

SYÖPÄ JA SYÖVÄN IMMUNOTERAPIA MELANOOMAN JA KEUHKOSYÖVÄN HOIDOSSA

Ahonen, Maija

Opinnäytetyö

Lääketieteen koulutusohjelma

Lääketieteen laitos/Syöpätaudit

Itä-Suomen Yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

6/2020

Maria Tengström/Arto Mannermaa

1. Yleistä syövästä
 - 1.1 Syöväälle altistuminen ja syövän syntymekanismit
 - 1.2 Syövän kehitys ja esiasteet
 - 1.3 Syövän hoito
2. Immuunivaste
 - 2.1 Yleistä immuunivasteesta
 - 2.2 T-lymfosyytit
 - 2.3 Natural-Killer -solut
 - 2.4 Syöpä-immuniteetti -sykli
 - 2.5 Miten immuunijärjestelmä pyrkii estämään syövän synnyn?
 - 2.6 Miten puolustusjärjestelmän toiminta pettää syövän synnyssä?
 - 2.7 Syövän immunoterapia
3. Melanooma
 - 3.1 Melanooman luokitus
 - 3.2 Melanoomaan johtavat mutaatiot
 - 3.3 Melanooman hoito
 - 3.3.1 Paikallisen melanooman hoito
 - 3.3.2 Levinneen melanooman hoito
 - 3.4 Immunologisten hoitojen kliiniset tutkimustulokset melanooman hoidossa
4. Keuhkosityöpä
 - 4.1 Keuhkosityövän oireet
 - 4.2 Keuhkosityövän diagnostiikka
 - 4.3 Keuhkosityöpien luokittelu
 - 4.3.1 Keuhkosityöpien levinneisyysluokitus
 - 4.4 Keuhkosityöpää aiheuttavat mutaatiot
 - 4.5 Keuhkosityövän hoito
 - 4.5.1 Pienisoluisen keuhkosityövän hoito
 - 4.5.2 NSCLC:n hoito
 - 4.5.2.1 Kirurginen hoito, sädehoito ja sytostaatit
 - 4.5.2.2 Biologiset lääkkeet ja immunoterapia
5. Potilaskohtainen immunoterapian valinta
6. Immuno-onkologisten hoitojen haittavaikutukset
7. Immuno-onkologisten hoitojen haittavaikutukset
8. Pohdinta

9. Lähdeluettelo

1. Yleistä syövästä

Vuonna 2016 joulukuussa tehdyn tilaston mukaan 117 507 suomalaista miestä ja 154 108 suomalaista naista sairasti syöpää (1). Tämä on n. 4,9 % Suomen kokonaisväkiluvusta. Suomessa kuoli vuonna 2016 syöpään 126 57 ihmistä. Vuosittainen uusien syöpätapauksien määrä nousee tasaisesti (1). Noin joka kolmas sairastuu jossakin elämänsä vaiheessa syöpään, ja sairastuneista voidaan parantaa kaksi kolmasosaa (2). Syöpä on korkean insidenssinsä ja prevalenssinsa vuoksi merkittävä kansanterveysongelma Suomessa. Syövän aiheuttamat kustannukset ovat myös suuri rasite yhteiskunnalle. Syövästä on mahdollista parantua, mutta noin kolmannes syöpätapauksista johtaa kuolemaan (2). Koska syöpä on kansanterveysongelma ja taloudellinen rasite, on tärkeää kehittää syöpätutkimusta yhä pidemmälle ja etsiä uusia hoitokeinoja.

Syöpä on sairaus, jossa solut jakaantuvat hallitsemattomasti. Syöpäsolujen normaali kasvunsaätelymekanismi on häiriintynyt, mikä johtaa solujen rajattomaan jakautumiseen (3). Tämän ilmiön taustalla ovat soluihin syntyneet DNA-vauriot eli mutaatiot ja niiden aiheuttama epätasapaino proliferatiivisten eli jakautumista kiihdyttävien ja kasvua rajoittavien signaalien suhteissa. Lisäksi nämä mutaatiot vaurioittavat DNA:ta siten, että DNA:n korjausmekanismit häiriintyvät ja lopulta pettävät. Solunjakautumisen säätelyssä keskeisessä roolissa on *P53*-geeni, (Tumor Proteiin P53) joka aktivoituu DNA-vaurioita aiheuttavien tekijöiden vaikutuksesta. Geenin aktivoitua vaurioitunut solu yleensä menee apoptoosiin eli kuolee ohjelmoidusti, ellei DNA-vaurion korjaaminen solun korjausmekanismien avulla onnistu. Mutaation seurauksena solu voi kuitenkin jatkaa jakautumistaan DNA-vauriosta huolimatta. Tällöin DNA-vauriot jäävät jakaantuvaan soluun ja edelleen sen klooneihin. Solunjakautumisen kiihtyessä ja korjausmekanismien heiketessä uusia mutaatioita alkaa syntyä yhä enemmän seuraaviin solusukupolviin, ja mutaatiot alkavat kertyä. Syöpäkudos onkin geneettisesti instabiilia, eli siihen syntyy uusia mutaatioita jatkuvasti (4).

Syöpäsolut eivät vastaanota hillitseviä viestejä tai apoptoosiin ohjaavia käskyjä ympäristönsä terveiltä soluilta. Sen sijaan syöpäkudoksen solut itsessään tuottavat jatkuvasti proliferatiivisia signaaleja, joiden vaikutuksen seurauksena syöpäsolut jakautuvat hallitsemattomasti. Jakautuvat syöpäsolut voivat muodostaa elimistössä kasvaimia. Rajaton kasvu voidaan huomata myös laboratorio-olosuhteissa; syöpäsolut eivät kuole viljelyolosuhteissa ajan kuluessa terveiden solujen tapaan, vaan ne jatkavat jakautumistaan (3). Normaalisti solun kyky jakautua on rajallinen, ja tarkkojen säätelytekijöiden vaikutuksen alainen. Terveen solun kromosomien päissä on solun jakautumiskertoja rajoittavia spesifisiä toistojaksoja, telomeerejä, jotka lyhenevät hieman jokaisella mitoosikerralla. Tämä johtaa lopulta siihen, että solun jakautumiskyky häviää. Syöpäsolujen tuottama telomeraasi-entsyymi kuitenkin mahdollistaa syöpäsolujen rajattoman jakautumiskyvyn, mikäli

solusyklin säätelytekijöiden vaikutus on otollinen kasvamiselle ja solun elämää ylläpitäviä resursseja on tarjolla. Terveistä soluista telomeraasi-entsyymiä esiintyy vain kantasoluissa sekä sukusolulinjan soluissa (4).

Syöpäsoluilla on taipumus vältellä immuunijärjestelmää, ja muokata sitä edulliseksi omalle toiminnalleen. Tavallisesti immuunijärjestelmä tunnistaa syöpäsolut vieraisiksi, ja pyrkii tuhoamaan ne väijäämättä. Immuunipuolustuksen solut pystyvätkin eliminoimaan syöpäsoluja tehokkaasti, mutta jäljelle voi jäädä syöpäsoluja, jotka ovat immuuneja puolustusjärjestelmän hyökkäystä kohtaan. Näin toimivan selektion läpikäyneet syöpäsolut pääsevät jatkamaan rajoittamatonta jakautumistaan. Immuunipuolustuksen välttääkseen syöpäsolut voivat ilmentää pinnallaan terveiden solujen rakenteita muistuttavia antigeenejä, tai voivat olla kokonaan ilmentämättä antigeenejään, jolloin puolustusjärjestelmä ei aktivoitu ollenkaan.

Immuunijärjestelmän aktivoitumisen tarkoituksena on ehkäistä syöpäkudoksen lisääntymistä, mutta syöpäsolut voivat muovata sen toimintaa. Tiedetyt immuunijärjestelmän molekyylit, kuten sytokiinit luovat otollisen kasvuympäristön syöpäkudokselle. Inflammaatiolla onkin tärkeä merkitys sen luodessa puitteet optimaaliselle mikroympäristölle syövän kasvua ajatellen. (4).

Terve solu saa energiansa oksidatiivisen fosforylaation ja glykolyysin avulla siten, että suurin osa syntyneestä energiasta on peräisin oksidatiivisesta fosforylaatiosta. Tämän ketjureaktion seurauksena yhtä sokerimolekyyliä kohden syntyy yhteensä 36 ATP-molekyyliä, jotka toimivat solun energianlähteenä. Soluhengitys on kuitenkin mahdollista vain aerobisissa olosuhteissa. Mikäli happea ei ole käytettävissä, energia tuotetaan pelkän glykolyysin avulla, minkä seurauksena yhtä sokerimolekyyliä kohden saadaan vain 2 ATP-molekyyliä. (4).

Syöpäsolun energia-aineenvaihdunta aerobisissa olosuhteissa muistuttaa terveen solun energia-aineenvaihduntaa anaerobisissa olosuhteissa. Puhutaan ns. metabolisesta siirtymästä. Syöpäsolujen glukoosin käyttö on kompensatorisesti kiihtynyttä, koska niiden energiatuotanto tapahtuu pääasiassa ”epätaloudellisen” glykolyysin kautta. Syöpäsolukon kiihtynyttä taipumusta käyttää glukoosia hyödynnetään muun muassa kuvantamistutkimuksissa. Aerobisen glykolyysin yhteydessä lopputuotteena syntynyttä laktaattia voidaan hyödyntää taudin ennustetta pohtiessa. Veren korkea laktaattipitoisuus korreloi epäsuotuisan ennusteen, varhaisen metastasoinnin ja sädehoitoresistenssin kehittymisen kanssa. Muut glykolyysissä syntyneet reaktiotuotteet hyödynnetään uusien syöpäsolujen rakennusaineena. Lisäksi nämä reaktiotuotteet auttavat ylläpitämään solun toiminnan kannalta elintärkeitä hapettumis- pelkistymisreaktioita. Syöpäsolujen muuntunut metabolia muokkaa myös solukon mikroympäristöä. Tärkeänä tekijänä tässä on syntyvä hypoksia, mikä saa HIF-

transkriptiotekijän (hypoxia-inducible factor) stabiloitumisen. HIF:n stabiloituminen johtaa lopulta geneettisiin muutoksiin, joiden seurauksena syöpäsolut selviytyvät entistä vähähappisemmassa ympäristössä. (4).

Syöpäkasvaimen voi erottaa hyvänlaatuisesta kasvaimesta koepalan tai solunäytteen avulla. Hyvänlaatuinen kasvain on samaa solutyyppeä kuin lähtökudoksensa, kun taas syöpäsolut puolestaan ovat muuttuneet lähtökudoksesta poikkeaviksi toiminnaltaan ja ulkonäöltään. Yhdessä syöpäkasvaimessa voi olla paljon erilaisia soluja. Solukon heterogeenisuus johtuu kiihtyneestä solunjakautumisesta ja siitä, ettei syntyviä mutaatioita enää korjata. Taudin edetessä mutaatioita syntyy edelleen, ts. mutaatiokuorma kasvaa ja kasvainkudos ajautuu muistuttamaan yhä vähemmän lähtökudostaan. Syöpäsoluissa tuma on usein suurentunut ja korostunut (hyperkromasia), mikä kertoo solun aktiivisesta jakautumisesta. (3) ja (5). Hyvänlaatuinen kasvain usein kapseloituu syöpäkasvaimesta poiketen, eikä jatka kasvamistaan ympäristöä kohti. Syöpäkasvaimen jatkuvan kasvamisen yksi edellytys on syöpäsolujen ohjaama angiogeneesi eli kykyyn muodostaa verisuonia (3). Angiogeneesi alkaa, kun kasvain ei saa enää ympäristöstään tarpeeksi happea ja ravinteita suurentuvan kokonsa vuoksi (3). Tällöin kasvaimen läpimitta on yleensä enintään 1-2 mm. Angiogeneesi käynnistyy, kun syöpäsolut erittävät ympäristöönsä mm. verisuonikasvutekijää (VEGF) ja fibroblastien kasvutekijää (bFGF). Kasvutekijät aikaansaavat suonten endoteelisolujen proliferaation eli lisääntymisen ja migraation eli siirtymisen kohti kasvainkudosta. Näin muodostuvat uudet verisuonet takaavat hapen ja ravinteiden kuljetuksen kehittyvään tuumoriin. (3).

Metastaasien eli etäpesäkkeiden synty on tyypillistä syöpäkasvaimille. Syöpäkasvaimesta hilseilee irti soluja, jotka siirtyvät verenkiertoon tai imusuonistoon ja sieltä edelleen endoteelin läpi uuteen kohdekudokseen elimistössä. Kun nämä alkuperäisestä tuumorista irronneet solut jatkavat jakautumistaan, alkaa metastaasien kehittyminen. Syöpä voi tosin levitä myös ruumiinonteloita pitkin (3).

Imutieleviämisessä syöpäsolut jäävät tyypillisesti ensimmäisenä kohtaamaansa imusolmukkeeseen eli vartijaimusolmukkeeseen, ja muodostavat sinne imusolmukemetastaasin. Imuteitse leviävien syöpien yhteydessä onkin tärkeää tehdä vartijaimusolmuketutkimus. Mikäli vartijaimusolmuke on terve, ei tauti todennäköisesti ole levinnyt muualle elimistöön. Vartijaimusolmukkeen status on tärkeä syövän luokittelussa ja levinneisyys selvittelyissä. Vartijaimusolmukkeen tilanne kertoo myös taudin ennusteesta ja auttaa hoitolinjausten tekemisessä. Imusolmukeleviäminen on tyypillistä karsinoomille.

Syöpäsolut voivat levitä primaarikasvaimesta myös valtimo- tai laskimoteitse. Laskimoita pitkin leviäminen on yleisempää, kun syöpäsolut liikkuvat passiivisesti laskimokierron mukana muihin kudoksiin. Tämä selittääkin tietyille syöpätaudeille tyypillisimpien etäpesäkkeiden paikan; esimerkiksi mahasyöpä metastoi tyypillisesti maksaan porttilaskimokiertoa reittinään käyttäen. Tämä ei kuitenkaan selitä verenkiertoleviämistä kokonaan. On osoitettu, että suonien endoteelissa on reseptoreja, jotka sitovat syöpäkasvaimesta hilseilleitä soluja. Lisäksi ajatellaan, että metastaasi ei kehity mihin tahansa paikkaan, vaan syöpäsolun täytyy tarttua sille tarpeeksi otolliseen kasvuympäristöön ennen jakautumistaan (3).

1.1 Syövälle altistuminen ja syövän syntymekanismit

Syöpä saa alkunsa useimmiten sattuman kautta, kun mutaatiot kehittyvät DNA:ssa satunnaisiin kohtiin. Mutaatioiden syntyyn liittyvät karsinogeenit ovat tekijöitä, jotka altistavat syövälle. Näitä ovat muun muassa UVB-säteily, PAH-yhdisteet ja asbesti, koska ne voivat aikaansaada solun DNA:ssa vaurioita, jotka vaikuttavat solunjakautumiseen ja siten mahdollisesti edesauttavat solun muuttumista pahanlaatuisiksi. Karsinogeeninen vaikutus perustuu niiden kykyyn aiheuttaa mutaatioita solun DNA:han, mikä on edellytys syövän synnylle. Syövän syntymisen taustalla on osittain puhdas sattuma, sillä yhteen soluun tarvitaan useita mutaatioita, jotta se lähtee kehittymään syöpäsoluksi (3). Syöpään johtavat tärkeimmät mutaatiot kohdistuvat proto-onkogeeneihin eli esisyöpägeeneihin ja tuumorisuppressori- eli kasvunrajoitegeeneihin. Kun soluun syntyy mutaatio, joka altistaa sen myöhemmille uusille mutaatioille, puhutaan initiaatiosta. Initiaatio kohdistuu useimmiten proto-onkogeeneihin tai tuumorisuppressorigeeneihin (3).

Proto-onkogeeni voi mutaation sattuessa muuttua aktiiviseksi syöpägeeniksi eli onkogeeniksi. Normaalisti proto-onkogeeneit indusoivat ja säätelevät solun jakautumista hallituissa olosuhteissa, yhteistyössä tuumorisuppressorigeenien ja ympäristön kanssa. Onkogeenin positiivinen vaikutus syövän syntyyn välittyy jo silloin, kun proto-onkogeenin toinen alleeli mutatoituu. Jo yksi mutaatio voi siis johtaa onkogeenin aktivoitumiseen, eli mutatoitunut alleeli on dominoiva (3).

Tuumorisuppressorigeenit ovat solunjakautumista hillitseviä geenejä, eli niiden funktio on päinvastainen onkogeeneihin verrattaessa. Normaaleissa olosuhteissa niiden toiminta yhdessä proto-onkogeeneiden kanssa johtaa tasapainotilaan, jossa solunjakautuminen on tarkoin säädeltyä. Mikäli tuumorisuppressorigeeniin syntyy mutaatio, voivat solunjakautumista hillitsevät toiminnot vähentyä, ja solunjakautuminen kiihtyy. Molempiin kasvunrajoitegeeneiden alleeleihin tarvitaan mutaatio, jotta solunjakautumista estävä vaikutus lakkaa. Mutaatiot eivät läheskään aina johda syövän syntyyn, sillä

erilaiset solujen DNA:n korjausmekanismit yleensä korjaavat syntyneen mutaation (3). Kun mutaatio on korjattu, solu jatkaa normaalia solusykliään (3). Mikäli mutaation korjaaminen ei onnistu, solu menee apoptoosiin (3) tai puolustusjärjestelmä tunnistaa viallisen solun ja tuhoaa sen. Jos muuttunut solu pystyy välttämään nämä mekanismit, niin syövän kehitykselle on edellytyksiä. Myös epigeneettiset tekijät, kuten DNA:n metylaatio, ovat mukana syövän patogeneesissä (3). Kun solu muuttuu syöpäsoluksi, se ei enää vastaanota kasvua rajoittavia viestejä ympäristöstään muilta soluilta. Syöpäsolu voi kuitenkin vastaanottaa kasvua indusoivia viestejä ympäristöstään, se ikään kuin valikoi itselleen edulliset signaalit.

Syöpä itsessään ei ole perinnöllinen sairaus, mutta alttius sairastua syöpään voi olla perinnöllistä. Tällöin puhutaan perinnöllistä alttiutta aiheuttavista geeneistä. Syöpäsairauksien taustalta on tunnistettu geenimutaatioita, jotka lisäävät syöpään sairastumisen riskiä. Nämä geenivirheet jaetaan korkean riskin, kohtalaisen riskin ja matalan riskin geenivirheisiin. Korkean riskin geenivirheet ovat syövän taustalla kuitenkin vain 5-10% tapauksissa. Kohtalaisen riskin geenivirheisiin liittyy suhteellisen pieni syöpäriski, mutta väestötasolla näiden mutaatioiden vaikutus on kuitenkin merkittävä. Tämä johtuu siitä, että kohtalaisen riskin mutaatiot ovat huomattavasti korkean riskin geenimutaatioita yleisempiä. Matalan riskin geenivirheet ovat kuitenkin kaikista yleisimpiä syövälle altistavia geenivirheitä, ja nämä ovatkin taustalla enemmän tai vähemmän kaikissa syöpätapauksissa.

Hyvillä elämäntavoilla voi pienentää yleistä syöpäriskiä, mutta aina terveelliset elämäntavat eivät riitä estämään sairastumista esimerkiksi perinnöllisen alttiuden vuoksi. Toisaalta on vaikea sanoa, johtuuko sairastuminen juuri alttiudesta, vai johtuuko terveenä pysyminen elintavoista tai sattumasta, sillä syöpä on monitekijäinen sairaus. Perinnöllisessä syöpäalttiudessa solun mutaationkorjausmekanismit eivät toimi kunnolla ja karsinogeenien DNA-vaurioita aiheuttavat mutaatiot johtavat keskimääräistä useammin syöpään. Periytyvässä syöpäalttiudessa on yleistä, että useat lähisukulaiset sairastuvat syöpään; puhutaan ns. syöpäsuvuista. Nykyisin on mahdollista tehdä geenitestejä, joiden perusteella saadaan tietää, kuka kantaa syöpäalttiuteen liittyviä geenejä ja kuka ei. Geenitestin tekemistä voi harkita, mikäli samassa suvussa on monta syöpätapausta tai syöpään sairastuneiden (lähi)sukulaisten ikä on keskimääräistä sairastumisikää alhaisempi, sillä syövälle alttiit henkilöt sairastuvat syöpään keskimääräistä sairastumisikää aikaisemmin. Toisaalta suurimmalla osalla syöpään sairastuvista ei ole vahvaa perinnöllistä alttiutta (3).

Syövälle altistavia tekijöitä ovat karsinogeenien lisäksi mm. korkea ikä (mutaatioiden kertyminen, DNA:n korjausmekanismien heikkeneminen) ja ultraviolettisäteily. Myös elintapojen merkitys on suuri, esimerkiksi tupakassa on lukuisia karsinogeeniä. Myös epäterveellinen ruoka ja vähäinen

liikunta voivat altistaa syövälle. Terveelliset elämäntavat saattavat ehkäistä karsinogeenialtistusta, ja siten pienentää syöpäriskiä.

1.2 Syövän kehitys ja esiasteet

Tarvittavien mutaatioiden tapahduttua syöpä kehittyy kliinisesti normaalista kudoksesta ensin hyvänlaatuisiksi esiasteeksi, jossa on jo havaittavista muutosta verrattaessa terveeseen kudokseen. Jos syöpä jatkaa kehittymistään, seuraava vaihe on *in situ*-karsinooma. Tämä on pinnallinen, oireeton syöpä, joka ei ole vielä tunkeutunut ympäröiviin kudoksiin. Tämän jälkeen kasvaimen solut alkavat tunkeutua terveisiin kudoksiin, jolloin puhutaan invasiivisesta syövästä. Tämän kehitysvaiheen jälkeen syöpäkudos alkaa lähettää etäpesäkkeitä muualle elimistöön. Kliiniset havainnot ovat tärkeässä roolissa syövän luokittelussa (3).

Joistakin syöivistä on löydettävissä esiasteita, jotka on mahdollista havaita seulonnan avulla. Suomessa järjestetään rintasyöpäseulontaa ja kohdunkaulansyöpäseulontaa. Näin syöpä löydetään mahdollisimman ajoissa, ja hoito voidaan aloittaa nopeammin. Aiemmin aloitettu hoito saa aikaan paremman hoitovasteen, koska syöpä ei ole tällöin vielä ehtinyt lähettää metastaaseja (3).

