

Aino Airaksinen

KEUHKOSYÖVÄN LÄÄKEHOITO TYKSISSÄ

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2025

Aino Airaksinen

KEUHKOSYÖVÄN LÄÄKEHOITO TYKSISSÄ

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2025

Vastuhenkilö: LT Maria Silvoniemi

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

AIRAKSINEN, AINO: Keuhkosityövän lääkehoito Tyksissä

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 24 s.
Keuhkosairausoppi ja kliininen allergologia
Maaliskuu 2025

Keuhkosityöpä on Suomessa kolmanneksi yleisin syöpä sekä miehillä että naisilla ja se aiheuttaa eniten syöpäkuolemia Suomessa vuosittain. Noin puolet keuhkosityövistä todetaan vasta, kun syöpä on levinnyt niin, ettei parantavaa hoitoa ole tarjolla.

Levinneen keuhkosityövän hoitona käytetään lääkehoitoja, jotka ovat kehittyneet viimeisen vuosikymmenen aikana nopeasti. Sairaالاتasolla ei kuitenkaan ole tietoa, millaisia potilaita on ja miten potilaita on hoidettu.

Tutkimuksen aiheena on keuhkosityövän lääkehoito Tyksissä vuosina 2018 ja 2021 diagnosoiduilla potilailla. Tarkoituksena on kerätä tietoa keuhkosityöpäpotilaista ja keuhkosityövän hoidosta. Tutkimuksessa keskitytään erityisesti lääkehoitoihin ja tarkastellaan niiden kehittymistä. Aineistona on Tyksissä vuosina 2018 ja 2021 diagnosoitujen potilaiden sairauskertomustiedot, joista kerättiin potilaiden taustatietoja, tietoja syövän levinneisyydestä ja histologiasta sekä annetuista hoidoista. Tiedot kerättiin kunkin vuoden osalta omaan taulukkoon. Lopuksi eri vuosien tiedot yhdistettiin.

Vuonna 2018 Tyksissä diagnosoitiin 228 ja vuonna 2021 223 keuhkosityöpää. Vuoden 2018 potilaista miehiä oli 62 % ja naisia 38 %. Vuonna 2021 miehiä oli 68 % ja naisia 32 %. Potilaiden keski-ikä diagnoosihetkellä oli 71,52 vuotta. Vuonna 2018 todetuista kasvaimista 15 % oli pienisoluisia ja 85 % ei-pienisoluisia keuhkosityöpiä. Vuonna 2021 pienisoluisia oli 18 % ja ei-pienisoluisia 82 %. Lääkehoitoa sai vuonna 2018 yhteensä 109 potilasta (48 %) ja vuonna 2021 115 potilasta (52 %). Vuoden 2018 potilaista solunsalpaajahoitoa sai 86, täsmälääkehoitoa 16 ja immunologista hoitoa 7 potilasta. Vuoden 2021 potilaista solunsalpaajahoitoa sai 81, täsmälääkehoitoa 9 ja immunologista hoitoa 25 potilasta.

Keuhkosityövän diagnoosihetken levinneisyydessä tai ennusteessa ei ole tapahtunut merkittävää muutosta vuosien välillä. Immunologisten lääkkeiden käyttö on sen sijaan lisääntynyt merkittävästi muutamassa vuodessa. Näiden potilaiden elossaolo on merkittävästi parempi.

Asiasanat: keuhkosityöpä, syöpälääkkeet

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	1
2	KEUHKOSYÖPÄ	2
2.1	Epidemiologia, riskitekijät ja oireet	2
2.2	Diagnostiikka	2
2.3	Hoito	4
2.3.1	Hoitomuodon valinta	4
2.3.2	Keuhkosyövän lääkehoito	6
2.3.3	Hoitotulokset ja ennuste	9
2.3.4	Hoitojen kehittyminen	11
3	TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA HYPOTEESIT	12
4	AINEISTO JA MENETELMÄT	13
5	TULOKSET	14
6	PÄÄTELMÄT	20
	LÄHTEET	22

1 JOHDANTO

Keuhkosityöpä on Suomessa ja maailmalla eniten syöpäkuolemia aiheuttava sairaus. Diagnoosivaiheessa tauti on usein jo levinnyt, minkä vuoksi sen ennuste on heikko. Histologisesti keuhkosityöpä jaetaan pienisoluisen ja ei-pienisoluisen karsinomaan, joista ei-pienisoluisen on selvästi yleisempi. Ei-pienisoluiset keuhkosityövät voidaan jakaa edelleen histologisiin alatyyppeihin, joista tavallisin on adenokarsinoma. Keuhkosityöpä diagnosoidaan usein ensiksi TT-kuvalla. Jotta tarkka histologinen alaryhmä sekä hoitomahdollisuuksiin vaikuttavat molekyylipatologiset tutkimukset saadaan selvitettyä, tarvitaan kasvaimesta myös koepala. Molekyylipatologisten tutkimusten kohteena ovat kasvainsolujen PD-L1:n ilmentyminen sekä tietyt tunnetut kohdemutaatiot.

Rajoittuneet ei-pienisoluiset keuhkosityövät voidaan hoitaa kuratiivisesti leikkauksella tai sädehoidolla. Levinneen taudin hoidossa käytetään lääkehoitoja, jotka voidaan karkeasti jakaa kolmeen ryhmään: solunsalpaajat eli sytostaatit, immunologiset lääkkeet ja täsmälääkkeet. Lisäksi keuhkosityövän hoidossa voidaan käyttää sädehoitoa joko yksin tai lääkehoitoon yhdistettynä.

Immunologisen lääkehoidon aloittamista puoltaa korkea PD-L1-ekspressiotaso. Mutaatiopositiivisissa taudeissa käytetään ensisijaisesti täsmälääkkeitä. Immunologiset syöpälääkkeet ovat viime aikoina olleet useiden tutkimusten kohteena ja niiden käyttö onkin yleistynyt myös keuhkosityövän hoidossa. Immunologisilla lääkkeillä on tutkimuksissa osoitettu olevan perinteisiä solunsalpaajia parempia hoitovasteita. Myös täsmälääkkeillä on saatu yhä parempia hoitotuloksia mm. uusien kohdemutaatioiden löytymisen seurauksena.

Vaikka lääkehoito onkin kehittynyt isoin harppauksin viime vuosina, on keuhkosityövän ennuste yhä heikko. Kun verrataan keuhkosityöpäpotilaiden keskimääräistä elossaoloaikaa, on Suomi jäänyt muista Pohjoismaista selkeästi jälkeen erityisesti viimeisen vuosikymmenen aikana. Syitä tähän voi olla monia, mutta yksi keskeinen ennusteeseen vaikuttava tekijä on taudin aikainen diagnosointi sekä tehokas hoitopolku, jossa viiveet minimoidaan. Tämän syventävän työn tarkoitus on tarkastella keuhkosityövän hoitoja sekä niiden kehittymistä Tyksissä vuosina 2018 ja 2021 diagnosoiduilla potilailla.

2 KEUHKOSYÖPÄ

2.1 Epidemiologia, riskitekijät ja oireet

Keuhkosityöpä on sekä Suomessa että maailmalla eniten kuolemia aiheuttava syöpäsairaus. Vuonna 2022 Suomessa todettiin yhteensä 2947 uutta keuhko- ja henkitorvisyöpää, joista 41 % todettiin naisilla ja 59 % miehillä. Kyseisenä vuonna diagnosoiduista syöpätapauksista keuhkosityöpä oli neljänneksi yleisin eturauhas-, rinta- ja paksu- ja peräsuolisyöpien jälkeen. Keuhkosityöpään sairastuttiin keskimäärin noin 70-vuotiaana. (Pitkäniemi ym. 2022, Bray ym. 2024.)

Keuhkosityövän ennaltaehkäisyssä tärkein yksittäinen tekijä on tupakoinnin vähentäminen. Tupakoinnin ohella keuhkosityövän riskitekijöitä ovat mm. ilmansaasteet, asbesti, radon, krooniset keuhkosairaudet sekä epäedulliset elintavat. (Bade ja Dela Cruz 2020.)

Yskä ja hengenahdistus ovat keuhkosityövän oireista yleisimmät. Niiden lisäksi kasvaimen voi liittyä kipua sekä tahatonta painonlaskua. Hieman edellä mainittuja harvinaisempia keuhkosityövän aiheuttamia oireita ovat mm. yöhikoilu, keuhkokuume sekä veriyskökset. Yleensä keuhkosityöpä aiheuttaa oireita vasta sitten, kun se on jo levinnyt laajemmalle. Paikalliset taudit todetaan usein oireettomilta sattumalöydöksinä esim. jonkin muun kuvantamisen yhteydessä. (Kocher ym. 2015.)

