

**LEVINNEEN PAKSU- JA PERÄSUOLISYÖVÄN ERI MUTAATIOTYYPPIEN
ESIINTYVYYS JA MERKITYS ELOONJÄÄMISEEN SEKÄ KURAATIO-
TAVOITTEISESTI ETÄPESÄKELEIKATTUJEN POTILAIEN OSUUS JA
ELOONJÄÄMINEN OYS RAXO-TUTKIMUSAINEISTOSSA**

Kotkavaara Maria
Syventävien opintojen tutkielma
Lääketieteen tutkinto-ohjelma
Lääketieteellinen tiedekunta
Oulun Yliopisto
Toukokuu 2021
Ohjaaja Kallio Raija

TIIVISTELMÄ

Kotkavaara, Maria: Levinneen paksu- ja peräsuolisyövän eri mutaatiotyyppien esiintyvyys ja merkitys eloonjäämiseen sekä kuraatiotavoitteisesti etäpesäkeleikattujen potilaiden osuus ja eloonjääminen OYS RAXO-tutkimusaineistossa

Syventävien opintojen tutkielma: 31 sivua

Paksu- ja peräsuolisyöpä oli vuonna 2018 maailmanlaajuisesti kolmanneksi yleisin uusi syöpätapaus ja toiseksi yleisin syöpäkuoleman syy. Suomessa paksu- ja peräsuolisyöpä on toiseksi yleisin syöpä sekä miehillä että naisilla. Paksu- ja peräsuolisyövän diagnoosivaiheessa noin 22 %:lla potilaista esiintyy etäpesäkkeitä ja lähes 50 %:lle ilmaantuu etäpesäkkeitä taudin aikana. RAXO-tutkimus on maanlaajuinen tosielämän prospektiivinen tutkimus levinneestä paksu- ja peräsuolisyövästä Suomessa. Syventävien opintojen tutkielman tutkimusaineistona oli RAXO-tutkimuksen OYS-erva-alueen 179 levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavaa potilasta. Tutkielman tavoitteena oli selvittää tutkimuspotilaiden levinneen paksu- ja peräsuolisyövän eri mutaatiotyyppien esiintyvyys ja merkitys potilaiden eloonjäämiseen. Tavoitteena oli myös selvittää kuraatiotavoitteisesti etäpesäkeleikattujen ja pelkästään lääkehoidettujen potilaiden osuudet tutkimuspotilaista sekä eloonjääminen. Tutkimuspotilaiden eloonjäämisennusteita analysoitiin Kaplan-Meierin menetelmän avulla. Tutkielman 179 tutkimuspotilaasta 43 (24,0 %) oli RAS- ja BRAF-villintyyppin, 88 (49,2 %) RAS-mutatoituneita ja 12 (6,7 %) BRAF-mutatoituneita potilaita. Tutkimuspotilaista 77 (43,0 %) hoidettiin kuraatiotavoitteisesti etäpesäkeleikkauksella ja 102 (57,0 %) pelkästään lääkehoidolla. Kaikkien tutkimuspotilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani oli 27,9 kk (95 %:n LV 22,4-33,4). Tutkielman RAS- ja BRAF-villintyyppin potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani oli 77,2 kk (95 %:n LV 42,7-111,8), RAS-mutatoituneiden potilaiden 24,7 kk (95 %:n LV 20,3-29,1) ja BRAF-mutatoituneiden potilaiden 6,0 kk (95 %:n LV 2,3-9,6). RAS- ja BRAF-mutaatiot osoittautuivat potilaiden ennustetta heikentäviksi tekijöiksi. Tutkielman R0- tai R1-etäpesäkeleikattujen potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani oli 81,6 kk (95 %:n LV 62,3-100,8), maksaetäpesäkeleikattujen potilaiden 81,6 kk (95 %:n LV 69,7-93,4) ja pelkästään lääkehoidettujen potilaiden 15,9 kk (95 %:n LV 11,7-20,1). Etäpesäkeleikkaus paransi potilaiden ennustetta.

Avainsanat: BRAF-mutaatio, etäpesäkeleikkaus, levinnyt paksu- ja peräsuolisyöpä, RAS- ja BRAF-villintyyppi, RAS-mutaatio

SISÄLLYSLUETTELO

SISÄLLYSLUETTELO	3
1. JOHDANTO	4
2. TUTKIELMAN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT	6
3. TUTKIMUSAINEISTO JA -MENETELMÄT	9
4. TULOKSET	11
4.1. Levinneen paksu- ja peräsuolisyövän eri mutaatiotyyppien esiintyvyys ja merkitys potilaiden eloonjäämiseen	11
4.2. Levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien kuraatiotavoitteisesti etäpesäkeleikattujen potilaiden osuus ja eloonjääminen	13
5. POHDINTA	17
5.1. Levinneen paksu- ja peräsuolisyövän eri mutaatiotyyppien esiintyvyys ja merkitys potilaiden eloonjäämiseen RAXO-tutkimuksessa ja kirjallisuudessa	18
5.2. Levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien etäpesäkeleikattujen potilaiden osuus ja eloonjääminen RAXO-tutkimuksessa ja kirjallisuudessa	23
6. LOPUKSI	29
LÄHDELUETTELO	30

1. JOHDANTO

Paksu- ja peräsuolisyöpä oli maailmanlaajuisesti kolmanneksi ja Euroopassa toiseksi yleisin uusi syöpätapaus vuonna 2018 (Bray ym. 2018, Ferlay ym. 2018). Maailmanlaajuisesti paksu- ja peräsuolisyöpä oli toiseksi yleisin syöpäkuoleman syy vuonna 2018. Euroopassa paksu- ja peräsuolisyöpä oli miehillä toiseksi ja naisilla kolmanneksi yleisin syöpäkuoleman syy (Ferlay ym. 2018). Suomessa paksu- ja peräsuolisyöpä on toiseksi yleisin syöpä sekä miehillä että naisilla, miehillä eturauhassyövän ja naisilla rintasyövän jälkeen (Pitkaniemi ym. 2020). Suomessa todettiin yhteensä 3538 ja Oulun yliopistollisen sairaalan erityisvastuualueella (OYS-erva-alue) 388 uutta paksu- ja peräsuolisyöpätapausta vuonna 2018 (Pitkaniemi ym. 2020, Suomen Syöpärekisteri 2020). Samana vuonna paksu- ja peräsuolisyöpään kuoli koko Suomessa 1293 ja OYS-erva-alueella 128 potilasta. Paksu- ja peräsuolisyöpä aiheutti miehillä kolmanneksi ja naisilla neljänneksi eniten syöpäkuolemia (Pitkaniemi ym. 2020). Suomessa paksu- ja peräsuolisyövän ilmaantuvuus on kasvanut erityisesti miehillä, mutta kuolleisuus on pienentynyt 1990-luvulta lähtien.

Paksu- ja peräsuolisyövän diagnoosivaiheessa noin 22 %:lla potilaista esiintyy etäpesäkkeitä (National Cancer Institute 2021) ja lähes 50 %:lle potilaista ilmaantuu etäpesäkkeitä taudin aikana (Van Cutsem ym. 2014). Levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien potilaiden eloonjääminen on parantunut viimeisten kahden vuosikymmenen aikana (Kuipers ym. 2015, Van Cutsem ym. 2016). Kliinisisissä tutkimuksissa levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani on ollut 30 kk (Kuipers ym. 2015, Van Cutsem ym. 2016) ja valikoitujen potilaiden jopa 37 kk (Geva ym. 2015). Potilaiden kokonaiselossaoloaika ovat pidentäneet esimerkiksi kehittyneet solunsalpaajahoidot sekä kohdennetut hoidot, kuten epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) vasta-ainehoidot (Kuipers ym. 2015). Levinneen paksu- ja peräsuolisyövän diagnoosihetkellä ennen hoidon aloitusta selvitetään potilaan kasvaimen RAS- ja BRAF-mutaatiostatus (Lakatos ym. 2020). Potilaan kasvaimen RAS-mutaatio on negatiivinen hoidon tehoa ennustava eli prediktiivinen biomarkkeri EGFR-vasta-ainehoidon suhteen. Potilaiden, joiden kasvaimessa esiintyy RAS- tai BRAF-mutaatio, ennuste on huonompi verrattaessa potilaisiin, joiden kasvaimessa ei esiinny mutaatioita. Erityisesti kasvaimen BRAF-mutaatio on voimakkaasti negatiivinen prognostinen biomarkkeri (Van Cutsem ym. 2016). Kasvaimen RAS- ja BRAF-mutaatioanalyysi mahdollistaa levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien potilaiden yksilöllisemmän hoidon (Kuipers ym. 2015). Paksu- ja peräsuolisyövän

maksaetäpesäkkeiden leikkaus on potentiaalisesti potilaan parantava hoito (Van Cutsem ym. 2014). Levinneessä paksu- ja peräsuolisyövässä harkitaankin aina etäpesäkeleikkausta, kun se on perusteltua ja mahdollista (Kuipers ym. 2015).

