



UNIVERSITY OF HELSINKI



<https://helda.helsinki.fi>

Helda

Keuhkopussin mesoteliooma - diagnostiikan ja hoidon nykytilanne

Paajanen, Juuso

Laaketieteellinen Aikakauskirja Duodecim
2022

Paajanen, J, Wolff, H, Vehmas, T, Knuuttila, A, Räsänen, J & Ilonen, I 2022, 'Keuhkopussin mesoteliooma - diagnostiikan ja hoidon nykytilanne', Duodecim, Vuosikerta. 138, Nro 2, Sivut 154-160. < <https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo16654.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/353867>

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.

Juuso Paaanen, Henrik Wolff, Tapio Vehmas, Aija Knuutila, Jari Räsänen ja Ilkka Ilonen

Keuhkopussin mesotelioma – diagnostiikan ja hoidon nykytilanne

Keuhkopussin mesotelioma on harvinainen syöpäsairaus. Sen tavallisin aiheuttaja on aiempi, usein työperäinen, asbestialtistus. Mesotelioman diagnostiikka perustuu radiologisiin ja histologisiin löydöksiin. Uudet histologiaa tarkentavat ja molekyläriset määritykset tukevat diagnostiikkaa ja täsmentävät ennustetta. Mesotelioman hoito voi koostua kirurgiasta, sädehoidosta, systeemisestä lääkehoidosta, keuhkopussin nesteilyyn kohdistuvasta hoidosta ja näiden erilaisista yhdistelmistä. Immunologiset lääkehoidot ovat viimeaikaisista hoitomuodoista tutkituimpia ja soveltuviissa tilanteissa myös kliinisessä käytössä mesoteliomassa.

Mesotelioma on mesoteelisolusta lähtöisin oleva harvinainen syöpäsairaus. Suomessa diagnosoidaan vuosittain noin 80–100 uutta mesoteliomaa, joista suurin osa on lähtöisin keuhkopussista (1). Mesotelioma voi ilmetä myös vatsakalvolla sekä harvinaisesti myös sydänpussissa tai tunica vaginaliksessa (kivekset, munasarjat). Mesoteliomista noin 80 % arvioidaan liittyvän aikaisempaan asbestialtistumiseen. Viive altistumisesta sairauden ilmenemiseen on keskimäärin 30–50 vuotta. Muita tunnistettuja riskitekijöitä mesoteliomalle ovat ionisoiva sädehoito, geneettinen alttius sekä muut asbestin kaltaiset kuitumaiset materiaalit (2).

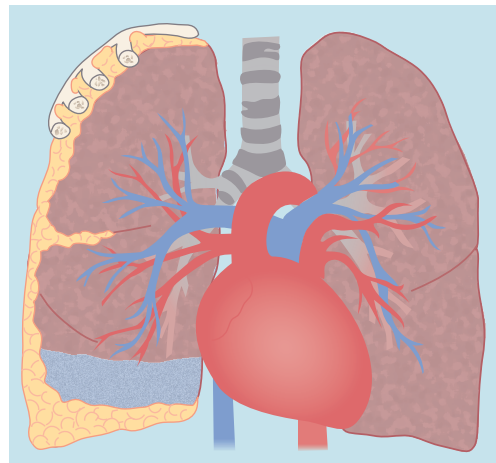
Mesoteliomiin liittyvä asbestialtistuminen on usein työperäistä, jolloin potilas on oikeutettu ammattitautilain mukaisiin korvauksiin (3). Ammattitaudin kriteerit täyttyvät keuhkopussin ja vatsakalvon mesoteliomissa vähäiselläkin asbestialtistumisella, mikäli latenssiaika on vähintään kymmenen vuotta (3).

Keuhkopussin mesotelioman alkuvaiheen oireita ovat tyypillisesti hengenahdistus, yskä sekä rintakehän kivut. Oireet liittyvät mesotelioman tavallisesti toispuoleiseen, paikalliseen kasvuun rintaontelon elimiin tai keuhkopussinesteilyyn (KUVA). Taudin edetessä voi ilmaantua yleisoireina lämpöilyä, laihtumista, sekä väsymistä (2). Edenneessä taudissa myös

etäpesäkkeiden aiheuttamat oireet ovat mahdollisia (4).

Taudin kulku vaihtelee. Sekä nopeasti eteneviä, aggressiivisia tauteja että hitaasti vuosien aikana suurenevia kasvaimia nähdään. Suuri osa potilaista menehtyy tautiin 1–2 vuoden kuluessa diagnoosista, mutta pieni osa elää pidempään (5). Suotuisamman ennusteen tekijöitä eri tutkimuksissa ovat olleet naissukupuoli, epiteloidinen alatyypipi, hyvä suorituskyky ja vähäinen levinneisyys (2).

Kuvaamme katsauksessa keuhkopussin me-



KUVA. Mesotelioma kasvaa pääasiassa paikallisesti invasoiden keuhkopussin viereisiä kudoksia. Pahanlaatuinen keuhkopussineste on tavallisimpia alkuvaiheen löydöksiä.

