



## HOITOSUOSITUKSET

### Työryhmä

<b>Maarit Anttila</b>	<b>KYS, dosentti, oyl</b>
<b>Annika Auranen</b>	<b>TYKS, dosentti, erl</b>
<b>Sakari Hietanen</b>	<b>TYKS, dosentti, oyl</b>
<b>Riitta Koivisto-Korander</b>	<b>HYKS, LT, ol (sihteeri)</b>
<b>Marja Komulainen</b>	<b>KYS, LT, ayl</b>
<b>Arto Leminen</b>	<b>HYKS, dosentti, oyl (pj)</b>
<b>Mikko Loukovaara</b>	<b>HYKS, dosentti, ol</b>
<b>Reita Nyberg</b>	<b>TAYS, LL, erl</b>
<b>Ulla Puistola</b>	<b>OYS, professori, oyl</b>
<b>Maarit Vuento</b>	<b>TAYS, LT, ol</b>
<b>Päivi Vuolo-Merilä</b>	<b>OYS, LL, erl</b>

Joulukuu 2014

Kyseessä on FINGOG työryhmän laajasta taustamateriaalista kokoama gynekologisten syöpien hoito-ohjeisto käytettäväksi suomalaisten sairaaloiden kliinisessä työssä. Kyseessä ei ole käypä hoito-suositus tasoinen näyttöön perustuva katsaus, vaan työryhmän käsitys siitä, miten gynekologisia syöpiä tulisi hoitaa. Ohjeisto päivitettiin syys-joulukuun 2014 aikana. Päivitetty ohjeisto olisi hyvä lisätä jokaisen sairaalan omiin hoito-ohjekansioihin.

## Ensileikkaus

- **stage IA:** koko <2cm, invaasiosyvyys preparaattista <1mm, ei epäilyä nivusetäpesäkkeistä
  - radikaali paikallispoisto vähintään 1 cm marginaalein kudosta venyttämättä, ei lymfadenektomiaa (LND)<sup>1,2</sup>
- **stage IB:** unifokaalinen, invaasiosyvyys ≥1mm, koko <4cm, ei epäilyä nivusetäpesäkkeistä
  - *lateraalinen kasvain*; radikaali paikallispoisto kuten edellä (marginaali 2 cm) + vartijaimusolmuketutkimus (SLN) isotoopilla ja sinivärillä<sup>2,3</sup>
    - SLN edellytykset: gammakuvaus/gammadetektor, jääleikemahdollisuus, kokenut tekijä (ainakin 5-10 SLN-tmp/vuosi, patologilla kokemus SLN:sta)<sup>3</sup>. Jos SLN ei löydy, ipsilateraalinen inguinofemoraalinen LND<sup>3</sup>. Jos SLN on positiivinen; bilateraalinen IF LND<sup>1,2</sup>. Värjäntymättömät mutta suurentuneet imusolmukkeet poistetaan toimenpiteen aikana näytteeksi kuten SLN<sup>4</sup>.
  - *keskilinjan kasvain*; radikaali paikallispoisto kuten edellä + bilateraalinen IF LND<sup>1,2</sup>
- **stage IB ja II:** multifokaaliset tai koko ≥4 cm<sup>1,2</sup>
  - radikaali paikallispoisto/hemivulvektomia/vulvektomia ja tarvittaessa osittainen lähirakenteen poisto (esim. vagina-/uretraresektio). Plastiikkakirurgiset kielekkeet tarvittaessa.
  - bilateraalinen IF LND (kolmen viillon tekniikka, vähintään 6 imusolmuketta/nivunen)

## Sädehoito ja kemosaadehoito

- liitännäishoitona (tarvittaessa solunsalpaajatehosteella) leikkauksen jälkeen
  - nivusten ja lantion imusolmukealueille, kun yksittäisen nivusimusolmukkeen makrometastaasi (≥ 5mm), ≥2 mikrometastaattista (<5mm) imusolmuketta tai imusolmuke-  
etäpesäkkeen ekstrakapsulaarinen kasvu<sup>1,2,5</sup>
  - vulvaan, jos leikkausmarginaalissa on syöpää<sup>2,4</sup>. Yli 56 Gy:n sädeannos pienentää paikallisuusiutuman riskiä<sup>6</sup>.
  - jos vulvan leikkausmarginaali on pieni (<8mm), mieluummin lisäresektio ja/tai tarkka seuranta. Jos lisäresektio ei ole mahdollinen, harkinnan mukaan sädehoito etenkin, jos marginaali on < 5mm<sup>7,8</sup>.
- ensilinjan/neoadjuvanttihoitona paikallisesti levinneessä taudissa (**stage III-IVA**), jos kirurginen hoito ensilinjassa vaatisi rakko- ja/tai suoliavanteen<sup>2,5,7,9,10</sup>
  - solunsalpaajatehosteella (sisplatiini 40 mg/m<sup>2</sup>/vko<sup>11</sup> tai vaihtoehtoisesti 5-FU, mitomysiini C) potilaan kunto huomioiden
  - sekundaarikirurgia; radikaali kirurgia / kasvainpedin/jäännöstuumorin poisto / biopsiat hoitovasteen määrittämiseksi

## Solunsalpaajahoido

- **stagesa IVB** tai uusiutuneessa taudissa palliaationa (esim. sisplatiini yksin tai yhdessä gemsitabiinin, vinorelbiinin, topotekaanin, paklitakselin tai 5-FU:n kanssa, adriamysiini)<sup>7,10</sup>
- harkituissa tapauksissa neoadjuvanttihoitona paikallisesti levinneessä taudissa (**stage III-IVA**) leikkauslaajuuden pienentämiseksi (sisplatiini-paklitakseli)<sup>10,12</sup>

## Uusiutuneen taudin hoito

- *vulvan uusiutumät*; mikäli mahdollista, radikaali paikallispoisto 2 cm marginaalein tarvittaessa plastiikkakirurgisten kielekkeiden kanssa. Jos imusolmukepoistoja ei ole tehty aiemmin tai on poistettu vain SLN, IF LND kuten aiemmin kuvattu<sup>4</sup>. Harkituissa tapauksissa ultraradikaali kirurgia (eksenteraatiot)<sup>7</sup>.

