

Pauli Puolakkainen, Ville Sallinen, Toni Seppälä ja Malin Sund

Syöpäkirurgia muutoksessa: de-eskalaatio ja eskalaatio

Kirurgisen hoidon de-eskalaatio edustaa merkittävää kehityssuuntaa nykyaikaisessa syövän hoidossa. Sen taustalla on syövän biologisen perustan syvällisempi ymmärtäminen, joka mahdollistaa yksilöllisen riskinarvion ja hoidon räätälöinnin. De-eskalaation tavoitteena on minimoida kudosvaurio ja nopeuttaa potilaan toipumista ja säilyttää samalla onkologinen radikaalisuus. Toisaalta tehokkaiden systeemisten hoitojen myötä on avautunut mahdollisuuksia myös kirurgiseen eskalaatioon. Täten potilaat, joita aiemmin ei pidetty leikkaukseen soveltuvina, voivat nykyisin hyötyä radikaalista kirurgiasta. Näin systeemiset hoidot voivat muuttaa levinneen taudin määritelmää ja laajentaa kuratiivisen hoidon mahdollisuuksia biologisesti valikoiduissa potilasryhmissä.

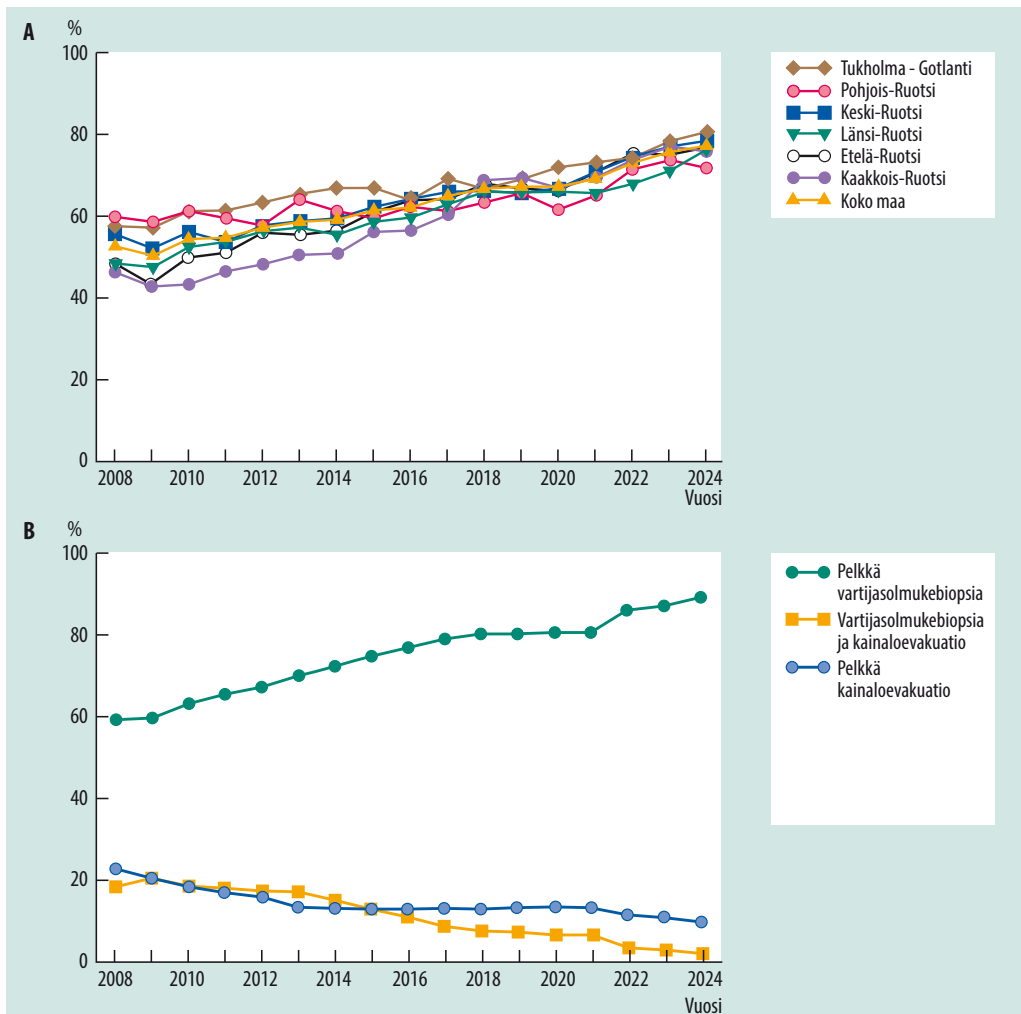
Kirurgia on yksi syövän hoidon kulmakivistä, ja radikaalinen leikkaus on ollut parantavan hoidon keskeinen määritelmä. Viime vuosikymmeninä kirurginen hoito on kokenut merkittäviä muutoksia, joissa hoidon aggressiivisuutta on vähennetty ilman, että potilaan ennuste tai paranemismahdollisuudet heikkenisivät. Tätä ilmiötä kutsutaan kirurgian de-eskalaatioksi. Muutosten taustalla on lisäantynyt ymmärrys syövän biologiasta, kehittyneet kuvantamismenetelmät, tarkentunut potilasvalinta sekä liitännäishoitojen tehostuminen. Nämä samat tekijät ovat myös johtaneet leikkaushoidon laajenemiseen syöpiin, jotka eivät aiemmin ole kuuluneet leikkaushoidon piiriin, jolloin kyseessä on kirurginen eskalaatio. Syöpäkirurgian tavoitteena on kuitenkin minimoida hoidon aiheuttama haitta ja parantaa potilaan elämänlaatua ja säilyttää samalla hoidon teho.

