

Anna Lepistö

Paljon muuttuu kolmessa vuodessa

Paksusuolisyövän kansalliset hoitosuositukset on päivitetty

Ensimmäiset kansalliset paksusuolisyövän (kolorektaalisyövän) hoitosuositukset ilmestyivät huhtikuussa 2019. Nyt suositukset ovat päivitetty vastaamaan tämänhetkistä tutkimustietoa ja luettavissa Terveysportissa (1). Kun hoidon suunnittelu ja kirurginen hoito ovat jo useamman vuoden keskittyneet leikkausmäärältään suuriin yksiköihin, ovat paikallisuusiutumat ja kirurgisen hoidon komplikaatiot melko harvinaisia. Sen sijaan myöhempi taudin kaukometastasointi on ongelma. Nykytutkimus tähtääkin taudin uusiutumisen estoon sekä levinneen syövän hoitojen kehittämiseen.

Fluoropyrimidiinipohjaisia lääkkeitä on vuosikausia käytetty paksusuolisyövän hoidossa, mutta niiden käyttöä tarkennettiin vuonna 2020 dihydropyridiiniidehydrogenaasi (DPD) -entsyymin testauksen myötä. Kevään 2020 Euroopan lääkeviraston suosituksen mukaan DPD-aktiivisuus tulee testata ennen fluoropyrimidiinin aloitusta (2–4). Tämä entsyymi on tärkein fluoropyrimidiinin eliminaatiossa, ja sen täydellinen puutos johtaa vakaviin, jopa fataaleihin, komplikaatioihin ja estää lääkkeen käytön näiden potilaiden hoidossa. Jos puutos on osittainen, lääkkeen annosta tulee pienentää.

Paikallisesti edenneen peräsuolisyövän, jossa ei ole todettu taudin kaukoetäpesäkkeitä, hoidossa on käytetty leikkausta edeltävää pitkää (kemo)sädehoitoa kuratiivisen leikkauksen mahdollistamiseksi. Ongelmana on ollut osan potilaista taudin myöhempi leviäminen, tavallisimmin keuhkoihin ja maksaan.

RAPIDO-tutkimus ja UNICANCER-PRODIGE-23-tutkimus vertasivat totaalista esiliitännäishoitoa, jossa sädehoitoon yhdistetään leikkausta edeltävä syöpälääkehoitojakso, standardimuotoiseen kemosädehoitoon (5,6). RAPIDO-tutkimuksessa tauti uusiutui har-

vemmin ja täydellisiä hoitovasteita saavutettiin useammin tutkimushaarassa, mutta paikallisuusiutumisissa tai kokonaiselinaajassa ei todettu eroa. Myöskään leikkaustekniikoiden tai leikkauksmarginaaleiltaan puhtaiden R0-resektoiden määrän välillä ei ollut eroa.

UNICANCER-PRODIGE-23-tutkimuksen mukaanottokriteerit poikkesivat Suomen pitkän kemosädehoidon käyttöaiheista. Päivitettyihin hoitosuosituksiin on lisätty RAPIDO-tutkimuksen kaltainen totaalin esiliitännäishoito kemosädehoidon vaihtoehtoksi niille hyväkuntoisille potilaille, joiden taudin ennuste on erittäin huono ja joilla todetaan tietyt ennustetta huonontavat riskitekijät.

Liitännäishoidon osalta päivitettiin asteen (stage) II tautia koskevia suosituksia. ESMO:n (European Society for Medical Oncology) vuoden 2020 hoitosuosituksessa nostettiin asteen II paksusuolisyövän tärkeimmiksi suurentuneen uusiutumisriskin tekijöiksi T4-kasvu ja vähäinen, korkeintaan 12 tutkitun imusolmukkeen määrä (7). Myös useampi muu suurentuneen riskin tekijä samalla potilaalla lisäsi IDEA-tutkimuksen mukaan asteen II potilaiden taudin uusiutumisriskiä (8). Näille potilaille voidaan harkita liitännäishoitoa leikkauksen jälkeen.

Myös levinneen paksusuolisyövän hoito on edistynyt. Yksi edistysaskel on PD-1:n estäjän pembrolitsumabin käyttöönotto levinneen syövän hoidossa, kun syövässä on todettu mikrosatelliitti-instabiilius tai puutteellinen DNA:n kahdentumiskorjausvirheiden mekanismi (MSI/dMMR). Näissä tapauksissa aiempien solunsalpaajahoidojen teho on ollut mikrosatelliittistabiilia (MSS) tautia heikompi.