- *nivusen uusiutumattomuus*; (kemo)sädehoito, jos aiemmin ei ole annettu. Muutoin palliatiivinen sytostaattihoido ja muu oireenmukainen hoito<sup>7,8</sup>.
- *kaukouusiutumattomuus*; palliatiivinen sytostaattihoido<sup>9,10</sup>
- *ihouusiutumattomuus*; harkitse fotodynaamista terapiaa<sup>13</sup>

### ***Muu hoito***<sup>7</sup>

- alaraajaturvotus; tukisukat, lymfaterapia, painemansettihoito
- introituksen ahtautuminen; venytshoidot, paikalliset kirurgiset plastiat
- seksuaalineuvonta

### ***Palliatiivinen hoito***<sup>8</sup>

- kontinenssin menetyksen / virtsaummen hoito (avanteet, rakkokatetrit/-diversiot)
- kroonisten haavojen hoito
- kivun hoito (lääkitys, paikallispuudutteen, kipusädehoito)

Viitteet: <sup>1</sup>Fuh KC et al. 2012, <sup>2</sup>Woelber L et al. 2011, <sup>3</sup>Oonk MHM et al. 2010, <sup>4</sup>Baiocchi et al. 2014, <sup>5</sup>Sharma DN 2012, <sup>6</sup>Viswanathan et al. 2013, <sup>7</sup>Grosbie EJ et al. 2009, <sup>8</sup>Robinson Z et al. 2011, <sup>9</sup>Tomao F et al. 2012, <sup>10</sup>Reade et al. 2014, <sup>11</sup>Moore et al. 2012, <sup>12</sup>Aragona et al. 2012, <sup>13</sup>Godoy et al. 2013

## ***Ensivaiheen hoito (levyepiteelikarsinoma)***

- emättimen yläkolmanneksen hoito noudattaa kohdunkaulasyövän hoitolinjoja, alakolmanneksen ulkosynnyttinsyövän hoitolinjoja
- **Carcinoma in situ**
  - muutoksen paikallinen poisto
  - vaihtoehtona laser, tykösädehoito
- **stage I**
  - leikkaus pienissä 1-2 cm kasvaimissa
    - laaja paikallinen poisto tai emättimen poisto, jos muutoksen paksuus  $\leq 0.5$  cm
    - Wertheimin mukainen kohdunpoisto + emättimen poisto + LND, jos muutoksen paksuus  $> 0.5$  cm tai kyseessä adenokarsinoma
    - nivusimusolmukkeiden LND, jos vaginan alakolmanneksen tauti
  - kookas  $> 2$  cm vaginan yläosan kasvain hoidetaan kuten kohdunkaulasyöpä
  - vaihtoehtona sädehoito
    - jos pieni pinnallinen st I tuumori ( $\leq 2$  cm): tykösädehoito
    - $> 2$  cm kasvaimissa lantion ulkoinen sädehoito + tykösädehoito
- **stage II, III ja stage IVa**
  - lantion ulkoinen sädehoito + tykösädehoito, jos tuumori on pienentynyt riittävästi ulkoisella hoidolla (HR-CTV d90 kokonaistavoiteannos 85 Gy)
- yksittäisissä tapauksissa lantion eksenteraatioleikkaus voi tulla kyseeseen, mutta tutkimusnäyttö on vähäinen

## ***Säde-kemosädehoito***

- ulkoinen sädehoito lantion ja imusolmukkeiden alueelle (kuten kohdunkaulasyövässä)
- voidaan antaa kemosädehoitona (sisplatiini  $40 \text{ mg/m}^2$  kerran viikossa)
- nivusimusolmukkeiden sädehoito profylaktisesti vaginan alakolmanneksen taudissa
- ei profylaktista para-aortaali alueen sädetystä, jos ei todettua para-aort. metastasointia
- $> 2$  cm kokoisten imusolmukkeiden poisto suositeltavaa ennen sädehoitoa
- nuorilla potilailla ennen sädehoitoa ovarioiden transpositio ja imusolmukebiopsiat/LND (staging) suositeltavaa
- levinneessä taudissa sädehoidon jälkeen mahdoll. solunsalpaajahoito (sisplatiini yksinään tai kombinoituna; kuten kohdunkaulansyövässä)

## ***Uusiutuneen taudin hoito***

- sädehoito, jos sädehoito mahdollista primaarihoidon jälkeen
- jos pieni paikallinen sentraalinen residiviivi ja aikaisemmin saanut täyden sädehoidon, lantion eksenteraatioleikkauksen *harkinta*
- platinapohjainen sytostaattihoido yksinään tai kombinaationa (taksaanit, topotekaani, gemsitabiini, vinorelbiini, alkyloivat aineet)

