

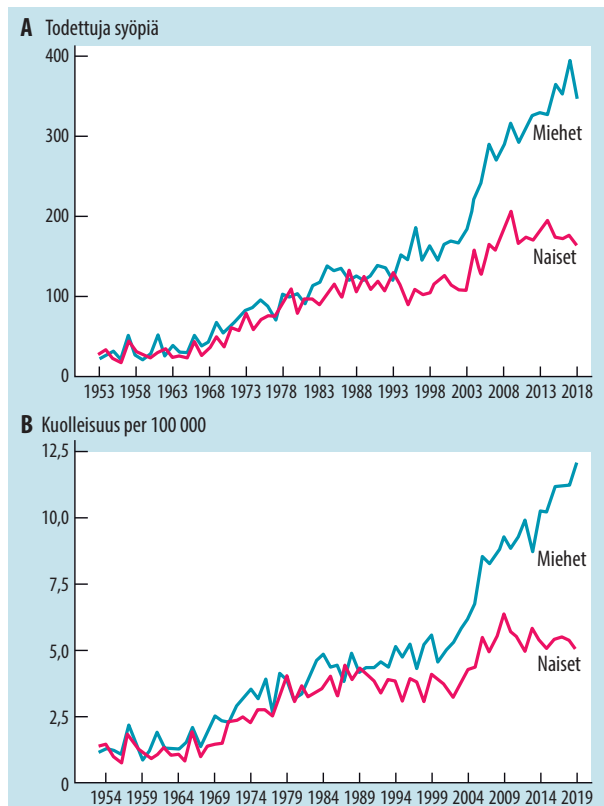
Eetu Heervä ja Raija Ristamäki

Maksasolusyövän onkologinen lääkehoito

Maksasolusyöpä yleistyy Suomessa. Sorafenibi, suun kautta otettava tyrosiinikinaasin estäjä, on pitkään ollut leikkaukseen soveltumattoman tai edenneen maksasolusyövän lääkehoidon kulmakivi. Hoito on luonteeltaan jarruttavaa, ja haittavaikutukset voivat olla vaikeita. Lenvatinibi on toinen vaihtoehto ensilinjaan. Sen teho vastasi elinajan odotteen osalta sorafenibiä, mutta etenemättömyysajan ja hoitovasteiden osalta hyötyä havaittiin. Uusi vaihtoehto ensilinjaan on immuno-onkologisen hoidon ja verisuonikasvutekijän vasta-aineen, atetsolitsumabin ja bevasitsumabin yhdistelmähoito. Se mahdollistaa jopa kuuden kuukauden elinaikaedun sorafenibiin verrattuna. Uusien hoitojen avulla osan potilaista kasvaimet pienenevät, mikä voi tulevaisuudessa johtaa maksakirurgian tai paikallistoimenpiteiden uudelleenarviointiin.

Maailmanlaajuisesti maksasolusyöpä (hepatocellular carcinoma) on kuudenneksi yleisin syöpä, toiseksi tappavin haimasyövän jälkeen ja neljänneksi yleisin syöpäkuoleman aiheuttaja (1–3). Maksan primaarisista pahanlaatuisista kasvaimista 90 % on maksasolusyöpiä (3). Maksasolusyöpä kehittyy pääasiassa vaurioituneeseen maksaan. Sitä sairastavista jopa 80 %:lla on taustalla maksakirroosi. Maailmanlaajuisesti yleisimmät maksasairauden taustasyöt ovat B- ja C-hepatiittivirusten aiheuttamia. Suomessa selkeästi yleisin syy on alkoholinkäytöstä johtuva maksavaurio.

Rasvamaksataudin (non-alcoholic fatty liver disease) merkitys maksavaurion ja maksasolusyövän aiheuttajana on lisääntynyt (1,4,5). Muita taustasairauksia ovat muun muassa primaarinen sklerosoiva kolangiitti, primaarinen biliaarinen kolangiitti ja autoimmunihepatiitit sekä hemokromatoosi (3). Vuonna 2018 Suomessa todettiin Syöpärekis-



KUVA 1. Maksasyövän (ICD-10-koodi C22) ilmaantuvuus (A) ja kuolleisuus tautiin (B) 100 000 ihmistä kohden vuositasolla Syöpärekisterin verkkotilastoista (<https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>).

