

Pia Österlund, Helena Isoniemi, Tom Scheinin, Ari Ristimäki ja Eila Lantto

Levinneen paksusuolisyövän hoidon räätälöinti

Hoitovaihtoehtojen monimuotoisuuden ansiosta levinnyttä suolistosyöpää sairastavat potilaat ovat yhä useammin oireettomia ja elävät entistä pidempään. Näiden potilaiden elinajan on todettu pidentyneen runsaassa 20 vuodessa viidestä kuukaudesta 30–40 kuukauteen satunnaistetuissa hoitotutkimuksissa. Jopa parantava hoito on mahdollinen yksittäisille potilaille. Viiden vuoden elossaoloennuste etäpesäkekirurgiassa on jopa 50–60 %. Hoitovaihtoehtoja räätälöitäessä moniammatillinen ryhmä suunnittelee emokasvaimen säde- ja leikkaushoidon sekä maksa-, keuhko- ja peritoneaalisten metastaasien kirurgiset tai paikallishoidot. Lääkehoito ja oireita lievittävä hoito kuuluvat myös hoitosuunnitelmaan. Suolistosyövän hoidosta vastaavan ryhmän tulisi koostua aiheeseen perehtyneistä kirurgeista, syöpälääkäreistä, patologeista, sairaalageneetikoista ja radiologeista.

Levinneen paksusuolisyövän hoitovaihtoehdot ovat monipuolistuneet. Emokasvaimen leikkaus ja leikkauksen jälkeinen syövän etenemistä hidastava solunsalpaajahoido ei ole enää paras hoitovaihtoehto kaikille potilaille. Hoitotavoitteeseen ja -menetelmien valintaan vaikuttavat muun muassa potilaan yleistila, perussairaudet, syövän levinneisyys, kasvaintaakka, *KRAS/NRAS/BRAF*-geenimutaatiot sekä potilaan toiveet. Moniammatillinen ryhmä räätälöi yksilöllisen hoidon.

Hoidon tavoitteet

Parantava hoito on mahdollinen vain pienellä osalla potilaista. Mikäli yhteen tai kahteen elimeen levinneet etäpesäkkeet eivät ole leikattavissa, pyritään leikkaukelpoisuus mahdollistamaan muilla esihoidoilla. Viisivuotisennuste maksaetäpesäkekirurgiassa on HUS:ssa 59 %. Elosaolo-osuudet ovat keuhko- sekä yhdistetyn keuhko- ja maksaresektion jälkeen samaa tasoa.

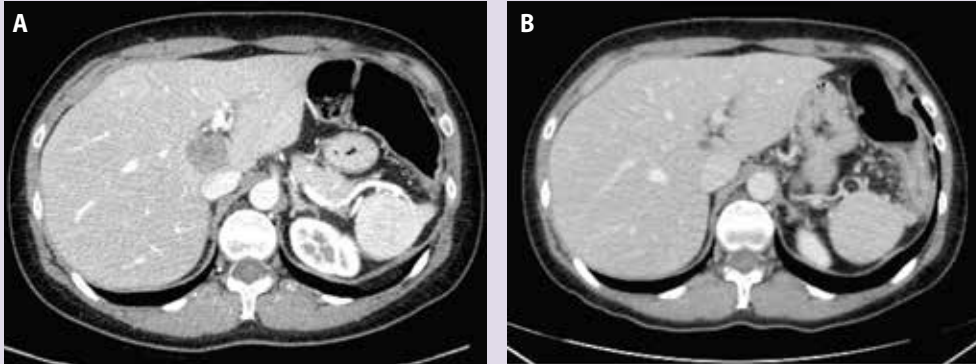
Taudin etenemistä jarruttava lääkehoito pitää potilaan vähäoireisena yhä pidempään.

Potilaat elävät muutaman vuoden säilyttäen hyvän toimintakyvyn, ja valtaosa potilaista on lähes oireettomia hoitojen pitäessä syövän kurissa. Tehokkain hoito tarvitaan oireisille tai elinkomplikaatiovaarassa oleville potilaille. Muille hoito räätälöidään hoidon keventämisen ja taukojen osalta niin, että hoidon tehoaika on mahdollisimman pitkä ja haitat ovat siedettäviä. Lääkehoitojen haittoja hoidetaan myös aiempaa tehokkaammin. Annoskoon säätely on yksi keino vähentää niitä.

Oireenmukainen tai saattohoitovaihe on usein melko lyhyt, ja sen aikana pyritään kärsimyksen minimoimiseen. Maksa-, keuhko-, imusolmuke-, munasarja- ja lisämunuaismetastaasit ovat usein oireettomia lähes loppuun asti. Luusto- ja aivometastaasien hoitovaste on muita huonompi. Moni suolistosyöpäpotilas voi halutessaan kuolla kotonaan.

