

Saara Suvanto

RAS- ja BRAF-mutaatiot levinneessä suolistosyövässä

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Syyslukukausi 2023

Saara Suvanto

RAS- ja BRAF-mutaatiot levinneessä suolistosyövässä

Tyks syöpäklinikka
Syyslukukausi 2023
Vastuuhenkilö: Eetu Heervä

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

SUVANTO, SAARA: RAS- ja BRAF-mutaatiot levinneessä suolistosyövässä

Suolistosyöpä on Suomen kolmanneksi yleisin syöpä ja merkittävä kuolleisuuden aiheuttaja. Suolistosyöpään kuuluu sekä paksusuolisyöpä että peräsuolisyöpä. Vuosina 2019–2021 suhteellinen elossaolo suolistosyövässä viisi vuotta diagnoosin jälkeen oli miehillä 66 % naisilla 70 %. Ennuste vaihtelee kuitenkin runsaasti ja taudin levinneisyys diagnoosihetkellä on myös tärkein ennusteeseen vaikuttava tekijä. Levinneisyyttä arvioidaan TNM-luokituksella. Mikäli diagnoosiin päästään, kun kyseessä on vielä paikallinen tauti, on 5-vuotisennuste yli 90 %. Suolistosyövän esiintyvyys on yhteydessä korkeaan elintasoon ja elintavoista mm. runsas punaisen lihan syönti, vähäinen kuidun saanti sekä liikkumattomuus ovat yhteydessä taudin korkeampaan esiintyvyyteen. Noin 5 % suolistosyöpätapauksista on perinnöllisiä, jolloin elintapojen ja ympäristön merkitys on vähäisempi.

Keskeisiä tutkimuksen kohteita ovat RAS- ja BRAF-mutaatiot, jotka vaikuttavat taudin ennusteeseen sekä suoraan myös lääkehoidon valintaan. Kyseiset mutaatiot ovat tärkeä osa EGFR-signaalireittiä, joka mutaation seurauksena voi aktivoitua ilman ulkoista signaalia johtaen solujen hallitsemattomaan jakautumiseen. Mutaatioiden esiintymisen perusteella voidaan kohdentaa hoitoa. Monoklonaalisista vasta-aineista EGFR-vasta-aineet panitumumabi sekä setuksimabi estävät signaalireitin alkupäässä ligandin sitoutumista EGF-reseptoriin. RAS-mutaation seurauksena EGFR:stä alavirtaan RAS on aktiivinen ilman ulkoista signaalia, jolloin EGFR-salpaus on hyödytön eikä EGFR-vasta-aineiden käytöllä saada vaikutusta taudin paranemiseen. Kirjallisuuden perusteella RAS-mutaatioiden osuus syöpään sairastuneista on noin 50 % ja BRAF-mutaatioiden 10 %.

Tässä työssä tarkastelen RAS- ja BRAF -mutaatioita Tyksin ja Satakunnan keskussairaalan potilastietojärjestelmistä kerätyn aineiston perusteella. Aineiston perusteella tarkastelen mutaatioiden osuutta kaikista levinneen suolistosyövän tapauksista, mutaatioiden vaikutusta ennusteeseen, hoidon onnistumiseen sekä hoidon toteutumiseen.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	2
2 KIRJALLISUUSKATSAUS	2
2.1 Suolistosyöpä Suomessa	2
2.2 Suolistosyövän luokittelu	3
2.3 Ennuste ja siihen vaikuttavat tekijät	5
2.4 Tautidiagnostiikka ja levinneisyyden selvittely	6
2.5 Hoitomuodot	7
2.5.1 Liitännäishoidot	7
2.5.2 RAS- ja BRAF-kohdennetut hoidot	11
2.6 Seulontaohjelma Suomessa	13
2.7 RAS- ja BRAF-mutaatiot suolistosyövässä	14
3 AINEISTO JA MENETELMÄT	16
4 TULOKSET	16
5 PÄÄTELMÄT	18
6 LÄHTEET	19

1 JOHDANTO

Suolistosyöpä on Suomen kolmanneksi yleisin syöpä ja merkittävä kuolleisuuden aiheuttaja. Suolistosyöpään kuuluu sekä paksusuolisyöpä että peräsuolisyöpä. Vuosina 2019–2021 suhteellinen elossaolo suolistosyövässä viisi vuotta diagnoosin jälkeen oli miehillä 66 % naisilla 70 %. Ennuste vaihtelee kuitenkin runsaasti ja taudin levinneisyys diagnoosihetkellä on myös tärkein ennusteeseen vaikuttava tekijä. Levinneisyyttä arvioidaan TNM-luokituksella. Mikäli diagnoosiin päästään, kun kyseessä on vielä paikallinen tauti, on 5-vuotisennuste yli 90 %. Suolistosyövän esiintyvyys on yhteydessä korkeaan elintasoon ja elintavoista mm. runsas punaisen lihan syönti, vähäinen kuidun saanti sekä liikkumattomuus ovat yhteydessä taudin korkeampaan esiintyvyyteen. Noin 5 % suolistosyöpätapauksista on perinnöllisiä, jolloin elintapojen ja ympäristön merkitys on vähäisempi.

Keskeisiä tutkimuksen kohteita ovat RAS- ja BRAF-mutaatiot, jotka vaikuttavat taudin ennusteeseen sekä suoraan myös lääkehoidon valintaan. Kyseiset mutaatiot ovat tärkeä osa EGFR-signaalireittiä, joka mutaation seurauksena voi aktivoitua ilman ulkoista signaalia johtaen solujen hallitsemattomaan jakautumiseen. Mutaatioiden esiintymisen perusteella voidaan kohdentaa hoitoa. Monoklonaalisista vasta-aineista EGFR-vasta-aineet panitumumabi sekä setuksimabi estävät signaalireitin alkupäässä ligandin sitoutumista EGF-reseptoriin. RAS-mutaation seurauksena EGFR:stä alavirtaan RAS on aktiivinen ilman ulkoista signaalia, jolloin EGFR-salpaus on hyödytön eikä EGFR-vasta-aineiden käytöllä saada vaikutusta taudin paranemiseen. Kirjallisuuden perusteella RAS-mutaatioiden osuus syöpään sairastuneista on noin 50 % ja BRAF-mutaatioiden 10 %.

Tässä työssä tarkastelen RAS- ja BRAF-mutaatioita Tyksin ja Satakunnan keskussairaalan potilastietojärjestelmistä kerätyn aineiston perusteella. Aineiston perusteella tarkastelen mutaatioiden osuutta kaikista levinneen suolistosyövän tapauksista, mutaatioiden vaikutusta ennusteeseen, hoidon onnistumiseen sekä hoidon toteutumiseen.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Suolistosyöpä Suomessa

Suolistosyövällä tarkoitetaan paksu- ja peräsuolisyöpää. Se on Suomessa kolmanneksi yleisin syöpä rinta- ja eturauhassyövän jälkeen. (1) Maailmanlaajuisesti todetaan noin 1,1 miljoonaa uutta suolistosyöpätapausta vuosittain. (2) Vuonna 2021 Suomessa todettiin yhteensä 3825 paksu- ja peräsuolisyöpää. Näistä 2108 todettiin miehillä ja 1717 naisilla. Suhteellinen elossaolo suolistosyövässä viisi vuotta diagnoosin jälkeen oli vuosina 2019–2021 miehillä 66 % naisilla 70 %. Vuonna 2021 suolistosyöpään kuolleita oli Suomessa 1378. (3)

Maailmanlaajuisesti suolistosyöpä on toiseksi yleisin syöpäkuolemien aiheuttaja, Suomessa naisilla eniten kuolemia aiheutuu rinta- ja keuhkosyövistä, miehillä taustalla on useimmiten keuhkosyöpä sekä eturauhassyöpä. Taudin aiheuttama kuolleisuus on kuitenkin vähentynyt vuodesta 2012 lähtien. Tässä taustalla ovat todennäköisesti seulonnat, varhaisempi havaitseminen sekä hoitojen kehittyminen. (1, 2) Kolmasosa suolistosyövästä sijaitsee peräsuolella ja 15–30 % todetuista syöpätapauksista on metastasoituneita diagnoosihetkellä. (2, 4) Miehillä esiintyy enemmän peräsuolisyöpää, kun taas naisilla paksusuolisyöpä on yleisempi. (1)

Kolorektaalisyövän esiintyvyys vaihtelee eri maiden välillä runsaasti. Se on yhteydessä korkeaan elintasoon, kaupungistumiseen ja väestön ikään. Elintavoista kohonneeseen sairastumisriskiin ovat yhteydessä esimerkiksi vähäkuituinen ja runsaasti punaista lihaa sisältävä ruokavalio, alkoholi, tupakointi, ylipaino sekä runsas istuminen. Jonkinlaista näyttöä on saatu myös siitä, että runsas liikunta, runsaskuituinen ruokavalio, kalsiumlisä, D-vitamiinisubstituutio sekä tulehduskipulääkkeiden (aspiriini) käyttö voisivat pienentää sairastumisriskiä. (4) Viiden BMI-yksikön nousu nostaa suolistosyövän riskiä 13–18 %. Ilmaantuvuus on suurinta Yhdysvalloissa sekä Keski- ja Länsi-Euroopassa, pienintä Afrikassa, Aasiassa ja Etelä-Amerikassa. Suomi kuuluu kohtuullisen ilmaantuvuuden maihin, joskin ilmaantuvuus on lisääntynyt kuten muissakin länsimaissa. (5)

Tarkasteltaessa ravinnon vaikutusta suolistomikrobistoon ja koko elimistön terveyteen on huomattu, että punaisen ja prosessoidun lihan fermentoituminen paksusuolella vapauttaa tiettyjä karsinogeenisiä yhdisteitä, jotka voivat aiheuttaa APC- ja KRAS-geenien mutaation. (6) Mutaatioiden ilmaantumisen ja näin ollen syöpäriskin kasvun ajatellaan linkittyvän etenkin punaisen lihan sisältämään hemirautaan, jonka pitoisuus punaisessa lihassa on 5-kertainen verrattuna valkoiseen lihaan. (7) Näiden mutaatioiden yhteyttä paksusuolen syövän esiintymiseen tarkastellaan myöhemmin tässä työssä.

