

Joonas H. Kauppila, Raija Kallio ja Jari V. Räsänen

Ruokatorvisyövän hoito kehitty

Ruokatorvisyöpä on edelleen tappava tauti, ja vain joka kuudes potilas elää viiden vuoden kuluttua diagnoosin saamisesta. Taudin tyyppi ja levinneisyys selvitetään endoskopiolla, biopsioilla ja kuvantamistutkimuksilla. Pinnallisen ruokatorvisyövän ensisijainen hoito on endoskooppinen limakalvorsektio tai endoskooppinen submukoosadisektio. Paikallinen, endoskooppiseen hoitoon soveltumaton syöpä leikataan. Suositeltava ruokatorvisyövän radikaalileikkaus on mini-invasiivinen esofagektomia. Paikallisesti edennyt syöpä hoidetaan yhdistämällä onkologinen ja leikkaushoito. Definiitiivisellä kemosädehoidolla hoidetaan leikkaukseen soveltumattomat syövät. Leikatuista potilaista yli 40 % elää yli viisi vuotta. Jos tauti on levinnyt, elinajan odote on alle vuoden. Ravitsemuksesta huolehtiminen sekä kivun ja nielemisvaikeuksien hoito on keskeistä taudin kaikissa vaiheissa.

Ruokatorvisyöpä on maailman yhdenneksitoista yleisin syöpä ja kuudenneksi yleisin syöpäkuoleman syy (1). Ruokatorvisyövän kaksi tärkeintä alatyyppejä ovat levyepiteelisyöpä ja adenokarsinooma (2). Levyepiteelisyövän tärkeimmät riskitekijät ovat tupakointi ja alkoholin käyttö (2). Maailmanlaajuisesti 90 % ruokatorvisyövästä on levyepiteelisyöpää, ja tapauksista 50 % todetaan kiinalaisilla (3).

Levyepiteelisyövän ilmaantuvuus länsimaissa vähenee, kun taas ruokatorven ja mahansuun adenokarsinooman ilmaantuvuus lisääntyy. Adenokarsinooman riskitekijöitä ovat ruokatorven refluksitauti, lihavuus ja miessukupuoli (2). Tutkimukset osoittavat ruokatorven levyepiteelisyövän muistuttavan geneettisesti pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpää ja ruokatorven alaosan adenokarsinooman vastaavasti mahasyöpää (4).

Ruokatorvi-mahalaukkurajan (junctio oesophagogastrica) syövät luokitellaan Siewertin luokituksen (I–III) mukaisesti. Luokan I kasvaimen keskus sijaitsee 1–5 cm ruokatorvi-mahalaukkurajan yläpuolella. Kasvaimet, joiden keskusta on 1 cm rajan yläpuolella tai 2 cm sen alapuolella ovat luokan II kasvaimia. Luokan III kasvaimet sijaitsevat 2–5 cm rajan alapuolella (5).

Ruokatorven ja mahansuun syöpää sairastavista vain 14–17 % on elossa viiden vuoden kuluttua diagnoosista (6). Ruokatorvisyövän hoito suunnitellaan moniammatillisesti parhaan hoitotuloksen saavuttamiseksi (7). Tiimiin kuuluu kirurgi, onkologi, radiologi ja patologi sekä tarvittaessa muiden erikoisalojen edustajia (7). Yksilöllinen hoitosuunnitelma laaditaan punnitsemalla hyödyt ja haitat potilaan kanssa yhteisymmärryksessä. Ravitsemuksesta huolehtiminen sekä kivun ja nielemisvaikeuksien hoito on keskeistä taudin kaikissa vaiheissa. Ravitsemusterapeutin ja geriatrin asiantuntemusta kannattaa hyödyntää.

Diagnosointi ja levinneisyystutkimukset

Ruokatorvisyöpäpotilaat hakeutuvat hoitoon painon vähenemisen ja nielemisvaikeuksien vuoksi. Ruokatorven ja mahalaukun tähystyksessä selvitetään tautimuutoksen laajuus ja otetaan kudokset histologista taudinmäärittämistä varten. Tähystyksessä selvitetään myös, tarvitaanko kirurgista ravitsemuksen tukemista, kuten stenttiä, syöttöletkua tai jejunostomiaa. Ravitsemushoidon suunnittelu nielemisvaikeuksista kärsiville potilaille on erityisen tärkeää liitännäishoidon yhteydessä, koska stentin

TAULUKKO 1. Ruokatorven levyepiteelisyövän ja adenokarsinooman kliinisen levinneisyysluokittelun perusteet TNM8-luokituksessa.

Kategoria	Kriteerit
T-luokka	
T0	Primaarikasvainta ei havaita
Tis	Vaikea (high grade) dysplasia tai carcinoma in situ
T1	Kasvain yltää limakalvon tukikerrokseen (lamina propria mucosae), limakalvon lihaskerrokseen tai submukoosaan
T1a	Kasvain yltää limakalvon tukikerrokseen tai lihaskerrokseen
T1b	Kasvain yltää submukoosaan
T2	Kasvain yltää lihaskerrokseen
T3	Kasvain yltää adventitiaan
T4	Kasvain kasvaa viereisiin elimiin
T4a	Kasvain kasvaa keuhko- tai sydänpussiin, rintakehän oikeaan pitkittäislaskimoon (vena azygos), palleaan tai vatsakalvoon
T4b	Kasvain kasvaa muihin viereisiin elimiin, kuten selkänikamaan, henkitorveen tai aorttaan
TX	T-luokkaa ei voida määrittellä
N-luokka	
N0	Ei paikallisten imusolmukkeiden etäpesäkkeitä
N1	1–2 paikallista imusolmuke-etäpesäkettä
N2	3–6 paikallista imusolmuke-etäpesäkettä
N3	7 tai useampia paikallisia imusolmuke-etäpesäkkeitä
NX	N-luokkaa ei voida määrittellä
M-luokka	
M0	Ei etäpesäkkeitä
M1	Etäpesäkkeitä havaitaan
MX	M-luokkaa ei voida määrittellä

asentaminen saattaa vaikeuttaa tulevaa leikkausta tai lisätä leikkauskuolleisuutta (8,9).

