



UNIVERSITY OF HELSINKI



<https://helda.helsinki.fi>

Helda

Keuhkosityöpä

Knuuttila, Aija

Laaketieteellinen Aikakauskirja Duodecim
2020

Knuuttila, A 2020, 'Keuhkosityöpä', Duodecim, Vuosikerta. 136, Nro 7, Sivut 833-834. <
<https://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo15505.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/329535>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Aija Knuuttila

Keuhkosyöpä

Keskeistä

- Heterogeeninen ryhmä erilaisia keuhkoperäisiä syöpiä
- Tunnettuina vaaratekijöinä ensisijaisesti tupakointi, lisäksi eräillä aloilla työperäiset altisteet
- Riskiryhminä erityisesti keski-ikäiset tai vanhemmat (yli 45 v) tupakoitsijat, joilla ilmenee esim.
 - yskää, jonka tavanomainen luonne muuttuu, veriyskää
 - toistuvia hengitystieinfektioita
 - laihtumista ja yleistilan heikkenemistä.
- Osa keuhkosyövistä kehittyi kuitenkin tupakoimattomille tai vain vähän tupakoineille.

Epidemiologia

- Uusia keuhkosyöpätapauksia todettiin v. 2017 Suomessa 2 708, joista naisilla 996.
- Naisilla ilmaantuvuus on jatkuvasti suurentunut tupakoinnin yleistyksen myötä.
- Miehillä ikävakioitu ilmaantuvuus on pienentynyt miesten tupakoinnin vähennyttyä, mutta keuhkosyöpä on edelleen miesten kolmanneksi yleisin syöpä eturauhassyövän jälkeen.
- Maailmanlaajuisesti eniten syöpäkuolemia aiheuttava sairaus

Etiologia

- Tupakointi
 - N. 80–90 % keuhkosyövistä on tupakoinnin aiheuttamia.
 - Tulee kuitenkin muistaa, että n. 15 %:ssa tapauksista potilaalla ei ole merkittävää tupakointianamneesia. Tupakoimattoman keuhkosyöpä on patogeneesiltään erilainen.
 - Etenkin tupakoimattomien adenokarsinooissa ilmenevistä signalointireitin muutoksista parhaiten tunnettuja ovat EGFR-

mutaatiot sekä ALK- ja ROS1-uudelleenjärjestymät.

- Asbesti
 - Asbestille merkittävästi altistuneen tupakoitsijan keuhkosyöpävaara on jopa 50-kertainen tupakoimattomaan, ei-altistuneeseen verrattuna.
- Muut
 - Mm. arsenikki, kromi ja nikkeli (ammattialtistus)
 - Säteily (radon etenkin tupakointiin liittyen)
 - Geneettinen alttius

Histopatologiset alaryhmät

- *Ei-pienisoluiset karsinoomat* – osuus kaikista n. 75 %
 - Leveyepiteelikarsinoomat (30–40 %); osuus vähentymässä
 - Adenokarsinoomat (n. 50–60 %); osuus lisääntymässä – Kliiniseltä käyttäytymiseltään ja ennusteeltaan toisistaan poikkeavia useita eri alamuotoja, mm. lepidisen kasvutavan tuumorit ja solidit adenokarsinoomat
 - Suurisoluinen karsinooma (5 %)
- *Pienisoluisen karsinooma* – osuus kaikista n. 15–20 %.

Oireet ja löydökset

- Oireet aiheutuvat joko primaari-tuumorista keuhkojen alueella tai etäpesäkkeistä tai ne voivat olla paraneoplastisia. Tavallisimpia ovat
 - yskä tai muuttunut yskä, veriyskää
 - kivut (torakkaalinen tai ekstratorakkaalinen esim. luustometastaseista)
 - hengenahdistus
 - äänen käheytyminen
 - ruokahaluttomuus, laihtuminen.

