

Helena Isoniemi ja Pia Österlund

Levinneen paksu- ja peräsuolisyövän hoitotulokset – etäpesäkekirurgia kantaa pitkälle RAXO-datan mukaan

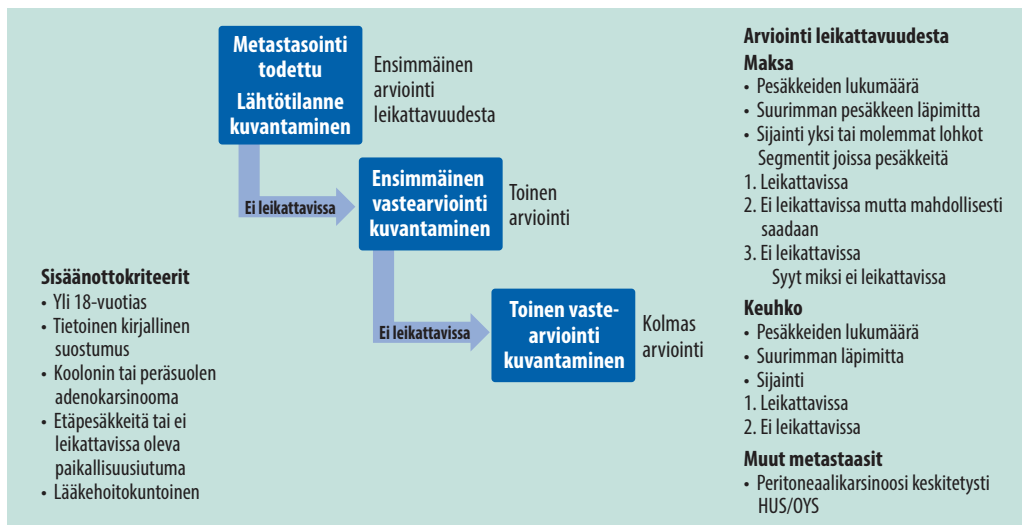
RAXO on maanlaajuinen tosielämän etenevä tutkimus levinneestä paksu- ja peräsuolikarsinoomasta, ja se käsittää 1 086 potilasta. Tavoite on selvittää etäpesäkkeiden leikattavuus, ennuste eri hoitomuodoilla, taudin käyttäytyminen ja etäpesäkeprofiili. Tutkimuksen tärkein osa on moniammatillisen ryhmän keskitetty ja toistettu arvio etäpesäkkeiden leikattavuudesta. Arvio tehtiin ennen ensilinjan lääkehoitoa sekä kahdesti hoitovasteen arvioinnin yhteydessä. Etäpesäkkeiden leikattavuus lisääntyi kolmanneksella lääkehoidon avulla. Koko aineiston leikattujen tai paikallisesti hoidettujen potilaiden viiden vuoden elossaoloennuste on 62 % ja vain lääkehoitoa saaneilla 8 %. Tutkijaryhmämme lopullisena tavoitteena on yhdistää voimat niin, että löydämme biomarkkereita, joiden avulla voimme kohdentaa hoidot niistä hyötyville, parantaa hoidon vaikuttavuutta sekä kustannustehokkuutta ja välttää tehottomat hoidot.

Paksu- ja peräsuolisyöpä on Suomessa toiseksi yleisin syöpä sekä miehillä että naisilla (1). Levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavilla viiden vuoden elossaoloennuste on 5–10 % lääkehoidolla ja mediaanielinaika väestönlajuisissa tutkimuksissa noin 15–18 kuukautta (2, 3). Valikoiduissa tutkimusaineistoissa hyväkuntoisilla ja perusterveillä RAS/BRAF-villintyyppin potilailla elossaoloaika on parantunut jopa 30 kuukauden vaiheille (4, 5). Ennuste paranee huomattavasti, jos päästään sekä primaarikasvaimen että etäpesäkkeiden täydelliseen kirurgiseen poistoon. Etäpesäkkeiden kirurgisen poiston jälkeen potilaiden viiden vuoden elossaoloennuste on yli 50 % valikoiduissa maksa- ja keuhkoetäpesäkeaineistoissa, myös Suomessa (6, 7). Näyttöä muualta on myös peritoneaalikarsinosisuhteen (8). Ongelma on, että vain pieni osa potilaista on soveltunut operatiiviseen hoitoon. Lääkehoidolla eri tutkimusasetelmissä on saatu lisää potilaita leikkaushoidon piiriin hyvin tuloksin (9–11). Tosielämän aineistoa levinneen paksu- ja peräsuolisyövän etäpesäkkeiden leikattavuudesta ja vaikutuksesta ennusteeseen on vähän.

