsinoomaan.

Keuhkon pienisoluisessa karsinoomassa yleissytokeratiini on usein joko hennon granulaisesti sytoplasmassa positiivinen tai jopa negatiivinen. Neuroendokriiniset markkerit (CD56, kromograniini tai synaptofysiini) ovat positiivisia sekä keuhkon pienisoluisessa että suurisoluisessa neuroendokriinisessa karsinoomassa.

Patologin rooli keuhkokarsinooman molekyylipatologiassa

Keuhkosyövän histologia on ratkaisevan tärkeää keuhkokarsinooman molekyylipatologiassa. Diagnostisena materiaalina on usein pieni, keuhkoputken seinämästä tai muualta otettu biopsia tai jopa solublokki (kuva 1). Siksi patologin on suositeltavaa noudattaa ennalta suunniteltua algoritmia, joka auttaa pääsemään histologiseen tai sytologiseen diagnoosiin ja säästämään materiaalia molekyylipatologisiin mutaatioanalyyseihin.

Nykyisin on käytäntönä, että levinneissä keuhkon adenokarsinoomissa tehdään diagnostiikan edellyttämien minimaalisten immunohistokemiallisten värjäysten lisäksi myös ALK1-immunohistokemia ja *EGRF*-geenin mutaatioanalyysit, joiden avulla voidaan tunnistaa eksonien 18–21 aktivoivat tunnetut mutaatiot. Nämä muodostavat tukevan pohjan nykyaikaisille hoitovalinnoille. On suositeltavaa, että patologi voi tehdä itsenäisen päätöksen näiden analyysien käytöstä.

Kirjallisuutta

Huhti E, Sutinen S, Reinila A ym. Lung cancer in a defined geographical area: history and histological types. Thorax 1980; 35: 660–7.

Mäkitaro R, Pääkkö P, Huhti E, Bloigu R, Kinnula VL. An epidemiological study of lung cancer: history and histological types in a general population in northern Finland. Eur Respir J 1999; 13: 436–40.

Travis WD, Brambilla E, Noguchi M ym. International Association for the Study of Lung Cancer, American Thoracic Society, European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. J Thoracic Oncol 2011; 6: 244–85.

Keskustelu

Elisa Lappi-Blanco, OYS: *Täydentäisin hieman pienisoluisen karsinooman käsitettä. Kyseessä on huonosti erilaistunut, korkean pahanlaatuisuusasteen endokriininen karsinooma, ja sellaisena se tulee säilymään myös uudessa WHO:n luokittelussa. Pienisoluisen karsinooman diagnoosiin ei siis tule muutoksia. Toinen huonosti erilaistunut korkean pahanlaatuisuusasteen neuroendokriininen karsinooma on suurisoluinen neuroendokriininen karsinooma, joka on paljon harvinaisempi.*

Adenokarsinooman tärkein immunohistokemiallinen ominaispiirre on TTF-1-positiivisuus. Eli jos meillä on niukka näyte ja tarvitaan erotusdiagnostiikkaa, meidän pitää tehdä TTF-1-määritys ja p63- tai p40-määritys. Ne ovat kaksi tärkeintä.

Kaisa Salmenkivi, HUSLAB: *Näin tarkkaa diagnostiikkaa on mahdollista tehdä vain leikkauksessa otetuista näytteistä, mutta suurin osa diagnostiikasta perustuu kuitenkin jo ennen leikkausta otettuihin näytteisiin. Toki aina kerromme hyvästä paksuneulanäytteestä, mitä siinä näkyy, mutta aina ei pystytä kertomaan varmoja alaluokkia ja alatyyppejä. Esimerkiksi suurisoluisen karsinooman diagnoosia ei pitäisi koskaan tehdä paksuneulanäytteestä.*

Anne Räisänen-Sokolowski, HUSLAB: *Jäin miettimään adenokarsinoomien lisääntymistä. Voiko yksi syy olla se, että TTF-1-positiivisuus on tullut mukaan luokitteluun? Aikaisemmin nämä syövät on luokiteltu pelkän morfologian perusteella karsinooma NOS:iksi.*

Paavo Pääkkö, OYS: *Tuo pitää paikkaansa tiettyyn pisteeseen saakka. Mutta meidän aineistoissamme NOS:ien prosenttiosuus on huomattavan paljon pienempi kuin Suomen Syöpärekisterin aineistossa, vain muutamia prosentteja. Siitä muutamasta prosentista varmaan löytyy tarkemmalla diagnostiikalla adenokarsinoomia.*

Taina Turpeenniemi-Hujanen, OYS: *Viidennes keuhkosyövistä diagnosoidaan muuten kuin histologisen näytteen perusteella. Mihin tulevaisuudessa päästään?*

Paavo Pääkkö, OYS: *En osaa ennustaa, mutta veikkaan, että jatkossa noiden syöpien määrä voisi olla 15 prosenttia.*

Aiemmin oli puhetta, että monella keuhkosyöpäpotilaalla on keuhkoahtaumatauti ja heiltä ei aina voi ottaa näytettä. Se on suurin syy, miksi tapauksia jää piiloon. Tällöin ainoa mahdollisuus on tehdä diagnoosi sytologian perusteella, jos siitä saadaan jotain tietoa.

Aija Knuuttila, HYKS: *Tarkka diagnostiikka on tärkeää. Meidän pitää kuitenkin muistaa, että vähintään 10–15 prosenttia potilaista ei hyödy diagnoosista. Iäkkäiden ja monimuistisairaiden potilaiden kasvainten diagnosointi on kiusaamista ja terveydenhuollon resurssien väärinkäyttöä.*

Osa diagnooseista voi olla kliinisiä, jos haluamme tehdä tuottavaa terveydenhuoltoa.

Taina Turpeenniemi-Hujanen, OYS: *Se on totta. Meidän pitää muistaa, että hoitojen tavoin myös diagnostiikka pitää räätälöidä kullekin potilaalle.*

Professori
Sakari Knuutila
Helsingin yliopisto

Keuhkosyövän molekyylipatologia

Keuhkosyövän tunnuspiirteenä ovat lukuisat muutokset genomin rakenteessa ja toiminnassa. Sama ilmiö liittyy kaikkiin pitkälle edenneisiin syöpiin.

Kompleksiset genomin poikkeavuudet viittaavat kontrolloimattomaan kasvuun eli pitkälle edenneeseen syöpään. Siksi onkin suoranainen ihme, että kaaoksen keskeltä on voitu löytää genomin muutoksia, joilla on merkitystä molekulaarisesti kohdistettujen täsmähoitojen kehittämiselle.

Mikä on mahdollistanut kliinisesti merkittävien geenimuutosten löytämisen? Ihmisen koko genomin emäsjärjestyksen selvittäminen runsaat kymmenen vuotta sitten ja samaan aikaan alkanut vallankumouksellinen teknologian ja bioinformatiikan kehitys ovat mahdollistaneet syövän genominlaajuiset tutkimukset. Näissä tutkimuksissa paljastui, että tiettyjen geenien toimintaverkostot ovat monissa syövissä selvästi poikkeavia. Samalla todettiin, että verkostojen joissakin geeneissä on toistuvia aktivoivia mutaatioita. Näin päästiin kyseisen syövän aloitusmutaatioiden jäljille.

Ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä *EGFR*- ja *ALK*-toimintaverkostot osoittautuivat suurella osalla potilaista poikkeaviksi. Poikkeavuuden aiheuttajiksi osoitettiin näiden geenien toistuvat mutaatiot, joita alettiin kutsua superaloitusmutaatioiksi (*super drivers*). Kyseisten geenimuutosten synnyttämiin proteiineihin on sittemmin kehitetty kohdistettuja estohoitoja.

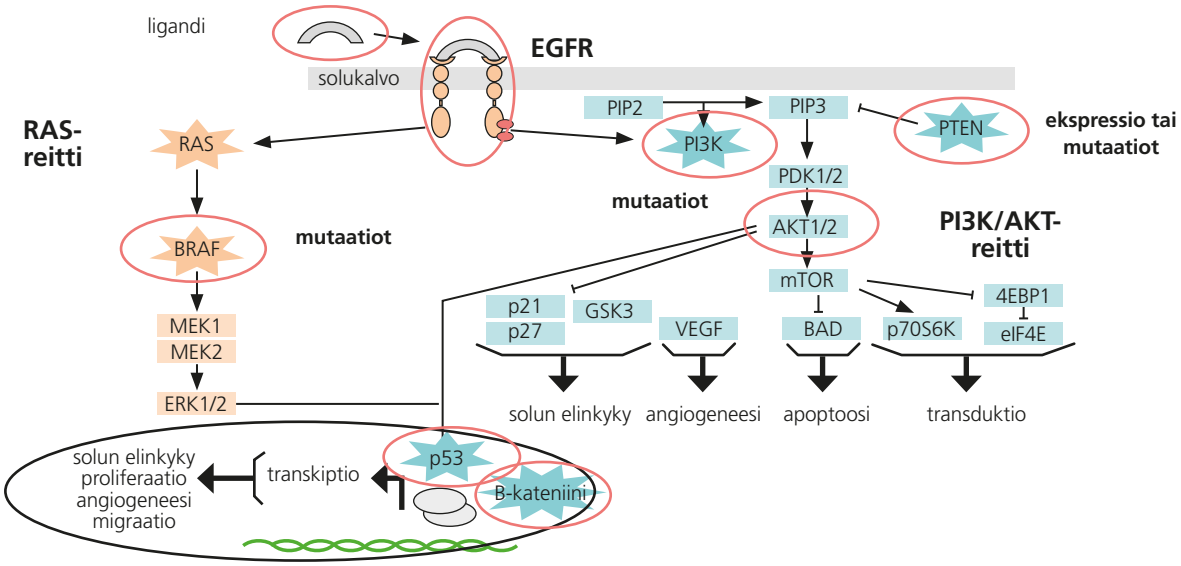
Geenitestit osana hoidon valintaa

Geenimuutokseen perustuvat henkilökohtaiset hoidot ovat parantaneet hoitotuloksia useissa syövissä. Keuhko- ja suolistosyövän myöhäisessä vaiheessa täsmähoidolla saadaan parempia hoitotuloksia kuin perinteisillä solunsalpaajilla.

YDINASIAT

- Keuhkosyövän genomimuutosten joukossa on kliinisesti ja hoidollisesti merkityksellisiä aloitusmutaatioita, joita voidaan hyödyntää ennusteen ja hoitotuloksen arvioimisessa. Niihin voidaan myös kehittää molekulaarisesti kohdistettuja estohoitoja.
- *EGFR*- ja *ALK*-geenejä aktivoivat mutaatiot ja niihin kohdistetut estohoidot ovat nykypäivän hoitokäytäntöä ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä. Lisäksi käynnissä on useita hoitokokeiluja.
- Uuden polven sekvensointimenetelmät (NGS) ovat ylivertaisia syöpätautien geenitestauksessa.

Molemmissa edellä mainituissa syövissä *EGFR*-geenin toimintaverkosto on aktivoitunut (kuva 1). EGFR on solukalvon läpäisevä reseptori, joka välittää solun ulkopuolista viestiä monien välituotteiden kautta solutumaan. Verkosto säätelee monia solun keskeisiä tapahtumia, kuten kasvua, lisääntymistä ja kuolemaa. Lisäksi se on mukana syövän etäpesäkkeiden synnyssä. EGFR-reseptori toimii normaalisti tarkkaan säädellysti, mutta se voi aktivoitua syövässä muun muassa siten, että *EGFR*-geeni monistuu tai siihen syntyy aktivoiva mutaatio. Myös ylimäärä reseptoriin kiinnittyvää proteiinia (ligandia) voi aktivoida verkoston. Viestintäreitin aktivaatio voi johtua myös jonkin *EGFR*:n



Kuva 1. EGFR-toimintaverkosto pelkistetysti.

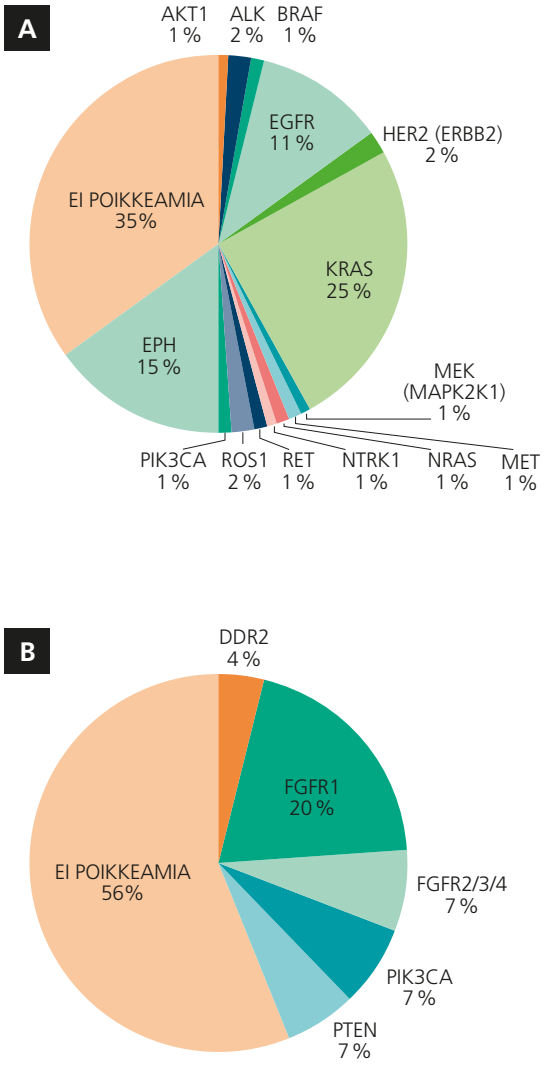
alapuolella olevan verkoston muun geenin mutaatiosta (kuten *KRAS, BRAF* tai *PI3CK*, kuva 1).

Keuhkosyövässä EGFR- tai ALK-estohoito tehoaa vain potilaille, joilla on aktivoiva *EGFR*- tai *ALK*-mutaatio, mutta ei *KRAS*-mutaatiota. *EGFR*-geenin eksonin 20 mutaatioiden on osoitettu liittyvän EGFR-estohoidon resistenssiin.

EGFR-estohoidossa kemiallisesti rakennettu pieni lääkemolekyyli kilpailee ATP:n kanssa *EGFR*:n kinaasiosassa ja estää ATP:n fosforylaatioon perustuvan reseptorin aktivaation. Kun lääkemolekyyli kiinnittyy kinaasiosaan, ATP ei pysty kiinnittymään siihen, ja kun ATP on pois pelistä, reseptori ei aktivoidu. ALK- ja muut tyrosiinikinaasinestäjät toimivat periaatteessa samalla tavalla.

Keuhkosyövän *EGFR*- ja *ALK*-geenimuutokset rajoittuvat lähes yksinomaan ei-tupakoiviin potilaisiin, joilla on adenokarsinooma. Omien tutkimustemme perusteella tässä alatyypissä 11,4 prosentilla suomalaispotilaista on *EGFR*-geenimuutoksia ja 2,3 prosentilla *ALK*-muutoksia, lähes yksinomaan *ALK*-fuusioita (kuva 2). On kuitenkin huomioitava, että pienellä osalla suurisoluista keuhkosyöpää sairastavista on myös *EGFR*-mutaatio. *ALK*-fuusiota on kuvattu myös levyepiteelikarsinoomassa. Näitä mutaatioita ei ole kuitenkaan todettu pienisoluisessa keuhkosyövässä eikä keuhkojen primaareissa karsinoidikasvaimissa.

KRAS-mutaatioita on noin 25 prosentilla ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavista potilaista. Pienellä osalla *KRAS*-positiivisista potilaista on *EGFR*-mutaatio. *KRAS*-mutaatiot ovat yleisimpiä tupakoivilla potilailla. *KRAS*-mutaatiopositiiviset potilaat eivät hyödy EGFR-estohoidosta, koska *EGFR*-toimintaverkosto aktivoituu *RAS*-mutaation takia alavirtaan. Nykykäytännön mukaisesti *EGFR*-mutaatio- ja *ALK*-fuusiotestiä suositellaan ei-tupakoiville adenokarsinoomapotilaille ennen estohoidon aloittamista.



Kuva 2. Aloitusmutaatioiden yleisyys suomalaisilla keuhkojen adenokarsinoomaa (**A**) ja keuhkojen pienisoluista karsinoomaa (**B**) sairastavilla.

Mielestäni kaikkien ei-pienisoluisten keuhkosyöpien alatyyppien testaamista tulisi kuitenkin harkita, koska *EGFR*- ja *ALK*-mutaatioita nähdään myös muissa alatyypeissä. *EGFR*- ja *ALK*-mutaatiot sulkevat lähes aina toisensa pois, mutta pienellä osalla *EGFR*- ja *ALK*-positiivia potilaita voi siis olla primaarista hoitoresistenssiä aiheuttava aktivoiva *RAS*-mutaatio.

Estohoito on siis aiheellinen, jos potilaalta löydetään jokin noin 30:stä hoitoon reagoivasta *EGFR*-mutaatiosta (kuva 3) tai *ALK*-fuusio, eikä potilaalla ole *RAS*-mutaatiota. Estohoidot ovat sen sijaan todennäköisesti hyödyttömiä, jos mutaatiota ei ole tai potilaalla on *EGFR*-eksonin 20 resistenttimutaatio. Tämän vuoksi geenitestit ovat olennaisia, kun valitaan hoitoon soveltuvia potilaita.

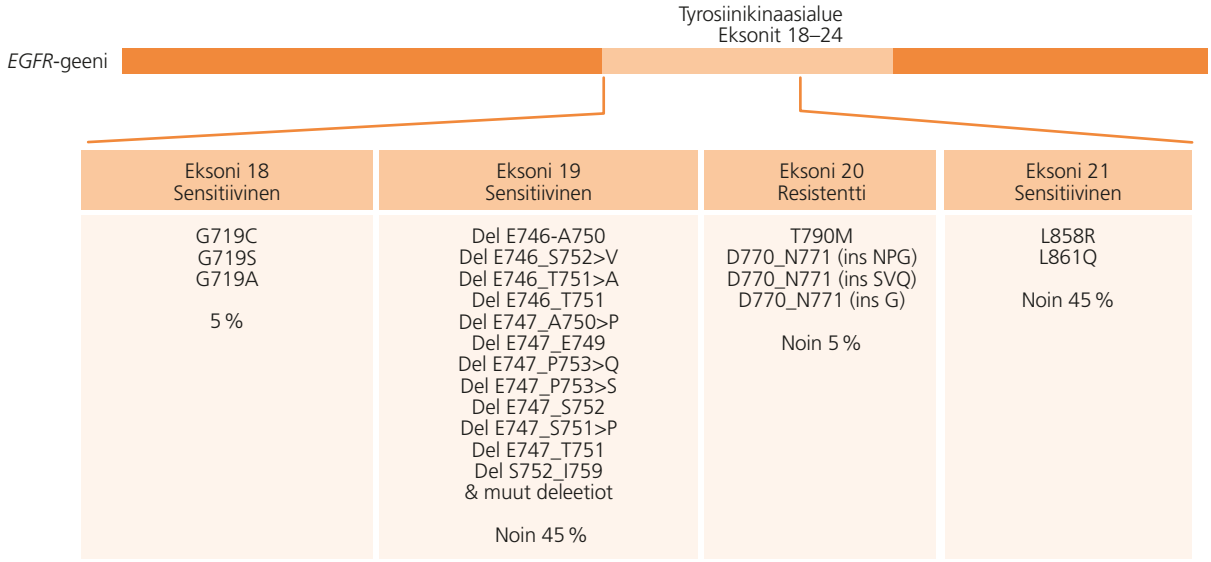
EGFR- ja *ALK*-mutaatioiden lisäksi keuhkosyövissä tunnetaan joukko muitakin aloitusmutaatioita, joihin on jo kehitetty tai ollaan kehittämässä molekulaarisesti kohdistettua estohoitoa (taulukko 1, kuva 2).

Hoitoresistenssi täsmähoidoille

Estohoidoilla saadaan EGFR-positiivisten potilaiden tautivapaata elinaikaa pidennettyä tilastollisesti merkitsevästi useilla kuukausilla, mutta silti tauti palaa lähes vääjäämättä (kuva 4). Resistenssi syntyy, koska *EGFR*- ja *ALK*-verkostot aktivoituvat uudestaan joko näihin geeneihin syntyvien (tai niissä jo olleiden) resistenttien mutaatioiden tai samaa

Taulukko 1. Keuhkosyöpien aloitusmutaatioita ja estäjiä. AC = adenokarsinooma, RTK = reseptorityrosiinikinaasi.

Geeni tai muutos	Histo-logia	Yleisyys, %	Proteiini	Estäjä käytössä	Hoitokokeiluja meneillään	Prekliinisiä tutkimuksia
AKT1-mutaatiot	AC	Alle 1	Seriini-TK		Ei	Pan-AKT-estäjät
ALK-uudelleen-järjestymät	AC	2,3	RTK	Kritsotinibi, seritinibi	Alektinibi, PF-06463922, TSR-011, AP26113, ASP3026, X-396, Hsp90-estäjät	ALK-estäjät
BRAF-mutaatiot	AC	1	Seriini-TK		Vemurafenibi, dafrafenibi, MEK-estäjät, dasatinibi	RAF-estäjät
EGFR-mutaatiot	AC	11,4	RTK	Gefitinibi, erlotinibi, afatinibi, isotinibi	CO1686, AZD9291, setuksimabi + afatinibi, Hsp90-estäjät	Mutaatiospesifiset EGFR-estäjät
HER2 (ERBB2) -mutaatiot	AC	2	RTK		ERBB/HER2-estäjät, mTOR/P13K-estäjät	HER2-estäjät, Hsp90-estäjät
KRAS-mutaatiot	AC	25	GTPase		Sytotoksinen kemoterapia + MEK-estäjät, P13K-estäjät, FAK-estäjät	KRAS G12C-estäjät, KRAS-estäjät, MEK- ja P13K-estäjät, JAK/TBK1/1KK-estäjät
MEK1 (MAPK2K1) -mutaatiot	AC	Alle 1	Seriini-TK		Ei	MEK-estäjät
MET-monistumat	AC	1	RTK		Kritsotinibi, tivantinibi, onartutsumabi, muut MET-estäjät	MET-estäjät
NRAS-mutaatiot	AC	1	GTPase		Ei	MEK-estäjät
NTRK1-uudelleen-järjestymät	AC	Alle 1	RTK		Kritsotinibi	TRKA-estäjät
RET-uudelleen-järjestymät	AC	1	RTK		Kabotsantinibi, vandetanibi, sunitinibi, ponatinibi	RET-estäjät, Hsp90-estäjät
ROS1-uudelleen-järjestymät	AC	2	RTK		Kritsotinibi, seritinibi, PF-06463922	ROS-estäjät, Hsp90-estäjät
DDR2-mutaatiot	SCC	4	RTK		Dasatinibi	DDR2-estäjät
FGR1-monistumat	SCC	20	RTK		FGFR-estäjät	FGFR-estäjät
FGFR2/3/4-mutaatiot ja uudelleen-järjestymät	SCC	7	RTK		FGFR-estäjät	FGFR-estäjät
PIK3CA-mutaatiot	SCC	7 (SCC) 1 (AC)	Lipidi-kinaasi		P13K-estäjät	P13K-estäjät, mTPR-estäjät
PTEN-mutaatiot	SCC	6 (NSCLC)	Lipidi/proteiini-fosfataasi		Ei	P13K-estäjät



Kuva 3. *EGFR*-geenin sensitiiviset ja resistentit mutaatiot.

viestintäreittiä aktivoivien alavirran geenien mutaatioiden takia. Kompleksiset genomin muutokset mahdollistavat syövän kannalta otollisen sivureitin löytymisen.

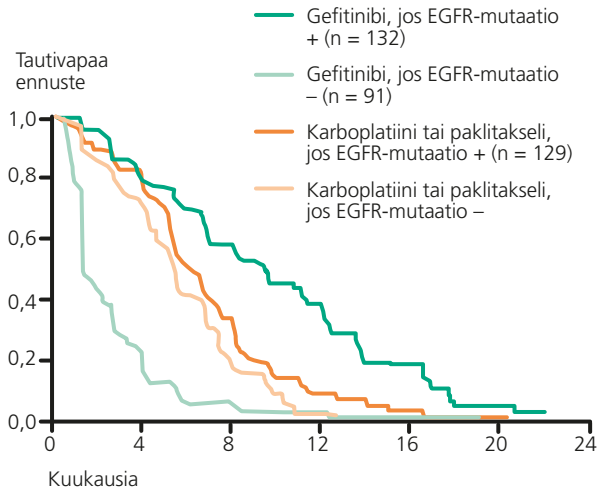
Tulevaisuudessa näemme, pystytäänkö kaikki aktivoivat mutaatiot vaimentamaan useiden estäjämolekyylien yhdistelmähoidoilla. Hoitojen ja hoidettavien potilaiden valinnassa geenitestit ovat tärkeitä. Joskus ne ovat jopa edellytys hoitojen korvattavuudelle.

Uuden polven sekvensointi

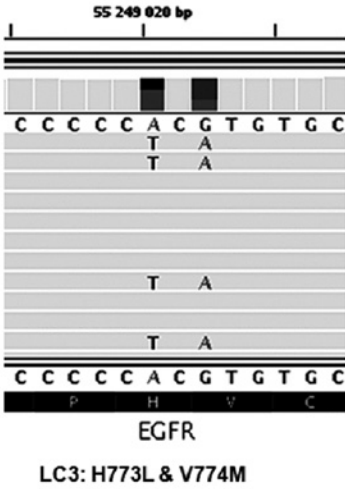
Uuden polven sekvensointimenetelmillä (*next generation sequencing*, NGS) voidaan selvittää perimän emäsjärjestyksen muutokset joko kattavasti tai kohdistetusti niin, että sekvensointiin sisältyy vain proteiineja koodaavat geenialueet. Jälkimmäisessä tapauksessa kyseessä on eksomisekvensointi. Sekvensointi voidaan rajata edelleen käsittämään vain kliinisesti merkitykselliset geenit (kohdistettu NGS).

Aiempaan niin sanottuun suoraan sekvensointiin (Sanger) verrattuna NGS:llä voidaan selvittää yhden geenin tai DNA-jakson sijasta koko genomin emäsjärjestys, myös geenifuusiot sekä geenimonistumat ja -deleetiot. NGS-menetelmiä on lukuisia.

Tällä hetkellä tutkimuslaboratoriossani on käytössä Ion Torrentin teknologiaan perustuva kohdistettu NGS.



Kuva 4. EGFR-mutaatiopositiivisten ja -negatiivisten eipienisoluista keuhkosyöpää sairastavien potilaiden tautivapaa ennuste, kun hoitona on ollut EGFR-estäjä tai solusalpaaja.



Kuva 5. NGS:n osoittamat geenimuutokset EGFR:n eksonissa 20. Eri monistustuotteista kuvan (harmaa vyöhyke) kyseinen geenialue on sekvensoitu (luettu) moneen kertaan. Luennoissa (kuvan harmaissa vyöhykkeissä) nähdään toistuvasti kahdessa kohtaa emäksen muuttuminen. Käytetty kaupallinen PCR-kitti ei sisältänyt muutoksia paljastavia alukkeita. Toisin sanoen nämä mitä ilmeisimmin EGFR-estohoidon resistenssin aiheuttavat muutokset jäävät näkymättä perinteisellä PCR-menetelmällä.

Menetelmässä PCR:llä sekvensoitavat kohdat monistetaan rakennettujen kirjastojen avulla. Sekvensointi perustuu DNA:n emäsosien erilaisten vetysidosten aiheuttaman pH:n mittaamiseen. Menetelmä mahdollistaa korkean lukupeiton, joten se on herkkä. Jos lukupeitto on esimerkiksi 500 (keskimääräinen tutkimuksessamme), kohde on sekvensoitu 500 kertaa. Mitä suurempi lukujen (readien) määrä on, sitä herkemmin poikkeavuus voidaan todeta.

Kuvassa 5 jokainen harmaa vyöhyke osoittaa EGFR:n eksonin 20 yhtä luentaa. Kuvassa todetaan toistuvasti (useassa vyöhykkeessä), että tutkitun geenin emäs vaihtuu kahdessa kohtaa, mikä osoittaa keuhkosyövässä tunnetun hoitoresistenssiin liittyvän mutaation. Hoitoresistenttien mutaatioiden toteaminen on hoidollisesti ensiarvoisen tärkeää, koska niiden avulla voidaan välttyä tehottoman ja kalliin hoidon antamiselta.

Ylivertainen NGS

Jo kahden geenin 50 mutaation testaaminen kliinisessä diagnostiikassa perinteisellä, useimmiten polymeraasiketjureaktioon (PCR, *polymerase chain reaction*) perustuvalla menetelmällä on erittäin haastavaa. Haaste on moninkertainen, jos geenien ja mutaatioiden määrä on kymmenkertainen.

Lähitulevaisuudessa meidän pitää määrittää päivässä suuri määrä – jopa useita satoja – geenimuutoksia pienestä, useimmiten formaliiniin fiksoidusta ja parafiiniin valetusta (FFPE-), näytteestä, jotta pystymme valitsemaan potilaalle oikean täsmälääkeyhdistelmän. Aivan viime päiviin asti tämä ei ole ollut mahdollista, mutta NGS-menetelmän avulla rajoittamaton määrä erityyppisiä geenimuutoksia (emäsmutaatiot, kopiomäärämuutokset ja geenifuusiot) voidaan määrittää samanaikaisesti yhdellä testillä.

Taulukkoon 2 on listattu nykyisin käyttämämme NGS-menetelmän etuja. Olemme tehneet sillä jo yli 700 tutkimusta.

Taulukko 2. Ion Torrent NGS-menetelmän etuja.

Voidaan kohdistaa kaikkiin kliinisesti merkityksellisiin mutaatioihin eli voidaan poimia vain etukäteen määritellyt hoitoon liittyvät mutaatiot kliiniseen käyttöön.
Luotettava (olemme vertailleet monien menetelmien tuloksia)
Pieni lähtömateriaali: 10–50 ng (Ion Torrent) • FFPE, ohutneulabiopsiat, seerumi, uloste (CRC), yskös?, hengitysilma?
Herkkä: alle 1 prosenttia • Lukupeitto jopa tuhansia
Nopea: 2 vuorokautta
Halpa: alle 200 euroa/analyysi
Tuottaa samasta materiaalista tutkimuskäyttöön uutta tietoa, joka voi hyödyntää hetken päästä tutkittavaa potilasta, koska hoidollisesti uutta tietoa syntyy kiihtyvällä vauhdilla.

Kirjallisuutta

Kaikki symposiumissa pidetyn esityksen diat löytyvät osoitteesta www.helsinki.fi/cmg/presentations/.

Armengol G, Sarhadi VK, Rönty M, Tikkanen M, Knuuttila A, Knuutila S. Driver gene mutations of non-small cell carcinoma are rare in primary carcinoids of the lung – NGS study by Ion Torrent. Lung 2015; 193(2): 303–8.

Caliò A, Nottegar A, Gilioli E ym. ALK/EML4 fusion gene may be found in pure squamous carcinoma of the lung. J Thorac Oncol 2014; 9(5): 729–32.

Mok TS, Wu YL, Thongprasert S ym. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2010; 361: 947–57.

Mäki-Nevala S, Rönty M, Morel M ym. Epidermal growth factor receptor mutations in 510 Finnish non-small cell lung cancer patients. J Thorac Oncol 2014; 9(6): 886–91.

Mäki-Nevala S, Sarhadi VK, Tuononen K ym. Mutated Ephrin receptor genes in non-small cell lung carcinoma and their occurrence with driver mutations – Targeted resequencing study on formalin-fixed, paraffin-embedded tumor material of 81 patients. Genes Chrom Cancer 2013; 52(12): 1141–9.

Sarhadi VK, Lahti L, Scheinin I ym. Targeted deep sequencing of 9p region in acute lymphoblastic leukemia yields concordant results with array CGH and reveals novel genomic alterations. Genomics 2013; 102(3): 182–8.

Tuononen K, Kero M, Mäki-Nevala S ym. ALK fusion and its association with other driver gene mutations in Finnish non-small cell lung cancer patients. Genes Chrom Cancer 2014; 53(11): 895–901.

Tuononen K, Mäki-Nevala S, Sarhadi VK ym. Comparison of targeted next-generation sequencing (NGS) and real-time PCR in the detection of EGFR, KRAS, and BRAF mutations on formalin-fixed, paraffin-embedded tumor material of non-small cell lung carcinoma – Superiority of NGS. Genes Chrom Cancer 2013; 52(5): 503–11.

Tuononen K, Sarhadi VK, Wirtanen A ym. Targeted resequencing reveals ALK fusions in non-small cell lung carcinomas detected by FISH, immunohistochemistry, and real-time RT-PCR: A comparison of four methods. BioMed Res Int 2013; 757490.

Tuononen K. Predictive biomarkers in diffuse gliomas and non-small cell lung cancer. Väitöskirja. Helsinki: Helsingin yliopisto, 2015.

Erikoislääkäri
Anneli Piilonen
HYKS

Keuhkosyövän kuvantaminen

Kuvantaminen ja kuvantamisohjatut näytteenotot ovat oleellinen osa keuhkosyöpien diagnostiikkaa. Ensimmäinen kuvantamistutkimus on yleensä keuhkojen natiivikuva. Yhä useammin keuhkosyöpä löydetään sattumalöydöksenä tietokonetomografiatutkimuksessa (TT), joka on tehty muun syyn takia, esimerkiksi toisen alueen syövän levinneisyystutkimuksena tai epäiltäessä keuhkoveritulppaa.

Potilaan ennusteen kannalta radiologin työssä on kaksi erityisen haasteellista kohtaa: Ensinnäkin olisi tärkeää havaita pahanlaatuisiksi epäiltävät muutokset sekä keuhkokuvista että TT-leikkeistä mahdollisimman aikaisin niin, että ei menetetä parantavan hoidon mahdollisuutta. Nämä muutokset voivat olla pieniä, vaatimattoman näköisiä ja vaikeasti havaittavia.

Toinen haasteellinen vaihe on todetun ei-pienisoluisen keuhkosyövän levinneisyyden arviointi, joka vaikuttaa leikkauksen mahdollisuuteen. Tässä käytetään TT-tutkimuksen ohella PET-TT- ja MK-tutkimuksia sekä erilaisia näytteitä. Näytteitä voivat ottaa joko radiologit (UÄ- tai TT-ohjauksessa), endoskopistit tähystyksessä (EBUS = *endobronchial ultrasound* ja EUS = *endoscopic ultrasound*) tai kirurgit (tavallisimmin välikarsinan tai rintaontelon tähystys).

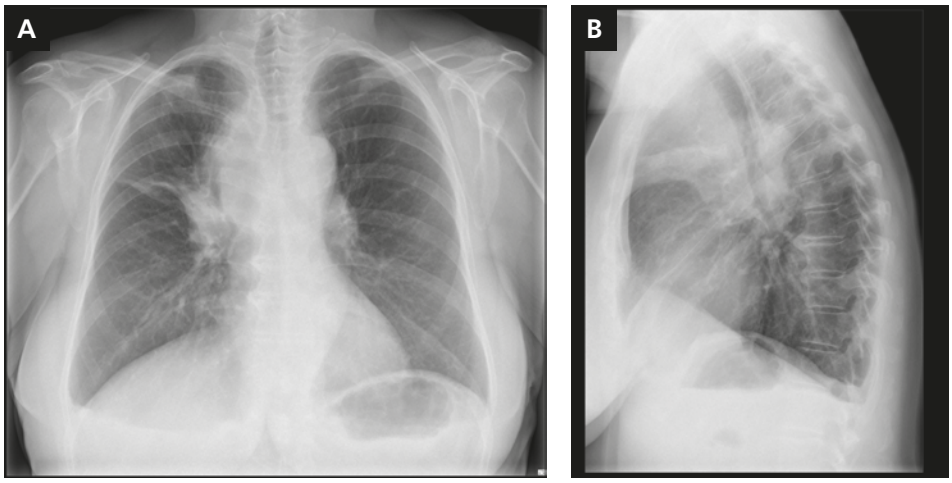
YDINASIAT

- Keuhkojen natiivikuva ei yksin riitä keuhkosyövän diagnostiikkaan, mutta se on hyvä seurantatutkimus.
- TT-tutkimus on keuhkosyövän tärkein kuvantamistutkimus ja luo pohjan kliiniselle TNM-luokitukselle.
- 18F-FDG/PET-TT on puolestaan hyödyllinen keuhkosyövän levinneisyyden tutkimuksissa ja erityisesti imusolmukelevinneisyyden toteamisessa.
- Magneettitutkimusta käytetään aivoissa olevien etäpesäkkeiden toteamiseen.

Keuhkojen natiivikuva

Keuhkojen natiivikuva on keuhko-oireisen potilaan hyvä ensimmäinen tutkimus, ja siinä voi näkyä selkeä keuhkosyöpälöydös (kuva 1). Pienet ja hennot muutokset saattavat kuitenkin jäädä näkymättä. Lisäksi on paljon niin sanottuja katvealueita, joilla sijaitsevat muutokset ovat vaikeasti havaittavissa tai kokonaan näkymättömissä. Tällainen alue on esimerkiksi carinakulman seutu ja keuhkojen paravertebraaliset alueet. Kaiken kaikkiaan keuhkojen natiivikuvan sensitiivisyys ja spesifisyys ovat huonoja, eikä pelkkä keuhkokuva riitä keuhkosyövän diagnostiikkaan.

Hyvän saatavuuden, helppouden, halvan hinnan ja pienen sädeannoksen takia natiivikuva on kuitenkin varsin hyvä seurantatutkimus. Sitä käytetään solunsalpaaja- ja sädehoidon aikaiseen seurantaan TT-tutkimusten ohella, välittömään seurantaan leikkauksen jälkeen ja leikattujen ei-pienisoluisten keuhkosyöpien ensisijaisena seurantatutkimuksena.



Kuva 1 A–B. Keuhkojen natiivikuva pa ja sivu. Oikealla näkyy kookas sentraalinen ekspansio. Lisäksi ylämediastinum on leventynyt ja ylälohkossa on atelektaasijuostetta sekä pieni kärkitiivistymä. Oikealla keuhkopussissa näkyy vähäinen määrä nestettä.

Tietokonetomografiatutkimus

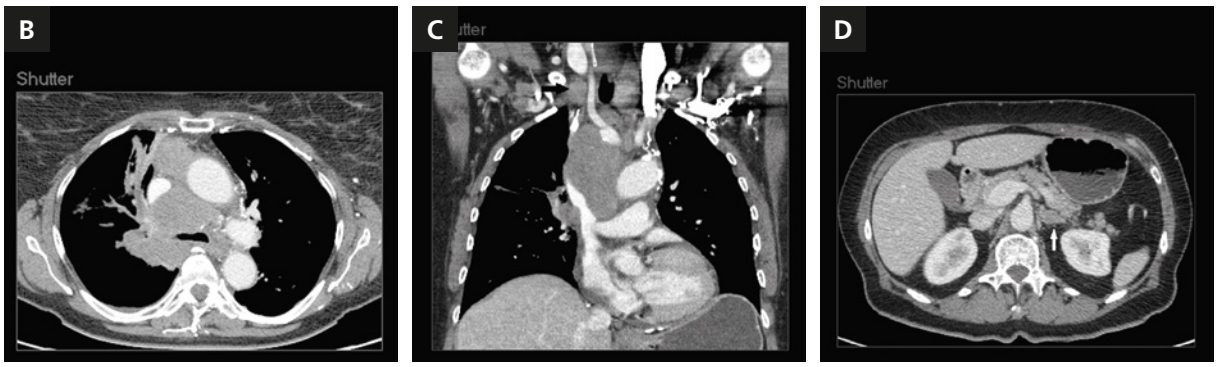
TT-tutkimus on keuhkosyövän tärkein kuvantamistutkimus. Se luo kliiniselle TNM-luokitukselle pohjan, jota tarkennetaan muilla kuvantamistutkimuksilla ja näytteenotoilla ensisijaisesti silloin, kun harkitaan ei-pienisoluisen syövän leikkausta. Jos kyseessä on selkeästi levinnyt tauti tai pienisoluinen keuhkosyöpä, muuta kuvantamista tarvitaan harvemmin (kuva 2).