Kirurgian de-eskalaatio ja eskalaatio rintasyövän ja melanooman hoidossa

Rintasyövän kirurginen hoito on muuttunut radikaalista kajoavasta leikkauksesta entistä kohdennetumpaan ja potilaskeskeisempään

suuntaan. Aiemmin ensisijainen hoitomuoto oli koko rinnan poisto, mutta nykyään se on useimmille potilaille rintaa säästävä leikkaus (1). Säästävä leikkaus on toimenpiteenä potilaalle helpompi, vähentää komplikaatoriskejä sekä parantaa potilaan elämänlaatua. Rinnan säästävän leikkauksen yleistymisen on mahdollistanut sädehoidon kehittyminen, joka täydentää leikkaushoitoa paikallisen taudin hallinnassa (2,3). Aluksi säästävän leikkauksen piirissä olivat vain pienet kasvaimet, mutta onkoplastisten menetelmien kehityksen ansiosta säästävällä kirurgialla voidaan saavuttaa radikaali poisto ja esteettisesti tyydyttävä lopputulos yhä suuremmissa ja multifokaalisissa syövässä (KUVA 1A) (1,4). Onkoplastisessa leikkauksessa yhdistyvät radikaalisen syöpäkirurgian tavoite ja plastiikkikirurgiset menetelmät. Rinnan muoto ja koko saadaan säilytetyksi mahdollisimman hyvin, vaikka syövän vuoksi joudutaan poistamaan laajastikin kudosta. Esiliitännäishoidoilla, jotka määrättyvät syövän biologisen alatyypin mukaan, voidaan rinnan kasvain saada pienenemään niin, että säästävä leikkaus on mahdollinen (5).

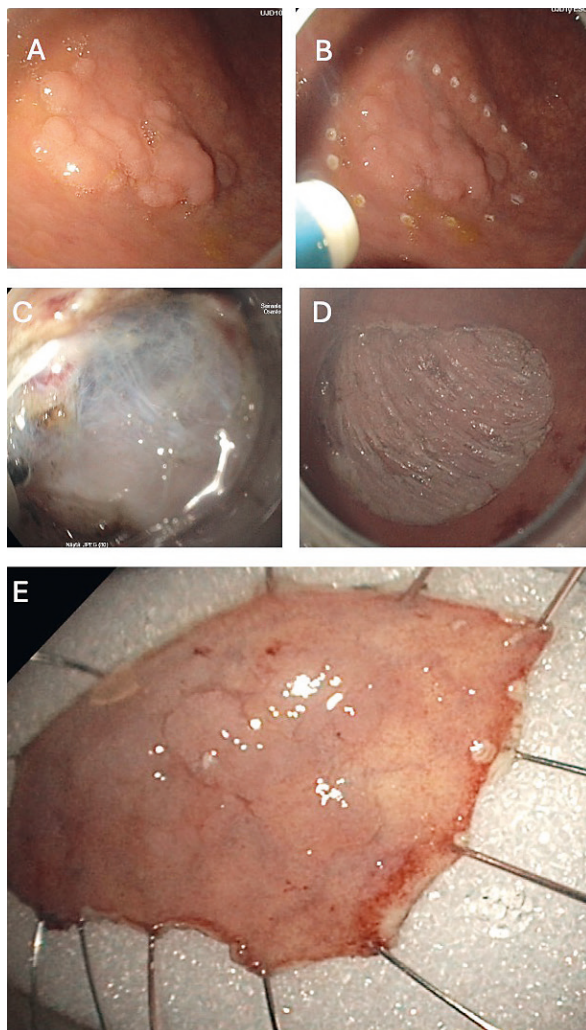
Myös kainalon imusolmukkeiden käsittelyssä on tapahtunut merkittävä de-eskalaatio. Aiemmin tavanomainen hoito oli samanpuo-



KUVA 1. Rintasyöpäkirurgian de-eskalaatio väestötasolla Ruotsissa. **A.** Kansallisen laaturekisterin mukaan säästävällä tekniikalla leikattujen potilaiden osuus on jatkuvasti noussut vuodesta 2008 lähtien. Vertailussa ovat Ruotsin eri sairaanhoitoalueet sekä koko maa (keltainen). **B.** Kainelokirurgian de-eskalaatio samassa laaturekisterissä. Kainelokirurgia de-eskaloituu sitä mukaa, kun tutkimukset ovat osoittaneet tämän turvalliseksi. Lähes 90 %:lta kaikista rintasyöpäpotilaista poistetaan vain vartijaimusolmuke kainalosta. Lähde: NKBC (Nationella Kvalitetsregistret för Bröstcancer), RCC i Samverkan.

leisen kainalon imusolmukkeiden poisto, mikä usein johtaa pitkäaikaisiin haittoihin, kuten lymfedeemaan ja hermovaurioihin (1). Ensimmäinen selvä de-eskalaatio oli siirtyminen vartijaimusolmukkeen poistoon, jonka perusteella selvitettiin, oliko syöpä levinnyt kainalon imusolmukkeisiin (6,7). Mikäli vartijasolmukkeessa esiintyi syöpää, kainalon imusolmukkeet poistettiin. Tästä voitiin kuitenkin luopua, koska satunnaistettujen tutkimusten perusteella kainaloevakuatiosta ei ole ennusteellista hyötyä, jos levinneisyyttä esiintyy vain vartijaimu-

solmukkeessa (8–11). Kainalon tyhjennysleikkaukset ovat selvästi vähentyneet rintasyövän hoidossa (**KUVA 1B**) etenkin käytettäessä liitännäishoitoja, kuten sädehoitoa, solunsalpaajia ja HER-2-täsmälääkitystä, jotka määrättyvät rinnan kasvaimen biologisen alatyypin mukaan. Uusimpien satunnaistettujen tutkimusten perusteella jopa vartijaimusolmukkeen tutkimisesta voidaan luopua pienen uusiutumisen riskin potilailla (12,13). Tällainen on postmenopausaalinen potilas, jolla on T1-luokan kasvain, eikä kuvantaen ole havaittavissa imusolmuke-



