



Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin,
Suomen Keuhkolääkäriyhdistys ry:n ja Suomen Onkologiyhdistys ry:n
asettama työryhmä

Keuhkosityöpä

Päivitetty kohdennetusti 21.3.2017;
päivitetty kohdat merkitty punaisella värillä

PDF-versio sisältää suositustekstin, keskeiset taulukot ja kuvat
sekä kirjallisuusviitteet typistetyssä muodossa.

Koko suositus näytönastekatsauksineen ja lisätietoaineistoineen
on saatavissa osoitteessa www.kaypahoito.fi

Kirjallisuusviite:

Keuhkosityöpä (online). Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Keuhkolääkäriyhdistys ry:n ja Suomen Onkologiyhdistys ry:n asettama työryhmä Suomen Keuhkolääkäriyhdistyksen ja Suomen Onkologiyhdistyksen Ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2017 (viitattu pp.kk.vvvv). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

VASTUUN RAJAUS

Käypä hoito -suositukset ovat parhaiden asiantuntijoiden laatimia yhteenvetoja yksittäisten sairauksien diagnostiikan ja hoidon vaikuttavuudesta. Ne eivät korvaa lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen omaa arviota yksittäisen potilaan parhaasta mahdollisesta diagnostiikasta, hoidosta ja kuntoutuksesta hoitopäätöksiä tehtäessä.

Keuhkosityöpä

Keskeinen sisältö

- Tupakointi on keuhkosityövän tärkein riskitekijä: se aiheuttaa 90 % keuhkosityövistä. Tehokkain keino vähentää keuhkosityövän ilmaantuvuutta ja keuhkosityöpäkuolleisuutta on tupakoinnin vähentäminen väestössä.
- Tietokonetomografiaseulonta vähentäne keuhkosityöpäkuolleisuutta runsaasti tupakoineilla, mutta lisänäyttöä sen kokonaisuhyödyistä tarvitaan.
- Jos keuhkosityöpäepäily herää perusterveydenhuollossa, potilaasta tulee ottaa keuhkojen natiiviröntgenkuva ja hänet tulee lähettää keuhkosairauksien klinikkaan jatkoselvittelyä varten.
- Diagnoosi perustuu histologiseen tai sytologiseen näytteeseen, jonka analyysissä pyritään mahdollisimman tarkkaan diagnoosiin, tarvittaessa immunohistokemiallisia värjäyksiä käyttäen. Kun kyse on inoperaabelista tai ei-kuratiivisesti hoidettavasta ei-levyepiteeliperäisestä ei-pienisoluisesta karsinoomasta, histologisesta tai sytologisesta materiaalista tehdään hoitoa varten tarvittavat molekyyli- ja molekyyli-sytogeneettiset tutkimukset.
- Hoitopäätökseen vaikuttavat kasvaimen mikroskooppinen tyyppi, levinneisyysaste (TNM-luokitus), potilaan yleiskunto, muut sairaudet ja keuhkojen toimintakyky.
- Pienisoluisen keuhkosityövän hoitona on solunsalpaajahoido, joka rajoittuneessa taudissa yhdistetään sädehoitoon.
- Paikallisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensisijaisena hoitona on leikkaus.
- Kuvantamistutkimuksessa suurentuneeksi todetusta välikarsinan imusolmukkeesta otetaan kudospäätös, joka tutkitaan ennen hoitopäätöstä.
- Leikkauksen yhteydessä välikarsinan imusolmukkeet tulee joko poistaa systemaattisesti tai eri imusolmukealueilta on otettava näytteet histologiseen tutkimukseen.
- Paikallisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän leikkaushoidon jälkeen osa potilaista hyötyy liittäessä solunsalpaajahoidosta.
- Välikarsinan alueen imusolmukkeisiin levinneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitona on solunsalpaajahoidon ja sädehoidon yhdistelmä. Yksittäisissä tapauksissa täydentävä leikkaushoido voi olla mahdollinen.
- Laajemmalle levinneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitona on lääkitys, palliatiivinen sädehoito tai oireenmukainen hoito.

Tavoitteet

- Suosituksen tavoitteena on lisätä lääkärikunnan tietämystä keuhkosityövän epidemiologian ja diagnostiikan ja hoidon viimeaikaisesta kehityksestä sekä yhtenäistää keuhkosityövän hoitokäytäntöä maassamme.
- Suositus on tarkoitettu sekä perusterveydenhuoltoon että erityisesti erikoissairaanhoidon.

Epidemiologia

- Keuhkosityöpä on miesten toiseksi ja naisten neljänneksi yleisin syöpämuoto Suomessa. Miesten keuhkosityövän ikävakiointu ilmaantuvuus on pienentynyt 1970-luvulta mutta tasoittunut 2000-luvulta alkaen. Naisilla ilmaantuvuus on jatkuvasti suurentunut [1].
- Suomessa todettiin vuonna 2013 yhteensä 2 572 (miehillä 1 688, naisilla 884) keuh-



kosyöpätapausta. Miehillä keuhkosyöpä aiheuttaa eniten syöpäkuolemia ja naisilla toiseksi eniten. Kaikkien keuhkosyöpätausten 5 vuoden elossaolo-osuus on edelleen miehillä vain 9 % ja naisilla 13 % [1].

- Suomen syöpärekisteriin vuonna 2007–2012 raportoiduista keuhkosyövistä, joista histologia oli ilmoitettu (65 % kaikista), 36 % oli adenokarsinomia, 27 % levyepiteelikarsinomia ja 19 % pienisoluisia karsinomia. Keuhkosyövän patologinen tyyppitys perustuu usein sytologiaan, mutta sytologista tyyppitystä ei edellä mainittuina vuosina raportoitu syöpärekisterissä. (Nea Malila, Suomen syöpärekisteri, henkilökohdainen tiedonanto.)
- Suomessa leikattiin vuosien 1988 ja 2002 välisenä aikana 5 339 keuhkosyöpäpotilasta parantavin tavoittein. Rekisteritiedot olivat saatavissa Stakesin HILMO-tietokannasta ja Suomen Syöpärekisterin tietokannasta 4 878 potilaan osalta vuoden 2003 loppuun mennessä [2].
 - Leikatuista potilaista 47 % (2 291) sairasti paikallista tautia, johon ei liittynyt etäpesäkkeitä. Toimenpide katsottiin luonteeltaan parantavaksi 57 %:lla (2 743) potilaista. Leikkauskuolleisuus 30 vuorokauden sisällä tai samalla sairaalajaksolla oli 5,4 % (262). Seurannan lopussa 75,8 % potilaista (3 697) oli kuollut. Menehtyneistä 3 697 potilaasta 85,5 % (3 162) oli kuollut keuhkosyöpään.
 - Keskimääräinen elossaoloaika keuhkosyöpään kuolleilla oli 2,14 vuotta (95 % CI 2,1–2,2).
 - Miesten osuus oli 77,9 % (3 799) ja naisten 22,1 % (1 079).
 - Syöpätyypit olivat levyepiteelikarsinoma 49,6 % (2 420), adenokarsinoma 32,2 % (1 573), bronkiolo-alveolaarinen karsinoma 7,8 % (379) ja erilastumaton tai tarkemmin määrittelemätön solutyyppi 10,4 % (506).

Riskitekijät

- Keuhkosyövän ylivoimaisesti tärkein ris-

kitekijä on tupakointi: se aiheuttaa noin 80–90 % kaikista tapauksista [3–5]. Tupakointiin verrattuna muiden riskitekijöiden merkitys on vähäinen.

- Suuri tupakointimäärä ja pitkä tupakoinnin kesto lisäävät keuhkosyöpään sairastumisen vaaraa [6, 7]. Toisaalta tupakoinnin lopettaminen pienentää merkittävästi keuhkosyövän riskiä, joskaan riski ei täysin palaa tupakoimattomien tasolle [4, 6].
- Keuhkosyövän ehkäisyssä olennaista on vähentää tupakointia ja tupakoinnin aloittamista väestössä. Kaikissa terveydenhuollon kontakteissa tulee selvittää ja kirjata potilaan tupakointi, tukea tupakasta vieroitusta ja ehkäistä tupakoinnin aloittamista kaikin keinoin [8]. Ks. Käypä hoito -suositus Tupakkariippuvuus ja tupakasta vieroitus.
- Ympäristön tupakan savulle altistumisen arvioidaan lisäävän keuhkosyövän vaaran tupakoimattomilla noin 1,24-kertaiseksi (24 %:n lisäriski) altistumattomiin verrattuna [9, 10]. Tätä altistumista torjumaan on säädetty tupakkalaki.
- Vuonna 2011 työperäisten sairauksien rekisteriin ilmoitettiin 85 keuhkosyöpäpotilasta, joista 84 oli altistunut asbestille [11].
- Rungas asbestialtistus suurentaa keuhkosyöpäriskin noin 2–10-kertaiseksi altistuksen voimakkuuden mukaan, ja tupakointi voi suurentaa sen jopa 50-kertaiseksi [12–14]. Viive altistuksen ja keuhkosyövän ilmaantumisen välillä on yleensä kymmeniä vuosia, joten keuhkosyöpäpotilaan koko työhistoria tulee selvittää ammattitaudin varalta.
- Maaperän radon voi suurina pitoisuuksina aiheuttaa keuhkosyöpää varsinkin tupakoitsijoille [15].
- Muista ympäristötekijöistä esimerkiksi eräät kromi- ja nikkelyyhdisteet, arseeni, dieselpakokaasut sekä polysykliset aromaattiset hiilivedyt (PAH) ja potilaskohdaisista tekijöistä eräät keuhkosairaudet (esim. keuhkohtaumatauti, tuberkuloosi ja idiopaattinen keuhkofibroosi), pienentynt keuhkofunktio sekä keuhkosyöpä lähisukulaaisella on liitetty suurempaan keuhkosyöpäriskiin [6, 16–18].

- Aiemmin sairastettu keuhkosityöpä suurentaa riskiä saada uusi keuhkosityöpä etenkin, jos potilas jatkaa tupakointia [19–21].

Seulonta

- Taudin huonon ennusteen ja usein myöhäisen diagnoosin takia on etsitty varhaisdiagnostisia seulontamenetelmiä suuren riskin potilaille.
- Keuhkokuvaseulonta ei vähennä keuhkosityöpäkuolleisuutta. Myöskään keuhkokuvaseulontaan liitetyt yskösnäytteet eivät lisää seulonnan tehokkuutta [22].
- Pieniannoksisella tietokonetomografiaseulonnalla kyetään löytämään varhaisvaiheen keuhkosityöpiä, ja runsaasti tupakoineilla se myös vähentää kuolleisuutta natiivikuvasurantaan verrattuna [23, 24] ^B.
- Ennen kuin TT-seulontaan voidaan ryhtyä, on selvitettävä seulonnan kustannustehokkuus ja kohdeväestö (ikä, tupakoinnin määrä) sekä seulontojen optimaalinen määrä ja tiheys.
- TT-seulonnan haittoja ja hyötyjä on myös arvioitava. Runsaat väärät positiiviset löydökset kuormittavat terveydenhuollon resursseja ja voivat aiheuttaa ahdistuneisuutta. Ylidiagnostiikka voi myös johtaa elämänlaatua huonontaviin ja mahdollisesti haitallisiin hoitoihin.

Oireet ja löydökset

- Keuhkosityövän oireet ovat usein myöhäisoi-reita ja viittaavat levinneeseen tautiin.
 - Diagnoosivaiheessa yleisimpiä oireita ovat yskä, hengenahdistus, rintakehän kipu, laihtuminen, veriyskä ja toistuvat keuhkokuumeet. Toisaalta neljännes keuhkosityöistä todetaan oireettomilla potilailla [25, 26].
 - Veriyskä ja toistuva tai korjaantumaton keuhkokuume ovat aihe lähettää potilas jatkotutkimuksiin.
 - Keuhkokuumeen jälkitarkastuksessa on olennaista varmistaa keuhkojen natiiviröntgenkuvalla radiologisten muutosten korjaantuminen.
- 4
- Intratorakaalisen leviämisen aiheuttamia

oireita voivat olla käheys, rintakipu, yläonttolaskimon ahtautuminen (vena cava superior -oireyhtymä), nielemisvaikeudet, sydänongelmat (perikardiumeffuusio) ja hengenahdistus (esim. pleuranestekertymä tai hengitysteiden sisäinen tuumori).

- Keuhkon kärjen tuumori (Pancoastin tuumori eli superior sulcus -tuumori) saattaa aiheuttaa hartiaseudun särkyä ja yläraajan heikkoutta.
- Etäpesäkkeisiin liittyviä oireita ovat esimerkiksi maksametastasointiin liittyvä kipu maksakapselin venymisen vuoksi, luustoetäpesäkkeisiin liittyvä kipu tai murtuma ja aivometastasointiin liittyvä päänsärky, hui-maus, pahoinvointi, kouristuskohtaukset tai neurologiset puutosoireet.
- Tavallisia yleisoireita ovat laihtuminen, väsymys, ruokahaluttomuus ja kuumeilu.
- Paraneoplastisiksi kutsutaan oireita tai löydöksiä, jotka eivät aiheudu suoraan primaarikasvaimesta tai etäpesäkkeistä. Niitä esiintyy 10–20 %:lla keuhkosityöpöpotilais-ta etenkin pienisoluisessa keuhkosityövässä. Yleisimpiä ovat endokrinologiset oireet (Cushingin oireyhtymä, antidiureettisen hormonin liikatuotto, hyperkalsemia, hyperglykemia), hematologiset poikkeavuudet (polysytomia, leukemoidireaktio), neurologiset oireet (neuropatia, myopatia), vaskulaariset löydökset (tromboosit), hypertrofinen osteoartropatia, kellonlasikynnet ja yleinen kakeksia.

Diagnostiikka ja levinneisyyden selvittely

Perusselvitykset

- Anamneesissa tärkeintä on selvittää potilaan tupakointi ja altistuminen asbestille. Kliinisessä tutkimuksessa kuunnellaan sydän- ja keuhkoäännet ja tunnustellaan kaulan, soliskuoppien ja kainaloiden imusolmukkeet sekä arvioidaan maksan koko.
- Keuhkojen natiiviröntgenkuvaus on syytä tehdä aina, jos potilaalla on keuhko-oireita ja epäillään keuhkosityöpää. Normaali keuhko-kuva ei sulje pois keuhkosityöpää [27–31] ^A.