Uudessa TNM8-luokituksessa ruokatorvisyövän levinneisyys määritellään levyepiteelisyövän ja adenokarsinooman osalta eri tavoin (**TAULUKOT 1 ja 2**) (10). Taudin levinneisyyden selvitys edellyttää kuvantamista: vartalon tietokonetomografiaa (TT) tai fluorideoksiglukoosi-positroniemissiotomografia-TT:tä (FDG-PET-TT) sekä tarvittaessa endoskooppista kaikuvausta. Viimeksi mainitulla voidaan arvioida tautimuutoksen syvyys (T-luokka) esimerkiksi

TAULUKKO 2. Ruokatorven levyepiteelisyövän ja adenokarsinooman kliininen levinneisyysluokittelu (cTNM) TNM8-luokituksessa.

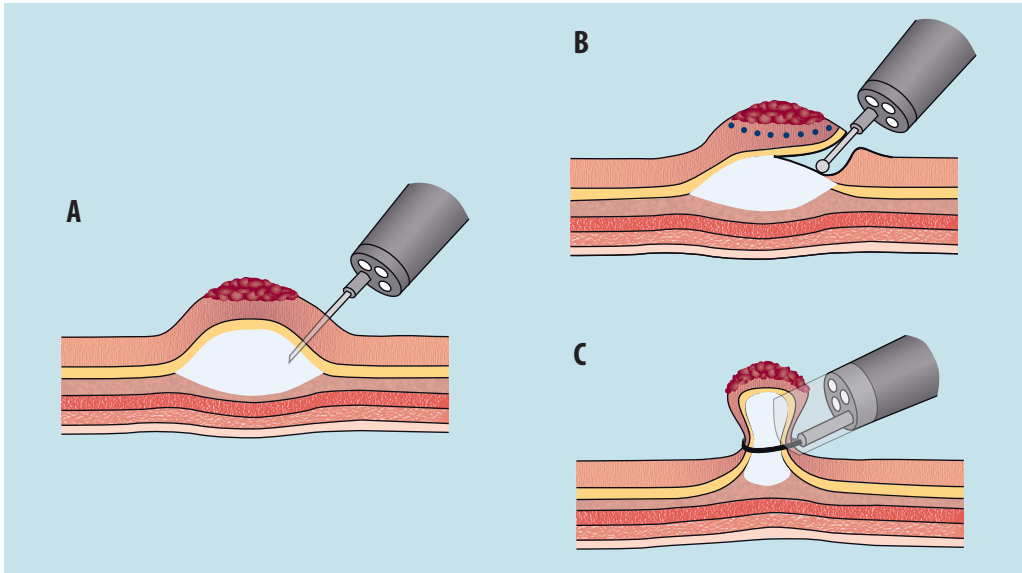
Kliininen aste	T-luokka	N-luokka	M-luokka
Levyepiteelisyöpä			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0–N1	M0
II	T2	N0–N1	M0
	T3	N0	M0
III	T3	N1	M0
	T1–T3	N2	M0
IVA	T4	N0–N2	M0
	T1–T4	N3	M0
IVB	Mikä tahansa	Mikä tahansa	M1
Adenokarsinooma			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
III	T2	N1	M0
	T3–T4a	N0–N1	M0
IVA	T1–T4a	N2	M0
	T4b	N0–N2	M0
	T1–T4	N3	M0
IVB	Mikä tahansa	Mikä tahansa	M1

endoskooppista hoitoa suunniteltaessa. Keuhkoputket tähytetään, jos kasvaimen epäillään kasvavan henkitorveen. Laparoskopialla voidaan tarvittaessa selvittää taudin leviäminen vatsaonteloon.

Ikääntyneiden ja monisairaiden potilaiden soveltumista leikkaushoitoon voidaan arvioida muun muassa kuormituskokeella ja tutkimalla keuhkojen toiminta. Karkeana arviona potilaan kunnosta voidaan pitää ”rapputestiä”, eli kun potilas pystyy nousemaan 3–4 kerroksen portaat vaivoitta, hän on yleensä leikkauskelpoinen.

Endoskooppinen hoito

Dysplasiat ja pinnalliset syövät hoidetaan paikallishoidolla raskaan esofagektomian sijasta. Endoskooppiseen hoitoon soveltuu kuitenkin



KUVA 1. A) Fysiologisen keittosuolaliuoksen ruiskuttaminen submukoosaan. B) Endoskooppinen submukoosadissectio. C) Endoskooppinen mukoosaresektio.

vain joka kymmenes leikkaushoitoon soveltuva syöpäpotilas. Suomessa paikallishoidojen painopiste on Barrettin limakalvomuutosten hoidossa, koska levyepiteelisyövät ovat harvinaisia. Käytetyimmät paikallishoidot ovat radiotaajuusablaatio (RFA) sekä uudemmat endoskooppinen mukoosaresektio (EMR) ja endoskooppinen submukoosadissectio (ESD) (KUVA 1).

Eurooppalaisen hoitosuosituksen mukaan suurin osa limakalvon tukikerrokseen (lamina propria mucosae) rajautuvista levyepiteelimuutoksista voidaan hoitaa kuratiivisesti endoskooppisella submukoosadissectiolla. Limakalvon lihaskerrokseen tai submukoosaan ulottuvia levyepiteelisyöpiä voidaan mahdollisesti hoitaa kuratiivisesti endoskooppisella submukoosadissectiolla, kun leikkauskelpoisuus on kyseenalainen (11).

