IO-POTILAAN SEURANNAN KÄSIKIRJA

- Syövän lääkkeellinen hoito
- IO-valmisteiden tyypilliset haitat, seuranta ja hoito
- IO-potilaan ohjaaminen
- Esimerkkejä käytännön työkaluista

SUOMEN SYÖPÄSAIRAANHOITAJAT
MSD
AstraZeneca

SYÖVÄN LÄÄKKEELLINEN HOITO

3 ..... Johdanto
4 ..... Solusalpaajahoito
5 ..... Syövän hormonaalinen hoito
6 ..... Kasvainten geneettisiin poikkeavuuksiin kohdennettu hoito
7 ..... Syövän immunologinen hoito
8 ..... Immuuniaktivaation vapauttajat

IO-VALMISTEIDEN TYYPILLISET HAITAT, SEURANTA JA HOITO

10.... Haittavaikutusten luokittelu
11.... Haittavaikutusten etiologia
14.... Tyypillinen haittavakutuskirjo ja haittojen hoito
20.... Laadukkaan oireseurannan periaatteet

IO-POTILAAN OHJAAMINEN

22.... Syövän immunologisen hoidon erityispiirteet
24.... Immuno-onkologisen ja muiden syöpälääkkeiden yhdistelmähoidot
25.... Potilaan sitouttaminen immuno-onkologisiin hoitoihin
27.... Yhteydenottokanavan ohjaaminen syövän immunologista hoitoa saavalle potilaalle

ESIMERKKEJÄ KÄYTÄNNÖN TYÖKALUISTA

28.... Oiresoittojen kyselypatteristoja
34.... Tulostettava yhteydenottolomake

SYÖVÄN LÄÄKKEELLINEN HOITO

JOHDANTO

Syövän lääkehoitojen historian katsotaan alkaneen 1940-luvulla, jolloin havaittiin, että syöpäkasvaimet ovat herkkiä tietyille lääkeaineille. Yhtenä keskeisenä tekijänä syövän lääkehoitojen kehittymisessä on pidetty toisessa maailmansodassa tapahtunutta sotalaivaonnettomuutta, jossa vapautui typpisinappikaasua. Onnettomuudessa kuolleilla todettiin merkittävää luuytimen ja imusolmukkeiden katoa, jonka perusteella typpisinappikaasu-johdoksia ryhdyttiin kokeilemaan verisyöpien hoidossa. Tulokset olivat lupaavia ja lääkkeet otettiin laajaan kliiniseen käyttöön[1].

Syöpälääkehoitojen avulla pyritään **tuhoamaan tai hillitsemään elimistön pahanlaatuisia**, puutteellisesti kontrolloituja tai viallisia soluja. Vaikutukset pystytään parhaimmillaankin kohdentamaan vain osittain, joten syöpälääkkeet vaikuttavat usein myös terveisiin soluihin. **Lääkkeen selektiivisyys on tärkeä tekijä haittavaikutusten ilmaantumisen näkökulmasta.** Selektiivisyys tarkoittaa sitä, että lääke vaikuttaa valikoivasti vain tiettyihin elimistön toimintoihin solujen reseptorien kautta. Epäselektiivisyys ja laaja haittavaikutuskirjo ovat erityisesti perinteisten solunsalpaahoitojen keskeinen, hoitoja rajoittava tekijä. Molekyylibiologisten ja sekvensointimenetelmien kehittyminen viime vuosikymmenten aikana on mahdollistanut **syövän kasvulle keskeisten signaalivälitysmekanismien** tarkemman tutkimuksen. Tämä on johtanut selektiivisten täsmälääkkeiden, kuten signaalivälityksen estäjien, kehitykseen.

Syövän immunologisten hoitojen kehitys sai alkunsa 1940-luvun prekliinisistä tutkimuksista, joilla osoitettiin, että immuunijärjestelmän solut kykenevät tunnistamaan kasvainsoluja spesifisesti. Jatkotutkimukset paljastivat, että pääasiallisesti **tietty T-solujen alatyyppi, CD8+ sytotoksiset T-solut, vastasivat kasvainsolujen tuhoamisesta**, mikä johti kasvainsolujen antigeenien esittelystä vastaavien geenien tunnistamiseen. Tämän myötä löytyi myös T-soluvälitteinen kasvainten antigeenien tunnistukseen perustuva mekanismi[2].

SOLUNSALPAAJAHOITO

SYÖVÄN HORMONAALINEN HOITO

KASVAINTEN GENEETTISIIN POIKKEAVUUKSIIN KOHDENNETTU HOITO

SYÖVÄN IMMUNOLOGINEN HOITO

IMMUUNIAKTIVAATION VAPAUTTAJAT

SYÖVÄN LÄÄKKEELLINEN HOITO

SOLUSALPAAJAHOITO

Perinteisten solunsalpaajahoitojen terapeuttinen leveys on kapea eli tehokkaan ja haittavaikutuksia aiheuttavan annoksen välinen ero on pieni. Tästä syystä hoitoihin liittyy lähes aina merkittäviä haittavaikutuksia. Noin **35 - 40 %** solunsalpaahoitoja saavista potilaista saa hankalia lääkehoitoon liittyviä **haittavaikutuksia, joista osa on jopa kroonisia**[3]. Useimpien solunsalpaajien vaikutukset kohdistuvat nopeasti jakautuviin soluihin (luuydin, suun limakalvot), jolloin ne kärsivät eniten haittavaikutuksista. Tavallisia solunsalpaajahoitojen haittavaikutuksia ovat **verenkuvamuutokset, kuten neutropenia, suun limakalvojen vauriot, GI-kanavan oireet ja hiusten lähtö.**

Solunsalpaajahoitoja voidaan käyttää yksin tai yhdistettynä säde- ja/tai leikkaushoitoon. Sitä voidaan käyttää sekä parantavissa että oireiden lievitykseen tähtäävissä hoidoissa niin kiinteissä kasvaimissa kuin verisyövissäkin. Solunsalpaajahoitoja voidaan annostella useilla eri tavoilla, kuten suun kautta, laskimoon tai injektioina.

SOLUNSALPAAJAHOITO
SYÖVÄN HORMONAALINEN HOITO
KASVAINTEN GENEETTISIIN POIKKEAVUUKSIIN KOHDENNETTU HOITO
SYÖVÄN IMMUNOLOGINEN HOITO
IMMUUNIAKTIVAATION VAPAUTTAJAT

SYÖVÄN LÄÄKKEELLINEN HOITO

SYÖVÄN HORMONAALINEN HOITO

Syövän hormonihoidot olivat **ensimmäisiä syövän täsmälääkkeitä**. Eräiden syöpätyyppien riippuvuus tietyistä sukupuolihormoneista on tunnettu jo 1800-luvulta lähtien, mutta ensimmäiset tähän ilmiöön perustuvat hoitokokeet ajoittuvat 1970-luvulle. Hormonaaliset syövän hoidot eivät aiheuta solutuhoa, ja niillä on tyypillisesti vähän haittavaikutuksia. Niiden hoidollinen merkitys on suurin **kasvaintyypeissä, jotka ovat syntyneet hormonisäätelyn alaiseen kudokseen**, kuten rinta- tai eturauhassyövässä.

Hormonaalisten syövän hoitojen vaikutusmekanismi perustuu **suoraan hormonireseptorin salpaamiseen tai endogeenisen hormonituotannon vähentämiseen**. Hormonaalisia hoitoja voidaan syöpätyypistä riippuen, käyttää sekä liitännäishoitona että levinneen taudin hoidossa joko yksittäisenä hoitona tai yhdistettynä muihin hoitomuotoihin kuten esimerkiksi eturauhassyövän kuratiivisessa hoidossa yhdessä sädehoidon kanssa.

SOLUNSALPAAJAHOITO

SYÖVÄN HORMONAALINEN HOITO

KASVAINTEN GENEETTISIIN POIKKEAVUUKSIIN KOHDENNETTU HOITO

SYÖVÄN IMMUNOLOGINEN HOITO

IMMUUNIAKTIVAATION VAPAUTTAJAT

SYÖVÄN LÄÄKKEELLINEN HOITO

KASVAINTEN GENEETTISIIN POIKKEAVUUKSIIN KOHDENNETTU HOITO

Suunnattujen syöpälääkkeiden vaikutus kohdistuu **syövän kasvulle tärkeisiin ja lääkehoidolle otollisiin kohtiin syöpäsoluissa tai ympäröivissä kudoksissa.** Mikäli lääke kohdistuu pääasiasiassa syövälle ominaisiin molekyyleihin tai mutaatioiden aiheuttamiin signaalireittien muutoksiin, vaikutus on kaikkein **spesifisin**. Näille lääkkeille on tyypillistä se että, lääke tehoaa vain **syövän tiettyihin geneettisiin alatyyppeihin**, josta esimerkkejä ovat HER2-monistunut rintasyöpä tai EGFR-mutatoitunut ei-pienisoluinen keuhkosyöpä. Suunnattujen syöpähoitojen selektiivisyys, ja näin ollen haittavaikutuskirjo, vaihtelevat lääkeryhmän sisällä, ja osa haitoista on spesifejä tietylle lääkeaineluokalle. Tyypillisimpiä haittavaikutuksia ovat erilaiset ihohaitat, ripuli sekä vaikutukset verenkiertoon.

SOLUNSALPAAJAHOITO

SYÖVÄN HORMONAALINEN HOITO

KASVAINTEN GENEETTISIIN POIKKEAVUUKSIIN KOHDENNETTU HOITO

SYÖVÄN IMMUNOLOGINEN HOITO

IMMUUNIAKTIVAATION VAPAUTTAJAT

SYÖVÄN LÄÄKKEELLINEN HOITO

SYÖVÄN IMMUNOLOGINEN HOITO

Syövän immunologisten hoitojen tarkoitus on vahvistaa potilaan elimistön omaa immuunireaktiota syöpää vastaan ja auttaa sitä tappamaan syöpäsolut itse. Syövän immunologisten hoitojen vaikutusmekanismit voidaan karkeasti jakaa kolmeen luokkaan:

1) epäspesifi **immuunipuolustuksen solujen stimulointi**, esimerkiksi interleukiini -2- terapia kiinteiden kasvainten hoidossa [4,5]

2) **syöpärokotteiden avulla tapahtuva aktiivi immunisaatio**, joka voimistaa syöpää vastaan suunnattuja immuunireaktioita [6] sekä
3) passiivinen, **kasvainta kohtaan aktivoitujen immuunipuolustuksen solujen siirtäminen potilaaseen**[7], josta käytetään termiä adaptiivinen immunoterapia. Adaptiivisesta immunoterapiasta esimerkkinä ovat valkosolujen T-solureseptorin muokkaamiseen perustuvat hoidot, joilla on saatu lupaavia tuloksia, joskin hoidon toksisiteetti on ollut korkea [7].