TAULUKKO 1. Tutkimuksia keuhkosyöpää epäiltäessä



DIAGNOOSI JA SOLUTYYPPI	LEVINNEISYYSTUTKIMUKSET	POTILAAN KUNTO
Keuhkoputkien tähytys	Rintakehän ja ylävatsan varjoainetehosteinen tietokonetomografia	Toimintakyvyn arviointi
Transtorakaalinen biopsia	PET-tietokonetomografia	Keuhkofunktiotutkimukset: spirometria ja diffuusiokapasiteetti
Pleuranestepunktio	Keuhkoputkien tähytys	Valtimoverikaasuanalyysi
Välikarsinan tähytys	Pään tietokonetomografia tai magneettitutkimus	EKG
Etäpesäkkeen biopsia	Luuston isotooppitutkimus	Perusverikokeet
Yskössytologia	Välikarsinan tähytys	Kliininen rasiusko
	Pleuranestepunktio	Ventilaatio-perfuusiokartta

- Jos oireet jatkuvat, potilas tulee lähettää jatkotutkimuksiin keuhkosairauksien yksiköön.

Erikoissairaanhoidon tutkimukset

- Tutkimuksissa selvitetään kasvaimen histologinen tyyppi, taudin kliininen levinneisyys ja potilaan toimintakyky (TAULUKKO 1).
- Hoitosuunnitelmaan vaikuttavat keuhkosyövän solutyyppi ja levinneisyysaste sekä potilaan edellytykset eri hoitoihin.
- Keuhkosyöpää hoitavassa yksikössä tulisi olla työryhmä, jossa ovat mukana keuhkosairauksien, thoraxkirurgian, syöpätautien, radiologian ja patologian erikoislääkärit.

Mikroskooppinen diagnoosi

- Ennen hoitopäätöstä pitää pyrkiä mikroskooppiseen diagnoosiin.
- Keuhkoputkien tähytys on diagnostiikan perustutkimus, jolla voidaan saada biopsiinäyte tai imu- ja harjanäytteitä sytologisiin tutkimuksiin. Sillä selvitetään kasvaimen mahdollinen keuhkoputkensisäinen kasvu ja etäisyys henkitorven harjusta (carina tracheae) TNM-luokitusta varten.
- Kuvantamishajauksessa ohut- tai paksuneulanäyte voidaan ottaa rintakehän seinämän läpi. Kaikukuvausohjaus on käyttökelpoinen menetelmä, jos pesäke on kiinni pleurassa. Muussa tapauksessa voidaan käyttää TT-ohjausta. Näytteenotossa pyritään aina paksuneulanäytteeseen, jota voi-

daan täydentää ohutneulanäytteellä. Koska diagnostinen tarkkuus paranee, jos otetaan useampi paksuneulanäyte, tulisi mahdollisuuksien mukaan pyrkiä ottamaan useampia kuin yksi näyte. Histologisen näytteen spesifisyys on parempi kuin solunäytteen [32–37], ja se soveltuu paremmin molekyyli- ja molekyyli-sytogeneettisiin tutkimuksiin. Jos potilaalla on pleuranestettä, siitä voidaan ottaa näyte sytologisiin tutkimuksiin. Näytteen ottaminen toistuvasti parantaa tuloksen osuvuutta.

- Myös etäpesäkkeistä voidaan saada sytologinen tai histologinen varmistus taudista. Erityisesti kaulan ja solisalueiden imusolmukkeet sekä maksapesäkkeet ovat hyvin biopsoitavissa.
- Kirurginen toimenpide (torakoskopia, mediastinoskopia tai -tomia) on joskus välttämätön mikroskooppisen näytteen saamiseksi ja taudin laajuuden selvittämiseksi.
- Joskus kasvaimen pahanlaatuisuus varmistuu vasta jääleiketutkimuksessa kuratiiviseksi aiotun leikkauksen yhteydessä.
- Yskössytologiaa ei tarvita rutiinitutkimuksena keuhkosyöpäepäilyssä, mutta siitä voi olla hyötyä etenkin potilailla, joilla on sentraalinen tuumori tai veriyskää. Negatiivinen löydös ei sulje syövän mahdollisuutta pois, ja toisaalta diagnoosi voi perustua yskössytologiaan vain niissä harvoissa tilanteissa, joissa löydös varmasti sopii levyepiteelikaarsinomaan tai pienisoluisen karsinoo-

maan eikä muita näytteitä saada [32].

Histopatologinen tutkimus

- Diagnostiikassa pyritään siihen, että käytettävissä olisi histologinen näyte. Histologinen näyte tarjoaa solunäytettä paremmat edellytykset sekä morfologiseen diagnostiikkaan että molekyyli- ja molekyyliyisytogeneettisiin tutkimuksiin.
- Keuhkosityövän luokittelussa käytetään WHO 2015 luokitusta [38–40]. Ks. Aikauskirja Duodecimin artikkeli Keuhkosityöpien tarkentuva diagnostiikka.
- Hoitolinjan valinnan ja molekyyli- ja molekyyliyisytogeneettisten tutkimusten ohjauksen vuoksi on keskeistä erottaa toisistaan adeno-, levyepiteeli- ja pienisolainen karsinooma [39]. Histologinen luokittelu voidaan lähes aina tehdä keuhkoresekaatinäytteestä. Pienillä koepaloilla ja solunäytteillä diagnostiikka on rajallisempaa, mutta yleensä sillä saavutetaan hoitoihin ja jatko-tutkimuksiin vaadittava erotusdiagnostinen tarkkuus. Solunäytteiden tutkimuksessa tulee mahdollisuuksien mukaan hyödyntää solublokkivalmisteita [39, 41].
- Immunohistokemiallisia värjäyksiä tulee tarvittaessa käyttää apuna keuhkosityövän luokittelussa niin keuhkoresekaatteja, pieniä kudoksenäytteitä kuin solunäytteitä [39, 41, 42] tutkittaessa. Jos materiaali on niukka, immunohistokemiallisia värjäyksiä käytetään harkitusti huomioiden materiaalin riittävyys molekyyli- ja molekyyliyisytogeneettisiin tutkimuksiin. Yleensä TTF-1 ja p63/p40/CK5/6 riittävät primaarin keuhkosityövän erotusdiagnostiikassa adenokarsinooma- ja levyepiteelikarsinoomatyyppisen erilaistumisen tunnistamiseen. Diffuusi TTF-1-värjäytyminen on ominaista keuhkon ei-musinoottiselle adenokarsinoomalle ja diffuusi p63/p40/CK5/6-värjäytyminen levyepiteelikarsinoomalle [41, 42].
- Neuroendokriinisen karsinooman diagnoosi edellyttää morfologisten kriteerien täytymistä ja neuroendokriiniselle karsinoomalle ominaista immunohistokemiallista värjäytymistä [38].

- On tilanteita, joissa diagnostinen histologinen näyte otetaan kirurgisesti. Koepalan tulisi tällöin mielellään olla 2–3 cm²:n kokoinen ja sisältää mahdollisimman vähän nekroottista kudosta.
- Patologin läheteessä tulisi aina mainita mahdolliset preoperatiiviset hoidot.

Molekyyli-, molekyyliyisytogeneettiset ja immunohistokemialliset tutkimukset

- Molekyyliyisytogeneettiset menetelmät tunnistavat geeniaineksen mutaatioita ja molekyyliyisytogeneettiset menetelmät geeniaineksen uudelleenjärjestymiä [43]. Tutkimuksista käytetään usein yleisnimitystä molekyyli-patologiset tutkimukset, **joihin voidaan luokitella myös immunohistokemiaan perustuvat prediktiiviset tutkimukset.**
- Kun kyseessä on inoperaabeli tai ei-kuratiivisesti hoidettava ei-levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen karsinooma, lääkehoidon valintaa varten tutkitaan, onko kasvaimessa prediktiivinen EGFR-mutaatio tai ALK-uudelleenjärjestymä eli translokaatio [39, 44, 45]. Tutkimukset voidaan haluttaessa tehdä kaikista ei-levyepiteeliperäisistä ei-pienisoluisista karsinoomista, myös silloin, kun kyseessä on tupakoimattoman levyepiteelikarsinooma [39]. EGFR-mutaatio osoitetaan yleensä sekvensoimalla tai allelispesifisellä reaaliaikaisella kvantitatiivisella PCR:llä ja ALK-translokaatio **immunohistokemialla tai in situ -hybridsaatiolla.** Tutkimukset tehdään edustavasta kudosta tai solublokkinäytteestä. Tutkimusmenetelmän validointi on keskeistä [46–48].
- **Tavallisimmat EGFR-mutaatiot ovat eksonin 19 deleetio ja eksonin 21 pistemutaatio L858R (n. 90 %), ja nämä on yhdistetty hoitovasteisiin EGFR-tyrosiinikinaasies-täjille. EGFR ex20ins mutaation omaavat potilaat eivät vastaa EGFR-tyrosiinikinaasies-täjille, ja lisäksi on olemassa joukko harvinaisia mutaatiota, joiden herkkyys tyrosiinikinaasin estäjille vaihtelee (esim. G719, S768, L861). T790M on tärkein hankitun resistenssin mutaatio ja tämän**



esiintyminen taudin edetessä on liitetty resistenssiin vanhemmille EGFR-tyrosiini-kinaasiesitäjille (erlotinibi, gefitinibi ja afa-tinibi) mutta toisaalta herkkyteen osimer-tinibile. T790M mutaationesiintyminen ennen tyrosiini-kinaasihoitoa ei sen sijaan yleensä liity hoitoresistenssiin vanhemmille EGFR tyrosiini-kinaasiesitäjille, ja ryhmän potilaita tulisi hoitaa kuten muita EGFR-mutaation omaavia potilaita. Ajantasaista tietoa mutaatioiden esiintymisestä ja niiden lääkeherkkydestä saa mm. verkkosivustosta www.mycancergenome.org.

- EGFR-mutaatio voidaan todeta joko veren, virtsan tai pleuranesteen kiertävästä tuumori DNA:sta suurimmalla osalla potilaista, etenkin rintakehän ulkopuolelle metastasoineissa taudissa [49]. Tämä voi olla suositelluin menetelmä mutaation määrittämiseksi, mikäli potilaan kudoksenäytteet eivät riitä tutkimukseen, tai hankitussa tyrosiini-kinaasiesitäjaresistenssissä T790M EGFR-mutaation määrittämiseksi. Menetelmä ei kuitenkaan täysin korvaa kiinteän tuumorin kudosis- tai solunäytteestä tehtyä mutaatio-analyysejä.
- Histologisesta materiaalista tehdään seulontatutkimuksena immunohistokemiallinen ALK-värjäys in situ hybridisaatio -testin tarpeen arvioimiseksi [50]. Vasta-aineita 5A4 ja D5F3 pidetään luotettavina, ja tutkimusmenetelmän pitää olla validoitu. Jos immunohistokemia on negatiivinen, in situ -hybridisaatio ei ole tarpeellinen. Ks. Aika-kauskirja Duodecimin artikkeli Ei-pienisoluisen keuhkosyövän ALK-diagnostiikka [51]. Vahva-asteista immunopositiivisuutta käytetään yhä enemmän yksinkin hoidon perusteena [52, 53]. Alkoholistoitu kudos ei sovellu ALK-immunohistokemiaan.
- Paikallisesti sovitaan, ohjelmoiko molekyyli-patologisen tutkimuksen patologi vai hoitava lääkäri. Patologi arvioi, mikä otetuista näytteistä soveltuu parhaiten tarkoitukseen. On suositeltavaa, että diagnostiikkaan osallistuvilla on näytteen käsittelyä koskevat kirjalliset ohjeet, joiden avulla varmistetaan tutkimusten oikea kohdentaminen ja materiaalin riittävyys. Primaarituumorin ja me-

tastaasin geneettiset muutokset voivat poiketa toisistaan [54, 55]. Lisäksi on mahdollista, että tuumoriin tulee uusia geneettisiä muutoksia hoidon aikana [56]. Tarvittaessa voidaan harkita uuden näytteen ottamista primaarituumorista tai metastasista.

- Immunohistokemialla määritettävä kasvaimen PD-L1-ilmentymä ennustaa suurempaa hoitovasteen todennäköisyyttä PD-1-lääkehoidoille ja sitä voidaan käyttää potilasvalinnan apuna harkittaessa PD-1-lääkehoidon aloitusta. PD-L1-ilmentymän käyttöön liittyy epävarmuustekijöitä, koska PD-L1-ilmentymä voi tuumorissa olla heterogeeninen, tutkimuksen raja-arvot ovat epäselviä ja edeltävä solunsalpaaja- tai sädehoito voi vaikuttaa PD-L1-ilmentymään [57]. Pembrolitsumabin käyttö ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä on rajattu ainoastaan niille potilaille, joiden kasvainsoluisa todetaan PD-L1-ilmentymä validoidulla määrittämenetelmällä.
- Paikallisesti sovitaan, ohjelmoiko prediktii-viset tutkimukset patologi vai hoitava lääkäri. Patologi arvioi, mikä otetuista näytteistä soveltuu parhaiten tarkoitukseen. On suositeltavaa, että diagnostiikkaan osallistuvilla on näytteen käsittelyä koskevat kirjalliset ohjeet, joiden avulla varmistetaan tutkimusten oikea kohdentaminen ja materiaalin riittävyys.

Levinneisyystutkimukset

- Varjoainetehosteinen keuhkojen- ja ylävatsan TT antaa tarkan ja hyvän yleiskäsityksen muun muassa kasvaimen sijainnista ja koosta sekä keuhkojen tilanteesta, ja se tulee tehdä rutiininomaisesti kaikille [58].
- Uusimmissa meta-analyseissä ja hoitosuosituksissa on korostettu PET- ja PET-TT-menetelmien parempaa tarkkuutta tavalliseen TT-tutkimukseen verrattuna levinneisyyden osalta (SK1). PET-TT ei kuitenkaan korvaa varjoainetehosteista TT-tutkimusta.
- Levinneisyystutkimusten tarpeellisuutta tulee pohtia moniammatillisessa työryhmässä. Käytännössä vain osalla potilaista PET-TT:stä saadaan lisähyötyä.

