

Kohdunkaulasyöpä

Gyn. erikoistuvien onkologian koulutus

Hki 18.10.2012

Ol Riitta Koivisto-Korander, HUS, KOS

Kohdunkaulasyöpä

- Esiintyvyys

- Naisten 2. yleisin syöpä maailmassa, Suomessa 20. yleisin (2010)

- 0,5 miljoonaa uutta cx-syöpää vuodessa
 - 75-80 % kehitysmaissa

- Kehittyneissä maissa ilmaantuvuus, esiintyvyys ja kuolleisuus ovat laskeneet merkittävästi

- Suomessa 140-170 uutta syöpää vuodessa; elinikäinen riski 0.6 %

Suomen Syöpärekisteri:

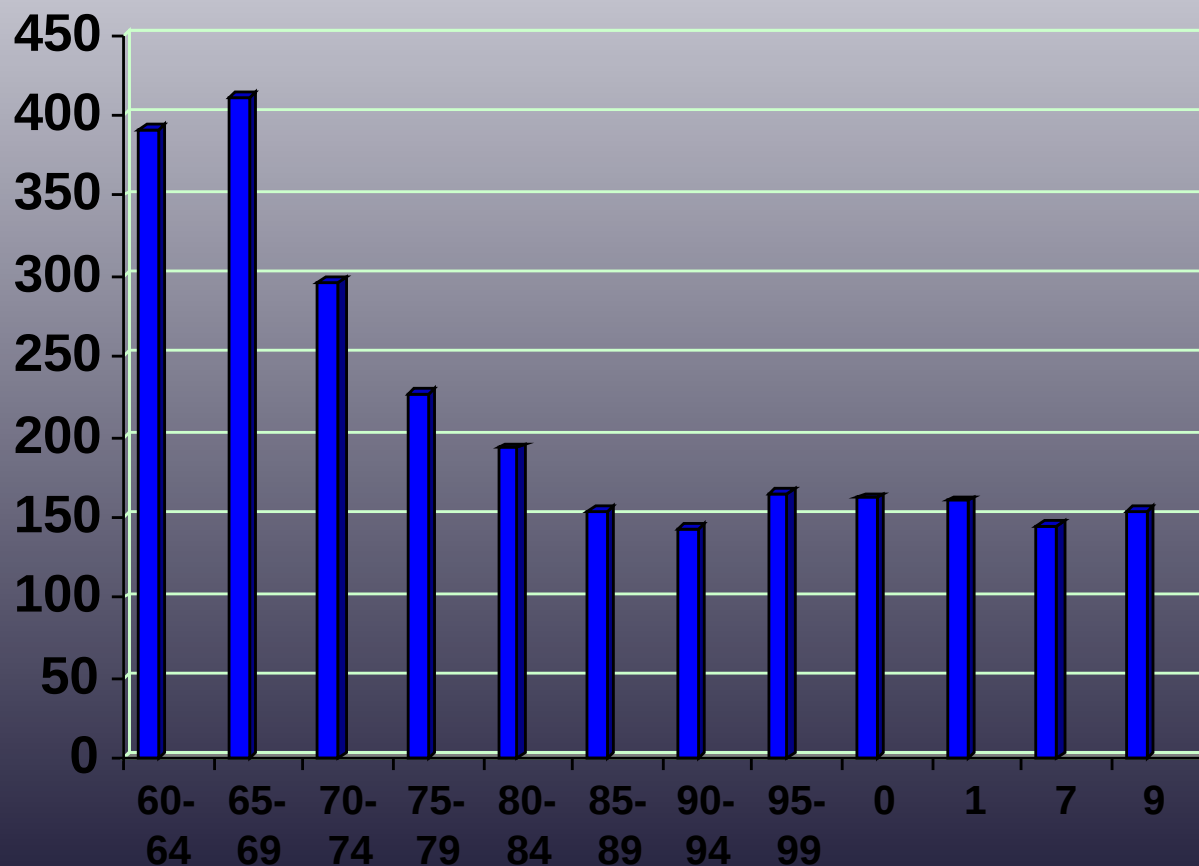
Naisten gynekologiset syöpätapaukset 1999-2010