Käynnistimme tutkijalähtöisen maanlaajuisen etenevän tutkimuksen, jossa haluttiin selvittää levinneeseen paksu- ja peräsuolisyöpään sairastuneiden taudin kliinistä käyttäytymistä, etäpesäkekirurgian mahdollisuutta ja elinaikaa sekä prognostisia ja prediktiviisiä biomarkkereita. Tutkimuksen tärkein osa on moniammatillisen ryhmän keskitetty ja toistettu arvio etäpesäkkeiden leikattavuudesta erityisesti maksan ja keuhkojen osalta.

Kuinka tutkimus toteutettiin?

Tutkimukseen otettiin levinneen paksu- ja peräsuolisyövän onkologiseen ensilinjan hoitoon lähetettyjä potilaita, joilla lääkehoito oli suunnitteilla tai se oli jo aloitettu. Lisäksi vaatimuksena oli histologisesti varmennettu paksu- tai peräsuolikarsinooma, joka oli siten paikallisesti levinnyt tai etäpesäkkeinen, ettei tautia voitu hoitaa leikkauksella tai sädehoidolla. Potilaan piti olla yli 18-vuotias ja antaa kirjallinen tietoinen suostumus tutkimukseen. Kaikki 21 sairaanhoitopiiriä Suomessa osallistuivat tutkimukseen. Vuosien 2012–2018 aikana tutki-



KUVA 1. Keskitetty etäpesäkkeiden leikkausarviointi tehtiin HYKSissä. Kuvat toimitettiin HUS:n PACS-järjestelmään ja vastaus lähettävään sairaalaan sähköisesti www.raxo.fi kautta.

mukseen otettiin 1 086 sisäänottokriteerit täytännä potilasta.

Keskeisenä osana tutkimusta on etäpesäkkeiden leikattavuuden keskitetty arviointi. Radiologit ja kirurgit arvioivat etäpesäkekirurgian mahdollisuuden kuvantamislöydösten pohjalta keskitetysti HUSissa ensilinjan hoitojen alkuvaiheessa ja toistetusti ensimmäisen ja toisen vastearvion yhteydessä (**KUVA 1**). Potilasta hoidettava sairaala teki päätöksen etäpesäkekirurgias- ta ja tarvittaessa lähetti yksikköön, missä kyseinen leikkaus oli mahdollista suorittaa. Suurin osa etäpesäkekirurgiasta tehtiin yliopistosai- raaloissa ja Keski-Suomen keskussairaalassa. Vaativimmat maksakirurgiset toimenpiteet kes- kitettiin HYKSin maksakirurgiseen yksikköön. Peritoneaalikarsinooileikkaukset keskitettiin HYKSiin ja OYSiin.

Tutkimussuunnitelman mukaisesti tutki- mushoitaajat ja tietokannantäyttäjät keräsivät kattavat demografiset, kasvaimen tiedot ja etä- pesäkkeiden käyttäytymistä koskevat tiedot. Lääkehoidot, sädehoidot, paikallistoimenpiteet ja etäpesäkekirurgiat, ja niihin liittyvät haitat on kerätty koko tautihistorian ajalta. Olemme ke- hittäneet tätä varten tietokannan, jossa on noin 45 miljoonaa tietuetta.

Osalta potilaista on erillisellä suostumuk- sella kerätty verikokeita (DNA-, seerumi- ja

plasmanäytteet) koko tautihistorian ajalta. Kaikkien potilaiden diagnostisia näytteitä käy- tämme uusien prediktivisten ja prognostis- ten tekijöiden löytämiseksi. Tätä tutkimuksen osuutta on suunnitellut erillinen johtoryhmä, joka koostuu kaikkien yliopistosairaaloiden gastropatologeista ja molekyylipatologian asiantuntijoista. Elämänlaatukselyjä (EORTC QLQ-C30, CR28, EQ5D ja 15D) on toistetusti kerätty 409 potilaalta vuoden 2017 jälkeen.

Erillinen takautuva tiedonkeruuosuus, johon kerätään tietoa sairauskertomuksista ja tietoa- taista kaikkien muiden kuin suostumuksen an- taneiden potilaiden osalta samalta ajanjaksolta (arviolta 8 000), on keräysvaiheessa. Tämä te- kee tutkimuksesta tulevaisuudessa väestöpoh- jaisen, mutta tuloksia ei vielä ole käytettävissä. Tiedot Syöpärekisteristä ja Findatan kautta saa- tava muu rekisteritieto yhdistetään paikallisiin tietoallastietoihin ja täten saataneen hyvin kat- tava tietokanta levinnyttä syöpää sairastavista potilaista.