Paksusuolen syövän kehittyminen on monivaiheinen prosessi, jossa vaikuttavat taustalla sekä ympäristötekijät että perinnöllinen taipumus. (1) Suolistosyöväälle altistavia sairauksia ovat esimerkiksi haavainen paksusuolen tulehdus, Crohnin tauti sekä diabetes. (4, 5)

2.2 Suolistosyövän luokittelu

Suolistosyöpiä voidaan luokitella monella eri tapaa esimerkiksi sijainnin, histologian ja levinneisyyden mukaan. Luokittelu auttaa hoidon suunnittelussa sekä potilaan ennusteen arvioinnissa.

Suolistosyöväällä tarkoitetaan adenokarsinomia. (1) Suolistossa esiintyy myös levyepiteelikarsinomia, neuroendokriinisiä kasvaimia, melanoomaa, lymfoomia

sekä muiden maligniteettien etäpesäkkeitä. Histologinen alatyypin vaikuttaa taudin ennusteeseen. (4)

WHO:n uuden 2019 ilmaantuneen tuumoriluokituksen mukaan kasvaimet jaetaan erilaistumisasteen mukaan hyvin erilaistuneisiin (low-grade) ja huonosti erilaistuneisiin (high-grade) sekä erilaistumattomiin kasvaimiin. Tämä on korvannut aiemman luokittelun (gradus 1–3). (4)

Paikallinen invaasio on suolistosyövän yleisin leviämistie. Muita leviämisreittejä on leviäminen imuteitse tai verisuonia pitkin. Yleisimpiä paikkoja suolistosyövän kaukoetäpesäkkeille ovat maksa (68–75 % potilaista), keuhkot (21–33 %) ja vatsaontelo. Etäpesäkkeitä voi olla myös samanaikaisesti useassa elimessä. (2, 8)

Suolistosyövän levinneisyysasteen määrittämiseen käytetään TNM-luokitusta, jonka avulla voidaan arvioida taudin ennustetta ja uusiutumiskäskyä. Tässä T tarkoittaa kasvaimen invaasiosyvyyttä, N suoliliepeen imusolmuke-etäpesäkkeitä ja M kaukoetäpesäkkeitä. (9) Luokittelua voidaan täydentää käyttämällä TNM-luokan edessä merkintöjä c (clinical) ja p (pathological). Merkintä kertoo siitä, miten luokittelu kasvaimen kohdalla on tehty, preoperatiivisesti biopsian perusteella vai postoperatiivisesti laajoin patologisin tutkimuksin. (10)

TNM-luokitukselta on johdettu levinneisyysasteen luokittelu stagen I-IV mukaan. Samassa stagessa voi olla useita TNM-luokkia ja jako perustuu taudin samanlaiseen ennusteeseen. I–II ovat paikallisia kasvaimia, III paikallisiin imusolmukkeisiin levinnyt ja IV kaukoetäpesäkkeinen (taulukko 1). (10)

Taulukko 1. Suolistosyövän levinneisyysluokitus. Mukailtu Lääkärin käsikirjan artikkelista Paksu- ja peräsuolisyöpä. (9)

Levinneisyysaste (stage)	Levinneisyys	Jakauma	5-vuotis-eloonjäämisennuste
Stage I	Lihaskerrokseen rajoittuva, ei imusolmuke-etäpesäkkeitä (T1-T2, N0, M0)	20–25 %	> 90 %
Stage II	Lihaskerroksen läpi kasvava, ei imusolmuke-etäpesäkkeitä (T3-T4, N0, M0)	40–45 %	70–85 %
Stage III	Imusolmuke-etäpesäkkeitä (T1-T4, N1-N2, M0)	15–20 %	44–80 %

Stage IV	Etäpesäkkeitä (T1-T4, N kaikki, M1)	20–30 %	< 10 %
----------	-------------------------------------	---------	--------

2.3 Ennuste ja siihen vaikuttavat tekijät

Tärkein ennusteeseen vaikuttava tekijä on taudin levinneisyysaste toteamishetkellä. Siihen pystytään parhaiten vaikuttamaan varhaisella diagnostiikalla ja asianmukaisilla levinneisyystutkimuksilla. (10) Leikkauspreparaatista pystytään tutkimaan kasvaimen invaasiovyvyys, imusolmukkeiden tilanne, histologinen alatyppi, erilaistumisaste sekä se, onko kasvain saatu kokonaan poistettua. Nämä kaikki ovat yhteydessä kasvaimen ennusteeseen. (4)

Muita vaikuttavia tekijöitä ovat potilaan ikä ja yleistila sekä mahdolliset kasvaimen aiheuttamat komplikaatiot, kuten tukos tai perforaatio. Kasvaimessa mahdollisesti esiintyvillä KRAS-, NRAS- ja BRAF-mutaatioilla on negatiivinen vaikutus metastasoineen suolistosyövän ennusteeseen. (2, 10)

Paksusuolen syövässä myös kasvaimen sijainnilla on vaikutusta taudin ennusteeseen. Kasvaimet jaetaan oikean- ja vasemmanpuoleiseen tautiin sen perusteella, miten ne sijoittuvat pernamutkan suhteen. Ennen pernamutkaa esiintyvät kasvaimet kuuluvat oikeanpuoleisiin kasvaimiin ja niiden ennuste on vasemmanpuoleisia tauteja heikompi tehdyistä hoitotoimenpiteistä riippumatta. (2)

Metastaasit jaotellaan synkronisiin ja metakronisiin. Synkroninen metastaasi havaitaan samaan aikaan primaarikasvaimen kanssa, metakroninen taas vasta myöhemmin. (1)

Kasvaimen ominaisuuksien lisäksi merkitystä on myös hoitoon ja hoitopolkuun liittyvillä tekijöillä. Näitä on esimerkiksi oikea potilasvalinta, annettu hoito sekä hoitotoimenpiteiden oikea-aikaisuus.

Elinajanennusteen mediaani levinneessä suolistosyövässä on 30 kuukautta. (11) 5-vuotiselossaolon mediaani on 64 %, mutta mikäli kyseessä on etäpesäkkeinen tauti, laskee viiden vuoden kuluttua elossa olevien osuus 12 %:iin. (12)

Tulevaisuudessa ennusteluvut todennäköisesti parantuvat varhaisdiagnostiikan ja biologisten hoitojen kehittymisen myötä. (1)

Koska levinneen suolistosyövän ennuste riippuu useasta eri tekijästä, on sen arviointi yksittäisen potilaan kohdalla hankalaa. Tutkijat ovatkin pyrkineet kehittämään erilaisia laskureita riskinarvion tueksi. Tästä esimerkkinä on suomalaistutkijoiden laskuri, joka arvioi stagen II paksusuolisyövässä yksittäisten riskitekijöiden vaikutusta ennusteeseen. Riskinarvio on olennaista arvioitaessa, ketkä

potilaista hyötyvät adjuvanttikemoterapiasta. Hoitokäytänteiden mukaan tätä annetaan usein potilaille, joilla on joko stagen III tai korkean riskin stagen II paksusuolisyöpä. (13)

Noin kolmasosalla potilaista kasvain uusiutuu. Uusiutuvista kasvaimista 50–70 % on TNM-luokkaa III. Noin 15 % stagen I-III taudeista etee stagen IV tasolle ajan kuluessa. (14)

2.4 Tautidiagnostiikka ja levinneisyyden selvittely

Suolistosyövän diagnostiikka perustuu kuvantamistutkimuksiin ja histologisiin näytteisiin. Tulevaisuudessa olisi tärkeä entistä enemmän panostaa varhaiseen diagnostiikkaan, sillä tällä hetkellä 20–30 % kasvaimista diagnosoidaan vasta, kun tauti on jo kehittänyt etäpesäkkeitä. (4)

Paksusuolisyövän ja peräsuolisyövän diagnostiikassa ja hoidossa on paljon yhteisiä periaatteita, mutta myös tiettyjä eroavaisuuksia liittyen kasvainten sijaintiin elimistössä.

