

Jussi Koivunen, Aija Knuutila ja Pekka Mali

Levinneen keuhkosyövän nykyaikainen lääkehoito – mitä totunnaisten solunsalpaajien lisäksi?

Ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon on tullut viime vuosien aikana uusia lääkehoitoja tavanomaisten solunsalpaajien lisäksi. Osa uusista hoidoista on tuonut merkittävän parannuksen hoitotuloksiin, mutta osassa hoidon tuoma hyöty suhteessa kustannuksiin ja haittavaikutuksiin on ollut varsin vähäinen. Tässä katsauksessa käymme läpi levinneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän lääkehoitojen tavoitteita, hoidon hyödyn arviointia sekä merkittävimpiä viime vuosien tutkimustuloksia uusista lääkehoidoista. Lisäksi arvioimme uusien lääkehoitojen vaikutusta suomalaisiin hoitokäytäntöihin.

Kuten muidenkin syöpäsairauksien hoidossa, levinneen, leikkaukseen soveltumattoman keuhkosyövän lääkehoitojen pää tavoitteina ovat potilaiden elossaolon pidentäminen sekä oireiden helpottaminen ja elämänlaadun kohentaminen. Verrattuna tavallisimpiin levinneisiin syöpäsairauksiin, keuhkosyöpäpotilaille esiintyy enemmän elämänlaatua heikentäviä oireita jo taudin diagnoosivaiheessa, ja vähäoireisena todettu levinnyt keuhkosyöpä on melko harvinainen. Tavallisimpia potilaiden oireita ovat yskä, hengenahdistus ja kipu, joiden taustalla ovat sekä todettu syöpäsairaus että muut perussairaudet kuten keuhkoasthma (COPD) ja sepelvaltimotauti. Syöpään kohdennetulla hoidolla voidaan osalla potilaista vähentää kasvainmassaa ja täten pidentää oireetonta elinaikaa ja parantaa elämänlaatua. Hoitotutkimuksissa tavanomaisten solunsalpaajahoitojen vaikutukset keskimääräiseen kokonaiselinaikaan ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä ovat kuitenkin olleet ainoastaan noin 2–3 kuukautta. Keuhkosyöpäpotilaiden perussairaudet huonontavat potilaan sietokykyä totunnaiselle solunsalpaajahoidolle, mikä vaikeuttaa hoidon toteutusta ja heikentää hoitotuloksia.

Keuhkosyövän lääkehoitojen hyödyn arviointi

Lääkehoitojen tehon arvioinnissa kultaisena standardina on pidetty keskimääräisen kokonaiselossaoloajan tilastollista pitene- mistä useammassa satunnaistetussa kolman- nen vaiheen tutkimuksessa. Lääkehoitojen ja hoitolinjojen lisääntymisen vuoksi taudin keskimääräistä etenemättömyysaika on ryhdytty käyttämään yhä enemmän kliinisissä lääketutkimuksissa ensisijaisena hoidon tehon mittarina, ja usein tämä riittää viranomaisille uuden lääkkeen hyväksynnässä. Taudin etenemättömyysaika pidetään sijaismuuttujana kokonaiselosaoloajalle, ja suurimmassa osassa tutkimuksissa korrelaatio näiden välillä on ollut hyvä. Tutkimuksissa, joissa etenemättömyysajan pidentyminen ei korreloinut elossaoloajan pidentymiseen, tuloksen on katsottu liittyvän paremman ennusteen potilasjoukkoihin ja ”cross-over”-ilmiöön (tutkittavan siirtyminen kokeellisen lääkehoidon haaraan taudin edettyä vertailuhaaran lääkityksen aikana) tutkimushaarojen välillä. Uusilla immunivasteen muuntajilla hoitojen tehon arvioinnissa keski-

TAULUKKO 1. Ei-pienisoluisen keuhkosyövän uudemmat lääkehoidot, niiden kohteet, käyttöaiheet ja tavallisimmat haittavaikutukset.