## ***Harvinaiset histologiset tyypit***

- adenokarsinoma/kirkassoluinen adenokarsinoma
  - st I vaginan yläosan kasvaimessa leikkaus mahdollinen: radikaali hysterektomia + pelvinen LND + vaginan yläosan poisto **tai** paikallinen tuumorin poisto + LND + vaginan yläosan poisto + paikallinen sädehoito
  - lantion alueen sädehoito (myös imusolmukealueet)

- eksenteraation harkinta, kun sädehoidolle ei vastetta
- platinapohjainen sytostaattihoito
- melanooma<sup>1</sup>
  - leikkaus, jos mahdollista (laaja tuumorin poisto yli 2cm marginaalilla) + lantion sädehoito tai lantion eksenteraatio
  - vartijaimusolmukebiopsia, jos mahdollista (laajan lymfadenektomian hyödyistä ei ole näyttöä)
  - adjuvanttihoiton tehosta ei ole näyttöä
  - suositellaan c-KIT- ja BRAF-mutaatioiden tutkimista (imatinibi- tai vemurafenibi-hoito)
  - sytostaateista kyseeseen dakarbatsiini tai taksaani-platina
- sarkooma
  - tuumorin poisto + postoperatiivinen sädehoito
  - rhabdomyosarkoomassa neoadjuvantti sytostaatti + konservatiivinen kirurgia + mahd. sädehoito vaihtoehto radikaalikirurgialle <sup>2,3,4,5</sup>

Viitteet: Gershenson D. et al. Gynecologic Cancer. Controversies in management. 2004, Ayhan A et al. Textbook of gynaecological oncology. 2012, DiSaia P & Creasman W. Clinical gynecologic oncology 2007, Regionalt vårdprogram/riktlinjer 2011. Västra sjukvårdsregionen. Sverige. Vulva- och vaginalcancer, <sup>1</sup>Leitao M. 2014 ASCO Educational Book, <sup>2</sup>Borka K et al. Pleomorphic rhabdomyosarcoma of the uterus in a postmenopausal patient. 2006, <sup>3</sup>Grimer R et al. Guidelines for the management of soft tissue sarcomas. 2010, <sup>4</sup>Oberlin O et al. Randomized comparison of intensified six-drug versus standard three-drug chemotherapy for high-risk nonmetastatic rhabdomyosarcoma and other chemotherapy-sensitive childhood soft tissue sarcomas: 2012, <sup>5</sup>Dumont S et al. Management and outcome of 239 adolescent and adult rhabdomyosarcoma patients. 2013.

## **St IA1, LVI negatiivinen**

- konisaatio tai tavallinen kohdunpoisto (tyyppi A<sup>1</sup>:ekstrafaskiaalinen)
  - imusolmukemetastasointiriski  $\leq 1\%$ ; ei tarvetta imusolmukkeiden poistolle
  - residivointiriski  $\leq 3\%$

## **St IA1, LVI positiivinen**

- konisaatio tai kohdunpoisto ja lantion lymfadenektomia (imusolmukemetastasointiriski 2-8%, parametrio Levinneisyysriski alle 1%)

## **St IA2**

- Radikaali kohdunpoisto (tyyppi B: parametrion poisto ureteriin asti, vaginamansetti väh. 1 cm) ja lantion lymfadenektomia (imusolmukemetastasointiriski 2-8%, parametrio Levinneisyysriski  $< 1\%$ )

## **Fertiliteetin säästävä hoito (stage IA2-IB1)**

- Aina konsultoitava gyn.onkologia
- konisaatio/trakelektomia
  - trakelektomian indikaatiot: raskaustoive ja –mahdollisuus, G1-2, LVI-,  $< 2$  cm levyepiteeli- tai adenokarsinooma, ei imusolmukemetastasointia (SLN)

## **St IB-IIA**

- radikaali kohdunpoisto (tyyppi C: parametrion poisto a.iliaca internan tasolle, vaginamansetti vähintään 2 cm) tai trakelektomia (indik. Kts. edellä) ja lantion lymfadenektomia tai kemosädehoito+BT
- jos lantiossa suurentuneita, fiksoituneita/jääleikepositiivisia imusolmukkeita, para-aortaalin imusolmukkeiden poisto
- leikkauksen jälkeen liittännäissädehoito, jos imusolmukenegatiivisella kaksi seuraavista tekijöistä: kasvain  $\geq 4$ cm, LVI posit., invaasio kohdunkaulan ulkokolmannekseen.<sup>2</sup>
- leikkauksen jälkeen kemosädehoito, jos positiiviset marginaalit, parametrio invaasio, jäännöskasvain tai useita imusolmukemetastaaseja ( $> 3$ )
- para-aortaalialueen sädehoitoa on harkittava, jos lantiossa tai para-aortaalitallassa on todettu imusolmukemetastaaseja
- neoadjuvantti solunsalpaajahoidon asema on epäselvä tämänhetkisen näytön perusteella<sup>3</sup>. Se saattaa pienentää paikallisesti edenneitä kasvaimia kirurgisesti hoidettaviksi, mutta sytostaattihoidosyklin tulee olla alle 14 vrk ja sisplatiiniannosintensiteetin yli 25 mg/m<sup>2</sup>/viikko (Cochrane-katsaus)

