

Raija Ristamäki ja Annika Ålgars

Onkologisen lääkehoidon periaatteet suolistosyöpäleikkauksen jälkeen

Radikaalisti leikatun suolistosyövän ennuste riippuu taudin levinneisyydestä. Liitännäissolunsalpaajahoidolla voidaan vähentää taudin uusiutumista ja parantaa potilaiden ennustetta. Lähi-imusolmukkeisiin edenneessä taudissa liitännäishoidon hyöty on selvä. Suolen seinämän läpäisevissä syövissä, joissa ei esiinny imusolmukeleVINNEISYYTTÄ, hyöty on vähäisempi. Tällöin liitännäishoitoa suositellaan vain potilaille, joiden syövässä esiintyy muita ennustetta huonontavia tekijöitä. Iäkkäämpien potilaiden samaa hyötyä liitännäishoidosta on osoitettu ainoastaan imusolmukkeisiin edenneissä taudeissa. Liitännäishoito pitäisi pystyä aloittamaan kahdeksan viikon sisällä leikkauksesta. Liitännäishoitona käytettävissä ovat suonensisäisesti annettava 5-fluorourasiili yhdessä kalsiumfolinaatin kanssa, suun kautta otettava fluorourasiiliin esiaste kapesitabiini sekä oksaliplatiini.

Tällä hetkellä Suomessa todetaan noin 3 000 uutta suolistosyöpää vuosittain. Pinnallisissa (T1–2 N0) taudeissa leikkaushoidon jälkeen ilman liitännäissolunsalpaajahoidoa viiden vuoden elossaolo-osuus on 85–95 %, asteen II (T3–4 N0) syövissä 60–80 % ja asteen III (T1–4 N1–2) syövissä imusolmukeleVINNEISYYDEN mukaan 30–60 % (1). Uusista suolistosyöivistä noin kolmanneksella potilaista on suolen läpäissyt syöpä ilman imusolmukeleVINNEISYYTTÄ (aste II) ja samoin noin kolmanneksella on imusolmukkeisiin edennyt syöpä (aste III).

Ainoa parantava hoito on radikaalileikkaus, jossa poistetaan kasvaimen sisältävä suolen osa ja suolilieve. Pinnalliset syöväet on parannettavissa pelkällä leikkaushoidolla (aste I). Uusiutumiseriski on suurempi, jos syöpä on levinnyt lähi-imusolmukkeisiin (aste III) tai taudissa on todettu muita ennustetta huonontavia tekijöitä. Näitä ovat kasvaimen kasvu syvemmälle vatsakalvoon tai viereiseen elimeen, kasvaimen aiheuttama tukos tai suolen puhkeaminen, vähäinen tutkittujen imusolmukkeiden määrä (< 12), todettu imutie-, suoni- tai perineuraalinen in-

vaasio sekä kasvaimen huono erilaistumisaste. Potilaille, joilta radikaalisti leikatun syövän uusiutumiseriski on suurentunut (leviämisasteet III ja II, joissa on ennustetta huonontavia tekijöitä) suositellaan annettavaksi liitännäissolunsalpaajahoidon vähentämään uusiutumiseriskiä ja kuolleisuutta syöpään.

Koska liitännäishoito pitäisi aloittaa leikkauksen jälkeen?

Suolistosyövän leikkauksen jälkeen potilaan toipumiseen kuuluu väistämättä viikkoja. Tähtysleikkauksen jälkeinen toipumisaika aika on mahdollisesti lyhyempi kuin avoimen leikkauksen jälkeen. Yleisissä syövänhoitosuosituksissa on esitetty, että syövän liitännäishoidon pitäisi alkaa neljän viikon sisällä leikkauksesta, mikä on usein mahdotonta suolistoleikkauksen jälkeen. Tuoreessa laajassa englantilaisessa takautuvassa rekisteritutkimuksessa (The Hospital Episode Statistics) todettiin, että potilailla, joiden liitännäishoito aloitettiin kahdeksan viikkoa leikkauksen jälkeen, oli huonompi elinaikaennuste kuin potilailla, joiden hoito

oli pantu alulle kahdeksan viikon sisällä. Uusintaleikkaus ei huonontanut ennustetta, mikäli liitännäishoito pystyttiin silti aloittamaan kahdeksan viikon kuluessa (2). Takautuvissa tutkimuksissa tanskalaisella ja hollantilaisella aineistolla on myös osoitettu, että liitännäishoidon pitäisi alkaa kahdeksan viikon sisällä leikkauksesta, jotta potilaiden ennuste ei huonontuisi (3,4). European Society on Medical Oncology (ESMO) suositusten mukaan hoidon pitäisi alkaa viimeistään 8–12 viikon kuluessa leikkauksesta. Liitännäishoidon aloituksessa ei pidä viivyttää, ja useimmilla potilailla hoito kyetäänkin aloittamaan kuuden viikon sisällä leikkauksesta (1).