Potilastapaus

Terveitä elämäntapoja noudattavalla 41-vuotiaalla naisella esiintyi hiustenlähtöä ja väsymystä noin vuosi en-



KUVA 1. Ensivaiheen TT-kuvauksessa maksasta löytyneistä etäpesäkkeistä yksi sijaitsi sentraalisesti segmenttien I ja VIII rajalla ja teki maksaresektion liian haasteelliseksi tässä vaiheessa (A). Kontrollikuvauksessa etäpesäkkeessä todettiin hyvä hoitovaste ja maksaresektio mahdollistui (B).

nen diagnoosia. Oireisiin aloitettiin kilpirauhasen vajaatoimintalääkitys. Suolistosyövän tai muunkaan vakavan gastrointestinaalisen sairauden tyypillisiä oireita potilaalla ei ollut, eikä suvusta tiedetty syöpätapauksia.

Potilas hakeutui päivystykseen alaraajakipujen takia, joiden syyksi todettiin molemminpuoliset vena saphena magnan tromboflebiitit. Jatkotutkimuksissa löytyi maksasta kuusi etäpesäkettä, joista yksi sijaitsi sentraalisesti segmenttien I ja VIII rajalla (KUVA 1) ja muut segmenteissä II, III ja V. Kookkain etäpesäke oli läpimitaltaan 3,4 cm. Poikittaisesta paksusuolesta löytyi emokasvain, joka tunkeutui suolen seinämän läpi ympäröivään rasvaan lähelle haiman pintaa. Suolitukosta ei todettu. Yhtä paikallista nekroottista imusolmuketta lukuun ottamatta paikallisleviämistä ei ollut todettavissa. Kuvantamisen perusteella kasvaimen luokka oli rT3N1M1. Maksapesäkkeen paksuneulabiopsiassa todettiin suolistolähtöiseksi sopiva adenokarsinooman metastaasi (KUVA 2).

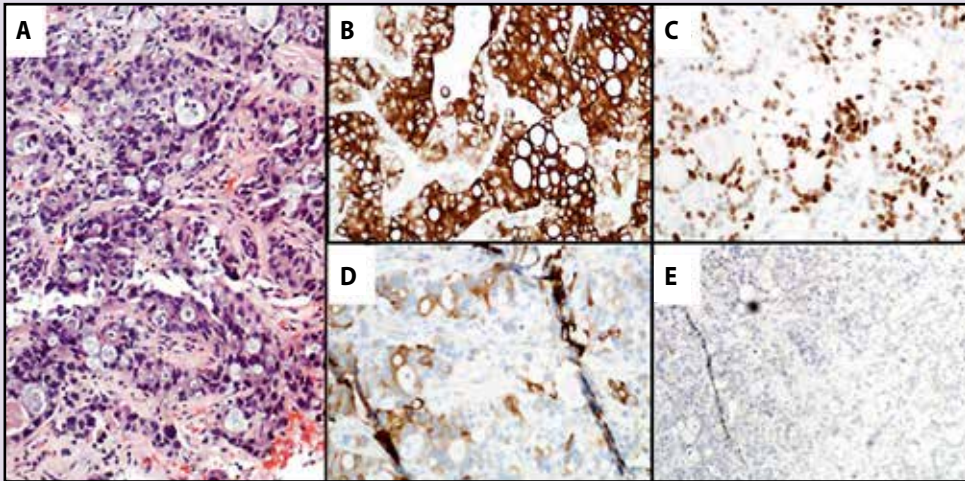
Hoito. PAD:n valmistuttua hoito suunniteltiin levinneen suolistosyövän hoitolinjojen mukaan ja päädyttiin pidättäytymään suolitähystyksestä. Geenitestauksen tulos ei ollut valmis ensikäynnillä, ja hoitovalinnat tehtiin ilman tietoa kasvaimen RAS- tai BRAF-mutaatioista, sillä potilas toivoi hoidon pikaista aloitusta. Ensisijainen hoitotavoite oli jarruttaa taudin etenemistä, mutta toive paranemisesta oli mahdollinen, jos hoitovaste olisi erinomainen. Hoito aloitettiin solunsalpaajilla oksaliplatiini ja kapesitabiini, jotka yhdistettiin verisuonikasvutekijän estäjään, bevasitumabiiniin. Potilas osallistui suomalaisen monikeskustutkimukseen, jossa kahden kuukauden jälkeen vaihdetaan oksaliplatiinin tilalle irinotekani. Tavoitteena oli saada aikaan mahdollisimman hyvä ja pitkä hoitovaste vuorottelemalla lääkkeitä sekä etenkin oksaliplatiinin neurotoksisen vaikutuksen lykkääminen ja siten tehokkaan hoitoajan pidentäminen.

Hoitovastekuvantaminen. Neljän kuukauden hoidon jälkeen tehdyssä vartalon TT:ssä maksan etäpesäkkeet olivat pienentyneet 70–80 % eli saavutettiin osittainen hoitovaste. Pesäkkeet olivat muuttuneet tarkkarajaisiksi, eikä niissä todettu varjoainetehostumaa (KUVA 1B). Uusia etäpesäkkeitä tai hoidon toksisia vaikutuksia ei todettu. Myös primaarikasvain ja nekroottinen imusolmuke olivat pienentyneet.