Naisten sukuelimet	1999-2003	2004-2008	2009	2010
Kohdunkaula	162	151	155	139
Kohdunrunko	709	791	810	804
Muu kohtusyöpä	16	6	111	10
Munasarja	460	464	457	462
Muut naisen sukuelimet	148	161	175	177
Istukka	1	1	-	-
Yht.	1496	1574	1608	1592

Esiintyvyys Suomessa

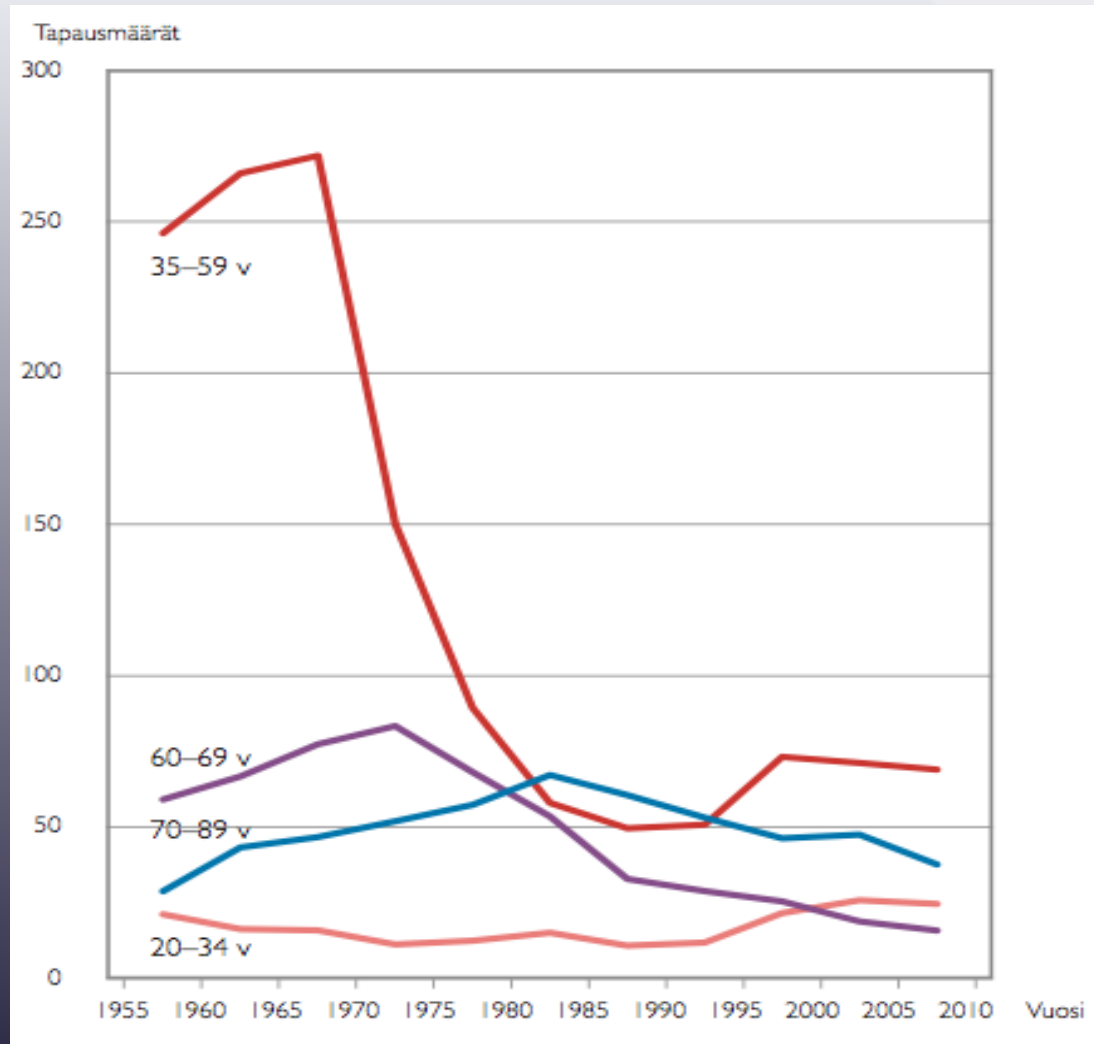
(uudet/vuosi)