Lääkeryhmä	Kohde	Kohderyhmä	Tärkeimmät haitat
EGFR:n estäjät			
Afatinibi	EGFR, HER2–4	EGFR-mutantti	Ripuli, ihottuma
Erlotinibi	EGFR	EGFR-mutantti	Ihottuma, ripuli
Geftinibi	EGFR	EGFR-mutantti	Ihottuma, ripuli
ALK:n estäjät			
Kritsotinibi	ALK, MET, ROS	ALK-translokaatio	Näköhäiriöt, pahoinvointi, maksa-arvojen suurentuminen, turvotukset
VEGF/R:n -estäjät			
Bevasitsumabi	VEGF	Ei-pienisoluisen, ei-levyepiteeliperäinen	Hypertensio, tromboemboliat, verenvuodot
Nintedanibi	VEGFR, PDGF, FGFR	Adenokarsinooma	Vatsaoireet, maksa-arvojen suurentuminen
Ramusirumabi	VEGFR-2	Ei-pienisoluisen keuhkosyöpä (ei hyväksytty)	Neutropenia, hypertensio
Immuunivasteenmuuntajat			
Nivolumabi	PD-1	Levyepiteelikarsinooma	Ihottuma, koliitti, maksatulehdus, keuhkotulehdus, endokrinopatiat
Solunsalpaajat			
Pemetreksedi	Folaattireseptori	Ei-pienisoluisen, ei-levyepiteeliperäinen	Sytopeniat, pahoinvointi, uupumus

EGFR = epidermaalisen kasvutekijän reseptori, ALK = anaplastinen lymfoomakinaasi, VEGF = verisuonikasvutekijä

määräisen elossaoloajan tai etenemättömyysajan pidentyminen voivat olla epäluotettavia. Immunivasteen muuntajilla vasteet voivat tulla hitaasti, ja tähän voi liittyä väärä vaikutelma taudin etenemisestä eikä hoidon todellinen hyöty välttämättä näy keskimääräisenä etenemättömyysajan tai elossaoloajan pidentymisenä vaan lisääntyneenä elossa olevien potilaiden osuutena esimerkiksi vuosi tai kaksi vuotta hoidon aloituksesta.

Lisäksi uusien diagnostisten menetelmien ansiosta keuhkosyövässä voidaan erottaa alaryhmiä, joissa lääkehoidon teho voi olla erittäin hyvä mutta potilasjoukon koko on pieni, esimerkiksi 1 % kaikista potilaista. Pienissä potilasjoukoissa satunnaistetun elossaolonäytön osoittaminen edes maailmanlaajuisissa tutkimuksissa ei ole mahdollista, ja voi olla, että jatkossa lääkkeitä tullaan hyväksymään merkittävällä hoitovasteiden lisääntymisen perusteella verrattuna historiallisiin verrokkeihin.

Kliinisissä lääketutkimuksissa arvioidaan sekä hoidon tehoa että haittoja. Haitat kirjataan yleensä NCI-CTCAE (National Cancer

Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) -kriteeristön mukaisesti, missä sekä haitta- että sen vaikeusaste raportoidaan. Kriteeristö antaa yleensä selkeän kuvan testatun lääkeaineen tavallisimmista haittavaikutuksista, mutta vertailtaessa kahta erityyppistä hoitoa voi ilmetä ongelmia. Useat NCI-CTCAE-kriteeristössä kerättävät haittavaikutukset – esimerkiksi muutokset laboratorioarvoissa – ovat sellaisia, etteivät ne huononna potilaiden elämänlaatua. Joissakin keuhkosyöpätutkimuksissa toinen hoito on voinut näyttää siedetymmältä NCI-CTCAE-kriteeristön mukaan, mutta vertailuhoito on taas elämänlaadun suhteen parempi (1). Keuhkosyövän lääkehoitoja arvioitaessa tulisi sekä elämänlaatua että haittavaikutuksia arvioida yhdessä.