2.2 Diagnostiikka

Keuhkosityövät jaetaan kahteen alaryhmään: pienisolaiseen (15 % potilaista) ja ei-pienisolaiseen (85 % potilaista). Ei-pienisolaiset keuhkosityövät jaetaan edelleen kolmeen histologiseen alaryhmään: adenokarsinomaan, levyepiteelikarsinomaan sekä suurisolaiseen karsinomaan. Näistä kolmesta adenokarsinoma on yleisin – se kattaa noin 40 % kaikista keuhkosityövistä. Jotta kasvaimen histologinen alatyyppe voidaan varmentaa, kasvaimesta tarvitaan koepala. (Duma ym, 2019a.).

Keuhkosityövän diagnostiikan tavoitteena on taudin tunnistaminen mahdollisimman varhaisessa vaiheessa, jotta tauti ei olisi vielä levinnyt ja sen kuratiivinen hoito olisi mahdollista. Keuhkosityövän seulonta riskiryhmillä ei ole vielä vakiintunutta johtuen mm. suurista kustannuksista verrattuna saavutettavaan hyötyyn sekä seulonnan aiheuttamasta

todennäköisestä yli diagnostiikasta ja vääristä positiivisista tuloksista. Toistaiseksi seulonnan puuttuessa ja oireiden epäspesifisyyden vuoksi keuhkosityöpä on usein diagnoosivaiheessa jo edennyt. (Aro ym. 2021.)

Keuhkosityövän diagnostiikassa hyödynnetään sekä tähytys- että kuvantamistutkimuksia. Perustutkimuksena diagnostiikassa on vartalon TT-kuvaus, jolla saadaan käsitys taudin levinneisyydestä. Mikäli TT-kuvauksen jälkeen tarvitaan tarkempaa tietoa levinneisyydestä, voidaan tehdä PET-TT-kuvaus ja pään TT- tai magneettikuvaus. Jos ensimmäisessä TT-kuvassa nähdään syövän olevan selkeästi levinnyt, ei edellä mainittuja jatkokuvauksia tarvita. PET-TT-kuvausta suositellaankin käytettäväksi yli 2 cm:n kokoisissa kasvaimissa silloin, kun pyritään parantavaan hoitoon. Rajoittuneen taudin levinneisyyttä imusolmukkeisiin voidaan tarvittaessa selvittää ilmäteiden tähytyksessä eli bronkoskopiassa ultraääniohjatusti otetuilla näytteillä tai mediastinoskopiolla. (Postmus ym. 2017.)

Levinneisyystutkimusten lisäksi on tärkeä saada histologinen varmistus. Sitä varten kasvaimesta otetaan koepala joko bronkoskopiolla (sentraaliset tuumorit) tai TT-ohjatulla biopsialla (perifeeriset tuumorit). Myös metastaasimuutoksista voidaan ottaa näytteitä. (Kaarteenaho ym. 2016, Duma ym. 2019b.)

Keuhkosityövän levinneisyys määritetään TNM-luokituksella joko TT- tai PET-TT-kuvauksen avulla. Luokitukseen vaikuttavat primaarikasvaimen koko (T), levinneisyys imusolmukkeisiin (N) sekä metastaasit (M). Levinneisyysluokitus ohjaa syövän hoitoa ja auttaa arvioimaan taudin ennustetta. Tällä hetkellä ei-pienisoluisen keuhkosityövän levinneisyysluokittelussa on käytössä 8th edition of TNM in Lung Cancer -luokitus. (TNM classification 8th edition 2017.)

Ei-pienisoluisien keuhkosityöpien luonteissa ja ennusteissa on eroja riippuen muun muassa taudin histologisesta alatyypistä sekä kasvaimen ilmentämistä biologisista markkereista ja mahdollisista aktivoivista onkogeenisistä muutoksista. Viime vuosikymmenen aikana kasvaimista tunnistettavien onkogeenisten muutosten määrä on noussut huomattavasti, mikä on avannut uusia mahdollisuuksia keuhkosityövän täsmähoidoille. Erityisesti levinneessä adenokarsinoomassa oikean histologisen alatyypin määrittäminen sekä kattava molekyyliogeneettinen testaus on tärkeää, sillä sekä kohdennettujen täsmälääkkeiden että immunologisten lääkkeiden teho on suurin nimenomaan adenokarsinoomissa. Mahdolliset

löydetyt mutaatiot tai fuusio geenit mahdollistavat taudin hoitamisen erityisillä muutoksiin kohdennetuilla täsmälääkkeillä. (Koivunen ym. 2021, Villaruz ym. 2023.) Tällä hetkellä Euroopan syöpäjärjestö ESMO suosittelee seuraavien täsmälääkekohteiden testausta heti taudin alkuvaiheessa: EGFR, ALK, ROS1, MET ex14 skipping, RET, BRAF, NTRK, KRAS G12C ja HER2. Nämä määritykset suositellaan tehtävän kaikista adenokarsinoomista ja tupakoimattomien potilaiden levyepiteelikarsinoomista. (Hendriks ym. 2023b.)

Tupakointi on merkittävin yksittäinen keuhkosityövälle altistava tekijä, mutta tautia esiintyy myös tupakoimattomilla potilailla. Tupakoimattomien potilaiden keuhkosityöpien osuus todetuista tautitapauksista suurenee. Näillä potilailla adenokarsinooma on yleisin histologinen alatyyppejä. Potilailla, joilla ei ole tupakointitaustaa, myös aktivoivat onkogeeniset muutokset ovat yleisempiä kuin tupakoivilla potilailla, ja siksi erityisesti heiltä tulisi ennen hoidon aloitusta selvittää aktivoivat onkogeeniset mutaatiot kattavasti. (Dubin ja Griffin 2020, Koivunen ja Iivanainen 2021.)

Onkogeenisien muutosten lisäksi keuhkosityövän hoidon valintaa määrittää PD-L1-ligandin (programmed death ligand 1) ilmentyminen syöpäsoluissa, ja PD-L1-värjäys onkin keskeinen taudin diagnostiikkavaiheessa tehtävä tutkimus (Yu ym. 2016).

2.3 Hoito

2.3.1 Hoitomuodon valinta

Keuhkosityövän hoidon valintaan vaikuttavat potilaan yleiskunto, perussairaudet, taudin levinneisyys, syövän histologia, keuhkofunktiot sekä mahdolliset todetut kohdemutaatiot ja PD-L1-värjäyksen tulos. Mahdollisia hoitokeinoja – yksinään tai toiseen hoitoon yhdistettynä – ovat leikkaus, sädehoito ja lääkehoidot. Lääkehoidot voidaan jakaa tällä hetkellä karkeasti kolmeen ryhmään: solunsalpaajahoidot, immuno-onkologiset hoidot sekä täsmälääkkeet. (Alduais ym. 2023.)

Kasvaimen kirurginen poisto on mahdollinen paikallisissa ei-pienisoluisissa keuhkosityövissä potilailla, joiden suorituskyky ja jäljelle jäävän keuhkon toiminta ovat riittävät. Leikattavilla potilailla on yleisimmin levinneisyysluokan I ja II tauteja. Leikkaushoito voi olla yksinään riittävä tai tarvittaessa leikkauksen lisäksi voidaan korkeamman levinneisyysluokituksen taudeissa käyttää liitännäishoitoja, jolloin puhutaan adjuvantti- tai neoadjuvanttihoidoista.

Keuhkosyövän kirurgisessa hoidossa yleisin leikkaus on keuhkolohkon poisto (lobektomia), sillä suurin osa leikattavista syövästä rajoittuu yhden keuhkolohkon alueelle. Tutkimusnäyttö puoltaa myös lobektomiaa verrattuna esim. keuhkon kiilapoistoon. Kasvaimen poiston lisäksi lähialueen imusolmukkeet poistetaan näytteeksi, jotta voidaan kartoittaa syövän levinneisyyttä ja arvioida siihen pohjautuen liitännäishoitojen tarve. Mahdollisuuksien mukaan pyritään mini-invasiiviseen kirurgiaan, jolloin muun muassa leikkauksesta toipuminen on nopeampaa ja komplikaatiot harvinaisempia. (Sihvo 2016, Spicer ym. 2024.)

Vaikka keuhkosyöpä levinneisyytensä puolesta sopisi kirurgisesti hoidettavaksi, ei leikkaus kuitenkaan tule kaikilla potilailla kyseeseen johtuen esimerkiksi potilaan perussairauksista tai henkilökohtaisesta valinnasta. Edellä mainittujen kaltaisissa tilanteissa paikallisen keuhkosyövän hoidossa voidaan käyttää niin sanottua stereotaktista sädehoitoa. Siinä kasvaimen alueelle annetaan tarkasti rajattu sädehoito muutamana suurena kerta-annoksena. Sädehoito on sopiva hoitomuoto useimmille monisairaille potilaille. Suositusten mukaan paras hyöty sädehoidosta on alle 5 cm:n kokoisten kasvainten hoidossa. (Sailas ja Virsunen 2016.)

