

# Keuhkosityövän uudet hoidot edellyttävät tarkentunutta diagnostiikkaa

**Uusia keuhkosityöpätapauksia** todettiin Suomessa vuonna 2010 kaikkiaan 2 370; sairastuneista 750 oli naisia. Ei-pienisoluisien keuhkosityöpien ryhmä kattaa tapauksista 75–80 %, ja noin puolet näistä on keuhkon adenokarsinomia (n. 850). Adenokarsinoomista vajaa neljäsosa kehittyy vain vähän tupakoineille tai täysin tupakoimattomille. Eri syöpien ilmaantuvuuksia Suomessa on esitetty **KUVISSA 1** ja 2.

Keuhkosityöissä ilmenee satoja erilaisia geneettisiä mutaatioita, jotka taudin ja hoitojen myötä muuntuvat. Adenokarsinoomissa yleisin on tupakointiin liittyvä KRAS-signaalointireitin muutos. Pääasiassa tupakoimattomien adenokarsinoomissa ilmenevistä signaalointireitin muutoksista parhaimmin tunnettuja ovat EGFR-mutaatiot ja EML4-ALK-uudelleenjärjestymä, joihin on viime vuosina kehitetty kohdennetut suun kautta otettavat lääkkeet (gefitinibi ja erlotinibi sekä kritsotinibi). Tupakoimattoman keuhkosityöpä on kuitenkin melko harvinainen sairaus. Levyepiteelikarsinoomat ja tupakoitsijoiden adenokarsinoomat muodostavat suurimman keuhkosityöpien ryhmän. Valitettavasti jälkimmäisten molekyylibiologian tuntemus on tähän saakka ollut vähäistä eikä kliiniseen käyttöön sopivia, kaikille toimivia kohdennettuja hoitoja vielä tunneta. Myöskään pienisoluisen karsinooman diagnostiikassa tai hoidoissa ei ole tapahtunut kehitystä.

Keuhkon adenokarsinoomien monimuotoisuus ja ennusteen vaihtelevuus on havaittu 2000-luvulla, mikä yhdessä molekyylibiologisen karakterisoinnin kanssa on nostanut esiin myös patologisen diagnostiikan uudelleenarvioinnin tarpeen. Tässä lehdessä Lappi-Blanco ym. esittelevät keuhkosityöpien tarkentuvaa diagnostiikkaa. Keuhkon adeno-

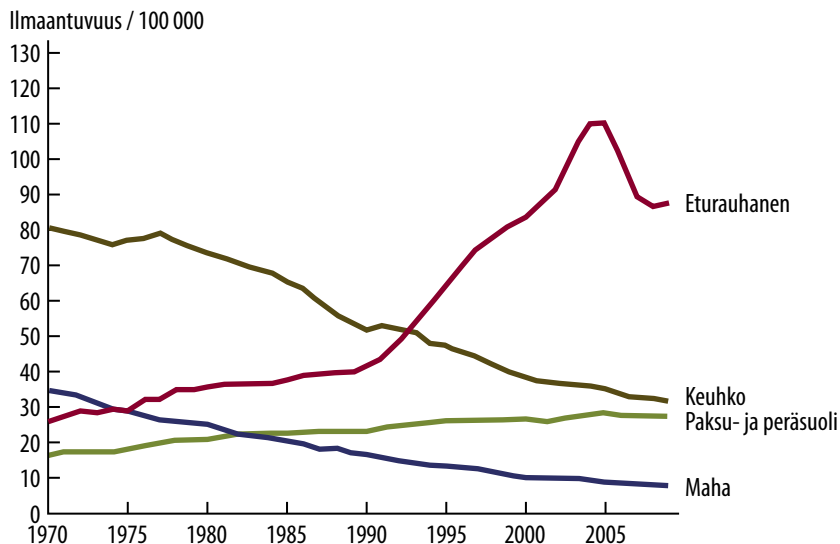
karsinoomien uudessa histopatologisessa luokittelussa (Travis ym. 2011) tarkennetaan kasvainten ryhmittelyä, otetaan käyttöön uudet termit adenokarsinooma in situ (ent. bronkioloalveolaarinen karsinooma) ja minimaalisesti invasiivinen karsinooma sekä annetaan hyviä käytännön ohjeita pienten näytteiden arviointiin. Tuoreissa katsauksissa on osoitettu erot elossaoloajoissa eri adenokarsinoomien alatyypin välillä (Yoshizawa ym. 2011, Warth ym. 2012). Solidin ja harvinaisen mikropapillaariseen alatyypin ennuste on selvästi huonompi kuin tautimuodon, johon liittyy lepidinen eli seinämänmyötäinen kasvutapa. Nykyisten diagnostisten vaatimusten toteutuminen edellyttää riittävää kudosta tai solunäytettä primaarikasvaimesta tai etäpesäkkeestä, mikä ei keuhkosityövän sijainnin, potilaan kunnon ja mahdollisten muiden sairauksien vuoksi ole aina ongelmattonta. Käytännössä joudutaan vertailemaan invasiivisimpien näytteenottojen potilaalle aiheuttamaa riskiä ja tutkimuskustannuksiakin siihen lisähyötyyn, joka taudin tarkemmalla karakterisoinnilla voidaan saavuttaa. Nykyisin tunnettujen hoitoon vaikuttavien mutaatioiden on todettu esiintyvän pääasiassa adenokarsinoomissa. Muissa alatyypeissä näiden mutaatioiden olemassaolo on hyvin harvinaista, joten melko kalliiden määritysten tekeminen kaikista keuhkosityöpänäytteistä ei ole tarkoituksenmukaista. Nykyiset kansainväliset suositukset molekyylibiologisten tutkimusten kohdentamisesta adenokarsinoomiin vaikuttavat perustelluilta.

Levinneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän aiemmat hoitotulokset ovat olleet isoissa valikoimattomissa potilasryhmissä huonoja; keskimääräinen elossaoloaika on ollut 8–10 kk (Schiller ym. 2002, Scagliotti ym. 2008), mikä on karistanut hoito-optimismia. Kun hoitotulokset on sittemmin kohdennettu adeno-

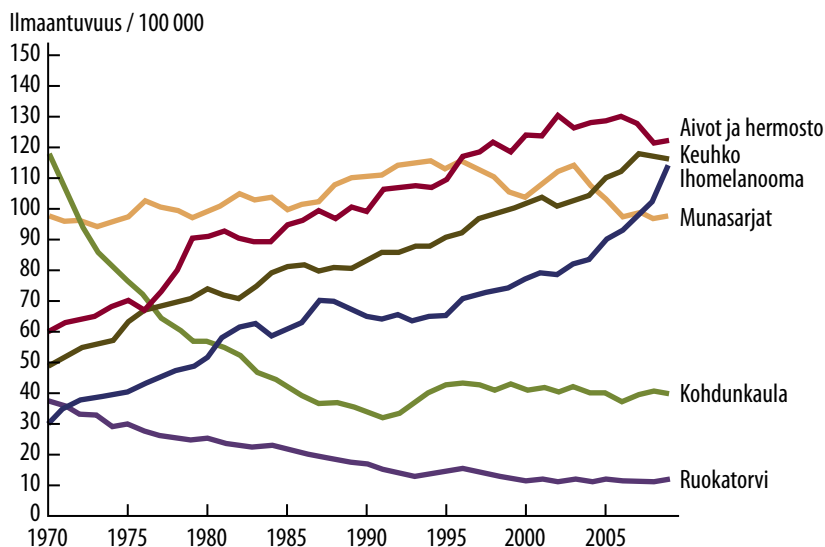


Ks. myös Elisa Lappi-Blancon ym. diagnostiikkaa käsittelevä katsaus sivulla 2225.

**KUVA 1.** Miesten yleisimpien syöpien ikävakioitu ilmaantuvuus Suomessa vuosina 1970–2009 liukuvina kolmivuotiskeskisarvoina (mukailltu artikkelista Pukkala ym. 2011, julkaistaan Eero Pukkalan luvalla).