Perusterveydenhuollon lääkärin tärkein tehtävä on osata epäillä suolistosyöpää ja ohjata viiveettä jatkotutkimuksiin. Vatsan palpaatio, tuseeraus ja proktoskopia ovat terveyskeskuksessa tehtäviä perustutkimuksia. (4)

Varsinainen diagnoosi tehdään kolonoskopiassa otettujen koepalojen avulla. Koepalasta tehty diagnoosi auttaa sekä kirurgisen että onkologisen hoidon suunnittelussa. Mikäli päädytään operatiiviseen hoitoon, myös leikkauspreparaatti lähetetään patologin tutkittavaksi. (4)

Suolistosyöpä voi näkyä myös kuvantamistutkimuksissa, esimerkiksi vatsan TT:ssä. TT-kuvantamiseen liittyy kuitenkin virhelähteitä ja karsinooma voidaan sekoittaa esimerkiksi divertikuliittiin. (1, 2, 9)

FDG-PET-TT:tä voidaan hyödyntää ongelmatilanteissa, kuten paikallista uusiutumaa etsittäessä tai kun kasvainmerkkiainepitoisuudet ovat koholla, mutta tavanomaisilla kuvantamismenetelmillä ei löydy poikkeavaa. (1)

Syövän toteamisen jälkeen on tärkeä selvittää kasvaimen tarkka sijainti, taudin levinneisyys sekä tehdä tarvittavat molekyylipatologiset tutkimukset. Yleisin levinneisyyden selvittämiseen käytetty tutkimus on vartalon varjoaine-TT. Sitä hyödynnetään paksusuolisyövässä sekä peräsuolisyövän kaukoetäpesäkkeiden tutkimisessa. (4) Täydentävinä tutkimuksina voidaan käyttää vatsan kaikututkimusta, keuhkojen röntgenkuvausta sekä magneettikuvausta. Magneettikuvaus on käytössä erityisesti peräsuolisyövän paikallisen levinneisyyden selvittelyssä. (1, 2, 9). Lisäksi raskaana olevilla magneettikuvaus on ensisijainen. Joskus etenkin pinnallisia kasvaimia arvioidessa hyödynnetään myös ultraäänitutkimusta, mutta tämän vaikutus hoitosuunnitelmaan on rajallinen. (4)

Metastasoineen suolistosyövän diagnostiikkaan kuuluu mahdollinen NRAS-, KRAS - ja BRAF-mutaatioiden ilmentymisen selvittäminen. Mutaation esiintyminen primaarikasvaimessa tai etäpesäkkeessä vaikuttaa olennaisesti lääkehoidon valintaan. (2) Primaarikasvaimen lisäksi mutaatioiden esiintymistä voidaan tutkia keuhkojen ja maksan etäpesäkkeistä.

Jokaiselta suolistosyöpädiagnoosin saavalta potilaalta tutkitaan verenkuvaa, MSI-status ja CEA-merkkiainepitoisuus ennen hoitojen aloittamista. MSI:n eli mikrosatelliitti-instabiliteetin esiintyminen on yhteydessä taudin parempaan ennusteeseen. Lisäksi sitä hyödynnetään Lynchin oireyhtymän diagnostiikassa. (4) CEA-pitoisuudella on itsenäisesti ennustearvoa. Sitä voidaan hyödyntää kuitenkin lähinnä taudin seurannassa eikä se sovellu seulontaan. (9, 10)

2.5 Hoitomuodot

Suolistosyövän hoitovaihtoehtoja ovat erilaiset operatiiviset hoidot, lääkehoidot ja sädehoidot sekä näiden yhdistelmät. Hoito voi olla kuratiivista eli paranemiseen tähtäävää tai jarruttavaa hoitoa, jonka tarkoitus on lievittää taudin aiheuttamia oireita ja hidastaa syövän etenemistä. Päätökset hoitolinjasta tehdään monialaisessa tiimissä, johon kuuluu yleensä gastrokirurgi, radiologi, onkologi sekä patologi. (2, 4)

Kirurgisessa hoidossa kohteena on joko primaarikasvain tai etäpesäke. Leikkauksella tähdätään useimmiten parantavaan hoitoon ja riittävä leikkausmarginaali auttaa varmistamaan, että kasvainkudos on saatu kokonaisuudessaan poistettua. Ensisijainen hoitomuoto paikallisessa stagen I-III taudissa on useimmiten leikkaus, jonka laajuus riippuu kasvaimen koosta, sijainnista ja levinneisyydestä. (4)

Ennen leikkaushoitoa kasvaimen ja mahdollisten etäpesäkkeiden sijainti tulee selvittää mahdollisimman tarkasti. Peräsuolisyöpä jaetaan sijainnin mukaan ala-, keski- ja yläosan kasvaimiin. Sijainti vaikuttaa kirurgisen hoidon toteuttamiseen ja poiston laajuuteen. Lisäksi on tärkeä selvittää kasvaimen mahdollinen infiltraatio sulkijalihakseen. (4)

2.5.1 Liitännäishoidot

Mikäli peräsuolikasvain on kookas, T3–T4, voidaan hoito aloittaa myös sädehoidolla, solunsalpaajilla tai näiden yhdistelmällä eli kemoterapialla. Tällöin on kyse neoadjuvanttihoitosta. Tarkoituksena on pienentää kasvainta siten, että kirurginen poisto on helpompaa ahtaassa lantiossa. Lisäksi hoidolla voidaan tuhota syöpäsoluja esimerkiksi paikallisista imusolmukkeista ja verenkierrasta ja vaikuttaa syövän ennusteeseen. (9, 10) Preoperatiivisesti annettu sädehoito myös vähentää 50 %:lla paikallisia uusiutumisia. (4)

Leikkauksen jälkeen annettuja liitännäishoitoja taas kutsutaan adjuvanttihoidoksi. Niiden tarkoitus on estää syövän uusiutumista. (10)

Peräsuolisyövän hoidossa oleellista on kasvaimen sijainti peräaukon ulkosuuhun ja sulkijalihaksiin nähden. Potilaan elämänlaatuun vaikuttaa merkittävästi, pystytäänkö peräsuolen alaosa ja peräaukko säästämään vai joudutaanko tekemään pysyvä avanne. Matalalla sijaitsevan kasvaimen leikkaus voi aiheuttaa ongelmia ulosteen pidätyskyvyssä. (1)

Hoidossa voidaan päätyä myös väliaikaiseen suoja-avanteeseen, jolloin leikkauksessa tehty suoliliitos pääsee paranemaan paremmin. (1) Suojaavan avanteen on todettu vähentävän sekä uusintaleikkauksia, suoliliitosten pettämistä että kuolleisuutta 30 vuorokautta leikkauksen jälkeen. (4)

Vaihtoehtoisia leikkausmuotoja paksu- ja peräsuolisyövässä on avoleikkaus ja laparoskooppinen leikkaus. Avo- ja tähystysleikkauksen välillä ei ole merkittävää eroa komplikaatioissa tai hoitotuloksissa. Paikallisuusimia todetaan vähemmän avoleikkauksissa, laparoskopiasa taas sairaalassaoloaika on tyypillisesti lyhyempi. (4) Peräsuolikirurgiassa käytetään tyypillisesti TME-tekniikkaa (total mesorectal excision). Tässä peräsuoli poistetaan siten, että mesenteriumia ympäröivä kalvo pysyy ehjänä. (1)

Lisäksi voidaan hyödyntää robottivälineistä leikkausta, mutta tämän rooli on vielä pieni muun muassa korkeiden kustannusten vuoksi eikä kattavia vertailevia tutkimuksia tehosta ja turvallisuudesta ole saatavilla. (4)

Peräsuolisyövän leikkauksissa 30 päivän kuolleisuus on 2 % ja paksusuolisyövässä 5 %. Ero selittyy pitkälti hätäleikkausten suuremmalla osuudella. (1)

Primaarikasvaimen lisäksi myös etäpesäkkeitä voidaan hoitaa kirurgisesti. Etenkin maksaetäpesäkkeiden kirurgisen hoidon mahdollisuudet ovat viime aikoina lisääntyneet. Myös etäpesäkekirurgiaan voidaan yhdistää liitännäissolunsalpaajahoito harkinnan mukaan. Tämän on tutkimuksissa todettu lisäävän tauditon elinaikaa. (4) Etäpesäkkeen sijainti vaikuttaa kirurgisen hoidon mahdollisuuksiin ja näin taudin ennusteeseen. Luuston, aivojen ja lisämunaisten etäpesäkkeet on yhdistetty heikompaan ennusteeseen. (8)

Suomalaisen RAXO-tutkimuksen mukaan metastaasin poisto parantaa 5-vuotisennustetta verrattuna tavanomaiseen systeemihoidon (HR 0,18, 95 %, CI 0,15–0,22). (8)

Aina yksi leikkaus ei ole riittävä vaan kasvaimet voivat uusiutua. Peräsuolisyövässä paikallisia uusiutumisia on noin 5–11 %:lla. (4) 55–85 % operoiduista etäpesäkkeistä uusiutuu, näistä suurin osa samaan elimeen kuin mistä ne on poistettu. (2)

