

Hanna Mäenpää, Hanna Aula ja Tanja Skyttä

## Kemosädehoito

Syövän hoitotulosten parantamiseen pyritään monin tavoin. Sädehoitoa käytetään useiden syöpätyyppien hoidossa kuratiivisista hoidoista palliatiiviseen hoitoon. Syöpälääkkeiden yhdistäminen sädehoitoon eli kemosädehoito on yksi sädehoidon tehostamisen strategioista. Nykyisin sädehoitoon yhdistetään lähinnä tavanomaisia solunsalpaajia, mutta myös uudempien syöpälääkkeiden yhdistämistä tutkitaan. Ideaalitulanteessa kemosädehoidossa sädehoidon teho lisääntyy, mutta sen haittavaikutukset eivät. Sädeherkistäjä aiheuttaa solujen tuhoutumista kasvaimessa suoraan oman vaikutusmekanisminsa kautta ja lisää solujen herkkyyttä ionisoivalle säteilylle. Hoitojakso kestää yleensä 4–7 viikkoa. Sädehoito annetaan arkipäivisin ja solunsalpaajaa annetaan joko tabletteina tai laskimoinfuusioina. Eri kasvaimilla on omat tyypilliset hoito-ohjelmansa. Potilaat ovat sädehoitoon perehtyneen lääkärin seurannassa hoitojakson ajan.

**K**emosädehoidolla tarkoitetaan syöpälääkkeiden samanaikaista yhdistämistä sädehoitoon, jolloin tavoitteena on sädehoidon vaikutuksen tehostaminen. Kemosädehoito voidaan antaa ainoana syövän hoitona (definiitiivinen hoito), ennen leikkaushoitoa (neoadjuvantti- eli esiliitännäishoito) tai leikkauksen jälkeen adjuvantti- eli liitännäishoitoa. Kemosädehoitoa käytetään monenlaisten syöpien hoidossa 4–7 viikon hoitojaksona. Useimmiten kyseessä on paikallisesti edennyt, esimerkiksi alueellisiin imusolmukkeisiin levinnyt kasvain ja syövän uusiutumiseriski on suurentunut (**TAULUKKO 1** sekä **KUVAT 1** ja **2**).

Sädehoitoon yhdistettävästä lääkkeestä käytetään nimitystä sädeherkistäjä. Sen vaikutuksesta kudoksen alttius säteilyn aiheuttamalle soluvauriolle lisääntyy. Vaikutusmekanismina voi olla esimerkiksi DNA-vaurion korjauksen esto tai solusyklin häiriintyminen (**TAULUKKO 2**) (1). Tavanomainen sädeherkistäjä on solunsalpaaja. Optimaalinen sädeherkistäjä lisääi syöpäsolujen tuhoutumista terve kudosta vaurioittamatta. Tällöin sädeherkistäjän täytyisi tunnistaa syöpäsolu ja vaikuttaa vain siihen.

Nykyiset käytössä olevat sädeherkistäjät lisäävät valitettavasti myös terveiden kudosten

haittoja, mikä onkin merkittävin hoidon intensiteettiä rajoittava tekijä (**TAULUKKO 3**). Kaikki potilaat eivät sovellu kemosädehoitoon perussairauksiensa, ikänsä tai heikentyneen yleiskuntonsa vuoksi. Toimintakyvyn arviointi hoitopäätöstä tehtäessä on välttämätöntä. Pakottavissa tilanteissa tingitään lääkehoidosta ja edetään pelkällä sädehoidolla.

Yleisimmin sädeherkistäjä annetaan potilaalle viikoittaisena infuusiona tai päivittäisenä tablettilääkityksenä. Solunsalpaaja-annos on tavallisesti pienempi kuin käytettäessä samaa lääkehoitoa syövän hoidossa ilman sädehoitoa. Syövän etäpesäkkeiden esto liitetään kemosädehoidossa ensisijaisesti parempaan paikalliskontrolliin sädehoidetulla alueella ja vasta toissijaisesti yleisvaikutuksensa kautta mikrometastasoinnin tuhoamiseen (1,2).

### Sädehoidon vaikutusmekanismi

Sädehoidon vaikutus perustuu sen aiheuttamiin solukuolemaan johtaviin DNA-vaurioihin. Tunkeutuessaan solun sisälle säteilyn sisältämä runsas energia saa aikaan paitsi suoraa DNA-vauriota myös atomien ionisaatiota, esimerkiksi vesimolekyylien hajoamista vapaiksi ra-

