

Anna Lepistö

Radikaalivotteinen kirurgia yhdistettynä hypertermiseen solunsalpaajahuuheluun

Vatsakalvolle levinneen paksusuolisyövän uusi hyväksytty hoitomuoto

Paksusuolisyöpöpotilaista lähes 10 %:lla esiintyy karsinoosia, jolloin solunsalpaajahoidoilla elinajan viisi-vuotisennuste on parhaimmillaan noin 13 %. Niillä potilailla, joilla karsinoosi on rajoittunut pienehkölle alueelle, voi vatsakalvopesäkkeiden kirurginen poisto yhdistettynä solunsalpaajahuuheluun (HIPEK) olla parantava toimenpide. Hoidolla on valikoiduille potilaille saavutettu 30–35 %:n viiden vuoden elinajan ennuste. Hoitoon liittyy kuitenkin merkittävä sairastuvuus ja jopa kuolleisuus. Ne paksusuolisyöpöpotilaat, joilla todetaan rajoittunut peritoneaalikarsinoosi, tulisi lähettää HIPEK-hoidon arvioon. Myös ne potilaat, joilla ensimmäisessä leikkauksessa todetaan munasarjaetäpesäkkeet, kasvaimen puhkeama tai joilla primaarikasvaimen leikkauksessa poistetaan paikallinen vatsakalvopesäke, suositellaan lähettämään HIPEK-keskukseen tarkistusleikkausharkintaa varten. Suomen HIPEK-keskukset ovat Helsingin ja Oulun yliopistosairaaloissa.

Vatsaontelon karsinoosilla tarkoitetaan syövän, yleensä karsinooman, leviämistä vatsaonteloon vatsakalvon pinoille. Kasvainpesäkkeitä voi olla sekä parietaalisella että viskeraalisella vatsakalvolla. Primaarikasvain voi olla ruoansulatuselimistä lähtöisin, kuten mahalaukusta, ohut- tai paksusuolesta, sappiteistä tai haimasta tai gynekologisista elimistä, erityisesti munasarjoista. Myös vatsaontelon ulkopuolisista kasvaimista muun muassa rinta- tai keuhkosyöpä voivat levitä vatsaonteloon. Karsinoomiin kuulumaton, peritoneaalinen mesoteliooma voi aiheuttaa kliinisesti karsinoosia muistuttavan löydöksen vatsaontelon kalvopinoille.

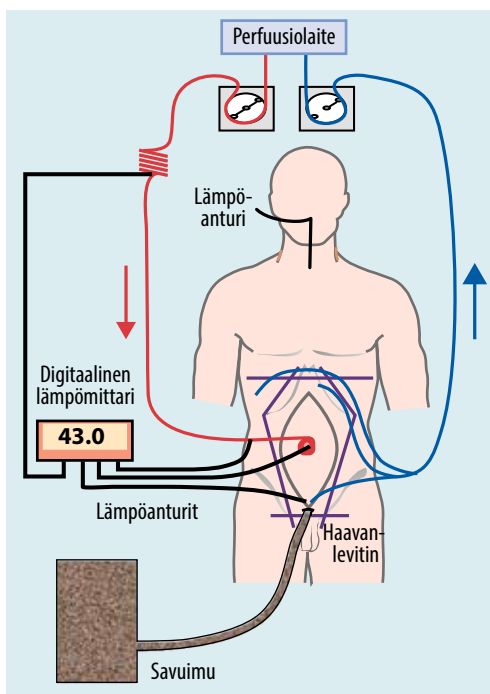
Karsinoosin eteneminen vatsaontelossa noudattaa vatsaontelonesteen kiertoa siten, että syöpäsolut kulkevat peritoneaalinesteen mukana ja kiinnittyvät ensin vatsaontelon kaarevien pintojen pohjiin. Usein alkuvaiheen karsinoosissa pesäkkeitä tavataan mahdollisen emäkasvaimen ympärillä, oikealla puolella palleaa verhoavalla parietaalisella kalvolla, lantion pohjassa ja vatsapaidassa. Taudin edetessä kasvain-

massaa voi käytännössä olla lähes kaikkialla, jolloin se yleensä aiheuttaa myös suolenvetovaikeutta tai esimerkiksi sappiteiden ahtautumista.

