

SÄDEHOIDON JA IMMUNOLOGISTEN LÄÄKKEIDEN SIVUVAIKUTUKSET JA NIIDEN MERKITYS ERI SYÖPIEN HOIDON TEHOON

Jari-Pekka Kaikkonen
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Marraskuu 2023

TIIVISTELMÄ

Jari-Pekka Kaikkonen: Sädehoidon ja immunologisten lääkkeiden sivuvaikutukset ja niiden merkitys eri syöpien hoidon tehoon.

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma

Marraskuu 2023

Immuno-onkologiset lääkkeet ovat viime vuosina tulleet yhä tärkeämmäksi osaksi syövän hoitoa. Ne toimivat salpaamalla T-solujen toimintaa jarruttavia reseptoreita, kuten PD-1, CTLA-4, TIM-3 ja LAG-3. PD-1 on näistä merkittävin. Ligandit, jotka aktivoivat näitä reseptoreita, luovat syöpäsoluille suotuisan mikroympäristön vaimentamalla T-solujen aktivaatiota. Normaalisti näitä ligandeja esiintyy elimistössä ja ne hillitsevät T-solujen aktivaatiota elimistön omia soluja kohtaan. Vaikka näillä lääkkeillä on osoitettu olevan merkittäviä terapeuttisia etuja, ne voivat myös aiheuttaa haittavaikutuksia, jotka liittyvät immuunijärjestelmän liialliseen aktivaatioon. Suomessa käytettäviä IO-lääkkeitä tutkimuksen aikana olivat nivolumabi ja pembrolitsumabi. Näiden käytössä raportoidut haitat ovat mm. väsymys, ihottuma, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, koliitti, pneumoniitti, sekä hypotaeniat ja hypertyreosi. Haittavaikutukset voivat ilmetä jo kuuden viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja jatkua vielä kuukausien päättymisen jälkeen. Vakavat haittavaikutukset ovat mahdollisia.

Tässä retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa analysoitiin Suomen erikoissairaanhoidossa immuunivasteen vapauttajilla hoidettuja syöpäpotilaita, joilla oli pääasiassa erilaisia kiinteitä kasvaimia. Tutkimuksen tavoitteena oli kerätä lisää tietoa immuno-onkologisten lääkkeiden yleisimmistä haittavaikutuksista, näiden tehokkuudesta, vaikutuksesta ennusteeseen, sekä arvioida sädehoidon vaikutusta hoitotuloksiin.

Lopullinen tutkimuspopulaatio koostui 521 potilaasta. Potilaat jaettiin ryhmiin sen perusteella, oliko heillä todettu immuunivälitteisiä haittavaikutuksia (H+) vai ei (H-), sekä oliko heitä hoidettu sädehoidolla ennen immuunivasteen vapauttajahoitoa (SH+) vai ei (SH-). Potilaiden hoitovaste ja taudin etenemiseen kulunut aika arvioitiin.

Tutkimuksessa havaittiin, että potilailla, joilla todettiin immunologisia haittavaikutuksia hoitojen aikana, oli suotuisampi hoitovaste. Ryhmien välisessä vertailussa suurin osuus potilaista, jotka saavuttivat täydellisen vasteen (complete response, CR), oli SH+, H+ -ryhmässä (CR 13,8 %). Toiseksi tehokkain vaste havaittiin SH-, H+ -ryhmässä (CR 13,1 %). Tutkimuksessa havaittiin myös, että sädehoidon aloittaminen ennen immuunivasteen vapauttajahoitoa oli yhteydessä parempaan hoitotulokseen. Erityisesti ihomelanooman ja ei-pienisoluisen keuhkosyövän osalta sädehoitojen aloittaminen ennen immuunivasteen vapauttajahoitoa oli yhteydessä taudin myöhäisempään etenemiseen.

Taudin etenemisen suhteen positiivisiksi ennustetekijöiksi osoittautuivat potilaan yleinen kunto (ECOG-luokka 0) (HR 0,638, 95 % CI 0,486–0,839, $p = 0,001$), immuunivälitteisten haittavaikutusten ilmaantuminen (HR 0,594, 95 % CI 0,480–0,735, $p < 0,001$), sekä ensimmäiseksi hoitolinjaksi valittu immuunivasteen vapauttajahoito (HR 0,640, 95 % CI 0,508–0,806, $p < 0,001$).

Yleisimpiä immuunivasteen vapauttajahoitojen haittavaikutuksia olivat ihoon liittyvät haitat (16,1 %), kuten ihon kutina, ihottuma ja punoitus. Lisäksi kilpirauhasen toimintahäiriöt (12,9 %) ja pneumoniitti (7,5 %) olivat yleisiä. Tutkimuksessa 69,5 % potilaista sai hoidoista immunologiseksi haitaksi luokiteltavia oireita.

Yhteenvetona tästä tutkimuksesta voidaan todeta, että immuno-onkologisten lääkkeiden haittavaikutukset voivat olla merkki paremmasta hoitovasteesta. Sädehoidon aloittaminen ennen immuunivasteen vapauttajahoitoa voi myös parantaa hoitotulosta. Lisätutkimuksia tarvitaan kuitenkin varmistamaan näiden hoitojen pitkän aikavälin vaikutukset ja optimoimaan niiden käyttöä syövän hoidossa.