TAULUKKO 1. Child–Pughin luokitus. Alun perin luokitus kehitettiin maksakirroosin luokitteluun vuonna 1973, ja sitä on muokattu vuosien mittaan (24). Pisteet lasketaan yhteen (5–15 pistettä): luokka A = 5–6, B = 7–9 ja C = 10–15 pistettä.

	1 piste	2 pistettä	3 pistettä
Plasman bilirubiinipitoisuus (µmol/l)	< 34	34–50	> 50
Plasman albumiinipitoisuus (g/l)	> 35	28–35	< 28
INR- tai protrombiiniarvo (%)	< 1,7 > 64 %	1,7–2,3 40–65 %	> 2,3 < 40 %
Askites	Ei ole	Vähän, askites hallinnassa	Määrä keskiverto tai runsas
Maksaperäinen enkefalopatia	Ei ole	Lääkityksellä hallinnassa	Lääkitykseen reagoimaton

terin tietojen mukaan ICD-koodin C22 perusteella 507 uutta maksasyöpää, joista suurin osa on maksasolusyöpiä. Määrä on tasaisesti lisääntynyt vuosien varrella (**KUVA 1**).

Diagnoosi ja levinneisyys

Mikäli potilaalla on todettu kirroosi, maksasolusyövän diagnoosi voi olla radiologinen. Yli 1 cm:n kokoisen kasvaimen tapauksessa maksasolusyövän radiologinen tarkkuus on 90 % (1,3,6). Mikäli kirroosia ei ole, suositellaan diagnostista kudoksenäytettä (1,3).

Kun tutkijat ottivat kirroosipotilailta kolme histologista näytettä radiologisista alle 2 cm:n noduluksista, vain 60 tapauksessa 89:stä kyseessä oli lopulta maksasolusyöpä. Maksabiopsiakin voi olla vaikeatulkintainen, sillä vain 42:ssa näistä 60 tapauksesta ensimmäinen biopsia oli positiivinen (7). Seerumin alfa₁-fetoproteiinin (AFP) pitoisuus on suurentunut noin puolella maksasolusyöpäpotilaista (8). AFP-pitoisuus voi olla lievemmin suurentunut muidenkin sairauksien kuin maksasolusyövän vuoksi, eikä AFP-arvolla ole sijaa kaikissa diagnoosisuosituksissa (2,3).

Maksasolusyövän levinneisyysluokitus perustuu Barcelona-kriteereihin, joissa huomioidaan maksan toimintakyky (Child–Pughin luokitus), potilaan suorituskyky (ECOG- tai WHO-luokitus) sekä kasvainten lukumäärä, koko ja levinneisyys maksan ulkopuolelle (**TAULUKOT 1 ja 2**). Child–Pughin luokitukseen kuuluvat plasmasta määritettävät hyytymisaika, bilirubiini- ja albumiinipitoisuus sekä tiedot siitä, onko potilaalla askitesta ja onko maksaperäistä enkefalopatiaa todettavissa. Luokitus määrittää maksan toi-

mintakyvyn hallittuun (A), rajoittuneeseen (B) ja terminaalivaiheen (C) vajaatoimintaan.

Hoitolinjaus

Maksasolusyövän parantaviksi hoidoiksi lasketaan maksakirurgia mukaan lukien maksansiirto sekä pienten kasvainten tapauksessa paikallistoimenpiteet (lämpöablaatio, usein radiotaajuusablaatio) (**KUVA 2**) (1,3,6). Sorafenibia on tutkittu leikkauksen jälkeen annettavana liitännäishoitona, mutta tutkimuksessa ei elin-aikahyötyä saavutettu (9).

