



Kethe Hermunen

Helsingfors universitet
Medicinska fakulteten
Avdelningen för gastroenterologisk
kirurgi

Disputation 15.5.2020

Opponent
Bengt Gustavsson
Göteborgs universitet, Sverige
Handledare
Caj Haglund och Pia Österlund

Bedömning av prognos och behandlingsrespons vid kolorektal cancer med fokus på biomarkörer

Kolorektal cancer är den tredje vanligaste canceren i Finland och den näst vanligaste orsaken till cancerdöd. Bättre kirurgisk teknik, diagnostik, patologisk bedömning av vävnadsproverna och onkologiska behandlingar har förbättrat femårsöverlevnaden. Tidig diagnos och god kirurgi i kombination med multidisciplinärt teamarbete är nyckeln till bot. Förbättringar i den onkologiska behandlingen av metastaserad kolorektal cancer har lett till förlängd överlevnad. Vid oligometastatisk sjukdom kan bot uppnås med metastasektomier. Biomarkörer används vid uppföljning och för bedömning av prognos och behandlingsrespons både vid kurativ och metastaserad kolorektal cancer.

Studie I inkluderade 147 kurativt behandlade kolorektala cancerpatienter i stadium II–IV med postoperativa blodprover tillgängliga för mätning av YKL-40 och IL-6, samt data på rutinmätning av CEA, CA19-9 och CRP. I studien jämfördes patienter med postoperativt förhöjda markörvärden med patienter med normala värden. I multivariantanalys var ett förhöjt CEA en signifikant markör för återfall och för sjukdomsfri och total överlevnad. Normalt CEA kombinerat med förhöjt YKL-40 eller CRP korrelerade med en kortare sjukdomsfri och total överlevnad. Ett förhöjt CEA kombinerat med ett förhöjt CA19-9, YKL-40, CRP eller IL-6 korrelerade med ökad risk för återfall.

Studie II inkluderade 153 finska kolorektala cancerpatienter i stadium II–III och 880 franska koloncancerpatienter i stadium II–III, som erhöll 5-FU som adjuvant cytotostatikabehandling. Av dem utvecklade 47 procent neutropeni, 54 procent illamående eller kräkningar och 43 procent mukositis. De patienter som fick alla dessa biverkningar, särskilt då de var milda till måttliga, hade den bästa prognosen. Patienter som

inte fick biverkningar hade den sämsta prognosen.

Studie III inkluderade 60 patienter med metastaserad kolorektal cancer, vilka erhöll fluoropyrimidbaserad palliativ cytotostatikabehandling. CEA, leverfunktionsvärden och inflammatoriska markörer hade tagits veckovis under en behandlingscykel. CEA fluktuerade under behandlingscykeln. En icke-signifikant minskning inträffade dag 7 och en ökning dag 14. Vid progressiv sjukdom noterades en signifikant CEA-stegring under pågående behandlingscykel medan patienter med stabil sjukdom hade stabil CEA-nivå.

Studie IV inkluderade 66 patienter med metastaserad kolorektal cancer. CEA-bestämning och undersökning med datortomografi (DT) utfördes innan cytotostatikabehandlingen påbörjades, och uppföljning skedde med två månaders mellanrum. Resultaten visade att patienten hade stabil sjukdom, när CEA sjönk eller hölls på samma nivå jämfört med utgångsläget eller nadir (det lägsta uppmätta värdet). I 23–47 procent av patienterna kunde CEA ersätta DT i responsbedömning av metastaserad kolorektal cancer.

Sammanfattningsvis kan man konstatera att ett postoperativt förhöjt CEA-värde hos kurativt behandlade kolorektala cancerpatienter i stadium II–IV kan hjälpa oss att identifiera högriskpatienter, vilka kunde dra nytta av mer aggressiv adjuvantbehandling och mer intensiv uppföljning. Dessutom kunde biverkningar under pågående adjuvantbehandling fungera som en klinisk markör för bedömning av effekten av behandlingen. Eftersom CEA fluktuerar under en behandlingscykel, bör CEA inte mätas under pågående fluoropyrimidinbaserad cytotostatikabehandling, utan precis innan nästa behandlingscykel. Genom att i vissa fall ersätta DT med CEA vid responsevärderingen av metastaserad kolorektal cancer under pågående cytotostatikabehandling kunde man underlätta uppföljningen för patienten och minska utgifterna för sjukvården.