Avainsanat: Immuno-onkologia, immuunivasteen vapauttaja, immunologinen haitta, sädehoito

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

SISÄLLYS

1. JOHDANTO.....	1
2. AINEISTO JA MENETELMÄT	2
3. TULOKSET	4
4. POHDINTA.....	9
LÄHTEET	12

1 JOHDANTO

Immuunivasteen vapauttajat (immuno-onkologiset lääkkeet, IO-lääkkeet) ovat nostaneet päätään viimeisen vuosikymmenen aikana syövänhoidossa. Näiden lääkkeiden toiminta perustuu T-solujen toimintaa jarruttavien reseptorien salpaamiseen. (Vihinen P et al., 2019) Näitä reseptoreja ovat mm. PD-1, CTLA-4, TIM-3 ja LAG-3, joista PD-1 on inhibitoriselta vaikutukseltaan merkittävin. Syöpäsolujen ilmentäessä näitä reseptoreja aktivoivia ligandeja, saadaan aikaiseksi syövän kasvulle edullisen mikroympäristön kehittyminen T-soluaktivaatiota vaimentamalla. T-solujen toimintaa jarruttavia ligandeja (esim. PD-L1) esiintyy normaalisti elimistössä muun muassa antigeeniä esittelevien solujen (antigen presenting cells, APCs) solukalvoilla (Xia et al., 2019). Näiden tarkoitus on hillitä T-soluaktivaatiota elimistön omia soluja kohtaan ja täten ehkäistä autoimmuunireaktioita. Näiden mekanismien salpaaminen altistaa IO-lääkkeille tyypillisille autoimmuunireaktioille (IO-haitat) (Wei et al., 2018).

Yleisesti käytettäviä immuunivasteen vapauttajia ovat mm. Suomessakin käyttöön hyväksytyt nivolumabi ja pembrolitsumabi. Näistä kumpikin on humaani monoklonaalinen vasta-aine, jonka toiminta perustuu T-solujen pinnalla esiintyvän PD-1 reseptorin inhibitioon. (Flynn & Gerriets, 2023; Rendon & Rayi, 2022)

IO-lääkkeiden käytössä raportoituja haittoja ovat muun muassa väsymys ja uupumus, ihottuma, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, koliitti, pneumoniitti, sekä hypo- ja hypertyreosi (Xu et al., 2018). Haittavaikutuksia tyypillisesti on havaittu jo kuuden viikon aikana hoitojen aloituksesta, mutta niitä on myös havaittu useamman kuukauden jälkeen hoitojen päättymisestä (Vihinen P et al., 2019). Vaikka haittavaikutukset ovat hoidon aikana yleisiä, ovat ne kuitenkin pääosin lieviä ja palautuvia. Vakaviakin haittavaikutuksia on raportoitu ja etenkin diagnostiikan viivästyessä ne voivat edetä henkeä uhkaavalle tasolle. (Mäkelä, 2017)

Vanhimpia FDA:n hyväksymiä lääkkeitä tästä lääkeaineryhmästä ovat nivolumabi, sekä pembrolitsumabi, jotka kumpikin on hyväksytty vuonna 2014 melanooman hoitoon.

Vuosien edetessä käyttöindikaatiot eri syöpätyyppeihin ovat lisääntyneet merkittävästi. (Wei et al., 2018)

Kirjallisuudessa on noussut esille teorioita, joiden mukaan immunologisesti “kylmien” kasvainten muuttaminen “kuumiksi” kasvaimiksi olisi mahdollista sädehoitojen avulla. Tämä aktivaatio teoriassa muokkaa syöpäkasvaimen immunosuppressiivista mikroympäristöä mahdollistaen tehokkaamman vasteen immuunivasteen vapauttajille. (Ko & Formenti, 2018)

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on kartoittaa IO-lääkkeiden aiheuttamia haittoja Suomessa käytössä olevien lääkkeiden osalta. Tämän tutkimuspopulaation hoidossa yleisimmin käytössä oli näistä nivolumabi ja pembrolitsumabi. IO-lääkkeet ovat viimeisen vuosikymmenen aikana yleistyneet nopeasti, joten autoimmuunireaktioiden ilmaantumisessakin on odotettavissa nousua. Koska haitat voivat ilmaantua vielä kuukausienkin jälkeen hoitojen päättymisestä, on tarkempi tietämys näiden esiintyvyyksistä tärkeää myös erikoissairaanhoidon ulkopuolella. Tässä tutkimuksessa selvitettiin immunologisen hoidon haittoja, sekä ennen immunologista hoitoa annetun sädehoidon immunologisten sivuvaikutusten vaikutusta hoidon vasteeseen, että kasvaimen leviämiseen erilaisissa kiinteissä kasvaimissa.