TAULUKKO 1. Diffuusi maligni mesotelioma ja muita mesotelialaisia kasvaimia.

Mesotelialainen kasvain	
Diffuusi maligni mesotelioma (DMM)	DMM:n ennuste on huono ja tyyppillinen elinikä diagnoosista on noin 12 kuukautta. DMM jaetaan tavallisesti alatyyppeihin, joita ovat epiteloidinen, bifaasinen ja sarkomatoidinen. Eriteloidinen on tavallisin alatyyppeihin, jolla on paras ennuste.
Lokalisoitunut maligni mesotelioma (LMM)	LMM on paljon harvinaisempi kuin DMM. Paikallisuus tarkoittaa, että kasvain ei leviä kuten DMM ja on leikkaushoidolla kokonaisuudessaan poistettavissa. LMM:n histologia ja alatyypit eivät eroa DMM:stä.
Hyvin erilaistunut papillaarinen mesotelioma (HEPM)	HEPM (well-differentiated papillary mesothelioma, WDPM) on paljon harvinaisempi kuin DMM. Sillä on varsinkin vatsakalvossa melko hyvä ennuste. HEPM kasvaa pinnallisesti ja vain vähän invasiivisesti verrattuna hyvin erilaistuneeseen DMM:ään.
In situ mesotelioma	Mesoteliomissa on vältetty in situ -muodon käyttöä diagnostiikassa, koska keinot sen toteamiseen ovat olleet riittämättömiä. Erityisesti BAP-1-värjäyksen ansiosta diagnostiikka on saanut lisää varmuutta. Vuoden 2015 WHO luokittelu ei vielä kuitenkaan in situ -muotoa tunnista.

sotelioman diagnostiikan ja hoitojen tilannetta. Mikäli toisin ei mainita, kirjoituksessa mesoteliomalla tarkoitetaan yleisintä keuhkopussin diffuusisti kasvavaa mesoteliomaa. Muita mesotelialaisia kasvaimia kuvataan **TAULUKOSSA 1**.

Diagnostiikka

Yleistä. Mesotelioman diagnoosi perustuu invasiivisen mesotelialaisen kasvaimen osoittamiseen kudoksenäytteessä (6). Luotettavin kudoksenäyte saadaan videoavusteisen torakoskopian (VATS) avulla. Näytteissä tulisi olla mukana submesotelialaista rasvakudosta, jotta invaasio voidaan osoittaa. Myös kaikukuvaus- tai TT-ohjattu transtorakaalinen paksuneulanäyte johtaa usein diagnoosiin. Sytologisten näytteiden käyttö diagnostiikassa riittää harvoin, vaikka uudet merkkiaineet parantavatkin diagnostiikan osuvuutta. Pelkkään sytologiaan pohjautuva diagnoosi edellyttää mesoteliomalle tyyppisiä kliiniradiologisia löydöksiä, osoitusta syövästä sekä varmennusta mesoteeliperäisestä solutyypistä (6,7). Sarkomatoidisessa alatyypissä pleuranesteen sytologisella näytteellä ei saada diagnoosia (6).

Histo- ja molekyylipatologia. Immunohistokemiallisia (IHK) positiivisia mesoteelimerkkejä löydettiin 1990-luvulla. Tämän jälkeen mesotelioman diagnostiikan muutokset ovat olleet varsin vähäisiä. Nykyiset suositukset painottavat vähintään kahden positiivisen mesoteeli- ja kahden negatiivisen IHK-merkin käyttöä (8,9).

Mesoteliomat jaetaan histologisen kasvutavan mukaisesti epiteloidiseen, sarkomatoidiseen ja näiden yhdistelmään eli bifaasiseen alatyyppeihin (6). Eriteloidinen alatyyppeihin on yleisin, noin 70 % kaikista kasvaimista. Merkittävin muutos diagnostiikan tarkennuksessa on ollut lisääntyvä kiinnostus epiteloidisten kasvainten pahanlaatuisuusasteen (gradus) arvioon. Viimeisin WHO:n luokittelu vuodelta 2015 ei vielä ehdottanut gradeerauksen käyttöönottoa tutkimusten vähäisen määrään vuoksi (6). Tämän jälkeen useampi tutkimus on vahvistanut ja tarkentanut graduksen määrittystä (10–12). Vuonna 2019 julkaistun kansainvälisen moniammatillisen asiantuntijaryhmän suosituksen mukaisia tärkeimpiä ennusteeseen vaikuttavia histologisia tekijöitä kuvataan **TAULUKOSSA 2** (9). Huomioitavaa on, että suurin osa histologisista ennustetekijöistä perustuu leikkausnäytteistä tehtyihin tutkimuksiin eikä niiden soveltaminen pienempiin biopsioihin ole aina suoraviivaista.