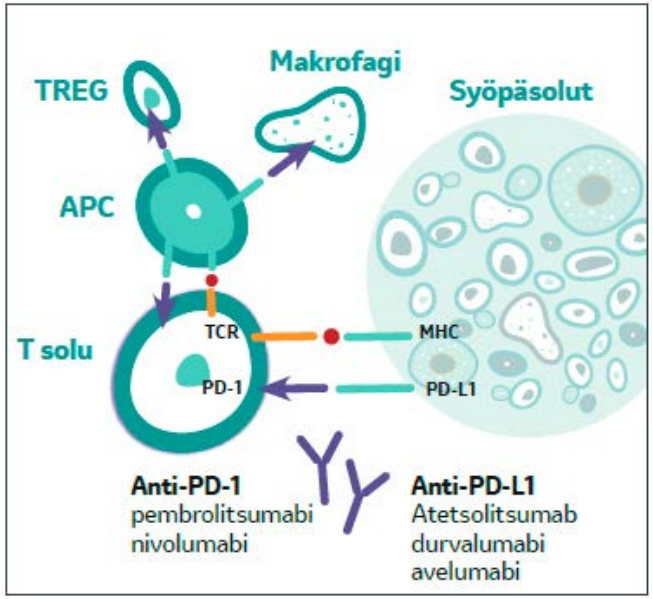
SOLUNSALPAAJAHOITO
SYÖVÄN HORMONAALINEN HOITO
KASVAINTEN GENEETTISIIN POIKKEAVUUKSIIN KOHDENNETTU HOITO
SYÖVÄN IMMUNOLOGINEN HOITO
IMMUUNIAKTIVAATION VAPAUTTAJAT

SYÖVÄN LÄÄKKEELLINEN HOITO

IMMUUNIAKTIVAATION VAPAUTTAJAT

Immuunivasteen tarkastuspisteet ovat erilaisia **solujen pintaproteiineja, joiden tehtävä on ylläpitää T-soluvälitteisten immuunireaktioiden tasapainoa**. Tarkastuspiste-proteiinit, kuten **PD-1, PD-L1, LAG-3 ja CTLA-4**, ovat keskeisiä tekijöitä fysiologisen kudostoleranssin ylläpitämisessä, eli vieraiden patogeenien tai solujen tunnistamisessa ja tuhoamisessa, ja toisaalta elimistön omia kudoksia kohtaan suunnattujen immuunireaktioiden hillitsemisessä[8,9,10]. **Syövän kehittymisen yhtenä mekanismina** pidetään kasvainsolujen kykyä **säädellä tarkastuspiste-proteiinien ilmentymistä** ja sitä kautta estää T-solujen välittämää kasvaintuhoa[11]. Tutkimukset ovat osoittaneet, että **immuunivasteen tarkastuspisteiden inhibitio voi palauttaa T-solujen syöpäsoluja tuhoavan vaikutuksen**, mikä on johtanut immuunivasteen tarkastuspisteisiin kohdennettujen lääkkeiden kehitykseen12,13,14. Aiemmista syövän hoitoon tarkoitetuista vasta-ainehoidoista poiketen, immuuniaktivaation vapauttajat kohdistavat **vaikutuksensa pääasiallisesti elimistön valkosoluihin eivätkä syöpäsoluihin** [15].

Immuuniaktivaation vapauttajien, kuten PD-(L)1- tai CTLA-4 vasta-aineiden, vaikutusmekanismi perustuu T-solujen inhibition estämiseen, mikä voi johtaa T-soluvälitteiseen kasvainsolujen tuhoutumiseen [16]. Anti-PD-(L)1-vasta-aineet, kuten nivolumabi, pembrolitsumabi, atetsolitsumabi ja durvalumabi, suuntaavat vaikutuksensa PD-1-reseptoria tai PD-L1-ligandia kohtaan (*Kuva 1*) kun taas CTLA-4-vasta-aineet kuten ipilimumabi ja tremelimumabi vaikuttavat estämällä CTLA-4-tarkastuspisteen interaktiota antigeenia-esittelevien solujen (APC) pinnallaan ilmentävän B7-molekyylin kanssa *(Kuva 2)*.

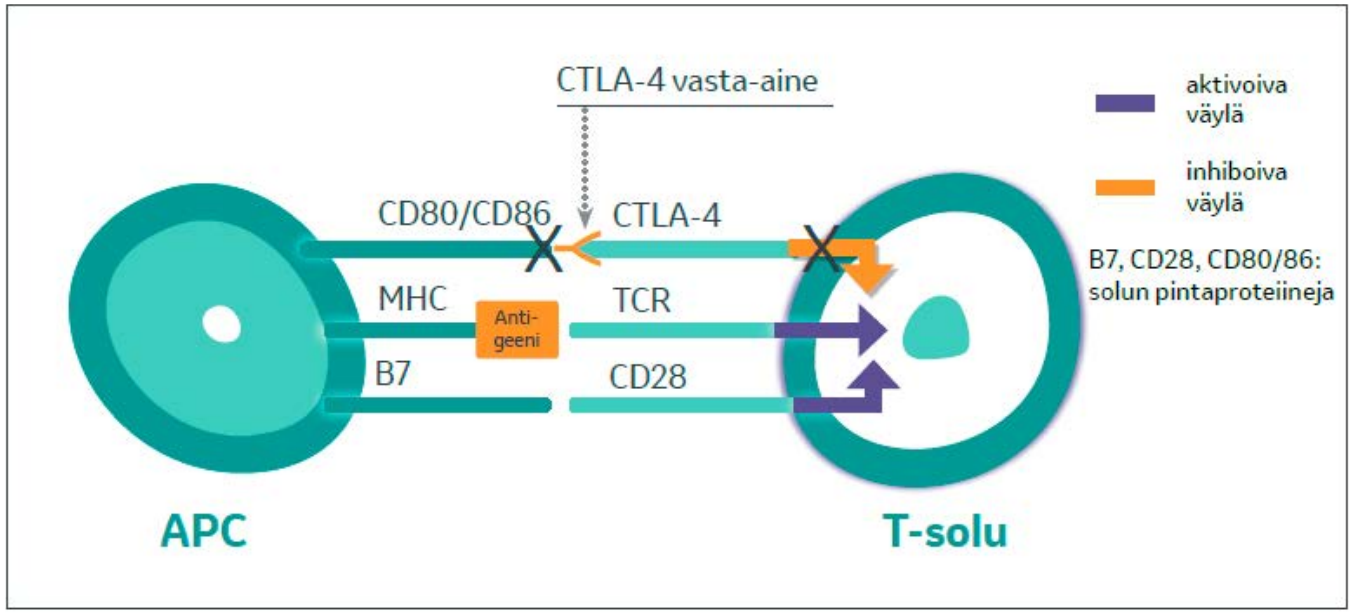


KUVA 1. PD-1-PD-L1-signalointi supressoi T-soluvastetta TCR, T-solu reseptori, MCH, major histocompatibility complex, APC, antigeenia esittelevä solu, TREG regulatorinen T-solu. *J Immunother Cancer, 2018;6:8*

SOLUNSALPAAJAHOITO
SYÖVÄN HORMONAALINEN HOITO
KASVAINTEN GENEETTISIIN POIKKEAVUUKSIIN KOHDENNETTU HOITO
SYÖVÄN IMMUNOLOGINEN HOITO
IMMUUNIAKTIVAATION VAPAUTTAJAT

Immuuniaktivaation vapauttajien, kuten PD-(L)1- tai CTLA-4 vasta-aineiden, vaikutusmekanismi perustuu T-solujen inhibition estämiseen, mikä voi johtaa T-soluvälitteiseen kasvainsolujen tuhoutumiseen [15].

Anti-PD-(L)1-vasta-aineet, kuten nivolumabi, pembrolitsumabi, atetsolitsumabi ja durvalumabi, suuntaavat vaikutuksensa PD-1-reseptoria tai PD-L1-ligandia kohtaan *(Kuva 1)* kun taas CTLA-4-vasta-aineet kuten ipilimumabi ja tremelimumabi vaikuttavat estämällä CTLA-4-tarkastuspisteen interaktiota antigeenia-esittelevien solujen (APC) pinnallaan ilmentävän B7-molekyylin kanssa *(Kuva 2)*.



KUVA 2. CTLA-4 väylän esto. MCH, major histocompatibility complex, APC, antigeenia esittelevä solu. www.discoverymedicine.com

SOLUNSALPAAJAHOITO
SYÖVÄN HORMONAALINEN HOITO
KASVAINTEN GENEETTISIIN POIKKEAVUUKSIIN KOHDENNETTU HOITO
SYÖVÄN IMMUNOLOGINEN HOITO
IMMUUNIAKTIVAATION VAPAUTTAJAT

IO-VALMISTEIDEN TYYPILLISET HAITAT, SEURANTA, HOITO

HAITTAVAIKUTUSTEN LUOKITTELU

LUE LISÄÄ!

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) on standardoitu luokitteluasteikko syöpähoitojen haittojen arviointiin. Haittojen vakavuusastetta kuvataan **asteikolla (0) – 5 (0 oireeton, 5 kuollut)**. Haitat on luokiteltu **alaryhmiin**, kuten maha-suolikanavan oireet ja endokriiniset oireet. Kunkin alaryhmän kohdalla on kuvattu kliininen oirekuva kunkin haitta-asteen (gradus) kohdalla, esimerkiksi haitta-asteen 1 ihottuma kattaa alle 10 % ihon pinta-alasta. Haitta-asteen 1 kilpirauhasen vajaatoimintaa taas kuvaa tilanne, jossa potilas on oireeton, ja sattumalöydöksenä on havaittu poikkeavat veriarvot, jotka viittaavat kyseisen endokrinologisen tilan kehittymiseen.

Haitta-aste 1 on lievä eikä tyypillisesti vaadi toimenpiteitä, kun taas haitta-asteet 3 – 4 lasketaan vakaviksi haitoiksi, joiden ilmaantuessa immunologinen lääkehoito tulee keskeyttää, usein pysyvästi ja haittojen lääkkeellinen hoito tulee aloittaa viiveettä. Taulukossa 1 on kuvattu immuunivälitteisten hoidon haittojen yleinen luokittelu ja sen mukainen hoito. Yleisohjeena voidaan sanoa, että **haitta-aste 2 haittojen yhteydessä immunologinen hoito tulee tauottaa** ja peroraalisen tai laskimonsisäisen kortisonihoidon tarvetta tulee arvioida. Immunologisen hoidon jatkoa voidaan arvioida akuutin, haitta-aste 2 oirekuvan väistyttyä. **Vakava-asteiset (haitta-aste 3 – 4) haitat johtavat yleensä siihen, että immunologinen lääkehoito keskeytetään pysyvästi, poislukien osa endokriinisistä haitoista, kuten hypotyreoosi.**

HAITTAVAIKUTUSTEN LUOKITTELU

HAITTAVAIKUTUSTEN ETIOLOGIA

TYYPILLINEN HAITTAVAIKUTUSKIRJO JA HAITTOJEN HOITO

LAADUKKAAN OIRESEURANNAN PERIAATTEET

CTCAE haitta-aste	Sairaalahoidon tarve	Kortisonihoito	Muiden immunosupressiivisten lääkkeiden käyttö	Immunologisen syövän hoidon jatko
1	Ei	Ei tarvetta	Ei	Ei tarvetta keskeyttää
2	Ei	Ensisijaisesti paikallisvalmisteet	Ei	Tauotus
3	Kyllä	Systeeminen kortisonihoito, suun kautta tai laskimoon annosteltuna	Mahdollisesti	Tauotus
4	Kyllä, tehostetun hoidon arvio	Systeeminen kortisonihoito, suun kautta tai laskimoon annosteltuna	Mahdollisesti	Arvio lääkehoidon hyötyhaittasuhteesta, lääkkeen lopetus

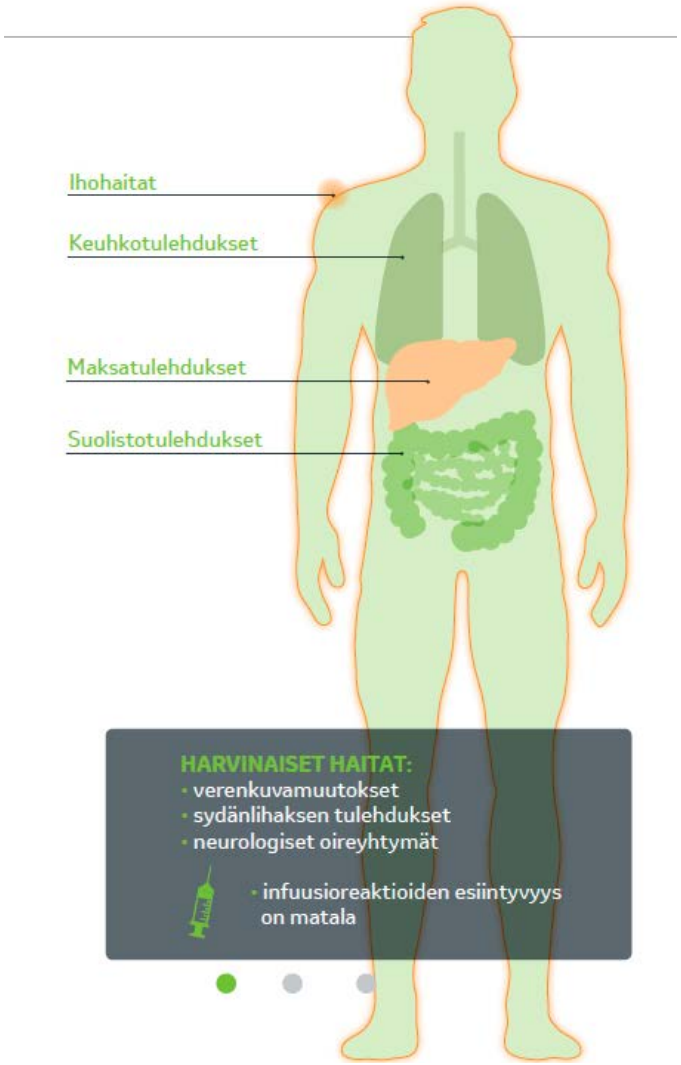
TAULUKKO 1. Immunologisten haittavaikutusten hoito NCI CTCAE haitta-asteeseen perustuen.