Mitä HIPEK on?

Karsinoosi-sanaan liittyy synkkä kaiku, koska tavanomaiset solunsalpaajat ja kasvainmassan vähentämiseen tähtäävä kirurgia ovat olleet varsin tehostomia hoitoja, ja potilaat ovat kuolleet nopeasti karsinoosin toteamisesta. HIPEK-hoito eli hypertermisen vatsakalvonsisäisen kemoterapian yhdistäminen radikaalivotteiseen kasvainmassan poistoon otettiin ensimmäisenä käyttöön umpilisäkelähtöisen pseudomyksooman, kliinikoiden ”sammakonkututautina” tunteman taudin hoitona yhdysvaltaisessa yksityisklinikassa (1,2). HIPEK-hoidossa pyritään kasvainmassan täydelliseen poistoon kirurgisesti, minkä jälkeen vatsaontelo huuhdotaan perfuusiolaitteen kautta kiertävällä lämmitetyllä solunsalpaajalla (**KUVA 1**). Leikkauksessa taudin laajuus arvioidaan tautia sisäl-





KUVA 1. Lämmitetty solunsalpaajaperfuusio.

tävien alueiden määrän, ja alueilla olevien suurimpien pesäkkeiden koon perusteella, ja niistä lasketaan niin sanottu peritoneaalikarsinoosi-indeksi (PCI-indeksi) (KUVA 2). Kirurgian radikaaliteetti jaetaan neljään luokkaan: R0 (ei näkyvää kasvainta), R1 (alle 2,5 mm pesäkkeitä vatsaontelossa), R2 (0,25–2,5 cm:n pesäkkeitä vatsaontelossa) ja R3 (yli 2,5 cm:n pesäkkeitä vatsaontelossa). Leikkaus kestää useita tunteja, ja se vaatii hoitoon perehtyneen kirurgeista, anestesiologeista ja hoitajista koostuvan ryhmän ja leikkauksen jälkeistä tehohoitoa. Hoito ei ole riskitöntä; siihen liittyvä sairastuvuus on 30–50 %:n ja kuolleisuus 0–12 %:n luokkaa (3). Tavallisimpia ovat suolianastomoosi- ja infektiokomplikaatiot.

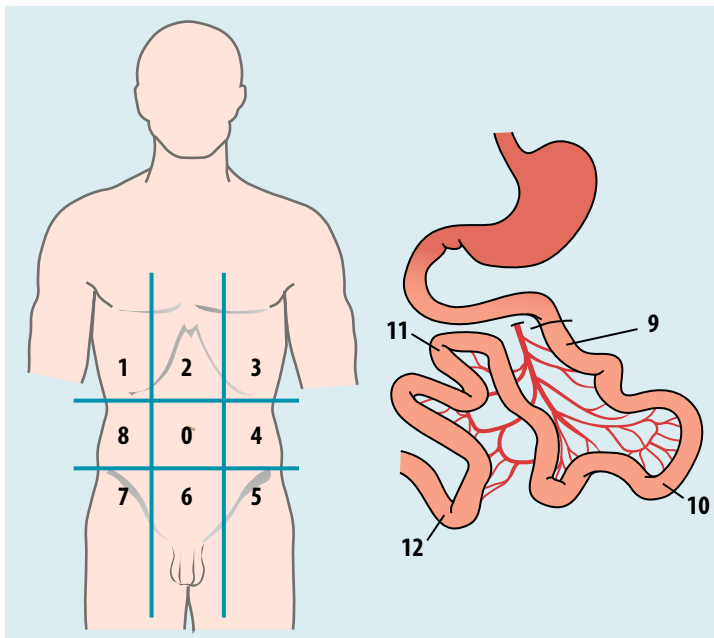
Pseudomyksoomassa hoidolla on saavutettu erinomaisia tuloksia niillä potilailla, joilla hoito on voitu toteuttaa suunnitellusti (4). Koska pseudomyksooman niin sanottu huonosti erilaistunut muoto muistuttaa histologisesti suoliperäistä musinoosisen adenokarsinooman aiheuttamaa karsinoosia, on HIPEK-hoitoa alettu käyttää myös suoliperäisen karsinoinin hoitona valikoiduille potilaille.