RAXO-tutkimus on maanlaajuinen tosielämän prospektiivinen tutkimus levinneestä paksu- ja peräsuolisyövästä Suomessa (Isoniemi & Österlund 2020). Syventävien opintojen tutkielman tavoitteena oli selvittää RAXO-tutkimuksen OYS-erva-alueen tutkimuspotilaiden levinneen paksu- ja peräsuolisyövän eri mutaatiotyyppien esiintyvyys ja merkitys potilaiden eloonjäämiseen. Tavoitteena oli myös selvittää kuraatiotavoitteisesti etäpesäkeleikattujen ja pelkästään lääkehoidettujen potilaiden osuudet tutkimuspotilaista sekä eloonjääminen.

2. TUTKIELMAN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT

Näyttöön perustuvat ESMO- (Van Cutsem ym. 2014, Van Cutsem ym. 2016) ja NCCN- (Benson ym. 2018a, Benson ym. 2018b, Messersmith 2019) hoitosuositukset on laadittu levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien potilaiden diagnostiikan, hoidon ja seurannan tueksi. Levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien potilaiden hoitopäätöstä tehdessä arvioidaan potilaan kliininen tila, määritellään hoidon tavoite, huomioidaan primaarikasvaimen puolisuus sekä määritetään kasvaimen RAS- ja BRAF-mutaatiostatus (Lakatos ym. 2020). Potilaiden hoitotavoitteen määrittelyssä otetaan huomioon sairauteen ja kasvaimeen liittyvät tekijät (taudin kliininen kuva ja levinneisyys, kasvaimen biologia), potilaaseen liittyvät tekijät (potilaan muut sairaudet ja odotukset) sekä hoitoon liittyvät tekijät (hoidon haittavaikutukset) (Van Cutsem ym. 2016). Levinneen paksu- ja peräsuolisyövän diagnoosihetkellä ennen hoidon aloitusta tehdään potilaan kasvaimen mutaatioanalyysi. Mutaatioanalyysissä käytetään potilaan primaarikasvaimen tai maksaetäpesäkkeen kudospäätteitä. Jos primaarikasvaimen tai maksaetäpesäkkeen näytteitä ei ole saatavilla, mutaatioanalyysissä voidaan käyttää muiden etäpesäkkeiden kuten keuhko- ja imusolmuke-etäpesäkkeiden näytteitä. Mutaatioanalyysiin sisältyy kasvaimen RAS- (KRAS-geenin eksonit 2, 3 ja 4 ja NRAS-geenin eksonit 2, 3 ja 4) ja BRAF-mutaatiostatus. Levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavista potilaista noin 40 %:lla esiintyy KRAS-mutaatio, noin 4 %:lla NRAS-mutaatio ja noin 7-10 %:lla BRAF-mutaatio (Lakatos ym. 2020). Potilailla ei esiinny RAS- ja BRAF-mutaatioita samanaikaisesti (Van Cutsem ym. 2016).

Levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien potilaiden kasvaimen RAS-mutaatio on negatiivinen predikttiivinen biomarkkeri EGFR-vasta-ainehoidon suhteen. Potilaat, joilla on RAS-mutatoitunut kasvain, eivät hyödy EGFR-vasta-ainehoidosta ja hoito voi olla jopa haitallista. EGFR-vasta-ainehoidoa käytetäänkin potilaille, joiden kasvaimessa ei esiinny RAS-mutaatiota eli RAS-villintyyppin potilaille. Solunsalpaajahoitoon yhdistettynä EGFR-vasta-aineet parantavat RAS-villintyyppin potilaiden hoitotulosta. RAS-villintyyppin potilaista noin 50 %:lla esiintyy EGFR-vasta-ainehoidon jälkeen kasvaimen RAS-mutaatio (Lakatos ym. 2020). EGFR-vasta-ainehoidon tauotus saattaa palauttaa potilaan kasvaimen RAS-mutatoituneesta tilasta takaisin RAS-villintyyppin tilaan, jolloin kasvain saattaa olla jälleen herkkä toistetulle EGFR-vasta-ainehoidolle. EGFR-vasta-ainehoidon käytöstä BRAF-mutatoituneilla potilailla on ristiriitaista tutkimustietoa eikä EGFR-vasta-ainehoidon käyttöä

BRAF-mutatoituneilla potilailla täten voida suositella. Viimeaikaisten tutkimusten perusteella BRAF-mutatoituneille potilaille on tulossa uusia yhdistelmä lääkehoitomahdollisuuksia (Messersmith 2019). Levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavilla RAS-mutatoituneilla potilailla on selvästi huonompi ennuste verrattaessa villintyyppin potilaisiin (Lakatos ym. 2020). Myös kasvaimen BRAF-mutaatio liittyy potilaiden huonompaan ennusteeseen riippumatta levinneen taudin hoidosta. Kasvaimen BRAF-mutaatio onkin voimakkaasti negatiivinen prognostinen biomarkkeri (Van Cutsem ym. 2016).

Syventävien opintojen tutkielman tavoitteena oli selvittää RAXO-tutkimuksen OYS-erva-alueen tutkimuspotilaiden levinneen paksu- ja peräsuolisyövän eri mutaatiotyypin esiintyvyys ja merkitys potilaiden eloonjäämiseen. Tavoitteena oli selvittää, kuinka suurella osalla potilaista esiintyi RAS- tai BRAF-mutaatio eli negatiivinen prognostinen biomarkkeri ja EGFR-vasta-ainehoidon suhteen negatiivinen prediktiiivinen biomarkkeri, sekä kuinka suuri osa potilaista oli RAS- ja BRAF-villintyyppin potilaita, jotka hyötyvät EGFR-vasta-ainehoidosta. Tutkielmassa vertailtiin RAS-mutatoituneiden, BRAF-mutatoituneiden sekä RAS- ja BRAF-villintyyppin potilaiden eloonjäämisennusteita. Tutkielmassa tarkasteltiin, ilmenikö RAS- ja BRAF-mutaatioiden negatiivinen prognostinen luonne tutkielman tutkimusaineistossa. Hypoteesina oli, että RAS- tai BRAF-mutatoituneiden potilaiden eloonjäämisennuste on huonompi RAS- ja BRAF-villintyyppin potilaisiin verrattuna ja lisäksi BRAF-mutatoituneiden potilaiden eloonjäämisennuste on huonompi RAS-mutatoituneisiin potilaisiin verrattuna.

Yhdysvalloissa noin 22 %:lla potilaista esiintyy etäpesäkkeitä paksu- ja peräsuolisyövän diagnoosivaiheessa (National Cancer Institute 2021). Lähes 50 %:lle paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavista potilaista ilmaantuu etäpesäkkeitä taudin aikana (Van Cutsem ym. 2014). Etäpesäkeleikkausta harkitaan potilaille, joilla on radikaaliteetillä R0 leikattavissa olevia maksa- ja/tai keuhkoetäpesäkkeitä (Kuipers ym. 2015). Paksu- ja peräsuolisyövän maksaetäpesäkkeiden leikkaus on potentiaalisesti potilaan parantava hoito (Van Cutsem ym. 2014). Potilaat, joilla levinnyt tauti on lähtötilanteessa leikattavissa, ohjataan välittömään etäpesäkeleikkaukseen tai perioperatiiviseen kemoterapiaan tavoitteena täydellinen R0-etäpesäkeleikkaus (Van Cutsem ym. 2016). Suurin osa potilaista ei kuitenkaan sovellu lähtötilanteessa etäpesäkeleikkaukseen (Van Cutsem ym. 2014). Osalla potilaista, joilla levinnyt tauti ei ole lähtötilanteessa leikattavissa, lääkehoidon tavoitteena voi olla levinneen

taudin muuntuminen leikattavaksi (konversiohoito) (Van Cutsem ym. 2016). Konversiohoidon aikana potilaan levinneen taudin leikattavuutta arvioidaan säännöllisesti uudelleen. Konversiohoidon jälkeen etäpesäkeleikatuilla potilailla on hieman lyhyempi kokonaiselossaoloaika kuin etäpesäkeleikatuilla potilailla, joilla levinnyt tauti on lähtötilanteessa leikattavissa. Konversiohoidon jälkeen etäpesäkeleikatuilla potilailla on kuitenkin parempi eloonjääminen kuin potilailla, joiden etäpesäkkeitä ei päästä leikkaamaan ollenkaan. Maksaetäpesäkeleikatuista potilaista jopa 75 %:lla etäpesäke uusiutuu, suurimmalla osalla maksaan.

Syventävien opintojen tutkielman toisena tavoitteena oli selvittää RAXO-tutkimuksen OYS-erva-alueen levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien kuraatiotavoitteisesti etäpesäkeleikattujen ja pelkästään lääkähoidettujen potilaiden osuudet tutkimuspotilaista sekä eloonjääminen. Tutkielmassa vertailtiin kuraatiotavoitteisesti etäpesäkeleikattujen sekä pelkästään lääkähoidettujen potilaiden eloonjäämisennusteita. Hypoteesina oli, että kuraatiotavoitteisesti etäpesäkeleikattujen potilaiden eloonjäämisennuste on parempi pelkästään lääkähoidettuihin potilaisiin verrattuna.