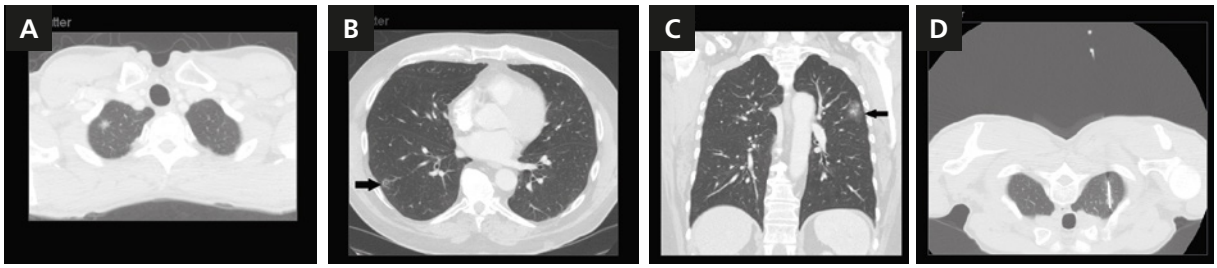
TT-kuvaus tehdään yleensä keuhkojen ja ylävatsan alueelta. Laskimonsisäistä varjoainetta käytetään aina, kun se on mahdollista. Lisämunuaisten alue kuvataan usein myös ilman varjoainetta, jotta etäpesäkkeet erottuvat paremmin hyvänlaatuisista adenoomista. Lantion alue kuvataan, mikäli on syytä epäillä luustossa olevia etäpesäkkeitä.

Tietokonetomografian paikkaerotuskyky on hyvä. TT-kuvaus näyttää kuvantamismenetelmistä parhaiten keuhkojen pienet etäpesäkkeiset tiivistymät sekä hennot mattalasimaiset muutokset, jollaisia keuhkon adenokarsinoomat saattavat olla (kuvat 3 A–C). TT-kuvaus näyttää tarkasti myös keuhkojen anatomian, lohkorajat ja niiden poikkeavuudet sekä bronkuspuuston, valtimoiden ja laskimoiden anatomiset variaatiot. Nämä voivat olla tärkeitä tietoja leikkausta varten etenkin, kun syöpäleikkaukset tehdään nykyään usein tähystysleikkauksena.

Suurin ongelma TT-tutkimuksessa on sen arviointi, onko syöpä levinnyt imusolmukkeisiin. Tämä on ongelma etenkin välikarsinan imusolmukkeiden osalta, jos harkitaan leikkausta. TT-tutkimuksen herkkyys ja tarkkuus ovat epätyydyttäviä, eikä TT:n kehitys ole parantanut tuloksia.

Kuva 2 A–D. Saman potilaan tietokonetomografiakuvat. Oikeassa hiluksessa ja välikarsinassa on kookas kasvain. Kasvain ahtauttaa keuhkoputkia, tukkii vasemman käsivarren ja pään laskimon (v. *brachiocephalica*) ja ahtauttaa voimakkaasti oikeaa (nuoli kuvassa **A**). Välikarsinassa on suurentuneita imusolmukkeita, samoin oikeassa soliskuopassa (nuoli kuvassa **C**). Soliskuopan imusolmukkeen kudosnäytteen perusteella kyseessä on pienisoluinen keuhkosyöpä. Vasemmassa lisämunuaisessa on etäpesäke (nuoli kuvassa **D**).





Kuva 3 A–C. Kolme pientä keuhkon adenokarsinoomaa, joissa osin lepidistä kasvutapaa ja osin invasiivista karsinoomaa. **D.** TT-ohjattu paksuneulabiopsia kuvan A muutoksesta.

TT-tutkimuksessa voidaan käyttää ensisijaisesti kokokriteeriä siten, että pahanlaatuiseksi epäillään niitä imusolmukkeita, joiden pienempi läpimitta (ns. vyötärömitta) on aksiaalisuunnan leikkeissä yli 1 cm. Eräässä tutkimuksessa kuitenkin jopa 44 prosenttia etäpesäkkeisistä imusolmukkeista oli poikkimitaltaan alle 1 cm. Vastaavasti 77 prosentilla niistä potilaista, joiden imusolmukkeet olivat leikkauksessa puhtaat, oli ollut TT-tutkimuksessa yli 1 cm:n imusolmukkeita. Mikäli imusolmukkeet ovat nekroottisia, jo pieniäkin imusolmukkeita voidaan pitää varsin luotettavasti pahanlaatuisina.

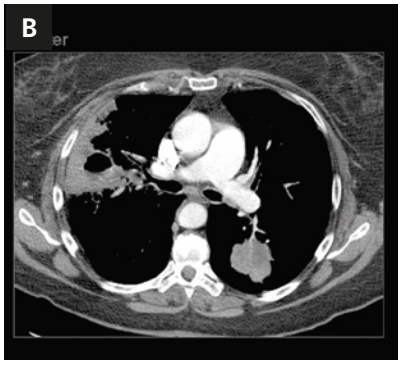
TT-tutkimusten ja myös muiden kuvantamistutkimusten arvioimisessa on hyvä muistaa, että potilaalla voi olla kaksi tai jopa kolme samanaikaista syöpää, jotka tulevat esille samassa tutkimuksessa. Esimerkkeinä omasta kokemuksestani samalla potilaalla on ollut rintasyöpä ja keuhkosyöpä, keuhkosyöpä ja lymfooma tai paksusuolen syöpä, keuhkosyöpä ja krooninen lymfaattinen leukemia (KLL).

Potilaalta voidaan todeta myös samalla kertaa kaksi tai useampia keuhkon emokasvaimia (kuvat 4 A–D). Hoidon ja ennusteen kannalta emokasvaimet on tärkeä erottaa etäpesäkkeistä. Jos kuvantamislöydösten perusteella herää epäily useammasta emokasvaimesta, tilanne on syytä varmistaa ottamalla näytteitä eri pesäkkeistä.

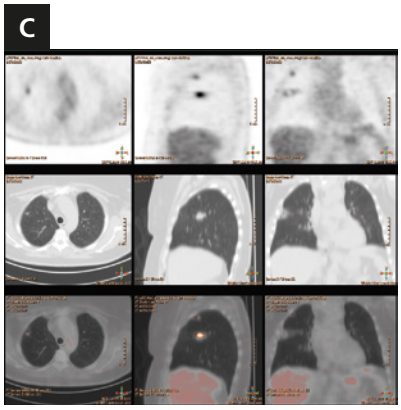
PET-TT-tutkimus

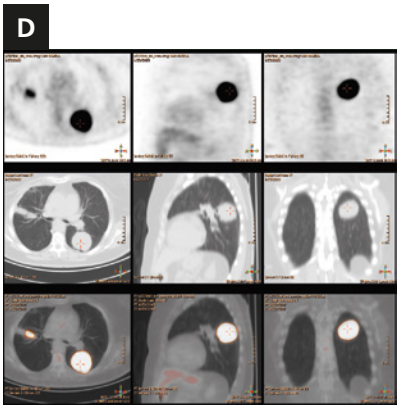
18F-FDG/PET-TT on osoittautunut hyödylliseksi keuhkosyövän levinneisyyden tutkimuksissa. Se on TT-tutkimusta sensitiivisempi ja spesifisempi imusolmukelevinneisyyden toteamisessa. Lisäksi sen avulla löydetään myös enemmän keuhkojen ulkopuolella olevia etäpesäkkeitä. Vääriä negatiivisia aiheuttavat pienet imusolmukkeissa olevat mikroetäpesäkkeet ja vääriä positiivisia etenkin granulomatoottiset taudit, kuten sarkoidoosi. Ne voivat kerätä merkkiainetta poikkeavasti.

Keuhkojen osalta vääriä negatiivisia todetaan etenkin adenokarsinoomissa, joista osa ei ole metabolisesti kovin



Kuva 4 A. Keuhkon natiivikuva pa. Oikealla keuhkoabsessiin sopiva löydös, vasemmalla kookas kasvainmainen muutos. **B.** Varjoainetehosteinen TT-kuvaus. Oikeassa ylälohkossa näkyy laaja tulehduksellinen muutos, jonka keskellä absessiin sopiva nesteinen alue ja kaasunestepinta. Vasemmalla alalohkon ylimmäisessä segmentissä on kasvain, joka on TT-ohjatun kudosnäytteen perusteella keuhkon adenokarsinooma. **C–D**. PET-TT-kuvaus tehtiin keuhkoinfektion korjaantumisen jälkeen. Vasemman alalohkon kasvain on voimakkaasti PET-positiivinen. Oikeassa ylälohkossa on tulehdusinfiltraatin proksimaalipuolella myös voimakas FDG-kertymä, on TT-ohjatun kudosnäytteen perusteella epidermoidikarsinooma. Samassa lohkossa ylempänä on toinen pieni PET-positiivinen infiltraatti, joka osoittautui leikkauksessa myös epidermoidikarsinoomaksi. Molemmat puolet leikattiin, eikä potilaalle ole tullut uusiutumia useiden vuosien seurannassa.





aktiivisia eikä kerää merkkiainetta. Joissakin tutkimuksissa jopa 40 prosenttia keuhkon adenokarsinoomista on ollut PET-negatiivisia. Etenkin ne keuhkosyövät, joissa on laajalti lepidistä kasvutapaa ja jotka näkyvät TT-tutkimuksessa mattalasimaisina, jäävät usein PET-negatiivisiksi. Lisäksi pienet, etenkin hengityksen mukana voimakkaasti liikkuvilla alueilla sijaitsevat keuhkopesäkkeet voivat jäädä PET-negatiivisiksi. Keuhkoissa vääriä positiivisia löydöksiä aiheuttavat etenkin infektiot ja granulomatoottiset taudit.

PET-TT löytää TT-tutkimusta useammin keuhko-ontelon ulkopuolisia etäpesäkkeitä, esimerkiksi luustossa olevia etäpesäkkeitä. Kaiken kaikkiaan sen avulla löydetään jopa 29 prosenttia enemmän piileviä etäpesäkkeitä kuin TT-tutkimuksella.

Aivoissa olevat etäpesäkkeet näkyvät usein huonosti PET-TT:llä, mikä johtuu aivojen vilkkaasta sokeriaineenvaihdunnasta. Aivojen alue kannattaa ottaa mukaan kuvausalueeseen, koska joskus PET-TT-tutkimuksella voi löytyä aivoissa olevia etäpesäkkeitä myös niiltä potilailta, joilla ei ole keskushermoston oireita.

Magneettitutkimus

Magneettitutkimuksen paikkaerotuskyky on huonompi kuin TT-tutkimuksen, mutta kudoskontrastien erotuskyky parempi. Magneettitutkimus on paras tutkimustekniikka aivoissa olevien etäpesäkkeiden toteamiseen. Siitä voi olla hyötyä myös, kun arvioidaan keuhkosyövän paikallista levinneisyyttä ennen leikkausta. Etenkin Pancoastin kasvaimen aiheuttama olkahermopunoksen vaurio on parhaiten arvioitavissa MK-kuvista.

Magneettitutkimuksesta voi olla hyötyä myös, jos epäillään syövän levinneen välikarsinaan, sydänpussiin tai sydämen ja rintakehän seinämään. Näissä tosin myös uudet TT-laitteet antavat hyviä tuloksia. Magneettitutkimus on levinneissä taudeissa usein tarpeen myös, koska sen avulla voidaan arvioida selkärangassa olevien etäpesäkkeiden laajuutta ja etenkin kasvaimen tunkeutumista spinaalikanavaan.

Magneettitutkimuksella on viime aikoina saatu varsin lupaavia tuloksia sekä keuhkopesäkkeiden että keuhkojen alueen etäpesäkkeisten imusolmukkeiden havaitsemisessa ja myös keuhkojen ulkopuolisten etäpesäkkeiden löytämisessä. STIR TSE -sekvenssin avulla on saatu imusolmukkeissa olevista etäpesäkkeistä selvästi parempia sensitiivisyys- ja spesifisyyslukuja kuin TT-tutkimuksella, parhaimmissa tuloksissa jopa parempia kuin PET-TT-tutkimuksella. Myös diffuusiokuvantamisella on saatu lupaavia tuloksia imusolmukkeista ja muualla olevista etäpesäkkeistä.

Ei-pienisoluisen keuhkosyövän levinneisyystutkimusten ongelmat

Kasvaimen paikallisen leviämisen arvioinnissa PET-TT ja MK voivat olla tietyissä tapauksissa avuksi TT-tutkimuksen lisänä. Kuitenkin kaikki kuvantamistutkimukset voivat antaa vääriä positiivisia tai vääriä negatiivisia tuloksia esimerkiksi kasvaimen tunkeutumisesta välikarsinaan, jolloin oikea tilanne selviää vasta leikkauksessa.

Keuhkojen ulkopuolisten etäpesäkkeiden selvittämiseen PET-TT on selvästi hyödyllinen. Aivoissa olevien etäpesäkkeiden löytämisessä puolestaan magneettitutkimus on paras. Joissakin suosituksissa sitä on ehdotettu tehtäväksi kaikille adenokarsinoomapotilaille, joille harkitaan leikkaushoitoa.

Eniten ongelmia aiheuttaa välikarsinan imusolmukelevinneisyys, jossa kuvantamistutkimusten tulokset ovat toistaiseksi olleet epätyydyttäviä. ACCP:n (American College of Chest Physicians) suosituksessa vuodelta 2013 TT:n sensitiivisyydeksi oli saatu 55 prosenttia ja spesifisyydeksi 81 prosenttia. PET-TT:n sensitiivisyys oli vastaavasti 77 prosenttia ja spesifisyys 86 prosenttia. Paras tulos keuhkosyövän imusolmukelevinneisyyden löytämisessä saatiin ottamalla neulanäytteitä EBUS- ja EUS-tekniikalla sekä yhdistämällä nämä molemmat tekniikat. Näiden sensitiivisyydet olivat 89, 89 ja 91 prosenttia.

Tällä perusteella kaikille leikkausharkinnassa oleville ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastaville suositeltiin PET-TT-tutkimusta. Mikäli laajempaa levinneisyyttä ei todeta, välikarsinan imusolmukelöydös pitäisi varmistaa näytteenotoilla. Poikkeuksena ovat kuitenkin levinneisyysasteen I A -potilaat. Ensisijaisesti suositeltiin EBUS- ja EUS-näytteenottoa siltä osin kuin imusolmukkeet ovat näillä tekniikoilla saavutettavissa.

Kirjallisuutta

Kligerman S. The clinical staging of lung cancer through imaging. A radiologist´s guide to the revised staging system and rationale for the changes. Radiol Clin N Am 2014; 52: 69–83.

Koyama H, Ohno Y, Seki S ym. Magnetic resonance imaging for lung cancer. J Thorac Imaging 2013; 28: 138–50.

Paul N, Ley S, Metser U. Optimal imaging protocols for lung cancer staging: CT, PET, MR imaging, and the role of imaging. Radiol Clin N Am 2012; 50: 935–49.

Silestri G, Gonzalez A, Jantz M ym. Methods for staging non-small cell lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer. 3. painos. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2013; 143(Suppl 5): e211S–e250S.

Truong M, Viswanathan C, Carter B ym. PET/CT in the thorax: Pitfalls. Radiol Clin N Am 2014; 52: 17–25.

Keskustelu

Taina Turpeenniemi-Hujanen, OYS: *Suosituksena on, että potilas pääsisi onkologiseen hoitoon kuuden viikon sisällä syöpäepäilystä. Keuhkosyövässä se tuntuu kuitenkin olevan haasteellista. Kuinka helppoa siihen on päästä?*

Anneli Piilonen, HYKS: *Se on kyllä vaikeaa. Jos potilaan yläonttolaskimo on esimerkiksi menossa tukkoon, hän pääsee kyllä hyvin nopeasti kuvantamiseen, näytteenottoihin ja sädehoitoihin. Toisaalta paremmin voivat potilaat joutuvat valitettavasti odottamaan pidempään. Joka paikassa tulee viiveitä – jo ennen kuin potilas tulee meille.*

Aija Knuuttila, HYKS: *Hoito ei kohdennu oikein, jos meillä on kaikille potilaille samat hyvin tiukat aikarajat. Meillä on esimerkiksi oireettomia potilaita, joille kiireellinen leikkaus on hyvin olennainen. Toisaalta osa potilaista on sellaisia, joita me emme voi auttaa ja jotka eivät hyödy kiirehtimisestä.*

Taina Turpeenniemi-Hujanen, OYS: *Lisäksi on sellaisia potilaita, jotka hyötyvät siitä, että diagnostiikka tehdään vähän maltillisemmin ja tarkemmin ja päädytään oikeisiin hoitoihin.*

Anneli Piilonen, HYKS: *Välillä syöpäepäilymuutos häviää myös itsekseen ennen biopsiaa. Siksi kiirehtiminen ei aina kannata, vaan joissakin tilanteissa tarvitaan malttia.*

Anneli Piilonen, HYKS: *Monessa maassa, esimerkiksi Tanskassa, on hyvin tiukka raja, jonka sisällä pitää ottaa syöpäepäilyistä näytteet. En muista tarkkaa aikaa, mutta se oli hyvin lyhyt. Mietin, miten se on käytännössä mahdollista. Ja toisaalta: otetaanko tällöin liikaa näytteitä?*

Sessio III Kirurgia ja stereotaktinen hoito

Puheenjohtajana
professori Sirpa Leppä

Keuhkosyövän moderni kirurginen hoito 38

Ylilääkäri Eero Sihvo, Keski-Suomen keskussairaala

Radiofrequency ablation for the treatment of lung cancer .. 43

Associate Professor of Surgery Matthew Schuchert, University of Pittsburgh

Stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer 47

Professor Suresh Senan, VU University Medical Center

Ylilääkäri
Eero Sihvo
Keski-Suomen keskussairaala

Keuhkosyövän moderni kirurginen hoito

Leikkaus joko yksin tai yhdessä liitännäishoitojen kanssa on paras mahdollisuus parantaa paikallinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä. Leikkaus soveltuu kuitenkin vain noin 20 prosentille potilaista joko huonon kunnon tai taudin levinneisyyden takia.

Levinneen keuhkosyövän ennuste on huono. Leikkauksia pitäisi tehdä vain sellaisille potilaille, jotka kestävät leikkauksen ja hyötyvät siitä. Tämä edellyttää kattavia levinneisyystutkimuksia ja riskinarviointia.

Modernin keuhkosyöpäkirurgian suuntauksena on mini-invasiivinen kirurgia ja keuhkokudoksen säästäminen. Leikkauksia tekevässä yksikössä pitäisi olla tarjolla kaikki nykyaikaiset hoitomahdollisuudet, jotta eri levinneisyysasteen syöpää sairastaville ja erikuntoisille potilaille voidaan tarjota paras mahdollinen hoito.

YDINASIAT

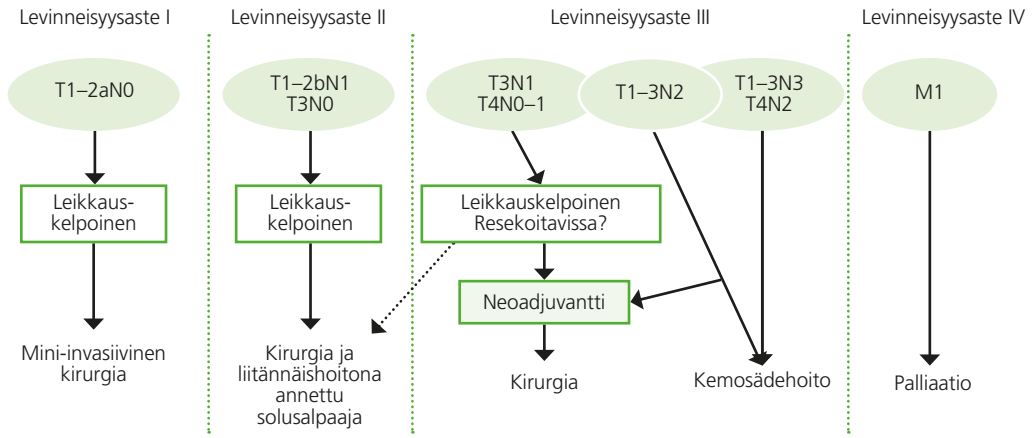
- Paikallisessa ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä pelkkä leikkaus tai leikkaus yhdessä liitännäishoitojen kanssa on paras mahdollinen parantava hoito.
- Modernin keuhkosyöpäkirurgian suuntauksena on mini-invasiivinen kirurgia ja keuhkokudoksen säästäminen.
- Leikkauksen tavoitteena on poistaa sekä kasvain riittävällä kudosmarginaalilla että N1- ja N2-tason imusolmukkeet tai ottaa niistä näytteet systemaattisesti.

Keuhkosyöpäkirurgia Suomessa

Vuonna 2012 Suomessa todettiin 2 427 uutta keuhkosyöpää, ja niistä 85–87 prosenttia on ollut ei-pienisoluisia keuhkosyöpiä. Näistä potilaista 20–25 prosenttia soveltuu leikkaushoitoon yleistilansa ja taudin levinneisyyden puolesta. Viime vuosina Tanskassa ja Englannissa on leikattu 22 prosenttia ei-pienisoluisista keuhkosyövistä. Suomessa leikattujen osuus näyttää olevan alle 20 prosenttia. Tuoreita lukuja tai alueellisia eroja ei ole tiedossa.

Keuhkosyövät on perinteisesti leikattu avoleikkauksella. Vuosituhannen vaihteessa 25 prosenttia Suomessa tehdyistä keuhkosyöpäleikkauksista oli keuhkonpoistoja ja 60 prosenttia lohkonpoistoja. Leikkauksista 15 prosenttia oli epäanatomisia kiilaresektioita. Modernissa keuhkosyöpäkirurgiassa suuntauksena on ollut mini-invasiivisuus sekä keuhkokudoksen säästäminen anatomisilla resektioilla. Keuhkonpoistojen osuus on siksi vähentynyt 5–10 prosenttiin.

Kokeneissa keskuksissa lähes 80 prosenttia keuhkosyöpäleikkauksista voidaan tehdä mini-invasiivisesti. Tanskan vuoden 2013 kansallisessa aineistossa mini-invasiivisten leikkausten osuus oli 52 prosenttia. Isoimmassa keskuksessa mini-invasiivisten leikkausten osuus oli 77 prosenttia. Viime vuosina 75 prosenttia Keski-Suomen keskussairaalan keuhkosyöpäleikkauksista on tehty tähystystekniikalla. Taulukossa 1 on esitetty eri kirurgisten toimenpiteiden jakauma Keski-Suomen keskussairaalassa viimeisen kahden vuoden aikana.



Kuva 1. Kirurgia keuhkosyövän hoidossa.

Levinneisyysselvitykset ja riskin arviointi

Syövän levinneisyyden pitää olla rajoittunut ja potilaan suorituskyvyn riittävä, jotta hän kestää leikkauksen ja hyötyy siitä. Nykyiset suositukset edellyttävät tietokonetomografian lisäksi PET-TT-tutkimusta, jos tavoitteena on leikata parantavasti yli 2 cm:n kokoinen keuhkosyöpä (vähintään levinneisyysaste I A). Välikarsinan imusolmukkeiden kajoava tutkiminen (EBUS tai tähystys) on tarpeen, jos välikarsinan imusolmukkeet ovat suurentuneita, PET-aktiviteetti on poikkeava, syöpä sijaitsee keskeisesti tai imusolmukkeissa on etäpesäkkeitä (N1).

Aivojen kuvantaminen ja paikalliset magneettikuvaukset tarvitaan, jos tauti on levinnyt tai jos tehdään laajennettu resektio, kuten Pancoastin kasvaimessa.

Taulukko 1. Avoleikkausten ja mini-invasiivisten leikkausten osuudet ja laajuudet Keski-Suomen keskussairaalassa vuosina 2013–2014.

Avaus	Resektion laajuus	%
VATS (75 %)	Lohkonpoisto	57
	Segmentektomia	16
	Lohkonpoisto ja segmentektomia	2
Avokirurgia (25 %)	Lohkonpoisto	4
	Segmentektomia	2
	Lohkonpoisto ja segmentektomia	4
	Kiilaresektio	2
	Laajennettu lohkonpoisto • keuhkoputki, PA-resektio 9 • rinnanseinämä 5	14
	Keuhkonpoisto	0

Suorituskyvyn arvioon riittävät yleensä hyvä anamnestinen tieto ja kliininen porrastesti. Suuren leikkausriskin potilaille tehdään lisäksi spiroergometria. Jos potilaan maksimaalinen hapenottokyky on alle 10 ml/kg/min, hänelle ei yleensä voi suunnitella leikkausta. Tärkeää on arvioida myös resektion jälkeistä keuhkofunktiota (ppo-FEV_1 ja ppo-DLCO). Usein arvion pystyy tekemään laskennallisesti, kun suhteuttaa segmenttien kokonaismäärän (18) poistettavien segmenttien määrään (n) eli (18-n/18). Käytännössä radiospirometria on tarpeen hyvin harvoin. Ppo-FEV_1:n ja ppo-DLCO:n tulisi olla yli 30 prosenttia.

Kirurgisen hoidon pääperiaatteet ja mahdollisuudet

Keuhkosyöpäleikkauksen tavoitteena on poistaa kasvain riittävällä kudosmarginaalilla sekä joko poistaa N1- ja N2-tason imusolmukkeet tai ottaa niistä systemaattiset näytteet. Yleisin keuhkosyöpäleikkaus on lohkonpoisto eli lobektomia.

Levinneisyysasteen I syövissä ja etenkin pienissä (alle 2 cm) kasvaimissa leikkausmarginaali voi olla riittävä, kun poistetaan keuhkojaoke tai -jaokkeet. Pääkeuhkoputkeen tai keuhkovaltimoon kasvavissa sekä niiden läheisyyteen ulottuvissa kasvaimissa ensisijaisena vaihtoehtona on keuhkonpoiston sijasta lohkonpoisto, johon yhdistetään keuhkoputken tai keuhkovaltimon resektio eli niin sanottu hiharesektio.

Jos potilaalla on T3- tai jopa T4-kasvain, paikallisen radikaliteetin saavuttaminen voi vaatia myös viereisen kudoksen poistamista (pallea, rinnanseinämä, yläonttolaskimo jne). Imusolmukkeiden poiston tai systemaattisen näytteiden oton hyöty perustuu siihen, että näin voidaan selvittää taudin levinneisyys ja arvioida leikkauksen jälkeisen liitännäishoidon tarvetta. N1- ja N2-taudissa potilaat hyötyvät leikkauksen jälkeisestä solusalpaajahoidosta.

Taulukko 2. Laajennettujen resektioiden ja muiden erityistapausten hoitotuloksia keuhkosyövässä.

	Tutkimuksia	Potilaita	5-vuotisennuste (%)	Vaihteluväli (%)
Pancoastin kasvain	5	300	49	37–49
Karina	12	722	33	13–44
SVC	8	189	25	21–31
Selkäranka	5	150	39	21–61
Vasen eteinen	5	130	27	14–44
Aortta	3	60	31	17–50
Synkroninen karsinooma	20	1221	36	0–70
Metakroninen karsinooma	15	814	37	8–77
Metakroninen karsinooma keuhkonpoiston jälkeen	9	112	32	14–46
Synkroninen aivoissa oleva etäpesäke	13	709	13	8–21
Synkroninen lisämunuaisissa oleva etäpesäke	6	288	27	12–40
SCLC	23	917	levinneisyysaste I 49 levinneisyysaste II 29	22–76 0–50

Levinneisyysasteen I syöpää (T1–2aN0) sairastavien, leikkaukseen sopivien potilaiden hoitosuosituksena on mini-invasiivinen leikkaus (kuva 1). Tanskan kansallisessa vuoden 2013 aineistossa 56 prosentilla leikatuista potilaista oli levinneisyysasteen I keuhkosyöpä. Reilussa 20 prosentissa leikkauksista levinneisyysaste oli II (T1–2bN1 ja T3N0). Tässä levinneisyysasteessa leikkaukseen tulee liittää liitännäissolusalpaajahoito.

Levinneisyysasteen III keuhkosyöpää sairastavat ovat keskenään hyvin erilaisia. Leikkausta voi harkita osaksi hoitosuunnitelmaa, jos kyseessä on T3N1-, T4N0- tai rajoittunut N2-syöpä. Suunniteltuja leikkauksia tehdään vain alle viidelle prosentille tämän ryhmän potilaista.

Keuhkokudoksen säästävä kirurgia

Mini-invasiivisen kirurgian yleistymisen lisäksi keuhkosyöpäkirurgiassa on ollut suuntauksena keuhkokudoksen säästäminen (taulukko 1). Alun perin nämä tekniikat suunniteltiin potilaille, joille ei voitu tehdä laajempaa leikkausta keuhkotoimintojen heikkouden takia.

Mini-invasiivisia leikkauksia tehdään yhä useammin, koska niiden tulokset ovat osoittautuneet jopa laajempia leikkauksia paremmiksi tai ainakin yhtä hyviksi. Tuoreen katsauksen mukaan hiharesektion leikkauskuolleisuus on pienempi kuin keuhkonpoiston ja ennuste parempi.

ACCP:n (American College of Chest Physicians) vuonna 2013 tekemän suosituksen mukaan hiharesektio on ensisijainen leikkausmuoto, jos se voidaan tehdä riittävän laajana. Lohkorajan ylittävässä syövässä keuhkon poisto on usein vältettävissä, jos yhdistetään lohkonpoisto ja viereisen lohkon segmentin poisto tai tehdään segmentektomiat lohkorajan molemmille puolille. Keski-Suomen keskussairaalan tuoreessa leikkausaineistossa 15 prosenttia leikkauksista oli näitä keuhkonpoistoa säästävämpiä ja teknisesti vaativampia leikkauksia (taulukko 1).

Lohkonpoisto on keuhkosyövän perusleikkaus ja lohkonsisäisissä syövissä niin sanottu kultainen standardi. Perustana on jo 20 vuotta sitten julkaistu satunnaistettu tutkimus, jonka mukaan paikallinen uusiminen ja kuolleisuus olivat suurempia segmentektomiassa ja kiilaresektioissa. ACCP:n suosituksessa segmentektomiaa suositetaan edelleen ensisijaisesti vain suuren riskin leikkauspotilaille (heikentynyt keuhkojen toiminta, huono kunto, muut sairaudet) sekä alle 2 cm:n mattalasimuutosten leikkaamiseen.

Käytännössä segmentektomiaa tarjotaan kuitenkin yhä useammin potilaille, joille se soveltuu. Edellytyksenä on alle 2 cm:n syöpä, yli 2 cm:n marginaali ja kasvaimen sijainti. Useissa ei-satunnaistetuissa vertailuissa sekä tuoreessa katsauksessa ennuste on ollut sama riippumatta siitä, onko alle 2 cm:n syöpää hoidettu lohkonpoistolla vai segmentektomialla.

Laajennetut resektiot ja muut erityistapaukset

Leikkaus yhdessä onkologisten hoitojen kanssa on mahdollinen valikoitujen potilaiden paikallisesti levinneissä (T3–4) syövissä, rajoittuneissa välikarsinan etäpesäkkeissä (N2) ja jopa aivoissa tai lisämunuaisessa olevissa yksittäisissä etäpesäkkeissä. Muita erityistapauksia ovat esimerkiksi synkroninen tai metakroninen syöpä, keuhkosyövän ja volyymireduktion yhdistäminen sekä pienisoluisen syövän leikkaushoito. Yksinään nämä erityistapaukset ovat harvinaisia, mutta yhdessä ne muodostavat tärkeän osan keuhkosyövän kirurgisesta hoidosta.

Suurin leikkauksesta mahdollisesti hyötyvä erityisryhmä ovat N2-keuhkosyöpää sairastavat. N2-taudin hoitolinjoista on paljon mielipiteitä. Leikkauksen aikana paljastuneen N2-taudin hoitona on pyrkimys R0-resektioon ja liitännäissolusalpaajahoito. Jos kasvaimen N2-levinneisyys on tiedossa jo ennen leikkausta ja tauti on rajoittunut, hoitovaihtoehtoina ovat ennen leikkausta annettavan kemosädehoidon ja leikkauksen yhdistelmä tai pelkkä kemosädehoito. Yhdistelmähoitoa suositaan, jos R0-keuhkoresektio pystytään tekemään lohkonpoistoleikkauksella. Lohkonpoiston ja siihen yhdistetyn leikkausta edeltävän kemosädehoidon tulokset ovat olleet satunnaistetuissa tutkimuksissa paremmat kuin keuhkonpoiston ja kemosädehoidon.

T3- ja T4-taudeissa keskeistä on potilasvalinta eli huolellinen elimissä olevien etäpesäkkeiden ja N2-etäpesäkkeiden poissulku. Näiden potilaiden hyvä hoitotulos edellyttää, että leikkauksessa voidaan tehdä R0-resektio. Elinkohtaiset tulokset ovat olleet T4-keuhkosyöpien resektioissa 15–50 prosenttia ja keskimäärin 31 prosenttia (taulukko 2). Suurimmassa yksittäisen keskuksen T4-resektioissa (n = 271) viiden vuoden elinaikaennuste oli 38 prosenttia. Tuoreessa Toronton 48 rankaresektion aineistossa viiden vuoden elinaikaennuste oli 61 prosenttia.

Ylälohkopainotteisessa vaikeassa emfyseemassa volyymireduktion ja syöpäkirurgian yhdistelmällä on mahdollista hoitaa varhaisvaiheen syöpä leikkauksella sekä parantaa potilaan keuhkotoimintaa ja elämänlaatua. Jos potilaan kunto ja keuhkofunktiot ovat riittäviä, synkronisen ja metakronisen syövän hoidoksi suositellaan leikkausta, jopa aiemmin tehdyn keuhkonpoiston jälkeen. Myös synkronisen ja yksittäisen, aivoissa tai lisämunuaisessa olevan etäpesäkkeen hoidoksi suositetaan emosyövän leikkausta ja etäpesäkkeen hoitoa (lisämunuaisen leikkaus ja aivoissa olevan etäpesäkkeen leikkaus tai radioablaatio).

Varhaisvaiheen (T1–2N0M0) taudin lisäksi leikkauksella on muitakin käyttöaiheita pienisoluisessa keuhkosyövässä. Sitä voidaan käyttää paikallisen kasvaimen hoitona, jos sytologinen näyte viittaa pienisoluiseen tautiin ja todellinen histologia on jokin muu, kuten karsinoidi. Muita käyttöaiheita ovat kasvaimen kombinoitu histologia, paikallinen kemosädehoidolle resistentti tauti, varhainen paikallinen uusiutuma tai pitkäaikaisselviytyjän metakroninen keuhkokasvain.

Taulukko 3. Keuhkosyövän viiden vuoden elinaikaennuste leikkaushoidon jälkeen levinneisyysasteen mukaan IASLC:n 1990-luvun aineistossa ja Tanskassa vuosina 2003–2013.

Levinneisyys-aste	5-vuotisennuste (%)	
	IASLC (n = 15 952)	Tanska (n = 6 561)
I A	73	66
I B	58	56
II A	46	46
II B	36	40
III A	24	26
III B	9	18
IV	13	12

Leikkauskuolleisuus

Keuhkosyövän leikkauskuolleisuus oli 1990-luvulla Suomessa 5,4 prosenttia. Lohkonpoiston aiheuttama kuolleisuus oli 3,4 prosenttia ja keuhkonpoiston 10,6 prosenttia.

Tanskassa kuolleisuus on vähentynyt 2000-luvulla 3,8 prosentista 1,4 prosenttiin vuonna 2013. Suomen tuloksia ei ole viime vuosilta tiedossa. Vuodesta 2012 lähtien Keski-Suomen keskussairaalassa 30 vuorokauden kuolleisuus on ollut nolla prosenttia. Samaan aikaan myös leikattujen potilaiden pitkäaikaistulokset ovat parantuneet: potilaista 90 prosenttia oli elossa vuoden kuluttua, 79 prosenttia kahden vuoden kuluttua ja 50 prosenttia viiden vuoden kuluttua. Levinneisyysluokittain ennusteessa ei kuitenkaan näytä tapahtuneen suurta muutosta 1990-luvulta 2000-luvulle (taulukko 3).

Kirjallisuutta

Bao F, Ye P, Yang Y ym. Segmentectomy or lobectomy for early stage lung cancer: a meta-analysis. Eur J Cardioth Surg 2014; 46: 1–7.

Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R ym. Executive summary. Diagnosis and management of lung cancer. 3. painos. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143: 7S–37S.

Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC ym. Special treatment issues in non-small cell lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer. 3. painos. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143: 369S–99S.

Landreneau RJ, Normolle DP,Christie NA ym. Recurrence and survival outcomes after anatomic segmentectomy versus lobectomy for clinical stage I non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis. J Clin Oncol 2014; 32: 2449–55.

Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ ym. Treatment of stage III non-small cell lung cancer. Diagnosis and Management of lung cancer. 3. painos. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143: 314S–40S.

Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA ym. Methods for staging non-small cell lung cancer. Diagnosis and Management of lung cancer. 3. painos. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143: 211S–250S.

Sioris T, Sihvo E, Sankila R, Salo J. Effect of surgical volume and hospital type on outcome in non-small cell lung cancer surgery: A Finnish population-based study. Lung Cancer 2008; 59: 119–25.

www.lungecancer.dk

Keskustelu

Jarmo Salo, HYKS: *Suomessa erikoistumisalueena on sydän- ja keuhkokirurgia. Pitäisikö erikoisala jakaa kahtia, kuten monessa Euroopan maassa ja Yhdysvalloissa?*

Monessa yliopistosairaalassa valmistuvalla erikoislääkärillä saattaa olla kokemusta vain viidestä tai kuudesta keuhkosyöpäleikkauksesta.

Eero Sihvo, Keski-Suomen keskussairaala: *Kyse ei ole pelkästään osaamisesta, vaan potilaiden määrästä. Suomessa ei ole kovin montaa keuhkoleikkauksiin erikoistunutta kirurgia, vaan monessa yliopistosairaalassa keuhkokirurgit tekevät puolet ajastaan sydänkirurgiaa. Olen sitä mieltä, että potilaat ansaitsevat täysipainoisen sitoutumisen keuhkoleikkauksiin.*

Associate Professor of Surgery
Matthew J. Schuchert
University of Pittsburgh Medical Center

Radiofrequency ablation for the treatment of lung cancer

Over the last 75 years, there has been significant evolution in surgical thought regarding the management of early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC). By the 1950's, the techniques for anatomic lobectomy were perfected, and complete lobar resection with nodal sampling continues to remain the standard of care to this day. However, with improvements in diagnosis, staging and surgical technology, smaller and earlier stage lesions are being detected that call into question whether lobectomy is necessary in all cases. In patients with severe impairments in cardiopulmonary function, percutaneous (or open) tumor ablation techniques have emerged as a valid alternative to surgical resection in select cases. Several techniques for ablation have been developed, including radiofrequency ablation, microwave ablation, cryoablation and irreversible electroporation.

KEY MESSAGE

- Radiofrequency ablation is a valid alternative to surgery in high-risk patients with significant cardiopulmonary impairment.
- Radiofrequency ablation can be applied to small peripheral lung tumors, recurrent tumors and in the setting of limited pulmonary metastases.
- Also other non-operative ablation techniques have been developed, including microwave ablation, cryoablation and irreversible electroporation.

Radiofrequency ablation

Radiofrequency ablation (RFA) is the modality that has been most thoroughly developed and studied to date. RFA involves the application of a high-frequency electric current that results in the heating and coagulation of the targeted tissue. This is achieved by the introduction of the electrode within the tumor. Tines are then deployed to achieve optimal central deployment and to ensure an adequate margin (Figure 1).