Etäpesäkekirurgia ja liitännäishoito. Kirurgin arvion mukaan maksapesäkkeet eivät toteamisvaiheessa olleet leikattavissa niiden sentraalisen sijainnin vuoksi. Lääkehoidolla hyvän hoitovasteen ansiosta leikkaus kuitenkin mahdollistui, ja siinä poistettiin maksan segmentit I–V ja osittain segmentti VIII. Maksaa jäi jäljelle siis vajaat kolme segmenttiä. Poistetussa maksapreparaatissa oli makroskooppisesti kuusi metastaasiksi sopivaa leesiota, joista ei mikroskopiassa löytynyt enää vitaaleja kasvainsoluja. Postoperatiivisen haavainfektion vuoksi liitännäishoito kapesitabiinilla päästiin aloittamaan kuusi viikkoa etäpesäkeleikkauksen jälkeen, ja oksaliplatiini liitettiin rinnalle toisesta hoitojaksosta eteenpäin.

Suolitähystys. Moniammatillisessa kokouksessa päätettiin tähystää paksusuoli ja harkita sen jälkeen laajennettua oikeanpuoleista paksusuolen tyypistyleikkausta. Tähystyksessä päästiin sirkulaariseen kasvaimen saakka, muttei siitä ohi. Biopsianäytteissä todettiin huonosti erilaistunut adenokarsinooma (gradus 3, KUVA 3), jonka immunohistokemiallinen profiili sopi suolen primaarikasvaimen ja oli siten identtinen maksametastaasin värjäysprofiilin kanssa.

Maksametastasointi uusiutui. Kolme kuukautta maksaleikkauksen jälkeen maksan TT:ssä todettiin yksi ja epäiltiin toista uutta etäpesäkettä. Myös poikittaisen paksusuolen primaarikasvain oli suurentunut ja kasvoi aiempaa enemmän ympäröivään rasvaan. Maksakirurgi arvioi metastaasin olevan teknisesti leikattavissa, mutta



KUVA 2. Maksapesäkkeen paksuneulabiopsiassa todettiin suolistolähtöiseksi sopiva adenokarsinooman metastaasi (HE-värijäys, A). Suolisyövässä ilmestyvät sytokeratiini 20 (B) ja CDX2 (C) ovat voimakkaasti positiiviset. Sytokeratiini 7 (D) on heikosti positiivinen ja neuroendokriininen markkeri synaptofysiini on negatiivinen (E).

toisen pesäkkeen epäilyn vuoksi päädyttiin jatkamaan solunsalpaajahoidoa kuukauden ajan sovittuun suoli-leikkaukseen asti. Hoitoa tehostettiin vaihtamalla oksaliplatiini ja kapesitabiini aiemmin hyvin tehonneeseen irinotekaaniin ja kapesitabiiniin yhdistelmään, koska ei ollut tietoa, olivatko metastaasit ilmenneet maksaresektion aikaisella tauolla vai resektion jälkeisen oksaliplatiinipohjaisen liittännäishoidon aikana.

Emokasvaimen leikkaus. Kymmenen kuukautta diagnoosista potilaalle tehtiin aiemmasta maksaresektiosta laparotomia. Keskellä poikittaista paksusuolta oleva tuumori ei ollut kasvanut kiinni ympäröiviin kudoksiin. Potilaalle tehtiin laajennettu oikeanpuoleinen paksusuolen ty pistys. Suoliresekaatissa todettiin kaksi syöpäkasvainta ja lisäksi dysplastinen fokus. Adenokarsinooma oli laajalle levinnyt ja kasvutavaltaan aggressiivinen (pT4aN2b), huonosti erilaistunut kasvain, johon liittyi suoni- ja perineuraalinen invaasio sekä umpisuolen adenokarsinooma, joka oli hyvin erilaistunut (gradus 1) ja pinnallinen (pT1). Lisäksi leikkauksessa todettiin adenokarsinooman etäpesäke.

Saumavuodon hoito. Potilas sai saumavuodon muutama päivä leikkauksesta. TT:ssä näkyi vapaata ilmaa vatsaontelossa, mikä sopi perforaatioon, ja maksasta löytyi jo kolme etäpesäkettä. Laparotomiassa sauman takapinnan perforaatio oli jo peittynt.