3. TUTKIMUSAINEISTO JA -MENETELMÄT

RAXO-tutkimus on maanlaajuinen tosielämän prospektiivinen tutkimus levinneestä paksu- ja peräsuolisyövästä Suomessa (Isoniemi & Österlund 2020). Tutkimuksen tavoitteena on selvittää levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien potilaiden taudin kliininen käyttäytyminen, etäpesäkeleikkauksen mahdollisuus, elinaika sekä taudin prognostiset ja prediktiviset biomarkerit. Tutkimuksessa moniammatillinen ryhmä arvioi tutkimuspotilaiden etäpesäkkeiden leikattavuutta erityisesti maksan ja keuhkojen osalta paikallisesti hoitavassa sairaalassa sekä keskitetysti Helsingin yliopistollisessa sairaalassa ensilinjan hoitojen alkuvaiheessa ja toistetusti ensimmäisen ja toisen vastearvion yhteydessä. Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli todettu levinnyt paksu- tai peräsuolisyöpä ja joilla onkologinen ensilinjan lääkehoito oli suunnitteilla tai jo aloitettu. Vaatimuksena oli, että potilaiden paksu- tai peräsuolisyöpä oli histologisesti varmennettu adenokarsinooma. Potilaat olivat yli 18-vuotiaita. Potilaat antoivat kirjallisen suostumuksen tutkimukseen osallistumisesta. RAXO-tutkimukseen otettiin yhteensä 1086 tutkimuspotilasta vuosien 2012-2018 aikana. Syventävien opintojen tutkielman tutkimusaineistona oli RAXO-tutkimuksen OYS-erva-alueen 179 potilasta.

Syventävien opintojen tutkielman levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien tutkimuspotilaiden tiedot kerättiin Oulun yliopistollisen sairaalan sähköisestä potilastietojärjestelmästä RAXO-tutkimuksen tietokantaan ja edelleen excel-tilukoon. Potilaiden kasvaimen mutaatiostatus, mahdollisen kuraatiotavoitteisen etäpesäkeleikkauksen radikaliteetti ja kohde-elin, levinneen taudin diagnoosipäivämäärä sekä mahdollinen kuolinpäivämäärä selvitettiin. Viimeisin tieto potilaiden kuolinpäivämääristä kerättiin 18.1.2021. Potilaiden kasvaimen KRAS-, NRAS- ja BRAF-mutaatiostatus sekä mahdollisen etäpesäkeleikkauksen radikaliteetti selvitettiin potilastietojärjestelmästä patologien lausunnoista. Tutkittaessa levinneen paksu- ja peräsuolisyövän eri mutaatiotyyppien merkitystä potilaiden eloonjäämiseen, tutkimuspotilaat jaettiin potilaiden kasvaimen mutaatiostatuksen perusteella RAS-mutatoituneiden, BRAF-mutatoituneiden sekä RAS- ja BRAF-villintyyppin potilasryhmiin. Lisäksi tutkittaessa etäpesäkeleikkattujen potilaiden eloonjäämistä, potilaat jaettiin etäpesäkeleikkauksen radikaliteetin perusteella R0- tai R1-etäpesäkeleikkattujen ja R2-etäpesäkeleikkattujen potilasryhmiin, etäpesäkeleikkauksen kohde-elimien perusteella maksaetäpesäkeleikkattujen potilasryhmään sekä pelkästään lääkehoidettujen potilasryhmään. Tutkielman tutkimusaineistoa analysoitiin SPSS-

ohjelmalla. Kullekin potilasryhmälle määritettiin kokonaiselossaoloajan mediaani 95 %:n luottamusvälillä (95 %:n LV). Potilaiden elossaoloajan laskenta alkoi levinneen paksu- tai peräsuolisyövän diagnoosipäivämäärästä. Potilasryhmien eloonjäämisennusteita analysoitiin Kaplan-Meierin menetelmällä. Tutkielmassa Kaplan-Meierin elossaolokäyrä kuvasi kuoleman toteutumisen suhteellista osuutta potilasryhmässä eri ajanhetkinä. RAS-mutatoituneiden, BRAF-mutatoituneiden sekä RAS- ja BRAF-villintyyppin potilasryhmille laadittiin elossaolokäyrät, joiden erojen tilastollista merkitsevyyttä arvioitiin log rank-testillä. Vastaavasti myös R0- tai R1-etäpesäkeleikattujen, R2-etäpesäkeleikattujen sekä pelkästään lääkehoidettujen potilasryhmille laadittiin elossaolokäyrät, joiden erojen tilastollista merkitsevyyttä arvioitiin log rank-testillä. Tilastollisesti merkitsevänä pidettiin p-arvoa $< 0,05$.

4. TULOKSET

Tutkielman tutkimusaineistona oli vuosina 2012-2018 hoidetut RAXO-tutkimuksen OYS-erva-alueen levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavat 179 potilasta. Viimeinen seuranta päivämäärä oli 18.1.2021. Seurannan lopussa 50 (27,9 %) potilasta oli elossa ja seurannan aikana kuoli 129 (72,1 %) potilasta. Kaikkien tutkimuspotilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani oli 27,9 kk (95 %:n LV 22,4-33,4).

4.1. Levinneen paksu- ja peräsuolisyövän eri mutaatiotyyppien esiintyvyys ja merkitys potilaiden eloonjäämiseen

Tutkielman levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavista 179 potilaasta 84 (46,9 %) potilaalla oli KRAS-mutaatio, neljällä (2,2 %) potilaalla NRAS-mutaatio ja 12 (6,7 %) potilaalla BRAF-mutaatio (taulukko 1). Eloonjäämisanalyysia varten KRAS-mutatoituneet ja NRAS-mutatoituneet potilaat yhdistettiin RAS-mutatoituneiden potilasryhmäksi. Tällöin tutkimuspotilaista yhteensä 88 (49,2 %) potilaalla oli RAS-mutaatio. Tutkimuspotilaista yhteensä 100 (55,9 %) potilaalla oli RAS- tai BRAF-mutaatio eli negatiivinen prognostinen biomarkkeri ja EGFR-vasta-ainehoidon suhteen negatiivinen prediktiivinen biomarkkeri. Tutkimuspotilaista 43 (24,0 %) oli RAS- ja BRAF-villintyyppin potilaita, jotka hyötyvät EGFR-vasta-ainehoidosta.

OYS-erva-alueen levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien potilaiden kasvainten BRAF-mutaatioanalyysit lisääntyivät TRIBE-tutkimuksen julkaisemisen eli vuoden 2015 jälkeen. TRIBE-tutkimuksessa FOLFOXIRI- ja bevasitsumabi-yhdistelmälääkehoidolla saavutettiin parempi eloonjääminen myös levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavilla BRAF-mutatoituneilla potilailla (Cremolini ym. 2015). Potilaiden kasvaimen BRAF-mutaatioanalyysillä todettiin olevan kliinistä ja hoidollista merkitystä. Vuoden 2015 jälkeen OYS-erva-alueen potilaiden kasvaimen mutaatioanalyysiin kuului enenevässä määrin KRAS- ja NRAS-mutaatioanalyysin lisäksi myös BRAF-mutaatioanalyysi. Tutkielman ennen vuotta 2016 diagnosoiduilta tutkimuspotilailta puuttui useammin tieto kasvaimen BRAF-mutaatiostatuksesta. Potilaille, joilta puuttui tietoja kasvaimen mutaatiostatuksesta, tehtiin myöhemmin täydentäviä mutaatioanalyysseja. Lopulta tutkimuspotilaista yhteensä 36 (20,1 %) KRAS-villintyyppin potilaalta puuttui tieto kasvaimen NRAS- ja/tai BRAF-mutaatiostatuksesta. Tutkittaessa eri mutaatiotyyppien merkitystä potilaiden eloonjäämiseen, nämä 36 potilasta jätettiin eloonjäämisanalyysin ulkopuolelle.

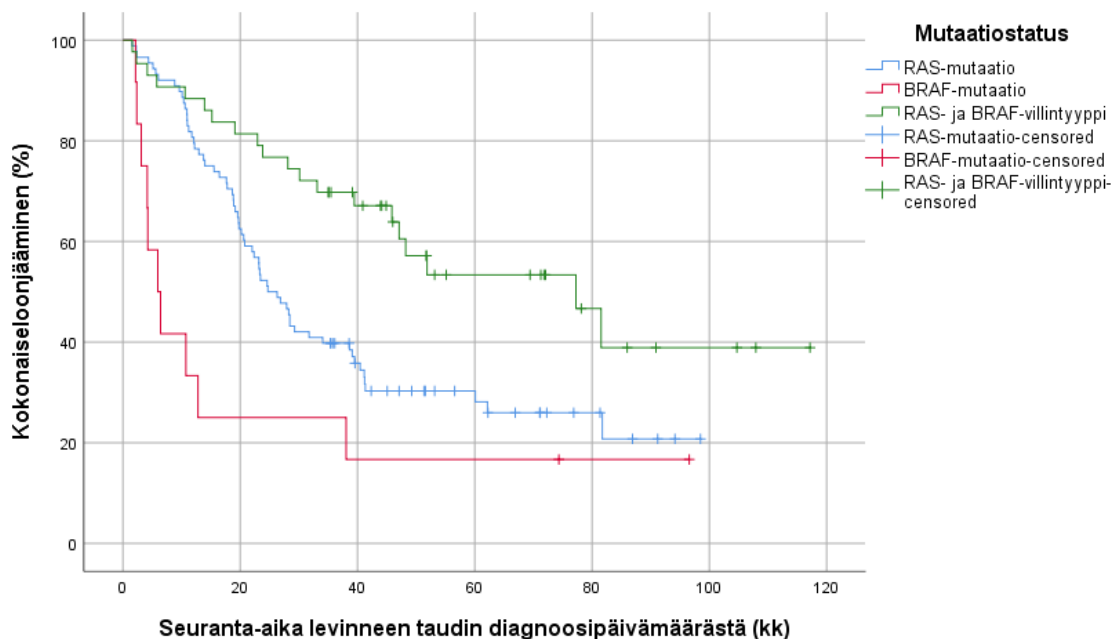
Taulukko 1. Levinneen paksu- ja peräsuolisyövän eri mutaatiotyyppien esiintyvyys.

