



# UNIVERSITY OF TAMPERE

This document has been downloaded from  
Tampub – The Institutional Repository of University of Tampere

## *Publisher's version*

Authors: Knuuttila Aija, Rouhos Annamari, Karjalainen Eeva-Maija,  
Pietiläinen Matti, Paunu Niina, Salomaa Eija-Riitta, Riska Henrik

Name of article: Bevasitsumabi ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa

Year of publication: 2009

Name of journal: Duodecim

Volume: 125

Number of issue: 4

Pages: 361-368

ISSN: 0012-7183

Discipline: Medical and Health sciences / Cancers

Language: fi

School/Other Unit: School of Medicine

## URL:

[http://www.duodecimlehti.fi/web/guest/arkisto?p\\_p\\_id=dlehtihaku\\_view\\_article\\_WAR\\_dlehtihaku&p\\_p\\_action=1&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&dlehtihaku\\_view\\_article\\_WAR\\_dlehtihaku\\_spage=%2Fportlet/action%2Fdlehtihakuartikkeli%2Fviewarticle%2Faction&dlehtihaku\\_view\\_article\\_WAR\\_dlehtihaku\\_tunnus=duo97860&dlehtihaku\\_view\\_article\\_WAR\\_dlehtihaku\\_p\\_frompage=haku&dlehtihaku\\_view\\_article\\_WAR\\_dlehtihaku\\_hakusana=Bevasitsumabi+ei-pienisoluisen+keuhkosy%C3%B6v%C3%A4n+hoidossa](http://www.duodecimlehti.fi/web/guest/arkisto?p_p_id=dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku&p_p_action=1&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku_spage=%2Fportlet/action%2Fdlehtihakuartikkeli%2Fviewarticle%2Faction&dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku_tunnus=duo97860&dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku_p_frompage=haku&dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku_hakusana=Bevasitsumabi+ei-pienisoluisen+keuhkosy%C3%B6v%C3%A4n+hoidossa)

URN: <http://urn.fi/urn:nbn:uta-3-782>

All material supplied via TamPub is protected by copyright and other intellectual property rights, and duplication or sale of all part of any of the repository collections is not permitted, except that material may be duplicated by you for your research use or educational purposes in electronic or print form. You must obtain permission for any other use. Electronic or print copies may not be offered, whether for sale or otherwise to anyone who is not an authorized user.

## Bevasitsumabi ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa

Edenneen tai levinneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoito nykyisillä solunsalpaajilla parhaimmillaan vain hidastaa taudin etenemistä, eikä parantavaa hoitoa tunneta. Uusien antiangiogeneettisten lääkkeiden, kuten bevasitsumabin, on odotettu muuttavan taudin hoitoa ja ennustetta. Bevasitsumabista on tehty kaksi satunnaistettua tutkimusta, joissa sen todettiin tehostavan hoitoa yhdistettynä platinasolunsalpaajayhdistelmään valikoidussa potilasryhmässä. Mielestämme nykyinen tutkimusnäyttö ei kuitenkaan puolla bevasitsumabin käyttöä keuhkosityövän standardihoitona. Haittavaikutukset on opittu hallitsemaan hyvin, mutta vielä tulisi pystyä määrittämään se ryhmä hoitoon soveltuvista potilaista, joka hyötyisi merkittävästi. Tämän ryhmän löytämiseksi tarvitaan kliinisten ennustetekijöiden ja mahdollisten biologisten merkkiaineiden tutkimusta.

**Maailmassa todetaan** noin 1,2 miljoonaa keuhkosityöpätapausta vuosittain ja miljoona kuolemaa rekisteröitiin vuonna 2001 (Jemal ym. 2007). Suomessa oli vuonna 2006 uusia keuhkosityöpätapauksia 2 133, miehillä 1 522, naisilla 611. Keuhkosityövästä vajaat 80 % on ei-pienisoluisia karsinomia (levyepiteeli-, adeno- ja suurisoluisia karsinomia). Mäkitaron ym. (1999) suomalaisessa aineistossa levyepiteelikarsinomien osuus oli 40 %, adenokarsinomien 26 %, suurisoluisien karsinomien 4 % ja pienisoluisien 24 %. Adeno-

karsinomien osuus on lisääntynyt etenkin länsimaissa; esimerkiksi Yhdysvalloissa adenokarsinoma on jo yleisin keuhkosityöpätyyppi (47 %). Tämän on katsottu liittyvän siihen, että suodattimellisten ”kevytsavukkeiden” suosio tupakojien keskuudessa on kasvanut (MacReady 2007). Tupakointi aiheuttaa noin 85–90 % keuhkosityövästä (Doll ja Peto 1978, Shopland ym. 1991). Kuitenkin 10–15 % potilaista ei ole koskaan tupakoinut, ja uusissa tutkimuksissa on osoitettu, että tupakoimattoman keuhkosityövä on patogeneesiltään erilainen. Uusista lääkkeistä epidermaalisen kasvutekijän (EGFR) estäjä, erlotinibi vaikuttaa tehoavan selvästi paremmin tupakoimattoman kuin tupakoivan keuhkosityöpään (Hann ja Brahmer 2007). Histologisen alatyypin merkitys hoitoa valittaessa on myös viime vuosina tullut esiin.