An alternating current is delivered through the electrode that results in ionic agitation that results in heating of the tissue above 60 ^{0}C, leading to protein denaturation and ultimately coagulation necrosis. The procedure can be performed under conscious sedation, though a general anesthetic is preferred. The patient is placed in a supine or lateral position based on tumor location. A prone position is generally never required. The target temperature is set to 90 ^{0}C, and each ablation is performed for 10–15 minutes at the target temperature. Overlapping ablations can be performed as needed based on tumor geometry and adequacy of margins. A treatment margin of 1 cm is advocated. The complete treatment protocol typically takes from 30 to 60 minutes.

Once the ablation is completed, a track ablation is performed to minimize the risk of tumor seeding. CT images are obtained throughout the case to ensure proper probe positioning, to evaluate adequacy of margins and to rule out complications (Figure 2).

Patients are observed typically overnight in the hospital, though some centers have performed this procedure on an outpatient basis. There is minimal to no peri-procedural pain. Pain is most commonly encountered if the burn is peripheral and heat affects the pleura and chest wall and at the chest tube site (when required). The most common complications are pneumothorax (60%) and lung contusion (which is usually limited to the site of probe placement). Hemoptysis can occur in up to 10% of cases, but is generally self-limited. Bronchoscopy is, thus, routinely performed at the completion of the procedure.

Local progression has been documented in 27–42% of cases among the largest reported series, which is worse than that typically seen with sublobar resection or stereotactic radiosurgery. Overall survival at one year ranges from 75–90%. Careful patient selection (tumors < 3 cm, peripheral location, avoidance of larger bronchial and vascular radicals) and close attention to margins will help to reduce the recurrence risk.

Microwave ablation

Microwave ablation has gained significant traction as a percutaneous ablation strategy for NSCLC. Microwave energy achieves thermal ablation by causing water molecules to spin, generating friction and heat. Ablation protocols can be accomplished rapidly in 10 minutes. There is less heat variability within the tumor, which theoretically results in a more consistent thermal distribution. The probes are slightly wider, which may increase the risk of pneumothorax or bleeding.

Other ablative techniques

Irreversible electroporation is another ablative approach gaining increased popularity. This technique delivers a high voltage shock to the target lesion via a bipolar electrode. This creates pores in the cell membrane that results in cell death. The treatment lasts less than a minute, and no heat is generated. Beyond the treatment zone, there is minimal collateral damage to the surrounding lung parenchyma.

Figure 1. Tine deployment.

Cryotherapy involves probe placement under CT guidance, followed by freezing of the tumor site utilizing liquid nitrogen applied via repeated freeze-thaw cycles.

Outcomes data with these emerging ablative strategies are comparatively immature with respect to RFA, but the initial results are promising with locoregional recurrence rates ranging between 20–35%.

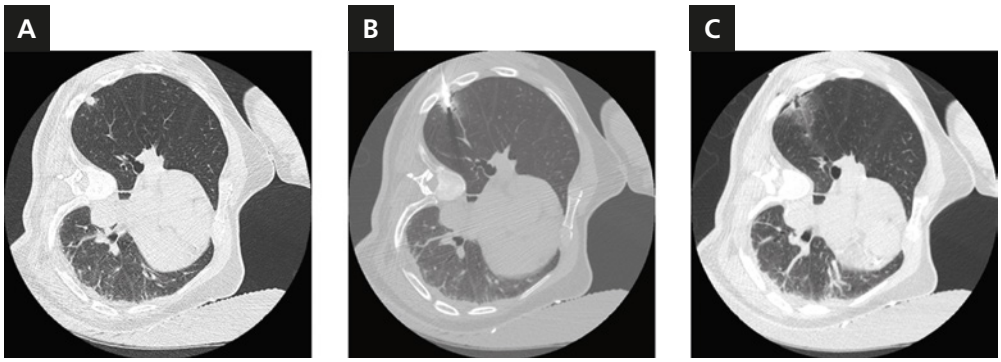


Figure 2. RFA.

Though complete surgical resection with nodal sampling represents the standard of care for the management of early-stage lung cancer, non-operative ablative therapies are here to stay, and represent a valid alternative to surgery in high-risk patients. Image-guided ablative therapies may be associated with increased locoregional recurrence risk when compared to surgery, but can be curative in cases where standard surgical approaches are not an option. These modalities can also be employed in cases of cancer recurrence, and in cases of limited metastases involving the lung. Long-term outcomes, quality of life assessments and prospective comparisons are required.

Discussion

Jari Räsänen, HYKS: *Firstly, is the radiofrequency ablation going to be a dominant trend in the future of ablative techniques or is there going to be a change towards the microwave or some other technique? Secondly, you have a lot of experience from the radiofrequency ablation of these tumors and told us that severe complications are rare. If a severe complication occurs, should a thoracic surgeon be available?*

Matthew Schuchert, University of Pittsburgh Medical Center: *I think the technology is still evolving. In the light of long-term results published, radiofrequency ablation is the best studied and best understood technique. However, I think most companies are proposing microwave ablation as the ideal platform. It is a more controlled, more consistent and a much faster treatment. Some of the newer technologies, such as endoluminal radiofrequency ablation, are going to be carried out on a microwave platform, so I think microwave is probably going to be the future of ablation. The published results so far are not satisfactory but they will get better. I think if we choose our patients better, the regional recurrence risk will go down.*

As to the second question, based on all radiofrequency ablations carried out in our institutions, we feel that immediate access to an operating room should be available. In case of standard radiology, there should be an OR available to receive the patient if any major complications occur. This is challenging, as it is not easy for an OR to remain open and unused, but that is the policy at some of our affiliate hospitals.

Jari Räsänen, HYKS: *When you started your program in Pittsburgh, I suppose it happened together with interventional radiologists and thoracic surgeons. Nowadays surgeons are performing radiofrequency ablations alone. Do you think they should work together with radiologists?*

Matthew Schuchert, University of Pittsburgh Medical Center: *Yes. Our model is very unusual as surgeons are doing this, some of them independently. I think that collaborative approaches are a very good way of introducing this technology and increasing safety.*

Kirsi Volmonen, HYKS: *Do you always use saline infusion?*

Matthew Schuchert, University of Pittsburgh Medical Center: *Yes, we have experience from using saline infusion and I have been very pleased with the results. We used to have some difficulties with dried probes, and we ended up manually injecting saline to improve efficiency. It was very frustrating. With the infusion system it works quite well.*

Kirsi Volmonen, HYKS: *As to the microwave procedure, is there any danger of for example overheating the lung and the development of air embolism?*

Matthew Schuchert, University of Pittsburgh Medical Center: *Air embolism is very rare. I have seen one case of air embolism. Even with very high temperatures (90 or 100 degrees) I would say the risk is very low.*

Heikki Minn, TYKS: *In case of follow-up of a patient after RFA, I was thinking that a PET scan taken too early may produce false positive results. When would be an optimal time for a PET scan?*

Matthew Schuchert , University of Pittsburgh Medical Center: *The first PET scan will usually be taken in 6 months. We often run into the problem and you are absolutely right. I think that we should first take a plain CT and secondly a PET-CT.*

Seija Grénman, TYKS: *To my knowledge a certain group of patients would really benefit from this new technique. What do you think, how many patients in Finland would be suitable for this?*

Matthew Schuchert, University of Pittsburgh Medical Center: *I do not have any specific numbers from our institution. Probably less than 10% of those patients with stage I disease, based on pulmonary function or cardiopulmonary compromise. Of these patients, those with tumors that were central or near major blood vessels or airways or situated too close to the mediastinum might not be suited to radiofrequency ablation. So, probably 5 % or less might be eligible for radiofrequency ablation. The technique also competes with other techniques, such as stereotactic radiosurgery. That's part of that question, as we need to decide who should have stereotactic radiosurgery and who should have radiofrequency ablation. The criteria for both are very similar.*

Jari Räsänen, HYKS: *You mentioned that radiofrequency ablation is not only used for treating primary lung cancer but also for metastatic cancer. This might have an effect on the number of patients.*

Matthew Schuchert, University of Pittsburgh Medical Center: *Yes. I think we will utilize this technology in the treatment of recurrent disease, for example for patients who fail stereotactic radiosurgery. This is a very good salvage option. We are also using the technique more and more in the treatment of metastatic disease. So, there are other applications beyond stage I cancer.*

Professor
Suresh Senan
VU University Medical Center, Amsterdam

Stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer

Stereotactic ablative radiotherapy (SABR or SBRT) is a technique for delivering external beam radiotherapy with a high degree of accuracy, using high doses of irradiation, and delivered in one or few treatment fractions to an extra-cranial target.

Long-term local control rates are generally around 90%, and SABR is now the recommended non-surgical treatment of choice for early-stage NSCLC (non-small cell lung cancer) in guidelines of the ESMO (European Society for Medical Oncology) and the NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Guidelines have been published by a number of scientific bodies in Europe and North America that specify quality assurance and delivery of SABR, which is a technically more complex form of radiotherapy.

KEY MESSAGE

- Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) is the guideline-specified treatment for early-stage non-small cell lung cancer in patients who are unfit for surgery or who refuse to undergo surgery.
- Experience with SABR in potential operable patients is increasing and comparative effectiveness research (CER) in the field of SABR versus surgery has grown rapidly.
- According to some CER studies, surgery and SABR are considered comparable treatment options.

Results of SABR in high-risk populations

Following the introduction of SABR, improved survivals were reported in population studies in the Netherlands and USA. A Dutch study revealed a 9 month improvement in median overall survival for elderly patients (>75 years) who underwent any form of radiotherapy, a finding related to the increased utilization of SABR in medically inoperable patients who would otherwise have been left untreated.

Toxicities associated with SABR are uncommon when peripheral lesions measuring up to 5 cm are treated, with fatigue, rib fractures and radiation pneumonitis (especially in patients with pre-existing pulmonary interstitial fibrosis [PIF]) being the most common reported. Radiological response evaluation after SABR can be a challenge in some cases, and knowledge of high-risk radiological features must be appreciated.

The outcomes of SABR in patients with severe COPD, multiple early-stage primary lung cancers, centrally located lung tumors, and metachronous second primary lung cancers, confirm that high cure rates can be achieved with SABR.

SABR versus conventional radiotherapy in early-stage NSCLC

A prospective trial (SPACE) randomized 102 patients to either SABR in 3 fractions or conventional radiotherapy in 35 fractions of 2 Gy over 7 weeks. Three-year local control rates were similar between the two arms, but the conventional arm was associated with a higher risk of esophagitis and pneumonitis. An Australian trial (CHISEL) of similar design is nearing completion.

Other data on this area comes from the US National Cancer Database, where a registry-based propensity-matched analysis resulted in a cohort of 1502 patients, exactly half of whom received SBRT and the other half received conventional radiotherapy. The 3-year overall survival among the matched NCD cohort was 40% versus

Table 1. CER studies comparing surgery versus SABR in stage I NSCLC. OS = overall survival, SA = sensitivity analyses. (Louie AV ym. 2015.)

Study	Study design	Number of patients	Surgical procedure	Overall survival		Conclusions and comments
				Surgery	SABR	
Crabtree	Propencity-score matching	Unmatched: surgery 458, SABR 151 Matched: 112/group	(Bi)lobectomy 78%, sublobar 19%, pneumonectomy 4%	78% 3 yrs 68% 3 yrs	47% 3 yrs 52% 3 yrs	Although surgical resection seems to result in better OS versus SABR, matching these patients remains challenging
Matsuo	Propensity-score matching	Unmatched: surgery 65, SABR 115 Matched: 53/group	Sublobar resection	56% 5 yrs	40% 5 yrs	SABR is an alternative to sublobar resection in high-risk patients who cannot tolerate lobectomy due to comorbidities
Shirvani	SEER-population, propensity-score matching	Unmatched: surgery 8711, SABR 382 Matched: 251/group	Lobectomy 83%, sublobar 17%	Lobectomy vs. SABR, HR 1.01 (SA 1.16–1.28)		Lobectomy is preferred for older adults fit for surgery. SABR is promising as it offers a lower risk of periprocedural death
Solda	Systematic review	Weighted average average of surgical patients from IASLC database vs. reviewed SABR studies		68% 2 yrs	70% 2 yrs	Results favour direct comparison of surgery and SABR for operable localized NSCLC
Varlotto	Match-pair and propencity scoring	Unmatched: surgery 180, SABR 137 Matched: 89/group	Lobectomy 73%, wedge 27%	69 % 3 yrs, 86% 3 yrs	41% 3 yrs, 42% 3 yrs	On manual matching, wedge and lobectomy had significantly improved OS over SABR, differences disappeared when adjusted for propensity score
Verste-gen	Propencity-score matching	Unmatched: surgery 86, SABR 527 Matched: 64/group	VATS lobectomy	77% 3 yrs	80% 3 yrs	No significant difference in OS supports the need to compare the two treatments in a randomized control trial
Grills	Retrospective	Surgery 69, SABR 55	Wedge resection	87% 30 months	72% 30 months	OS was improved after surgery. SABR patients tended to be older with more comorbidities
Louie	Markov model	Lobectomy and SABR outcomes modeled from various sources		At 5 yrs, surgery 2–3% benefit in OS		Large patient numbers would be required to detect small differences in OS
Shah	Markov model	Lobectomy, wedge resection and SABR outcomes modeled from various sources		Not reported, model validated based on recurrence		SABR is the dominant strategy compared to wedge resection. In patients eligible for lobectomy, surgery is most cost-effective
Zheng	Meta-analysis	Forty SABR studies (n=4850) and 23 surgery studies (n=7071)		About 80% 3 yrs	57% 3 yrs	When adjusted for potential operability in SABR patients, no difference found in OS

48% for conventional radiotherapy and SABR, respectively (p = 0.001), and the hazard ratio for SABR from a univariate Cox regression was 0.82 (95% CI: 0.73–0.92, p = 0.001).

Use of SABR in operable and borderline operable cases

Three phase III RCTs (ROSEL, STAR, RTOG 1021) comparing SABR with either lobectomy or sublobar resection were launched between 2008 and 2011, but all 3 failed to accrue. Nevertheless, the experience with SABR in potential operable patients is increasing, and an absence of randomized data stimulated a growing number of studies on other forms of comparative effectiveness research (CER) to inform clinical practice. CER refers to the generation of evidence that compares the benefits and harms of interventions designed to address the prevention, diagnosis, treatment or follow-up of a clinical condition. Comparative effectiveness research in the field of SABR versus surgery has grown rapidly in recent years, and is summarized in the Table 1.

The published Dutch CER studies in stage I NSCLC support equipoise between surgery and SABR. A study of 126 Dutch thoracic oncologists found that 55% indicated that they consider surgery and SABR to be comparable treatment options, a percentage which ranged from 49.3% of pulmonologists, 17.6% of thoracic surgeons and 83.3% of radiation oncologists. The epidemiology of NSCLC is changing in many developed countries, and the elderly with multiple co-morbidities are the fastest growing group, and the one that is less likely to receive treatment as recommended in guidelines. Consequently, there is a need to empower patients using shared decision-making (SDM), a process in which patients and physicians discuss the current evidence of different treatment options, and mutually arrive at a clinical management plan.

References

Chang JY, Liu YH, Zhu Z ym. Stereotactic ablative radiotherapy: a potentially curable approach to early stage multiple primary lung cancer. Cancer 2013; 119(18): 3402–10.

Griffioen GH, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. A brief report on outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for a second primary lung cancer: evidence in support of routine CT surveillance. J Thorac Oncol 2014; 9(8): 1222–5.

Griffioen GH, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, Slotman BJ, Senan S. Treatment of multiple primary lung cancers using stereotactic radiotherapy, either with or without surgery. Radiother Oncol 2013; 107(3): 403–8.

Haasbeek CJ, Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Slotman B, Senan S. Early-stage lung cancer in elderly patients: a population-based study of changes in treatment patterns and survival in the Netherlands. Ann Oncol 2012; 23(10): 2743–7.

Huang K, Palma DA; on Behalf of the IASLC Advanced Radiation Technology Committee. Follow-Up of Patients after Stereotactic Radiation for Lung Cancer: A Primer for the Nonradiation Oncologist. J Thorac Oncol 2015; 10(3): 412–9.

Koshy M, Malik R, Mahmood U, Husain Z, Sher DJ. Stereotactic body radiotherapy and treatment at a high volume facility is associated with improved survival in patients with inoperable stage I non-small cell lung cancer. Radiother Oncol 2015 Jan 10. pii: S0167-8140(14)00585-4. doi: 10.1016/j.radonc.2014.12.004. [Epub ahead of print]

Koshy M, Malik R, Weichselbaum RR, Sher DJ. Increasing radiation therapy dose is associated with improved survival in patients undergoing stereotactic body radiation therapy for stage i non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015; 91(2): 344–50.

Lagerwaard FJ, Aaronson NK, Gundy CM, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Patient-reported quality of life after stereotactic ablative radiotherapy for early-stage lung cancer. J Thorac Oncol 2012; 7(7): 1148–54.

Lagerwaard FJ, Verstegen NE, Haasbeek CJ ym. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy in patients with potentially operable stage I non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 83(1): 348–53.

Louie AV, Palma DA, Dahele M, Rodrigues GB, Senan S. Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: Controversies, insights, and changing horizons. Radiother Oncol 2015; 114(2):138–47.

Louie AV, Senan S, Patel P ym. When is a biopsy-proven diagnosis necessary before stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer?: A decision analysis. Chest 2014; 146(4): 1021–8.

Mokhles S, Verstegen N, Maat AP ym. Comparison of clinical outcome of stage I non-small cell lung cancer treated surgically or with stereotactic radiotherapy: Results from propensity score analysis. Lung Cancer 2015. [Epub ahead of print]

NCCN.org version 3.2014

Palma DA, Senan S. Early-stage non-small cell lung cancer in elderly patients: should stereotactic radiation therapy be the standard of care? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 84(5): 1058–9.

Palma DA, Senan S. Improving outcomes for high-risk patients with early-stage non-small-cell lung cancer: insights from population-based data and the role of stereotactic ablative radiotherapy. Clin Lung Cancer 2013; 14(1): 1–5.

Senthi S, Dahele M, Slotman BJ, Senan S. Investigating strategies to reduce toxicity in stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumors. Acta Oncol 2014; 53(3): 330–5.

Senthi S, Senan S. Surgery for early-stage lung cancer: post-operative 30-day versus 90-day mortality and patient-centred care. Eur J Cancer 2014; 50(3): 675–7.

Senthi S. Use of stereotactic body radiation therapy with salvage surgery to improve outcomes for early stage non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2014; 148(4): 1760.

van den Berg LL, Klinkenberg TJ, Groen HJ, Widder J. Patterns of recurrence and survival after surgery or stereotactic radiotherapy for early stage NSCLC. J Thorac Oncol 2015. [Epub ahead of print]

Vansteenkiste J, De Ruysscher D, Eberhardt WE ym. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 6): 89–98.

Verstegen NE, Lagerwaard FJ, Senan S. Developments in early-stage NSCLC: advances in radiotherapy. Ann Oncol 2012; 23 (Suppl 10): 46–51.

Sessio IV Yhdistelmähoidot

Puheenjohtajana
professori Sirpa Leppä

Keuhkosyövän kemosädehoito 52

Erikoislääkäri Leila Vaalavirta, HYKS

Keuhkosyövän liitännäislääkehoito 56

Erikoislääkäri Jarkko Ahvonen, TAYS

Erikoislääkäri
Leila Vaalavirta
HYKS

Keuhkosyövän kemosädehoito

Sädehoitoa ja sen aikana annettua kahta sisplatiinipohjaista yhdistelmähoitoa pidetään nykyisin leikkaukseen soveltumattoman ei-pienisoluisen levinneisyysasteen III keuhkosyövän ja rajoittuneen pienisoluisen keuhkosyövän vakiohoitona. Satunnaistettujen tutkimusten perusteella tiedetään, että samanaikainen hoito on tehokkaampaa kuin jaksottainen hoito.

Pienisoluisen ja ei-pienisoluisen keuhkosyövän kemosädehoitoon suositellaan sisplatiniinipohjaista kahden solunsalpaajan yhdistelmää. Pienisoluisessa keuhkosyövässä suositellaan nimenomaan sisplatiinin ja etoposidin yhdistelmää.

YDINASIAT

- Kemosädehoito on osoittautunut satunnaistetuissa tutkimuksissa ei-pienisoluisen levinneisyysasteen III keuhkosyövän ja rajoittuneen pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa tehokkaammaksi kuin jaksottainen hoito.
- Sädehoitoa ja sen aikana annettua kahta sisplatiinipohjaista yhdistelmähoitoa pidetään nykyisin näiden potilaiden vakiohoitona.
- Kemosädehoito aiheuttaa enemmän haittoja ja muun muassa vakava-asteisia esofagiitteja, neutropeniaa ja anemiaa kuin pelkkä sädehoito.

Ei-pienisoluisen keuhkosyövän kemosädehoito

Paikallisesti edennyttä levinneisyysasteen III ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavat ovat olleet perinteisesti hoidon valinnan suhteen yksi haasteellisimmista potilasryhmistä. Oikein valittu ja annettu hoito voi olla osalle potilaista parantava. Useampi kuin joka kolmas paikallisesti edenneenä diagnosoitu ei-pienisoluinen keuhkosyöpä ei kuitenkaan sovellu leikattavaksi.

Paikallisesti levinnyt ei-pienisoluinen keuhkosyöpä on hyvin heterogeeninen sairaus, joten se voidaan hoitaa monilla eri tavoilla. Hoidon valintaan vaikuttavat tautimassan määrä, potilaan muut perussairaudet, hoitavien lääkäreiden osaaminen ja hoitavan yksikön resurssit.

Viime vuosikymmenten ajan kemoterapian ja sädehoidon yhdistäminen on ollut tärkeää näiden potilaiden hoidon ja hoitotulosten paranemisessa. 1980-luvulla potilaita hoidettiin pelkällä sädehoidolla, ja silloin keskimääräinen elossaoloaika oli diagnoosista laskettuna noin 10 kuukautta. 1990-luvulla sisplatiinipohjaisen hoidon liittäminen jaksottaisesti sädehoitoon paransi hoitotuloksia ja pidensi keskimääräistä elossaoloaikaa noin 14 kuukauteen. Sisplatiinipohjaisen solunsalpaajahoidon ja sädehoidon samanaikainen yhdistäminen paransi hoitotuloksia edelleen merkittävästi. Näillä hoidoilla keskimääräinen elossaoloaika on noin 18 kuukautta.

Prospektiiviset satunnaistetut tutkimukset ja meta-analyysit ovat vakiinnuttaneet samanaikaisen solunsalpaaja- ja sädehoidon eli kemosädehoidon standardihoidoksi leikkaukseen soveltumattomassa, paikallisesti edenneessä levinneisyysasteen III A ja B ei-pienisoluisessa keuhko-

syövässä. Lukuisat vaiheen III tutkimukset ovat osoittaneet, että samanaikainen kemosädehoito on tehokkaampi kuin jaksottain annettu hoito.

Vastikään päivitetyssä Cochranen meta-analyysissa oli mukana viisi kliinistä tutkimusta, joissa oli yhteensä 937 potilasta. Meta-analyysin mukaan kemosädehoidon saaneiden eloonjäämisosuus (HR 0,74; 95 %:n luottamusväli 0,62–0,89) oli merkittävästi parempi sekä kahden vuoden (HR 0,87; 95 %:n luottamusväli 0,78–0,97) kuluttua että kokonaisuudessaan. Absoluuttinen eloonjäämisetu kemosädehoidetuilla oli kahden vuoden kuluttua kymmenen prosenttia, kun sitä verrattiin jaksottaista hoitoa saaneisiin.

Toisessa meta-analyysissa (NSCLC Collaborative Group) oli mukana kuusi kliinistä tutkimusta ja 1 205 potilasta, jotka oli satunnaistettu saamaan samanaikaista tai jaksottaista kemosädehoitoa. Tämä meta-analyysi osoitti samanlaisen edun samanaikaista hoitoa saaneiden kokonaiseloonjäämisessä (HR 0,84; 95 %:n luottamusväli 0,74–0,95; p = 0,004). Samanaikaisen kemosädehoidon saaneilta todettiin myös vähemmän taudin paikallisia etenemisiä (HR 0,77; 95 %:n luottamusväli 0,86–1,25; p = 0,69).

Paikalliskontrollin paranemisesta huolimatta etäpesäkkeisen taudin ilmaantumisluvut säilyivät samanlaisina (35–40 prosenttia) riippumatta siitä, olivatko potilaat saaneet samanaikaista vai jaksottaista kemosädehoitoa. Valitettavasti vaiheen III tutkimukset, jotka arvioivat induktio- tai konsolidaatiokemoterapiaa, eivät osoittaneet näiden hoitotulosten parantumista.

Myös uudempia solunsalpaajia, kuten vinorelbiinia, paklitakselia, doketakselia ja gemsitabiinia, on tutkittu samanaikaisesti sädehoidon kanssa käytettyinä. Näiden solunsalpaajien samanaikainen käyttö sädehoidon kanssa edellyttää kuitenkin käytetyn lääkeannoksen pienentämistä, mikä saattaa heikentää lääkkeen tehoa.

Pemetreksedin tuomaa lisätehoa tutkittiin PROCLAIM-nimisessä vaiheen III tutkimuksessa, jossa verrattiin sisplatiinin ja etoposidin yhdistelmähoitoa sisplatiinin ja pemetreksedin yhdistelmään. Tutkimus kuitenkin keskeytettiin ennenaikaisesti, koska sisplatiinin ja pemetreksedin yhdistelmällä ei saatu toivottua lisätehoa.

Kolmen menetelmän hoitoa eli kemosädehoidon antamista ennen leikkausta on myös tutkittu vaiheen II ja III tutkimuksissa. Useat vaiheen II tutkimukset ovat viitanneet eloonjäämisetuun, jos leikkaus liitetään induktiokemoterapiaan tai kemosädehoitoon. RTOG0229- ja RTOG0839- tutkimuksissa osoitettiin, että leikkauskuolleisuus on hyvin pieni myös suuriannoksisen sädehoidon jälkeen, jos leikkauksen tekijä on kokenut. N2-imusolmukkeiden histologisesti täydellinen vaste korreloi leikkauspotilaiden suotuisampaan ennusteeseen, vaikkakin näyttö vaiheen III tutkimuksista puuttuu.

Pancoastin kasvaimissa (T3N0M0 ja joissakin tapauksissa T4N0M0) suositellaan ennen leikkausta annettavaa kemosädehoitoa ja ennen leikkausta tehtävää invasiivista välikarsinan levinneisyystutkimusta. Tämä suositus perustuu julkaistuihin hoitosarjoihin, sillä Pancoastin kasvaimet ovat harvinaisia eikä satunnaistettuja tutkimuksia ole käytettävissä. Pancoastin kasvainten kemosädehoidon jälkeiset leikkaukset tulisikin keskittää keskuksiin, joissa on riittävästi kokemusta.

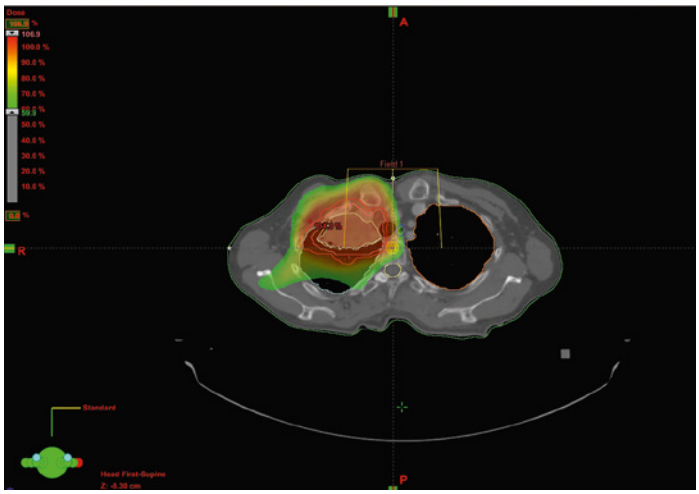
Pienisoluisen keuhkosyövän kemosädehoito

Etoposidi- ja sisplatiiniyhdistelmähoitoa samanaikaisen sädehoidon kanssa on tutkittu potilailla, joilla oli rajoittunut pienisoluinen keuhkosyöpä. Näiden potilaiden kahden vuoden suhteellinen elossaololuku oli 40–50 prosenttia ja viiden vuoden 15–25 prosenttia. Definitiivinen kemosädehoito onkin rajoittuneen pienisoluisen keuhkosyövän ensisijainen hoito.

Samanaikaisesti ensimmäisen kemoterapiajakson kanssa aloitettava sädehoito on tutkimusten perusteella aiheellinen hyväkuntoisille, hoitoon motivoituneille potilaille. Kaikille muille potilaille tulisi harkita kemosädehoitoa vasta toisen solunsalpaajajakson jälkeen tai vaihtoehtoisesti jaksottaista hoitoa, jos potilaan kunto on heikompi.

Keuhkosyövän kemosädehoidon toteutus

Kemosädehoidossa sädehoidon annostavoite on 60–66 graytä. Yleensä käytetään 2 grayn kerta-annoksia kuuden viikon ajan. Pienisoluisessa keuhkosyövässä on osoitet-



Kuva 1. Sädehoidon annossuunnitelman tietokonetomografialeikekuva, kun suunnitellaan keuhkosyövän kemosädehoitoa.

tu, että nopeutettu hyperfraktioitu sädehoito on kaksi kertaa päivässä toteutettuna 1,5 grayn kerta-annoksilla tehokkaampi kuin kerran päivässä annettuna. Tällöin kokonaisannos on 45 graytä viiden viikon aikana.

Sädehoidon suunnittelua varten suositellaan tehtäväksi korkealaatuinen TT-kuvaus mieluiten varjoainetehosteisesti ja hengitystahdistettu TT-kuvaus (4D-TT, kuva 1). 4D-TT auttaa määrittelemään hoitokohteen liikkumista sekä lisäämään ja määrittämään riittävät marginaalit sädehoidon kohdealueeseen hoidon suunnitteluvaiheessa.

Sädehoito kohdistetaan TT- ja FDG-PET-kuvauksissa todettuun keuhkokasvaimeen ja patologisiin imusolmukkeisiin. Suunnittelussa huomioidaan myös syövän mahdollinen mikroskooppinen leviämisalue sekä kohdealueen liikkeeseen ja asetteluun liittyvät epätarkkuudet.

Sädehoidon hyvästä suunnittelusta huolimatta kemosädehoito aiheuttaa enemmän haittoja ja muun muassa vakava-asteisia esofagiitteja, neutropeniaa ja anemiaa kuin pelkkä sädehoito.

Kirjallisuutta

Albain KS, Swann RS, Rusch VW ym. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. Lancet 2009; 374(9687): 379–86.

Amini A, Byers LA, Welsh JW, Komaki RU. Progress in the management of limited-stage small cell lung cancer. Cancer 2014; 120(6): 790–8.

Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E ym. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010; 28(13): 2181–90.

Dillman RO, Scagren SL, Propert KJ ym. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in Stage III non-small-cell lung cancer. New Engl J Med 1990; 323: 940–5.

Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C ym. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non–small-cell lung cancer: The Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. J Clin Oncol 2008; 26(35): 5755–60.

O'Rourke N, Roqué I Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2010; 6.

Pijls-Johannesma M, De Ruysscher DK , Lambin P ym. Early versus late chest radiotherapy in patients with limited-stage small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005; 1.

Wauters W, Vanteenkiste J. Unresectable stage III non-small cell lung cancer: is Tecemotide a new START for our patients? J Thorac Dis 2014; 6(6): 574–7.

Keskustelu

Petri Bono, HYKS: *Miten voisimme parantaa hoitotuloksia? Nykyisillä hoidoilla ei varmaan saada enää paljoa muutosta. Samaan aikaan me tiedämme, että levinneisyysasteen IV taudissa BD-1- ja BD-L1-vasta-aineiden estäjillä saadaan yhtä paljon vasteita kuin EGFR-reseptorin estäjillä niille, joilla on EGFR-mutaatio.*

Onko sitä tutkittu, miten ne toimivat kemosädehoidon kanssa? Entä sitä, jos BD-estäjiä käytetään yhdessä?

Leila Vaalavirta, HYKS: *Ainakaan mitään vaiheen II tutkimuksia ei vielä ollut. Varmaan pian on tulossa.*

Antti Jekunen, Vaasan keskussairaala: *Nykyisin saamamme hoitovaikutus on additiivinen eli vaikutus syntyy, kun mukana on hyvin iso solunsalpaajaosa. Me tarvitsisimme sen sijaan synergistä vaikutusta, jolloin solunsalpaajan annosta voitaisiin pienentää selvästi.*

Meidän pitäisi löytää sellainen biologinen lääke, joka toimisi platinan kanssa ja jonka voisi yhdistää sädehoitoon.

Eero Sihvo, Keski-Suomen keskussairaala: *Hoitosuosituksen mukaan PET-TT-tutkimusta pitäisi käyttää myös silloin, kun tavoitteena on parantava hoito. Sitä ei kuitenkaan ole käytetty missään tutkimuksissa, kun on verrattu neoadjuvanttihoidon ja leikkauksen sekä kemosädehoidon tuloksia.*

Onko niissä tutkimuksissa käytetty PET-TT-tutkimukseen perustuvaa valikointia, joissa verrataan eri kemosädehoitoja?

Leila Vaalavirta, HYKS: *Valitettavasti tutkimuksissa ei ole käytetty PET-TT-tutkimuksia. Myös me käytämme PET-TT-tutkimusta kliinisessä työssä, koska se on halpa verrattuna esimerkiksi leikkaushoitoon.*

Sirpa Leppä, HYKS: *Kuinka aktiivisia keuhkosyövät ylipäätään ovat FDG-PET-kuvauksissa?*

Anneli Piilonen, HYKS: *Meillä on jonkin verran PET-negatiivisia syöpiä. PET ei ole keuhkosyövässä läheskään täydellinen menetelmä, eivätkä kaikki pahanlaatuiset solut näy PETissä.*

Aija Knuuttila, HYKS: *Pienisoluinen rajoittunut keuhkosyöpä poikkeaa biologisesti muista keuhkosyövistä, ja sitä pidetään enemmänkin systeemitautina. ASCOssa esitettiin muutama vuosi sitten, että ensimmäinen solunsalpaajajakso pitää antaa kiireellisesti, koska muutamankin viikon viive voi olla potilaan kannalta merkittävä. Kemosädehoidon alkua ei saa jäädä odottamaan.*

Millainen näkemys sinulla on? Annatko heti ensimmäisen solunsalpaajajakson ja sen jälkeen ryhdyt vasta järjestämään kemosädehoitoa?

Leila Vaalavirta, HYKS: *Näin se käytännössä menee. Julkisella puolella me emme saa sädehoitoa alkamaan parissa päivässä.*

Sirpa Leppä, HYKS: *Kuinka hyvin se toteutuu, että potilaiden ei tarvitse olla sairaalassa? Onnistuuko hoito yleensä polikliinisesti?*

Leila Vaalavirta, HYKS: *Minulla on tällä hetkellä kuusi kemosädehoitoa saavaa potilasta, eikä heistä kukaan ole joutunut sairaalaan. Potilaat on tärkeä valita niin, että he lähtökohtaisesti kestävät hoidon. Joskus toki voi käydä niin, että potilas joutuu hoitojakson jälkeen sairaalaan.*

Erikoislääkäri
Jarkko Ahvonen
TAYS

Keuhkosyövän liitännäislääkehoito

Levinneisyysasteen mukaan 30–70 prosenttia keuhkosyövistä uusii radikaalitavoitteisen leikkauksen jälkeen, ja uusiutunut keuhkosyöpä on harvoin enää parannettavissa. Tarve sairauden uusimisen riskiä pienentäville liitännäishoidoille on siis ilmeinen.

Vuonna 1995 julkaistun meta-analyysin mukaan sisplatiinipohjainen liitännäissolunsalpaajahoito lisää elossaolevien potilaiden määrää viidellä prosentilla viiden seurantavuoden aikana. Löydös ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä, joten aikaisemmin liitännäissolunsalpaajahoitoa ei pidetty leikattujen ei-pienisoluisten keuhkosyöpien standardihoitona.

Meta-analyysin tulos kuitenkin käynnisti useita satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia, joiden tarkoituksena oli selvittää platinapohjaisen liitännäissolunsalpaajahoidon tehoa prospektiivisesti. Näiden tutkimusten päälöydökset on koottu taulukkoon 1. Kaikissa tutkimuksissa radikaalisti leikatut potilaat satunnaistettiin joko seuranta- tai solunsalpaajahoitoryhmään.

YDINASIAT

- Ei-pienisoluisen keuhkosyövän uusiutumisen riski on suuri, vaikka se olisi leikattu radikaalitavoitteisesti.
- Sisplatiinipohjainen liitännäissolunsalpaajahoito vähentää keuhkosyövän aiheuttamaa kuolleisuutta erityisesti, jos syöpä on edennyt paikallisesti.
- Sisplatiinihoito aiheuttaa kuitenkin lisääntynyttä kuolleisuutta sydän- ja verisuonitauteihin, joten oikea potilasvalinta ja ohjaus tupakoimattomuuteen ja terveellisiin elintapoihin on ensiarvoisen tärkeää.

Sisplatiinipohjaiset liitännäislääkehoitotutkimukset

Italialaisessa ALPI-tutkimuksessa oli 1 209 levinneisyysasteen I–III A potilasta. Hoitoryhmään satunnaistetut potilaat saivat kolme jaksoa mitomysiinin, vindesiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa, joka oli tutkimuksen aloitusajankohtana levinneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän standardihoito Italiassa. Sisplatiinin kokonaisannos oli tässä tutkimuksessa 300 mg/m^2. Seuranta-ajan mediaani oli 5,4 vuotta. Tutkimus ei osoittanut liitännäislääkehoidon paremmuutta pelkkään seurantaan verrattuna, sillä kokonaiselossaoloajan hasardisuhde (HR) oli 0,96 (95 %:n luottamusväli 0,81–1,33; p = 0,589). Alaryhmäanalyysin mukaan minkään levinneisyysasteen syövät eivät hyötyneet solunsalpaajahoidosta.

Brittiläisessä Big Lung Trial -tutkimuksessa (BLT) oli 381 levinneisyysasteen I–III A potilasta. Solunsalpaajahoitoryhmään satunnaistetut potilaat saivat tutkijalääkärin valinnan mukaan yhtä neljästä eri yhdistelmähoidosta, joissa sisplatiiniin oli yhdistetty joko mitomysiini-vinblastiini (42 prosentilla potilaista), mitomysiini-ifosfamidi (33 prosentilla), vinorelbiini (22 prosentilla) tai vindesiini (3 prosentilla). Sisplatiinin kokonaisannos oli hoitoryhmästä riippuen 150–240 mg/m^2. Seuranta-aika oli verrattain lyhyt, keskimäärin 2,9 vuotta. Tämäkään tutkimus ei

Taulukko 1. Tehdyt satunnaistetut tutkimukset, joissa on selvitetty platinapohjaisen liitännäissolunsalpaajahoidon tehoa. Kaikissa tutkimuksissa on satunnaistettu radikaalisti leikatut potilaat joko seuranta- tai solunsalpaajahoitoryhmään.

Tutkimus	N	Levinneisyys-aste	Haarat	Seuranta, vuosia	Uusiutumis- tai etenemisvapaa elinaika, HR	Eloonjäämisosuus, HR
ALPI	1 209	I–III A	Mitomysiini, vindesiini, sisplatiini	5,4	0,89 [0,76–1,03] p = 0,128	0,96 [0,81–1,13] p = 0,589
			Seuranta			
IALT	1 867	I–III	Solunsalpaajahoito • Etoposidi, sisplatiini • Vinblastiini, sisplatiini • Vinorelbiini, sisplatiini • Vindesiini, sisplatiini	4,7	0,83 [0,74–0,94] p < 0,003	0,86 [0,76–0,98] p < 0,03
			Seuranta			
BLT	381	I–IIIA	Solunsalpaajahoito • Mitomysiini, ifosfamidi, sisplatiini • Mitomysiini, vinblastiini, sisplatiini • Vindesiini, sisplatiini • Vinorelbiini, sisplatiini	2,9	0,97 [0,74–1,26] p = 0,81	1,02 [0,77–1,35] p = 0,90
			Seuranta			
JBR.10	482	I B–II	Vinorelbiini, sisplatiini	5,2	0,60 [0,45–0,79] p < 0,001	0,69 [0,52–0,91] p = 0,04
			Seuranta			
ANITA	840	I B–III A	Vinorelbiini, sisplatiini	6,3	0,76 [0,64–0,91] p = 0,002	0,80 [0,66–0,96] p = 0,017
			Seuranta			

onnistunut osoittamaan liitännäishoidon tehoa. Kokonaiselossaoloajan HR oli 1,02 (95 %:n luottamusväli 0,77–1,35, p = 0,90). Minkään levinneisyysasteen syövät eivät hyötyneet solunsalpaajahoidosta.