Parantaviin hoitoihin soveltumattomat potilaat, joiden tauti on rajallinen, voivat hyötyä maksansisäisestä kemoembolisatiosta (TACE), radioembolisatiosta (SIRT) tai ulkoisesta sädehoidosta. Mikäli maksan toimintakyky on riittävä, voidaan potilasta hoitaa taudin etenemistä jarruttavalla lääkehoidolla. Jos maksan toimintakyky tai potilaan suorituskyky ovat merkittävästi heikentyneet, puhdas oireenmukainen hoitolinja on hyvä hoitovaihtoehto (1,6).

Maksasolusyövän hoitoon kuuluu myös taudin oireiden hoito, kuten hepatiitin tai kirroosin, asianmukainen hoito. Sen myötä maksan toimintakyky voi parantua, mikä voi vaikuttaa hoitolinjan valintaan ja itse hoidon onnistumiseen.

Ensilinjan lääkehoito

Sorafenibi. Satunnaistetussa SHARP-tutkimuksessa selvitettiin suun kautta otettavan tyrosiinikinaasin estäjän sorafenibin tehoa edenneen maksasolusyövän hoidossa (**TAULUK-**

TAULUKKO 2. Maksasolusyövän ehdotettu hoitokaavio Barcelona-levinneisyyden (0-D) mukaan (1,6).

Hyvin varhainen vaihe (0)	Varhainen vaihe (A)	Keskivaiheen tauti (B)	Edennyt tauti (C)	Terminaalivaihe (D)
ECOG 0	ECOG 0	ECOG 0	ECOG 0–2	ECOG > 2
Child–Pugh A	Child–Pugh A–B	Child–Pugh A–B	Child–Pugh A–B	Child–Pugh A–C
Yksi kasvain, ≤ 2 cm	1–3 kasvainta, kaikki ≤ 3 cm	Kasvaimet rajoittuvat maksaan	Kun tautia on maksan ulkopuolella, imusolmukkeissa tai porttilaskimoissa	–
Leikkaus tai lämpöablaatio	Maksansiirto, leikkaus, lämpöablaatio	Kemoembolisatio	Systeemihoito	Palliativinen hoito

Child–Pugh = Child–Pughin luokka, ECOG = potilaan toimintakyky (0–4, 4 = vuodepotilas)

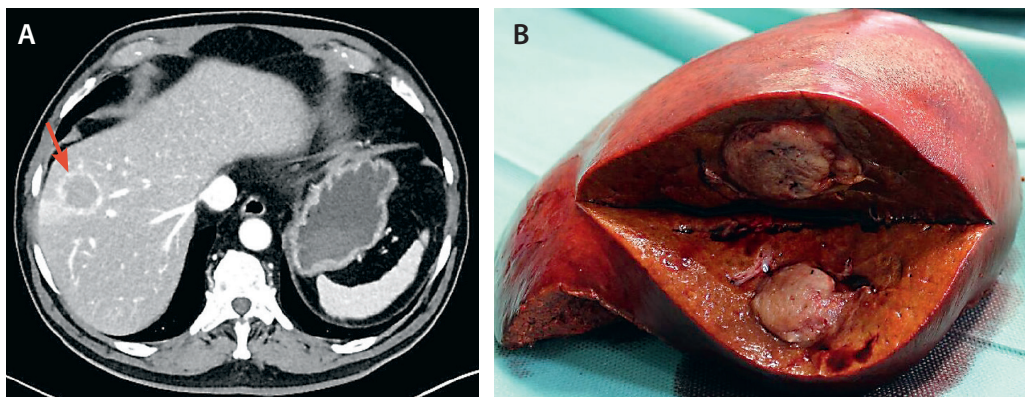
KO 3). Tutkimus osoitti sorafenibin elinaikaa pidentävän tehon lumelääkkeeseen verrattuna (10,7 vs 7,9 kk) (10). Valtaosan (95 %) potilaista maksasairaus kuului Child–Pughin luokkaan A, mutta myöhemmin lääkettä on käytetty myös luokan B kirroosipotilaiden hoidossa, kunhan heitä on seurattu riittävän tarkkaan.