Ainakin 75 % ei-pienisoluisista keuhkosityövästä on jo diagnoosivaiheessa paikallisesti edennyt tai levinnyt, ja lisäksi suurella osalla leikatuihinkin potilaista tauti ennen pitkää uusiutuu ja leviää. Nykyisin vinorelbiini, gemsitabiini, doketakseli tai paklitakseli yhdessä platinayhdisteen (sisplatiini tai karboplatiini) kanssa on hyväkuntoisen potilaan ensilinjan hoito. Tutkimuksissa lääkkeet ovat osoittautuneet samantehoisiksi, ja potilaiden mediaanelinaika on ollut 8–11 kuukautta ja yhden vuoden elossaolo-osuus yli 35 % (Schiller ym. 2002, Fossella ym. 2003, Scagliotti ym. 2002). Levinnyt tauti ei parane solunsalpaajahoidolla, mutta hoito voi lisätä elinaikaa ja parantaa elämänlaatua helpottamalla oireita. Pääosa le-

vinnyttä tautia sairastavista menehtyy kahden vuoden kuluessa, joten tehokkaampia hoitoja kaivataan.

Hoito on hitaasti kehittymässä, ja joitakin uusia lääkkeitä on tullut käyttöön: edellä mainittu tablettimuotoinen erlotinibi toisen tai kolmannen linjan hoitoon, endoteelikasvutekijän (VEGF) vasta-aine bevasitsumabi ja monikohteinen antifolaattisolunsalpaaja pemtreksedi.

## Angiogeneesi ja endoteelikasvutekijä

Verisuonten kasvu on edellytys elinten normaalille kehittymiselle ja erilaisille korjausprosesseille, kuten haavan paranemiselle. Patologista angiogeneesiä tapahtuu kasvainten kehityksessä. Se saa alkunsa syöpäsolujen alkaessa erittää endoteelikasvutekijää, joka sitoutuu verisuonten endoteelissa oleviin VEGF-reseptoreihin. Tämän seurauksena kasvain verisuonittuu ja sen eksponentiaalinen kasvu ja metastaasi mahdollistuvat. Syntyneet verisuonet ovat kuitenkin rakenteeltaan ja toiminnaltaan epänormaaleja, joten verenkierron toimissa riittämättömästi kasvaimessa vallitsee jatkuva hypoksia, mikä taas johtaa VEGF:n lisäeritykseen. VEGF:ää vastaan kehitettiin monoklonaalinen vasta-aine, jonka havaittiin estävän

kasvaimen kasvua. Tämä johti bevasitsumabin kehittämiseen syöpälääkkeeksi (Carmeliet 2005). Bevasitsumabi sitoutuu VEGF:ään ja estää kasvutekijän kiinnittymisen endoteelisolujen pinnan VEGF-reseptoreihin. VEGF:n biologinen aktiivisuus estyy, mikä vähentää verisuonten uudismuodostusta ja estää siten kasvaimen kasvua.

Bevasitsumabi sai myyntiluvan ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon EU:n alueella elokuussa 2007 ja se on nykyään ainoa kliinissä käytössä oleva angiogeneesin estäjä keuhkosityövän hoidossa. Suomessa se on ollut käytössä vuodesta 2005 levinneen kolorektaalisyövän hoidossa, jossa sen ja solunsalpaajien yhdistelmällä on osoitettu saavutettavan noin viisi kuukautta pidempi elin-aika pelkkään solunsalpaajahoittoa verrattuna (Hurwitz ym. 2004).

## Tutkimustulokset ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä

**TAULUKOSSA 1** on esitetty vaiheiden II ja III keskeiset tutkimukset. Vaiheen II tutkimuksessa (AVF) 99 potilaalla verrattiin bevasitsumabin (annos 15 tai 7,5 mg/kg), karboplatiinin ja paklitakselin yhdistelmää pelkkään karboplatiini-paklitakseliin (Johnson ym. 2004). Bevasitsumabiryhmissä lääkkeen käyt-

**TAULUKKO 1.** Vaiheiden II ja III tutkimukset bevasitsumabista ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitona.