- Vähemmän 61 %
 - ei muutoksia 1980-luvulta lähtien



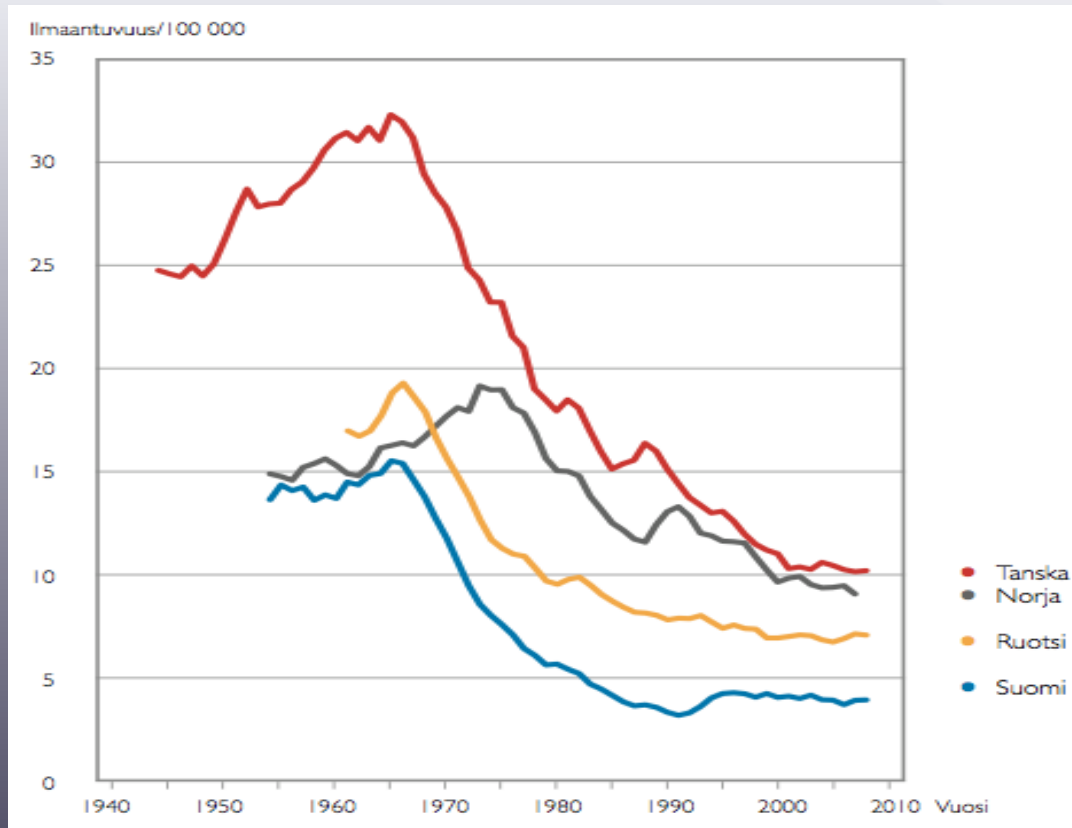
Uusien kohdunkaulasyöpien lkm v.1953-2009 ikäryhmittäin

Pukkala et al. Syöpä Suomessa 2011



Kohdunkaulasyövän ikävakioitu ilmaantuvuus Pohjoismaissa 1943-2009

Pukkala et al. Syöpä Suomessa 2011



- Suomessa vähenemä 74 %; ei muutoksia 1980-luvulta

Kohdunkaulasyöpä

- Riskitekijät
- Pitkittynyt HPV-infektio
 - korkean riskin (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73 ja 82) alatyypit
- Varhainen ensim. yhdyntä, lukuisat seksipartnerit, lukuisat gyn. tulehdukset
- Lukuisat synnytykset, tupakka, alhainen sos.luokka (epi)
- obesiiteetti, synnyttämättömyys (adeno)
- Immunosuppressio
- E-pillerit