- Aivojen TT tai magneettikuvaus tehdään, jos potilaan oireet tai kliiniset löydökset antavat aiheutta epäillä aivoetäpesäkkeitä. Ei ole näyttöä siitä, että oireettomien aivoetäpesäkkeiden seulonta kuvantamalla parantaisi potilaan ennustetta. Laajoja kirurgisia toimenpiteitä (esim. Pancoast-resektio) suunniteltaessa aivot on kuvannettava.
- Nykyisten monileike-TT-laitteiden aikana magneettikuvausta tarvitaan melko harvoin täydentävänä tutkimuksena. Magneettikuvaus voi selvittää tarvittaessa yksittäistapauksissa leikkausmahdollisuuden arviointia erityisesti Pancoastin tuumoreissa (esim. levinneisyys hartiapleksukseen tai spinaalikanavaan) [59].
- ¹⁸F-fluorideoksiglukoosi-PET (FDG-PET) yhdistettynä TT-tutkimukseen on herkempi kuin pelkkä TT välikarsinan imusolmukkeisiin suuntautuvan levinneisyyden määrittämisessä (SK2), joskin etenkin N2-taudissa tarvitaan usein myös histologinen näyte (SK3).
- PET-TT:n on osoitettu olevan tavallista TT-tutkimusta tarkempi metastasoinnin osoittamisessa levinneisyysseveltelyn yhteydessä (SK4), ja sen käyttö myös vähentää turhia torakotomioita (SK5).
- Luuston kuvantaminen isotooppi- tai magneettikuvausella on aiheellista, jos potilaalla esiintyy luustometastasointiin viittavia särkyoireita tai alkalisen fosfaatin arvo on suurentunut.
- Jos epäillään neuroendokriinista tuumoria, PET-kuvantamisessa voidaan käyttää FDG:n asemesta (tai ohella) merkkiaineena myös ¹⁸F-dopaa (fluorodopa) tai ⁶⁸Galliumia. Merkkiaineen valinnan tekee kuvaava yksikkö esitietojen perusteella.

Leikkausta edeltävä välikarsinan imusolmukkeisiin suuntautuvan metastasoinnin selvittely

- Levinneisyysasteen IA (T1N0M0) tuumori ei vaadi invasiivisia mediastinumien selvityksiä [60].
- PET-TT:n käyttäminen tarkentaa diagnostiikkaa tavanomaiseen varjoainetehoste-

seen TT:hen verrattuna, mutta sen ei tulisi viivästyttää leikkaushoitoa. PET-CT on suositeltava tutkimus epäiltäessä levinneisyysastetta IA suurempaa levinneisyyttä.

- PET-negatiivisen mediastinumien tapauksessa leikkaukseen voidaan pääsääntöisesti edetä kliinisen arvon perusteella (PET-TT:n negatiivinen ennustearvo 90 %) [61].
- Jos välikarsina on radiologisesti normaali (PET-negatiivinen ja normaali imusolmukkeiden koko), sentraalisissa kasvaimissa tai N1-tason imusolmekemetastasoitusta epäiltäessä on suositeltavaa tehdä invasiivinen välikarsinan imusolmukkeiden tutkimus.
- Jos epäillään välikarsinan imusolmukemetastasoitusta (PET-positiivisuus tai suurentunut koko), tulee tehdä invasiivinen välikarsinan imusolmukkeiden tutkimus.
- Mediastinumien imusolmukkeiden selvittely tehdään joko mediastinoskopiolla tai endoskooppisilla ultraääniohjatuilla neulabiopsioilla. Rutiininomaisesti riittänee asemien 4R, 4L ja 7 imusolmukkeiden tutkiminen. Optimaalista on lisäksi tutkia 2R ja 2L sekä kaikki kuvantamisessa epäilyttävät muutokset [62]. VATS:llä voi tarvittaessa täydentää levinneisyyssevelyksiä alueen 5 ja 6 imusolmukkeiden osalta.
- Yhdistetty ruokatorven ja henkitorven kautta tehty endoskooppinen ultraäänitutkimus ja ohutneulabiopsia on yhtä tarkka kuin mediastinoskopia N2- ja N3-levinneisyyden tunnistamiseksi keuhkosyövässä [61, 63] ^A. Käytännössä henkitorven (tarvittaessa ruokatorven) kautta tehtävä toimenpide on useimmiten riittävä.

Laboratoriokokeet

- Keuhkosyövälle spesifisiä kasvainmerkkiaineita ei ole, eikä kasvainmerkkiaineiden rutiininomaisia määrittäyksiä suositella [58].

Kardiorespiratoriset tutkimukset

- Kun arvioidaan potilaan soveltuvuutta radikaaliseen leikkaus- tai sädehoitoon, perustutkimuksia ovat EKG, spirometria ja diffuusiokapasiteettitutkimukset sekä

tarvittaessa valtimoverikaasujen mittaus. Nämä perusselvitykset olisi hyvä tehdä jo lähettävässä yksikössä.

- Porraskävelytestiä voidaan käyttää suorituskyvyn mittarina.
- Kliininen rasituskoe tehdään maksimaalisen hapenottokyvyn arvioimiseksi, jos leikkauskelpoisuus jää perustutkimuksissa epäselväksi.
- Ventilaation ja perfuusion alueellisen jakautumien määritys tarvitaan vain, jos harkitaan leikkaushoitoa ja spirometriassa tai diffuusiokapasiteetissa todetaan keskivaikkea tai vaikea pienenemä.
- Jos potilas on saanut neoadjuvanttikemosädehoidon, keuhkofunktio tutkimukset tulee uusia ennen leikkausta.
- Arvioidun jäljelle jäävän keuhkofunktion tulisi olla $FEV_1 \sim 1,0 \text{ l}$ (30–35 %) ja diffuusiokapasiteetin yli 30 % viitearvosta.
- Vasta-aihe leikkaukselle on NYHAIII–IV-luokan oireinen sydänsairaus, jossa keuhkoleikkausta edeltävät hoitotoimenpiteet, kuten pallolaajennus tai ohitusleikkaus, eivät tule kyseeseen.
- Ks. Käypä hoito -suositus Leikkausta edeltävä arviointi.

Suorituskykyluokan arviointi

- Tärkeä ennustetekijä on potilaan suorituskyky ennen hoitoa. Sen mittaamiseksi on kehitetty asteikkoja, joista käytetyin on WHO/ECOG/Zubrodin suorituskykyluokitus (**TAULUKKO 2**), [64, 65].
- Eri hoitojen tehon ja tutkimusnäkökohtien vuoksi on tärkeää, että potilaiden yleistila on tiedossa ja verrattavissa samanlaisia hoitoja saavien tilaan.
- Syövän hoidot ovat usein raskaita, eikä niitä voida antaa huonokuntoisille potilaille. Syövän aktiivista hoitoa suositellaan, jos suorituskyky on WHO:n luokkaa 0–2.

Keuhkosityövän luokitus

Keuhkosityövän TNM-luokitus

- Keuhkosityövän levinneisyyttä ja sen myötä

TAULUKKO 2. Toimintakykyluokitus

WHO:n luokitus (Zubrod, ECOG)	
Luokka	Kriteerit
0	Kykenee normaaliin toimintaan. Suoriutuu kaikista ennen sairautta tekemistään toimista ilman rajoituksia
1	Ei suoriudu raskaasta fyysisestä rasituksesta mutta on omatoiminen ja kykenee kevyeen työhön
2	On omatoiminen muttei pysty kevyeen työhön. Tarvitsee vuodelepoa vähemmän kuin 50 % päiväajasta
3	On vain osittain omatoiminen. Tarvitsee vuodelepoa enemmän kuin 50 % päiväajasta
4	On täysin toimintakyvytön. Ei pysty huolehtimaan itsestään. Vuodepotilas

ennustetta ja hoitovaihtoehtoja kuvataan uudella IASLC 2009 (International Association for the Study of Lung Cancer) -levinneisyysluokituksella, jossa esitetään myös päivitetty TNM7-luokitus [66–70] (ks. **TAULUKOT 3** ja **4**).

- Uusi luokitus perustuu kansainväliseen, neljältä mantereelta koottuun 81 015 potilasta käsittävään tietokantaan, joista 67 725 potilasta oli ei-pienisoluisia ja 13 290 pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavia [66, 69].
- TNM7-luokitus on tuonut muutoksia niin radiologiaan, patologiaan kuin klinisiin tutkimuksiin perustuvaan levinneisyyden määrittelyyn. Ks. Aikakauskirja Duodecim artikkeli Keuhkosityöpien tarkentuva diagnostiikka [40].
- Alustavan luokituksen tekee aiheeseen perehtynyt radiologi TT-tutkimuksen lausunnon yhteydessä. Lopullinen luokitus tehdään moniammatillisessa työryhmässä mahdollisesti tarvittavien lisätutkimusten jälkeen.
- TNM7-luokitus myös kuvastaa keuhkosityövän ennustetta eri levinneisyysluokissa ja ohjaa oikean hoitolinjan valinnassa
- Luokituksessa korostetaan paikallisten imusolmukealueiden tutkimista ja TNM7 korvaa japanilaisen Naruken ja yhdysvaltalaisen Mountain–Dresslerin (MD-ATS)



TAULUKKO 3. TNM7-luokitus (IASLC 2009)

T primaarikasvain	
TX	Primaarikasvain ei määriteltävissä
T0	Primaarikasvainta ei osoitettavissa
Tis	Karsinooma in situ
T1	Kasvaimen suurin halkaisija 3 cm, keuhkon tai viskeraalipleuran ympäröimä, proksimaalisiin invaasio lohkobronkiksessa <ul style="list-style-type: none">• T1a Kasvaimen suurin halkaisija 2 cm• T1b Kasvaimen suurin halkaisija > 2 cm mutta ≤ 3 cm
T2	Kasvaimen suurin halkaisija > 3 cm mutta ≤ 7 cm Lisäksi jokin seuraavista piirteistä: <ul style="list-style-type: none">• ulottuu pääbronkukseen tai ≥ 2 cm:n päähän henkitorven harjasta• tunkeutuu viskeraalipleuraan• kasvaimesta johtuva atelektaasi tai obstruktiivinen pneumoniitti, joka ylittää hilusalueelle muttei koko keuhkoon• T2a Kasvaimen suurin halkaisija > 3 cm mutta ≤ 5 cm (tai mikä tahansa T2-kasvain, jonka suurin halkaisija ≤ 5 cm)• T2b Kasvaimen suurin halkaisija > 5 cm mutta ≤ 7 cm
T3	Kasvaimen suurin halkaisija > 7 cm tai jokin seuraavista: <ul style="list-style-type: none">• suora invaasio rintakehään (sisältää myös superior sulcus -tuumorin), palleaan, n. phrenicukseen, mediastinaaliseen pleuraan tai parietaaliseen sydänpussiin• kasvain pääbronkiksessa < 2 cm:n päässä henkitorven harjasta muttei ulotu siihen• kasvaimesta johtuva atelektaasi tai obstruktiivinen pneumoniitti koko keuhkossa• yksi tai useampia kasvainnoduluksia samassa lohkossa kuin primaarikasvain
T4	Minkä tahansa kokoinen kasvain, joka tunkeutuu välikarsinaan, sydämeen, suuriin verisuoniin, henkitorveen, n. laryngeus recurrensiin, ruokatorveen, nikaman solmuun tai henkitorven harjuun. Yksi tai useampia kasvainnoduluksia eri lohkossa mutta samassa keuhkossa kuin primaarikasvain.
N imusolmukkeet	
NX	Paikalliset imusolmukkeet eivät määriteltävissä
N0	Ei etäpesäkkeitä paikallisissa imusolmukkeissa
N1	Etäpesäkkeitä kasvaimen puoleisen keuhkon peribronkiaalisissa tai hiluksen imusolmukkeissa tai keuhkon sisäisissä imusolmukkeissa (sisältää myös suoran invaasion)
N2	Etäpesäkkeitä saman puolen mediastinaalisissa tai henkitorven harjun alapuolisissa imusolmukkeissa
N3	Etäpesäkkeitä vastakkaisen puolen mediastinaalisissa tai hilaarisissa imusolmukkeissa tai etäpesäkkeitä saman tai vastakkaisen puolen skaleenisissa tai supraklavikulaarisissa imusolmukkeissa
M etäpesäkkeet	
MX	Etäpesäkkeet eivät määriteltävissä
M0	Ei etäpesäkkeitä
M1	Etäpesäkkeitä todettavissa <ul style="list-style-type: none">• M1a Erillisiä kasvainnoduluksia vastakkaisessa keuhkossa, kasvaimen liittyviä kasvainnoduluksia pleurassa tai todetaan pahanlaatuinen effuusio pleurassa tai sydänpussissa• M1b Etäpesäkkeitä muissa elimissä

TAULUKKO 4. Keuhkosityövän levinneisyysluokitus

Aste	TNM7-luokka
Aste 0	TisN0M0
Aste IA	T1a–T1bN0M0
Aste IB	T2aN0M0
Aste IIA	T2bN0M0, T1a–bN1M0, T2aN1M0
Aste IIB	T2bN1M0, T3N0M0
Aste IIIA	T3N1M0, T1–3N2M0, T4N0M0, T4N1M0
Aste IIIB	T4N2M0, T1–4N3M0
Aste IV	mikä tahansa T tai N, jos M1a tai M1b

imusolmukekartat [71].

- Pienisoluisessa keuhkosityövässä suositellaan käytettävän samaa levinneisyysluokitusta kuin ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä, koska se erottelee paremmin eri ennusteen omaavat ryhmät toisistaan [72, 73]. Hoitolinjauksissa on kuitenkin pitkälti käytössä aiempi jako rajoittuneeseen tautiin (limited disease, LD), levinneisyysluokat I–III) ja levinneeseen tautiin (extensive disease, ED, levinneisyysluokka IV) [74].

Ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitolinjat

Asteet IA ja IB (T1–2N0M0)

- Levinneisyysasteen IA ja IB taudeissa ensisijainen hoito on leikkaus. Asteen I taudissa liitännäissolunsalpaajahoidon hyötyä ei ole osoitettu [75–79]^B.
 - Poikkeuksena ovat läpimitaltaan yli 4 cm:n levinneisyysasteen IB-taudit, joiden leikkauksen jälkeen annettu liitännäissolunsalpaajahoido saattaa parantaa elinaikaennustetta [80].
- Jos leikkaus ei ole mahdollinen esimerkiksi riittämättömän kardiorespiratorisen kapasiteetin tai potilaiden toiveiden takia, levinneisyysasteessa T1a–T2aN0 (läpimita ≤ 5 cm) hoidoksi suositellaan vartalon stereotaktista sädehoitoa (SBRT = stereotactic body radiotherapy/SABR = stereo-

taktic ablative radiotherapy). SBRT/SABR lienee tavanmukaista fraktioitua sädehoitoa tehokkaampi [81–94]^B, [95–97].