KUVA 2. Endoskooppinen submukoosa-dissektio (ESD). A. Hieman alle 80-vuotiaalla miehellä on mahalaukussaan angulusta vastapäätä Paris Ila luokan polyyppi. B. Merkintä poistoa varten. C. Submukoosa näkyy sinertävänä injektion jälkeen. D. Poistoalue. E. Preparaatissa voitiin todeta tubulaarinen adenooma, jossa oli graavi dysplasia ja tervekudismarginaalit kauttaaltaan. Kuva: Marianne Udd.

metastasointia (N0) ja hänellä on luminaali A-alatyypin syöpä. Tähän ryhmään lukeutuu kohdallaisen suuri osa rintasyöpäpotilaista tehokkaan seulontaohjelmamme vuoksi, ja heidän tapauksessaan luopuminen vartijasolmukkeen tutkimisesta on jo sisälletty Suomen kansallisiin hoitosuosituksiin.

Melanooman kirurgisessa hoidossa de-eskalaatio näkyy erityisesti leikkausmarginaalien kaventumisessa (14,15). Aiemmin suositeltu tervekudismarginaali oli jopa 5 cm, mutta nykyään riittää usein 1 cm:n marginaali, erityisesti ohuemmissa melanoomissa. Tämä muutos vähentää kudosaivuriaita ja parantaa potilaiden toipumista sekä toimintakykyä. Kuten rintasyövässä myös melanoomassa on käytetty vartijaimusolmuketutkimusta taudin levinnei-

syysluokituksen määrittämiseen, ja sitä myötä imusolmukkeiden tyhjennysleikkaukset vähenivät (16). Myös melanoomassa on havaittu, että pienen metastaasivolyymin taudissa, jolloin on vain mikroskooppista levinneisyyttä vartijaimusolmukkeeseen ei laajoista imusolmuke-evakuaatioista ole ennusteellista hyötyä (17,18). Melanoomassa on myös saavutettu suuria edistysaskeleita immuuniterapian myötä, joten positiivinen vartijasolmuke on nykyään riskimarkkeri, jonka perusteella annetaan liittännäishoitoa, eikä merkki laajemman kirurgisen hoidon tarpeesta (19,20).

Kirurgisen hoidon eskalaatio. Vaikka kirurgista hoitoa on monin paikoin kevennetty, on nähtävissä myös tilanteita, joissa kirurgian roolia on laajennettu eli eskaloitu. Rintasyöpä-

riskiä lisäävien geenimuutosten tunnistaminen ja geenipaneelitutkimusten laajempi käyttöotto rutiinidiagnostiikassa on johtanut rintojen profylaktisten poistojen lisääntymiseen. Suomessa on käytössä geenipaneeli, jossa analysoidaan jopa 18 eri geeniä, joista pääosa liittyy rintasyöpään mutta osa myös muihin syöpäriskeihin kuten Lynchin oireyhtymään (21). Riskiä vähentävien leikkausten lisääntyminen vähentää potilaan syöpään sairastumista ja on sen valitseville potilaille myös elämänlaatua lisäävää leikkaus.

Kirurginen eskalaatio koskee myös oligometastaattista rintasyöpää ja melanoomaa, jossa on vain muutamia etäpesäkkeitä esimerkiksi maksassa tai keuhkoissa. Kun lääkehoidoilla on saavutettu muuten hyvä vaste, voidaan jäljelle jääneet etäpesäkkeet poistaa kirurgisesti, mikä valikoiduissa ryhmissä parantaa ennustetta (22,23). Lisäksi esimerkiksi melanoomassa raajojen in-transit-metastasoitu voidaan hoitaa hypertermisellä perfuusiohoidolla, jossa solunsalpaajia annetaan suoraan verenkierron kautta raajaan, samalla sitä lämmittäen (24). Tämä mahdollistaa intensiivisen paikallishoidon ilman koko kehon haittoja, ja potilas voidaan saada kuratiivisen hoidon piiriin.

Mahasyövän kirurginen hoito kehittyä

Mini-invasiivinen radikaalikirurgia. Mahasyöpäkasvaimen kirurginen poisto on edelleen taudin ainoa parantava hoitokeino. Aiemmin tarjolla oli ainoastaan radikaalia avokirurgiaa. Mahasyövän radikaalikirurgia mukaan lukien laajat imusolmukedissektiot (D2) tehdään nykyisin yhä lisääntyvässä määrin mini-invasiivisesti joko laparoskooppisesti tai robottiaivusteisesti (25). Kehitys mahdollistaa potilaan nopeutuneen toipumisen ja ohjauksen oikea-aikaiseen liitännäishoitoon tarvittaessa. Mahasyövän kirurgisessa hoidossa eskalaatiota edustaa sen radikaalisuuden lisääntyminen viime vuosikymmeninä (D2 lymfadenektomia), kun taas de-eskalaatiota puolestaan edustaa mini-invasiivisten ja kuvattujen endoskooppisten menetelmien kehittyminen ja hoidon painopisteen siirtyminen näiden suuntaan.