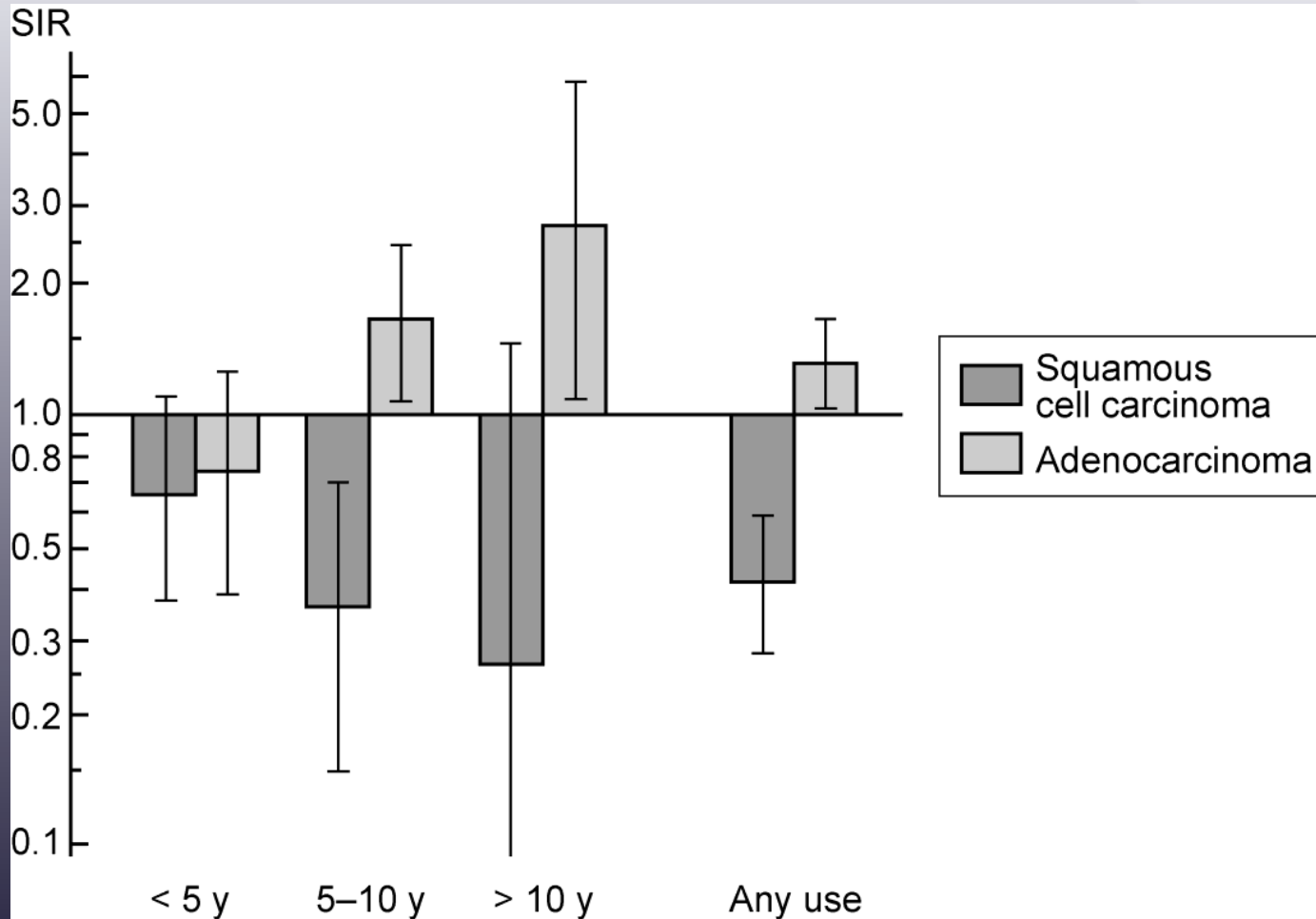
HT ja kohdunkaulasyöpä

S.Jaakkola väitöskirja HY 2012

- HT:n käyttö lisäsi adenokarsinooman esiintymisriskiä (SIR 1.31; 1.01-1.67), muuta vähensi levyepiteelikarsinooman riskiä (SIR 0.41; 0.28-0.58)
- Yli 5-vuoden HT:n käyttö:
 - Adenokarsinooma (SIR 1.83; 1.24-2.59)
 - Levyepiteelikarsinooma (SIR 0.34; 0.16-0.65)