IO-VALMISTEIDEN TYYPILLISET HAITAT, SEURANTA, HOITO

HAITTAVAIKUTUSTEN ETIOLOGIA 1 /3

Immuuniaktivaation vapauttajien haittavaikutukset perustuvat samaan mekanismiin kuin hoitojen teho, ja ne **muistuttavat autoimmuunisairauksia**. Haitat voivat koskettaa **mitä tahansa elintä**, ja on tutkimusnäyttöä siitä, että immuunivälitteisiä haittoja saavat potilaat tyypillisesti saavat usean eri kohde-elimen oireita 16. Hoitoihin liittyy **perinteisiä syövän lääkehoitoja laajempi kirjo haittoja**, joista tavallisimpia ovat **ihottumat, suolisto-, keuhko- ja maksatulehdukset sekä endokrinologiset muutokset. Harvinaisina haittoina on kuvattu verenkuvamuutoksia, sydänlihaksen tulehduksia ja neurologisia oireyhtymiä. Infuusioreaktioiden esiintyvyys on matala**. Jopa henkeä uhkaavia haittoja on kuvattu, mutta **useimmiten haittojen varhainen tunnistaminen ja tarvittaessa lääkehoidon tauottaminen sekä immunosupressiivisen lääkityksen, tyypillisesti kortisonihoidon, aloittaminen estävät vakavien oireiden kehittymisen** [18-21].

Immuuniaktivaation vapauttajia saavan potilaan uusi oire vaatii lähtökohtaisesti tarkkaa seurantaa, ja mikäli oirekuva hankaloituu tai pitkittyy, tarvitaan myös tarkempien diagnostisten tutkimusten ohjelmoimista.



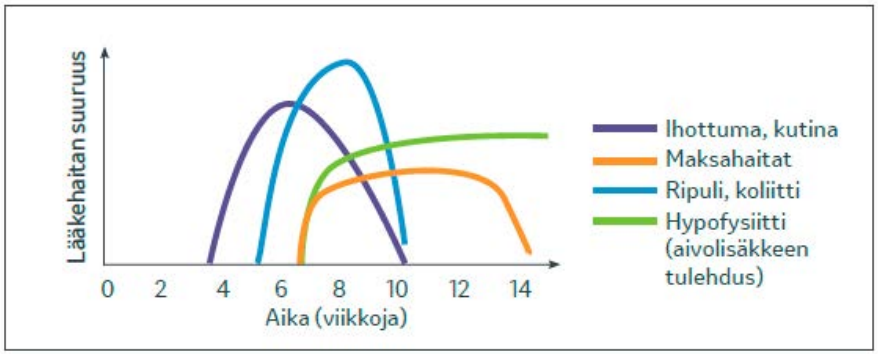
HAITTAVAIKUTUSTEN LUOKITTELU
HAITTAVAIKUTUSTEN ETIOLOGIA
TYYPILLINEN HAITTAVAIKUTUSKIRJO JA HAITTOJEN HOITO
LAADUKKAAN OIRESEURANNAN PERIAATTEET

IO-VALMISTEIDEN TYYPILLISET HAITAT, SEURANTA, HOITO

HAITTAVAIKUTUSTEN ETIOLOGIA 2 /3

CTLA-4- ja PD-(L)1-vasta-aineiden haittavaikutusprofiilit poikkeavat toisistaan. Ipilimumabi-monoterapialla hoidetuista potilaista jopa 80 prosentilla ilmenee hoitoon liittyviä haittoja,22,23 ja vakava-asteisia haittoja on raportoitu noin 10–27 prosentilla 20. Ipilimumabin aiheuttamat immuunivälitteiset haitat ilmaantuvat yleensä ensimmäisten kahden-kolmen kuukauden kuluessa, ja ihohaitat ovat tyypillisesti ensimmäisiä niistä (Kuva 3). Ipilimumabi-hoidon yhteydessä on kuvattu vakavia, jopa kuolemaan johtaneita koliitti-tapauksia 24. PD-(L)1-monoterapiaa saavilla potilailla on lääkehoitoon liittyviä haittoja kuvattu 60–80 prosentilla potilaista, ja vakavia haittoja noin 15–20 prosentilla 25-33. **Yleisin PD-(L)1-vasta-ainehoidon aiheuttama haitta on väsymys. Muita tyypillisiä haittoja ovat kutina, ihottuma, nivelkivut ja yskä.**[34] **Immunologisen kombinaatiohoidon, CTLA-4- ja PD-(L)1-yhdistelmähoidon, haittavaikutusprofiili on huomattavasti toksisempi, noin 95 %** potilaista saa lääkehoidon haittoja, ja **vakavia haittoja** ilmenee noin **50 prosentilla potilasta**.[23]

Kuvassa 4 esitetään vakavien haittojen ilmaantuvuus hoitojen aloituksesta mono- ja yhdistelmähoidoissa. PD-(L)1-vasta-aineita voidaan **antaa yhdessä myös solunsalpaajahoitojen kanssa** esimerkiksi edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän tai kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoitona. Tutkimuksissa **ei raportoitu uusia immuunivälitteisiä haittatapahtumia**, joskin osan haittatapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi verrattuna monoterapiana annettaviin hoitoihin, mikä on tyypillistä yhdistelmälääkehoidoille.[35]



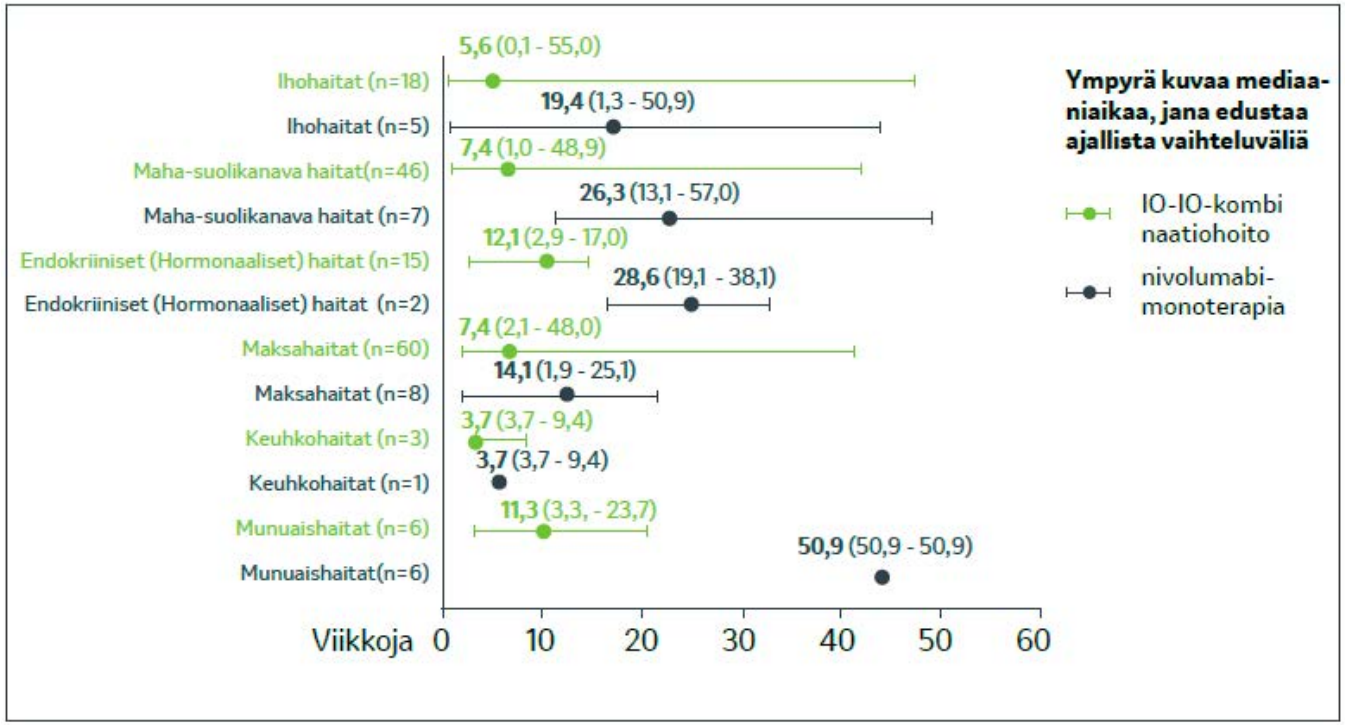
KUVA 3. Ipilimumabi-hoidon immunologisten haittavaikutusten ilmaantuminen ajan suhteen.

HAITTAVAIKUTUSTEN LUOKITTELU
HAITTAVAIKUTUSTEN ETIOLOGIA
TYYPILLINEN HAITTAVAIKUTUSKIRJO JA HAITTOJEN HOITO
LAADUKKAAN OIRESEURANNAN PERIAATTEET

IO-VALMISTEIDEN TYYPILLISET HAITAT, SEURANTA, HOITO

HAITTAVAIKUTUSTEN ETIOLOGIA 3 /3

Immuunivälitteisten haittojen ilmaantumisella **ei ole suoraa ajallista yhteyttä lääkkeen** antamiseen, sillä haittoja on raportoitu useiden kuukausien kuluttua lääkityksen aloituksesta sekä lääkityksen tauotuksen jälkeen.[26, 37, 38] Selkeää annosvastettakaan haittojen ilmaantumiselle ei ole osoitettu, lukuun ottamatta ipilimumabia [39].



KUVA 4. Gradus 3-4 immuunivälitteisten haittojen ajallinen ilmaantuvuus a) IO-IO-kombinaatiohoidolla (ipilimumabi-nivolumabi) b) PD-1-monoterapialla (nivolumabi). ESMO Guidelines: Management of toxicities from immunotherapy. 2017

HAITTAVAIKUTUSTEN LUOKITTELU
HAITTAVAIKUTUSTEN ETIOLOGIA
TYYPILLINEN HAITTAVAIKUTUSKIRJO JA HAITTOJEN HOITO
LAADUKKAAN OIRESEURANNAN PERIAATTEET

IO-VALMISTEIDEN TYYPILLISET HAITAT, SEURANTA, HOITO

TYYPILLINEN HAITTAVAIKUTUSKIRJO JA HAITTOJEN HOITO

Immuuniaktivaatin vapauttajienhaittavaikutusten hyvä seuranta edellyttää, että tiedostetaan potilaan saaman lääkehoidon erityispiirteet. On tärkeää myös muistaa, että yhdistelmähoidot, erityisesti anti-PD-(L)1-CTLA-4-kombinaatio, ovat selkeästi toksisempia kuin monoterapiana annettu hoito, ja haitat tyypillisesti ilmenevät varhaisemmassa vaiheessa. On hyvä pitää mielessä harvinaistenkin haittojen mahdollisuus sekä se, että haittoja voi ilmaantua yhtä aikaa useammassa eri kohde-elimessä.