Tähänastiset tulokset

Tutkimuksen tuloksia on esitetty kolmessa kan- sainvälisessä kokouksessa (12–14). Neljänteen hyväksytty suullinen esitys peruuntui, koska kongressia ei järjestetty (15). Kahdeksan käsi-

TAULUKKO. Potilaiden perustiedot jaettuna sen mukaan, olivatko etäpesäkkeet hoidettavissa vain systeemihoidolla tai parantavalla tavoitteella eli interventioryhmä (n = 397), joista etäpesäkekirurgia oli tehty 383 potilaalle (96 %) ja paikallishoito sädehoidolla tai termoablaatiolla seitsemälle potilaalle (4 %).

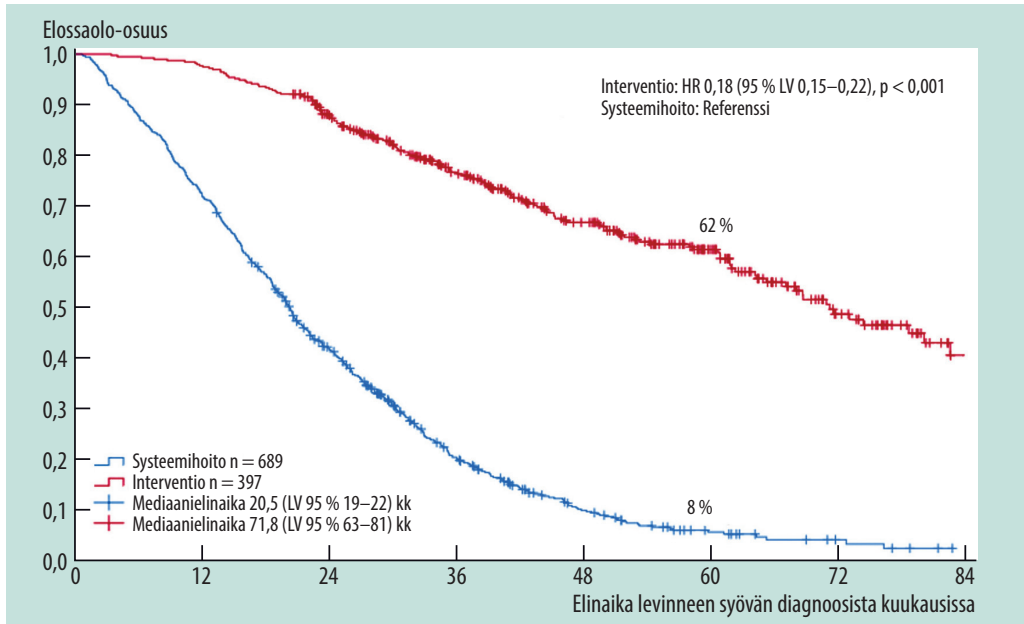
		Kaikki potilaat n = 1 086		Systeemihoido n = 689 (64 %)		Interventio n = 397 (36 %)	
Ikä	Mediaani (vaihteluväli)	66,4	(24–90)	67,5	(24–90)	65,0	(25–84)
	≤ 70 vuotta	715	66 %	427	62 %	288	73 %
	> 70 vuotta	371	34 %	262	38 %	109	28 %
Sukupuoli	Mies	656	60 %	414	60 %	242	61 %
	Nainen	430	40 %	275	40 %	155	39 %
ECOG suorituskykyluokka	PS 0	295	27 %	136	20 %	159	40 %
	PS 1	600	55 %	392	57 %	208	52 %
	PS 2–3	191	18 %	161	23 %	30	8 %
Primaarikasvaimen sijainti	Oikeanpuoleinen koolon	310	29 %	226	33 %	84	21 %
	Vasemmanpuoleinen koolon	396	37 %	220	32 %	176	44 %
	Peräsuoli	374	34 %	237	34 %	137	35 %
	Useita kohtia	6	1 %	6	1 %	0	0 %
Metastasointi-ajankohta	Synkroninen	735	68 %	505	73 %	230	58 %
	Varhainen metakroninen	110	10 %	62	9 %	48	12 %
	Myöhäinen metakroninen	241	22 %	122	18 %	119	30 %
Etäpesäkekohtia	1	515	47 %	202	29 %	313	79 %
	2	306	28 %	243	35 %	63	16 %
	3–6	265	24 %	244	35 %	21	5 %
Primaarituumorin leikkaus	Ennen hoitoja	667	61 %	362	53 %	305	77 %
	Hoitojen aikana	107	10 %	39	6 %	68	17 %
	Leikkaamatta	250	23 %	244	35 %	6	2 %
	Leikattu ja uusiutunut	62	6 %	44	6 %	18	5 %
Etäpesäkkeet	Maksametastasointi	812	75 %	494	72 %	318	80 %
	Keuhkometastasointi	332	31 %	268	39 %	64	16 %
	Peritoneaalikarsinoosi	173	16 %	135	20 %	38	10 %
	Etäimusolmukkeet	275	25 %	245	36 %	30	8 %
	Muut elimet	102	9 %	78	11 %	24	6 %
Mutatiostatus	RAS/RAF-villityyppi	427	39 %	252	37 %	175	44 %
	KRAS/NRAS-mutaatio	533	49 %	340	49 %	193	49 %
	BRAF-mutaatio	100	9 %	83	12 %	17	4 %
	Ei testattu	26	2 %	14	2 %	12	3 %