Solu- ja molekyylyltasolla syövän syntyyn liittyvät muutokset ovat havaittavissa jo varhaisemmassa vaiheessa, ennen varsinaisen tuumorin syntyä. Initaation jälkeen solu voi olla pitkään latenssivaiheessa ennen kasvaimen kehittymistä. Mutaation seurauksena solun korjausmekanismit pettävät, ja syntyvän solukon jakaantumisasiivisuus kasvaa (promootio). Tämä aikaansaa kudoksen hyperplasian eli solumäärän kasvun. Syöpäkudos voi muuttua atyyppiseen suuntaan, jolloin puhutaan atyyppisestä hyperplasiasta. Tällöin solut poikkeavat morfologisesti lähtökudoksestaan, mutta eivät varsinaisesti ole maligneja. Näiden atyyppisten piirteiden edelleen kehittyessä solukosta muodostuu karsinoma *in situ*, minkä jälkeen edetessään tauti kehittyy invasiiviseksi karsinoomaksi (3).

1.3 Syövän hoito

Syövän hoito riippuu sen sijainnista, histologisesta tyyppistä ja taudin levinneisyydestä, tosin myös potilaan hoitomyöntyvyys vaikuttaa hoidon valintaan. Syöpää hoidetaan leikkauksilla, solunsalpaajilla eli sytostaateilla, sädehoidolla, hormonihoidoilla, täsmälääkkeillä ja immunoterapialla (6). Hoito valitaan syövän mukaan. Jos syöpä on paikallinen, sen voi useimmiten hoitaa leikkauksella. Jos syöpä on paikallinen mutta mahdottomassa paikassa leikkausta ajatellen, voidaan harkita sädehoitoa joko yksinään tai lääkehoitoon yhdistettynä. Jos syöpä on levinnyt useisiin paikkoihin, tarvitaan hoitoa, joka kattaa koko kehon. Lääkehoidot ovat tällöin vaihtoehto. Yleensä syöpäpotilas saa edellä mainituista hoitomuodoista useampaa. Hoitoyhdistelmä riippuu siitä, minkä

tyyppinen ja mihin vaiheeseen syöpä on kehittynyt. Myös hoitovaste riippuu syövästä. Jotkut syövät reagoivat paremmin sädehoitoon, toiset lääkehoitoihin. Immunoterapia on tuonut tuloksia esimerkiksi melanooman ja munuaiskarsinooman hoidossa (7). Lisäksi syöpäsolujen tiettyjen geenien aktiivisuus voi vaikuttaa eri hoitomuotojen hoitovasteeseen. Koska eri hoitomuodoilla on eri vaikutusmekanismit, hoitojen yhdistäminen saattaa tehostaa hoidon tehoa. Tällöin hoitokokonaisuuden teho on enemmän kuin osiensa summa.

Primäärien kiinteiden kasvaimien leikkaushoidossa pyritään poistamaan koko syöpäkasvain riittäväillä tervekudusmarginaaleilla sekä alueelliset imusolmukkeet (3). Kasvaimen koon, imusolmukestatuksen ja levinneisyyden luokittelu on tärkeää ennusteellisten tekijöiden arvioimiseksi ja jatkohoitojen suunnittelua varten.

Sädehoito perustuu ionisoivan säteilyn ominaisuuteen vahingoittaa jakautuvia soluja. Syöpäsolut jakautuvat aktiivisesti, joten sädehoito on tärkeä hoitomuoto syövän hoidossa. Terveet solut toipuvat yleensä syöpäsoluja paremmin sädehoidosta, vaikka toki kärsivät säderasituksesta. (6). Solunsalpaajien teho perustuu niiden kykyyn estää solujen jakautumista (6). Solunsalpaajat leviävät kaikkialle elimistöön, ja vaikuttavat tehokkaasti syöpäsoluissa niiden jatkuvan jakaantumisen takia (6). Hormonihoidoissa puolestaan pyritään estämään kehon omien hormonien toimintaa erilaisin menetelmin. Tästä on hyötyä hormoniriippuvaisten syöpien, kuten estrogeeni- tai progesteroni-positiivisen rintasyövän tai eturauhassyövän hoidossa (6).

Täsmälääkkeet ovat biologisia lääkkeitä, jotka vaikuttavat pääasiassa syöpäkudokseen. Täsmälääkkeillä pyritään estämään mm. kasvaimen angiogeneesiä (6). Täsmälääkkeiden vaikutus perustuu geenien toiminnan estoon syöpäsolussa. Myös vasta-ainelääkkeet ovat syövän hoidossa käytettäviä täsmälääkkeitä (6).

2. Immuunivaste

2.1 Yleistä immuunivasteesta

Puolustusjärjestelmä suojaa elimistöä taudinaiheuttajilta. Immuunijärjestelmällä on keskeinen rooli syövän synnyn ehkäisyssä. Immunitetti jaetaan synnynnäiseen ja hankittuun immunitettiin. Synnynnäiseen immunitettiin kuuluvat ne toiminnot, jotka suojaavat taudinaiheuttajilta ilman aikaisempaa kontaktia patogeenin kanssa. Synnynnäiseen immunitettiin kuuluvat mikrobien hyökkäyksiltä mekaanisesti suojaavat iho ja limakalvot, kehon normaaliflooran bakteerit, mahan ja emättimen happamuus, sekä hajottavat entsyymit eritteissä, kuten esimerkiksi lysosyyymi syljessä ja

kyynelnesteessä. Lisäksi luonnolliseen immunitettiin kuuluvat syövän synnyn estämisessä tärkeät puolustusjärjestelmän veressä ja kudoksissa liikkuvat solut.

Natural Killer –solut (NK-solut), neutrofiilit, eosinofiilit, mast-solut, makrofagit, ja CD5+-solut kuuluvat luonnollisen immunitetin puolustussoluihin. Dendriittisolut ja makrofagit ovat APC (antigen presenting cell) -soluja, eli ne ovat erikoistuneet esittelemään solun ulkopuolelta fagosytoituja, esimerkiksi mikrobiperäisiä antigeenejä pinnallaan HLA (human leukocyte antigen) -II-molekyylin avulla. (8). HLA-molekyylit ovat solukalvon peptidejä, joiden avulla antigeenien esittely tapahtuu muille soluille. NK-solut ovat keskeisessä asemassa syövän leviämisen ehkäisyssä, sillä ne tunnistavat syöpäsolut niiden pinnan HLA-I-puutteen tai esiteltävien proteiinien muutoksen perusteella. Tyypin I HLA-molekyylejä esiintyy normaalisti lähes kaikkien elimistön solujen pinnalla; niiden avulla esitellään solunsisäisiä proteiineja ja mahdollisia taudinaiheuttajan proteiineja puolustussoluille. Toisaalta syöpäsolu voi naamioitua terveeksi soluksi ilmentämällä normaalisti HLA-molekyylejä. (8).

Hankittu immunitetti on spesifimpi kuin luontainen immunitetti. Siihen kuuluu soluvälitteinen immunitetti T-lymfosyyttien ja vasta-ainevälitteinen immunitetti B-lymfosyyttien toimesta. B- ja T-solujen antigeenin tunnistus perustuu niiden pinnan spesifeihin reseptoreihin. T-solureseptorit tunnistavat antigeenikseen pääasiassa HLA-peptidikomplekseja. Kun antigeeni tarttuu reseptoriin, lymfosyytti aktivoituu ja käynnistää immuunireaktion. B-solut pystyvät myös antigeenin esittelyyn HLA-II-molekyylin avulla. (8)

T-solut voidaan jakaa funktionaalisesti T-tappajasoluihin, T-auttajasoluihin, T-muistisoluihin ja T-estäjäsoluihin, joilla on kaikilla oma tehtävänsä immuunipuolustuksessa. Erityyppisillä T-soluilla on erilaiset toimintatavat immuunireaktiossa. Toiminta perustuu mm. HLA-esittelyn antigeenin tunnistukseen, ja tunnistuksen jälkeisiin reaktioihin solussa. T-lymfosyytit ovat keskeisessä roolissa syövän synnyn ehkäisyssä. (8)

B-lymfosyytit jaetaan aktivoitumisen jälkeen B-plasmasoluihin jotka tuottavat vasta-aineita antigeeniä kohtaan ja B-muistisoluihin, jotka huolehtivat osaltaan immunologisesta muistista (8).

2.2 T-lymfosyytit

T-solut syntyvät luuytimessä ja kypsyvät kateenkorvassa. Kateenkorva alkaa rasvoittua murrosiässä, ja atrofioiduu iän myötä, mutta T-solujen ikä voi olla jopa useampia kymmeniä vuosia (8). Ennen verenkiertoon pääsemistä T-soluista tulee karsia ne solut, jotka eivät tunnista omia antigeenejä ja lisäksi ne, jotka tunnistavat omia antigeenejä liian voimakkaasti. Positiivisen selektion vaiheessa

keskinkertaisesti omia antigeenejä HLA-molekyylien esittelyssä tunnistavat T-solut valikoituvat seuraavaan kypsymisvaiheeseen. Mikäli positiivisesta selektiosta selvinneet T-solut tämän jälkeen tunnistavat liian voimakkaasti omia antigeenejä, T-solut joutuvat apoptoosiin (negatiivinen selektio). Näin varmistetaan, että kypsyvät T-solut eivät vahingoita kehon omia kudoksia, mutta tunnistavat keholle vieraita antigeenejä. Negatiivisen selektion häiriintyminen johtaa autoimmuunisairauksien syntyyn.

T-lymfosyytit jaetaan pintamolekyyliensä mukaan CD8-tappaja-T-soluihin ja CD4-auttaja T-lymfosyytteihin.

T-solut, joiden pinnalla on CD8-pintamolekyyliä tunnistavat antigeenin vain HLA1-molekyylien pinnalta esiteltynä. CD8+ -solut tunnistavat mm. syöpäsolujen antigeenejä ja virusantigeenejä infektoituneiden solujen pinnalla. HLA1-molekyylit ilmentävät solun omia ja sisäisiä antigeenejä. Näin ollen lähes kaikki solut ilmentävät pinnallaan HLA1-molekyylejä. Solun proteasomit pilkkovat solun omia ylimääräisiä tai vanhentuneita peptidejä, ja ne kiinnittyvät laskostuvaan HLA1-molekyyliin. Näin solun omat, sisäiset antigeenit päätyvät esittelyyn solukalvolle. CD8+ -solujen T-solureseptorit sitoutuvat proteiini-HLA1-kompleksiin ja tunnistavat antigeenin kolmiulotteisesti. Kun naiivi CD8+ -solu tunnistaa malignisti muokkautuneen antigeenin (tai virusantigeenin), se aktivoituu. Aktivoitumisen seurauksena naiivi CD8+ -solu jakautuu, monistuu ja kypsyy sytotoksiseksi tappaja-T-soluksi. Näin syntyy CD8+-tappajasolupopulaatio, joka on spesifi juuri tiettyä antigeeniä kohtaan (8). Sytotoksiset CD8+-solut vapauttavat aktivoituttuaan solunsisäisistä rakkuloistaan eli granuloista, perforiinia, joka rei'ittää virus- tai syöpäantigeeniä esittelevän solun solukalvon. Tämän jälkeen CD8+ vapauttaa rei'istä vialliseen soluun grantsyymi-entsyymejä, mitkä laukaisevat tuhottavan solun apoptoosiohjelman (8). Antigeenin tunnistamisen lisäksi CD8+-solu vaatii aktivoituakseen kostimulaatiosignaaleja T-auttajasoluilta (CD4+) sekä sytokiinejä (8).

T-lymfosyytit, joiden pinnalla on CD4- molekyyli, ovat auttaja-T-soluja. CD4+ -solujen tehtävä on tehostaa ja mahdollistaa muiden immuunipuolustuksen solujen aktivoitumista ja jakautumista. Tämä tapahtuu mm. sytokiinin ja solukontaktien avulla. CD4+-solut jaetaan alaluokkiin funktionsa mukaan. Luonnollisen immunitetin solujen tuottamat sytokiinit määräävät CD+-solujen erilaistumislinjan.

Auttaja-T-solujen alatyypin 1 solut eli Th1-solut tuottavat esim. virusinfektiossa runsaasti IFN- γ :a (interferoni-gamma) ja IL-12:ta (interleukiini). Nämä sytokiinit tehostavat makrofagien, CD8+-solujen ja NK-solujen toimintaa ja ohjaavat B-soluja aktivoitumaan ja tehostamaan luokanvaihtoa IgG-luokan vasta-ainetta ekspressoivaksi. IgG-vasta-aineet tehostavat solusyöntiä.

Th2-alatyypin solut tuottavat IL-4:ää, IL-5:ää, IL-10:ää ja IL-13:ää. Ne tehostavat B-solujen vastaainetuotantoa ja tehostavat niiden luokanvaihtoa. Th2-solujen sytokiinit myös lisäävät syöttösolujen ja eosinofiilien tuotantoa. Th2-solut ovat tärkeitä solunulkoisten taudinaiheuttajien torjunnassa.

Th17-solut tuottavat IL-17:ää. IL-17 tehostaa etenkin neutrofiilien tuotantoa ja rekrytointia. IL-17 lisää myös fibroblastien ja epiteelisolujen kemokiinien tuottoa tulehduspaikalla. Tämä on keskeistä solunulkoisten taudinaiheuttajien torjunnassa (8).

Regulatoriset T-solut eli Treg-solut hillitsevät immuunireaktiota. Näin ne suojaavat elimistöä vaarallisen voimakkailta tai turhilta immunologisilta reaktioilta. Ne esimerkiksi vähentävät dendriittisolujen HLA1-antigeenien esittelyä, mikä vähentää T-solujen aktivaatiota. Treg-solut tuottavat sytokiinejä, jotka laskevat immuunivastetta. Jotkut solut tarvitsevat immuunivasteen laskemiseksi myös suoria kontakteja Treg-solujen kanssa. Lisäksi Treg-solut estävät immuunivasteen synnyn omia antigeenejä vastaan. Tämä on tärkeää, sillä kateenkorvassa tapahtuva selektio ei eliminoi kaikkia autoreaktiivisia T-soluja. Treg-solut ovat keskeisessä roolissa immuunivasteen hillitsemisessä, kun immuunireaktion aiheuttaja on poistunut elimistöstä (8).

2.3 Natural killer –solut

Natural killer -solut ovat osa elimistön luonnollista immunitettä. Ne syntyvät luuytimessä ja kehittyvät kateenkorvassa T-solujen tapaan. NK-solujen pinnalla ei ole spesifejä antigeenireseptoreita T-soluista poiketen, eivätkä käy läpi varsinaista kypsyäsvaihetta. Toiminnallisesti NK-solut muistuttavat sytotoksisia tappaja-T-soluja (8).

NK-solut tunnistavat muuntuneet tai viruksen infektoimat solut HLA-I-tyyppisessä antigeeniesittelyssä. HLA1-molekyylillä esittelee solun sisältä peräisin olevia antigeenejä. Pahanlaatuiseksi muuttuneen solun HLA-I –ekspressio on vähentynyt, muuntunut tai puuttuu kokonaan. NK-solu tunnistaa HLA-I –molekyylillä poikkeavasti ilmentävän, malignin (tai viruksen infektoiman) solun reseptoriensa avulla ja tappaa sen vapauttamalla perforiinia, tuumorekroositekijöitä (TNF- α) ja kaspaseja. Kaspasit ovat spesifisiä proteaaseja, joiden aktivaatio johtaa ketjureaktion avulla apoptoosiin eli ohjelmoituun solukuolemaan (8).

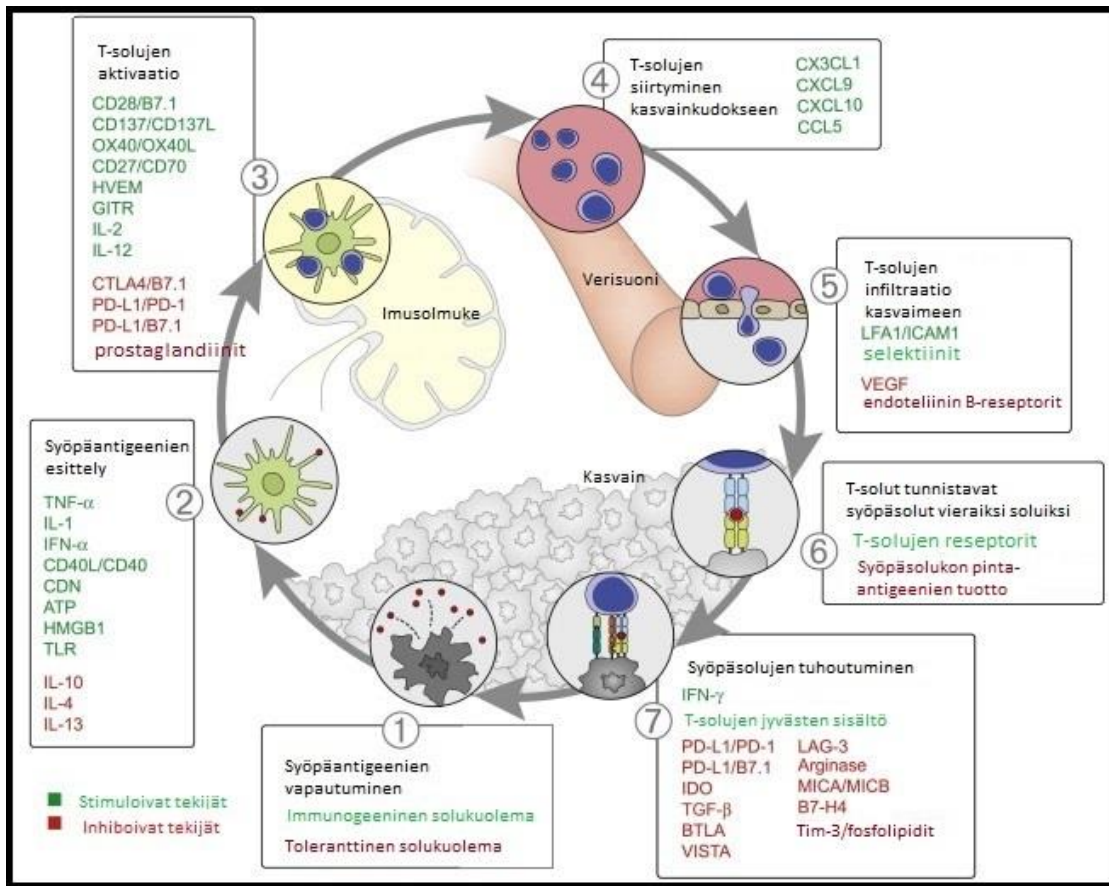
NK-T-solut ovat T-lymfosyyttejä, joilla on NK-solun ominaisuuksien lisäksi tunnistamista helpottava T-solureseptori. Ne toimivat tappajasoluina NK-solujen tavoin reitittämällä solukalvon perforiineilla ja toimivat lisäksi auttavassa roolissa tuottamalla sytokiinejä (8).

2.4 Syöpä-immuniteetti -sykli

Yllä esiteltyt immuunijärjestelmän solut poistavat syöpäsolut elimistöstä tarkoin säädellyssä yhteistyössä. Syöpäsolujen poistaminen tapahtuu syklissä (kuva 1), jonka ensimmäisessä vaiheessa kuolleesta syöpäsolusta vapautuneet syöpäsolulle spesifiset antigeenit tarttuvat dendriittisoluihin (vaihe 1). Dendriittisolut esittelevät muokkaamiaan syöpäsolun antigeenejä HLA-molekyylien avulla T-soluille (vaihe 2). Tämä valjastaa T-solut syöpäantigeenejä ekspressoivia soluja vastaan (vaihe 3).

Aktivoituneet T-solut lähtevät liikkeelle (vaihe 4), infiltroivat kasvainkudokseen (vaihe 5) ja tunnistavat syöpäsolut niiden ilmaistemien antigeenien perusteella (TCR-HLA -vuorovaikutus eli T-solureseptori-HLA-vuorovaikutus) (vaihe 6). Tämän jälkeen T-solut alkavat tappaa syöpäsoluja, minkä seurauksena vapautuu lisää syöpäantigeenejä. Syöpäantigeenien vapautuminen saa syöpä-immuniteetti -syklin alkamaan alusta (9).

Syöpäpotilaalla kyseinen sykli on jostakin kohtaa viallinen. Ongelmia voi esiintyä esimerkiksi vaiheessa, jossa T-solujen pitäisi tunnistaa kasvainkudos APC-solujen antigeeniesittelyn jälkeen. Yksittäiset T-solut voivat tällöin tuhota syöpäsoluja, mutta kasvaimen tuhoamiseksi tarvittava järjestelmällisyys puuttuu. Lisäksi tuumorin mikroympäristö voi olla T-solujen toimintaa tukahduttava. Myös immuunijärjestelmää vaimentavat tekijät, kuten CTLA (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen) -4-molekyylit voivat toimia liian aktiivisesti tarvittavaan immuunivasteeseen verrattuna. Tällöin syöpäsoluja vastaan ei aktivoidu riittävästi T-soluja, ja tämä mahdollistaa tuumorin kasvamisen (9).



Kuva 1. Syöpä-immuniteettisykli; sykliä stimuloivat tekijät on merkitty vihreällä ja inhibivoivat tekijät punaisella värillä (9)

2.5 Miten immuunijärjestelmä pyrkii estämään syövän synnyn?

Solujen jakautuminen ja apoptoosi ovat terveessä kudoksessa tasapainossa. Solusyklin eri vaiheissa on tarkistuspisteitä, joissa varmistetaan DNA:n rakenne oikeanlaiseksi. Mikäli DNA:han on syntynyt mutaatioita, solusykli pysähtyy ja solun entsyymit pyrkivät korjaamaan virheellisen DNA-rakenteen jälleen ehjäksi (3). Virheellinen DNA voi myös johtaa solukuolemaan. Mutaatio voi sattua DNA:ssa myös kohtaan, jolla ei ole vaikutusta solun toimintaan (3).

Solusykliin kuuluu neljä vaihetta: G1-vaihe (interfaasi), S-vaihe (DNA:n replikaatio eli kahdentuminen), G2-vaihe (DNA:n oikean rakenteen varmistaminen) ja M-vaihe (solunjakautuminen). Vaiheissa G1, S ja G2 on erinäisiä tarkastuspisteitä. G2-vaiheessa DNA tarkastetaan, minkä jälkeen se korjataan tarvittaessa. Solu korjaa virheellistä DNA:ta pääasiassa kahdella tavalla: joko leikkaamalla virheelliset nukleotidit pois entsyymaattisesti ja liittämällä tilalle uudet, tai suuremmissa vaurioissa DNA:n kahdentumisesta riippumattomalla tavalla (3). Tällöin on mahdollista vaihtaa väärä nukleotidi oikeaan, vaikka DNA-juoste olisi kiinni (3).