HAITTAVAIKUTUSTEN LUOKITTELU

HAITTAVAIKUTUSTEN ETIOLOGIA

TYYPILLINEN HAITTAVAIKUTUSKIRJO JA HAITTOJEN HOITO

LAADUKKAAN OIRESEURANNAN PERIAATTEET

Ihohaitat

Endokrinopatiat

Maha-suolikanava- sekä maksahaitat

Keuhkohaitat

Syöpäpotilaan sähköinen seuranta

Ihohaitat

Endokrinopatiat

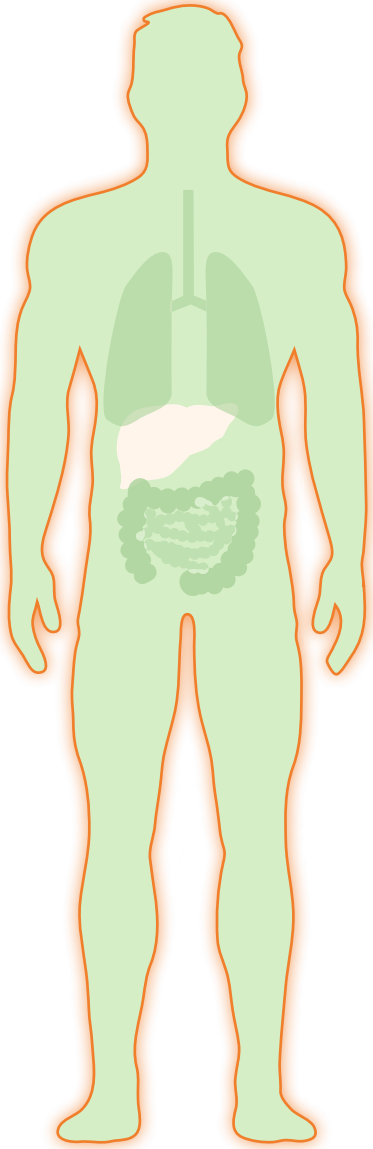
Maha-suolikanava- sekä maksahaitat

Keuhkohaitat

Syöpäpotilaan sähköinen seuranta

IHOHAITAT

Immuuniaktivaatin vapauttajien haittavaikutusten hyvä seuranta edellyttää, että tiedostetaan potilaan saaman lääkehoidon erityispiirteet. On tärkeää myös muistaa, että yhdistelmähoidot, erityisesti anti-PD-(L)1-CTLA-4-kombinaatio, ovat selkeästi toksisempia kuin monoterapiana annettu hoito, ja haitat tyypillisesti ilmenevät varhaisemmassa vaiheessa. On hyvä pitää mielessä harvinaistenkin haittojen mahdollisuus sekä se, että haittoja voi ilmaantua yhtä aikaa useammassa eri kohde-elimessä.



HAITTAVAIKUTUSTEN LUOKITTELU

HAITTAVAIKUTUSTEN ETIOLOGIA

TYYPILLINEN HAITTAVAIKUTUSKIRJO JA HAITTOJEN HOITO

LAADUKKAAN OIRESEURANNAN PERIAATTEET

IHOHAITAT

Endokrinopatiat

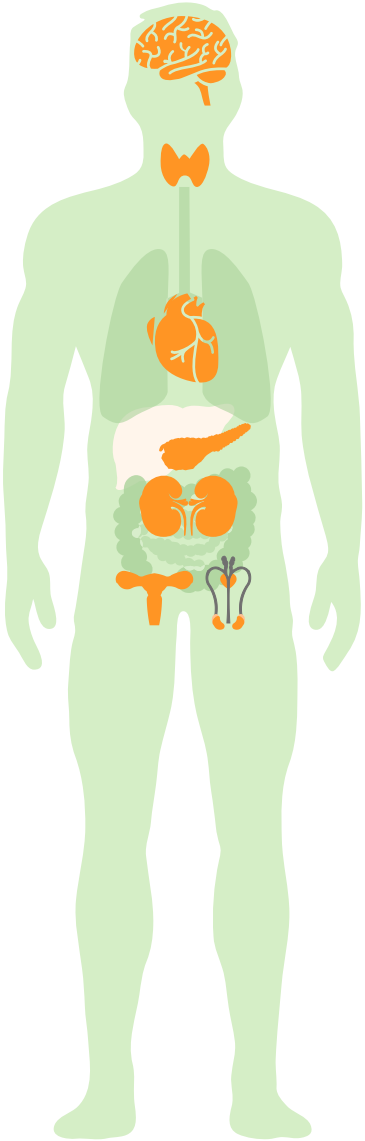
Maha-suolikanava- sekä maksahaitat

Keuhkohaitat

Syöpäpotilaan sähköinen seuranta

ENDOKRINOPATIAT

Kilpirauhasen toimintahäiriöt ovat tyypillinen immuunivasteen tarkastuspisteen estäjien endokrinologinen haitta. Kilpirauhasen vajaatoiminnan esiintyvyys on 10 prosentin luokkaa PD-(L)1-hoitoja saavilla potilailla. Kliinisesti tyypillistä on subkliininen taudinkuva, jossa potilas on oireeton. Hypofysiitti on harvinainen ja mahdollisesti henkeä uhkaava haitta, jonka esiintyvyys CTLA-4-hoitoja saavilla potilailla on huomattavasti yleisempi PD-(L)1-lääkkeisiin verrattuna (<1 %). Tyypin 1 diabetesta on kuvattu lähinnä PD-(L)1-hoitoa tai immunologista kombinaatiohoitoa saaneilla potilailla. Esiintyvyys on alle 1 %. Endokrinologisten haittojen hoito perustuu kortisonihoitoon sekä mahdollisesti hormonikorvaushoitoihin. Immunologista lääkehoitoa voidaan usein jatkaa akuutin, vaikea-asteisenkin oirekuvan väistyttyä.



HAITTAVAIKUTUSTEN LUOKITTELU

HAITTAVAIKUTUSTEN ETIOLOGIA

TYYPILLINEN HAITTAVAIKUTUSKIRJO JA HAITTOJEN HOITO

LAADUKKAAN OIRESEURANNAN PERIAATTEET

Ihohaitat

ENDOKRINOPATIAT

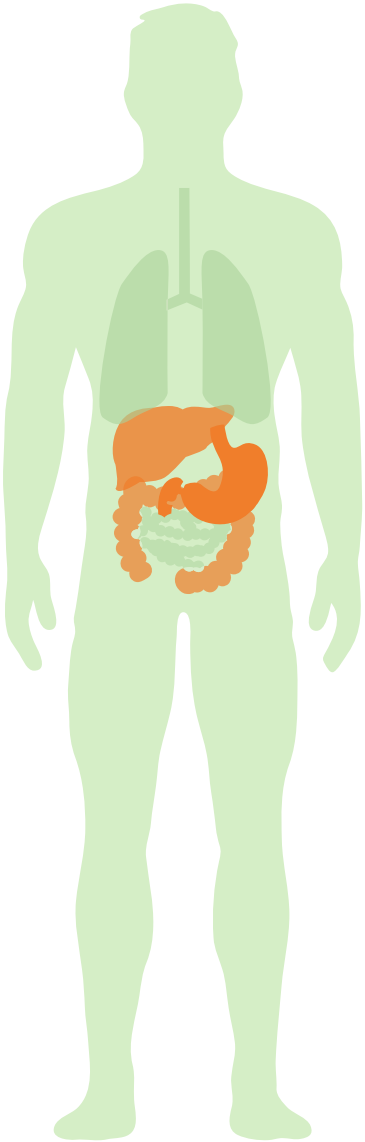
Maha-suolikanava- sekä maksahaitat

Keuhkohaitat

Syöpäpotilaan sähköinen seuranta

MAHA-SUOLIKANAVA- SEKÄ MAKSAHAITAT

Pahoinvointi ja ripuli ovat melko yleisiä immuunivasteen tarkastuspisteiden estäjien haittavaikutuksia. Erityisesti ipilimumabia saaneilla potilailla ripulin esiintyvyys voi olla jopa 50 prosentin luokkaa, tyypillisesti PD-(L)1-hoitojen kohdalla ripulia ilmenee reilulla 10 prosentilla potilaista. Koliitti on mahdollisesti henkeä uhkaava ipilimumabi-hoidon haittavaikutus, sillä suoliperforaatioita on kuvattu 38. Sen sijaan PD-(L)1-vasta-ainehoidon yhteydessä vakavia suolistohaittoja ei juurikaan ole esiintynyt. Immunologisen yhdistelmähoidon haittavaikutuksena ilmeneva ripuli on tyypillisesti vaikea-asteista, ja se ilmaantuu hoidon varhaisemmassa vaiheessa. Erityisesti ipilimumabi-koliitti vaatii usein päivystyksellistä (iv-) kortisonihoidon aloitusta sekä tarkkaa seurantaa ja johtaa siihen, että immunologinen hoito keskeytetään pysyvästi. Hepatiitin esiintyvyys monoterapiaa saaneilla potilailla on 5–10 prosentin luokkaa, josta alle 2 % on haitta-asteeltaan vakavia. Yhdistelmähoidoissa (PD-(L)1+CTLA- 4) hepatiitin esiintyvyys on korkeampi, jopa 30 %, ja vakava-asteisia haittoja on raportoitu noin 15 %. Jo gradus 2 -asteinen hepatiitti edellyttää taukoa immunologiseen hoitoon ja kortisonihoidon aloittamista. Mikäli oirekuva ei lievity, tulee arvioida muiden immunosupressiivisten lääkehoitojen tarvetta.



HAITTAVAIKUTUSTEN LUOKITTELU

HAITTAVAIKUTUSTEN ETIOLOGIA

TYYPILLINEN HAITTAVAIKUTUSKIRJO JA HAITTOJEN HOITO

LAADUKKAAN OIRESEURANNAN PERIAATTEET

Ihohaitat

Endokrinopatiat

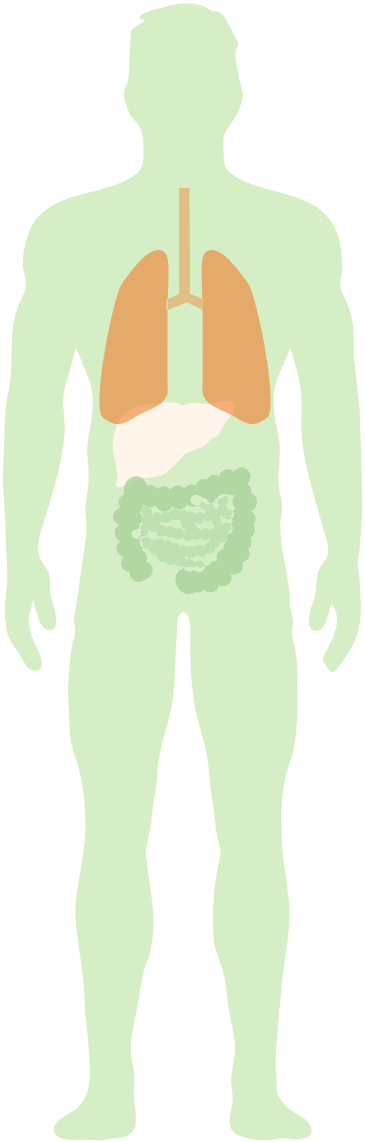
MAHA-SUOLIKANAVA- SEKÄ MAKSAHAITAT

Keuhkohaitat

Syöpäpotilaan sähköinen seuranta

KEUHKOHAITAT

Yskä ja hengenahdistus ovat yleisiä PD-(L)1-hoitojen haittavaikutuksia, joita esiintyy yli 30 prosentilla potilaista, joskin oirekuva on yleensä lieväasteinen. Pneumoniitti on harvinainen, mutta mahdollisesti henkeä uhkaava haittavaikutus, jonka esiintyvyys on noin 5 prosentin luokkaa, joista vakava-asteisten haittojen osuus on 1–2 % PD-(L)1-vasta-ainehoitoa saavilla potilailla. CTLA-4-monoterapiaa saavilla potilailla pneumoniittia on kuvattu vähemmän. Keuhko-oireiden ilmaantuessa tulee poissulkea pneumoniitin mahdollisuus, mikä yleensä vaatii kiireellistä kliinistä arviota ja mahdollisesti päivystyksellistä (iv-) kortisonin aloittamista. Immuunivälitteisen pneumoniitin kortisonihoito kestää tyypillisesti useita viikkoja, jolloin opportunisti-infektioiden mahdollisuus tulee pitää mielessä.