Mutaatiostatus	Potilaiden lkm	Osuus kaikista potilaista (%)
RAS-mutaatio	88	49,2
KRAS-mutaatio	84	46,9
NRAS-mutaatio	4	2,2
BRAF-mutaatio	12	6,7
RAS- ja BRAF-villintyyppi	43	24,0
Ei tietoa	36	20,1
Yhteensä	179	100

Levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien RAS-mutatoituneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani oli 24,7 kk, BRAF-mutatoituneiden potilaiden 6,0 kk ja RAS- ja BRAF-villintyyppin potilaiden 77,2 kk (taulukko 2). RAS-mutatoituneiden, BRAF-mutatoituneiden sekä RAS- ja BRAF-villintyyppin potilasryhmien Kaplan-Meierin elossaolokäyrät esitetään kuviossa 1.

Taulukko 2. Levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien RAS-mutatoituneiden, BRAF-mutatoituneiden sekä RAS- ja BRAF-villintyyppin potilaiden eloonjääminen.

Mutaatiostatus	Kokonaiselossaoloaika	
	Mediaani (kk)	95 %:n LV (kk)
RAS-mutaatio	24,70	20,31-29,10
BRAF-mutaatio	5,95	2,27-9,64
RAS- ja BRAF-villintyyppi	77,24	42,69-111,78



Kuvio 1. Levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien RAS-mutatoituneiden, BRAF-mutatoituneiden sekä RAS- ja BRAF-villintyyppin potilasryhmien Kaplan-Meierin elossaolokäyrät.

Levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien RAS-mutatoituneiden, BRAF-mutatoituneiden sekä RAS- ja BRAF-villintyyppin potilasryhmien elossaolokäyrät erosivat tilastollisesti merkitsevästi (p -arvo $< 0,001$, log rank-testi). Tutkimustulokset tukivat tutkielman hypoteesia siitä, että RAS- tai BRAF-mutatoituneiden potilaiden eloonjäämisennuste on huonompi RAS- ja BRAF-villintyyppin potilaisiin verrattuna. Tulokset tukivat myös tutkielman hypoteesia siitä, että BRAF-mutatoituneiden potilaiden eloonjäämisennuste on huonompi RAS-mutatoituneisiin potilaisiin verrattuna.

4.2. Levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien kuraatiotavoitteisesti etäpesäkeleikkattujen potilaiden osuus ja eloonjääminen

Tutkielman levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavista 179 potilaasta 77 (43,0 %) hoidettiin kuraatiotavoitteisesti etäpesäkeleikkauksella ja 102 (57,0 %) pelkästään lääkehoidolla (taulukko 3).

Taulukko 3. Levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien kuraatiotavoitteisesti etäpesäkeleikattujen sekä pelkästään lääkehoidettujen potilaiden osuus tutkimuspotilaista.

Etäpesäkeleikkaus	Potilaiden lkm	Osuus kaikista potilaista (%)
Etäpesäkeleikkaus	77	43,0
Ei etäpesäkeleikkausta	102	57,0
Yhteensä	179	100

Kuraatiotavoitteisesti etäpesäkeleikatuista potilaista 58 (75,3 %) potilaalta leikattiin maksan etäpesäkkeitä ja 13 (16,9 %) potilaalta keuhkojen etäpesäkkeitä (taulukko 4). Etäpesäkeleikatuista potilaista 38 (49,4 %) potilaalta leikattiin pelkästään maksan etäpesäkkeitä, neljältä (5,2 %) potilaalta pelkästään keuhkojen etäpesäkkeitä ja 35 (45,5 %) potilaalta muita etäpesäkkeitä tai usean elimen etäpesäkkeitä. Muita leikattuja etäpesäkkeitä olivat mm. paikallisresidiivit ja vatsakalvon, etäimusolmukkeiden, gynekologisten elinten sekä virtsaelinten etäpesäkkeet. Tähän ryhmään sisältyivät myös etäpesäkeleikkausyritykset.

Taulukko 4. Levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien kuraatiotavoitteisesti etäpesäkeleikattujen potilaiden leikattu etäpesäke.

Leikattu etäpesäke	Potilaiden lkm	Osuus leikatuista potilaista (%)
Maksaetäpesäke	58	75,3
Keuhkoetäpesäke	13	16,9

Tutkimuspotilaiden etäpesäkeleikkausten lopullinen radikaliteetti vaihteli R0, R1 tai R2. Etäpesäkeleikatuista potilaista 63 (81,8 %) potilaalla etäpesäkeleikkauksen radikaliteetti oli R0, kuudella (7,8 %) potilaalla R1 ja kahdeksalla (10,4 %) potilaalla R2 (taulukko 5). Eloonsäämisanalyysia varten radikaliteetilla R0 ja R1 etäpesäkeleikatut potilaat yhdistettiin yhdeksi 69 (89,6 %) potilaan potilasryhmäksi.

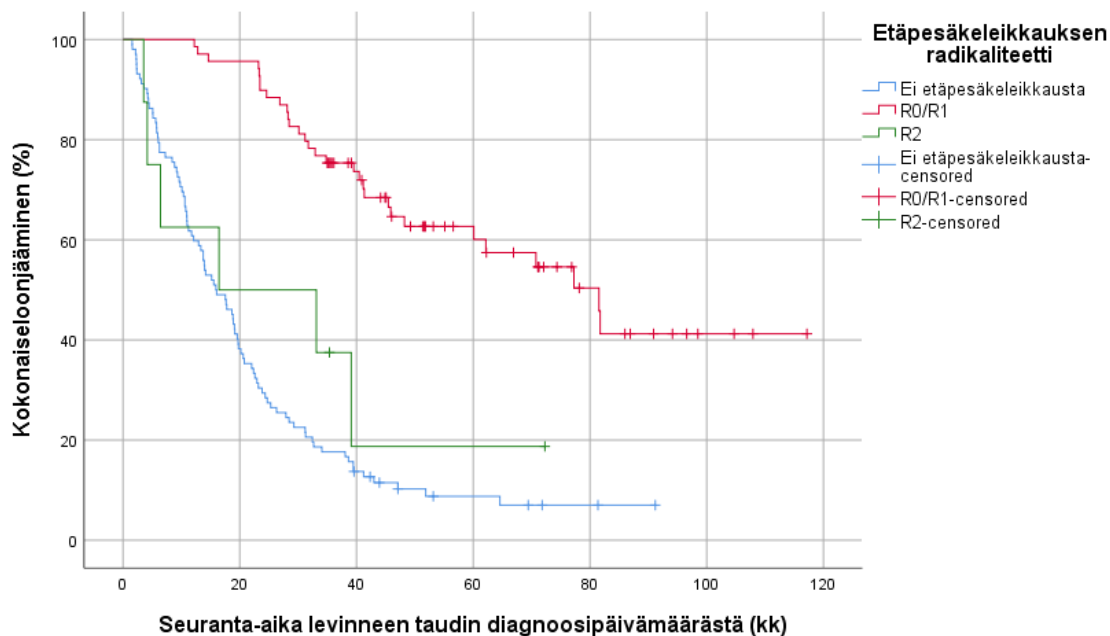
Taulukko 5. Levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien kuraatiotavoitteisesti etäpesäkeleikkattujen potilaiden leikkauksen radikaliteetti.

Etäpesäkeleikkauksen radikaliteetti	Potilaiden lkm	Osuus leikatuista potilaista (%)
R0 tai R1	69	89,6
R0	63	81,8
R1	6	7,8
R2	8	10,4
Yhteensä	77	100

Levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien R0- tai R1-etäpesäkeleikkattujen potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani oli 81,6 kk, R2-etäpesäkeleikkattujen potilaiden 16,5 kk, maksäetäpesäkeleikkattujen potilaiden 81,6 kk ja pelkästään lääkehoidettujen potilaiden 15,9 kk (taulukko 6). R0- tai R1-etäpesäkeleikkattujen, R2-etäpesäkeleikkattujen sekä pelkästään lääkehoidettujen potilasryhmien Kaplan-Meierin elossaolokäyrät esitetään kuviossa 2.