Barrettin limakalvosta lähtöisin olevat hyvin tai kohtalaisesti erilaistuneet syöpäkasvaimet, jotka rajautuvat limakalvoon tai pinnalliseen submukoosaan ja joissa ei todeta leviämistä imuteihin tai verisuoniin, voidaan parantaa endoskooppisella submukoosadissectiolla (11).

Endoskooppinen mukoosaresektio tehdään gastroskopin kautta tähän tarkoitukseen käytettävällä slingalla (KUVA 1). Yli 2 cm:n suurui-

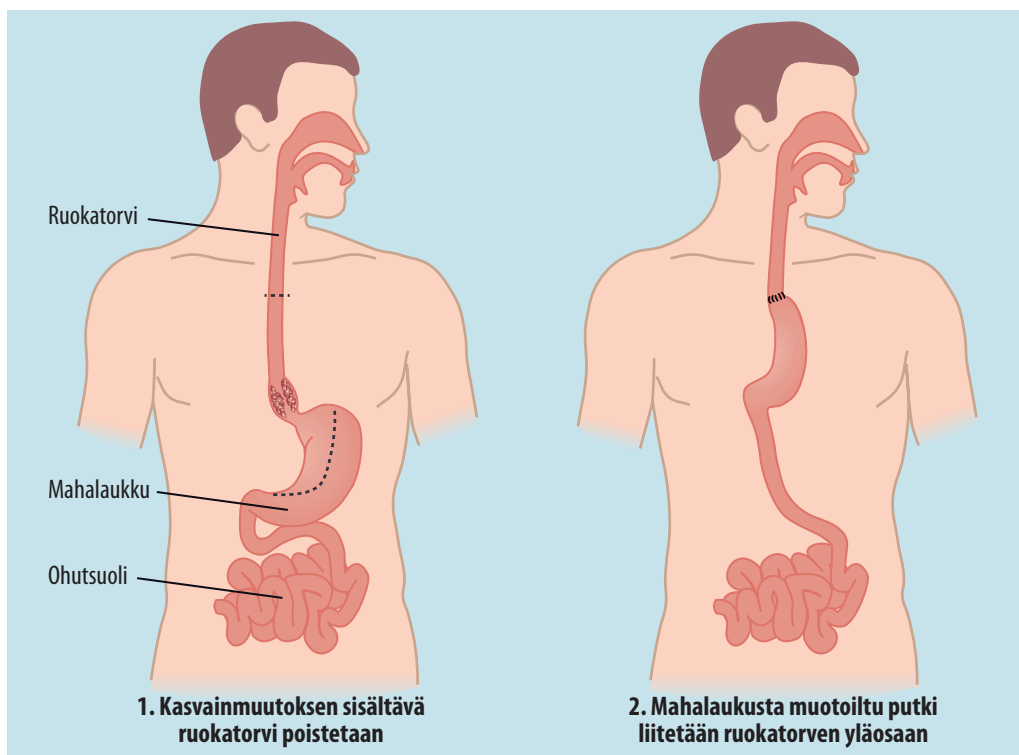
set muutokset joudutaan poistamaan osissa tai endoskooppisella submukoosadissectiolla. Endoskooppisella mukoosaresektiolla poistetut syöpämuutokset uusiutuvat varsin usein. Barrettin lieriöepiteelimetaplasian aiheuttaman kasvaimen metaplasia käsitellään radiotaajuusablaatiolla, jotta se korvautuisi levyepiteelillä.

Endoskooppisessa submukoosadissectiossa käytetään gastroskoppia, jonka avulla submukoosaan ruiskutetaan väriainetta ja fysiologista keittosuolaliuosta, minkä jälkeen muutos poistetaan gastroskopin kautta diatermiaveitsellä (KUVA 1). Endoskooppisen submukoosadissectio-etuja ovat laajemmalle ja syvemmälle ulottuva muutoksen resektio ja laajemmat tervekudsmarginaalit, jolloin syövän uusiutumisen riski jää pienemmäksi.

Paikallisesti hoidettujen potilaiden syövän uusiutumisen riski on suuri, ja heitä seurataan toistuvasti endoskopioidin. Uusiutuneen taudin ja epätäydellisen poiston yhteydessä suositellaan herkästi ruokatorven poistoleikkausta.

Leikkaushoito

Ruokatorven poistoleikkaus on toistaiseksi ruokatorvisyövän hoidon kulmakivi, kun syövässä ei ole etäpesäkkeitä tai kun endoskooppi-



KUVA 2. Ruokatorven poisto.

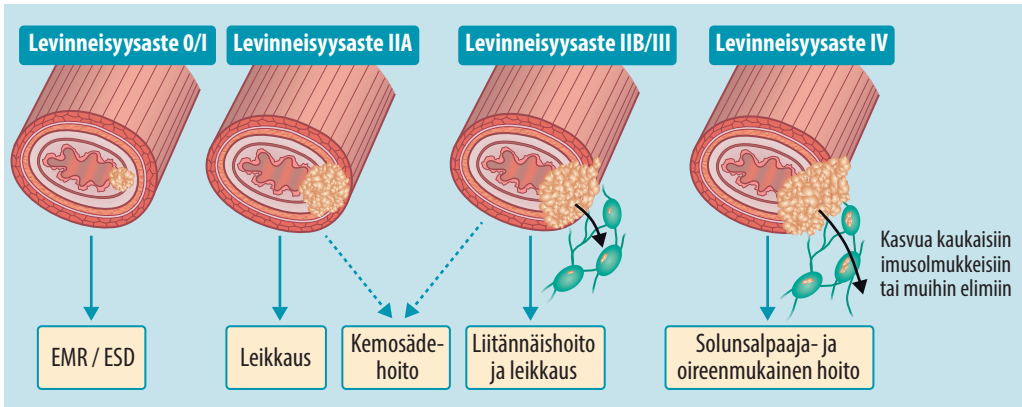
nen hoito tai definitiivinen kemosaadehoito epäonnistuu. Alle kolmasosa potilaista ohjautuu Suomessa leikkaushoitoon, mikä on vähemmän kuin useissa muissa maissa. Mini-invasiivisen kirurgian yleistymisen myötä leikkauksmäärät vaikuttavat lisääntyvän ainakin osassa Suomen sairaaloista.