Kun DNA:han syntyy vaurio, kasvunrajoitegeeni *P53* aktivoituu ja pysäyttää solunjakautumisen G1-vaiheeseen. Tämän jälkeen aktivoituneen *P53*-geenin aiheuttamat reaktiot solussa pysäyttävät solunjakautumisen ja pyrkivät korjaamaan DNA-vaurion. Mikäli korjaus ei onnistu, *P53* ohjaa solun apoptoosiin (3). Kyseinen geeni onkin tärkeässä roolissa syövän synnyssä; *P53*:n virheellinen toiminta johtaa solun rajattomaan jakautumiseen. Näin ollen *p53*-proteiinia koodaavan geenin mutaatiot ovat erittäin yleisiä useimmissa syöpätyypeissä.

Jos solu edellä mainituista korjausmekanismeista huolimatta kehittyy syöpäsoluksi, synnynnäisen puolustusjärjestelmän luonnolliset tappajasolut, NK-solut, aktivoituvat. Ne tunnistavat syöpäsolut muuttuneen pintarakenteen ansiosta ja rei'ittävät solun solukalvon. Tämä laukaisee apoptoosin muuttuneissa soluissa. Lisäksi luonnolliset tappajasolut erittävät puolustusjärjestelmän toimintaa tehostavia aineita. Mikäli luonnolliset tappajasolut eivät jostakin syystä saa tuhottua syöpäsolua, syöpäsolu alkaa jakaantua hallitsemattomasti, mikä johtaa kasvaimen syntyyn.

2.6 Miten puolustusjärjestelmän toiminta pettää syövän synnyssä?

Jos solun korjausmekanismit eivät toimi kunnolla, tai vauriota ei huomata tarkistuspisteissä, on mahdollista, että virheellinen solu pääsee jakautumaan. Jos *P53*-geenin aktivaatio ei ohjaakaan solua apoptoosiin, solu jatkaa jakautumistaan virheellisestä DNA-rakenteesta huolimatta. Tämän jälkeen muuttuneen solun/solupopulaation pitää huijata vielä immuunijärjestelmän NK-soluja, jotta se ei tuhoutuisi. Syöpäsolu vähentää MHC (major histocompatibility complex)-1-molekyylien avulla tapahtuvaa omien peptidien esittelyä. Jos muuntunut solu ilmentää lisäksi oikeassa suhteessa elimistölle tuttuja proteiineja, se saattaa jäädä NK-soluilta huomaamatta. Tällöin muuntunut solu saa jatkaa solusykliään normaalisti. Terveet solut kommunikoivat keskenään ja ottavat viestejä vastaan muilta soluilta, mikä johtaa apoptoosiin, mikäli NK-solut huomaavat niiden esittelemissä peptideissä poikkeavuutta. Syöpäsolut sen sijaan estävät ympäristöstä tulevat viestit, eivätkä reagoi apoptoosi- tai solunjakautumista hillitseviin käskyihin. Tämän vuoksi syöpäsolut jakautuvat kontrolloimattomasti (3).

2.7 Syövän immunoterapia

Immunoterapia perustuu ihmisen luonnollisen immunitietin käyttöön ja tehostukseen syövän hoidossa (6). Immunoterapiassa käytetään puolustusjärjestelmän omia soluja ja immuunivastetta välittäviä molekyyliä, kuten sytokiinejä, interferoneja tai vasta-aineita (6).

Immunoterapia jaotellaan aktiiviseen ja passiiviseen immunoterapiaan. Aktiiviseen immunoterapiaan kuuluu epäspesifinen immunoterapia ja spesifinen immunoterapia. Epäspesifisessä

immunoterapiassa pyritään herättämään koko puolustusjärjestelmän toimintaa antigeenillä, joka on peräisin esimerkiksi bakteerista. Epäspesifisessä immunoterapiassa käytetään interferoneja ja interleukiineja. Spesifisessä immunoterapiassa pyritään aktivoimaan immuunijärjestelmän tietty toiminto, joka tuhoaisi kasvaimen. Passiivisessa immunoterapiassa potilas taas saa immuunijärjestelmän toiminnallisia aineita lääkkeenä ilman, että omaa immunitettä yritetään tehostaa (3).

Immunoterapiassa potilaasta voidaan ottaa puolustusjärjestelmän soluja, kasvattaa niitä laboratorioissa ja pistää solut sitten takaisin potilaaseen (7). Lisäksi puolustusjärjestelmän soluja voidaan käsitellä siten, että ne toimivat tehokkaammin päädyttyään takaisin potilaan kehoon (3). BCG-immuunihoidossa ruiskutetaan Bacillus Calmette-Guérin bakteeria kasvainkudokseen. Tätä hoitomuotoa käytetään pinnallisen rakkosyövän hoidossa (3).

Myös akuuttia lymfoblastileukemiaa on onnistuttu hoitamaan aktiivisen immunoterapian avulla (10). Hoidossa siirretään potilaan omiin T-soluihin viruksen avulla CAR (chimeric antigen receptor)-reseptoreita. Näillä reseptoreilla varustettu T-solu pystyy tuhoamaan syöpäsoluja ilman MHC-1 antigeeniesittelyä (10). Tavallisesti MHC-1-molekyylit esittelevät solun omia peptidejä, mikä saa puolustusjärjestelmän reagoimaan vialliseen soluun (10). Hoito on tuonut täydellisiä vasteita noin kolmasosalle sitä saaneista potilaista (10).

CTLA-4 on auttaja-T-solujen pinnalla sijaitseva molekyyli, joka jarruttaa T-solujen aktivaatiota. Tämä on olennaista immunologisen toleranssin kannalta; puolustusjärjestelmä ei näin yleensä hyökkää omia soluja tai kudoksia vastaan. (10). CTLA-4:n estäminen vasta-aineella (ipilimumabi) johtaa terveellään yksilöllä laajaan autoimmunitettiin, mutta syövän kannalta estymisellä on terapeuttinen vaikutus (10). CTLA-4:n estäminen johtaa laajaan T-solujen jakautumiseen ja aktivointiin (10). Suuri määrä aktiivisia T-soluja hyökkää syöpäsolujen kimppuun. Hoitomuodon on havaittu antavan melanoomapotilaille lisäelinaikaa n. 3 kk (10). Hoidolla on kuitenkin vakavia immunologisia sivuvaikutuksia, ja osa potilaista jopa menehtyy näihin haittavaikutuksiin immuunipuolustuksen hyökätessä omia kudoksia vastaan (10).

Kun aktivoitunut T-solu palaa imusolmukkeeseen, se alkaa ilmentää PD-1-pintaproteiinia. Terveet kudokset ja syöpäsolut ilmentävät PD-1-proteiinin ligandia (PD-L1), mikä vaimentaa aktiivisten T-solujen soluvälitteistä immunitettä terveitä soluja kohtaan. Näin aktivoituneet T-solut eivät tuhoa terveitä kudoksia. Syöpäsolut käyttävät tätä keinoa hyväkseen ilmentämällä PD-1-ligandia, eivätkä T-solut välttämättä tunnista tällaisia syöpäsoluja poikkeaviksi. PD-1-ligandi-interaktio estää T-solujen aiheuttaman solutuhon.

PD-1- ja PD-L1-estäjien lääkinällinen käyttö pitää T-solut aktiivisena. Tällä on edullinen vaikutus syövän tuhoamisen kannalta, mutta toisaalta menetelmä saattaa johtaa autoimmunitettiin ja vakaviinkin haittavaikutuksiin. PD-1- ja PD-L1-estäjiä käytetään tällä hetkellä muun muassa melanooman, virtsarakkosyövän, lymfooman, keuhkosyövän ja munuaissyövän hoidossa (10). PD-1/PD-L1-inhibiittorilääkitys voi aiheuttaa immunologisia haittavaikutuksia, jotka voivat vakavimmillaan johtaa kuolemaan. Haittavaikutukset voivat ilmetä jo hoidon aikana, tai vasta kuukausien kuluttua hoidon päättymisestä.

3. Melanooma

Melanooma on pahanlaatuisin ihon kasvain. Melanoomat ovat yleistyneet viime vuosikymmenien aikana. Auringon UVB-säteily käynnistää melanosyyttien melaniinisynteesin (11), mutta melaniinisynteesi on monitekijäinen prosessi, johon vaikuttavat mm. kehon ravitsemustila ja hormonipitoisuudet (11). Melanosyytit ovat neuroektodermiperäisiä soluja, jotka sijaitsevat ihon ylimmän kerroksen eli orvaskeden basaalikerroksessa. Basaalikerroksessa on myös kreatinosyyttejä, joiden ympärille melanosyytit lähettävät syntetisoimansa melaniinin melanosomeissa. Myös perimällä on vaikutusta melaniinin synteesiin; tummaihoisilla ihmisillä melanosyyttien toiminta on tehokkaampaa kuin vaaleaihoisilla. Melaniinisynteesissä kreatinosyytit tuottavat α -MSH-hormonia, eli melanosyyttejä stimuloivaa hormonia. α -MSH sitoutuu melanosyytin reseptoriin (MC1R). Tästä melanosyyteissä aktivoituva signaalintiketju johtaa cAMP:n eli syklisen adenosinimonofosfaatin kautta MITF:n (microphthalmia-associated transcription factor) aktivoitumiseen, mikä lisää melaniinisynteesissä avainasemassa olevien entsyymien kuten tyrosinaasien 1 ja 2 transkriptiota. Myös KIT-tyrosiinikinaasireseptorin aktivoituminen johtaa solunsisäisten signaalireittien kautta MITF:n aktivaatioon. Tyrosinaasit muokkaavat tyrosiinia välivaiheiden kautta melaniiniksi. Tyrosinaasi 1 (TYRP1) aktivoi feomelaniinin eli punakeltaisen melaniinin tuottoa, TYRP2 puolestaan eumelaniinin eli mustan ja ruskean melaniinin tuottoa. Feomelaniinin ja eumelaniinin suhteelliset osuudet määräävät henkilön pigmentin esim. ihossa ja hiuksissa. Eumelaniinin UV-säteilyltä suojaava vaikutus on tehokkaampi kuin feomelaniinin (11).

Pro-opiomelanokortiini (POMC) pilkkoo α -MSH:n, kun tarve melaniinin tuotolle vähenee (11). Melaniinin muodostus on ihon suojarahaktio säteilyä vastaan (11). UV-säteilyn aiheuttamassa DNA-vauriossa kreatinosyytit alkavat tuottaa α -MSH:ta, minkä seurauksena melaniinisynteesi kiihtyy. Valmis melaniini absorboi hyvin UV-säteilyä. Melaniini asettuu epidermoksen solujen tumien päälle suojaamaan niitä UV-säteilyn aiheuttamilta enemmiltä DNA-vaurioilta. Tämä näkyy ihon ruskettumisena UV-altistuksen jälkeen (11). Liiallinen auringossa oleskelu voi polttaa ihon, mikä lisää melanoomariskiä. Suurimmassa riskissä ovat henkilöt, jotka eivät tuota melaniinia lainkaan

(albinismi) ja ne, joiden melaniinisynteesi tuottaa pääasiassa feomelaniinia. Mikäli suurin osa melaniinista on feomelaniinia, iho on vaalea ja palaa nopeasti auringossa (11).

Palamisen jälkeisen DNA-vaurion seurauksena iholla on aktiivista solunjakautumista, kun vaurioituneita soluja pyritään korvaamaan uusilla. Kiihtynyt solujen jakautuminen lisää aina riskiä sairastua syöpään. Jatkuva auringossa oleskelu altistaa liialle UVB-säteilylle. Ihon palamista toistuvasti etenkin lapsena pidetään melanooman riskitekijänä. UV-säteilyn vaikutus on kumuloituva, eli peräkkäiset, melanooman syntyyn vaikuttavat mutaatiot voivat tapahtua pitkälläkin aikavälillä (3).

Melanooma voi muodostua jo olemassa olevaan luomeen, mutta kaksi kolmasosaa melanoomista muodostuu aiemmin luomettomaan paikkaan. Tyypillinen melanooma on asymmetrinen, epätarkkarajainen ja muuttuva. Väri on usein epätasainen ja vaihteleva, punaruskea tai musta. Amelanoottiset melanoomat eivät muodosta pigmenttiä, mikä voi haitata niiden tunnistusta. Jos melanooma on lähtöisin aiemmasta luomesta, hälyttäviä muutoksia voivat olla luomen koon kasvu tai muodon vaihtuminen, värinmuutos tai muu makroskooppinen muutos (3). Näkyvien iho-oireiden lisäksi melanooman oireena voivat olla tuntopuutokset, verenvuodot muuttuneella alueella sekä muuttunutta aluetta ympäröivän ihon kutina. Primäärikasvaimen ympärillä ihossa voi näkyä etäpesäkkeitä eli satelliitteja. Satelliitit luomen ympärillä viittaavat aina melanoomaan. Etäpesäkkeitä eli metastaaseja voi syntyä myös lähimpiin imusolmukkeisiin, mutta pitkälle edenneessä melanoomassa etäpesäkkeitä voi löytyä luustosta, keuhkoista, maksasta tai aivoista (3). Etäpesäkkeiden sijaintia voi ennustaa melanoomaan johtaneiden mutaatioiden perusteella (3).

Melanoomat luokitellaan 1) pinnallisesti leviävään melanoomaan, 2) kyhmyiseen eli nodulaariseen melanoomaan, 3) lentigo maligna -melanoomaan ja 4) raajojen ääriosien lentigomaiseen melanoomaan (3).

1) **Pinnallisesti leviävät melanoomat** ovat yleistyneet, mutta ne ovat varhaisessa vaiheessa helposti hoidettavissa leikkauksella. 50-70 % melanoomista on pinnallisesti leviävää tyyppiä (3). Melanooman tyypilliset ihomuutokset, kuten luomen muuttuneet rajat, värimuutokset ja asymmetria ovat havaittavissa yleensä pinnallisesta melanoomasta (3). Pinnallisesti leviävä melanooma kasvaa pitkän ajan (vuosia) pinnan suuntaisesti ennen leviämistään syvempiin kudoksiin. Siksi tämän melanoomatyyppin ennuste on varsin hyvä (3). Jos kasvaimen paksuus on alle 2 mm, potilaista 80 % on elossa 10 vuoden kuluttua diagnoosista. Mikäli kasvaimen paksuus on ≥ 4 mm, se on yleensä metastasoinut jo ennen leikkaushoitoa (3).

2) **Nodulaarinen melanooma** on poikkeuksellisesti tarkkarajainen. Se on tumma, koholla oleva ja kasvainmainen. Nodulaarinen melanooma saattaa olla herkästi haavautuva, joten se voi vuotaa verta.

Nodulaarinen melanooma kasvaa pinnallisesti, mutta myös syvyysuuntaan jo taudin aikaisessa vaiheessa (3). Tästä syystä se voi lähettää metastaaseja jo aikaisessa vaiheessa, mikä heikentää ennustetta verrattaessa pinnallisesti leviävään melanoomaan.

3) **Lentigo maligna -melanooma** esiintyy tyypillisesti iäkkäillä ihmisillä peräkkäisten auringonvaloaltistuksen ja tästä seuraavien mutaatioiden seurauksena. Tautimuodon kehittyminen invasiiviseksi melanoomaksi voi kestää kauan. Lentigo maligna -melanooma metastasoi harvoin (3).

4) **Raajojen ääriosien lentigomainen melanooma** esiintyy jalkapohjissa ja kämmenissä. Se muistuttaa olemukseltaan pinnallisesti leviävää melanoomaa. Esimerkiksi kynsivallissa sijaitseva tauti voidaan diagnosoida virheellisesti vammaksi (3).

3.1 Melanooman luokitus

Melanooman tyyppi ja paksuus ovat tärkeitä tekijöitä taudin ennusteessa (ks. taulukko 1). Clarkin luokitus kuvaa melanooman paksuutta ennustetekijänä ja siinä on viisi luokkaa. Luokan I melanooma on paikallinen, epidermisen melanooma. Luokan II melanooma puolestaan invasoi epidermisen alapuolelle papillaariseen eli nystyiseen dermikseen. Luokan III melanooma yltää koko papillaarisen dermisen alueelle. IV-luokan melanooma invasoi jo retikulaariseen eli säikeiseen dermikseen, luokan V melanooma taas subkutikseen eli ihonalaisrasvakudokseen asti. Clarkin luokitus ei ota kantaa imusolmukemetastaasien olemassaoloon (12).

TNM-luokittelu (ks. taulukko 1) perustuu myös kasvaimen paksuuteen, imusolmukemetastaasien määrään ja muualla elimistössä olevien metastaasien määrään. Luokituksessa T tarkoittaa kasvaimen paksuutta millimetreinä. T-luokitukseen vaikuttavaa kasvaimen paksuuden lisäksi myös ulseraatio eli haavautuminen. T-luokitus jaetaan yhdeksään luokkaan: T_{is} ja T_{1a/b} - T_{4a/b}. (12).

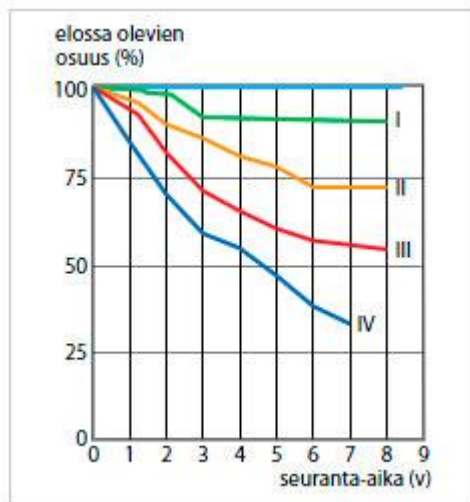
N-luokitus perustuu imusolmukemetastaasien määrään ja imusolmukemetastaasisolukon määrään. N-luokitus jaetaan kolmeen luokkaan: N₁-N₃. N-luokituksessa merkintä NX tarkoittaa, ettei imusolmukkeita ole tutkittu. Liitteet a-c kuvaavat onko kyseessä mikroskooppinen vai makroskooppinen metastasointi (12).

M-luokitus kertoo metastaasien määrän imusolmukkeiden ulkopuolella. M-luokitukseen vaikuttavat metastaasien paikka ja plasman laktaattidehydrogenaasi (LD)-pitoisuus. M luokka saa arvon M₀ tai M₁ sen mukaan, onko metastaaseja vai ei. Mikäli metastaaseja on, niiden sijainti ilmaistaan loppuliitteellä a-d.

T-luokka	Breslow'n mitta	N-luokka	M-luokka	Stage	5v Ennuste (%)
Tis	-	N0	M0	0	Ei määritelty
T1a	< 0,8mm	N0	M0	IA	99
T1b	< 0,8mm + ulseraatio 0,8-1,0 mm +/- ulseraatio	N0	M0	IA	99
T2a	> 1.0-2.0mm, ei uls	N0	M0	IB	97
T2b	> 1.0-2.0mm + uls	N0	M0	IIA	94
T3a	> 2.0-4.0mm, ei uls	N0	M0	IIA	94
T3b	> 2.0-4.0mm + uls	N0	M0	IIB	87
T4a	> 4.0mm, ei uls	N0	M0	IIB	87
T4b	> 4.0mm + uls	N0	M0	IIC	82
T0	Tuntematon	N1b, N1c	M0	IIIB	83
T0	Tuntematon	N2b, N2c, N3b tai N3c	M0	IIIC	69
T1a/b-T2a		N1a tai N2a	M0	IIIA	93
T1a/b-T2a		N1b/c tai N2b	M0	IIIB	83
T2b/T3a		N1a-N2b	M0	IIIB	83
T1a-T3a		N2c tai N3a/b/c	M0	IIIC	69
T3b/T4a		Mikä tahansa N ≥ N1	M0	IIIC	69
T4b		N1a-N2c	M0	IIIC	69
T4b		N3a/b/c	M0	IIID	32
Mikä tahansa T		Mikä tahansa N	M1	IV	Ei määritelty
N-luokka	Imusolmukkeiden määrä	In-transit / mikrosatelliitti/satelliitti	M-luokka Metastasoinnin laajuus		
N1	N1a: mikroskooppinen N1b: yksi kliininen N1c: ei paikallista imusolmukemetastasoitua	Ei Ei Kyllä	M1a	Iho, pehmytkudos, lihakset, ei-paikalliset imusolmukkeet	
N2	N2a: 2-3mikroskooppista N2b: 2-3, joista 1 ≥kliininen N2c: 1 mikro- tai makroskooppinen	Ei Ei Kyllä	M1b	Keuhkot +/- M1a	
N3	N3a: 4≥ mikroskooppista N3b: 4≥, joista 1≥kliin. N3c: 2≥mikro- tai makro	Ei Ei Kyllä	M1c	Viskeraalimetastaasit +/- M1a ja/tai M1b	
NX	Imusolmukkeita ei tutkittu		M1d	Aivometastaasit +/- M1a, M1b ja/tai M1c	
M-Luokka LD-tunnste: (0) LD normaali, esim M1a(0), (1) LD koholla, esim M1a(1). Jos LD:tä ei ole määritelty ei käytetä tunnistetta					

Taulukko 1. Melanooman TNM-luokitus, levinneisyysaste sekä ennusteeseen vaikuttavat tekijät (13).

Myös Breslow'n luokitus perustuu melanoomakasvaimen paksuuteen. Paksuus ilmoitetaan millimetreinä epidermiksestä syvimpiin melanoomasoluihin. Breslow'n luokitus on tärkein melanooman ennusteeseen vaikuttava tekijä etenkin silloin, kun metastaaseja ei vielä ole syntynyt (ks. kuvaaja 1). Breslow'n luokituksessa raja-arvot ovat 0,5 mm, 1,5 mm ja 3,0 mm (4). Luokan I kasvain on kooltaan <0,5 mm, luokan II-melanooma on 0,5 -1,5 mm, luokan III kasvain on kooltaan 1,5 -3,0 mm ja luokan IV kasvain on paksuudeltaan yli 3,0 mm.



Kuvaaja 1. Elosoolo-osuus eri levinneisyysasteiden melanoomissa 9 vuoden seurannan aikana (14).