Child–Pughin luokan B vajaatoiminnan yhteydessä elinajan odote on ollut luokkaan A verrattuna niin lyhyt, että vahvaa suositusta lääkkeen turvallisuudesta ja tehosta ei ole voitu antaa (11). Sorafenibin yleisimmät haittavaikutukset ovat käsi-jalkaoireyhtymä (21–52 %), väsymys (22 %) ja ripuli (39–46 %) (10,12). Lääke on erityiskorvattava, ja sen käyttöaihe on hepatosellulaarista karsinoomaa sairastavien potilaiden hoito.

Lenvatinibi. Lukuisia muita molekyyliä on tutkimuksissa verrattu sorafenibiin, mutta kolmannen vaiheen tutkimuksien tulokset ovat

olleet negatiivisia yksi toisensa jälkeen (1). Lenvatinibikin on suun kautta otettava tyrosiini-kinasaasin estäjä, ja sitä verrattiin sorafenibiin REFLECT-non-inferioriteettitutkimuksessa (**TAULUKKO 3**) (12). Potilaat, joiden maksan tilavuudesta yli puolet oli tautia, jotka kuuluivat maksan vajaatoimintaluokkaan B tai joilla todettiin porttilaskimo- tai sappitieinvaasio, suljettiin pois tutkimuksesta. Tutkimuksen päämääränä oli pyrkiä osoittamaan lenvatinibi vähintään sorafenibin vertaiseksi elinajan odotteen osalta.

Lenvatinibiryhmässä elin aika (13,6 kk) ei ollut sorafenibiä huonompi (12,3 kk). Sen sijaan lenvatinibi huomattiin etenemättömyysajan kannalta edullisemmaksi kuin sorafenibi (7,4 vs 3,7 kk). Tutkijat huomasivat maksasolukasvainten pienenevän useammin lenvatinibi (24 %) kuin sorafenibilääkityksellä (9 %) RECIST 1.1 -kriteeristön mukaan. Lääkehoidon



KUVA 2. Rasvamaksataudin pohjalta kehittynyt maksasolusyöpä. **A.** Tietokonetomografiassa nähdään maksan segmentissä 8 hypervaskulaarinen 3 cm:n läpimittainen maksasolusyöpäpesäke (nuoli). Kuvauksen laskimovaiheessa nähdään selvä varjoaineen huuhtouma, joka sopii diagnoosiin. **B.** Maksan oikea lohko poistettiin, 79-vuotias potilas toipui hyvin ja kotiutui kolmantena leikkauksen jälkeisenä päivänä. (Kuvat: Heikki Mäkisalo)

TAULUKKO 3. Yhteenveto valituista maksasolusyövän kolmannen vaiheen lääketutkimuksista (10,12,17,19,20,22).

Nimi	SHARP (10)	REFLECT (12)	IMbrave150 (17)	RESORCE (19)	CELESTIAL (20)	REACH-2 (22)
Asetelma	1. linja	1. linja	1. linja	2. linja	2. linja	2. linja
Potilaita	602	954	501	573	707	292
Lääke	Sorafenibi vs lume	Lenvatinibi vs sorafenibi	Atetsolitsumabi ja bevasitsumabi vs sorafenibi	Regorafenibi vs lume	Kabotsantinibi vs lume	Ramusirumabi vs lume
Elin aika (kk)	10,7 vs 7,9	13,6 vs 12,3	19,2 vs 13,2	10,6 vs 7,8	10,2 vs 8	8,5 vs 7,3
Elin aika, riskisuhde	0,69	0,92	0,58	0,63	0,76	0,71
Tutkimuslääkkeen hoitovaste (CR + PR)	2 %	18 %	27 %	11 %	4 %	5 %
Etiologiana B- tai C-hepatiitti	48 %	72 %	70 %	59 %	64 %	60 %
Child-Pughin luokka A	95 %	99 %	100 %	98 %	100 %	100 %
ECOG 0	54 %	64 %	62 %	65 %	52 %	57 %

ECOG = potilaan suorituskyky (vain SHARP-tutkimuksessa ECOG 2 oli sallittu); CR = täydellinen hoitovaste; PR = osittainen hoitovaste (RECIST 1.1:n mukaan, 1.0 SHARP -tutkimuksessa).

jälkeisiä leikkaustoimenpiteitä oli tutkimuksen molemmissa haaroissa sama määrä (12).