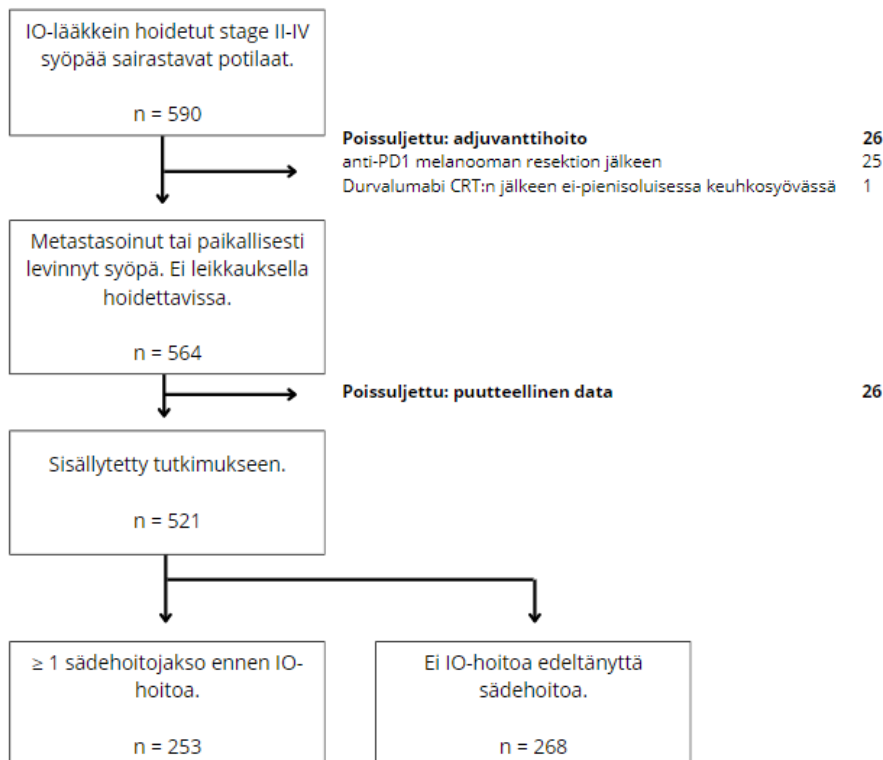
2 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimuspopulaatio muodostui 590 syöpää sairastavasta potilaasta, joiden tiedot kerättiin viiden suomalaisen syöpäkeskuksen potilasjärjestelmistä: Helsingin, Kuopion, Oulun ja Tampereen yliopistolliset sairaalat, sekä Jyväskylän keskussairaala Nova. Potilaiden immuno-onkologiset hoidot aloitettiin vuosien 2014–2019 välillä.

Tutkimukseen hyväksyttiin vain levinneisyysluokituksen III-IV mukaisesti metastasoituneita tai paikallisesti edenneitä syöpäsairauksia. Mukana oli yksi Ann Arbor luokituksen mukainen stage II non-Hodgin lymfoomapotilas. Tutkimuspopulaatiosta karsittiin yhteensä 69 potilasta: 1 radikaalivotteisesti hoidettu stage III pienisoluista keuhkosyöpää

sairastanut potilas, 25 adjuvanttihoitona nivolumabia tai pembrolitsumabia saanutta stage III kutaanista melanoomaa sairastanutta potilasta, sekä 43 potilasta puutteellisen datan vuoksi. Lopullinen tutkimuspopulaatio koostui 521 potilaasta.

Sädehoitoja saaneiden potilaiden tiedoista selvitettiin jokaisesta sädehoitojaksosta kokonaishoitoaika, hoidon fraktiointi, sekä kokonaissädeannos. Tutkimuspopulaation potilaille annettiin yhteensä 788 sädehoitojaksoa, joista 376 (47,7 %) annettiin ennen IO-hoitojen aloitusta. Loput hoitojaksoista (412, 52.3 %) annettiin joko IO-hoitojen kanssa samanaikaisesti tai IO-hoitojen jälkeen. IO-hoitoja edeltävät sädehoitojaksot luokiteltiin seuraavasti: (1) palliatiivinen sädehoito, joka annettiin vaihtelevalla fraktioinnilla (51,1 %, n = 192), (2) definitiivinen sädehoito, joka annettiin tavanomaisella fraktioinnilla (31,1 %, n = 117), (3) stereotaktinen intra- ja ekstrakraniaalinen sädehoito (8,2 %, n = 31). Puutteellisen datan vuoksi 9.6 % sädehoitojaksoista ei pystytty luokittelemaan. Aloitus- ja lopetuspäivämäärät arvioitiin tapauksissa, joista nämä puuttuivat alkuperäisestä datasta. Arvioinnin perusteena hyödynnettiin tiedossa olevaa fraktiointia ja kokonaissädeannosta.



Kuva 1. Vuokaavio potilaiden valinnasta.

IO-hoitojen aikana ja näiden jälkeen seurannassa ilmaantuneen immuunivälitteiset haittavaikutukset kerättiin potilaskertomuksista yhteistyössä tutkimukseen osallistuneiden

sairaaloiden kanssa. Immuunivälitteiset haittavaikutukset luokiteltiin käyttämällä Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versiota 5.0 (National Cancer Institute, 2017).