**TAULUKKO 1.** Esimerkkejä kemosädehoidon toteutuksesta kasvaintyyppin mukaan.

Kasvain	Kemosädehoidon aihe	Sädeherkistäjä	Hoitojakso (sädehoitokerrat, sädeannos)	Muuta
<b>Pään ja kaulan levyepiteelisyöpä</b>	Leikkauksen jälkeen tai ainoana hoitona	Sisplatiini i.v. viikoittain	30–35 x, 66–70 Gy	Kuratiivistavoitteinen hoito Ravitsemusterapeutin seuranta usein tarpeellinen
<b>Aivokasvain (glioblastooma)</b>	Leikkauksen jälkeen tai ainoana hoitona	Temotsolomidi p.o. jatkuvana hoitojakson ajan	30 x, 60 Gy Jos iäkäs tai hauraampi potilas: 13 x, 39 Gy	Tavoite kasvaimen etenemisen hidastaminen ja toimintakyvyn ylläpito
<b>Peräsuolisyöpä</b>	Ennen leikkausta	Kapesitabiini p.o. jatkuvana	28 x, 50,4 Gy	Leikkaus aikaisintaan 7 viikon kuluttua hoidon päättymisestä
<b>Keuhkosyöpä</b>	Ennen leikkausta tai ainoana hoitona	Sisplatiini-etoposidi i.v. tai karboplatiini-paklitakseli i.v.	30–33 x, 60–66 Gy	Definiitiivisen hoidon jälkeen durvalumabihoito, jos kasvain PD-L1-positiivinen
<b>Ruokatorvisyöpä</b>	Ennen leikkausta tai ainoana hoitona	Karboplatiini-paklitakseli i.v. tai sisplatiini-5-fluorourasiili i.v.	23–28 x, 41,4–50,4 Gy	Ruokatorven yläosan kasvainten sädeannokset kuten pään ja kaulan alueen syövässä
<b>Kohdunkaulasyöpä</b>	Ainoana hoitona tai leikkauksen jälkeen	Sisplatiini i.v. viikoittain	25 x, 45 Gy	Imusolmukkeisiin tehoste ulkoisella sädehoidolla ja kohdunkaulaan tykösädehoidolla
<b>Peräaukkosyöpä</b>	Ainoana hoitona	Mitomysiini i.v. + kapesitabiini p.o.	28 x, 54 Gy	Kemosädehoidon tavoite kuratiivinen, mutta leikkausta voidaan harkita tarvittaessa hoidon jälkeen

i.v. = laskimoon, p.o. = suun kautta

dikaaleiksi. Nämä yhdessä solunsisäisen happimolekyylin kanssa luovat DNA:ta kemiallisesti vaurioittavia toksisia peroksideja.

Solunsisäiset korjausmekanismit pystyvät korjaamaan ison osan syntyneistä DNA-vaurioista. DNA:n kaksoisjuosteen molempien osien vauriot tarpeeksi lähellä toisiaan saattavat johtaa solukuolemaan seuraavan jakautumisyrityksen yhteydessä, jolloin syntynyt DNA-vaurio ohjaa solun suoraan apoptoosiin tai viallisesti jakautunut solu ei olekaan elinkelpoinen (3).

## Säteilyn ja syövän lääkehoidon yhdistämisen teoriat

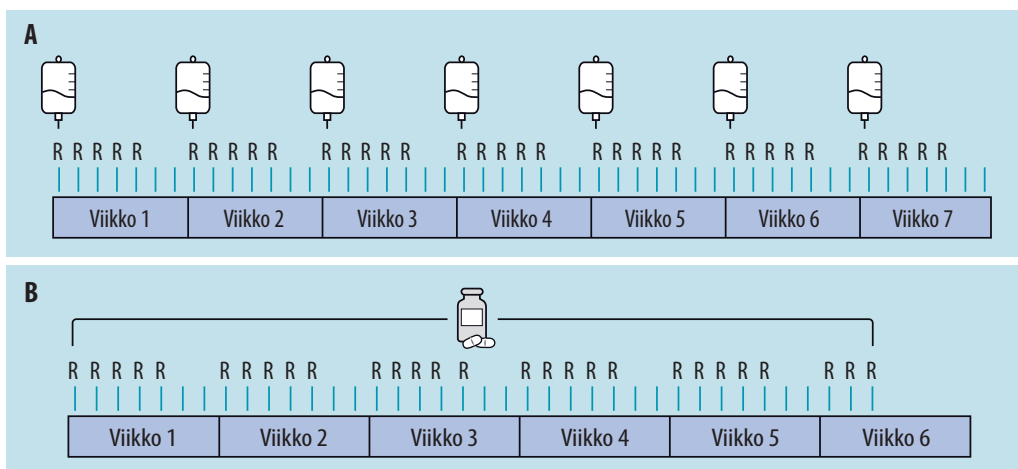
Säteilyn ja lääkehoidon yhdistämisen taustalla on useita teorioita: puhutaan ko-operaatiosta sekä additiivisesta, supra-additiivisesta ja infra-additiivisesta vaikutuksesta. Säteilyn ja lääkehoidon samanaikainen käyttö voi toimia syöpäsoluja vastaan toisistaan riippumattomilla mekanismeilla (ko-operaatio). Tällöin lääkehoito vaikuttaa systeemisesti mikroetäpesäkkeisiin sekä paikallisesti kasvaimen ja sädehoito en-

sisijaisesti paikallisesti. Hoitomuotojen haittavaikutukset eivät ole päällekkäisiä, ja kumpakin voidaan käyttää tavanomaisella annoksella toksisuuden lisääntymättä. Käytännössä tämä toteutuu hyvin harvoin (2).

Solunsalpaajan yhdistämisellä sädehoitoon tavoitellaan useimmiten nimenomaan sädeherkistysvaikutusta. Tällöin sädeherkistäjä saa aikaan additiivisen tai supra-additiivisen vaikutuksen pelkkään sädehoitoon verrattuna. Additiivisen vaikutuksen kautta syöpäsoluja tuhoutuu suunnilleen yhtä paljon kuin käytettäessä eri hoitumuotoja peräkkäin. Supra-additiivinen vaikutus tarkoittaa synergiaa hoitomuotojen välillä eli hoitojen yhdistämisen myötä lopputulos on parempi kuin hoitojen peräkkäisessä käytössä. Infra-additiivinen lääke taas suojaaa säteilyltä ja vähentää sen aiheuttamaa soluvauriota (2,4).