## **St IIB-IV**

- kemosädehoito+brakyterapia (BT)
- ulkoinen sädehoito 45-50 Gy viiden viikon aikana+BT (yhteensä hoitoaika ei saisi ylittää 7 viikkoa,) lantion imusolmukemetastaasien kok.annos 60-65Gy)
- kemosädehoidossa sisplatiini 40mg/m<sup>2</sup> x5-6 kerran viikossa
- BT suositeltavaa toteuttaa 3D-kuvantaen, ensisijaisesti MRI (HR-CTV D90/A-pisteannos 85-90Gy)<sup>4,5,6</sup>
- mikäli BT:lla ei saavuteta riittävää kattavuutta kasvainalueelle, kudoksensisäinen BT suositeltavaa, mutta vaatii erityistä kokemusta

- kudoksensisäisen BT:n indikaatiot (neulahoidot):
  - kasvain ulottuu keskiviivasta lateraalisuuntaan 35 mm kohdunkaulan ulkosuun tasolla
  - pisteen A tasolla kasvain ulottuu yli 25 mm lateraalisuuntaan
  - symmetrinen sädehoitojakauma ulottuisi riskielimeen
- levinneessä (st IVB) taudissa tai hoitoresistentissä tai uusiutuneessa kohdunkaulasyövässä on syytä harkita annettavaksi solunsalpaajahoidon (paklitakseli+sisplatiini tai topotekaani+sisplatiini) ja bevasitsumabin (15mg/kg 3 viikon välein) yhdistelmää<sup>7</sup>
- todettuja hoitovasteita levinneessä/uusiutuneessa kohdunkaulasyövässä eri sytostaateille: sisplatiini (15%–25%), ifosfamidi (31%), paklitakseli (17%), ifosfamidi-sisplatiini (31%), irinotekaani (21%), paklitakseli/sisplatiini (46%), sisplatiini/gemcitabiini (41%), sisplatiini/topotekaani (27%)

### ***Imusolmukestaging***

- metastasoinnin toteamisessa kuvantaen PET-TT-tutkimus on paras<sup>8</sup>
- vartijasolmuketutkimus ei vielä kliinistä käytäntöä, vaikkakin se näyttää olevan parempi kuin kuvantamistutkimukset.
- imusolmukemetastasoinnin arvio preoperatiivisesti: tällä hetkellä ei riittävää näyttöä optimaalisesta menetelmästä: yksi randomoitu tutkimus, jossa kirurginen staging huononsi ennustetta, toisaalta retrospektiivisen tutkimuksen mukaan radiologisesti normaalien para-aortaalisten imusolmukkeiden poisto paransi ennustetta<sup>9</sup>
- mikäli lantion imusolmukemetastasointi todetaan leikattaessa varhaisvaiheen kohdunkaulasyöpää (st I-IIA), ei tämän hetkisen näytön perusteella voida päätellä, tulisiko kohdunpoisto jättää tekemättä. Randomoitujen tutkimusten puuttuessa retrospektiivisissä ja tapaus-verrokkitutkimuksissa ei todettu merkittävää eroa ennusteessa. Päätöstä tehtäessä on arvioitava hoitojen aiheuttamat komplikaatoriskit ja niiden vaikutus elämänlaatuun.

Viitteet: ESGO Algorithms for management of cervical cancer 2010 <sup>1</sup>Querleu 2008 <sup>2</sup>Delgado 1990

<sup>3</sup>Rydzewska 2012 <sup>4</sup>GEC ESTRO 2005 <sup>5</sup>GEC ESTRO 2006 <sup>6</sup>ABS 2012 <sup>7</sup>Tewari 2014 <sup>8</sup>Selman 2008 <sup>9</sup>Gold 2008



## Riskiluokitus

Riski	Stage, gradus ja histologia	Osuus kaikista syövistä (%)
Matala	IA G1-2	60
Keskikorkea	IA G3 IB G1-2	20
Korkea	IB G3 ja II-IV Ei-endometrioidi histologia I-IV	20

- Leikkausta edeltävät tutkimukset antavat käsityksen riskitasosta (histologinen näyte, UÄ, MRI, TT, CA125), riskitasoarvion perusteella tehdään päätös leikkauksen laajuudesta
- Leikkausta edeltävä arvio osuu väärään 20-30%:ssa (levinneisyys ja gradus)
- Leikkauslaajuus voi siis jäädä vajaaksi, minkä vuoksi on varauduttava kompensoimaan LND puutetta/vajavuutta lisähoidoilla
- Potilaille, joita ei voida leikata (obesiteetti, muut sairaudet), voidaan harkita MPA-hoitoa (250-1000 mg/vrk) samoin kuin huonokuntoisilla potilailla solunsalpaajahoitojen tilalla

## Ensileikkaus

<i>Matala riski</i>	Kohdun ja kohdun sivuelinten poisto sekä sytologinen näyte.
<i>Keskikorkea riski</i>	Kohdun ja kohdun sivuelinten poisto, sytologinen näyte sekä pelvinen ja para-aortaalin LND.
<i>Korkea riski</i>	Kohdun ja kohdun sivuelinten poisto, sytologinen näyte sekä pelvinen ja para-aortaalin LND. Ei-endometrioidi: lisäksi omentin poisto.
<i>- stage IV</i>	Tapauskohtainen harkinta, mahdollisuuksien mukaan kohdun ja kohdun sivuelinten poisto ja pyrkimys optimaaliseen sytoreduktoon

## Leikkauksen jälkeinen hoito (MDT päätökset), kun LND on tehty

FIGO stage	Hoito
<i>I</i>	
Matala riski	Ei liitännäishoitoa
Keskikorkea riski	Ei liitännäishoitoa tai BT (LVI + tai kasvaimen koko > 2 cm)
Korkea riski	Endometrioidi:-BT Ei endometrioidi: solunsalpaajahoito (PK / K x 4-6) ± BT
<i>II</i>	Endometrioidi: BT Ei endometrioidi: solunsalpaajahoito+BT
<i>III</i> IIIA	Solunsalpaajahoito ja ulkoinen sädehoito
	IIIB Solunsalpaajahoito ja ulkoinen sädehoito
	IIIC1-2 Solunsalpaajahoito ja ulkoinen sädehoito (± para-aortaalin alue)
	Jäännöskasvain + MDT
<i>IV</i>	MDT

MDT: Multidisciplinary Team, ongelma- ja yhteistyökokous, LND: imusolmukkeiden poisto, SH: sädehoito.