Tilastolliset analyysit suoritettiin IBM SPSS Statistics for Windows versioilla 25 sekä 27. Data tulkittiin suhteellisena frekvenssinä ja tämän vertailuissa käytettiin Khiin neliö -testiä tai Fisherin eksaktia testiä. Elinaika-analyysi suoritettiin Kaplan-Meierin menetelmällä, ja tämän merkittävyyttä arvioitiin log-rank testillä. Monimuuttuja-analyysissä käytettiin Coxin regressiota ja riskitehtyksen suhde ilmoitettiin 95 % luottamusvälillä. Coxin regressiossa hyödynnettiin kahta mallia. Ensimmäisessä mallissa ennustetekijöinä arvioitiin vain immuunivälitteisten haittavaikutusten ja sädehoidon välistä vaikutusta, kun jälkimmäisessä mallissa huomioitiin myös muita ennustetekijöitä. Hoitoryhmien välisiä eroja verrattiin parianalyysillä. Tilastollisesti merkittävänä tuloksena pidettiin p-arvoa < 0.05 .

Kokonaiselinajaksi laskettiin aika IO-hoitosten aloituspäivämäärän ja kuolinpäivän tai viimeisen seuranta-päivän välillä. Kuolinsyytä ei erikseen määritetty. Taudin leviämisaikaksi (TTP, time to progression) laskettiin aika IO-hoitosten aloituspäivämäärän ja taudin leviämisen, taudin aiheuttaman kuoleman tai viimeisen seuranta-päivän välillä, riippuen mikä näistä tapahtui ensimmäisenä. Mikäli potilaan saama IO-hoito toistettiin tai potilas sai toista IO-hoitoa tai yhdistelmähoitoa myöhemmin seurannan aikana, lopetettiin seuranta jälkimmäisen hoidon aloituspäivämäärään.

Tämä tutkimus hyväksyttiin Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiirin eettisen toimikunnan toimesta (06/2019).

3 TULOKSET

Taulukkoon 1 on koottu tutkimuspopulaation perustiedot. Kaikista potilaista enemmistö oli tässä tutkimuksessa miehiä (63,5 %, $n = 331$). Iältään suurin osa oli alle 65-vuotiaita (53,4 %, $n = 278$) ja ECOG luokituksestaan hyväkuntoisia (ECOG 0 tai 1, 80 %, $n = 417$). Kolme yleisintä syöpätyyppiä olivat ihomelanooma (37,2 %, $n = 194$), ei-pienisoluihin

keuhkosityöpä (27,6 %, n = 144) ja munuaiskarsinoma (19,4 %, n = 101), jotka koostivat selkeästi suurimman osan tutkimuspopulaatiosta (84,3 %, n = 439). Pääsääntöisesti (99,8 %) tutkimuksessa käsiteltiin vain levinneitä (stage III – IV) syöpätyyppejä, mukana kuitenkin oli yksi (0,2 %) Ann Arbor luokituksen mukainen non-Hodgkin lymfoomapotilas.

Enemmistö potilaista sai IO-hoitona nivolumabia (58,2 %, n = 303), ja yhdessä pembrolitsumabin kanssa nämä kattoivat selkeän enemmistön tutkimuspopulaation IO-lääkityksistä (92 %, n = 479). IO-hoidot aloitettiin ensimmäisen linjan hoitona 172 potilaalla (33,5 %), toisen linjan hoitona 196 (38,2 %) potilaalla ja kolmannen tai myöhemmän linjan hoitona 145 (28,3 %) potilaalla. Seuranta-aikana tauti eteni 246 (47,2 %) potilaalla, stabiiliin vaiheeseen päätyi 87 (16,7 %) potilasta, osittainen vaste saavutettiin 109 (20,9 %) potilaalle ja täydellinen vaste 57 (10,9 %) potilaalle.

IO-hoitoja edeltäneen sädehoidon osalta populaatiossa oli tilastollisesti merkittäviä eroja. \geq 65-vuotiaita potilaiden populaatiossa sädehoitoa hyödynnettiin useammin IO-hoitoja edeltävästi verrattuna $<$ 65-vuotiaiden potilaiden populaatioon (Fisherin tarkka testi $p = 0,048$). ECOG-luokituksesta huonokuntoisemmat potilaat (ECOG > 0 , 57,7 %, ECOG 0, 45,1 %, Khiin neliö -testi $p = 0,013$) saivat myös herkemmin IO-hoitoja edeltävästi sädehoitoja. Eri syöpätyyppien osalta sädehoitoa annettiin IO-hoitoja edeltävästi yleisemmin ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä, pään tai niskan alueen levyepiteelikarsinoomassa sekä muissa syöpätyypeissä (Khiin neliö -testi $p < 0,001$). Tilastollisesti merkittävä osuus potilaista, jotka olivat edeltävästi saaneet toista systeemistä syöpähoitoa, olivat myös saaneet IO-hoitoa edeltävästi sädehoitoa (Khiin neliö -testi = 0,001). Todettujen IO-haittojen suhteen potilaiden välillä ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa.