Liitännäishoidon kesto

Liitännäishoito kestää suolistosyövässä normaalisti kuusi kuukautta. Oksaliplatiinin aiheuttama perifeerinen neuropatia tulee esteeksi usein jo 4–5 kuukauden hoidon jälkeen, jolloin hoidon jatko pelkällä fluoropyrimidiinihoidolla ilman oksaliplatiinia tulee harkittavaksi. Meneillään olevassa satunnaistetussa laajas- sa tutkimuksessa verrataan kolmen kuukauden oksaliplatiinipohjaista hoitoa kuuden kuukauden hoitoon. Tuloksia odotetaan viimeistään vuonna 2017 (Clinical Trials.gov NCT00958737). Ainakin siihen asti suolistosyövän liitännäishoidon kesto on kuusi kuukautta.

Koska liitännäishoitoa II-asteen syövässä?

Yleisesti liitännäishoidon hyöty on varsin vähäinen leviämisasteen II syövässä. Laajas- sa satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa selvitettiin liitännäissolunsalpaajahoidon hyötyä, absoluuttinen hyöty liitännäishoitoa saaneilla viiden vuoden elossaoloajassa oli 3,6 % (5). Hoitosuosituksissa fluoropyrimidiinipohjaista liitännäishoitoa onkin suositeltu vain leviämisasteen II syövässä, joissa on todettu ennustetta huonontavia tekijöitä: T4-syvyyskasvu, taudin aiheuttama suolitukos tai suolen perforaatio, vähäinen tutkittujen imusolmukkeiden määrä (alle 12), syövän huono erilaistumisaste sekä lymfovaskulaarinen tai perineuraalinen invaa-

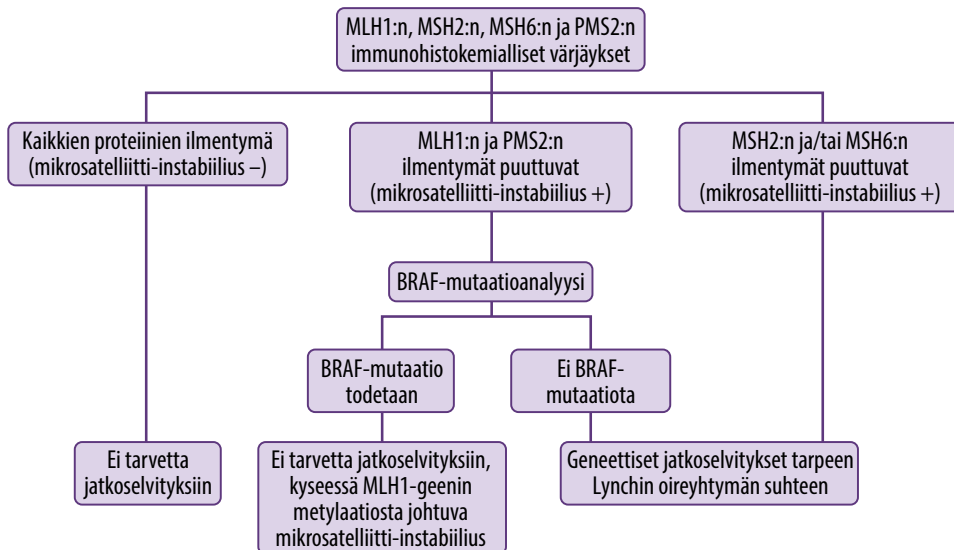
sio (1,6). Etenkin perineuraalisen invaasion on todettu olevan itsenäinen ennustetta huonontava tekijä (7). Tutkimuksessa todettiin myös, että perineuraalisia invaasioita ilmoitettiin patologin lausunnoissa niukemmin kuin niitä esiintyi. Kuitenkaan selkeää tutkimusnäyttöä ei ole liitännäishoidon hyödystä erikseen asteen II syövässä, jossa on todettu huonon ennusteen tekijä. Iäkkäämmillä potilailla ei todettu saatavan hyötyä asteen II syövässä, joissa esiintyi huonon ennusteen tekijöitä (8).