Paksusuolisyövän karsinoinin radikaalivoitteinen hoito

Hoidon perusteet. Paksusuolisyöpää sairastavista 8 %:lla todetaan synkroninen tai metakroninen taudin leviäminen vatsaontelon kalvopinnoille, ja 4 %:lla karsinoosi on taudin ensimmäinen ja ainoa leviämismuoto (5). Tieto systeemisolunsalpaajahoidon tehosta paksusuolisyövän karsinoinissa on vaillinaista, koska tutkimuksia ei ole kohdennettu vain karsinoosipotilaisiin. Kuitenkin tiedetään, että vain 5 % valikoimattomista paksusuolisyövän karsinoosia sairastavista on elossa viisi vuotta tavanomaisen systeemisolunsalpaajahoidon aloittamisesta, ja heidän mediaani elinennusteensa on alle kuusi kuukautta (6). Vastaavasti, uuden polven solunsalpaajahoitoon valikoiduista paksusuolisyövän karsinoosia sairastavista on elossa 13 % viiden vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta, ja heidän mediaanielin-aikaennusteensa on alle vuosi (7).

Koska vatsakalvon pintoja pitkin tapahtuvaa leviämistä voidaan pitää taudin yhtenä itsenäisenä leviämisreitteinä veri- ja imusuoniteitä tapahtuvan leviämisen lisäksi, voidaan vatsakalvopesäkkeiden täydellisellä poistolla mahdollisesti saavuttaa parantava hoitotulos, kuten toisinaan maksa- tai keuhkoetäpesäkkeiden poistolla. Pitkäaikaisimmat seurantalulokset radikaalivoitteisesta kirurgiasta yhdistettynä HIPEK-hoitoon paksusuolisyövän karsinoinissa ovat Hollannista ja Ranskasta, joissa valikoiduilla potilailla on saavutettu 31–35 %:n viiden vuoden elinajan ennuste ja 15 %:n todennäköisyys kymmenen vuoden taudittomalle ennusteelle (8,9). Nämä tulokset ovat verrattavissa esimerkiksi elinajan ennusteeseen radikaalin haimasyöpäkirurgian jälkeen.

Potilasvalinta. Vaikka vaikuttaa ilmeiseltä, että valikoidut paksusuolisyövän karsinoosia sairastavista hyötyvät radikaalikirurgiasta yhdistettynä HIPEK-huuhteluun, tämän hetken haasteena on oikeiden potilaiden valitseminen hoitoon ja toisaalta näiden tunnistaminen. Valinnassa pitää huomioida tiedossa olevat ennusteeseen vaikuttavat tekijät radikaalikirurgian jälkeen suhteutettuna hoitoon liittyviin riskeihin. Potilaiden löytämisessä auttaa tieto suuren



KUVA 2. Karsinoosin levinneisyyden arvioiminen syöpäindeksin (peritoneal cancer index, PCI) avulla. 0 = keski-alue, 1 = oikea ylävatsa, 2 = keskiylävatsa, 3 = vasen ylävatsa, 4 = vasen kylki, 5 = vasen alavatsa, 6 = lantio, 7 = oikea alavatsa, 8 = oikea kylki, 9 = yläjejunum, 10 = alajejunum, 11 = yläileum, 12 = alaileum. Pesäkkeen koon arviointi: 0 = ei kasvainta, 1 = pesäkkeen läpimitta enintään 0,5 cm, 2 = pesäkkeen läpimitta enintään 5 cm, 3 = pesäkkeen läpimitta yli 5 cm tai yhtenäinen matto.

karsinoosiriskin omaavista ryhmistä. Kaikki tautinsa puolesta hoitoon sopivat potilaat eivät kuitenkaan sovellu radikaalivaihtoehdon hoidon piiriin liitännäistautiensa takia. Myös yli 80 vuoden ikää on pidetty yleensä esteenä HIPEK-hoidolle.