Sädehoitoon voidaan myös samanaikaisesti yhdistää syöpälääkkeitä, tavallisimmin solunsalpaajia. Tätä niin sanottua kemosädehoitoa käytetään sädehoidon vaikutuksen tehostamisessa ja sitä voidaan antaa joko syövän ainoana hoitona tai liitännäishoitona leikkauksen ohella, joko ennen tai jälkeen operaation. Useimmiten kemosädehoidettavat syövät ovat paikallisesti edenneitä ja hoidolla pyritään syövän parantamiseen. Annettava syöpälääke lisää kudoksen alttiutta säteilyn aiheuttamalle soluvauriolle. Koska solunsalpaajat vaikuttavat syöpäsolujen lisäksi myös terve kudokseen, on kemosädehoito huonommin siedetty hoitomuoto kuin pelkkä sädehoito. Hoitomuodon käytettävyyttä rajoittavatkin potilaan oheissairaudet, ikä sekä heikentynyt yleiskunto. (Mäenpää ym. 2022.)

Kasvaimen molekyylipatologiset testitulokset vaikuttavat erityisesti paikallisesti edenneen tai metastasoineen keuhkosyövän hoitoon. Etenkin tupakoimattomilla potilailla esiintyy mutaatiopositiivisia tauteja, joiden hoidossa käytetään täsmälääkkeitä. Mikäli mutaatioita ei todeta, on PD-L1-ilmentymä seuraava hoidon valintaa määrittävä tekijä. (Planchard ym. 2018.)

Jos kasvaimen todetaan ilmentävän PD-L1-ligandia, voidaan sen hoitoon käyttää immunologisia lääkkeitä joko yksinään tai solunsalpaajaan yhdistettynä. Keuhkosyövän hoidossa käytetyt immunologiset lääkkeet toimivat PD-L1-vasta-aineina ja näin tehostavat kehon omaa syöpäsoluihin kohdistuvaa immuunipuolustusta. (Planchard ym. 2018.)

Tapauksissa, joissa mutaatiopositiivisessa taudissa todetaan myös koholla oleva PD-L1:n ilmentyminen, tulee hoito ensin kohdistaa mutaatioon, jolloin valintana on täsmälääke. Näissä tapauksissa immunologiset hoidot ovat toissijainen valinta ja usein niiden tehokin on huono tupakoimattomien potilaiden keuhkosyövissä. Ensilinjan hoitona täsmälääkkeiden vaste on mutaatiopositiivisissa keuhkosyövissä parempi, ja ne ovat paremmin siedettyjä kuin immuno-onkologiset lääkkeet tai sytostaattihoidot. Siispä kattavat molekyylipatologiset tutkimukset on hyvä olla tehtynä ennen mahdollista immunologisen hoidon aloitusta. (Villaruz ym. 2023.)

2.3.2 Keuhkosyövän lääkehoito

Viime vuosien aikana keuhkosyövän lääkehoito on kehittynyt mm. uusien immunologisten lääkkeiden ja täsmälääkkeiden myötä. Keuhkosyövän hoitovalintaan vaikuttaa ensisijaisesti syövän levinneisyys toteamishetkellä. Lääkehoito on ensilinjan hoitona tyypillisesti levinneisyysluokan IV taudeissa. Kun kasvainta ei etäpesäkkeiden vuoksi pystytä leikkauksella poistamaan, vaatii se usein systeemihoidoa.

2.3.2.1 Keuhkosyövän solunsalpaajahoidot

Aikaisemmin levinneen taudin ensilinjan hoitona olivat lähinnä platinayhdistelmät, joko karboplatiini tai sisplatiini yhdistettynä gemsitabiiniin, vinorelbiiniin, paklitakseliin tai dosetakseliin. Tutkimukset ovat osoittaneet pemetreksedi-sisplatiiniyhdistelmän olevan sekä elossaoloennusteensa että siedettävyytensä vuoksi parempi vaihtoehto vanhemmille platinayhdistelmille, kun hoidettavan ei-pienisoluisen keuhkosyövän histologia on jokin muu kuin levyepiteelikarsinooma. Pemetreksediyhdistelmä onkin ensilinjan hoito näissä histologisissa alaryhmissä. (Duma ym. 2019b.)

2.3.2.2 Keuhkosyövän immunologinen hoito

Ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa käytettävien immunologisten lääkkeiden vaikutusmekanismi perustuu immuuniaktivaation vapauttamiseen. Elimistön T-solut ilmentävät PD-1-molekyyliä, johon kasvainsolun PD-1-ligandi (PD-L1) pyrkii sitoutumaan ja siten lamaamaan immuunivastetta. Lääkeaineet estävät kasvainsolujen tuottaman PD-L1:n

immuunivastetta lamaavaa vaikutusta, jolloin elimistön T-solut pääsevät vapaammin toimimaan kasvainsoluja vastaan. Immuno-onkologisia lääkkeitä voidaan käyttää joko yksinään monoterapiana tai yhdistelmähoitona platinayhdistelmän kanssa riippuen kasvaimen PD-L1:n ilmentymisestä. Mitä suurempi kasvaimen PD-L1:n ilmentyminen on, sitä suurempia ovat immunologisten lääkkeiden hyödyt. Immunologisia lääkkeitä voidaan käyttää ensilinjan hoitona yksinään, mikäli PD-L1 on yli 50 %. Jos ilmentyminen on tätä pienempi, on standardihoitona immunologisen hoidon ja platinayhdistelmän kombinaatio. (Koivunen & Iivanainen, 2021) PD-1-vasta-aineista edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa käytetään pembrolitsumabin lisäksi nivolumabia ja semiplimabia. (Alexander ym. 2020) PD-L1-vasta-aineista levinneen keuhkosityövän hoidossa käytetään atetsolitsumabia ja kemosädehoidon yhteydessä durvalumabia. (Planchard ym. 2018.)

PD-L1:n lisäksi ei-pienisoluisen keuhkosityövän immunologinen hoito voidaan kohdentaa CTLA-4-molekyyliin, joka tavallisesti T-soluun sitoutuessaan niin ikään jarruttaa immuunivastetta. Keuhkosityövän hoidossa käytettävä CTLA-4-vasta-aine on ipilimumabi, jota käytetään edenneen ei-pienisoluisen taudin hoidossa yhdistettynä muihin syöpälääkkeisiin. Tällä on osoitettu olevan tehoa erityisesti PD-L1-negatiivisissa keuhkosityövissä. (Paz-Ares ym. 2021.)

Immunologisten lääkkeiden anto potilaalle tapahtuu suonensisäisesti muutaman viikon välein (Vihinen ym. 2019). Viime vuosina saataville on tullut suonensisäisen annostelun vaihtoehdoksi ihonalaisesti annosteltava atetsolitsumabihoito (Burotto ym. 2023).

Immunologiset lääkkeet ovat useimmiten paremmin siedettyjä kuin perinteiset solunsalpaajat. Haittavaikutuksista yleisimpiä ovat iho-oireet, ruuansulatuskanavan oireet sekä väsymys. Edellä mainitut haitat ovat tavallisesti lieviä, mutta 10–20 %:lla potilaista vakaviakin haittoja esiintyy. Haitat ovat lähinnä autoimmuunireaktion kautta syntyviä haittoja ja voivat ilmetä käytännössä missä elimessä tahansa. Ilmenevien haittavaikutusten todennäköisyyttä lisäävät geneettinen alttius autoimmuunisairauksille sekä tapaukset, joissa potilaalla on tervekudoksessa samoja antigeenejä kuin syöpäkudoksessa. Haittojen riski on suurempi myös yhdistelmähoitoa saavilla potilailla. Mikäli immuunilääkkeistä aiheutuu potilaalle haittoja, alkavat ne tavallisesti kuuden viikon kuluessa hoidon aloituksesta, mutta niitä voi ilmetä jopa useita kuukausia hoitojen päättymisen jälkeen. Haittavaikutuksia hoidetaan tyypillisesti

glukokortikoideilla. Vasta-aiheita immunologisen hoidon aloitukselle ovat mm. voimakas immunosuppressio tai anamneesissa oleva elinsiirto. (Vihinen ym. 2019.)

2.3.2.3 Täsmälääkkeet

Mutaatioposiitiivisia tauteja voidaan hoitaa täsmälääkkeillä. Ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavista potilaista noin joka kymmenennellä todetaan kasvainsoluissa aktivoivia EGFR-mutaatioita. EGFR:n aktivoivan mutaation todennäköisyyttä lisäävät naissukupuoli, tupakoimattomuus sekä histologisista alatyypeistä adenokarsinooma. EGFR-mutaatioposiitiivisissa taudeissa ensilinjan hoito on EGFR-tyrosiinikinaasin estäjät (TKE), joista osimertinibi on tehonsa ja siedettävyytensä vuoksi usein ensisijainen valinta. TKE-hoidon rinnalla suositellaan käytettävän paikallishoitona esimerkiksi stereotaktista sädehoitoa niissä tapauksissa, joissa kasvaimen progressio on vähäistä. Mikäli seurannassa todetaan laajempaa taudin etenemistä ja ensilinjan lääkkeenä on ollut muu kuin osimertinibi, suositellaan resistentin T790M-mutaation diagnostiikkaa. Nämä mutaatiot ovat resistenttejä valtaosalle TKE-lääkkeistä osimertinibiä lukuun ottamatta. Jos T790M todetaan positiiviseksi, suositellaan lääkehoidon vaihtoa osimertinibiin. Jos osimertinibi on ollut käytössä, on resistenssimutaation diagnosointi tarpeellista, ja laajemman etenemisen taudeissa seuraavana hoitovaihtoehtona on sytostaattihoidon vaihtaminen platinayhdistelmällä. (Koivunen ym. 2021.)