Yleisin IO-hoitoihin liittyvä haitta oli ihoon liittyvä haittavaikutus, joka todettiin 84 potilaalla (16,1 %). Muita yleisiä haittoja olivat kilpirauhasen toimintaan liittyvät haittavaikutukset (12,9 %, n = 67), pneumoniitti (7,5 %, n = 39), koliitti (6,7 %, n = 35), hepatiitti (5,9 %, n = 31), artriitti/nivelkipu (3,6 %, n = 19), nefriitti (2,5 %, n = 13), myokardiitti (1,9 %, n = 10). Muiden immuunivälitteisten haittavaikutusten luokkaan sisällytettiin populaatiossa vähintään kerran havaitut harvinaiset tapahtumat, kuten myosiitti/myalgia (n = 15), diabetes (n = 10), hypokortisolismi (n = 9), infuusioalueen reaktio (n = 7), pankreatiitti (n =

7), polyneuropatia (n = 4), kuume/fluenssaoire (n = 4), kolangiitti (n = 2), iriitti (n = 2), anemia (n = 1), huimaus (n = 1).

Taulukko 1. Tutkimuspopulaation perustiedot.

	Kaikki potilaat n = 521	Ei IO-hoitoa edeltänyttä sädehoitoa n = 268 (%)	Saaneet sädehoitoa ennen IO-hoitoa n = 253 (%)	p-arvo
Ikä				
< 65-vuotta	278,00 (53,4 %)	153 (57,1 %)	125 (49,4 %)	0,048*
≥ 65-vuotta	243 (46,6 %)	115 (42,9 %)	128 (50,6 %)	
Sukupuoli				
Nainen	190 (36,5 %)	94 (35,1 %)	96 (37,9 %)	0,278
Mies	331 (63,5 %)	174 (64,9 %)	157 (62,1 %)	
ECOG				
0	187 (35,9 %)	108 (40,3 %)	79 (31,2 %)	0,013*
1	230 (44,1 %)	110 (41,0 %)	120 (47,4 %)	
2	36 (6,9 %)	11 (4,1 %)	25 (9,9 %)	
3	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)	1 (0,4 %)	
Ei tiedossa	67 (12,9 %)	39 (14,6 %)	28 (11,1 %)	
Syöpädiagnoosi				
Ihomelanooma	194 (37,2 %)	114 (42,5 %)	80 (31,6 %)	< 0,001*
Ei-pienisoluiainen keuhkosyöpä	144 (27,6 %)	66 (24,6 %)	78 (30,8 %)	
Munuaiskarsinooma	101 (19,4 %)	56 (20,9 %)	45 (17,8 %)	
Uroteliaalikarsinooma	20 (3,8 %)	14 (5,2 %)	6 (2,4 %)	
Hodgkinin lymfooma	16 (3,1 %)	8 (3,0 %)	8 (3,2 %)	
Pään/niskan levyepiteelikarsinooma	15 (2,9 %)	0 (0,0 %)	15 (5,9 %)	
Muut syövät	29 (5,6 %)	10 (3,6 %)	19 (7,6 %)	
Syöpätyyppi epäselvä	2 (0,4 %)	0 (0,0 %)	2 (0,8 %)	
Stage				
II	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)	1 (0,4 %)	0,057
III	16 (3,1 %)	4 (1,5 %)	12 (4,7 %)	
IV	504 (96,7 %)	264 (98,5 %)	240 (94,9 %)	
IO-lääke				
Nivolumabi	303 (58,2 %)	160 (59,7 %)	143 (56,5 %)	0,711
Pembrolitsumabi	176 (33,8 %)	88 (32,8 %)	88 (34,8 %)	
Atetsolitsumabi	25 (4,8 %)	11 (4,1 %)	14 (5,5 %)	
Muut IO-lääkkeet	16 (3,1 %)	9 (3,4 %)	7 (2,8 %)	
Hoito epäselvä	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)	1 (0,4 %)	
Hoitolinja				
Ensimmäinen	172 (33,5 %)	108 (40,6 %)	64 (25,9 %)	0,001*
Toinen	196 (38,2 %)	87 (32,7 %)	109 (44,1 %)	
Kolmas tai myöhäisempi	145 (28,3 %)	71 (26,7 %)	74 (30,0 %)	
Hoitovaste				
PD	246 (47,2 %)	116 (43,3 %)	130 (51,4 %)	0,102
SD	87 (16,7 %)	52 (19,4 %)	35 (13,8 %)	
PR	109 (20,9 %)	60 (22,4 %)	49 (19,4 %)	
CR	57 (10,9 %)	30 (11,2 %)	27 (10,7 %)	
Ei tiedossa	22 (4,3 %)	10 (3,7 %)	12 (4,8 %)	
IO-haitta				
Ihon häirtavaikutus	84 (16,1 %)	48 (17,9 %)	36 (14,2 %)	0,153
Kilpirauhaseen liittyvä haitta	67 (12,9 %)	36 (13,4 %)	31 (12,3 %)	0,394
Pneumoniitti	39 (7,5 %)	16 (6,0 %)	23 (9,1 %)	0,120
Koliitti	35 (6,7 %)	19 (7,1 %)	16 (6,3 %)	0,427
Hepatiitti	31 (5,9 %)	17 (6,3 %)	14 (5,5 %)	0,415
Artriitti/artralgia	19 (3,6 %)	13 (4,9 %)	6 (2,4 %)	0,099
Nefriitti	13 (2,5 %)	7 (2,6 %)	6 (2,4 %)	0,540
Myokardiitti	10 (1,9 %)	3 (1,1 %)	7 (2,8 %)	0,148
Muut IO-haitat	64 (12,3 %)	39 (14,6 %)	25 (9,8 %)	0,066

Tilastollisesti merkittävät p-arvot (Khiin neliö) on korostettu asteriskilla.