Vatsakalvon pseudomyksoomakasvaimissa on rutiinikäytössä radikaali sytoreduktiivinen kirurgia ja HIPEC-hoito, joka käsittää vatsatontelon leikkauksen aikaisen huuhtelun kuumentamalla solunsalpaajaliuoksella. Mahasyövässä tekniikka on kokeellisessa vaiheessa (26).

Endoskooppisten tekniikoiden nopea kehitys tarjoaa useita vaihtoehtoja sekä diagnostiikkaan että kirurgian de-eskalaatioon. Gastroskopia biopsioineen on mahasyövän diagnostiikan kulmakivi. Pienten muutosten löytämisestä voi helpottaa käyttämällä indigokarmiiniväriaine-ruiskutusta (kromoendoskopia), joka voi paljastaa erivärisenä varhaisyyövän tai sen esiasheet. Diagnostiikkaa voi myös tarkentaa käyttämällä kapeakaistakuvantamista (narrow band imaging), yhdistettynä suurentavaan endoskopiaan, sekä konfokaalilaserendomikroskopiolla ja tarkkapiirtoendoskopiolla.

Endoskooppista mukosaresektiota (EMR) käytettiin ensi kertaa jo vuonna 1984. Tekniikassa limakalvomuuutos poistetaan polttoslingalla, kun se on ensin kohotettu tai imetty kumilenkkiligatuurin sisään (27–29). EMR-tekniikassa voidaan käyttää myös sovellusta, jossa luumen täytetään keittosuolalla ja limakalvon supistumisen seurauksena polyyppi kohoaa paremmin näkyville (ns. underwater-tekniikka). EMR-menetelmällä on mahdollista poistaa yleensä maksimissaan 15–20 mm:n muutoksia. Näytteet poistetaan endoskopiahaavilla ja toimitetaan patologin arvioon. Menetelmä soveltuu varhaisten mahasyöpätapausten hoitoon eli T1a-kasvaimiin, joissa on syöpäkasvua lamina propriaan ja muscularis mucosaan ja korkeintaan submukosaan riippumatta imusolmukemetastaaseista. Lisäksi voidaan hoitaa adenoomia, lieviä dysplasioita (joista 23 % kehittyä syöväksi) ja vaikeita dysplasioita (joista 80 % kehittyä syöväksi) sekä pieniä neuroendokriinisia kasvaimia. T1b-syöpä infiltroi submukosaan ja vaatii radikaalimpaa toimenpidettä. Eri tutkimusten mukaan tekniikalla saadaan poistettua yhtenä kappaleena 33–57 % kasvaimista ja uusiutumia esiintyy 12–26 %:lla.

Endoskooppinen submukoosadissektio (ESD) on menetelmä, jossa poistettava alue merkitään gastrokopiassa aluksi pinnallisin polttomerkein. Tämän jälkeen limakalvoa ko-

hotetaan injisoimalla liuosta sen alle. Limakalvo leikataan merkittyä aluetta pitkin ESD-veitsellä submukoosan tasossa, alue poistetaan haavilla ja toimitetaan patologian arvioon fiksoituna ja alustaan kiinnitettynä (**KUVA 2**) (30–32). ESD on kehitetty mahdollistamaan suurempien muutosten poiston kuin EMR. Menetelmässä saadaan yli 15 mm:n limakalvomuutokset poistettua kokonaisina näytteeksi. R0-resektio on mahdollista saavuttaa yli 90 %:ssa tapauksista, ja menetelmään sisältyy pieni uusiutumiseriski (alle 5 %). Vuotoriski on samaa luokkaa kuin EMR:ssä, mutta perforaatoriski on hivenen suurempi ja toimenpideaika pidempi.

Mahalaukun seinämän endoskooppinen resektio on uusi tekniikka, jossa tehdään muutosalueen resektio läpäisemällä seinämä (FTRD, full thickness resection). Syntyvä aukko suljetaan klipsillä (33). Tämä tulee kyseeseen erityisesti arpisilla alueilla, joita ei ole mahdollista kohottaa ja hoitaa slingan avulla. Tekniikka on invasiivinen, ja siihen sisältyy komplikaatioita. Verenvuotoa on kuvattu esiintyvän 2–15 %:ssa tapauksista joko välittömästi toimenpiteen jälkeen tai jopa usean vuorokauden viiveellä. Perforaatoriski on 1–4 %. Myös striktuurakomplikaatioita on kuvattu.

Tietyt muutokset voidaan hoitaa myös argonlaserilla. Ruokatorven muutoksiin on tarjolla radiofrekvenssiablaatiohoito. Kaiken kaikkiaan endoskooppiset tekniikat vaativat erikoisosaamista, ja sitä tukee mahasyövän keskitetty hoito Suomessa.

Maksametastaasikirurgian eskalaatio

Paksusuolisyövän (kolorektaalisyöpä) metastaasikirurgia. Metastaattisten solidien syöpien hoitomahdollisuudet ovat parantuneet huomattavasti viime vuosikymmenten aikana. Yleisin kirurgisesti hoidettava metastaattinen tauti on paksusuolisyöpä, jonka maksaetäpesäkkeiden hoidossa on tapahtunut merkittävä ajattelutavan muutos. Aiemmin paksusuolisyövän etäpesäkkeiden leikkaushoidon kriteerit muodostuivat etäpesäkkeiden lukumäärän, koon ja sijainnin mukaan eli niin sanotun poistettavan kudoksen mukaan. Nykyperiaatteiden