Viime vuosina hyväksytyt keuhkosyövän lääkehoidot ovat olleet yleisesti kalliita. Lääkkeen hinnan korrelaatio hoidon tuomaan hyötyyn on usein ollut huono. Lääkkeiden tuoma tilastollinen elossaoloajan tai etenemättömyysajan lisäys on kyllä osoitettu suurissa kolmannen vaiheen tutkimuksissa, mutta usein kliininen

hyöty on ollut vaatimaton verrattuna hoidon hintaan ja mahdollisiin lisääntyneisiin haitta-vaikutuksiin. Täten lääkkeiden kustannusvaikutusten arviointi on mielestämme olennainen osa, kun harkitaan uuden lääkehoidon käyttöönottoa keuhkosityövässä.

Tyrosiinaasikinaasin estäjät *EGFR*-mutaation tai *ALK*-translokaation omaavilla potilailla

Ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä on edeltävän kymmenen vuoden aikana löydetty alaryhmiä, joissa on todettavissa aktivoiva onkogeenin muutos. Näistä tärkeimmät, hoitomahdollisuuksiin vaikuttavat, ovat *EGFR* (epidermaalisen kasvutekijän reseptori) ja *ALK* (anaplastinen lymfoomakinaasi), joita todetaan pääasiassa ei-levyepiteelikarsinoomaa sairastavilla (*EGFR* noin 10–15 %:lla, *ALK* noin 2–5 %:lla). Nämä kasvaimet ovat erityisen herkkiä *EGFR* (erlotinibi, gefitinibi tai afatinibi) tai *ALK* (kritisotinibi) -tyrosiinikinaasin estäjille riippuen kasvaimen ilmentämästä aktivoivasta muutoksesta: keskimäärin 70 % potilaista saa objektiivisen radiologisen hoitovasteen. Verrattuna levinneen keuhkosityövän tavanomaiseen solunsalpaajahoitoon, kaikissa tutkimuksissa on nähty noin viiden kuukauden etenemättömyysajan lisääntyminen tyrosiinikinaasin estäjillä mutta ei muutosta kokonaiselossaoloajassa todennäköisesti ”cross-over”-ilmiön vuoksi (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Takautuvissa analyyseissa on kuitenkin varsin selkeästi osoitettu kokonaiselossaoloajan pidentyminen (>12 kuukautta) lääkehoitoa saaneilla potilailla verrattuna historiallisiin potilasaineistoihin (8, 9). Tämä viittaa hoitojen todelliseen ja merkittävään hyötyyn myös elossaoloajan suhteen; sama ilmiö on todettavissa myös arkipäivän suomalaisessa potilasmateriaalissa. Tyrosiinikinaasin estäjätutkimuksissa on myös osoitettu hoitojen johtavan parempaan elämänlaatuun verrattuna tavanomaiseen solunsalpaajahoitoon (1, 2). Näiden lääkkeiden tablettimuotoisuus ja suun kautta tapahtuva annostelu on myös etu. Edellä mainitut seikat puoltavat vahvasti tyrosiinikinaasiestäjien käyttöä näissä taudin alaryhmissä, mikä myös kansainvälisissä suosituksissa to-

detaan (10, 11). Tyrosiinikinaasin estäjät ovat kalliita, mutta niiden käyttö on rajattu pieneen potilaiden alaryhmään, joten hoidon kokonaiskustannukset ovat kohtuulliset.