Lenvatinibin yleisimmät haittavaikutukset olivat käsi-jalkaoireyhtymä (27 %), ripuli (39 %), verenpaineen nousu (42 %), painon väheneminen (31 %), poikkeava uupuminen (30 %), proteinuria (25 %), äänen käheys (24 %) ja pahoinvointi (20 %). Lenvatinibilla oli tutkimuksen vertailulääkkeeseen sorafenibiin nähden jopa hieman enemmän kolmannen asteen haittavaikutuksia (57 vs 49 %). Haittavaikutusprofiili on kuitenkin erilainen, käsi-jalkaoireyhtymää ja ripulia oli vähemmän, mutta verenpaineen nousua todettiin enemmän (12). Aika näyttää, johtaako tämä validoitujen mittarien perusteella potilaiden elämänlaadun kohenemiseen.

Lenvatinibin käyttöaihe yksiläkehoitona on aikuispotilaiden edenneen tai paikallishoitoon soveltumattoman maksasolusyövän hoito, kun he eivät ole aiemmin saaneet systeemistä hoitoa. Lääke on erityiskorvattava.

Atetsolitsumabi-bevasitsumabiyhdistelmähoito. Immuno-onkologinen hoito tarkoittaa elimistön oman immuunivasteen herättävää lääkitystä (13). Kahta immuno-onkologista lääkettä, nivolumabia ja pembrolitsumabia, tutkittiin alun perin maksasolusyövän hoidossa ilman vertailevaa lääkettä. Pembrolitsumabin

vaste oli lupaava, 17 %, ja nivolumabin 15 %, mutta kolmannen vaiheen tutkimuksessa pembrolitsumabi ei lumelääkkeeseen verrattuna pidentänyt potilaiden elinaikaa (14,15).

Sitten tutkimuksissa yhdistettiin immuno-onkologinen PD-L1:n estäjä atetsolitsumabi ja endoteelikasvutekijän (VEGF-A) estäjä bevasitsumabi. Lupaavien ensimmäisen vaiheen tulosten perusteella tehtiin kolmannen vaiheen IMbrave150-tutkimus, jossa tätä yhdistelmähoitoa verrattiin sorafenibiin (**TAULUKKO 3**) (16,17). Tutkimuksessa osoitettiin, että yhdistelmähoidolla saavutettiin pidempi elin aika, mutta lyhyen seurannan vuoksi mediaanielin aikaa ei ole vielä virallisesti raportoitu.

ASCO 2021 -kokouksessa esitettiin elinajan mediaanin olleen yhdistelmähoitoryhmässä 19,2 kk ja sorafenibiryhmässä 13,2 kk. Yhdistelmähoitoa saaneiden etenemättömyysaika oli pidempi kuin sorafenibia saaneiden (6,8 vs 4,3 kk). Täydellisen hoitovasteen eli näkyvän taudin häviämisen tavanomaisten RECIST 1.1 -kriteerien perusteella saavutti 5 % potilaista, sorafenibiryhmässä 0 %. Vastaavat luvut osittaisten hoitovasteiden osalta olivat 22 % ja 12 % (17,18).

Yhdistelmähoidon yleisimmät haittavaikutukset olivat verenpaineen nousu (30 %), proteinuria (20 %), väsymys (20 %), kutina

(20 %) ja ripuli (19 %). Kolmannen asteen haittavaikutuksia oli sama määrä kummassakin haarassa, mutta tutkimuksessa raportoitiin myös yhdistelmähoitoryhmäläisten elämänlaadun merkittävä paraneminen verrattuna sorafenibiryhmäläisiin. Yhdistelmähoidon vasta-aiheita ovat vuotavat tai hoitamattomat ruokatorven suonikohjut, aktiivinen virushepatiitti ja vakavat autoimmuunisairaudet (17). Yhdistelmähoidolla on Euroopan lääkeviranomaisen hyväksyntä.