Tutkimus	Vaihe	Potilaita	Hoito	Mediaaniaika (kk) taudin etenemiseen	Hoitovasteiden osuus (%)	Keskimääräinen elossaoloaika (kk)
AVF (Johnson ym. 2004)	II	99	B7,5+CbP	4,3	28,1	11,6
			B15+CbP	7,4; p = 0,023, HR 0,66 <sup>1</sup>	31,5	17,7
			CbP	4,2	18,8	14,9
E4599 (Sandler ym. 2006)	III	878	B15+CbP	6,2; p < 0,001	35; p < 0,001	12,3; p = 0,003, HR 0,79
			CbP	4,5	15	10,3
AVAiL (Manegold ym. 2008)	III	1 043	B7,5+CG	6,8; p = 0,003, HR 0,75 <sup>1</sup>	34,1; p < 0,0001	13,1
			B15+CG	6,6	30,4	13,6
			CG	6,3	20,1	13,4

B7,5 = bevasitsumabi 7,5 mg/kg, B15 = bevasitsumabi 15 mg/kg, CbP = karboplatiinin ja paklitakselin yhdistelmä, CG = sisplatiinin ja gemsitabiinin yhdistelmä, HR = hazard ratio, suhteellinen riski

<sup>1</sup>Parhaimman ja huonoimman hoidon ero

töä jatkettiin yksinään ylläpitohoitona kuuden solunsalpaajasyklin jälkeen taudin etenemiseen saakka. Suuremman annoksen bevasitsumabiryhmässä aika taudin etenemiseen oli kolme kuukautta pidempi kuin muissa ryhmissä ja myös kokonaiselinaika oli tässä ryhmässä pidempi. Bevasitsumabin haittavaikutuksena esiintyi verenvuotoja, joista osa ilmeni jopa fataalina veriyskänä. Verenvuotoriski todettiin lisääntyneeksi levyepiteelikarsinoomissa ja potilailla, joilla oli keskushermoston etäpesäkkeitä. Seuraaviin tutkimuksiin näitä potilaita ei enää otettu.

Ensimmäisessä vaiheen III tutkimuksessa (E4599) oli 878 potilasta ja bevasitsumabin annos oli kaikilla 15 mg/kg (Sandler ym. 2006). Bevasitsumabin lisäys pidensi merkittävästi mediaanielinaikaa (12,3 kk vrt. 10,3 kk) verrattuna pelkkään karboplatiinin ja paklitakselin yhdistelmään. Elinaikahyöty todettiin kuitenkin yllättävästi vain miespotilailta. Merkittäviä verenvuotoja esiintyi 4,4 %:lla bevasitsumabiryhmässä (TAULUKKO 2). Hoitokuolemia oli bevasitsumabiryhmässä 15, ja näistä viisi johtui keuhkoverenvuodosta. Tämä verenvuotoriski herätti kysymyksiä, mutta bevasitsumabi on kuitenkin ensimmäinen lääke, jolla solunsalpaajahoitoon yhdistettynä on saavutettu yli vuoden mediaanielinaika levinneessä keuhkosyövässä. Tuloksen myötä

Yhdysvalloissa tämä hoito arvioitiin ”standardilääkeyhdistelmäksi”, johon uusia lääkkeitä tulisi seuraavissa keuhkosyövän hoitotutkimuksissa verrata.

Samassa kolmannen vaiheen tutkimuksessa olleiden yli 70-vuotiaiden potilaiden hoitotulokset on raportoitu erikseen (Ramlingam ym. 2008). Tähän ikäryhmään kuuluvilla mediaanielinaika ei ollut bevasitsumabiryhmässä pidempi verrattuna pelkkää solunsalpaajahoidoa saaneisiin. Vakavien haittatapahtumien määrä oli iäkkäillä bevasitsumabiryhmässä merkittävästi suurempi (87 % vs 61 %) mutta suuri myös pelkkää solunsalpaajahoidoa saaneilla. Iäkkäämmillä potilailla usein ilmenevät liitännäissairaudet vaikuttavat jo sinänsä haittavaikutusten ilmenemiseen. Tutkimusryhmien välillä oli ikäjakaumissa epäsuhtaa niin, että yli 75-vuotiaita oli bevasitsumabiryhmissä enemmän, mikä saattoi edelleen lisätä haittatapahtumia.