**Leikkauksen jälkeinen hoito (MDT päätökset ), kun LND ei ole tehty**

<b>Preop arvio</b>	<b>PAD:n mukainen stage</b>	<b>Kompensaatiohoito</b>
Matala riski = IA G1-2	-> IB G1-2 (LVI-) - LND jäänyt tekemättä	BT
Matala riski = IA G1-2	-> IB G1-2 (LVI+), tai IA G3 - LND jäänyt tekemättä	Suosittelen LND tekemistä tai harkitse lantion SH:a
Keskikorkea riski = IA G3	-> IB G3 - ei eroa koska LND tehtiin	Ei tarvetta kompensatioon
Keskikorkea riski = IB G1-2	-> IB G 3; ei eroa	Ei tarvetta kompensatioon
Matala riski = IA G1-2	-> II: LND jäänyt tekemättä	Endometroidi: lantion SH Ei endometroidi: solunsalpaajahoito ja lantion SH
Keskikorkea riski = IA G3 ja IB G1-2	-> II; ei eroa	Ei kompensatiota

**Uusiutuneen taudin hoito**

- yksilöllinen hoito MDT perusteella: leikkaus-, säde-, solunsalpaaja- tai hormonihoito tai niiden yhdistelmä

Viitteet: Klopp et al. 2014, Burke W et al. 2014

# EPITELIAALINEN MUNANJOHDIN-, MUNASARJA – JA VATSAKALVOSYÖPÄ



## *Ensileikkaus*

- maksimaalinen sytoreduktio
- kohdun, kohdun sivuelinten, vatsapaidan, askiteksen ja umpilisäkkeen poisto
- suoli-, vatsakalvo- ja parenkymielinten resektiot/poistot tarvittaessa
- huuhtelunäytteiden ja kudoksenäytteiden ottaminen vatsaontelosta
- lantion ja para-aortaalisten imusolmukkeiden poisto (LND)
  - aina levinneisyysasteissa I-II (makroskooppinen vaikutelma)
  - levinneisyysasteissa III-IV, kun vatsaontelon leikkaustulos voidaan saada optimaaliseksi tai melkein optimaaliseksi (ei jäännöskasvainta tai sen koko alle 1 cm)
  - levinneisyysasteissa III-IV, kun LND avulla saavutetaan vähäisempi jäännöskasvaimen määrä
  - ei ole tarpeen levinneisyysasteen I musinoosissa taudissa
  - leikkauspaikalla täytyy olla riittävä kokemus leikkausten suorittamisesta ja leikkaajana gynekologionkologi

## *Solunsalpaajahoido*

- paklitakselin ja karboplatiinin (PK) yhdistelmä kuusi kertaa, vasteen ja harkinnan perusteelle useammat syklit
- pelkkä karboplatiini, jos suorituskyky tai perussairaus estävät paklitakselin käytön
- intraperitoneaalinen hoito on vaihtoehtona silloin, kun leikkaustulos ei ollut ollut optimaalinen (jäännöskasvain alle  $\leq 5$  mm)
- viikottainen (W) paklitakseli yhdistettynä karboplatiiniin (3W) harkinnan perusteella
- kun tutkimusten perusteella on arvioitu, että merkittävään sytoredukioon ei ensileikkauksessa voida päästä, aloitetaan solunsalpaajahoidot (NACT) ja leikkaus ajoitetaan tapahtuvaksi 3-6 hoitosyklin jälkeen

## *Bevasitsumabi*

- harkinnan perusteella kun levinneisyysaste IIIB, IIIC tai IV tauti ja leikkaustulos on suboptimaalinen (jäännöskasvaimen koko  $> 1$  cm)
- annos 7,5mg/kg tai 15 mg/kg iv kolmen viikon välein, hoidon kesto 15 kk
- aloitus aikaisintaan neljä viikko ensileikkauksesta, aluksi yhdessä PK:n kanssa ja sen jälkeen yksin

## *Uusiutumisen taudin hoito*

- solunsalpaajille (platinat ja taksaanit) herkissä uusiutumissa PK/K uudelleen
- PLD, dosetakseli tai gemsitabiini karboplatiiniin yhdistettynä, gemsitabiini ja karboplatiini (6-10 x) + bevasitsumabi 15 mg/kg taudin etenemiseen saakka, PLD ja trabektediini
- solunsalpaajille resistenteissa taudeissa yksittäiset solunsalpaajat: viikko-paklitakseli, PLD, topotekaani, dosetakseli, epirubisiini, etoposidi, gemsitabiini, irinotekaani, ifosfamidi, karboplatiini, kapesitabiini, oksaliplatiini, vinorelbiini tai viikko-paklitakseli (80 mg/m<sup>2</sup>) + bevasitsumabi (10 mg/kg 2 viikon välein tai 15 mg/kg 3 viikon välein) taudin etenemiseen saakka
- leikkaus: harkinnan mukaan kun mahdollisuus täydelliseen poistoon, yksittäiset/saman lohkon etäpesäkkeet, aivot, keuhkot, maksa, perna