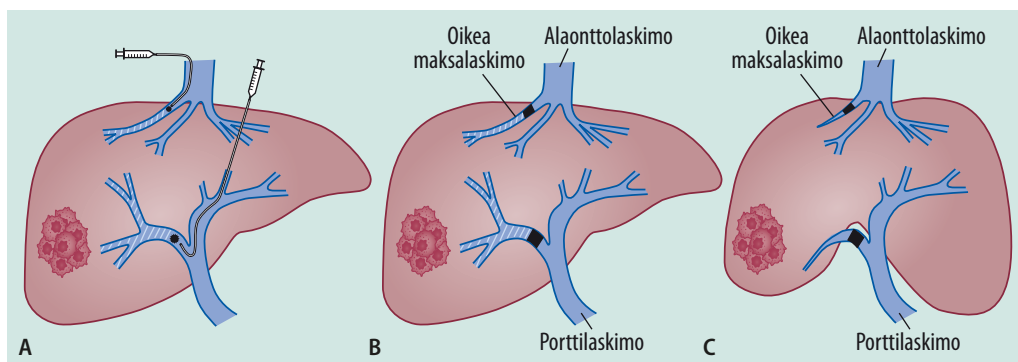
Ydinasiat

- ▶ Syövän hoidon painopiste on siirtynyt taudin biologisen taustan ymmärtämisen myötä multimodaaliseen hoitoon.
- ▶ De-eskalaatio mahdollistaa pienemmän kirurgisen toimenpiteen mutta säilyttää onkologisen radikaalisuuden.
- ▶ Eskalaatio puolestaan voi tuoda leikkaushoidon piiriin siihen aiemmin soveltumattomia potilaita tehokkaiden systeemihoidojen ansiosta.
- ▶ Eskalaatiota on myös riskiä vähentävien leikkausten lisääntyminen sitä myötä, kun tutkimustieto riskigeneistä ja preinvasiivisista leesioista lisääntyy.

mukaisesti arvioidaan ensisijaisesti sitä, voidaanko etäpesäkkeet leikata pois niin, että maksakudosta jää riittävästi jäljelle, eikä kasvainten lukumäärällä tai koolla ole itsessään niin suurta merkitystä (34). Maksakirurgian perusperiaatteiden mukaisesti jäljelle on jätävä vähintään 20–30 % tervettä maksakudosta, johon tulee säilyä portti- ja valtimoverenkierto, laskimoveren paluu maksalaskimon kautta sekä yhteys sappiteistä suoleen. Maksakudoksen regeneraatiokyvyn vuoksi jäljelle jäänyt maksakudos voi kasvaa leikkauksen jälkeen.

Kasvaimen biologiset ominaisuudet ovat edelleen prioriteettiasemassa, eikä aggressiivisia, nopeasti eteneviä läikehoitoon reagoimattomia etäpesäkkeitä pidä poistaa kirurgisesti, vaikka se olisi teknisesti mahdollista.

Portaembolisaatio avuksi. Onkologisten läikehoitojen kehittyminen on vain vauhdittanut paksusuolisyövän maksametastaasien hoitoa, sillä hyvin laajastikin maksaan levinneet taudit ovat yhä useammin kuratiivistavoitteisesti leikattavissa hyvän hoitovasteen jälkeen. Maksan regeneraatiokyky myös mahdollistaa leikkaushoidon tilanteissa, joissa jäljelle jäävä maksakudos ei täytä yllä mainittuja kriteerejä, sillä jäljelle jäävää maksaa voidaan kasvattaa ennen leikkausta (**KUVA 3**). Varhaisin, ja yhä osin käytössä oleva tekniikka on kirurginen toisen maksalohkon (yleensä oikean) porttilaskimon



KUVA 3. Maksan kasvattaminen ennen maksaresektiota. **A.** Toimenpideradiologi tukkii sekä maksalaskimon että porttilaskimon maksan siltä puolelta, joka on tarkoitus leikkauksessa poistaa. **B.** Oikean puolen maksa- ja porttilaskimon tukkiminen johtaa verenkierron suurentumiseen vasemmalla puolella. Keskimmäinen maksalaskimo jätetään avoimeksi. **C.** Muutaman viikon kuluessa verenkierron uudelleen suuntautuminen johtaa siihen, että vasen maksalohko suurenee ja oikea vastaavasti pienenee. Tällöin alun perin riittämättömän kokoinen vasen maksalohko on saatu kasvatettua riittävän isoksi, jotta oikea maksalohko voidaan leikkauksella poistaa.

sitominen. Tämän on pääosin korvannut angioradiologisesti tehtävä toisen puolen porttilaskimon embolisaatio, jolla myös saavutetaan suurempi kasvu, sillä myös perifeerisemmät porttilaskimon haarat saadaan tukittua. Toimenpide perustuu siihen, että porttilaskimon veri ohjautuu tällöin lähes kokonaan vastakkaiseen maksalohkoon, joka alkaa regeneroitua ja kasvaa. Tukitun puolen maksalohkoon jää kuitenkin valtimoverenkierto, eikä se siten kärsi iskemiasta vaan alkaa vähitellen surkastua toiminnan siirtyessä vastakkaiseen lohkoon. Aivan viime vuosina on otettu kliiniseen käyttöön myös niin sanottu tuplaskimoembolisaatio, jossa porttihaaran lisäksi tukitaan myös samanpuoleinen maksalaskimo, mikä johtaa vastakkaisen maksalohkon entistä nopeampaan ja suurempaan kasvuun (35).