KEYNOTE-177-tutkimus selvitti pembrolitsumabin tehoa MSI-taudin ensisijaisena hoito-

na verrattuna standardihoitoon (9). Täydellisiä hoitovasteita todettiin 44 %:lla tutkimushaarassa ja 33 %:lla standardihaarassa, ja kahden vuoden kuluttua vaste jatkui 83 %:lla pembrolitsumabihaarassa ja 35 %:lla standardihaarassa. Päivityksissä suositellaan pembrolitsumabia ensisijaiseksi levinneen MSI/dMMR-paksusuolisyövän hoidoksi.

Levinneen BRAF V600E -mutatoituneen paksusuolisyövän ennuste on huono. Satunnaistetussa kolmannen vaiheen BEACON CRC-tutkimuksessa selvitettiin EGFR-vasta-aineen setuksimabin, BRAF:n estäjän enkorafenibin ja MEK:n estäjän binimetinibin yhdistelmän (kolmoishoito) sekä setuksimabin ja enkorafenibin yhdistelmän (kaksoishoito) tehoa verrokkihaaraan, jossa potilaat saivat setuksimabin lisäksi irinotekaania tai leukovoriinin, fluorourasiilin ja irinotekaanin yhdistelmää (FOLFIRI) (10).

Päivitetyt tulokset julkaistiin, kun mediaaniseuranta-aika oli 12,8 kuukautta (11). Sekä kolmois- että kaksoishoidon yhteydessä kokonaiselinajan mediaani oli 9,3 kuukautta, verrokkihoidon yhteydessä 5,9 kuukautta. Varmennettuja hoitovasteita todettiin 27 %:lla kolmois- ja 20 %:lla kaksoishoitoa saaneista sekä 1,8 %:lla verrokkihaaralaisista. Kaksoishoitoa suositellaan nyt annettavaksi BRAF V600E -mutatoitunutta tautia sairastaville ensisijaisen hoidon jälkeen, mille myös Kela on myöntänyt rajoitetun peruskorvattavuuden.

Paksusuolisyövän kirurgisen hoidon pääperiaatteet ovat säilyneet ennallaan. Ainoastaan karsinoosin takia tehtyjen HIPEK-leikkausten (paikallinen lämmitetty solunsalpaajahuuhtelu, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) käyttöaiheita päivitettiin PROPHYLOCHIP-tutkimuksen perusteella siten, että puhtaisiin tarkistusleikkauksiin ei ole aihetta, ellei aiemman leikkauksen tietojen perusteella tiedetä karsinoosipesäkkeitä jääneen tai kuvantamistutkimusten perusteella niitä epäillä (12). Sen sijaan paljon huomiota saanut PRODIGE-7-tutkimus ei muuta HIPEK-hoitokäytäntöjä Suomessa, koska tutkimuksessa oli verrattu ok-saliplatiinin ja kirurgian yhdistelmähoitoa pelkkään kirurgiaan ja Suomessa HIPEK-hoidossa käytetään mitomysiini C:tä (13).

Paksusuolisyövän histopatologinen luokitus päivitettiin vuoden 2019 WHO-luokitusta vastaavaksi (14). Lisäksi tarkennettiin suosituksia polyypikarsinooman ja pT1-karsinooman histologisesta luokituksista helpottamaan kliinikoiden arviota imusolmukemetastasoinnin riskistä ja mahdollisen täydentävän suoliresektion tarpeesta (15–18). Radiologian osalta päivitettiin peräsuolen magneettikuvauksen T-luokituksen termistöä peritoneaalipaimun alaisten kasvainten osalta ja lisättiin kriteerit kasvainistutteen tunnistamiseksi (19,20).

Paksusuolisyöpä on Suomessa miesten kolmanneksi yleisin ja naisten toiseksi yleisin syöpätauti. Päivitystyötä tehdessä oli hienoa huomata, kuinka nopeasti erityisesti täsmälääkehoidon tutkimus on edennyt. Edelleen kuitenkin puuttuu mittareita kaikkien suuren uusiutumisen syöpien tunnistamiseen ja toisaalta keinoja uusiutumisen estämiseen niissä tapauksissa, joissa riskitekijöitä on tiedossa. Innostus alan tutkijoiden keskuudessa on suurta, ja toivottavasti seuraavien kolmen vuoden jälkeen saamme jälleen siirtää osan tutkimustyön tuolloisista tuloksista hoitosuosituksiin. ■