Taulukko 6. Levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien etäpesäkeleikkattujen sekä pelkästään lääkehoidettujen potilaiden eloonjääminen.

Etäpesäkeleikkaus	Kokonaiselossaoloaika	
	Mediaani (kk)	95 %:n LV (kk)
R0- tai R1-etäpesäkeleikkaus	81,55	62,31-100,78
R2-etäpesäkeleikkaus	16,45	0-53,47
Maksan etäpesäkeleikkaus	81,55	69,74-93,35
Ei etäpesäkeleikkausta	15,92	11,72-20,13



Kuvio 2. Levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien R0- tai R1-etäpesäkeleikattujen, R2-etäpesäkeleikattujen sekä pelkästään lääkehoidettujen potilasryhmien Kaplan-Meierin elossaolokäyrät.

Levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien R0- tai R1-etäpesäkeleikattujen, R2-etäpesäkeleikattujen sekä pelkästään lääkehoidettujen potilasryhmien elossaolokäyrät erosivat tilastollisesti merkitsevästi (p -arvo $< 0,001$, log rank-testi). Tutkimustulokset tukivat tutkielman hypoteesia siitä, että R0- tai R1-etäpesäkeleikattujen potilaiden eloonjäämisennuste on parempi pelkästään lääkehoidettuihin potilaisiin verrattuna. Vähäisen potilasmäärän vuoksi R2-etäpesäkeleikattujen potilaiden eloonjäämisestä ei tehty päätelmiä. Myös maksaetäpesäkeleikattujen potilaiden eloonjäämisennuste oli parempi pelkästään lääkehoidettuihin potilaisiin verrattuna.

5. POHDINTA

Valtakunnallinen RAXO-tutkimus koostui 1086 levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavasta potilaasta (Österlund ym. 2021). Syventävien opintojen tutkielman tutkimusaineistona oli RAXO-tutkimuksen OYS-erva-alueen 179 potilasta. RAXO-tutkimuksessa kaikkien tutkimuspotilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani oli 30,0 kk (95 %:n LV 27,9-32,0) (Österlund ym. 2021). Vastaavasti tutkielman OYS-erva-alueen tutkimuspotilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani oli 27,9 kk (95 %:n LV 22,4-33,4).

Levinneessä paksu- ja peräsuolisyövässä useat tekijät vaikuttavat potilaiden eloonjäämiseen. Rumpold ym. (2020) tutkivat 1104 levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavan potilaan eloonjäämiseen liittyviä tekijöitä. Rumpold ym. (2020) tutkimuksessa hoitotavalla oli merkittävin vaikutus potilaiden eloonjäämiseen. Potilailla, jotka saivat mitä tahansa hoitoa, oli parempi eloonjääminen verrattuna potilaisiin, jotka eivät saaneet mitään hoitoa, HR 0,31 (95 %:n LV 0,26-0,36). Potilailla, jotka hoidettiin etäpesäkeleikkauksella, oli parempi eloonjääminen verrattuna potilaisiin, joiden etäpesäkkeitä ei hoidettu leikkauksella, HR 0,26 (95 %:n LV 0,21-0,32). Rumpold ym. (2020) tutkimuksessa kasvaimen BRAF-mutaatiostatuksella oli seuraavaksi merkittävin vaikutus potilaiden eloonjäämiseen. BRAF-mutatoituneilla potilailla oli huonoin eloonjääminen verrattaessa villintyyppin potilaisiin, HR 2,58 (95 %:n LV 1,67-3,99). Diagnoosihetkellä pelkästään keuhkoetäpesäkkeiden esiintyminen oli positiivinen prognostinen tekijä, HR 0,68 (95 %:n LV 0,53-0,87). Potilailla, joilla etäpesäkkeitä esiintyi useammassa kuin kahdessa elimessä, havaittiin huonompi eloonjääminen, HR 1,5 (95 %:n LV 1,3-1,74). Oikeanpuoleista paksusuolisyöpää sairastavilla potilailla oli huonompi eloonjääminen vasemmanpuoleista paksusuolisyöpää sairastaviin potilaisiin verrattuna, HR 1,37 (95 %:n LV 1,19-1,58). Myös Arnold ym. (2017) ja Loupakis ym. (2015) tutkimuksissa oikeanpuoleinen primaarikasvain osoittautui levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavilla potilailla negatiiviseksi prognostiseksi tekijäksi. Arnold ym. (2017) tutkimuksessa todettiin, että levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavilla tutkimuspotilailla primaarikasvaimen puolisuus oli mahdollisesti myös prediktiivinen tekijä EGFR-vasta-ainehoidon suhteen. Syventävien opintojen tutkielmassa tarkasteltiin levinneen paksu- ja peräsuolisyövän eri mutaatiotyypin sekä etäpesäkeleikkauksen vaikutusta tutkimuspotilaiden eloonjäämiseen.

5.1. Levinneen paksu- ja peräsuolisyövän eri mutaatiotyyppien esiintyvyys ja merkitys potilaiden eloonjäämiseen RAXO-tutkimuksessa ja kirjallisuudessa

Tutkielman levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavista 179 tutkimuspotilaasta 88 (49,2 %) oli RAS-mutatoituneita: 84 (46,9 %) KRAS-mutatoituneita ja neljä (2,2 %) NRAS-mutatoituneita. Tutkimuspotilaista 12 (6,7 %) oli BRAF-mutatoituneita ja 43 (24,0 %) RAS- ja BRAF-villintyyppin potilaita. Tutkimuspotilaista 36 (20,1 %) potilaalta puuttui tieto NRAS- ja/tai BRAF-mutaatiostatuksesta. RAXO-tutkimuksen 1086 tutkimuspotilaasta 540 (51 %) oli KRAS- tai NRAS-mutatoituneita, 93 (15 %) BRAF-mutatoituneita, 520 (49 %) KRAS- ja NRAS-villintyyppin ja 539 (85 %) BRAF-villintyyppin potilaita (Österlund ym. 2021). Rumpold ym. (2020) tutkimuksen 1104 tutkimuspotilaasta 453 (41,0 %) oli RAS-mutatoituneita ja 42 (3,8 %) BRAF-mutatoituneita. Modest ym. (2016) tutkivat KRAS-, NRAS- ja BRAF-mutaatioiden prognostista vaikutusta levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat ensilinjan lääkehoitoa ilman EGFR-vasta-ainehoitoa. Tutkimuksessa analysoitiin yhteensä 1239 potilasta viidestä satunnaistetusta tutkimuksesta: FIRE-1, FIRE-3, AIOKRK0207, AIOKRK0604 ja RO91. Modest ym. (2016) tutkimuksen 1239 tutkimuspotilaasta 462 (37,3 %) oli KRAS-mutatoituneita, 39 (3,1 %) NRAS-mutatoituneita, 74 (6,0 %) BRAF V600E-mutatoituneita ja 664 (53,6 %) RAS- ja BRAF-villintyyppin potilaita. Foltran ym. (2015) tutkivat 194 levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavan potilaan kasvaimen laajan mutaatioanalyysin prognostista arvoa. Tämän pienemmän potilasaineiston tutkimuksen 194 tutkimuspotilaasta 62 (31,9 %) potilaalla oli KRAS-mutaatio kodoneissa 12 tai 13, 10 (5,2 %) oli BRAF V600E-mutatoituneita ja 76 (39,2 %) RAS- ja BRAF-villintyyppin potilaita. Lisäksi tutkimuspotilaista 46 (23,7 %) potilaalla oli KRAS-mutaatio kodoneissa 61 tai 146, NRAS-mutaatio tai PIK3CA-mutaatio. Levinneen paksu- ja peräsuolisyövän eri mutaatiotyyppien esiintyvyys syventävien opintojen tutkielmassa, RAXO-tutkimuksessa ja kirjallisuudessa esitetään taulukossa 7.

Taulukko 7. Levinneen paksu- ja peräsuolisyövän eri mutaatiotyyppien esiintyvyys eri tutkimuksissa.