- Levinneisyysasteen I ja II potilailla, joilla leikkausmarginaalit ovat positiiviset (R1 resektio) eikä lisäresektio tule kyseeseen, voidaan harkita postoperatiivista sädehoitoa [80].
- Neoadjuvanttisolunsalpaajahoidon rooli leikkavissa olevassa ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä on ristiriitainen.
- Eloönjäämisetu on todettu kahdessa suunniteltua aikaisemmin päätetyssä 1990-luvun alun kliinisessä tutkimuksessa [98–104]^A. Myöhemmin tehdyissä tutkimuksissa sama on pystytty vahvistamaan: leikkausta ennen annetut sytostaatit ovat osoittautuneet paremmiksi kuin pelkkä leikkaus leikkavissa olevassa ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä [99–104]^A. Toisaalta leikkausta ennen annettuja solunsalpaajia ei ole osoitettu paremmiksi kuin leikkauksen jälkeen annettuja [99–104]^A.

Asteet IIA ja IIB (T1–2N1M0, T3N0M0)

- Ensisijainen hoito on leikkaus.
- Radikaalileikkaus on suositeltava potilaalle, jolla on saman lohkon satelliittikasvaimen vuoksi T3-tauti muttei imusolmukemetastasoita [105].
- Asteen II taudissa radikaalileikkauksen jälkeen liitännäissolunsalpaajahoido parantaa ennustetta [75–78]^A.
 - Liitännäishoitoa voidaan suositella potilaille, jotka ovat toipuneet hyvin leikkauksesta ja joiden suorituskyky on WHO 0–1.
 - Solunsalpaajahoidon haittavaikutukset ja hoitokuolleisuus lisääntyvät erityisesti keuhkonpoiston jälkeen, ja liitännäishoitoon on suhtauduttava varovaisesti.
 - Hoito tulisi aloittaa 5–8 viikon kuluessa leikkauksesta.
 - Paras näyttö on sisplatiini-vinorelbiiniyhdistelmähoidosta, jossa sisplatiinin kokonaisannos on yli 300 mg/m² (3–4 hoitojaksoa) [106].
- Jos leikkaushoito ei tule kyseeseen, harkitaan ensisijaisesti kuratiivistavoitteista



samanaikaista solunsalpaaja- ja sädehoitoa (kemosädehoitoa), samoin periaattein kuin asteessa IIIA.

- Pancoastin tuumoreissa (T3N0M0 ja joissakin tapauksissa T4N0M0, aste IIIA) suositellaan preoperatiivista kemosädehoitoa ja invasiivista välikarsinan levinneisyystutkimusta ennen leikkausta. Suositus perustuu yksittäisiin hoitosarjoihin. Pancoastin tuumori on harvinainen, ja sen leikkaushoito tulee keskittää keskuksiin, joissa siitä on riittävästi kokemusta [107].

Aste IIIA (T3N1M0, T1–3N2M0, T4N0–1M0)

- Yksiselitteistä hoito-ohjetta ei tässä heterogeenisessä levinneisyysasteessa voida tulosten ristiriitaisuuden ja näytön vähäisyyden vuoksi antaa. Radikaalihoitoon soveltuvilla potilailla (WHO 0–1) hoitopäätöksen tulee pohjautua välikarsinan invasiiviseen levinneisyysarvioon.

Yleistä

- Radikaalileikkaus voi olla mahdollinen valikoiduille potilaille, joilla on T4-tauti kasvaimen paikallisen levinneisyyden perusteella muttei N2-levinneisyyttä [108].
- Runsaassa N2-taudissa leikkauksesta ei ole voitu osoittaa olevan hyötyä vaan hoito perustuu solunsalpaajan ja sädehoidon yhdistelmään [109, 110].
 - Runsaalla N2-taudilla tarkoitetaan tässä välikarsinan löydöstä, jossa imusolmuke-etiäpesäkkeet ovat TT:ssä pienimmältä halkaisijaltaan yli 2 cm:n kokoisia (”bulky”) ja erityisesti tapauksia, joissa kyseessä on imusolmukkeen kapselin läpi ulottuva kasvu, useamman imusolmukealueen tauti tai useampien pienempien imusolmukkeiden rykelmä.
- Liitännäissolunsalpaajahoidoita suositellaan potilaille, joilla vasta radikaalileikkauksen näytteissä todetaan N2-imusolmukkeiden (piilevä N2) metastasointi samoin periaattein kuin asteen II taudissa [75, 76, 78, 111, 112]^A.
- Palliatiivinen solunsalpaaja- tai sädehoito tulee kyseeseen niille asteen IIIA potilaille,

jotka eivät sovellu leikkaus tai yhdistelmähoitoihin.

Leikkaushoitoon liittyvää

- Jos imusolmukemetastaasit on todettu välikarsinassa ennen leikkausta tehdyissä levinneisyysarviossa ja kyseessä ei ole runsas N2-tauti (”bulky”), hoitona voidaan käyttää solunsalpaajan ja sädehoidon yhdistelmää. Osa näistä potilaista saattaa hyötyä leikkauksesta ja sitä ennen annetusta neoadjuvanttisolunsalpaajahoidosta [113, 114].
 - Leikkauksen edellytyksenä ovat selvä vaste solunsalpaajahoidon välikarsinan imusolmukkeissa ja se, ettei leikkaus ole erityistapauksia lukuun ottamatta laajuudeltaan keuhkonpoisto.
 - Jos potilas ei saa vastetta solunsalpaajahoidon, leikkauksesta tulisi luopua ja jatkohoidoksi suositellaan sädehoitoa tai kemosädehoitoa.
 - Vastearvioissa kuvantamislöydös tulisi varmistaa kudosnäytteellä ennen leikkauksesta luopumista.
 - Neoadjuvanttisolunsalpaajahoidoksi suositellaan platinapohjaista yhdistelmää 2–3 syklinä.
 - Histologisesti täydellinen vaste N2-imusolmukkeissa (ypN0) korreloi suotuisampaan ennusteeseen leikatulla potilailla [115, 116]. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole riittävä näyttöä siitä, että leikkaus olisi tässä ryhmässä tehokkaampi kuin kuratiivinen kemosädehoito.
- Vasemman ylälohkon kasvaimen yhteydessä välikarsinan yksittäisen alueen 5 imusolmuke-etiäpesäkkeen ennuste on samankaltainen kuin N1-taudissa. Samoin ennuste radikaalileikkauksella hoidettavassa N2-taudissa ilman N1-metastasoitinta on parempi kuin N2-taudissa yleensä [117].

Sädehoitoon liittyvää

- Hyväkuntoisilla (WHO 0–1) potilailla, joilla painonlasku on ollut vähäistä (< 10 % painosta) ja keuhkofunktiot riittävät, suositellaan sädehoidon (60–66 Gy) kanssa samanaikaisesti annettavaa sisplatiinipohjais-



ta kahden solunsalpaajan yhdistelmähoitoa peräkkäin annettavan sijaan [118–120].

- Kohtalaisessa kunnossa (WHO 2) tai merkittävästi laihtuneilla (> 10 % painosta), samanaikaista kemosädehoitoa voidaan harkita, mutta riskit ja hyödyt on punnittava huolellisesti.
- Oireisilla potilailla, jotka huonon yleiskunnan (WHO 3–4), oheissairauksien tai paikallisesti liian laajalle levinneen syövän vuoksi eivät sovellu kuratiiviseen hoitoon, suositellaan palliatiivista sädehoitoa.
 - * Palliatiivisen sädehoidon toteutus ja fraktiointi riippuvat kulloisestakin tilanteesta, oireista, lääkärin arviosta ja potilaan tarpeista.
- Ennen kemosädehoitoa annettavan induktiosolunsalpaajahoidon tai jälkeen annetun konsolidaatiohoidon hyödyistä ei ole näyttöä.
- Profylaktista kokoaviosädehoitoa ei suositella, vaikka kemosädehoidon vaste olisi suotuisa [121, 122].
- Leikkauksen jälkeisen sädehoidon merkitys on edelleen avoin. Sädehoitoa voidaan harkita, jos leikkaus ei ole ollut radikaali, sillä se saattaa parantaa potilaiden ennustetta [123, 124].
 - Leikatuilla potilailla (puhtaat leikkauuspinnat = R0), joilla preoperatiivisista levinneisyys selvittelyistä huolimatta todetaan piilevä N2-asteinen tauti (IIIA), voidaan harkita postoperatiivista sädehoitoa, jos paikallisen uusiutuman riski on suuri [97].
 - Ei-radikaalisti leikatuilla potilailla (leikkauksipinnoilla syöpää mikroskooppisesti = R1 tai makroskooppisesti = R2), joilla preoperatiivisista levinneisyys selvittelyistä huolimatta todetaan piilevä N2-asteinen tauti (IIIA), voidaan harkita postoperatiivista samanaikaista solunsalpaaja- ja sädehoitoa (kemosädehoitoa) [125, 126].

Aste IIIB (T4N2M0, T1–4N3M0)

- Soveltuville potilaille suositellaan kemosädehoitoa. Sen esteenä voivat olla kasvaimen

laaja paikallinen levinneisyys, supraklavikulaariset imusolmuke-etäpesäkkeet, keuhkojen heikentynyt toiminta tai huonontunut yleiskunto.

- Harkittaessa (kemo-)sädehoitoa toimitaan kuten asteen IIIA tapauksessa.
- Leikkaushoito saattaa tulla kyseeseen poikkeustapauksissa.
- Muut asteen IIIB potilaat hoidetaan kuten asteen IV potilaat.

Aste IV (T1–4N0–3M1)

- Solunsalpaajahoidolla voidaan lievittää hyväkuntoisten potilaiden oireita, parantaa elämänlaatua ja pidentää elinaikaa.
- Hoidon valintaan vaikuttavat potilaan suorituskyky, muut sairaudet ja ikä.
- Solunsalpaajahoidon saaneiden keskimääräinen elin aika on ollut tutkimuksissa 8–10 kuukautta ja yhden vuoden elonjäämisosuus 30–40 %. Ilman solunsalpaajahoidon odotettavissa oleva keskimääräinen elin aika on 4–5 kuukautta ja elonjäämisosuus vuoden kuluttua 10 % [127].
- Potilailla, joilla on aktiivinen onkogeenninen muutos (esim. EGFR-mutaatio tai ALK-uudelleenjärjestelmä), ennuste on parempi ja kokonaiselossaoloaika hoitotutkimuksissa jopa 24–30 kuukautta.
- Valikoidut potilaat, joilla on radikaalileikkauksella hoidettavissa oleva primaarikasvain ja yksittäinen aivo-, lisämunuais- tai keuhkoetäpesäke, voivat soveltua kummankin osalta radikaalihoitoon [128].

Ensilinjan hoito

- Hyväkuntoisen (WHO 0–1) potilaan ensilinjan hoito on platinayhdisteen (sisplatiini tai karboplatiini) ja toisen solunsalpaajan (vinorelbiini, gemsitabiini, taksaanit, pemetreksedi) yhdistelmä [129–131] ^A. Eri yhdistelmät ovat tutkimuksissa olleet teholtaan samankaltaisia mutta haittavaikutusiltaan erilaisia. Pemetreksedin käyttö eipienisoluisessa keuhkosyövässä on rajattu muihin kuin levyepiteelisyöpiin [132].
- Uusiin solunsalpaajiin yhdistettynä sisplatiini saattaa olla hieman karboplatiinia tehokkaampi, mutta se aiheuttaa enemmän

haittavaikutuksia [133]^B. Levinneen keuhkosyövän hoidossa, jossa tavoitteena on elämänlaadun parantaminen, karboplatiinipohjaista yhdistelmää voidaan pitää yhtä suositeltavana kuin sisplatiinipohjaista.

- Neljää platinapohjaista solunsalpaajakuuria pidetään riittävänä, eivätkä useammat kuurit pidennä elossaoloaika [134]^B.
- Jos potilaan suorituskyky on heikentynyt (WHO 2) tai potilas on iäkäs, suositellaan hoitoa ensisijaisesti yksittäisellä solunsalpaajalla [135, 136].
 - Jos potilaan suorituskyky on heikentynyt, hoidon ensisijaisena tavoitteena on oireiden hallinta [137].
- Platinayhdistelmähoidolla on myös saavutettu elinaikahyötyä yksittäiseen solunsalpaajaan verrattuna sekä WHO 2- [138, 139] että iäkkäillä potilailla [140], joten kyseistä hoitovaihtoehtoa voidaan myös harkita osalla potilaista, kunhan sivuvaikutusriskit huomioidaan.
- PD-1-estäjä pembrolitsumabi on pidentänyt taudin etenemisvapaata aikaa ja elossaoloaika verrattuna platinayhdistelmähoidon potilailla, joilla $\geq 50\%$ kasvainsoluista on positiivisia PD-L1-ilmentymän suhteen [141]. Pembrolitsumabi aiheutti myös vähemmän haittoja. Toinen PD-1-estäjä nivolumabi ei sen sijaan pidentänyt etenemisvapaata aikaa tai elossaoloaika (PD-L1 $\geq 1\%$ kasvainsoluista) vastaavassa asetelmassa [142]. Menossa olevat tutkimukset selkiyttävät PD-1 lääkkeiden asemaa ensilinjan hoidossa.
- Potilailla, joiden kasvaimissa on todettavissa herkistävä EGFR-mutaatio (ks. Molekyyli-, molekyylysytogeneettiset ja immunohistokemialliset tutkimukset), EGFR-tyrosiini-kinasestäjähoito (erlotinibi, gefitinibi tai afatinibi) ensilinjassa lisää taudin etenemisvapaata aikaa ja on platinayhdistelmää paremmin siedetty [143–145]^A.
 - Jos potilas, jolla on EGFR-mutaatio, ei ole saanut EGFR-tyrosiini-kinasiasin estäjää osana ensilinjan hoitoa, sitä suositellaan joko ylläpitohoitona ensilinjan hoidon jälkeen [146] tai mahdollisimman aikaisessa hoitovaiheessa.