kirjoitusta on tällä hetkellä eri vaiheissa. Näin ollen esitämme vain edellä mainittujen kokousten julkaisuja tuloksia.

Lähtötilanteen ennustetekijät ja niiden merkitys leikattavuudelle

TAULUKOSSA on potilaiden taustatiedot jaettuna intervention mukaan, eli onko potilaalle tehty

etäpesäkekirurgiaa tai paikallishoitoja kuten termoablaatiota tai stereotaktista sädehoitoa. Pelkässä lääkehoitoryhmässä ei ole tehty näitä interventioita, vaan potilaat ovat ainoastaan saaneet lääkehoitoja. Interventioryhmän potilaat ovat nuorempia kuin vain lääkehoitoa saaneet potilaat, mutta toisaalta keskimäärin vanhempia ja suorituskyky on alempi kuin yleensä interventiopotilailla muissa tutkimusaineistoissa (16).



KUVA 2. Mediaanielinaika oli 71,8 kuukautta interventioryhmässä ja 20,5 kuukautta vain läkehoidetuilla. Viisivuotiselossaolo-osuus oli 62 % interventiolla hoidetuilla (etäpesäkekirurgia tai paikallishoito esim. termoablaatiolla tai stereotaktisella sädehoidolla) ja 8 % pelkällä läkehoidolla.

Emokasvaimen puolisuudella on selvä ero. Vasemmanpuoleiset syövät (pernamutka, laskeva paksusuoli, sigma tai peräsuoli) hoidettiin interventiolla useammin erilaisen etäpesäkeprofiilin ja KRAS, NRAS- ja BRAF-mutaatioprofiilin vuoksi (13). Metakroninen eli myöhemmin todettu metastasointi on useammin hoidettavissa interventiolla (12). Selvästi huonompi ennuste oli potilailla, joilla primaarikasvainta ei ollut leikattu, koska heillä oli useammin laaja metastasointi monessa elimessä, perussairauksia, huonompi suorituskyky ja he sietivät lääkettä huonommin (14).