Lääkehoito ensilinjan lääkehoidon jälkeen

Toisen linjan lääkehoitotutkimukset on koottu **TAULUKKoon 3**. Suun kautta otettava tyrosiini-kinasasin estäjä regorafenibi on hyväksytty toisen linjan hoitoon potilaille, joiden tauti on edennyt sorafenibihoidon aikana tai sen jälkeen (19). Lumelääkkeeseen verrattuna regorafenibi pidensi elinaikaa (10,6 vs 7,8 kk). Potilaiden maksasairauden edellytettiin kuuluvan Child–Pughin luokkaan A. Regorafenibin yleisimmät haittavaikutukset ovat verenpaineen nousu (15 %), käsi-jalkaoireyhtymä (13 %), ripuli (3 %) ja väsymys (9 %). Sen käyttöaihe on aiemmin sorafenibilla hoidettujen potilaiden maksasolusyöpä. Lääke on erityiskorvattava.

Kabotsantinibi on myös tyrosiini-kinasasin estäjä, ja sitä on tutkittu potilailla sorafenibin tai muun ensilinjan hoidon jälkeen (20). Potilaiden edellytettiin kuuluvan Child–Pughin luokkaan A, ja heidän toimintakykynsä tuli olla hyvä. Kabotsantinibi pidensi kokonaiselinaikaa lumelääkkeeseen verrattuna (10,2 vs 8 kk). Yleisimmät haittavaikutukset olivat ripuli (54 %), ruokahaluttomuus (48 %), käsi-jalkaoireyhtymä (46 %), väsymys (45 %) ja pahoinvointi (31 %). Kabotsantinibilla ei ole Suomessa korvattavuutta tähän käyttöaiheeseen.

Ramusirumabi on laskimoon annettava verisuonikasvutekijäreseptorin vasta-aine, jota verrattiin lumelääkkeeseen kolmannen vaiheen REACH-tutkimuksessa (21). Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli tilastollisesti negatiivinen, vaikka ramusirumabilla saavutettiin hiukan pidempi elin aika kuin lumelääkkeellä (9,2 vs 7,6 kk).

Ydinasiat

- ▶ Kirurgiseen tai paikallishoitoon soveltu matonta maksasolusyöpää ei voida parantaa läkkeillä.
- ▶ Taustalla oleva maksasairaus, kuten kirroosi, rajoittaa lääkehoidon mahdollisuuksia ja määrää usein ennusteen.
- ▶ Uudet lääkehoidot ovat tutkimusasetelmissä kaksinkertaistaneet maksasolusyöpäpotilaan elinajan odotteen.
- ▶ Maksasolusyövän liitännäislääkehoitoa ei toistaiseksi ole, mutta useita kolmannen vaiheen tutkimuksia on käynnissä.

Tutkimuksesta tehtiin jälkikäteen alaryhmä-analyysi, jonka mukaan ramusirumabi vaikutti tehokkaammalta niiden potilaiden hoidossa, joiden seerumin AFP-pitoisuus oli yli 400 µg/l (330 kU/l). Tämä johti uuteen REACH-2-tutkimukseen, jossa edellytettiin seerumin AFP-pitoisuuden olevan yli 400 µg/l (22). Ramusirumabilla saavutettu elin aika oli kliinisesti vähäinen lumelääkkeeseen verrattuna (8,5 vs 7,3 kk). Yleisimmät haittavaikutukset ovat verenpaineen nousu (13 %) ja hyponatremia (35 %). Ramusirumabilla on Euroopan lääkeviranomaisen hyväksyntä ja käyttöaihe maksasolusyöpään, kun potilaan AFP-pitoisuus on suurentunut merkittävästi.

Tulevia tutkimuksia

Maksasolusyöpää tutkitaan aktiivisesti. Esimerkiksi immuno-onkologisen hoidon ja erilaisten tyrosiini-kinasasin estäjien yhdistelmähoitoja tutkitaan edenneen taudin hoidossa, samoin kahden immuno-onkologisen hoidon yhdistelmiä. Myös uusia liitännäishoitotutkimuksia sekä kirurgisen hoidon että maksan paikallishoitosten jälkeen on käynnissä (6).