ALK-translokaatiot ovat EGFR-mutaatioita harvinaisempia. Niitä todetaan 2–3 %:lla potilaista. ALK-translokaatioita todetaan useimmin nuoremmilla potilailla sekä aggressiivisemmissä taudeissa. EGFR-mutaatioiden tapaan myös ALK-translokaatioiden esiintyminen on yleisintä adenokarsinoomissa. ALK-tyrosiinikinaasien estäjistä nykyään yleisimmin käytössä ovat alektinibi, brigatinibi, lorlatinibi ja kritsotinibi. Mahdollisen progression yhteydessä hoito vaihdetaan tavallisesti toiseen saman lääkeryhmän lääkkeeseen. (Koivunen ym. 2021.)

EGFR-mutaatioiden ja ALK-translokaatioiden ohella muita tunnettuja aktivoivia onkogeenisia muutoksia ovat mm. ROS1-, NTRK- ja RET-translokaatiot, KRAS G12C-mutaatio, HER2-muutokset sekä cMET ex14 skipping -muutos. Uusien mutaatioiden löytymisen myötä täsmälääkehoitojen käytettävyys on lisääntynyt. Täsmälääkkeet ovat tehokkaita ja hyvin siedettyjä, joten harvinaisempienkin muutosten tunnistaminen kasvainsoluista on hoitotulosten ja taudin ennusteen kannalta merkittävää. (Koivunen ym. 2021.)

2.3.2.4 Seuranta

Keuhkosityövän säännöllistä seuranta suositellaan, mikäli potilaalle on vielä tarjottavissa seuraavan hoitolinjan hoito mahdollisen progression tai residiivin löytyessä. Seuranta toteutetaan 2–3 kuukauden välein lääkärin vastaanotolla. Seurantakäyntejä edeltävästi potilas käy tilanteen mukaan joko keuhkojen röntgen- tai TT-kuvassa. Kuvantamisen lisäksi seurannassa kiinnitetään huomiota potilaan yleisvointiin ja mahdollisiin oireisiin sekä palpoidaan imusolmukkeet ja auskultoidaan keuhkot.

Jos immunologista hoitoa saaneella potilaalla ei hoitojen aikana todeta taudin etenemistä, suositellaan seuranta TT-kuvauksin toteutettavaksi 3–4 kuukauden välein viiden vuoden ajan hoitojen päättymisestä. (Hendriks ym. 2023, Knuutila 2023.)

2.3.3 Hoitotulokset ja ennuste

Syöpä 2022 -tilastoraportin mukaan vuonna 2022 Suomessa todettiin yhteensä yli 13 000 syöpäkuolemaa, joista eniten (2 410) aiheutui keuhko- ja henkitorvisyövistä. Keuhkosityöpä oli myös eniten menetettyjä elinvuosia aiheuttanut syöpä. Keuhkosityöpäpotilaiden viiden vuoden elossaolo-osuus Suomessa vuosina 2020–2022 seuratuilla potilailla oli keskimäärin vain 18 % kun otetaan huomioon kaikki todetut keuhkosityöpätapaukset. Raportin mukaan Suomessa vuonna 2022 naisten keuhkosityöpäkuolleisuus oli 25,4 ja miehillä 52,2 100 000 henkilövuotta kohden. Vertailun vuoksi esimerkiksi Ruotsissa vuonna 2022 kuolleisuus sekä miesten että naisten kohdalla oli noin 35 per 100 000 henkilöä (Statistics on Cancer Incidence 2023).

Taudin ennuste on erityisen heikko levinneessä keuhkosityövässä, jossa parantava eli kuratiivinen hoito ei ole mahdollista. Immunologisten lääkkeiden kehittymisen myötä ennuste on kuitenkin parantunut potilailla, joille kyseinen hoitomuoto soveltuu. Tutkimukset ovat osoittaneet immunologisten lääkkeiden olevan tehokkaampi hoitomuoto, kun niitä on verrattu perinteisiin solunsalpaajiin. Reckin ym. (2021) tutkimuksessa vertailtiin immunologisiin lääkkeisiin kuuluvaa pembrolitsumabia ja platinayhdistelmää levinneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa potilailla, joilla PD-L1-ilmaantuvuus oli yli 50 %. Viiden vuoden seurannassa potilaiden elossaoloajan mediaani oli pembrolitsumabia saaneilla 26,3 kuukautta ja platinayhdistelmää saaneilla 13,4 kuukautta. Pembrolitsumabia saaneiden potilaiden viiden vuoden elossaolo-osuus oli 31,9 % kun taas platinayhdistelmää saaneilla vastaava luku oli 16,3 %. Pembrolitsumabilla osoitettiin siis tutkimuksessa olevan ensilinjan hoitona kliinisesti merkittävä parempi ennuste kuin platinayhdistelmällä.

Pembrolitsumabilla on myös toisen linjan hoitona osoitettu olevan yhteys parempaan ennusteeseen, kun lääkettä on verrattu dosetakseliin, joka lukeutuu perinteisiin solunsalpaajiin. Herbstin ym. (2021) tutkimuksessa pembrolitsumabia saaneiden potilaiden viiden vuoden elossaolo-osuus oli 25,0 % ja dosetakselia saaneilla 8,2 % tapauksissa, joissa kasvainsolujen PD-L1-ilmentyminen oli ≥ 50 %. Kun otosta laajennettiin tapauksiin, joissa PD-L1-ilmentyminen oli ≥ 1 %, olivat vastaavat luvut 15,6 % ja 6,5 %. Ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä jo pelkkä syöpäsolujen PD-L1:n ilmentyminen on yhteydessä parempaan hoitovasteeseen (Vihinen ym. 2019).

Borghaei ym. (2021) tutkimuksessa verrattiin nivolumabia (PD-1-vasta-aine) dosetakseliin toisen linjan hoitona edenneessä ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä. Viiden vuoden suhteellinen elossaololuku oli nivolumabia saaneilla potilailla 13,4 % ja dosetakselia saaneilla 2,6 %. Dosetakseliin verrattuna nivolumabilla todettiin siis olevan toisen linjan lääkehoitona yhteys pidempään elinajanodotteeseen.

EGFR-mutaatiopositiivisissa keuhkosityövissä osimertinibiä käytetään nykyään usein ensilinjan hoitona. Ramalingam ym. (2020) tutkimuksessa verrattiin osimertinibiä muihin EGFR-TKI-lääkkeisiin potilailla, joilla oli levinnyt EGFR-mutaatiopositiivinen keuhkosityöpä. Osimertinibiä ensilinjan hoitona saaneiden potilaiden elossaoloajan mediaani oli 38,6 kuukautta ja vertailuryhmällä vastaava lukema 31,8 kuukautta. Ensilinjan hoitona osimertinibiä saaneet potilaat elivät siis tilastollisesti merkittävästi pidempään verrattuna potilaisiin, jotka saivat jotain muuta saman lääkeryhmän lääkettä.

Mok ym. (2020) tutkimuksessa vertailtiin kahta ALK-tyrosiinikinaasi-inhibiittoria, alektinibiä ja kritsotinibiä, ensilinjan hoitoina edenneessä ALK-positiivisessa ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä. Tutkimuksessa potilaiden viiden vuoden suhteellinen elossaololuku oli alektinibiä saaneilla 62,5 % ja kritsotinibiä saaneilla 45,5 %. Alektinibiä saaneista potilaista oli siis tilastollisesti merkittävästi suurempi osa elossa viiden vuoden kohdalla hoidon aloituksesta. Tutkimustulos puoltaakin siis alektinibin käyttöä ensilinjan hoitona levinneessä ALK-positiivisessa keuhkosityövässä.

Keuhkosityövän hoitotulokset ja ennuste ovat viime vuosikymmenten aikana parantuneet erityisesti adenokarsinoomissa, sillä sekä täsmälääkkeiden että immunologisten lääkkeiden

teho on suurin juuri tässä histologisessa alaryhmässä. Adenokarsinoomapotilaiden elossaoloosuus kahden vuoden seurannassa on 2000-luvun aikana noussut 5 %:sta 15 %:iin. (Koivunen ym. 2021.)