HAITTAVAIKUTUSTEN LUOKITTELU

HAITTAVAIKUTUSTEN ETIOLOGIA

TYYPILLINEN HAITTAVAIKUTUSKIRJO JA HAITTOJEN HOITO

LAADUKKAAN OIRESEURANNAN PERIAATTEET

Ihohaitat

Endokrinopatiat

Maha-suolikanava- sekä maksahaitat

KEUHKOHAITAT

Syöpäpotilaan sähköinen seuranta

SYÖPÄPOTILAAN SÄHKÖINEN SEURANTA

Syöpähoitoja saavat potilaat kärsivät monenlaisista oireista, joista useiden on osoitettu ennustavan huonompaa selviytymistä syövästä.[41,42] Syöpäpotilaiden sähköisen oireseurannan on osoitettu parantavan oireiden hallintaa, potilaiden elämänlaatua ja lisäävän elossaoloa perinteiseen seurantaan verrattuna.[43,44,45] Oireiden tiiviimpi ja ajallisesti osuvampi seuranta, mikä on helposti toteutettavissa sähköisesti, antaa todennäköisesti tarkemman yksilöllisen hyöty- ja haittaprofiilin, mikä parantaa potilaan hoidon vaikuttavuutta ja koettua laatua.

HAITTAVAIKUTUSTEN LUOKITTELU

HAITTAVAIKUTUSTEN ETIOLOGIA

TYYPILLINEN HAITTAVAIKUTUSKIRJO JA HAITTOJEN HOITO

LAADUKKAAN OIRESEURANNAN PERIAATTEET

Ihohaitat

Endokrinopatiat

Maha-suolikanava- sekä maksahaitat

Keuhkohaitat

SYÖPÄPOTILAAN SÄHKÖINEN SEURANTA

IO-VALMISTEIDEN TYYPILLISET HAITAT, SEURANTA, HOITO

LAADUKKAAN OIRESEURANNAN PERIAATTEET

Immunologisten syöpälääkkeiden aiheuttamat haittavaikutukset ovat melko tavallisia, mutta yleensä lieviä ja hyvin hoidettavissa. **Ne ovat kuitenkin hyvin monimuotoisia ja voivat olla peräisin mistä tahansa elimestä**, minkä vuoksi niiden huomaaminen voi olla vaikeaa. Tavallisimmat haittojen kohde-elimet ovat iho, maksa, paksusuoli, endokriiniset elimet ja keuhkot. Muiden elinten, kuten hermoston tai sydämen, haitat ovat harvinaisia, mutta ne voivat olla sitäkin vakavampia[46,47].

Tärkein asia syövän immunologisten hoitojen haittojen hoidossa on se, että ne todetaan riittävän aikaisin. Kun haittavaikutukset huomataan ajoissa, ne pystytään hoitamaan paremmin, eivätkä ne pääse kehittymään vaarallisen voimakkaiksi. Jo aloitettua syövän immunologista hoitoa pystytään myös todennäköisemmin jatkamaan myöhemmin, jos haitat eivät kehity liian vaikeiksi[48]. On siis **erittäin tärkeää, että kaikki potilaiden kertomat uudet oireet hoitojen aikana otetaan vakavasti** ja oireen vaikeusasteen mukaan joko tiivistetään seurantaa tai aloitetaan mahdollisten haittojen aktiivinen hoito. Immunologisten lääkkeiden aiheuttamien haittojen seurantaan tai havainnointiin ei ole tällä hetkellä olemassa vakiintunutta oirekyselyä tai seurantakäytäntöä. Eri klinikoilla on tämän takia erilaisia tapoja oireiden seurantaan. Tärkeintä kuitenkin on, että oireita seurataan säännöllisesti. Alla on ohjeita ja vinkkejä laadukkaaseen oireseurantaan immunologisten syöpähoitojen aikana.

- Tee **lista oireista**, joita pitää seurata. Näin kaikki tärkeimmät oireet tulee aina kysyttyä. Tällä tavalla oireiden voimakkuutta voi myös verrata edelliseen kyselyhetkeen ja seurata mahdollisten oireiden kehitystä.
- **Oireet on hyvä kartoittaa jo ennen hoidon aloitusta**, jotta tietää millaisia oireita potilaalla oli jo ennen hoitoa ja voi seurata oirekehitystä paremminhoidon aikana.
- Tärkeää on oireiden **säännöllinen seuranta**. Erityisesti hoidon alussa oiresoitot tai oirekyselyt 1-3 viikon välein ovat tärkeitä Alkuvaiheen tiiviimmän seurannan myötä potilas itse oppii, miten vointia pitää tarkkailla ja että oireiden tarkkailu on tärkeää. Useimmat haittavaikutukset myös tulevat hoidon alkuvaiheessa (3 kk sisällä), vaikka ne toki voivat tulla paljon myöhemminkin.
- Myöhemmin hoidon aikana ja sen jälkeen potilasta kehotetaan ottamaan yhteyttä heti, jos jotain uusia oireita tulee ja/tai entiset oireet voimistuvat. Jos potilas hakeutuu jonnekin muualle (esim. perusterveydenhuoltoon) hoitoon jonkin uuden oireen vuoksi, olisi potilaan siitä tärkeää informoida myös hoitavaa yksikköä. Lisäksi **mahdollisia oireita tulee kartoittaa aina käyntien yhteydessä.**
- Oireiden kartoitus on usein sairaanhoitajan vastuulla oiresoittojen tai käyntien yhteydessä. **Hoitavalle lääkärille tulee aina kertoa**, jos potilaan oireet ovat lisääntyneet tai muuttuneet.

HAITTAVAIKUTUSTEN LUOKITTELU
HAITTAVAIKUTUSTEN ETIOLOGIA
TYYPILLINEN HAITTAVAIKUTUSKIRJO JA HAITTOJEN HOITO
LAADUKKAAN OIRESEURANNAN PERIAATTEET

IO-VALMISTEIDEN TYYPILLISET HAITAT, SEURANTA, HOITO

LAADUKKAAN OIRESEURANNAN PERIAATTEET

KYSY JA SEURAA POTILAALTA NÄITÄ OIREITA:	MAHDOLLINEN HAITTAVAIKUTUKSEN KOHDE-ELIN:
• ripuli • vatsakivut/-krampit • pahoinvointi/oksentelu • muutokset suolen toiminnassa • verinen/tumma uloste	VATSA/SUOLISTO
• ihottuma • kutina • ihon värin muutokset	IHO
• käsien tai jalkojen heikkous • vaikea seistä tai kävellä • pistely tai puutuminen	HERMOSTO
• väsymys • päänsärky • suolen toiminnan muutokset • kognitiiviset muutokset	ENDOKRIININEN
• hengenahdistus • yskä	KEUHKO
• nivelkivut • lihaskivut	NIVELET/LIHAKSET

YLEISET OIREET, JOTKA VAATIVAT SEURANTAA:
kuume, näköhäiriöt, muutokset ruokahalussa, vaikeudet päivittäisissä askareissa, kipu, huimaus, sydämen tykytys/rytmihäiriöt

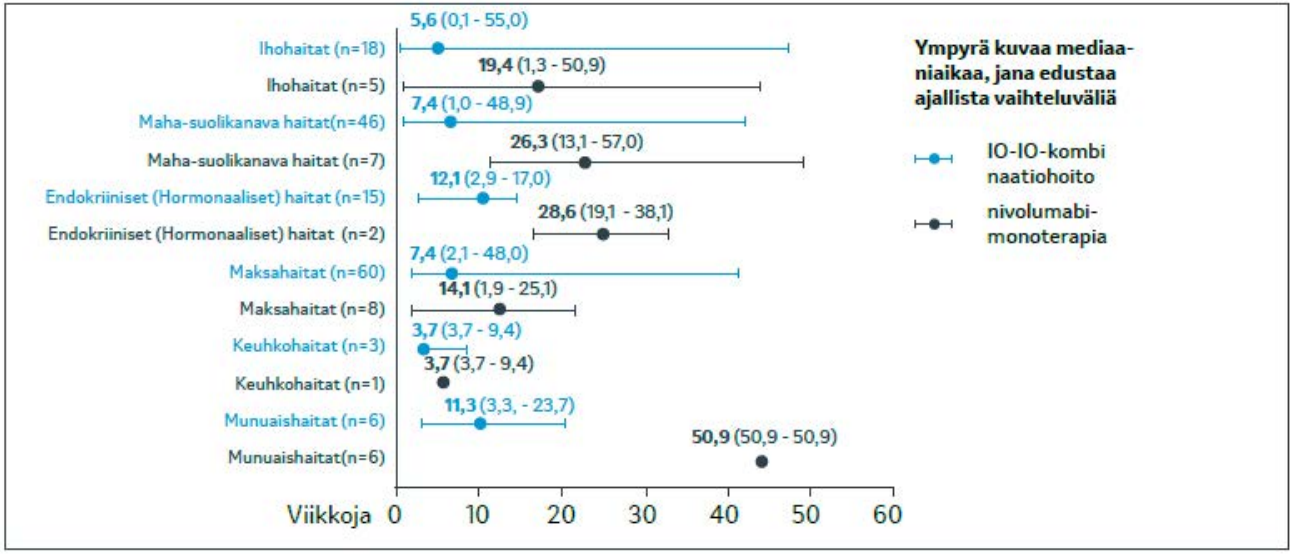
HAITTAVAIKUTUSTEN LUOKITTELU
HAITTAVAIKUTUSTEN ETIOLOGIA
TYYPILLINEN HAITTAVAIKUTUSKIRJO JA HAITTOJEN HOITO
LAADUKKAAN OIRESEURANNAN PERIAATTEET

IMMUNO-ONKOLOGISTA HOITOA SAAVAN POTILAAN VOINNIN SEURANTA

SYÖVÄN IMMUNOLOGISEN HOIDON ERITYISPIIRTEET

Syövän immunologisten lääkkeiden haittavaikutukset voivat ilmaantua koska tahansa hoidon aikana, ja mikä on erittäin tärkeää muistaa, jopa kuukausia hoidon päättymisen jälkeen. Joitain viitteitä oireiden esiintymisten ajankohdasta on *(katso kuva 3. s. 12)*. Etukäteen on yleensä vaikea arvioida, kenelle haitat tulevat tai millaisina ne ilmaantuvat. Kahden syövän immunologisen lääkkeen yhdistelmähoidossa haitat ovat samanlaisia kuin yksittäin annettaessa, mutta ilmentyvät usein nopeammin ja voimakkaampina. Mikäli hoidon aikana tulee uusia oireita, on syytä epäillä immuunivälitteistä tulehdusta, kunnes toisin todistetaan.

Immunologista hoitoa ei voi aloittaa, jos arvioidaan, että potilas ei selviytyisi mahdollisista oireiden hoidosta perussairauksiensa tai heikon hoitomyöntyvyyden vuoksi. Hoitoa ei voida aloittaa silloinkaan, jos herää epäilys, ettei potilas ottaisi yhteyttä oireiden ilmaantuessa. Potilaan on oltava itse hyvin tietoinen siitä, millaista lääkehoitoa hän saa. Tässä auttaa potilaan hoitokortti, jossa on tietoa hänen saamastaan lääkkeestä. Lisäksi potilaan riskitietoihin on merkittävä erityistä huomiota vaativa lääkitys, jossa kehoitetaan herkästi konsultoimaan hoitavaa yksikköä. Päivystysaikaan päivystävää onkologia.