- harkitse herkemmin kirurgista interventiota, mikäli kyseessä on uusiutunut musinoosi tai kirkassoluinen histologia
- palliatiivinen sädehoito (20-30Gy): etäpesäkkeet kantavissa luissa, aivojen etäpesäkkeet, tukkivat hengitystiepesäkkeet, kivun hoito

### ***Hormonihoito***

- tamoksifeeni (20-40 mg/vrk) harkinnan perusteella, kun oireeton uusiutuma tai kun solunsalpaajahoidoista on luovuttu, myöskin aromataasi-inhibiittori- ja GnRH-analogi -hoidot voivat tulla kyseeseen etenkin low-grade-taudeissa

### ***Palliatiivinen hoito***

- leikkaukset: suolitukos
- katetroinnit: hydronefroosi, pleuraneste
- nestekertymien dreneeraukset: pleura, askites
- pahoinvoinnin ja kivun hoito

Viitteet: Käypä hoito-suositus, Duodecim 2012, Jayson GC et al. Lancet 2014

# TROFOBLASTITAUDIT

## ***Luokittelu***

- Rypäleraskaus
  - täydellinen, osittainen, invasiivinen (mola destruens)
- Istukkasyöpä (korionkarsinooma)
- Välimuotoisen trofoblastin leesiot
  - exaggerated placental site reaction, placental site nodule (hyvänlaatuisia, vailla kliinistä merkitystä)
  - epitelioidi trofoblastikasvain, istukkapedin trofoblastikasvain (pahanlaatuisia)

## ***Kirurginen hoito***

- Rypäleraskaus hoidetaan kohdun imutyhjennyksellä. Sen sijasta voidaan harkita hysterektomiaa, jos potilaalla ei ole enää raskaustoivetta.
- Epitelioidi trofoblastikasvain ja istukkapedin trofoblastikasvain hoidetaan kohdunpoistolla. Solunsalpaajia käytetään liittänoishoitona kookkaissa ja metastasoineissa kasvaimissa.

## ***Solunsalpaajahoito***

- Kohdun imutyhjennyksen jälkeen persistoiva rypäleraskaus hoidetaan solunsalpaajilla. Solunsalpaajia annetaan, jos potilaalla todetaan jokin seuraavista:
  1. stabiili hCG (4 arvoa  $\pm 10\%$  3 viikon aikana)
  2. nouseva hCG (3 arvoa  $+10\%$  2 viikon aikana)
  3. positiivinen hCG 6 kuukautta kohdun imutyhjennyksen jälkeen
  4. istukkasyöpä
  5. etäpesäkkeitä
- Istukkasyöpä hoidetaan solunsalpaajilla. Solunsalpaajien ohella käytetään valikoiduissa tapauksissa kirurgista hoitoa.
- Solunsalpaajahoito valitaan FIGO:n riskipisteluokituksen avulla (kts. taulukko alla). Matalan riskin taudissa käytetään monoterapiaa (metotreksaatti [MTX] tai aktinomysiini-D [Act-D]), korkean riskin taudissa yhdistelmähoitoa (EMACO = etoposidi, metotreksaatti, aktinomysiini-D, syklofosfamidi, vinkristiini).
- Suositeltavat monoterapiat ei-metastasoineeseen matalan riskin tautiin: MTX 30-50 mg/m<sup>2</sup> im viikottain tai Act-D 1,25 mg/m<sup>2</sup> iv 2 vkon välein.
- Suositeltavat monoterapiat metastasoineeseen matalan riskin tautiin: MTX 0,4 mg/kg (max 25 mg) im tai iv päivittäin 5 pv:n ajan 2 viikon välein tai Act-D 10-12 µg/kg iv päivittäin 5 pv:n ajan 2 viikon välein.
- Act-D:n käyttöön liittyy enemmän sivuvaikutuksia, ekstravasaatioissa kudosaaurio. Käyttö maksa- ja munuaisviassa, MTX-resistentissä taudissa.
- Solunsalpaajia annetaan kunnes hCG on normaalistunut ja vielä kaksi sykliä sen jälkeen.

## ***Sädehoito***

- Sädehoitoa käytetään aivometastaasien hoidossa systeemisen solunsalpaajahoidon ohella. Sädehoidon vaihtoehtona voi tulla kyseeseen intratekaalinen metotreksaatti, mahdollisesti kirurgiseen hoitoon yhdistettynä.
- Sädehoitoa käytetään myös salvage-hoidoissa (kts. alla) muun hoidon lisänä.

## ***Uusiutuneen taudin hoito***

- Metotreksaatille tai aktinomysiini-D:lle hoitoresistentit matalan riskin taudit ovat harvinaisia. Ne paranevat lähes poikkeuksetta yhdistelmähoidolla (EMACO).
- Jos EMACO-hoidolla ei saavuteta remissiota korkean riskin taudissa, EMAEP-hoito voi osoittautua tehokkaaksi (EMAEP = etoposidi, metotreksaatti, aktinomysiini-D, etoposidi, sisplatiini). Solunsalpaajille resistenteissa taudeissa käytetään salvage-hoitoja, jotka ovat solunsalpaajien, sädehoidon ja kirurgisen hoidon erilaisia yhdistelmiä. Ne suunnitellaan potilaskohtaisesti, koska tietoa parhaista hoitomenetelmistä ei ole.