Muiden syöpätyyppien joukkoon kuuluivat mahasyöpä, rinta- ja eturauhassyöpä, Merkelinsolukarsinooma,

silmämelanooma, limakalvojen melanooma, anaalialueen levyepiteelikarsinoma, lymfoblastinen lymfooma, follikulaarinen lymfooma, kohdunkaulan syöpä, alveolaarinen pehmytkudossarkooma.

Taulukossa 2 on ilmoitettu seuranta-aikana havaittu suotuisin vaste IO-hoidolle. Populaatio ositettiin IO-hoitoja edeltäneen sädehoidon (saanut edeltävästi sädehoitoa/ei ole saanut edeltävästi sädehoitoa) sekä IO-haittojen (todettu haittoja/ei todettuja haittoja) suhteen (Khiin neliö -testi $p < 0,001$). Vaste hoidolle arvioitiin RECIST –kriteerien mukaisesti. Ryhmien välillä täydelliseen vasteeseen prosentuaalisesti suurin osuus pääsi SH+, H+ -ryhmässä (CR 13,8 %). Toiseksi tehokkain vaste oli SH-, H+ -ryhmässä (CR 13,1 %). Ryhmät vastasivat hoitoon (PR tai CR) seuraavasti: SH+, H+ 44,0 % ja SH-, H+ 40,0 % ja SH+, H- 18,2 % ja SH-, H- 26,8 %.

Taulukko 2. Sädehoidon ja IO-hoittojen haittavaikutusten vaikutus immunologisen hoidon vasteeseen.

Vaste hoidolle	SH-, H-	SH+, H-	SH-, H+	SH+, H+
Kokonaismäärä	131	137	137	116
PD	67 (51,1 %)	88 (64,2 %)	49 (35,8 %)	42 (36,2 %)
SD	23 (17,6 %)	17 (12,4 %)	29 (21,2 %)	18 (15,5 %)
PR	23 (17,6 %)	14 (10,2 %)	37 (27,0 %)	35 (30,2 %)
CR	12 (9,2 %)	11 (8,0 %)	18 (13,1 %)	16 (13,8 %)
Ei tiedossa	6 (4,6 %)	7 (5,1 %)	4 (2,9 %)	5 (4,3 %)

SH IO-hoitoa edeltänyt sädehoito, H immuunivälitteinen haittavaikutus, PD edennyt tauti, SD stabiili tauti, PR osittainen vaste, CR täydellinen vaste.

Taulukossa 3 kuvataan eri syöpätyyppien etenemiseen kestänyt mediaaniaika kuukausina. Potilaat ositettiin IO-hoitoja edeltäneen sädehoidon, sekä todettujen IO-haittojen suhteen. Ihomelanooman osalta progressiota todettiin IO-hoittojen aloituksesta nopeimmin SH+, H- -ryhmässä (3,0 kk), kun taas SH+, H+ -ryhmässä progressioon kului 20,0 kuukautta (log-rank –testi $p = 0,001$). Tilastollisesti merkittävä ero havaittiin myös ei-pienisoluisen keuhkosityövän kohdalla, jossa SH+, H+ -ryhmässä havaittiin jälleen pisin mediaaniaika progressioon (10,0 kk, log-rank –testi $p = 0,015$ %). Tilastollisesti merkittävää eroa ryhmien välillä ei kuitenkaan havaittu munuaiskarsinoman tai muiden syöpätyyppien kohdalla.

Taulukko 3. Eri syöpätyyppien etenemiseen liittyvä mediaaniaika suhteutettuna annettuun sädehoitoon ja immunologiseen haittavaikutukseen.

Syöpätyyppi	Leviämisen mediaaniaika				p-arvo
	SH-, H- kk	SH+, H- kk	SH-, H+ kk	SH+, H+ kk	
Ihomelanooma	6,0	3,0	14,0	20,0	0,001
Ei-pienisolui- nen keuhkosyöpä	4,0	3,0	5,0	10,0	0,015
Munuaiskarsinooma	3,0	2,0	3,0	5,0	0,142
Muut syövät	6,0	2,0	8,0	5,0	0,57

SH IO-hoitoa edeltänyt sädehoito, H immuunivälitteinen haittavaikutus.

p-arvo (log-rank).

Yksimuuttuja-analyysissä tilastollisesti merkittäviä ennustetekijöitä taudin leviämisen suhteen (*TTP* time to progression) olivat ECOG luokka 0 (HR 0,638, 95 % CI 0,486–0,839, $p = 0,001$), IO-haittojen ilmaantuminen (HR 0,594, 95 % CI 0,480–0,735, $p < 0,001$), sekä ensimmäiseksi hoitolinjaksi valittu IO-hoito (HR 0,640, 95 % CI 0,508–0,806, $p < 0,001$). IO-hoitona käytettyjen lääkeaineiden välillä ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa (taulukko 4). Eri syöpäsairauksien osalta melanoomapotilailla oli merkittävästi pidempi TTP verrattuna muihin syöpätyyppeihin (HR 0,646, 95 % CI 0,517–0,807, $p < 0,001$), kun taas munuaiskarsinoomaa sairastaneilla potilailla TTP oli merkittävästi lyhyempi tässä populaatiossa (HR 1,568, 95 % CI 1,220–2,014, $p < 0,001$).