HT ja kohdunkaulasyöpä

S.Jaakkola väitöskirja HY 2012



Kohdunkaulasyöpä

Esiasteet

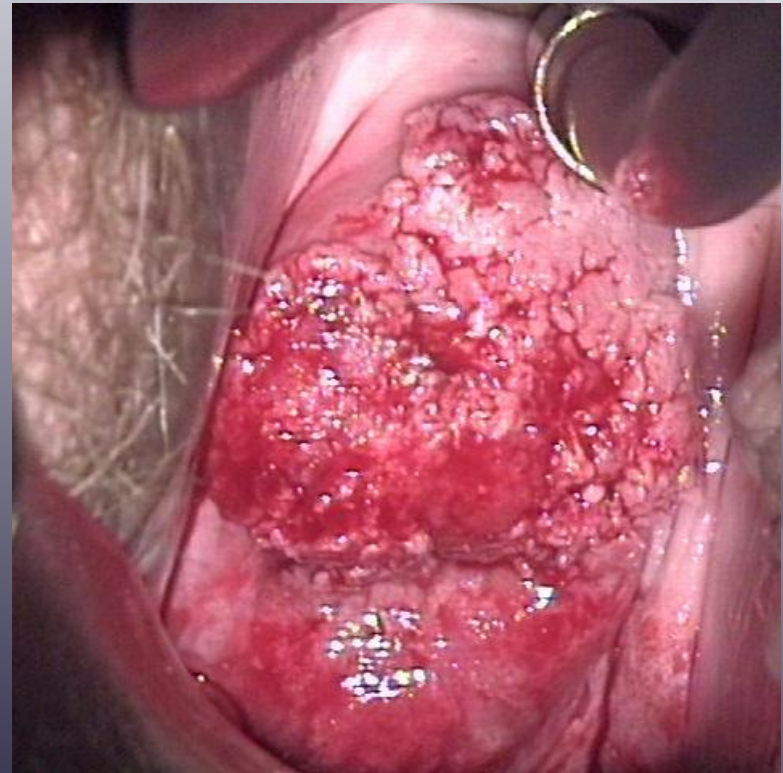
- CIN 1-3 (cervical intraepithelial neoplasia); dysplasia levis-moderata-gravis
- AIS (adenocarcinoma in situ)



Kohdunkaulasyöpä

Oireet

- Ylimääräinen verinen vuoto (80%)
- lisääntynyt valkovuoto
- Myöhäiset oireet: kivut, dysuria, hematuria, vuoto peräsuolesta, obstipaatio, alaraajaturvotus
- oireettomuus (noin 10%)



Kohdunkaulasyöpä

Diagnostiikka

- Inspektio ja palpaatio
- Papa: osuvuus (50% adeno, 90 % epi)
- Kolposkopia -
>kudosnäytteet
- Loop-
konisaatio



Kohdunkaulasyöpä

- **Levinneisyystutkimukset**
 - **Vartalon TT**
 - **Lantion MRI**
 - **FDG-PET-TT (inoper.tilanne)**
- **Merkkiaineet**
 - **SCC - epidermoidi**
 - **CA125 - adeno**