Mesoteliomassa on suhteellisen vähän so- maattisia mutaatioita verrattuna muihin kiinteisiin kasvaimiin (13). Molekyyli muutokset ovat heterogeenisiä eikä ymmärrys proteiinitason muutoksista ole johtanut merkittäviin diagnostiin tai hoidollisiin läpimurtoihin. Nykyisin molekyyli määritysten kliininen käyttö rajoittuu hyvälaatuisen mesotelialaisen proliferaation ja mesotelioman erottamiseksi epäselvissä tilanteissa (7). On myös esitetty, että paikallinen mesotelioma in situ voitaisiin luotettavasti diagnosoida käyttämällä uusia molekyyli patologia menetelmiä (14). Toistaiseksi erityisesti

TAULUKKO 2. Epitelioidisen mesoteliooman histologia ennustetekijöitä.

Ennustetekijä	
Pahanlaatuisuusaste (gradus)	Pahanlaatuisuusasteessa huomioidaan tavallisia histologisia kriteereitä eli tuma-atypiaa, mitooseja ja nekroosia, joita yhdistämällä kasvain voidaan jakaa joko kaksi- tai kolmiportaisesti eri graduksiin. Virallista WHO luokittelua ei vielä ole (6).
Kasvutapa	Epitelioidisissa mesotelioomissa on todettavissa erilaisia kasvutapoja, joilla on yhteys taudin aggressiivisuuteen. Trabekulaarinen ja tubulopapillaarinen kasvutapa liittyvät keskimääräistä parempaan ennusteeseen, kun taas kiinteä, mikropapillaarinen, välimuotoinen sekä pleomorfinen kasvutapa liittyvät huonompaan ennusteeseen. Usein mesotelioomissa havaitaan erilaisia kasvutapoja ja kaikki kasvutavat on syytä huomioida (6,7).
Solunomorfologia	Mesotelioomissa on löydetty runsaasti erilaisia solutyyppejä, kuten desiduaalisia tai pienisoluisia mesotelioomia. Näillä on vain vähäistä ennusteellista merkitystä. Jotkut solutyyppit liittyvät voimakkaasti tiettyyn kasvutapaan. Esimerkiksi pleomorfiset tai välimuotoiset solut liittyvät vastaavaan kasvutapaan (6,7).
Muita morfologisia ennustetekijöitä	Myksoidi strooma (7) ja vankat eksofyttiset papillaariset rakenteet (12) näyttävät liittyvän DMM:ssä keskimääräistä parempaan ennusteeseen.

kasvunrajoitegeenien, kuten *BAP1* (*BRCA1-associated protein 1*) puuttumisen toteaminen IHK:lla, tai *CKDN2A:n* (*cyclin dependent kinase inhibitor 2a*) deleetioiden toteaminen ovat käytössä pahanlaatuisen solukon varmistamiseksi. Kyseiset muutokset eivät kuitenkaan ole mesotelioomalle täysin spesifisiä, eikä molekylaarisilla muutoksilla voida luotettavasti sulkea pois mesotelioomaa. Etenkin *BAP1*-geenin mutaatiot ovat tavanomaisen somaattisen mutaation lisäksi liitetty myös harvinaisempaan perinnölliseen syöpäoireyhtymään (15). Potilaat, joilla on perinnöllinen ituratomutaatio, eroavat sporadista mesotelioomaa sairastavista nuoremman iän, suvun syöpähistorian, vähäisen asbestialtistuksen sekä paremman ennusteen osalta (15).

Radiologia

Keuhkojen ja ylävatsan tietokonetomografia (TT) on tärkein yksittäinen radiologinen tutkimus mesotelioomaa epäiltäessä. Varjoaineen oikea-aikainen käyttö sekä keuhkopussin kuvantamiseen optimoitu kuvaussarja auttavat erottelmaan aktiivisen kasvaimen tehostumattomasta muutoksesta. Optimaalinen varjoainetehostus tapahtuu 230–300 sekuntia varjoaineboluksenannon jälkeen (16), mikä on huomattavasti standardikuvausta pitempi aika. Radiologisella kuvantamisella ei kuitenkaan pystytä erottelmaan mesotelioomaa muista keuhkopussin syövästä (17). HUS:n alueen 161 mesotelioomapotilaan TT:llä kuvatussa aineis-

tossa tavallisimmat löydökset kasvaimen lisäksi olivat keuhkopussin paksuuntuma (93 %), pleuraneste (89 %) sekä pleuraplakit (71 %) ja -kalkkiumat (61 %) (18).

Mesoteliooma kasvaa tyypillisesti toispuoleisena pitkin keuhkopussirakenteita, ja kasvaimen koon arviointi radiologisesti on vaikeaa. Useita eri menetelmiä on ehdotettu sekä diagnoosivaiheeseen että vastearvioon. Nykyisen TNM-luokittelun T-luokka kuvaa kasvaimen invaasiota lähimpiin elimiin ottamatta kantaa sen kokoon (19). Invaasion syvyyden arviointiin on ehdotettu joko usealta eri tasolta mitattua kasvaimen paksuutta (20) tai kasvainvolyymiä mittaavia puoliautomaattisia ohjelmia (21). Molempien tekniikoiden avulla voidaan tarkentaa potilaiden ennustetta sekä arvioida systeemihoidojen hoitovastetta, mutta toistaiseksi menetelmät rajoittuvat vain tutkimuskäyttöön.