Pauli Vähämurto

Helsingfors universitet
Medicinska fakulteten

Disputation 11.9.2020
Helsingfors universitet

Opponent: Esa Jantunen,
Östra Finlands universitet
Handledare: Sirpa Leppä och
Antti Mäkitie

Prognosen vid diffust storcelligt B-cellslymfom i sinonasalt område eller testikel förbättras av behandling som riktas mot centrala nervsystemet

Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) är ett aggressivt lymfom som utan behandling snabbt har dödlig utgång. Tillsättning av monoklonala CD20-antikroppar, rituximab (R), till kemoterapi med cyklofosamid, hydroxidaurorubicin (doxorubicin), vinkristin och prednisolon (CHOP) förbättrar avsevärt prognosen för patienter med DLBC. I dag är 74 procent av de behandlade patienterna vid liv och relapsfria vid sexårsuppföljning. Extranodalt DLBCL (som befinner sig utanför lymfvävnad) har sämre prognos än DLBCL i allmänhet, särskilt när lokaliseringen är i testikel, centrala nervsystemet (CNS), njure eller binjure.

Rituximabs inverkan på prognosen för undergrupper inom DLBCL, såsom DLBCL i testikel och DLBCL i sinonasalt område, har hittills varit oklart. I denna doktorsavhandling analyseras presentationen av DLBCL i testikel och DLBCL i sinonasalt område och inverkan av tillsättning av R i behandlingen.

Både DLBCL i testikel och DLBCL i sinonasalt område har konstaterats ha hög risk att sprida sig till CNS. För att förhindra spridning till CNS har behandling riktad mot CNS (högdosmetotrexat intravenöst eller cytarabin intravenöst) lagts till för patienter med hög risk för spridning till CNS. Effekterna av CNS-riktad behandling vid DLBCL i testikel och DLBCL i sinonasalt område har än så länge varit oklara. Syftet med denna doktorsavhandling är att belysa dessa verkningar.

Kliniska parametrar och provbitar av tumörer från patienter med DLBCL i sinonasalt område, som behandlats på universitetssjukhusen i Helsingfors och Tammerfors samlades in och be-

handlingsresultaten i undergrupperna jämfördes. Doktorsavhandlingens resultat visar att incidensen för sinonasala lymfom så småningom har ökat. Patienter med DLBCL i sinonasalt område, vars behandling innefattade R och CNS-riktad behandling (som en del av behandlingen) hade bättre prognos än patienter, i vars behandling dessa inte ingick. Patienter som behandlades med både R och CNS-riktad behandling hade den längsta överlevnaden.

Patienter med DLBCL i testikel valdes ut för att representera en annan extranodal patientgrupp. Kliniska parametrar samlades in om patienter som behandlats vid universitetssjukhusen i Helsingfors, Tammerfors och Åbo. Utöver dessa söktes patienter med DLBCL i testikel i det danska lymfomregistret.

Patienter med DLBCL i testikel som hade en hög internationell riskklassificering (international prognostic index; IPI) hade tydlig nytta av att R hade tillsatts i behandlingen. Ett samband med förbättrad prognos upptäcktes vid behandling av den andra (friska) testikeln. Non-GC-fenotyp i DLBCL i testikel associerades med sämre överlevnad. Patienter med DLBCL i testikel som fick CNS-riktad behandling hade betydligt bättre överlevnad än andra patienter.

Denna doktorsavhandling identifierar det absoluta antalet lymfocyter som en potentiell riskfaktor vid DLBCL i testikel. Patienter med DLBCL i testikel som inte hade lymfopeni och fick R som del av sin behandling påvisades ha bättre överlevnad jämfört med patienter som inte fick R. Däremot noterades ingen skillnad mellan lymfopeniska patienter som antingen fick eller inte fick R som del av sin behandling. På motsvarande sätt gagnades patienter med DLBCL i testikel som inte hade lymfopeni av CNS-riktad behandling, medan däremot ingen nytta kunde påvisas hos lymfopeniska patienter.