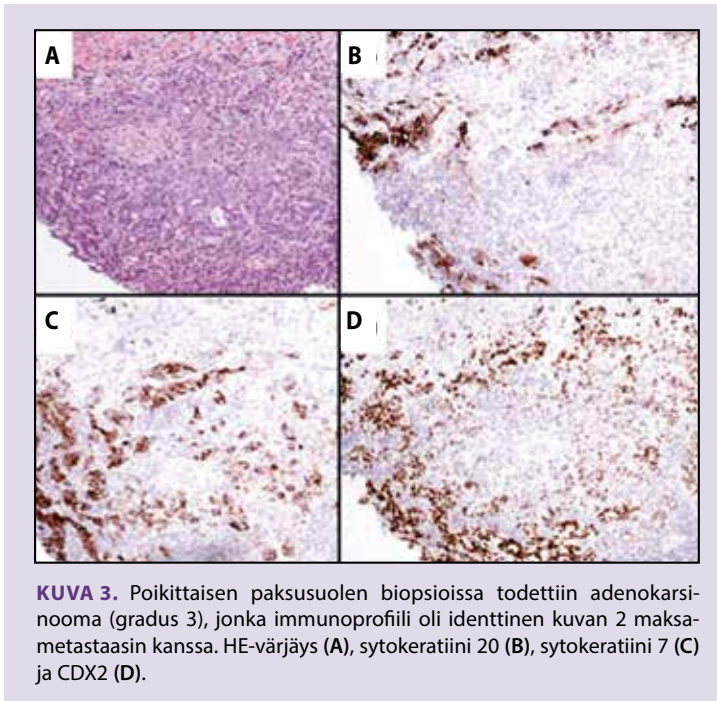
Maksametastasoinnin jatkohoidossa pidättäydettiin kirurgiasta ja edettiin selektiiviseen intra-arteriaaliseen radioterapiaan (SIRT). Maksan paikallishoito-vaihtoehtoina mietittiin transarteriaalista kemoembolisaatiota (TACE) irinotekaaniartikkeleilla tai termoab-

laatiohoitoa. Lääkehoitovaihtoehdoista bevasitsumabia ja regorafenibia ei ole vielä käytetty ja mahdollisesti oksaliplatiini, irinotekaani ja fluoropydimidiini ovat käytettävissä esimerkiksi yhdistelmänä FOLFOXIRI ja bevasitsumabi. Paras lääkeväste lienee menetetty, varsinkin jos huomioidaan *KRAS*-geenin eksonin 2 mutaatio, joka sulkee pois epidermaalisen kasvutekijän (EGFR) vasta-ainehoitokeilun.

Pohdintaa levinneen suolistosyövän hoidosta

Synkronisessa eli samanaikaisessa metasta-soinnissa primaarituumorin leikkaus on perinteisesti ollut ensihoito. Tämä on edelleen käypää hoitoa, mikäli paksusuolen kasvain aiheuttaa oireita, kuten suolentukkeuman, perforaation, anemisoivaa verenvuotoa tai lievempiä tukosoireita. Toipuminen leikkauksesta kuitenkin viivästyttää leikkaukseen soveltumattomien etäpesäkkeiden hoitoa, mikä on johtanut hoitokäytännön muutokseen: vähäoireiset tai oireettomat kasvaimet hoidetaan vain lääkkeillä ja leikataan tarpeen mukaan myöhemmin.

Viime vuosikymmenen aikana on maailmalla jopa puolessa tapauksista jätetty emokasvain leikkaamatta, mutta post hoc -analyysissä ranskalaisen tutkimusryhmän tulokset osoittivat



KUVA 3. Poikittaisen paksusuolen biopsioissa todettiin adenokarsinoma (gradus 3), jonka immunoprofiili oli identtinen kuvan 2 maksametastaasin kanssa. HE-värjäys (A), sytokeratiini 20 (B), sytokeratiini 7 (C) ja CDX2 (D).

ennusteen olevan parempi, jos primaarituumori leikataan (1). Tulos voi johtua puhtaasti potilasvalinnasta, mutta saattaa olla, että suolistosyöpään liittyy munuaissyövän kaltainen efekti, jossa tytärkasvaimet nähtävät, jos emokasvain poistetaan. Jatkotutkimukset asiasta ovat meillä.

Verenvuoto, suoliperforaatio tai tukosoireet pakottavat herkästi aloittamaan hoidon primaarikasvaimen leikkauksella. Distaalisessa syövässä palliatiivinen paksusuoliavanne on myös hyvä hoitovaihtoehto, mikäli primaarituumori osoittautuu hankalaksi. Laajalle levinneessä syövässä kannattaa kuitenkin aloittaa lääkehoidolla, jos kyseessä on oireeton tai vähäoireinen primaarikasvain, koska muuten on vaarana, ettei systeemihoidoja päästä aloittamaan lainkaan. Välimaastossa hoito mietitään moniammatillisessa ryhmässä potilaskohtaisesti (2).

Taudin etenemistä jarruttava hoito on levinneessä suolistosyövässä ollut oireita lievittävää ja pidentänyt elinaikaa pienin askelin. Tehottomillakin solunsalpaajilla on pystytty lievittämään oireita verrattaessa pelkkään oireenmukaiseen hoitoon ja pidentämään merkittävästi elinaikaakin (2).

Suolistosyövän lääkehoidon kulmakivi on edelleen 5-fluorourasiili, jonka annostelua on kehitetty vuosikymmeniä. Sitä annetaan boluksina, jatkuvana infuusiona sekä boluksen ja kestoinfuusion yhdistelmänä, joista viimeksi mainittu on suosituin. 5-fluorourasiilista on saatavilla myös suun kautta otettavia valmisteita, joiden teho on ollut samanveroinen ja haittavaikutusprofiili vähän erilainen. Kapesitabiinia käytettäessä esiintyy enemmän käsi-jalkaoireyhtymää ja vähemmän limakalvohaittoja kuin 5-fluorourasiiliboluksilla. S-1 on taas vähemmän käsi-jalkaoireyhtymää aiheuttava ja todennäköisesti turvallisempi sydämelle. Eloassaoloajan mediaani kaksinkertaistuu noin 11–12 kuukauteen 5-fluorourasiilipohjaisella hoidolla verrattuna oireenmukaiseen hoitoon.