Esofagektomian yhteydessä ruokatorvi, mahansuu ja mahan pieni kaarre sekä paikalliset vatsa- ja rintaontelon imusolmukkeet poistetaan (**KUVA 2**). Ruuansulatuskanavan jatkuvuus varmistetaan yhdistämällä mahalaukusta tehty putki ruokatorven tynkään. Leikkauksen tavoite ja tärkein ennustemuuttuja on kasvainmuutoksen täydellinen poisto (R0) (12). Jopa 40 % potilaista kärsii vakavista komplikaatioista 90 päivän kuluessa esofagektomiasta. Komplikaatioista pelättyin on mahdollisesti hengenvaarallinen anastomoosileikaasi (5–20 % potilaista). Suomessa sairaalahoito esofagektomian jälkeen kestää tyypillisesti noin kaksi viikkoa ja kuolleisuus 90 päivän kuluttua leikkauksesta on 6 % (13). Ruotsissa vuosina 2010–2013 leikatuista

potilaista yli 40 % eli vähintään viisi vuotta leikkauksen jälkeen (6). Suomalaiset viiden vuoden elossaolo-osuudet ovat tätäkin suurempia, 52–62 % (14,15).

Tyypillisiä ruokatorven poiston lähestymistapoja ovat ylävatsan ja oikeanpuoleisen rintakehäviillon kautta tehtävä transtorakaalinen esofagektomia, jossa anastomoosi tehdään rintakehän sisälle tai kolmannelta viillosta kaulalle, sekä vatsaontelon ja pallean aukon (hiatus aorticus) kautta tehtävä transhiataalinen esofagektomia, jossa anastomoosi tehdään kaulalle (16). Avoleikkaustekniikoiden pitkäaikaistuloksissa ei vaikuta olevan eroja (16). Laparoskopian ja torakoskopian avulla tähytysleikkauksena tehtävä mini-invasiivinen esofagektomia on syrjäyttämässä avoleikkaukset.

Hybridileikkauksessa joko vatsa- tai rintaontelovaihe tehdään tähytyksessä. Mini-invasiiviseen leikkaukseen liittyy avoleikkaukseen verrattuna vähäisempi keuhkokomplikaatio-riski ja parempi elämänlaatu ainakin kolmen ensimmäisen leikkauksen jälkeisen kuukauden



KUVA 3. Ruokatorvisyövän hoitolinjat WHO-luokituksen mukaan. Kemosädehoitoa annetaan lähinnä kaulan alueen ruokatorvisyövän hoidossa sekä potilaille, jotka eivät halua tai kestä leikkaushoitoa. EMR = endoskooppinen mukoosaresektio, ESD = endoskooppinen submukoosadisektio

aikana (17,18). Täysin mini-invasiivisten ja hybridileikkausten jälkeiset elossaolo-osuudetkin olivat satunnaistetuissa tutkimuksissa paremmat kuin avoleikkausten jälkeiset, tosin eivät tilastollisesti merkitsevästi. Lähinnä seurantatutkimuksia käsittävässä yli 14 000 potilaan meta-analysissä kuolleisuus oli kolmen ja viiden vuoden kuluttua mini-invasiivisesta leikkauksesta pienempi verrattuna avoleikkaukseen (19).

Ruokatorvisyöpäkirurgian keskittämistä puoltaa sairaalan vuotuisen leikkausmäärän yhteys pitkäaikaisuuteen. Toisaalta sairaalan vuotuinen leikkausmäärä ei näytä olevan yhtä merkityksellinen potilaan ennusteelle kuin kirurgin vuotuinen leikkausmäärä (20). Kirurgi saavuttaa kokeneen kirurgin tason keskimäärin viidentoista ruokatorven poistoleikkauksen jälkeen, kun mitataan leikattujen potilaiden kuolleisuutta 30 päivän kuluessa leikkauksesta. Pitkäaikaisuuden osalta erinomainen taso saavutetaan vasta yli 50 leikkauksen jälkeen (21).

Leikkauksenjälkeisen seurannan hyödyistä ei ole näyttöön perustuvaa tietoa. Useimmiten potilaita seurataan ensimmäisen vuoden ajan kolmen kuukauden välein, ja tämän jälkeen leikkaavassa yksikössä kuuden kuukauden välein viiteen vuoteen asti tarvittaessa laboratorio-, kuvantamis- ja tähytystutkimuksin.

Ruokatorvisyöpäleikkauksen jälkeen potilaan elämänlaatu on normaaliväestöä huonompi kaikilla elämän osa-alueilla vielä kymmenen vuotta leikkauksen jälkeen (22). Yleisimpiä leikkauksenjälkeisiä kirurgista hoitoa vaativia ongelmia ovat nielemisvaikeutta aiheuttavat striktuurat, joita kehittyy noin joka kuudennelle. Strikturoita voidaan laajentaa nukutuksessa.

Onkologinen hoito, yhdistelmähoidot ja palliatiivinen hoito

Paikallisesti edenneet (luokan T1b N1 – T4a) kasvaimet hoidetaan onkologisen hoidon (kemosädehoito, solunsalpaajahoito) ja kirurgian yhdistelmällä. Luokan T4b kasvainten osalta ja metastaattisissa tautitilanteissa hoito on yksinomaan onkologista: solunsalpaajahoitoa ja sädehoitoa sekä varsinaiseen syövän hoitoon soveltumattomille potilaille oireenmukaista (palliatiivista) hoitoa (KUVA 3).