Tutkimus	Mutaatiostatus	Esiintyvyys	
		Potilaiden lkm	Osuus tutkimuspotilaista (%)
Syventävien opintojen tutkielma	RAS-mutaatio	88	49,2
	KRAS-mutaatio	84	46,9
	NRAS-mutaatio	4	2,2
	BRAF-mutaatio	12	6,7
	RAS- ja BRAF-villintyyppi	43	24,0
RAXO-tutkimus	RAS-mutaatio	540	51
	BRAF-mutaatio	93	15
	RAS-villintyyppi	520	49
	BRAF-villintyyppi	539	85
Rumpold ym. (2020)	RAS-mutaatio	453	41,0
	BRAF-mutaatio	42	3,8
Modest ym. (2016)	KRAS-mutaatio	462	37,3
	NRAS-mutaatio	39	3,1
	BRAF V600E-mutaatio	74	6,0
	RAS- ja BRAF-villintyyppi	664	53,6
Foltran ym. (2015)	KRAS-mutaatio kodoneissa 12 tai 13	62	31,9
	KRAS-mutaatio kodoneissa 61 tai 146, NRAS-mutaatio tai PIK3CA-mutaatio	46	23,7
	BRAF V600E-mutaatio	10	5,2
	RAS- ja BRAF-villintyyppi	76	39,2

Tutkielman levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien RAS-mutatoituneiden potilaiden osuus tutkimuspotilaista vastasi koko RAXO-tutkimuksen RAS-mutatoituneiden potilaiden osuutta. Tutkielman BRAF-mutatoituneiden potilaiden osuus oli kuitenkin selvästi pienempi verrattaessa RAXO-tutkimuksen BRAF-mutatoituneiden potilaiden osuuteen. Tutkielman RAS-mutatoituneiden ja KRAS-mutatoituneiden potilaiden osuudet olivat suuremmat verrattaessa Rumpold ym. (2020) tutkimuksen RAS-mutatoituneiden ja Modest ym. (2016) tutkimuksen KRAS-mutatoituneiden potilaiden osuuksiin. Tutkielman NRAS- ja BRAF-mutatoituneiden potilaiden osuudet vastasivat kirjallisuuden vastaavia osuuksia. Tutkielman RAS- ja BRAF-villintyyppin potilaiden osuus oli selvästi pienempi verrattaessa Modest ym. (2016) sekä Foltran ym. (2015) tutkimusten RAS- ja BRAF-villintyyppin potilaiden osuuksiin. Tutkielman KRAS-mutatoituneiden potilaiden suurempaan ja BRAF-mutatoituneiden sekä RAS- ja BRAF-villintyyppin potilaiden pienempään osuuteen OYS-erva-alueen tutkimuspotilaista saattoi vaikuttaa tutkielman 36 KRAS-villintyyppin potilasta, joilta puuttui tieto kasvaimen NRAS- ja/tai BRAF-mutaatiostatuksesta. Näistä potilaista 29 oli RAS-villintyyppin potilaita, joilta puuttui tieto kasvaimen BRAF-mutaatiostatuksesta, ja seitsemän KRAS-villintyyppin potilaita, joilta puuttui tieto sekä kasvaimen NRAS- että BRAF-mutaatiostatuksesta. Mutaatiostatustietojen puuttumisen vuoksi tutkielman tutkimusaineistosta jäi puuttumaan mahdollisia NRAS-mutatoituneita ja BRAF-mutatoituneita potilaita sekä erityisesti yleisempiä RAS- ja BRAF-villintyyppin potilaita. Tämän vuoksi KRAS-mutatoituneiden potilaiden suurempi ja BRAF-mutatoituneiden sekä RAS- ja BRAF-villintyyppin potilaiden pienempi osuus OYS-erva-alueen tutkimuspotilaista korostuivat.

Tutkielman levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien RAS-mutatoituneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani 24,7 kk oli hieman lyhyempi RAXO-tutkimuksen RAS-mutatoituneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaaniin 28 kk verrattaessa (Isoniemi & Österlund 2020). Lisäksi tutkielman BRAF-mutatoituneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani 6,0 kk oli selvästi lyhyempi RAXO-tutkimuksen BRAF-mutatoituneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaaniin 16 kk verrattaessa. Tutkielman RAS- ja BRAF-villintyyppin potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani 77,2 kk oli huomattavasti pidempi RAXO-tutkimuksen RAS- ja BRAF-villintyyppin potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaaniin 35 kk verrattaessa. Tutkielman RAS-mutatoituneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani 24,7 kk oli hieman pidempi Modest ym. (2016) tutkimuksen KRAS-mutatoituneiden ja NRAS-mutatoituneiden potilaiden

kokonaiselossaoloaikojen mediaaneihin 21,0 kk ja 21,3 kk verrattaessa. Foltran ym. (2015) tutkimuksen potilaiden, joilla oli KRAS-geenin kodonien 12 tai 13 mutaatio, kokonaiselossaoloajan mediaani oli 16,7 kk. Tutkielman BRAF-mutatoituneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani 6,0 kk oli selvästi lyhyempi Modest ym. (2016) tutkimuksen BRAF-mutatoituneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaaniin 11,7 kk verrattaessa, mutta vastasi Foltran ym. (2015) pienemmän potilasaineiston tutkimuksen BRAF-mutatoituneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaania 7,6 kk. Tutkielman RAS- ja BRAF-villintyyppin potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani 77,2 kk oli huomattavasti pidempi sekä Modest ym. (2016) että Foltran ym. (2015) tutkimuksen RAS- ja BRAF-villintyyppin potilaiden kokonaiselossaoloaikojen mediaaneihin 26,9 kk ja 27,7 kk verrattaessa. Erityisesti Modest ym. (2016) tutkimuksen RAS- ja BRAF-villintyyppin potilaiden lyhyempään kokonaiselossaoloaikaan saattoi vaikuttaa tutkimuspotilaiden ensilinjan lääkehoito ilman EGFR-vasta-ainehoitoa. Tutkielman RAS- ja BRAF-villintyyppin potilaiden huomattavasti pidempään kokonaiselossaoloaikaan saattoi vaikuttaa levinneen paksu- ja peräsuolisyövän eri hoitomuodot. Eri hoitomuodot kuten vasta-aine- ja etäpesäkeleikkaushoidot saattoivat olla yleisempiä tutkielman RAS- ja BRAF-villintyyppin potilailla, joilla ei esiintynyt negatiivisia prediktiivisiä ja prognostisia RAS- ja BRAF-mutaatioita, verrattaessa edellä kuvattuun kirjallisuuteen. Tutkielmassa ei kuitenkaan tarkasteltu eri hoitomuotojen merkitystä RAS-mutatoituneiden, BRAF-mutatoituneiden ja RAS- ja BRAF-villintyyppin potilasryhmissä. Levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien RAS-mutatoituneiden, BRAF-mutatoituneiden sekä RAS- ja BRAF-villintyyppin potilaiden eloonjääminen syventävien opintojen tutkielmassa, RAXO-tutkimuksessa ja kirjallisuudessa esitetään taulukossa 8.

Taulukko 8. Levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien RAS-mutatoituneiden, BRAF-mutatoituneiden sekä villintyyppin potilaiden eloonjääminen eri tutkimuksissa.

Tutkimus	Mutaatiostatus	Kokonaiselossaoloaika	
		Mediaani (kk)	95 %:n LV (kk)
Syventävien opintojen tutkielma	RAS-mutaatio	24,70	20,31-29,10
	BRAF-mutaatio	5,95	2,27-9,64
	RAS- ja BRAF-villintyyppi	77,24	42,69-111,78
RAXO-tutkimus	RAS-mutaatio	28	25-31
	BRAF-mutaatio	16	10-23
	RAS- ja BRAF-villintyyppi	35	31-40
Modest ym. (2016)	KRAS-mutaatio	21,0	18,5-23,5
	NRAS-mutaatio	21,3	14,9-27,8
	BRAF-mutaatio	11,7	9,7-13,6
	RAS- ja BRAF-villintyyppi	26,9	25,2-28,5
Foltran ym. (2015)	KRAS-geenin kodonien 12 tai 13 mutaatio	16,7	13,6-21,7
	BRAF-mutaatio	7,6	0,5-11,7
	RAS- ja BRAF-villintyyppi	27,7	21,4-36,6

Tutkielman levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavilla RAS- ja BRAF-villintyyppin potilailla kokonaiselossaoloaika oli huomattavasti pidempi kuin RAS-mutatoituneilla ja BRAF-mutatoituneilla potilailla. Lisäksi tutkielman RAS-mutatoituneilla potilailla kokonaiselossaoloaika oli pidempi kuin BRAF-mutatoituneilla potilailla. Tutkielman BRAF-mutatoituneilla potilailla kokonaiselossaoloaika oli selvästi lyhyin. RAS- ja BRAF-villintyyppin, RAS-mutatoituneiden ja BRAF-mutatoituneiden potilaiden elossaoloaikojen erot vastasivat edellä kuvatun kirjallisuuden tuloksia sekä tutkielman hypoteesia. Modest ym. (2016) tutkimuksessa KRAS- ja BRAF-mutaatiot ja Foltran ym. (2015) tutkimuksessa BRAF-mutaatio todettiin negatiivisiksi prognostisiksi biomarkkereiksi. RAS- ja BRAF-

mutaatioiden negatiivinen prognostinen luonne näyttäisi ilmenevän myös tutkielman pienessä tutkimusaineistossa OYS-erva-alueen tutkimuspotilailla.