Aina operatiivinen hoito ei ole suositeltavaa tai edes mahdollista. Potilas voi olla monisairas ja leikkauriskit liian suuret. Lisäksi uusiutumisen riski voi olla suuri, jolloin leikkauksen riskit ylittävät mahdolliset hyödyt, kuten paikallisen transanaalisen

peräsuolisyövän kohdalla. Inoperaabeleissa tilanteissa vaihtoehtoina on kuitenkin mm. palliatiivinen sädehoito ja mikäli kasvain aiheuttaa tukoksen suoleen, on tämä mahdollista laukaista stentillä. Stenttiä suositellaan, mikäli jäljellä oleva elinajanennuste on alle 6 kuukautta. (4)

Suolistosyövän lääkehoidon perustana on solunsalpaajat sekä erilaiset biologiset vasta-aineet. Lääkehoito on tyypillisesti osana yhdistelmähoitoa, mutta käytetään myös monoterapiana. (10) Mikäli ensilinjan hoidossa ei saavuteta riittävää vastetta tai tauti uusiutuu, lähtökohtaisesti toisen linjan hoidossa lääkityksen pohjana käytetään eri solunsalpaajaa kuin ensilinjassa. (2)

Solunsalpaajat eli sytostaatit ovat lääkeaineita, joiden vaikutus perustuu solujen jakautumisen estoon. Ne ovat vaikutukseltaan uusia biologisia lääkkeitä epäspesifisempiä ja niiden vaikutukset kohdistuvat syöpäsolujen lisäksi myös terveisiin kudoksiin. Näin ollen niillä on runsaasti haittavaikutuksia ja terapeuttinen leveys on pieni. Usein käytetään samanaikaisesti useampaa solunsalpaajaa, jolloin lääkehoidon teho paranee. Lisäksi tällöin yksittäisen lääkeaineen annosta voidaan pienentää ja näin hallita haittavaikutuksia. (1)

Yleisimmät levinneen suolistosyövän hoidossa käytössä olevat solunsalpaajat ovat fluoropyrimidiineihin kuuluvat kapesitabiini ja 5-fluorourasiili, oksaliplatiini sekä irinotekaani. Kapesitabiini metaboloituu elimistössä 5-fluorourasiiliksi. (15)

Paksusuolisyövässä liitännäissolunsalpaajahoidon on todettu olevan tehokas stagen III taudissa sekä korkean riskin stagen II taudissa. Korkeaan riskiin liittyviä piirteitä on T4-kasvu, gradus 3 erilaistumisaste, alle 12 tutkittua imusolmuketta, leikkausmarginaali alle 1 mm (R1), lymfovaskulaarinen invaasio sekä tuumorioobstruktio tai -perforaatio. (14)

Potilaiden, joilla on korkean riskin stagen II tauti sekä lisäksi MSI, ei ole todettu hyötyvän fluoropyrimidiiniin pohjautuvasta adjuvanttihoitosta. Tässä ennuste pelkällä leikkaushoidolla on sen verran hyvä, ettei liitännäissolunsalpaajahoito tuo merkittävää lisähyötyä. (13, 16)

Kapesitabiini on nykyisin yleisimmin käytetty solunsalpaaja sekä paksusuolisyövän liitännäishoitona leikkauksen jälkeen että peräsuolisyöpään liittyvässä kemosädehoidossa. Kemosädehoidossa solunsalpaaja herkistää kudoksia sädehoidon vaikutuksille. Kapesitabiinin etuna on annostelu suun kautta sekä parempi siedettävyys esimerkiksi aiemmin paljon käytettyyn fluorourasiiliin nähden. Stagen III paksusuolisyövässä kapesitabiiniin tai fluorourasiiliin liitännäishoitoon suositellaan yhdistettävän oksaliplatiini. Lääkityksen tehostaminen pidentää tauditonta elinaikaa sekä kokonaiselinaikaa noin 20 %:lla. (4)

Tyypillisiä solunsalpaajien aiheuttamia haittavaikutuksia on mm. pahoinvointi, erilaiset ihon ja limakalvojen ongelmat sekä hiusten lähtö. Lisäksi ne voivat aiheuttaa trombosytopeniaa sekä leukopeniaa. Leukopenia lisää infektoriskiä huomattavasti,

trombosytopenia lisää vuotoriskiä. Osa solunsalpaajista voi vaikuttaa negatiivisesti sydämeen sekä verisuoniterveyteen, keuhkojen toimintaan ja hermostoon aiheuttaen mm. sekä sensorista että motorista neuropatiaa. Solunsalpaajat voivat olla teratogeenisiä sekä vaikuttaa myös hedelmällisyyteen. DNA-vaurioiden ja immunosuppression vuoksi myös sekundaarisyövät ovat mahdollisia. (17)

Neuropatia häiritsevä vaikutuksena on liitetty etenkin platinajohdannaisiin kuuluvaan oksaliplatiiniin. Pienemmän uusiutumisen riskin taudissa 3 kuukauden hoidon on todettu olevan riittävä ja haitat pienempiä verrattuna tavanomaiseen 6 kuukauden hoitoon. Suuren riskin ryhmässä suositetaan 6 kuukauden hoitoa haittojen lisääntymisestä huolimatta. Neuropatian vuoksi joudutaan usein 6 kuukauden liittäishoidosta 1–2 kuukauden aika hoitamaan pelkällä kapesitabiinilla tai fluorourasiililla. Neuropatia etenee vielä 2–3 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen. (4)

Euroopan lääkevirasto EMA on suositellut vuodesta 2020 lähtien ennen fluorourasiilin ja kapesitabiinin aloitusta määrittämään DPD-entsyymin aktiivisuuden. Kyseessä on dihydropyrimidiinigenaasi-entsyymi, joka on keskeinen kyseisten lääkeaineiden eliminaatiossa. Entsyymien täydellinen puutos voi aiheuttaa jopa fataaleita komplikaatioita ja osittaisessa puutoksessa lääkeannoksen lasku on tarpeen. (2, 17,18)

Noin 5 % kapesitabiinin ja fluorourasiilin käyttäjistä saa lääkityksestä sydänoireita eikä lääkehoito näillä valmisteilla ole mahdollista. Kardiotoxisuus voi ilmetä esimerkiksi rintakipuna, sepelvaltimotautina/sydäninfarktina, rytmihäiriöinä, sydämen vajaatoimintana, kardiomyopatiaa, sydänpysähdyksenä tai malignina hypertensiona. Näille potilaille on tutkittu vaihtoa S-1-hoitoon, jossa on yhdistelmävalmisteena tegafuuri, gimerasiili sekä oterasiili. Lääkevaihdon jälkeen kardiotoxisuuden on todettu uusiutuvan 4 %:lla. Tästä käntäen voidaan sanoa, että 96 %:lla oireet eivät uusiudu. Lisäksi uusiutuvat sydänoireet ovat vaikeudeltaan helpompia kuin kapesitabiiniin tai fluorourasiiliin liittyvät. Uusiutumisen riskiä nostaa olemassa oleva iskeeminen sydänsairaus. S-1-hoito vaikuttaisi olevan teholtaan myös kapesitabiinin ja fluorourasiilin veroinen, vaikka randomoidut vertailevat tutkimukset asiasta puuttuvat. (19) Vuoden 2022 tammikuussa Ema (Euroopan lääkeviranomaisen) antoi myyntiluvan valmisteelle. (20)

Solunsalpaajien tavoin sädehoidon tarkoituksena on vaurioittaa syöpäsolun DNA:ta johtaen sen apoptoosiin. Sädehoidossa käytetään ionisoivaa säteilyä, joka on potentiaalisesti vaarallinen myös ympäröivälle kudokselle. Tämän vuoksi sädehoidon suunnittelussa on oleellista pyrkiä paikantamaan kasvainkudos mahdollisimman hyvin ja kohdentamaan säteily siihen. Haitat liittyvätkin terveeseen kudokseen kohdistuneeseen säteilyyn ja ovat etenkin varhaisvaiheessa vaikeimpia nopeasti jakautuvissa kudoksissa. Mahdollisia haittoja ovat pahoinvointi, ihoreaktiot, limakalvo-oireet sekä luuytimen toimintahäiriö. Viivästyneet haitat johtuvat usein mikroverenkierron vauriosta ja ovat luonteeltaan pysyviä. Tällaisia ovat esimerkiksi

kudosten fibrotisoituminen ja atrofia, kaihi, hedelmättömyys sekä erilaiset neuropatiat ja endokrinologiset häiriöt. Myös sädehoitoon liittyy uuden syövän riski. (10)