Kemosädehoito ennen leikkausta

Levyepiteelisyövän hoito. Ruokatorven ylä- ja keskiosassa todetuista syöivistä suurin osa on levyepiteelisyöpiä. Ne ovat sädehoitoherkkiä, joten hoitona käytetään leikkausta

edeltävää kemosädehoitoa eli solunsalpaajan ja 41,4–50,4 grayn (Gy) sädehoidon yhdistelmää, jossa solunsalpaaja herkistää sädehoitoa. Kemoterapian katsotaan myös voivan estää taudin leviämistä. Kuvantamistutkimukset uusitaan (re-staging) 1–2 viikkoa ennen leikkausta (FDG-PET-IT tai vartalon TT) ja varmistetaan, ettei potilaalla ole etäpesäkkeitä eikä tauti ole edennyt hoidon aikana.

Satunnaistetut tutkimukset ovat 1990-luvulta alkaen osoittaneet kemoterapian ja leikkauksen yhdistelmän antavan pelkkää leikkausta paremmat hoitotulokset. Tutkimukset eivät ole vertailukelpoisia, koska niissä on käytetty eri levinneisyysluokitteluita, sädehoitoannoksia ja solunsalpaajia ja koska aineistot ovat sisältäneet sekä levyepiteelisyöpiä että adenokarsinomia. Aasialaisia ja länsimaisia tutkimuksia ei voida suoraan verrata geneettisten ja hoitokäytäntöjen erojen vuoksi.

Eurooppalaisessa leikkausta edeltävää ruokatorven kemoterapiaa pelkkään kirurgiaan vertailevassa tutkimuksessa (CROSS-tutkimus) käytettiin polikliinisesti toteutettua paklitaxelin ja karboplatiinin yhdistelmää sädehoidon (41,4 Gy) herkistäjänä. Levyepiteelisyöpä sairastavien potilaiden osuus oli 25 %. Ennen leikkausta kemoterapiaa saaneiden levyepiteelisyöpä sairastavien potilaiden keskimääräinen elossaoloaika oli 82 kuukautta ja pelkästään kirurgisesti hoidettujen 21 kuukautta. Tutkimuksen viiden vuoden elossaolo-osuus esitetään **TAULUKOSSA 3**.

CROSS-tutkimuksen potilaiden mediaanikä oli 60 vuotta, eikä yli 80 %:lla potilaista ollut taudin oireita (WHO-luokituksessa 0 pistettä). Tällaisia potilaita tavataan verrattain harvoin kliinisessä arjessa. CROSS-tutkimuksen tulokset eivät olekaan suoraan sovellettavissa huonompikuntoisiin (WHO \geq 2), yli 75-vuotiaisiin potilaisiin eivätkä ruokatorven ylä- ja keskiosan levyepiteelisyöpiä sairastaviin potilaisiin (23).

Aiemmin yleisempi leikkausta edeltävä kemoterapian herkistäjä oli pitkäaikaisena infuusiona annettava sisplatiinin ja fluorourasiilin yhdistelmä, jota käytetään edelleen laajasti Pohjois-Amerikassa. Polikliininen paklitaxeli-karboplatiinipohjainen kemoterapia on kuitenkin yleistynyt Euroopassa. Näitä kahta oh-

jelmaa on verrattu keskenään, ja tulokset ovat olleet ristiriitaisia (24).

Adenokarsinooman hoito. Yli 70 % ruokatorven alaosan ja ruokatorvi-mahalaukkurajan syövästä on adenokarsinomia. Siewertin luokkien I ja II syövät hoidetaan ruokatorvisyövän hoidon mukaisesti joko leikkausta edeltävällä kemoterapialla tai solunsalpaajahoidolla. Siewertin luokan III syövät suositetaan hoidettavaksi perioperatiivisella solunsalpaajahoidolla (5). Mikäli patologi toteaa leikkausta edeltävästä arviosta poiketen leikatun taudin paikallisesti levinneeksi, voidaan solunsalpaajahoidot antaa myös leikkauksen jälkeen.

CROSS-tutkimuksessa kemoterapiaa ennen leikkausta saaneista 75 % oli adenokarsinomia sairastavia potilaita. Ennen leikkausta kemoterapioitettuja ja leikatut adenokarsinomia sairastavat potilaat elivät keskimäärin 43 kuukautta ja pelkällä leikkauksella hoidettuja potilaita 24 kuukautta, joten elossaoloajat ovat selvästi huonompia kuin tutkimuksen levyepiteelisyöpäpotilailla (82 kk vs 21 kk) (23).

Perioperatiivinen solunsalpaajahoido

Perioperatiivinen solunsalpaajahoido annetaan kahdessa vaiheessa: 3–4 solunsalpaajasykliä ennen ja 3–4 hoitoa leikkauksen jälkeen. Leikkauksenjälkeinen hoitajakso edellyttää, että potilaat ovat toipuneet riittävän hyvin. Tutkimuksissakin vain alle puolet potilaista on saanut solunsalpaajahoidon leikkauksen jälkeen (25,26).

Perioperatiivisessa solunsalpaajahoidossa on tavallisesti käytetty epirubisiinin, sisplatiinin ja fluorourasiilin tai kapesitabiinin yhdistelmää (ECF tai ECX) (MAGIC-tutkimus) (**TAULUKKO 3**) (26). Uusimpana vaihtoehtona on taksaanipohjainen yhdistelmä: fluorourasiili, leukovoriini, oksaaliplatiini ja dosetakseli (FLOT). FLOT-yhdistelmähoidosta ei vielä ole pitkäaikaisia tutkimustuloksia. AIO-FLOT-tutkimuksessa näitä hoitoja verrattiin ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpää ja mahasyöpää sairastavien potilaiden kesken. Taksaanipohjaista yhdistelmähoitoa saaneet potilaat elivät keskimäärin 50 kuukautta, ECF- tai ECX-hoidoita

TAULUKKO 3. Satunnaistettuja ruokatorvisyövän perioperatiivisen ja esiliitännäishoidon tutkimuksia.