ANNA LEPISTÖ, dosentti,
kolorektaalisyövän kansallisen
hoitosuositusryhmän puheenjohtaja
HUS, Helsingin yliopistollinen sairaala,
vatsaelinkirurgia

KOLOREKTAALISYÖVÄN KANSALLINEN TYÖRYHMÄ

MARJA HYÖTY, LT, dosentti, kirurgian ja vatsaelinkirurgian erikoislääkäri, ylilääkäri

Tampereen yliopistollinen sairaala, vatsaelinkirurgia

TUULA KALLIOINEN, palvelusuunnittelija

HUS, Helsingin yliopistollinen sairaala, Eteläinen syöpäkeskus

JORMA KOMULAINEN, LT, dosentti

Käypä hoito -suositusten päätoimittaja

ANNA LEPISTÖ, LT, dosentti, kirurgian ja vatsaelinkirurgian erikoislääkäri, osastonylilääkäri

HUS, Helsingin yliopistollinen sairaala, vatsaelinkirurgia

HEIDI NURMI, LT, syöpätautien erikoislääkäri

Turun yliopistollinen keskussairaala, syöpäkliniikka

ARI RISTIMÄKI, LKT, dosentti, patologian professori, ylilääkäri

Helsingin yliopisto, patologia ja HUSLAB, HUS, Diagnostiikkakeskus, Helsingin yliopistollinen sairaala

RAIJA RISTAMÄKI, LT, dosentti, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri

Turun yliopistollinen keskussairaala, syöpäkliniikka

RITJA SAVOLAINEN, LL, radiologi, abdominaaliradiologian erityispätevyys, osastonlääkäri

HUS, Kuvantaminen, Helsingin yliopistollinen sairaala

KIRJALLISUUTTA

1. Hyöty M, Lepistö A, Nurmi H, ym. Kolorektaalisyövän kansalliset hoitosuosituksat. Julkaistu verkossa 1.3.2022. <https://www.terveysportti.fi/apps/ltk/article/hsu00007>
2. EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine. European Medicines Agency (EMA) 30.4.2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine>
3. Saarenheimo J, Wahid N, Tornio A, ym. DPYD-geenitestaus kliinissä käytössä. Duodecim 2021;137:2560–6.
4. CPICR Guideline for Fluoropyrimidines and DPYD. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing: 2017 Update (October 2017). <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-fluoropyrimidines-and-dpyd/>
5. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, ym. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:29–42.
6. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, ym. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:702–15.
7. Argiles G, Tabernero J, Labianca R, ym. Localised colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31:1291–305.
8. Verhoeff SR, van Erning FN, Lemmens VE, ym. Adjuvant chemotherapy is not associated with improved survival for all high-risk factors in stage II colon cancer. *Int J Cancer* 2016;139:187–93.
9. André T, Shiu KK, Kim TW, ym. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2207–18.
10. Kopetz S, Grothey A, Yaeger E, ym. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2019;381:1632–43.
11. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, ym. Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study. *J Clin Oncol* 2021;39:273–84.
12. Goéré D, Glehen O, Quenet F, ym. Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1147–54.
13. Quenet F, Elias D, Roca L, ym. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:256–66.
14. Nagtegaal ID, Arends MJ, Odze RD, ym. Tumours of the colon and rectum. Kirjassa: WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 5. painos. Lyon: IARC 2019.
15. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, ym. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985;89:328–36.
16. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, ym. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:385–94.
17. Dykstra MA, Gimon TI, Ronksley PE, ym. Classic and novel histopathologic risk factors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2021;64:1139–50.
18. Ebbelohj AL, Jørgensen LN, Krarup PM, ym. Histopathological risk factors for lymph node metastases in T1 colorectal cancer: meta-analysis. *Br J Surg* 2021;108:769–76.
19. Horvat N, Tavares Rocha CC, Clemente Oliveira B, ym. MRI of rectal cancer: tumor staging, imaging techniques, and management. *Radiographics* 2019;39:367–87. <https://doi.org/10.1148/rg.335115170>
20. Schaap DP, ym. Prognostic implications of MRI-detected EMVI and tumor deposits and their response to neoadjuvant therapy in cT3 and cT4 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;111:816–25.

SIDONNAISUDET

Anna Lepistö: Luottamustoimet (Kansalliset kolorektaalisyövän hoitosuosituksat, puheenjohtaja; Syövän Hoitoonpääsy -työryhmä, THL, jäsen), hankkeet (Kansalliset kolorektaalisyövän hoitosuosituksat, puheenjohtaja; Syövän Hoitoonpääsy -työryhmä, THL, jäsen)