Etäpesäkekirurgia tai paikallishoito on yhteydessä parempaan ennusteeseen

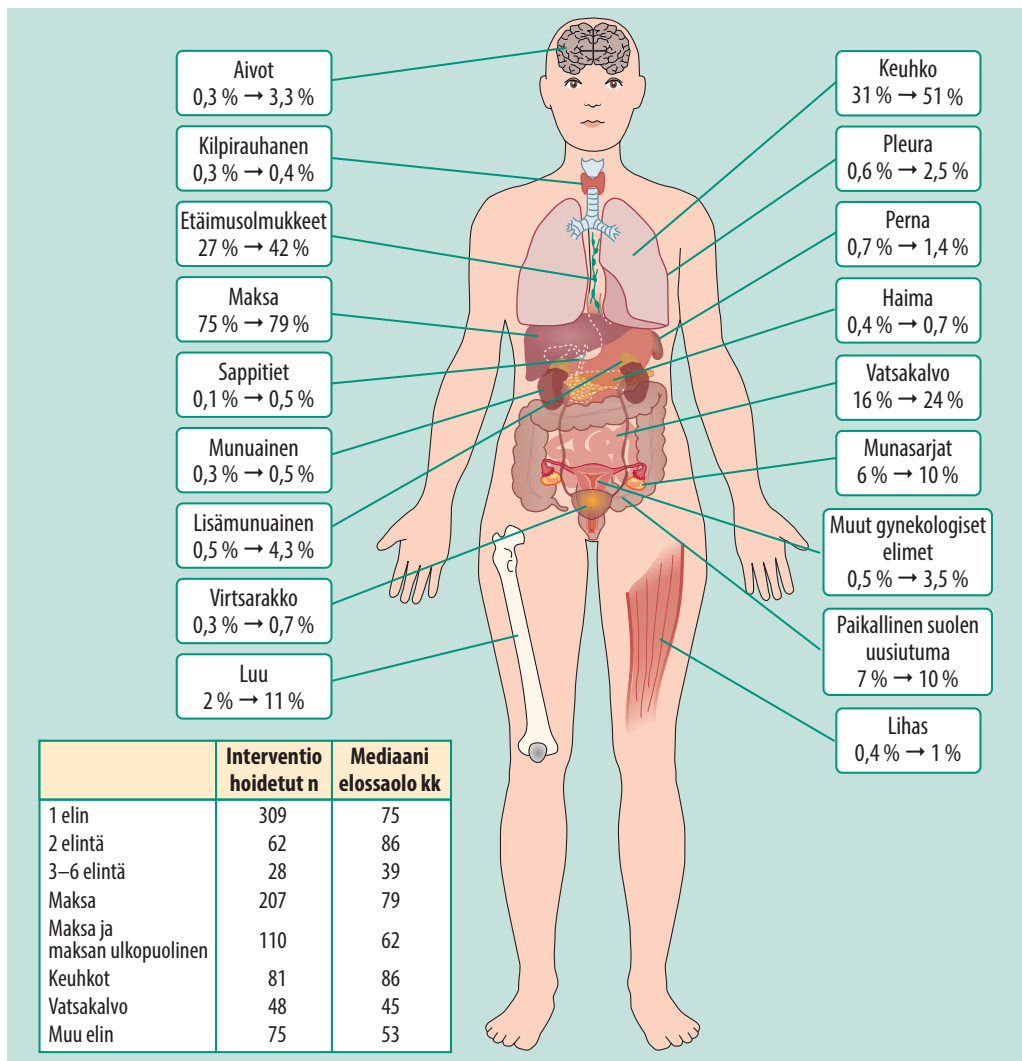
Etäpesäkkeiden toteamisesta laskettu eloonjääminen on esitetty **KUVASSA 2**. Seuranta-ajan mediaani oli 57 kuukautta (7.2.2020 tilanteen mukaan). Leikatuilla tai paikallishoidetuilla viisivuotiselossaoloennuste oli 62 % laskettuna levinneen syövän diagnoosihetkestä. Viisivuotiselossaoloennuste läkehoidolla on rajallinen ja on RAXO-aineistossa 8 %, mutta lähes kahden

vuoden mediaanielinaika on kansainvälistä tasoa (3).

BRAF-mutatoituneiden elinaikaennuste verrattuna BRAF-villintyyppin potilaisiin on selvästi lyhyempi tässäkin aineistossa (12, 14). Koko aineistossa mediaanielinaika RAS/BRAF-villintyyppin potilailla on 35 kuukautta (95 %:n LV 31–40), RAS-mutatoituneilla 28 kuukautta (95 %:n LV 25–31) ja BRAF-mutatoituneilla 16 kuukautta (95 %:n LV 10–23), mikä on hyvä myös verrattuna kansainvälisiin tutkimusaineistoihin (4, 5).

Etäpesäke-elimien merkitys ennusteelle ja leikattavuudelle

Maksaetäpesäkkeet lisäsivät leikkauksen todennäköisyyttä, mutta keuhko-, imusolmuke- ja peritoneaalietäpesäkkeet vähensivät sitä (12, 14) (**TAULUKKO**). Useamman elimen levinneisyys vähensi leikattavuutta, mutta useamman elimen etäpesäkkeet olivat silti leikattavissa 15 %:lla. Yhden elimen etäpesäkkeitä sairastavilla potilailla ne olivat leikattavissa 61 %:lla. Tämä on ollut suurin oppitunti tutkimukseen osallistuneille lääkäreille. Mediaanielinaikaen-



KUVA 3. Kunkin elimen kohdalla esitetään etäpesäkkeiden esiintyvyys tutkimuksen sisäänottohetkellä 1086:lla potilaalla ja koko tautihistorian aikana. Kuvan taulukko esittää interventiohoidettujen (etäpesäkekirurgia tai paikallishoito) potilaiden lukumäärän ja heidän mediaanielinaikansa kuukausina laskettuna etäpesäkkeiden toteamisesta.

nuste interventioryhmässä oli 75 kuukautta potilailla, joilla tauti oli levinnyt yhteen elimeen, 86 kuukautta kahteen elimeen levinneenä ja 39 kuukautta kolmeen tai useampaan elimeen levinneenä (**KUVA 3**).