Tutkimuksen nimi (viite)	Potilaita	Syöpätyyppi	Hoito	Viiden vuoden elossaolo-osuus (koko aineisto)	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)
Perioperatiivinen hoito					
OE02 (38)	802	247 levyepiteelikarsinoomaa 533 ruokatorven adenokarsinoomaa 22 erilaistumatonta tai epäselvää histologiaa	Kirurgia Perioperatiivinen fluorourasiili + sisplatiini + kirurgia	17 % 23 %	0,83 (0,70–0,98)
FNCLCC-FFCD (39)	224	169 ruokatorven adenokarsinoomaa 55 mahalaukun adenokarsinoomaa	Kirurgia Perioperatiivinen fluorourasiili + sisplatiini + kirurgia	24 % 38 %	0,69 (0,50–0,95)
MAGIC (26)	503	131 ruokatorven adenokarsinoomaa 372 mahalaukun adenokarsinoomaa	Kirurgia Perioperatiivinen ECF + kirurgia	23 % 36 %	0,75 (0,60–0,93)
AIO-FLOT4 (25)	716	165 ruokatorven adenokarsinoomaa (Siewertin luokka I) 233 mahansuun adenokarsinoomaa (Siewertin luokat II ja III) 318 mahalaukun adenokarsinoomaa	Perioperatiivinen ECX tai ECF + kirurgia Perioperatiivinen FLOT + kirurgia	35 kk ¹ 50 kk ¹	0,77 (0,63–0,94)
Esiliitännäishoito					
CROSS (23)	366	84 levyepiteelikarsinoomaa 275 ruokatorven adenokarsinoomaa 7 erilaistumatonta syöpää	Kirurgia Esiliitännäiskemosädehoito + kirurgia	33 % 47 %	0,68 (0,53–0,88)

¹ Elosaoloajan mediaani

ECF = epirubisiinin, sisplatiinin ja fluorourasiilin yhdistelmä; ECX = epirubisiinin, sisplatiinin ja kapesitabiinin yhdistelmä; FLOT = fluorourasiilin, leukovoriinin, oksaaliplatiinin ja dosetakselin yhdistelmä

saaneet puolestaan keskimäärin 35 kuukautta (TAULUKKO 3) (25). FLOT-solunsalpaajahoido edellyttää potilailta hyvää suorituskykyä (WHO = 0–1). Hoito annetaan vuorokauden infuusiona valkosolukasvutekijän turvin. ECF- tai ECX- sekä FLOT-hoitojen haittavaikutukset eroavat toisistaan. ECF:n ja ECX:n yhteydessä esiintyi enemmän vaikeaa pahoinvointia, FLOT-hoitoon taas liittyi enemmän vaikeaa neutropeniaa (25).

Käynnissä olevissa tutkimuksissa selvitetään, onko ruokatorven alaosan ja ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpien perioperatiivinen hoito leikkausta edeltävää kemosädehoitoa parempi. Uusissa tutkimuksissa huomioidaan myös Siewertin luokitus ja tarkemmat hoitovastetta ennustavat molekulaariset biomarkerit, jolloin hoidot ohjautuvat oikeisiin potilasryhmiin (27,28).

Definiitiivinen kemosädehoito

Ainoana hoitomuotona annettavalla (definiitiivisellä) kemosädehoidolla voidaan hoitaa esimerkiksi ruokatorven kaulan alueen levyepiteelisyöpää sekä kirurgiseen hoitoon soveltumattomia tai leikkauksesta kieltäytyviä potilaita. Sädehoidossa pienempi 50,4 Gy:n sädeannos on todettu yhtä hyväksi kuin aiemmin käytetty suurempi 64,8 Gy:n annos (29). Kasvaimen sijaintiin liittyvät sekä ympäröiville elimille aiheutuvat haitat huomioidaan hoitoa suunniteltaessa, ja esimerkiksi kaulan alueen ruokatorvisyöpää voidaan hoitaa jopa 70 Gy:n annoksilla.

Parhaiten definiitiiviseen kemosädehoitoon soveltuvat ruokatorven levyepiteelisyöpää sairastavat, joilla on useampia perussairauksia tai jotka ovat yli 75-vuotiaita. Kolmen vuoden me-

diaani elossaoloaika on 16,5 kuukautta (30). Nykysuosituksen mukaan optimaalisin hoitovasteen arviointiajankohta on aikaisintaan seitsemän mutta viimeistään kahdentoista viikon kuluttua hoidon päättymisestä (31).

Varhaisen ja hyvän vasteen definitiiviseen kemosaädehoitoon saavien potilaiden soveltuvuus salvage-esofagektomiaan arvioidaan. Siihen tosin liittyy tavallista enemmän vakavia leikkauksenjälkeisiä komplikaatioita (jopa yli 70 %:lla potilaista) ja suurempi leikkauksenjälkeinen kuolleisuus (8–17 %) (32,33). Hyvän vasteen definitiiviseen kemosaädehoitoon saaneita potilaita seurataan systemaattisesti puolivuositain tähyystyksen ja FDG-PET-TT:llä 2–3 vuoden ajan. Mikäli definitiivisellä kemosaädehoidolla ei saada hyvää hoitovastetta, ei rutiiniseurantaa suositeta, vaan potilaita seurataan oireiden mukaan (31). Käynnissä olevat tutkimukset tarkentavat hoitosuosituksia.

Levinneen taudin onkologinen hoito

Levinneen ruokatorvisyövän ennuste on huono. Ilman hoitoja elinajan odote on noin 3–4 kuukautta, onkologisesti hoidettujen keskimäärin yksi vuosi. Levinneen taudin ensimmäisen ja toisen linjan hoitoina käytetään samoja lääkkeitä kuin liitännäishoidoissa. Hoitoa voidaan antaa yksilääkehoitona tai 2–3 lääkkeen yhdistelmänä. Iäkkäille potilaille kolmen lääkkeen yhdistelmien aiheuttamat haitat ovat selvästi hankalammat kuin yhden tai kahden lääkkeen hoitojen. Tutkimukset ja käytäntö puoltavatkin iäkkäille – ja siten tyypillisille – ruokatorvisyöpäpotilaille ennemmin kahden kuin kolmen lääkkeen yhdistelmää (34).