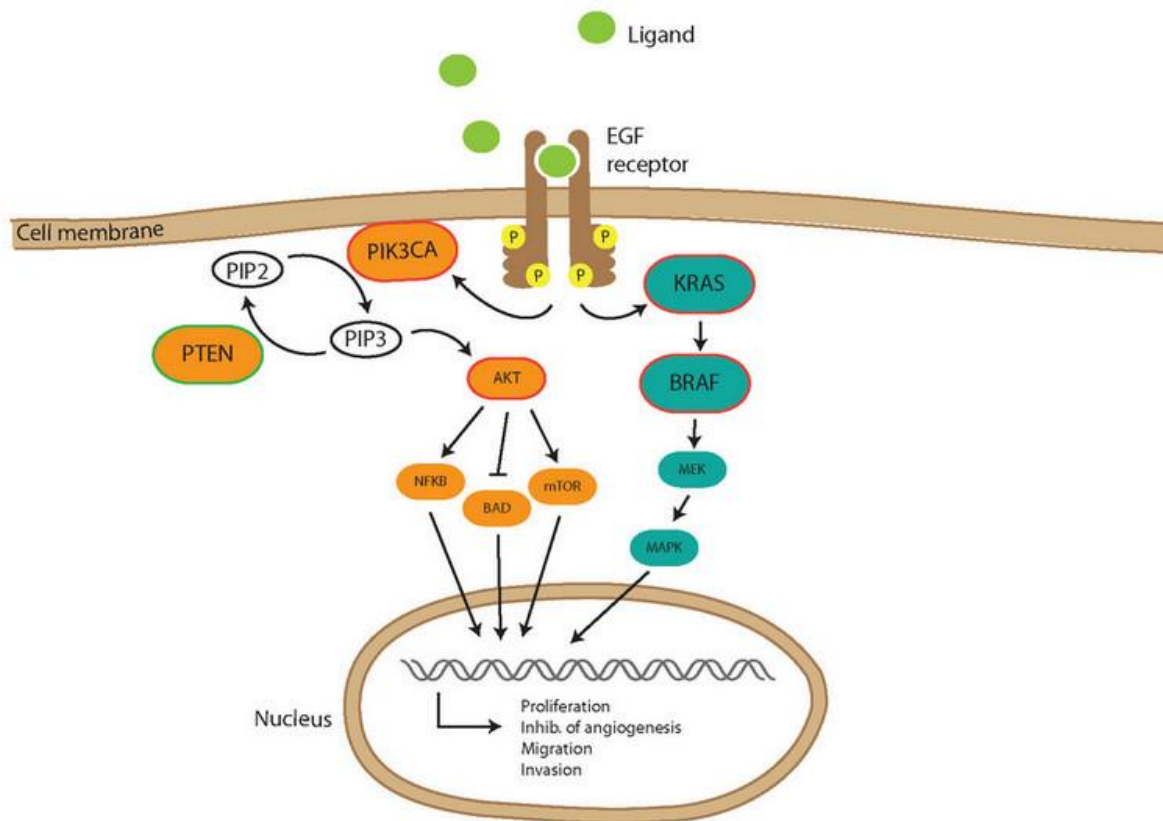
Hauraiden iäkkäiden potilaiden elimistö ei siedä samalla tavoin sytostaatteja, jolloin voidaan käyttää lyhyttä sädehoitoa monoterapiana kemosädehoidon sijasta. (4) Bevasitsumabi, panitumumabi sekä setuksimabi ovat tyypillisiä suolistosyövän hoidossa käytettäviä monoklonaalisia vasta-aineita, joiden vaikutukset kohdistuvat spesifisti tiettyihin antigeeneihin tai reseptoreihin. Spesifimmän vaikutuskohteen vuoksi lääkkeen aiheuttamat haitatkin ovat usein vähäisempiä kuin solunsalpaajilla. Monoklonaaliset vasta-aineet soveltuvat myös monoterapiaan, mutta usein yhdistetään useita eri hoitomuotoja. Annostelu tapahtuu parenteraalisesti laskimoinfuusiona tai ihon alle annosteltuna. (1, 17)

2.5.2 RAS- ja BRAF-kohdennetut hoidot

Suolistosyövän hoidossa käytettävillä biologisilla lääkkeillä on eri vaikutuskohtia eri signaalireiteissä. Monoklonaalisten vasta-aineiden keskeisenä vaikutuskohteenä on erilaiset kasvutekijäreseptorit. Kasvutekijät ovat keskeisiä solun jakautumisen säätelijöitä ja niiden yliaktiivisuus on syöpätaudeissa tyypillistä. Eri lääkkeillä on erilaisia mekanismeja reseptorien toiminnan estämiseen, mutta kaikilla tavoitteena on syöpäsolun kasvusignaalin esto. (17)

Tärkeä signaalireitti, jonka eri osiin pyritään lääkehoidolla vaikuttamaan, on EGFR-signaalireitti (kuva 1). Epidermaalinen kasvutekijä EGF on molekyyli, joka sitoutuu reseptorin (EGFR) solunulkoiseen osaan, jolloin monomeerit dimerisoituvat. Tyrosiinikinaasireseptorin aktivoituminen johtaa lopulta Ras-Raf-MAP-kinaasisignaalireitin aktivoitumiseen. (4) Signaalireitin aktivoituessa solujen jakautuminen lisääntyy ja aktivaation ollessa kontrolloimatonta esimerkiksi mutaation vuoksi johtaa tämä kasvainsolujen hallitsemattomaan lisääntymiseen.

RAS-geenit koodaavat proteiineja, jotka ovat olennaisia EGFR-signaalireitin toiminnassa. Tällöin näiden mutaation seurauksena signaalireitin loppuosa aktivoituu autonomisesti eikä sen toiminta vaadi ligandin sitoutumista reseptoriin. (10, 21)



Kuva 1: EGFR-signaalireitti. Lähde: Berg M. et al, EGFR and Downstream Genetic Alterations in KRAS/BRAF and PI3K/AKT Pathways in Colorectal Cancer — Implications for Targeted Therapy

Panitumumabi ja setuksimabi ovat suolistosyövässä käytettyjä EGFR-vasta-aineita. EGF tulee sanoista epithelial growth factor viitaten kudoksen epiteliaaliseen alkuperään. EGFR-vasta-aineet estävät signaalireitin alussa EGF:n sitoutumista reseptoriinsa, jolloin sen toiminta estyy. (1, 4)

EGFR-estäjät ovat tehottomia, mikäli signaalireitissä alavirtaan esimerkiksi RAS-geenissä on aktivoiva mutaatio. Tällöin RAS on aktiivinen myös ilman EGF:n kasvusignaalia eikä tämän signaalin esto estä kaskadin etenemistä. (17)

RAS-villin tyypin taudissa, erityisesti vasemman puolen taudissa, EGFR-estäjät ovat tehokkaampia kuin bevasitsumabi. (2)

Bevasitsumabin vaikutuskohde on verisuonten endoteelikasvutekijä VEGF (vascular endothelial growth factor), joka säätelee verisuonten uudismuodostusta. Tällä on kasvaimen koon kasvua hillitsevä vaikutus, kun estetään solujen ravinteiden saantia. Sitä käytetään metastasoituneen suolistosyövän hoidossa. (17)

Bevasitsumabin teho ei ole yhteydessä RAS- ja BRAF-mutaatioiden esiintymiseen. (4)

Panitumumabia ja setuksimabia voidaan käyttää monoterapiana, mikäli potilas on hauras eikä siedä kemoterapiaa ja tällä on vasemmanpuoleinen RAS villin tyypin tauti. Oikean puolen taudissa suositellaan kaksois- tai kolmoishoitoa yhdessä

bevasitsumabin kanssa. Bevasitsumabia ei suositella käyttämään monoterapiana. (2)

BRAF V600E-mutatoituneen levinneen suolistosyövän ennuste on huono. Jonkin verran ennustenäyttöä on saatu toisen linjan hoitona käytetystä BRAF-estäjä enkorafenibin ja setuksimabin yhdistelmähoidosta, jolle on myönnetty myös KELA:n rajoitettu peruskorvattavuus. (4, 22)

Vasta-ainelääkkeet voivat aiheuttaa tyypillisesti ihohaittoja, joita voidaan hoitaa joko paikallisilla glukokortikoidivoiteilla tai antibiooteilla. (2) Lisäksi panitumumabille tyypillisiä haittoja ovat ripuli sekä väsymys ja setuksimabiin liittyy suolisto-oireita sekä hypomagnesemiaa. Bevasitsumabin haittavaikutukset liittyvät vaikutusmekanismiin perusteella pitkälti verenkiertoelimistöön; verenpaineen nousu, verisuonitukokset, verenvuodot, hidastunut haavojen parantuminen sekä proteiuria. (17)

Immunoaktivaation vapauttajista käytössä on PD-1-vasta-aine pembrolitsumabi. PD-1 on T-solun pinnalla oleva reseptori, jonka esto poistaa autoimmunitteettia ja liian voimakasta immuunireaktiota estävien mekanismien toimintaa johtaen normaalioloissa epätarkoituksenmukaiseen T-soluaktivaatioon. (10) Pembrolitsumabi on ensilinjan lääke levinneen MSI-suolistosyövän hoidossa. Haittavaikutuksena lääke voi aiheuttaa erilaisia tulehduksia elimistössä liittyen sen vaikutusmekanismiin. (23)