### **Muuta**

- Angiografista embolisaatiota voi harkita kirurgisen hoidon sijasta esim. emätinmetastaasin aiheuttamassa akuutissa vuodossa.

### **Trofoblastitautien riskipisteluokitus**

<b>Riskipisteet</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
<b>Ikä (v)</b>	enintään 39	yli 39	-	-
<b>Edeltänyt raskaus</b>	rypäleraskaus	keskenmeno	täysiaikainen	-
<b>Hoidon aloitus edeltävän raskauden jälkeen (kk)</b>	alle 4	4-6	7-12	yli 12
<b>hCG ennen hoitoa (ky/l)</b>	alle 10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>	yli 10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup>	yli 10 <sup>5</sup>
<b>Suurin kasvain (cm)</b>	3-4	5	-	-
<b>Etäpesäkkeiden sijainti</b>	keuhkot, emätin	perna, munuainen	suolisto	aivot, maksa
<b>Etäpesäkkeiden määrä</b>	0	1-4	4-8	yli 8
<b>Edeltänyt epäonnistunut solunsalpaajalääkitys</b>	-	-	monoterapia	yhdistelmä

Pisteiden summa: 0-6 = matala riski, yli 6 = korkea riski

Viitteet: Kohorn EI. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment. Int J Gynecol Cancer 2001;11:73-7., Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. Am J Obstet Gynecol 2011;204:11-8.

- Kohdun pahanlaatuisista kasvaimista 3-9% on kohtusarkoomia. Kohtusarkoomat ryhmitellään leiomyosarkoomiin (LMS, 60%), endometriaaliseen stroomasarkoomaan (ESS, 30%), adenosarkoomaan (AS, 5%) ja erilaistumattomaan endometriaaliseen sarkoomaan (UES, 5%).

## ***Ensileikkaus***

- LMS, ESS, AS
  - kohdun ja kohdun sivuelinten poisto (levinneisyysasteessa I voidaan harkita munasarjojen jättämistä premenopausaalisella naisella)
  - huuhtelunäyte vatsaontelosta
  - metastaattisten imusolmukkeiden poisto
  - LMS: mikäli kasvain on paloitetu/morselloitu ensivaiheen leikkauksessa, uusintalaparoskopiaa tulee harkita levinneisyyden arvioimiseksi
- UES
  - kohdun, kohdun sivuelinten, vatsapaidan ja umpilisäkkeen poisto
  - huuhtelunäytteiden ja kudospäytteen ottaminen vatsaontelosta
  - lantion ja para-aortaalisten imusolmukkeiden poisto

## ***Liitännäishoidot***

- harkitaan tapauskohtaisesti, mutta yleissuosituksena on, että radikaalisti leikatut, vain kohtuun rajoittuvat (levinneisyysaste I) LMS:n, ESS:n ja AS:n jatkohoitona on seuranta
- liitännäishoitoja suositellaan annettavaksi, mikäli kohtu on paloitetu tai morselloitu (LMS)
  - uusiutumisen riski 20%
  - kohdun paloittelu/morsellointi lisää vatsaontelonsisäisen (lantio, peritoneaalinen) uusiutuman riskiä 44% vs 12.9%

## ***Hormonaaliset hoidot***

- ESS ja AS: voidaan harkita adjuvanttihoitona paikallisissa taudeissa (keltarauhashormoni- ja aromataasi-inhibiittori, GnRh-analogit)

## ***Solunsalpaajahoidot***

- LMS high grade tai levinnyt tauti (levinneisyysaste  $\geq$  II): ensilinja gemsitabiini-dosetakseli, toinen linja doksorubisiini/ifosfamidi-doksorubisiini, trabektediini
- ESS ja AS (levinneisyysaste  $\geq$  II): ifosfamidi-doksorubisiini, jos hormonihoidot ei tule kysymykseen (ER/PR positiiviset)
- UES: doksurubisiini tai ifosfamidipohjaiset yhdistelmät, gemsitabiini-dosetakseli

## ***Ulkoisen sädehoito***

- sädehoito (annos 50.4 Gy) ei paranna kohtusarkoomien eloonjäämisennustetta, mutta vähentää paikallisen uusiutuman riskiä
- voidaan harkita tapauskohtaisesti LMS, ESS ja AS

## ***Uusiutuneen taudin hoito***

- LMS, ESS ja AS: määritä hormonireseptorit (ER,PR) viimeistään tässä vaiheessa
- LMS, ESS, AS: yksittäisten etäpesäkkeiden operatiivinen poisto, hormonihoidot (aromataasi-inhibiittori, keltarauhashormoni, mifepristoni), solunsalpaajat (samat kuin ensilinjassa, yleensä yksittäiset solunsalpaajat)

- LMS: trabektediinia ja sen jälkeen patsopanibia voidaan harkita gemsitabiini-dosetakseli ja doksorubisiini/ifosfamidi-doksorubisiini hoidon epäonnistumisen jälkeen
- UES: solunsalpaajahoidot, hormonihoidosta ei yleensä hyötyä
- palliatiivinen sädehoito 20-30Gy: etäpesäkkeet kantavissa luissa, aivojen etäpesäkkeet, tukkivat hengitystiepesäkkeet, kivun hoito

Viitteet: Amant et al. 2009, Hensley 2011, Nam 2011, Sampath et al. 2011, Park et al. 2011, Altman 2012, van der Graaf 2012, Tanner et al 2012, Hyman et al 2014, Amant et al 2014