KUVA 4. Gradus 3-4 immuunivälitteisten haittojen ajallinen ilmaantuvuus a) O-IO-kombinaatiohoidolla (ipilimumabi-nivolumabi) b) PD-1-monoterapialla (nivolumabi). ESMO Guidelines: Management of toxicities from immunotherapy. 2017

SYÖVÄN IMMUNOLOGISEN HOIDON ERITYISPIIRTEET
IMMUNO-ONKOLOGISEN JA MUIDEN SYÖPÄLÄÄKKEIDEN YHDISTELMÄHOIDOT
POTILAAN SITOUTTAMINEN IMMUNO-ONKOLOGISIIN HOITOIHIN
YHTEYDENOTTOKANAVAN OHJAAMINEN SYÖVÄN IMMUNOLOGISTA HOITOA SAAVALLA POTILAALLA

IMMUNO-ONKOLOGISTA HOITOA SAAVAN POTILAAN VOINNIN SEURANTA

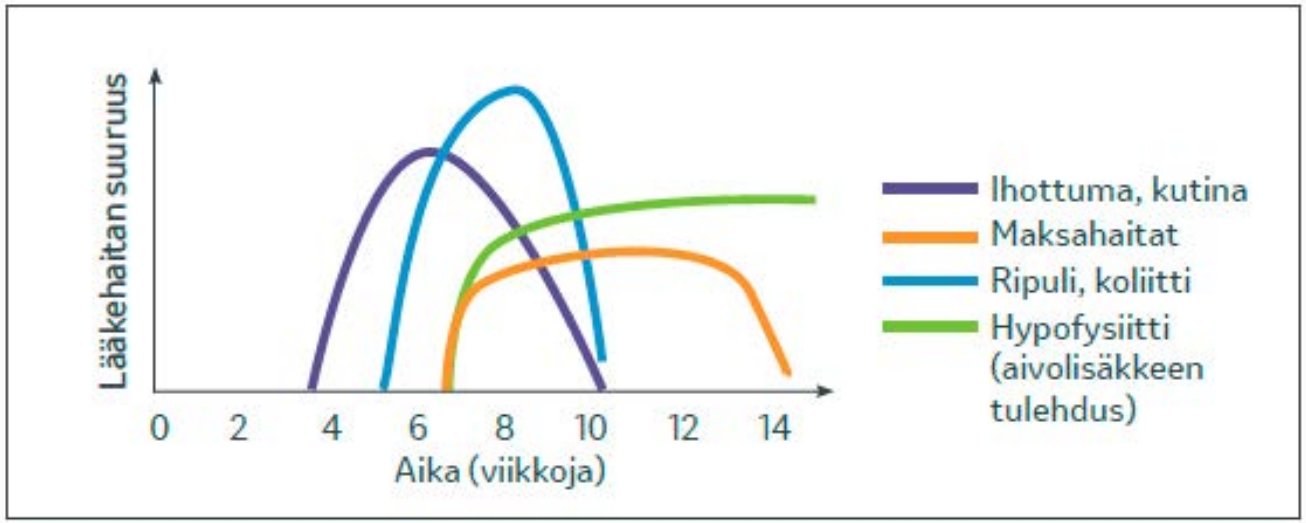
SYÖVÄN IMMUNOLOGISEN HOIDON ERITYISPIIRTEET

(Tyksissä käytössä:
RISKITIETOIHIN PITÄÄ KIRJATA

Potilaalle aloitetaan immunologinen hoito pembrolitsumabilla/nivolumabilla/semiplimabilla. Haittavaikutuksena voi ilmaantua autoimmuunitulehduksia, jotka vaativat kortisonihoitoa. Mikäli potilas joutuu päivystykseen, tulee konsultoida päivystävää onkologia ja ottaa potilas onkologian vuodeosastolle.)

Toiset haitoista aiheuttavat selkeitä oireita, jotka potilas pystyy tuntemaan ja tunnistamaan. (kuva 3). Toiset oireet näkyvät ainoastaan veriarvoissa. Tämän vuoksi omat, kattavat verikoepaketit syövän immunologisille lääkkeille ovat tärkeitä[49]. Ennen hoidon aloitusta on tärkeää kartoittaa potilaan jo ennestään olemassa olevat oireet, jotka ovat samanlaisia kuin io-hoidosta aiheutuvat oireet. Se helpottaa lääkehoidon oireiden seurantaa jatkossa.

SYÖVÄN IMMUNOLOGISEN HOIDON ERITYISPIIRTEET
IMMUNO-ONKOLOGISEN JA MUIDEN SYÖPÄLÄÄKKEIDEN YHDISTELMÄHOIDOT
POTILAAN SITOUTTAMINEN IMMUNO-ONKOLOGISIIN HOITOIHIN
YHTEYDENOTTOKANAVAN OHJAAMINEN SYÖVÄN IMMUNOLOGISTA HOITOA SAAVALLA POTILAALLA



KUVA 3. Ipilimumabi-hoidon immunologisten haittavaikutusten ilmaantuminen ajan suhteen.

IMMUNO-ONKOLOGISTA HOITOA SAAVAN POTILAAN VOINNIN SEURANTA

IMMUNO-ONKOLOGISEN JA MUIDEN SYÖPÄLÄÄKKEIDEN YHDISTELMÄHOIDOT

Yhdistelmähoitoja käytettäessä haittojen aiheuttajan toteaminen vaikeutuu. Esimerkiksi solunsalpaajahoitoon yhdistettäessä haittoihin on aina suhtauduttava aina ajatuksella, että haitta voi olla myös solunsalpaajasta aiheutuvaa. Tänä päivänä käytetään paljon myös immuno-onkologisen lääkkeen sekä TKI-lääkkeen yhdistelmähoitoja, joissa molempien lääkkeiden haitat voivat olla todella samanlaisia. Tällöin potilas on herkemmin ohjattava akuutin hoidon pariin infektioalttiuden vuoksi. Potilaan hakeutuessa päivystykseen on myös päivystyksenhoitohenkilökunnalla haasteita tunnistaa potilaan mahdollisia oireita, jolloin on erityisen tärkeää, että potilaan riskitiedot ovat ajan tasalla.

SYÖVÄN IMMUNOLOGISEN HOIDON ERITYISPIIRTEET

IMMUNO-ONKOLOGISEN JA MUIDEN SYÖPÄLÄÄKKEIDEN YHDISTELMÄHOIDOT

POTILAAN SITOUTTAMINEN IMMUNO-ONKOLOGISIIN HOITOIHIN

YHTEYDENOTTOKANAVAN OHJAAMINEN SYÖVÄN IMMUNOLOGISTA HOITOA SAAVALLA POTILAALLA

IMMUNO-ONKOLOGISTA HOITOA SAAVAN POTILAAN VOINNIN SEURANTA

POTILAAN SITOUTTAMINEN IMMUNO-ONKOLOGISIIN HOITOIHIN 1/2

Väestön koulutustason nousu ja digitalisoituminen ovat johtaneet siihen, että potilaat etsivät tietoa ja osaavat käyttää sitä hyväksi paremmin.

Tämä vahvistaa potilaan aktiivisuutta ja vastuuta omassa hoidossa.

Potilaalle tarjotaan tietoa, mahdollisuuksia sekä haasteita, mutta lopulta hän kuitenkin rakentaa itse omaa elämäänsä omilla valinnoillaan [50,51,52].

Tutkimukset ovat kiistatta osoittaneet, että hyvin suunniteltu, toteutettu ja potilaslähtöinen ohjaus tukee potilaan selviytymistä kotona, vähentää uusia sairaalahoitojaksoja sekä vahvistaa potilaan tiedollisia valmiuksia[53].

Sairaanhoitajan on kyettävä arvioimaan potilaiden oireita ja tekemään päätöksiä oireiden hoidon kiireellisyydestä potilaan haastattelun ja kuulemansa perusteella[54].

SYÖVÄN IMMUNOLOGISEN HOIDON ERITYISPIIRTEET

IMMUNO-ONKOLOGISEN JA MUIDEN SYÖPÄLÄÄKKEIDEN YHDISTELMÄHOIDOT

POTILAAN SITOUTTAMINEN IMMUNO-ONKOLOGISIIN HOITOIHIN

YHTEYDENOTTOKANAVAN OHJAAMINEN SYÖVÄN IMMUNOLOGISTA HOITOA SAAVALLA POTILAALLA

IMMUNO-ONKOLOGISTA HOITOA SAAVAN POTILAAN VOINNIN SEURANTA

POTILAAN SITOUTTAMINEN IMMUNO-ONKOLOGISIIN HOITOIHIN 2/2

Syövän immunologisissa hoidoissa potilaan hoidonohjauksen ja hoidonseurannan tarkoitus on saada potilas ottamaan vastuuta omasta hoidostaan sekä siihen mahdollisesti liittyvistä haitoista varmistamalla, että hän ymmärtää seuraavat asiat:

1. **MITEN LÄÄKE TOIMII JA MITEN SE ANNETAAN.** Immunologisilla lääkkeillä pyritään tehostamaan elimistön immuunijärjestelmää ja sitä kautta saamaan elimistön oma immuunipuolustusjärjestelmä hyökkäämään syöpäsoluja vastaan. Lääke annetaan infuusiona tai ihonalaisena pistoksena muutaman viikon välein.

2. **MAHDOLLISET HAITAT.** Kun elimistön puolustusmekanismeihin puututaan, elimistö voi hyökätä myös omia kudoksiaan vastaan ja aiheuttaa autoimmuunitauteja ja vaikeita tulehduksia. Immunologisten hoitojen yhteydessä on tärkeää seurata oireita ja aloittaa niiden hoito nopeasti. Immunologisten hoitojen haittavaikutukset ovat erilaisia kuin solunsalpaajahoidoilla.

3. **MITÄ JA KENELLE OIREISTA RAPORTOIDAAN.** Potilaalle kerrotaan, että hoidon yhteydessä esiintyvien oireiden tai haittavaikutusten tunnistaminen varhain voi vähentää niiden vaikeusastetta ja lyhentää niiden kestoa, jolloin potilasta voidaan hoitaa suunnitellusti. Potilaalle korostetaan, että hänen on raportoitava vähäisistäkin oireista sairaanhoitajalle tai lääkärille. Lieviltä vaikuttavat oireet saattavat kehittyä vakaviksi, jos niitä ei hoideta ajoissa. Potilasta pyydetään tarkkailemaan oireita (linkki oirelistaan) ja raportoimaan poikkeavista oireista. Oireet saattavat kehittyä viiveellä ja ilmetä vasta viikkojen tai kuukausien kuluttua viimeisestä annoksesta. Jos immuniteettiin liittyviä haittavaikutuksia epäillään, on tehtävä tutkimuksia syyn varmistamiseksi ja muiden syiden poissulkemiseksi.

4. **MIKÄ MERKITYS TUTKIMUKSILLA JA VÄLIKONTROLLILLA ON** (jos sellainen on hoitoyksikössä käytössä). Lääkehoitojen aikana tehtävillä tutkimuksilla ja yhteydenotoilla pyritään puuttumaan ajoissa potilaan hoitoa vaativiin oireisiin tai haittoihin.

5. **HOIDON TOTEUTUS.** Tarkistetaan kysymällä ja keskustelemalla, että potilas on ymmärtänyt hoitoon liittyvät pääasiat ja muistuta, että potilas voi aina tarvittaessa kysyä lisää.

6. **MIHIN JA KENEEN POTILAS OTTAA TARVITTAESSA YHTEYTTÄ.** Varmistetaan, että potilaalla on tarvittavat yhteystiedot.

7. **POTILAS SAA (KIRJALLISEN) YHTEENVEDON** hoidosta tai hoidon etenemisestä. Potilasta kannustetaan ja kehutaan itsehoidon onnistumisesta.

SYÖVÄN IMMUNOLOGISEN HOIDON ERITYISPIIRTEET
IMMUNO-ONKOLOGISEN JA MUIDEN SYÖPÄLÄÄKKEIDEN YHDISTELMÄHOIDOT
POTILAAN SITOUTTAMINEN IMMUNO-ONKOLOGISIIN HOITOIHIN
YHTEYDENOTTOKANAVAN OHJAAMINEN SYÖVÄN IMMUNOLOGISTA HOITOA SAAVALLA POTILAALLA

IMMUNO-ONKOLOGISTA HOITOA SAAVAN POTILAAN VOINNIN SEURANTA

YHTEYDENOTTOKANAVAN OHJAAMINEN SYÖVÄN IMMUNOLOGISTAHOITOA SAAVALLA POTILAALLA

Potilaalle tulee kertoa, että syövän immunologisiin lääkkeisiin liittyy erityinen lisäseuranta. Mikäli potilas havaitsee oireita, hänen tulee kertoa niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu lääkevalmisteen valmisteselosteessa. Potilasta on hyvä ohjeistaa, että hän ei oirekyselyihin vastatessa kerro vanhoista ennen hoidon aloitusta olemasta olleista oireista, jollei ne ole selkeästi pahentuneet.