Magneetti- ja FDG-PET-TT-kuvaus saattavat tuoda lisähyötyä mesoteliooman kasvutapa ja levinneisyyttä arvioitaessa. Magneettikuvaus pystyy osoittamaan kasvaimen rajautumisen TT:tä paremmin etenkin pehmytosainvaasion osalta. PET-kuvantamisen tuoma lisähyöty rajoittuu lähinnä levinneisyys selvityksiin leikkauksmahdollisuutta arvioitaessa (17).

Hoito

Keuhkopussin mesotelioomaan ei tunneta parantavaa hoitoa. Taudinkulku on yksilöllinen ja vaihteleva eikä ole täysin selvää, kuinka nykyi-

set hoidot yksittäisen potilaan kohdalla vaikuttavat ennusteeseen. Taudin harvinaisuuden ja tautitapausten heterogeenisuuden vuoksi tutkimustietoa laajoista potilassarjoista on melko vähän, ja hoito-ohjeissa on eroja eri keskusten ja hoitosuosituksen välillä (8,22,23). Yksilöllistä hoidon valintaa ohjaavat syövän levinneisyys, histologinen alatyyppejä sekä potilaskohtaiset tekijät kuten toimintakyky ja taustasairaudet.

Kirurginen hoito. Kirurgisia toimenpiteitä tarvitaan mesotelioomapotilaiden hoidon eri vaiheissa: diagnostiikassa, levinneisyyden selvityksessä, hoitotoimenpiteissä, ja oirehoidoissa (24). Varsinainen leikkaushoito voidaan jakaa radikaaliin ja palliatiiviseen kirurgiaan.

Kirurgian yksinään ei ole osoitettu tuovan elossaolohyötyä, mutta hoitotutkimuksissa makroskooppisesti radikaalivaihtoista kirurgiaa on käytetty valikoiduille potilaille yhdessä solunsalpaajien ja sädehoidon kanssa. Leikkaushoidon hyöty näyttää rajoittuvan vain epiteloidista mesotelioomaa sairastaviin (24). Kirurgian tueksi tutkitaan useita erilaisia paikallisia hoitomuotoja mikroskooppisen jäännöstaudin hoitoon (25). Kontrolloitujen tutkimusten puuttuessa mikään paikallishoidoista ei ole vakiintunut yleiseen käyttöön. HYKS:ssä on eniten kokemusta leikkauksenaikaisesta lämmitetystä solunsalpaajainfuusiosta, jonka on todettu pidentävän elinaikaa pelkkään radikaalikirurgiaan verrattuna valikoiduille potilaille (26).

Kirurgisia hoitomenetelmiä käsitellään tarkemmin **TAULUKOSSA 3**. Havainnoivat tutkimukset eivät ole kyenneet osoittamaan merkittävää elinaikaeroa leikkaushoitojen välillä (27). MARS-tutkimus on ainoa satunnaistettu kontrolloitu tutkimus, joka yritti selvittää radikaalikirurgian roolia keuhkopussin mesoteliooman hoidossa (28). Tutkimuksen päätuloksena todettiin leikkausryhmään liittyvän enemmän kuolleisuutta (HR 1,90, 95 %:n LV 0,92–3,93) sekä heikompi elämänlaatu, joskaan löydökset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Tutkimuksen päätelmiä radikaalikirurgian haitoista on kritisoitu yleisesti. Suurimpina puutteina on todettu muun muassa pieni 50 potilaan otoskoko, heikko protokollan noudattaminen sekä tavanomaista yleisemmät postoperatiiviset komplikaatiot ja suurempi kuolleisuus (29).

Seurantavaiheessa oleva MARS-2-tutkimus pyrkii selvittämään radikaalikirurgian roolia mesotelioomapotilaiden hoidossa.

Pleuranesteen muodostamat oireet ovat tavallisia rintaontelon syövässä. Mesotelioomasta johtuvan pleuranesteen hoidot polveutuvat yleisistä pahanlaatuisen keuhkopussinesteen hoitolinjoista (30). Hoitovaihtoehtoja miettien ensimmäiseksi tulisi selvittää, aiheutuvatko potilaan oireet pleuranesteestä. Mikäli pleuranesteen tyhjennys ei poista oireita, aggressiivisempaan hoidon tuskintaan hoidot tuskin auttavat. Oireiden lievittämiseen riittävät toistetut tyhjennyspunctiot, mikäli neste kertyminen on hidasta, potilaan toimintakyky on heikko, tai oletettavissa oleva elinaika on lyhyt (30).