- Bevasitsumabin lisääminen erlotinibiin on pidentänyt taudin etenemisvapaata aikaa verrattuna pelkkään erlotinibiin, mutta myös hoidon haitat lisääntyvät [147]. Taudin etenemisvapaan ajan pidentyminen bevasitsumbilla ei aina korreloi elossaoloajan pidentymiseen, joten tämän hetkisen tutkimusnäytön perusteella yhdistelmähoidon kliininen hyöty on epäselvä.
- Jos kasvaimessa on todettavissa ALK-translokaatio, kritsotinibihoito ensimmäisessä tai toisessa linjassa on pidentynyt etenemisvapaata aikaa ja hoidon parempi siedettävyys huomioon ottaen suositeltavaa verrattuna solunsalpaajahoitoon [148, 149].
 - Potilaat, joilla on ALK-translokaatio, näyttävät hyötävän pemetreksedipohjaisesta hoidosta enemmän kuin muista solunsalpaajista, mikä tulisi ottaa huomioon tavanmukaista solunsalpaajahoitoa valittaessa [148, 150].
- Tapauksissa, joissa potilaan suorituskyky on WHO-luokkaa 3, ei ole näyttöä solunsalpaajahoidon hyödystä. Tässä ryhmässä pyritäänkin mahdollisimman tehokkaaseen oireiden hoitoon. Jos potilaan kasvaimessa on EGFR-mutaatio, EGFR:n estäjiä voidaan käyttää myös huonomman suorituskykyluokan potilailla (WHO 3–4).
- Bevasitsumabi liitettynä ensilinjan platinayhdistelmähoidon voi pidentää taudin etenemisvapaata ja/tai elossaoloaika [151–153]^B. Sen käyttöön kuitenkin liittyy rajoituksia verenvuotoriskin vuoksi. Se ei sovellu potilaille, joilla on levyepiteelikarsinooma, sentraalinen kavernoottinen kasvain, veriysköksiä tai verenvuoto-ongelmia. Bevasitsumabin kliininen hyöty keuhkosyövän hoidossa on epäselvä, ja sen käyttö Suomessa on ollut vähäistä, johtuen sen tutkimusnäytöstä, hoidon haitoista ja lisääntyvistä kustannuksista.
- Nesitumumabi liitettynä ensilinjan platinayhdistelmähoidon levyepiteelikarsinoomassa on tutkimusasetelmassa pidentänyt hieman potilaiden elossaoloaika kun kasvain ilmentää EGFR-proteiinia immunohistokemiallisissa värjäyksissä [154]. Nesitu-



mumabin lisääminen lisäsi myös hoidon haittoja. Yhdistelmähoidon kliininen hyöty on rajallinen, ja kokemukset hoidon tehosta ja haitoista ovat Suomessa tällä hetkellä vähäisiä.

Ylläpitohoito

- Ylläpitohoito pemetreksedillä ensilinjan platinayhdistelmän jälkeen on pidentänyt taudin etenemisvapaata aikaa ja elossaoloa aikaa [155–157]^A.
- Ylläpitohoito pemetreksedillä lisää sivuvaikutuksia ja todennäköisesti myös hoitokustannuksia, eikä sitä ole samassa tutkimuksessa vertailtu sellaiseen hoitoon, joka on aloitettu vasta taudin edettyä.
 - Hoitomuodon harkinnassa suositellaan käytettäväksi potilasvalintaa.
- Ylläpitohoitoa erlotinibilla ei enää suositella EGFR villityypin potilailla, jotka ovat saaneet SD-vasteen ensilinjan platinayhdistelmähoidolla, sillä elossaoloajassa tai etenemisvapaassa ajassa ei todettu eroa verrattuna erlotinibin aloitukseen taudin edetessä [158, 159].

Toisen linjan hoito

- Taudin edelleen edetessä voidaan harkita toisen linjan hoitoa. Toisen linjan solunsalpaajahoidosta saattaa olla hyötyä osalle hyväkuntoisista (WHO 0–1) potilaista [160–163]^B.
 - Doksetakselia ja pemetreksediä on eniten tutkittu toisen vaiheen hoidossa ja niiden on todettu parantavan elämänlaatua ja pidentävän elinaikaa [161, 163].
 - Ramusirumabin (kaikki histologiat) ja nintedanibin (adenokarsinooma) on tutkimusasetelmissa todettu pidentävän hieman elossaoloa aikaa mutta lisäävän haittoja yhdistettynä dosetakseliin [164, 165]. Molempien kliininen hyöty on rajallinen, ja kokemukset näiden hoitomuotojen tehosta ja haitoista ovat Suomessa vähäisiä.
 - PD-1-lääkkeet nivolumabi ja pembrolitsumabi pidentävät potilaiden elossaoloa aikaa sekä vähentävät hoidon haittoja verrattuna dosetakseliin [166–168]^A.

Vain osa potilaista hyötyy PD-1-lääkkeistä ja nämä lisäävät hoidon kustannuksia, joten potilasvalintaa suositellaan käytettäväksi. Hoidosta hyötyvien osuus on suurempi, mikäli kasvain ilmentää PD-L1-tekijää, joka on myös pembrolitsumabin käytön kriteeri, potilaalla on merkittävä tupakointihistoria ja kasvaimessa ei ole todettavissa EGFR- tai ALK-geenimuutosta. Immunologisten hoitojen vasta-aiheet on otettava huomioon potilasvalinnassa.

- Erlotinibin on valikoimattomassa potilasjoukossa osoitettu pidentävän elinaikaa toisen tai kolmannen linjan hoidossa lumeeseen verrattuna, mutta rekisteröintitutkimus erlotinibin käytöstä toisessa linjassa on aikakaudelta, jolloin EGFR-mutaatioiden hoitovastetta ennustavaa merkitystä ei tunnettu [169].
- Levyepiteelikarsinoomapotilailla afatinibi on tutkimusasetelmassa pidentänyt hieman etenemisvapaata- ja elossaoloa aikaa verrattuna erlotinibiin mutta hoidon kliininen hyöty on rajallinen [170].
- Mikäli potilaalla on kasvaimessa EGFR:n aktivoiva mutaatio ja tauti on edennyt ensilinjan tyrosiinikinaasestäjähoidon aikana ja resistenssin on todettu johtuvan T790M-sekundaarimutaatiosta EGFR-geenissä, merkittävä osa potilaista saa pitkäkestoisen radiologisen vasteen osimertinibillä [171].
- ALK translokaation omaavan potilas voi saada radiologisia vasteita seritinibillä mikäli tauti etenee kritsotinibi hoidon aikana [172].

Ei-pienisoluisen keuhkosyövän kirurginen hoito

- Taudin levinneisyyden ja muiden tekijöiden vuoksi enintään 25–30 % potilaista soveltuu diagnoosin aikaan leikkaukseen [173].
- Kirurgisen hoidon edellytyksenä on täydellinen resektio. IASLC:n levinneisyysarviointikomitea on esittänyt konsensusmääritelmän keuhkosyövän täydellisestä resek-

tiosta. Ilman systemaattista leikkauksenai-kaista imusolmukedissektiota tai kattavaa näytteiden ottoa välikarsinan imusolmu-kealuelista ja resektiopintojen mikroskoop-pista tutkimista arvio leikkaustuloksesta jää epävarmaksi [174].

- Leikkaushoitoa ei pidä sulkea pois pelkän kuvantamismenetelmin tehdyn välikarsinan levinneisyysarvion perusteella.
- Levinneisyysasteissa I ja II radikaali ana-tominen resektio tarjoaa parhaan mahdol-lisuuden keuhkosyövästä paranemiseen [175].
- Videoavusteinen torakoskooppien (VATS) lobektomia vähentää perioperatii-visia komplikaatioita ja parantaa ennustet-ta torakotomiassa tehtävään leikkaukseen verrattuna [176, 177]^A. VATS-lobektomia voidaan suositella levinneisyysasteen I ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensisijaisena kirurgisena lähestymistapana.
- Levinneisyysasteiden III ja IV potilaille leikkaus saattaa yksittäistapauksissa tulla kyseeseen osana muuta hoitoa.
- Toimenpiteen alussa arvioidaan radikaalin resektion mahdollisuus tarvittaessa pika-näytetutkimuksilla [174].
- Yksittäinen kapselinsisäinen N2-tason imusolmukemetastaasi ei ole leikkauksen jatkamisen vasta-aihe.
- Ensisijainen toimenpide on kasvainlohkon tai tarvittaessa koko keuhkon poisto.
- Hiharesektio (bronkoplastia) on turvalli-nen vaihtoehto koko keuhkon poistolle, ja se säästää keuhkojen toimintaa. Lohkon poisto ja hiharesektio on suositeltavampi kuin keuhkon poisto rajoittuneen ei-pieni-soluisen keuhkosyövän hoidossa [178].
- Pienempään leikkauksen liittyy hieman suurempi paikallisen uusiutumisen riski ja hieman huonompi 5 vuoden eloonjäämi-sennuste lobektomiaan verrattuna. Valikoitu potilasryhmä saattaa olla parannettavissa sublobaariresektiolla [179].
- Välikarsinan yksittäisten imusolmukkeiden systemaattinen näytteeksi otto eri solmu-kealuelilta tai imusolmukealueliden poisto eli dissektio on välttämätön luotettavan levinneisyysarvion saamiseksi. Systemaat-

tinen dissektio ei parantanut ennustetta T1–2-, N0- tai hilustasoa perifeerisem-mässä N1-taudissa, mutta se ei myöskään lisännyt haittoja systemaattiseen näytteek-si ottoon verrattuna. Dissektiota pidetään suositeltavampana vaihtoehtona luotetta-van levinneisyyden arvioinnin kannalta, ja sen mahdollisuuden varalta, että potilaalla onkin edellä mainittua edenneempi tauti, jolloin N2-metastasoinnin mahdollisuus on tilastollisesti suurempi [180, 181]^B.

Ei-pienisoluisen keuhkosyövän sädehoito

Vartalon stereotaktinen sädehoito (SBRT) levinneisyysasteissa IA–IB (T1a–T2aN0)

- Jos leikkaus ei ole mahdollinen esimerkiksi riittämättömän kardiorespiratorisen kapasiteetin tai potilaiden toiveiden takia, levin-neisyysasteissa IA–IB (kasvaimen läpimitta ≤ 5 cm) suositellaan harkittavaksi potilaan soveltuvuutta vartalon stereotaktiseen sädehoitoon.
- Stereotaktinen sädehoito lienee tavanmu-kaisesti fraktioitua sädehoitoa tehokkaampi hoitomuoto [81–94]^B, [82].
- Hoitotekniikka edellyttää syvällistä pereh-tyneisyyttä menetelmään, stereotaktisen hoidon suunnittelua varten optimoituja kuvantamismenetelmiä ja stereotaktiseen hoitoon kehitettyjä kuvantamisohjausjär-jestelmillä varustettuja sädehoitolaitteita.
- Ennen hoitopäätöstä suositellaan diagnoo-sin histologista varmentamista.
 - Biopsia voi sen ottoon liittyvien kompli-kaatoriskien vuoksi kuitenkin olla vasta-aiheinen potilaan muiden sairauksien vuoksi.
 - * Tällöin hoitopäätöksen tukena voi-daan käyttää radiologista maligniteet-tiepäilyä.
- Diagnoosin tarkkuuden parantamiseksi suositellaan, että jokaiselle stereotaktiseen sädehoitoon lähetetylle potilaalle tehdään FDG-PET-TT-tutkimus [182–184].

Radikaalinen sädehoito levinneisyysasteissa IIA–IIIB

- Hyväkuntoisilla (WHO 0–1) potilailla, joilla painonlasku on ollut vähäistä (< 10 % painosta), suositellaan sädehoidon kanssa samanaikaisesti annettavaa sisplatiinipohjaista kahden solunsalpaajan yhdistelmähoitoa (kemosädehoito) peräkkäin annettavan sijaan [118–120].
- Radikaalin sädehoidon edellytyksenä on riittävä hengitysfunktio: sekuntikapasiteetti FEV₁ vähintään 40 % viitearvosta ja diffuusiokapasiteetti vähintään 45 % viitearvosta.
- Sädehoidon akuutteina haittavaikutuksina esiintyy lievää väsymystä ja esofagiitin oireena nielemisvaivoja, jos ruokatorvi on sädetettävällä alueella [123]. Noin 10 % potilaista saa 1–4 kuukauden kuluttua sädehoidosta voimakasoireisen (kova kuume, yskä, hengenahdistus) sädepneumoniitin, jonka oireita kortikosteroidi (prednisonia 40–20 mg/vrk 6 viikon ajan) lievittää. Valtaosalle potilaista kehittyvä sädehoitoa seuraavan vuoden aikana sädetetyille alueelle fibrootinen kutistava prosessi, jonka seurauksena kyseisen alueen hengitysfunktio sammuu.

Pienisoluisen keuhkosyövän hoitolinjat

- Pienisoluisen keuhkosyöpä on nopeakasvuinen, ja se lähettää etäpesäkkeitä varhain. Ilman hoitoa potilaiden keskimääräinen elinaika on taudin levinneisyyden mukaan 6–12 viikkoa.
- Solunsalpaajahoido on keskeinen hoito kaikissa levinneisyysasteissa.
 - Solunsalpaajalääkityksellä saadaan rajoittuneessa taudissa hoitovaste 60–90 %:lla potilaista ja täydellinen vaste 40–70 %:lla potilaista. Hyvästä vasteesta huolimatta keskimääräinen elinaika on 12–20 kuukautta ja ainoastaan 6–12 % potilaista elää yli 5 vuotta. Levinneessä taudissa hoitovasteita saadaan 40–70 %:lla potilaista, keskimääräinen elinaika on 7–11 kuukautta ja alle 5 % potilaista elää 2 vuotta [185].
 - Yleisimmät käytetyt solunsalpaajayhdis-

telmät ovat sisplatiini-etoposidi (PE), karboplatiini-etoposidi (CE) ja vinkristiini-doksorubisiini-syklofosfamidi (VAC). Karboplatiinia voidaan käyttää sisplatiinin tilalla erityisesti levinneen taudin hoidossa.

- Uudemmat solunsalpaajat (taksaanit, irinotekaani, gemsitabiini, topotekaani) yhdistettynä platinayhdisteihin tai etoposidiin vastaavat teholtaan PE-hoitoa, mutta niillä ei ole saatu toistetusti pidentettyä elinaikaa PE-hoitoon verrattuna [186–190].
- Syntyperältään aasialaiset potilaat saattavat hyötyä irinotekaenin yhdistämisestä platinayhdisteeseen PE-hoidon sijaan [189].
- Rajoittuneessa taudissa (T1–4N0–3) radikaali kemosädehoito on ensisijainen hoitomuoto.
 - Radikaalihoidon saaneiden viisivuotissennuste on 20–25 % [191].

Rajoittuneen taudin hoito

- Sisplatiini-etoposidi on suositeltavin solunsalpaajalääkitys, erityisesti yhdessä sädehoidon kanssa [192, 193]^A.
- Solunsalpaajahoidon kesto on 4(–6) sykliä 3 viikon välein. Pidempi ylläpitohoito ei oleellisesti pidennä elinaikaa, mutta se lisää haittavaikutuksia [194–200]^C.
- Sädehoito vähentää paikallista uusiutumista, ja yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa se pidentää elinaikaa [191].
- Vakiintuneen käytännön mukaan sädehoito annetaan yhtä aikaa solunsalpaajalääkityksen kanssa hoidon alkuvaiheessa [201].
- Suositeltava sädehoidon kokonaisannos on 60(–66) Gy, 2 Gy päivässä 5 päivänä viikossa normaalikudosten annosrajojen saavuttamisen mukaan [97, 202]. Sädehoito kohdistetaan alkuperäiseen kasvaimeen ja suurten kasvainten tapauksessa 1–2 solunsalpaajahoidosyklin jälkeiseen jäännöskasvaimeen. Normaalikokoisten imusolmukkeiden tai koko välikarsinan sädeityksellä ei luultavasti saavuteta lisähyötyä, mutta se lisää haittavaikutuksia [203, 204].