Toinen vaiheen III tutkimus on tehty Yhdysvaltojen ulkopuolella, ja aiempiin poissulkkukriteereihin lisättiin se, että kasvain ei saanut kasvaa sentraalisesti suuriin verisuonirakenteisiin (Manegold ym. 2008). Tutkimuksessa oli kolme haaraa, joista kahdessa bevasitsumabiä käytettiin 15 tai 7,5 mg/kg yhdistettynä sisplatiini-gemsitabiiniin, ja vertailukohteena oli sisplatiini-gemsitabiini (TAULUKKO 1). Täs-

**TAULUKKO 2.** Vakavien haittavaikutusten (asteet 3–5) esiintyvyys (%) vaiheiden II ja III tutkimuksissa.

Haittavaikutus	Vaihe II (AVF, Johnson ym. 2004)			Vaihe III (E4599, Sandler ym. 2006)		Vaihe III (AVAiL, Manegold ym. 2008)		
	B7,5 + CbP n = 32	B15 + CbP n = 34	CbP n = 32	B15 + CbP n = 427	CbP n = 440	B7,5 + CG n = 330	B15 + CG n = 329	CG n = 327
verenvuoto	15,6	2,9	0	4,4	0,7	4,2	4,3	1,8
keuhkoverenvuoto	2,9	9,4	0	1,9	0,2	1,5	0,9	0,6
verenpaineen nousu	0	5,9	3,1	7,0	0,7	6,4	8,8	1,8
proteinuria		ei tietoa		3,0	0	0,3	1,2	0
tromboembolinen tapahtuma, valtimo		ei tietoa		1,9	1,0	3,0	2,4	4,6
tromboembolinen tapahtuma, laskimo		ei tietoa		3,8	3,0	8,5	7,0	6,4

Lyhenteet ks. taulukko 1.

## YDINASIAIAT

- ▶ Antiangiogeneettisten lääkkeiden on odotettu muuttavan huonoennusteisen, levinneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitomahdollisuuksia.
- ▶ Tähänastisen tutkimusnäytön perusteella bevasitsumabia ei voida suositella rutiinimaiseen käyttöön.
- ▶ Hoidosta hyötyvien potilaiden löytämiseksi tarvitaan vielä ennustetekijöiden ja biologisten merkkiaineiden tutkimusta.

säkin bevasitsumabilääkitystä jatkettiin ylläpitohoitona kuuden solunsalpaajasyklin jälkeen taudin etenemiseen saakka. Ensisijainen päätetapahtuma oli aika taudin etenemiseen. Tämä aika oli merkittävästi pidempi molemmissa bevasitsumabiryhmissä molemmilla sukupuolilla verrattuna pelkkään solunsalpaajahoittoon. Ryhmien välillä ei kuitenkaan ollut merkittävää eroa toissijaisessa päätetapahtumassa mediaanielinaajassa.

Bevasitsumabihoidon turvallisuutta ja tehoa ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä selvitetään parhaillaan maailmanlaajuisessa noin 2 000 potilaan SAiL-tutkimuksessa, jossa Suomestakin on mukana viisi keskusta. Aiempien tulosten perusteella myös tästä tutkimuksesta on suljettu pois levyepiteelikarsinomat, sentraalisesti kasvavat, suuriin suoniin kasvavat kasvaimet ja etäpesäkkeitä keskushermostoon lähettäneet taudit.

### Bevasitsumabin turvallisuus

Bevasitsumabin haittavaikutusprofiili on määritelty tähänastisten tutkimusten ja käyttökokemusten perusteella hyvin. Tavallisimmat haittavaikutukset ovat olleet verenpaineen nousu, proteinuria ja päänsärky, jotka kuitenkin ovat olleet hallittavissa tehokkaan seurannan, lääkityksen ja bevasitsumabiannoksen mukauttamisen avulla. Vakavimpia haittoja

ovat olleet verenvuodot, tromboemboliset komplikaatiot (valtimo- ja laskimotukokset), maha-suolikanavan puhkeamat, haavojen komplikaatiot, hypertensiivinen kriisi ja sydämen vajaatoiminta (TAULUKKO 2). On huomattava, että osa haittavaikutuksista liittyy solunsalpaajahoitoihin ja osa niistä on tavallisia levinneessä keuhkosyövässä sinänsä (esim. laskimotukokset). Verenvuotoriskin lievistä lisääntymisestä huolimatta viimeaikainen tutkimustieto on osoittanut, että samanaikaisesti käytettävä antikoagulaatiolääkitys – varfariini tai pienimolekyylinen hepariini – kerran vuorokaudessa annettuna tai pieniannoksinen asetyylisalisyylihappo (alle 325 mg/vrk), ei ole esteenä bevasitsumabihoidolle (Griesinger ym. 2008).

### Potilaiden valinta

Hoitoon soveltuviksi on eri tutkimuksissa katsottu seuraavat potilaat: paikallisesti edennyt tai levinnyt, inoperaabeli ei-pienisoluisen keuhkosyöpä, hyvä yleiskunto, syövän alatyypin muu kuin levyepiteelisyöpä (käytännössä adenokarsinomat), elinaikaennuste vähintään 12 viikkoa, riittävän hyvä luuytimen, maksan ja munuaisten toiminta.