5.2. Levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien etäpesäkeleikattujen potilaiden osuus ja eloonjääminen RAXO-tutkimuksessa ja kirjallisuudessa

Tutkielman levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavista 179 tutkimuspotilaasta 77 (43,0 %) hoidettiin kuraatiotavoitteisesti etäpesäkeleikkauksella ja 102 (57,0 %) pelkästään lääkehoidolla. RAXO-tutkimuksen 1086 tutkimuspotilaasta 399 (36,7 %) hoidettiin etäpesäkeleikkauksella ja/tai paikallisella ablaatiohoidolla ja 664 (61,1 %) pelkästään lääkehoidolla (Österlund ym. 2021). Tutkielman tutkimuspotilaista 69 (38,5 %) hoidettiin R0- tai R1-etäpesäkeleikkauksella ja kahdeksan (4,5 %) R2-etäpesäkeleikkauksella. RAXO-tutkimuksen tutkimuspotilaista 326 (30,0 %) hoidettiin R0- tai R1-etäpesäkeleikkauksella ja 73 (6,7 %) R2-etäpesäkeleikkauksella ja/tai paikallisella ablaatiohoidolla (Österlund ym. 2021). Tutkielman tutkimuspotilaista 58 (32,4 %) potilaan maksaetäpesäke ja 13 (7,3 %) potilaan keuhkoetäpesäke hoidettiin etäpesäkeleikkauksella. RAXO-tutkimuksen tutkimuspotilaista 316 (29,1 %) potilaan maksaetäpesäke ja 81 (7,5 %) potilaan keuhkoetäpesäke hoidettiin leikkauksella ja/tai paikallisella ablaatiohoidolla (Österlund ym. 2021). Siebenhüner ym. (2020) tutkimuksessa arvioitiin maksaetäpesäkkeiden, keuhkoetäpesäkkeiden sekä maksa- ja keuhkoetäpesäkkeiden leikkauksen vaikutusta eloonjäämiseen levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavilla potilailla, joilla primaarikasvain oli leikattu. Siebenhüner ym. (2020) tutkimuksen 10325 tutkimuspotilaasta 2906 (28,1 %) hoidettiin etäpesäkeleikkauksella. Rumpold ym. (2020) tutkimuksen 1104 tutkimuspotilaasta 228 (20,7 %) hoidettiin etäpesäkeleikkauksella. Modest ym. (2018) tutkimuksessa arvioitiin FIRE-3-tutkimuksen levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavia potilaita, joille ei oltu suunniteltu etäpesäkeleikkausta, mutta joilla oli systeemisen ensilinjan lääkehoidon aikana mahdollisesti leikattavissa oleva levinnyt tauti. Modest ym. (2018) tutkimuksen 448 tutkimuspotilaasta ennen levinneen taudin hoitoa 97 (21,7 %) potilaan ja parhaalla hoitovasteella 238 (53,1 %) potilaan levinnyt tauti arvioitiin leikattavaksi. Lopulta tutkimuspotilaista 72 (16,1 %) hoidettiin etäpesäkeleikkauksella. Levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien etäpesäkeleikattujen sekä pelkästään lääkehoidettujen potilaiden osuus syventävien opintojen tutkielmassa, RAXO-tutkimuksessa ja kirjallisuudessa esitetään taulukossa 9.

Taulukko 9. Levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien etäpesäkeleikattujen sekä pelkästään lääkehoidettujen potilaiden osuus eri tutkimuksissa.

Tutkimus	Etäpesäkeleikkaus	Potilaiden lkm	Osuus tutkimus- potilaista (%)
Syventävien opintojen tutkielma	Etäpesäkeleikkaus	77	43,0
	R0- tai R1-etäpesäkeleikkaus	69	38,5
	R2-etäpesäkeleikkaus	8	4,5
	Maksan etäpesäkeleikkaus	58	32,4
	Keuhkon etäpesäkeleikkaus	13	7,3
	Ei etäpesäkeleikkausta	102	57,0
RAXO-tutkimus	Etäpesäkeleikkaus ja/tai paikallinen ablaatiohoito	399	36,7
	R0- tai R1-etäpesäkeleikkaus	326	30,0
	R2-etäpesäkeleikkaus ja/tai paikallinen ablaatiohoito	73	6,7
	Maksan etäpesäkeleikkaus ja/tai paikallinen ablaatiohoito	316	29,1
	Keuhkon etäpesäkeleikkaus ja/tai paikallinen ablaatiohoito	81	7,5
	Ei etäpesäkeleikkausta	664	61,1
Siebenhüner ym. (2020)	Etäpesäkeleikkaus	2906	28,1
Rumpold ym. (2020)	Etäpesäkeleikkaus	228	20,7
Modest ym. (2018)	Etäpesäkeleikkaus	72	16,1

Tutkielman levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien etäpesäkeleikattujen potilaiden osuus oli suurempi verrattaessa RAXO-tutkimuksen etäpesäkeleikattujen ja/tai paikallisesti ablaatiohoidettujen potilaiden osuuteen. Lisäksi tutkielman R0- tai R1-etäpesäkeleikattujen potilaiden osuus oli suurempi ja R2-etäpesäkeleikattujen potilaiden osuus pienempi

verrattaessa RAXO-tutkimuksen vastaaviin osuuksiin. Tutkielman maksa- ja keuhkoetäpesäkehoidettujen potilaiden osuudet vastasivat RAXO-tutkimuksen vastaavia osuuksia. Tutkielman etäpesäkeleikattujen potilaiden osuus oli selvästi suurempi verrattaessa edellä kuvatun kirjallisuuden etäpesäkeleikattujen potilaiden osuuksiin. Tutkielman etäpesäkeleikattujen potilaiden suurempaa osuutta saattoi selittää RAXO-tutkimuksen tutkimustavoitteet sekä potilasvalintakriteerit. RAXO-tutkimuksen yhtenä tavoitteena oli selvittää levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien tutkimuspotilaiden etäpesäkeleikkauksen mahdollisuutta (Isoniemi & Österlund 2020). RAXO-tutkimuksessa moniammatillinen ryhmä arvioi tutkimuspotilaiden etäpesäkkeiden leikattavuutta erityisesti maksan ja keuhkojen osalta paikallisesti hoitavassa sairaalassa sekä keskitetysti Helsingin yliopistollisessa sairaalassa ensilinjan hoitojen alkuvaiheessa ja toistetusti ensimmäisen ja toisen vastearvion yhteydessä. RAXO-tutkimukseen valikoitui täten mahdollisesti herkemmin potilaita, joilla oli maksa- tai keuhkoetäpesäkkeinen tauti. Lisäksi RAXO-tutkimukseen valittiin potilaita, jotka olivat lääkehoitokuntoisia, joten jo tutkimuspotilaiden valintakriteeri poissulki RAXO-tutkimuksesta huonokuntoisimmat potilaat. Tällöin RAXO-tutkimukseen valittiin hyväkuntoisempia potilaita, jotka olivat mahdollisesti myös sopivampia etäpesäkeleikkaushoitoon. Nämä tekijät saattoivat selittää tutkielman etäpesäkeleikattujen potilaiden suurempaa osuutta tutkimuspotilaista.

Tutkielman levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien R0- tai R1-etäpesäkeleikattujen potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani 81,6 kk vastasi RAXO-tutkimuksen R0- tai R1-etäpesäkeleikattujen potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaania 80,4 kk (Österlund ym. 2021). Tutkielman R2-etäpesäkeleikattujen potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani oli 16,5 kk ja RAXO-tutkimuksen R2-etäpesäkeleikattujen tai paikallisesti ablaatiohoidettujen potilaiden 39,1 kk. Tutkielman R2-etäpesäkeleikattuja potilaita oli vain kahdeksan ja vähäisen potilasmäärän vuoksi R2-etäpesäkeleikattujen potilaiden eloonjäämisestä ei tehty päätelmiä. Tutkielman maksaetäpesäkeleikattujen potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani 81,6 kk oli pidempi verrattaessa RAXO-tutkimuksen potilaiden, joiden maksaetäpesäke hoidettiin leikkauksella ja/tai paikallisella ablaatiohoidolla, kokonaiselossaoloajan mediaaniin 73,3 kk. Tutkielman pelkästään lääkehoidettujen potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani 15,9 kk oli lyhyempi RAXO-tutkimuksen pelkästään lääkehoidettujen potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaaniin 20,8 kk verrattaessa. Tutkielman R0- tai R1-etäpesäkeleikattujen potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani 81,6 kk oli pidempi sekä Siebenhüner ym. (2020) että

Modest ym. (2018) tutkimuksen etäpesäkeleikkattujen potilaiden kokonaiselossaoloaikojen mediaaneihin 2,6 vuotta (31,2 kk) ja 51,3 kk verrattaessa. Tutkielman pelkästään lääkehoidettujen potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani 15,9 kk oli lyhyempi verrattaessa Siebenhüner ym. (2020) tutkimuksen potilaiden, joita ei hoidettu etäpesäkeleikkauksella, kokonaiselossaoloajan mediaaniin 1,7 vuotta (20,4 kk). Tutkielman pelkästään lääkehoidettujen potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani 15,9 kk oli lyhyempi myös verrattaessa Modest ym. (2018) tutkimuksen potilaiden, joilla leikattavissa olevaa levinnyttä tautia ei hoidettu etäpesäkeleikkauksella, kokonaiselossaoloajan mediaaniin 30,8 kk sekä potilaiden, joilla levinnyt tauti ei ollut leikattavissa, kokonaiselossaoloajan mediaaniin 18,6 kk. Verrattaessa edellä kuvattuun kirjallisuuteen tutkielman R0- tai R1-etäpesäkeleikkattujen potilaiden selvästi pidempään kokonaiselossaoloaikaan ja toisaalta pelkästään lääkehoidettujen potilaiden lyhyempään kokonaiselossaoloaikaan saattoi vaikuttaa edellä kuvatut RAXO-tutkimuksen tutkimustavoitteet ja potilasvalintakriteerit. Tutkielman pelkästään lääkehoidettujen potilaiden lyhyempään kokonaiselossaoloaikaan saattoi vaikuttaa potilaiden mahdolliset negatiiviset prognostiset tekijät. Tutkielmassa ei tarkasteltu tutkimuspotilaiden etäpesäke-elimää, etäpesäkkeiden tai etäpesäke-elinten lukumäärää, etäpesäkeleikkauksen kaikkia kohde-elimää, etäpesäkeleikkauksien lukumäärää eikä näiden tekijöiden vaikutusta potilaiden eloonjäämiseen. Levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien etäpesäkeleikkattujen sekä pelkästään lääkehoidettujen potilaiden eloonjääminen syventävien opintojen tutkielmassa, RAXO-tutkimuksessa ja kirjallisuudessa esitetään taulukossa 10.