Mihin potilas ohjataan ottamaan yhteyttä:

1 HOITOVASTUUYKSIKKÖ:

Aukioloajat: _____ **Yhteystiedot:** _____
(tähän ensisijainen puhelinnumero)

- Yhteydenotto aukioloaikojen puitteissa puhelimitse
  (hankaloituneet oireet, muuta kysyttävää, kuten hoidon järjestelyyn liittyvät, ajanvaraukset)

2 YHTEYDENOTTO PÄIVYSTYSAIKANA:

Oman alueen päivystys, yhteystiedot: _____
tarkistetaan potilaan kanssa yhdessä

Päivystyksessä terveydenhuollon ammattihenkilöiden informointi IO-hoidosta.

3 POTILASKORTIN KÄYTTÖ:

- **Oireiden seuranta ja merkitseminen kalenteriin päivittäin lääkejakson aikana, hoitojaksojen välillä sekä hoitojen jälkeen (klinikan käytännön mukaisesti).**
- Potilaskortin kuljettaminen mukana ja esittäminen hoitavissa yksiköissä.

Terveydenhuollon ammattilainen voi ilmoittaa lääkitykseen liittyvistä haittavaikutuksista myös suoraan Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimealle. Ilmoittamalla haittavaikutuksista saadaan tietoa kyseisen lääkevalmisteen turvallisuudesta, mikä on tärkeää tietoa myös lääkeyrityksille[57]. Potilaalla on oikeus saada ajantasaista ja oikeellista tietoa sairautensa hoidosta ja hoitavasta yksiköstä[51,52].

SYÖVÄN IMMUNOLOGISEN HOIDON ERITYISPIIRTEET
IMMUNO-ONKOLOGISEN JA MUIDEN SYÖPÄLÄÄKKEIDEN YHDISTELMÄHOIDOT
POTILAAN SITOUTTAMINEN IMMUNO-ONKOLOGISIIN HOITOIHIN
YHTEYDENOTTOKANAVAN OHJAAMINEN SYÖVÄN IMMUNOLOGISTA HOITOA SAAVALLA POTILAALLA

Tulostettava lomake yhteystiedoista potilaalle (s.34)

FIMEA

KÄYTÄNNÖN TYÖKALUJA

ESIMERKKEJÄ KÄYTÄNTÖÖN IO-HOITOA SAAVAN POTILAAN OIREHOIDON SEURANTAAN

OIRESOITTOJEN KYSELYPATTERISTO

- Veriuloste
- Verivirtsaisuus
- Näköhäiriö (sumentuminen)
- Rintakipu
- Yskä
- Ruokahalun lasku
- Ripuli
- Huimaus, pyörrytys
- Väsymys
- Kuume
- Päänsärky
- Kutina,
- Pahoinvointi
- Nivelkivut
- Ihottuma
- Hengenahdistus
- Mahakipu
- Oksentaminen
- Muita oireita

(Oulun yliopistollinen sairaala (OYS), Sähköinen seuranta: Kaiku Health - 18 kysymystä)[56]

KÄYTÄNNÖN TYÖKALUJA

ESIMERKKEJÄ KÄYTÄNTÖÖN IO-HOITOA SAAVAN POTILAAN OIREHOIDON SEURANTAAN

POTILAALTA TARKISTETAAN EDELLISEN HOIDON JÄLKEEN:

- Onko esiintynyt voimakkaita sivuvaikutuksia? Miten on pärjännyt kotona?
- Sairaala-, terveyskeskus- tai hammaslääkärikäyntejä?
- Uusia lääkkeitä käytössä?
- Kuumetta, flunssan tai muun infektion oireita?
- Kipua?
- Hengenahdistusta?
- Ripulia?
- Turvotusta, painon nousua tai laskua?
- Ongelmia ihon kunnon kanssa (vasta-aine hoidoissa erityisesti)?
- Myös pahoinvoinnista ja ruokahalusta kysytään, jos potilas pistää itse lääkkeen.
- Tarvittaessa potilaalle järjestetään ylimääräinen lääkärin vastaanotto ennen iv-lääkehoidon aloittamista hoitokuntoisuuden tarkistamiseksi

(Kuopion Yliopistollinen sairaala (KYS), Kysymyslista IO-potilaiden oireista)

KÄYTÄNNÖN TYÖKALUJA

ESIMERKKEJÄ KÄYTÄNTÖÖN IO-HOITOA SAAVAN POTILAAN OIREHOIDON SEURANTAAN

Lääkehoitojen välisoitolla pyritään puuttumaan ajoissa potilaan hoitoa vaativiin oireisiin. Lieviltä vaikuttavat oireet saattavat kehittyä vakaviksi, jos niitä ei hoideta ajoissa. Oireet saattavat kehittyä viiveellä ja ilmetä vasta viikkoja tai kuukausia viimeisen annoksen jälkeen. Jos syövän immunologista hoitoa saavalla potilaalla on jokin seuraavista oireista, konsultoi onkologia:

KEUHKOT:
- hengenahdistus
- yskä
- vinkuva hengitys

IHO:
- voimakas ihottuma, kutina tai ihon kuoriutuminen
- ihon keltaisuus

MAHA JA SUOLISTO:
- ripuli tai tihentynyt ulostamistarve
- verinen tai tummaksi värjäytynyt uloste tai virtsa
- vatsakipu tai vatsakrampit

SILMÄT:
- silmien keltaisuus
- sumentunut, näkökyky, kaksoiskuvat tai muut näköhäiriöt
- silmien kipu ja punoitus

MUUT:
- kuume
- huimaus
- päänsärky ja muutokset käyttäytymisessä
- lihasheikkous
- nivelkivut
- käsien ja jalkojen puutuminen tai pistely
- sydämen tykytys tai epäsäännöllinen rytmi

(Päijät-Hämeen keskussairaala (PHKS), Syöpätautien poliklinikka)

KÄYTÄNNÖN TYÖKALUJA

ESIMERKKEJÄ KÄYTÄNTÖÖN IO-HOITOA SAAVAN POTILAAN OIREHOIDON SEURANTAAN

SYÖVÄN IMMUNOLOGISEN HOIDON HAITTOJEN KIRJO:

Tulehdustilat kehittyvät asteittain. Tavallista on, että ihoperäiset ja kilpirauhasperäiset haitat ilmaantuvat ensin. Muut endokrinologiset haitat taas voivat ilmaantua useamman kuukauden jälkeen. Endokrinologiset haitat voivat olla pysyviä, muut haitat useimmiten korjaantuvat kortisonihoidon tai muun immunosupressiivisen hoidon myötä.

ELINKOHTAISIA HAITTOJA:

- **IHO:** Kutina, urtikaria, vitiligo, hypopigmentaatio, pemfigoidi, jne
- **GI-PERÄISET:** koliitti, hepatiitti, pankreatiitti, gastriitti
- **KEUHKOT**: Pneumonia, pneumoniitti
- **ENDOKRINOLOGISET:** Tyreoidiitti (hypo ja/tai hypertyreoosi), hypofysiitti, adrenaliitti, DM1
- **NIVEL- JA LIHASPERÄISET:** artralgia, artriitti, myosiitti
- **SYDÄN:** Myokardiitti, perikardiitti
- **SILMÄPERÄISET:** Uveiitti, iriitti, kuivasilmäisyys

Haittojen hoito riippuu haittojen vaikeusasteesta:
REAGOI AJOISSA!
Viive kortisonialoituksessa saattaa edistää vaikeiden haittojen sekä hengenvaarallisten komplikaatioiden kehittymistä

(HUS, Syöpäkeskus: Immunoterapiahaittojen diagnostiikka ja hoito-ohje (2019))

KÄYTÄNNÖN TYÖKALUJA

ESIMERKKEJÄ KÄYTÄNTÖÖN IO-HOITOA SAAVAN POTILAAN OIREHOIDON SEURANTAAN

OIRESOITTOJEN KYSELYPATTERISTO

Hoitajan soitto potilaalle infuusioiden välissä. Soitot hoidon aloitukseen liittyen esimerkiksi kolmen syklin ajan. Jos potilaalla on uusia, hoidon aikana ilmaantuneita oireita, ilmoitetaan lääkärille.

- Onko tullut uusia oireita tai vaivoja?
- Onko ihon kutinaa tai ihottumia?
- Onko ripulia tai vatsakipua?
- Onko yskää tai hengenahdistusta?
- Onko rintakipua tai rytmihäiriöitä?
- Onko väsymystä?
- Onko päänsärkyä tai pahoinvointia?
- Onko nivel- tai lihassärkyjä?
- Onko kuumetta?

(Turun yliopistollinen keskussairaala (TYKS), IO-hoitoja saavien potilaiden oirekysely. Mattila K., lupa)

SYÖVÄNHOIDON VERKKOPOLIKLINIKKA (NOONA) SYÖPÄPOTILAIDEN VOINNIN SEURANNASSA

Raportoitavia oireita (Noonan kautta):

- Kyhmyt, patit
- Tuntohäiriö tai lihasheikkous
- Kipu
- Hengitysoireet
- Turvotus
- Muutokset yleistilassa
- Väsymys ja voimattomuus
- Pahoinvointi tai oksentelu
- Virtsaamisoireet

0-10 asteikko helpottaa oireiden seuraamista pidemmällä aikavälillä. Yksiköiden on hyvä pohtia, sopisiko tämänkaltainen oirekysely yksikön tarpeisiin ja siitä saataisiin lisää tietoa potilaan oireiden asteesta.

Lisää oireita:

- Iho-oireet tai kutina
- Silmäoireet
- Päänsärky tai huimaus
- Vilunväristykset
- Verenpaineen muutos
- Niveloireet
- Sukupuolitoimintojen häiriöt
- Syömisen tai suun limakalvojen ongelmat
- Henkinen suorituskyy
- Muutokset painossa
- Mielialaoireet
- Tulehdusoireet tai kuumeilu
- Hiusten muutokset
- Suonenvedot
- Vatsa- ja suolisto-oireet
- Muu oire?

(Tampereen yliopistollinen sairaala TAYS, Syöpätautien poliklinikka. Syövänhoidon verkkopoliklinikka. 2018. https://www.tays.fi/fi-FI/Ohjeet/Potilasohjeet/Syopataudit/Syovanhoidon_verkkopoliklinikka_NOONA_sy(80697); Noona Healthcare. http://www.noona.com/)

YHTEYDENOTTOLOMAKE POTILAALLE

HOITOVASTUUYKSIKKÖ:

_____

Aukioloajat: _____

Yhteystiedot: _____

(tähän ensisijainen puhelinnumero)

Yhteydenotto aukioloaikojen puitteissa puhelimitse.