Polikliinisesti paikallispuudutuksessa tai diagnostisen rintaontelon tähytyksen yhteydessä asetettu tunneloitava pleuradreeni on suurimmaksi osaksi korvannut talkkipleurodeesin pahanlaatuisen keuhkopussinesteen hoidossa HUS:n alueella (31). Tunneloidun katettrin avulla potilas voi kotona itsenäisesti tyhjentää kerääntyvää keuhkopussinestettä tyhjiömupullon. Tunneloitu katetri on ensisijainen valinta, mikäli keuhko ei laajennu nesteenpoiston jälkeen (niin sanottu salpakeuhko, trapped lung). Hoitomuodon eduksi katsotaan myös noin puolelle potilaista kehittyvä spontaani pleurodeesi, jonka jälkeen drenin voi poistaa. Viimeaikaiset tutkimustulokset ovat osoittaneet, että spontaanin pleurodeesin nopeutta ja todennäköisyyttä voi lisätä tyhjentämällä dreniä päivittäin tai antamalla talkki tunneloidun katettrin kautta (32). Tavallisimmat tunneloituun katetriin liittyvät ongelmat ovat paikallinen kipuoire, ihoinfektio, empyeema, katettrin tukkeutuminen tai irtoaminen (31).

Valikoiduilla hyväkuntoisilla mesotelioomapotilalla, joilla ei saada vastetta alkuvaiheen hoitoihin, voidaan saarkita keuhkopussin osittaista kirurgista poistoa. Hoitomuodon ei ole osoitettu pidentävän elinaikaa mutta verrattuna talkkipleurodeesiin, osittainen keuhkopussin poisto paransi elämänlaatua sekä vähensi pleuranesteen kertymistä yhden kuukauden kuluttua mutta ei enää myöhemmissä aikapisteissä (33). Haittapuolena osittaiseen keuhkopussileikkaukseen liittyi enemmän komplikaatioita.

TAULUKKO 3. Kirurgiset toimenpiteet keuhkopussin mesotelioomassa (24).

Tavoite	Toimenpide	Selitys
Makroskooppinen resektio	Ekstrapleuraalinen pneumonektomia	Samanpuolisen keuhkon, keuhkopussin, pallean ja sydänpussin poisto
	Laajennettu pleurektomia/dekortikaatio	Parietaali- ja viskeraalipleuran sekä pallean tai sydänpussin poisto
	Pleurektomia/dekortikaatio	Parietaali- ja viskeraalipleuran poisto
	Osittainen pleurektomia/dekortikaatio	Osittainen parietaali- tai viskeraalipleuran poisto – diagnosti- nen tai palliatiivinen osittainen kasvainkudoksen poisto
Oireiden lievyys	Pleurodeesi	Parietaali- ja viskeraalipleuran fuusioituminen kemiallisen aineen avulla. Voidaan toteuttaa joko torakoskooppisesti tai pleuradreenin kautta.

tioita, pidempi sairaalahoito, sekä enemmän kustannuksia. Tietyissä tilanteissa, kuten salpa-keuhkon ja empyeman kohdalla, kirurgisesta hoidosta saattaa olla hyötyä, ja lisätutkimuksia niistä tarvitaan.

Sädehoito. Mesotelioomassa sädehoitoa on käytetty yleensä joko kirurgian tukena tai kipuoireiden lievittämiseen. Sädehoidon rooli radikaalikirurgian lisänä on kiistanalainen, ja sitä koskevat samat laadulliset tutkimustiedon heikkoudet kuin kirurgista hoitoakin. Eri asettelmissa annetun sädehoidon on osoitettu vähentävän paikallisia uusiutumia ilman osoitusta elinajan pidentämisestä (34). Eurooppalaiset hoitosuosittukset suosittavatkin sädehoidon yhdistämistä kirurgiseen hoitoon vain kliinisen tutkimuksen puitteissa (8,23). Yhdysvalloissa taas suositellaan sädehoidon ja radikaalikirurgian yhdistämistä hoitomuotoon perehtyneissä keskuksissa (22).

Useampi satunnaistettu kolmannen vaiheen tutkimus on selvittänyt, voiko sädehoidolla estää mesoteliooman kasvua ihonalaiskudokseen ja rintakehän seinämään toimenpiteen jälkeen. Tulosten perusteella profylaktisesti annettu sädehoito ei kuitenkaan estä merkittävästi kasvaimen kasvua toimenpidekanavaan (35). Profylaktisen sädehoidon ei ole myöskään todettu tuovan eroa uusiutumien määrään, elämänlaatuun tai kipulääkkeiden tarpeeseen.

Ensisijaisesti sädehoitoa on käytetty yhtenä palliatiivisena hoitomuotona mesotelioomassa. Vaikka mesotelioomaa pidetään yleisesti säderesistenttinä, sädehoidon on osoitettu pienentävän kasvainta ja vähentävän syöpään liittyvää kipua (36). Palliatiivisen sädehoidon

vaste tulee yleensä viiveellä, ja alkuvaiheessa hoito saattaa jopa pahentaa kipua. Tehokkaan lääkkeellisen kivunhoidon myötä kipuaiheella toteutettavan palliatiivisen sädehoidon käyttö on mesotelioomassa vähentynyt.