Metastaasikirurgian laajenevat mahdollisuudet. Vaikka paksusuolisyyöpä on ylivoimaisesti yleisin maksaetäpesäkekirurgian aihe, on etäpesäkkeiden leikkaushoito laajenemassa vauhdilla myös muihin syöpiin kehittyvän onkologisen lääkehoidon myötä. Maksaetäpesäkkeiden leikkaushoitoa voidaan nykyään harkita jopa rinta-, haima- ja yläruuansulatuskanavan syövässä, joskin näissä syövässä käytetään huomattavasti valikoivampaa lähestymistapaa kuin paksusuolisyyövässä, ja vain hyvin harvojen potilaiden kohdalla leikkauksen hyödyt ylittävät sen riskit (36–38). Näissä syövässä leikkaukseen soveltuvilla potilailla on yleensä vain

yksittäinen maksaetäpesäke, joka on pysynyt kuukausia tai vuosia stabiilina tai pienentynyt lääkehoitojen myötä.

Säästävä kirurgia. Maksakirurgia on myös muuttunut säästävemmäksi tekemällä mieluummin etäpesäkkeiden epäanatomisia paikallispoistoja maksalohkon, -sektorin tai -segmenttipoistojen sijaan. Lisäksi ablatiiviset tekniikat, ensisijaisesti termoablaatio, ovat kehittyneet, ja tarvittaessa osa etäpesäkkeistä voidaan poistaa leikkaamalla ja osa ablaatiolla samassa toimenpiteessä. Tuoreen COLLISION-tutkimuksen perusteella ablaatiohoito on vähintään yhtä hyvä paksusuolisyyövän pienten etäpesäkkeiden hoidossa kuin kirurginen poisto (39). Maksaparenkyymin säästävien paikallistoimenpiteiden yleistymisen on sallinut toistuvat maksaresektiot potilailla, joilla tauti uusii etäpesäkeleikkauksen jälkeen (40).

Maksansiirto syövän hoitona on rajoittunut pääasiassa maksasolusyyövän hoitoon. Potilaiden valikointiin on käytetty aiemmin niin sanottuja Milanon kriteereitä (korkeintaan 5 cm:n kasvain tai kolme korkeintaan 3 cm:n läpimittaista kasvainta, eikä verisuoni-invaasiota todeta), sillä maksasiirteiden rajallisen määrän vuoksi ennuste maksasolusyyövän vuoksi tehdyn maksansiirron jälkeen tulisi olla sama kuin muillakin käyttöaiheilla tehdyn siirron. Nykyisin MetroTicket 2.0-laskurilla (<http://www.hcc-olt-metroticket.org/>) voidaan arvioida ennustetta tarkemmin ja sallia myös Mila-

non kriteerit ylittävien maksasolusyöpien hoitaminen maksansiirrolla (41).

Maksansiirtoa voidaan käyttää myös maksanportin eli perihilaarisen sappitiesyövän (Klatskinin kasvain) kuratiivistavoitteisena hoitona, ja tutkimuksia on käynnissä myös maksansisäisten sappitiesyöpien hoidosta maksansiirrolla (42). Uusimpana maksansiirron aiheena ovat Suomessa nykyään myös resektioon soveltumattomat paksusuolisyövän maksaetäpesäkkeet hyvin valikoiduilla potilailla, ja se perustuu eurooppalaiseen satunnaistettuun TransMet-tutkimukseen sekä Oslon yliopistollisen sairaalan pioneiritöihin (SECA-tutkimukset) (43,44). TransMet-tutkimuksessa viiden vuoden elinajan odote oli 57 % maksansiirtoryhmässä ja 13 % lääkehoitoryhmässä (44).

Eskalaatio ja de-eskalaatio perinnöllisen syövän ehkäisyssä ja riskinarviossa

Perinnöllinen syöpä tarjoaa kiinnostavan kontekstin tarkastella lääketieteellisen hoidon ja seurannan eskalaatiota ja de-eskalaatiota. Näissä potilasryhmissä hoito- ja seurantakäytännöt ovat usein lähteneet liikkeelle oletuksista, jotka ajan mittaan tarkentuvat ja muovautuvat uusien tutkimusnäyttöjen myötä – joskus lievempään, joskus intensiivisempään suuntaan. Periytyvien tilojen erityispiirre onkin se, että riskin alkupeäinen arvio perustuu hyvin valikoituihin potilasaineistoihin, jotka vääristävät riskiarviota todellista suuremmaksi. Vasta kun geenivirhetä kantavia henkilöitä tunnistetaan enemmän esimerkiksi kaskaditestausten kautta ja ilman kliinistä sairastumista, tarkentuu todellinen penetranssi – eli kuinka monella geenivirheen kantajalla tauti lopulta ilmenee.

Hyvä esimerkki tästä on *CDH1*-geenivirhe. Aiemmin uskottiin, että lähes kaikki *CDH1*-kantajat sairastuvat diffuusiin mahasyöpään, mikä johti laajoihin ehkäiseviin mahalaukun poistoihin. Uudempi näyttö osoittaa kuitenkin, että satunnaisesti seulonnassa tunnistettujen geeninkantajien riski on merkittävästi pienempi kuin aiemmin oletettu (45). Tämän seurauksena profylaktisen gastrektomian aiheet ovat al-

kaneet kaventua ja päätöksenteossa korostetaan yksilöllistä riskin arviointia.

Toisaalta Lynchin oireyhtymässä paksusuolisyövän riski säilyy suurena riippumatta seulontatiheydestä, mikä viittaa taudin biologiseen aggressiivisuuteen ja syövän syntymisen nopeuteen. Tästä huolimatta tutkimusnäyttö osoittaa, että kolonoskopiaseulonnassa kolmen vuoden väli on riittävä, kun otetaan huomioon resurssien kohdentaminen ja seulonnan kustannusvaikuttavuus (46). Sen sijaan ylempään ruuansulatuskanavan säännöllinen endoskooppinen seulonta Lynchin oireyhtymässä ei ole osoittautunut kustannusvaikuttavaksi, erityisesti pohjoismaisessa julkisessa terveydenhuoltojärjestelmässä. Tämä on johtanut käytännön ohjeistusten de-eskalaatioon näiden tutkimusten osalta, vaikka yksittäisillä potilailla seulonta voi edelleen tulla kyseeseen esimerkiksi oireiden tai sukuhistorian perusteella.