Mitoositaajuus on suhteellisen uusi mutta erittäin käyttökelpoinen luokitusbarometri. Mitoositaajuus ilmoitetaan mitoosien lukumääränä per neliömillimetri. Korkea mitoosien määrä heikentää ennustetta. Myös melanooman ulseraatio eli haavautuminen on tärkeä ennustetekijä melanooman luokituksessa (4 ja 15)

3.2 Melanoomaan johtavat mutaatiot

40-60 %:ssa melanoomista todetaan *B-RAF*-geenin mutaatio. *B-RAF*:n geenituote on proto-onkogeeninen B-RAF-proteiinikinaasi, jolla on keskeinen rooli solunjakautumisen säätelyssä. 90 % *B-RAF*:n mutaatioista on pistemutaatioita, joissa glutamaatti vaihtuu valiiniksi. Pistemutaatiossa yksi emäs DNA-juosteessa korvautuu toisella. Mutaation seurauksena *B-RAF*-geenin solunjakautumista säätelevä vaikutus vähenee, mikä voi johtaa MAPK-kinaasikaskadin jatkuvaan aktivoitumiseen ja tämän vuoksi muuntuneiden melanosyyttien hallitsemattomaan jakautumiseen (16). MAPK-reitti säätelee solun jakautumista ja apoptoosia (17).

MAPK -reitien tehostunut aktivaatio voi olla seurausta myös *NRAS* (Neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog) -geenin mutaatiosta. *RAS*-geenit säätelevät solujen jakautumista. *NRAS*-mutaatioita esiintyy n. 25 %:ssa melanoomista. Myös Neurofibromatoosi 1 (NF1) -geenin loss of function -mutaatio on suhteellisen yleinen melanoomissa. Mutaatiota esiintyy n. 14 %:ssa melanoomatapauksista. Mutatoitunut *NF1*-geeni aiheuttaa neurologisten kasvainten syntyä ja altistaa syövälle.

Bric a Brac- eli *BAB1*-geenin mutaatio voi myös johtaa hallitsemattomaan solun jakautumiseen. *BAB-1*:n tuote on tuumorisupressorina toimiva tuman deubikitinaasi, joka vastaa solun vasteesta

DNA-vaurion sattuessa. *BAB1*-geenillä on myös tärkeä rooli transkriptiossa. UV-säteilyn aiheuttamissa primäärikasvaimissa 47 %:ssa ja metastaaseista 84 %:ssa on *BAB1*-mutaatio (17).

Myös mutaatiot G-proteiinien α -alaysiköissä aikaansaavat syöpään johtavia muutoksia melanosyyteissä. G-proteiini-kytkentäiset reseptorit säätelevät lukuisia solun toimintoja. Aktivoitunut G-proteiinireseptori sitoo α -alaysiköllään GTP:tä eli guanosiinitrifosfaattia, inaktivoitunut puolestaan GDP:tä eli guanosinidifosfaattia. Aktivoituneen G-proteiinin alaysiköt aktivoivat soluliman toisiolähettejä, jotka vaikuttavat solun keskeisiin toimintoihin kuten solunjakautumiseen. Mutatoitunut G-proteiinin alaysikkö α pysyy jatkuvasti aktivoituneessa muodossa, mikä lisää solulimassa tapahtuvia reaktioita ja tehostaa solun jakautumista. Mutatoituneet Gq/11-proteiinit aktivoivat fosfolipaasi C:n ja tehostavat solun proteiinisynteesiä fosforyloimalla solun jakautumista säätelevien geenien transkriptiofaktoreita. Lisäksi epigeneettiset tekijät kuten DNA:n metylaatio ja m-rna:n aktiivisuuden muutokset edesauttavat melanooman syntyä (17).

3.3 Melanooman hoito

3.3.1 Paikallisen melanooman hoito

Varhaisessa vaiheessa diagnosoidun, ei-metastasoituneen melanooman voi poistaa kirurgisesti, minkä jälkeen ennuste on hyvä (15). Jos melanooma on levinnyt alueellisiin imusolmukkeisiin, ne poistetaan leikkauksessa. Imusolmukkeita, joihin imuneste kulkeutuu ensimmäisenä melanoomapaikalta, kutsutaan vartijaimusolmukkeiksi. Ensimmäiset metastaasit ovat yleensä vartijaimusolmukkeissa, ja ne voidaan havaita isotooppikuvauksen avulla (3). Vartijaimusolmuketutkimuksella pyritään tarkentamaan ennustetta ja välttämään laajempia, turhia imusolmukkeen poistoja. Melanooma voi esiintyä imusolmukkeissa myös ilman primaarituumoria. Tällöin hoidoksi riittää imusolmukkeiden poistoleikkaus (3). Imusolmukemetastaasit ovat tärkein tekijä melanooman ennusteessa (3).

Interferonihoito hidastaa syöpäsolujen jakautumista, vaikuttaa onkogeenien toimintaan ja solujen erilaistumiseen. Interferonit ovat proteiineja, joita solut tuottavat esimerkiksi virusinfektion indusoimana. Hoidossa käytettäviä interferoneja voidaan tuottaa laboratoriossa rekombinaatiotekniikalla. Interferonit ovat antiangiogeenisia, eli ne vähentävät tuumorin verisuonien kasvua. Lisäksi interferonit tehostavat immuunipuolustuksen solujen toimintaa ja vaikuttavat soluissa proteiinisynteesiin, joka voi johtaa entsyymitoiminnan muutoksiin. (3).

Interferoni alfaa (INF- α) on käytetty aiemmin liitännäishoitona suuren uusiutumisen riskin potilaille. INF- α -hoito pidentää tervettä jaksoa mutta ei merkittävästi elinaikaa. Hoito voi aiheuttaa

sivuvaikutuksia, kuten kuumetta, yleisoireilua, masennusta ja maksan toimintahäiriöitä. Sen käyttöä ei kuitenkaan enää suositella hyöty-haittasuhde huomioiden.

Sädehoito voi vähentää paikallisen uusiutumisen riskiä, mutta ei ole osoitettu, että se vaikuttaisi kokonaiselossaoloaikaan. Sädehoitoa käytetään post-operatiivisena hoitona, mikäli leikkauksen radikaliteetti on jäänyt epävarmaksi. Post-operatiivista sädehoitoa harkitaan myös, mikäli kainalon tai nivusen imusolmukkeissa todetaan vähintään 4 metastaasia tai jos yhden imusolmukemetastaasin koko on vähintään 3cm. Mikäli imusolmukemetastaaseja on pään ja kaulan alueella vähintään 2 tai yhden metastaasin halkaisija on yli 2 cm, voidaan harkita post-operatiivista sädehoitoa. Myös leikkauksen jälkeen uusinutta melanoomaa hoidetaan post-operatiivisesti sädehoidolla. Sädehoito voi helpottaa joitakin levinneen melanooman aiheuttamia oireita, muttei paranna elinajanennustetta. Sädehoito on tehokkaampaa suurena kerta-annoksena kuin hoitjaksona (3).

Anti-PD-L1-hoitoa voidaan käyttää melanooman liitännäishoitona asteiden IIIB-IIID ja IV melanoomissa, mikäli potilas on hyväkuntoinen (18). Anti-PD-L1- lääkkeet ovat immunoterapeuttisia valmisteita, joiden käyttö tehostaa T-solujen aktivaatiota (19).

3.3.2 Levinneen melanooman hoito

Pitkälle levinneessä melanoomassa kirurgialla ei ole kuratiivista merkitystä, mutta etäpesäkkeiden poisto esimerkiksi ruuansulatuskanavasta helpottaa metastaasien aiheuttamia oireita. Mikäli levinnyttä melanoomaa pyritään hoitamaan kirurgisesti, tarvitaan myös muita hoitomenetelmiä kuten solunsalpaajia (3). Diagnoosin jälkeen tutkitaan ja poistetaan vartijaimusolmukkeet, mikäli metastaaseja löytyy.

Levinneen melanooman hoidossa käytetään perinteisiä solunsalpaajia, biologisia lääkkeitä ja immunoterapiaa.

Solunsalpaajahoidon vaikutus pitkälle edenneeseen melanoomaan on melko huono ja lyhyt. Hoitovaste kestää muutamia kuukausia. Solunsalpaajayhdistelmähoidolla on parempi vaste kuin yksittäisellä solunsalpaajalla. Dakarbatsiini (DTIC) on yleisin yksittäin käytetty sytostaatti (3). Sytostaattiyhdistelmään lisätään usein $INF-\alpha$, joka parantaa sytostaattien vastetta. Isoloitu raajaperfuusio on sytostaattihoidon muoto, jossa raaja eristetään muusta kehosta siten, että on turvallista antaa suuri paikallinen annos solunsalpaajaa (yleensä melfalaani) raajaan. Hoitoa käytetään, kun raajassa on laajalle levinnyt ihomelanooma tai jos raajassa on paljon metastaaseja (3).

Biologiset lääkkeet ovat täsmälääkkeitä, jotka vaikuttavat syöpäsolussa tiettyyn molekyyliin ja suppressoivat näin syövän kasvua (20). RAF-kinaasin estäjät vemurafenibi ja dabrafenibi tehoavat niihin melanoomiin, joissa *B-RAF*-geeni on mutatoitunut. *B-RAF* on geeni, joka koodaa solun jakautumista säätelevää proteiinikinaasia. Kinaasinestäjät otetaan suun kautta, ja niiden vaikutus alkaa nopeasti, jo muutamassa viikossa (3). Suositeltu annos vemurafenibiä on 960 mg kahdesti vuorokaudessa. Dabrafenibin suositeltu annos on 150 mg kahdesti vuorokaudessa. Vemurafenibi ja dabrafenibi estävät etäpesäkkeiden kasvua ja leviämistä estämällä solun jakautumista tehostavan *B-RAF*-geenin toimintaa. Näiden lääkkeiden yleisiä haittavaikutuksia ovat nivelkivut ja yleisoireet kuten ihottuma, uupumus ja kutina. Lisäksi hoidon seurauksena saattaa esiintyä ihon papilloomia tai levyepiteelisyöpää (3).

Immunoterapian käyttö melanooman hoidossa on yleistynyt. Kasvaimen vaste immunoterapialle voi olla täydellinen, osittainen, stabiili (ei vastetta) tai progressiivinen (melanooman kasvu yltyy) (21).

Ipilimumabi on melanooman hoidossa käytetty immunoterapeuttinen valmiste. Se on monoklonaalinen T-lymfosyyttien CTLA-4 -vasta-aine, ja näin ollen estää CTLA-4-molekyylin toiminnan. CTLA-4 on reseptori, joka aktivoituessaan jarruttaa T-solujen toimintaa siten, että aktivoituneiden T-solujen puolustusreaktio ei pääse liian voimakkaaksi. T-solun reseptori aktivoituu, kun dendriittisolun välittää sille tarpeelliset aktivaatiosignaalit. CTLA-4 -molekyyli estää T-solujen aktivaatiota immuunipuolustusta vaativan tilan lievittyessä. Täten CTLA-4 -estäjät pitävät T-solut jatkuvasti aktiivisena. CTLA-4 kilpailee CD28-reseptorin kanssa sitoutumisesta B7-molekyyliin. Antigeenejä esittelevät solut (APC), kuten dendriittisolut, alkavat ilmentää B7-molekyyliä, kun ne ovat fagosytoineet vieraan antigeenin. CD28-molekyyli on T-auttajasolujen pinnalla oleva reseptori, joka aktivoituu dendriittisolujen ilmentävän B7-molekyylin seurauksena ja aiheuttaa auttajasolussa kostimulaatiosignaalin. CTLA-4:n estäminen johtaa laajaan T-solujen jakautumiseen ja aktivointiin, koska tällöin CD28-reseptorit pääsevät aktivoitumaan. (10). Suuri määrä aktiivisia T-soluja hyökkää syöpäsolujen kimppuun (10).

Ipilimumabi annostellaan laskimoon. Suositeltu aloitusannos on 3mg/kg, joka annetaan kolmen viikon välein yhteensä neljä kertaa 90 min kestäväenä infuusiona. Ensimmäinen hoitajakso tulisi jatkaa loppuun uusien kasvainten synnystä huolimatta ennen vasteen arviointia (22). Mikäli hoidon aiheuttamat haitat säilyvät maltillisina, voidaan nostaa annos tasolle 10 mg/kg ja jatkaa hoitoa (22). Hoitomuodon on havaittu antavan melanoomapotilaille lisäelinaikaa n. 3 kk (6). Hoidolla on kuitenkin vakavia immunologisia sivuvaikutuksia, ja osa potilaista kuolee näihin haittavaikutuksiin immuunipuolustuksen hyökätessä omia kudoksia vastaan (10). 25 % potilaista saa vakavia autoimmuunisia sivuvaikutuksia. Tyypillisimpiä haittavaikutuksia ovat enterokoliitista johtuva ripuli,

gastroendokrinologiset häiriöt ja maksatoksisuus (10). Haittavaikutuksien ilmaantuessa on aloitettava kortisonihoito välittömästi. Ipilimumabin vaikutus alkaa hitaasti, ja hoidon alussa saattaa ilmentyä uusia kasvaimia tai jo olemassa olevien kasvaimien suurentumista. Noin 10 % potilaista hyötyy tästä hoidosta pitkäaikaisesti.

PD-1 (programmed cell death protein-1) on aktivoituneiden sytotoksisten T-lymfosyyttien pintamolekyylä. Kehon terveet solut ilmentävät PD-1-pintamolekyylin sopivaa ligandia, jotta T-solut voivat tunnistaa omat kudokset ja jättää ne rauhaan sopivan antigeenin ilmentämisestä huolimatta. Myös syöpäsolut ilmentävät PD-1-ligandia vältelläkseen immuunivastetta (10). PD-L1 (programmed death-ligand-1) - ja PD-1-inhibiittorit estävät T-lymfosyyttien kyvyn tunnistaa omat terveet solut ja syöpäsolut. Tämä johtaa sytotoksisten T-lymfosyyttien aiheuttamaan solutuhoon. Sivuvaikutuksena on samankaltaisia mutta yleensä lievempiä autoimmuunireaktioita kuin CTLA-4-vasta-aineiden käytössä kohdennetussa syövän biologisessa hoidossa (10). PD-1- vasta-aineet pembrolitsumabi ja nivolumabi ovat hyväksytyjä lääkkeitä melanooman hoidossa. PD-1-vasta-aineet ovat immunoterapeuttisia valmisteita, jotka stimuloivat immuunipuolustusta kasvainta kohtaan. Suositeltu annos nivolumabia monoterapiana on 240 mg infuusio 2 viikon välein 30 minuutin kuluessa tai 480 mg infuusio 4 viikon välein 60 minuutin kuluessa. Pembrolitsumabin suositeltu annostus on 200 mg kerta-annoksena, ja lääke annostellaan laskimoinfuusiona kolmen viikon välein.

CTLA-4-estäjää ipilimumabia käytetään nykyisin jonkin verran myös yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa edenneen melanooman hoidossa. Yhdistelmähoito on tehokkaampaa kuin vain toisella näistä lääkkeistä hoitaminen. Toisaalta haittavaikutukset ovat yhdistelmähoitossa voimakkaampia (19). Yhdistelmähoitossa nivolumabin suositeltu aloitusannos on 1 mg/kg kolmen viikon välein yhdessä ipilimumabin kanssa, jota annetaan samalla hoitokerralla 3 mg/kg. Yhdistelmähoitoa annetaan neljä kertaa, minkä jälkeen siirrytään nivolumabi-monoterapiaan. Tällöin nivolumabin annos on joko 240 mg 2 viikon välein 30 minuutin kuluessa tai 480 mg 4 viikon välein. Kombinaatiohoitoa tai nivolumabi-monoterapiaa annetaan vakioannoksella niin kauan kuin haittavaikutukset ylittävät hyödyt tai kun vastetta hoidolle ei enää synny (23)

3.4 Immunologisten hoitojen kliiniset tutkimustulokset melanooman hoidossa

Lääketutkimuksen ensimmäisessä vaiheessa (faasi I) uutta lääkettä annetaan ensimmäisen kerran ihmisille. Faasin I kokeet suoritetaan terveillä vapaaehtoisilla, ja niiden tarkoituksena on saada tietoa lääkkeineen vaikutuksesta kehossa. Toisen vaiheen lääketutkimuksessa (faasi II) lääkettä kokeillaan ensimmäisen kerran potilailla. Faasin II tutkimuksissa saadaan tietoa mm. lääkkeineen tehosta ja haittavaikutuksista. Vaiheen kolme (faasi III) tutkimuksissa käytetään laajoja

potilasjoukkoja, ja niiden tarkoitus on pääasiassa saada tietoa uuden lääkeaineen pitkäaikaiskäytön vaikutuksista. Faasin IV tutkimuksissa tutkitaan esimerkiksi lääkkeen vaikutusta niillä potilasryhmillä, joita ei turvallisuussyistä (esim. monisairaat vanhukset) alun perin otettu faasien II-III tutkimuksiin. Faasin IV tutkimukset tehdään silloin, kun lääkeaine on jo markkinoilla, ja niiden tarkoitus on saada tietoa mm. lääkeaineen pitkäaikaiskäytön vaikutuksista (24).

Ipilimumabin tehoa on tutkittu vertaamalla sen vaikutusta lumelääkkeeseen pitkälle edenneen (asteiden III-IV) melanooman hoidossa. Vaiheen III tutkimus suoritettiin siten, että osalle potilaista (137) annettiin pelkkää ipilimumabia, osalle (403) ipilimumabia yhdessä glykoproteiinin kanssa ja lopuille (136) pelkkää glykoproteiinia. Tutkimukseen osallistuvat potilaat olivat saaneet edeltävästi muita hoitoja. Keskimääräinen elossaoloaika oli kombinaatiota saaneilla 10 kuukautta, pelkkää glykoproteiinia saaneilla 6,4 kuukautta ja pelkkää ipilimumabia saaneilla 10,1 kuukautta. Hoidon aikana ilmeni haittavaikutuksia, jotka olivat kuitenkin pääosin hoidettavissa oireen mukaisesti. Tutkimus todisti ipilimumabin pidentävän potilaiden elinaikaa, ja neljässä tapauksessa syntyi täydellinen vaste (22). Ipilimumabi onkin ensimmäinen lääke, jolla on saavutettu lisäelinaikaa perinteiseen solunsalpaajahoitoon verrattuna (25).

Ipilimumabin terapeutista ikkunaa on tutkittu eri suuruisilla annoksilla ja eri pituisilla lääkkeenantoaikaväleillä. Edellä mainitussa tutkimuksessa todettiin siedettäväksi aloitushoidon annokseksi 3 mg/kg ipilimumabia kolmen viikon välein annosteltuna neljän hoitokerran ajan. Lisäksi optimaalista annostusta on tutkittu vaiheen II kokeessa, johon osallistui 217 potilasta, joilla oli III tai IV-luokan melanooma. Näistä 217 potilaasta 73 sai kolmen viikon välein 10 mg/kg, 72 sai 3 mg/kg ja 72 potilasta sai 0,3 mg/kg ipilimumabia kolmen viikon välein yhteensä neljä kertaa. Hoitovastetta ei syntynyt niillä potilailla, jotka saivat ipilimumabia 0,3 mg/kg. 10 mg/kg-ryhmän potilaista 11.1 % saavutti täydellisen vasteen ja 3 mg/kg-ryhmän potilaista 4.2 % (26). Ipilimumabin annostus perustuu tähän tutkimukseen. Koska ipilimumabi aiheuttaa autoimmunologisia haittoja, sen käyttö aloitetaan ensin induktiohoitona 3 mg/kg kolmen viikon välein neljä kertaa. Mikäli haitat pysyvät maltillisina, voidaan induktiojakson jälkeen nostaa annos tasolle 10 mg/kg. Tämän korkeammalle tasolle annosta ei nosteta, sillä annosta nostettaessa edelleen haittavaikutukset käyvät sietämättömiksi ja lopulta tappaviksi. Suomessa ipilimumabia käytetään vain levinneen melanooman hoidossa ja sallittu maksimiannos on 3 mg/kg. Yhdysvalloissa ipilimumabin sallittu maksimiannos on 10 mg/kg, ja sen käyttöindikaatioksi on hyväksytty myös adjuvanttihoito.

Nivolumabin tehoa ja turvallisuutta pitkäaikaishoitona on tutkittu kohorttitutkimuksella, johon osallistui 107 potilasta. Tutkimus kesti 96 viikkoa, ja sen aikana potilaat saivat nivolumabia laskimoon annosteltuna kahden viikon välein. Nivolumabihoitoa saaneiden potilaiden

keskimääräinen elinaika seurannan aikana oli 16,8 kuukautta. Tutkimus todisti nivolumabin pitkäaikaiskäytön olevan melko turvallista (27).

PD-1 –vasta-aineiden turvallisuutta eri syöpien hoidossa on tutkittu myös tutkimuksessa, jossa potilaille (melanooma, eturauhassyöpä, suolistosyöpä, munuaissyöpä, ei-pienisolainen keuhkokarsinooma) annettiin 0,1-10 mg/kg PD-1-vasta-aineita kahden viikon välein. Tutkimukseen osallistui 296 potilasta, ja hoitovaste arvioitiin kahdeksan viikon hoitajakson jälkeen. Tutkimuksessa otettiin biopsia 42:n potilaan kasvaimesta, ja niistä oli PD-L1 positiivisia 25. Näistä 25:stä 36% sai objektiivisen vasteen. Vastetta ei esiintynyt PD-L1-negatiivisissa (17) kasvaimissa. Vaikeita sivuvaikutuksia ilmeni 14 %:lla potilaista, ja kokeen aikana kuoli kolme potilasta lääkehoidon aiheuttamiin keuhkokomplikaatioihin. Täydellisiä ja osittaisia vasteita ilmeni ei-pienisoluisen keuhkokarsinooman, munuaissyövän ja melanooman hoidossa. Syntyneet vasteet olivat melko pysyviä, mikä ilmeni vuoden seurannassa hoitajakson jälkeen. Melanoomapotilaista (94) osittaisen vasteen sai 26 potilasta (28 %). Näistä potilaista 13:lla (50 %) vaste oli havaittavissa vielä vuoden kohdalla hoidon alusta. Tutkimus oli merkittävä, sillä se osoitti yhteyden syöpäsolujen PD-1-molekyylin ilmentämisen ja PD-1-vasta-aineiden välillä. (28)

PD-1-vasta-aineiden ja CTLA-4-estäjien tehoa on vertailtu KEYNOTE-006-tutkimuksessa. Kyseessä oli III-vaiheen tutkimus ja siihen osallistui 834 edennyttä melanoomaa sairastavaa potilasta. Osa potilaista sai pembrolitsumabia (PD-1-vasta-aine) 10 mg/kg kahden ja osa kolmen viikon välein. Pembrolizumabihoito kesti kahden vuoden ajan. Loput potilaat saivat ipilimumabia (CTLA4-estäjä) 3 mg/kg kolmen viikon välein, hoitajakso käsitti neljä hoitokertaa. Tutkimus keskeytettiin väliaika-analyysin takia, sillä havaittiin, että pembrolitsumabin teho oli huomattavasti parempi kuin ipilimumabin. Väliaika-analyysin perusteella päätettiin sallia pembrolitsumabihoito myös ipilimumabi-potilaille. Etenemisvapaan elossaolon 6 kuukauden kohdalla saavutti pembrolitsumabia kahden viikon välein saaneista 47.3 % ja kolmen viikon välein saaneista 46.4 %. Ipilimumabia saaneista vastaavan etenemisvapaan elossaolon saavutti 26.5 %. PD-L1- negatiiviset tuumorit (18 %) eivät reagoineet pembrolitsumabihoitoon, mutta tutkimuksen otos tämän asian suhteen oli liian pieni johtopäätöksien tekemiseen. Tutkimus osoitti sen, että PD-1-estäjillä on vähemmän haittavaikutuksia kuin CTLA-4-estäjillä, ja että haittavaikutukset ovat huomattavasti lievempiä (29). Kokonaiselossaolo oli ipilimumabiryhmässä 12 kuukauden kuluttua 42 %. Siinä pembrolitsumabiryhmässä, jossa hoitoa saatiin kahden viikon välein, kokonaiselossaolo oli 63,4 % kun taas kolmen viikon välein hoitoa saavien kokonaiselossaolo oli 57 % 12 kuukauden kohdalla. (29).