Leviämisasteen II taudeissa, joissa todetaan mikrosatelliitti-instabiilius (MSI) joko Lynchin oireyhtymän *MMR*-geenin (mismatch repair) mutaation tai sporadisen *MLH1*-geenin metylaation vuoksi, ennuste on hyvä, jolloin liitännäishoidot näissä syövässä eivät ole tarpeen (9,10). Joissain tutkimuksissa on esitetty myös 5-fluorourasiilin liitännäishoitona olevan ennustetta huonontava tekijä näillä potilailla. Testaus voidaan tehdä *MMR*-geenien *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ja *PMS2* proteiinien immunohistokemiallisella värjäyksellä (KUVA). Ilmentymisen puute viittaa mikrosatelliitti-instabiliteettiin. *MLH1*:n ja *PMS2*:n ilmentymisen puuttuessa suositellaan tehtäväksi *BRAF*^{V600}-mutaation immunohistokemiallinen värjäys. Mikäli *BRAF*^{V600}-mutaatiota ei todeta, geneettiset lisäselvitykset ovat tarpeen Lynchin oireyhtymän selvittämiseksi. Mikäli todetaan *BRAF*^{V600}-mutaatio, kyseessä on *MLH1*-geenin metylaatiosta johtuva mikrosatelliitti-instabiilius, eikä geneettisiä jatkotutkimuksia tarvita. Mikäli *MSH2*- ja *MSH6*-proteiinien ilmentymistä ei todeta, ovat geneettiset lisätutkimukset tarpeen.

MMR-geenien immunohistokemialliset tutkimukset tulisi tehdä ainakin asteen II syövässä, mutta on esitetty, että tutkimus kannattaisi tehdä kaikissa leikatuiissa kolorektaalisyövässä. Lynchin oireyhtymän selvittely on suositeltu tehtäväksi kaikille alle 70-vuotiaalle uusille syöpäpotilaille sekä niille, joilla on sukuselvityksen perusteella viitettä Lynchin oireyhtymästä.

Käytettävät solunsalpaajahoidot

5-fluorourasiili yhdessä kalsiumfolinaatin kanssa on ollut käypää hoitoa paksusuolisyö-



KUVA. Tutkimusalgoritmi mikrosatelliitti-instabiiliuden selvityksessä.

vän liitännäishoidossa jo 1990-luvulta lähtien (11). Hoidon osoitettiin useissa tutkimuksissa vähentävän syövän uusiutumista 30–41 % ja kuolleisuutta 22–34 %. Sittemmin suonensisäisesti annettavan hoidon ovat suurelta osalta korvanneet suun kautta annettavat fluoropyrimidiinit, joista kapesitabiini on ollut käytössä liitännäishoidossa jo yli kymmenen vuotta. Kapesitabiinin osoitettiin olevan vähintään yhtä hyvä asteen III paksusuolisyövän liitännäishoidossa kuin bolushoitona toteutettava 5-fluorourasiili yhdessä kalsiumfolinaatin kanssa (12). Kapesitabiinilla hoidetuilla oli lisäksi tilastollisesti vähemmän haittavaikutuksia. Ainoastaan käsi-jalkaoireyhtymää esiintyi enemmän. Potilaat kokevat kotona toteutettavan hoidon miellyttävämpänä, mutta hoito edellyttää hyvää potilasohjausta. Kapesitabiinihoidon myötä syöpäkliniikoihin onkin tullut neuvovia hoitajia, joiden ohjauksessa koko ajan lisääntyvien kotona toteutettavien syöpälääkehoitojen turvallinen toteutus onnistuu.

Oksaliplatiinin yhdistämisen fluoropyrimidiiniin on osoitettu tehostavan liitännäishoitoa kolmessa satunnaistetussa tutkimuksessa. MOSAIC-tutkimuksesta on vastikään raportoitu kymmenen vuoden seurantatulokset (13). Tutkimuksessa verrattiin oksaliplatiinia yhdistettynä kahden vuorokauden 5-fluorourasiili-

infuusioon (FOLFOX4) ja hoitoa ilman oksaliplatiinia (LV5FU2). Oksaliplatiinin lisäyksellä saatiin lisähyötyä III asteen paksusuolisyövässä sekä taudittoman elinajan että kokonaiselinajan suhteen. Erityisesti potilaat, joilla oli laaja imusolmukelevinneisyys (N2), hyötyivät hoidosta: kymmenen vuoden elossaolo-osuus oli 59,5 % vs 46,6 %. Asteen II syövässä oksaliplatiinin lisäyksellä ei saavutettu lisähyötyä. Tutkimuksissa ei ole myöskään todettu, että iäkkäämmillä potilailla oksaliplatiinin lisäyksellä fluoropyrimidiinihoitoon saataisiin lisähyötyä.