Kirurgisen hoidon, lääkehoidon ja sädehoidon lisäksi voidaan hyödyntää erilaisia paikallishoitoja, kuten termoablaatio ja radiofrekvenssiablaatio sekä intra-arteriaalisia hoitoja. (2)

2.6 Seulontaohjelma Suomessa

Suolistosyövän seulonnan on todettu vähentävän kuolleisuutta kyseiseen tautiin. Varhainen toteaminen helpottaa hoitoa ja parantaa ennustetta. (24) Seulonnan avulla voidaan havaita myös taudin esiasteet, jolloin tehokkaalla hoidolla voidaan ehkäistä taudin eteneminen syöväksi. (25)

Suomessa käynnistyi kansallinen suolistosyövän seulontaohjelma vuonna 2022. (26) Tutkimustyö seulonnan vaikuttavuuden suhteen on aloitettu jo paljon aikaisemmin ja jo vuonna 2004 käynnistettiin ensimmäiset seulonnat satunnaistetussa tutkimusasetelmassa siten, että tutkimukseen osallistuvissa kunnissa puolet 60–69-vuotiaista satunnaistettiin tutkimusryhmään ja puolet verrokkiryhmään. Seulontoja jatkettiin satunnaistetuissa kunnissa vuoteen 2016 asti. Hieman yllättäen seulontaan osallistuneiden miesten suolistosyöpäkuolleisuus oli seulontaan osallistumattomiin verrattuna 12 % pienempi, kun taas naisilla kuolleisuus oli 33 % suurempi verrokkeihin nähden. Tulosta pidettiin huolestuttavana ja syytä selvitettäessä havaittiin, että seulontaan osallistuvissa kunnissa suolistosyövän hoitopolku parani

myös verrokkiryhmiin kuuluvilla, mikä osin selittää eroa. Tämä epäsuora hyöty huomioituna suolistosyöpäkuolleisuus väheni seulonnan myötä noin 5 %. (27) Vuonna 2019 seulontoja jatkettiin uudelleen vapaaehtoisissa kunnissa ja kohderyhmää laajennettiin 60–74-vuotiaisiin. Samalla veritestiksi vaihdettiin nykyisinkin käytössä oleva immunokemiallinen veritesti FIT. (27) Tätä ennen Pohjoismaista vain Tanskassa on ollut kansallinen seulontaohjelma (26). Alkuun seulonta koskee 60–68-vuotiaita, jonka jälkeen vuoteen 2031 mennessä laajennetaan vähitellen ikäluokkiin 56–74. Seulontakutsu tulee kahden vuoden välein. (26) Osallistuminen seulontoihin on ollut tähän mennessä toivottua selvästi vähäisempää, noin 60 %. Seulontapilotissa osallistumisaktiivisuus oli noin 70 %. (28) Asiantuntijat ovat huolissaan osallistumisaktiivisuudesta, sillä mikäli tauti havaitaan vasta oireiden perusteella, on yleensä kyseessä jo levinnyt syöpä. (25)

Suolistosyövälle on tyypillistä verenvuoto ulosteeseen. Seulonta toteutetaan ulosteen veritestillä (immunokemiallinen veritesti FIT), joka otetaan itse kotona ja postitetaan laboratorioon. Testin avulla voidaan tunnistaa myös veri, jota ei silmillä pystytä havaitsemaan. (26) Veritestin toimivuudessa on eroja sukupuolten välillä. Miesten keskimäärin korkeampi veren hemoglobiinipitoisuus ja lyhyempi suoliston läpikulkuaika helpottavan veren havaitsemista ulosteessa. (27) Mikäli veritestin tulos on positiivinen, järjestetään tarvittavat jatkotutkimukset, yleisimmin kolonoskopia. Positiivinen tulos ulosteen veritestissä ei siis tarkoita syöpää, vaan on indikaatio jatkotutkimuksille. (26) Tässä on hyvä huomioida, että väärät positiiviset tulokset johtavat aiheettomiin kolonoskopiaihin ja altistavat mahdollisille tutkimukseen liittyville komplikaatioille. Toisin kuin esimerkiksi rintasyövän seulonnan yhteydessä, paksusuolen seulonnassa ei ole tutkimuksissa havaittu ylidiagnostiikkaa tai ylihoitamista. (27)

Maailmalla on tutkittu paljon myös kolonoskopian ja sigmoideoskopian käyttöä seulonnassa. Näillä onkin todettu olevan merkittävä vaikutus syöpäkuolleisuuteen. Tähystystutkimusten käyttöä seulonnassa rajoittaa kuitenkin kallis hinta, heikko hoitomyöntyyvyys, rajalliset resurssit sekä tutkimukseen liittyvät haitat. (27)

Eri syöpämerkkiaineiden ei ole todettu toimivan taudin seulonnassa ja varhaisdiagnostiikassa.

2.7 RAS- ja BRAF-mutaatiot suolistosyövässä

Nykykäsityksen mukaan perinteinen suolistosyöpä syntyy useiden peräkkäisten somaattisten mutaatioiden myötä (adenooma-karsinooma-reitti). Toinen vaihtoehto on DNA-korjausmekanismien puute (MSI-reitti), jossa toistojaksoalueelle ilmaantuvat kopiointivirheet jäävät korjaamatta. Mutaatioiden ilmaantuvuus lisääntyy ihmisen ikääntyessä ja syöpäsairaudet ovat yleisempiä ikääntyvässä väestössä. Karkeasti syöpää aiheuttavat mutaatiot voidaan jakaa onkogeeneihin ja kasvunrajoitegeenien mutaatioihin. Onkogeeneit syntyvät, kun proto-onkogeeneihin eli nk. esisyöpägeeneihin tulee mutaatio. Normaalisti nämä säätelevät solusykliä ja

mutaation myötä niiden toiminta aktivoituu. Kasvunrajoitegeenit taas terveessä kudoksessa hillitsevät solun kasvua. Näihin kohdistuvat mutaatiot heikentävät geenien toimintaa, jolloin solun jakautumisen "jarru" ikään kuin menee pois päältä. (17, 23)

Suolistosyövässä olennaisimpia tunnistettavia mutaatioita on RAS- sekä BRAF-mutaatiot. Näistä käytetään kirjallisuudessa termejä RASmt sekä BRAFmt. RAS-mutaatiolla tarkoitetaan mutaatiota joko KRAS- tai NRAS- proto-onkogeenissä. BRAF-mutaation esiintyminen poissulkee RAS-mutaation. Villistä tyyppistä (RASwt tai BRAFwt eli wild type) puhutaan, kun mutaatiota ei ole kyseisessä geenissä. (29) Kirjallisuudessa RAS-mutaatioiden esiintyvyys on noin 50 % suolistosyöpään sairastuneista, näistä KRAS 45 % ja NRAS 5 %. BRAF-mutaation yleisyys on noin 10 %. BRAF-mutaatioista yli 90 % on V600E-mutaatioita, joiden ennuste on erityisen huono. (11, 21)

RAS- ja BRAF-geenistatuksella on vaikutusta hoitopäätöksiin ja taudin ennusteeseen. Meta-analyysissä (15) on todettu KRAS-mutaation ja BRAF-mutaation negatiivinen vaikutus elinajanennusteeseen (KRAS yhdistetty HR 1,27, 95 % CI 1,03-1,55, P = 0,03 ja BRAF yhdistetty HR 1,49, 95 % CI 1,31-1,70, P < 0,001). Lisäksi on havaittu yhteys KRAS-mutaation sekä aggressiivisemmän ja nopeamman metastasoinnin välillä. (11)

Suomalaisen RAXO-tutkimuksen (21) mukaan elinajanodote metastasoituneen suolistosyövän diagnoosin jälkeen on operoiduissa tai paikallishoidetuissa taudeissa RAS-mutaation yhteydessä 69 kk, BRAF-mutaation yhteydessä 30 kk ja mikäli mutaatiota ei ole todettu, on elinajanodote 83 kk. Vastaavissa tilanteissa 5 vuoden kuluttua diagnosoiduista potilaista elossa on 60 %, 24 % ja 67 %. Jos taas potilasta on hoidettu vain lääke- ja/tai sädehoidolla, ovat luvut selvästi heikommat; RASmt/BRAFmt/wt 21 kk/15 kk/29 kk ja 6 %/2 %/11 %.