Oksaliplatiini ja irinotekaani ovat synergistisiä 5-fluorourasiiliin yhdistettynä ja kaksinkertaistavat hoitoon vastaavan potilasmäärän. Myös elossaoloajan mediaani pitenee vajaan 18 kuukauteen. Valinta oksaliplatiinin ja irinotekaaniin välillä tehdään näiden lääkkeiden toksisuusprofiilierojen pohjalta. Oksaliplatiini aiheuttaa kumulatiivista neurotoksisuutta, joka ilmenee ensiksi raajojen ääriosien

ylöspäin nousevana tunnottomuutena, sekä kylmäallodynua ja laryngospasmia. Irinotekaani puolestaan aiheuttaa ripulia ja suolilamaa osalle potilaista. Hiustenlähtöä esiintyy selvästi useammin irinotekaanilla kuin oksaliplatiiniyhdistelmillä.

Kolmen lääkkeen yhdistelmät, 5-fluorourasiili, oksaliplatiini ja irinotekaani, aiheuttavat enemmän haittoja, mutta niiden vasteluku on myös korkea ja tehoamis aika selvästi muita lääkkeyhdistelmiä pidempi (3,4).

Biologiset lääkkeet, endoteelikasvutekijän (VEGF) ja epidermaalisen kasvutekijän (EGFR) estäjät ovat tuoneet merkittävän lisän levinneen suolistosyövän hoitoarsenaaliin. VEGF-estäjistä bevasitsumabi, aflibersepti ja ramusirumabi ovat solunsalpaajiin yhdistetyn osoittaneet elinaikahyötyä pelkkään yhdistelmäsolunsalpaajahoittoon verrattuna, joko taudin ensimmäisessä tai toisessa hoitolinjassa. Viimeisen linjan hoidossa tyrosiinikinaasineestäjä regorafenibi on osoittanut elinaikahyötyä lumelääkkeeseen verrattuna. EGFR-estäjät setuksimabi ja panitumumabi toimivat hoitolinjasta riippumatta, ja niitä käytetään usein siinä hoitovaiheessa, jonka arvioidaan olevan potilaan viimeinen, tai jos tautitaakan vähentämistarve on suuri. EGFR-estäjät toimivat osassa RAS-villityypin kasvaimissa, ja ne ovat vasta-aiheisia RAS-mutatoituneissa syöpätaudeissa tehottomuutensa ja elinajan mahdollisen lyhentymisen takia (2). Uusimmissa hoitotutkimuksissa keskimääräinen elin aika on pidentynyt 30–40 kuukauteen. Tämä on monen tekijän summa, josta yksittäinen biologinen lääke antaa 1,5–8 kuukauden elin aikalisän (2,3,5).

Etäpesäkekirurgia on osa levinneen suolistosyövän parantavaa hoitoa. Maksakirurgiassa tulee päästä makroskooppisesti ja mikroskooppisesti radikaaliin (R0) poistoon ja jäljelle on jätävä toiminnallisesti riittävä määrä maksakudosta. Jos on kyse laajasta leviämisestä maksaan tai pesäkkeet sijaitsevat hankalasti lähellä keskeisiä verisuonirakenteita, leikattavuuden arviointi vaatii kokeneen maksakirurgin kannanoton.

Jokaisen potilaan kohdalla, jolla on joko maksaan tai keuhkoihin tai molempiin rajoittunut leviäminen, tulee harkita kuratiivisen hoidon mahdollisuutta. Jos pesäkkeet eivät ole leikattavissa, ne pyritään saamaan hoidoilla leikkauskelpoisiksi. Hoitovastearvio suositellaan tehtäväksi kahden kuukauden välein ja leikkaus tulee tehdä heti, kun hoitovaste on riittävä, eikä maksimaaliseen vasteeseen tule pyrkiä (2, 5). Tällöin ongelmaksi muodostuvat hoidon aikana radiologisesti katoavat pesäkkeet, joissa usein on edelleen vitaalia syöpäkudosta, ja toisaalta lääkkeiden aiheuttama mahdollinen maksavaurio. Vaikka pesäkkeet eivät olisi alun perin leikattavissa, mutta ne saadaan hoidolla leikattaviksi, tulokset ovat vain hieman huonommat kuin alun perin leikkauskelpoisissa pesäkkeissä. Tulokset ovat silti huomattavasti paremmat kuin jos leikkaukseen ei päästä (6).