Oksaliplatiinihoitoa rajoittava haitta on perifeerinen neuropatia. Millään oheishoidolla ei ole osoitettu voitavan vähentää tai estää neuropatian kehittymistä. Kaikilla potilailla esiintyy hoitojen jälkeen muutamia päiviä kestävästä kylmän aiheuttamista kipu- ja puutumistunteuksia, etenkin nielussa sekä käsissä ja jaloissa. Hoidon edetessä pysyvämpää perifeeristä neuropatiaa alkaa esiintyä yleensä muutaman kuukauden hoidon jälkeen. Oireet voivat edetä vielä 2–3 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeenkin ja alkavat laantua vähitellen, mutta osalle potilaista jonkinasteinen neuropatia voi jäädä pysyväksi. Perifeerinen neuropatia onkin huomattavasti potilaiden arkea haittaava oire. Oksaliplatiinia pystytään harvoin käyttämään koko kuuden kuukauden liitännäishoidon ajan.

Ydinasiat

- ▶ Liitännäissolunsalpaajahoido vähentää taudin uusiutumista ja parantaa ennustetta radikaalisti leikatuiissa imusolmukkeisiin edenneissä suolistosyövissä (aste III).
- ▶ Leviämistäasteen II syövässä liitännäishoitoa suositellaan ainoastaan alle 70-vuotiaille ja jos taudissa on todettu ennustetta huonontavia tekijöitä.
- ▶ Iäkkäiden potilaiden hoito räätälöidään taudin ennusteen ja potilaan voimien sekä muiden sairauksien perusteella.
- ▶ MMR-geenien testaus suositellaan tehtäväksi ainakin alle 70-vuotiaille sekä potilaille, joilla on sukuselvityksessä viitettä perinnöllisestä Lynchin oireyhtymästä.
- ▶ Liitännäishoito on aloitettava kahdeksan viikon sisällä leikkauksesta.

Potilaiden ohjaaminen ja informointi perifeerisen neuropatian oireista ja luonteesta on tärkeää, samoin riittävän tiheät lääkärin vastaanotokäynnit hoidon aikana ovat tarpeen.

Etäpesäkkeisessä suolistosyövän hoidossa käytettävillä irinotekaanilla tai vasta-aineilla bevasitumabilla ja setuksimabilla ei ole osoitettu olevan hyötyä liitännäishoidossa.

Iäkkäät potilaat

Suolistosyöpäpotilaista lähes 70 % on yli 65-vuotiaita. Iäkkäiden potilaiden osuus on kuitenkin varsin pieni yksittäisissä satunnais-tetuissa tutkimuksissa, jolloin iäkkäiden potilaiden saamasta liitännäishoidon hyödystä ei pystytä yksittäistutkimusten perusteella saamaan luotettavaa tietoa. Tämän takia on tehty tutkimuksia laajalla aineistolla, johon on kerätty tiedot useista satunnaistetuista kolmannen vaiheen liitännäishoitotutkimuksista. ACCENT-aineistosta (Adjuvant Colon Cancer End Points) analysoitiin liitännäishoidon hyödyt lähes 15 000 potilaalta, joista yli 70-vuotiaita oli reilut 2 500 (14). Tutkimuksen perusteella yli 70-vuotiailla oksaliplatiinin lisääminen

fluoropyrimidiinahoitoon ei tuonut merkittävää lisähyötyä elinajan kannalta. Osalla iäkkäämmistä saatiin hyötyä taudittoman elinajan suhteen, mutta tutkimuksessa ei kyetty tarkemmin erottamaan oksaliplatiinipohjaisesta hoidosta hyötyvää iäkkäämpien potilaiden ryhmää. Sen sijaan fluoropyrimidiinihoidon joko suonensisäisellä 5-fluorourasiililla yhdistettynä kalsiumfolinaattiin tai peroraalisella kapesitabiinilla todettiin hyödyttävän yli 70-vuotiaita yhtä paljon kuin nuorempiakin potilaita.