Pemetreksedylläpitohoito

Levinnyttä ei-pienisoluisista keuhkosityöpää on hyväkuntoisilla potilailla hoidettu ensilinjas- ja platinayhdistelmällä 4–6 syklin ajan, minkä jälkeen on jääty seuraamaan potilasta. Taudin edettyä, toisen linjan hoitoja (dosetakseli, pemetreksedi ja erlotinibi) on harkittu. Ylläpitohoitoa ensilinjan platinahoidon jälkeen on tutkittu useilla lääkeaineilla, kuten dosetaksellilla, gemsitabiinilla ja erlotinibilla (*EGFR*-mutaatiostatuksesta riippumatta), mutta vahvaa, laajamittamista tutkimusnäyttöä kyseisten hoitojen hyödystä ja niiden käytön puolesta ei ole nähty. Pemetreksedi on antifolaattien ryhmään kuuluva solunsalpaaja, joka on hyväksytty keuhkon levinneen ei-levyepiteelikarsinoomien sekä mesoteliooman hoitoon. Pemetreksediä on tutkittu kahdessa kolmannen vaiheen tutkimuksessa platinayhdistelmähoidon jälkeen ylläpitona taudin etenemiseen saakka verrattuna lumeeseen. Molemmissa tutkimuksissa ei-levyepiteelikarsinoomaa sairastavilla potilailla keskimääräinen elossoloaika piteni varsin merkittävästi (15,5 vs 10,3 kuukautta ja 13,9 vs 11,0 kuukautta) pemetreksedihoitoon myötä. Pemetreksedihoitoon liittyi enemmän hankalia haittavaikutuksia kuten neutropeniaa, anemiaa ja heikkoutta, mutta niiden esiintyminen oli varsin harvinaista (12, 13).

Pemetreksedylläpito tutkimukset jättävät avoimia kysymyksiä. Tähän mennessä missään tutkimuksissa ei ole vertailtu ylläpitohoitoa pemetreksedillä ja pemetreksedihoitoa vasta taudin edettyä. Pemetreksedylläpito hoidon optimaalista kestoa ei tiedetä, ja on epäselvää, saavutettaisiinko vastaava hyöty myös lyhemmällä hoitojaksolla kuin jatkamalla hoitoa taudin etenemiseen saakka. Alaryhmiä, jotka erityisesti hyötyisivät pemetreksedylläpito hoidosta, on mahdollisesti löydettävissä, mutta niitä ei ole kolmannen vaiheen tutkimusten perusteella tunnistettu. Esimerkiksi *ALK*-translokaation omaavat potilaat vaikuttaisivat hyötyvän pemet-

TAULUKKO 2. Uudempien ei-pienisoluisen keuhkosyövän lääkehoitojen teho kliinisissä kolmannen vaiheen lääketutkimuksissa.

Lääkeryhmä	Hoidon vaihe	Vertailuhaara	PFS (kuukautta)	OS (kuukautta)	OS 1v (%)
EGFR:n estäjät					
Afatinibi	Ensilinja	Platinayhdistelmä	11,1 vs 6,9	NS	NR
		Platinayhdistelmä	11,0 vs 5,6	NS	NR
Erlotinibi/Gefitinibi	Ensilinja	Platinayhdistelmä	9,5 vs 5,9	NS	NR
ALK:n estäjät					
Kritsotinibi	Ensilinja	Platinayhdistelmä	10,9 vs 7,0	NS	NR
	Toinen linja	Dosetakseli/pemetreksedi	7,7 vs 3,0	NS	NR
VEGF/R:n estäjät					
Bevasitsumabi	Ensilinja	Platinayhdistelmä	6,2 vs 4,5	12,3 vs 10,3	51 vs 44
		Platinayhdistelmä	6,7 vs 6,1	NS	NR
Nintedanibi	Toinen linja	Dosetakseli	4,2 vs 2,8	10,5 vs 9,1	53 vs 45
Ramusirumabi	Toinen linja	Dosetakseli	4,5 vs 3,0	12,6 vs 10,3	NR
Immunovasteenmuuntajat					
Nivolumabi	Toinen linja	Dosetakseli	3,5 vs 2,8	9,0 vs 6,0	42 vs 24
Solunsalpaajat					
Pemetreksedi	Ensilinjan jälkeen	Lume	4,1 vs 2,8	13,9 vs 11,0	58 vs 45
	Ensilinjan jälkeen	Lume	4,5 vs 2,6	15,5 vs 10,3	NR