- Aivojen profylaktinen sädehoito vähentää aivometastasointia ja lisää elinaikaa potilaille, joilla on saatu täydellinen hoitovaste. Aivojen profylaktista sädehoitoa suositellaan potilaille, joilla on täydellinen tai lähes täydellinen hoitovaste rajoittuneessa taudissa. Suositeltava annos on 25 Gy 10 fraktiossa tai 30 Gy 15 fraktiossa kemosädehoidon jälkeen [205, 206].
- Hyvin pienessä rajautuneessa taudissa (T1–2NOM0) (noin 4 % tapauksista) hoidoksi suositellaan leikkausta ja sen jälkeen solunsalpaajäläkitystä ja aivojen profylaktista sädehoitoa [207]. Ennen leikkausta näille potilaille suositellaan välikarsinan invasiivista tutkimusta [208].

Levinneen taudin hoito

- Kahden tai kolmen solunsalpaajan yhdistelmä pidentää elinaikaa levinneessä taudissa [209]. Suositeltava yhdistelmä on sisplatiini tai karboplatiini yhdessä etoposidin kanssa. Hoidon pituus on 4–6 sykliä.
- Aivojen profylaktinen sädehoito vähentää aivometastasointia mutta sen vaikutuksesta kokonaiselossaoloaikaan on ristiriitaisia tutkimustuloksia, joten sitä suositellaan harkiten [210, 211].
 - Aivojen sädehoito voi aiheuttaa muistitoimintojen ja kognition heikkenemistä alle vuoden sisällä hoidosta [212, 213].
- Alustavien tulosten mukaan sytostaattihoitovasteen saaneille potilaille, joilla on jäännöstuumori torakaalialueella, voidaan antaa jäännöstuumorin sädehoito (3,0 Gy × 10 ad 30 Gy), koska se voi parantaa ennustetta [214].

Toisen vaiheen solunsalpaajahoito

- Potilaille, joilla tauti etenee ensimmäisen hoitovasteen jälkeen, tulee harkita toisen vaiheen solunsalpaajahoitoa [185, 215, 216]^B. Hoidon valinta riippuu ensimmäisen vasteen laajuudesta ja kestosta, hoidosta jääneistä haittavaikutuksista ja potilaan suorituskyvystä.
- Jos vaste ensimmäisen solunsalpaajahoidon jälkeen on kestänyt 3 kuukautta tai kauemmin ennen relapsia, noin 50 % potilaista saa

vasteen toisen vaiheen solunsalpaajahoidosta, myös samasta kuin ensivaiheesta.

- Jos relapsi on tullut alle 3 kuukauden kuluessa hoidosta, toisen vaiheen solunsalpaajahoidosta saa vasteen alle 10 % potilaista, mutta osa potilaista saattaa hyötyä hoidosta [215].
 - Toisessa linjassa on käytetty muun muassa topotekaaia tai VAC-hoitoa.
- Toistaiseksi ei ole näyttöä siitä, että potilaat, joilla tauti etenee solunsalpaajahoidosta huolimatta tai joilla ensivaiheen hoidon jälkeen relapsi ilmaantuu nopeasti (alle 45 vuorokauden kuluttua), hyötyisivät toisen vaiheen solunsalpaajahoidosta.

Keuhkosityövän palliatiivinen hoito

- Palliatiivisella hoidolla pyritään kokonaisvaltaiseen kärsimyksen lievittämiseen ja elämänlaadun vaalimiseen potilaille, jotka sairastavat pitkälle edennyttä ja parantumattomaa sairautta [217].
- Levinnyt keuhkosityöpä on käytännössä aina tällainen sairaus, joten oireiden hoidon, psykososiaalisen tuen sekä ennusteesta ja hoidon tavoitteista keskustelemisen tulee olla keskeinen osa potilaan hoitoa diagnostiikasta alkaen [218, 219].
- Varhainen palliatiivisen hoidon integrointi ilmeisesti parantaa elämänlaatua, vähentää viimeisten elinviikkojen solunsalpaajahoitoja ja pidentää hieman elinaikaa levinneessä keuhkosityövässä [220, 221], joskaan asiaa ei ole tutkittu suomalaisessa hoitojärjestelmässä.
- Kaikkien hoitojen hyötyä tulee arvioida oirevasteen ja elämänlaadun näkökulmasta elinaikahyödyn rinnalla (ks. kohta Keuhkosityövän hoidon hyödyn arviointi).
- Potilaan oireiden ja hoidon tehon arvioinnissa suositellaan käytettäväksi strukturoituja kyselylomakkeita, kuten ESAS-kyselyä (Edmonton Symptom Assessment Scale) [222].
- Hengenahdistuksesta kärsii noin 50–90 %, kivusta noin 60–85 %, yskästä noin 60–80 %, veriyskästä noin 20–40 %, masentuneisuudesta noin 55–80 % ja väsymysoi-

reyhtymästä noin 70–100 % levinnyttä ja pitkälle edennyttä keuhkosyöpää sairastavista [217, 223–226].

- Keuhkosyöpöpotilaan kivun lääkehoito noudattaa WHO:n kipuportaita ja muita syöpäkivun hoitosuosituksia [217, 227]. Nonopioidien lisäksi lääkitykseen tulee viiveettä liittää opioidi, jos kivunlievitys sitä edellyttää. Voimakkaassa kivussa voitaneen ottaa käyttöön suoraan vahva opioidi mietojen sijaan [217, 228].
- Opioidit usein lievittävät hengenahdistusta, kun muista hoidoista ei ole riittävää apua [217, 224].
- Yskän lääkehoitona on käytetty opioideja ja veriyskän traneksaamihappoa [217, 228].
- Kortisonia suositellaan esimerkiksi aivoetäpesäkkeiden sekä keuhkon säde- ja lääkeai-nereaktion hoitoon [217, 228].
- Luustoon metastasoinneissa keuhkosyöväsä tsoledronihappo ja denosumabi ehkäisevät luustotapahtumia (patologinen murtuma, sädehoidon tai kirurgian tarve ja selkädinkompressio) ja lievittänevät hieman kipua [217, 218, 229–231].
- Keuhkosyöpöpotilaan fyysisten ja psyykkisten oireiden yksityiskohtaiset hoitosuositukset ovat Käypä hoito -suosituksesta Kuolevan potilaan oireiden hoito [217].

Palliatiivinen sädehoito

- Sädehoidolla voidaan lievittää keuhkosyövän ja sen etäpesäkkeiden aiheuttamaa luustokipua, selkädinkompressiota, aivo-oireita, hengenahdistusta, yskää, veriyskää ja vena cava superior -oireita [232].
- Keuhkosyövän primaarikasvaimen ja etäpesäkkeiden – etenkin luustoetäpesäkkeiden – palliatiiviseen sädehoitoon voidaan soveltaa tämän hoidon yleisiä periaatteita.
- Potilailla, joiden suorituskyky on selvästi heikentynyt, yhden tai kahden suuren kertafraktion hoito keuhkojen ja välikarsinan alueella (1 × 10 Gy tai 2 × 8,5 Gy) antaa yhtä hyvän oireyhödyn kuin pienempiä kerta-annoksia ja suurempia kokonaisannoksia sisältävät hoitokaaviot [233].
 - On huomattava, että 2 × 8,5 Gy:n hoitokaavioon liittyy 1–2 %:n myeliittiris-

ki, jos selkäydin sisältyy hoitoalueeseen [234]. Myeliitti ilmaantuu noin vuoden kuluttua hoidosta.

- Parempikuntoisilla potilailla, joiden kasvainmassa on liian suuri kuratiivistavoitteen sädehoitoon, suuremman kokonaisannoksen käyttö saattaa pidentää jonkin verran elinaikaa, vaikka oireet lievittyvät saman verran jo pienillä kokonaisannoksilla [235].
- Myös keuhkoputkensisäistä sädehoitoa voidaan käyttää suurten bronkushaarojen sisällä kasvavan kasvaimen oireiden lievittämiseen [236]. Näyttöä sen paremmuudesta tavalliseen, ulkoiseen sädehoitoon verrattuna ei kuitenkaan ole [237].
- Yksittäisten aivoetäpesäkkeiden (1–3) stereotaktisen sädehoidon hyödyllisyydestä on näyttöä [238].

Palliatiiviset toimenpiteet

- Trakean, henkitorven harjun ja bronkusten ahtauttavia tuumoreita voidaan hoitaa palliatiivisesti avaamalla ilmatiet bronkoskopioteitse laserilla tai asettamalla endoskooppisesti tukoskohdan alueelle stentti. Palliatiivista leikkausta voidaan harkita, jos kasvain tukkii bronkusten ja esteen taakse on syntynyt atelektasi, pneumonia tai keuhkopaise ja potilas kuumeilee septisesti. Tuumori voi aiheuttaa myös massiivisen hemoptyyysin, tai se voi fistuloida ympäristöönsä niin, että operatiivinen hoito tulee välttämättömäksi.
- Kemiallinen pleurodeesi on suositeltava menetelmä pahanlaatuisen pleuranesteilyn hoitamiseksi. Primäärin onnistumisen todennäköisyys on oikein valituilla potilailla yli 90 %, ja menetelmä on turvallinen. Haittoina taas ovat usean päivän mittainen sairaalahoidon tarve, hoitotapahtumaan liittyvä kipu- tai kuumereaktio sekä pieni ARDS-oireyhtymän riski. Pleuranesteily saattaa uusia onnistuneen primäärituloksen jälkeen [239, 240]. Talkki on suositeltavin valmiste kemiallisen pleurodeesin toteuttamiseksi. Torakoskooppinen talkkijauheen sumutus saattaa parantaa hoidon onnistumista, mutta laskuputken kautta laitettava



talkkisuuspenisio on hyvä vaihtoehto [241].

- Jos keuhko ei laajene nesteiden poistosta huolimatta, implantoitava pleurakatetri on aiheellinen. Menetelmää on suositeltu myös ensisijaisena hoitona, ja pysyvä pleurodeesi on saavutettavissa. Potilaan oireilu lievittyi yli 90 %:ssa tapauksista, ja elämänlaatu oli vastaava kuin kemiallisen pleurodeesin jälkeen. Menetelmän lisäetuna on, että se voidaan toteuttaa polikliinisesti ilman sairaalahoitopäiviä, mikä lisää kustannustehokkuutta ja potilaan hoitomukavuutta. Lievät komplikaatiot, kuten katetrin tukkeutuminen ja vaihdon tarve, paikallinen tulehdus ja kasvainkylvö katetrin ihokanavaan, ovat melko yleisiä [239, 240].

Keuhkosyövän hoidon hyödyn arviointi

- Hoitovaste arviot tulee tehdä kahden tai kolmen solunsalpaajasyklin jälkeen käyttämällä samaa kuvantamismenetelmää kuin alkutilanteessa, jotta kasvaimen käyttäytymisestä saadaan kunnan käsitys.
 - Mittaukset ja vastearviot tulee ilmoittaa käyttämällä RECIST-kriteerejä (**TAULUKKO 5**).
 - Seuranta PET:illä ei suositella, koska sillä on suuri herkkyys mutta suhteellisesti pieni spesifisyys.
- Keuhkosyövän oireiden väheneminen on usein ensimmäinen merkki hoidon tehosta. Apuna voidaan käyttää strukturoituja oiremittareita (esim. Visual Analog Scale, VAS, tai Edmonton Symptom Assessment Scale, ESAS). Erityisesti seurattavia oireita ovat hengenahdistus, yskä, veriyskökset, kipu, uupumus, pahoinvointi, ruokahaluttomuus ja laihtuminen.
- Haittavaikutukset kirjataan jokaisen solunsalpaajahoidon jälkeen. Lääkkeiden haittavaikutusten arvioinnissa voidaan käyttää apuna kansainvälistä CTC- (Common Toxicity Criteria) tai CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) -luokitusta.
- Hoitoihin liittyy usein haittavaikutuksia, eikä tehottoman hoidon jatkaminen ole po-

TAULUKKO 5. Hoitovasteen arviointi RECIST-luokituksen mukaan keuhkosyöpään soveltaen

Täydellinen hoitovaste (complete response, CR)	Kaikki näkyvä syöpä on hävinnyt.
Osittainen hoitovaste (partial response, PR)	Mitattavien pesäkkeiden pisimpien halkaisijoiden summa on pienentynyt 30 % tai enemmän.
Stabiili tilanne (stable disease, SD)	Mitattavien pesäkkeiden pisimpien halkaisijoiden summa on pienentynyt alle 30 % tai kasvanut alle 20 %.
Etenevä tauti (progressive disease, PD)	Mitattavien pesäkkeiden pisimpien halkaisijoiden summa on kasvanut 20 % tai enemmän lähtötilanteesta tai on ilmaantunut uusi pesäke.

tilaan edun mukaista.

- Levinneen keuhkosyövän hoito on viimeisten vuosikymmenten aikana tullut aktiivisemmaksi.
 - Uudet syöpälääkkeet ovat huomattavasti kalliimpia kuin vanhat, mutta niiden mitattava kliininen hyöty elinajan ja progressiovapaan ajan pitenemisenä on vain kohtalainen, usein vain 2–4 kuukautta.
 - Kustannusarviot poikkeavat eri maissa toisistaan, koska lääkkeiden hinnat, terveydenhuoltojärjestelmät ja resurssien käyttö ovat erilaisia.
 - Hyvät hoitorekisterit voivat auttaa selvittämään todellisen elämän hoitotulokset ja kustannukset populaatiotasolla ja suomalaisessa terveydenhuoltojärjestelmässä.

Seuranta

- Kuratiivisen leikkauksen tai sädehoidon komplikaatiot ilmenevät yleensä 3–6 kuukauden kuluessa [242–244]. Niiden toteamiseksi ja hoitamiseksi potilasta tulee seurata kuratiivisen hoidon jälkeen vähintään 3–6 kuukautta hoitavassa tai keuhkosairauksien yksikössä.
- Suurin osa keuhkosyövän uusiutumista todetaan 2–3 vuoden kuluessa kuratiiviseksi tarkoitettusta hoidosta [245].
- Kuratiivisen hoidon jälkeen potilaalla on 1–2 % suurentunut vuosittainen riski saa-



da toinen keuhkosityöpä [19]. Jos potilas jatkaa tupakointia, toisen keuhkosityövän kehittymisen riski on suurentunut [19, 20]. Kahden vuoden kuluttua pienisoluisen keuhkosityövän hoidosta potilas on erityisen altis saamaan toisen keuhkosityövän, joka on yleensä ei-pienisoluisen [21].