CTLA-4-estäjillä (ipilimumabi) ja PD-1 estäjillä (nivolumabi) toteutettua yhdistelmähoitoa on tutkittu myös vaiheen 1 tutkimuksessa, johon osallistui 86 melanoomapotilasta. Tutkimus toteutettiin antamalla yhdistelmähoitoa 53 potilaalle kolmen viikon välein 4 annosta, ja 33 potilasta sai pelkkää nivolumabia saman verran. Yhdistelmähoidosta hyötyi 42-43 % potilaista. Molemmissa ryhmissä saatiin aikaan objektiivinen vaste. Ipilimumabia 3 mg/kg + nivolumabia 0,3 mg/kg saaneista potilaista 14 saavutti hoitovasteen (1 vaste oli täydellinen). Ipilimumabia 3 mg/kg + nivolumabia 1 mg/kg saaneista 17 saavutti vasteen (3 täydellistä vastetta). Nivolumabia 3 mg/kg + ipilimumabia 1 mg/kg saaneista potilaista yhteensä 15 saavutti hoitovasteen (1 täydellinen vaste). Molempia lääkkeitä 3 mg/kg saaneista potilaista vain 6 saavutti hoitovasteen, eikä yksikään syntyneistä vasteista ollut täydellinen. Vaste ilmeni mm. kasvaimen stabiloitumisena. Yhdistelmähoitoa saaneista ja siitä hyötynneistä potilaista oli elossa vuoden kuluttua 85 %, kahden vuoden kuluttua 79 % ja kolmen vuoden kuluttua 68 %. (30).

Vaiheen 2 kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa selvitettiin yhdistelmähoidon tehokkuutta verrattuna pelkkään ipilimumabihoitoon. Tutkimukseen osallistui 142 metastoinutta melanoomaa sairastavaa potilasta, joilla ei ollut aiempaa hoitotaustaa. Yli 75 % :lla potilaista oli *BRAF*-villityypin geeni, eli *B-RAF*- geeni ei ollut mutatoitunut. Lisäksi potilaiden PD-L1-status testattiin onnistuneesti 118 potilaalta. Näistä 30 % oli PD-L1 positiivisia. 72 potilasta sai ipilimumabia 3 mg/kg sekä nivolumabia 3 mg/kg, 37 potilasta sai pelkkää ipilimumabia 3 mg/kg. Yhdistelmähoidosta hyötyi 44 potilasta ja monoterapiasta 4 potilasta. Yhdistelmähoidon tehon huomattiin korreloivan PD-L1-ekspression kanssa: 58 % PD-L1-positiivisista ja 55 % PD-L1-negatiivisista kasvaimista sai vasteen yhdistelmähoidolle, joskaan ero ryhmien välillä ei ole suuri. Pelkästään ipilimumabia saaneista PD-L1-positiivisista potilaista vasteen sai 18 % ja PD-L1-negatiivisista vain 4 %. Tutkimus osoitti, että ipilimumabi yhdessä nivolumabin kanssa annettuna ensihoidoksi on monoterapiaa tehokkaampaa, sillä yhdistelmähoito lisäsi potilaiden etenemisvapaata elossaoloa sekä kokonaiselossaoloa monoterapiaa tehokkaammin. Toisaalta tutkimus osoitti myös ipilimumabin heikon tehon PD-L1-negatiivisten kasvainten hoidossa. Yhdistelmähoidolla kaikista 72 potilaasta täydellisen vasteen sai 16 ja osittaisen vasteen 28. Taudin eteneminen pysähtyi yhdeksällä potilaalla. Sairaus jatkui progressiivisena 10:llä potilaalla, eikä vastetta voinut määrittellä 9 potilaan kohdalla. Yhdistelmähoito aiheutti tosin enemmän (57 %) 3. tai 4. luokan sivuvaikutuksia kuin monoterapia ipilimumabilla (20 %). Haittavaikutukset kohdistuivat mm. GI-kanavaan ja maksaan (23).

Laajimmat tutkimustulokset yhdistelmähoidon tehosta 3-4 luokan melanooman hoidossa on saatu vaiheen 3 CheckMate 067-tutkimuksessa. Kokeeseen osallistui 945 potilasta, jotka eivät olleet saaneet hoitoa aikaisemmin. Potilaista 1/3 sai ipilimumabia monoterapiana 3 mg/kg kahden viikon

välein ja 1/3 nivolumabia monoterapiana 3 mg/kg kahden viikon välein. 1/3 sai ipilimumabia 3 mg/kg ja nivolumabia 1 mg/kg kolmen viikon välein yhdistelmähoitona yhteensä neljä annosta. Yhdistelmähoitoa saaneiden etenemisvapaa elossaoloaika oli keskimäärin 11,5 kuukautta. Ipilimumabia monoterapiana saaneiden etenemisvapaa elossaolo oli 2,9 kuukautta ja nivolumabia saaneiden 6,9 kuukautta. Yhdistelmähoito kuitenkin aiheutti enemmän vaarallisia komplikaatioita kuin kumpikaan monoterapia. Yhdistelmähoitoa saaneista vaikeita komplikaatioita sai 55 %, pelkkää nivolumabia saaneista 16 % ja pelkkää ipilimumabia saaneista potilaista 27 %. Vasteen sai yhdistelmähoidolla 58 % potilaista, pelkällä nivolumabilla 44 % ja pelkällä ipilimumabilla 19 % potilaista.

Kaikkien potilaiden tuumoreista yhteensä 24 % oli PD-L1 –positiivisia (tuumorisolujen PD-L1 ekspressio ≥ 5 %). PD-L1-positiivisista potilaista yhdistelmähoitoa ja nivolumabia monoterapiana saaneiden etenemisvapaa elossaolo oli sama, 14 kuukautta. Ipilimumabi monoterapiana PD-L1-positiivisilla potilailla oli teholtaan heikko edellä mainittuihin; kokonaiselossaoloaika oli 3,9 kuukautta. Vastaavasti PD-L1-negatiivisilla potilailla etenemisvapaa elossaoloaika oli näillä hoidoilla 5,3, 11,2 ja 2,8 kuukautta. PD-L1-positiivisista vaste yhdistelmähoitoon syntyi 72 %:lla, pelkällä nivolumabihoidolla 58 %:lla ja pelkällä ipilimumabihoidolla 18 %:lla. Tutkimus osoitti nivolumabin tehon PD-L1-positiivisen melanooman hoidossa. Lisäksi tutkimus osoitti, että yhdistelmähoito on tehokkaampaa PD-L1 positiivisten tuumorien hoidossa (31).

4. Keuhkosityöpä

Keuhkosityöpä on maailman yleisin syöpä. Suomalaisten miesten syövästä 28,4 % on keuhko- tai henkitorven syöpää ja naisilla vastaava luku on 5,8 %. Keuhkosityöpätapausten määrä suomalaisten miesten keskuudessa on kuitenkin hieman laskenut: vuonna 2014 diagnosoitiin 1746 uutta tapausta, kun esimerkiksi vuonna 1980 uusia tapauksia oli 2040. Insidenssi oli maassamme vuonna 2014 13,3 tapausta 100 000 henkeä kohden (1). Maailmanlaajuisesti keuhkosityövän insidenssi on 2 093 876 uutta tapausta vuodessa (32). Keuhkosityövän esiintyminen on suoraan verrannollista tupakan kulutukseen. 85-90 % keuhkosityöpätapauksista on tupakan aiheuttamia. Tupakka sisältää yli 60 karsinogeeniä, joista tärkeimmät ovat PAH-yhdisteet eli polyaromaattiset hiilivedyt, nitrosamiinit ja aromaattiset eli bentseenirenkaan sisältävät amiinit. Myös passiivinen tupakointi lisää syöpäriskiä 2-3 -kertaiseksi tupakoimattomiin nähden. Muita keuhkosityövän riskitekijöitä ovat asbestikuitu huoneilmassa, maaperän radon ja ympäristön karsinogeeniset yhdisteet kuten kromia ja nikkeliä sisältävät pienhiukkaset sekä PAH-yhdisteet. Keuhkohtaumatauti COPD lisää riskiä sairastua keuhkosityöpään (3).

Paras tapa ehkäistä keuhkosityöpää yksilötasolla on tupakoinnin lopettaminen ja tupakoinnin aloittamatta jättäminen. Tupakoinnin lopettaminen voi olla vaikeaa nikotiiniriippuvuuden takia, mikä voi olla yhtä voimakas kuin heroiiniriippuvuus. Nikotiinikorvaushoidolla ja yksilöterapialla saadaan parhaita tuloksia tupakoinnin lopettamisessa. Globaalisti keuhkosityövän ehkäiseminen perustuu elinympäristön karsinogeenien vähentämiseen rajoittamalla mm. teollisuuden ja liikenteen päästöjä. Elinympäristön karsinogeenia pyritään vähentämään päästörajoituksilla ja lainsäädännöllä.

On arvioitu, että keuhkosityövän kehittyminen vaatii noin kuuden solunsäätelyyn liittyvän tekijän häiriytymistä. Keuhkosityöpä voi olla pitkään oireeton, mutta oireiden esiintyessä sitä voi olla jo vaikea hoitaa laajan levinneisyyden takia. (3)

4.1 Keuhkosityövän oireet

Keuhkosityöpä on usein alussa oireeton, etenkin jos kasvain on keuhkoissa perifeerisesti. Perifeerinen kasvain ei yleensä aluksi aiheuta oireita, koska se ei tuki tärkeimpiä ilmateitä ja suurinta osaa keuhkoista. Oireettomia keuhkosityöpiä löydetään satunnaislöydöksinä (noin 5 % keuhkosityöivistä) muiden tutkimusten yhteydessä. Varhaisen vaiheen kasvain voi aiheuttaa oireita, mikäli se sijaitsee ilman kulkua häiritsevästi esimerkiksi suurissa ilmatiehyissä. Myös potilaiden haluttomuus hakeutua lääkäriin ennen oireiden pahentumista voi viivästyttää diagnostiikkaa (3).

Paikallisen keuhkosityövän tyypillisiä oireita ovat pitkittynyt yskä, mahdollinen veriyskä, hengenahdistus, yleisoireet kuten laihtuminen, kuumeilu, ja ruokahaluttomuus. Toistuvat keuhkokuumeet voivat olla myös merkki keuhkosityövästä. Hengenahdistus voi johtua pleuranesteestä tai hengitysteitä tukkivasta tuumorista. Yskä on oireista yleisin, toistuvat keuhkokuumeet puolestaan usein ensimmäinen merkki syövästä. Tupakoitsijan sairastaman keuhkokuumeen jälkeen tulee aina varmistaa kuvantamalla, ettei keuhkokuume ole merkki tuumorista. Levinneen keuhkosityövän oireisiin kuuluu näiden lisäksi äänen käheys (kasvain painaa recurrens-hermoa), rintakipu, joka johtuu invaasiosta lähirakenteisiin, tai vena cava superior –oireyhtymä, joka johtuu yläonttolaskimoa painavasta kasvaimesta. Myös sydänoireet ovat mahdollisia syövän edetessä sydänpussiin. Pancoastin tuumori eli keuhkon kärjen karsinooma voi aiheuttaa hartiakipua invasoidessaan hartiapunkseen. Tällöin esiintyy myös yläraajojen heikkoutta ja lihasatrofiaa (3).

Keuhkosityöpä metastasoi mieluiten toiseen keuhkoon, maksaan, luustoon, aivoihin tai lisämunuaisiin. Metastaasit aiheuttavat oireita kohde-elimen mukaan (33).

Paraneoplastiset oireet johtuvat kasvainsolujen verenkiertoon erittämistä aineista. Esimerkiksi pienisoluisen keuhkokarsinooman on todettu tuottavan ADH:n kaltaista peptidiä, mikä lisää veden

takaisinottoa munuaisissa ja saa aikaan turvotusta. Pienisoluisen keuhkokarsinooman on todettu myös joskus lisäävän ACTH:n (adrenokortikotropiini) tasoa, mikä johtaa lisämunuaiskuoren erittämien hormonien eli glukokortikoidien, mineralokortikoidien ja gonadokortikoidien tason nousuun ja aiheuttaa systeemisesti oireita näiden hormonien välityksellä.

Keuhkosityöpä metastasoi tyypillisesti ensin toiseen keuhkoon ja mediastinumien alueelle, mutta voi edetessään lähettää etäpesäkkeitä myös aivoihin, maksaan, lisämunuaiseen ja luustoon (3).

4.2 Keuhkosityövän diagnostiikka

Keuhko-oireisen potilaan tupakointihistoria tai mahdollinen asbestialtistus ovat ensiarvoisen tärkeitä selvittää. Keuhkosityöpää epäiltäessä otetaan aina ensin keuhkojen natiiviröntgenkuva. Natiivikuvassa nähdään tuumorit ja mahdolliset imusolmukemetastaasit rintakehän alueella. Perustutkimuksiin kuuluvat laboratoriotutkimukset, joissa selvitetään verenkuvaa sekä maksan ja munuaisten toimintaa, sekä bronkoskopia, jossa pyritään määrittämään kasvaimen sijaintia luokittelua varten ja otetaan irtosolunäyte. Mikäli kasvain ei ole näkyvässä, otetaan harjanäyte ja bronkoalveolaarinen huuhtelu, jonka avulla saadaan irtosoluja näytettä varten. Myös pleurapunktion tai ysköksen avulla on mahdollista saada irtosolunäyte. Lisäksi tehdään rintaontelon ja ylävatsan varjoainetehosteinen tietokonekuvaus sekä usein välikarsinan tähytys. Myös PET-kuvauksesta (positroniemissiotomografia) on apua diagnoosin tekemisessä ja taudin levinneisyyden arvioimisessa. PET-kuvauksessa saadaan selville kasvaimen metabolinen aktiivisuus merkkiaineiden avulla. Näin voidaan arvioida tuumorin laatua; onko mahdollisesti kyseessä hyvän- vai pahanlaatuinen muutos. Toisaalta löydös PET-kuvassa ei yksinään täytä diagnostisia kriteereitä, sillä esimerkiksi infektiot ja tulehdus lisäävät metabolisten aktiivisuutta.

Tarvittaessa kuvannetaan myös mahdollisten metastaasien alueilta, kuten aivoista tai luustosta. Nämä eivät ole rutiinitutkimuksia, vaan kuvat otetaan silloin, jos oireet antavat syytä epäillä metastasointia kyseisissä elimissä. Lisäksi potilaan toimintakykyä kartoitetaan koko hoitojakson ajan (33).

4.3 Keuhkosityöpien luokittelu

Keuhkojen epiteliaalisen syövät jaetaan pienisoluisen karsinoomaan (SCLC= small cell lung cancer) ja ei-pienisoluisiin karsinomiin (NSCLC= non-small cell lung cancer). NSCLC jaetaan levyepiteelikarsinoomaan, adenokarsinoomaan ja suurisoluisen karsinoomaan WHO:n vanhemman luokituksen mukaan (3).

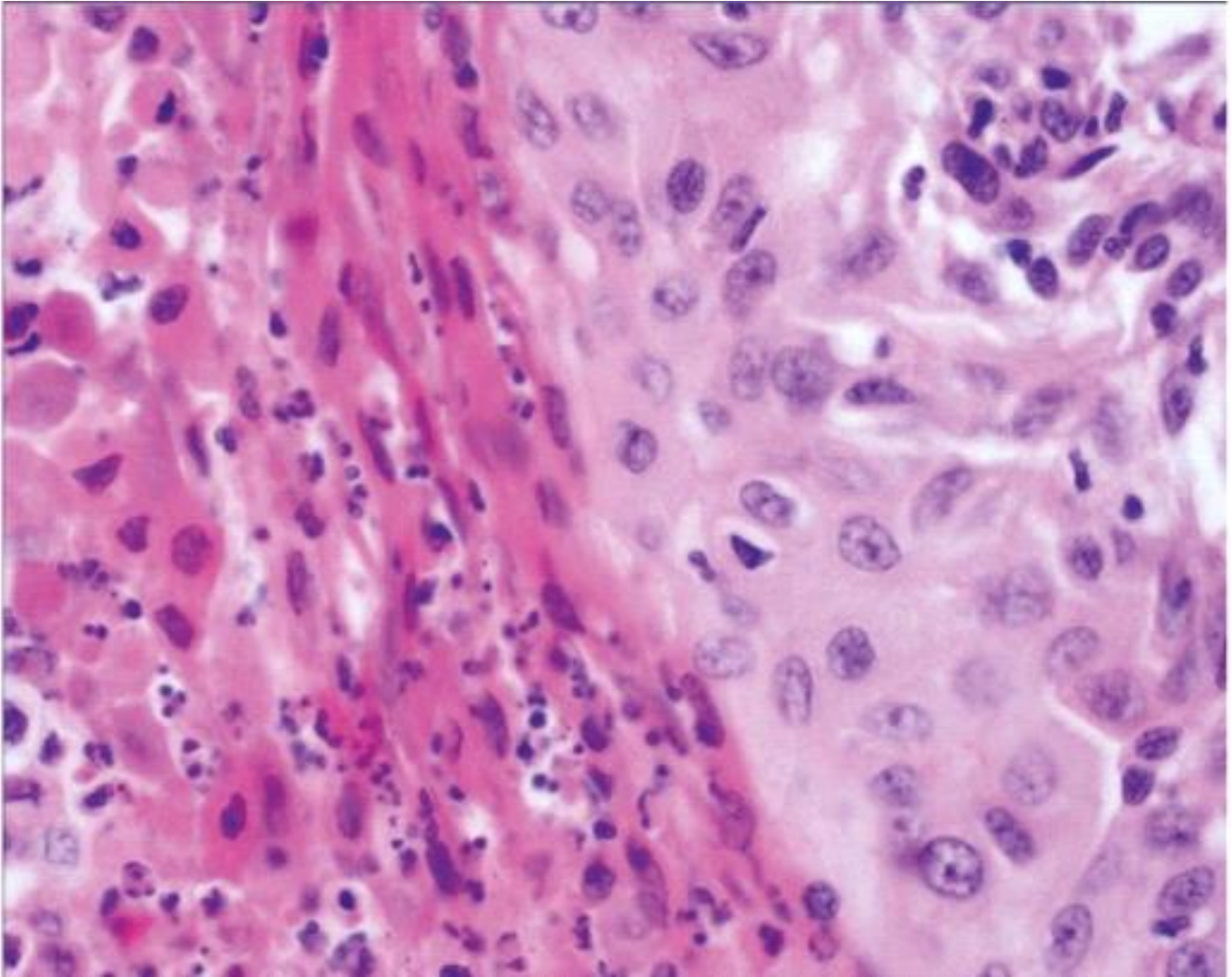
Uusimmassa luokittelussa keuhkon epiteliaalisen kasvaimet jaetaan preinvasiivisiin ja maligneihin tuumoreihin. Preinvasiivisiin kasvaimiin kuuluvat levyepiteelidysplasia tai carcinoma in situ,

atyypinen adenomatoottinen hyperplasia, adenocarcinoma in situ, minimaalisesti invasiivinen adenokarsinooma ja diffuusi idiopaattinen keuhkon neuroendokriinisoluhyperplasia. Maligneihin tuumoreihin kuuluvat levyepiteelikarsinooma, pienisolainen karsinooma, adenokarsinooma, suurisolainen karsinooma, adenolevyepiteelikarsinooma, karsinoomat, joissa pleomorfisia tai sarkomatoottisia piirteitä, karsinoidituumorit, sylkirauhastyypiset karsinoomat sekä luokittelemattomat karsinoomat alatyyppeineen (3).

Malignit tuumorit

Ei-pienisolainen keuhkosityöpä NSCLC luokitellaan alatyyppeihin lähtökudoksensa mukaan. Nämä alatyypit ovat levyepiteelikarsinooma, adenokarsinooma ja suurisolainen karsinooma (3).