HER2-positiivisia adenokarsinomia (10–15 %) hoidetaan monoklonaalisen vasta-aineen trastutsumabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmällä. Tämän adenokarsinoma-alatyypin ennuste on parempi kuin muiden levinneiden ruokatorvisyöpien. Tutkimusten mukaan trastutsumabista saatava elinaikahyöty solunsalpaajaan liitettynä on kolme kuukautta (14 kk vs 11 kk), mutta käytännössä hyvän hoitovasteen saavat potilaat voivat elää jopa vuosia (35).

Yhdysvalloissa ruokatorvisyövän hoidossa

Ydinasiat

- ▶ Limakalvoon rajoittunut ja joissain tapauksissa submukoosaan edennyt ruokatorvisyöpä hoidetaan ensisijaisesti endoskooppisesti.
- ▶ Ruokatorven mini-invasiivinen poisto yleisty.
- ▶ Paikallisesti edenneen levyepiteelisyövän leikkaushoitoon liitetään ennen leikkausta annettava kemosaädehoito, ja paikallisesti edenneen adenokarsinooman leikkaushoitoon liitetään solunsalpaajahoido joko yksin tai sädehoidon kera.
- ▶ Definitiivistä kemosaädehoitoa voidaan antaa leikkaukseen soveltumattomille tai siitä kieltäytyville potilaille.
- ▶ Potilaiden ravitsemuksesta huolehtiminen sekä kivun ja nielemisvaikeuksien hoito on keskeistä.

käytetään immunologisia valmisteita, mutta Euroopassa niillä ei toistaiseksi ole käyttöluvaa. Alustavien tutkimustulosten perusteella immunologisista lääkkeistä saattaa olla hyötyä tiettyjen ruokatorvisyövän alatyyppeiden hoidossa, mutta immunologisesta lääkehoidosta hyötyvien potilaiden tunnistamiseksi tarvitaan nykyistä parempia merkkiaineita ja hoitoon nykyistä parempia lääkeyhdistelmiä (36).

Palliatiiivinen hoito

Suurin osa sairastuneista potilaista ei sovellu leikattavaksi taudin levinneisyyden, ikänsä ja perussairauksiensa vuoksi. Tällöin hoidon tavoitteena on oireiden lievittäminen ja elämänlaadun kohentaminen.

Ruokatorvisyöpään liittyvä vaikea aliravitseminen johtuu taudin biologiaan liittyvästä ruokahaluttomuudesta sekä nielemisvaikeuksista. Ruuan etenemisen vaikeutta ruokatorvessa voidaan helpottaa sädehoidolla ja ruokatorven stenttauksella (37).

Lopuksi

Ruokatorvisyövän hoito on vaativaa ja edellyttää moniammatillista yhteistyötä sekä hoidon keskittämistä. Riskitekijöiden muuttuessa ruokatorven levyepiteelisyövät vähenevät ja adeno-karsinoomat lisääntyvät. Tyypillinen ruokatorvisyöpäpotilas on yli 70-vuotias monisairas eikä kestä raskaita hoitoja. Siksi endoskooppisen hoidon, mini-invasiivisten tekniikoiden ja sädehoidon osuus korostuu.

Ravitsemuksesta huolehtiminen sekä kivun ja nielemisvaikeuksien hoito ovat keskeisiä taudin kaikissa vaiheissa. Ruokatorvisyövän molekulaaarisia alatyyppejä on tunnistettu, ja ne tulevat todennäköisesti ohjaamaan hoitojen kohdentamista ja parantamaan siten hoitotuloksia. Alustavien tutkimustulosten perusteella immunologisista hoidoista voi olla hyötyä tiettyjen ruokatorvisyövän alatyyppeiden yhteydessä. ■

JOONAS H. KAUPPILA, LT, dosentti, gastroenterologiseen kirurgiaan erikoistuva lääkäri, yliopistotutkija

Länsi-Pohjan keskussairaala, Kemi
Oulun yliopisto
Karolinska institutet, Ruotsi

RAIJA KALLIO, LT, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri

Oulun yliopistollinen sairaala, syöpätautien ja hematologian yksikkö

JARI V. RÄSÄNEN, LT, dosentti, sydän- ja thoraxkirurgian erikoislääkäri, ylilääkäri

Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri
Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Joonas Kauppila: Ei sidonnaisuuksia

Raija Kallio: Apuraha (Roche, Merck, Amgen, Sanofi-Aventis, Celgene, Servier, Novartis, Lilly, Bayer), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, Roche, Merck, Celgene, Sanofi-Aventis, Servier, Lilly, Bayer), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Merck, Amgen, MSD), muut sidonnaisuudet (HALO-työryhmä: Maksan paikallishoidot, Kliiniset lääketutkimukset: Lilly, Sanofi, Novartis)

Jari Räsänen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Medronic, Johnson&Johnson, Surgical Intuitive), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Medronic, Johnson&Johnson)

VASTUUTOIMITTAJA

Ville Sallinen

SUMMARY

Treatment of esophageal cancer

Esophageal cancer continues to be a cancer of high mortality, the 5-year survival being 14 to 17%. The histological type and staging is based on endoscopy, biopsies and radiology. The first-line treatments of superficial cancers are endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection. Local cancer that cannot be treated with endoscopy is treated operatively. Minimally invasive esophagectomy is the recommended type of radical surgery for esophageal cancer. Adjuvant therapy combined with esophagectomy is the mainstay of locally advanced cancer. Definitive chemoradiotherapy is mostly used in patients not suitable for surgery. The 5-year survival of operated esophageal cancer is over 40%. In advanced cancers, the prognosis is less than a year. Treating dysphagia, pain and nutrition is important in all stages of the disease.