Hoidon vasta-aiheita ovat olleet vaikea yleissairaus, levyepiteelikarsinoma, lääkityksellä hallitsematon verenpainetauti, veriyskä (yli puoli teelusikallista), kasvaimen sentraalinen sijainti lähellä suuria verisuonia, leikkauksesta alle 4 viikkoa, korkea-annoksinen antikoagulaatiolääkitys, keskushermoston etäpesäkkeet ja oireinen valtimosairaus. Valintakriteerit ovat sittemmin muodostuneet samoiksi myös kliinisessä työssä.

### Omat potilaat

Potilastapauksemme ovat tammikuussa 2007 Suomessa käynnistyneestä vaiheen IV tutkimuksesta (SAiL-tutkimus). Hoitona olivat 4–6 solunsalpaajakuuria klinikan käytännön mukaisesti ja bevasitsumabi infuusiona annoksella 15 tai 7,5 mg/kg kolmen viikon välein. Bevasitsumabin käyttöä jatkettiin solunsalpaajahoidon jälkeen kolmen viikon välein taudin

**TAULUKKO 3.** Suomalaisen SAIL-tutkimuksen potilaiden hoito, vasteet ja merkittävimmät haittavaikutukset.

Potilaan sukupuoli ja ikä (v)	Solunsalpaaja-hoito	Kuurien määrä (solunsalpaaja + B ja B)	Vaste	Haittavaikutukset
Nainen, 54	CbP	6 + 1	ET	
Mies, 45	CbP	2	ET	
Mies, 65	CbP	4 + 5	ST	
Mies, 63	CbP	6 + 4	TV	
Nainen, 63	CbP	6 + 3	OV	
Mies, 58	CVin	6 + 15	OV	verenpainelääkitys
Nainen, 67	CbG	3 (+1 kuuri ilman B:tä)	OV	verenpaine, B lopetettiin
Nainen, 67	CbG	4	OV	
Mies, 44	CG/Vin	4 + 4	OV	lievä proteinuria
Mies, 63	CbG	5 + 4	OV	
Nainen, 62	CG	2 (+2 kuuria ilman B:tä)	TV	verenpaine, B lopetettiin
Mies, 51	C/Cb-G	6	OV	verenpainelääkitys, verioksennus (?), B lopetettiin

B = bevasitsumabi, Cb = karboplatiini, P = paklitakseli, C = sisplatiini, G = gemsitabiini, Vin = vinorelbiini, TV = täydellinen vaste, OV = osittainen vaste, ET = etenevä tauti, ST = stabiili tauti

etenemiseen saakka, elleivät haittavaikutukset estäneet jatkamista (**TAULUKKO 3**).

Potilaat olivat hyväkuntoisia ja keuhkosyöpöpotilaiksi jonkin verran tavanomaista nuorempia; iän mediaani oli 51 vuotta. Kaikilla syövän alatyyppejä oli adenokarsinoma. Levinnyttä tautia (aste IV) esiintyi poikkeuksellisesti vähemmän (viisi potilasta) kuin paikallisesti edennyttä (aste IIIB). Sukupuolijakauma oli erilainen kuin tavallisilla keuhkosyöpöpotilailla, sillä naisia oli joukossa lähes puolet (5/12).

Radiologiset hoitovasteet olivat hyviä. Syyskuuhun 2008 mennessä neljä potilaista oli menehtynyt tautiinsa ja kahdeksan oli elossa. Kolmen potilaan hoito keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi. Verenpaineen ohimenevä nousua infuusion yhteydessä todettiin usealla. Kolmella potilaalla esiintyi lääkityksen vaatimatta verenpaineen nousua, ja kahden hoito jouduttiin tämän vuoksi keskeyttämään. Proteiinuriaa todettiin vain yhdellä, mutta se oli ohimenevä eikä vaikuttanut hoitoon. Yhden potilaan hoito keskeytettiin epäillyn verioksenuksen vuoksi.