Pelkkä kalenteri-ikä ei kerro iäkkään potilaan todellisesta kunnosta. Hyväkuntoisten yli 70-vuotiaiden osuus on lisäksi Suomessa lisääntynyt. Elinajanodote 80-vuotiaallakin on keskimäärin yli kahdeksan vuotta. Hoitoa mietittäessä on otettava huomioon potilaan kunnan lisäksi hänen muut sairautensa ja niihin tarvittavat lääkkeet. Solunsalpaajahoidon on todettu aiheuttavan iäkkäille potilaille enemmän sytopenioita kuin nuoremmille, mutta muissa haitoissa, kuten oksaliplatiinin aiheuttamassa neuropatiassa, ei ole todettu eroja. Kolorektaalisyövästä suurin osa uusiutuu kolmen vuoden sisällä leikkauksesta, jolloin suuren uusiutumisen omaavassa asteen III syövässä yksilöllistä hoitoa kannattaa harkita iäkkäämmälläkin potilaalla. Asteen II syövässä iäkkäämpien potilaiden hyöty on vähäisempi, jolloin liitännäishoito tuskin kannattaa.

Lopuksi

Liitännäissolunsalpaajahoidolla pystytään parantamaan asteen III suolistosyöpää sairastavien potilaiden ennustetta radikaalileikkauksen jälkeen. Asteen II syövässä liitännäishoito kohdennetaan vain potilaisiin, joiden taudissa todetaan ennustetta huonontavia tekijöitä. Iäkkäämmillä potilailla liitännäishoidon hyöty on osoitettu etenkin niillä, joiden tauti on edennyt imusolmukkeisiin (aste III). Iäkkäiden potilaiden hoito tulee kuitenkin arvioida yksilöllisesti. Leikatut potilaat pitäisi käsitellä monialaisissa yhteistyökokouksissa, joissa sovitaan syöpälääkärille liitännäishoitoarvioon lähetettävistä potilaista. Sujuvalla yhteistyöllä myös viiveet liitännäishoidon aloituksessa kyetään välttämään. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, ym. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi64–72.
2. Nachiappan S, Askari A, Mamidanna R, ym. Initiation of adjuvant chemotherapy within eight weeks of elective colorectal resection improves overall survival regardless of reoperation. *Colorectal Dis* 2016 [hyväksytty julkaistavaksi]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/codi.13308/abstract>.
3. Klein M, Azaquoun N, Jensen BV, Gögenur I. Improved survival with early adjuvant chemotherapy after colonic resection for stage III colonic cancer: a nationwide study. *J Surg Oncol* 2015;112:538–43.
4. Bos AC, van Erning FN, van Gestel YR, ym. Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer. *Eur J Cancer* 2015;51:2553–61.
5. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, ym. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007;370:2020–9.
6. Colon cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network 2016. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
7. Liebig C, Ayala G, Wilks J, ym. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5131–7.
8. O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte NK, ym. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. *J Clin Oncol* 2011;29:3381–8.
9. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, ym. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349:247–57.
10. Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, ym. DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:863–75.
11. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, ym. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20 898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2009;27:872–7.
12. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, ym. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696–704.
13. André T, de Gramont A, Vernerey D, ym. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol* 2015;33:4176–87.
14. McCleary NJ, Dotan E, Browner I. Refining the chemotherapy approach for older patients with colon cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2570–80.

RAIJA RISTAMÄKI, dosentti, osastonylilääkäri

Syöpöklänikka, TYKS

ANNIKA ÄLGARS, LT, erikoislääkäri

Syöpöklänikka TYKS ja MediCityn tutkimuslaboratorio, Turun yliopisto

SIDONNAISUDET

Raija Ristamäki: Asiantuntijapalkkio (Amgen, Bayer, MSD, Merck, Roche, Sanofi), luentopalkkio (Amgen, Bayer, Merck, Nordic Drugs, Novartis, Roche, Sanofi, Suomen Onkologiyhdistys r.y.), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Ipsen, Merck, Roche, Sanofi)

Annika Älgars: Asiantuntijapalkkio (Amgen, Bayer, Celgene, Lilly, Merck, Roche, Sanofi), luentopalkkio (Amgen, Lilly, Roche), muu palkkio (Merck, Roche, Varian)

SUMMARY

Principles of oncologic drug therapy following surgery for bowel cancer

Adjuvant chemotherapy for 6 months following curative resection of colorectal cancer (CRC) reduces recurrence risk and improves survival in lymph node positive, stage III disease. In stage II CRC the benefit of adjuvant chemotherapy is smaller and only recommended if high risk prognostic factors are present. Microsatellite instability in stage II CRC is associated with a favourable prognosis and when present adjuvant chemotherapy is not needed. Adjuvant chemotherapy improves disease outcome also in elderly patients (≥ 70 years) with stage III CRC, but is not recommended in stage II disease. Adjuvant chemotherapy should be started within 8 weeks following surgery.