Suuressa kansainvälisessä International Adjuvant Lung Cancer Trial -tutkimuksessa (IALT) oli 1 867 levinneisyysasteen I–III potilasta. Tutkijalääkäri sai valita neljästä solunsalpaajayhdistelmästä, joissa sisplatiiniin oli yhdistetty joko etoposidi (56 prosentilla), vinorelbiini (27 prosentilla), vinblastiini (11 prosentilla) tai vindesiini (6 prosentilla). Sisplatiinin kokonaisannos oli hoitoryhmästä riippuen 300–400 mg/m^2. Seuranta-ajan mediaani oli alkuperäisessä julkaisussa 4,7 vuotta.

IALT-tutkimus oli positiivinen, ja sen mukaan liitännäissolunsalpaajahoito pienensi potilaiden kuolemanriskiä 14 prosenttia pelkkään seurantaan verrattuna (HR 0,86; 95 %:n luottamusväli 0,76–0,98; p < 0,03). Alaryhmäanalyysin perusteella solunsalpaajanhoidosta hyötyivät eniten ne potilaat, jotka olivat hyväkuntoisia (WHO-luokka 0–1) ja joiden syövän levinneisyysaste oli III.

Vuonna 2010 julkaistiin IALT-tutkimukseen päivitys, jossa keskimääräinen seuranta-aika oli kolme vuotta pidempi. Solunsalpaajahoitoa saaneiden kokonaiselossaoloajan mediaani oli edelleen suurempi kuin seurantaryhmässä (54 vs. 45 kuukautta), mutta ero ei ollut enää tilastollisesti merkitsevä (p = 0,10). Ilmiö näytti johtuvan erityisesti siitä, että keuhkosyöpään liittymättömät kuolinsyyt korostuivat erityisesti solunsalpaajahoitoa saaneilla, kun seuranta-aika piteni.

Pohjoisamerikkalaisessa JBR.10-tutkimuksessa oli 482 varhaisemman vaiheen eli levinneisyysasteen I B ja II potilasta. Solunsalpaajahoitoon satunnaistetut potilaat saivat sisplatiinin ja vinorelbiinin yhdistelmähoitoa. Sisplatiinin kokonaisannos oli 400 mg/m^2. Tässä tutkimuksessa vinorelbiini annosteltiin kerran viikossa ilman taukoviikkoja. Tällä annostelutavalla kuitenkin vain 52 prosenttia potilaista sai hoidon suunnitellusti. Myös tämä tutkimus oli positiivinen.

Intention-to-treat (ITT) -ryhmässä kokonaiselossaoloajan HR oli 0,69 (95 %:n luottamusväli 0,52–0,91; p = 0,04). Alaryhmäanalyysin perusteella solunsalpaajahoito näytti hyödyttävän vain levinneisyysasteen II potilaita.

Myös JBR.10-tutkimuksesta julkaistiin vuonna 2010 päivitys, jossa potilaita oli seurattu keskimäärin neljä vuotta pidempään. Tämä tutkimus säilyi positiivisena myös lisäseurannan jälkeen. Koko potilasryhmässä kokonaiselossaoloajan HR oli 0,78 (p = 0,04), mikä tarkoitti 11 prosentin absoluuttista hyötyä viiden vuoden kohdalla. Tämä hyöty rajoittui edelleen vain levinneisyysasteen II

potilaisiin. Etukäteen suunnittelemattoman alaryhmäanalyysin mukaan liitännäissolunsalpaajahoidosta hyötyivät erityisesti ne potilaat, joiden syövän levinneisyysaste oli I B ja kasvaimen läpimitta oli vähintään 4 cm. Solunsalpaajahoito näytti puolestaan olevan haitallista, jos kasvaimen koko oli alle 4 cm. Otoskoon pienuuden vuoksi nämä löydökset eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkitseviä.

Tuorein liitännäishoitotutkimus on vuonna 2006 julkaistu kansainvälinen Adjuvant Navelbine International Trialists Association (ANITA). Siinä oli 840 levinneisyysasteen I B–III A potilasta. Solunsalpaajahoitoon satunnaistetut potilaat saivat sisplatiinin ja vinorelbiinin yhdistelmähoitoa. Sisplatiinin kokonaisannos oli 400 mg/m^2 ja vinorelbiini annosteltiin kerran viikossa ilman taukoviikkoja.

ANITA oli siis hyvin samankaltainen tutkimus kuin JBR.10, mutta siinä oli mukana myös levinneisyysasteen III A potilaita. Myös tulokset olivat samanlaisia. ITT-ryhmässä liitännäissolunsalpaajahoitoa saaneiden kuolemanriski pieneni 20 prosenttia, kun sitä verrattiin seurantaryhmään (HR 0,80; 95 %:n luottamusväli 0,66–0,96; p = 0,017). Tässäkin tutkimuksessa solunsalpaajahoidon hyöty rajoittui levinneisyysasteen II ja III A potilaisiin.

LACE-meta-analyysi

Vuonna 2008 julkaistiin Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation -meta-analyysi (LACE), joka sisälsi kaikkien edellä mainittujen tutkimusten potilaat eli yhteensä 4 584 potilasta. Seuranta-ajan mediaani oli 5,2 vuotta. Meta-analyysin mukaan sisplatiinipohjainen liitännäissolunsalpaajahoito pienensi kokonaiskuoleman riskiä 11 prosenttia pelkkään seurantaan verrattuna (HR 0,89; 95 %:n luottamusväli 0,82–0,96; p = 0,005). Tämä tarkoitti 5,4 prosentin absoluuttista hyötyä viiden vuoden kohdalla.

Meta-analyysin mukaan sisplatiinia saaneet potilaat kuolivat useammin syöpään liittymättömiin syihin kuin seurantaryhmään kuuluneet. Kivessyöpätutkimuksista tiedetään, että sisplatiini lisää kuolleisuutta sydän- ja verisuonisairauksiin.

Potilaiden valinta

Näyttö liitännäissolunsalpaajahoidon hyödystä levinneisyysasteen II ja III A potilaille on vahva. LACE-meta-analyysin, ANITAn ja JBR.10-tutkimuksen mukaan levinneisyysasteen II potilaat saavat tilastollisesti merkitsevän hyödyn solunsalpaajahoidosta. LACE, ANITA ja IATL ovat osoittaneet, että hyöty on vastaava myös levinneisyysasteen III A potilaille.

LACE-meta-analyysin mukaan liitännäissolunsalpaajahoito vaikutti jopa heikentävän levinneisyysasteen I A syöpää sairastavien potilaiden ennustetta. Löydös ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä (HR 1,41; 95 %:n luottamusväli 0,95–2,06).

Myöskään levinneisyysasteen I B potilaat eivät hyötyneet liitännäissolunsalpaajahoidosta JBR.10- ja ANITA-tutkimuksissa. LACE-meta-analyysin mukaan nämä potilaat saivat solunsalpaajahoidosta pienen hyödyn, joka ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä (HR 0,93; 95 %:n luottamusväli 0,78–1,10).

Levinneisyysasteen I B potilaat olivat erityisen mielenkiinnon kohteena CALGB 9633 -tutkimuksessa, jossa 344 potilasta satunnaistettiin seurantaan tai saamaan neljä jaksoa karboplatiinin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa. Keskimääräinen seuranta-aika oli 6,2 vuotta. ITT-ryhmässä vertailuryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa, vaikka numeerisesti solunsalpaajahoitoa saaneet elivät keskimäärin 17 kuukautta pidempään (95 vs. 78 kuukautta; HR 0,83; p = 0,125). Kokeellisen alaryhmäanalyysin mukaan kuitenkin ne potilaat, joiden kasvaimen koko oli vähintään 4 cm, saivat merkitsevän hyödyn liitännäissolunsalpaajahoidosta. Sen sijaan tätä pienempien kasvainten kohdalla tätä hyötyä ei todettu. Löydös oli samanlainen myös JBR.10-tutkimuksen alaryhmäanalyysissa.

Tällä perusteella liitännäissolunsalpaajahoitoa voidaan harkita potilaille, joilta on leikattu vähintään 4 cm:n kokoinen levinneisyysasteen I B ei-pienisoluinen keuhkosyöpä.

Liitännäissolunsalpaajahoidon valinta

Tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevä hyöty liitännäissolunsalpaajahoidosta osoitettiin tutkimuksissa, joissa käytettiin sisplatiinin ja vinorelbiinin yhdistelmää (IATL, JBR.10 ja ANITA). Myös LACE-meta-analyysin mukaan suurin hyöty saavutetaan sisplatiinin ja vinorelbiinin yhdistelmähoidolla, kun sitä verrattiin muihin yhdistelmähoitoihin (HR 0,80; p = 0,04). JBR.10- ja ANITA-tutkimuksissa vinorelbiiniä annosteltiin viikoittain ilman taukoviikkoja. Nykyisin suositaan kolmen viikon jaksoja, joissa vinorelbiiniä annetaan päivinä 1 ja 8. Etäpesäkkeisen keuhkosyövän hoitotutkimuksessa näitä kahta annostelumuotoa verrattiin keskenään. Viimeksi mainittu annostelumuoto oli paremmin siedetty ja yhtä tehokas kuin jatkuva annostelu. Nämä löydökset voinee yleistää myös liitännäishoitoon.

Liitännäissolunsalpaajahoidon hyöty osoitettiin tutkimuksissa, joissa sisplatiinin kokonaisannos oli yli 300 mg/m^2. Hyötyä ei nähty, jos annos oli tätä pienempi. Haluttu kokonaisannos saavutetaan, kun sisplatiinia annetaan 80 mg/m^2 neljä jaksoa.

Sisplatiinin korvaamista karboplatiinilla ei voida rutiininomaisesti suositella, koska siitä ei ole näyttöä.

Iän vaikutus liitännäissolunsalpaajahoitoon

LACE-meta-analyysin mukaan yli 70-vuotiaat potilaat saivat liitännäissolunsalpaajahoidosta samankaltaisen hyödyn kuin nuoremmat potilaat. Korkea ikä ei siis sinänsä ole syy luopua solunsalpaajahoidosta, mikäli potilaan yleiskunto ja liitännäissairaudet sallivat hoidon toteuttamisen.

Biomarkkerit

Excision repair cross-complemention group 1 (ERCC1) on avainentsyymi platinayhdisteiden aiheuttamien DNA-vaurioiden korjaamisessa. IALT-tutkimuksessa todettiin, että solunsalpaajahoidon teho rajoittui ERCC1-negatiivisiin kasvaimiin. Löydöstä ei kuitenkaan ole pystytty todentamaan muissa tutkimuksissa. Lisäksi ERCC1-vasta-aineen luotettavuutta on pidetty kyseenalaisena, eikä sitä sen vuoksi suositella rutiinikäyttöön liitännäissolunsalpaajahoitoa suunniteltaessa. Muut bioilmaisimet (mm. p53, KRAS-mutaatio) eivät ole liitännäishoidossa prediktiivisiä tekijöitä.

Epiteliaalisen kasvutekijäreseptorin (EGFR) estäjät

BR.19-tutkimuksessa oli 503 levinneisyysasteen I B–III A potilasta. Heistä 4 prosentilla oli EGFR-mutaatio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko EGFR-estäjä gefitinibiä tai lumelääkettä kahden vuoden ajan. Hoitoryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. EGFR-mutatoituneiden määrä oli tutkimuksessa kuitenkin niin pieni, ettei gefitinibin hyödystä voitu tehdä johtopäätelmiä.

RADIANT-tutkimuksessa oli 973 levinneisyysasteen I B–III A potilasta, joiden kasvain ilmensi EGFR:a. Potilaista 16,5 prosentilla oli EGFR-mutaatio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko erlotinibiä tai lumelääkettä kahden vuoden ajan. ITT-ryhmässä hoitoryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Kun tarkasteltiin vain EGFR-mutatoituneita potilaita, erlotinibia saaneet potilaat elivät 18 kuukautta pidempään ilman tautia (*disease free survival*) kuin lumelääkettä saaneet. Löydös ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä. Kokonaiselossaoloajan suhteen mediaania ei ole saavutettu kummassakaan ryhmässä, mutta ryhmien välillä ei näytä olevan eroa.

EGFR-estäjiä ei suositella käytettäväksi liitännäishoitovaiheessa.

Immunoterapia

Immunoterapioista keuhkosyövän liitännäishoidossa on julkaistua tietoa ainoastaan kasvainsolujen pinnalla esiintyvään MAGE-A3-antigeeniin kohdistuvasta rokotteesta. MAGRIT-tutkimuksessa rokotetta verrattiin lumelääkkeeseen, eikä hoitoryhmien välillä ollut minkäänlaista eroa.

Tupakoinnin lopettamisen vaikutus kuolleisuuteen

Noin 90 prosenttia keuhkosyövistä johtuu tupakoinnista. Tupakoinnin lopettaminen pienentää riskiä sairastua keuhkosyöpään. Vuonna 2010 julkaistussa meta-analyysissa oli mukana viisi observationaalista tutkimusta, joissa arvioitiin tupakoinnin lopettamisen vaikutusta kuolleisuuteen niillä potilailla, joilta on leikattu ei-pienisoluinen keuhkosyöpä.

Meta-analyysin mukaan tupakoinnin jatkaminen lisää kokonaiskuolleisuutta 19 prosenttia tupakoinnin lopettaviin verrattuna. Mikäli muut ennusteeseen vaikuttavat tekijät on otettu huomioon, tupakoinnin jatkaminen suurentaa kuolemanriskin jopa kolminkertaiseksi.

Kirjallisuutta

Arriagada R, Bergman B, Dunant A ym. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2004; 350: 351–60.

Arriagada R, Dunant A, Pignon JP ym. Long-term results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 35–42.

Butts CA, Ding K, Seymore L ym. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. J Clin Oncol 2010; 28: 29–34.

Douillard JY, Rosell R, De Lena M ym. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialists Association [ANITA]): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2006; 7: 719–27.

Olaussen KA, Dunant A, Fouret P ym. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. N Engl J Med 2006; 355: 983–91.

Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard A. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. Brit Med J 2010; 340: 5569.

Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV ym. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol 2008; 26: 3552–9.

Scagliotti GV, Fossati R, Torri V ym. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer. J Nat Cancer Inst 2003; 95: 1453–61.

Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA ym. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. J Clin Oncol 2008; 26: 5043–51.

Waller D, Peake R, Stephens R ym. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. Eur J Cardiothorac Surg 2004; 26: 173–82.

Winton T, Livingston R, Johnson D ym. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005; 352: 2589–97.

Keskustelu

Antti Jekunen, Vaasan keskussairaala: *Miten monta jaksoa platinaa annat potilaille? Kovin pitkiä platinajaksoja ei varmaan kannata antaa liitännäishoitona.*

Jarkko Ahvonen, TAYS: *Meillä on käytäntönä antaa 80 mg/m^2 ja neljä hoitojaksoa. Siitä tulee yhteensä 320 mg/m^2.*

Aija Knuuttila, HYKS: *Miten moni potilaista kestää tällaisen hoidon?*

Jarkko Ahvonen, TAYS: *En tiedä tarkkaan, mutta käsitykseni mukaan suurin osa potilaista ei saa vietyä hoitoa läpi. Usein kreatiniiniarvo nousee niin, että sisplatiini joudutaan korvaamaan karboplatiinilla. Sen jälkeen potilailla menee paremmin.*

Sirpa Leppä, HYKS: *Seuraatteko potilaita Tampereella vai miten seuranta toteutuu?*

Jarkko Ahvonen, TAYS: *Potilaat ovat meillä seurannassa pari vuotta hoitojen jälkeen. He jakautuvat eri lääkäreille, joten siksi meillä ei ole yhtenäistä käsitystä asiasta.*

Aija Knuuttila, HYKS: *Potilaiden valinta on tärkeää. Jos valitsemme potilaat oikein, heistä 70–80 prosenttia sietää ainakin kolme hoitojaksoa. Eri asia on, jos määräämme liitännäislääkehoidon kaikille potilaille keuhkosyövän levinneisyysasteen mukaan.*

Sirpa Leppä, HYKS: *Kuinka pian leikkauksen jälkeen aloitatte liitännäishoidot?*

Aija Knuuttila, HYKS: *Tavoitteena on aloittaa liitännäishoidot 4–8 viikossa, käytäntö on vaihdellut eri tutkimuksissa. Yli kahdeksan viikon päästä olemme auttamattomasti myöhässä.*

Jarkko Ahvonen, TAYS: *Löysin tutkimuksen, jossa leikkauksen ja liitännäislääkehoidon aloituksen välisellä viiveellä ei näyttänyt olevan merkitystä. Liitännäishoito voidaan aloittaa hyvällä omallatunnolla, vaikka leikkauksesta olisi kulunut yli kahdeksan viikkoa.*

Sampsa Hautaniemi, HYKS: *Täsmälääkkeiden ja immunoterapian tutkimustulokset eivät näytä kovin hyviltä. Mitä mieltä olet, onko näkyvissä jotain, jolla voisi olla oikeasti vaikutusta?*

Jarkko Ahvonen, TAYS: *Käsitykseni mukaan checkpointestäjiä tutkitaan myös liitännäishoitona. Odotan innolla näitä tuloksia, mutta niitä ei ole tulossa vielä lähivuosina.*

Sessio V Keuhkosyövän lääkehoito

Puheenjohtajana
professori Riitta Kaarteenaho

Pienisoluisen keuhkosyövän lääkehoito 62

Erikoislääkäri Pekka Mali, TYKS

Ei-pienisoluisen keuhkosyövän solunsalpaajahoito 66

Erikoislääkäri Eeva-Maija Nieminen, HYKS

Hoito ensilinjan solunsalpaajahoidon jälkeen 70

Erikoislääkäri Taneli Saariaho, TYKS

Kohdennetut hoidot ja immunoterapia 75

Dosentti Jussi Koivunen, OYS

Erikoislääkäri
Pekka Mali
TYKS

Pienisoluisen keuhkosyövän lääkehoito

Pienisoluinen keuhkosyöpä luokitellaan kuuluvaksi keuhkon neuroendokriinisiin kasvaimiin. Se on lähes aina tupakoinnin aiheuttama. Pienisoluiselle keuhkosyövälle (SCLC, taulukko 1) ovat ominaisia aggressiivinen taudinkulku ja varhaiset etäpesäkkeet. Toteamishetkellä tauti on levinnyt noin 70 prosentilla potilaista. Ilman hoitoa potilaat elävät keskimäärin 1½–3 kuukautta. Alkuvaiheessa pienisoluinen keuhkosyöpä reagoi hyvin solunsalpaajiin ja sädehoitoon, mutta myöhemmin se muuttuu lääkehoidolle resistentiksi.

Rajoittuneen pienisoluisen keuhkosyövän hoitosuosituksena on sisplatiini-etoposidisolunsalpaajahoito yhtä aikaa sädehoidon kanssa ja yhdistettynä aivojen profylaktiseen sädehoitoon. Hoitovasteita saadaan 70–90 prosentille potilaista ja täydellisiä hoitovasteita 30–40 prosentille. Suurimmalla osalla potilaista tauti kuitenkin uusii, ja keskimääräinen elinaika on 16–22 kuukautta. Pitkäaikaisselviytyjiä on noin 10 prosenttia potilaista.

Levinneen taudin hoidoksi suositellaan 4–6 jaksoa etoposidi-platinahoitoa joko karboplatiinilla tai sisplatiinilla. Tällä yhdistelmällä saadaan hoitovaste 60–80 prosentille potilaista. Yleensä hoitovaste kestää alle kuusi kuukautta, ja potilaiden keskimääräinen elossaoloaika on 9–11 kuukautta. Kahden vuoden kuluttua enää alle viisi prosenttia potilaista on elossa.

YDINASIAT

- Alkuvaiheessa pienisoluinen keuhkosyöpä reagoi hyvin solunsalpaajiin ja sädehoitoon, mutta myöhemmin se muuttuu lääkehoidolle resistentiksi.
- Sisplatiini-etoposidiyhdistelmä on ollut pienisoluisen keuhkosyövän standardihoito 30 vuotta.
- Levinneen taudin hoidossa sisplatiini voidaan korvata karboplatiinilla.
- Potilaan suorituskyky ja muut liitännäissairaudet ovat tärkeämpiä kuin ikä, kun arvioidaan solunsalpaajahoidon hyötyä ja haittoja.

Sisplatiini-etoposidihoidon toteutus

Pienisoluisen keuhkosyövän standardihoitona on ollut 1980-luvulta alkaen etoposidin ja sisplatiinin yhdistelmä (PE). Meta-analyysissa se on osoittautunut tehokkaammaksi kuin antrasykliinipohjaiset hoidot. Lisäksi se aiheuttaa vähemmän haittavaikutuksia. Tämä tulee esille erityisesti rajoittuneessa taudissa, jossa antrasykliinipohjaiset hoidot (kuten VAC-hoito eli vinkristiinin, doksorubisiinin ja syklofosfamidin yhdistelmä) aiheuttavat sydänhaittoja yhdessä sädehoidon kanssa.

Sisplatiinin ja etoposidin yhdistelmähoito voidaan toteuttaa sädehoidon kanssa systeemiannoksilla samanaikaisesti, jolloin sisplatiini toimii sädeherkistäjänä ja tehostaa sädehoidon vaikutusta. Sisplatiinin annos vaihtelee eri hoitokaavioissa. Yleensä sisplatiinin annos on 60–80 mg/m^2 hoitojakson ensimmäisenä päivänä ja etoposidin annos 80–120 mg/m^2 kolmena ensimmäisenä päivänä toteutettuna. Hoito toistetaan 3–4 viikon välein.

Sisplatiinin yleisimpiä haittavaikutuksia ovat vaikea pahoinvointi, munuaisvaurio, kuulovaurio ja perifeerinen neuropatia sekä myelosuppressio. Etoposidi aiheuttaa lähinnä leukopeniaa, trombosytopeniaa ja kaljuutta.

Sisplatiini-etoposidihoidon toteutus vaatii tehokkaan pahoinvointilääkityksen, johon kuuluu setroniryhmän lääkkeen (5-HT_3-salpaaja) ja deksametasonin lisäksi usein anksiolyytti ja dopamiiniantagonisti (neurolepti tai metoklopramidi). Aprepitantti (NK-1-salpaaja) tehoaa hyvin sisplatiinin aiheuttamaan pahoinvointiin, mutta sen käyttö on ongelmallista etoposidin kanssa. Aprepitantti on CYP3A4-entsyymin estäjä. Siksi se estää etoposidin metaboliaa, suurentaa etoposidin pitoisuutta ja lisää hoidon haittoja. SFINX-lääkeinteraktio-ohjelman mukaan aprepitantin ja etoposidin yhteiskäyttöä tulisi välttää.

Pienisoluista keuhkosyöpää sairastavan potilaan yleisvointi on usein huonontunut. Siksi hoidon aikana on korostettava riittävän juomisen merkitystä. Ennen ensimmäistä hoitoa on pyrittävä korjaamaan potilaan nestetasapaino ja mahdolliset elektrolyyttihäiriöt. Pienisoluiseen keuhkosyöpään voi liittyä paraneoplastisena oireyhtymänä antidiureettisen hormonin kaltaisen peptidin liikaeritystä (SIADH), jonka seurauksena tulee hyponatremia. SIADH-oireyhtymää todetaan noin 40 prosentilta SCLC-potilaista. Hypokalemian takana voi puolestaan olla ektooppisen ACTH:n liikaeritys ja Cushingin oireyhtymä.

Sisplatiinista 90 prosenttia erittyy munuaisten kautta. Se sitoutuu pitkäksi aikaa kudosten proteiineihin, ja vain 25 prosenttia lääkkeestä erittyy ensimmäisten 24 tunnin aikana virtsaan. Lopullinen eritys tapahtuu hitaammin 5–7 vuorokauden aikana. Sisplatiini voi aiheuttaa vaurion munuaisten proksimaalisiin tubuluksiin. Vaurion akuutissa vaiheessa seerumin kreatiniinitaso nousee. Jos vaurio etenee, potilaalta todetaan hypomagnesemiaa ja hypokalsemiaa sekä proteinuriaa. Vaurion ehkäisyssä on tärkeä huolehtia riittävästä suonensisäisestä nesteytyksestä 0,9-prosenttisella NaCl:llä, johon on lisätty kaliumkloridia ja magnesiumsulfaattia.

Potilas saa ennen sisplatiini-infuusiota ja sen jälkeen yhteensä neljä litraa nesteitä suoneen 6–8 tunnin aikana. Sen lisäksi on tärkeää korostaa potilaalle riittävää juomista sekä ennen solunsalpaajahoitoa että sen jälkeen.

Sisplatiinin aiheuttama munuaisvaurio havaitaan yleensä seerumin kreatiniinipitoisuuden noususta. Kreatiniinin avulla potilaalle voidaan määritellä laskennallinen kreatiniinipuhdistuma. Se kuvastaa kuitenkin munuaisten toimintaa vain karkeasti.

Kreatiniini voi antaa liian hyvän kuvan potilaan munuaisten toiminnasta erityisesti, jos potilaan lihasmassa on laihtumisen takia pienentynyt huomattavasti. Munuaisvauriolle altistavat muut nefrotoksiset lääkkeet, kuten NSAID-lääkkeet, röntgenvarjoaineet, aminoglykosidit, diureetit ja ACE-estäjät. Munuaisten pienentynyt verenkierto hypovolemian aikana sekä turvotuksiin johtaneet tilanteet suurentavat sisplatiinin aiheuttaman munuaisvaurion riskiä.

Potilaan käyttämät vitamiinivalmisteet ja luontaistuotteet voivat rasittaa munuaisten toimintaa ja aiheuttaa yllätyksellisiä lääkeinteraktioita. Korkea ikä ja aikaisempi munuaistauti ovat myös riskitekijöitä. Potilaan sydämen vajaatoiminta voi puolestaan estää tehokkaan nesteytyksen.

Taulukko 1. Pienisoluisen keuhkosyövän molekyylipatologia ja biologinen käyttäytyminen.

Molekyylipatologia
• p53-mutaatio 80 prosentilla
• Rb1-inaktivaatio 100 prosentilla
• myc, c-Kit ↑
• neuroendokriiniset markkerit: kromograniini, synaptofysiini, neuronispesifinen endolaasi
Biologinen käyttäytyminen
• lyhyt kahdentumisaika
• varhaiset etäpesäkkeet
• heterogeeninen
• kemosensitiivinen
• sädeherkkä
• resistenssin kehittyminen
• immunogeeninen?

Sisplatiinin korvaaminen karboplatiinilla

Sisplatiinihoitoon liittyvien ongelmien takia sisplatiini on monessa keskuksessa korvattu karboplatiinilla. Vuonna 2012 julkaistussa meta-analyysissa karboplatiini-etoposidihoito osoittautui yhtä tehokkaaksi kuin sisplatiini-etoposidihoito, kun hoidettiin levinnyttä keuhkosyöpää.

Karboplatiini aiheuttaa vähemmän pahoinvointia ja munuaisvauriota kuin sisplatiini, mutta vastaavasti enemmän luuydinvauriota. Karboplatiinin annos lasketaan Calvertin kaavion mukaan, jossa otetaan huomioon glomerulaarinen filtraationopeus. Kliinisessä työssä apuna käytetään laskennallista kreatiniinipuhdistumaa, jonka rajoitukset pitää ottaa huomioon ja tarvittaessa vähentää laskennallista annosta. Myös karboplatiinihoidossa on huolehdittava potilaan riittävästä nesteytyksestä, mutta nesteytyksen ei tarvitse olla yhtä raskas kuin sisplatiinihoidossa.

Uusiutuman hoito

Hyvän ensivaiheen hoitovasteen jälkeen pienisoluinen keuhkosyöpä uusii lähes aina. Pienisoluinen keuhkosyöpä jaetaan ensivaiheen hoitovasteen mukaan kemoresistenttiin ja kemosensitiiviseen tautiin. Kemoresistentti syöpä etenee kolmen kuukauden sisällä hoidon loppumisesta tai jo hoidon aikana. Kemosensitiivinen tauti puolestaan etenee vasta yli kolmen kuukauden kuluttua hoidon loppumisesta.

Topotekaani on toistaiseksi ainoa solunsalpaajahoito, jonka FDA ja EMEA ovat hyväksyneet pienisoluisen keuhkosyövän uusiutuman hoitoon. Topotekaani on topoisomeraasi I -entsyymin estäjä, jonka yleisimmät haittavaikutukset ovat myelosuppressio, pahoinvointi ja ripuli. Uusiutuman hoidossa laskimoon annettua topotekaania on verrattu VAC-hoitoon sellaisilla potilailla, joiden syöpä on uusiutunut vähintään kaksi kuukautta hoidon loppumisen jälkeen. Hoitovasteet tai elinajat eivät eronneet toisistaan, mutta potilaat sietivät topotekaania paremmin. Myös suun kautta annosteltava topotekaani on pidentänyt potilaiden elinaikaa oireenmukaiseen hoitoon verrattuna (keskimääräinen elinaika 24 vs. 14 viikkoa).

Monilla muillakin solunsalpaajilla (taksaanit, vinorelbiini, gemsitabiini, irinotekaani) on saatu yksinään käytettynä hoitovasteita uusiutuman hoidossa, mutta tutkimukset ovat olleet pieniä eikä vertailevia tutkimuksia ole tehty. Uusista lääkkeistä amrubisiiniä eli uuden sukupolven antrasykliiniä on verrattu uusiutuman hoidossa topotekaaniin. Amrubisiinillä saatiin enemmän hoitovasteita, mutta ei elinaikaetua.

ESMOn hoitosuosituksen mukaan pienisoluisen keuhkosyövän uusiutumaa hoidetaan oireenmukaisesti, jos tauti etenee kuuden viikon sisällä hoidon loppumisesta tai ensivaiheen hoidon aikana. Jos tauti etenee kuuden viikon jälkeen, hoidoksi suositellaan topotekaania tai vaihtoehtoisesti VAC-hoitoa. Kemosensitiivisessä taudissa voidaan käyttää samaa hoitoa kuin ensilinjassa.

Ikä ja suorituskyky

Keuhkosyöpäpotilaista noin puolet on yli 70-vuotiaita ja lähes 20 prosenttia yli 80-vuotiaita. Noin 80 prosentilla yli 70-vuotiaista keuhkosyöpäpotilaista on yksi tai useampi liitännäissairaus, joka altistaa vakavammille hoidon haittavaikutuksille.

Vaiheen III hoitotutkimuksissa vain 10–20 prosenttia potilaista on yli 70-vuotiaita. Suurin osa kaikista tutkimuspotilaista kuuluu WHO:n suorituskykyluokkaan 0–1 (PS 0–1) ja vain 10–15 prosenttia kuuluu PS 2 -luokkaan. Todellisuudessa noin 34 prosenttia potilaista kuuluu suorituskyvyltään luokkaan 2–4, ja he saavat huomattavasti herkemmin haittoja hoidoista.

Potilaan ikä ei yksin estä pienisoluisen keuhkosyövän standardihoitoa. Hoitotutkimusten ala-analyyseissa vanhempien potilaiden hoitotulokset ovat yleensä vastaavia kuin nuoremmilla, mutta hematologiset haittavaikutukset ovat iäkkäillä yleisempiä. Potilaan suorituskyky ja muut liitännäissairaudet ovat ikää tärkeämpiä, kun arvioidaan solunsalpaajahoidon hyötyä. Esimerkiksi suorituskyvyn merkitystä topotekaanihoidon tehoon on arvioitu viiden eri topotekaanitutkimuksen yhteisaineistosta. Tässä aineistossa PS 2 -potilaat elivät keskimäärin 16 viikkoa, kun taas PS 0 potilaat elivät 38 viikkoa.

Mitä etoposidi-platinahoidon jälkeen?

Siitä ei ole näyttöä, että solunsalpaajahoitoa kannattaisi jatkaa neljää tai kuutta hoitokertaa pidempään. Pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon ei ole saatu odotettua hyötyä myöskään jättisolunsalpaajahoidoista yhdessä luuydinsiirtojen kanssa tai kolmannen lääkeaineen liittämisestä etoposidi-platinahoitoon.

Ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon on saatu useita uusia solunsalpaajia 1990-luvulta lähtien, ja niitä on kokeiltu myös pienisoluisessa keuhkosyövässä. Vaiheen III tutkimuksissa irinotekaani-sisplatiini-, topotekaani-sisplatiini- ja gemsitabiini-karboplatiinihoidot ovat osoittautuneet vähintään yhtä tehokkaiksi kuin etoposidi-platinahoidot. Vuoden 2013 ESMOn pienisoluisen keuhkosyövän hoitosuosituksessa nämä hoidot on esitetty EP-hoidon vaihtoehtoina, jos etoposidihoito ei ole mahdollinen. Suomessa näitä yhdistelmiä käytetään vain vähän pienisoluisessa keuhkosyövässä.

Viimeisten 15 vuoden aikana on tehty useita satunnaistettuja tutkimuksia, joissa on selvitetty kohdennettuja lääkehoitoja pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa. Tutkimuksissa on pyritty pitkittämään hoitovasteita rokotteiden, angiogeneesin estäjien tai tietyn signaaliketjun toimintaan vaikuttavien lääkkeiden avulla. Toistaiseksi tutkimukset ovat kuitenkin olleet pettymyksiä.

Viime aikoina suurin mielenkiinto on kohdistunut immuunivasteen modulaattoreista uusiin CTLA-4-vastaaineisiin (ipilimumabi) ja PD-1-reseptoriin vaikuttaviin lääkkeisiin (nivolumabi).

Kirjallisuutta

Früh M, De Ruysscher D, Popat S ym. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 6): vi99–105.

Rossi A, Di Maio M, Chiodini P ym. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. J Clin Oncol 2012; 30: 1692–8.

Spigel DR, Socinski MA. Rationale for chemotherapy, immunotherapy, and checkpoint blockade in SCLC: beyond traditional treatment approaches. J Thorac Oncol 2013; 8: 587–98.

Keskustelu

Pirkko-Liisa Kellokumpu-Lehtinen, TAYS: *Pitäisikö sisplatiinihoidon jälkeen välttää koko loppuelämän lääkkeitä, joista on haittaa munuaisille? Norjalaisen seurantatutkimuksen mukaan kivessyöpää sairastaneilta potilailta löytyi verenkierrosta mitattavia platinapitoisuuksia vielä parikymmentä vuotta sisplatiinihoidon jälkeen.*

Pekka Mali, TYKS: *Munuaishaittoja aiheuttavia lääkkeitä pitää välttää ainakin hoitojen välillä. Jos sisplatiini aiheuttaa potilaalle munuaisvaurioita ja hoito vaihdetaan sen takia karboplatiiniin, myös karboplatiini voi vaurioittaa munuaisia.*

Munuaisten tilanne jää herkästi arvioimatta, jos tilanne on akuutti ja lääkitys pitää aloittaa äkkiä. Pienisoluisessa keuhkosyövässä ei aina tule mieleen, että potilas voi elää yli kymmenen vuotta.

Juho Lehto, TAYS: *Kuinka usein käytät topotekaania ensimmäisen linjan jälkeen? Entä käytätkö joskus VAC-hoitoa?*

Pekka Mali, TYKS: *Keuhkosyövät hoidetaan Tyksissä nykyisin keuhkosairauksien poliklinikalla, joten en itse hoida heitä enää.*

Jos hoitovaste on ollut hyvä, yleensä annetaan samaa hoitoa kuin ensilinjassa tai sisplatiini korvataan karboplatiinilla. Joillekin potilaille olen antanut irinotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmää, ja hoitovasteet ovat olleet erittäin hyviä.

Kun topotekaani tuli markkinoille, se aiheutti runsaasti neutropeniaa ja trombosytopenia aiemmin solunsalpaajahoitoa saaneille potilaille. Hyväkuntoiset potilaat sietävät sitä kuitenkin suhteellisen hyvin, eikä mielestäni sen käytölle ole erityistä estettä.

Erikoislääkäri
Eeva-Maija Nieminen
HYKS

Ei-pienisoluisen keuhkosyövän solunsalpaajahoito

Noin kaksi kolmasosaa keuhkosyövistä ei ole parantavan hoidon piirissä, koska ne ovat jo levinneet liian laajalle. Viime vuosina on tehty useita täsmälääkehoitotutkimuksia, joiden perusteella levinnyttä keuhkosyöpää sairastavien lyhyen aikavälin eloonjäämisaika on selvästi pidentynyt. Heidän pitkäaikaisennusteensa on kuitenkin edelleen huono. Suomessa keuhkosyöpää sairastavista naisista 13 prosenttia ja miehistä 8 prosenttia on elossa viiden vuoden kuluttua diagnoosista.

Lyhyen aikavälin hoitotulosten parantuminen johtuu uusien, biologisen mekanismin omaavien täsmälääkkeiden tulosta markkinoille. Nämä lääkkeet toimivat silloin, kun potilaan kasvaimessa on täsmälääkkeen tehoa ennustava mutaatio. Näitä mutaatioita ovat aktivoiva epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) mutaatio ja anaplastisen lymfoomakinaasin (EML4-ALK) uudelleenjärjestymä.

Edellä mainittuja mutaatioita on käytännössä vain adenokarsinoomissa, ja niissäkin vain pienellä osalla potilaista. Aktivoiva EGFR-mutaatio on noin 10 prosentissa adenokarsinoomista ja ALK-uudelleenjärjestymä 5 prosentissa. Näin ollen solunsalpaajahoito on ainoa mahdollinen syöpähoito suurimmalle osalle levinnyttä keuhkosyöpää sairastavista. Tämä kirjoitus käsittelee levinneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän solunsalpaajahoitoa.

Suurin osa keuhkosyövän solunsalpaajahoitoa koskevasta tiedosta on saatu satunnaistetuista kontrolloiduista lääketutkimuksista, joiden osallistujat ovat yleensä melko nuoria ja hyväkuntoisia. Useimmat solunsalpaajahoitoa koskevat tutkimukset on myös tehty tietämättä nykyisin tunnettuja keuhkosyövän mutaatioita, mikä voi vääristää tutkimustuloksia. EGFR-mutaatio ennustaa pidempää eloonjäämistä, vaikka potilas ei saisi mutaatioon kohdistuvaa täsmälääkettä.

YDINASIAT

- Keuhkosyöpä on vaikeasti hoidettavissa oleva sairaus, eikä solunsalpaajahoidolla saada levinneessä taudissa niin hyviä tuloksia kuin monessa muussa syövässä.
- Solunsalpaajat lievittävät monen potilaan oireita ja pidentävät jonkin verran elinaikaa.
- Keuhkosyövän solunsalpaajahoito koostuu joko platinapohjaisesta yhdistelmästä, jossa sisplatiiniin tai karboplatiiniin yhdistetään jokin uuden sukupolven solunsalpaaja, tai pelkästä uuden sukupolven solunsalpaajasta.

Keuhkosyöpäpotilaat ovat iäkkäitä. Keskimääräinen ikä syövän toteamisvaiheessa on noin 69 vuotta, ja valtaosa potilaista on tupakoinut pitkään. Siksi heillä on usein perussairauksia, jotka heikentävät yleiskuntoa. Nämä seikat vaikuttavat hoitojen valintaan ja voivat estää solunsalpaajahoidon.