Ennustetekijät. Toisin kuin pseudomyksoomassa, jossa radikaali hoitotulos ja hyvä eloonjäämisennuste voidaan saavuttaa pitkällekin edenneessä taudissa (PCI yli 20), paksusuolisyövän karsinoosissa levinnyt tauti rajoittaa leikkaushetkellä selvästi sekä radikaalileikkauksen onnistumista että elinajan ennustetta onnistuneenkin leikkauksen jälkeen (10,11,12,13). Toisaalta tautia sisältävien alueiden määrä riippumatta PCI-luvusta vaikuttaa voimakkaasti ennusteeseen vaikuttava, toisin kuin pseudomyksoomassa (10). Tämä selittyy sillä, että mikäli karsinoosia esiintyy laajasti vatsaontelon eri alueilla, jokin pieni pesäke voi jäädä leikkauksessa huomaamatta. Tällä on erityisesti merkitystä paksusuolisyövän karsinoosissa verrattuna pseudomyksoomaan. Pseudomyksoomassa

R0–1-radikaliteetilla saavutetaan noin 70 %:n viiden vuoden elinajan ennuste, koska solunsalpaajaperfuusio tuhoaa alle 2,5 mm:n limapesäkkeet R1-tason leikkauksissa. Sen sijaan paksusuolikarsinoosissa on oleellista saavuttaa leikkaustulos R0, koska R1-tason leikkaukseen liittyy selvästi huonompi ennuste (12,13,14). Laaja-alainen ohutsuolen tai sen liepeen karsinoosi estää usein radikaalileikkauksen ja myös huonontaa ennustetta (13). Ruokailuun liittyvä pahoinvointi ja suolen toimintahäiriöt ennen leikkausta voivat viitata karsinoosiin ohutsuolen alueella. Samanaikaiset yksittäiset maksametästaasit eivät ole ehdoton este karsinoosin radikaalivaihtoehdolle. Tällöin ennusteeseen vaikuttavat sekä karsinoosin laajuus että maksametästaasien määrä (11). Taudin histologisen erilaistumisasteen on todettu vaikuttavan voimakkaasti elinajan ennusteeseen radikaalikirurgian jälkeen (10).

Suurentuneen karsinoosiriskin potilaat. HIPEK-hoidon onnistumisen ja elinajan ennusteen kannalta olisi tärkeää, että karsinoosi

todetaan sen varhaisvaiheessa. Epäilyn herätessä tetokonetomografia (TT) ja FDG-PET-TT ovat parhaimmat käytettävissä olevat menetelmät karsinoosin havaitsemiseen, mutta ne eivät ole tarpeeksi herkkiä. Tämän takia toisena vaihtoehtona on tarkistuslaparotomia suuren riskin potilaille. Myös laparoskopiaa voidaan käyttää, mutta se ei ole tarpeeksi tarkka havaitsemaan alkavaa karsinoosia, eikä sillä myöskään tavoiteta kaikkia riskialueita vatsaontelossa. Laparoskopialla ei myöskään pystytä luotettavasti arvioimaan radikaalikirurgian mahdollisuutta (15).

Suuren riskin potilaiden valikoiminen tarkistuslaparotomiaan on vaikeaa. Rekisteripohjaisen ruotsalaisen tutkimuksen perusteella tiedetään, että merkitsevä karsinoosiriski on potilailla, joilla on paksusuolen, erityisesti oikeanpuoleinen syöpä, imusolmukepositiivinen tauti, T3–4-kasvain, alle 12 tutkittua imusolmuketta preparaatissa, päivystysleikkaus tai epäradikaali leikkaus (5). Näistä levinneisyysasteen II–III riskipotilaista noin puolet soveltuisi radikaalileikkaukseen, ja jos heille tehtäisiin tarkistuslaparotomia, vain 1 % hyötyisi toimenpiteestä. Näin ollen tarkistusleikkaukselle tarvitaan selkeitä kriteereitä.