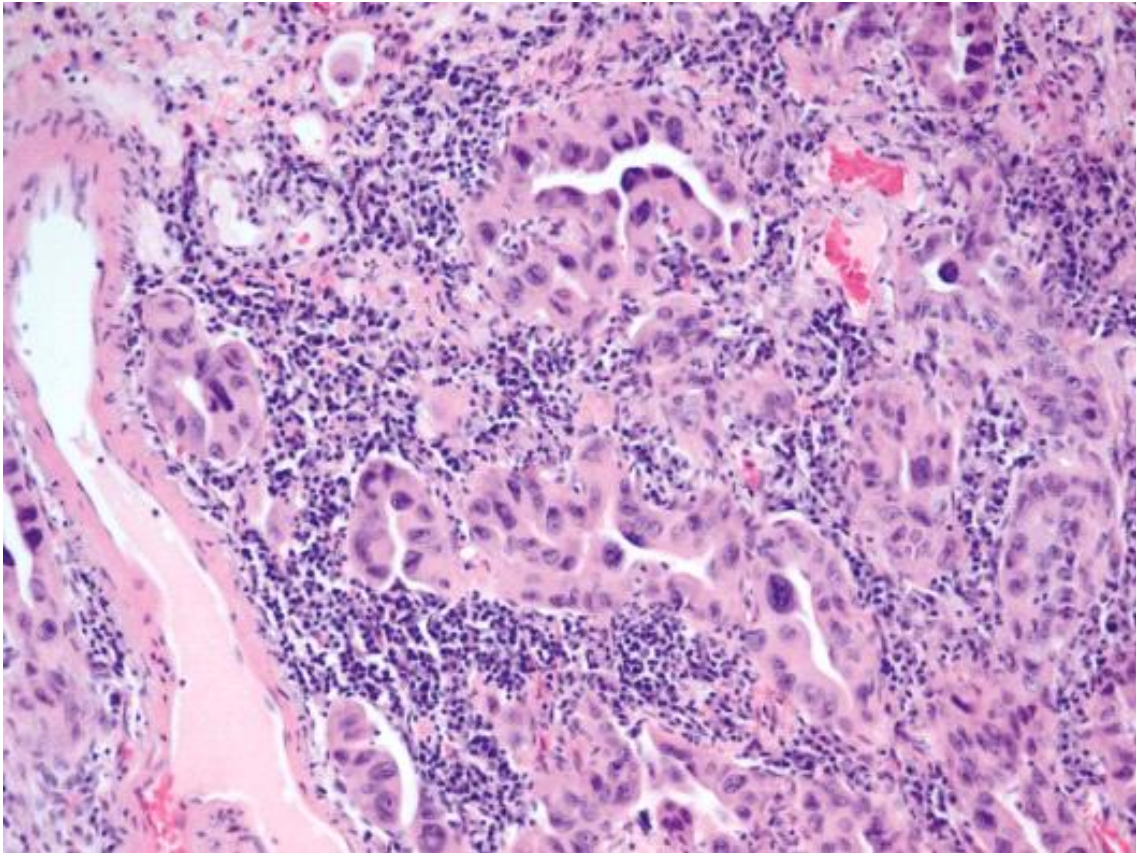
1a) Levyepiteelikarsinooma on ei-pienisoluisen keuhkosityövän alatyyppi, joka saa yleensä alkunsa keuhkoputken levyepiteelistä, ja se on tyypillinen tupakan aiheuttama syöpä. Histologisesti levyepiteelikarsinoomassa voidaan nähdä soluvälisilloja ja keratinisaatiota, mitkä osoittavat sen olevan lähtöisin epiteelisolukosta. Suurempi kasvain tyypillisesti nekrotisoituu keskeltä ja muodostaa onteloita. Levyepiteelisyövän alatyypit ovat papillaarinen, kirkassoluinen, pienisolainen ja basaloidinen levyepiteelikarsinooma (3).



Kuva 2. Keuhkon levyepiteelikarsinooma solutasolla (34).

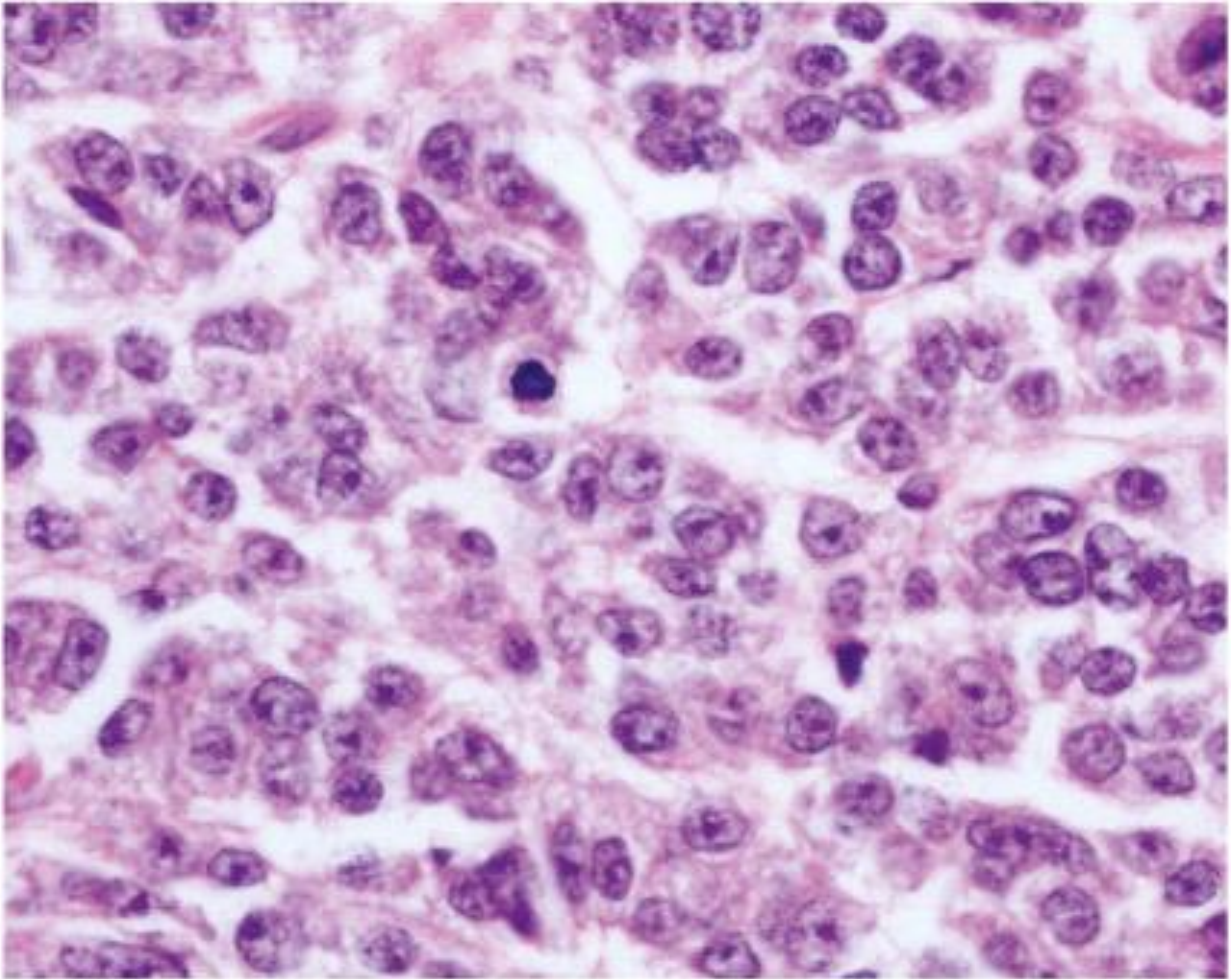
1b) Adenokarsinooma on tupakoimattoman potilaan yleisin keuhkosityöpä. Se on NSCLC:n alatyyppeihin kasvutavan mukaan. Näitä alatyyppejä ovat lepidinen, asinaarinen, papillaarinen, mikropapillaarinen ja solidi kasvutapa. Adenokarsinooman variantteja ovat invasiivinen musinoottinen adenokarsinooma, kolloidinen, fetaalinen ja enteerinen adenokarsinooma. Adenokarsinooman esiasteita ovat atyyppinen adenomatoottinen hyperplasia (AAH), adenocarcinoma in situ (AIS) sekä minimaalisesti invasiivinen adenokarsinooma (MIA). Koska MIA ei juuri invasoi, radikaalileikkauksen eli koko kasvaimen poiston jälkeen paranemisennuste on lähes 100 %. AIS kasvaa yleensä lepidisti, eli alveolien seinämää pitkin, ja on korkeintaan 3 cm kokoinen. MIA on maksimissaan 5 cm kokoinen. Lepidien kasvaimien soluista voidaan usein todeta EGFR-mutaatio. Invasiivinen musinoottinen adenokarsinooma kasvaa myös lepidisti, mutta siinä on lisäksi havaittavissa kiinteitä noduksia. *K-RAS*-geenin mutaatio on yleinen musinoottisessa adenokarsinoomassa. Papillaarinen tai mikropapillaarinen kasvutapa liitetään

huonoon ennusteeseen, sillä ne ovat hyvin invasiivisia ja metastasoituvat tärkeisiin elimiin, kuten aivoihin. Asinaarinen adenokarsinoma on lähtöisin limarauhasolukosta (3).



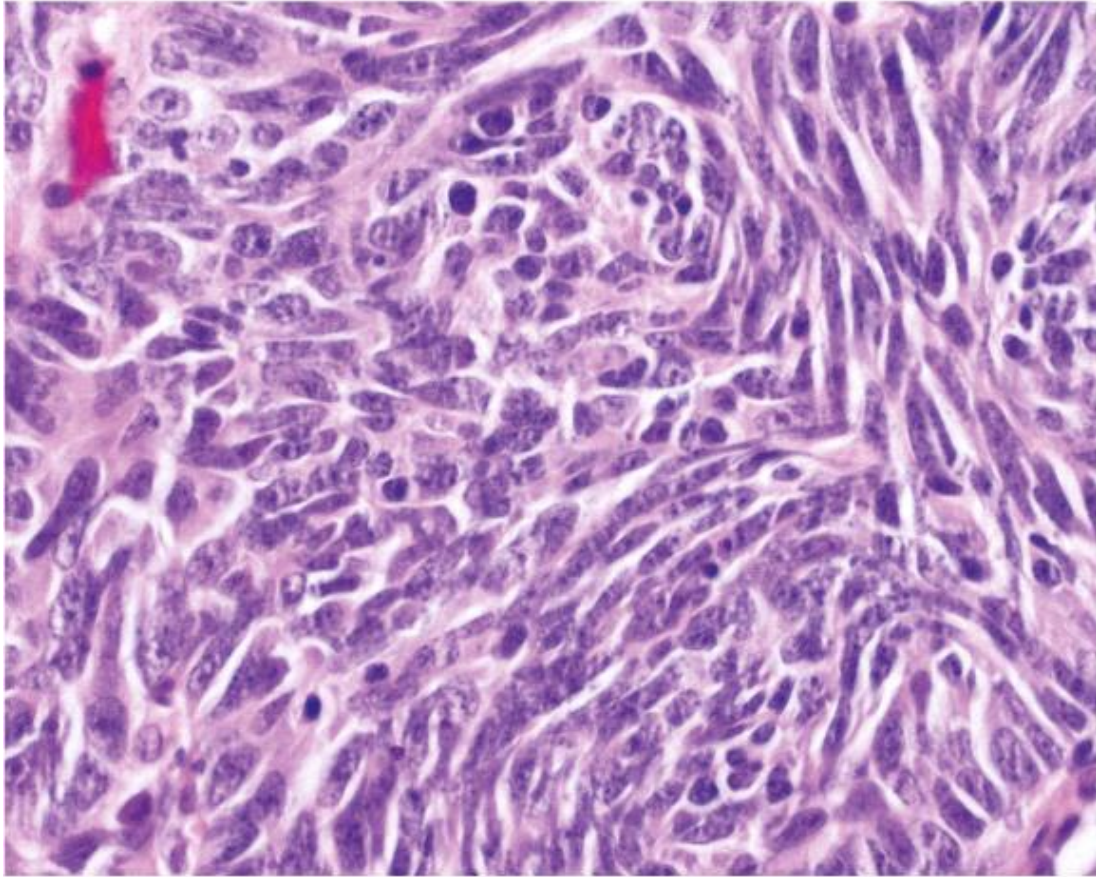
Kuva 3. Keuhkon adenokarsinoomaa tavataan montaa eri tyyppiä (35).

1c) Suurisoluinen karsinoma on huonosti erilaistunut, ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, joka ei noudata adenokarsinoman, levyepiteelikarsinoman tai pienisoluisen karsinoman piirteitä. Diagnoosi tehdään kasvaimen histologian perusteella. Suurisoluisen karsinoman variantteja ovat suurisoluinen neuroendokriininen NSCLC, kombinoitunut suurisoluinen neuroendokriininen, basaloïdinen, lymfoepitelioman kaltainen, kirkassoluinen ja rabdoidisen fenotyypin NSCLC. Kasvaimessa voi esiintyä nekroosia, mikä katsotaan ennustetta heikentäväksi tekijäksi (36).



Kuva 4. Keuhkon suurisoluinen karsinoma solutasolla (37).

Pienisoluinen karsinoma on keuhkojen yleisin neuroendokriininen kasvain. Sen osuus on 24 % kaikista keuhkosyövistä. Pienisoluinen karsinoma assosioituu voimakkaasti tupakointiin ja metastasoi jo aikaisessa vaiheessa. Tästä syystä oireileva pienisoluinen keuhkokarsinoma on melko huonoennusteinen. Pienisoluista karsinoomaa tavataan myös sekatumoreissa, joissa on myös NSCLC-solukkoa. Tätä kasvutapaa pidetään omana alatyypinään (3).



Kuva 5. Pienisoluinen karsinoma (SCLC) (38).

4.3.1 Keuhkosityövän levinneisyysluokitus

Keuhkosityöpä luokitellaan myös TNM-luokituksen avulla (ks. taulukko 2). TNM-luokitus on käytössä NSCLC:n, SCLC:n ja karsinoidituumorien arvioinnissa. TNM-luokituksessa T tarkoittaa tuumorin halkaisijaa, N imusolmukemetastaaseja ja M metastaasien määrää. SCLC:ssä käytetään lisäksi jaottelua rajoittuneeseen tautiin (limited disease, LD) ja levinneeseen tautiin (extensive disease, ED). Rajoittunut tauti on vain toisessa keuhkossa, ja sen metastaasit yltävät maksimissaan hilukseen, saman puolen soliskuopan imusolmukkeisiin, ja välikarsinaan edellyttäen, että pleuranestekertymää on vain sairastuneen puolen keuhkossa. Rajoittunut tauti voi saada luokituksen I-IIIB, levinnyt tauti on taas luokaltaan IV.

Tx	Primaarikasvain ei määriteltävissä
T0	Ei viitteitä primaarikasvaimesta
T1	Tuumorin läpimitta ≤ 3cm, kasvain Keuhkokudoksessa tai viskeraalisessa pleurassa
T1a(mi)	Minimaalisesti invasoiva adenokarsinooma
T1a	Tuumorin läpimitta ≤ 1cm
T1b	Tuumorin läpimitta yli 1cm mutta alle 2cm
T1c	Tuumorin läpimitta yli 2cm mutta alle 3cm
T2	Tuumorin läpimitta yli 3cm mutta alle 5cm tai joku seuraavista: -yltää pääbronkukseen, viskeraaliseen pleuraan, -aiheuttaa atelektaasia hilusalueella mutta ei koko keuhkossa -aiheuttaa obstruktiivista keuhkotulehdusta hilusalueella muttei koko keuhkossa
T2a	Tuumorin läpimitta yli 3cm mutta alle 4cm
T2b	Tuumorin läpimitta yli 4cm mutta alle 5cm
T3	Tuumorin läpimitta yli 5cm mutta alle 7cm tai invaasio johonkin seuraavista: -rintakehä -parietaaliseen sydänpussilehteen -useiksi nodulukseksi samaan lobukseen, jossa primaarikasvain on -Palleahermoon
T4	Tuumorin läpimitta yli 7cm tai invaasio johonkin seuraavista: pallea, mediastinum, sydän, suuret verisuonet, henkitorvi, Recurrens-hermo, ruokatorvi, nikamat, toiseen lohkoon ipsilateraalisesti

Taulukko 2. Keuhkosyövän TNM-luokitus (39).

Keuhkosyövän TNM-luokituksessa NX tarkoittaa, että paikallisia imusolmukkeita ei jostain syystä voida määrittää. N0 kertoo siitä, että imusolmukemetastaaseja ei ole paikallisissa imusolmukkeissa. N1-luokituksen saa kasvain, joka on metastasoinut ipsilateraalisesti keuhkon tai hiluksen imusolmukkeisiin. Tämä luokitus sisältää myös suoran invaasion ilman metastasointia. N2-luokan tuumori metastasoi samalla puolella sijaitseviin mediastinaalisiin tai henkitorven harjun alapuolisiin imusolmukkeisiin. N3-luokassa metastaaseja on jo vastakkaisella puolella mediastinaalisissa tai hilaarisissa imusolmukkeissa. N3-luokituksen saa myös tuumori, joka on metastasoinut vastakkaisen puolen supraklavikulaarisiin imusolmukkeisiin.

M-luokituksessa MX tarkoittaa, etteivät tuumorin etäpesäkkeet ole määriteltävissä. M0-luokan tuumori ei ole lähettänyt metastaaseja. M1a-luokan tuumori on metastasoinut pleuran tai perikardiumin imusolmukkeisiin tai pahanlaatuisia soluja on virrannut sydänpussiin tai pleuraan. M1b-luokan kasvain on lähettänyt yhden rintaontelon ulkoisen metastaasin. M1c-luokan tuumori on

lähettänyt useampia metastaaseja rintaontelon ulkopuolelle (40). TNM-luokituksen perusteella määräytyy keuhkosityövän aste, joka kuvaa sitä, kuinka pitkälle sairaus on edennyt (taulukko 3).

	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IV	IV	IV
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IV	IV	IV
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IV	IV	IV
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV	IV	IV
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV	IV	IV
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV	IV	IV
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV	IV	IV

Taulukko 3. Keuhkosityövän asteet. Aste määräytyy taudin TNM-luokituksen perusteella. (39)

4.4 Keuhkosityöpää aiheuttavat mutaatiot

K-RAS-geenin (Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog) mutaatioita on tavattu 15-35 %:ssa keuhkojen adenokarsinoomista, pienisoluisessa karsinoomassa ja levyepiteelikarsinoomassa se on harvinaisempaa. *K-RAS* -geeni koodaa tärkeää GTPaasi-entsyymiä, ja sillä on tärkeä funktio solujen välisessä viestinnässä. Mutatoitunut *K-RAS* -geeni saa pahanlaatuisiksi muuttuneen solun ilmentämään PD-1-ligandia, jota myös terveet solut ilmentävät. Näin syöpäsolut ”naamioituvat” terveiksi soluiksi, ja välttyvät puolustussolujen hyökkäykseltä (41)

EGFR-geenin aktivoiva mutaatio on myös yleinen (10-40 %) adenokarsinoomissa sekä muissa syövässä. *EGFR*:n geenituote on epidermaalisen kasvutekijän reseptori. Mutaatio johtaa reseptorin aktivoitumiseen itsestään, ja kiihdyttää näin solunjakautumista, angiogeneesiä, metastasointia ja estää apoptoosia. Näistä mutaatioista merkittävin on *EGFR*-geenin monistuma, jota tavataan 30% levyepiteelikarsinoomista ja 15% adenokarsinoomista. Lisäksi kyseisen geenin typpimutaatioita ovat eksonin 19 deleetio ja eksonin 21 pistemutaatio.

EML4-ALK-fuusio tavataan 7 %:ssa adenokarsinoomista. Erillään *EML4*-geenin (Echinoderm Microtubule Associated Protein Like 4) tuote vaikuttaa normaalisti solun tukirangan

signalointireitteihin ja *ALK*-geenin (Anaplastinen Lymfoomakinaasi) tuote toimii pääasiallisesti kehittyvissä aivoissa säädellen solun jakautumista. Tämän fuusiogeenin tuote tehostaa solun jakautumista eri signaalireittien kautta (42)

MET-geenin mutaatio on melko yleinen pienisoluisessa karsinoomassa (13 %), levyepiteelikarsinoomassa (12 %) ja adenokarsinoomassa (14 %). *MET*-geenin (Hepatosyyttien Kasvutekijän Reseptori) tuote on proto-onkogeeninen tyrosiinikinaasireseptori, joka säätelee solujen proliferaatiota ja erilaistumista. *MET*-monistumaa tavataan puolestaan 21 %:ssa levyepiteelikarsinoomista ja 20 % adenokarsinoomista (3)

RB1-(Retinoblastoma-Associated Protein) geenin mutaatio tai deleetio on havaittu jopa 90-100 %:ssa pienisoluisista keuhkokarsinoomista. *RB1*-geenin mutaatiota esiintyy myös jonkin verran adenokarsinoomissa ja levyepiteelikarsinoomissa (<10 %). *Rb1*-geenin tuote on tuumorisuppressori, joka hillitsee solunjakautumista. Vaurioituessaan toimimattomaksi tai deleetion seurauksena geenin soluproliferaatiota ehkäisevä vaikutus lakkaa, mikä voi johtaa hallitsemattomaan proliferaatioon (3).

P53-geenin inaktivaatioon johtava mutaatio on tapahtunut 75–100 %:ssa pienisoluisissa karsinoomissa, 60–70 %:ssa levyepiteelikarsinoomissa ja 50–70 %:ssa adenokarsinoomissa. *P53* on tuumorisuppressori, joka aktivoituu DNA-vaurion syntyessä. Aktivoitunut *P53* lisää *GADD 45*- ja *P21*-geenien (Proliferating Cell Nuclear Antigen) transkriptiota, mikä johtaa solusyklin pysähtymiseen. Lisäksi *P53*-geeni tehostaa *PCNA*-geenin transkriptiota, joka yhdessä *P21*-geenituotteen kanssa aikaansaa DNA:n korjausmekanismien käynnistymisen. Mikäli DNA:n korjausmekanismit epäonnistuvat, *P53* tehostaa *BAX*- (Bcl-2-Associated X Protein) ja *BCL2* (B-Cell Lymphoma 2) -geenien transkriptiota. Nämä geenituotteet käynnistävät apoptoosin eli ohjelmoidun solukuoleman (3).

ERBB2/HER-2-monistuma on melko yleinen mutaatio pienisoluisessa keuhkokarsinoomassa (5-30 %) ja harvinaisempi levyepiteelikarsinoomassa (2 %) ja adenokarsinoomassa (6 %). *ERBB2*-(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) geenin tuote on solukalvolla sijaitseva reseptorityrosiinikinaasi, joka aktivoituessaan tehostaa solunjakautumista. Geenin monistuma johtaa reseptorien määrän kasvuun ja näin liialliseen kasvusignalointiin solussa. *ErbB2/HER-2*-mutaatioita (ei monistuma) on havaittu 4 %:ssa adenokarsinomia (3).

4.5 Keuhkosyövän hoito

Kaikki hoitomuodot (etenkin sädehoito ja leikkaus) voivat heikentää keuhkosyöpäpotilaan keuhkofunktiota. Tämän vuoksi on tärkeää suunnitella ja toteuttaa hoidot siten, etteivät ne tuhoa liian

suurta osuutta hengityskapasiteetista. Hoitomuodon valitsemiseen vaikuttaa potilaan toimintakyky kokonaisuudessaan, ei pelkkä keuhkofunktio tai taudin levinneisyysaste. Ennen hoidon valitsemista kartoitetaan potilaan toimintakyky, mikä on tärkein tekijä hoitokelpoisuuden arvioinnissa taudin levinneisyyden lisäksi. Potilaan muut sairaudet (muut keuhkosairaudet, sydän- ja verisuonitaudit, maksan tai munuaisten vajaatoiminta) vaikuttavat hoitomuodon valintaan. WHO:n toimintakykyluokitusta (taulukko 4) käytetään keuhkosityöpöpotilaan kunnon arvioinnissa.