## Seurannan tarkoitus

- Potilaan psykososiaalinen tukeminen
- Hoitohaittojen havaitseminen ja hoito
  - mm. lymfadenectomian jälkeiset alaraajaturvotukset, vaihdevuosisoireet, seksuaalineuvonnan tarve
- Taudin uusiutumisen toteaminen
- Hoidon laadun ja hoitotulosten arviointi

## Seurantakäyntien sisältö

- Esitiedot, yleis- ja gynekologinen tutkimus
- Rutiininomaisesta irtosolunäytteen ja thorax rtg:n ottamisesta ei ole osoitettu hyötyä kohdunkaula- tai kohdunrunkosyövän uusiutumisen toteamisessa
- Merkkiainemääritys, mikäli se ennen diagnoosia oli koholla ja seuranta katsottu aiheelliseksi
- Pelkän merkkiaineen nousun perusteella ei ole syytä aloittaa uusiutumisen hoitoa (erityistilanteissa yksittäisen uusiutumisen kirurginen poistoharkinta)
- Kuvantamistutkimukset vain oireiden perusteella ja harkiten, jos merkkiaine nousee > 2-kertaiseksi normaaliin ylärajaan verrattuna, vähintään kaksi määritystä, väli yli kuukausi

## Riskiluokitus

- Rajalaatuisissa (RLK) munasarjakasvaimissa 70% uusiutumista tulee yli 5 vuoden kuluttua ja < 5% progredioi invasiiviseksi syöväksi, säästävasti leikattujen uusitumisriski 20%
- Granuloosisolukasvaimien myöhäinen uusiutuminen (keskim. 4-6 v), jopa 20 vuoden kuluttua on mahdollista
- Kohdunkaula- ja kohdunrunkosyövässä riskiluokitus levinneisyysasteen / graduksen / histologisen tyypin / LVI:n (imu/verisuoni-invasio) mukaisesti
- Korkean riskin potilailla 4.-5. vuosi: käynti vain, jos kliinisesti merkittävät oireet sitä vaativat

Riski	Ulkosynnytin-syöpä	Emätin-syöpä	Kohdunkaula-syöpä	Kohdunrunko-syöpä	Munanjohdin- ja munasarjasyöpä
Matala	I-II + leikkausmarginaali > 8mm	I-II	IA IB1 G1-2	Endometrioidi IA G1-2 IB G1-2, LND tehty	IA-B, G1-2, Asianmukainen levinneisyysleikkaus tehty
Korkea	I-II + liitännäishoito, I-II + niukka marginaali (5-8 mm), III-IV	III-IV	IB1 ja LVSI + tai Imusolmukemetast. tai leikkausmarginaali positiivinen, IB1 G3, IB2-IV	IA-B G1-2 ja kasvaimen koko > 2cm tai LVI +, IA-B G3, II-IV, Ei-endo-metrioidit, Sarkoomat	IA, IB ja IIA HG IB-C kirkassolu, IC, II A-B G1-3, III-IV

HG=high grade

### *Seurantakäyntien tiheys*

Riskitaso	1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi	4. vuosi	5. vuosi
RLK; radikaalisti leikatut, optimaalinen leikkaustulos	Jälkitarkastus, Oirepkl	Oirepkl	Oirepkl	-	-
RLK; säästävä leikkaus, optimaalinen leikkaustulos	2 (6 kk)	2 (6 kk)	1 (12 kk)	-	-
Matala ei liitännäishoitoa	Jälkitarkastus, Oirepkl	Oirepkl	Oirepkl	-	-
Matala saaneet liitännäishoitoa	3(4 kk)	2 (6 kk)	1 (12 kk)		
Korkea	4 (3 kk)	3 (4 kk)	2 ( 6 kk)	Oirepkl	Oirepkl

### *Trofoblastitautien seuranta*

- Rypäleraskaus
  - Seerumin hCG määritetään 2 vrk:n kuluttua kohdun imutyhjennyksen jälkeen ja sitten 1-2 viikon välein kunnes arvo on normaali. Sen jälkeen hCG-seurantaa jatketaan kuukauden välein 6-12 kuukauden ajan. Suositus perustuu siihen, että istukkasyöpä kehittyy useimmiten noin kuuden kuukauden sisällä kohdun imutyhjennyksen jälkeen. Seuranta-aikana tulee huolehtia luotettavasta raskaudenehkäisystä. E-pilleriehkäisyyn voi aloittaa heti kohdun imutyhjennyksen jälkeen.
  - Koska rypäleraskauden riski on suurentunut seuraavassa raskaudessa, tulee sen alussa tehdä kohdun kaikukuvaus. Synnytyksen jälkeen istukka tutkitaan histologisesti ja äidin hCG-arvo määritetään 6 viikon kuluttua.
- Istukkasyöpä
  - Istukkasyövän hoidon jälkeen seurataan seerumin hCG-pitoisuutta kahden viikon välein kolmen kuukauden ajan ja sitten kuukauden välein kunnes arvo on ollut normaali vuoden ajan. Sen jälkeen taudin uusiutumisen riski on enää alle 1%.
  - Raskautta ei suositella vuoden sisällä kemoterapian päättymisestä.

Viitteet: Lajer et al. Int J Gynecol Cancer 2010, Salani et al. Am J Obstet Gynecol. 2011, Vistad et al. Acta Obstet Gynecol Scand 2011, Vuento M. Suomen lääkärilehti 2014