Ranskalaisitutkimuksessa tehtiin tarkistuslaparotomia niille potilaille, joilla oli primaarileikkauksessa poistettu taudin munasarjaetäpesäke ja joiden kasvain oli puhjennut tai joilta primaarileikkauksessa oli makroskooppisesti radikaalisti poistettu taudin vatsakalvopesäke (16). Munasarjaetäpesäkepotilaista 62 %:lla todettiin karsinoosi tarkistusleikkauksessa, ja 6 %:lla se ei näkynyt leikkausta edeltävässä TT:ssä. Kasvainperforaatiopotilaista 27 %:lla todettiin karsinoosi, ja niistä potilaista, joilla oli ollut synkroninen karsinoosipesäke, karsinoosi todettiin 57 %:lla. Omassa yksikössämme tarkistusleikkausta HIPEK-valmiudessa tarjotaan potilaille, joilta on poistettu primaarileikkauksen yhteydessä munasarjaetäpesäke tai paikallinen vatsakalvopesäke tai joilla kasvain oli puhjennut. Kirjallisuuden mukaan 7–20 % paksusuolisyöpää sairastavista kuuluu näihin ryhmiin (16).

Solunsalpaajan valinta. Paksusuolisyövän karsinoosin HIPEK-hoidossa käytetyimmät so-

Ydinasiat

- ▶ Paksusuolisyövän tyypillinen leviämisreitti on vatsakalvon pinta, jolloin syntyy karsinoosi.
- ▶ HIPEK-hoidossa yhdistetään vatsaontelon hyperterminen solunsalpaajahoido radiikaalitavoitteiseen kasvainmassan poistoon.
- ▶ HIPEK-hoidolla voidaan saavuttaa jopa yli 30 %:n paraneminen valikoidulle potilasjoukolle.
- ▶ Uusintaleikkaus HIPEK-valmiudessa voitulla kysymykseen myös primaarivaiheessa paikallisesti levinneissä syövässä.

lunsalpaajat ovat mitomysiini ja oksaaliplatiini. Käytettävissä olevien tutkimusten perusteella ei ole näyttöä, että jompikumpi olisi tehokkaampi. Yhdysvaltalaisen konsensuslausuman mukaan 95 % hoitoa antavista keskuksista kannatti mitomysiiniperfuusiota 42 asteen lämpötilassa 1,5 tunnin ajan (17). Myös Suomessa kummassakin hoitoa antavassa yliopistosairaalas- sa on käytössä mitomysiini paksusuolisyövän karsinoosiin. Mitomysiini on hyvin tunnettu ja varsin hyvin siedetty solunsalpaaja. Vaikeasti sydän- tai keuhkosairaille sitä ei voi antaa. Tyypillisin HIPEK-hoidon jälkeen todettu mitomysiinin haittavaikutus on neutropenia. Naisilla neutropenian riski on jopa 60 %, minkä takia heille annetaan ehkäisevästi filgrastiimia leikkauksen jälkeen. Miehillä hoito käynnistetään, jos neutrofiilimäärä laskee alle $1,5 \times 10^9/l$.

Muut karsinoosit

Ohutsuoliperäisen karsinoosiin sovelletaan paksusuolisyövän karsinoosin hoitoperiaatteita. Sen sijaan HIPEK-hoidon hyödyistä maha-, haima- tai sappitiesyövän karsinoosin hoidossa ei ole näyttöä. Mielipiteet julkaistujen tutkimusten perusteella hoidon tehosta munasarja- syövässä ovat ristiriitaisia, mutta todennäköisesti kahdeksan käynnissä olevaa satunnaistettua tutkimusta tuovat selvyttä asiaan (18,19).

Omassa yksikössämme HIPEK-hoitoa on toteutettu vain äärimmäisen valikoiduille, yksittäisille munasarjasyöpöpotilaille.