Etäpesäkkeiden esiintyvyys eri elimissä tutkimuksen alussa ja tautihistorian seurannan aikana on esitetty **KUVASSA 3**. Levinneen taudin toteamisvaiheessa maksaetäpesäkkeet todettiin 812 potilaalla 1086:sta (75 %, **TAULUKKO, KUVA 3**). Heistä 301:llä oli vain maksaan levinnyt tauti ja 511:llä myös maksan ulkopuolelle levinnyt, yleisimmin keuhkoihin, peritoneaa-

lisesti tai etäimusolmukkeisiin (15). Yhteensä 317/812 (39 %) leikattiin tai hoidettiin paikallishoidolla, joista keskitetyssä arvioinnissa heti leikattavia oli 203/317 (64 %) ja konversiohoidon kautta 114/317 (36 %).

Keuhkoetäpesäkkeet olivat toiseksi tavallisin etäpesäkekohta, ja määrä lähes kaksinkertaistui taudinkulun aikana (**KUVA 3**). Keuhkoetäpesäkkeet olivat toiseksi yleisin leikattavissa oleva levinneisyyskohta.

Etäimusolmukkeet olivat kolmanneksi yleisin leviämiskohta. Imusolmuke-etäpesäkkeitä poistettiin yksittäisiltä potilailta, ja pitkäai-

Ydinasiat

- » Paksu- ja peräsuolisyöpä on naisten ja miesten toiseksi yleisin syöpä Suomessa.
- » Levinneen syövän ennuste lääkehoidolla on rajallinen.
- » Ennuste paranee huomattavasti, jos päästään sekä emokasvaimen että etäpesäkkeiden täydelliseen poistoon.
- » Etäpesäkkeiden leikattavuus lisääntyy noin kolmanneksella lääkehoidon avulla.
- » Koko aineiston leikattujen tai paikallisesti hoidettujen potilaiden viiden vuoden elossaoloennuste on 62 % ja vain lääkehoitoa saaneilla 8 %.

kaisselviytyminen oli harvinaista. Neljänneksi yleisin etäpesäkekohta toteamismuutoksessa oli vatsakalvo. Sytoreduktiivista kirurgiaa tehtiin 48 potilaalle koko taudinkulun aikana ja osalle heistä hypertermisen intraperitoneaalisen kemoterapian (HIPEC) kera.

Tutkimuksen heikkoudet ja vahvuudet

Tutkimustuloksiin vääristymää aiheuttaa se, että mukaan otettiin vain ne potilaat, jotka katsottiin soveltuvan lääkehoitoon. Lisäksi mukaan ovat saattaneet valikoitua herkemmin ne potilaat, joilla oli maksa- tai keuhkoetäpesäkkeitä, koska erityisesti niiden leikattavuutta arvioitiin. Onkologit rekrytoivat potilaat tutkimukseen, joten jonkin verran etäpesäkkeitä on voitu leikata, ennen kuin potilaat lähetettiin onkologisen hoidon arviointiin.

Tutkimuksen vahvuus on kattava tiedonkeruu, jossa demografisia ja hoitotietoja on kerätty laajasti. Tämä mahdollistaa moniulotteisen analysoinnin, jossa tekijöiden korrelaatioita on mahdollista tutkia. Etenkin kustannusvaikuttavuuden ja elämänlaatuaspektien kannalta tämä on erittäin arvokasta.