Kohdunkaulan syövän staging

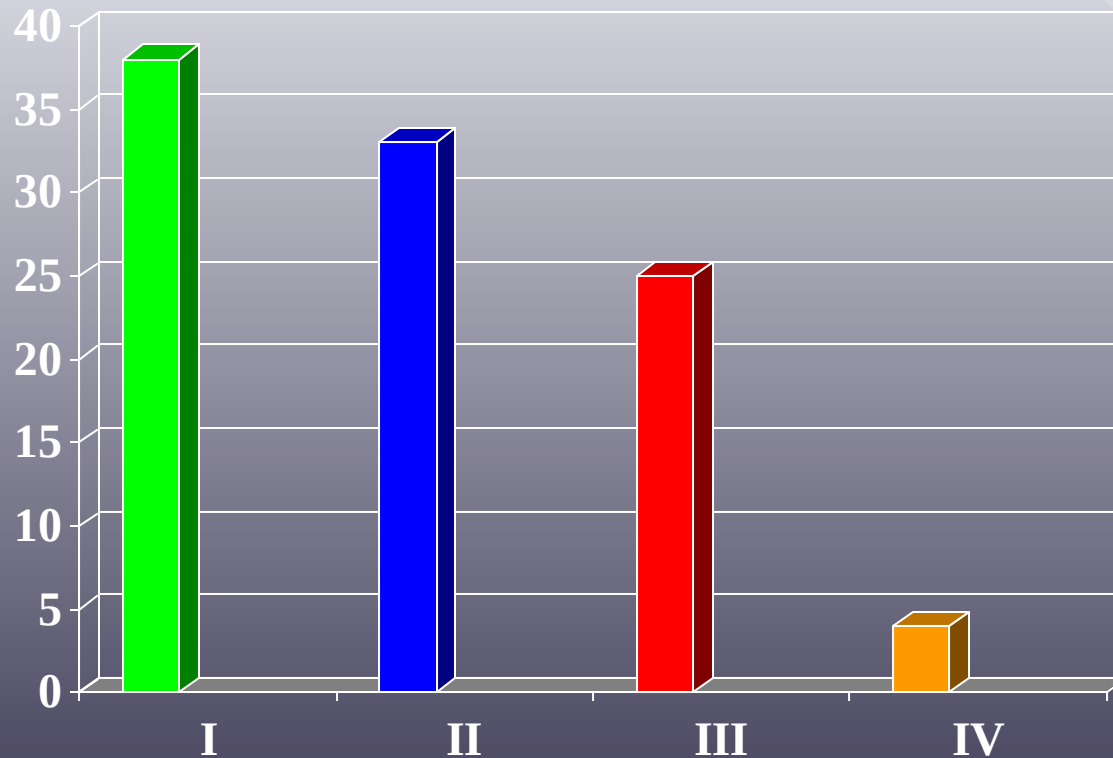
Table 2

Carcinoma of the cervix uteri.

Stage I	The carcinoma is strictly confined to the cervix (extension to the corpus would be disregarded)
IA	Invasive carcinoma which can be diagnosed only by microscopy, with deepest invasion ≤ 5 mm and largest extension ≥ 7 mm
IA1	Measured stromal invasion of ≤ 3.0 mm in depth and extension of ≤ 7.0 mm
IA2	Measured stromal invasion of > 3.0 mm and not > 5.0 mm with an extension of not > 7.0 mm
IB	Clinically visible lesions limited to the cervix uteri or pre-clinical cancers greater than stage IA *
IB1	Clinically visible lesion ≤ 4.0 cm in greatest dimension
IB2	Clinically visible lesion > 4.0 cm in greatest dimension
Stage II	Cervical carcinoma invades beyond the uterus, but not to the pelvic wall or to the lower third of the vagina
IIA	Without parametrial invasion
IIA1	Clinically visible lesion ≤ 4.0 cm in greatest dimension
IIA2	Clinically visible lesion > 4 cm in greatest dimension
IIB	With obvious parametrial invasion
Stage III	The tumor extends to the pelvic wall and/or involves lower third of the vagina and/or causes hydronephrosis or non-functioning kidney **
IIIA	Tumor involves lower third of the vagina, with no extension to the pelvic wall
IIIB	Extension to the pelvic wall and/or hydronephrosis or non-functioning kidney
Stage IV	The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has involved (biopsy proven) the mucosa of the bladder or rectum. A bullous edema, as such, does not permit a case to be allotted to Stage IV
IVA	Spread of the growth to adjacent organs
IVB	Spread to distant organs

Kohdunkaulasyöpä

Levinneisyysjakauma (%) Suomessa



Kohdunkaulasyöpä

- **Histologinen luokitus (%)**

- **Levyepiteelikarsinooma** **75-85**
- **Adenokarsinooma** **15-20**
- **Adenosquamoosi karsinooma** **5**