- | | |
|---|---|
| 0 | Potilas kykenee normaaliin toimintaan yhtä hyvin kuin ennen sairautta |
| 1 | Potilas kykenee kevyeen työhön ja on omatoiminen, mutta ei kestä raskasta räsästä |
| 2 | Potilas on omatoiminen, muttei pysty edes kevyeen työhön ja tarvitsee vuodelepoa alle 50% päiväajasta |
| 3 | Potilas on osittain omatoiminen ja tarvitsee vuodelepoa yli 50% päiväajasta |
| 4 | Potilas on toimintakyvytön vuodepotilas, ei pysty huolehtimaan itsestään |

Taulukko 4. WHO:n toimintakykyluokitus (43).

4.5.1 Pienisoluisen keuhkosityövän hoito

SCLC on aggressiivinen syöpä, joka metastasoi varhain; toteamishetkellä 70% pienisoluisista keuhkosityövistä on lähettänyt etäpesäkkeitä. Ilman hoitoa keskimääräinen elossaoloaika taudin toteamisen jälkeen on 1,5-3 kuukautta, joten hoito tulee aloittaa mahdollisimman nopeasti diagnoosista. Radikaalihoitoa saaneiden potilaiden viisivuotisennuste on 20-25 % (3 ja 33)

Alkuvaiheessa SCLC antaa yleensä hyvän hoitovasteen sädehoidolle ja solunsalpaajille, mutta vaste on useimmiten valitettavan lyhytkestoinen. 80-90 % rajoittuneen taudin ja 60-80 % levinneen taudin potilaista saa aluksi hoitovasteen solunsalpaajille. Solunsalpaajahoitojen antamisesta yli 4-6 kertaa ei ole todettu olevan hyötyä.

Rajoittuneessa SCLC:ssä kemoterapia eli säde- ja solunsalpaajahoito yhdessä annettuna vähentävät paikallista uusiutumista ja parantavat taudin ennustetta. Leikkaushoidosta ei juuri ole apua SCLC:n hoidossa. Mikäli leikkaukseen päädytään, suositellaan postoperatiivisesti kemoterapiaa ja profylaktista kokoavoterapiaa. Aivojen sädehoitoa suositellaan lisäksi kaikille potilaille, jotka ovat saaneet täydellisen tai lähes täydellisen vasteen solunsalpaajille rajoittuneessa taudissa, koska sädehoito vähentää riskiä aivometastaasien ilmaantumiseen.

Levinneessä SCLC:ssä on havaittavissa usein ennustetta heikentäviä tekijöitä. Näitä ovat esimerkiksi painon nopea lasku, kohonnut laktaattidehydrogenaasi ja useat metastaasit. Hoidoksi annetaan solunsalpaajia ja palliativista sädehoitoa. Jos SCLC uusiutuu yli kolmen kuukauden kuluessa viimeisestä hoitokerrasta, saadaan todennäköisesti vielä vastetta edeltävästi annettuun hoitoon. Mikäli relapsi esiintyy jo aiemmin, on kasvain todennäköisesti kehittänyt resistenssin alkuperäiselle

hoidolle, ja vaatii uudenlaista lääkeyhdistelmää, jolla ei ole ristiresistenssiä aiemman lääkehoidon kanssa (3).

4.5.2 NSCLC:n hoito

4.5.2.1 Kirurginen hoito, sädehoito ja sytostaatit

NSCLC:n ensivaiheessa erilaiset leikkaukset tulevat kyseeseen, mikäli syöpä havaitaan paikallisena. Keuhkosta voidaan poistaa lohko, mikäli kasvain rajautuu siihen (lobektomia). Jos syöpä on levinnyt, mutta vain yhden keuhkon alueelle, voidaan suorittaa keuhkon poisto (pneumektomia). Mikäli potilas on hyväkuntoinen, voidaan myös lähimpiin imusolmukkeisiin levinnyt NSCLC hoitaa leikkauksella. Radikaalileikkauksessa pyritään poistamaan koko kasvain riittävällä terveellä marginaalilla ja alueelliset imusolmukkeet. Tuumorista tehtävän histopatologinen analyysin avulla pyritään suunnittelemaan mahdollisia jatkohoitoja (3).

Paikallista tai paikallisesti edennyttä NSCLC:tä voidaan hoitaa sädehoidolla, platinajohdannaisilla solunsalpaajilla tai kemosädehoidolla, mikäli radikaalileikkausta ei voida suorittaa. Syitä leikkauksesta luopumiseen voivat olla esimerkiksi leikkausteknisesti liian hankalassa paikassa oleva tuumori, potilaan heikko yleiskunto tai leikkauksen aiheuttamien jälkitilojen vaikeus suhteessa sen antamaan hyötyyn.

Levinneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa perinteinen ensilinjan solunsalpaaja on platinajohdos eli sisplatiini tai karboplatiini. Siihen yhdistetään yleensä jokin muu solunsalpaaja, kuten taksaani, vinorelbiini, gemsitabiini tai pemetreksedi. Adenokarsinooman hoidossa pemetreksidi on gemsitabiinia tehokkaampaa. Pemetreksidiä ei kuitenkaan käytetä levyepiteelisyövän hoidossa. Platinahoidon tulokset ovat havaittavissa 2-3 hoitosyklin jälkeen, mutta hoidosta ei ole yleensä enää lisähyötyä neljännen kuurin jälkeen. Ensivaiheen hoito pysäyttää taudin etenemisen yleensä noin neljän kuukauden ajaksi, jonka jälkeen siirrytään toisen vaiheen hoitoon, mikäli potilaan kunto sen sallii.

4.5.2.2 Biologiset lääkkeet ja immunoterapia

Toisen vaiheen hoidossa käytetään yleensä solunsalpaajia (pemetreksidi ja dosetakseli) sekä uusia syöpälääkkeitä, kuten kinaasi-inhibiittoreita ja vasta-aineita. Eniten näyttöä toisen vaiheen uusista syöpälääkkeistä on kuitenkin erlotinibillä, joka on *EGFR* -tyrosiinikinaasin inhibiittori. Muita keuhkosyövässä käytettäviä biologisia lääkkeitä ovat muun muassa kritsotinibi (MET- ja ALK -tyrosiinikinaasin inhibiittori) ja bevasitsumabi (monoklonaalinen verisuonten endoteelin kasvutekijän (VEGF) inhibiittori) (3) Edenneen taudin hoidon olennaisena osana on myös

palliativinen sädehoito, mikä helpottaa potilaan oireita. Myös palliativista kirurgiaa käytetään potilaan oireiden helpottamiseen, mutta tämä on melko harvinaista.

Kuten edellä todettiin, edennyttä keuhkosityöpää hoidetaan myös kinaasineistäjillä. Hoitopäätökseen vaikuttavat monet ennustetekijät, joista kliinisesti tärkeimpiä ovat *EGFR*-mutaatiopositiivisuus tai *ALK*-positiivisuus ei-pienisoluisessa kasvaimessa (44). Gefitinibi ja erlotinibi ovat lääkkeitä, jotka sitoutuvat *EGFR*-tyrosiinikinaasin (epidermaalinen kasvutekijä) reseptoriin. *EGFR* on solukalvon läpäisevä reseptori, jonka solun sisäinen osa on tyrosiinikinaasi. Kun *EGFR* aktivoituu kasvutekijän sitoutumisen seurauksena, se dimerisoituu ja solukalvon sisäinen tyrosiinikinaasiosa aktivoituu. Aktivoitunut tyrosiinikinaasi välittää solulle syöväälle tyypillisiä käskyjä, kuten kasvusignaaleita, apoptoosin välttämistä, erilaistumista ja adheesiota. *EGFR* tunnetaan myös nimellä *HER1*, ja reseptoriperheen muut jäsenet voivat toimia sen apureseptoreina.

Normaalisti *EGFR* aktivoituu ATP:n sitoutuessa siihen. *EGFR*-TK-inhibiittorit sitoutuvat reseptoriin ATP:n tilalle ja näin estävät reseptorin aktivoitumisen ja jakautumiskäskeyjen, esimerkiksi fosforylaation välittymisen. Tällöin solujen jakautuminen vähentyy, ja ne ”normalisoituvat” lähtötasolle. Toisaalta ei ole voitu osoittaa, että gefitinibihoito olisi tehokkaampaa niiden syöpien hoidossa, joissa on korkea *EGFR* ekspressio. Tiedetyt *EGFR*-mutaatiot kuitenkin ennustavat hyvää vastetta em. lääkkeitä. Yleensä *EGFR*-positiivista keuhkosityöpää sairastavan potilaan hoito aloitetaan solunsalpaajien sijaan tyrosiinikinaasi-inhibiittoreilla. (45). *EGFR*:n yliekspressio kiihdyttää syövän kasvua, ja voi johtua geenin monistumasta tai kiihtyneestä geeniluennasta (säätelyalueen mutaatio). Markkinoille on tulossa myös uudemman polven lääkeaine, osimertinibi, jonka tutkimus on edennyt faasin III tutkimuksiin. Osimertinibi on rakenteeltaan *EGFR*-tyrosiinikinaasin estäjä ja sitä käytetään NSCLC:n hoidossa (46). Osimertinibi on kolmannen polven *EGFR*-estäjä, jolla hoidetaan spesifisti T790M-mutatoitunutta (portinvartijamutaatio) NSCLC:ää. Mutaatio voi aiheuttaa resistenssin muita *EGFR*-estäjiä vastaan (47). Osimertinibi on tällä hetkellä Suomessa rajoitetusti peruskorvattava T790-mutaatiopositiivisen paikallisesti edenneen tai metastaattisen NSCLC:n hoidossa.

ALK-positiivisuus tulisi testata ei-pienisoluisista keuhkosityöivistä etenkin adenokarsinoomassa. Sen esiintyvyys on n. 4 %. Määrityksen voi tehdä primäärikasvaimesta tai metastaaseista. Kritsotinibi on lääkeaine, joka estää *ALK*-geenin tuotetta, ja on näin ollen melko tehokas *ALK*-positiivisten syöpien hoidossa (3). Kritsotinibin hyöty on osoitettu myös ROS1-positiivisten keuhkosityöpien hoidossa. Tätä on tutkittu mm. faasin I kokeessa, jossa 50 ROS1-positiivista edennyttä NSCLC:ää sairastavaa potilasta saivat päivittäin 250mg kritsotinibiä kaksi kertaa päivässä 28:n päivän sykleissä. Potilaista 72% saavutti objektiivisen vasteen; hoidolla saatiin aikaan kolme täydellistä vastetta sekä 33 osittaista

vastetta. Saavutettu etenemisvapaa elossaoloaika oli 19,2 kuukautta (48). Muitakin ALK:n estäjiä on kehitetty, kuten seritinibi ja alektinibi. Alektinibi on rajoitetusti peruskorvattava edenneen ALK-positiivisen NSCLC:n hoidossa.

Bevasitsumabi on monoklonaalinen *VEGF*-vasta-aine (verisuonten endoteelin kasvutekijä), joka estää tuumorin angiogeneesiä. Lääkeaineella ei kuitenkaan ole ollut juuri vaikutusta elinajan pituuteen, joten sen käyttö on vähäistä (3).

Pembrolitsumabi on PD-1-vasta-aine, jota käytetään NSCLC:n hoidossa silloin, kun tuumorikudos ilmentää PD-1-ligandia. PD-1-ligandin ilmentäminen syöpäsolukossa osoitetaan kasvaimesta otetusta näytteestä immunohistokemiallisin menetelmin. Lääkeaineella on myös terapeuttinen vaikutus, vaikka kudos ei ilmentäisi PD-1-ligandia, mutta teho on tällöin vähäisempi. Tästä syystä tuumorin PD-L1-positiivisuus on ehto lääkkeen käytölle. T-lymfosyytit tunnistavat omat solut niiden ilmentämän PD-1-ligandien PD-L1 tai PD-L2 perusteella. Pembrolitsumabi estää lymfosyyttejä tunnistamasta kehon soluja estämällä PD-1:n ja PD-L1:n tai PD-L2:n vuorovaikutuksen, mikä johtaa solutuhon. Tällöin myös syöpäsolut tuhoutuvat (49).

Pembrolitsumabin turvallisuutta ja tehoa on tutkittu keuhkosityövän hoidossa ensimmäisen faasin KEYNOTE-001-tutkimuksessa. Osallistujia oli 495 ja tutkimuksen aikana arvioitiin mm. potilaiden väsymystä ja ruokahalun laskua. Potilaat saivat pembrolitsumabia joko 2 mg/kg kolmen viikon välein, 10 mg/kg kolmen viikon välein tai 10 mg/kg kahden viikon välein. Havaittiin, että annostuksella ja annostusvälillä ei juuri ollut merkitystä edellä mainittujen haittatapahtumien esiintyvyyteen. Objektiiivisen hoitovasteen saavutti 19,4 % potilaista. Hoitovasteen kesto oli keskimäärin 12,5 kuukautta. Etenemisvapaa elinaika oli keskimäärin 3,7 kuukautta ja kokonaiselossaoloaika keskimäärin 12 kuukautta. Potilailla, joiden syöpäsoluista yli 50 % ilmensi PD-L1:ä (23,3 % osallistuneista) objektiiivisen vasteen saavutti 45,2%. Etenemisvapaa elossaoloaika oli tässä ryhmässä keskimäärin 6,3 kuukautta. Toisaalta tämä tutkimus painotti enemmän pembrolitsumabin haittavaikutuksia (49).

Pembrolitsumabin tehoa verrattiin sytostaattien tehoon toisessa linjassa faasin II/III Keynote-010-tutkimuksessa. Tutkimukseen osallistui 1034 levinnyttä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavaa potilasta, jotka jaettiin kolmeen yhtä suureen ryhmään. Ensimmäisen ryhmän potilaat saivat pembrolitsumabia 2 mg/kg, toisen ryhmän potilaat 10 mg/kg. Kolmannen ryhmän potilaille annettiin dosetakselia 75 mg/kg. Lääkkeet annosteltiin kolmen viikon välein. Kokonaiselossaoloaika pembrolitsumabilla 2 mg/kg –ryhmässä oli 10,4 kuukautta, 10 mg/kg –ryhmässä puolestaan 12,7 kuukautta. Dosetakselia saaneiden kokonaiselossaoloaika oli 8,5 kuukautta. Jo pienempi annos

pembrolitsumabia nosti kokonaisedossaoloaika merkittävästi. Etenemisvapaassa elossaoloajassa ei ollut merkittäviä eroja ryhmien välillä. Potilaat, joiden syöpäsoluista yli 50 % ilmensi PD-L1:ä, saivat parhaan vasteen pembrolitsumabihoitoon (50).

NSCLC:n ensimmäisessä hoitolinjassa käytetään pääosin kemoterapiaa, mutta mikäli PD-L1:n ekspressio syöpäsolukossa on yli 50 %, pembrolitsumabi monoterapiana on ensisijainen lääke. Pembrolitsumabin teho yli 50 % PD-L1 ekspressoivissa syövässä on todettu faasin III tutkimuksessa, KEYNOTE -024:ssä, johon osallistui 305 potilasta, joiden PD-L1-ekspressio oli yli 50 %. 154 potilasta sai hoidoksi pembrolitsumabia, kun 151 potilasta sai kemoterapiaa. Keskimääräinen kokonaisedossaoloaika oli pembrolitsumabia saaneilla 30 kk, kun taas sytostaattiryhmässä se oli 14.2 kuukautta (51).

Pembrolitsumabin vaikutusta on tutkittu myös kombinaatiohoitona kemoterapian kanssa NSCLC:n hoidossa. Kombinaatiohoidon tehoa tutkittiin kolmannen faasin tutkimuksessa (KEYNOTE-189), johon osallistui 616 potilasta, joilla oli ei-levyepiteeliperäinen suurisoluisen keuhkosyöpä. Potilaat jaettiin kahteen ryhmään (2:1), joista toisessa annettiin solunsalpaajahoidon (sisplatiini) lisäksi 200 mg pembrolitsumabia, kun toinen ryhmä sai placeboa. Kokonaisedossaolo oli 12 kk kuluttua 69.2 % kombinaatioryhmässä, mutta solunsalpaajaryhmässä vain 49.4 %. Etenemisvapaa elossaoloaika oli kombinaatioryhmässä 8,8 kk, ja vastaavasti solunsalpaajaryhmässä 4,9 kk. Lääkehoidon haittavaikutuksia tuli hieman enemmän siinä ryhmässä, joka sai solunsalpaajahoidon lisäksi pembrolitsumabia (67.2 % vs. 65.8 %). Tutkimus kuitenkin osoittaa, että sytostaattihoidon ja pembrolitsumabin avulla toteutettu kombinaatiohoito vaikuttaa positiivisesti sekä etenemisvapaaseen elossaoloaikaan että pidentää kokonaisedossaoloaika. Potilaiden tuumorien PD-L1-ekspressio määritettiin tutkimuksen alussa, mutta kombinaatiohoidon hyöty havaittiin kaikilla PD-L1-tasoilla. Parhaiten hoidosta kuitenkin hyötyivät ne, joiden PD-L1-ekspressio oli yli 50 % (52). Pembrolitsumabin teho korkeilla PD-L1-tasoilla on osoitettu myös muissa tutkimuksissa (50).

Myös PD-1-estäjä nivolumabia käytetään keuhkosyövän hoidossa, ja Suomessa hoidon ehtona on, että potilas on aiemmin saanut solunsalpaajahoidon. Levyepiteeliperäisen NSCLC:n toisen linjan hoidossa kokonaisedossaoloaika pitenee nivolumabilla 3,2 kk verrattuna sytostaattihoidon (dosetakseli). Nivolumabihoitoa saaneiden kokonaisedossaoloaika oli keskimäärin 9,2 kk, dosetakselia saaneiden kokonaisedossaoloaika oli puolestaan 6,0 kk (53). Ei-levyepiteeliperäisessä NSCLC:ssä kokonaisedossaoloaika pitenee nivolumabilla 2.8 kk dosetakselia saaneisiin potilaisiin verrattuna (12,2 kk vs 9,4 kk). Nivolumabin haittaprofiili on solunsalpaajia suotuisampi (54).

Atetsolitsumabi on ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa käytetty monoklonaalinen vasta-aine, jonka kohde-antigeeninä toimii syöpäsolujen PD-L1-antigeeni. Hoidon haittavaikutuksia ovat mm. immuunivälitteinen koliitti ja pneumoniitti (55). Atetsolitsumabia käytetään NSCLC:ssa toisen linjan hoitona. OAK-tutkimuksessa 850 potilasta eri maista jaettiin kahteen ryhmään siten, että 425 potilasta sai hoidoksi atetsolisumabia ja 425 dosetakselia. Tutkimuksessa huomioitiin myös tuumorin PD-L1-ekspression vaikutus annetun lääkeaineen aiheuttamaan vasteeseen. Kokonaiselossaoloaika piteni etenkin niillä potilailla, joiden tuumori ilmensi PD-L1:tä, mutta myös PD-L1 -negatiivista syöpää sairastavien potilaiden kokonaiselossaoloaika piteni. PD-L1-negatiivista syöpää sairastavista potilaista atetsolitsumabia saaneiden kokonaiselossaoloaika oli 13,8 kuukautta, kun taas dosetakselia saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika oli 9,6 kuukautta. Atetsolisumabia saaneiden PD-L1-positiivista syöpää sairastavien potilaiden kokonaiselossaoloaika oli 15,7 kuukautta, kun taas dosetakselia saaneilla potilailla kokonaiselossaoloaika oli keskimäärin 10,3 kuukautta. PD-L1-positiivinen tauti kuitenkin näytti reagoivan hieman paremmin atetsolisumabihoitoon, (kokonaiselossaoloaika 15,7 kk) kuin PD-L1-negatiivinen tauti (kokonaiselossaoloaika 13,8 kk). Näiden lukemien perusteella ei voida sanoa, että tuumorin PD-L1-ekspressio vaikuttaisi merkittävästi hoitotulokseen; atetsolitsumabihoito oli dosetakselia tehokkaampaa kummassakin ryhmässä (56).

5. Potilaskohtainen immunoterapian valinta

Koska kohdennetun syöpähoidon teho on yleensä moninkertainen verrattaessa tavallisiin solunsalpaajahoitoihin, sitä annetaan yleensä ensilinjan hoitona. Vasteen heiketessä tai loppuessa siirrytään sytostaattien käyttöön.

On arvioitu, että keuhkosyövissä tuumorissa voi olla 10-1000 mutaatiota syövän tyypistä riippuen. Syövän edetessä mutaatiot edelleen kertyvät, eli mutaatiokuorma kasvaa (5).

Mutaatioprofiili näyttäisi vaikuttavan PD-L1-estäjähoidon vasteeseen. Esimerkiksi PD-L1-estäjä pembrolitsumabista näyttäisi olevan hyötyä NSCLC:n hoidossa suurten mutaatiokuormien tuumoreissa. Lisäksi, mitä suurempi PD-L1-ekspressio on, sitä tehokkaampi on pembrolitsumabin vaikutus etenemisvapaaseen elossaoloaikaan ja kokonaiselossaoloaikaan (5). Kasvaimen geeniekspression ja mutaatioprofiilin avulla voitaneen tulevaisuudessa ennustaa vastetta immunoterapialle. Ajatuksena ei kuitenkaan ole sekvensoida koko tuumorisolukon eksoneita, vaan löytää tietyt yksittäiset geenit, joiden perusteella vastetta voitaisiin ennustaa (57).

Toisaalta joskus hoitovaste voi olla heikompi korkeasta PD-L1-ekspressiosta huolimatta. Syyksi tähän on epäilty tuumorin mikroympäristöön ja potilaalle ominaiseen taipumukseen tuottaa kemokiinejä ja immunosuppressiivisia molekyyliä. Alhainen PD-L1-ekspressio ja vähäisempi

mutaatiokuorma puolestaan ennustavat vähäisempää vastetta immunoterapiaan. Taustalla tässä ilmiössä voi olla se, että syöpäkudos muistuttaa liikaa tervettä kudosta alhaisen mutaatiokuorman tuumoreissa, eikä aktivoitunut puolustusjärjestelmä näin ollen “osaa” tunnistaa sitä vieraaksi (57).