## Solutason vaikutukset

Kemosädehoidossa lääkkeen ja säteilyn yhteisvaikutus toteutuu usean mekanismin kautta samanaikaisesti (**TAULUKKO 2**). DNA on molemp-



**KUVA 1.** Kemosädehoito käytännössä. **A.** Suunielun levyepiteelikarsinooman parantamiseen tähtäävä kemosädehoito. Potilas saa sädehoitoa (R) seitsemän viikkoa jokaisena arkipäivänä (35 hoitokertaa) ja kerran viikossa sädeherkistyksen (sisplatiini-infuusio). **B.** Peräsuolisyövän kemosädehoito ennen leikkaushoitoa. Potilas saa sädehoitoa (R) 5,5 viikon ajan jokaisena arkipäivänä. Hän käyttää sädeherkistäjänä kapesitabiini-solunsalpaajaa, jonka hän ottaa tabletteina kotonaan kahdesti päivässä, myös viikonloppuisin.

missä hoitomuodoissa keskeinen vaikutuksen kohde, ja muutokset ilmenevät esimerkiksi yhden juosteen tai kaksoisjuosteen katkeamisena, sisäisen korjausprosessin estymisenä tai muutoksina DNA-proteiinisidoksissa (4).

Solujen sädeherkkyys riippuu solusyklin vaiheesta: S-vaiheen solut ovat säderesistentimpiä ja G2- sekä M-vaiheen solut sädeherkkiä. Syöpäläkkeet voivat optimoida solusykliä sädehoidolle suotuisammaksi ja lisätä solujen siirtymistä sädeherkkiin vaiheisiin. Kasvainsolujen kiihtyvä jakautuminen sädehoitoannosten välillä voi osaltaan selittää hoidon epäonnistumista. Kiihtyvästi jakautuneista soluista suuri osa on säderesistentissä S-vaiheessa. Syöpäläkkehoito sädehoidon yhteydessä saattaa hidastaa tai jopa pysäyttää kiihtyvää solunjakautumista, mikä parantaa hoitotulosta (1).

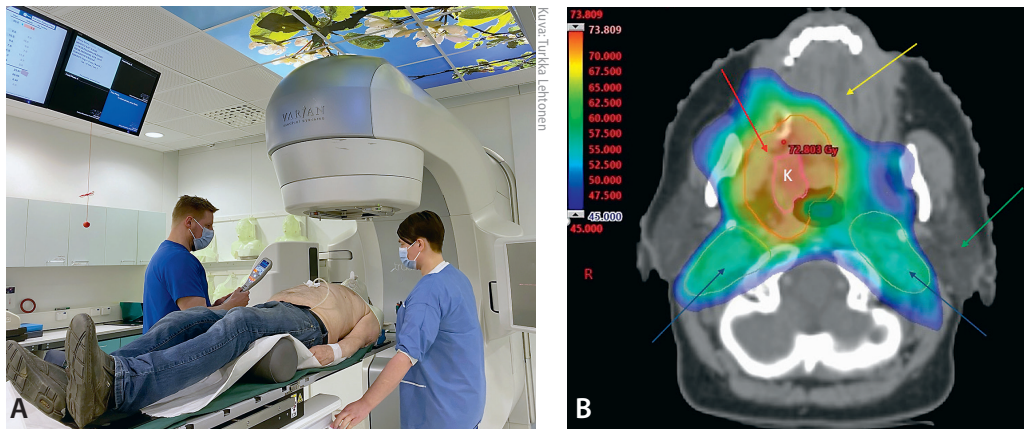
Kasvaimen verisuonitus poikkeaa usein terveestä kudoksesta, mikä aiheuttaa solujen hypoksiaa ja nekroosia. Hypoksia tekee kasvainsolukosta säderesistentimpää. Kun lääke kemosädehoidossa tuhoaa kasvainsoluja verisuonten läheisyydestä, se parantaa kasvaimen hapettumista ja verenkiertoa sekä sädehoidon tehoa (1). Myös verisuonikasvutekijöihin kohdistuvalla lääkehoidolla voidaan parantaa kasvaimen hapettumista, mutta näiden käyttöön sädehoidon yhteydessä liittyy myös riskejä (4).

## Kemosädehoito eri kasvaintyyeissä

**Pään ja kaulan alueen syövilleä** tarkoitetaan suuontelon, nielun, kurkunpään, nenän ja sivuonteloiden tai sylkirauhasten karsinomia. Yli 60 % näistä todetaan edenneinä, jolloin emokasvain kasvaa läheisiin kudoksiin tai todetaan imusolmuke-etäpesäkkeitä. Paikallisesti edenneeseen tautiin liittyy suurempi uusiutumisriski (15–40 %) ja huonompi ennuste (alle 50 % potilaista elää viisi vuotta) (5). Papilloomavirus (HPV) -infektioon liittyvät suunielun kasvaimet reagoivat onkologiseen hoitoon paremmin kuin muut pään ja kaulan alueen levyepiteelikarsinomat (5).