2.3.4 Hoitojen kehittyminen

Immunologisten lääkkeiden käytöstä keuhkosityöpöpotilailla on saatu runsaasti lupaavaa tutkimusnäyttöä ja niiden käyttö onkin merkittävästi lisääntynyt keuhkosityöpöpotilailla jopa osittain syrjäyttäen perinteisiä solunsalpaajia. Sytostaatteihin verrattuna immunoterapia on turvallinen ja tehokas hoitomuoto. Täysin uusia immunologisia lääkkeitä on kehitteillä ja eri lääkkeiden yhdistelmiä tutkitaan jatkuvasti. Ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon on myös kehitetty rokotemuotoisia hoitoja, joiden tehoa tutkitaan parhaillaan. Viime vuosina myös uusien kohdemutaatioiden löytyminen ja sitä kautta uusien täsmälääkkeiden kehittyminen on parantanut ensilinjan hoitojen vaikuttavuutta ja sitä kautta keuhkosityövän ennustetta.

Nanoteknologian kehittyminen avaa uusia mahdollisuuksia paremman siedettävyyden ja tehokkuuden syöpähoidoille. Nanopartikkelien avulla lääkkeiden vaikutusta voidaan kontrolloida siten, että terapeuttiset vaikutukset syöpäsoluihin maksimoidaan ja toksiset sivuvaikutukset minimoidaan. Teknologia vaatii kuitenkin vielä kehitystä ennen kuin siitä voidaan nähdä konkreettista apua keuhkosityöpöpotilailla. (Li ym. 2023.)

Vaikka lääkehoito on kehittynyt ja elossaoloennusteet parantuneet, on keuhkosityövän esiintyvyys ja kuolleisuus maailmanlaajuisesti yhä suurta. Uudet hoitomuodot eivät sovellu kaikille potilaille ja toisaalta osaan hoidoista liittyy hankalia sivuvaikutuksia.

Molekyyliteknologian kehittyminen on avain yhä tehokkaampien hoitomuotojen löytymiseksi. Biomarkkereiden avulla voidaan mm. ennustaa immunoterapian vaikuttavuutta ja täten välttää turhan lääkeaineresistenssin kehittymistä. (Li ym. 2023.) Keuhkosityöpä aiheuttaa merkittävän osan tautitaakasta ja syöpäkuolemista niin Suomessa kuin maailmallakin, joten keuhkosityövän hoitomuotojen kehittymisellä ja hoitovaihtoehtojen lisääntymisellä on merkittävät ja kauaskantoiset vaikutukset.

3 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA HYPOTEESEIT

Tutkimuksen tarkoituksena on kerätä tietoa keuhkosityöpöpotilaista ja keuhkosityövän hoidosta Tyksissä. Toistaiseksi Suomessa ei ole olemassa rekisteriä, josta saisi tarkempaa tietoa keuhkosityöpöpotilaista tai hoitomuodoista käytännössä. Keuhkosityövän ennuste on melko huono, ja hoitojen kehittämiseksi on tärkeää saada tutkittua tietoa potilaista, tautien ominaisuuksista sekä toteutuneista hoidoista ja niiden vaikutuksista.

Tutkimuksen hypoteesina on, että keuhkosityövän ennuste erityisesti levinneessä taudissa on valitettavan heikko. Viime vuosina syöpälääkkeet ovat kuitenkin kehittyneet isoin harppauksin. Sen myötä on todennäköistä, että lääkehoitojen toteutumisessa on vuosien välillä tapahtunut muutoksia, joilla on mahdollisesti positiivisia vaikutuksia potilaiden ennusteeseen.

4 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimuksessa kerättiin aineistoa keuhkosityövän hoidosta TYKS:ssa vuosina 2018 ja 2021. Tietolähteenä käytettiin TYKS:ssa vuonna 2018 ja 2021 diagnosoitujen keuhkosityöpöpotilaiden sairauskertomustietoja. Sairauskertomuksista kerättiin kunkin potilaan kohdalla mm. ikä, sukupuoli, tupakointitilasta, perussairaudet, laboratoriokoetulokset, keuhkofunktiot, keuhkosityövän diagnoosin ajankohta, kasvaimen histologia, molekyylipatologiset testitulokset, levinneisyystiedot, hoidot, progressiot, viimeisin seuranta päivämäärä sekä mahdollinen kuolinpäivämäärä.

Potilaiden diagnoosihetken toimintakykyä arvioitiin WHO-luokituksen (Z-luokitus) avulla. Luokituksessa potilaan toimintakykyä kuvataan asteikolla 0–4. WHO-statuksen 0 potilaiden yleistila on normaali ja toimintakyky on ennallaan. Statuksen 1 potilailla on oireita, mutta he ovat normaalisti jalkeilla. Statuksen 2 potilaat ovat ajoittain vuoteessa, mutta kykenevät liikkumaan itsenäisesti ja huolehtimaan itsestään. Statuksen 3 potilaat ovat yli puolet päivästä vuodelevossa. Statuksen 4 potilaat ovat täysin vuodepotilaita. (Buccheri et al., 1996) Mikäli potilaan WHO-statusta ei ollut suoraan merkattu sairaskertomukseen, pääteltiin se muiden merkintöjen ja annettujen tietojen perusteella. Taulukoinnissa luokat 3 ja 4 yhdistettiin.

Tarvittava aineisto kerättiin edellä mainituilta vuosilta ja yhdistettiin lopuksi niin, että hoitojen eroja ja kehittymistä vuosien välillä voitiin vertailla. Tässä opinnäytetyössä keskitytään erityisesti keuhkosityövän lääkehoitoihin.

Iän osalta ilmoitettiin keskiarvo ja keskihajonta (sd), ja muille kategorisille muuttujille ilmoitettiin lukumäärä (n) ja prosenttiosuudet (%). Iän keskiarvoa verrattiin vuosien 2018 ja 2021 välillä kahden riippumattoman otoksen t-testillä olettaen varianssien olevan yhtä suuret. Kategorisen muuttujien prosenttiosuuksia vuosien 2018 ja 2021 välillä tarkasteltiin Fisherin eksaktilla testillä. Kaplan-Meier-menetelmällä tutkittiin syöpöpotilaiden selviytymisen elinaikaa, josta ilmoitettiin sen mediaani ja 95 %:n luottamusväli. Vuosien 2018 ja 2021 suhdetta potilaiden selviytymiseen vertailtiin log-rank-testillä.

Jatkuvan muuttujan normaalisuusoletusta tutkittiin histogrammin sekä vinouden ja huipukkuuden perusteella. Tilastollisen merkitsevyyden tasoksi asetettiin $p < 0,05$. SAS- (versio 9.4) ja R-ohjelmaa (versio 4.4.2) käytettiin kuvaajien ja analyysien suorittamiseen.

5 TULOKSET

Vuonna 2018 Tyksissä diagnosoitiin 228 keuhkosityöpää, joista 141 (62 %) miehillä ja 87 (38 %) naisilla. Vuonna 2021 diagnooseja oli 223, joista 151 (68 %) miehillä ja 72 (32 %) naisilla. Vuosien välillä ei ole tilastollisesti merkitsevää eroa ($p = 0,20$). Potilaiden diagnoosihetken iän keskiarvo oli vuonna 2018 71,67 vuotta (keskihajonta 9,68 vuotta) ja vuonna 2021 71,36 vuotta (9,18). Vuosien välillä ei ole tilastollisesti merkitsevää eroa ($p = 0,73$). Kaikista diagnosoiduista keuhkosityöpäpotilaista 60 (13 %) oli tupakoimattomia, 215 (48 %) oli aikaisemmin tupakoinut ja 176 (39 %) tupakoi edelleen diagnoosihetkellä.

Potilaiden diagnoosihetken toimintakykyä arvioitiin WHO-luokituksella asteikolla 0–4. Molempina tarkastelluina vuosina yleisin WHO-luokka potilailla oli 1. Vuonna 2018 luokkaan 1 kuului 53 % ja vuonna 2021 46 % potilaista. Potilaiden diagnoosihetken WHO-luokituksissa ei ollut vuosien välillä tilastollisesti merkittävää eroa ($p = 0,22$). Potilaiden jakautuminen eri WHO-luokkiin on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. Potilaiden jakautuminen WHO-luokkiin.

	Vuosi 2018 n (%)	Vuosi 2021 n (%)	Vuodet yhteensä n (%)
WHO-luokka			
0	35 (15 %)	39 (17 %)	74 (16 %)
1	121 (53 %)	103 (46 %)	224 (50 %)
2	51 (22 %)	48 (22 %)	99 (22 %)
3 + 4	21 (9 %)	33 (15 %)	54 (12 %)

Kun tarkasteltavat vuodet yhdistetään, oli lähes puolet (47 %) kaikista diagnosoiduista keuhkosityöistä korkeimman levinneisyysluokan IV tauteja. Levinneisyysluokat on eritelty taulukossa 2.

Taulukko 2. Levinneisyysluokat.