Tutkimuksen merkitys

Tutkimus on jo toteutusvaiheessa vaikuttanut levinneen suolistosyövän hoitoon maanlaajuisesti. Se on lisännyt eri sairaaloiden yhteistyötä ja yhtenäistänyt tutkimus-, raportointi- ja hoitokäytäntöjä koko Suomessa. Hoitolinjoja on yhdistetty, ja konsultaatiot onkologien, kirurgien, radiologien ja patologioiden välillä ovat lisääntyneet myös oman sairaalan ulkopuolelle. RAXO-patologioiden laatimat strukturoidut PAD-lomakkeet on otettu käyttöön laajalti. Samoin yhteiset vartalon TT-kuvantamissuhteet ja strukturoidut lausunnot on otettu yleisesti käyttöön taudin levinneisyyden arvioinnissa. Paikallishoitoa koskevat ohjeet on tehty yliopistosairaaloiden yhteistyönä, ja ne ovat kaikkien sairaaloiden käytettävissä. Levinneen paksu- ja peräsuolisyövän ensimmäiset valtakunnalliset hoitosuosituksot laadittiin vasta vuonna 2019. Lääkehoitotiedot analysoidaan elinajan ja haittavaikutusten suhteen ja yhdistetään kustannusvaikuttavuuteen, mikä auttaa tulevaisuudessa parempiin hoitokäytäntöihin.

Etäpesäkkeiden profiilin ymmärtäminen ja etäpesäkekohtien kehittymistapa vaikuttavat hoitovalintoihin jatkossa enemmän. Tutkimuksen myötä pystymme tarjoamaan etäpesäkekirurgiaa useammille, mutta samalla valikoimaan potilaat paremmin.

Tutkimuksen haasteet

Kaikki onkologiset keskuksot osallistuivat tutkimukseen, ja mahdollisista potilaista rekrytoitiin mukaan 40 %. Tässä on huomioitu hoitokuntoiset potilaat, joita oli arviolta 61 % (17), Syöpärekisterin sairastumistietojen pohjalta kyseisen sairaalan rekrytointiajanjakson aikana. Pian kävi ilmi, että pienemmissä yksiköissä ei ollut resursseja toteuttaa tutkimusta laajasti tutkimushoitajan puuttumisen vuoksi. Yliopistosairaalat ja suurimmat keskussairaalat rekrytoivat potilaita aktiivisemmin.

Koko maan kattava tutkimus asettaa omat vaikeutensa. Tutkimusta ei olisi voitu toteuttaa ilman laajaa sitoutunutta ohjausryhmää, onkologien aktiviteettia, tutkimushoitajia eikä ilman tietokannantäyttäjiä joka keskuksessa,

sitoutuneita kirurgeja, unohtamatta kokeneita radiologeja kuvien arvioinnissa ja yhteistyötä patologioiden kanssa. Ohjausryhmä on pitänyt säännöllisesti kerran kuussa kokoukset, joihin ovat osallistuneet eri alojen osaajat vuorotellen riippuen kunkin kokouksen ohjelmasta.

Suostumuslomakkeesta jäi vahingossa pois erillinen maininta diagnostisten näytteiden käytöstä, vaikka se oli mukana Eettisen toimikunnan puoltamassa tutkimussuunnitelmassa. Näytteet ennen syyskuuta 2013 on siirretty kuuteen biopankkiin, samoin näytteet tämän ajankohdan jälkeen potilaan antaessa biopankkisuostumuksen. Aloitimme toukokuussa 2019 prosessin Fingeniuksen (www.finbb.fi) kautta biopankkinäytteiden saamiseksi yhdellä anomuksella kaikista biopankeista ja prosessi on vieläkin kesken.

Kaikki tutkimus vaatii jatkuvaa rahoituksen hankkimista. Ilman tukea Syöpäjärjestöiltä, Finska Läkaresällskapetilta ja valtion tutkimusrahoituksesta emme olisi tätä tutkimusta voineet toteuttaa. Jatkossa on haaste saada riittävä rahoitus biomarkeritutkimuksiin.

HELENA ISONIEMI, professori, tutkija
HYKS Vatsakeskus

PIA ÖSTERLUND, dosentti, apulaisylilääkäri, tutkija
Tays ja Tampereen yliopisto, Syöpätaudit
HYKS ja Helsingin yliopisto, Syöpätaudit

TEEMAN ERIKOISTOIMITTAJA
Johanna Arola

VASTUUTOIMITTAJA
Ville Sallinen

Lopuksi

Tutkimussuunnitelman mukaan seuranta jatkuu loppuvuoteen 2025. Suuri projekti on erillinen tiedonkeruuosuus, joka tekee koko tutkimuksesta väestöpohjaisen ja maanlaajuisen. Tietoaletaiden käyttö on vaihtelevalla tasolla eri sairaaloissa ja asettaa omat haasteensa, mutta Syöpärekisterin kautta tehdyssä yhteistyössä kansallisten rekisterien avulla saamme kattavasti perustiedot potilaista kerättyä.