KIRJALLISUUTTA

1. Global burden of disease cancer collaboration, Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, ym. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* 2018;4:1553–68.
2. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, ym. Oesophageal cancer. *Lancet* 2017; 390:2383–96.
3. Wang QL, Xie SH, Wahlin K, ym. Global time trends in the incidence of esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Epidemiol* 2018;10:717–28.
4. Cancer genome atlas research network, Analysis working group, Asan U, Agency BCC, ym. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature* 2017;541:169–75.
5. Chevallay M, Bollschweiler E, Chandramohan SM, ym. Cancer of the gastroesophageal junction: a diagnosis, classification, and management review. *Ann N Y Acad Sci* 2018;1434:132–8.
6. Kauppila JH, Mattsson F, Brusselsaers N, ym. Prognosis of oesophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma following surgery and no surgery in a nationwide Swedish cohort study. *BMJ Open* 2018;8:e021495.
7. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, ym. Oesophageal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v50–v7.
8. Järvinen T, Ilonen I, Ylikoski E, ym. Preoperative stenting in oesophageal cancer has no effect on survival: a propensity-matched case-control study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;52:385–91.
9. Helminen O, Kauppila JH, Kytö V, ym. Preoperative esophageal stenting and short-term outcomes of surgery for esophageal cancer in a population-based study from Finland and Sweden. *Dis Esophagus* 2019;32. doi: 10.1093/dote/doz005.
10. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, toim. TNM classification of malignant tumours. 8. painos. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons 2017.
11. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, ym. Endoscopic submucosal dissection: European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2015;47:829–54.
12. Markar SR, Gronnier C, Duhamel A, ym. Significance of microscopically incomplete resection margin after esophagectomy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2016; 263:712–8.
13. Kauppila JH, Helminen O, Kytö V, ym. Short-term outcomes following minimally invasive and open esophagectomy: a population-based study from Finland and Sweden. *Ann Surg Oncol* 2018;25:326–32.
14. Kauppi J, Räsänen J, Sihvo E, ym. Open versus minimally invasive esophagectomy: clinical outcomes for locally advanced esophageal adenocarcinoma. *Surg Endosc* 2015;29:2614–9.
15. Sihvo E, Helminen O, Gunn J, ym. Long-term outcomes following minimally invasive and open esophagectomy in Finland: a population-based study. *Eur J Surg Oncol* 2019;45:1099–104.
16. Lagarde SM, Vrouenraets BC, Stassen LP, ym. Evidence-based surgical treatment of esophageal cancer: overview of high-quality studies. *Ann Thorac Surg* 2010; 89:1319–26.
17. Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, ym. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:1887–92.
18. Kauppila JH, Xie S, Johar A, ym. Meta-analysis of health-related quality of life after minimally invasive versus open oesophagectomy for oesophageal cancer. *Br J Surg* 2017;104:1131–40.
19. Gottlieb-Vedi E, Kauppila JH, Malietz G, ym. Long-term survival in esophageal cancer after minimally invasive compared to open esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2019;270:1005–17.
20. Derogar M, Sadr-Azodi O, Johar A, ym. Hospital and surgeon volume in relation to survival after esophageal cancer surgery in a population-based study. *J Clin Oncol* 2013;31:551–7.
21. Markar SR, Mackenzie H, Lagergren P, ym. Surgical proficiency gain and survival after esophagectomy for cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:1528–36.
22. Schandl A, Lagergren J, Johar A, ym. Health-related quality of life 10 years after oesophageal cancer surgery. *Eur J Cancer* 2016;69:43–50.
23. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, ym. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1090–8.
24. Chen Y, Ye J, Zhu Z, ym. Comparing paclitaxel plus fluorouracil versus cisplatin plus fluorouracil in chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell cancer: a randomized, multicenter, phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2019;37:1695–1703.
25. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, ym. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;393:1948–57.
26. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, ym. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:11–20.
27. Hoepfner J, Lordick F, Brunner T, ym. ESOPEC: prospective randomized controlled multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (NCT02509286). *BMC Cancer* 2016;16:503.
28. Eyck BM, van der Wilk BJ, Lagarde SM, ym. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable oesophageal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2018;36:37–44.
29. Wong I, Law S. The management of mid & proximal oesophageal squamous cell carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2018;36:37:85–90.
30. Faiz Z, van Putten M, Verhoeven RHA, ym. Impact of age and comorbidity on choice and outcome of two different treatment options for patients with potentially curable esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2019;26:986–95.
31. Chen M, Liu P, Chen Y, ym. Primary tumor regression patterns in esophageal squamous cell cancer treated with definitive chemoradiotherapy and implications for surveillance schemes. *Cancer Manag Res* 2019;11:3361–9.
32. Markar S, Gronnier C, Duhamel A, ym. salvage surgery after chemoradiotherapy in the management of esophageal cancer: is it a viable therapeutic option? *J Clin Oncol* 2015;33:3866–73.
33. Mitchell KG, Nelson DB, Corsini EM, ym. Morbidity following salvage esophagectomy for squamous cell carcinoma: the MD Anderson experience. *Dis Esophagus, julkaistu verkossa 17.7.2019*. DOI: 10.1093/dote/dote067.
34. Bracken-Clarke D, Farooq AR, Horgan AM. Management of locally advanced and metastatic esophageal cancer in the older population. *Curr Oncol Rep* 2018;20:99.
35. Bang YI, Van Cutsem E, Feyereislova A, ym. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687–97.
36. Chenard-Poirier M, Smyth EC. Immune checkpoint inhibitors in the treatment of gastroesophageal cancer. *Drugs* 2019; 79:1–10.
37. Dai Y, Li C, Xie Y, ym. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD005048. DOI: 10.1002/14651858.
38. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, ym. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5062–7.
39. Ychou M, Boige V, Pignon JP, ym. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715–21.