**Potilas 1** on 65-vuotias mies, joka on tupakoinut 50 askivuotta. Hänelle oli tehty koronaariohitusleikkaus v. 1998. Lääkityksenä oli asetyylisalisyylihappo (100 mg/vrk). Tietokonetomografiassa (TT) todettiin maaliskuussa 2007 oikean keuhkon ylälohkossa 2,5 cm:n läpimittainen tuumori, imusolmukesu-

rentumat henkitorven harjun alla, oikeassa keuhkoportissa ja soliskuopassa sekä oikealla pleuranestettä. Keuhkoputkien tähytyksessä ei näkynyt intrabronkiaalisia tuumoreita, mutta oikean ylälohkoon alueelta otetussa bronkuseritenäytteessä oli adenokarsinoomasoluja kuten myös pleuranesteessä. Levinneisyysluokitus oli T4N3M0 (aste IIIB), ja tauti katsottiin leikkauskelvottomaksi. Karboplatiinin, paklitakselin ja bevasitsumabin yhdistelmää annettiin huhtikuusta 2007 alkaen. Kuuden kuurin jälkeen elokuussa 2007 todettiin TT:ssä oikeassa ylälohkossa enää fibroottista juostetta, imusolmukkeet olivat pienentyneet normaalikokoisiksi, ja pleuraneste oli hävinnyt eli hoitovaste oli radiologisesti täydellinen (**KUVA**). Yleistila oli hyvä, ja yskä ja rasitushengenahdistus olivat hävinneet. Haittavaikutuksina ilmeni ohimenevää neutropeniaa sekä lievää perifeeristä neuropatiaa, joka myöhemmin hävisi. Bevasitsumabilääkitystä jatkettiin ylläpitohoitona kolmen viikon välein ongelmitta, kunnes seitsemän kuukauden kulluttua hoidon alusta marraskuussa 2007 todettiin oikeassa ylälohkossa 1,2 cm:n residiivikasvain. Ylläpitohoito lopetettiin taudin etenemisen vuoksi ja potilasta jäätettiin seuraamaan, koska hän oli oireeton. Kuukautta myöhemmin kasvain oli 2 cm:n läpimittainen, ja tammikuussa 2008 aloitettiin toisen linjan solunsalpaajahoido.

**Potilas 2** on 62-vuotias aiemmin terve mies, joka on tupakoinut runsaasti 45 vuotta. Kesäkuussa 2004 rutiinimaisessa keuhkokuuvauksessa nähtiin vasemman keuhkon ylälohkossa tiivistymä. TT:ssä tämä todettiin arpimuutokseksi mutta vasemmasta alalohkosta löytyi 3,5 cm:n läpimittainen adenokarsinoma. Se leikattiin syyskuussa 2004. Yhdessä peribronkiaalisessa imusolmukkeessa todettiin etäpesäke eli levinneisyys-





**KUVA.** Potilaan 1 tietokonetomografiakuvassa (A) näkyvät tautimuutokset (nuolet) ennen hoidon aloitusta ja kuuden hoitokuurin jälkeen 4 kk myöhemmin (B), jolloin tautimuutokset oikeasta thoraxpuoliskosta olivat hävinneet.

aste oli T2N1M0 (aste IIB). Liitännäissolunsalpaajana potilas sai neljä kuuria sisplatiinia ja vinorelbiinia.

Tauti uusiutui vajaan kahden vuoden kuluttua leikkauksesta, ja oireena oli äänen käheytyminen. TT:ssä todettiin vasemmalla pleuraalista paksuuntumaa, pienet etäpesäkkeet vasemmassa keuhkossa ja välikarsinassa sekä vatsaontelossa useita imusolmukemetastaaseiksi sopivia muutoksia. Tammikuussa 2007 aloitettiin hoito sisplatiinin, vinorelbiinin ja bevasitsumabin yhdistelmällä. Verenpaine nousi kahden kuurin jälkeen lukemiin 194-159/103-92, mutta reagoi hyvin amlodipiinilääkitykseen. Kuurien aikana kasvainmuutokset pienenivät alle puoleen eli saavutettiin radiologisesti osittainen hoitovaste, ja äänen käheys väheni.

Bevasitsumabiylläpito-hoidon aikana kasvainmuutokset pysyivät muuttumattomina 11 kuukautta, eikä potilas kokenut elämänlaatua heikentäviä haittavaikutuksia. Liuskatesti osoitti virtsan proteiinipitoisuuden suurentuneen vajaan vuoden kuluttua hoitojen

alusta. Hoidon päättyessä proteiinia erittyi 1,86 g/vrk. Huhtikuussa 2008 taudin todettiin edenneen ja bevasitsumabilääkitys lopetettiin.

## Lopuksi

Levinneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoito on nykyisin parhaimmillaankin vain taudin etenemistä hidastavaa, joten uusien lääkkeiden tarve tässä potilasryhmässä on suuri. Bevasitsumabi antiangiogeneettisenä biologisena lääkkeenä yhdessä solunsalpaajahoitojen kanssa on muuttanut mm. levinneen kolorektaalisyövän hoitoa, ja vastaavaa hyötyä on toivottu myös keuhkosityövässä. Tähänastainen tutkimusnäyttö ei keuhkosityövän osalta kuitenkaan ole yksiselitteinen, koska elinaika on pidentynyt tavanomaiseen solunsalpaajahoitoon verrattuna enintään noin kaksi kuukautta yhdessä suuressa potilasaineistossa miespotilailla. Vastavia sukupuolten välisiä eroja ei kuitenkaan ole todettu muissa keuhkosityöpätutkimuksissa tai hoidettaessa bevasitsumabilla muita syöpiä.