Taulukko 10. Levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien etäpesäkeleikattujen sekä pelkästään lääkehoidettujen potilaiden eloonjääminen eri tutkimuksissa.

Tutkimus	Etäpesäkeleikkaus	Kokonaiselossaoloaika	
		Mediaani (kk)	95 %:n LV (kk)
Syventävien opintojen tutkielma	R0- tai R1-etäpesäkeleikkaus	81,55	62,31-100,78
	R2-etäpesäkeleikkaus	16,45	0-53,47
	Maksan etäpesäkeleikkaus	81,55	69,74-93,35
	Ei etäpesäkeleikkausta	15,92	11,72-20,13
RAXO-tutkimus	R0- tai R1-etäpesäkeleikkaus	80,4	69,8-90,9
	R2-etäpesäkeleikkaus tai paikallinen ablaatiohoito	39,1	29,6-48,5
	Maksan etäpesäkeleikkaus ja/tai paikallinen ablaatiohoito	73,3	64,8-81,8
	Ei etäpesäkeleikkausta	20,8	19,4-22,1
Siebenhüner ym. (2020)	Etäpesäkeleikkaus	31,2	
	Ei etäpesäkeleikkausta	20,4	
Modest ym. (2018)	Etäpesäkeleikkaus	51,3	35,9-66,7
	Ei etäpesäkeleikkausta, levinnyt tauti leikattavissa	30,8	26,6-34,9
	Ei etäpesäkeleikkausta, levinnyt tauti ei leikattavissa	18,6	15,8-21,3

Tutkielman levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavilla R0- tai R1-etäpesäkeleikatuilla potilailla kokonaiselossaoloaika oli huomattavasti pidempi kuin pelkästään lääkehoidetuilla potilailla. Etäpesäkeleikattujen ja pelkästään lääkehoidettujen potilaiden elossaoloaikojen erot vastasivat edellä kuvatun kirjallisuuden tuloksia sekä tutkielman hypoteesia. Tutkielman 179 tutkimuspotilaasta 77 (43,0 %) potilasta hoidettiin etäpesäkeleikkauksella. Tutkielman etäpesäkeleikattujen potilaiden suuri osuus tutkimuspotilaista sekä R0- tai R1-

etäpesäkeleikattujen potilaiden huomattavan pitkä kokonaiselossaoloaika puoltavat levinnyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien potilaiden toistettua leikattavuusarviointia sekä yleisempää hoitoa kuraatiotavoitteisella etäpesäkeleikkauksella.

6. LOPUKSI

Syventävien opintojen tutkielman levinyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavista 179 tutkimuspotilaasta 43,0 % hoidettiin kuraatiotavoitteisesti etäpesäkeleikkauksella ja 57,0 % pelkästään lääkehoidolla. Tutkimuspotilaista 24,0 % oli RAS- ja BRAF-villintyyppin potilaita, 49,2 % RAS-mutatoituneita potilaita ja 6,7 % BRAF-mutatoituneita potilaita. Tutkielman R0- tai R1-etäpesäkeleikattujen ja maksaetäpesäkeleikattujen potilaiden kokonaiselossaoloaikojen mediaanit (81,6 kk ja 81,6 kk) olivat tutkielman potilasryhmistä selvästi pisimmät sekä huomattavasti pidemmät verrattaessa pelkästään lääkehoidettujen potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaaniin (15,9 kk). Tutkielman RAS- ja BRAF-villintyyppin potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani (77,2 kk) oli huomattavasti pidempi verrattaessa RAS- tai BRAF-mutatoituneiden potilaiden kokonaiselossaoloaikojen mediaaneihin (24,7 kk ja 6,0 kk). Lisäksi tutkielman RAS-mutatoituneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani (24,7 kk) oli pidempi verrattaessa BRAF-mutatoituneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaaniin (6,0 kk). Tutkielman BRAF-mutatoituneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani (6,0 kk) oli tutkielman potilasryhmistä selvästi lyhyin. Tutkielman etäpesäkeleikattujen potilaiden suuri osuus tutkimuspotilaista ja pitkät kokonaiselossaoloajat puoltavat levinyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien potilaiden toistettua leikattavuusarviointia sekä yleisempää hoitoa kuraatiotavoitteisella etäpesäkeleikkauksella. Potilaiden kohdennettua lääkehoitoa suunniteltaessa ja etäpesäkkeiden leikattavuutta arvioitaessa tulisi huomioida potilaiden yksilölliset prognostiset sekä prediktiiviset tekijät, kuten potilaiden kasvaimen mutaatiostatus. Potilaiden yksilöllisen ja kasvaimen mutaatiostatuksen mukaan kohdennetun systeemisen lääkehoidon hyvä hoitovaste mahdollistaa useampien potilaiden kuraatiotavoitteisen etäpesäkeleikkauksen.

LÄHDELUETTELO

- Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A ym (2017). Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol.* 2017 Aug 1;28(8):1713-1729.
- Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK ym (2018a). NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Apr;16(4):359-369.
- Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK ym (2018b). Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Jul;16(7):874-901.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA & Jemal A (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424.
- Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S ym (2015). FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* 2015 Oct;16(13):1306-15.
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M ym (2018). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European Journal of Cancer.* 2018;103:356-387.
- Foltran L, De Maglio G, Pella N, Ermacora P, Aprile G, Masiero E ym (2015). Prognostic role of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in advanced colorectal cancer. *Future Oncol.* 2015;11(4):629-40.
- Geva R, Sarid N & Shacham-Shmueli E (2015). Retrospective analysis of efficacy and safety of third-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer among elderly patients receiving targeted therapy in early lines. *JCGG.* 2015;6(3):95–99.
- Isoniemi H & Österlund P (2020). Levinneen paksu- ja peräsuolisyövän hoitotulokset - etäpesäkekirurgia kantaa pitkälle RAXO-datan mukaan. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim.* 2020;136(23):2689-96.
- Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG ym (2015). Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 Nov 5;1:15065.
- Lakatos G, Köhne CH & Bodoky G (2020). Current therapy of advanced colorectal cancer according to RAS/RAF mutational status. *Cancer Metastasis Rev.* 2020 Dec;39(4):1143-1157.
- Loupakis F, Yang D, Yau L, Feng S, Cremolini C, Zhang W ym (2015). Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Feb 24;107(3):dju427.
- Messersmith WA (2019). NCCN Guidelines Updates: Management of Metastatic Colorectal Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019 May 1;17(5.5):599-601.

- Modest DP, Ricard I, Heinemann V, Hegewisch-Becker S, Schmiegel W, Porschen R ym (2016). Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(9):1746-53.
- Modest DP, Denecke T, Pratschke J, Ricard I, Lang H, Bemelmans M ym (2018). Surgical treatment options following chemotherapy plus cetuximab or bevacizumab in metastatic colorectal cancer-central evaluation of FIRE-3. *Eur J Cancer.* 2018 Jan;88:77-86.
- National Cancer Institute (2021). Cancer Stat Facts: Colorectal Cancer. The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>. Luettu 14.4.2021.
- Pitkääniemi J, Malila N, Virtanen A, Degerlund H, Heikkinen S & Seppä K (2020). Syöpä 2018, Tilastoraportti Suomen syöpätalanteesta. Suomen Syöpäyhdistyksen julkaisuja nro 93.
- Rumpold H, Niedersüß-Beke D, Heiler C, Falch D, Wundsam HV, Metz-Gercek S ym (2020). Prediction of mortality in metastatic colorectal cancer in a real-life population: a multicenter explorative analysis. *BMC Cancer.* 2020 Nov 25;20(1):1149.
- Siebenhüner AR, Güller U & Warschkow R (2020). Population-based SEER analysis of survival in colorectal cancer patients with or without resection of lung and liver metastases. *BMC Cancer.* 2020 Mar 23;20(1):246.
- Suomen Syöpärekisteri (2020). Tilastot. Syöpätalastosovellus. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>. Luettu 1.6.2020.
- Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D ym (2016). ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology.* 2016;27(8):1386-1422.
- Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B & Arnold D (2014). Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2014;25(3):iii1-iii9.
- Österlund P, Salminen T, Soveri LM, Kallio R, Kellokumpu I, Lamminmäki A ym (2021). 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;3:100049.