Kemosädehoitoa käytetään joko ainoana hoitona tai leikkaushoidon liitännäishoitona (6). Meta-analyysissä kemosädehoito vähensi kuolemanriskiä 6,5 %:lla viiden vuoden seurannassa verrattuna sädehoitoon, mutta iäkkäämpien, yli 70-vuotiaiden potilaiden osalta hyöty oli vähäisempi (7).

Hoidon akuutteina haittoina esiintyy esimerkiksi mukosiittia, makuuainin muutoksia, suun kuivuutusta ja kipua (8,9). PEG-ravitsemusavannetta (perkutaaninen endoskooppinen gastrostooma) saatetaan tarvita ravitsemuksen tueksi. Syömiseen ja elämänlaatuun vaikuttavat pitkäaikaiset haitat ovat potilailla yleisiä (8).



**KUVA 2.** Sädehoidon toteutus. **A.** Sädehoito annetaan lineaarikiihdyttimellä tuotettuna säteilynä tarkan hoitosuunnitelman mukaan. Potilas on makuuasennossa hoitopöydällä paikallaan. Yksi hoitokerta kestää noin 15 minuuttia. Valtaosa tästä ajasta kuluu asennon varmistamiseen ja hoidon kohdentamiseen oikeaan paikkaan. (Kuva: Turcka Lehtonen). **B.** Sädehoito suunnitellaan tietokonetomografia- tai magneettikuviin, ja tavoitteena on hyvä hoitoannos kasvaimeen ja mahdollisimman pieni sädeannos läheisiin terveisiin kudoksiin. Esimerkki nielurisasyövän sädehoitosuunnitelmasta. Sädehoidon kohteena ovat nielurisan kasvainalue (K) ja lisäksi kaulan imusolmukkeet (siniset nuolet). Sädeannos vaihtelee alueella viereisen väriskaalauksen mukaan. Punaisen nuolen osoittamalla alueella sädeannos on noin 70 Gy ja kaulan imusolmukkeissa annos on pienempi. Terveinä kudoksina suojataan muun muassa korvasylikirauhasta (vihreä nuoli) ja suuonteloa (keltainen nuoli).

Yleisin sädeherkistäjä on sisplatiini (**TAULUKOT 1 ja 2**). Sopivinta annosta ei ole ratkaistu: yhdysvaltalainen hoito-ohje suositaa kolmen viikon välein annettavaa sisplatiiniannosta ( $100 \text{ mg/m}^2$ ), mutta useissa julkaisuissa viikoittaista annosta ( $40 \text{ mg/m}^2$ ) on pidetty teholtään vastaavana ja toksisuudeltaan suotuisampana (**KUVA 1**) (6,10). Mikäli sisplatiini ei sovi potilaalle munuaisten heikentyneen toiminnan taikka oto- tai neurotoksisuuden vuoksi, esitetään hoitosuosituksissa vaihtoehdoiksi esimerkiksi karboplatiinia yhdistettynä 5-fluorourasiiliin tai paklitakseliini sekä EGFR-vastaaine setuksimabia (**TAULUKKO 2**) (6,10–12).

Karboplatiini on sisplatiinin tavoin platinapohjainen solunsalpaaja, mutta se on vähemmän munuaistoksinen (13). Setuksimabikemosädehoidon hyöty on osoitettu pelkkään sädehoitoon verrattuna (viiden vuoden elossaolo-osuus 46 % vs 36 %), mutta sisplatiiniin verrattuna tulokset ovat jääneet vähäisemmiksi, eikä sitä suositella HPV-positiivisten suunielun kasvainten hoitoon (11,12,14–16). Setuksimabin pääasialliset haittavaikutukset ovat infuusion liittyvät allergiset oireet ja ihohaitat.

**Gliomat** ovat aivojen tukisolukasvaimia,

ja niistä yleisin on glioblastooma. Kemosädehoidolla on vakiintunut asema glioblastooman hoidossa, ja sitä käytetään valikoiden myös hoidettaessa matalamman pahanlaatuisuusasteen glioomia, joissa esiintyy huonomman ennusteen molekulaarisia piirteitä (17). Temotsolomidiherkisteinen kemosädehoito annetaan tavallisesti kasvainresektion jälkeen (**TAULUKKO 1**).

Hoidon tulokset julkaistiin jo vuonna 2005: kahden vuoden elossaolo-osuus sädehoitoa ja temotsolomidia saaneessa ryhmässä oli 27 % ja pelkkää sädehoitoa saaneessa 10 % (18). Temotsolomidi on veri-aivoesteeseen läpäisevä solunsalpaaja, joka otetaan päivittäin tabletteina sädehoitojakson ajan sekä erillisinä kuureina kemosädehoidon jälkeen (**TAULUKKO 2**). Iäkkäille potilaille suositellaan lyhennettyä kemosädehoitoa (**TAULUKKO 1**) (17).

Gliooman kemosädehoito ei ole parantava, mutta sillä tavoitellaan mahdollisimman pitkää sairauden etenemättömyyttä ja hyvää toimintakykyä. Päänsärky, pahoinvointi ja veriarvojen muutokset ovat akuutteja haittavaikutuksia (18). Temotsolomidin osuutta myöhäisemmissä kognitiivisten toimintojen haitoissa on vaikeaa arvioida.