- Löydökset keuhkosyöpäepäilyssä
 - Thoraxkuvassa varjostuma keuhkossa ja mahdollisesti suurentuneita imusolmukkeita hiluksessa ja/tai mediastinumisissa
 - Suurentuneita imusolmukkeita soliskuopissa ja/tai kainaloissa
 - Etäpesäkkeisiin (aivot, luusto, keuhkot, maksa, lisämunuaiset) liittyvät löydökset

Metastasointi

- Leviäminen thoraxin alueella
 - Saman keuhkon toiseen lohkoon, toiseen keuhkoon
 - Hiluksen, mediastinumien, soliskuoppien tai kainaloiden imusolmukkeisiin
 - Suora kasvu mediastinumiin, thoraxin seinämään, isoihin suoniin, sydänpussiin, keuhkoppussiin, nikamiin, kylkiluihin tai hartiapunkoseen
- Leviäminen thoraxin ulkopuolisiin elimiin
 - Aivot, luusto, maksa ja lisämunuaiset tavallisimmat kohde-elimet
- Pienisoluisen keuhkosyöpä on useimmiten levinnyt toteamisvaiheessa. Sille on tyypillistä leviäminen sekä paikallisesti että thoraxin ulkopuolelle jo varhaisessa vaiheessa. Rajoittunut pienisoluisen keuhkosyöpä on kyseessä, jos tautimuutoksia on ainoastaan yhden thoraxpuoliskon alueella.

Diagnosi

- Tärkein alkuvaiheen tutkimus on thoraxkuva.
- Jos thoraxkuvan ja oireiden perusteella epäillään keuhkosyöpää, potilas lähetetään jatkotutkimuksiin keuhkosairauksien klinikkaan.
 - Tärkeimmät jatkotutkimukset ovat varjoainetehosteinen

thoraxin ja ylävatsan tietokone-tomografia ja sen perusteella bronkoskopia ja/tai muut näytteenotot (biopsiat primaarituumorista ja/tai metastaseista). Osassa tapauksista FDG-PET-TT tuo lisäinformaatiota levinneisyyttä selvittäessä.

- Keuhkosityövän diagnostiikkaan soveltuvia seerumin tuumorimarkkeritutkimuksia ei ole.
- Osalla potilaista (huonokuntoisilla ja monisairailta) invasiiviset diagnostiset tutkimukset eivät anna hoidollista lisähyötyä, joten nämä tulee myös arvioida tapauskohtaisesti (ks. hoidon mahdollisuudet jäljempänä).
- Erotusdiagnostiikassa tärkeimpiä ovat mm. keuhkojen vanhat arpimuutokset, infektio muutokset ja muiden maligniteettien metastasit.

Ehkäisy

- Nuoret eivät saa aloittaa tupakointia.
- Tupakoinnin lopettaminen
- Suojauduttava altistumiselta asbestille ja muille tunnetuille työperäisille karsinogeneille.

Hoito

- Hoitovalinta perustuu taudin levinneisyysasteeseen (TNM-stage) ja keuhkosityövän solutyypin (ei-pienisoluisen ja sen eri alatyypit vs. pienisoluisen), levinneissä ei-pienisoluisissa keuhkosityövissä lisäksi molekyylibiologisiin markkereihin (mahdolliset tunnistetut mutaatiot, ja jos em. mutaatiota ei ole, tuumorin PD-L1-ekspressiotasoon).
- Hoidon mahdollisuuksiin ja saatettavaan hyötyyn vaikuttavat myös potilaan yleiskunto (WHO 0–4) ja muut sairaudet.
- *Ei-pienisoluisissa* keuhkosityövissä paikallisen taudin ensisijainen hoito on leikkaus^C; joko keuhkolohkon tai keuhkon poisto. Radikaalileikkaus on mahdollinen korkeintaan 20 %:lle. Radikaalileikatuista potilaista osa hyötyy leikkauksen jälkeen annetusta

solunsalpaajahoidosta.