Kohdunkaulasyövän hoito

- **Esiasteet; seuranta tai loop**
- **Stage IA1 (=mikroinvasiivinen ca)**
 - **loop tai kohdun poisto**
(synnytykset, ikä)

Kohdunkaulasyövän hoito

Stage IA2-IIA

- **radikaali kohdun poisto (Wertheim)**
 - **AH/LH $\pm$ BSO**
 - **paravaginaalisen ja - metraalisen kudoksen poisto**
 - **lantion imusolmukkeiden poisto**

Kohdunkaulasyövän hoito



Kohdunkaulasyövän hoito

Stage IA2-IIA

- **leikkausta edeltävä brakyhoito, jos**
 - **G3, adenosquamoosi (ASC) histologia, > 4 cm kasvain (NACT-harkinta)**
- **postoperatiivinen kemosädehoito, jos**
 - **G3, ASC, LVI +, LNM +, invaasio yli 1/2, positiiviset marginaalit**

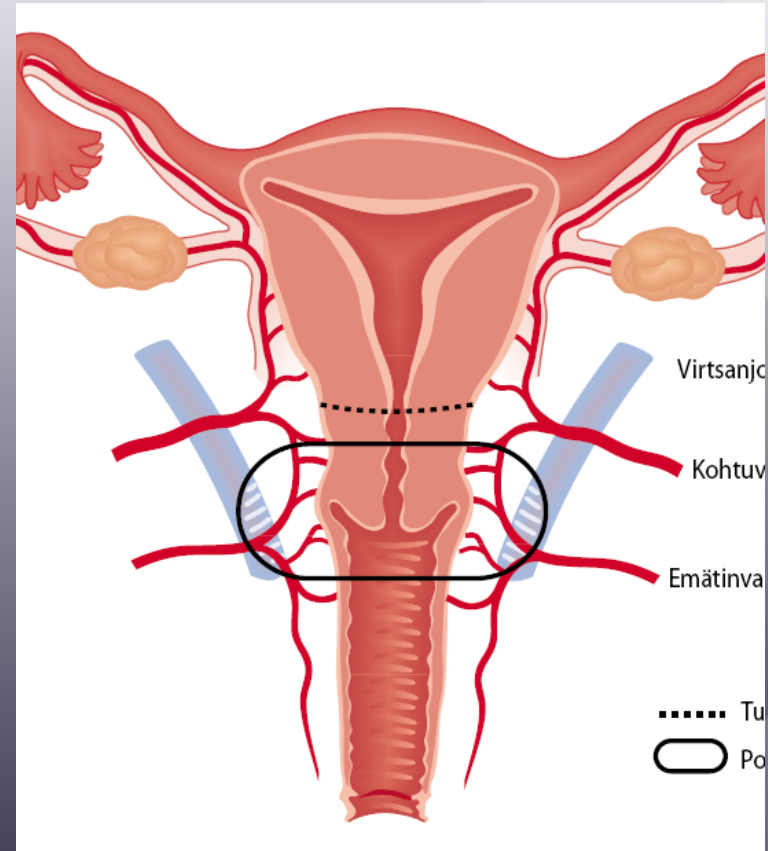
Trakelektomia – raskausmahdollisuuden säilyttävä kohdunkaulan syövän hoitomuoto

TAULUKKO 2. Trakelektomian aiheet.

Realistinen toive hedelmällisyyden säilyttämisestä
Ikä alle 38–40 vuotta
Ei tiedossa olevaa hedelmällisyyttä heikentävää tekijää
Kohdunkaulan syövän levinneisyysluokka Ia2–Ib
Kasvain hyvin tai kohtalaisen hyvin erilaistunut
Kasvaimen koko alle 2,0 cm
Vähäinen endoservikaalinen affisio
Ei imusolmukemetastaaseja
Ei invaasiota veri- tai imusuoniin
Painoindeksi alle 35 kg/m²
Normaali emätin

TAULUKKO 3. Ennen trakelektomiaa tehtävät tutkimukset.