**TAULUKKO 2.** Yleisiä solunsalpaajia ja niiden vaikutusmekanismeja (4).

Solunsalpaaja	Vaikutusmekanismi tai -kohde
Platinayhdisteet (sisplatiini ja karboplatiini)	DNA-molekyylillä: kaksoisjuosteen tai yhden juosteen katkeaminen DNA-synteesin estäminen DNA:n korjausmekanismien estäminen Vaikutus happiradikaalien kautta
Fluoropyrimidiini (kapesitaabiini ja 5-fluorourasiili)	Kiinnittyy RNA- ja DNA-molekyyliin ja estää normaalia toimintaa DNA-synteesin estäminen DNA:n korjausmekanismien estäminen Tuhoaa S-vaiheen säderesistenttejä soluja Solujen siirtyminen pois S-vaiheesta
Gemsitabiini	Sitoutuu DNA:han Vaikuttaa DNA-aineenvaihduntaan DNA:n korjausmekanismien estäminen Vaikuttaa S-vaiheen soluihin ja aiheuttaa niiden apoptoosia
Taksaanit (paklitakseli)	Estää solun siirtymistä mitosisin vaiheesta toiseen (solu G <sub>2</sub> - ja M-vaiheessa säteilyn aikana) Lisää solujen siirtymistä G <sub>2</sub> - ja M-vaiheeseen Säderesistenttien solujen reoksygenaatio
Mitomysiini C	Vaikuttaa hypoksisiin soluihin Aiheuttaa DNA-katkoksia Estää DNA- ja RNA-synteesiä Reagoi hapen kanssa ja muodostaa peroksidiradikaaleja, jotka vaurioittavat DNA:ta
Setuksimabi	EGFR:ään sitoutuva vasta-aine, estää normaalin ligandin vaikutuksen ja tyrosiinkinaasivälitteisen signaalin solussa Stimuloi EGFR-reseptorin poistumista solun pinnalta S-vaiheen solut vähenevät Lisää apoptoosia Heikentää DNA:n korjausmekanismia Estää angiogeneesia
Temotsolomidi	Stabiloi sädehoidon aiheuttamia DNA:n kaksoisjuosteen katkoksia Vähentää DNA:n korjausentsyymin määrää soluissa

EGFR = epidermaalisen kasvutekijän reseptori, G<sub>2</sub>-vaihe = solusyklin toinen taukovaihe, M-vaihe = mitosisin vaihe, S-vaihe = synteesivaihe

**Peräsuolisyövän** kemosädehoito annetaan tyypillisesti esiliitännäishoitona, jonka on

**TAULUKKO 3.** Kemosädehoidon tavallisia akuutteja haittavaikutuksia.

Haittavaikutus	Oire tai löydös
Potilaan yleiseen vointiin tai terveydentilaan vaikuttavat muutokset	Väsymys Pahoinvointi Ruokahaluttomuus PEG-ravitsemuksen tarve mukosiitin myötä Veriarvojen muutokset Anemia Trombosytopenia Leukopenia tai neutropenia Maksa-arvojen (ALAT- ja AFOS-pitoisuudet) suureneminen Munuaisten toiminnan muutokset (kreatiniinipitoisuuden suureneminen)
Paikalliset vaikutukset sädehoidon kohde-elimien mukaan	Limakalvojen ärtyminen (esimerkiksi suun kipeytyminen, nielemiskipu, pahoinvointi, ripuli, tihentynyt virtsaamistarve) Ihon punoitus tai ihorikko Päänsärky

osoitettu olevan leikkauksenjälkeistä kemosädehoitoa tehokkaampi (19). Hoidolla pyritään pienentämään uusiutumisen riskiä tai pienentämään kasvainta niin, että leikkaus on mahdollinen. Kemosädehoitoa käytetään erityisesti, kun kasvain tunkeutuu viereisiin elimiin tai mesorektaalifaskiaan. Pelkkään sädehoitoon verrattuna kemosädehoito puolittaa paikallisten uusiutumien riskin, mutta kokonaisuudessaan sen ei ole osoitettu vaikuttavan (20). Potilaat leikataan aikaisintaan seitsemän viikon kuluttua hoidon päättymisestä (21).

Sädeherkistäjänä peräsuolisyövässä käytetään tabletteina päivittäin otettavaa kapesitaabiinia (TAULUKOT 1 ja 2 sekä KUVA 1). Ennen kapesitabiinia varmistetaan lääkeaineenvaihdunta *DPYD*-geenitutkimuksella kartoittamalla dihydropyrimidiinidehydrogenaasi-entsyymin (DPD) toiminta. Viallisen aineenvaihdunnan myötä seuraa pahimmillaan kuolemaan johtavia haittavaikutuksia (pitkittynyt sytopenia, raju ripuli, kaikkien limakalvojen mukosiitti) (22). Tavanomainen hoidon haitta on ripuli, johon myötävaikuttavat sekä suoliston alueelle kohdistuva sädehoito että solunsalpaajahoito (20).



## Ydinasiat

- ▶ Kemosädehoidolla tarkoitetaan syöpälääkkeen yhdistämistä sädehoitoon.
- ▶ Hoidon tavoite on yleensä syövän parantaminen tai ainakin pitkä ja oireeton elin-aika, jolloin kasvain ei etene.
- ▶ Kemosädehoito on pelkkää sädehoitoa tehokkaampi, mutta sen myötä myös haittavaikutukset, kuten mukosiitti, infektioherkkyys, pahoinvointi ja PEG-ravitsemuksen tarve lisääntyvät.
- ▶ Kemosädehoidon toteutustapa vaihtelee kasvaintyyppin mukaan, ja eri hoidoilla on tyypilliset ominaispiirteensä.
- ▶ Hoidon aikana potilaiden vointia ja veriarvoja seurataan säännöllisesti.