	Vuosi 2018 n (%)	Vuosi 2021 n (%)	Vuodet yhteensä n (%)
Levinneisyysluokka			
0, I	42 (19 %)	46 (21 %)	88 (20 %)
II	26 (12 %)	25 (11 %)	51 (11 %)
III	54 (24 %)	43 (20 %)	97 (22 %)
IV	103 (46 %)	105 (48 %)	208 (47 %)

Vuonna 2018 diagnosoiduista taudeista 178 (85 %) oli ei-pienisoluisia ja 31 (15 %) pienisoluisia keuhkosyöpiä. Vuonna 2021 ei-pienisoluisia oli 176 kpl (82 %) ja pienisoluisia 39 kpl (18 %). Ryhmillä ei ole tilastollisesti merkitsevää eroa vuosien välillä ($p = 0,36$).

Sekä vuonna 2018 että vuonna 2021 kaksi yleisintä histologista alamuotoa olivat adenokarsinooma ja levyepiteelikarsinooma. Adenokarsinoomia oli 46 % ja levyepiteelikarsinoomia 24 % kaikista diagnosoiduista tapauksista. Eri histologisten alaryhmien lukumäärät ja prosenttiosuudet on eritelty taulukossa 3.

Taulukko 3. Histologiset alaryhmät.

	Vuosi 2018 n (%)	Vuosi 2021 n (%)	Vuodet yhteensä n (%)
Histologia			
Pienisolainen	36 (16 %)	42 (19 %)	78 (17 %)
Ei-pienisolainen	191 (84 %)	178 (81 %)	369 (83 %)
Levyepiteelikarsinooma	52 (23 %)	57 (26 %)	109 (24 %)
Adenokarsinooma	109 (48 %)	95 (43 %)	204 (46 %)
Suurisolainen karsinooma	10 (4 %)	3 (1 %)	13 (3 %)
Karsinoidituumori	20 (9 %)	23 (10 %)	43 (10 %)

Vuonna 2018 kaikista tautitapauksista syövän mutaatiostatus määritettiin 57 % tapauksista ja vuonna 2021 48 % tapauksista. Adenokarsinoomissa mutaatiostatus määritettiin vuonna 2018 94 % tapauksista ja vuonna 2021 92 % tapauksista.

Molempina tarkasteluina vuosina yleisin mutaatiolöydös oli EGFR:n aktivoiva mutaatio. Niissä tapauksissa, joissa mutaatiostatus määritettiin vuonna 2018, löytyi EGFR:n aktivoiva mutaatio yhteensä 16 % määritetyistä tapauksista (20 kpl). Vuonna 2021 niitä löytyi 14 % tapauksista (15 kpl). Mutaatiostatus jäi vuonna 2018 negatiiviseksi 78 % määritetyistä tapauksista ja vuonna 2021 77 % määritetyistä tapauksista. Kaikkien löydettyjen mutaatioiden lukumäärät ovat taulukossa 4.

Taulukko 4. Mutaatiot.

	Vuosi 2018 n (%)	Vuosi 2021 n (%)	Vuodet yhteensä n (%)
Mutaatiostatus			
KRAS	0 (0 %)	5 (5 %)	5 (2 %)
EGFR	20 (16 %)	15 (14 %)	35 (15 %)
ErbB2/HER-2	1 (1 %)	0 (0 %)	1 (0 %)
MET	0 (0 %)	1 (1 %)	1 (0 %)
ALK	8 (6 %)	1 (1 %)	9 (4 %)
BRAF	0 (0 %)	1 (1 %)	1 (0 %)
RET	0 (0 %)	1 (1 %)	1 (0 %)
Mutaatiostatus negatiivinen	100 (78 %)	82 (77 %)	182 (77 %)

Vuonna 2018 diagnosoiduista potilaista läikehoitoa ensilinjan hoitona sai yhteensä 109 potilasta (48 % kyseisenä vuonna diagnosoiduista potilaista). Heistä solunsalpaajahoitoa sai 86 potilasta (38 %). Vuonna 2021 läikehoitoa sai yhteensä 115 potilasta (52 %), joista solunsalpaajahoitoa 81 potilasta (36 %). Solunsalpaajahoitoa saaneiden osuuksilla ei ole tilastollisesti merkitsevää eroa vuosien välillä ($p = 0,77$). Sekä vuoden 2018 että vuoden 2021 potilailla käytetyimmät sytostaatit olivat karboplatiini-vinorelbiini, karboplatiini-etoposidi, sekä karboplatiini-pemetreksedi.

Täsmälääkettä ensilinjan hoitona sai vuonna 2018 diagnosoiduista potilaista 16 (7 %) ja vuonna 2021 diagnosoiduista potilaista 9 (4 %). Vuosien välillä ei ole tilastollisesti

merkitsevää eroa täsmälääkehoitoa saaneiden potilaiden lukumäärässä ($p = 0,22$). Kutakin täsmälääkettä ensilinjan hoitona saaneiden potilaiden lukumäärät on eritelty taulukossa 5.

Taulukko 5. Täsmälääkkeet.

	Vuosi 2018 (n)	Vuosi 2021 (n)	Vuodet yhteensä (n)
Käytetty täsmälääke			
Gefitinibi	3	1	4
Erlotinibi	4	0	4
Afatinibi	7	2	9
Osimertinibi	0	5	5
Alektinibi	2	0	2
Kapmatinibi	0	1	1

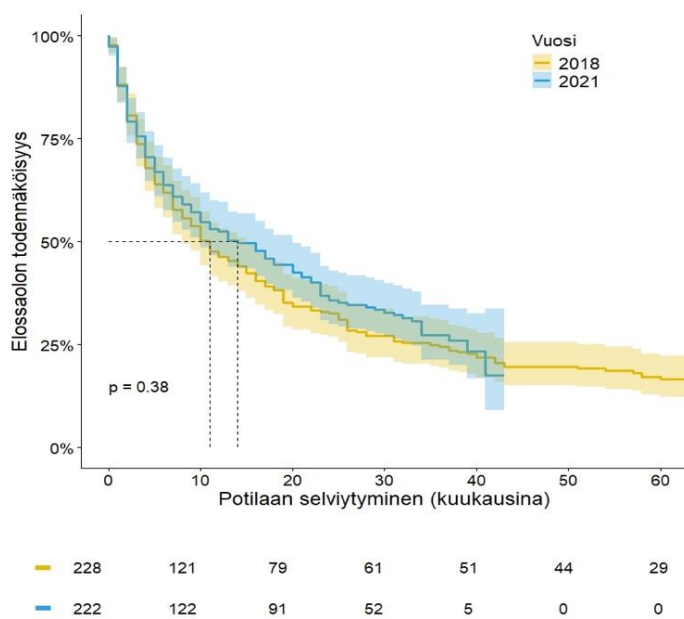
Potilaista, jotka saivat diagnoosinsa vuonna 2018, immunologista hoitoa ensilinjan hoitona sai 7 potilasta (3 % vuoden 2018 tapauksista), kun taas vuonna 2021 diagnosoiduista potilaista 25 (11 %). Immunologista hoitoa ensilinjan hoitona saaneiden potilaiden lukumäärän kasvu vuosien välillä on tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,05$). Käytetyt ensilinjan lääkeaineet ovat taulukossa 6.

Taulukko 6. Immunologiset lääkkeet.

	Vuosi 2018 (n)	Vuosi 2021 (n)	Vuodet yhteensä (n)
Käytetty hoito			
Atetsolitsumabi	1	0	1
Pembrolitsumabi	6	24	30
Durvalumabi	0	1	1

Vuonna 2018 diagnoitujen keuhkosityöpöpotilaiden elossaoloajan mediaani oli 11 (95%lv; 8, 15) kuukautta diagnoosipäivästä ja vuonna 2021 diagnosoiduilla 14 (95%lv; 10, 20) kuukautta. Potilaiden selviytymisajassa vuosina 2018 ja 2021 ei ole tilastollisesti merkitsevää eroa ($p = 0,38$). Elossaolokäyrät ovat esitetty kuvaajassa 1.

Kuvaaja 1. Vuosien 2018 ja 2021 elossaolokäyrät ja niiden 95 %:n luottamusvälit.