Ensilinjan solunsalpaajahoito

Solunsalpaajahoito pidentää elossaoloaikaa ja lievittää oireita, kun sitä verrataan hyvään oireenmukaiseen hoitoon. Hyväkuntoisille (suorituskykyluokka PS 0–1) potilaille

Taulukko 1. Solunsalpaajahoidon vaihtoehdot ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä. Taulukossa esitetyt annokset ovat esimerkkejä.

Yhdistelmähoito		Yhdistelmähoito ilman platinaa	Yksittäisenä
Platinavalmiste	**Platinaan yhdistettävä solunsalpaaja**	Gemsitabiini ja doketakseli	Gemsitabiini
Sisplatiini 75–80 mg/m^2	Doketakseli 75 mg/m^2	TAI	TAI
TAI	Gemsitabiini 1 000 mg/m^2	Gemsitabiini ja paklitakseli	Vinorelbiini
Karboplatiini AUC5–6	Paklitakseli 175–200 mg/m^2		
	Pemetreksedi 500 mg/m^2*		
	Vinorelbiini 25–30 mg/m^2**		

* Ei levyepiteelisyövässä. Maksimiannos 1 000 mg, tukihoito B-vitamiineilla välttämätön.
** Vinorelbiinia voi annostella suun kautta annoksella 60–80 mg/m^2.

suositellaan platinavalmisteen ja kolmannen polven solunsalpaajan yhdistelmää (taulukko 1). Satunnaistetuissa lääketutkimuksissa ei ole löydetty eroa platinavalmisteeseen yhdistettävistä solunsalpaajavalmisteista.

Kasvaimen histologinen tyyppi ja adenokarsinooman mutaatiostatus pitää selvittää ennen solunsalpaajahoidon aloitusta, jotta potilaalle voidaan valita oikea hoito. Parhaat hoitovasteet saadaan hyväkuntoisille potilaille, joilla on oireita vähän tai ei lainkaan. Tällaisille potilaille suositellaan hoidon aloittamista heti, kun diagnostiset tutkimukset ovat valmistuneet.

Mikäli potilaalla on oireita, solunsalpaajahoito voidaan aloittaa jo ennen molekyylipatologisten tulosten valmistumista. Lääkehoito voidaan vaihtaa nopeasti toiseen, jos vastauksissa näkyy EGFR- tai ALK-muutoksia.

Kaikki potilaat eivät hyödy solunsalpaajahoidosta, eikä hoidon tehoa voi ennustaa etukäteen. Huono yleiskunto (PS yli 2), merkittävä laihtuminen (yli 5–10 prosenttia painosta puolen vuoden aikana) ennen diagnoosia ja runsaat perussairaudet ennustavat huonoa hoitovastetta. Tällöin solunsalpaajahoidon haittavaikutukset ovat usein kohtuuttomia. Potilaalle pitää aina kertoa hoidon riskeistä ja hyödyistä, jotta hän saa realistisen kuvan hoidosta.

Hoidon tavoitteet ja teho

Hoidon tavoitteena on pidentää potilaan elinaikaa muutamia kuukausia, lievittää oireita ja parantaa elämänlaatua. Vain osalla potilaista yleiskunto paranee solunsalpaajahoidon aikana. Action-tutkimuksessa kerättiin tietoja keuhkosyöpäpotilaista, jotka saivat solunsalpaajahoitoa lääketutkimusten ulkopuolella. Tämän havainnoivan tutkimuksen perusteella noin 22 prosentilla potilaista suorituskyky parani solunsalpaajahoidon aikana ja noin 11 prosentilla heikkeni.

Ilman solunsalpaajahoitoa levinnyttä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastava elää keskimäärin alle puoli vuotta. Ensilinjan solunsalpaajahoidon jälkeen noin 30–40 prosenttia potilaista on elossa vuoden kuluttua, ja he elävät keskimäärin 8–10 kuukautta diagnoosin jälkeen. Kaksi vuotta hoidon aloituksesta kuitenkin vain noin 15 prosenttia potilaista on hengissä. Pitkäaikainen eloonjääminen on harvinaista, sillä vain noin kaksi prosenttia potilaista on hengissä viiden vuoden kuluttua.

Hoidon toteutus

Keuhkosyövän solunsalpaajahoito koostuu joko platinapohjaisesta yhdistelmästä, jossa sisplatiiniin tai karboplatiiniin yhdistetään jokin uuden sukupolven solunsalpaaja, tai pelkästä uuden sukupolven solunsalpaajasta (taulukko 1).

Sisplatiinin ja karboplatiinin erot ovat melko pienet. Sisplatiinilla saadaan hieman enemmän hoitovasteita ja hieman pidempi elossaoloaika, kun potilaalla on jokin muu kuin levyepiteelikarsinooma. Sisplatiinihoito aiheuttaa kuitenkin enemmän haittoja ruoansulatuskanavaan, munuaisiin ja hermostoon. Siksi sisplatiinia suositellaan ensisijaisesti hyväkuntoisille (PS 0–1) potilaille, joilla ei ole merkittäviä elintoimintojen häiriöitä, kuten munuaisten vajaatoimintaa.

Useamman kuin kahden solunsalpaajan yhdistelmää ei suositella. Kolmen solunsalpaajan yhdistelmällä saadaan enemmän hoitovasteita, mutta siihen liittyy selvästi suurentunut kuolleisuus ja enemmän haittoja. Se ei myöskään pidennä elinaikaa.

Keuhkosyövän hoitoon ei ole yhtä selvästi parasta solunsalpaajayhdistelmää. Platinavalmisteeseen yhdistettävä solunsalpaaja valitaan kasvaimen histologisen tyypin ja sivuvaikutusprofiilin mukaan. Levyepiteelikarsinoomassa ei tule käyttää pemetreksediä, koska siinä suurentunut tymidylaattisyntaasin määrä huonontaa lääkkeen tehoa.

Jos potilaalle ei voida antaa platinaa, joskus voidaan käyttää kahden ei-platinavalmisteen yhdistelmää. Valikoiduille yli 70-vuotiaille potilaille voidaan harkita platinapohjaista

solunsalpaajahoitoa, jos he ovat hyväkuntoisia (PS 0–1) ja muuten terveitä. Solunsalpaajahoito aiheuttaa iäkkäille herkemmin haittoja kuin nuoremmille. Iäkkäällä voi myös olla aikaisemmin diagnosoimaton perussairaus tai elintoiminnan häiriö, joka voi tulla esille vasta solunsalpaajahoidon aikana. Jos potilaan suorituskyky on selvästi huonontunut (PS 2) eikä hänellä ole merkittäviä elintoimintojen häiriöitä, häntä voidaan hoitaa yhdellä solunsalpaajalla. Huonokuntoiset potilaat (PS yli 2) eivät hyödy solunsalpaajahoidosta.

Hoitoja suositellaan annettavaksi yhteensä neljä jaksoa. Mahdollisia sivuvaikutuksia seurataan ja hoito keskeytetään tarvittaessa jo ennen suunniteltua neljättä hoitoa, jos hoito aiheuttaa kohtuuttomia haittoja tai syöpä etenee hoidon aikana. Hyväkuntoisille potilaille hoitoa voidaan harkinnan mukaan jatkaa vielä kahden hoitojakson verran, mikäli potilas on saanut hyvän hoitovasteen eikä hoito ole aiheuttanut kohtuuttomia haittoja.

Osa hyväkuntoisista potilaista voi hyötyä solunsalpaajahoidon jatkamisesta eli ylläpitohoidosta. Ylläpitohoidossa solunsalpaajahoitoa jatketaan induktiohoitona annetun neljän platinapohjaisen yhdistelmän jälkeen joko yhdistelmään kuuluneella ei-platinavalmisteella tai jollakin toisella ei-platinavalmisteella.

PARAMOUNT-tutkimuksessa verrattiin pemetreksedisisplatiiniyhdistelmän jälkeistä pemetreksediylläpitohoitoa lumelääkkeeseen. Tutkimuksessa ylläpitohoitoa saaneet elivät lähes kolme kuukautta pidempään kuin lumelääkettä saaneet. Hoitotulokset olivat poikkeuksellisen hyvät kuitenkin myös lumehoitoa saaneilla: lumehoitoa saaneiden eloonjäämisajan mediaani oli 14 kuukautta ja pemetreksedia saaneiden 16,9 kuukautta. Siksi on epäselvää, miten isoa osaa tavallisen poliklinikan potilaista ylläpitohoito hyödyttää.

Solunsalpaajahoidolla on keuhkosyövässä melko vaatimaton teho, jos sitä verrataan muihin syöpiin. Osittain se johtuu resistenssistä tai sen kehittymisestä. Mikään kasvaimeen liittyvä biologinen tekijä ei vielä auta arvioimaan, mikä hoito auttaa kutakin potilasta. Kasvaimen biologisiin merkkiaineisiin pohjautuvaa hoidon suunnittelua on tutkittu, mutta toistaiseksi mitään hoitoa ennustavaa tekijää ei ole löydetty.

Hoitovasteen arviointi

Hoitovaste arvioidaan Recist-kriteereillä. Täydellisiä hoitovasteita (CR) saavutetaan vain harvoin (1–2 prosentilla potilaista). Osittaisen hoitovasteen (PR) saa noin 20–30 prosenttia potilaista. Suurella osalla potilaista vasteena on taudin stabiloituminen (SD), jolloin syöpäkasvaimen suurimmat läpimitat pienenevät korkeintaan 30 prosenttia tai syöpä kasvaa enintään 20 prosenttia. Vaikka kasvain pienenee vain osalla potilaista, jopa kaksi kolmasosaa potilaista saa solunsalpaajahoidosta lievitystä oireisiin. Noin joka viides syöpä etenee lääkehoidosta huolimatta. Syövän eteneminen ensilinjan solunsalpaajahoidon aikana viittaa huonoon ennusteeseen.

Taulukko 2. Keuhkosyövän hoidossa käytettävien solunsalpaajien tavallisimmat haittavaikutukset.

Pahoinvointi ja oksentelu
Väsymys
Ruokahaluttomuus
Luuydinsuppressio (anemia, neutropenia, trombosytopenia)
Hiustenlähtö
Neuropatia
Munuaisten vajaatoiminta
Ihottuma
Kuulon heikkeneminen
Allergiset reaktiot

Hoitovastetta kannattaa seurata melko tiheästi. Seurannassa huomioidaan hoidon haitat, potilaan yleiskunto ja perussairaudet. Näin vältetään hoidon jatkaminen mahdollisesti turhaan ja minimoidaan hoidon haitat. Keuhkokuvaus on edullinen ja helposti saatava tutkimus, joka kertoo hoitovasteesta jo ennen tarkempaa vastearviota, joka tehdään keuhkojen ja ylävatsan tietokonetomografialla (TT) toisen tai kolmannen hoitojakson jälkeen. Mikäli keuhkokuvassa näkyy suotuisa hoitovaste ja potilas voi hyvin tai oireet lievittyvät, TT-vastearvio voidaan tehdä vasta neljännen hoitojakson jälkeen.

Potilaiden seurannasta hoidon päättymisen jälkeen ei ole juurikaan tutkimustietoa. Seuranta on mielekästä, jos potilaalle on tarjolla toisen linjan hoitovaihtoehto. Tällöin seurantaa suositellaan 6–9 viikon välein.

Toisen linjan solunsalpaajahoito

Levinnyt keuhkosyöpä etenee vääjäämättä ensilinjan solunsalpaajahoidon jälkeen, vaikka hoitovaste olisi hyvä. Eteneminen todetaan keskimäärin 3–5 kuukauden kuluttua ensilinjan hoidosta.

Jos tauti etenee nopeasti eli kolmen kuukauden sisällä hoidosta, seuraavan hoidon vaste on epävarma. ESMOn hoitosuosituksen mukaan hyväkuntoiselle (PS 0–2) potilaalle tulee tarjota toisen linjan hoitoa. Eniten näyttöä on pemetreksedin ja doketakselin tehosta toisen linjan hoitona. Mikäli niitä ei voida käyttää, vaihtoehtoisina

solunsalpaajahoitoina voidaan harkita vinorelbiinia tai paklitakselia, joiden tehosta on vaatimatonta näyttöä.

Toisen linjan solunsalpaajahoidon vasteet ovat vaatimattomia, mutta hoito voi lievittää oireita ja parantaa elämänlaatua. Täsmälääkkeistä erlotinibilla on käyttöaihe toisen linjan hoitoon.

Kirjallisuutta

Chang A. Chemotherapy, chemoresistance and the changing treatment landscape for NSCLC. Lung Cancer 2011; 71: 3–10.

Gerber DE, Schiller JH. Maintenance chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: New life for an old idea. J Clin Oncol 2013; 31: 1009–20.

Gridelli C, Ardizzoni A, Ciardielle F ym. Second lince treatment of advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2008; 3: 430–40.

Mali P. Levinneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän solunsalpaajahoito ja uudet täsmälääkkeet. Suom Lääkäril 2007; 62: 1387–91.

Reck M, Popat S, Reinmuth N ym. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals Oncol 2014; 25(Suppl 3): 27–39.

Rossi A, Chiodini P, Sun JM ym. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer Lancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Oncol 2014; 15: 1254–526.

Salomaa ER, Walta M. Keuhkosyövän ennuste pysyy edelleen huonona. Duodecim 2015; 131: 69–75.

Schiller JH, Harrington D, Belani C ym. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002; 346: 92–8.

Shin J, Temel J. Integrating palliative care: when and how. Curr Opin Pulm Med 2013; 19: 344–9.

Wintner LM, Giesinger JM, Zabernigg A ym. Quality of life during chemotherapy in lung cancer patients: results across different treatment lines. Br J Cancer 2013; 109: 2301–8.

Keskustelu

Elisa Lappi-Blanco, OYS: *Meidän tutkimustuloksemme ovat linjassa kansainvälisten löydösten kanssa siinä, että vallitsevalla kasvutavalla on merkittävä ennusteellinen arvo. Lepidinen kasvutapa liittyy hyvään ennusteeseen ja kiinteä kasvutapa hallitsevana – ja todennäköisesti myös ei-hallitsevana – on puolestaan huonon ennusteen merkki.*

Meidän aineistossamme ei-parantavasti hoidetuista ja etäpesäkkeitä lähettäneistä adenokarsinoomista noin 21 prosentissa on aktivoiva EGFR-mutaatio. Vuoden aikana meillä on ollut myös ainakin viisi ALK-translokaatiota. Niistä minulla ei ole prosenttilukuja.

Eeva-Maija Nieminen, HYKS: *Mutaatioiden määrät varmasti vaihtelevat jonkin verran myös alueittain. On erittäin tärkeää, että saamme hyvän histologisen biopsian ja annamme hoidot oikeille potilaille.*

Erikoislääkäri
Taneli Saariaho
TYKS

Hoito ensilinjan solunsalpaajahoidon jälkeen

Perinteisesti ei-pienisoluista keuhkosyöpää on jääty seuraamaan, mikäli levinnyt tauti ei ole edennyt ensivaiheen platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana. Hyväkuntoistenkin potilaiden keskimääräinen elinaika on vain 10–13 kuukautta, jos he ovat saaneet ensivaiheessa platinapohjaista solunsalpaajahoitoa. Sen takia on pyritty selvittämään, pidentääkö heti ensivaiheen solunsalpaajahoidon jälkeen aloitettu ylläpitohoito potilaiden elinaikaa.

Jatkavassa ylläpitohoidossa (*continuation maintenance*) jatketaan samalla lääkkeellä, joka on ollut käytössä ensivaiheen solunsalpaajahoidossa. Vaihtavassa ylläpitohoidossa (*switch maintenance*) vaihdetaan uuteen lääkkeeseen.

Ylläpitohoitotutkimuksissa on tutkittu pääosin vain hyväkuntoisia potilaita (WHO = 0 tai 1). Käytetyt lääkkeet ovat olleet hyvin siedettyjä, eikä ylläpito- tai lumelääkettä saaneiden potilaiden elämänlaadussa ole ollut tilastollista eroa. Ylläpitohoito ei ole standardihoitoa edes hyväkuntoisille, koska tutkimuksissa vain 46–57 prosenttia sisäänottovaiheen potilaista on selvinnyt mukaan ylläpitovaiheeseen.

Ylläpitohoidon optimaalista kestoa ei ole tutkittu. Tutkimuksissa ylläpitolääkettä on annettu niin kauan kuin tauti on pysynyt kurissa tai jokin haitta on estänyt lääkkeen käytön. On mahdollista, että samat hyödyt saataisiin myös lyhemmällä ylläpitohoidolla.

Ylläpitohoito kohdennetuilla lääkkeillä

Erlotinibi ja gefitinibi ovat pienimolekulaarisia epidermaalisen kasvutekijäreseptorin tyrosiinikinaasin estäjiä.

YDINASIAT

- Ei-pienisoluisen keuhkosyövän ylläpitohoidon hyöty on osoitettu vain hyväkuntoisilla potilailla.
- Ylläpitohoitona käytetty pemetreksedi pidentää muiden kuin levyepiteelikarsinoomapotilaiden elinaikaa, kun sitä verrataan lumehoitoon.
- EGFR-mutaatiopositiiviset potilaat hyötyvät erlotinibista ja gefitinibistä myös ylläpitohoidossa. Valikoimattomien potilaiden hoidossa erlotinibiylläpitohoidon hyödystä ei ole ristiriidatonta näyttöä.
- Ensivaiheen hoidon jälkeinen tiheä seuranta on vaihtoehto ylläpitohoidolle.

Ne tehoavat hyvin EGFR-mutaatiopositiivisiin syöpiin, mutta muille potilaille solunsalpaajat ovat tehokkaampia.

Erlotinibin käyttöä ei-pienisoluisen keuhkosyövän ylläpitohoidossa on tutkittu kahdessa eri tutkimuksessa (taulukko 1). SATURN-tutkimuksessa erlotinibia saaneilla taudin etenemisvapaa aika oli vain viikkoa pidempi kuin verrokeilla, mutta ero oli tilastollisesti merkitsevä (12,3 vs. 11,1 viikkoa; $p < 0{,}0001$). Erlotinibia saaneiden kokonaiselinaika oli myös tilastollisesti merkitsevästi pidempi (12,0 vs. 11,0 kuukautta; $p = 0{,}0088$).

Ennalta suunnitellussa alaryhmäanalyysissa erlotinibi pidensi merkittävästi elinaikaa vain niillä potilailla, joiden tauti oli vakaa solunsalpaajahoidon jälkeen (11,9 vs.

Taulukko 1. Tutkimukset, joissa on tutkittu erlotinibin käyttöä ylläpitohoitona.

Alkuhoito	Alaryhmä	Ylläpitovaihe	Potilaita	PFS	OS
IFCT-GFPC 0502, n = 834					
Sisplatiini-gemsitabiini	Kaikki potilaat	*Gemsitabiini*	155	3,8 kk	12,1 kk
				HR 0,56 (0,44–0,72); P < 0,001*	HR 0,89 (0,69–1,15); p < 0,3867*
		Erlotinibi	154	2,9 kk	11,4 kk
				HR 0,69 (0,54–0,88); p = 0,003†	HR 0,87 (0,68–1,13), p = 0,3043*
		Tarkkailu	155	1,9 kk	10,8 kk
		Yhteensä	464		
SATURN, n = 1 946					
Platina-dupletti**	Kaikki potilaat	*Erlotinibi*	438	12,3 viikkoa	12,0 kk
				HR 0,71 (0,62– 0,82); p < 0,0001	HR 0,81 (0,70–0,95); p = 0,0088
		Lumelääke	451	11,1 viikkoa	11,0 kk
		Yhteensä	889		
	Jos SD-vaste ensi-vaiheen hoidolle	*Erlotinibi*	252	12,1 viikkoa	11,9 kk
				HR = 0,68 (0,56–0,83); p < 0,0001	HR = 0,72 (0,59–0,89); p = 0,0019
		Lumelääke	253	11,1 viikkoa	9,6 kk
		Yhteensä	505		

*tarkkailuun verrattuna
**sisplatiini yhdistettynä paklitakseliin, gemsitabiiniin, dosetakseliin tai vinorelbiiniin tai karboplatiini yhdistettunä gemsitabiiniin, dosetakseliin tai paklitakseliin

9,6 kuukautta, p = 0,0019). Tässäkin alaryhmässä etenemisvapaan ajan lisäys oli kuitenkin vaatimaton, vajaan viikon. Tutkimusta on kritisoitu siitä, että pakollista vaihtoa erlotinibiin toisen vaiheen hoitona ei ollut määritelty. Lumelääkettä saaneista potilaista vain 15 prosenttia sai jatkohoitona erlotinibia ja 6 prosenttia gefitinibiä. Todennäköisesti näistä lääkkeistä on kuitenkin ollut suurimmalle osalle lumelääkeryhmän potilaista pikemminkin haittaa kuin hyötyä. Solunsalpaajahoito olisi ollut heille tehokkaampi vaihtoehto.

Tutkimuksessa EGFR-mutaatiostatus oli määritelty 40 prosentilta potilaista. EGFR-mutaatiopositiivisten mediaanielinaikaa ei saavutettu kummassakaan ryhmässä tutkimuksen aikana. Näistä potilaista vain 67 prosenttia sai lumelääkeryhmässä jatkohoitona EGFR-tyrosiinikinaasin estäjää. Jotta varmistettaisiin, että potilas varmasti saa näitä hänelle tehokkaita lääkkeitä, ne kannattaa aloittaa ylläpitovaiheessa, jos ne ovat jääneet aloittamatta ensivaiheessa.

IFCT-GFPC 0502 -tutkimuksessa potilaat puolestaan satunnaistettiin saamaan erlotinibia (*switch maintenance*) tai gemsitabiinia (*continuation maintenance*) ja tarkkailuryhmään. Taudin etenemisvaiheessa potilaat saivat ennalta määriteltynä lääkehoitona pemetreksediä. EGFR-mutaatiostatusta ei määritetty. Taudin etenemisvapaa aika parani merkittävästi sekä gemsitabiinilla (mediaani 3,8 vs. 1,9 kuukautta; p = 0,001) että erlotinibilla (mediaani 2,9 vs. 1,9 kuukautta; p = 0,003) tarkkailuryhmään verrattuna. Kokonaiselinajan lisäys oli kuitenkin vaatimaton, eikä se ollut tilastollisesti merkitsevä. Gemsitabiinia saaneiden elinaika oli keskimäärin 12,1 kuukautta ja lumelääkettä saaneiden 10,8 kuukautta (p = 0,3867). Erlotinibia saaneiden mediaanielinaika oli 11,4 kuukautta ja lumelääkettä saaneiden 10,8 kuukautta (p = 0,3867).

Alaryhmäanalyysin mukaan elinaikahyötyä voivat saada ne potilaat, jotka ovat hyväkuntoisia (WHO = 0) sekä ovat saaneet vasteen solunsalpaajahoidolle ja toisen vaiheen hoitona pemetreksediä.

Gefitinibillä on tehty kaksi ylläpitohoitotutkimusta. EORTC-tutkimus tehtiin eurooppalaisilla potilailla ja lopetettiin enneaikaisesti, koska potilaita saatiin huonosti mukaan tutkimukseen.

INFORM-tutkimus tehtiin itäasialaisilla potilailla. Siinä gefitinibiä saaneiden etenemisvapaa elinaika oli tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin lumelääkettä saaneiden (4,8 vs. 2,6 kuukautta; p < 0,0001). Elinaikahyöty ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä (18,7 vs. 16,9 kuukautta; p = 0,2608). Alaryhmäanalyysissa saatiin tilastollisesti merkitsevä elinaikahyöty vain EGFR-mutaatiopositiivisilla potilailla (HR = 0,39; p = 0,036).

Ylläpitohoito solunsalpaajilla

Dosetakseli. Tutkimuksessa verrattiin välittömästi ensivaiheen solunsalpaajahoidon jälkeen annettua dosetakselihoitoa etenemisen jälkeen aloitettuun dosetakselihoitoon. Tässä tutkimuksessa oli mukana myös huonokuntoisia potilaita (WHO = 2). Alkusolunsalpaajahoidon saaneesta 566 potilaasta 309 potilasta selvisi vertailuvaiheeseen. Välittömästi aloitetulla dosetakselihoidolla ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta elinaikaan, kun sitä verrattiin viivästettyyn hoitoon (12,3 vs. 9,7 kuukautta; p = 0,0853). Tämä todennäköisesti johtui liian pienestä potilasmäärästä. Taudin etenemisvapaa aika piteni kuitenkin merkittävästi (5,7 vs. 2,7 kuukautta; p = 0,0001).

Pemetreksedi estää ainakin kolmea folaattireitin entsyymiä. Näistä entsyymeistä tymidylaattisyntaasia (TS) ilmentyy enemmän levyepiteelikarsinoomassa ja suurisoluisessa neuroendokriinisessa karsinoomassa kuin muissa ei-pienisoluisissa keuhkosyövissä. Tämän ajatellaan olevan syynä pemetreksedin huonompaan tehoon näissä keuhkosyöpätyypeissä. Pemetreksediä on tutkittu sekä vaihtavassa (JMEN) että jatkavassa ylläpitohoidossa (PARAMOUNT, taulukko 2).

JMEN-tutkimuksessa hyväkuntoiset potilaat satunnaistettiin saamaan pemetreksediä tai lumelääkettä neljän ensivaiheen platinapohjaisen solunsalpaajahoitojakson jälkeen. Alkuhoidossa ei käytetty pemetreksediä. Ensisijaisena päätetapahtumana oli taudin etenemisvapaa aika. Se oli merkittävästi pitempi pemetreksediä saaneilla (4,0 vs. 2,0 kuukautta; p < 0,0001). Muuta kuin levyepiteelikarsinoomaa sairastavista potilaista pemetreksediä saaneet elivät 15,5 kuukautta ja lumelääkettä saaneet 10,3 kuukautta (p = 0,002). Levyepiteelikarsinoomaa sairastaville ei saatu elinaikahyötyä.

Tutkimuksen heikkoutena on, että vain 18,5 prosenttia verrokkiryhmän potilaista sai jatkohoitona pemetreksediä. Tästä lääkkeestä oli hyötyä ylläpitovaiheessa, mutta tuloksista ei voi päätellä, olisiko hyöty ollut yhtä suuri, jos lääkettä olisi annettu vasta taudin edetessä.

PARAMOUNT-tutkimuksessa oli mukana muuta ei-pienisoluista keuhkosyöpää kuin levyepiteelikarsinoomaa sairastavia potilaita. Induktiovaiheen jälkeen potilaat satunnaistettiin jatkamaan pemetreksedihoitoa tai saamaan lumelääkettä.

Pemetreksediä saaneiden etenemisvapaa elinaika oli merkittävästi pidempi kuin lumelääkettä saaneiden (4,4 vs. 2,8 kuukautta; p < 0,0001). Pemetreksedi pidensi merkittävästi myös elinaikaa (13,9 vs. 11,0 kuukautta; p = 0,0195). Kaikki alaryhmät hyötyivät pemetreksedistä – mukaan lukien potilaat, jotka saivat induktiohoidon jälkeen täydellisen tai osittaisen vasteen (n = 234, HR 0,81, 95 %:n luottamusväli 0,59–1,11) ja joiden tauti oli vakaa (n = 285, HR 0,76, 95 %:n luottamusväli 0,57–1,01).

Pemetreksediryhmän potilaista 64 prosenttia ja lumeryhmän potilaista 72 prosenttia sai tutkimuksen keskeyttämisen jälkeistä lääkehoitoa. Pemetreksediä sai jatkohoitona vain 4 prosenttia lumelääkeryhmän potilaista. Siitä on kuitenkin tutkimusnäyttöä, että lumelääkeryhmän potilaat olisivat voineet hyötyä lääkkeestä. Pemetreksediryhmän potilaista 40 prosenttia ja lumelääkeryhmän

Taulukko 2. Tutkimukset, joissa on tutkittu pemetreksedin käyttöä ylläpitohoitona.

Alkuhoito	Alaryhmä	Ylläpitovaihe	Potilaita	PFS	OS
JMEN					
Platina-gemsitabiini, platina-paklitakseli tai platina-dosetakseli	Kaikki potilaat	*Pemetreksedi*	441	4,0 kk	13,4 kk
				HR 0,60 (0,49–0,73)	HR 0,79 (0,65–0,95)
		Lumelääke	222	2,0 kk	10,6 kk
				p < 0,0001	p = 0,012
	Ei-levyepiteeli-karsinooma	*Pemetreksedi*	325	4,4 kk	15,5 kk
				HR 0,47	HR 0,70 (0,56–0,88)
		Lumelääke	156	1,8 kk	10,3 kk
				p < 0,0001	p = 0,002
PARAMOUNT, n = 939					
Sisplatiini-pemetreksedi	Kaikki potilaat	*Pemetreksedi*	359	4,4 kk (4,1–5,7)	13,9 kk (12,8–16,0)
				HR 0,62 (0,49–0,79)	HR 0,78 (0,64–0,96)
		Lumelääke	180	2,8 kk (2,6–3,0)	11,0 kk (10,0–12,5)
				p < 0,0001	p = 0,0195
		Yhteensä	539		

potilaista 43 prosenttia sai jatkohoitona erlotinibia. Toisen vaiheen hoitona käytetystä erlotinibista on voinut olla enemmän haittaa lumelääkeryhmän potilaille kuin pemetreksediä saaneille.

Seuranta ja jatkohoito

Ylläpitohoitotutkimuksissa potilaita seurattiin 6–9 viikon välein. Tutkimusvaiheen jälkeistä seurantaväliä ei ole määritelty, ja se on todennäköisesti ollut pidempi. Mahdollisesti väärin valittujen jatkohoitojen takia harvempi seuranta on voinut vaikuttaa haitallisemmin lumelääkettä saaneiden ryhmässä.

Ylläpitohoitotutkimuksissa jatkohoitona on käytetty varsin paljon EGFR-tyrosiinikinaasin estäjiä. Niiden vaikutus on voinut olla lumelääkeryhmässä haitallisempi, koska solunsalpaajahoito olisi ollut tehokkaampi vaihtoehto. Toisessa erlotinibitutkimuksessa ei voitu osoittaa erlotinibin elinaikahyötyä, mikä mahdollisesti johtui siitä, että toisen vaiheen hoidoksi oli määritelty solunsalpaaja.

Tutkimusraporteista ei yleensä käy ilmi, minkä vaiheen hoitona mitäkin jatkohoitolääkettä on annettu. Se vaikeuttaa tutkimusten tulkintaa. Vain yhdessä tutkimuksessa tutkimusvaiheen jälkeinen jatkohoito oli ennalta määritelty molemmille ryhmille.

Ylläpitolääkehoitotutkimusten puutteiden takia tiheä seuranta 1½–2 kuukauden välein on hyvä vaihtoehto ensivaiheen solunsalpaajahoidon jälkeen.

Ylläpitohoidon kustannukset

Yhdysvalloissa on laskettu erlotinibi- ja pemetreksediylläpitohoidon kustannuksia, mutta luvut eivät ole suoraan sovellettavissa muihin maihin. Erlotinibiylläpitohoidon kustannuksia pidettiin kohtuullisina, koska erlotinibin sivuvaikutukset aiheuttivat vain vähän hoitokustannuksia.

Pemetreksediylläpitohoito aiheuttaa arvioiden mukaan vuodessa 122 371 dollarin lisäkustannukset lumelääkkeeseen verrattuna. Summaan vaikuttaa osittain sairaalahoidon kalleus Yhdysvalloissa. Suomessa pitää jatkossa arvioida myös sairaalassa annosteltavien lääkkeiden kustannusvaikuttavuutta.

Kirjallisuutta

Belani CP, Barstis J, Perry MC ym. Multicenter, randomized trial for stage IIIB or IV non-small cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. J Clin Oncol 2003; 21: 2933–9.

Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu TE ym. Quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer given maintenance treatment with pemetrexed versus placebo (H3E-MC-JMEN): results from a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet Oncol 2012; 13: 292–9.

Borget I, Pérol M, Pérol D ym. IFCT-GFPC investigators. Cost-utility analysis of maintenance therapy with gemcitabine or erlotinib vs observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy for advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502-Eco phase III study. BMC Cancer 2014; 14: 953.

Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M ym. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. Lung Cancer 2006; 52: 155–63.

Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L ym. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2010; 11: 521–9.

Carlson JJ, Wong WB, Veenstra DL ym. Budget impact of erlotinib for maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer. J Med Econ 2011; 14: 159–66.

Ceppi P, Volante M, Saviozzi Sym. Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidylate synthase. Cancer 2006; 107: 1589–96.

Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C ym. Maintenance pemetrexed plus best supportive care vs. placebo plus best supportive care for non-small cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet 2009; 374: 1432–40.

Coudert B, Ciuleanu T, Park K ym. Survival benefit with erlotinib maintenance therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) according to response to first-line chemotherapy. Ann Oncol 2012; 23: 388–94.

Fidias PM, Dakhil SR, Lyss APym. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 591–8.

Gaafar RM, Surmont VF, Scagliotti GV ym. A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III intergroup study of gefitinib in patients with advanced NSCLC, non-progressing after first line platinum-based chemotherapy (EORTC 08021/ILCP 01/03). Eur J Cancer 2011; 47: 2331–40.

Garassino MC, Martelli O, Broggini M ym. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2013; 14: 981–8.

Gridelli C, de Marinis F, Pujol JL ym. Safety, resource use, and quality of life in paramount: a phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo after induction pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol 2012; 7: 1713–21.

Ming-lei Z ym. Rechallenge with pemetrexed-based chemotherapy improves the survival of patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. Molecul Clin Oncol 2014; 2: 953–9.

Mok TS, Wu YL, Thongprasert S ym. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009; 361: 947–57.

Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M ym. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2013: 10 (31); 2895–902.

Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M ym. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2012; 13: 247–55.

Perol M, Chouaid C, Perol D, Barlesi F, Gervais Rym. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2012; 30: 3516–24.

Pujol JL, Paz-Ares L, de Marinis F ym. Long-term and low-grade safety results of a phase III study (PARAMOUNT): maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2014; 15: 418–25.

Scagliotti G, Hanna N, Fossella F ym. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: A review of two phase III studies. Oncologist 2009; 14: 253–63.

Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J ym. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 3543–51.

Zhang L, Ma S, Song X ym. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): a multicentre, double-blind randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012; 13: 466–75.

Zhao H, Fan Y, Ma S ym. Final overall survival results from a phase III, randomised, placebo-controlled, parallel-group study of gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804). J Thorac Oncol 2014; 24.

Keskustelu

Riitta Kaarteenaho, OYS: *Kuinka monelle potilaalle olet käyttänyt ylläpitohoitoa tai jatkettua hoitoa?*

Taneli Saariaho, TYKS: *Noin 10–15 potilaalle.*

Dosentti
Jussi Koivunen
OYS

Kohdennetut hoidot ja immunoterapia

Keuhkosyöpä on potilaalle kivulias diagnoosi. Siksi on tärkeää, että hänelle tarjottu lääkehoito parantaa ennustetta, helpottaa oireita ja on hyvin siedettyä. Kohdennetut hoidot ja immunoterapiat ovat tuoneet ja tuovat tulevaisuudessa uusia ja parempia hoitovaihtoehtoja potilaille.

EGFR- ja *ALK*-muutosten omaavien potilaiden hoito kohdennetuilla lääkkeillä on jo käypää hoitoa, ja sitä tukevat myös Kelan myöntämät erityiskorvattavuudet. Markkerilla kohdentamattomat hoidot parantavat myös potilaiden ennustetta, mutta niiden teho on selkeästi vaatimattomampi kuin markkerilla kohdennettavien hoitojen. Immunoterapeuttiset hoidot tulevat lääkevalikoimaan lähivuosina, mutta niiden paras hoitovaihe ja ennustavat tekijät ovat vielä epäselviä.

Uudet lääkehoidot aiheuttavat merkittäviä lisäkustannuksia. Siksi on tärkeää, että oikea potilas saa oikean lääkkeen. Uusia hoitoja ja uusien hoitomuotojen soveltamista tarvitaan myös pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon sekä osaksi ei-pienisoluisen keuhkosyövän parantavaa hoitoa.

Keuhkosyövän kohdennetut hoidot voidaan karkeasti jakaa ennusteellisella markkerilla kohdentamattomiin ja kohdennettuihin hoitoihin (taulukot 1 ja 2).

YDINASIAT

- Keuhkosyövän kohdennetut hoidot jaetaan ennusteellisella markkerilla kohdentamattomiin ja kohdennettuihin hoitoihin.
- Erityisesti markkerilla kohdennetut hoidot, EGFR- ja ALK-estäjät, ovat parantaneet potilaiden ennustetta ja kuuluvat käypään hoitoon.
- Immunologisista hoidoista on alustavia lupaavia tuloksia keuhkosyövän hoidossa.
- Kohdennettujen ja immunologisten hoitojen tehosta on nykyisin näyttöä ainoastaan ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä ja osana levinneen taudin hoitoa.

Kohdentamattomat hoidot

Markkerilla kohdentamattomien hoitojen tavallisimmat kohteet ovat VEGF-akseli sekä EGFR-reseptori. VEGF-akseliin kohdennetut hoidot (bevasitsumabi, ramusirumabi ja nintedanibi) yhdistetään keuhkosyövässä kemoterapiaan, kuten myös EGFR-kohdennetut hoidot (setuksimabi, nesitumumabi). Erlotinibi on kuitenkin poikkeus. Näiden hoitojen tehosta on näyttöä osana ensimmäisen (bevasitsumabi, setuksimabi ja nesitumumabi) ja toisen linjan hoitoa (ramusirumabi, nintedanibi ja erlotinibi).

Kohdentamattomat hoidot ovat pidentäneet keskimääräistä elossaoloa verrattuna vertailuhoitoon, mutta vaikutus

Taulukko 1. Markkerilla kohdentamattomien ei-pienisoluisen keuhkosyövän täsmälääkkeiden vaiheen III tutkimusten tuloksia. Tutkimuksista esitetään keskimääräinen tilastollisesti merkitsevä ero vertailuhaaraan (Δ) tai sen puuttuminen (NS) sekä tutkimuksen hoitolinja.

Kohde	Lääke	Keskimääräinen etenemisvapaa aika (PFS)	Elossaoloaika (OS)	Hoitolinja
VEGF tai VEGFR	Bevasitsumabi	Δ 1,7 kk Δ 0,7 kk	Δ 2 kk NS	Ensimmäinen
	Ramusirumabi	Δ 1,5 kk	Δ 1,4 kk	Toinen
	Nintedanibi	Δ 0,7 kk	NS	Toinen
EGFR	Setuksimabi	NS	Δ 1,2 kk	Ensimmäinen
	Nesitumumabi	Δ 0,2 kk	Δ 1,6 kk	Ensimmäinen
	Erlotinibi	Δ 0,4 kk	Δ 2 kk	Toinen

on ollut korkeintaan kaksi kuukautta. Hoidot aiheuttavat myös merkittäviä lisäkustannuksia ja lisähaittoja.

Kohdennetut hoidot

Nykyisin keuhkosyövässä tunnetaan kaksi ennusteellista markkeria: *EGFR*-mutaatiot ja *ALK*-translokaatiot. Niiden avulla voidaan valita kohdennettuja hoitoja. Näiden geenimuutosten analysointi kasvaimesta on käypää hoitoa, jos potilaalla on levinnyt adenokarsinooma.

Valitettavasti vain noin 15 prosentilla kaikista keuhkosyöpäpotilaista on kohdennettava geenimuutos. Nämä potilaat ovat myös epätyypillisiä keuhkosyöpäpotilaita. *EGFR*- ja *ALK*-muutoksia todetaan nimittäin lähes ainoastaan ei-levyepiteelihistologian kasvaimista ja potilailta, jotka ovat tupakoineet alle kymmenen askivuotta.