Mikäli BRAFmt primaarikasvain ja kaikki etäpesäkkeet saadaan kuitenkin kokonaan poistettua operatiivisesti, ei potilaan ennuste eroa BRAFwt potilaiden ennusteesta. (2)

RAS- ja BRAF-mutaatioita on enemmän oikeanpuoleisessa paksusuolisyövässä. EGFR-vasta-aineiden teho on näissä heikompi. (2, 4) BRAF-mutaatioita on huomattu olevan enemmän naisilla sekä iäkkäämmillä potilailla. (21)

Taudin taipumus lähettää etäpesäkkeitä on myös yhteydessä mutaatiostatukseen. BRAFmt-taudissa esiintyy enemmän peritoneaalisia etäpesäkkeitä kuin villin tyyppin taudeissa (OR 2,7), kun taas maksapesäkkeitä esiintyy vähemmän (OR 0,5). RASmt-taudissa keuhkoetäpesäkkeet ovat yleisempiä kuin villin tyyppin taudissa (OR 1,7). Mikäli kasvaimessa on BRAF-mutaatio, on epätodennäköisempää, että kasvain saadaan pienennettyä leikattavaksi edes tehokkaalla lääke- tai sädehoidolla. (21)

RAS- ja BRAF-mutaatioista riippumatta anti-VEGF-vasta-aine bevasitumabi on tehokas hoito solunsalpaajaan yhdistettynä. (4)

3 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tässä työssä on käytetty aineistona potilastietojärjestelmistä kerättyä dataa Turun yliopistollisesta keskussairaalasta vuosilta 2001-2018 (N=463) sekä Satakunnan keskussairaalasta vuosilta 2001-2012 (N=80). Kaikki data on saatu käyttöön Auria tietopalvelun kautta. Aineisto on käyty manuaalisesti läpi tarvittavien tietojen osalta, jotka on koottu yhteen analysoitavaksi. Potilaiden PAD-vastaukset on käyty läpi mutaatiostatuksen selvittämiseksi. Potilaiden henkilötiedot on koodattu siten, ettei yksittäistä potilasta pysty aineiston perusteella tunnistamaan. Koko työssä N=543, näistä 318 olen käynyt itse läpi. RAS-määritykset on analysoitu ostopalveluna Idylla-paneelilla

Elinajanodote (OS eli overall survival) on määritetty aineiston pohjalta käyttämällä Kaplan-Meier Log-Rank -metodia. Kokonaiselinaika on määritelty levinneen taudin diagnoosista kuolemaan tai aineiston päättymiseen 31.12.2018.

4 TULOKSET

Aineistossa tutkittavia potilaita oli yhteensä 543. Näistä RAS-mutaatioiden lukumäärä oli 292 ja BRAF-mutaation 48 (Taulukko 2). RAS-mutaatioiden osuus tutkimusaineiston perusteella oli 54 %, BRAF-mutaation 9 %, jolloin villin tyypin osuus oli 37 %. Sukupuolen perusteella tarkastellessa miesten kohdalla RAS-mutaation esiintyvyys oli 53 %, BRAF-mutaation 6 % ja villin tyypin 41 %. Naisilla vastaavat luvut olivat 55 %/13 %/32 %.

Potilaista 321 (59 %) oli miehiä. Potilaiden keski-ikä on korkeampi RASmt- ja BRAFmt -potilailla verrattuna villin tyypin potilaisiin (68 vs. 66). Potilaista, joilla oli RAS-mutaatio, hoitamatta oli 13 %, BRAF-potilailla vastaava luku on 10 % ja villin tyypin potilailla 10 %.

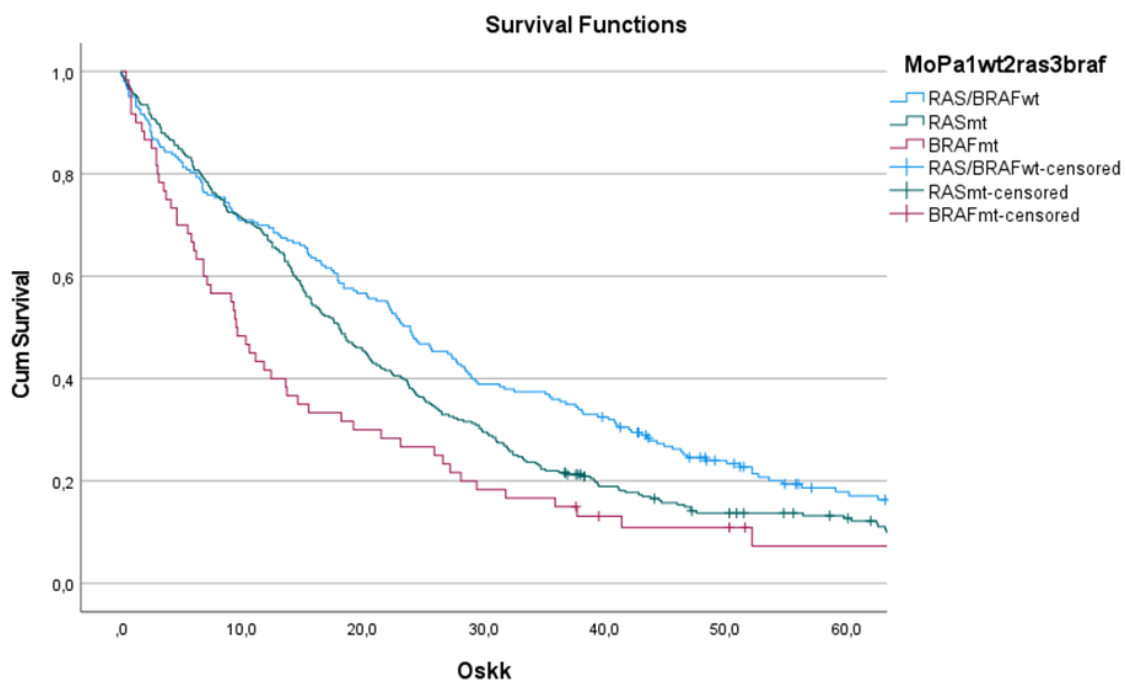
Aineistossa potilaita, joiden tautia ei hoidettu, oli yhteensä 64 (11,8 %). Näistä villiä tyyppiä oli 20 (9,9 % wt-potilaista), RASmt 39 (13,4 %) ja BRAFmt 5 (10,4 %).

Kasvaimen sijaintitietoja ei ollut saatavilla kaikista potilaista; wt 202 (99,5 %), RASmt 288 (98,6 %) ja BRAFmt 47 (97,9 %). Kasvaimen sijaintijakauma vaihteli aineistossa mutaatiostatuksen mukaan, kun tarkasteltiin, sijaitseeko kasvain paksusuolen oikealla vai vasemmalla puolella vai peräsuolella. Villin tyypin taudissa suurin osuus oli peräsuolen kasvaimia (38,6 %), kun oikeanpuoleisten osuus oli 26,2 % ja vasemmanpuoleisten 35,1 %. Myös RASmt-taudeissa suurin osuus oli peräsuolen kasvaimia (42,7 %), oikeanpuoleisten osuus 29,5 % ja vasemmanpuoleisten 27,8 %. BRAFmt-potilaiden kohdalla sijaintijakauma oli erilainen, oikeanpuoleisia kasvaimia

oli selvästi eniten (66,0 %), kun vasemmanpuoleisia oli 14,9 % ja peräsuolen kasvaimia 19,1 %.

Aineiston pohjalta tarkasteltiin potilaiden elinajanodotetta ja sen yhteyttä RAS- ja BRAF-mutaatiostatukseen. Mediaanielinaika potilailla oli RAS-mutaatiossa 18,0 kk, BRAF-mutaatiossa 9,5 kk ja villin tyypin potilailla 23,9 kk, $p < 0,001$ (Kuva 2).

Tutkimuksen aikana RAS- ja BRAF-mutaation suhteen testattujen potilaiden määrä ei merkittävästi kasvanut, mutta testausmäärät kasvoivat tautitapausten määrän kasvaessa (Taulukko 3). Testausmääriä tarkasteltiin 2 vuoden aikajaksoissa ja tarkasteltiin testattujen potilaiden osuutta kaikista potilaista. Vaihteluväli oli 56 % – 61 % ollen 56 % vuosina 2013–2014 ja 61 % vuosina 2011–2012 sekä 2015–2016. Näin ollen noin 40 %:lta potilaista mutaatiostatusta ei testattu ollenkaan.



Kuva 2: Eloisaokäyrä

Taulukko 2: Potilasaineiston kuvaus

	Wt	RASmt	BRAFmt	Yhteensä
Lukumäärä	203 (37,4 %)	292 (53,8 %)	48 (8,8 %)	543
Mies	133 (65,5 %)	169 (57,9 %)	19 (39,6 %)	321 (59,1 %)
Keski-ikä	66	68	68	

Ikäjakausa	38–83	38–90	40–88	
Ei hoidettu	20 (9,9 %)	39 (13,4 %)	5 (10,4 %)	64 (11,8 %)
Sijainti: oikea/vasen/ peräsuoli	53/71/78 (26,2 %/ 35,1 %/ 38,6 %)	85/80/123 (29,5 %, 27,8 %/ 42,7 %)	31/7/9 (66,0 %/14,9 %/ 19,1 %)	

Taulukko 3: RAS- ja BRAF-testattujen potilaiden osuus kaikista tutkimukseen osallistuvista potilaista.