**Keuhkosyövän** kemosädehoitoa käytetään paikallisesti imusolmukkeisiin edenneen tai muuten leikkaukseen soveltumattoman paikallisen syövän kuratiivistavoitteisena hoitona. Solunsalpaajana voidaan käyttää esimerkiksi sisplatiini-etoposidi- tai paklitakseli-karbolplatiiniyhdistelmähoitoa (**TAULUKKO 1**) (23).

Pelkän kemosädehoidon parhaatkin tulokset ovat kuitenkin olleet vaatimattomia, sillä tutkimuksissa vain kolmannes potilaista on ollut elossa viiden vuoden kuluttua (24). Aivan viime vuosina hoitotuloksia on saatu parannettua lisäämällä kemosädehoidon jatkoksi immuunivasteen muuntaja durvalumabi, joka on PD-L1:n (programmed death-ligand 1) estäjä (25). Durvalumabia saaneista oli kolmen vuoden kuluttua elossa 66 %, lumelääkitystä saaneista 44 %. Hoito edellyttää kasvainsolujen PD-L1-positiivisuutta, eikä potilaalla saa olla aktiivista hoitoa vaativaa autoimmuunisairautta.

Keuhkojen kemosädehoidon hankalimmat haitat ovat sädehoidon osalta ruokatorven tulehdusreaktio ja siihen liittyvät nielemisvaikeudet sekä viiveellä ilmentyvä sädepnemoniitti. Solunsalpaajiin liittyvät pahoinvointi, sytopeniat ja munuaisvaurion riski (**TAULUKKO 3**).

**Ruokatorvisyövässä** kemosädehoitoa käytetään esiliitännäishoitona ennen leikkausta tai

paikallisesti edenneiden kasvainten definitiivisenä hoitona (26). Kemosädehoidon on osoitettu useissa tutkimuksissa lisäävän täydellisen resektion todennäköisyyttä ja elossaoloaika (27). Adenokarsinooman yhteydessä vaihtoehtoinen lähestymistapa on esiliitännäissolunsalpaajahoito (26).

Tavallisesti käytetty sädeherkistäjä on karbolplatiinin ja paklitakselin yhdistelmä (**TAULUKKO 1**). Kemosädehoidon jälkeen leikattujen potilaiden keskimääräinen elossaoloaika oli 49 kk, vain kirurgisesti hoidettujen 24 kk (28). Toinen vaihtoehto on sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmä (26).

**Gynekologisten syöpien** yleisin kemosädehoito on kohdunkaulasyövän kuratiivistavoitteinen hoito. Mikäli epäillään kasvua parametrioihin tai vaginan yläosaan tai todetaan kuvantamalla lantion alueen imusolmuke-etäpesäkkeitä, valitaan leikkauksen sijaan ensisijaiseksi hoidoksi kemosädehoito. Suomeen on vakiintunut hoitoprotokolla, jossa sisplatiiniherkisteisen lantion ulkoisen sädehoidon jälkeen hoitoa tehostetaan vielä kohdunkaulan kasvaimen HDR (high dose rate) -tykösädehoidolla (29).

Tykösädehoidossa säteilylähde viedään kasvainkudokseen tai sen lähelle. Yhdistelmähoidon tulokset ovat hyviä: paikalliskontrolli viiden vuoden kuluttua on 91 %, lantion imusolmukkeissa 87 % ja syöpäkohtainen elossaolo-osuus 79 % (30). Etenkin HPV-positiiviset levyepiteelikarsinoomat reagoivat kemosädehoitoon hyvin. Kemosädehoitoa voidaan antaa myös leikkauksen jälkeen liitännäishoitona. Vulvakarsinooman hoidossa voidaan käyttää sisplatiiniherkisteistä kemosädehoitoa joko leikkauksen asemasta tai joissain tapauksissa leikkauksen jälkeen (31).

**Peräaukkosyöpä.** Peräaukon levyepiteelikarsinooma on harvinainen kasvain, jonka syntymiseen liittyy usein HPV-infektio. Kemosädehoito on radikaalivoitteinen syövän standardihoito, mutta hoitoa saatetaan jatkaa leikkauksella, mikäli seurannassa todetaan jäännöskasvain (2,4).

Sädeherkistäjänä käytetään mitomysiinikapesitabiiniyhdistelmää tai (harvemmin) mitomysiini-5-fluorourasiilia (**TAULUKOT 1 ja 2**) (32). Mitomysiini-infuusio annetaan hoitajak-

son alussa. Kapesitabiinihoito tauotetaan viikonloppujen ajaksi (32).

## Uudet potentiaaliset sädeherkistäjät

**PARP:n estäjät.** Polyadenosiinidifosfaattiri-boosipolymeraasi (PARP) on entsyymiperhe, joka osallistuu moniin solunsisäisiin prosesseihin, erityisesti DNA:n monistumiseen ja korjaamiseen sekä solukuolemaan. PARP:n estäjät ovat viime vuosina vakiinnuttaneet paikkansa *BRCA1*- tai *BRCA2*-mutatoituneen (breast cancer gene 1 tai 2) rinta- tai munasarjasyövän hoidossa. PARP:n estäjät toimivat sädehoidon kanssa supra-additiivisesti usealla mekanismilla (33). Niiden yhdistämisestä sädehoitoon on käynnissä useita kliinisiä tutkimuksia, joista joissakin on havaittu merkittäviä haittavaikutuksia terveille kudoksille (34). Ennen kuin tutkimustietoa kertyy, ei samanaikaista käyttöä voida suositella.