Lopuksi

HIPEK-hoito yhdistettynä vatsakalvon kasvainpesäkkeiden poistoon ja tarvittaviin elinpoistoihin on vakiinnuttanut asemansa pseudomyksooman, vatsaontelon mesoteliiooman ja suoliperäisen karsinoinin yhtenä hoitovaihto-

ehtona. Paksusuolisyövän karsinoinissa hoito soveltuu pienelle ja valikoidulle potilasjoukolle. Käynnissä olevien tutkimusten valmistuttua saadaan tietää, mikä hoidon merkitys on munasarjasyövässä. Muita laajennuksia hoidon aiheisiin ei lähitulevaisuudessa ole odotettavissa. ■

ANNA LEPISTÖ, kirurgian dosentti, osastonylilääkäri
Vatsakeskus, HYKS

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajalla ei ole sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995;221:29–42.
2. Lepistö A, Österlund P, Järvinen HJ. Peritoneumin pseudomyksooman hoito kehittyä. *Duodecim* 2010;126:1693–9.
3. Mohamed F, Moran BJ. Morbidity and mortality with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy: the importance of a learning curve. *Cancer J* 2009;15:196–9.
4. Järvinen P, Ristimäki A, Kantonen J, ym. Comparison of serial debulking and cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin. *Int J Colorectal Dis* 2014;29:999–1007.
5. Segelman J, Granath F, Holm T, Machado M, Mahteme H, Marting A. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2012;99:699–705.
6. Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJ, Bleichrodt RP. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies. *Ann Surg* 2006;243:212–22.
7. Franko J, Shi Q, Goldman CD, ym. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol* 2012;30:263–7.
8. Kuijpers AM, Mirck B, Aalbers AG, ym. Cytoreduction and HIPEC in the Netherlands: nationwide long-term outcome following the Dutch protocol. *Ann Surg Oncol* 2013;20:4224–30.
9. Goéré D, Malka D, Tzanis D, ym. Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? *Ann Surg* 2013;257:1065–71.
10. Verwaal VJ, van Tinteren H, van Ruth S, Zoetmulder FA. Predicting the survival of patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin treated by aggressive cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg* 2004;91:739–46.
11. Maggiori L, Goéré D, Viana B, ym. Should patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with synchronous liver metastases be treated with a curative intent? A case-control study. *Ann Surg* 2013;258:116–21.
12. Benizri EI, Bernard JL, Rahili A, Benchimol D, Bereder JM. Small bowel involvement is a prognostic factor in colorectal carcinomatosis treated with complete cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol* 2012;10:56.
13. Yonemura Y, Canbay E, Ishibashi H. Prognostic factors of peritoneal metastases from colorectal cancer following cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy. *ScientificWorldJournal* 2013;2013:978394.
14. Passot G, Vaudoyer D, Cotte E, ym. Progression following neoadjuvant systemic chemotherapy may not be a contraindication to a curative approach for colorectal carcinomatosis. *Ann Surg* 2012;256:125–9.
15. Iversen LH, Rasmussen PC, Laurberg S. Value of laparoscopy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg* 2013;100:285–92.
16. Honoré C, Goéré D, Souadka A, Dumont F, Elias D. Definition of patients presenting a high risk of developing peritoneal carcinomatosis after curative surgery for colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2013;20:183–92.
17. Turaga K, Levine E, Barone R, ym. Consensus guidelines from The American Society of Peritoneal Surface Malignancies on standardizing the delivery of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in colorectal cancer patients in the United States. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1501–5.
18. Chiva LM, Gonzalez-Martin A. A critical appraisal of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of advanced and recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;136:130–5.
19. Huo YR, Richards A, Liauw W, Morris DL. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:1578–89.

SUMMARY

Novel approved form of treatment for colonic cancer with peritoneal metastases – radicality-aimed surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

Carcinomatosis occurs in almost 10% of colonic cancer patients, whereby the five-year survival rate on cytostatic chemotherapy is approx. 13% at best. For patients having carcinomatosis restricted to a fairly small area, surgical removal of peritoneal metastases combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) may be a curative procedure. The treatment has resulted in a five-year life expectancy of 30 to 35% for selected patients. The treatment is, however, associated with significant morbidity and even mortality. Colorectal cancer patients diagnosed with restricted peritoneal carcinomatosis should be referred to an assessment for HIPEC treatment.