Demografisista tekijöistä ja abstrakteina esitetyt julkaisut ovat vertaisarvioitavina. Tämän lisäksi on suunnitteilla yhteistyöprojekteja muun muassa sukupuolierojen, leikattavuusarvion yhdistämisestä elämänlaatuun, lihasmasan vaikutuksesta hoidon tehoon ja haittoihin. Elämänlaatu tutkimuksen tulosten analysointi on alkanut. Näihin tietoihin liitetään myös kustannustiedot. Seuraavaksi vuorossa on useiden biomarkkereiden prognostisen ja prediktivisen merkityksen tutkiminen. ■

SIDONNAISUUDET

Helena Isoniemi: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astellas, Roche)

Pia Österlund: Apuraha (Amgen, Eli Lilly, Merck, Nordic Drugs, Roche, Sanofi, Servier), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, Bayer, Celgene, Eli Lilly, Merck, MSD, Nordic Drugs, Roche, Sanofi, Servier), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Merck, Nordic Drugs, Roche, MSD, Eli Lilly, Abbvie), luottamustoimet (Colores hallituksen jäsen, Suomen Syöpäyhdistyksen hallituksen jäsen), muut sidonnaisuudet (MSD, Celgene, MSD, Incyte, Roche, Amgen, Merck)

KIRJALLISUUTTA

1. Cancer statistics for Finland. Helsinki: Suomen Syöpärekisteri 2020. <https://cancerregistry.fi/statistics/cancer-statistics/>.
2. Lambert PC, Dickman PW, Osterlund P, ym. Temporal trends in the proportion cured for cancer of the colon and rectum: a population-based study using data from the Finnish Cancer Registry. *Int J Cancer* 2007;121:2052–9.
3. Hamers P, Bos ACRK, May AM, ym. Recent changes in overall survival of real-life stage IV colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2019;37:3522.
4. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, ym. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1065–75.
5. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, ym. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:2392–401.
6. Isoniemi H, Osterlund P. Surgery combined with oncological treatments in liver metastases from colorectal cancer. *Scand J Surg* 2011;100:35–41.
7. Reijonen P, Kivelä A, Rantonen J, ym. Long-term outcome after sequential liver and lung metastasectomy is comparable to outcome of isolated liver or lung metastasectomy in colorectal carcinoma. *Surg Oncol* 2019;30:22–6.
8. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, ym. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27:1386–422.
9. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, ym. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005;16:1311–9.
10. Wang L, Sun Y, Zhao B, ym. Chemotherapy plus targeted drugs in conversion therapy for potentially resectable colorectal liver metastases: a meta-analysis. *Oncotarget* 2016;7:55732–40.
11. Chow FC, Chok KS. Colorectal liver metastases: An update on multidisciplinary approach. *World J Hepatol* 2019;11:150–72.
12. Osterlund P, Kallio RS, Kellokumpu I, ym. Repeated centralized MDT resectability assessment during first-line treatment in 1086 Finnish metastatic colorectal cancer (mCRC) patients nationwide (prospective RAXO study). *J Clin Oncol* 2019;37:3517.
13. Osterlund P, Lamminmäki A, Soveri LM, ym. Pattern and dynamics of metastatic sites during course of metastatic colorectal cancer (mCRC) trajectory in 1086 Finnish patients in the nationwide prospective RAXO study. *Ann Oncol* 2019;30:PD-028.
14. Osterlund P, Salminen T, Algars A, ym. Patient characteristics associated with poor performance status, ECOG 2-3, and effect on survival in 1086 Finnish metastatic colorectal cancers (mCRC) nationwide (prospective RAXO study. *Ann Oncol* 2019;30:3554/P652.
15. Isoniemi H, Uutela AP, Nordin A, ym. Prospective centralised repeated resectability assessment during first-line treatment in 815 Finnish colorectal cancer patients with liver metastases (subgroup in the RAXO study NCT01531621). *Ann Surg* 2020;ESA.
16. Sorbye H, Köhne C-H, Sargent DJ, ym. Patient characteristics and stratification in medical treatment studies for metastatic colorectal cancer: A proposal for standardization of patient characteristic reporting and stratification. *Ann Oncol* 2007;18:1666–72.
17. Sorbye H, Pfeiffer P, Cavalli-Bjorkman N, ym. Clinical trial enrollment, patient characteristics, and survival differences in prospectively registered metastatic colorectal cancer patients. *Cancer* 2009; 115:4679–87.