Metakroniset, emokasvaimen leikkauksen jälkeen kehittyvät ja helposti leikattavat maksan etäpesäkkeet voidaan operoida ilman edeltävää neoadjuvanttihoitoa. Mikäli tapaukseen liittyy ennustetta huonontavia tekijöitä, kuten samanaikainen metastasointi, positiiviset imusolmukkeet primaarikasvaimessa, useampi tai kookas maksapesäke tai korkea karsinoembryonaalisen antigenin (CEA) arvo, suositellaan usein periooperatiivista hoitoa, vaikka sen ei ole kiistatta osoitettu parantavan ennustetta (2,5). Lisäksi hoitovasteen avulla päästään usein turvallisempaan maksaleikkaukseen. Jos potilas ei ole saanut lääkkeyhdistystä ennen maksaleikkausta ja todetaan ennustetta huonontavia tekijöitä, suositellaan adjuvanttihoitoa (2).

Synkronisessa leviämisessä tulee päättää, leikataanko ensin primaarikasvain vai maksametastaasit vai voidaanko leikata molemmat samanaikaisesti. Aiemmin tapana oli leikata ensin suoli, mutta etäpesäkkeet voivat muuttua leikkausta odotettaessa leikkaukseen soveltumattomiksi. Yhä useammin suositellaan etäpesäkkeiden leikkaamista ensin, joskaan vakuuttavaa tutkimusnäyttöä ei järjestyksestä ole (5,7). Primaarikasvaimen ja maksapesäkkeiden samanaikaista leikkaamista suositellaan vain,

Ydinasiat

- ▶ Levinnyttä suolistosyöpää sairastavan potilaan hoidon suunnittelussa tarvitaan moniammatillista yhteistyötä.
- ▶ Elinajanennuste on 20 vuodessa moninkertaistunut uusien lääkkeitöiden ansiosta.
- ▶ Syövän levinneisyys, kasvaintaakka, kasvaimen mutaatiot sekä potilaan peruskunto, muut sairaudet ja toiveet vaikuttavat hoidon tavoitteisiin ja hoitomenetelmien valintoihin.
- ▶ Parantava hoito on joskus mahdollinen levinneessä suolistosyövässä.
- ▶ Synkronisissa etäpesäkkeissä voidaan harkita lääkkeitöitä tai sädehoitoa ennen kirurgiaa ja oireettomissa suolistosyövisissä jopa maksakirurgiaa ennen suolileikkausta.

jos primaarikasvaimen leikkaus ei ole komplisoitunut ja maksasta poistetaan enintään kaksi segmenttiä (5). Peräsuolen ala- ja keskikolmanneksen kasvaimia ei tule leikata yhdessä maksametastaasien kanssa.

Jos synkroniset etäpesäkkeet ovat leikattavissa ja primaarikasvain on oireeton, suositellaan perioperatiivista lääkkeitöitä. Jos metastaaseja ei voi leikata ja primaarikasvain on oireeton, suositus on aloittaa lääkkeitöillä. Mikäli hoitovasteen avulla saadaan etäpesäkkeet leikattaviksi, voidaan harkita niiden leikkaamista ensin. Jos maksapesäkkeet ovat leikattavissa ja primaarikasvain on oireinen, riippuu oireiden vakavuudesta, tehdäänkö suolileikkaus ensin.

Keuhkopesäkkeiden leikkaus hyödyttää myös, jos päästään R0-resektioon. Keuhkoresektion jälkeen viiden vuoden eloonjäämisosuus on parhaimmillaan noin 50 % (8). Jos potilaalla on leikattavissa olevat maksaja keuhkopesäkkeet, tulokset ovat yhtä hyviä. Maksan ulkopuolista leviämistä ei pidetä maksaleikkauksen vasta-aiheena, mikäli samanaikaisesti myös muu leviäminen on poistettavissa. Peritoneaalikarsinoosissa aggres-

siivisen sytoreduktiivisen kirurgian ja hypertermisen intraperitoneaalisen kemoterapian (HIPEK) yhdistämisen systeemihoitoon on todettu parantavan elinaikaennustetta pienen satunnaistetun tutkimuksen tulosten ja meta-analyysin mukaan (9,10,11). Hoito tulee tehdä vain isoissa keskuksissa ja rajoittuneessa taudissa (12).

Neoadjuvanttihoitolla leikattaviksi. Noin viides- tai neljäsosa primaaristi etäpesäkekirurgian ulkopuolella olevista yhteen tai kahteen elimeen rajoittuneista syöivistä voidaan resekoidea tehokkaan lääkkeitöiden ansiosta. Lääkevalinnassa tämä tarkoittaa kahden tai kolmen solunsalpaajan yhdistelmää. Biologinen lääke tuo lisähyötyä, ellei vasta-aiheita ole. Eniten näyttöä on setuksimabista, bevasitsumabista ja panitumumabista. Kolmoissolunsalpaaja yhdistettynä bevasitsumabiin mahdollisti R0-maksaresektion 49 %:lla ja vastaavan tyyppisessä asetelmassa setuksimabi yhdistettynä kaksoissolunsalpaajaan 34 %:lla (13, 14). Etäpesäkekirurgian jälkeen jatketaan samalla solunsalpaajalla kuin ennen leikkausta, mutta ilman biologista lääkkeitöitä. Tämä pohjautuu tutkimuksiin, joissa setuksimabilla ja bevasitsumabilla ei ole todettu lisähyötyä liitännäishoidossa leikkauksen jälkeen.