6. Immuno-onkologisten hoitojen haittavaikutukset

Koska immunoterapeuttiset valmisteet tehostavat immuunijärjestelmän toimintaa, on hoidoilla moninaisia haittavaikutuksia. Immuunijärjestelmän lisääntyneen aktiivisuuden vuoksi tulehdukselliset haittavaikutukset ovat yleisiä aiemmin terveiden potilaiden ja autoimmuunisairautta aiemmin sairastaneiden keskuudessa. Toisaalta autoimmuunisairautta sairastavat potilaat ovat usein suljettu pois tutkimuksista, koska immunoterapia oletettavasti pahentaa autoimmuunisairautta. IO-hoitojen pitkäaikaisia haittavaikutuksia on vielä hankala arvioida, koska immunoterapia on verrattain uusi hoitomenetelmä, eikä sen käytöstä ole vuosikymmenten kokemusta. Hoidon haittavaikutuksista käytetään lyhennettä IRAE (immune-related adverse event).

Esimerkiksi anti-CTLA-4 -hoidossa potilaan immuunijärjestelmän T-lymfosyytit aktivoidaan ylikierroksille, minkä seurauksena puolustusreaktio voi kohdistua myös terveitä soluja kohtaan. Tämän seurauksena potilaalle voi kehittyä kilpirauhasen vajaatoimintaa, hypofysiitti, sakroliitti tai myosiitti. Osalle potilaista voi kehittyä niin vakavia immunologisia haittavaikutuksia, että hoito joudutaan keskeyttämään, mutta haittavaikutusten kanssa pärjäävien potilaiden haittavaikutukset usein helpottavat puolen vuoden kuluessa tai hitaammin (58).

PD1- ja PD-L1 –inhibiittorit kuten pembrolitsumabi, nivolumabi ja atezolitsumabi voivat aiheuttaa autoimmuunisia haittavaikutuksia mm. umpirauhasiin, munuaisiin, keuhkoihin, ruuansulatuskanavaan ja ihoon. Näillä lääkeaineilla voi olla myös neurologisia tai hematologisia haittavaikutuksia. Haittavaikutuksia on tutkittu retrospektiivisessä meta-analyysissä, johon sisältyi 10 tutkimusta PD-1-estäjillä (3734 potilasta) ja 6 tutkimusta PD-L1-estäjillä (2474 potilasta). Haittavaikutuksien esiintyvyys vaihteli lääketyypin mukaan, ja ne ilmenivät yleensä n. 10 viikon kuluttua hoidon aloituksesta. Meta-analyysissä osoittautui, että PD1-estäjillä hoidetuille potilaille kehittyi enemmän autoimmuunihaittoja, kuin PD-L1-inhibiittoreilla hoidetuille potilaille. Haittavaikutukset voivat olla lieviä, kohdistua yhteen tai moneen elimeen tai elinjärjestelmään ja voimakkaimmillaan johtaa jopa kuolemaan. Meta-analyysin mukaan kuolema PD-1- tai PD-L1- hoidon aiheuttaman autoimmuunireaktion seurauksena oli kuitenkin harvinaista (0,34%). Näissä tapauksissa yleisin kuolemansyy oli pneumonia (59). Mikäli potilasta joudutaan hoitamaan useamman tarkistuspisteen estäjän yhdistelmällä, ovat haittavaikutukset yleensä voimakkaampia ja kohdistuvat useampaan

ruumiinosaan. Haittavaikutusten erotusdiagnoosissa on tärkeää sulkea pois syövän progressio ja mahdolliset infektiosairaudet (60).

Haittavaikutukset gradeerataan luokkiin 1-5 niiden vakavuuden perusteella. Luokkien 1-2 haitat ovat lieviä, luokan 3 haittavaikutukset puolestaan vaativat jo sairaalahoitoa. Luokan 4 haittavaikutukset ovat hengenvaarallisia ja luokan 5 haittavaikutukset ennustavat kuolemaa. Immunosuppressoivat lääkkeet, kuten kortisoni auttavat haittavaikutuksien hallinnassa, mutta niiden käyttö toisaalta voi vaikuttaa IO-hoidon tuloksiin. Luokkien 1-2 haittavaikutuksien hoito on yleensä oireenmukaista ja immunoterapia laitetaan tauolle tarvittaessa. Luokkien 3 haittavaikutuksia hoidetaan kortisoni-infuusiolla. Mikäli luokkien 4-5 haittoja ilmenee, IO-hoito tulee lopettaa pysyvästi.

Ihoon kohdistuvat haittavaikutukset ilmaantuvat yleensä ensimmäisenä, eli n. 2-3- viikkoa hoidon aloituksesta. Iholla esiintyviä haittavaikutuksia ovat ihon kutina, vitiligo (etenkin PD1-inhibiittoreilla) sekä erilaiset ihottumat. Ihottuman kehittyminen voi kertoa myös onnistuneesta hoitovasteesta. Harvoin voi kehittyä myös hengenvaarallisia ihoreaktioita, kuten Steven-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermiksen nekrolyysi. Nämä ovat hengenvaarallisia, sairaalahoitoa vaativia tiloja.

Ripuli, koliitti ja autoimmunihepatiitti ovat CTLA-4 -estäjien käyttöön liittyviä GI-kanavan haittavaikutuksia. Ripulia esiintyy jopa puolella CTLA-4 -estäjillä hoitoa saaneista potilaista. GI-haitat ilmaantuvat yleensä 5-10 viikkoa immunoterapian jälkeen, hepatiitti hieman myöhemmin. Mikäli luokan 3 haittavaikutuksia ilmenee, immunoterapia tulee lopettaa. Koliitti voi joskus johtaa kuolemaan aiheuttamalla paksusuolen perforaation. Infliksimabi on kortikosteroidien ohella käyttökelpoinen lääke GI-haittojen hoidossa lukuun ottamatta autoimmunihepatiittia sen maksatoksisuuden takia

Keuhkotulehdus on harvinainen mutta mahdollisesti vakava haittavaikutus PD-1 -estäjillä toteutuvassa hoidossa. Mikäli haittavaikutusluokka on 3 tai enemmän, aloitetaan hoito empiirisellä antibiootilla.

Yleisimmät endokriiniset haittavaikutukset ovat hypo- tai hypertyreoosi, tyypin 1 diabeteksen kehittyminen ja lisämunuaisen vajaatoiminta. Nämä haittavaikutukset ovat pitkäaikaisia, ja potilas voi tarvita elinikäistä hormonaalista hoitoa.

IO-hoidolla on myös harvinaisia sydämeen ja keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia. Näitä ovat esimerkiksi myokardiitti, myastenia gravis ja erilaiset neuropatiat. Mikäli sydämeen tai hermostoon kohdistuu haittavaikutuksia, joiden luokka on 3 tai enemmän, hoito lopetetaan pysyvästi.

Immunoterapiasta aiheutuneita neurologisia haittoja pyritään korjaamaan esimerkiksi laskimon sisäisellä immunoglobuliinihoidolla.

Pseudoproggressio ei ole haittavaikutus, vaan tilanne, jossa kasvain vaikuttaa suurentuneen IO-hoidon aikana. Hetkellinen suureneminen johtuu siitä, että puolustusjärjestelmän solut ovat infiltroineet kasvaimen ja hyökänneet syöpäsolukon kimppuun. Tästä syystä tuumori erottuu kuvantamistutkimuksissa aiempaa suurempana. Pseudoproggressio on siis merkki hoitovasteesta. Toisaalta pseudoproggressio voi olla hankala erottaa tuumorikasvusta. Potilaan vointi kuitenkin yleensä korreloi syövän kasvun kanssa; mikäli vointi on rajusti huonontunut, kyseessä on todennäköisesti syöpäkasvaimen kasvu eikä pseudoproggressio. Pseudoproggressio häviää tyypillisesti 6-12 viikon kuluessa IO-hoidon aloituksesta (61).

7. Immunoterapian kontraindikaatiot

Potilaan tulee olla tarpeeksi hyväkuntoinen, jotta syöpää voidaan hoitaa tarkistuspisteen estäjillä. Tämä tarkoittaa usein käytännössä sitä, että potilaan suorituskyky ja hoitomyöntyvyys ovat hyviä, ja että potilaalla ei ole merkittäviä perussairauksia. Mikäli nämä perusasiat ovat kunnossa, potilas todennäköisemmin selviää immunoterapian haittavaikutuksista. Lisäksi ennen hoidon aloitusta tulee selvittää, ettei potilaalla ole immunosuppressiivista hoitoa vaativaa autoimmuunisairautta tai jo aiheutunutta luokan 3 tai enemmän haittavaikutusta. Maltillinen immunosuppressiivinen lääkitys ei kuitenkaan ole ehdoton kontraindikaatio hoidoille, vaan raja-arvona on käytännön työssä pidetty 10mg prednisolonia vuorokaudessa autoimmuunisairauden hoitoon (60). Glukokortikoideja ja tarkistuspisteen estäjiä ei tulisi käyttää yhtä aikaa, koska ne ovat toistensa vastavaikuttajia tarkistuspisteen estäjien tehostaessa puolustusjärjestelmän toimintaa ja glukokortikoiden laskiessa sitä. Tämän vuoksi potilaat, joiden glukokortikoidiannos on suurempi, eivät ole soveltuva immunoterapiaan. Myös hoitamattomat, oireiset aivometastaasit ovat kontra-indikaatio hoidolle, koska oireet voivat pahentua hoidon aikana (pseudoproggressio) ja näin voi syntyä pysyviäkin neurologisia haittavaikutuksia. Glukokortikoidit ovat yleisesti käytössä aivometastaasien hoitoon oirelääkkeenä niiden turvotusta vähentävän vaikutuksen takia.

8. Pohdinta

Immunoterapeuttiset valmisteet sitoutuvat kohdesolussa tiettyyn kohtaan, (ligandi, reseptori, mutaatio), mikä saa aikaan niiden terapeuttisen vaikutuksen (syöpäsolujen jakautumisen esto, puolustusjärjestelmän solujen toiminnan tehostuminen/inaktivaation estyminen). Tuumorikudoksen ilmentämiä mutaatioita voidaan tutkia koepalan ja DNA:n sekvensoinnin avulla. Myös metylomin selvitys voi tulevaisuudessa johtaa entistä tarkemmin kohdennettuun hoitoon, mutta DNA:n

metylaatioon liittyvä syöpätutkimus on toistaiseksi vasta aluillaan. RNA:n sekvensoinnin avulla saadaan selville, mitkä geenit toimivat tuumorikudoksessa aktiivisesti.

Kuitenkaan tällä hetkellä ei voida käyttää hyödyksi mitään tiettyjä mutaatioita immuno-onkologisten hoitojen valinnassa. Toisaalta kohdentamalla hoito tiettyyn geenituotteeseen, voidaan saada hyvä vaste. Tästä esimerkkinä krittisinibi, joka estää *ALK*-geenin tuotetta ja voi näin ollen olla tehokas hoito NSCLC:n hoidossa. Näyttäisi siltä, että korkeamman mutaatioprofiilin tuumorit voivat reagoida paremmin immuno-onkologiselle hoidolle, mutta tästä ei ole vielä riittävä näyttöä. Tällä hetkellä tärkein käytännön työkalu hoidon valinnassa on syöpäsolukon PD-L1-positiivisuus.

Immuno-onkologian saralla tapahtuu koko ajan; uusia hoitokeinoja löydetään jatkuvasti ja immunoterapia muokataan yhä yksilöllisemmäksi. Lisäksi jo kehitettyjen valmisteiden annostusta tarkennetaan uusien seurantalutkimusten perusteella, tosin tutkimusta edelleen tarvitaan optimaalisten hoitoannosten saavuttamiseksi. Immunoterapian vahvuus on sen tehokkuus verrattuna perinteisiin syöpähoitoihin. Valttikorttina ovat myös sen lievemät, joskin laaja-alaisemmat haittavaikutukset. Haittavaikutukset liittyvät immuunivasteen aktivoitumisen, oireet voivat vaihdella laajasta autoimmuunireaktiosta lämmön nousuun. Immunoterapiaa saavaa potilasta tulee seurata huolellisesti, koska autoimmuunireaktio voi kehittyä mitä tahansa kudosta kohtaan. Haittojen minimoimisen vuoksi yliopistolliset sairaalat ja Suomen melanoomayhdistys suosittelevat hoidon keskittämistä (62). Huomioon tulee myös ottaa se, että immunoterapian aikaansaama hoitovaste tulee esiin huomattavasti hitaammin (useita kuukausia), kuin perinteisten hoitojen vaste.

Suureksi ongelmaksi on myös osoittautunut immunoterapeuttisten lääkeaineiden korkea hinta. Hoidot ovat hinnastaan huolimatta kuitenkin tulleet osaksi suomalaista syövän hoitoa tehokkuutensa ansiosta. Ehkä kyseisten lääkkeiden läpilyönti olisi nykyisellään vielä kokonaisvaltaisempi, jos niiden hinta saataisiin alemmas.

Immunoterapia on osoittautunut tehokkaaksi hoitomuodoksi etenkin keuhkosyövän, melanooman ja munuaissyövän hoidossa. Jos hoitojen kehitys jatkuu edelleen, voidaan tulevaisuudessa odottaa immunoterapian tuovan apua myös muihin syöpiin. Olennaista olisi löytää juuri ne ratkaisevat kohdat syöpäsolun toiminnassa, joihin puuttamalla voisimme pysäyttää kyseessä olevan syövän kasvun. Toisaalta immuunivastetta tehostavien hoitojen, kuten esimerkiksi T-solujen aktiivisuutta tehostavan ipilimumabin vaikutus on vähäinen muissa syövässä. Ehkä kuitenkin immunologisten hoitojen tehokkuus em. syövässä avaa ovia ja antaa ideoita myös muiden syöpien hoitoon soveltuvan immunoterapian kehitykselle.

9. Lähdeluettelo

1. Suomen syöpärekisteri [online] saatavilla: <http://www.cancer.fi/syoparekisteri/tilastot/ajantasaiset-perustaulukot/koko-maa/> Vierailtu 27.1.2017
2. <https://www.kaikkisyovasta.fi/> vierailtu 22.12.2018
3. Joensuu, H. & Aalberg V.; Syöpätaudit (2013), Kustannus Oy Duodecim. Helsinki.
4. Mäkinen M. & Alafuzoff, I.; Patologia (2012), Kustannus Oy Duodecim. Helsinki.
5. N. A. Rizvi; Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer, Science. 348(2015) sivut 124-128.
6. kaikkisyovasta.fi, syövän hoito [online] saatavissa: <https://www.kaikkisyovasta.fi/hoito-ja-kuntoutus/> Vierailtu 27.1.2017
7. Vakkila, J. ym.; Syövän immunoterapia, Duodecim 115(1999): 7, sivut 785-794
8. Hedman, K.; Immunologia, mikrobiologia ja infektiosairaudet, kirja 2, immunologia (2011), Kustannus Oy Duodecim. Helsinki.
9. Chen D. ym.; Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle, Immunity, Immunity 39(2013), sivut 1-10.
10. Utriainen M. ym.; Immuno-onkologia – hopealuoteja vai joukkotuhoaseita? Lääketieteellinen aikakausikirja Duodecim 132(2016), sivut 721-728
11. Stacey A. ym. ; Signaling Pathways in Melanogenesis, Internatiol Journal of Molecular Sciences, 7(2016), artikkeli 1144.
12. Melanooma: Käypä hoito -suositus 2005, www.käypähoito.fi (päiv. 27.1.2012) (Poistettu julkaisusta 17.8.2018 Duodecimin verkostovaliokunnan päätöksellä). Vierailtu 25.4.2017
13. Gershenwald, J. ym.; Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond, Annals of Surgical Oncology, 25(2018), sivut 2105-2110.
14. Mäkinen M. & Alafuzoff, I.; Patologia (2012), Kustannus Oy Duodecim. Helsinki. Kuvaaja: Kallioinen M. ym.; 2012 Patologia [online] Helsinki. Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/pat00678
15. Alanko K., Peltonen S., Reunala T., Suhonen, R. & Hannuksela M.; Ihotaudit (2011), Kustannus Oy Duodecim. Helsinki.

16. Flaherty KT ym.; Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. N.Engl.J.Med 363(2010), sivut 809-819.
17. Krantz BA ym; Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. Clinical Ophthalmology, 11(2017), sivut 279-289.
18. Suomen melanoomaryhmän suositus [online] saatavilla: <https://www.onkologiayhdistys.fi/fin/alaryhmat/melanoomaryhma/hoitosuositukset/> , vierailtu 6.5.2017
19. Wolchok JD ym.; Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma, N Engl J Med 369(2013), sivut 122-133.
20. Saarto T., Hänninen J., Antikainen, R., Vainio, A. & Aaltonen R.; Palliativinen hoito (2015), Kustannus Oy Duodecim. Helsinki.
21. Wolchok JD , ym.; Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria, Clin Cancer Res. 23(2009), sivut 7412-7420.
22. Hodi F. ym.; Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma N Engl J Med 363(2010), sivut 711-723.
23. Postow MA, ym. ; Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. N Engl J Med. 372(2015), sivut 2006-2017.
24. Lääketutkimusten vaiheet, Lääketietokeskus Oy, [online]: <http://www.laaketutkimukset.fi/tietoa-laaketutkimuksista/laaketutkimusten-vaiheet> , vierailtu 21.6.2017
25. Hernberg M. ym.; Edenneen ihomelanooman lääkehoidon huima kehitys, Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim, 133(2017), sivut 1179-1180.
26. Wolchok JD; Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study, Lancet Oncol. 11(2010), sivut 155-164.
27. Topalian S. ym. ; Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients With Advanced Melanoma Clin Oncol. 32(2014), sivut 1020-1030.
28. Topalian S.; Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer, N Engl J Med. 366(2012), sivut 2443-2454.

29. Robert C. ym. ; Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma, N Engl J Med. 372(2015), sivut 2521-2532.
30. Sznol M. ym.; Survival, response duration, and activity by BRAF mutation (MT) status of nivolumab (NIVO, anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) and ipilimumab (IPI) concurrent therapy in advanced melanoma (MEL) Journal of Clinical Oncology 32(2014), abstr LBA9003.
31. Larkin J.; Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma, N Engl J Med. 373(2015), sivut 23-34.
32. GLOBOCAN , Lung Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012, saatavilla [online]: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx vierailtu 30.4.2019.
33. Keuhkosityöpä: Käypä hoito –suositus, 2017 www.käypähoito.fi , viitattu/vierailtu 7.8.2017
34. Mäkinen M. & Alafuzoff, I.; Patologia (2012) Kustannus Oy Duodecim. Helsinki. / Kuva: Pirinen R. ym.; Keuhkon levyepiteelikarsinoma.
35. Mäkinen M. & Alafuzoff I.; Patologia (2012), Kustannus Oy Duodecim. Helsinki. / Kuva: Lappi-Blanco E. ym. Keuhkon adenokarsinoma.
36. Halme M., Kinnula V., Kaarteenaho R. & Brander P.; Keuhkosairaudet (2013), Kustannus Oy Duodecim. Helsinki.
37. Mäkinen M. & Alafuzoff, I.; Patologia (2012) Kustannus Oy Duodecim. Helsinki. / Kuva: Pirinen R. ym.; Keuhkon suurisoluihin karsinoma.
38. Mäkinen M. & Alafuzoff, I.; Patologia (2012) Kustannus Oy Duodecim. Helsinki. / Kuva: Pirinen R. ym.; Keuhkon pienisoluihin karsinoma.
39. Taulukko: Keuhkosityövän TNM luokitus, UICC TNM Classification of Malignant Tumours – kahdeksas painos.
40. Detterberg F. ym.; The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification , Chest 151(2017), sivut 293-203.
41. Chen, N. ym.; KRAS mutation-induced upregulation of PD-L1 mediates immune escape in human lung adenocarcinoma, Cancer Immunol Immunother. 66(2017), sivut 1175-1187.
42. Foreman M. ym.; Development and Clinical Utility of a Blood-Based Test Service for the Rapid Identification of Actionable Mutations in Non-Small Cell Lung Carcinoma, J Mol Diagn. 19(2017), sivut 404-416.

43. Taulukko, toimintakyky; WHO:n luokitus (Zubrod, ECOG), saatavilla [online]: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>. Vierailtu 15.6.2017.
44. Koivunen J. ym.; Tyrosinaasikinaasin estäjät EGFR-mutaation tai ALK-translokaation omaavilla potilailla, *Duodecim*, 132(2016), sivut 555-560.
45. Knuutila A. ym.; Gefitinibi ei-pienisoluisen keuhkosyövän täsmähoitona? *Duodecim*, 121(2005), sivut 267-272.
46. Soria JC. ym.; Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med*. 378(2018), sivut 113-125.
47. Odogwu L. ym.; FDA Benefit-Risk Assessment of Osimertinib for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor T790M Mutation, *The Oncologist*, 23(2018), sivut 353-359.
48. Shaw A. ym.; Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med* 371(2014), sivut 1963-1971.
49. Garon ym.; Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med* 372(2015), sivut 2018-2028.
50. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial, *Lancet*, 387(2016), sivut 1540-1550
51. Reck M. ym.; Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater, *Journal of Clinical Oncology*. 37(2019), sivut 537-546.
52. Gandhi ym.; Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer, *L. N Engl J Med* 378(2018), sivut 2078-2092.
53. Brahmer J. ym.; Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med*. 373(2015), sivut 123-135.
54. Borghaei H. ym.; Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med*. 373(2015), sivut 1627-1639.
55. Pelkonen, O., Ruskoaho, H. Hakkola, J., Airaksinen, M., Könönen, P. & Könönen, T.; *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia*, (2014) Kustannus Oy Duodecim. Helsinki.

56. Rittmeyer A. ym.; Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* 389(2017), sivut 255-265.
57. Signorelli D. ym.; Patients Selection for Immunotherapy in Solid Tumors: Overcome the Naïve Vision of a Single Biomarker, *Biomed Research International*, 2019(2019), artikkelin tunnus 9056417.
58. G. Sebastiani ym.; Rheumatic immune related adverse events in patients treated with checkpoint inhibitors for immunotherapy of cancer, *Autoimmun Rev.* 18(2019), sivut 805-813
59. Sun X. ym.; Immune-related adverse events associated with programmed cell death protein-1 and programmed cell death ligand 1 inhibitors for non-small cell lung cancer: a PRISMA systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 19(2019), sivu 558.
60. Mattila K. ym.; Immunoaktivaation vapauttajien haittavaikutukset, miten tunnistetaan ja hoidetaan, *Suomen lääkäri-lehti*, 73(2018), sivut 373-376
61. Matts C. Immunotherapy-Related Adverse Effects When Treating Cancer, *Journal of palliative medicine*, 22(2019) sivut 724–725
62. Mäkelä S. ym.; Uusien immunologisten melanomalääkkeiden haittavaikutukset ja niiden hallinta, katsaus: *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*, 132(2016), sivut 45-52.