EGFR-estäjä (afatinibi, erlotinibi tai gefitinibi) tai ALK-estäjä (kritsotinibi) osana ensimmäisen tai toisen linjan hoitoa on pidentänyt potilaiden etenemisvapaata elinaikaa noin viisi kuukautta standardihoitoon verrattuna. EGFR-estäjät aiheuttavat myös vähemmän sivuvaikutuksia ja parantavat potilaiden elämänlaatua. Yksittäisissä tutkimuksissa ei ole kuitenkaan onnistuttu näyttämään hoitojen vaikutusta kokonaiselossaoloaikaan. Todennäköisesti syynä ovat hoitohaarojen välinen *cross-over*-ilmiö ja potilaiden pitkä ennuste.

Retrospektiivisten analyysien perusteella *EGFR*- ja *ALK*-muutosten omaavien potilaiden ennuste on parantunut yli 12 kuukautta sen jälkeen, kun kohdennetut lääkkeet on saatu käyttöön. Valitettavasti EGFR- ja ALK-estäjillä hoidettujen potilaiden tauti kuitenkin etenee keskimäärin 8–12 kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta lääkeresistenssin vuoksi. Hankittua lääkeaineresistenssiä voidaan hoitaa muun muassa kemoterapialla, jatkamalla kohdennettua hoitoa yli taudin etenemisen tai sädehoidolla ja kirurgialla.

Lupaavaa näyttöä on myös uudemmista EGFR- (kuten AZD9291, CO-1686) ja ALK-estäjistä (muun muassa seritinibi), jotka näyttävät toimivan erittäin hyvin hankitussa resistenssissä. Niiden avulla potilaiden etenemisvapaa elinaika on lähes yhtä hyvä kuin aiemman linjan kohdennetuilla hoidoilla. Nykyään ei ole näyttöä siitä, että EGFR- tai ALK-kohdennetuilla hoidolla olisi merkitystä osana parantamistavoitteista liitännäishoitoa.

Keuhkosyövästä on löydetty myös uusia kohdennettujen hoitojen ennusteellisia markkereita. Lupaavimmat tulokset ovat ROS-translokaatiosta sekä BRAF-mutaatiosta. Molemmissa ryhmissä ROS- (kritsotinibi) tai BRAF-kohdennetut (dabrafenibi) lääkkeet tuovat radiologisen hoitovasteen suurimmalle osalle potilaista. Valitettavasti ROS- ja BRAF-muutosten esiintyminen ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä on kuitenkin harvinaista (alle 2 prosenttia).

Taulukko 2. Markkerilla kohdennettujen ei-pienisoluisen keuhkosyövän täsmälääkkeiden vaiheen III tutkimusten tuloksia. Tuloksista esitetään keskimääräinen tilastollisesti merkitsevä ero (Δ) tai sen puuttuminen (NS), käytetty prediktiivinen markkeri, taudin keskimääräinen etenemisvapaa aika (PFS) ja potilaiden keskimääräinen elossaoloaika (OS).

Kohde	Lääke	Keskimääräinen etenemisvapaa aika (PFS)	Elossaoloaika (OS)	Markkeri
EGFR	Erlotinibi	Δ 8,5 kk Δ 4,5 kk	NS	EGFR-mutaatio +
	Gefitinibi	Δ 5,4 kk Δ 3,2 kk	NS	EGFR-mutaatio +
	Afatinibi	Δ 5,6 kk Δ 4,5 kk	NS	EGFR-mutaatio +
ALK	Kritsotinibi	Δ 4,7 kk Δ 3,9 kk	NS	ALK-translokaatio +

Taulukko 3. PD-1- ja PD-L1-vasta-aineiden aikaisen vaiheen kliinisten tutkimusten tuloksia. Taulukossa esitetään objektiivinen radiologinen vaste (ORR), taudin etenemisvapaaprosentti 24 viikon kohdalla (PFS 24 vko), levyepiteelikarsinooma (Sq) ja kasvaimen PD-L1-ilmentymä (PD-L1).

Lääke	Kohde	ORR	PFS 24 vko	AE gr3-4	ORR Sq vs. non-Sq	ORR tupakka+ vs. -	ORR PD-L1+ vs.-
Nivolumabi	PD-1	17 %	33 %	14 %	33 vs. 12 %	30 vs. 0 %	36 vs. 0 %
Pembrolitsumabi	PD-1	19 %		13 %			23 vs. 9 %
MPDL3280A	PD-L1	23 %	46 %	21 %	33 vs. 19 %	26 vs.10 %	31 vs. 10 %

Immunoterapia

Syövän perinteiset immunoterapiat on jaettu monoklonaalisiin vasta-aineisiin, rokotteisiin ja epäspesifisiin hoitoihin. Monoklonaalisia vasta-aineita käytetään keuhkosyövän hoidossa, mutta niiden immunologiset vaikutusmekanismit ovat epäselviä. Muiden perinteisten immunoterapioiden tehosta ei ole näyttöä.

Immunoterapiat ovat olleet suuren kiinnostuksen kohteena viime vuosina, kun on kehitetty uusia syövän lääkehoitoja. Näitä uusia immunologisia hoitoja ovat muun muassa bifaasiset vasta-aineet, adaptiivinen T-soluterapia ja immunologisten tarkastuspisteiden estäjät. Immunologisten tarkastuspisteiden estäjien, erityisesti PD-1- ja PD-L1-vasta-aineiden, tehosta on näyttöä myös keuhkosyövän hoidossa (taulukko 3).

Aikaisen vaiheen kliinisten tutkimusten mukaan noin 20 prosenttia raskaasti esihoidetuista ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavista potilaista on saanut hoitovasteen PD-1- tai PD-L1-lääkkeillä. Nämä hoitovasteet näyttävät myös olevan pitkiä, jopa pysyviä. Hoitovastetta ennustavat potilaan tupakointitausta, levyepiteelihistologia sekä kasvaimen PD-L1-ilmentymä. On mahdollista, että tarkempia ennusteellisia tekijöitä tai niiden yhdistelmiä voidaan käyttää tulevaisuudessa, kun valitaan potilaita immunologisiin hoitoihin.

PD-1- ja PD-L1-hoidot ovat olleet varsin hyvin siedettyjä. Alle 20 prosentilla on esiintynyt vaikeusasteen 3–4 haittoja, tavallisimpina erilaisia immunologisia haittoja. Immunologisten haittojen hoito luo tulevaisuudessa haasteita myös keuhkosyöpää hoitaville lääkäreille.

Kirjallisuutta

Brahmer JR Immune checkpoint blockade: the hope for immunotherapy as a treatment of lung cancer? Semin Oncol 2014; 41: 126–32.

Landi L, Cappuzzo F. Pharmacotherapy targeting the EGFR oncogene in NSCLC. Expert Opin Pharmacother 2014; 15: 2293–305.

Pallis AG, Syrigos KN. Targeting tumor neovasculature in non-small-cell lung cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2013; 86: 130–42.

Rolfo C, Passiglia F, Ostrowski M ym. Improvement in lung cancer outcomes with targeted therapies: an update for family physicians. J Am Board Fam Med 2015; 28: 124–33.

Keskustelu

Eeva-Maija Nieminen, HYKS: *Iso osa varsinkin EGFR-lääketutkimuksista on tehty aasialaisilla potilailla, joiden keuhkosyöpä on erilainen kuin länsimaissa. Esimerkiksi tupakoimattomia naisia on Aasiassa huomattavasti paljon enemmän kuin Euroopassa. Luuletko, että EGFR-vasta-ainehoitojen vaste on länsimaisille huonompi?*

Mitä ajattelet kemoterapian ja kohdennetun lääkkeen yhdistämisestä? Voisiko sieltä löytyä jokin hyvä ja toimiva yhdistelmä?

Jussi Koivunen, OYS: *Kemoterapian ja kohdennetun lääkkeen yhdistämisestä ei ole hyvää näyttöä. Useita tutkimuksia on käynnissä, mutta tässä vaiheessa ei vielä voi sanoa mitään.*

Uskon, että aasialaisten ja eurooppalaisten hoitovasteiden välillä ei ole suurta eroa. Tutkimukset on tehty Aasiassa, koska siellä noin 30 prosentilla potilaista on EGFR-mutaatio. Euroopassa näitä mutaatioita on vain 10 prosentilla.

Elisa Lappi-Blanco, OYS: *Mikä on uuden biopsian merkitys, jos translokaatiopositiivisen potilaan hoitovaste päättyy?*

Entä mitä mieltä olet seuraavan sukupolven sekvensoinnista? Sehän on nykyisin saatavilla myös Suomessa, ainakin Huslabissa ja muistaakseni Jyväskylässä. Milloin meidän kannattaa luopua mutaatioiden ja translokaatioiden tarkistamisesta yksi kerrallaan ja pyytää koko paketti kerralla? Se tulee jo edullisemmaksi.

Jussi Koivunen, OYS: *Uusintabiopsioista ei ole minusta hyötyä kliinisessä käytössä. Tilanne olisi toinen, jos meillä olisi uusia EGFR-lääkkeitä. Vastustan muutenkin ajatusta uudesta biopsiasta. Verinäyte tai kiertävän kasvain-DNA:n analysointi olisi järkevämpää kuin biopsian ottaminen yhdestä paikasta. Sama analytiikka onnistuu myös verestä.*

Jos saatavilla on hyvä NGS-menetelmä, siihen kannattaa siirtyä vaikka heti. Sen avulla voidaan analysoida yhdellä näytteellä useampia mutaatioita.

Petri Bono, HYKS: *Näyttää siltä, että uudemmista immunologisista hoidoista voi olla hyötyä nimenomaan tupakoitsijoille, joilla on yli sata mutaatiota. Kohdennetut hoidot eivät todennäköisesti tehoa heihin, koska mutaatioanalyysin tulos on aina erilainen sen mukaan, mistä biopsia otettu.*

Minusta on erittäin mielenkiintoista, että nimenomaan pienisoluisessa keuhkosyövässä on erityisen paljon mutaatioita. Tätä on myös tutkittu kovin vähän. Meillä on Helsingissä parhaillaan käynnissä vaiheen I yhdistelmätutkimus, jossa on mukana kuusi keskusta Euroopasta. Siihen saa lähettää hyväkuntoisia potilaita. Tuloksia on odotettavissa jo puolen vuoden sisällä.

Riitta Kaarteenaho, OYS: *Mitä ennustat, että parin seuraavan vuoden aikana tapahtuu? Mitkä ovat suurimmat kliinisesti merkittävimmät muutokset? Mitä uusia lääkkeitä saadaan käyttöön, entä mitkä siirtyvät toisesta linjasta ensilinjaan?*

Jussi Koivunen, OYS: *Ensinnäkin kritsotinibi tulee varmaan ensilinjaan ALK-translokaatiopositiivisille potilaille, koska siitä on hyvää tutkimusnäyttöä. Lisäksi PD-1- ja PD-L1-vasta-aineet tulevat todennäköisesti kliiniseen käyttöön kahden vuoden sisällä. Ja myös toisen linjan EGFR- ja ALK-estäjät saadaan varmaan käyttöön kahden vuoden aikana.*

Sakari Knuutila, HY: *Meillä on kokemusta lähes tuhannen näytteen tutkimisesta seuraavan sukupolven sekvensointimenetelmillä (NGS). Sen avulla on järkevää tehdä mutaatioanalyysit jo silloin, jos halutaan tarkistaa sekä ALK- ja EGFR-mutaatiot. Kaikki resistentit mutaatiot ja muut uudet kohteet saadaan selville samalla kertaa – edullisesti, nopeasti ja luotettavasti.*

Sampsa Hautaniemi, HYKS: *Muutamat potilaat ovat saaneet pitkän hoitovasteen. Eikö kannattaisi tutkia hyvin nämä muutamat potilaat, jotka ovat pärjänneet erityisen hyvin? Ennusteellisia merkkiaineita voi määritellä jo muutaman potilaan avulla.*

Jussi Koivunen, OYS: *Hyvä idea. Olemme ajatelleet tutkia molempien ääripäiden potilaita.*

Sessio VI Palliatiivinen hoito

Puheenjohtajana
professori Tiina Saarto

Palliatiivinen kirurgia 80

Erikoistuva lääkäri Ilkka Ilonen, HYKS

Keuhkosyöpäpotilaan palliatiivinen hoitopolku 83

Vs. professori Juho Lehto, TAYS

Keuhkosyöpäpotilaan keuhkoahtaumatauti 87

Erikoislääkäri Heikki Ekroos, Porvoon sairaala

Erikoistuva lääkäri
Ilkka Ilonen
HYKS

Palliatiivinen kirurgia

Pääkeuhkoputkien ja henkitorven kasvaimiin liittyy tavallisesti akuutti oire, ja potilaat ovat usein hätätilapotilaita. Tyypillisiä oireita ovat hengenahdistus, veriyskä tai ahtauttava keuhkokuume.

Usein oireet pystytään hoitamaan ilman toimenpiteitä, mutta hätätilanteessa voi olla kyse myös diagnosoimattomasta keuhkosyövästä. Tämän vuoksi kaikilta potilailta tulee ottaa keuhkokuvan lisäksi rintakehän alueen tietokonetomografiatutkimus, jonka avulla voidaan suunnitella keuhkoputken sisäisiä hoitomahdollisuuksia ja sulkea pois muut hengenahdistuksen syyt, kuten keuhkoveritulppa.

Hengitysteitä tukkivat tekijät ovat joko intraluminaalisia, ulkopuolista painetta aiheuttavia (ekstraluminaalisia) tai sekamuotoisia. Kasvaimen anatominen sijainti ja laajuus ovat olennaisia hoidon suunnittelun kannalta. Eri menetelmillä on mahdollista helpottaa potilaan oireita yleensä henkitorvesta aina segmenttibronkusten tasolle.

YDINASIAT

- Keuhkosyövän oireita on mahdollista hoitaa leikkauksella. Tällaisia leikkauksia ovat esimerkiksi keuhkoputkia tai henkitorvea tukkivan kasvaimen laserkoagulaatio ja ulkoisesti painavan kasvaimen stenttaaminen.
- Palliatiiviset leikkaukset tulisi Suomessa keskittää. Tällöin hoitavalla yksiköllä olisi riittävä kokemus hoidon suunnittelusta ja toteutuksesta.
- Keuhkopussin nesteilyä tulisi hoitaa yksittäisten punktioiden sijasta talkkipleurodeesillä tai pitkäaikaisella pleuradreenillä.

Laserkoagulaatio

Intraluminaalisiin keuhkoputkien ja henkitorven kasvaimiin käytetään Suomessa paikallishoitona useimmiten laserkuitua. Muita vaihtoehtoja ovat radiotaajuuskäsittely, fotodynaaminen terapia ja kryokäsittely. Kyseisiin kasvaimiin voidaan tarvittaessa käyttää myös sädehoitoa. Laserkuidun käytöllä on kuitenkin merkittäviä etuja, kuten verenvuodon hallinta veriyskässä, hengenahdistuksen välitön lievittyminen ja vähäiset yleisoireet käsittelyn jälkeen.

Merkittävimpiä kehityksiä ovat olleet siirtyminen kontaktilaser- ja vesijäähdytettyihin järjestelmiin, joissa kasvainkudos koaguloituu ja on poistettavissa esimerkiksi imulla. Keuhkoissa käytetään Nd:YAG-tyyppistä lasermuotoa, jossa kudos saadaan koaguloitua haihdutuksen sijaan. Nykyiset taipuisat keuhkoputkentähystimet ovat turvallisia ja mahdollistavat joustavan yhteistyön anestesialääkäreiden kanssa.

Yhteistyö anestesialääkäreiden kanssa on ensiarvoisen tärkeää, sillä esimerkiksi happipitoisuus saa olla toimenpiteen aikana enintään 40 prosenttia. Näillä menetelmillä hoito voidaan toteuttaa turvallisesti ja tehokkaasti. Toimenpiteen jälkeen 84–92 prosenttia potilaista kokee saaneensa merkittävää apua hengenahdistukseen.

Laserkäsittely ulottuu enintään 5 mm:n syvyyteen, joten sen teho suuntautuu vain kasvaimen intraluminaali-

seen osaan. Uusintakäsittely on siksi yleensä tarpeen 2–3 kuukauden välein. Lisäksi kajoavassa toimenpiteessä on merkittävä riski, että laserkuitu tunkeutuu kasvaimen läpi keuhkoverisuoniin tai jopa ruokatorveen.

Stentit

Keuhkoputkien ja henkitorven stentit ovat kehittyneet 15 vuoden aikana merkittävästi. Niiden käyttö on helpottunut ja tehokkuus parantunut. Nykyään keuhkosyöpäpotilaille käytetään enimmäkseen osittain tai kokonaan peitettyjä metallistenttejä (esim. Nitinol®), jotka laajenevat lämmön vaikutuksesta suunniteltuun kokoonsa. Niiden avulla voidaan hoitaa myös sekundaarikomplikaatioita, kuten fisteleitä. Lisäksi stenteillä voidaan pitää keuhkoputkia auki väliaikaisesti esimerkiksi sädehoidon ajan, minkä jälkeen ne poistetaan suunnitellusti.

Stentteihin liittyy kuitenkin merkittäviä ongelmia, kuten stenttien siirtyminen, kasvaimen läpikasvu, granulaatiokudoksen kehittyminen, painenekroosi ja syöpyminen läpi muihin kudoksiin. Joskus stentin asettaminen henkitorveen voi olla haastavaa, ja ilmatien turvaaminen poikkeustilanteissa voi olla erittäin vaativaa. Potilaiden merkittävin oire stentin asetuksen jälkeen on selkeästi lisääntynyt limaisuus, jonka vuoksi jotkut potilaat voivat vaatia toistuvia keuhkoputken tähystyksiä. Stenttihoidettuja potilaita on hyvä seurata yleisvoinnin mukaan, jotta edellä mainitut komplikaatiot voidaan huomata ajoissa.

Hoidon suunnittelu on ensiarvoisen tärkeää menetelmästä riippumatta. Toimenpiteelle tulee asettaa realistiset tavoitteet, esimerkiksi oikean pääkeuhkoputken kasvaimessa pyritään turvaamaan ensisijaisesti keski- ja alalohkon haarat. Laserkäsittelyn jälkeen hoidetulle alueelle voidaan asettaa stentti, jolloin ylälohkoon menevät keuhkoputken haarat voivat peittyä lopullisesti.

Ensisijaisena tavoitteena on tarjota potilaille hyvä palliatiivinen hoito. Erityisesti henkitorven kasvaimia on tärkeä seurata tähystyksillä, jotta vältytään mahdollisilta hätätilanteilta. Hätätilanteiden varalta hoitavassa yksikössä tulee olla osaamista jäykän bronkoskoopin käytöstä ja potilaan ventiloinnista.

Keuhkopussin nesteily

Pahanlaatuinen keuhkopussin nesteily on invalidisoiva tilanne, jossa keuhkopussi ei kykene imemään lisääntynyttä keuhkopussin nestettä ja neste korvaa tilavuudellaan hengittävää keuhkokudosta. Käytännössä tilannetta voidaan hoitaa kolmella eri menetelmällä: pitkäaikaisella pleuradreenillä, talkkipleurodeesillä tai osittaisella keuhkopussin poistolla. Näistä jälkimmäisin on tehokkain mutta raskain vaihtoehto. Siihen liittyy pitkä sairaalassaoloaika ja merkittävä komplikaatioiden riski, minkä takia se on syöpäpotilaalle erittäin kuormittava hoitomuoto.

Talkkipleurodeesi on turvallinen ja tehokas menetelmä hillitä keuhkopussin nesteilyä. Siinä keuhkopussiin asetetaan keittosuolaliuokseen sekoitettua talkkia, minkä jälkeen syntyy tulehdus sekä kiinnikkeitä keuhkon ja keuhkopussin välille. Ongelmana on toimenpiteen aikainen kipu, minkä takia potilaan pitää olla noin kaksi hoitovuorokautta vuodeosastolla. Talkkipleurodeesi voidaan toteuttaa hallitusti myös näytteenoton yhteydessä torakoskooppisesti. Onnistuneen talkkipleurodeesin vaikutus kestää pitkään.

Pitkäaikainen uitettu pleuradreeni asetetaan potilaalle polikliinisena toimenpiteenä paikallispuudutuksessa. Sen kautta voidaan tyhjentää keuhkopussin nestettä liittimen avulla 500–1 000 ml:n alipaineistettuihin pulloihin. Nesteen tyhjentämisestä vastaa yleensä kotisairaanhoito.

Jopa 46 prosenttia potilaista saavuttaa spontaanin pleurodeesin, minkä ansiosta pitkäaikainen katetri voidaan poistaa. Hoitoa voidaan jatkaa avoterveydenhuollossa, jolloin infektioihin on mahdollista puuttua ajoissa ja dreeni voidaan poistaa väliaikaisesti. Systemaattisesti toteutettuna toimenpiteen hoitotulokset ovat erittäin hyviä, ja siihen liittyy vain pieni komplikaatioriski.

Satunnaistetussa tutkimuksessa on verrattu talkkipleurodeesiä pitkäaikaiseen pleuradreeniin. Tutkimuksessa ei löydetty eroa hengenahdistuksen helpottumisessa tai elämänlaadussa. Talkkipleurodeesin jälkeen potilaiden piti kuitenkin olla pidempään sairaalassa, minkä lisäksi jopa 22 prosenttia potilaista tarvitsi muita toimenpiteitä pleurodeesin saamiseksi. Toisaalta pitkäaikainen pleuradreeni aiheutti merkittävästi enemmän infektiokomplikaatioita, sillä tutkimusaineistossa niitä tuli jopa 23 prosentille tutkimuspotilaista. Talkkipleurodeesi aiheutti enemmän sairaalakustannuksia, mutta pitkäaikaisen pleuradreenihoidon kulut kasaantuivat avoterveydenhuoltoon.

Pitkäaikainen pleuradreeni on mielestäni ensisijainen valinta keuhkopussin nesteilyn hoitoon. Silloin potilas ei tarvitse sairaalahoitoa, ja toimenpiteen onnistuminen on ennustettavissa. Hoidon aikaiset haitat ovat vältettävissä, kun oireisiin puututaan ajoissa. Lisäksi merkittävälle osalle potilaista kehittyy toimenpiteen aikana spontaani pleurodeesi.

Kirjallisuutta

Bolliger CT1, Sutedja TG, Strausz J, Freitag L. Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents. Eur Respir J 2006; 27(6): 1258–71.

Davies HE, Mishra EK, Kahan BC ym. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea

in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. JAMA 2012; 307(22): 2383–9.

Sioris T, Sihvo E, Salo J, Räsänen J, Knuuttila A. Long-term indwelling pleural catheter (PleurX) for malignant pleural effusion unsuitable for talc pleurodesis. Eur J Surg Oncol 2009; 35(5): 546–51.

Keskustelu

Eeva-Maija Nieminen, HYKS: *Onko jossakin tutkimuksessa verrattu keskenään laserhoitoa, stenttejä ja sädehoitoa?*

Ilkka Ilonen, HYKS: *Tällaisia tutkimuksia on vaikea löytää, koska eri keskuksilla on erilaisia hoitokäytäntöjä. Minusta nämä hoitomuodot täydentävät toisiaan eivätkä ole keskenään vaihtoehtoisia. Voimme siis ensin hoitaa laserilla kasvaimen keuhkoputken sisällä olevan osan ja antaa sen jälkeen heti sädehoitoa.*

Mirja Eho-Remes, HYKS: *Miten todennäköistä on, että potilaalle tulee laserkoagulaation jälkeen kotona massiivinen verenvuoto? Omalle potilaalleni kävi näin, ja se johti kuolemaan. Liittyykö tällainen verenvuoto toimenpiteeseen vai johtuuko se syövästä?*

Ilkka Ilonen, HYKS: *Yleensä on kyse taudista ja sen etenemisestä. Kuten sanottu, laser koaguloi noin 5 mm:n syvyyteen asti, eli sen syvemmälle emme pysty vaikuttamaan. Meidän täytyy käyttää toisia keinoja, jos kasvain tunkeutuu johonkin suureen suoneen ja aiheuttaa massiivisen vuodon.*

Toimenpiteen yhteydessä tulee hallitsematonta verenvuotoa vain prosentille potilaista, eli se on harvinaista.

Jarmo Salo, HYKS: *Stenteistä pitää muistaa, että ne syöpyvät toisiin kudoksiin. Jos stentti on puoli vuotta henkitorvessa tai keuhkoputkessa, se kasvaa usein läpi ruokatorveen ja siihen syntyy fisteli. Syöpäpotilaalle stentin voi laittaa uudelleen, mutta se auttaa vain pari viikkoa.*

Meidän pitää muistaa, että tämä on raskasta hoitoa, johon liittyy paljon komplikaatioita. Potilaat eivät esimerkiksi saa yskittyä limaa ulos, vaan sitä pitää imeä usein, jotta potilas ei tukehdu.

Ilkka Ilonen, HYKS: *Potilaan seuranta pitää aina miettiä siinä yksikössä, jossa stentti on laitettu. Yleensä me tarvittaessa poistamme stentin ja laukaisemme uuden hieman eri paikkaan, jolloin infiltraation todennäköisyys pienenee.*

Seija Grénman, TYKS: *Onko talkkauksesta ja pitkäaikaisesta pleuradreneerauksesta tehty kustannushyötyanalyysia? Pitkäaikainen pleuradreneeraus kuulostaa näppärältä, eikä potilaan tarvitse olla sairaalassa montaa päivää.*

Ilkka Ilonen, HYKS: *Kattavia kustannusanalyyseja ei ole tehty, koska pitkäaikaisen pleuradreenin kulut menevät avoterveydenhuollon puolelle. Talkkipleurodeesin alkukustannukset ovat varsin isot. Lisäksi 15–20 prosenttia potilaista tarvitsee myös muita kajoavia toimenpiteitä, jotta hoitotulos on riittävä. Oireet myös palautuvat 20–30 prosentille potilaista talkkipleurodeesin jälkeen, joten siinä suhteessa pitkäaikainen pleuradreeni on suhteellisen edullinen.*

Tiina Saarto, HYKS: *Yksi dreneerauspullo maksaa 50 euroa, joten kyllä sekin aiheuttaa pitkäaikaiskustannuksia. Toimenpide on potilaalle kuitenkin helppo ja mukava. Ja jos onkologinen hoito jatkuu, pleuradreenistä pääsee helposti eroon.*

Aija Knuuttila, HYKS: *Osa potilaista tarvitsee myös kotisairaanhoidon käymään ja tyhjentämään dreneerauspulloja.*

Jarmo Salo, HYKS: *Pitkäaikaisen pleuradreenin ansiosta potilaat eivät tule päivystyksenä sairaalaan viikonloppuna. Siitä syntyy iso säästö.*

Tiina Saarto, HYKS: *Elämänlaadun kannalta sillä on merkitystä, että keuhkopussin ei anneta täyttyä nesteellä ja odoteta hengenahdistusta, vaan potilaan tilannetta helpotetaan tasaisesti. Pitkäaikainen pleuradreeni on minusta kyllä hintansa arvoinen.*

Heidi Andersén, Vaasan keskussairaala: *Olen nähnyt yhden kustannusanalyysin, jossa verrattiin eri hoitomuotoja. Sen mukaan kustannustehokkainta oli tehdä polikliininen keuhkopussin tähystys, ottaa tarvittavat näytteet ja laittaa dreeni paikoilleen. Näin potilas pääsee kotiin heti toimenpiteen jälkeen. Keuhkopussin tähystys on mini-invasiivinen toimenpide, koska siinä potilas on hereillä, hengittää itse ja on vain lievästi sedatoitu.*

Meillä on käytäntönä laittaa stentti potilaalle keuhkopussin tähystyksessä.

Vs. professori
Juho Lehto
TAYS

Keuhkosyöpäpotilaan palliatiivinen hoitopolku

Palliatiivinen hoito on pitkälle edenneestä ja parantumattomasta sairaudesta kärsivän potilaan ja hänen läheistensä aktiivista ja kokonaisvaltaista hoitoa. Karkeasti ottaen noin 75:tä prosenttia keuhkosyöpää sairastavista potilaista ei voi hoitaa parantamistavoitteisesti joko taudin levinneisyyden tai potilaan heikon kunnon takia. Vain noin kymmenen prosenttia potilaista elää yli viisi vuotta diagnoosista.

Valtaosa keuhkosyöpäpotilaista kuuluu siis jo taudin toteamisvaiheessa palliatiivisen hoidon piiriin. Keuhkosyöpäpotilas tarvitsee palliatiivisen hoitopolun, joka kattaa onkologisen hoidon rinnalla toteutettavan palliatiivisen hoidon (integrointi), oikea-aikaisen siirtymisen kokonaan palliatiiviseen hoitolinjaan sekä ajoissa valmistellun saattohoitopolun.

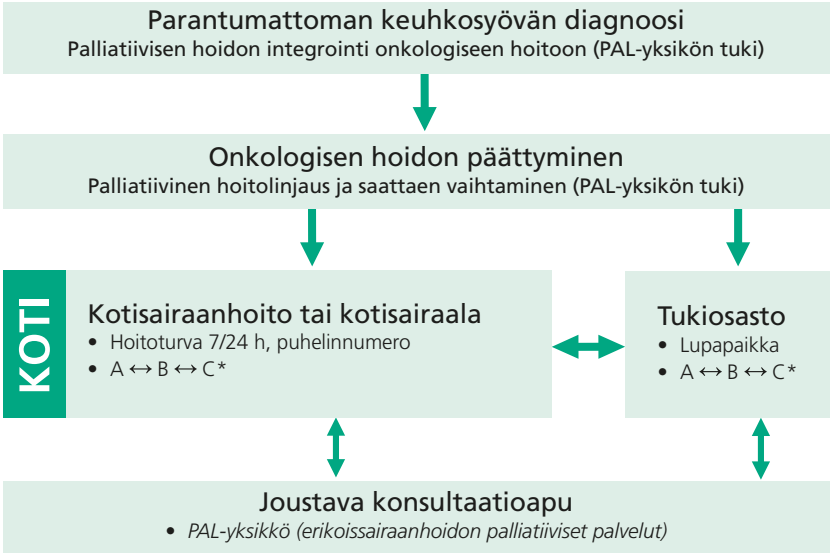
YDINASIAT

- Edenneeseen keuhkosyöpään liittyy vaikeita oireita ja mittavia psykososiaalisia tarpeita.
- Palliatiivinen hoito alkaa heti parantumattoman keuhkosyövän diagnoosin jälkeen, ja se pitää integroida onkologiseen hoitoon.
- Keuhkosyöpää hoitavan lääkärin tulee tuntea alueensa saattohoitoketju ja saattaa potilas tähän.
- Toimiva saattohoitoketju edellyttää hoitolinjauksia, ympärivuorokautista hoitoturvaa, tarvelähtöistä saattohoitoa ja erikoissairaanhoidon palliatiivisen yksikön tukea.

Palliatiivisen hoidon tarve

Keuhkosyöpäpotilaat kärsivät monista oireista (taulukko 1). Näistä vaikeimpia eli eniten elämänlaatua heikentäviä ovat hengenahdistus, kipu, yskä ja ruokahaluttomuus. Vertailevissa tutkimuksissa keuhkosyöpäpotilaiden oirekuorma on yleensä ollut suurempi kuin muissa pitkälle edenneissä syövissä. Tätä selittänee se, että keuhkosyöpä etenee jo varhain oireherkille alueille, kuten hengitysteihin, keuhkopussiin ja luustoon. Lisäksi potilailla on paljon liitännäissairauksia, kuten keuhkoahtaumatautia.

Oireiden lisäksi keuhkosyöpäpotilaat tarvitsevat psykososiaalista tukea, ja tämän tuen tarve vaikuttaa myös olevan keskimäärin suurempi kuin monessa muussa syövässä. Vuonna 2013 tehdyssä systemoidussa katsauksessa näistä tarpeista nousivat esiin muun muassa emotionaaliset ongelmat, tiedon ja kommunikaation tarve, päivittäiseen elämään liittyvät käytännön seikat, eksistentiaalinen ahdistus ja läheisten tarpeet. Tuen tarjoaminen näihin moninaisiin psykososiaalisiin ongelmiin on merkittävä osa palliatiivista hoitoa.



Kuva 1. Keuhkosyöpäpotilaan palliatiivinen hoitopolku.

* A: Kaikki terveydenhuollon yksiköt; B: Alueelliset saattohoito-osastot/-paikat/-kotihoidot; C: Saattohoitokodit ja muut erityispätevyyden omaavat yksiköt

Integroitu palliatiivinen hoito

WHO:n mukaan palliatiivista hoitoa tulee tarjota potilaan hoitopolulla tautiin kohdistuvan ja ennusteen parantamiseen tähtäävän hoidon rinnalla jo varhain. Tätä kutsutaan integroiduksi palliatiiviseksi hoidoksi. Tärkein osoitus integroinnin hyödystä keuhkosyöpäpotilaille on vuonna 2010 tehty tutkimus, jossa 151 etäpesäkkeistä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavaa potilasta satunnaistettiin säännöllisiin palliatiivisen hoitotiimin kontakteihin onkologisen hoidon rinnalla tai tavanomaiseen onkologiseen hoitoon.

Integroitu palliatiivinen hoito paransi potilaiden elämänlaatua, vähensi masentuneisuutta ja paransi jopa hieman ennustetta (11,6 vs. 8,9 kuukautta; p = 0,02). Lisäksi kontrolliryhmän potilaat saivat useammin aggressiivista hoitoa elämän loppuvaiheessa. Aggressiivisella hoidolla tarkoitettiin tässä alle 14 vuorokautta ennen kuolemaa annettua kemoterapiaa tai hoitoa saattohoitokodissa alle kolme vuorokautta ennen kuolemaa.

Myös muissa tutkimuksissa on osoitettu, että palliatiivisen hoidon integroiminen hyödyttää pitkälle edennyttä syöpää sairastavaa potilasta, omaista ja hoitojärjestelmää. Tämän näytön valossa ASCO (American Society of Clinical Oncology) päätyi vuonna 2012 suosittelemaan, että etäpesäkkeitä lähettäneen keuhkosyövän palliatiivinen ja onkologinen hoito tulee integroida diagnoosihetkestä alkaen.

Taulukko 1. Keuhkosyöpäpotilaan yleisimpiä oireita.

Oire	Yleisyys*
Hengenahdistus	50–90 %
Kipu	60–85 %
Yskä	40–80 %
Veriyskä	10–40 %
Masentuneisuus	20–80 %
Väsymysoireyhtymä (fatique)	70–100 %
Ruokahaluttomuus	50–80 %

*Yleisyys vaihtelee eri tutkimuksissa. Tyypillisesti oireet lisääntyvät, kun saattohoitovaihe lähestyy.

Saattohoito ilman suunnitelmaa

Kuolemaa lähestyvä ja monioireinen keuhkosyöpäpotilas hoidetaan aina jossain. Jos saattohoidon suunnitelmaa ei ole, hoitopaikkana on usein päivystys, mikä ei ole potilaslähtöistä eikä kustannustehokasta. Vuonna 2010 Kanadassa julkaistiin aineisto, johon oli koottu yli 36 000 syöpäpotilaan päivystyskäynnit heidän viimeisen kahden elinviikkonsa ajalta. Keuhkosyöpään liittyvät ongelmat olivat yleisin syy tulla päivystykseen.

Tänä vuonna julkaistun 30 tutkimusta käsittäneen meta-analyysin mukaan keuhkosyöpä on itsenäinen riskitekijä sille, että syöpäpotilas ajautuu päivystykseen viimeisen elinkuukautensa aikana. Palliatiivisen hoidon kontakti suojaa potilaita päivystyskäynneiltä.

Hyvinkään sairaalan päivystykseen vuonna 2009 joutuneista kokonaan oireenmukaisen hoitolinjan syöpäpotilaista on myös tehty selvitys. Kotiutuneista potilaista (154 käyntiä) jopa 92 prosenttia palasi päivystykseen keskimäärin 18 päivän sisällä. Yleisin syöpätyyppi oli keuhkosyöpä.

Kaikki pitkälle edenneestä sairaudesta kärsivät potilaat tarvitsevat saattohoidon järjestelyt, mutta keuhkosyöpäpotilaiden elämän loppuvaihe vaatii erityisesti toimivaa saattohoitopolkua.

Saattohoitopolku

Vuonna 2010 julkaistiin kaksi STM:n suositusta (*Syövänhoidon kehittäminen vuosina 2010–2020* ja *Hyvä saattohoito Suomessa*), jotka luovat pohjan myös keuhkosyöpäpotilaiden saattohoitopoluille. Näissä raporteissa edellytetään, että kaikkiin sairaanhoitopiireihin luodaan saattohoitosuunnitelmat.

Saattohoitopolku (kuva 1) lähtee liikkeelle oikea-aikaisista hoitolinjauksista, jotka ovat keuhkosyöpää hoitavien lääkäreiden tehtävänä. Hoidon palliatiivinen luonne tulee ymmärtää jo diagnoosista alkaen. Tautiin kohdistuvan hoidon päättyessä tulee keskustella potilaan kanssa palliatiivisesta hoidosta ja kirjata kokonaan palliatiivinen hoitolinjaus. Tämän jälkeen potilaalle tulee järjestää saattohoitoyksikkö (esimerkiksi kotihoitotiimi), johon saa aina yhteyden, sekä tukiosasto, jonne pääsee suoraan ilman päivystyskäyntejä.

Kotona tai osastolla toteutettava saattohoito tulee tarjota tarvelähtöisesti noudattaen STM:n ja kuntaliiton suositusten mukaista kolmiportaista mallia saattohoitoa antavan yksikön osaamistasosta. Hoitovastuun siirtyminen edellyttää saattaen vaihtamista ja perusterveydenhuollon joustavia mahdollisuuksia konsultoida erikoissairaanhoitoa.

Tavoitteet Suomessa

Tutkimusmielessä palliatiivisen hoitointervention vakiointi (esimerkiksi varhainen integrointi tai saattohoidon tukitoimet) on vaikeaa. Tutkimusten tulokset riippuvat kunkin maan hoitokäytännöistä ja -järjestelmistä. Tästä huolimatta voidaan sanoa, että palliatiivisen hoitopolun luominen parantumatonta keuhkosyöpää sairastavalle potilaalle on hyödyllistä, näyttöön perustuvaa ja välttämätön osa hoitoa. Miten siis tulisi menetellä Suomessa?

Mielestäni meillä tulee olla kolme tavoitetta:

Ensiksi kaikilla keuhkosyöpää hoitavilla lääkäreillä tulee olla palliatiivisen hoidon perustason osaaminen, jotta palliatiivinen hoito integroituu potilaiden hoitopolkuun diagnoosista alkaen. Tämä tulee huomioida muun muassa erikoisalakohtaisessa koulutuksessa.

Toinen tavoite on, että kaikissa keuhkosyöpää hoitavissa yksiköissä on palliatiivinen yksikkö (yliopistosairaalat) tai konsultaatiotiimi (keskussairaalat). Niiden tehtävänä on tarjota hoito potilaille, joilla on vaikeita oireita tai psykososiaalisia tarpeita, saattaa potilaat oikea-aikaisesti saattohoitoon sekä johtaa alueellisia saattohoitoketjuja.

Kolmantena tavoitteena on, että kaikissa sairaanhoitopiireissä ja jatkossa sote-alueilla on toimivat saattohoitoketjut, jotka varmistavat potilaan tarpeista lähtevän saattohoidon ja joustavan yhteistyöverkoston syöpä- ja saattohoitoyksiköiden välille. Parantumatonta keuhkosyöpää hoitavan lääkärin tulee tuntea oman alueensa saattohoitoverkosto.

Kirjallisuutta

Barbera L, Taylor C, Dudgeon D. Why do patients with cancer visit the emergency department near the end of life? CMAJ 2010; 182: 563–8.

Blum T, Schönfeld N. The lung cancer patient, the pneumologist and palliative care: a developing alliance. Eur Respir J 2015; 45: 211–26.

Haltia O, Ariluoma-Liimatainen K, Saarto T, Lehto JT. Emergency visits are associated to poor outcome in palliative care patients with cancer. Palliat Med 2014; 28: 633.

Henson LA, Gao W, Higginson IJ ym. Emergency department attendance by patients with cancer in their last month of life: A systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2015; 33: 370–6.