- Osa todetuista syövän uusiutumista tulee ilmi oireiden mukana. Ne ovat usein seurausta taudin metastasoinnista, jolloin leikkaushoito ei yleensä ole mahdollinen [107]. Potilaalle tulee kertoa mahdollisista keuhkosityöpään liittyvistä oireista, ja häntä tulee neuvoa ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriin, jos näitä ilmenee.
- Tietokonetomografiaseurannalla voidaan varhentaa taudin uusiutumisen tai uuden keuhkosityövän löytymistä keuhkokuvaseurantaan verrattuna, mutta kiistatonta tutkimusnäyttöä siitä, että se pidentäisi elinikää, ei toistaiseksi ole [246, 247].
- Potilailla, joilla keuhkojen toiminta ja yleinen toimintakyky ovat kuratiivisen hoidon jälkeen hyvät ja joille voidaan antaa aktiivista syöpään kohdistuvaa hoitoa taudin uusiutumisen tai uuden keuhkosityövän ilmetessä, suositellaan säännöllistä seuranta kuvantamistutkimuksin (keuhkokuva ja harkinnan mukaan vuosittainen TT-tutkimus) 6 kuukauden välein ensimmäiset 2 vuotta ja sen jälkeen vuosittain vähintään 5 vuoden ajan. Seurannan aikana tulisi kiinnittää huomiota taudin uusiutumisen lisäksi myös hyvään oireenmukaiseen hoitoon sekä tupakoimattomuuteen. Ks. Käypä hoito -suositus Tupakkariippuvuus ja tupakasta vieroitus.

Tiivistelmä perusterveydenhuoltoon

- Keuhkosityöpä on miesten toiseksi ja naisten neljänneksi yleisin syöpämuoto Suomessa.
- Kaikkien keuhkosityöpätapausten 5 vuoden elossaolo-osuus on edelleen vain 8–13 % [1].
- Tupakointi on keuhkosityövän tärkein riskitekijä: se aiheuttaa 90 % keuhkosityövistä. Tehokkain keino pienentää keuhkosityövän ilmaantuvuutta ja kuolleisuutta on tupakoinnin vähentäminen väestössä. Tupa-

kointiin verrattuna muiden riskitekijöiden merkitys on vähäinen.

- Runsas asbestialtistus suurentaa keuhkosityöpärisikin noin 2–10-kertaiseksi altistuksen voimakkuuden mukaan ja tupakointi voi suurentaa sen jopa 50-kertaiseksi [12–14]. Viive altistuksen ja keuhkosityövän ilmaantumisen välillä on yleensä kymmeniä vuosia, joten keuhkosityöpäpotilaan koko työhistoria tulee selvittää ammattitaudin varalta.
- Anamneesissa tärkeintä on selvittää potilaan tupakointi ja altistuminen asbestille. Kliinisessä tutkimuksessa kuunnellaan sydän- ja keuhkoäänet ja tunnustellaan kaulan, soliskuoppien ja kainaloiden imusolmukkeet sekä arvioidaan maksan koko.
- Keuhkojen natiiviröntgenkuvaus on syytä tehdä aina, jos potilaalla on keuhko-oireita ja epäillään keuhkosityöpää. Normaali keuhkokuva ei sulje keuhkosityöpää pois [27–31] ^A. Jos oireet jatkuvat, potilas tulee lähettää jatkotutkimuksiin keuhkosairauksien yksikköön.
- Keuhkosityövän oireet ovat usein myöhäisoi-reita ja viittaavat levinneeseen tautiin.
- Diagnoosivaiheessa yleisimpiä oireita ovat yskä, hengenahdistus, rintakehän kipu, laihtuminen, veriyskä ja toistuvat keuhkokuumeet. Toisaalta neljännes keuhkosityövistä todetaan oireettomilla potilailla [6, 25].
- Veriyskä ja toistuva tai korjaantumaton keuhkokuume ovat etenkin tupakoitsijoilla aihe lähettää potilas jatkotutkimuksiin.
- Keuhkokuumeen jälkitarkastuksessa on olennaista varmistaa radiologisten muutosten korjaantuminen keuhkojen natiiviröntgenkuvalla ainakin riskiryhmillä.
- Tavallisia yleisoi-reita ovat laihtuminen, väsymys, ruokahaluttomuus ja kuumeilu.
- Intratorakaalisen leviämisen aiheuttamia oireita voivat olla käheys, rintakipu, yläonttolaskimon ahtautuminen (vena cava superior -oireyhtymä), nielemisvaikeudet, sydänongelmat (perikardiumeffuusio) ja hengenahdistus (esim. pleuranestekertymä tai hengitysteiden sisäinen tuumori).
- Keuhkon kärjen tuumori (Pancoastin tuumori eli superior sulcus -tuumori) saattaa

KÄYPÄ HOITO -SUOSITUS

- aiheuttaa hartiaseudun särkyä, yläraajan heikkoutta ja Hornerin oireyhtymän.
- Etäpesäkkeisiin liittyviä oireita ovat esimerkiksi maksametastasiin liittyvä kipu maksakapselin venymisen vuoksi, luustotäpäsäkkeisiin liittyvä kipu tai murtuma ja aivometastasiin liittyvä päänsärky, huimaus, pahoinvointi, kouristuskohtaukset tai neurologiset puutosoireet.
 - Hoitopäätökseen vaikuttavat kasvaimen mikroskooppinen tyyppi, levinneisyysaste (TNM-luokitus), potilaan yleiskunto, muut sairaudet ja keuhkojen toimintakyky.
 - Paikallisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensisijainen hoitona on leikkaus. Laajemmalle levinneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitona on lääkitys, palliatiivinen sädehoito tai oireenmukainen hoito. Pienisoluisen keuhkosityövän hoitona on solunsalpaajalääkitys, joka rajoittuneessa taudissa yhdistetään sädehoitoon.
 - Parantumatonta keuhkosityöpää sairastavan potilaan fyysisten ja psyykkisten oireiden hoitosuosituksset ovat Käypä hoito -suosituksessa Kuolevan potilaan oireiden hoito [217].
 - Hoitavassa tai keuhkosairauksien yksikössä potilasta seurataan kliinisesti kuratiivisen hoidon jälkeen vähintään 3–6 kuukauden ajan komplikaatioiden toteamiseksi ja hoitamiseksi [242–244]. Seurannan pituus, sisältö ja tiheys määritetään potilaille yksilöllisesti erikoissairaanhoidossa (ks. kohta Seuranta).

SUOMALAISEN LÄÄKÄRISEURAN DUODECIMIN, SUOMEN KEUHKOLÄÄKÄRIYHDISTYKSEN JA SUOMEN ONKOLOGIYHDISTYS RY:N ASETTAMA TYÖRYHMÄ



Puheenjohtaja

Antti Jekunen, professori, ylilääkäri
Turun yliopisto, VSHP

Työryhmä

Jarkko Ahvonen, LL, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri
TAYS:n syöpätautien ja sädehoidon klinikka

Jarmo Gunn, LT, dosentti, sydän- ja rintaelinkirurgian erikoislääkäri
TYKS Sydänkeskus ja Turun yliopisto, kirurgian oppiaine

Tiina Hetemaa, LT, ylilääkäri, yleislääketieteen ja terveydenhuollon erikoislääkäri
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, Järjestelmät osasto, Reformit yksikkö

Airi Jartti, dosentti, radiologian erikoislääkäri
OYS, sairaanhoidolliset palvelut, kuvantaminen

Sami Kajander, LT, radiologian erikoislääkäri
TAYS:n radiologian klinikka

Jussi Koivunen, dosentti, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri
OYS:n syöpätautien ja sädehoidon klinikka

**Jorma Komulainen, LT, dosentti, lastentautien ja lastenendokrinologian erikoislääkäri, Käypä hoito -päätoimittaja
Suomalainen Lääkäriseura Duodecim**

Mauri Kouri, dosentti, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri
HUS:n syöpätautien ja sädehoidon klinikka

Juho Lehto, LT, keuhkosairauksien erikoislääkäri, palliatiivisen lääketieteen erityispätevyys
TAYS ja TaY

Elisa Lappi-Blanco, LT, patologian erikoislääkäri
OYS:n patologian osasto

Taneli Saariaho, keuhkosairauksien ja allergologian erikoislääkäri
TYKS:n medisiininen toimialue, keuhkosairaudet

Thanos Sioris, LT, thorax- ja verisuonikirurgi, apulaisylilääkäri
TAYS Sydänsairaala Oy

Jarmo Salo, ylilääkäri, professori
HYKS Sydän- ja keuhkokeskuksen yleisthorax- ja ruokatorvikirurgian klinikka

Eero Sihvo, dosentti, thorax- ja verisuonikirurgian erikoislääkäri, kirurgian ylilääkäri
KSKS

Leila Vaalavirta, LT, dosentti, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri
HUS:n syöpätautien ja sädehoidon klinikka

Asiantuntijat

Suomen Keuhkosyöpäryhmä ry:n seuraavat jäsenet ovat toimineet suosituksen päivityksen asiantuntijoina:

Aija Knuutila, Syöpäkeskus, HUS

Satu Tiainen, Syöpätaudit, KYS

NÄYTÖN VARMUUSASTEEN ILMOITTAMINEN KÄYPÄ HOITO -SUOSITUKSISSA

KOODI	NÄYTÖN ASTE	SELITYS
A	Vahva tutkimusnäyttö	Useita menetelmällisesti tasokkaita ¹ tutkimuksia, joiden tulokset samansuuntaiset
B	Kohtalainen tutkimusnäyttö	Ainakin yksi menetelmällisesti tasokas tutkimus tai useita kelvollisia ² tutkimuksia
C	Niukka tutkimusnäyttö	Ainakin yksi kelvollinen tieteellinen tutkimus
D	Ei tutkimusnäyttöä	Asiantuntijoiden tulkinta (paras arvio) tiedosta, joka ei täytä tutkimukseen perustuvan näytön vaatimuksia

¹ Menetelmällisesti tasokas = vahva tutkimusasetelma (kontrolloitu koeasetelma tai hyvä epidemiologinen tutkimus), tutkittu väestö ja käytetty menetelmä soveltuvat perustaksi hoitosuosituksen kannanottoihin.

² Kelvollinen = täyttää vähimmäisvaatimukset tieteellisten menetelmien osalta; tutkittu väestö ja käytetty menetelmä soveltuvat perustaksi hoitosuosituksen kannanottoihin.

KIRJALLISUUTTA

1. Suomen syöpärekisteri. <http://www.cancer.fi/syoparekisteri/tilastot/>

2. Sioris T ym. *Lung Cancer* 2008;59:119-25

3. Shopland DR ym. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1142-8

4. Peto R ym. *BMJ* 2000;321:323-9

5. Edwards R. *BMJ* 2004;328:217-9

6. Alberg AJ ym. *Chest* 2013;143:e19-29S

7. Alberg AJ ym. *Chest* 2007;132:29S-55S

8. Tupakointi ym. *Duodecim* 2002;118:2578-87

9. Hackshaw AK ym. *BMJ* 1997;315:980-8

10. Copas JB ym. *BMJ* 2000;320:417-8

11. Laakonen A ym. *Ammattitaudit ja ammattitautiepäilyt 2005: työperäisten sairauksien rekisteriin kirjatut uudet tapaukset*. Helsinki: Työterveyslaitos, 2007

12. Hammond EC ym. *Ann N Y Acad Sci* 1979;330:473-90

13. DOLL R. *Br J Ind Med* 1955;12:81-6

14. Frost G ym. *Ann Occup Hyg* 2011;55:239-47

15. Pershagen G ym. *N Engl J Med* 1994;330:159-64

16. Saalo A ym. *ASA 2005 Syöpäsairauden vaaraa aiheuttaville aineille ja menetelmille ammatissaan altistuneiksi ilmoitetut Suomessa*. Helsinki: Työterveyslaitos, 2007

17. Sauni R ym. *Duodecim* 1998;114:125-32

18. Fry JS ym. *BMC Cancer* 2012;12:498

19. Martini N ym. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:120-9

20. Richardson GE ym. *Ann Intern Med* 1993;119:383-90

21. Tucker MA ym. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1782-8

22. Manser R ym. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD001991

23. National Lung Screening Trial Research Team. *N Engl J Med* 2011;365:395-409

24. Patz EF Jr ym. *JAMA Intern Med* 2014;174:269-74

25. Mäkitaro R. *Suom Lääkäril* 2007; 62:1355-7

26. Ost DE ym. *Chest* 2013;143:e121S-41S

27. National Lung Screening Trial Research Team. *N Engl J Med* 2013;368:1980-91

28. National Lung Screening Trial Research Team. *Radiology* 2011;258:243-53

29. Aberle DR ym. *N Engl J Med* 2013;369:920-31

30. Sone S ym. *Br J Radiol* 2000;73:137-45

31. de Hoop B ym. *Radiology* 2010;255:629-37

32. Rivera MP ym. *Chest* 2013;143:e142S-65S

33. Robertson WW ym. *Mod Oncol* 2014;31:967

34. Schreiber G ym. *Chest* 2003;123:115S-128S

35. Zarbo RJ ym. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:463-70

36. Klein JS ym. *Radiology* 1996;198:715-20

37. Böcking A ym. *Acta Cytol* 1995;39:463-71

38. Travis WD ym. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. IARC press 2015

39. Travis WD ym. *J Thorac Oncol* 2011;6:244-85

40. Lappi-Blanco E ym. *Duodecim* 2012;128:2225-35

41. Travis WD ym. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:668-84

42. Rehkman N ym. *Mod Pathol* 2013;26:511-22

43. Knuutila S. *Diagnostiset menetelmät*. ss. 1180-9. Kirjassa: *Patologia, toim. Mäkinen ym. Kustannus Oy Duodecim* 2012