	Testatut potilaat (n)	Kaikki potilaat (n)	Testattujen potilaiden osuus (%)
2011–2012	58	95	61 %
2013–2014	126	226	56 %
2015–2016	198	323	61 %
2017–2018	161	283	57 %
Yhteensä	543		

5 PÄÄTELMÄT

Tutkimusaineiston perusteella RAS- ja BRAF-mutaatioiden osuus levinnyttä suolistosyöpää sairastavista potilaista oli 54 % ja 9 %. Vastaavat luvut kirjallisuudessa ovat noin 50 % ja 10 %, joten aineiston tulokset ovat linjassa kirjallisuudessa esiintyvien lukujen kanssa. (11, 21)

Kirjallisuuden mukaan BRAFmt-potilaita hoidetaan muita vähemmän taudin aggressiivisemmän luonteen takia, usein ei ole järkevää lähteä kuratiivisiin hoitoihin taudin ollessa laajalle levinnyt. (21) Vastaavaa ei ole nähtävissä omassa aineistossamme, mutta otoskoko etenkin BRAF-mutaatioiden suhteen on pieni (N=48, hoitamatta 5), jolloin sattuman mahdollisuus on suuri.

Aineiston perusteella RASmt ja BRAFmt syöpiin sairastuneet olivat mediaani-ikänsä vanhempia kuin potilaat, joilla kyseisiä mutaatioita ei ollut todettu (68 v vs 66 v). Myös aiempien tutkimustulosten perusteella korkeampi ikä on yhteydessä RAS- ja BRAF-mutaatioiden korkeampaan esiintyvyyteen. (21)

Tutkimustiedon perusteella BRAF-mutaatioiden esiintyvyys on yhteydessä naissukupuoleen. Aineistomme on linjassa tämän kanssa, sillä BRAF-mutaatioiden esiintyvyys miehillä on 6 % ja naisilla 13 %. (21)

Aineistossa mutaatiostatus vaikutti merkittävästi kasvaimen sijaintiin, etenkin BRAFmt-potilailla oikeanpuoleiset kasvaimet olivat selvästi yleisimpiä (66,0 %), vrt. wt 26,2 % ja RAS mt 29,5 %. BRAFmt-potilaiden osalta tulos on hyvin linjassa kirjallisuuden kanssa, sillä RAS- ja BRAF-mutaatioita on todettu enemmän oikeanpuoleisessa paksusuolisyövässä. (2, 4) Aineiston perusteella myös RASmt-potilailla oikeanpuoleinen paksusuolisyöpä oli yleisempi kuin vasemmanpuoleinen, 29,5 % vs. 27,8 %, mutta ero ei ollut yhtä suuri kuin BRAFmt-potilailla. Tässä on kuitenkin myös huomioitava aineiston rajallinen koko.

Tutkimuksen rajoituksena on se, että 40 % potilaista ei testattu ollenkaan RAS- ja BRAF-mutaatiostatuksen osalta, jolloin otoskoko pienenee ja tulosten vertailukelpoisuus vähenee. Lisäksi mukana oli vain kaksi keskusta, Tyks sekä Satakunnan keskussairaala, mikä rajoittaa tulosten yleistettävyyttä koko maahan.

6 LÄHTEET

1. Färkkilä M, Isoniemi H, Heikkinen M, Puolakkainen P (toim.). Gastroenterologia ja hepatologia [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2018 (luettu 25.2.2024). Saatavilla internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/opk04554
2. A. Cervantes, R. Adam, S. Roselló, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, Ann Oncol. 2023;34(1):10-32
3. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/syopa-suomessa/> (viitattu 21.11.2023)
4. Hyöty M, Lepistö A, Nurmi H, Ristimäki A, Ristimäki R, Savolainen R. 2022. Kolorektaalisyövän kansalliset hoitosuosituksset. Terveysportti, hoitosuosituksset ja hoito-ohjeet. Kustannus Oy Duodecim. Viitattu 5.11.2023. <https://www.terveysportti.fi/apps/ltk/article/hsu00007>
5. Mäkelä J, Klintrup K, Rautio T, Kolorektaalisyöpä yleistyy alle 50-vuotiailla, Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim, 2018;134:5–6
6. Pajari A-M, Kolehmainen M, Laatikainen R, Salonen A, Ravitseemus ja suolistomikrobit ruoansulatuskanavan ja metabolisen terveyden ylläpitäjinä, Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim, 2023;139(18):1465–71
7. Anne M.J. Gilsing, Fiona Fransen, Theo M. de Kok, Alexandra R. Goldbohm et al, Dietary heme iron and the risk of colorectal cancer with specific mutations in KRAS and APC, Carcinogenesis, 2013;34(12):2757–2766
8. Österlund P, Salminen T, Soveri L-M, Kallio R et al, Repeated centralized multidisciplinary team assessment of resectability, clinical behavior, and outcomes in 1086 Finnish metastatic colorectal cancer patients (RAXO): A nationwide prospective intervention study, The Lancet Regional Health - Europe, 2021;3:2666–7762

9. Klintrup Kai. 2020. Paksu- ja peräsuolisyöpä. Terveysportti, lääkärin käsikirja. Kustannus Oy Duodecim. Viitattu 15.2.2021.
<https://www.terveysportti.fi/apps/ltk/article/ykt01866>
10. Jyrkkiö S, Pasanen A, Pitkäniemi J, Puolakkainen P, Tenhunen O, Vaalavirta L (toim.). Syöpäsairaudet [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2023 (luettu 25.2.2024). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/opk04504
11. Tosi F, Magni E, Amatu A, Mauri G et al, Effect of KRAS and BRAF Mutations on Survival of Metastatic Colorectal Cancer After Liver Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Clinical colorectal cancer*, 2017;16(3):153–63
12. Xie YH, Chen YX, Fang JY. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Mar 20;5(1):22
13. Heervä E et al, An easily adaptable validated risk score predicts cancer-specific survival in stage II colon cancer, *Acta Oncologica*, 2020;59(12):1503-1507
14. Heervä E, Carpelan A, Kurki S, Sundström J et al, Trends in presentation, treatment and survival of 1777 patients with colorectal cancer over a decade: a Biobank study, *Acta Oncologica*, 2017;56(6):735–742
15. Formica V, Sera F, Cremolini C, Riondino S et al, KRAS and BRAF Mutations in Stage II and III Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis, *J Natl Cancer Inst*, 2022;114(4):517–527
16. Ristamäki R, Ålgars A, Onkologisen lääkehoidon periaatteet suolistosyöpäleikkauksen jälkeen, *Lääketieteellinen aikakausikirja Duodecim*, 2016;132(12):1155-9
17. Kantele A, Korpi E R, Moilanen E, Piepponen P, Rysä J, Savontaus E, Tenhunen O (toim.) *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia* [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2023 (luettu 24.2.2024). Saatavilla internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): <https://www.oppiportti.fi/op/opk04499>
18. Lepistö Anna, Paksusuolisyövän kansalliset hoitosuositukset on päivitetty, *Lääketieteellinen aikakausikirja Duodecim*, 2022;138(12):1065-7
19. Osterlund P, Kinos S, Pfeiffer P, Salminen T et al, Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multicentre retrospective observational cohort study, *ESMO Open*, 2022;7(3):100427
20. Seppänen Anne, Uusi lääke minimoi sydänhaitat suolistosyövän hoidossa, *Lääkärilehti verkkoaineisto* 23.2.2022, <https://www.laakarilehti.fi/tieteessa/uusi-laake-minimoi-sydanhaitat-suolistosyovan-hoidossa/>
21. Uutela A, Osterlund E, Halonen P, Kallio R et al, Resectability, conversion, metastasectomy and outcome according to RAS and BRAF status for metastatic colorectal cancer in the prospective RAXO study, *Br J Cancer*, 2022;127(4):686–694

22. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R et al, 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(4):273–284
23. Ristimäki R, Ukkola I, Salminen T, Ristimäki A, Mikrosatelliitti-instabiili kolorektaalisyöpä, *Lääketieteellinen aikakausikirja Duodecim*, 2023;139(9):739–44
24. Toikkanen Ulla, Suolistosyövän valtakunnallinen seulonta käynnistyy, *Lääkärilehti verkkoaineisto* 18.2.2022, <https://www.laakarilehti.fi/kliininen-tyo/suolistosyovan-valtakunnallinen-seulonta-kaynnistyy/>
25. Seppänen Anne, Suomalaiset osallistuneet laiskasti suolistosyövän seulontaan, *Lääkärilehti verkkoaineisto* 20.10.2022, <https://www.laakarilehti.fi/terveydenhuolto/suomalaiset-osallistuneet-laiskasti-suolistosyovan-seulontaan/>
26. Vierula Hertta, Suolistosyövän seulonta alkaa, *Lääkärilehti verkkoaineisto* 7.2.2022, <https://www.laakarilehti.fi/terveydenhuolto/suolistosyovan-seulonta-alkaa/>
27. Heinävaara S, Jäntti M, Färkkilä M, Hyöty M et al, Kolorektaalisyövän seulonta uudistuu, *Lääketieteellinen aikakausikirja Duodecim*, 2019;135(19):1920–7
28. Sarkeala T, Lönnberg S, Anttila A, Malila N, Heinävaara S, Syöpäseulontojen nykytila ja tulevaisuus, *Lääketieteellinen aikakausikirja Duodecim*, 2017;133(21):2055–62
29. Liu P, Wang Y, Li X, Targeting the untargetable KRAS in cancer therapy, *Acta Pharm Sin B*, 2019;9(5):871–879