Monimuuttuja-analyysissä ECOG luokka 0 säilyi tilastollisesti merkittävänä ennustetekijänä taudin etenemisen suhteen (HR 0,737, CI 0,582–0,935, $p = 0,0122$). Myös vähintään yhden IO-haitan esiintyminen seuranta-aikana oli merkittävästi yhteydessä suotuisampaan hoitovasteeseen (HR 0,620, CI 0,499–0,769, $p < 0,001$). IO-lääkkeen käyttö ensimmäisessä hoitolinjassa (HR 0,788, CI 0,591–1,051, $p = 0,106$) tai IO-hoitoa edeltävä sädehoito (HR 1,021, CI 0,283–1,265, $p = 0,851$) ei tässä analyysissä näyttäytynyt tilastollisesti merkittävänä ennustetekijänä.

Taulukko 4. Ennustetekijöiden vaikutus taudin etenemiseen (*TTP* time to progression) yksimuuttuja- ja monimuuttaja-analysissa.

Muuttuja	Yksimuuttuja-analyysi			Monimuuttuja-analyysi		
	HR	95 % CI	p	HR	95 % CI	p-arvo
Ikä ≥ 65-vuotta	1,138	0,922-1,403	0,229			
Naissukupuoli	0,090	0,661-1,031	0,098			
ECOG 0	0,638	0,486-0,839	0,001*	0,737	0,582-0,935	0,012*
Syöpään liittyvät muuttajat						
Melanooma	0,646	0,517-0,807	< 0,001*	0,887	0,671-1,201	0,421
Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä	1,076	0,850-1,363	0,543			
Munuaiskarsinooma	1,568	1,220-2,014	< 0,001*	1,230	0,930-1,627	0,146
Muu	1,152	0,869-1,527	0,325			
Stage IV	2,029	0,960-4,289	0,064			
Lääkitykseen liittyvät muuttajat						
Nivolumabi	1,055	0,853-1,306	0,620			
Pembrolitsumabi	0,981	0,787-1,222	0,861			
Muu	0,875	0,573-1,336	0,537			
1. linjan hoito	0,640	0,508-0,806	< 0,001*	0,788	0,591-1,051	0,106
IO-hoitoa edeltänyt sädehoito	1,066	0,864-1,315	0,550	1,021	0,283-1,265	0,851
IO-haittojen ilmaantuminen	0,866	0,480-0,735	< 0,001*	0,620	0,499-0,769	< 0,001*

Riskisuhde (*HR*) ilmoitettu 95 % luottamusväillä (95 % *CI*).

Tilastollisesti merkittävät p-arvot on korostettu asteriskilla.

Analyysin tulokset on esitetty erikseen yksimuuttuja-analyysin ja monimuuttuja-analyysin osalta.

4 POHDINTA

Tässä retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa analysoitiin Suomen erikoissairaanhoidossa immuunivasteen vapauttajilla hoidettuja syöpäpotilaita, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia. Tavoitteena oli kerätä lisää tietoa immuno-onkologisten lääkkeiden yleisimmistä haittavaikutuksista, näiden tehokkuudesta, vaikutuksesta ennusteeseen, sekä arvioida sädehoidon vaikutusta hoitotuloksiin. Kirjallisuudessa on aikaisemminkin havaittu yhteys todettujen haittavaikutusten ja suotuisamman tautiennusteen välisestä yhteydestä (Hussaini et al., 2021; Ramos-Casals et al., 2020).

Tutkimuksessa havaittiin taudin etenemisen suhteen suotuisampi vaste, mikäli potilaalla todettiin hoitojen yhteydessä immunologisia haittoja. Tämä vaste havaittiin sekä taudin leviämisen, että hoitovasteen kohdalla. Sädehoitojen aloittaminen ennen immuunivasteen vapauttajia näyttöä ryhmien välisessä vertailussa johtavan parempaan hoitotulokseen. Toisaalta ennustetekijöiden vertailussa tämä ei osoittautunut tilastollisesti merkittäväksi tekijäksi taudin etenemisessä. Leviämisen osalta tuloksissa kuitenkin havaittiin yhteys IO-haittojen ja sädehoitojen välillä; tilastollisesti merkittävä löydös havaittiin ihomelanooman ja ei-pienisoluisen keuhkosyövän osalta taudin leviämistä arvioidessa. Näiden syöpien kohdalla IO-hoitoa edeltävä sädehoito ilman todettuja IO-haittoja oli yhteydessä taudin nopeampaan etenemiseen. Kuitenkin vertaillessa IO-haittoja saaneita ryhmiä, havaittiin IO-hoitoa edeltäneen sädehoidon liittyvän hitaampaan tautiprognoosiin. Mikäli immuunivasteen aktivoitumisen merkinä pidetään immunologisia haittoja, näyttäisi tällöin edeltävä sädehoito tehostavan hoitovastetta.