44. Mok TS ym. *N Engl J Med* 2009;361:947-57

45. Kwak EL ym. *N Engl J Med* 2010;363:1693-703

46. Camidge DR ym. *Clin Cancer Res* 2010;16:5581-90

47. Lindeman NI ym. *J Thorac Oncol* 2013;8:823-59

48. Schildhaus HU ym. *Mod Pathol* 2013;26:1468-77

49. Wakelee HA ym. *ASCO annual Meeting* 2016, 9001

50. Selinger CI ym. *Mod Pathol* 2013;26:1545-53

51. Salmenkivi K ym. *Duodecim* 2014;130:701-4

52. Peled N ym. *J Thorac Oncol* 2012;7:e14-6

53. Sun JM ym. *J Thorac Oncol* 2012;7:e36-8

54. Park S ym. *J Thorac Oncol* 2009;4:809-15

55. Kim H ym. *Histopathology* 2013;62:305-14

56. Sequist LV ym. *Sci Transl Med* 2011;3:75ra26

57. Ratcliffe MJ ym. *A comparative study of PD-L1 diagnostic assays and the classification of patients as PD-L1 positive and PD-L1 negative*. AACR annual Meeting 2016, LB-094

58. Schaefer-Prokop C ym. *Eur Respir J Suppl* 2002;35:71s-83s

59. Bruzzi JF ym. *Radiographics* 2008;28:561-72

60. Pozo-Rodríguez F ym. *J Clin Oncol* 2005;23:8348-56

61. Silvestri GA ym. *Chest* 2013;143:e211S-50S

62. De Leyn P ym. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:1-8

63. Annema JT ym. *JAMA* 2010;304:2245-52

64. Karnofsky DA ym. *New York: Columbia University Press* 1949;191-205

65. Stanley KE. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:25-32

66. Rami-Porta R ym. *J Thorac Oncol* 2007;2:593-602

67. Rusch VW ym. *J Thorac Oncol* 2007;2:603-12

68. Postmus PE ym. *J Thorac Oncol* 2007;2:686-93

69. Goldstraw P ym. *J Thorac Oncol* 2007;2:706-14

70. IASLC ym. *Staging handbook in thoracic oncology* 2009. Goldstraw P, toim. Denver, USA.

71. Rusch VW ym. *J Thorac Oncol* 2009;4:568-77

72. Shepherd FA ym. *J Thorac Oncol* 2007;2:1067-77

73. Ignatius Ou SH ym. *J Thorac Oncol* 2009;4:300-10

74. Micke P ym. *Lung Cancer* 2002;37:271-6

75. Scagliotti GV ym. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1453-61

76. Arriagada R ym. *N Engl J*

Med 2004;350:351-60

77. Winton T ym. *N Engl J Med* 2005;352:2589-97

78. Douillard JY ym. *Lancet Oncol* 2006;7:719-27

79. Strauss GM ym. [abstract] *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2006;24

80. Decker RH ym. *Am J Clin Oncol* 2011;34:537-44

81. Rowell NP ym. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;:CD002935

82. Zheng X ym. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:603-11

83. Palma D ym. *J Clin Oncol* 2010;28:5153-9

84. Palma D ym. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1149-56

85. Versteegen NE ym. *Ann Oncol* 2013;24:1543-8

86. Crabtree T ym. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:692-9

87. Crabtree TD ym. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:377-86

88. Varlotto J ym. *Cancer* 2013;119:2683-91

89. Onishi H ym. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1352-8

90. Widder J ym. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e291-7

91. Timmerman R ym. *JAMA* 2010;303:1070-6

92. Fakiris AJ ym. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:677-82

93. Baumann P ym. *J Clin Oncol* 2009;27:3290-6

94. Guckenberger M ym. *J Thorac Oncol* 2013;8:1050-8

95. Videtic GM ym. *Am J Clin Oncol* 2014;37:201-7

96. Vansteenkiste J ym. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi89-98

97. NCCN clinical practice guidelines in oncology [Internet].; version 4.2014. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

98. Rosell R ym. *N Engl J Med* 1994;330:153-8

99. Roth JA ym. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:673-80

100. Rosell R ym. *Lung Cancer* 1999;26:7-14

101. Song WA ym. *J Thorac Oncol* 2010;5:510-6

102. Depierre A ym. *J Clin Oncol* 2002;20:247-53

103. Scagliotti GV ym. *J Clin Oncol* 2012;30:172-8

104. Westeel V ym. *Eur J Cancer* 2013;49:2654-64

105. Battafarano RJ ym. *Ann Thorac Surg* 2002;74:988-93; discussion 993-4

106. Pignon JP ym. *J Clin Oncol* 2008;26:3552-9

107. Peedell C ym. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22:334-46

108. Rice TW ym. *Surg Clin North Am* 2002;82:573-87

109. Ramnath N ym. *Chest* 2013;143:e314S-40S

110. Brown T ym. *Health Technol Assess* 2013;17:1-99

111. Pignon JP ym. *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2006;24:18S

112. *Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials*. *BMJ* 1995;311:899-909

113. Burdett S ym. *J Thorac Oncol* 2006;1:611-21

114. Gilligan D ym. *Lancet* 2007;369:1929-37

115. Bueno R ym. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1826-31

116. Chen AM ym. *Cancer* 2007;109:1668-75

117. Keller SM ym. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:130-7

118. Aupérin A ym. *J Clin Oncol* 2010;28:2181-90

119. Liang HY ym. *Int J Cancer* 2010;127:718-28

120. Bayman N ym. *Lung Cancer* 2014;83:117-25

121. Gore EM ym. *J Clin Oncol* 2011;29:272-8

122. Sun A ym. *J Clin Oncol* 2011;29:279-86

123. Billiet C ym. *Radiother Oncol* 2014;110:3-8

124. Le Péchoux C. *Oncologist* 2011;16:672-81

125. Feliciano J ym. *Cancer J* 2013;19:222-30

126. O'Rourke N ym. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;:CD002140

127. Mali P. *Suom lääkäri* 2007;62:1387-91

128. Posther KE ym. *Cancer Invest* 2006;24:56-67

129. D'Addario G ym. *J Clin Oncol* 2005;23:2926-36

130. Pujol JL ym. *Lung Cancer* 2006;51:335-45

131. Delbaldo C ym. *JAMA* 2004;292:470-84

132. Scagliotti GV ym. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-51

133. Hotta K ym. *J Clin Oncol* 2004;22:3852-9

134. Socinski MA ym. *Clin Adv Hematol Oncol* 2003;1:33-8

135. *Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer*. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:66-72

136. Gridelli C ym. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:362-72

137. Hickish TF ym. *Br J Cancer* 1998;78:28-33

138. Lilienbaum RC ym. *J Clin Oncol* 2005;23:190-6

139. Zukin M ym. *J Clin Oncol* 2013;31:2849-53

140. Qi WX ym. *Lung* 2012;190:477-85

141. Reck M ym. *N Engl J Med* 2016;375:1823-1833

142. Socinsky M ym. *ESMO annual meeting* 2016, LBA7_PR

143. Gao G ym. *Int J Cancer* 2012;131:E822-9

144. Sequist LV ym. *J Clin Oncol* 2013;31:3327-34

145. Wu YL ym. *Lancet Oncol* 2014;15:213-22

146. Coudert B ym. *Ann Oncol* 2012;23:388-94

147. Seto T ym. *Lancet Oncol* 2014;15:1236-44

148. Shaw AT ym. *N Engl J Med* 2013;368:2385-94

149. Solomon BJ ym. *N Engl J Med* 2014;371:2167-77

150. Camidge DR ym. *J Thorac Oncol* 2011;6:774-80

151. Sandler A ym. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50

152. Reck M ym. *J Clin Oncol* 2009;27:1227-34

153. Reck M ym. *Ann Oncol* 2010;21:1804-9

154. Thatcher N ym. *Lancet Oncol* 2015;16:763-74

155. Ciuleanu T ym. *Lancet* 2009;374:1432-40

156. Paz-Ares L ym.

Lancet Oncol 2012;13:247-55 **157**. Paz-Ares LG ym. J Clin Oncol 2013;31:2895-902 **158**. Pérol M ym. J Clin Oncol 2012;30:3516-24 **159**. Rittmeyer A. Cancers (Basel) 2015;7:950-62 **160**. Barlési F ym. Lung Cancer 2006;51:159-72 **161**. Shepherd FA ym. J Clin Oncol 2000;18:2095-103 **162**. Bria E ym. Cancer Treat Rev 2006;32:583-7 **163**. Hanna N ym. J Clin Oncol 2004;22:1589-97 **164**. Garon EB ym. Lancet 2014;384:665-73 **165**. Reck M ym. Lancet Oncol 2014;15:143-55 **166**. Brahmer J ym. N Engl J Med 2015;373:123-35 **167**. Borghaei H ym. N Engl J Med 2015;373:1627-39 **168**. Herbst RS ym. Lancet 2016;387:1540-50 **169**. Shepherd FA ym. N Engl J Med 2005;353:123-32 **170**. Soria JC ym. Lancet Oncol 2015;16:897-907 **171**. Jänne PA ym. N Engl J Med 2015;372:1689-99 **172**. Shaw AT ym. N Engl J Med 2014;370:1189-97 **173**. Fry WA ym. Cancer 1999;86:1867-76 **174**. Rami-Porta R ym. Lung Cancer 2005;49:25-33 **175**. Manser R ym. Cochrane Database Syst Rev 2005;:CD004699 **176**. Chen FF ym. Eur J Surg Oncol 2013;39:957-63 **177**. Cao C ym. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2013;16:244-9 **178**. Ferguson MK ym. Ann Thorac Surg 2003;76:1782-8 **179**. Nakamura H ym. Br J Cancer 2005;92:1033-7 **180**. Allen MS ym. Ann Thorac Surg 2006;81:1013-9; discussion 1019-20 **181**. Darling GE ym. J Thorac Cardiovasc Surg 2011;141:662-70 **182**. Vansteenkiste J ym. Ann Oncol 2014;25:1462-74 **183**. Swensen SJ ym. Arch Intern Med 1997;157:849-55 **184**. Herder GJ ym. J Clin Oncol 2006;24:1800-6 **185**. Cheng S ym. J Thorac Oncol 2007;2:348-54 **186**. Reck M ym. Lung Cancer 2006;53:67-75 **187**. Eckardt JR ym. J Clin Oncol 2006;24:2044-51 **188**. Hanna N ym. J Clin Oncol 2006;24:2038-43 **189**. Niell HB ym. J Clin Oncol 2005;23:3752-9 **190**. Noda K ym. N Engl J Med 2002;346:85-91 **191**. Turrisi AT 3rd ym. N Engl J Med 1999;340:265-71 **192**. Mascaux C ym. Lung Cancer 2000;30:23-36 **193**. Sundström S ym. J Clin Oncol 2002;20:4665-72 **194**. Laurie SA ym. Lung Cancer 2004;43:223-40 **195**. Cullen M ym. Cancer Chemother Pharmacol 1986;17:157-60 **196**. Controlled trial of twelve versus six courses of chemotherapy in the treatment of small-cell lung cancer. Br J Cancer 1989;59:584-90 **197**. Byrne MJ ym. Br J Cancer 1989;60:413-8 **198**. Giaccone G ym. J Clin Oncol 1993;11:1230-40 **199**. Veslemes M ym. J Chemother 1998;10:136-40 **200**. Spiro SG ym. Br J Cancer 1989;59:578-83 **201**. Pijls-Johannesma MC ym. Cochrane Database Syst Rev 2005;4:CD004700 **202**. Amini A ym. Cancer 2014;120:790-8 **203**. Liengswangwong V ym. J Clin Oncol 1994;12:496-502 **204**. Murray N ym. J Thorac Oncol 2006;1:270-8 **205**. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. Cochrane Database Syst Rev 2000;4:CD002805 **206**. Le Péchoux C ym. Lancet Oncol 2009;10:467-74 **207**. Shepherd FA. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:899-913 **208**. Inoue M ym. Ann Thorac Surg 2000;70:1620-3 **209**. Agra Y ym. Cochrane Database Syst Rev 2003;:CD001990 **210**. Slotman B ym. N Engl J Med 2007;357:664-72 **211**. Seto T ym. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 7503) **212**. Sun A ym. J Clin Oncol 2011;29:279-86 **213**. Le Péchoux C ym. Ann Oncol 2011;22:1154-63 **214**. Slotman BJ ym. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 7502) **215**. O'Brien ME ym. J Clin Oncol 2006;24:5441-7 **216**. von Pawel J ym. J Clin Oncol 1999;17:658-67 **217**. Kuolevan potilaan oireiden hoito. Käypä hoito -suositus. **218**. Ford DW ym. Chest 2013;143:e498S-512S **219**. Peters S ym. Ann Oncol 2012;23 Suppl 7:vii56-64 **220**. Temel JS ym. N Engl J Med 2010;363:733-42 **221**. Greer JA ym. J Clin Oncol 2012;30:394-400 **222**. Chang VT ym. Cancer 2000;88:2164-71 **223**. Tishelman C ym. J Clin Oncol 2007;25:5381-9 **224**. Cachia E ym. Eur J Cancer 2008;44:1116-23 **225**. Kvale PA ym. Chest 2007;132:368S-403S **226**. Edmonds P ym. Palliat Med 2001;15:287-95 **227**. World Health Organization. Cancer pain relief. WHO Office Publication, Geneva, 1996. **228**. Simoff MJ ym. Chest 2013;143:e455S-97S **229**. Rosen LS ym. Cancer 2004;100:2613-21 **230**. Henry DH ym. J Clin Oncol 2011;29:1125-32 **231**. Henry D ym. Support Care Cancer 2014;22:679-87 **232**. Jones JA ym. CA Cancer J Clin 2014;64:296-310 **233**. Lester JF ym. Cochrane Database Syst Rev 2006;:CD002143 **234**. Macbeth FR ym. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1996;8:176-81 **235**. Kramer GW ym. J Clin Oncol 2005;23:2962-70 **236**. Stout R ym. Radiother Oncol 2000;56:323-7 **237**. Reveiz L ym. Cochrane Database Syst Rev 2012;12:CD004284 **238**. Tsao MN ym. Pract Radiat Oncol 2012;2:210-25 **239**. Zahid I ym. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2011;12:818-23 **240**. Thomas JM ym. Clin Chest Med 2013;34:459-71 **241**. Tan C ym. Eur J Cardiothorac Surg 2006;29:829-38 **242**. Handy JR Jr ym. Chest 2002;122:21-30 **243**. Handy JR Jr ym. Ann Thorac Surg 2001;72:1855-9; discussion 1859-60 **244**. Abratt RP ym. Lung Cancer 2002;35:103-9 **245**. Demicheli R ym. J Thorac Oncol 2012;7:723-30 **246**. Nakamura R ym. Onkologie 2010;33:14-8 **247**. Hanna WC ym. J Thorac Cardiovasc Surg 2014;147:30-3