Patologian ja molekyyliatologian kehittyminen on mahdollistanut räätälöidyn hoidon. Täsmähoitodiagnostiikassa patologin rooli liittyy solidien kasvainten tarkkaan morfologiseen luokittamiseen, edustavan näytteen valitsemiseen ja kuhunkin indikaatioon soveltuvan menetelmän valintaan (15). Hän myös toimii tulkkina laboratoriohenkilökunnan ja klinikkotiimin välillä.

Panitumumabi ja setuksimabi ovat monoklonaalisia vasta-aineita, joiden kohde on epidermaalinen kasvutekijä (EGFR). KRAS ja NRAS ovat keskeisiä EGFR:n solunsisäisiä signaaleja välittäviä molekyylyjä. Etäpesäkkeiden peräsuolisyövän hoito panitumumabilla tai setuksimabilla on tehokasta vain niin sanotuissa RAS-villityypin kasvaimissa. Tämä tarkoittaa sitä, ettei hoitoresistenssiä kuvaavia KRAS- tai NRAS-proteiinia aktivoivia mutaatioita todeta. Jos mutaatio todetaan, potilaalle ei pidä antaa näitä kalliita hoitoja, koska hän on vastustus-

kykyinen hoidolle ja lääkkeen anto saattaa jopa heikentää elinajan ennustetta (16,17)

Kuvantaminen hoitovaihtoehtojen valinnassa ja hoitovasteen arvioissa. Suolistosyövän levinneisyyselvittely ja hoitovasteen arvio perustuu korkealaatuiseen varjoainetehosteiseen vartalon TT:hen (5). Maksaspesifisellä kontrastiaineella suoritettavaa maksan MK:ta suositellaan täydentävänä tutkimuksena, jos maksa on rasvoittunut, siinä on pieniä, alle 1 cm:n kokoisia epäselväksi jääviä pesäkkeitä tai harkitaan etäpesäkkeiden leikkaamista (5,18,19,20).

Fluorideoksiglukoosi-positroniemissiotomografia-TT (FDG-PET-TT) on hyödyllinen etsittäessä maksan ulkopuolisia etäpesäkkeitä tai paikallista taudin uusiutumaa, mutta sen herkkyys on huono pienissä, alle 1 cm:n kokoisissa, nekroottisissa tai musinoottisissa pesäkkeissä (21).

Etäpesäkkeiden hoitovastetta arvioidaan koon muutoksen ja morfologisten kriteereiden perusteella, koska hoitojen vaikutukset näkyvät eri tavoin. Totunnaisten solunsalpaajien vaste näkyy koon muutoksena, mutta biologisten lääkkeiden tai maksan paikallishoitojen vaste pesäkkeen tehostumisen ja rajautumisen muutoskseen (22,23,24).

Lopuksi

Levinnyt suolistosyöpä ei ole enää toivoton tapaus hoitovaihtoehtojen monipuolistuttua. Hoito tulee suunnitella moniammatillisessa ryhmässä, joka koostuu parhaimmillaan suolistosyövän hoitoon perehtyneistä kirurgeista, syöpälääkäristä, patologista, molekyylogeneetikosta ja radiologista. ■

PIA ÖSTERLUND, dosentti, erikoislääkäri

HYKS Syöpäkeskus, päiväosasto ja Helsingin yliopisto, Clincium

HELENA ISONIEMI, professori, ylilääkäri

HYKS Vatsakeskus, elinsiirto- ja maksakirurgia ja Helsingin yliopisto Clincium

TOM SCHEININ, dosentti, osastonylilääkäri

HYKS Vatsakeskus, Jorvin sairaala ja Helsingin yliopisto, Clincium

ARI RISTIMÄKI, dosentti, osastonylilääkäri

Patologia, HUSLAB ja Molekyylipatologian oa. professori, Helsingin yliopisto

EILA LANTTO, LKT, TtT, vs. ylilääkäri

HUS-Kuvantaminen, Meilahden sairaala

SIDONNAISUUDET

Pia Österlund: Apuraha (Finska Läkärsällskapet, Suomen Syöpäyhdistys, Roche), asiantuntijapalkkio (Amgen, Bayer, Baxalta, Lilly, Merck, Nordic Drugs, Roche, Sanofi), luentopalkkio (Amgen, Bayer, Baxalta, Gelgene, Bayer, Sanofi, GSK Boehringer-Ingelheim, Lilly, Merck, Nordic Drugs, Prime Oncology, Roche, Sanofi), lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Kustannus Oy Duodecim), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Bayer, GSK, Merck, Pierre Fabre, Roche, Sanofi, Teva)

Helena Isoniemi: Matkakorvaus (Syöpäsäätiö), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novartis, Astella, Roche)