Lääkehoito. Useita solunsalpaajia ja kohdennettuja lääkehoitoja on vuosia tutkittu pääosin pienissä potilassarjoissa, mutta yksiselitteisesti tehokasta lääkehoitoa ei tunneta. Hoitotutkimuksissa parhaimmat tulokset verrattuna sisplatiiniin yksinään on saavutettu platinan ja pemetreksedin yhdistelmällä, mikä on vuosia ollut ensilinjan standardihoito. Osa potilaista, ensisijaisesti epitelioidista alatyypistä sairastavat, hyötynee tästä hoidosta elossaoloa pidentävänä ja oireita lievittävänä (37). Sen sijaan yhdistelmähoiton jälkeinen pemetreksediyläpitohoito ei lyhentänyt merkittävästi taudin etenemättömyysaika (38).

Ensilinjaan standardisolunsalpaajiin yhdistetty verisuonikasvutekijän estäjä, bevasitsumabi, lisäsi keskimääräistä elinaikaa 2,7 kuukautta valikoiduilla mesotelioomapotilailla (HR 0,77, 95 %:n LV 0,62–0,95) (39). Bevasitsumabin käyttöä ovat rajoittaneet hoidon poissulkukriteerit, siedettävyyden vaatimaton lisähyöty sekä kustannukset. Lisäksi hoitostrategian kiinnostavuutta on vähentänyt muiden antiangiogeneettisten lääkkeiden niukoiksi jääneet tulokset mesotelioomapotilailla (8).

Ensilinjan hoidon jälkeen taudin edettyä ei ole yleisesti vakiintunutta, laajalti tutkittua hoitovaihtoehtoa. Pemetreksediä yksinään tai yhdistelmässä suositellaan potilaille, jotka ovat ensilinjassakin hoidosta hyötäneet (8,22). Lisäksi on käytetty platinapohjaisia solunsalpaajia

jia, dosetakselia, gemsitabiinia tai vinorelbiinia joko yksin tai yhdistelminä, mutta kliininen hoitohyöty on usein ollut vähäinen (8).

Immunologisia lääkkeitä on myös mesoteliomassa tutkittu intensiivisesti viime vuosina. Ensimmäiset laajojen satunnaistettujen hoitotutkimusten tulokset monoterapioilla ensilinjan hoitojen jälkeen olivat kuitenkin negatiivisia (8). Uusin ensilinjan hoidon tutkimustulos immunoterapiayhdistelmällä (nivolumabi, PD-1:n estäjä ja ipilimumabi, CTLA-4:n estäjä) on kuitenkin lupaava (40) ja yhdistelmälle on myönnetty käyttöaihe ensilinjan hoidossa. Tutkimuksessa satunnaistettiin 605 hyvän toimintakyvyn (ECOG 0-1) mesotelioomapotilasta joko immunoterapiayhdistelmään (maksimikesto kaksi vuotta) tai standardisolunsalpaajahoitoon. Vastoin aikaisempia kokemuksia lääkehoidosta hyötyvistä, immunoterapiayhdistelmähoidolla todettiin merkittävä elossaolohyöty, mediaani yhdeksän kuukautta, ei-epitelioidisessa (sarkomatoidit ja bifaasiset, 149 potilasta) alaryhmässä verrattuna standardisolunsalpaajiin (HR 0,46, 95 %:n LV0,31–0,68). Sen sijaan epitelioidisten mesoteliomien alaryhmässä hoitoryhmien välillä ei todettu merkittävää eroa elossaolossa (HR 0,86, 95 %:n LV 0,69–1,08). Haittapuolena immunoterapiayhdistelmä oli huonommin siedetty ja johti yli kaksi kertaa todennäköisemmin hoidon lopettamiseen kuin solunsalpaajahoito. Immunoterapiayhdistelmiä ei ole vielä kontrolloidusti testattu myöhemmissä hoidon vaiheissa.

Nivolumabia on yhdessä 332 potilaan tutkimuksessa verrattu lumeeseen taudin edettyä solunsalpaajahoidon jälkeen, ja tulokset on esitetty kongressijulkaisuna vuonna 2021 (41). Tässä tutkimuksessa saavutettiin keskimääräinen 2,6 kuukauden elossaolohyöty nivolumabin eduksi (mediaani elossaolo 9,2 vs 6,6 kuukautta, HR 0,72, 95 %:n IV 0,55–0,94). Tulokset eivät vielä ole täysin valmiit ja niiden kliinisen merkityksen arvioimista vaikeuttaa se, että vertailuryhmä ei saanut toisessa linjassakin usein käytettyä solunsalpaajahoitoa.

Immunologinen lääkehoito vaikuttaa tulevan osalle potilaista yhdeksi mahdolliseksi hoitovaihtoehdoksi myös mesoteliomassa. Tämäkään hoitomuoto ei tuo yksiselitteistä ratkaisua

Ydinasiat

- ▶ Keuhkopussin mesoteliooma on harvinaisen, usein työperäiseen asbestialtistukseen liittyvä syöpäsairaus.
- ▶ Diagnoosi perustuu histologisiin löydöksiin sekä invaasion osoittamiseen kudoksenäytteestä.
- ▶ Histologisen alatyypin lisäksi tulisi määrittellä kasvaimen gradus ja muita ennusteeseen vaikuttavia muutoksia.
- ▶ Immunologinen lääkehoito on tulossa osalle potilaita osaksi hoitostrategiaa.

taudin vaikeahoitoisuuteen tämänhetkisten tutkimustulosten perusteella.