Nykyiset hoitolinjat

Tilanteessa, jossa maksasolusyöpäpotilas ei joko tautinsa laajuuden tai heikentyneen toi-

mintakykynsä vuoksi sovellu kuratiivistavoitteeseen hoitoon, ovat hoitovaihtoehdot ja -tulokset edelleen rajalliset. SHARP-tutkimuksessa sorafenibi antoi näille potilaille keskimäärin kolme kuukautta lisää elinaikaa lumelääkkeeseen verrattuna. Potilaan hyvää toimintakykyä edellyttävällä immuno-onkologisen ja verisuonikasvutekijän vasta-aineen yhdistelmähoidolla pystyttäisiin ASCO 2021 -tulosten perusteella antamaan potilaille keskimäärin kuusi kuukautta lisää elinaikaa sorafenibiin verrattuna.

Atetsolitsumabi-bevasitsumabihoitokohortin kokonaiselinajan mediaani oli 19 kk, joka voidaan suhteuttaa SHARP-tutkimukseen, jossa lumelääkeryhmä eli 8 kk diagnoosin jälkeen (10,17). Vaikka kehitystä on selvästi tapahtunut, uudet lääkkeet eivät tarjoa pitkäaikaista taudin hallintaa eli täydellistä hoitovastetta kuin korkeintaan 5 %:lle potilaista. Tämä pieni osuus saattaa kuitenkin olla tulevaisuudessa merkittävä, varsinkin jos täydellinen hoitovaste kestää useita vuosia.

Niin edellä mainittu yhdistelmähoito kuin lenvatinibikin pienentävät osan potilaista kasvaimia. Tämä mahdollistaa uudenlaisen ajatellun maksasolusyövän kirurgisessa strategiassa. Osa potilaista voi kasvainten pienentyessä mahdollisesti muuttua soveltuviksi leikkaushoitoon tai maksan paikallishoitoihin (23). Aika näyttää, voiko tällainen konversiohoito pidentää maksasyöpäpotilaiden elinajan odotetta.

Lisäksi atetsolitsumabi-bevasitsumabikohortissa osoitettiin kohentunut elämänlaatu sorafenibiryhmään verrattuna (17). Tämä on suhteellisen harvinainen positiivinen tulos uusimmissa edenneen syövän lääketutkimuksissa.

Emme vielä tiedä, mitä hoitoa voidaan suositella atetsolitsumabin ja bevasitsumabin yhdistelmähoidon jälkeen, kun tauti etenee. Lenvatibia ja sorafenibia on ehdotettu toisen linjan lääkkeiksi (23). Kelan korvattavuuskriteerit mahdollistavat lenvatinibilääkityksen vain ensilinjan lääkityksenä. Kolmannen linjan hoitotutkimuksia ei ole maksasolusyövän osalta tehty.

Tutkimuksissa on edellytetty potilaan ja maksan hyvää toimintakykyä. Kokemuksemme mukaan käytännön elämässä merkittävä osa potilaista ei kuitenkaan kuulu tutkimusten virallisiin mukaanottokriteereihin. Child–Pughin

luokan B vajaatoimintaa sairastavien elinajan odote on lyhyt (4 kk) (11). Pisteiden B7 ja B9 vajaatoiminnoilla saattaa kuitenkin olla suuri ero elinajassa. Varhaisen palliatiivisen hoidon harkinta, tarkka lääkehoidon seuranta ja tarvittaessa hoidon keskeyttäminen ovat olennaisia näiden potilaiden hoidon suunnittelussa ja seurannassa. Lisäksi alkoholiin liittymättömän maksatulehduksen, alkoholin aiheuttaman kroonisen maksatulehduksen ja virusperäisen kirroosin etiologiassa ja geneettisessä taustassa on eroja (6). Uusimmissa tutkimuksissa virusperäinen etiologia on ollut vallitsevassa asemassa (TAULUKKO 3).