YHTEYDENOTTO PÄIVYSTYSAIKANA:

Oman alueen päivystys, yhteystiedot: _____

_____

_____

REFERENSSIT

1. Miller DR. A tribute to Sidney Farber-- the father of modern chemotherapy. Br J Haematol 2006;134:20-26. BJH6119 [pii]

2. Hellstrom KE, Hellstrom I. Cellular immunity against tumor antigens. Adv Cancer Res 1969;12:167-223. S0065-230X(08)60331-0 [pii]

3. Reilly CM, Bruner DW, Mitchell SA, Minasian LM, Basch E, Dueck AC, Cella D, Reeve BB. A literature synthesis of symptom prevalence and severity in persons receiving active cancer treatment. Support Care Cancer 2013;21:1525-1550.10.1007/s00520-012-1688-0 [doi]

4. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Leitman S, Chang AE, Ettinghausen SE, Matory YL, Skibber JM, Shiloni E, Vetto JT. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. N Engl J Med 1985;313:1485-1492. 10.1056/NEJM198512053132327 [doi]

5. Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM, Solomon D, Topalian SL, Toy ST, Simon P, Lotze MT, Yang JC, Seipp CA. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. N Engl J Med 1988;319:1676-1680. 10.1056/NEJM198812223192527 [doi]

6. Klebanoff CA, Acquavella N, Yu Z, Restifo NP. Therapeutic cancer vaccines: are we there yet? Immunol Rev 2011; 239: 27-44. 10.1111/j.1600-065X.2010.00979.x [doi]

7. Robbins PF, Morgan RA, Feldman SA, Yang JC, Sherry RM, Dudley ME, Wunderlich JR, Nahvi AV, Helman LJ, Mackall CL, Kammula US, Hughes MS, Restifo NP, Raffeld M, Lee CC, Levy CL, Li YF, El-Gamil M, Schwarz SL, Laurencot C ,Rosenberg SA. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. J Clin Oncol 2011;29:917-924. 10.1200/JCO.2010.32.2537 [doi]

8. Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. Annu Rev Immunol 2005;23:515-548. 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115611 [doi]

9. Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. Nat Rev Immunol 2008;8:467-477. 10.1038/nri2326 [doi]

10. Workman CJ, Cauley LS, Kim IJ, Blackman MA, Woodland DL, Vignali DA. Lymphocyte activation gene-3 (CD223) regulates the size of the expanding T cell population following antigen activation in vivo. J Immunol. 2004 May 1;172(9):5450-5. doi: 10.4049/jimmunol.172.9.5450. 28. tammikuuta 2025 klo 14.13

11. Ribas A. Adaptive Immune Resistance: How Cancer Protects from Immune Attack. Cancer Discov 2015; 5:915-919. 10.1158/2159-8290.CD-15-0563 [doi]

12. McAfee MS, Blattman JN. Combating chronic T-cell exhaustion. Immunotherapy 2012;4:557-560. 10.2217/imt.12.46 [doi]

13. Antoine P, Olislagers V, Huygens A, Lecomte S, Liesnard C, Donner C, Marchant A. Functional exhaustion of CD4+ T lymphocytes during primary cytomegalovirus infection. J Immunol 2012;189:2665-2672. 10.4049/jimmunol.1101165 [doi]

14. Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, Zhu B, Allison JP, Sharpe AH, Freeman GJ, Ahmed R. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. Nature 2006;439:682-687. nature04444 [pii]

15. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Leming PD, Spigel DR, Antonia SJ, Horn L, Drake CG, Pardoll DM, Chen L, Sharfman WH, Anders RA, Taube JM, McMiller TL, Xu H, Korman AJ, Jure-Kunkel M, Agrawal S, McDonald D, Kollia GD, Gupta A, Wigginton JM, Sznol M. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med 2012;366:2443-2454. 10.1056/NEJMoa1200690 [doi]

16. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 2012;12:252-264. 10.1038/nrc3239 [doi]

17. Lääketieteellinen Farmakologia ja toksikologia, Duodecim, 2024; luku 39, Syövän biologiset ja immunologiset lääkkeet, Muut immunologiset syöpälääkkeet.

18. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, Zhao S, Das S, Beckermann KE, Ha L, Rathmell WK, Ancell KK, Balko JM, Bowman C, Davis EJ, Chism DD, Horn L, Long GV, Carlino MS, Lebrun-Vignes B, Eroglu Z, Hassel JC, Menzies AM, Sosman JA, Sullivan RJ, Moslehi JJ, Johnson DB. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol 2018;4:1721-1728. 10.1001/jamaoncol.2018.3923 [doi]

19. Haanen JBAG., Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K, ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018. 10.1093/annonc/mdy162 [doi]

20. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO,Brogdon C, Dadu R, Hamad L, Kim S, Lacouture ME, LeBoeuf NR, Lenihan D, Onofrei C, Shannon V, Sharma R, Silk AW, Skondra D, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Wiley K, Kaufman HL, Ernstoff MS, Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. J Immunother Cancer 2017; 5: 9-z. 10.1186/s40425-017-0300-z [doi]

21. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. Cancer Treat Rev 2016;44:51-60. 10.1016/j.ctrv.2016.02.001 [doi]

22. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh A J, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbe C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010; 363:711-723. 10.1056/NEJMoa1003466 [doi]

23. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, Maio M, Marquez-Rodas I, McArthur GA, Ascierto PA, Long GV, Callahan MK, Postow MA, Grossmann K, Sznol M, Dreno B, Bastholt L, Yang A, LM Rollin, Horak C, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med 2015;373:23-34. 10.1056/NEJMoa1504030 [doi]

24. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbe C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Bastholt L, Mortier L, Thomas L, Tahir S, Hauschild A, Hassel JC, Hodi FS, Taitt C, de Pril V, de Schaetzen G, Suciu S, Testori A. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. N Engl J Med 2016;375:1845-1855. 10.1056/NEJMoa1611299 [doi]

25. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinavar F, Frontera OA, De Marinis F, Turna H, Lee JS, Ballinger M, Kowanetz M, He P, Chen DS, Sandler A, Gandara DR, OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet 2017; 389:255-265. S0140-6736(16)32517-X [pii]

26. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, Sznol M, Long GV, Li H, Waxman IM, Jiang J, Robert C. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. J Clin Oncol 2017;35:785-792. 10.1200/JCO.2015.66.1389 [doi]

27. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbe C, Charles J, Mihalcioiu C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 2015; 372:320-330. 10.1056/NEJMoa1412082 [doi]

28. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Aren Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015;373:123-135. 10.1056/NEJMoa1504627 [doi]

29. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhaufl M, Arrieta O, Burgio MA, FayetteJ, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crino L,Blumenschein Jr GR, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F,Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015;373:1627-1639. 10.1056/NEJMoa1507643[doi]

30. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gauler TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P, CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2015;373:1803-1813. 10.1056/NEJMoa1510665 [doi]

31. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid O, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A, KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma.N Engl J Med 2015;372:2521-2532. 10.1056/NEJMoa1503093 [doi]

32. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro Jr G, Garrido M, Lubiniecki GM, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon EB. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treat-

ed, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 2016;387:1540-1550. 10.1016/S0140-6736(15)01281-7 [doi]

33. Reck M,Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR, KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. NEngl J Med 2016;375:1823-1833. 10.1056/NEJMoa1606774 [doi]

34. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K, ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28: iv11-iv142. 10.1093/annonc/mdx225 [doi]

35. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Dieras V, Hegg R, Im SA, Shaw Wright G, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Funke R, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA, IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2018;379:2108-2121. 10.1056/NEJMoa1809615 [doi]

36. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC, KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018;378:2078-2092.10.1056/NEJMoa1801005 [doi]

37. Li H, Ma W, Yoneda KY, Moore EH, Zhang Y, Pu LL, Frampton GM, Molmen M, Stephens PJ, Li T. Severe nivolumab-induced pneumonitis preceding durable clinical remission in a patient with refractory, metastatic lung squamous cell cancer: a case report. J Hematol Oncol 2017;10:6-z. 10.1186/s13045-017-0433-z [doi]

38. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, Brahmer JR, Carvajal RD, Hammers HJ, Puzanov I, Hodi FS, Kluger HM, Topalian SL, Pardoll DM, Wigginton JM, Kollia GD, Gupta A, McDonald D, Sankar V, Sosman JA, Atkins MB. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. J Clin Oncol 2015;33:2013-2020. 10.1200/JCO.2014.58.1041 [doi]

39. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, Waterfield W, Schadendorf D, Smylie M, Guthrie T, Grob JJ, Chesney J, Chin K, Chen K, Hoos A, O'Day SJ, Lebbe C. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. Lancet Oncol 2010;11:155-164. 10.1016/S1470-2045(09)70334-1 [doi]

40. Gupta A, De Felice KM, Loftus EV, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. Aliment Pharmacol Ther 2015;42:406-417. 10.1111/apt.13281 [doi]

41. Trajkovic-Vidakovic M, de Graeff A, Voest EE, Teunissen SC. Symptoms tell it all: a systematic review of the value of symptom assessment to predict survival in advanced cancer patients. Crit Rev Oncol Hematol 2012;84:130-148. 10.1016/j.critrevonc.2012.02.011 [doi]

42. Kotronoulas G, Kearney N, Maguire R, Harrow A, Di Domenico D, Croy S, MacGillivray S. What is the value of the routine use of patient-reported outcome measures toward improvement of patient outcomes, processes of care, and health service outcomes in cancer care? A systematic review of controlled trials. J Clin Oncol 2014;32:1480-1501. 10.1200/JCO.2013.53.5948 [doi]

43. Basch E, Deal AM, Dueck AC, Scher HI, Kris MG, Hudis C, Schrag D. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. JAMA 2017;318:197-198. 10.1001/jama.2017.7156 [doi]

44. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, Rogak L, Bennett AV, Dueck AC, Atkinson TM, Chou JF, Dulko D, Sit L, Barz A, Novotny P, Fruscione M, Sloan JA, Schrag D. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol 2016;34:557-565. 10.1200/JCO.2015.63.0830 [doi]

45. Denis F, Lethrosne C, Pourel N, Molinier O, Pointreau Y, Domont J, Bourgeois H, Senellart H, Tremolieres P, Lizee T, Bennouna J, Urban T, El Khouri C, Charron A, Septans AL, Balavoine M, Landry S, Solal-Celigny P, Letellier C. Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients. J Natl Cancer Inst 2017;109. 10.1093/jnci/djx029 [doi]

46. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018;29(Suppl 4):iv264-iv266.

47. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, Lyon AR, Wick W, Kostine M, Peters S, Jordan K, Larkin J; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Dec;33(12):1217-1238. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.001. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36270461.

48. Ledezma B, Heng A. Real-world impact of education: treating patients with ipilimumab in a community practice setting. Cancer Manag Res 2013;6:5-14.

49. Mattila K, Mäkelä S, Hernberg M, Vihinen P. Immuuniaktivaation vapauttajien haittavaikutukset - Miten tunnistan ja hoidan? Suomen Lääkärilehti 6/2018;73:373–376.

50. Kyngäs H, Kääriäinen M, Poskiparta M, Johansson K, Hirvonen E, Renfors T. Ohjaaminen hoitotyössä. Helsinki, WSOY Oppimateriaalit Oy 2007.

51. Laki potilaan asemasta ja oikeuksista 785/1992. https://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/1992/19920785

52. Terveydenhuoltolaki 1326/2010 (50§, 51§). https://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/2010/20101326

53. Lipponen, K. Potilasohjauksen toimintaedellytykset. Oulun yliopiston väitöstutkimus 2014.

54. Wahlberg A, Wredling R. Telephone nursing: Calls and caller satisfaction. International Journal of Nursing Practice 1999.

55. Arellano M, Brao E, Vilajosana E, Sala R, Lopez I, Domingo E, Fernandez P, Martin Liberal, Montserrat M, Rivera J, Nadal E. What do cancer patient know about their immunotherapy treatment? EONS12 at ESMO2019 Congress, poster 2019.

56. Chen J, Ou L, Hollis SJ. A systematic review of the impact of routine collection of patient reported outcome measures on patients, providers and health organisations in an oncologic setting. BMC Health Serv Res. 2013 Jun 11;13:211.

57. Fimean ohje lääkkeiden haittavaikutuksista ilmoittamisesta. https://www. fimea.fi/laaketurvallisuus_ja_tieto/laakkeiden_turvallisuus/haittavaikutuksista_ilmoittaminen)

58. Howell D, Molloy S, Wilkinson K, Green E, Orchard K, Wang K, Liberty J. Patient-reported outcomes in routine cancer clinical practice: a scoping review of use, impact on health outcomes, and implementation factors. Ann Oncol. 2015;26(9):1846-58.

59. Iivanainen S, Alanko T, Peltola K, Konkola T, Ekström J, Virtanen H, Koivunen J. P. 2019. ePROs in the follow-up of cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a retrospective study. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2019;145:765-774.

60. Kotronoulas G, Kearney N, Maguire R, Harrow A, Di Domenico D, Croy S, MacGillivray S. What is the value of the routine use of patient-reported outcome measures toward improvement of patient outcomes, processes of care, and health service outcomes in cancer care? A systematic review of controlled trials. J Clin Oncol. 2014;32(14):1480-501.

LYHENTEET

HER-2 human epidermal growth factor receptor 2
EGFR epidermal growth factor receptor
PD-1 programmed cell death-1
PD-L1 programmed death-ligand 1
CTLA-4 cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4
CTCAE common terminology criteria for adverse events

Suomen Syöpäsairaanhoitajat ry
Päivitetty MSD:n ja AstraZenecan tuella
5/2025

Työryhmä:
Sanna Iivanainen, OYS • Janina Nieminen, TYKS • Maijastiina Rekunen, TYKS
Sari Tikkanen, TYKS • Maria Silvoniemi, TYKS

10/2025