Kirurgisen hoidon puolella Lynchin oireyhtymässä suositellaan usein laajennettua kolektomiaa jo ensimmäisen paksusuolisyövän yhteydessä, sillä metakronisen eli uuden primaarisyövän riski on huomattava. Jotta tällaiset päätökset voidaan tehdä ajoissa, se edellyttää nopeaa ja koordinoitua diagnostiikkaa, jossa kasvainbiopsia analysoidaan MSI:n tai immunohistokemian avulla, ja toteutetaan tutkimukset ituradan geenipaneelitasolle asti vain viikoissa ennen leikkausta (47).

Profylaktisten lääkehoidojen kentässä on myös nähtävissä sekä eskalaation että de-eskalaation piirteitä. Asetyyilisalisyylihapon käyttö Lynchin oireyhtymän kantajilla vähentää paksusuolisyöpäriskiä jopa puolella, kuten CaPP2-tutkimus osoitti (48). Kuitenkin 600 mg päivän annos herättää huolta haittavaikutuksista, erityisesti pitkäaikaisessa käytössä. Tämän vuoksi käynnissä oleva CaPP3-tutkimus (tuloksia odotetaan syksyllä 2025) selvittää, voidaanko lääkkeen annosta pienentää 300:aan tai jopa 100 mg:aan ilman, että teho heikentyy merkittävästi (de-eskalaatio lääkeprofylaksin tasolla).

Lopuksi

Kirurgian de-eskalaatio on merkittävä edistysaskel syövän hoidossa. Se perustuu potilaan

syövän biologisen perustan ymmärtämiseen, jonka avulla yksilöllinen riskinarvioon ja hoito voidaan suunnitella. Tarkoituksena on vähentää tarpeetonta kudosvauriota, lyhentää toipumisaikaa ja parantaa elämänlaatua, tinkimättä kuitenkaan syövän hoitotuloksista. Yhä tehokkaammat onkologiset systeemihoidot ovat myös luoneet edellytykset kirurgian eskalaa-

tion. Syöpä voi hoitojen aikana kutistua niin että potilaat, joiden tautitaakka aikaisemmin rajasi heidät leikkaushoidon ulkopuolelle, voidaankin nyt leikata radikaalisesti. Systeemihoidot voivat täten myös muuttaa levinneen taudin määritelmän, jos esimerkiksi etäpesäkkeet häviävät hoitojen myötä ja mahdollinen jäänöstauti voidaan poistaa kirurgisesti (49). ■

PAULI PUOLAKKAINEN, professori, ylilääkäri
HY ja HUS

VILLE SALLINEN, dosentti, osastonylilääkäri
HY ja HUS

TONI SEPPÄLÄ, professori, ylilääkäri
TY ja TYKS

MALIN SUND, professori, ylilääkäri
HY ja HUS

TEEMAN TOIMITTAJAT

Aleksi Reito, Malin Sund ja Ville Sallinen

SIDONNAISUUDET

Pauli Puolakkainen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Cook, BBraun), Luottamustoimet (Valviran ja Potilasvahinkolautakunna asiantuntijana), Muut sidonnaisuudet (Vastaanottotoiminta Pihlajalinna-Dextra)

Ville Sallinen: Luottamustoimet (Puheenjohtaja, Suomen Kirurgiyhdistys ry)

Toni Seppälä: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Verman Oy Addiktum Oy), Korvaukset koulutus -ja kongressikuluista (MedSkin Solutions Oy)

Malin Sund: Luottamustoimet (Internationell sekreterare, Svensk Kirurgisk Förening; Secretary, Section of Surgery, UEMS)

KIRJALLISUUTTA

- Wyld L, Audisio RA, Poston GJ. The evolution of cancer surgery and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12:115–24.
- Radiotherapy to regional nodes in early breast cancer: an individual patient data meta-analysis of 14 324 women in 16 trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). *Lancet* 2023;402:1991–2003.
- Darby S, McGale P, Correa C, ym. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707–16.
- Clough KB, van la Parra RFD, Thygesen HH, ym. Long-term results after oncoplastic surgery for breast cancer: a 10-year follow-up. *Ann Surg* 2018;268:165–71.
- Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). *Lancet Oncol* 2018;19:27–39.
- Veronesi U, Paganelli G, Viale G, ym. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546–53.
- Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, ym. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:927–33.
- Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, ym. Effect of axillary dissection vs. no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (alliance) randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:918–26.
- Galimberti V, Cole BF, Viale G, ym. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1385–93.
- Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, ym. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1303–10.
- de Boniface J, Filtenborg Tvedskov T, Ryden L, ym. Omitting axillary dissection in breast cancer with sentinel-node metastases. *N Engl J Med* 2024;390:1163–75.
- Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, ym. Sentinel lymph node biopsy vs no axillary surgery in patients with small breast cancer and negative results on ultrasonography of axillary lymph nodes: the SOUND randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2023;9:1557–64.
- Reimer T, Stachs A, Veselinovic K, ym. axillary surgery in breast cancer - primary results of the INSEMA trial. *N Engl J Med* 2025;392:1051–64.
- Utjes D, Malmstedt J, Teras J, ym. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: long-term follow-up of a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2019;394:471–7.
- Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, ym. Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanoma: long-term follow-up of survival in a randomised trial. *Lancet Oncol* 2016;17:184–92.
- Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, ym. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *New Engl J Med* 2014;370:599–609.
- Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, ym. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med* 2017;376:2211–22.
- Leiter U, Stadler R, Mauch C, ym. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:757–67.
- Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, ym. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016;375:1845–55.
- Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, ym. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1824–35.
- Karihtala P, Pöyhönen M, Svarvar C. Potilaalla on perinnöllinen rintasyöpäalttius – miten seuraan? *Duodecim* 2022;138:169–74.
- Janssen JC, Huibers AE, Grünhagen DJ, ym. Surgery in patients with metastatic melanoma treated with immune checkpoint inhibitors. *Scand J Surg* 2025;114:147–52.
- Hansson E, Wadsten C, Hemmingsson O. Surgery for breast cancer liver and lung metastases: a review. *Scand J Surg Scand J Surg* 2025;114:135–41.
- Huibers A, DePalo DK, Perez MC, ym. Isolated hyperthermic perfusions for cutaneous melanoma in-transit metastasis of the limb and uveal melanoma metastasis to the liver. *Clin Exp Metastasis*