**KUVA 2.** Naisten syöpien ikävakioitu ilmaantuvuustrendejä Suomessa vuosina 1970–2009 liukuvina kolmivuotiskeskisarvoina (mukailltu artikkelista Pukkala ym. 2011, julkaistaan Eero Pukkalan luvalla).



karsinoomiin ja etenkin EGFR-mutaation suhteen positiivisiin alatyyppeihin, tulokset ovat parantuneet olennaisesti (Mitsudomi ym. 2010, Rosell ym. 2012, Yang ym. 2012). Tämä on valanut uskoa hoidon kehittymiseen keuhkosyövän alatyyppeiden tunnistamisen kautta.

Hoidettaessa levinneitä kasvaimia, kuten keuhkosyöpiä, kaikki potilaat eivät kuitenkaan hyödy nykyisistä hoidoista yhtä paljon – joillekin niistä voi olla jopa haittaa. On yhtä tärkeää tunnistaa hoidosta hyötyvät potilaat ja ne, joille ei tule antaa esimerkiksi uusia kohdennettu-

ja lääkkeitä. Rajallisesta tehostaan huolimatta solunsalpaajat ovat edelleen suurimmalle osalle keuhkosyöpöpotilaita hoidon kulmakivi. Niidenkin suhteen tarvittaisiin uusia markkereita tehokkaimman lääkkeen valitsemiseksi. Tunnistettujen molekyylibiologisten alatyypien osuus kaikista keuhkosyövistä on vielä pieni. Tulevaisuudessa tulisi erottaa levyepiteelikarsinoomien ja tupakoiden potilaiden adenokarsinoomien alatyyppejä ja löytää kohdennettuja, tehokkaita hoitoja myös näille suurille potilasryhmille. Alustavia, melko lupaavia tutkimustuloksia on nyt esitetty myös

KRAS-mutatoituneisiin adenokarsinoomiin kohdennetusta lääkkeestä (Jänne ym. 2012).

Ei-pienisoluihin keuhkosyöpä on diagnosoitu vanhentunut. Myös adenokarsinoma toimii enää yleismäärityksenä, ja siinä diagnosoitu tulee nykyisin sisältää tarkempi alatyypitys ja molekyylibiologinen karakterisointi, jotta yksittäisen potilaan ennuste ja hoito tarkentuvat. Keuhkolääkäreiden, thoraxkirurgien, radiologien, onkologien, patologisten, isotooppilääkärien ja molekyylibiologien moniammatillinen yhteistyö on välttämätöntä taudin diagnostiikassa ja hoidossa. ■

**AIIJA KNUUTTILA, dosentti, patologian erikoislääkäri**  
HUSLAB Meilahden patologian ja genetiikan vastuualue

**KAISA SALMENKIVI, LT, keuhkosairauksien erikoislääkäri, kliininen opettaja**  
Helsingin yliopisto  
HUS, keuhkosairauksien klinikka

#### SIDONNAISUUDET

**Aija Knuuttila:** Asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, Lilly, Pfizer, Roche), luentopalkkio (Lilly, Roche), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Boehringer-Ingelheim, Lilly, Pfizer, Roche)

**Kaisa Salmenkivi:** Asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, Lilly, Pfizer, Roche), luentopalkkio (AstraZeneca, Lilly), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (AstraZeneca, Lilly, Pfizer)

#### KIRJALLISUUTTA

- Jänne P, Shaw AT, Pereira JR, ym. Phase II double-blind, randomized study of selumetinib plus docetaxel (DOC) versus DOC plus placebo as second-line treatment for advanced KRAS mutant non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012;30 Suppl Abstr 7503.
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, ym. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:121–8.
- Pukkala E, Sankila R, Rautalahti M. Syöpä Suomessa 2011. Suomen syöpäyhdistyksen julkaisu nro 82. Helsinki: Suomen Syöpäyhdistys 2011.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, ym. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive

non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239–46.

- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, ym. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543–51.
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, ym. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92–8.
- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, ym. International Association for the Study of Lung Cancer / American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244–85.
- Warth A, Muley T, Meister M, ym. The Novel Histologic International As-

sociation for the Study of Lung Cancer / American Thoracic Society / European Respiratory Society Classification System of Lung Adenocarcinoma is a stage-independent predictor of survival. *J Clin Oncol* 2012;30:1438–46.

- Yang JC-H, Schuler M, Yamamoto N, ym. LUX-Lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol* 2012;30 Suppl Abstr 7500.
- Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, ym. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol* 2011;24:653–64.