Hyvä saattohoito Suomessa. Asiantuntijakuulemiseen perustuvat saattohoitosuositukset. Helsinki: Sosiaali- ja terveysministeriön julkaisuja 6/2010.

Iyer S, Roughley A, Rider A, Taylor-Stokes G. The symptom burden of non-small cell lung cancer in the USA: a real-world cross-sectional study. Support Care Cancer 2014; 22: 181–7.

Johnsen AT, Petersen MA, Pedersen L ym. Symptoms and problems in a nationally representative sample of advanced cancer patients. Palliat Med 2009; 23: 491–501.

Maguire R, Papadopoulou C, Kotronoulas G ym. A systematic review of supportive care needs of people living with lung cancer. Eur J Oncol Nurs 2013; 17: 449–64.

Saattohoitopotilaan palveluverkko Pirkanmaalla. http://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/koti?p_artikkeli=shp01126.

Smith TJ, Temin S, Alesi ER ym. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: The integration of palliative care into standard oncology care. J Clin Oncol 2012; 30: 880–7.

Syövänhoidon kehittäminen vuosina 2010–2020. Helsinki: Sosiaali- ja terveysministeriön selvityksiä 6/2010.

Temel JS, Greer JA, Muzikansky A ym. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2010; 363: 733–42.

Keskustelu

Antti Jekunen, Vaasan keskussairaala: *Palliatiivinen hoito on tärkeää myös siksi, että osastolla on tilaa aktiivisessa onkologisessa hoidossa oleville potilaille. Meillä on ollut kriisitilanteita, kun terveyskeskuspaikkaa jonottavat palliatiiviset potilaat ovat täyttäneet koko osaston.*

Meillä on ajatuksena avata palliatiivinen yksikkö, joka olisi kiinteä osa keuhkosyövän hoitoa. Moni potilas torjuu tiedon tulevasta eikä halua kuulla väistämättömästä kuolemasta. Yksi mahdollisuus olisi ottaa jo alkuvaiheessa hoitoon mukaan palliatiivinen sairaanhoitaja, joka kertoisi potilaille keskitetysti oireiden hoidosta ja loppuvaiheesta. Se voisi tuoda potilaille kaksi kuukautta lisää elinaikaa.

Juho Lehto, TAYS: *Usein kiireessä tulee ajateltua, että kyllä me hoidetaan tämä siinä samalla. Viestiä pitää jakaa, jos meillä on vaikka moniongelmainen ja rankkoja hoitoja saanut potilas. Hän ei välttämättä ota tietoa helposti vastaan.*

Tutkimusten mukaan potilaat eivät kerro rehellisesti asioitaan sille lääkärille, joka antaa onkologista hoitoa, sillä he pelkäävät, että lääkäri lopettaa onkologisen hoidon.

Eeva-Maija Nieminen, HYKS: *Potilaat tsemppaavat hurjasti, kun he tulevat sen lääkärin vastaanotolle, joka päättää, jatketaanko solunsalpaaja- tai muuta hoitoa.*

Olisi hyvä, jos oireita voitaisiin mitata objektiivisesti. Olemme kokeilleet ESAS-mittaria, ja se on nyt käytössä syöpäklinikalla. Mikä olisi sinusta hyvä tapa mitata oireita?

Juho Lehto, TAYS: *ESAS on varmaan ihan hyvä mittari, jos ajatellaan somaattisia oireita. Se on ollut Tampereen palliatiivisessa yksikössä rutiinikäytössä alusta saakka. Se ei kuitenkaan sovi psykososiaalisten oireiden mittaamiseen.*

Psykososiaalinen puoli on iso juttu. Me mietimme edelleen, miten voisimme hyödyntää siinä hoitajan vastaanottoa tai muuta. Tutkimuksissa on todettu, että loppujen lopuksi interventiot vaikuttavat eniten psykososiaalisten tarpeiden tyydyttämiseen eivätkä niinkään fyysisiin oireisiin.

Aija Knuuttila, HYKS: *Yhteiskunnassa on vallalla poliittisesti miellyttävä ajatus, että mitään hoitopaikkoja ei tarvita ja kaikki hoito voitaisiin antaa kotona. Minusta meidän pitää lääkäreinä puolustaa näiden potilaiden tarvetta hoivaan, muihin ihmisiin ja auttaviin käsiin. Kaikki eivät halua kuolla kotona. Iso osa omaisista ja potilaista ei pysty siihen, eikä heidän tarvitse pystyä siihen. Hoivapaikkoja tarvitaan nykyään ainakin yhtä paljon kuin aikaisemmin.*

Juho Lehto, TAYS: *Kotisaattohoito on kaunis asia. Useimmat terveet ihmiset haluavat kuolla kotona, jos sitä kysytään heiltä. Mutta kun kuolema lähestyy, kaikki eivät enää haluakaan kuolla kotona.*

Tiina Saarto, HYKS: *Se on myös kotisairaaloiden kokemus, että suurin osa omaisista siirtää potilaan tukiosastolle, kun hänen tajunnantasonsa laskee. Saattohoitoketjussa on aina mukana saattohoitoyksikkö ja vuodepaikka, jotta se turvataan niille, jotka sen haluavat. Iso osa ihmisistä haluaa kuolla vuodeosastolla.*

Keuhkosyöpäpotilaiden saama psykososiaalinen tuki on vähäistä jopa yliopistosairaaloissa. Hyks on ainoa sairaala, jossa on erillinen psykososiaalisen tuen yksikkö. Kaikissa yliopisto- ja keskussairaaloissa olisi hyvä miettiä, mistä potilaat saavat sen tuen, mitä he tarvitsevat.

Erikoislääkäri
Heikki Ekroos
Porvoon sairaala

Keuhkosyöpäpotilaan keuhkoahtaumatauti

Skotlantilaiset ovat tutkineet keuhkosyöpää sairastavien potilaiden liitännäissairauksia, ja heistä noin 87 prosentilla oli vähintään yksi toinen sairaus keuhkosyövän lisäksi. Keuhkoahtaumatauti oli 43 prosentilla potilaista, ja munuais- tai sydänsairaus 20–30 prosentilla potilaista.

Kuvaavaa on, että jopa 15 prosentilla skotlantilaispotilaista oli monta vaikeaa perussairautta. Heitä me emme pysty hoitamaan, eivätkä he yleensä elä kovin pitkään. Tutkimuksen mukaan keuhkosyövän levinneisyysaste ei vaikuttanut liitännäissairauksien määrään tai vaikeusasteeseen.

Tanskalaistutkimuksessa on puolestaan selvitetty, miten keuhkosyöpäpotilaan liitännäissairaudet vaikuttavat levinneen taudin ennusteeseen. Tutkimuksessa oli mukana yli 22 000 potilasta. Levinneisyysasteen III–IV keuhkosyöpää sairastavien liitännäissairaudet eivät vaikuttaneet ennusteeseen. Syynä on se, liitännäissairaudet eivät yksinkertaisesti ehdi vaikuttamaan näiden potilaiden ennusteeseen, koska se on valitettavan huono jo muutenkin. Tutkimuksen mukaan suorituskyky on tärkein ennusteeseen vaikuttava tekijä.

Viime vuonna julkaistussa yli 10 000 potilaan rekisteritutkimuksessa selvitettiin keuhkosyöpäpotilaiden liitännäissairauksia. Sen mukaan sydän- tai vesisuonisairaus suurensi kuoleman riskiä 30 prosenttia. Aivoverenkiertohäiriö, diabetes ja keuhkoahtaumatauti suurensivat puolestaan kuoleman riskiä 20 prosenttia. Erot olivat tilastollisesti merkitseviä. Tämän tutkimuksen mukaan liitännäissairauksien määrällä ja vaikeusasteella on selvä vaikutus keuhkosyöpäpotilaan ennusteeseen.

Hollantilaisessa tutkimuksessa tutkittiin puolestaan pienisoluista keuhkosyöpää sairastavien liitännäissairauksia.

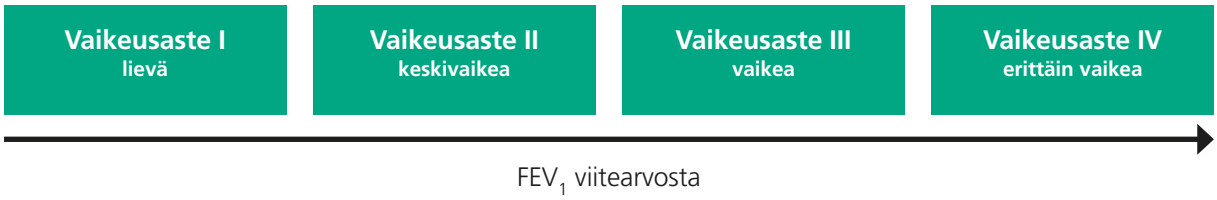
YDINASIAT

- Liitännäissairauksilla on merkitystä keuhkosyöpäpotilaan hoitoon ja ennusteeseen.
- Keuhkoahtaumatauti on keuhkosyöpää sairastavan merkittävin liitännäissairaus. Keuhkoahtaumataudin hoito on tärkeää, vaikka potilaalla olisi keuhkosyöpä.
- Keuhkoahtaumatautia sairastavilla on merkittävästi liitännäissairauksia.

Siinä oli mukana yli 4 000 potilasta. Vielä 1990-luvun puolivälissä 55 prosentilla näistä potilaista oli liitännäissairaus, nykyisin 76 prosentilla potilaista. Vastaavasti myös niiden potilaiden osuus, joilla oli vähintään kaksi liitännäissairautta, oli kasvanut. Heitä oli 1990-luvun puolivälissä 23 prosenttia ja nykyisin 51 prosenttia. Keuhkosyöpäpotilaat ovat usein monisairaita. Jos potilaalla oli rajoittunut pienisoluinen keuhkosyöpä ja useita liitännäissairauksia, hänen kuolemanriskinsä kasvoi 1,2-kertaiseksi. Ero oli juuri ja juuri tilastollisesti merkitsevä. Tulos oli sama keuhkosyövän tyypistä riippumatta.

Keuhkoahtaumataudin vaikutus

Parantavalla leikkauksella hoidettujen 900 keuhkosyöpäpotilaan tutkimuksessa verrattiin keskenään keuhkoahtaumatautia sairastavia potilaita ja muita potilaita.



Kuva 1. Keuhkoahtaumataudin vaikeusaste kansainvälisten GOLD-kriteerien perusteella. Uloshengityksen sekuntikapasiteetti (FEV_1) mitataan bronkodilatoiduista arvoista. Huomioitavaa on, että keuhkofunktioon perustuva vaikeusaste ei korreloi taudin potilaskohtaisiin vaikutuksiin.

Tutkimuksen ensisijaisena päätetapahtumana olivat eloonjääminen ja etenemisvapaa elinaika. Keuhkoahtaumatautia sairastavista 54 prosenttia oli elossa viiden vuoden kuluttua ja muista potilaista 69 prosenttia. Ero oli selvä.

Vastaavasti 50,1 prosenttia keuhkoahtaumatautia ja -syöpää sairastavista eli ilman taudin etenemistä viiden vuoden kuluttua ja 60,6 prosenttia pelkkää keuhkosyöpää sairastavista. Huonon ennusteen riski oli selvästi suurempi. Kaikista huonoin ennuste oli miehillä ja levyepiteelikarsinoomaa sairastavilla.

Miksi keuhkoahtaumatauti on niin tärkeä? Syynä on se, että keuhkoahtaumatauti on hyvin yleinen liitännäissairaus. Tutkimusten mukaan 97 prosentilla keuhkoahtaumatautia sairastavista on jokin liitännäissairaus.

Keuhkoahtaumatautia sairastavilla on kaksinkertainen riski saada keuhkosyöpä sekä krooninen bronkiitti ja emfyseema. Jos potilaalla on keuhkoahtaumataudin lisäksi krooninen bronkiitti ja emfyseema, keuhkosyövän riski on moninkertainen. Keuhkoahtaumatautia sairastavien monet liitännäissairaudet tekevät tautikokonaisuudesta hyvin kompleksisen, mikä aiheuttaa haasteita hoidolle.

Taulukko 1. Keuhkoahtaumataudin vaikeusasteen määrittely potilaslähtöisesti.

Sekuntikapasiteetti (FEV1)
Oireiden määrä ja luonne
Hengenahdistuksen aste
Toimintakyky • Kykeneekö liikkumaan? • Selviytyykö arjen askareista?
Pahenemisvaiheet • Kortisonikuurit • Antibiootit bronkiittiin • Sairaalahoito
Elämänlaadun arviointi • Esimerkiksi CAT
Liitännäissairaudet • Sydän- ja verisuonitaudit • Diabetes • Masennus • Raihnaisuus
Kuinka tauti on edennyt?

Keuhkoahtaumataudin luokittelu

Ymmärrys keuhkoahtaumataudista on kehittynyt valtavasti viimeisten vuosien aikana. Keuhkoahtaumataudin hoitoon on tullut viimeisten kahden vuoden aikana kymmenen uutta lääkettä. Uusi tieto ja uudet hoitomenetelmät alkavat pian näkyä myös keuhkoahtaumataudin ennusteessa.

Keuhkoahtaumatauti ei ole yksi tauti, vaan kyseessä on monta eri genotyyppiä ja monenlaisia potilaita. Joillakin potilailla on krooninen bronkiitti, ja he ovat koko ajan todella limaisia. Toisilla potilailla on niin sanottu varsinainen keuhkoahtaumatauti eikä välttämättä muita oireita. Joillakin potilailla on emfyseema, selvät radiologiset muutokset, diffuusiohäiriö ja huono rasituksensieto.

Lisäksi on potilaita, joilla on pahenemisvaiheita koko ajan. He syövät jatkuvasti kortisoni- ja antibioottikuureja sekä käyvät päivystyspoliklinikalla ja sairaalahoidossa. Joskus keuhkoahtaumatauti etenee nopeasti ja heikentää keuhkojen toimintaa nopeasti. Nämä potilaat ovat yleensä miehiä ja keuhkoahtaumapotilaiksi tavanomaista nuorempia.

Keuhkoahtaumataudin luokittelu vaikeusasteen (kuva 1) mukaan on minusta vanhanaikaista, koska potilaiden suorituskyky ja keuhkofunktio eivät välttämättä korreloi keskenään. Meillä on esimerkiksi potilaita, joilla on erittäin vaikea keuhkoahtaumatauti ja sekuntikapasiteetti alle 30 prosenttia. Siitä huolimatta heidän suorituskykynsä on normaali ja he kävelevät kuuden minuutin kävelytestissä 500 metriä.

Sekuntikapasiteetti ei riitä keuhkoahtaumataudin luokitteluun, vaan lisäksi tarvitaan tietoa potilaan oireista ja toimintakyvystä (taulukko 1).

Keuhkoahtaumatautia sairastavilla potilailla menee entistä paremmin, kun saamme heidät lopettamaan tupakoinnin

ja liikkumaan. Myös uudet lääkehoidot ja rokotukset parantavat ennustetta. Keuhkoahtaumatautia sairastavien keuhkosyöpäpotilaiden keuhkot pyritään hoitamaan niin hyvin kuin mahdollista.

Kirjallisuutta

Aarts MJ, Aerts JG, van den Borne BE, Biesma B, Lemmens VE, Kloover JS. Comorbidity in patients with small-cell lung cancer: trends and prognostic impact. Clin Lung Cancer 2014; pii: S1525-7304(14)00263-0. [Epub ahead of print]

Birim Ö, Kappetein AP, Bogers AJJC. Charlson comorbidity index as a predictor of long-term outcome after surgery for nonsmall cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2005; 28: 759–62.

Grose D, Morrison DS, Devereux G ym. Comorbidities in lung cancer: prevalence, severity and links with socioeconomic status and treatment. Postgrad Med J 2014; 90: 305–10.

Iachina N, Jakobsen E, Møller H ym. The effect of different comorbidities on survival of non-small cells lung cancer patients. Lung 2014; 193(2): 291–7.

Izquierdo JL, Resano P, El Hachem A, Graziani D, Almonacid C, Sánchez IM. Impact of COPD in patients with lung cancer and advanced disease treated with chemotherapy and/or tyrosine kinase inhibitors. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014; 9: 1053–8.

Mellemgaard A, Lüchtenborg M, Iachina M ym. Role of comorbidity on survival after radiotherapy and chemotherapy for nonsurgically treated lung cancer. J Thorac Oncol 2015; 10(2): 272–9.

Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014; 9: 871–88.

Zhai R, Yu X, Shafer A, Wain JC, Christiani DC. The impact of coexisting COPD on survival of patients with early-stage non-small cell lung cancer undergoing surgical resection. Chest 2014; 145(2): 346–53.

Keskustelu

Riitta Kaarteenaho, OYS: *Tulokset keuhkoahtaumataudin vaikutuksesta potilaiden ennusteeseen eivät ole yksiselitteisiä. Joissakin tutkimuksissa on todettu, että keuhkoahtaumatauti ei välttämättä huononna keuhkosyöpäpotilaan ennustetta.*

Olemme tutkineet tätä myös Oulussa. Meillä oli 230 leikkauksella hoidettua keuhkosyöpäpotilasta, joista puolella oli levyepiteelisyöpä ja puolella adenokarsinooma. Hypoteesina oli, että keuhkoahtaumatauti vaikuttaisi potilaiden viisivuotisennusteeseen, mutta yllättäen sillä ei ollutkaan vaikutusta. Minusta tästä tarvitaan lisää tutkimuksia.

Heikki Ekroos, Porvoon sairaala: *Minä luulen, että keuhkoahtaumataudin vaikutus alkaa näkyä, jos aineisto on tarpeeksi suuri.*

Pekka Mali, TYKS: *On mielenkiintoista, että keuhkoahtaumatautia on niin monta eri tyyppiä. Vaikuttaako niistä jokin enemmän potilaan ennusteeseen?*

Heikki Ekroos, Porvoon sairaala: *Niillä menee huonoiten, joilla on toistuvia pahenemisvaiheita.*

Tiina Saarto, HYKS: *Kuntoutus ja liikunta unohtuvat helposti, kun joku sairastuu levinneeseen syöpään. Esimerkiksi eturauhassyöpään sairastunut voi hyvin elää yli 5–10 vuotta. Kastraation jälkeen 40 prosenttia miehistä saa kymmenen vuoden aikana patologisen murtuman, eikä asiaan kiinnitetä huomiota.*

Elämänlaadun kannalta on ehdottoman tärkeää pitää yllä potilaan toimintakykyä. Elinkaaren pituus ei ole aina tärkein asia, vaan elämänlaatu ja toimintakyky.

Eeva-Maija Nieminen, HYKS: *Tupakoinnin lopettaminen parantaa keuhkosyöpäpotilaan ennustetta. Miten paljon ne potilaat saavat tupakoinnin lopettamisesta lisäelinaikaa, joilla on keuhkosyövän lisäksi keuhkoahtaumatauti?*

Heikki Ekroos, Porvoon sairaala: *Vaikutus on ehkä vain viikkoja, jos potilaalla on etäpesäkkeinen keuhkosyöpä. Mutta lisäelinaika on paljon pidempi, jos syöpä ei ole lähettänyt etäpesäkkeitä tai jos se leikataan. Siksi minäkin puhun aina potilaille tupakoinnin lopettamisesta.*

Sakari Knuutila, HYKS: *Kuinka paljon tiedetään keuhkoahtaumataudin aloitusmutaatioista? Onko niitä kuvattu potilailla, joilla ei ole keuhkosyöpää?*

Riitta Kaarteenaho, OYS: *Keuhkoahtaumatautia sairastavilla potilailla on itse asiassa ylähengitysteissä ja suun limakalvoilla monia samanlaisia geenimuutoksia kuin keuhkosyöpäpotilailla. Näyttää siltä, että keuhkosyövästä pystytään löytämään biomarkkereita ilmateistä ja jopa ehkä suusta tai nenästä. Varsinaisia mutaatiotutkimuksia en ole löytänyt.*

Sessio VII Uudet tuulet

Puheenjohtajana
professori Tarja Laitinen

Keuhkosyövän seulonta 92

Dosentti Tiina Palva, Kuhmoisten terveysasema

Keuhkosyövän lääkekehitys 95

Ylilääkäri Antti Jekunen, Vaasan keskussairaala

Biopankit ja tietoaltaat tutkimuksessa
ja hoidon seurannassa 100

Professori Tarja Laitinen, TYKS

Dosentti
Tiina Palva
Kuhmoisten terveysasema

Keuhkosyövän seulonta

Syöpäseulonnan tavoitteena on pyrkiä vähentämään kuolleisuutta seulonnan kohteena olevaan syöpäsairauteen. Kyseessä on väestöön kohdistuva tutkimus, jonka avulla tauti pyritään toteamaan oireettomassa vaiheessa siten, että sen hoito olisi mahdollisimman menestyksellistä.

WHO on jo 1960-luvulla määritellyt edellytyksiä seulonnan käynnistämiselle. Keskeisiä asioita ovat seulonnan kohteena olevan taudin kansanterveydellinen merkitys ja se, että seulontatesti kykenee löytämään sairauden aikaisemmin kuin se muuten ilmenisi. Seulontatestin ja taudin varmentamiseen käytettyjen menetelmien tulee olla väestön hyväksymiä ja riittävän turvallisia. Kustannusvaikuttavuus pitää arvioida ennakkoon, eivätkä seulonnan kokonaiskustannukset saa olla kohtuuttomia muihin terveydenhuollon palveluihin verrattuna.

Keuhkosyöpä on kiistatta kansanterveydellisesti merkittävä sairaus. Se aiheuttaa edelleen eniten syöpäkuolemia koko maailmassa ja myös Suomessa. Keuhkosyöpää sairastavien miesten viiden vuoden suhteellinen eloonjäämisennuste on noin 8 prosenttia ja naisten noin 13 prosenttia. Selviytymiseen vaikuttaa ratkaisevasti se, todetaanko tauti paikallisena vai levinneenä. Nykyään vain joka kymmenes keuhkosyöpä todetaan paikallisena.

Keuhkosyövälle on myös selkeä tunnistettava riskiryhmä. Noin 90 prosenttia taudista selittyy tupakoinnilla ja merkittävä osa lopuista työperäisillä altisteilla, kuten asbestilla ja passiivisella tupakoinnilla. Toisaalta millekään muulle syövälle ei ole samanlaista yksittäistä elintapatekijää, jonka poistaminen minimoisi sairastumisriskin. Tämä pitää osaltaan käynnissä eettis-moraalista keskustelua keuhkosyövän seulonnan perusteista ja siitä, kuinka suuria taloudellisia voimavaroja siihen on oikeutettua käyttää.

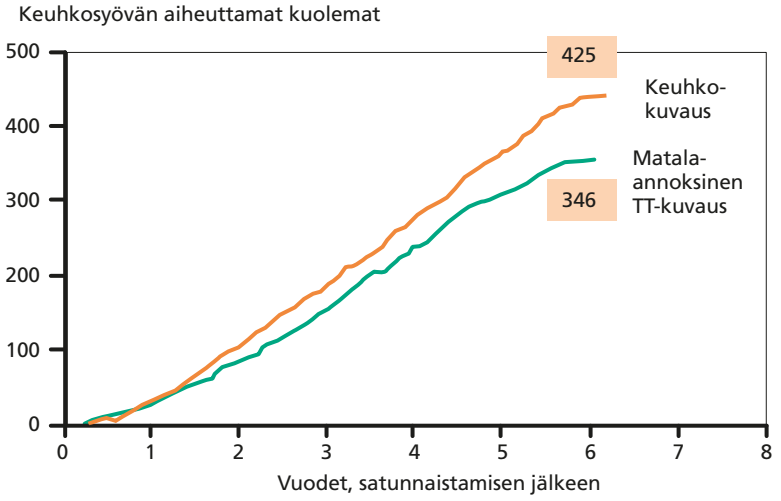
YDINASIAT

- Matala-annoksinen tietokonetomografiakuvaus on ensimmäinen seulontamenetelmä, joka on pienentänyt keuhkosyöpäkuolleisuutta.
- Huolta aiheuttavat kuitenkin runsas väärien positiivisten löydösten määrä ja kohderyhmän saavutettavuus. Keuhkosyöpäseulonnasta on käynnissä useita satunnaistettuja tutkimuksia.
- Ensisijainen terveyspoliittinen keino vähentää keuhkosyöpäkuolemia on edelleen ponnistella tupakanpolton lopettamiseksi.

Seulonnan kehitys

Perinteiseen keuhkokuvaukseen perustuvat satunnaistetut seulontatutkimukset eivät osoittautuneet 1970-luvulla hyödyllisiksi. Vuonna 2011 julkaistiin yhdysvaltalainen 150 000 henkilön satunnaistettu keuhkokuvaukseen perustuva seulontatutkimus PLCO, jossa ei osoitettu kuolleisuushyötyä.

Tietokonetomografiaan perustuvia seulontatutkimuksia alettiin tehdä 1990-luvulla. Löydettyjen keuhkosyöpien määrä vaihteli suuresti osallistujien riskitason mukaan. Uuden tekniikan tekninen tarkkuus aiheutti runsaan säteilyannoksen ja ohuilla leikkeillä tehtyjen rekonstruktioiden takia runsaasti vääriä positiivisia löydöksiä.



Kuva 1. Keuhkosyöpäseulonnan vaikutus kuolleisuuteen, kun seulontamenetelmänä oli matala-annoksinen tietokonetomografiakuvaus tai tavallinen keuhkokuva. Yhden keuhkosyöpäkuoleman välttämiseksi TT-menetelmällä täytyy seuloa 320 henkilöä ja yhden kuoleman välttämiseksi 219 henkilöä.

Kesällä 2011 julkaistiin yhdysvaltalainen seulontatutkimus NLST, jossa verrattiin matala-annoksista tietokonetomografiakuvausta (TT) tavalliseen keuhkokuvaukseen (TH-X). Tutkimuksessa oli mukana yli 50 000 iältään 55–74-vuotiasta henkilöä, jotka olivat tupakoineet vähintään 30 askivuotta. Noin 52 prosenttia osallistujista oli nykyisiä tupakoitsijoita, ja 48 prosenttia oli lopettanut tupakoinnin 15 vuoden sisällä ennen seulonnan käynnistymistä.

Seulontatutkimus toistettiin vuoden välein yhteensä kolme kertaa. Tulosten julkaisuvaiheessa keskimääräinen seuranta-aika oli 6,5 vuotta. Vähintään 4 mm:n kokoinen kalsifioitumaton kyhmy katsottiin positiiviseksi seulontalöydökseksi. Kolmen seulontakierroksen aikana 39 prosentilla TT-ryhmän potilaista oli vähintään yksi positiivinen seulontalöydös ja 16 prosentilla TH-X-ryhmäläisistä. Löydöksistä vääriä positiivisia oli 96 prosenttia ja 95 prosenttia.

TT-ryhmäläisiltä diagnosoitiin 1 060 keuhkosyöpää ja TH-X-ryhmäläisiltä 941. Vastaavasti TT-ryhmässä oli 346 keuhkosyövän aiheuttamaa kuolemaa ja TH-X-ryhmässä 425, mikä tarkoittaa 247 ja 309 keuhkosyöpäkuolemaa 100 000:ta henkilövuotta kohti (kuva 1).

Keuhkosyöpäkuolleisuuden suhteellinen vähenemä oli TT-ryhmässä 20 prosenttia ($p = 0{,}004$). Kokonaiskuolleisuus väheni 6,7 prosenttia ($p = 0{,}02$). Tulosten perusteella yhden keuhkosyöpäkuoleman välttämiseksi täytyy seuloa TT-menetelmällä 320 henkilöä (NNS = 320) ja yhden kuoleman välttämiseksi 219 henkilöä. Seulonnan hyöty voidaan konkretisoida myös siten, että tässä tutkimuksessa voitiin välttää kolme keuhkosyöpäkuolemaa, kun seulottiin tuhat korkean riskin henkilöä.

Seulonnan haitat ja avoimet kysymykset

Eniten huolta matala-annoksisen TT-kuvauksen käytöstä seulontamenetelmänä on aiheuttanut väärien positiivisten löydösten suuri määrä. Ne johtavat enimmäkseen varmentaviin kuvantamistutkimuksiin, mutta noin 10 prosentille tehdään kajoava tutkimus: neulabiopsia, bronkoskopia tai leikkaus. NLST-tutkimuksessa vain 24 prosentilla leikkaukseen päätyneistä oli hyvänlaatuinen löydös, mutta 73 prosenttia ei-kirurgisista näytteistä osoittautui hyvänlaatuisiksi.

Ei tiedetä, kuinka tällainen seulonta toimisi väestötasolla tai jos tutkimukset hajaantuvat laajalle toimipisteisiin. On esitetty huolta mahdollisista laatuongelmista ja siitä, lisääntyisivätkö esimerkiksi varmentavat näytteenotot. Nykyään on käynnissä tutkimuksia, joissa pyritään eri tavoilla arvioimaan TT-kuvauksissa löytyneiden kyhmyjen todellista syöpäriskiä.

Ylidiagnostiikan osuudeksi on arvioitu 5,3–18,5 prosenttia. Seulonnalla löytyy erityisesti piileviä bronkoalveolaarisia karsinoomia.

Oma kysymyksensä on, kuinka seulonnan kohderyhmä määritellään ja tavoitetaan. Selvää on, että koko väestölle suunnattu keuhkosyöpäseulonta ei ole mielekästä, vaan seulonta tulisi suunnata riskiryhmälle. Mutta kuinka nykyiset tupakoitsijat tavoitetaan? Entä pitkään tupakoineet ja tupakoinnin jo lopettaneet henkilöt?

Pitää muistaa, että niillä, joilla on pitkä tupakointihistoria, on muutenkin tavallista suurempi kuoleman riski. Monella

on myös muita sairauksia, jotka estävät mahdolliset parantamistavoitteiset hoidot. Asbestityöntekijöitä seurataan säännöllisesti heidän työuransa ajan, mutta säännöllinen seuranta loppuu eläkeiässä.

Seulonnan tulevaisuus

Matala-annoksiseen TT-kuvaukseen perustuvia seulontatutkimuksia on käynnissä Yhdysvalloissa ja Euroopassa. Erilaiset yhdysvaltalaiset yhteisöt ovat jo antaneet seulontasuosituksia, joissa seulontaa suositellaan pääosin NLST-tutkimuksen mukaiselle riskiryhmälle. Monissa suosituksissa painotetaan henkilökohtaisen riskin arviointia sekä keskustelua seulonnan hyödyistä ja haitoista. Lisäksi suositellaan seulontakeskusten tarkkaa valikointia, jotta tutkimusten laatu olisi riittävän korkea.

Ensisijainen terveyspoliittinen keino vähentää keuhkosyöpäkuolemia on edelleen ilman muuta ponnistella tupakanpolton lopettamiseksi. Jos keuhkosyövän varhaiseen toteamiseen löydetään hyödyllinen, riittävän turvallinen ja kustannustehokas seulontamenetelmä, meidän täytyy muistaa kaikki riskiryhmät, kuten tupakoinnin kymmenen vuoden sisällä lopettaneet, tupakan savulle vahvasti altistuneet ja asbestin kanssa työuransa aikana tekemisiin joutuneet henkilöt.

Kirjallisuutta

Davis A. Lung cancer screening. JAMA clinical guidelines synopsis. JAMA 2014; 312: 1248–9.

Gould M. Lung-cancer screening with low-dose computed tomography. New England J Med 2014; 371: 1813–20.

Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA ym. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. Lancet Oncol 2014; 15: 1332–41.

McRonald FE, Yadegarfar G, Baldwin DR ym. The UK Lung Screen (UKLS): Demographic profile of first 88 897 approaches provides recommendations fot population screening. Cancer Prev Res 2014; 7(3): 362–71.

Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the prostate, lung, colorectal and ovarian randomised trial. Jama 2011; 306: 1865–73.

The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. New England J Med 2011; 365: 395–409.

Keskustelu

Juho Lehto, TAYS: *Onko tutkittu, miten seulonta vaikuttaa elämänlaatuun ja esimerkiksi ahdistuneisuuteen? Meillä on iso joukko ihmisiä, jotka tietävät tupakoineensa pitkään ja joilta löytyy jokin epämääräinen muutos.*

Tiina Palva, Kuhmoisten terveysasema: *Tutkimuksissa on ollut mukana elämänlaatunäkökulma, mutta sen tutkiminen on vaikeaa. Seulonnassa oleminen ehkä vähentää ahdistusta, koska kovin moni ei kuitenkaan lopeta tupakointia.*

Aija Knuuttila, HYKS: *Minusta pitää miettiä, onko seulontamenetelmä lainkaan sopiva, jos väärien positiivisten osuus on 95 prosenttia.*

Tiina Palva, Kuhmoisten terveysasema: *Olen samaa mieltä. Pitää ottaa huomioon myös se, että nämä tutkimukset on tehty standardoiduissa oloissa. Mitä tapahtuu jatkotutkimusten määrälle, jos seulontatutkimuksia tehdään vähemmän standardoiduissa oloissa?*

Ylilääkäri
Antti Jekunen
Vaasan keskussairaala

Keuhkosyövän lääkekehitys

Keuhkosyövän lääkekehitys on tärkeää, koska edenneen keuhkosyövän hoitotulokset ovat yhä huonoja. Lääkekehitykseen osallistuu monia toimijoita, mutta se on tiukasti kontrolloitua. Erityisesti ei-pienisoluiseen keuhkosyöpään (NSCLC) on kehitteillä monia lääkkeitä, koska siihen liittyy paljon uusia mahdollisuuksia ja alustavat hoitotulokset ovat lupaavia.

Lääkekehitys on siirtynyt solunsalpaajista kohdennettuihin hoitoihin, vasta-aineisiin ja immunoterapiaan. Samalla kehityksen vauhti on kiihtynyt. Kliinikon on tärkeää pysyä kehityksessä mukana ja arvioida, mitä syöpälääkkeitä kannattaa ottaa kliiniseen käyttöön. Kliininen tutkija puolestaan harkitsee, mitä hän valitsee seuraavaksi mahdolliseksi tutkimuslääkkeeksi.

YDINASIAT

- Edenneen keuhkosyövän hoitoon tarvitaan aikaisempaa tehokkaampia lääkkeitä.
- Maailmalla tehdään paljon keuhkosyöpätutkimuksia, joita pitää saada tehtäväksi myös Suomeen.
- Klinikka hyötyy kliinisestä tutkimuksesta, ja siihen pitää varata riittävästi resursseja.
- Lääketutkimuksissa löydetään uudenlaisia lääkkeitä, joiden valinta ja haittavaikutukset sekä oikea käyttö selviävät tehokkaimmin osallistumalla kliinisiin tutkimuksiin.

Lääkekehityksen toimijoiden motiivit

Lääkekehitysyritys tähtää lääkkeen mahdollisimman nopeaan rekisteröintiin ja hyviin vaiheen III tuloksiin. Lääkemarkkinointiyritys on kiinnostunut myös lääkkeen saamisesta nopeasti markkinoille, suuresta markkinaosuudesta, hyvästä panos-tuotossuhteesta ja kertyvästä voitosta. Sen kiinnostus kasvaa, kun markkinapotentiaali suurenee. Vastaavasti kiinnostus hiipuu, jos markkina on pieni tai jos markkinoille pääsy on hidasta, mikä syö patentin hyödyttämisaikaa.

Lääkelaitokset valvovat, että käyttöön tulevat ja käytössä olevat lääkkeet ovat turvallisia ja tehokkaita. Lisäksi ne valvovat, että lääketutkimusta tehdään ohjeiden mukaan. Lääkelaitosten antamat ohjeistukset ovat oleellinen osa lääkekehitystä. FDA on vaikutukseltaan painokkain, ja EMA tulee aivan kintereillä. Näiden kahden välisiä käsittelyaikoja seurataan tiiviisti, ja toistaiseksi FDA on ollut nopeampi.

Tutkijalääkäri haluaa saada uutta tutkittavaa omalle tutkimusalueelleen. Uudet lääkekohteet löytyvät perustutkimuksesta, ja usein ne lisensoidaan akateemisilta ryhmiltä ennen kliinisen lääkekehityksen aloittamista. Osallistuminen lääketutkimuksiin on tärkeä syövän hoidon kehittämisalue. Tutkijat haluavat tehdä varhaisia soveltavia kokeellisia tutkimuksia, koska ne voivat olla pohjana uudelle kliiniselle lääkeryhmälle. Siitä kilpaillaan, kuka julkaisee tutkimustuloksia mahdollisimman suuressa kongressissa tai parhaan vaikuttavuuskertoimen (*impact factor*) lehdessä.

Kliinikko haluaa puolestaan saada käyttöönsä uusia lääkkeitä ja parantaa potilaidensa hoitotuloksia. Lääkkeet

ovat syöpälääkärin tärkein yksittäinen työväline, ja niiden saatavuus ja hallittu käyttö määrittävät hoidon laatua. Kliinikolla on täysi työ pysyä mukana uusien syöpälääkkeiden kehityksessä.

Potilaan toiveena on luonnollisesti saada uusi lääke käyttöönsä mahdollisesti jo kliinisessä tutkimuksessa, ja muutenkin potilas haluaa aina parhaan mahdollisen lääkkeen. Suomalaiset osallistuvat aktiivisesti lääketutkimuksiin ja auttavat siten tiedettä eteenpäin.

Keuhkosyöpätutkimus

Kliinikon kysymykset keuhkosyövän lääkekehityksestä kiertyvät hoidon optimoinnin ympärille. Kliinikot haluavat aikaisempaa parempaa hoitoa, joka on toteutettavissa omalla klinikalla. He haluavat päivittää hoitonsa mahdollisimman moderneiksi, mutta sen lisäksi nykyään mietitään yhä enemmän hoitojen kustannusvaikuttavuutta ja saavutettua hyötyä.

Tutkijalääkäri keskittyy kehittämisprosessissa olevaan lääkkeeseen ja mahdollisuuksiin optimoida sen tehoa ja välttää haittavaikutuksia – tai ainakin tunnistaa haittavaikutusprofiili ja mahdollisesti kehittää siihen sopivia hoitoja. Kliinikolla on puolestaan tarve asemoida uusi hyväksytty lääke parhaaseen ja vaikuttavimpaan kohtaan omassa hoitovalikoimassaan. Tässä auttaa hoitosuositusten seuraaminen ja kollegojen hoitokäytäntöihin tutustuminen.

Samalla kliinikko haluaa hakea optimaalisen lääkeyhdistelmän ja antojärjestyksen. Usein haetaan käytännön keinoja, joiden avulla lääkkeestä saadaan paremmin siedetty. Ihanteellisesti kliininen tutkija tekee myös käytännön kliinistä työtä. Tällöin tutkijalääkärin ja kliinikon pyrkimykset voivat tukea toisiaan.

Taulukko 1. Kliinisten syöpätutkimusasetelmien muutoksia.

Suurin motivoija FDA:n ja EMAn ohjeistukset
Vaiheessa III lumelääkkeen käyttö lääkeyhdistelmätutkimuksissa
Vaiheissa IIb–III ja I–II adaptiiviset tutkimukset
Vaiheen II tutkimus rekisteröintitutkimuksena • Läpimurtolääkkeen rekisteröintiprosessin muutokset • Nopean väylän tutkimukset *(fast track)* • Harvinaislääkestatus
Vaiheen I/II tutkimukset, joissa laajennusosat
Vaiheen 0 tutkimukset

Taulukko 2. Tapoja tehostaa kliinistä tutkimusta.

Sairaalaan liittyvät mahdollisuudet • Tutkimusmyönteisyys • Kliinisen tutkimuksen tuomien säästöjen tekeminen näkyväksi • Kliinisen tutkijan aseman selkiyttäminen • Tutkimukseen kuuluvan ylimääräisen työn kompensoiminen tekijöille
Toteuttamiseen liittyvät mahdollisuudet • Selvä työnjako ja mietitty logistiikka • Protokollan käyttökelpoisuusselvitys *(feasibility study)* tehtäväksi etukäteen • Tutkimushoitajien tarve
Tulevaisuuden mahdollisuudet • Strukturoitu potilaskertomus • Hoitotulosrekisteri

Muuttuvat kliiniset tutkimukset

Viimeisten kymmenen vuoden aikana lääkekehitys on siirtynyt kokeellisista solunsalpaajista toimintamekanismin määrittämiin molekulaarisesti kohdentuviin syöpälääkkeisiin, joten potilaat on tärkeä valita mahdollisimman tarkkaan. Uudet lääkkeet poikkeavat aikaisemmista solunsalpaajista, ja vastaavasti on suuri tarve muuttaa kliinisiä tutkimusasetelmia (taulukko 1).