Bevasitsumabin lisähyödyn arviointia vaikeuttaa se, että tähän hoitoon valikoituvat potilaat kuuluvat joka tapauksessa parempien-nusteiseen ryhmään (adenokarsinomat, ei keskushermoston etäpesäkkeitä, ei sentraalisesti kasvavia tuumoreita ja ikä yleensä alle 70 v) ja tällöin tutkimuksessa saavutettu noin vuoden keskimääräinen mediaanielinaika ei ole poikkeuksellinen. Potilasaineiston valikointumisesta kertoo myös se, että noin kolmen-toista kuukauden elinaika saavutettiin uudemmassa tutkimuksessa myös pelkällä sisplatiinin ja gemsitabiinin yhdistelmällä eikä bevasitsumabi tuonut tähän merkittävää lisähyötyä. Lisäksi uuden solunsalpaajan pemetrekседin ja sisplatiinin yhdistelmällä on myös saavutettu 12,6 kuukauden mediaanielinaika keuhkojen adenokarsinoomaa sairastavilla (Scagliotti ym. 2008). Toki on muistettava, että eri tutkimusten tuloksia ei voi verrata suoraan.

Bevasitsumabi on kallis lääke (kustannukset noin 2 600 euroa kuuria kohti annoksella 7,5 mg/kg 70-kiloisella potilaalla), ja hintaa lisää solunsalpaajakuurien jälkeinen ylläpito-hoito bevasitsumabilla kolmen viikon välein taudin etenemiseen saakka. Todennäköisesti

pienempi annos 7,5 mg/kg on yhtä tehokas kuin 15 mg/kg, ainakin liitettynä sispitatiinin ja gemsitabiinin yhdistelmään. Tähänastisen näytön perusteella bevasitsumabia ei voida pitää standardihoitona keuhkosyövässä.

Haittävaikutusprofiili on pirttu hallitsemaan hyvin, mutta vielä tulisi pystyä määrittämään se ryhmä hoitoon soveltuvista potilaista, joka hyötyisi merkittävästi lääkkeestä. Tutkimuksissa on saatu viitteitä suuremmista vasteen saavuttaneiden osuuksista ja kahden vuoden elossaolo-osuuksista, mikä kannustaa määrit-

tämään potilasryhmää, joka todella hyötyisi bevasitsumabista. Tämän alaryhmän löytämiseksi tarvitaan kliinisten ennustetekijöiden ja mahdollisten biologisten merkkiaineiden tutkimusta. Useita tutkimuksia bevasitsumabista yhdistettynä joko solunsalpaajiin tai muihin uusiin lääkkeisiin, kuten erlotinibiin, hoidon eri vaiheissa (ensilinjan sekä toisen ja kolmannen linjan hoito ja radikaalileikkauksen jälkeinen liitännäishoito) on käynnissä. Tulosten toivotaan tuovan lisävalaistusta tämän lääkkeen asemaan keuhkosyövän hoidossa. ■

**AIIA KNUUTTIILA, LT, erikoislääkäri, kliininen opettaja**  
Helsingin yliopisto  
ja HYKS:n keuhkosairauksien klinikka  
PL 340, 00029 HUS

**ANNAMARI ROUHOS, LL, erikoislääkäri**

**EEVA-MAIIJA KARJALAINEN, LT, erikoislääkäri**

**HENRIK RISKKA, professori, yllilääkäri**  
HYKS:n keuhkosairauksien klinikka  
PL 340, 00029 HUS

**MATTI PIETILÄINEN, LL, erikoislääkäri**  
Satakunnan keskussairaala, keuhkosairauksien klinikka  
Sairaalanatie 3, 28500 Pori

**NIINA PAUNU, LT, erikoislääkäri**  
TAYS:n syöpätautien ja sädehoidon klinikka  
PL 2000, 33521 Tampere

**EIIJA-RIITTA SALOMAA, dosentti, osastonyllilääkäri**  
TYKS:n keuhkosairauksien klinikka  
PL 52, 20521 Turku

## Summary

### **Bevacizumab in the treatment of non-small cell lung cancer**

Treatment of advanced or metastatic non-small cell lung cancer with current cytotoxic agents is at its best able to only slow down the progression of the disease, while no curative treatment is known. Novel antiangiogenic agents such as Bevacizumab have been expected to bring about a change in the treatment and prognosis of this disease. Two randomized studies have been conducted with Bevacizumab, whereby it was observed to make the therapeutic results more effective when combined with a cytotoxic platinum agent in a selected patient group. In our opinion the current scientific evidence does not yet support the use of Bevacizumab as the standard therapy for lung cancer.