Tom Scheinin: Luentopalkkio (Aesculap Academy, Suomen Gastrokirurgit ry)

Ari Ristimäki: Asiantuntijapalkkio (Lääkäriseura Duodecim), palkkio artikkelin käsikirjoituksesta (Kustannus Oy Duodecim), luentopalkkio (Amgen, Merck, MSD, Roche)

Eila Lantto: Luentopalkkio (MSD, Novartis, Roche, Sanofi), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Bristol-Myers-Squibb, Roche)

SUMMARY

Multidisciplinary tailoring of therapy of metastatic colon cancer

Treatment of colon cancer requires multidisciplinary team work. The multitude of therapies in metastatic colon cancer have led to longer overall survival with fewer symptoms. Median survival has increased from 5 months with the best supportive care to 30-40 months in randomized studies, even with curative treatment in some patients. Tailoring of the treatment is best done by a multidisciplinary team considering radiotherapy and operation of the primary tumor, resection of liver, lung and peritoneal metastases, medical treatment alternatives, palliative care, ablative methods etc. Without skillful surgeons, oncologists, pathologists, geneticists, radiologists etc. the best treatment opportunities may be missed.

KIRJALLISUUTTA

1. Faron M, Pignon JP, Malka D, ym. Is primary tumour resection associated with survival improvement in patients with colorectal cancer and unresectable synchronous metastases? A pooled analysis of individual data from four randomised trials. *Eur J Cancer* 2015;51:166–76.
2. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014 Sep 4 [Epub ahead of print].
3. Cremolini C, Loupakakis F, Antoniotti C, ym. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015;16:1306–15.
4. Cremolini C, Loupakakis F, Antoniotti C, ym. Early tumor shrinkage and depth of response predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab: results from phase III TRIBE trial by the Gruppo Oncologico del Nord Ovest. *Ann Oncol* 2015;26:1188–94.
5. Adam R, de Gramont A, Figueras J, ym. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev* 2015;41:729–41.
6. Adam R, Delvart V, Pascal G, ym. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240:644–57.
7. Kelly ME, Spolverato G, Le GN, ym. Synchronous colorectal liver metastasis: a network meta-analysis review comparing classical, combined, and liver-first surgical strategies. *J Surg Oncol* 2015;111:341–51.
8. Lumachi F, Chiara GB, Tozzoli R, Del Conte A, Basso SM. Factors affecting survival in patients with lung metastases from colorectal cancer. A short meta-analysis. *Anticancer Res* 2016;36:13–9.
9. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, ym. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3737–43.
10. de Cuba EM, Kwakman R, Knol DL, Bonjer HJ, Meijer GA, Te Velde EA. Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal metastases combined with curative treatment of colorectal liver metastases: systematic review of all literature and meta-analysis of observational studies. *Cancer Treat Rev* 2013;39:321–7.
11. Lepistö A. Vatsakalvolle levinneen paksusuolisyyövän uusi hyväksytty hoitomuoto. *Duodecim* 2016;132:992–6.
12. Elias D, Mariani A, Cloutier AS, ym. Modified selection criteria for complete cytoreductive surgery plus HIPEC based on peritoneal cancer index and small bowel involvement for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:1467–73.
13. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, ym. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:38–47.
14. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, ym. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2015;26:702–8.
15. Cervera P, Fléjou JF. Changing pathology with changing drugs: tumors of the gastrointestinal tract. *Pathobiology* 2011; 78:76–89.
16. Tejpar S, Bertagnolli M, Bosman F, ym. Prognostic and predictive biomarkers in resected colon cancer: current status and future perspectives for integrating genomics into biomarker discovery. *Oncologist* 2010;15:390–404.
17. Dietel M, Jöhrens K, Laffert MV, ym. A 2015 update on predictive molecular pathology and its role in targeted cancer therapy: a review focusing on clinical relevance. *Cancer Gene Ther* 2015;22:417–30.
18. Zech CJ, Bartolozzi C, Bioulac-Sage P, ym. Consensus report of the Fifth International Forum for Liver MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:97–107.
19. van Kessel CS, Buckens CF, van den Bosch MA, van Leeuwen MS, van Hillegersberg R, Verkooijen HM. Preoperative imaging of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2805–13.
20. Macera A, Lario C, Petracchini M, ym. Staging of colorectal liver metastases after preoperative chemotherapy: diffusion-weighted imaging in combination with Gd-EOB-DTPA MRI sequences increases sensitivity and diagnostic accuracy. *Eur Radiol* 2013;23:739–47.
21. Au-Yeung AW, Luk WH, Lo AX. Imaging features of colorectal liver metastasis in FDG PET-CT: a retrospective correlative analysis between CT attenuation and FDG uptake. *Nucl Med Commun* 2012;33:403–7.
22. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, ym. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228–47.
23. Chung WS, Park MS, Shin SJ, Baek SE, Kim YE, Choi JY, ym. Response evaluation in patients with colorectal liver metastases: RECIST version 1.1 versus modified CT criteria. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:809–15.
24. Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, ym. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *JAMA* 2009;302:2338–44.