Lopuksi

Mesoteliomian diagnostiikka ja hoito ovat vaikeita ja vaativat moniammatillista yhteistyötä. Ammattitaitolain edellyttämät arviot ovat keskeiset, jos vähäinkin työperäinen asbestialtistus on osoitettavissa. Diagnostiikan tarkennukset parantavat yksilöllistä taudinkuvan arviota, mutta nykyisin tarkentuneella mesoteliomien jaottelulla ei ole suoraan hoitoa ohjaavaa hyötyä. Toisin kuin monissa muissa kiinteissä syöpäkasvaimissa, mesoteliomian hoidossa ei ole nähty käänteentekevää muutosta viime vuosina. Immunologiset hoitomuodot voivat kuitenkin osalle potilaita tuoda lääkehoitomahdollisuuksiin uusia vaihtoehtoja. ■

JUUSO PAAJANEN, LT, erikoislääkäri
HUS Sydän- ja keuhkokeskus
Twitter: @juusopaj

HENRIK WOLFF, LKT, dosentti, ylilääkäri
Työterveyslaitos

TAPIO VEHMAS, LT, dosentti, ylilääkäri
Työterveyslaitos

AIIJA KNUUTTILA, dosentti, osastonylilääkäri
HUS Sydän- ja keuhkokeskus ja Syöpäkeskus