**Immuunivasteen muuntajat,** esimerkiksi CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) sekä PD-1- ja PD-L1-vasta-aineet, ovat viiden vuoden aikana yleistyneet syövän hoidossa. Niiden synergia sädehoidon kanssa on osoitettu. Sädehoito lisää kasvainalueen puolustussoluja, hajottaa kasvainsolukkoa ja auttaa immuunipuolustusta tunnistamaan syövän vieraaksi kudokseksi. Sädehoito lisää myös PD-L1:n määrää solujen pinnassa. Yhdistämällä immuunihoito sädehoitoon on mahdollista parantaa hoidon tuloksia pelkkään lääkehoitoon verrattuna ilman toksisuuden selvää lisääntymistä (25,35). Tutkimustiedon karttuessa immuunivasteen muuntajien asema myös primaarivaiheen hoitoprotokollissa vakiintunee.

**Hypoksiaa vaikuttavat lääkeaineet.** Koska hypoksia on merkittävä sädehoidon tehoa heikentävä tekijä, on tähän vaikuttavia lääkeaineita tutkittu kiivaasti. Kliinisiin tutkimuksiin ovat edenneet muun muassa nimoratsoli pään ja kaulan alueen syöpien kemosädehoidon lisäapuna ja inhaloitava karbogeneeni iäkkäiden potilaiden rakkosyövän sädehoidossa (36,37). Alustavaa näyttöä hyödyistä ilmeni, mutta kyseiset lääkeaineet eivät ole vakiinnuttaneet paikkaansa laajemmin. Myös varoittava esimerkki

parempaan hapetukseen tähtäävästä hoidosta löytyy: samanaikainen anemian darbepoetiinihoito huononsi selvästi potilaiden sädehoitotuloksia (38).

**Muut syöpälääkkeet.** Uusia syöpälääkkeitä rekisteröidään vuosittain lukuisia. On tavanomaista, että uusien lääkkeiden yhteisvaikutuksia sädehoidon kanssa ei ole tutkittu. Osa lääkkeistä todetaankin vasta kokemuksen kautta haitallisiksi sädehoitoon yhdistettynä, esimerkiksi *BRAF*:n (proteiinikinaasi B-Raf) estäjät ja *mTOR*:n (proteiinikinaasi mTOR) estäjät (39,40). Tiedonpuutteen vuoksi onkin yleensä turvallista tauottaa uudemmat syöpälääkehoidot sädehoidon ajaksi lisähaittojen välttämiseksi.

## Lopuksi

Noin puolet syöpäpotilaista saa jossain sairautensa vaiheessa joko parantamiseen tähtäävää tai oireita lievittävää sädehoitoa. Kemosädehoidossa sädehoitoon yhdistetään samanaikainen syöpälääke hoidon tehostamiseksi. Hoito tähtää syövän parantamiseen, ja tiettyjen kasvainten leikkaushoito voidaan välttää kokonaan. Kemosädehoitojaksot ovat pitkiä ja vaativat potilaalta vähintään kohtalaista yleistilaa sekä sitoutumiskykyä.

Syövän hoitoa tutkitaan ja kehitetään jatkuvasti. Viime vuosikymmenen aikana sekä sädehoitotekniikat että syövän lääkehoito ovat edistyneet monella tapaa, eikä loppua uusille innovaatioille syövän parantamiseksi ole näkyvissä. Tämä tuonee uutta myös kemosädehoitoon. ■

**HANNA MÄENPÄÄ, LT, syöpätautien erikoislääkäri**

**HANNA AULA, LT, syöpätautien erikoislääkäri**

**TANJA SKYTTÄ, dosentti, syöpätautien erikoislääkäri**

Twitter: @tanjaskytta

Syövänhoidon vastuualue, Tays

### SIDONNAISUUDET

**Hanna Aula:** Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sanofi, Amgen)

**Hanna Mäenpää:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astra Zeneca, Merck), luottamustoimet (Hallituksen jäsen Scandinavian Society for Head and Neck Oncology ja Suomen Syöpäpotilaat ry)

**Tanja Skyttä:** Luento-/asiantuntijapalkkio (BMS, Faron, Merck, Novartis, Astra Zeneca, Faron, BMS, MSD, Novartis, Roche. Onkologiyhdistys, Suomen Melanoomaryhmä)

### VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen

**KIRJALLISUUTTA**

1. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The concurrent chemoradiation paradigm - general principles. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4:86–100.
2. Ralllis KS, Yau THL, Sideris M. Chemoradiotherapy in cancer treatment: rationale and clinical applications. *Anticancer Res* 2021;41:1–7.
3. Joiner M, van der Kogel A. Basic clinical radiobiology. Lontoo: Hodder Arnold 2018.
4. Halperin E, Wazer D, Perez C, ym. Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2018.
5. Chow LQM. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 2020;382:60–72.
6. Head and neck cancers. Clinical practice guidelines in oncology. Plymouth Meeting: National Comprehensive Cancer Network 2021.
7. Lacas B, Carmel A, Landais C, ym. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 107 randomized trials and 19805 patients, on behalf of MACH-NC group. *Radiother Oncol* 2021;156:281–93.
8. Crowder SL, Douglas KG, Yanina P, ym. Nutrition impact symptoms and associated outcomes in post-chemoradiotherapy head and neck cancer survivors: a systematic review. *J Cancer Surviv* 2018;12:479–94.
9. Skyttä T, Mäenpää H. Sädehoidon haittavaikutukset. *Suom Lääkäril* 2019;74:2722–9.
10. Szturz P, Cristina V, Gómez RGH, ym. Cisplatin eligibility issues and alternative regimens in locoregionally advanced head and neck cancer: recommendations for clinical practice. *Front Oncol* 2019;9:464.
11. Beckham TH, Barney C, Healy E, ym. Platinum-based regimens versus cetuximab in definitive chemoradiation for human papillomavirus-unrelated head and neck cancer. *Int J Cancer* 2020;147:107–15.
12. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, ym. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31:1462–75.
13. Xiang M, Colevas AD, Holsinger FC, ym. Survival after definitive chemoradiotherapy with concurrent cisplatin or carboplatin for head and neck cancer. *J Natl Compr Cancer Netw* 2019;17:1065–73.
14. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, ym. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11:21–8.
15. Gebre-Medhin M, Brun E, Engström P, ym. ARTSCAN III: a randomized phase III study comparing chemoradiotherapy with cisplatin versus cetuximab in patients with locoregionally advanced head and neck squamous cell cancer. *J Clin Oncol* 2021;39:38–47.
16. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, ym. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 2019;393:40–50.
17. Weller M, van den Bent M, Preusser M, ym. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;18:170–86.
18. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, ym. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987–96.
19. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, ym. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373:811–20.
20. McCarthy K, Pearson K, Fulton R, ym. Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:C008368.
21. Hyöty M, Lepistö A, Nurmi H, ym. Kolorektaalisyövän kansalliset hoitosuosituks 2019. Helsinki: Duodecim Terveysportti 2019. [www.terveysportti.fi/apps/ltk/article/hsu00007?toc=530607](http://www.terveysportti.fi/apps/ltk/article/hsu00007?toc=530607).
22. CPIC® guideline for fluoropyrimidines and DPYD. Stanford: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium 2020. <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-fluoropyrimidines-and-dpyd/>.
23. Non-small cell lung cancer. Clinical practice guidelines in oncology 2021. Plymouth Meeting: National Comprehensive Cancer Network 2021. [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf).
24. Bradley JD, Hu C, Komaki RR, ym. Long-term results of NRG oncology RTOG 0617: standard-versus high-dose chemoradiotherapy with or without cetuximab for unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:706–14.
25. Gray JE, Villegas A, Daniel D, ym. Three-year overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC—update from PACIFIC. *J Thorac Oncol* 2020;15:288–93.
26. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, ym. Oesophageal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27:v50–7.
27. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, ym. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12:681–92.
28. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, ym. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074–84.
29. Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, ym. The EMBRACE II study: the outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol* 2018;9:48–60.
30. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, ym. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol* 2016;120:428–33.
31. Francis JA, Eiriksson L, Dean E, ym. No. 370-management of squamous cell cancer of the vulva. *J Obstet Gynaecol Can* 2019;41:89–101.
32. Anal Carcinoma. Clinical practice guidelines in oncology 2021. Plymouth Meeting: National Comprehensive Cancer Network 2021. [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/anal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf).
33. Lesueur P, Chevalier F, Austray JB, ym. Poly-(ADP-ribose)-polymerase inhibitors as radiosensitizers: a systematic review of pre-clinical and clinical human studies. *Oncotarget* 2017;8:69105–24.
34. de Haan R, van den Heuvel MM, van Diessen J, ym. Phase I and pharmacologic study of olaparib in combination with high-dose radiotherapy with and without concurrent cisplatin for non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2020;27:1256–66.
35. Moyers JT, Chong EG, Peng J, ym. Real world outcomes of combination and timing of immunotherapy with radiotherapy for melanoma with brain metastases. *Cancer Med* 2021;10:1201–11.
36. Overgaard J, Eriksen JG, Nordmark M, ym. Plasma osteopontin, hypoxia, and response to the hypoxia sensitizer nimorazole in radiotherapy of head and neck cancer: results from the DAHANCA 5 randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6:757–64.
37. Christodoulou M, Reeves KJ, Hodgson C, ym. Outcomes of radiosensitisation in elderly patients with advanced bladder cancer. *Radiother Oncol* 2018;129:499–506.
38. Overgaard J, Hoff CM, Hansen HS, ym. DAHANCA 10 – effect of darbepoetin alfa and radiotherapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. A multicenter, open-label, randomized, phase 3 trial by the Danish head and neck cancer group. *Radiother Oncol* 2018;127:12–9.
39. Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, ym. Avoiding severe toxicity from combined BRAF inhibitor and radiation treatment: consensus guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:632–46.
40. Chinnaiyan P, Won M, Wen PY, ym. A randomized phase II study of everolimus in combination with chemoradiation in newly diagnosed glioblastoma: results of NRG Oncology RTOG 0913. *Neuro Oncol* 2018;20:666–73.