- Paikallisesti edenneissä taudissa (n. 15–20 %) annetaan yhdistelmähoitoja, joissa yhdistetään eri hoitomuotoja: leikkaushoitoa, systeemistä lääkehoitoa ja sädehoitoa. Esim. solunsalpaajahoidon annetaan ennen leikkausta^C tai samanaikaisesti sädehoidon^B kanssa.
- Levinneissä taudissa (n. 60 %) hyväkuntoisilla potilailla, joilla tuumorissa ei todeta hoidollisia kohdemutaatioita, käytetään tuumorin PD-L1-ekspressiotasosta riippuen solunsalpaajien ja immunologisen lääkkeen yhdistelmähoitoa tai immunologista lääkehoitoa yksinään. Immunoterapia on voimakkaan tutkimuksen kohteena keuhkosityövissä. Ensijaisesti adenokarsinoomissa pienellä osalla, n. 15 %:lla, ilmenee tuumorissa EGFR-mutaatio tai ALK- tai ROS1-uudelleenjärjestymä, jolloin hoito on molekyyllitason kohdennettu peroraalinen lääke (EGFR-inhibiittori, ALK-/ROS1-inhibiittori). Parantavaa hoitoa ei levinneeseen keuhkosityöpään kuitenkaan tunneta.
- Osalla levinnyttä ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavista tauti ei merkittävästi reagoi nykyisiin tunnettuihin lääkehoitoin. Tämä on myös tärkeä tunnistaa, jotta raskailta, hyödyttömiltä hoitoyrityksiltä vältytään.
- *Pienisoluisen* keuhkosityövän primaarihoito on solunsalpaajahoidon. Yhteen thoraxpuoliskoon rajoittuneen taudin primaarihoidossa solunsalpaajahoidon yhdistetään sädehoito ns. kemo-sädehoitona.
 - Levinneessä taudissa sädehoitoa käytetään tarvittaessa palliaationa esim. luustometastaseihin.
 - Profylaktinen aivosädehoito saattaa tulla harkittavaksi valikoiduille potilaille, koska aivometastasoitinta on tässä syöpätyypissä hyvin yleistä.

- Keuhkosityöpäpotilaan oireenmukainen hoito.

Seuranta

- Säännöllisen seurannan hyötyä kaikkien keuhkosityöpäpotilaiden kohdalla ei ole osoitettu. Seuranta on mielekästä, jos on mahdollista toteuttaa aktiivista, onkologista hoitoa mahdollisen residiviin ilmaantuessa. Seurannassa pyritään havaitsemaan taudin uusiutumisen tai etenemisen, ja lisäksi sillä on merkitystä hyvän oireenmukaisen hoidon toteuttamisessa.
- Tärkeimmät seurantaparametrit
 - Kliininen kokonaisvointi, oireiden kartoittaminen
 - Keuhkoauskultaatio, imusolmukaluiden palpaatio
 - Thoraxkuva ja tarvittaessa TT-kuvantaminen
 - Yleiskunto, laihtuminen, kivut
- Seerumin tuumorimerkkiaineiden käytön hyödystä ja sopivuudesta ei ole näyttöä seurannassa.

Ennuste

- Ei-pienisoluiset keuhkosityövät
 - Kaikista potilaista on elossa 5 v:n kuluttua n. 15 %.
 - Kaikista radikaalileikatuista on elossa 5 v:n kuluttua 65 %.
 - Levinneissä taudissa elossaolo vaihtelee alatyypistä riippuen. Keskimäärin 2 v:n kuluttua on elossa n. 25 % potilaista.
- Pienisoluisen keuhkosityövät
 - Keskimääräinen elossaolo rajoittuneessa taudissa on n. 14–20 kk ja levinneessä taudissa n. 7–12 kk. 5 v:n elossaoloosuus on alle 3 %.

Kirjallisuutta

1. Planchard D, Popat S, Kerr K ym. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.
2. Rossi A, Tay R, Chiramel J ym. Current and future therapeutic approaches for the treatment of small cell lung cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2018;18(5):473-86.