NS = ei tilastollista merkitsevyyttä, NR = ei raportoitu, PFS = etenemättömyysaika, OS = kokonaiselossaoloaika

reksestä enemmän kuin muista solunsalpaajista, ja voi olla, että tämä pieni potilasryhmä hyötyisi merkittävästi myös pemetreksedylläpito- hoidosta (1, 14, 15). Pemetreksedylläpito- hoito tuo ainakin osalle potilaista elossaoloajan etua, mutta hoitoon liittyy haittoja ja kustannusten lisääntymistä. Monet potilaat haluavat lisäksi hoitotauon ensilinjan solunsalpaajahoidon jäl- keen, ja se voi parantaa toisen vaiheen hoidon siedettävyyttä. Mielestämme nykynäytön perus- teella ei voida suositella pemetreksedylläpito- hoidon rutiinimaista käyttöä kaikilla potilailla, mutta tätä tulisi harkita hyvän yleistilan, ei- levypiteelikarsinoomaa sairastaville potilaille, jotka ovat hyötäneet ensilinjan-solunsalpaajista.

Verisuonikasvutekijän estäjät

Verisuonikasvutekijän (VEGF, vascular endothelial growth factor) estäjiä on kokeiltu ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä kuten monien muidenkin syöpien hoidossa. Bevasitsuma- bia yhdistettynä ensilinjassa platinapohjaiseen

solunsalpaajayhdistelmään on tutkittu kahdes- sa kolmannen vaiheen tutkimuksessa. Karbo- platiinin ja paklitaksin yhdistelmä antoi mer- kitsevän hyödyn etenemättömyysaikaan (6,2 vs 4,5 kuukautta) ja keskimääräiseen elossaoloai- kaan (12,3 vs 10,3 kuukautta), mutta sisplatiinin ja gemsitabiiniinin yhdistelmä eri annoksilla ei näyttänyt vastaavaa hyötyä (etenemättömyysai- ka 6,7 vs 6,1 kuukautta ja keskimääräiset elossa- oloajat 13,6 vs 13,1 kuukautta) (16, 17). Ramu- sirumabi on myös uusi suonensisäisesti annos- teltava VEGFR-2:n estäjä, josta on kolmannen vaiheen tutkimustulos toisen linjan hoidossa ei- pienisoluisessa keuhkosyövässä (kaikki histolo- giset alatyypit) yhdistettynä dosetakseliin. Tässä tutkimuksessa merkitsevä keskimääräisen elos- saoloajan (10,5 vs 9,1 kuukautta) ja etenemät- tömyysajan (4,5 vs 3,0 kuukautta) piteneminen todettiin ramusirumabihaarassa (18). Toisessa samanlaisen asetelman kolmannen vaiheen tut- kimuksessa vertailtiin suun kautta otettavaa mo- nikohdennettua tyrosiinikinaasin estäjää (muun muassa VEGFR-2) nintedanibia myös yhdistet-

tynä dosetakseliin, ja adenokarsinoomaa sairastavien alaryhmässä elossaoloaika piteni merkittävästi (12,6 vs 10,3 kuukautta) (19).

VEGF:n estäjän yhdistäminen solunsalpaaja-hoitoon vaikuttaa varsinkin valikoimattomissa potilasaineistoissa antavan pienehkön, kaikissa tutkimuksissa samaa suuruusluokkaa olevan lisähyödyn. Bevasitumabin käyttö on rajoitettu ei-levyepiteeliperäisiin keuhkosyöpiin (kuten myös nintedanibi), eikä kyseessä saa olla sentraalisesti kasvava tai kavernoottinen kasvain tai potilaalla ilmettä veriyiskää. Bevasitumabin käyttö Suomessa – kuten useissa muissakin Euroopan maissa – on ollut vähäistä, mikä johtuu edellä esitetyistä tutkimustuloksista, hoidon lisääntyneistä haitoista ja kustannuksista. Uudempien lääkkeiden, ramusirumabin ja nintedanibin, käytön asemoitumista ei tällä hetkellä tunneta. Biomarkkereita, jotka auttaisivat löytämään VEGF:n estäjiä eniten hyötyvät potilaat, ei tunneta, mikä on myös ongelma kustannusvaikuttavan hoitotavan toteuttamisessa.