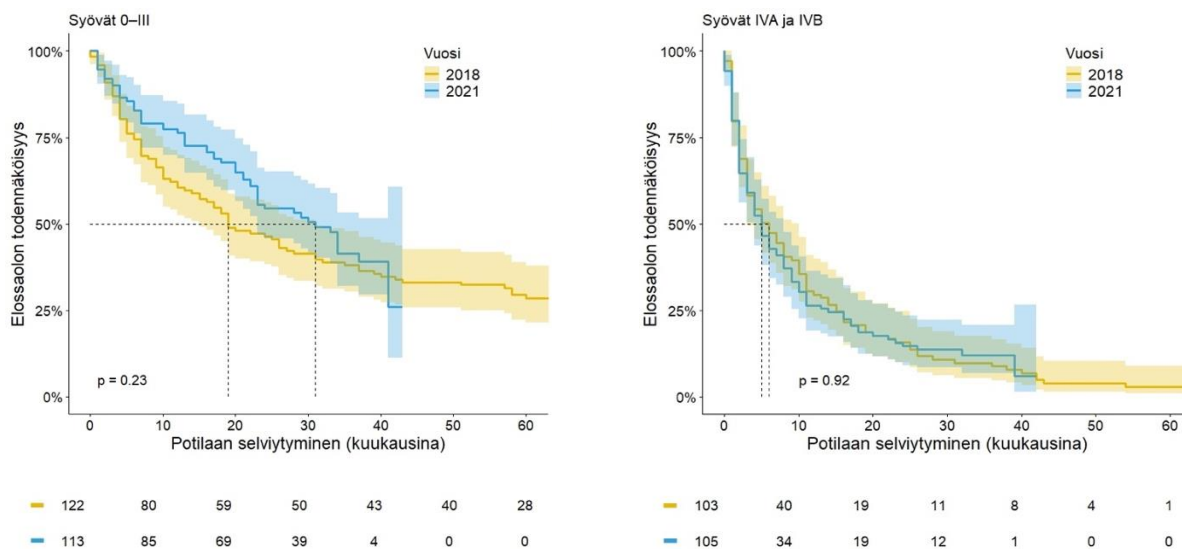


Tarkasteltaessa elossaololukuja jaettiin potilaat myös levinneisyysluokituksen perusteella kahteen ryhmään. Elosaolokäyrät ovat kuvaajassa 2.

Vuonna 2018 diagnosoiduissa levinneisyysluokkien 0–III taudeissa elossaoloajan mediaani oli 19 (95%lv; 14, 31) kuukautta ja vuonna 2021 31 (95%lv; 23, 37) kuukautta. Tässä ryhmässä neljäsosa potilaista kuoli vuonna 2018 ensimmäisen 6 kuukauden aikana (95%lv; 4, 9 kk) ja vuonna 2021 ensimmäisen 13 kuukauden aikana (95%lv; 6, 20 kk). Tässä noin 25 %:n osuudessa voi olla tilastollisesti merkitsevää eroa populaatiotasossa, jonka nykyinen otos ei vain pysty havaitsemaan tilastollisesti merkitsevällä tasolla.

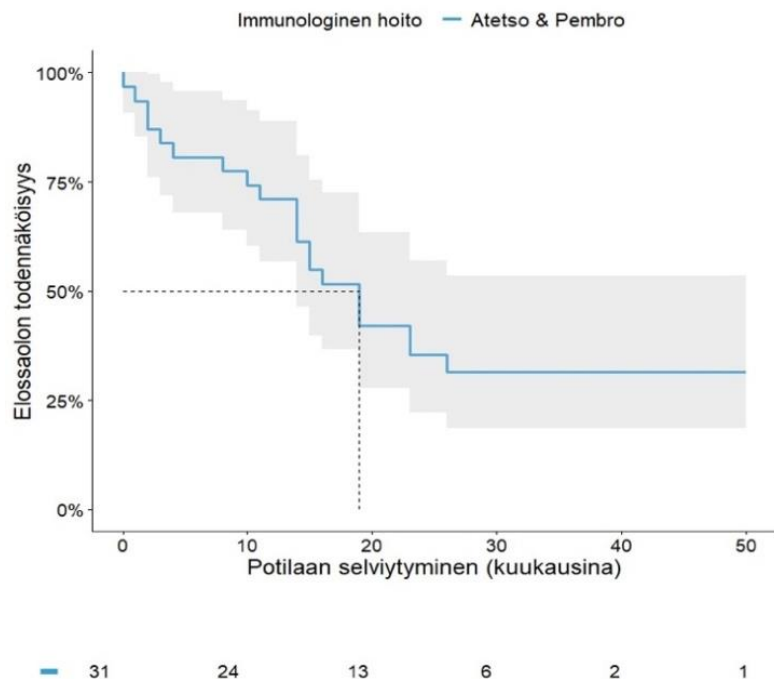
Levinneisyysluokan IV taudeissa elossaoloajan mediaani vuonna 2018 diagnoosin saaneilla oli 6 (95%lv; 3, 8) kuukautta ja vuonna 2021 diagnoosinsa saaneilla 5 (95%lv; 3, 8) kuukautta. Levinneisyysluokan IV tautien elossaolon todennäköisyydellä ei vuosien välillä ole tilastollisesti merkitsevää eroa ($p = 0,92$).

Kuvaaja 2. Vuosien 2018 ja 2021 elossaolokäyrät ja niiden 95 %:n luottamusvälit, potilaat jaoteltu levinneisyysluokituksen perusteella.



Kun aineistosta eroteltiin ne, jotka saivat ensilinjan hoitona immunologista hoitoa, oli elossaoloajan mediaani 19 (95%lv; 10, 27) kuukautta (kuvaaja 3).

Kuvaaja 3. Immunologista hoitoa saaneiden potilaiden elossaolokäyrä ja sen 95 %:n luottamusväli.



6 PÄÄTELMÄT

Keuhkosityöpään sairastuttiin Tyksissä vuosina 2018 ja 2021 keskimäärin hieman yli 70 vuoden iässä. Suurin osa potilaista oli miehiä ja vain noin kolmasosa naisia. Tupakoinnilla nähdään olleen merkittävä yhteys keuhkosityöpään sairastavuuteen: peräti 87 %:lla diagnoosin saaneista oli tupakointitaitausta. THL:n tilastoraportin (2023) mukaan vuonna 2022 Suomen aikuisväestöstä tupakoitsijoita oli noin 10 %, eli tupakoitsijat ovat yliedustettuja keuhkosityöpöpotilaiden joukossa.

Tupakointi on merkittävä keuhkosityöpään riskitekijä ja siihen puuttamalla iso osa tautitapauksista olisi estettävissä. Tupakoinnin vähentämisen keinoja ovat mm. tupakoinnin aloittamista ennaltaehkäisevä toiminta, terveydenhuollon interventiot, tupakan ostamista ja myymistä rajoittava lainsäädäntö sekä verotus. Suomessa tupakointia on onneksi onnistuttu vähentämään. Pudotusta on tapahtunut erityisesti työikäisten miesten keskuudessa. Tässä joukossa tupakoitsijoiden osuus on viimeisen parin kymmenen vuoden aikana puolittunut noin 30 %:sta noin 15 %:iin. (Tupakkatilasto 2023) Tupakoimattomuus ei kuitenkaan kaikissa tapauksissa suojaa keuhkosityöpältä, sillä tautia esiintyy myös tupakoimattomilla. Tässä tutkimuksessa tarkastellusta Tyksin potilasaineistosta noin joka kymmenes keuhkosityöpään sairastunut potilas ei ollut koskaan tupakoinut.

Tuloksista nähdään, että tarkasteltujen vuosien välillä ei ollut merkittävää eroa keuhkosityöpädiagnoosien määrissä, kasvainten histologisissa alaryhmissä tai tautien levinneisyyksissä. Iso osa taudeista diagnosoitiin vasta pitkälle edenneessä vaiheessa. Merkittävää tuloksissa oli keuhkosityöpään immunologisten hoitojen määrän kasvu. Immunologinen syöpälääkehoito tuli Tyksissä käyttöön levinneen keuhkosityöpään hoidossa ensimmäisen kerran vuonna 2016 ja erinomaisten hoitotuloksien myötä sen käyttö on vuosien aikaan lisääntynyt merkittävästi.

Kun keuhkosityöpään elossaololukutilastoja tarkastellaan koko Suomen tasolla, on erityisesti miespotilaiden ennuste Suomessa viime vuosikymmenten aikana jäänyt jälkeen muista Pohjoismaista. Suomalaisten keuhkosityöpää sairastavien miesten suhteellinen elossaolo-osuus viisi vuotta diagnoosin saamisen jälkeen oli vuosina 2018–2022 diagnoosin saaneilla 17 %. Islannissa, Norjassa, Ruotsissa ja Tanskassa vastaavat luvut olivat välillä 26–28 %. Myös naisten kohdalla tulokset ovat Suomessa selvästi muita edellä mainittuja maita heikompia. Naisten viiden vuoden eloonjäämisennuste oli suomalaisilla 27 % ja muilla pohjoismaalaisilla 34–36 %. (Larønningen S ym. 2024)

Ruotsissa vuoden kohdalla elossa oli vuosina 2018–2022 diagnosoiduista naispotilaista 63,2 % ja miespotilaista 56,2 %. Tyksin potilasaineistosta vuoden kohdalla elossa oli vain noin 50 % kaikista potilaista. Viiden vuoden kohdalla diagnoosista vastaava luku ruotsalaismiehillä oli 26,8 % ja naisilla 35,3 %. Tyksin vuonna 2018 diagnosoiduista potilaista viiden vuoden kohdalla elossa oli vain alle 20 % potilaista. Tautien diagnoosihetkien levinneisyyksissä ei kuitenkaan ollut merkittävää eroa: sekä Ruotsissa että Tyksissä noin 50 % syöpätapauksista oli levinneisyysluokan IV tauteja.