Kun tässä käsiteltyjen lääkkeiden rajallinen teho otetaan huomioon, maksasolusyövän kehittymisen ehkäisy ja varhainen diagnostiikka ovat edelleen ratkaisevan tärkeitä. Suurin osa maksasolusyövästä kehittyvä vaurioituneeseen maksaan, jolloin seuranta ja seulonta tulisi kohdentaa kirroosi- ja hepatiittipotilaisiin (2,6).

Lopuksi

Hyväkuntoiselle edennyttä maksasolusyöpää sairastavalle potilaalle, jonka maksan toiminta vastaa Child–Pugh luokkaa A, voidaan tarjota uusia hoitomuotoja. Alustavat elinajatulokset ovat suosiollisia (19 kk) verrattuna historialliseen 8 kk:n ennusteeseen ilman lääkitystä. Uusien lääkkeiden haittavaikutukset ovat hallittavissa. Työkalut leikkauksenjälkeiseen liittämissä lääkehoitoon, jolla edenneen maksasolusyövän kehittyminen voitaisiin kokonaan ehkäistä, puuttuvat edelleen. ■

EETU HEERVÄ, LT, erikoislääkäri

RAIJA RISTAMÄKI, dosentti, osastonyliälääkäri
TYKS, syöpäkliniikka

VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen

SIDONNAISUUDET

Eetu Heervä: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio: Roche, Amgen, Bayer, MSD, Merck, Sanofi, Pierre Fabre), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Sanofi, Servier, Eisai, Amgen, Bayer, MSD, Merck, Pierre Fabre)

Raija Ristamäki: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, Astellas Pharma, Incyte, Eli Lilly Finland, Merck, Roche, Sanofi, Servier), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Ipsen, Roche, Sanofi), luottamustoimet (GI-yhteistyöryhmän puheenjohtaja), muut sidonnaisuudet (MSD, kliininen lääketutkimus)

KIRJALLISUUTTA

1. Villanueva A. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1450–62.
2. Vogel A, Cervantes A, Chau I, ym. Hepatocellular carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29:238–55.
3. Grandhi MS, Kim AK, Ronnekleiv-Kelly SM, ym. Hepatocellular carcinoma: from diagnosis to treatment. *Surg Oncol* 2016; 25:74–85.
4. Hashimoto E, Yatsuji S, Tobari M, ym. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2009;44:89–95.
5. Estes C, Razavi H, Loomba R, ym. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018;67:123–33.
6. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, ym. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:6.
7. Forner A, Vilana R, Ayuso C, ym. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2007;47:97–104.
8. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, ym. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C trial. *J Hepatol* 2005;43:434–41.
9. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, ym. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1344–54.
10. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, ym. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–90.
11. McNamara MG, Slagter AE, Nuttall C, ym. Sorafenib as first-line therapy in patients with advanced Child-Pugh B hepatocellular carcinoma—a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2018;105:1–9.
12. Kudo M, Finn RS, Qin S, ym. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163–73.
13. Vihinen P, Mattila K, Mäkelä S, ym. Immuno-onkologisten lääkkeiden käyttö, haittavaikutukset ja niiden hoito. *Duodecim* 2019;135:2095–103.
14. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, ym. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;389:2492–502.
15. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, ym. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol* 2020;38:193–202.
16. Lee M, Ryoo B-Y, Hsu C-H, ym. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2020;21:808–20.
17. Finn RS, Qin S, Ikeda M, ym. Atezolizumab plus Bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894–905.
18. Finn RS, Qin S, Ikeda M, ym. IMbrave150: updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2021;39:267.
19. Bruix J, Qin S, Merle P, ym. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56–66.
20. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, ym. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54–63.
21. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, ym. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:859–70.
22. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, ym. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alpha-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:282–96.
23. Kudo M. A paradigm change in the treatment strategy for hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2020;9:367–77.
24. Ying Peng, Xingshun Qi, Xiaozhong Guo. Child-Pugh versus MELD score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2016. DOI:10.1097/MD.0000000000002877.