## KIRJALLISUUTTA

- Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 2005;438:932–6.
- Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: Dose and time relationships among regular smokers and lifelong non smokers. *J Epidemiol Community Health* 1978;32:303–13.
- Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, ym. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003;21:3016–24.
- Griesinger F, Laskin J, Pavlakis N, ym. Safety of first-line bevacizumab-based therapy with concomitant cardiovascular or anticoagulation medication in advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer in MO19390 (SAiL). (abstract 42D). *Am Soc Clin Oncol* 2008, Chicago, Yhdysvallat.
- Hann CL, Brahmer JR. “Who should receive epidermal growth factor receptor inhibitors for non-small cell lung cancer and when?” *Curr Treat Options Oncol* 2007;8:28–37.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, ym. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for meta-

static colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2335–42.

- Jemal A, Siegel R, Ward E, ym. *Cancer Statistics* 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:43–6.
- Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny W, ym. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2184–91.
- MacReady N. Epidemic of adenocarcinoma linked to changes in cigarette design (abstract). *World Congress in Lung Cancer* 2007; Seoul, Korea.
- Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P, ym. BO17704 (AVAiL): A phase III randomized study of first-line bevacizumab combined with cisplatin/gemcitabine in patients with advanced or recurrent non-squamous, non-small cell lung cancer. (abstract LBA1). *Eur Soc Med Oncol* 2008; Tukhoma, Ruotsi.
- Mäkitaro R, Pääkkö P, Huhti R, Bloigu R, Kinnula VL. An epidemiological study of lung cancer: History and histological types in a general population in northern Finland. *Eur Respir J* 1999;13:436–40.
- Ramlingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, ym. Outcomes for elderly, advanced-stage

non-small cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J Clin Oncol* 2008;26:60–5.

- Sandler A, Gray R, Perry MC, ym. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542–50.
- Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, ym. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4285–91.
- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, ym. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543–51.
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, ym. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92–8.
- Shopland DR, Eyre HJ, Pechacek TF. Smoking – attributable cancer mortality in 1991: is lung cancer now the leading cause of death among smokers in the United States? *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1142–8.

## SIDONNAISUUDET:

**AIIJA KNUUTTILA:** Osallistunut ulkomaiseen kongressiin lääkeyrityksen maksamana (Boehringer, Lilly, Roche), osallistunut lääkealan yrityksen järjestämän koulutustilaisuuden suunnitteluun (Lilly), antanut asiantuntija-apua lääkealan yritykselle (Lilly, Roche).

**ANNAMARI ROUHOS:** Ollut toistuvasti luennoitsijana lääkealan yritysten koulutuksissa (GlaxoSmithKline, Lilly, Merck, Pfizer, Roche), osallistunut ulkomaiseen kongressiin lääkeyrityksen maksamana (Lilly, Pfizer, Pierre Fabre, Roche), toimii potilasjärjestön asiantuntija-neuvottelukunnan jäsenenä (Hengitysliitto ry).

**EEVA-MAIJA KARJALAINEN:** Ollut toistuvasti luennoitsijana lääkealan yrityksen koulutuksissa (GlaxoSmithKline, Lilly, Roche), osallistunut ulkomaiseen kongressiin lääkeyrityksen maksamana (AstraZeneca, Lilly, Roche), osallistunut lääkealan yrityksen järjestämään koulutustilaisuuden suunnitteluun (AstraZeneca, Boehringer, Lilly).

**MATTI PIETILÄINEN:** Osallistunut ulkomaiseen kongressiin lääkeyrityksen maksamana (Amgen, Lilly, Roche), antanut asiantuntija-apua lääkealan yritykselle (Roche).

**NIINA PAUNU:** Osallistunut ulkomaiseen kongressiin lääkealan yritysten maksamana (mm. Lilly, Roche).

**EIIJA-RIITTA SALOMAA:** Ollut luennoitsijana lääkealan yrityksen koulutuksissa (AstraZeneca, Boehringer, Roche, Lilly), osallistunut ulkomaiseen kongressiin lääkealan yrityksen maksamana (Lilly, Roche, Teva), antanut asiantuntija-apua lääkealan yritykselle (Lilly).

**HENRIK RISKKA:** Osallistunut ulkomaiseen kongressiin lääkealan yrityksen maksamana (Lilly), antanut asiantuntija-apua lääkealan yritykselle (Roche), toimii Hengitysliitto ry:n hallituksen puheenjohtajana.