Yksi hoitotulosten eroja selittävä tekijä voi olla diagnoosin saamisen ja hoitoon pääsyn nopeus sen jälkeen, kun epäily syövästä on herännyt. Ruotsissa on vuonna 2016 otettu maanlaajuiseen käyttöön keuhkosyövän standardisoitu hoitopolku, minkä myötä hoitotulokset ovat parantuneet. Hoitopolussa keskeistä on diagnoosiin sekä hoidon aloitukseen liittyvän viiveen minimointi riippumatta potilaan asuinpaikasta. Kyseisessä keuhkosyövän hoitopolussa on esimerkiksi asetettu kullekin prosessin vaiheelle suositeltu aika, jossa potilaan asian käsittelyn tulee edetä lähtien hetkestä, kun syöpäepäily herää. (*Standardiserat Vårdförlopp Lungcancer*, 2024)

Keuhkosyövän lääkehoito on kehittynyt viime vuosikymmenten aikana suurin harppauksin. Lisääntyvät lääkehoidon mahdollisuudet eivät kuitenkaan ole täysin ongelmattomia. Syöpähoidot voivat olla potilaille erittäin raskaita, ja hoitojen toteutumisen kannalta potilaiden tukeminen raskaiden hoitojen aikana on ensisijaisen tärkeää. Lääkkeillä on joskus vakaviakin haittavaikutuksia. Syöpähoitoja suunniteltaessa täytyykin tarkasti punnita hoidolla saavutettavissa oleva hyöty sekä mahdolliset potilaalle aiheutuvat haitat. Syövän aktiivinen hoito ei välttämättä jokaisen potilaan kohdalla ole optimaalisin valinta, ja riittävän aikaisella palliatiiviseen hoitoon siirtymisellä voi olla merkittäviä positiivisia vaikutuksia elämänlaatuun. Toisaalta tutkimuksissa on osoitettu levinyttä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla aktiivihoidojen aikana toteutetun varhaisen palliatiivisen hoidon johtavan parempaan elämänlaatuun ja mielialaan. Varhaisella palliatiivisen hoidon interventiolla jo syöpälääkehoitojen alkaessa voidaan parantaa potilaan elämänlaatua ja tukea potilasta monin tavoin syöpälääkehoitojen aikana. Varhaisen palliatiivisen hoidon potilaat myös voivat elää pidempään verrattuna standardoitua syöpähoitoa saaneisiin potilaisiin. (Temel ym. 2010)

Keuhkosyöpä on merkittävä menetettyjen elinvuosien aiheuttaja. Euroopan keuhkojärjestö onkin vuonna 2020 antanut suosituksen koskien keuhkosyövän seulonnan vakiinnuttamista yhtenä keinona vähentää kuolleisuutta. Myös Suomessa on suunniteltu keuhkosyövän seulonnan aloittamista riskiryhmillä lähivuosina. (Aro ym. 2021)

Tämän tutkimuksen myötä saatiin tärkeää tietoa Tyksin keuhkosyöpäpotilaiden hoidosta. Hoitoa pystytään jatkossa kehittämään näiden tulosten pohjalta sekä paikallisesti että valtakunnallisesti. Suomessa on aloitettu aktiivinen työ keuhkosyövän hoitotulosten parantamiseksi perustamalla Valtakunnallinen keuhkosyöpäohjelma (Filha ry). Tämä lisäksi keuhkosyöpä on otettu tärkeäksi kohteeksi THL:n syövän laaturekisterin selvityshankkeessa, josta ensimmäiset tulokset julkaistiin syksyllä 2024 (Malila ym. 2024).

LÄHTEET

- Alduais, Y., Zhang, H., Fan, F. ym. Non-small cell lung cancer (NSCLC): A review of risk factors, diagnosis, and treatment. *Medicine* 2023; 102(8).
- Alexander, M., Kim, S. Y., & Cheng, H. Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung* 2020; 198(6): 897–907.
- Aro, M., Kaarteenaho, R., Vasankari, T. ym. Pitkään tupakoineiden keuhkosyövän seulontaa tulisi Suomessa selvittää. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2021; 137(15): 1511–1516.
- Bade, B. C. ja Dela Cruz, C. S. Lung Cancer 2020: *Clinics in Chest Medicine* 2020; 41(1): 1–24.
- Borghaei, H., Gettinger, S., Vokes, E. ym. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(7): 723–733.
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H. ym. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2024; 74(3): 229–263.
- Buccheri, G., Ferrigno, D., Tamburini, M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: A prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *European Journal of Cancer* 1996; 32(7): 1135–1141.
- Burotto, M., Zvirbule, Z., Mochalova, A. ym. IMscin001 Part 2: a randomised phase III, open-label, multicentre study examining the pharmacokinetics, efficacy, immunogenicity, and safety of atezolizumab subcutaneous versus intravenous administration in previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and pharmacokinetics comparison with other approved indications. *Annals of Oncology* 2023; 34(8): 693–702.
- Dubin, S., Griffin, D. Lung Cancer in Non-Smokers. *Missouri Medicine* 2020; 117(4): 375–379.
- Duma, N., Santana-Davila, R., Molina, J. R. Non–Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings* 2019; 94(8): 1623–1640.
- Filha ry. Valtakunnallinen keuhkosyöpöohjelma. <https://www.filha.fi/valtakunnallinen-keuhkosyopaohjelma/>
- Hendriks, L. E., Kerr, K. M., Menis, J. ym. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2023; 34(4): 358–376.
- Hendriks, L. E., Kerr, K. M., Menis, J. ym. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2023; 34(4): 339–357.
- Herbst, R. S., Garon, E. B., Kim, D.-W. ym. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1–Positive Advanced NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 2021; 16(10): 1718–1732.

- Kaarteenaho, R., Sihvo, E., Jekunen, A. Keuhkosityövän diagnostiikka ja hoito muuttuvat nopeasti – pysymmekö kehityksen mukana ilman keskittämistä? *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2016; 132(6): 549–51.
- Knuuttila, A. Keuhkosityövät. Lääkäriin käsikirja 2023.
- Kocher, F., Hilbe, W., Seeber, A. ym. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: A comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer* 2015; 87(2): 193–200.
- Koivunen, J. P., Iivanainen, S. Edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän lääkehoito: molekyyli-genetiikka, täsmälääkkeet ja immuno-onkologia tiennäyttäjinä. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2021; 137(24): 2653–8
- Larønningen S, Arvidsson G, Bray F, ym. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries. 2024.
- Li, Y., Yan, B., He, S. Advances and challenges in the treatment of lung cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2023; 169: 115891.
- Malila NJ, Pitkäniemi J, Hermiö E, Johansson S, Seppä K, Toikkanen S. Keuhkosityöpäraportti. Tilastoraportti keuhkosityövän hoidon laadusta. Suomen Syöpäyhdistys, Helsinki 2024.
- Mäenpää, H., Aula, H., Skyttä, T. Kemosädehoito. *Duodecim* 2022;138(1): 59–66.
- Mok, T., Camidge, D. R., Gadgeel, S. M. ym. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Annals of Oncology* 2020; 31(8): 1056–1064.
- Paz-Ares, L., Ciuleanu, T.-E., Cobo, M. ym. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2021; 22(2): 198–211.
- Planchard, D., Popat, S., Kerr, K. ym. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2018; 29: 192–237.
- Postmus, P. E., Kerr, K. M., Oudkerk, M. ym. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017; 28: 1–21.
- Ramalingam, S. S., Vansteenkiste, J., Planchard, D. ym. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR -Mutated Advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine* 2020; 382(1): 41–50.
- Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A. G. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50%. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(21): 2339–2349.
- Sailas, L., Virsunen, H. Stereotaktinen sädehoito paikallisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa. *Duodecim* 2016; 132(6): 571–575.
- Sihvo, E. Keuhkosityövän kehittyvät leikkaushoitomahdollisuudet. *Duodecim* 2016; 132(6): 585–592.

Spicer, J. D., Cascone, T., Wynes, M. W. ym. Neoadjuvant and Adjuvant Treatments for Early Stage Resectable NSCLC: Consensus Recommendations From the International Association for the Study of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2024; 19(10): 1373–1414.

Standardiserat vårdförlopp lungcancer. Regionala Cancercentrum 2024.

Statistics on cancer incidence 2023. Socialstyrelsen 2024.

Temel, J. S., Greer, J. A., Muzikansky, A. ym. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2010; 363(8): 733–742.

Vihinen, P., Mattila, K., Mäkelä, S. ym. Immuno-onkologisten lääkkeiden käyttö, haittavaikutukset ja niiden hoito. *Duodecim* 2019; 135(21): 2096–2103.

Villaruz, L. C., Socinski, M. A., Weiss, J. Guidance for clinicians and patients with non-small cell lung cancer in the time of precision medicine. *Frontiers in Oncology* 2023; 13.

Yu, H., Boyle, T. A., Zhou, C. PD-L1 Expression in Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2016; 11(7): 964–975.