JARI RÄSÄNEN, dosentti, ylilääkäri
Sydän- ja keuhkokeskus

ILKKA ILONEN, dosentti, vt. osastonylilääkäri
Sydän- ja keuhkokeskus

VASTUUTOIMITTAJA
Maija Tarkkanen

KIRJALLISUUTTA

1. Laaksonen S, Ilonen I, Kuosma E, ym. Malignant pleural mesothelioma in Finland: regional and gender variation. *Acta Oncol* 2018;58:38–44.
2. Carbone M, Adusumilli PS, Alexander HR, ym. Mesothelioma: scientific clues for prevention, diagnosis, and therapy. *CA Cancer J Clin* 2019;0:1–28.
3. Suojalehto H, Wolff H, Frilander H, ym. Asbestisairaudet edelleen ajankohtaisia. *Duodecim* 2019;135:933–40.
4. Collins DC, Constantinidou A, Sundar R, ym. Patterns of metastases in malignant pleural mesothelioma in the modern era: redefining the spread of an old disease. *J Clin Oncol* 2017;35:8556.
5. Paajanen J, Laaksonen S, Ilonen I, ym. Clinical features in patients with malignant pleural mesothelioma with 5-year survival and evaluation of original diagnoses. *Clin Lung Cancer* 2020;21:e633–9.
6. Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, ym. The 2015 world health organization classification of tumors of the pleura: advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol* 2016;11:142–54.
7. Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, ym. Guidelines for pathological diagnosis of malignant mesothelioma: 2017 update of the consensus statement from the international mesothelioma interest group. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142:89–108.
8. Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, ym. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2020;55:1900953.
9. Nicholson AG, Sauter JL, Nowak AK, ym. EURACAN/IASLC proposals for updating the histologic classification of pleural mesothelioma: towards a more multidisciplinary approach. *J Thorac Oncol* 2020;15:29–49.
10. Rosen L, Karrison T, Ananthanarayanan V, ym. Nuclear grade and necrosis predict prognosis in malignant epithelioid pleural mesothelioma: a multi-institutional study. *Mod Pathol* 2018;31:598–606.
11. Pelosi G, Papotti M, Righi L, ym. Pathologic grading of malignant pleural mesothelioma: an evidence-based proposal. *J Thorac Oncol* 2018;13:1750–61.
12. Paajanen J, Laaksonen S, Kettunen E, ym. Histopathological features of epithelioid malignant pleural mesotheliomas in patients with extended survival. *Hum Pathol* 2020;98:110–9.
13. Bueno R, Stawiski EW, Goldstein LD, ym. Comprehensive genomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies recurrent mutations, gene fusions and splicing alterations. *Nat Genet* 2016;48:407–16.
14. Churg A, Galateau-Salle F, Roden AC, ym. Malignant mesothelioma in situ: morphologic features and clinical outcome. *Mod Pathol* 2020;33:297–302.
15. Panou V, Gadiraju M, Wolin A, ym. Frequency of germline mutations in cancer susceptibility genes in malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2018;36:1–11.
16. Armato SG, Francis RJ, Katz SI, ym. Imaging in pleural mesothelioma: a review of the 14th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group. *Lung Cancer* 2019;130:108–14.
17. Wang ZJ, Gautham P, Gotway M, ym. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics* 2004;24:105–19.
18. Paajanen J, Laaksonen S, Ilonen I, ym. Computed tomography in the evaluation of malignant pleural mesothelioma – association of tumor size to a sarcomatoid histology, a more advanced TNM stage and poor survival. *Lung Cancer* 2018;116:73–9.
19. Amin MB, Edge SB, Greene FL, ym. *AJCC cancer staging manual*. 8th ed. Cham: Springer International Publishing 2017.
20. de Perrot M, Dong Z, Bradbury P, ym. Impact of tumour thickness on survival after radical radiation and surgery in malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2017;49:1601428.
21. Frauenfelder T, Tutic M, Weder W, ym. Volumetry: an alternative to assess therapy response for malignant pleural mesothelioma? *Eur Respir J* 2011;38:162–8.
22. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, ym. Treatment of malignant pleural mesothelioma: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:1343–73.
23. Woolhouse I, Bishop L, Darlison L, ym. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. *Thorax* 2018;73:i1–30.
24. Bueno R, Opitz I. Surgery in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2018;13:1638–54.
25. Bertoglio P, Aprile V, Ambrogi MC, ym. The role of intracavitary therapies in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis* 2018;10:S293–7.
26. Sugarbaker DJ, Gill R, Yeap B, ym. Hypertrophic intraoperative pleural cisplatin chemotherapy extends interval to recurrence and survival among low-risk patients with malignant pleural mesothelioma undergoing surgical macroscopic complete resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:955–63.
27. Taioli E, Wolf AS, Flores RM. Meta-analysis of survival after pleurectomy decortication versus extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2015;99:472–80.
28. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, ym. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol* 2011;12:763–72.
29. Weder W, Stahel RA, Baas P, ym. The MARS feasibility trial: conclusions not supported by data. *Lancet Oncol* 2011;12:1093–4.
30. Psallidas I, Kalomenidis I, Porcel JM, ym. Malignant pleural effusion: from bench to bedside. *Eur Respir Rev* 2016;25:189–98.
31. Boshuizen RC, Thomas R, Lee YCG. Advantages of indwelling pleural catheters for management of malignant pleural effusions. *Curr Respir Care Rep* 2013;2:93–9.
32. Bhatnagar R, Keenan EK, Morley AJ, ym. Outpatient talc administration by indwelling pleural catheter for malignant effusion. *N Engl J Med* 2018;378:1313–22.
33. Rintoul RC, Ritchie AJ, Edwards JG, ym. Efficacy and cost of video-assisted thorascopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2014;384:1118–27.
34. Rosenzweig KE, Giraud P. Radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Cancer/Radiotherapie* 2017;21:73–6.
35. Bayman N, Appel W, Ashcroft L, ym. Prophylactic irradiation of tracts in patients with malignant pleural mesothelioma: an open-label, multicenter, phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2019;37:1200–8.
36. Macleod N, Kelly C, Stobo J, ym. Pain in malignant pleural mesothelioma: a prospective characterization study. *Pain Med* 2016;17:2119–26.
37. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, ym. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636–44.
38. Dudek AZ, Wang XF, Gu L, ym. Randomized phase 2 study of maintenance pemetrexed (Pem) versus observation (Obs) for patients (pts) with malignant pleural mesothelioma (MPM) without progression after first-line chemotherapy: Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 30901 (Alliance). *J Clin Oncol* 2019;37:8517.
39. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, ym. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:1405–14.
40. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, ym. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397:375–86.
41. Helwick C. Nivolumab monotherapy improves survival in patients with relapsed malignant mesothelioma. *The ASCO Post* 2.2.2021. <https://ascopost.com/news/february-2021/nivolumab-mono-therapy-improves-survival-in-patients-with-relapsed-malignant-mesothelioma/>.

SIDONNAISUDET

Juuso Paajanen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novartis, Takeda OY, GlaxoSmithKline), korvaukset koulutus -ja kongressikuluista (Boehringer Ingelheim, Chiesi, Pfizer, GlaxoSmithKline, Pierre Fabre), luottamustoimet (COVID-19 STM kliinisen asiantuntijaryhmän jäsen 2021)

Henrik Wolff: Luottamustoimet (Oy Multipat ab), muut sidonnaisuudet (Multipat Oy, Orion Oy, Newicon Oy, Desentum Oy, Sartar Therapeutics Oy, Cerenion Oy, Bioretec Oy, BioHit Oy, Medixine Oy, TILT Biotherapeutics Oy, Faron Pharmaceuticals Oy, Detection technology Oy)

Tapio Vehmas: Luottamustoimet (HUS eettinen toimikunta, TTL Pölykeuhkosairauksien asiantuntijaryhmä)

Aija Knuutila: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda), korvaukset koulutus -ja kongressikuluista (Astra Zeneca, BMS, MSD, Pierre Fabre, Pfizer, Roche), muut sidonnaisuudet (AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Novartis, Pfizer)

Jari Räsänen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Intuitive Surgical), korvaukset koulutus -ja kongressikuluista (Olympus, Johnson&Johnson, Medtronic)

Ilkka Ilonen: Korvaukset koulutus -ja kongressikuluista (Johnson & Johnson)