Uudet immunivasteen muuntajat

Uudet, T-soluja aktivoivat, immunologiset hoidot kuten PD-1 ja PD-L1 (programmed cell death/ligand-1) ja CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) -vasta-aineet ovat tulossa todennäköisesti useiden syöpätyyppien hoitoon. Kyseiset lääkeaineet näyttävät olevan erityisen tehokkaita syövässä, joihin liittyy runsas mutaatiokuorma kuten melanoomassa, keuhko- ja rakkosyövässä. Poiketen solunsalpaajista tai tyrosiinikinaasin estäjiä immunologisilla hoidoilla nähdään osalla potilaista jopa vuosien kestoisia hoitovasteita.

PD-1/PD-L1-lääkkeistä pisimmällä lääkekehityksessä on nivolumabi, josta ensimmäiset kolmannen vaiheen tutkimustulokset ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä on julkaistu. Tutkimuksessa satunnaistettiin levinnyttä levyepiteelikarsinoomaa sairastavia potilaita, joiden tauti oli edennyt ensilinjan platinahoidon aikana tai sen jälkeen, saamaan joko dosetakselia tai nivolumabia. Tutkimukseen tärkeimpinä sisäännotokriteereinä olivat potilaan hyväkuntoisuus (suorituskykyluokka ECOG 0–1) ja merkittävien systeemi- ja autoimmunisairauksien

Ydinasiat

- ▶ Ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon on viime vuosina tullut uusia, tavanomaisista solunsalpaajista poikkeavia hoitoja.
- ▶ Uudet lääkehoidot parantavat osalla potilaita hoitotuloksia, mutta läikehoitoin liittyy myös merkittäviä kustannuksia.
- ▶ Ennen uusien lääkkeiden laajamittaista käyttöön ottoa, tulisi tutkimustulokset arvioida kansallisesti huomioiden hoidon hyöty, haittavaikutukset, vaikutukset elämänlaatuun sekä kokonaiskustannukset.
- ▶ Hoitoihin soveltuvien ja niistä hyötyvien potilaiden optimaaliseen valintaan, hoidon keston ja tosielämän hoitotulosten seurantaan tulisi kohdentaa resursseja.

puuttuminen. Nivolumabi lisäsi näin valituilla potilailla merkittävästi potilaiden keskimääräistä etenemättömyysaika (3,5 vs 2,8 kuukautta) ja elossaoloaika (9,2 vs 6,0 kuukautta) ja siihen liittyy vähemmän vaikeita haittavaikutuksia (7 % vs 55 %). Elossoolevien potilaiden määrä vuoden kuluttua hoidon aloituksesta oli nivolumabiryhmässä merkittävästi suurempi (42 % vs 24 %), mikä viittaa hyötyvien pitkiin hoitovasteisiin. PD-L1-värjäytyvyyden kasvainkudoksessa ei todettu kuitenkaan suoraan korreloivan hoitotuloksiin (20).

Nivolumabi on tehokkaampi ja paremmin siedetty kuin standardi solunsalpaajahoido levyepiteelikarsinooman toisen linjan hoidossa valikoidussa potilasryhmässä. Tällä hetkellä ei ole olemassa hyviä keinoja oikein kohdennettuun potilasvalintaan vaikkakin hyödyn todennäköisyys ilmeisesti on suurempi potilailla, joilla on merkittävä tupakointiamneesi sekä kasvaimen PD-L1-värjäytymistä on todettavissa. Hoidon sopivasta kestosta ei ole tutkimustuloksia, ja on mahdollista, että lyhemmat hoitajaksot tuovat kliinisen hyödyn.