Adaptiivisessa tutkimusasetelmassa kliinistä tutkimusta muutetaan kertyvän tutkimustiedon mukaan ennalta tehdyn suunnitelman puitteissa. Näin voidaan yhdistää vaiheen II ja III tai vaiheen I ja II tutkimukset yhdeksi tutkimukseksi ja saada tulokset nopeammin ja varmemmin. Aikaisemmin lumelääkettä käytettiin vain harvoin solunsalpaajilla tehdyissä vaiheen III tutkimuksissa. Nykyisin sitä käytetään sokkoutetusti, kun tutkittava syöpälääke lisätään esimerkiksi solunsalpaajayhdistelmään.

Nykyisin tutkijat selvittävät tiettyä molekulaarista tekijää useissa indikaatioissa. He etsivät tiettyä mutaatiota, jonka omaavia potilaita kerätään mukaan tutkimukseen eri histologisista indikaatioista. Tyypillisiä ovat niin sanotut koritutkimukset (*basket trial*), jotka sijoittuvat vaiheen II ja III välimaastoon. Niihin voidaan etsiä tehokkaasti parhaiten soveltuva potilasjoukko.

Biomarkkereihin pohjautuva potilasvalinta on tullut suositummaksi kuin histologinen valinta. Tämä on osoitettu systemaattisessa 770 kliinisen tutkimuksen tiivistelmää kattavassa analyysissa. Samalla positiivisten tutkimusten määrä oli suurempi biomarkkeri- kuin histologista valintaa käyttäneissä tutkimuksissa kokonaiseloonjäämisen (OS) suhteen (21 vs. 8 prosenttia; p = 0,001) ja etenemisvapaan elinajan (PFS) suhteen (31 vs. 10 prosenttia). Toisaalta keuhkosyö-

vän ensimmäisen linjan etenemisvapaa elinaika ei korreloi kokonaiseloonjäämisen kanssa, mutta korrelaatio löytyy ensimmäisen linjan hoitojen jälkeen.

Biomarkkereihin perustuvien alaryhmien tutkiminen on haasteellista. Vaiheessa II käytetään nykyisin satunnaistettuja lumelääkekontrolloituja usean annostason tutkimuksia, joissa seurataan jatkuvasti kasvaimen koon muuttumista. Tällöin saadaan suurempi herkkyys ja paremmin esille lääkkeen vaikutukset kasvaimen pienenemiseen. Vaiheen I ja II tutkimuksissa on puolestaan alettu käyttää useita annoksia ja annoseskalaatiota, joten tavallaan vaihe I yhdistyy vaiheeseen II, jossa perinteisesti on jo syöpälääkeannos tiedossa.

Adaptiivisuus on tulossa myös vaiheen I tutkimuksiin. Vuosina 2006–2013 tehtyjä vaiheen I tutkimuksia selvittäneessä katsauksessa havaittiin, että jopa 24 prosentissa tutkimuksista tutkimusryhmiä oli laajennettu eli oli käytetty niin sanottuja ekspansiokohortteja. Ekspansiosta on hyötyä nimenomaan lääketurvallisuudelle, koska 58 prosentissa tutkimuksista löydettiin sen ansiosta uusia haittoja ja suositeltu vaiheen II annos muuttui 13 prosenttia. Toisaalta vain 11 prosentissa tutkimuksista havaittiin kliinistä tehoa.

FDA on äskettäin antanut läpimurtolääkkeen rekisteröintiprosessiin ohjeet, joiden mukaan vaiheessa I havaittu poikkeuksellinen aktiviteetti on mahdollista rekisteröidä yhden kliinisen jatkotutkimuksen perusteella. Tämän hyödyntäminen on mahdollista, jos päästään eroon vanhakantaisesta suurimmasta siedetystä annoksesta (MTD) ja annosta rajoittavasta toksisuudesta (DLT) ja siirrytään biologisesti tehokkaan lääkemekanismin mukaiseen annokseen.

Jo kymmenen vuotta sitten aukeni uusi mahdollisuus tehdä lääketutkimusta, jossa vaadittava prekliininen dokumentaatio sai olla rajoitetumpi. Tämä perustuu mikroannosteluun, jossa annoksen koko on sadasosa eläinlajissa aktiviteettia aiheuttavasta annoksesta. Sen avulla saadaan jo aikaisessa vaiheessa tietoa siitä, miten lääkeaineen farmakokinetiikka ja nimenomaan molekyylin kohdentuminen toimii ihmisellä.

Kliinisen tutkimuksen merkitys

Lääketutkimuksen etuna klinikalle on se, että tutkimus päivittää hoitoyksikön lääketietoutta ja hoitokäytäntöjä sekä tuo rahoitusta sponsorilta ja säästää hoitojen kustannuksia. Lääketutkimuksen haittoja puolestaan on, että se vie aikaa, vaatii läsnäoloa ja tarvitsee resursseja. Siitä ei välttämättä myöskään synny julkaisuja, jos kyse on lääkeyrityksen tutkimuksesta.

Kliinisen tutkimuksen tehostaminen on mahdollista (taulukko 2). Erityisen tärkeää on sairaalan tutkimusmyönteisyys ja se, että helpotetaan tutkijan työtä. Tutkija tarvitsee asianmukaiset ohjeistukset erityisesti resurssien käytölle ja saatavuudelle.

Taulukko 3. Kliinisen tutkimusyksikön jäsenet ja vastuunjako.

Tutkijalääkäri • Potilaiden standardihoito • Potilaiden löytäminen • Hoidon sivuvaikutukset • Sähköisen tiedonkeruukaavakkeen (eCRF) tarkistaminen ja hyväksyminen
Apututkijalääkäri • Tutkijalääkärin poissaolojen paikkaaminen • Lääkäriresurssin laajentaminen
Tutkimushoitajat • Hoitoaktiviteettien ja potilaskäyntien koordinointi • Sähköisen tiedonkeruukaavakkeen (eCRF) täyttäminen • Linkkinä potilaaseen
Hoitotiimi • Rutiinihoitojen toteuttaminen • Tutkimushoitojen antaminen tutkijalääkärin valvonnassa • Tutkimushoitaja koordinoi
Koordinaattori • Potilasvirran selvittäminen • Tutkimukseen sopivien potilaiden etsiminen poliklinikan listoista ja lähetteistä
Erillinen talousyksikkö taloudellisten sopimusten tekemiseen

Parhaimmillaan tutkijan ei tarvitse sopia erikseen jokaista yksityiskohtaa, vaan ne hoituvat organisaatiossa. Tämä on erityisen tärkeää, kun tehdään taloudellisia sopimuksia. Kliinikon aika ei riitä sopimusten valmisteluun, vaan hänen on tärkeämpi määrittää, mikä on normaalista hoidosta poikkeavaa ja siten tarvitsee korvauksen tutkimuksen rahoittajalta. Joskus tämä on monimutkaista, jos tutkimuksen kohteena olevassa indikaatiossa on käytössä useita erilaisia hoitoja. Sopimusten teko kuuluu ammattilaisille. Sen tulisi olla osa hallintotyötä, jonka voi myös ulkoistaa.

Potilaiden löytämiseen tarvitaan tutkimuskoordinaattoria, ja se vaatii aikaisempaa enemmän resursseja. Usein tarvitaan kudosnäytteitä jo siinä vaiheessa, kun potilas otetaan mukaan tutkimukseen.

Kliinisen tutkijan aseman tulee olla selkeä ja vastuut tiedossa. Hänen pitää myös saada korvaus ylimääräisestä työstä. Työnjako on tärkeää, jotta tutkimus etenee jouhevasti ja protokollan vaatimat kirjaukset, tutkimukset ja seuranta saadaan tehtyä täsmällisesti. Hoidon koordinoimiseen tarvitaan tutkimushoitajaa. Yhden potilaan hoidon koordinoiminen vaatii jo normaalissakin hoidossa paljon tietotaitoa, ja tutkimuksessa olevan potilaan hoito vaatii vielä enemmän (taulukko 3).

Tutkimuksen aloituskokouksen järjestäminen ja siihen osallistuminen on ensiarvoisen tärkeää. Kaikkien tutkimuspaikan toimijoiden tulee osallistua kokoukseen, jossa käydään läpi protokollan vaatimat toimet. Työnjako on muuttunut erityisesti nykymuotoisessa rekisteröintitutkimuksessa, jossa tutkimushoitajilta edellytetään elektronisen koontilomakkeen hallintaa. Paperiset koontilomakkeet ovat jäämässä historiaan, koska data tarvitaan käyttöön nopeammin. Tutkimuksen etenemistä ja erityisesti turvallisuutta koskevia havaintoja täytyy pystyä seuraamaan samalla, kun hoidot etenevät.

Lääkeyritykset ovat järjestäneet lääketieteellisen monitoroinnin erityisesti syöpätutkimuksiin, koska niissä haittavaikutuksia tulee seurata mahdollisimman tiiviisti. Monitoroinnilla on merkitystä potilaiden turvallisuuden ja muiden mahdollisesti samaan aikaan samalla lääkemolekyylillä tehtävien tutkimusten kannalta. Hoitotulosrekisterit voivat helpottaa tutkimusta, jos annetut hoidot ja niiden tulokset olisivat käytettävissä. Tällä on merkitystä erityisesti, kun arvioidaan tutkimusprotokollaa. Toinen merkityksellinen uudistus olisi strukturoitu potilaskertomus, johon voisi sisällyttää protokollan vaatiman dokumentaation.

Lääkeyritysten lääkekehitysportfoliot

Lääkeyritykset käyttävät lääkekehitysportfoliota suuntaamaan tuotekehitystään mahdollisimman tuottavalla tavalla. Yritykset julkaisevat portfolionsa yhä useammin internetissä. Tarkoituksena on jakaa tietoa suoraan osakkeenomistajille ja sijoittajille sekä luoda mielikuva yrityksestä kehittävänä lääketehtaana.

Tutkijalääkärit voivat ennakoida portfolioiden avulla tulevia tutkimuskohteita ja päivittää tietoa tutkimuksen trendeistä. Potilaat puolestaan käyttävät portfolioita, kun he etsivät itselleen parasta lääkettä ja erityisesti Yhdysvalloissa itselleen sopivaa kliinistä tutkimusta. Kliinikot voivat pitää itsensä ajan hermolla, koska lääketutkimusportfolioista näkee, mitä uutta kliiniseen käyttöön on tulossa 3–5 seuraavan vuoden aikana. He voivat edelleen suunnitella omaa jatkokoulutustaan tulevan kehityksen perusteella.

Lääketeollisuus näkee keuhkosyövässä hyvät perusteet investoida tutkimukseen. Vuonna 2010 keuhkosyövän lääkekehityksessä oli 134 lääkeaihiota, joista valtaosa (73 prosenttia) oli molekulaarisesti kohdentuvia. Pienempi osa (26 prosenttia) lääkkeistä oli solunsalpaajia ja immunoterapiavalmisteita, johon kuuluu rokotteita ja immunomodulaattoreita. Tuolloin vaiheen III lääkkeistä 17 kohdistui ei-pienisoluiseen keuhkosyöpään, ja niistä 12 oli molekulaarisesti kohdentuvia. Kaikkiaan 84 prosenttia lääkkeistä oli tarkoitettu ei-pienisoluiseen keuhkosyöpään ja vain 16 prosenttia pienisoluiseen keuhkosyöpään.

Vuoden 2015 tammikuussa ei-pienisoluisen keuhkosyövän kliinisessä lääkekehityksessä on 268 lääkeainetta, joista 99 on vaiheessa II. Melkein kaikkien lääkeyritysten internetsivuilla on kuvaus niiden lääketutkimusportfolioista, ja googlaamalla löytää analyytikkojen arvioita lääkkeen mahdollisuuksista. Kaiken kaikkiaan painopiste on siirtymässä solunsalpaajista biologisiin lääkkeisiin ja vasta-aineisiin.

Kirjallisuutta

Angevin E, Tabernero J, Elez E ym. A phase I/II, multiple-dose, dose-escalation study of siltuximab, an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res 2014; 20(8): 2192–204.

Datamonitor. Pipeline Insight: Lung cancers overview – Intensive R&D activity but little improvement in patient outcomes. Datamonitor Report, 2010.

EMA, European Medicines Agency updates guideline on evaluation of anticancer medicines. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf; 11/01/2013

FDA, Center for Drug Evaluation and Research List of Guidance Documents. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM079645.pdf; 27/10/2014

Gentzler RD, Yentz SE, Johnson ML, Rademaker AW, Patel JD. The changing landscape of phase II/III metastatic NSCLC clinical trials and the importance of biomarker selection criteria. Cancer 2014; 120(24): 3853–8.

Hollebecque A, Postel-Vinay S, Verweij J ym. Modifying phase I methodology to facilitate enrolment of molecularly selected patients. Eur J Cancer 2013; 49(7): 1515–20.

Jekunen A. Clinicians' expectations for gene-driven cancer therapy. Clin Med Insights Oncol 2014; 18(8): 159–64.

Jekunen A. Decision-making in product portfolios of pharmaceutical research and development –managing streams of innovation in highly regulated markets. Drug Des Devel Ther 2014; 21(8): 2009–16.

Jekunen AP, Pauwels EK, Kairemo KJ. Microdosing in early lead discovery. Bioanalysis 2010; 2(3): 421–8.

Karrison TG, Maitland ML, Stadler WM, Ratain MJ. Design of phase II cancer trials using a continuous endpoint of change in tumor size: application to a study of sorafenib and erlotinib in non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2007; 99(19): 1455–61.

López MF, Dupuy JF, Gonzalez CV. Effectiveness of adaptive designs for phase II cancer trials. Contemp Clin Trials 2012; 33(1): 223–7.

Manji A, Brana I, Amir E ym. Evolution of clinical trial design in early drug development: systematic review of expansion cohort use in single-agent phase I cancer trials. J Clin Oncol 2013; 31(33): 4260–7.

Menis J, Hasan B, Besse B. New clinical research strategies in thoracic oncology: clinical trial design, adaptive, basket and umbrella trials, new end-points and new evaluations of response. Eur Respir Rev 2014; 23(133): 367–78.

Riviere MK, Le Tourneau C, Paoletti X ym. Designs of drug-combination phase I trials in oncology: a systematic review of the literature. Ann Oncol 2014. [Epub ahead of print]

RMR: Research and market reports. Global non small cell lung cancer market & pipeline insight. Dublin: Kuick Research, 2015.

Roberts SA, Allen JD, Sigal EV. Despite criticism of the FDA review process, new cancer drugs reach patients sooner in the United States than in Europe. Health Aff (Millwood) 2011; 30(7): 1375–81.

Salonen R. Lääkekehitys – eilen ja tänään ja huomenna. SIC! FIMEA 4, 2014.

Stahel R, Bogaerts J, Ciardiello F ym. Optimising translational oncology in clinical practice: Strategies to accelerate progress in drug development. Cancer Treat Rev 2015; 41(2): 129–35.

Suzuki H, Hirashima T, Okamoto N ym. Relationship between progression-free survival and overall survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with anticancer agents after first-line treatment failure. Pac J Clin Oncol 2014. [Epub ahead of print]

Zon R, Meropol NJ, Catalano RB, Schilsky RL. American Society of Clinical Oncology Statement on Minimum Standards and Exemplary Attributes of Clinical Trial Sites. J Clin Oncol 2008; 26: 2562–7.

Professori
Tarja Laitinen
TYKS

Biopankit ja tietoaltaat tutkimuksessa ja hoidon seurannassa

Tyksin erva-alueen ja Turun yliopiston omistama Auria-biopankki aloitti virallisesti toimintansa maaliskuussa 2014. Edellisenä vuonna Suomessa astui voimaan biopankkilaki, joka määrittelee entistä tarkemmin ihmisperäisten biologisten näytteiden käytön biolääketieteellisessä tutkimuksessa ja tuotekehityksessä. Laki oli tarpeen, sillä uudet bioteknologiset tutkimusmenetelmät ovat avanneet uusia tutkimusaloja ja lisänneet odotuksia potilaiden paremmasta hoidosta tulevaisuudessa. Biopankkitoiminta on Suomessa tarkoin säädeltyä ja luvanvaraista (Valvira), mikä on sekä tutkijan että tutkittavan etu.

Turussa toiminta käynnistyi, kun patologian osaston kudosnäytteet (n = 800 000) siirrettiin biopankkiin. Ennen lain voimaantuloa kerätyt näytteet voitiin siirtää biopankkiin julkisella tiedonannolla. Lain voimaantulon jälkeen biopankit toimivat tutkittavan suostumuksella. Suostumus on laajempi kuin lääketieteellisessä tutkimuksessa on aikaisemmin totuttu. Se mahdollistaa näytteiden keräämisen biopankin toimialan mukaisiin tutkimus- ja tuotekehityshankkeisiin ja on voimassa siihen asti, kunnes tutkittava peruuttaa suostumuksensa.

Suomessa on säilytetty formaliiniin fiksoituja ja parafiiniin valettuja kudosnäytteitä huomattavasti kauemmin kuin laki vaatii. On arvioitu, että maanlaajuisesti biopankkeihin voitaisiin siirtää noin seitsemän miljoonaa näytettä. Parafiininäytteiden etuna on hyvä säilyvyys ja edulliset säilytyskustannukset. Aiemmin patologian näytteiden tutkimusarvoa on pidetty vaatimattomana, ja näytteitä on käytetty lähinnä immunohistokemiallisissa analyyseissa.

YDINASIAT

- Biopankit toimivat tutkittavan suostumuksella. Suostumus mahdollistaa näytteiden keräämisen tutkimus- ja tuotekehityshankkeisiin ja on voimassa siihen asti, kunnes tutkittava peruuttaa sen.
- Näytteestä saatavan tiedon pitää olla yhdistettävissä kliiniseen potilastietoon.
- Tiedon käyttöä on hankaloittanut se, että standardisoitua tietoa on käytössä vain hyvin rajallisesti.
- Tyks on rakentamassa raakatietoallasta, jonne tuodaan kaikki potilaasta kerätty potilastieto eri järjestelmistä.

Viime vuosien teknologiset edistysaskeleet ovat kuitenkin monipuolistaneet parafiininäytteiden tutkimuskäyttöä. Esimerkiksi formaliinifiksaation yhteydessä tapahtuva DNA:n ja RNA:n pilkkoutuminen ei ole uuden sukupolven sekvensointimenetelmille samanlainen ongelma kuin aiemmin. Genomianalyysien lisäksi parafiininäytteitä on viime aikoina käytetty menestyksekkäästi myös proteomi-, glykomi- ja metabolomianalyyseihin.

Samanaikaisesti Tyks on valmistautunut keräämään tutkittavan suostumuksella uusia näytteitä biopankkilain

voimaanastumisen jälkeen. Suostumuksen pyytäminen biopankkitutkimukseen on integroitu osaksi potilastyötä. Suostumuksen ansiosta sairaalan laboratorio voi ottaa myöhemmin yhden ylimääräisen verinäytteen aikuisesta potilaasta muun näytteenoton yhteydessä tai patologi voi ottaa biopankkitutkimukseen ylimääräisiä koepaloja esimerkiksi irrotetusta elimestä.

Kliininen tietopalvelu

Jotta biopankit voivat hyödyntää parhaalla mahdollisella tavalla hoidon yhteydessä kerättäviä potilasnäytteitä, näytteestä saatavan tiedon pitää olla yhdistettävissä kliiniseen potilastietoon. Kliininen tieto, kuten tutkittavan oireet ja diagnostiset löydökset, hoidon valinta, hoitovaste ja mahdolliset haitat ja komplikaatiot, on usein sirpaleista, ja tieto on varastoitu moniin operatiivisiin potilastietojärjestelmiin. Kliinisen tiedon saatavuus on ollut työlästä sekä IT-teknisistä syistä että vahvan yksityisyydensuojan vuoksi.

Kliinisen tiedon seuraaminen on sairaaloille kuitenkin erittäin tärkeää myös hoidollisten syiden takia. Meidän on tärkeä seurata annettujen hoitojen vaikuttavuutta ja hoitosuositusten toteutumista ja reagoida niihin entistä paremmin. Se mahdollistaa myös hoidon mahdollisten haittojen seuraamisen.

Tiedon käyttöä on hankaloittanut se, että standardisoitua tietoa on käytössä vain hyvin rajallisesti. Niin sanotun rakenteistetun sairauskertomuksen osat ovat usein vapaamuotoisia merkintöjä. Samaa tietojärjestelmää voidaan käyttää eri sairaaloissa myös hyvin eri tavoilla. Monet lääketieteen kansainvälisetkin ontologiat toimivat huonosti, kuten esimerkiksi ICD10-luokitus ja syöpäsairauden levinneisyys.

Raakatieto vaatii siis runsaasti puhdistusta ja harmonisointia ennen kuin se on vertailukelpoista eri sairaaloiden välillä ja sopii laadukkaiden tilastojen laatimiseen tai kansainväliseen biolääketieteen tutkimukseen.

Tyks on rakentamassa tietoallasta, jonne tuodaan kaikki potilaasta kerätty potilastieto eri järjestelmistä ja jossa tieto on yhdistettävissä henkilötunnuksen avulla. Raakatietoaltaassa on vuodesta 2004 alkaen potilaan demografiset tiedot, hoitoajat, hoitava erikoisala, annetut ICD10-diagnoosit, toimenpiteet, kuvantamistulokset, laboratoriotulokset, patologian lausunnot ja diagnoosit, solunsalpaajahoidot ja sädehoidot. Tulevan vuoden aikana mukaan saadaan myös tietoja lääkkeistä ja hoitotaulukoista.

Kun Tyks yhdistyy valtakunnalliseen Kanta-arkistoon, myös potilaskertomus on saatavissa tietoaltaasta. Se parantaa muun muassa annettujen diagnoosien, sairauden levinneisyyden ja hoitovasteen arviointia. Tietoaltaan käyttöä hallinnoidaan REST-rajapinnassa, ja sen avulla voidaan määritellä käyttäjien oikeudet potilastietoon. Tietojen luovutuksesta jää henkilötietolain vaatima lokimerkintä.

Retrospektiivisen terveystiedon tilastollinen voima on sen laajuudessa ja pitkässä seuranta-ajassa. Ennen kuin terveystiedon *big data* -analyysit pääsevät käynnistymään, meidän pitää sopia yhteisistä pelisäännöistä tietojen käsittelyssä ja tietoturvan vaatimuksista. Kansalaisen terveystieto on erittäin sensitiivistä, ja yksilön suoja on turvattava kaikissa tilanteissa.

Tietoa ei voida pitää anonyyminä, vaikka siitä poistetaan suorat henkilötunnisteet. Tämä asettaa tutkijoille suuria vaatimuksia tietoturvan suhteen sekä vaatii selkeät pelisäännöt hankkeille, joissa tietoa yhdistetään eri keskuksista tai tietolähteistä.

Tyksin keuhkosyöpäpotilaat

Tyksin tietoaltaassa olevien tietojen perusteella Tyksissä on hoidettu vuosina 2004–2013 yhteensä noin 2 100 keuhkosyöpää tai mesotelioomaa sairastavaa potilasta. Vuodessa uusia potilaita on ollut 170–215.

Diagnoosin histologinen varmistus puuttuu noin 10 prosentilta potilaista. Keuhkosyöpäpotilaita on leikattu vuosittain vajaat kolmekymmentä. Potilaista 1 869 on saanut sädehoitoa tai solunsalpaajia tai molempia. Sädehoidosta suurin osa on ollut palliatiivista. Seurannan aikana aktiivisesti hoidettujen potilaiden lukumäärä ja annettujen solunsalpaajahoitojen määrä on kasvanut. Tämän seurauksena solunsalpaajien aiheuttamat suorat kustannukset ovat 1,5-kertaistuneet.

Keskustelu

Riitta Kaarteenaho, OYS: *Sisältääkö biopankkilakisuostumus suoraan pääsyn sairauskertomusjärjestelmään vai onko kyse datakokonaisuudesta, jonka te luovutatte eteenpäin?*

Tarja Laitinen, TYKS: *Sairauskertomuksia tarvitaan sairaalan omassa käytössä, mutta niitä me emme luovuta ulkopuolisille. Suostumukset koskevat vain standardisoituja tietopaketteja.*

Kun saamme sairauskertomuksia mukaan tietoaltaaseen, alamme käyttää tekstinlouhintaa (text mining). Sen avulla aineistosta löytyy monia uusia asioita, esimerkiksi tieto tupakoinnista.

Riitta Kaarteenaho, OYS: *Minusta on sääli, jos biopankkijärjestelmän kautta ei ole mahdollisuutta päästä tarkistamaan potilaan tietoja sairauskertomuksesta. Sen takia voi jäädä paljon tietoa saamatta – ja toisaalta saattaa tulla virheellisiä päätelmiä, kun virhelähteitä ei päästä sulkemaan pois.*

Me olemme tehneet aika paljon tutkimuksia, joissa on kerätty tietoja histologis-kliinis-radiologisista potilasaineistoista ja verrattu niitä keskenään manuaalisesti. Näin on löytynyt paljon yllättäviä asioita. Olemme huomanneet, miten potilaan jokin tietty ominaisuus (kuten tupakointi, keuhkoahtaumatauti, sukupuoli tai jokin tietty lääke) näyttää yllättäen liittyvän johonkin histologiseen ominaisuuteen.

Seija Grénman, TYKS: *Ovatko Kanta-arkiston tiedot hyödynnettävissä biopankeissa? Myös sinne tallentuu monia asioita.*

Tarja Laitinen, TYKS: *Kanta-arkisto on tarkoitettu nimenomaan potilaan hoitoon. En ole tarkistanut asiaa, mutta minulle on sanottu, että sitä ei ole lupa käyttää tutkimukseen. Joka tapauksessa Kanta-arkiston tiedot ovat sellaisessa muodossa, että niitä ei ole helppoa käyttää tutkimukseen.*

Kanta-arkistoon menevät viestisignaalit kiertävät meillä kuitenkin tuon raakatietoaltaan kautta, ja sen ansiosta me saamme samat tiedot myös meidän omaan varastoomme.

Seija Grénman, TYKS: *Kanta-arkistossa olevaa tietoa ei tosiaan voi käyttää tutkimukseen. Turussa pyritään jatkossa siihen, että sanelut ja muut asiat tehtäisiin strukturoidusti ja tallennettaisiin raakatietoaltaaseen, josta niitä voidaan käyttää tutkimukseen.*

Tarja Laitinen, TYKS: *Nyt on sairaaloilla oikea aika vaikuttaa asioihin. Se on sairaalan IT-hallinnosta kiinni, miten samaa tietoa voidaan käyttää eri tarkoituksiin.*

Juhani Collan, HYKS: *Onko muualla Suomessa samanlaisia projekteja? Käykö tässä niin, että jokainen yliopistosairaala keksii pyörän erikseen ja sen jälkeen tietojen yhdistäminen on vaikeaa? Vai onko käytössä jokin yhteinen tietomalli?*

Tarja Laitinen, TYKS: *Meillä on ajatuksena, että erva-alueen kaikki tiedot tulisivat samaan fyysiseen tietovarastoon, josta niitä voidaan hallinnoida eri tavoilla.*

THL on ehdottanut, että Suomi hankkisi kansallisen lisenssin SNOMED CT -koodistoon, joka on ehkä eniten maailmalla käytetty lääketieteellinen ontologia. Sitä voitaisiin käyttää monella eri tavalla sähköisessä potilastietojärjestelmässä. Koodisto voi toimia taustalla niin, että käyttäjä ei edes tiedä käyttävänsä sitä. Se voi esimerkiksi tunnistaa jo sanelusta tiettyjä sanoja ja ehdottaa kliinikolle, sopisiko loppuun tietty diagnoosinumero. Näin koodisto voisi helpottaa meidän työtämme eikä päinvastoin. Se olisi minusta tärkeintä.

THL on ehdottanut ministeriölle SNOMED CT -koodiston hankkimista, ja asia on tällä hetkellä mietittävänä.

Sairas tarvitsee **kuuntelijan**

Syöpäjärjestöt tarjoaa syöpäpotilaille tietoa ja tukea. Monelle on tärkeää löytää ihminen, jonka kanssa voi keskustella kaikista syöpään liittyvistä asioista – ja jolla on aikaa.

Syöpäjärjestöjen neuvontapalvelut tarjoavat potilaille henkilökohtaista syöpään liittyvää tukea ja neuvontaa. Palvelut ovat potilaalle maksuttomia.

– Jos asiakas vasta epäilee itsellään syöpää, hänellä ei ole vielä pysyvää kontaktia terveydenhuoltoon. Silloin asiakas on usein peloissaan ja yksin, kertoo neuvontapalvelun vastaava hoitaja **Taina Häkkinen**.

Moni kaipaa eniten tietoa ja tukea, kun oma elämäntilanne muuttuu. Tiedon tarve korostuu, kun syöpää vasta epäillään, syöpädiagnoosi on saatu tai hoidot ovat alkamassa. Tietoa ja tukea tarvitaan myös, kun hoitojen jälkeen siirrytään seurantaan – tai syöpä uusiutuu.

Syöpäjärjestöjen neuvontahoitajat ovat syöpään erikoistuneita terveydenhuollon ammattilaisia. He ymmärtävät, millaisen myllerryksen syöpään sairastuminen aiheuttaa. Psykososiaalinen tuki ja neuvonta ovat mukana kaikissa Syöpäjärjestöjen neuvontapalveluissa. Parasta kuitenkin on, että neuvontahoitajilla on aikaa kuunnella ja tukea.

– Keskusteluun saattaa mennä jopa tunti, esimerkiksi silloin, kun syöpä on juuri diagnosoitu. Epätietoisuus, pelko ja monet kysymykset valtaavat sairastuneen mielen, Häkkinen kertoo.

Neuvonnassa kerrotaan syövän eri hoitomuodoista, mutta ei puututa potilaan hoitoihin. Neuvontahoitajat eivät pyri ratkaisemaan sairastuneen ongelmia, vaan antavat tietoa ja neuvoja, joiden avullaan sairastuneet tunnistavat itse omat voimavaransa ja löytävät ratkaisuja, joilla selvitä eteenpäin. Voimavaralähtöisessä työskentelyssä pyritään toimimaan asiakkaan ehdoilla.

Taina Häkkinen

VALTAKUNNALLINEN NEUVONTAPALVELU

- Terveydenhuollon ammattilaisten antamaa henkilökohtaista syöpäneuvontaa potilaille, läheisille, ammattilaisille ja muille, joilla on syöpään liittyviä kysymyksiä tai tarvitsevat tukea selviytymiseen syövän kanssa.
- Asiakasta tuetaan hahmottamaan myös elintapoihin liittyviä muutoshaasteita ja häntä motivoidaan ottamaan vastuuta omasta terveydestä ja terveellisistä elintavoista. Myös tupakoinnin lopettamiseen ja terveellisiin elintapoihin liittyvää neuvontaa.
- Neuvontapalvelut välittävät myös vertaistuki- ja tukihenkilöitä.
- Neuvontaa saa puhelimitse, sähköpostitse tai chatissa.
- Puhelinneuvonta numerosta **0800 19414** (maksuton numero), **päivystys maanantaisin** ja **torstaisin klo 10–18 sekä tiistaisin, keskiviikkoisin** ja **perjantaisin klo 10–15**
- Tarkemmat yhteystiedot www.cancer.fi

Leena Rosenberg

Neuvontahoitajat kuuntelevat potilaan huolia ja pelkoja sekä antavat tukea ja tietoa kohdata ja käsitellä niitä. Tarvittaessa he kertovat käytettävissä olevista tukimuodoista ja neuvovat käytännön asioissa.

– Monet hoidot ovat nykyisin polikliinisiä, joten moni syöpäpotilas on itsekseen ison osan sairastamisen ajasta. Silloin mielessä ehtii käydä monenlaisia kysymyksiä.

Neuvontapalvelut on tarkoitettu potilaiden lisäksi myös omaisille, ammattilaisille ja kaikille muille, joilla on syöpään liittyviä kysymyksiä tai jotka kaipaavat tukea selviytymiseen. Ammattilaisilta tulee jonkun verran yhteydenottoja.

– He kysyvät yleensä toimeentuloon ja kuntoutukseen liittyviä asioita – tai kaipaavat potilaalle vertaistukea, Häkkinen kertoo.

Neuvonnan monet kasvot

Syöpäjärjestöjen jäsenjärjestöt antavat neuvontaa 12 eri paikkakunnalla, minkä lisäksi Syöpäjärjestöjen keskustoimiston neuvontapalvelu toimii valtakunnallisesti. Neuvontaa annetaan kasvokkain, puhelimitse, sähköpostilla ja verkossa keskustellen. Valtakunnalliseen neuvontapalveluun valtaosa yhteydenotoista tulee puhelimitse.

– Yleensä vastaamme puhelimeen heti eikä soittajan tarvitse jonottaa. Iltaisin tosin voi joskus olla ruuhkaa. Silloin meille voi jättää soittopyynnön, ja me soitamme mahdollisimman pian takaisin, Häkkinen kertoo.

Syöpädiagnoosi aiheuttaa aina epävarmuutta ja kysymyksiä, joihin ei ole välttämättä vastauksia. Taina Häkkinen toivoo, että hoitavat lääkärit kertoisivat nykyistä useammin potilaille, että myös Syöpäjärjestöillä on hoitajia, joilta voi kysyä syöpään liittyvistä asioista

KEUHKOSYÖPÄ-POTILASVERKOSTO

- Ensisijaisesti sähköisesti toimiva potilasverkosto, jossa keskustellaan toisten keuhkosyöpään sairastuneiden tai heidän läheistensä kanssa suljetussa Facebookin keskusteluryhmässä.
- Tarkemmat yhteystiedot www.syopapotilaat.fi/verkostot/keuhkosyopa-potilasverkosto/
- Keuhkosyöpä-potilasverkoston Facebook-ryhmä https://www.facebook.com/groups/keuhkosyopa/

– Toivon, että yhteistyö sairaaloiden ja Syöpäjärjestöjen välillä olisi saumatonta ja Syöpäjärjestöjen neuvontapalvelut nähtäisiin yhtenä syöpäpotilaan ja hänen läheistensä tukijana. Syöpäpotilas tarvitsee kaiken saatavilla olevan tiedon ja tuen myös silloin, kun hän ei ole sairaalassa.

Vertaisuutta toisilta potilailta

Ammatillisen tuen lisäksi monelle potilaalle ja läheiselle vertaistuki on erittäin tärkeä voimavara. Suomen Syöpäpotilaiden valtakunnallisten potilasverkostojen kautta sairastuneet voivat jakaa kokemuksiaan ja tsempata toisiaan.

Potilasverkoston tavoitteena on mahdollistaa mahdollisimman monelle syöpäpotilasryhmälle korkeatasoinen ja luotettava tieto sekä vertaisuus muiden samaa sairautta sairastavien kanssa. Erityisen tärkeää tämä on harvinaisemmissa syövissä. Eri syöpiin sairastuneille on omat verkostonsa.

– Meillä on todella hyviä kokemuksia potilasverkostoista. Niistä on tullut monelle tärkeä tuki omaan jaksamiseen, kertoo Suomen Syöpäpotilaiden toiminnanjohtaja **Leena Rosenberg**.

Potilasverkostot toimivat pääosin sähköisesti sosiaalisessa mediassa. Käytännössä jokaisella verkostolla on Facebookissa oma suljettu ryhmä. Ryhmät löytyvät Facebookista haku-toiminnalla, esimerkiksi keuhkosyöpäverkosto löytyy nimellä Keuhkosyöpä-verkosto. Suora linkki löytyy kunkin verkoston omalta kotisivulta osoitteesta www.syopapotilaat.fi/potilasverkostot.

Facebookin suljettuun ryhmään hakeudutaan liity-toiminnolla, minkä jälkeen sivun ylläpitäjä hyväksyy ryhmään. Vain ryhmään kuuluvat voivat kirjoittaa ryhmän sivuille ja lukea siellä olevia keskusteluja. Ryhmään kuulumattomat näkevät ryhmän jäsenet ja heidän profiilikuvansa, mutta eivät ryhmässä käytyä keskustelua tai sinne ladattuja muita kuvia.

Ryhmissä on käynnissä kymmeniä keskusteluja. Ryhmän jäsenet voivat joko vain lueskella toisten kommentteja tai osallistua keskusteluihin.

– Ryhmissä tsempataan toisia ja puhutaan tunteista. Lisäksi niissä annetaan arkisia vinkkejä hoitojen kanssa jaksamisesta ja kerrotaan omista kokemuksista, Rosenberg kertoo.

– Tämä on helppo ja nykyaikainen tapa saada tietoa ja tavata vertaisia. Sitä varten ei tarvitse edes poistua omasta kodistaan.

Potilasverkostojen toiminta on potilaille ilmaista. Verkostot ovat avoimia kohderyhmään kuuluville aikuisille syöpäpotilaille ja heidän läheisilleen. Niihin ovat tervetulleita verkottumaan ja oppimaan myös kohderyhmän potilaita hoitavat terveydenhuollon ammattilaiset.

MAAKUNNALLISTEN SYÖPÄYHDISTYSTEN NEUVONTAPALVELUT

- Terveydenhuollon ammattilaisten antamaa henkilökohtaista syöpäneuvontaa potilaille, läheisille, ammattilaisille ja muille, joilla on syöpään liittyviä kysymyksiä tai tarvitsevat tukea selviytymiseen syövän kanssa.
- Asiakasta tuetaan hahmottamaan myös elintapoihin liittyviä muutoshaasteita ja häntä motivoidaan ottamaan vastuuta omasta terveydestä ja terveellisistä elintavoista. Myös tupakoinnin lopettamiseen ja terveellisiin elintapoihin liittyvää neuvontaa.
- Neuvontapalvelut välittävät myös vertaistuki- ja tukihenkilöitä.
- Neuvontaa saa puhelimitse tai henkilökohtaisesti eri puolilla Suomea.
- Tarkemmat yhteystiedot www.cancer.fi

TUKEA JA TIETOA ANTAVAT MYÖS VALTAKUNNALLISET POTILASJÄRJESTÖT

- Colores – Suomen Suolistosyöpäyhdistys, puh. 010 4222 540, www.colores.fi
- Suomen eturauhassyöpäyhdistys, puh. 041 501 4176, www.propo.fi
- Suomen Kurkku- ja Suusyöpäyhdistys, puh. 09 7318 0630, www.le-invalidit.fi
- Suomen Syöpäpotilaat, puh. 044 053 3211, www.syopapotilaat.fi
- Sylva – Suomen syöpäsairaiden lasten ja nuorten hyväksi, puh. 09 135 6866

Ensitietoa oppaasta

Suomen Syöpäpotilaat julkaisee myös keuhkosyöpäpotilaille tarkoitettua opasta. Opasta päivitetään parhaillaan, ja se ilmestyy kesällä 2015.

Keuhkosyöpäpotilaan oppaan tarkoituksena on antaa sairastuneelle ja hänen läheisilleen ensitietoa keuhkosyövästä ja sen hoidosta sekä sairauden vaikutuksesta elämään. Ilmaista opasta voi tilata Suomen Syöpäpotilailta tai Syöpäjärjestöjen neuvontapalveluista.

VUODEN 2015
SYMPOSIUMIN SUUNNITTELURYHMÄ

Seija Grénman TYKS

Antti Jekunen puheenjohtaja Vaasan keskussairaala

Aija Knuuttila HYKS

Mauri Kouri HYKS

Tarja Laitinen TYKS

Juho Lehto TAYS

Nea Malila Suomen Syöpärekisteri

Paavo Pääkkö OYS

Jarmo Salo HYKS

Liisa Pylkkänen sihteeri Suomen Syöpäyhdistys