Tyypillisin todettu haitta oli ihon immunologinen haittavaikutus. Myös kilpirauhasen toimintahäiriöitä aiheuttavat haitat, sekä pneumoniitti olivat populaatiossa yleisiä. Kokonaisuudessaan 69,5 % potilaista sai hoidoista immunologiseksi haitaksi luokiteltavia oireita, jotka olivat vaikeusasteeltaan vaihtelevia.

Tämän tutkimuksen vahvuuksina voidaan pitää sen kokoa. Monet vastaavat tutkimukset on tehty pienemmällä populaatiolla. Myös ositusten jälkeen yksittäisten ryhmien koko pysyi suurena. Tulosten luotettavuutta pyrittiin lisäämään käyttämällä standardoituja mittareita arvioitaessa potilaiden kuntoa, hoitovastetta sekä immuunivälitteisiä haittoja. Luotettavuutta kuitenkin laskee etenkin IO-hoitoa edeltäneen sädehoidon osalta ryhmien välinen ero potilaiden kunnossa. Sädehoitoa saaneessa ryhmässä potilaat olivat keskimäärin vanhempia ja ECOG-luokituksen mukaisesti huonommassa kunnossa. Tämä todennäköisesti vaikuttaa negatiivisesti hoitovasteeseen ja ennusteeseen. Muita heikkouksia olivat tutkimuksen retrospektiivinen luonne.

Tutkimuksen tulokset olivat yhteneviä aikaisemman kirjallisuuden kanssa IO-haittojen ilmaantumisen ja paremman hoitovasteen välisestä yhteydestä. Myös teoria sädehoitojen merkityksestä syöpäkasvaimen herkistämisessä IO-hoidoille saa tukea näistä tuloksista. (Hussaini et al., 2021; Ko & Formenti, 2018; Ramos-Casals et al., 2020) Tuloksista nähdään myös, että haittavaikutukset ovat yleisiä ja ne voivat aiheuttaa ongelmia useissa

eri elinryhmissä. Immuunivasteen aktivoitumisen astetta ei tällä hetkellä pystytä arvioimaan luotettavien biomarkkereiden avulla, minkä vuoksi on haasteellista arvioida kenelle potilaista voi potentiaalisesti kehittyä hoidoista vakavia haittoja. Haittojen yhteys parempaan hoitovasteeseen tällä hetkellä rohkaisee jatkamaan hoitoja haitoista huolimatta, mutta tasapainottelu potentiaalisten hyötyjen ja haittojen välillä on tärkeää.

LÄHTEET

- Flynn, J., & Gerriets, V. (2023). Pembrolizumab. *StatPearls*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546616/>
- Hussaini, S., Chehade, R., Boldt, R. G., Raphael, J., Blanchette, P., Maleki Vareki, S., & Fernandes, R. (2021). Association between immune-related side effects and efficacy and benefit of immune checkpoint inhibitors – A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*, 92, 102134. <https://doi.org/10.1016/J.CTRV.2020.102134>
- Ko, E. C., & Formenti, S. C. (2018). Radiotherapy and checkpoint inhibitors: a winning new combination? In *Therapeutic Advances in Medical Oncology* (Vol. 10). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/1758835918768240>
- Mäkelä, S. (2017). *Immuunivasteen muuntajien haitat vaativat valppautta - Sic! Sic!*
https://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/2_2017/palstat/immuunivasteen-muuntajien-haitat-vaativat-valppautta
- Ramos-Casals, M., Brahmer, J. R., Callahan, M. K., Flores-Chávez, A., Keegan, N., Khamashta, M. A., Lambotte, O., Mariette, X., Prat, A., & Suárez-Almazor, M. E. (2020). Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 38. <https://doi.org/10.1038/S41572-020-0160-6>
- Rendon, A., & Rayi, A. (2022). *Nivolumab*. *StatPearls*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567801/>
- Vihinen P, Mattila K, Hernberg M, Mäkelä S, & Koivunen J. (2019). *Immuno-onkologisten lääkkeiden käyttö, haittavaikutukset ja niiden hoito*. LÄÄKETIETEELLINEN AIKAKAUSKIRJA DUODECIM. <https://www.duodecimlehti.fi/duo15225#s6>
- Wei, S. C., Duffy, C. R., & Allison, J. P. (2018). Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discovery*, 8(9), 1069–1086.
<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0367/333724/P/FUNDAMENTAL-MECHANISMS-OF-IMMUNE-CHECKPOINT>
- Xia, A., Zhang, Y., Xu, J., Yin, T., & Lu, X. J. (2019). T Cell Dysfunction in Cancer Immunity and Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 10, 1719.
<https://doi.org/10.3389/FIMMU.2019.01719>
- Xu, C., Chen, Y. P., Du, X. J., Liu, J. Q., Huang, C. L., Chen, L., Zhou, G. Q., Li, W. F., Mao, Y. P., Hsu, C., Liu, Q., Lin, A. H., Tang, L. L., Sun, Y., & Ma, J. (2018). Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 363, 4226. <https://doi.org/10.1136/BMJ.K4226>