Lopuksi

Levinneen keuhkosyövän uusilta hoidoilta toivotaan elinajan pidentymistä, hyvää siedet-

tävyttä ja oirelievitystä sekä mahdollisimman helppoa annostelua. Uusien lääkehoitojen laaja-alainen arviointi ennen käyttöönottoa on välttämätöntä. Arviointiin tulee kuulua tehon, haittavaikutusten, elämänlaadun, annostelu- muodon ja kokonaiskustannusten arvio. Kriteerien tulisi lisäksi olla samankaltaiset eri syöpä-

tyyppien suhteen. Mielestämme uudet syövän lääkehoidot tulisi arvioida kansallisesti jo niihin liittyvien merkittävien kokonaiskustannusten vuoksi. Jos ja kun uusi lääke etenee kliiniseen käyttöön, tulisi hoidon tehoa systemaattisesti seurata potilastietojen avulla tulevaisuuden hoi- tovalintojen edelleen optimoimiseksi. ■

JUSSI KOIVUNEN, dosentti, syöpätautien erikoislääkäri
Oulun yliopisto ja OYS, Syöpätautien ja sädehoidon
klinikka, Medical Research Center Oulu

**AIJA KNUUTTILA, dosentti, keuhkosairauksien
erikoislääkäri**
HYKS, Sydän- ja keuhkokeskus

PEKKA MALI, LT, syöpätautien erikoislääkäri
Forssan sairaala, Syöpätautien poliklinikka

SIDONNAISUUDET

Jussi Koivunen: Asiantuntijapalkkio (AstraZeneca Oy, Eli Lilly Oy, Pfizer Oy, Roche Oy), luentopalkkio (Eli Lilly Oy, Roche Oy)

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

Pekka Mali: Asiantuntijapalkkio (Pfizer, Merck, Eli-Lilly), luento- palkkio (Astra-Zeneca, Eli-Lilly, Roche), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Pfizer, Swedish Orphan, Eli-Lilly)

KIRJALLISUUTTA

1. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, ym. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385–94.
2. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, ym. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947–57.
3. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, ym. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380–8.
4. Zhou C, Wu YL, Chen G, ym. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12:735–42.
5. 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.
6. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, ym. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3327–34.
7. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, ym. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167–77.
8. Takano T, Fukui T, Ohe Y, ym. EGFR mutations predict survival benefit from gefitinib in patients with advanced lung adenocarcinoma: a historical comparison of patients treated before and after gefitinib approval in Japan. *J Clin Oncol* 2008;26:5589–95.
9. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, ym. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2011;12:1004–12.
10. ESMO clinical practice guidelines. European Society for Medical Oncology (ESMO) 2014. <http://www.esmo.org/Guidelines>.
11. NCCN guidelines. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2015. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines_nojava.asp.
12. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, ym. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;374:1432–40.
13. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, ym. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:2895–902.
14. Camidge DR, Kono SA, Lu X, ym. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in non-small cell lung cancer are associated with prolonged progression-free survival on pemetrexed. *J Thorac Oncol* 2011;6:774–80.
15. Lee JO, Kim TM, Lee SH, ym. Anaplastic lymphoma kinase translocation: a predictive biomarker of pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6:1474–80.
16. Sandler A, Gray R, Perry MC, ym. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542–50.
17. Reck M, von Pawel J, Zatlouk P, ym. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAL). *Ann Oncol* 2010;21:1804–9.
18. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, ym. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:665–73.
19. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, ym. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:143–55.
20. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, ym. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123–35.

SUMMARY

Up-to-date drug treatment of disseminated lung cancer – which other drugs are available in addition to conventional cytotoxic agents?

In addition to conventional cytotoxic agents, novel drug treatments have in the last few years been introduced for the treatment of non-small cell lung cancer. Whereas some of the novel treatments have brought significant improvement in treatment outcome, the benefit brought about by the treatment has in some cases been quite small in comparison with the costs and adverse effects. In the present review we explore the goals of drug treatments of disseminated lung cancer, assessment of therapeutic benefits as well as most significant research results of novel drug treatments of the last few years. In addition, we evaluate the effect of the novel drug treatments on Finnish treatment practices.