- 2024;41:447–56.
25. Ricciardi R, Seshadri-Kreaden U, Yankovsky A, ym. The COMPARE study: comparing perioperative outcomes of oncologic minimally invasive laparoscopic, da vinci robotic, and open procedures: a systematic review and meta-analysis of the evidence. *Ann Surg* 2025;281:748–63.
 26. Khan H, Johnston FM. Current role for cytoreduction and HIPEC for gastric cancer with peritoneal disease. *J Surg Oncol* 2022;125:1176–82.
 27. Uedo N, Iishi H, Tatsuta M, ym. Longterm outcomes after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006;9:88–92.
 28. Ida K, Katoh T, Nakjima T, ym. Outcome after using EMR according to standard guideline for endoscopic treatment of early gastric cancer. *Stomach Intest* 2002;37:1137–43.
 29. Gotoda T, Ono H. Stomach: endoscopic resection for early gastric cancer. *Digestive Endoscopy* 2022;34:58–60.
 30. Kang KJ, Kim KM, Min BH, ym. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *Gut Liver* 2011;5:418–26.
 31. Chung IK, Lee JH, Lee SH, ym. Therapeutic outcomes in 1000 cases of endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms: Korean ESD Study Group multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1228–35.
 32. Kim GH, Jung HY. Endoscopic resection of gastric cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2021;31:563–79.
 33. Rajan E, Wong Kee Song LM. Endoscopic full thickness resection. *Gastroenterology* 2018;154:1925–37.
 34. Søreide K. Time to halt perioperative chemotherapy for resectable colorectal liver metastasis? *Br J Surg* 2022;109:242–3.
 35. Korenblik R, James S, Smits J, ym. Safety and efficacy of combined portal and hepatic vein embolisation in patients with colorectal liver metastases (DRAGON1): a multicentre, single-arm clinical trial. *Lancet Reg Health Eur* 2025;53:101284.
 36. Fiorillo C, Langellotti L, Panza E, ym. Surgical treatment of synchronous liver-only oligometastatic pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis of long-term outcomes. *Int J Surg* 2025;111:3589–98.
 37. Millen JA, Hofmann A, Mesquita-Neto JW, ym. Evolving role of liver resection in selected patients with metastatic breast cancer. *J Surg Res* 2021;259:363–71.
 38. Knipper K, Lemties J, Krey T, ym. Surgical and multimodal treatment of metastatic oesophageal cancer: retrospective cohort study. *BJS Open* 2024;8:zrae054.
 39. van der Lei S, Puijk RS, Dijkstra M, ym. Thermal ablation versus surgical resection of small-size colorectal liver metastases (COLLISION): an international, randomised, controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2025;26:187–99.
 40. Isoniemi H, Uutela A, Nordin A, ym. Centralized repeated resectability assessment of patients with colorectal liver metastases during first-line treatment: prospective study. *Br J Surg* 2021;108:817–25.
 41. Wehrle CJ, Kusakabe J, Akabane M, ym. Expanding selection criteria in deceased donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term follow-up of a national registry and 2 transplant centers. *Transplantation* 2024;108:2386–95.
 42. Yaqub S, Busund S, Smedman TM, ym. Liver transplantation for locally advanced non-resectable intrahepatic cholangiocarcinoma treated with neoadjuvant therapy: early results from the TESLA trial. *Br J Surg* 2025;112:znaf054.
 43. Dueland S, Syversveen T, Solheim JM, ym. Survival following liver transplantation for patients with nonresectable liver-only colorectal metastases. *Ann Surg* 2020;271:212–8.
 44. Adam R, Piedvache C, Chiche L, ym. Liver transplantation plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with permanently unresectable colorectal liver metastases (TransMet): results from a multicentre, open-label, prospective, randomised controlled trial. *Lancet* 2024;404:1107–18.
 45. Gallanis A, Bowden C, Lopez R, ym. Adolescents and young adults with germline CDH1 variants and the risk of overtreatment. *J Natl Cancer Inst* 2025;117:1027–35.
 46. Engel C, Hans F, Vasen HF, Seppälä T, ym. No difference in colorectal cancer incidence or stage at detection by colonoscopy among 3 countries with different lynch syndrome surveillance policies. *Gastroenterology* 2018;155:1400–9.
 47. Metachronous colorectal cancer risks after extended or segmental resection in MLH1, MSH2, and MSH6 Lynch syndrome: multicentre study from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Br J Surg* 2025;112:znaf061.
 48. Burn J, Sheth H, Elliott F, ym. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;395:1855–63.
 49. Sund M, Yaqub S. The expanding role of surgery in metastatic disease: a modern perspective. *Scand J Surg* 2025;114:113–4.