Loop-konisaatio ja poistetun kudoksen histopatologinen tutkimus
Vaginaalinen kaikututkimus
Lantion magneettikuvaus
Thoraxröntgenkuvaus
Ylävatsan kaikukuvaus
Tuumorimarkkerit (S-SCC, S-CA 125)



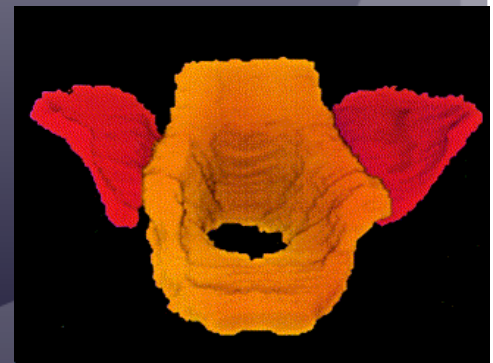
Kohdunkaulasyövän hoito

Stage II B-IV

- **Kemosädehoito**
- **Brakyterapia**
 - tarpeen mukaan harkittava kudoksen sisäistä sädehoitoa
- **solunsalpaajahoidot harkinnan mukaan**
 - platina- tai taksaanipohjaiset

Kohdunkaulasyövän kemosädehoito

- Viikottainen sisplatiini-hoito (40mg/m²) yhdistettynä sädehoitoon vähentää kuolemanvaaraa 30-50% pelkkään sädehoitoon verrattuna
- Pikkulantion imusolmukkeisiin + tuumorialueelle 45/1.8GY
- Boosterit: Primaari tuumorialueelle + metas. imusolmukealueelle 5.4/1.8GY, makrosk. kasvaimen 16.2/1.8GY



Kohdunkaulasyövän brakyhoito

- **Indikaatiot (American Brachytherapy Society Gynecologic Cervical Cancer Task group) :**
 - St IB2-IVA (externin sädehoidon jälkeen), 55 vrk
 - St IVB palliaationa
 - Meillä st IIB-



Smit Sleeve

The Smit Sleeve is designed for fractionated endometrial treatment. The Smit Sleeve is a plastic tube with drainage holes that is inserted into the endometrium and sutured in place prior to the first treatment. With the Smit Sleeve the cervix remains dilated for subsequent applicator insertions throughout the course of treatment. The Smit Sleeve provides tissue spacing to reduce mucosal dose. It also acts as a cervical stopper.



Smit Sleeve, 6mm



Smit Sleeve, 9mm

Kohdunkaulasyöpä ja neoadjuvanttikemoterapia (NACT)

- **Meta-analyysi, Eur J Cancer 2003**
 - **21 randomoitua tutkimusta (sisplatiinipohjaisia kombinaatiohoitoja)**
 - **A) NACT + sädehoito (SH) – radikaali SH (n=2074) ja B) NACT+ operaatio - radikaali SH (n=827)**
 - **Tulos: A) alle 14 vrk sykli ja sisplatiiniannos yli 25mg/m² parantaa eloonjäämistä B) NACT paransi 5-v. overall survivalia 12-16% (huom.sekoittavat tekijät)**
- **OPTIO: bulky (> 4 cm) disease ja parametrioinfiltraatio vain sentraalinen**
 - **inoperaabeli -> operaabeli**

Sytostaattihoidot levinneessä/uusiutuneessa kohdunkaulasyövässä

SYTOSTAATTI	VASTE
Sisplatiini	15-25%
Ifosfamidi	31%
Paklitakseli	17%
Ifosfamidi-sisplatiini	31%
Irinotekaani	21%
Paklitakseli-sisplatiini	46%
Gemsitabiini-sisplatiini	41%
Topotekaani-sisplatiini	27%

Ennusteelliset tekijät

- **Perinteiset:**

- **Gradus, tuumorin koko, stroomainvaasion syvyys + LVI cx-alueella, LNM määrä, hoito (CRT), ikä**

- **Muita:**

- **Tuumorin leviäminen corpusken alueelle, tupakointi, matala hb diagnoosihetkellä, etninen tausta, HPV16, HPV18**

Tutkittavia biomarkkereita

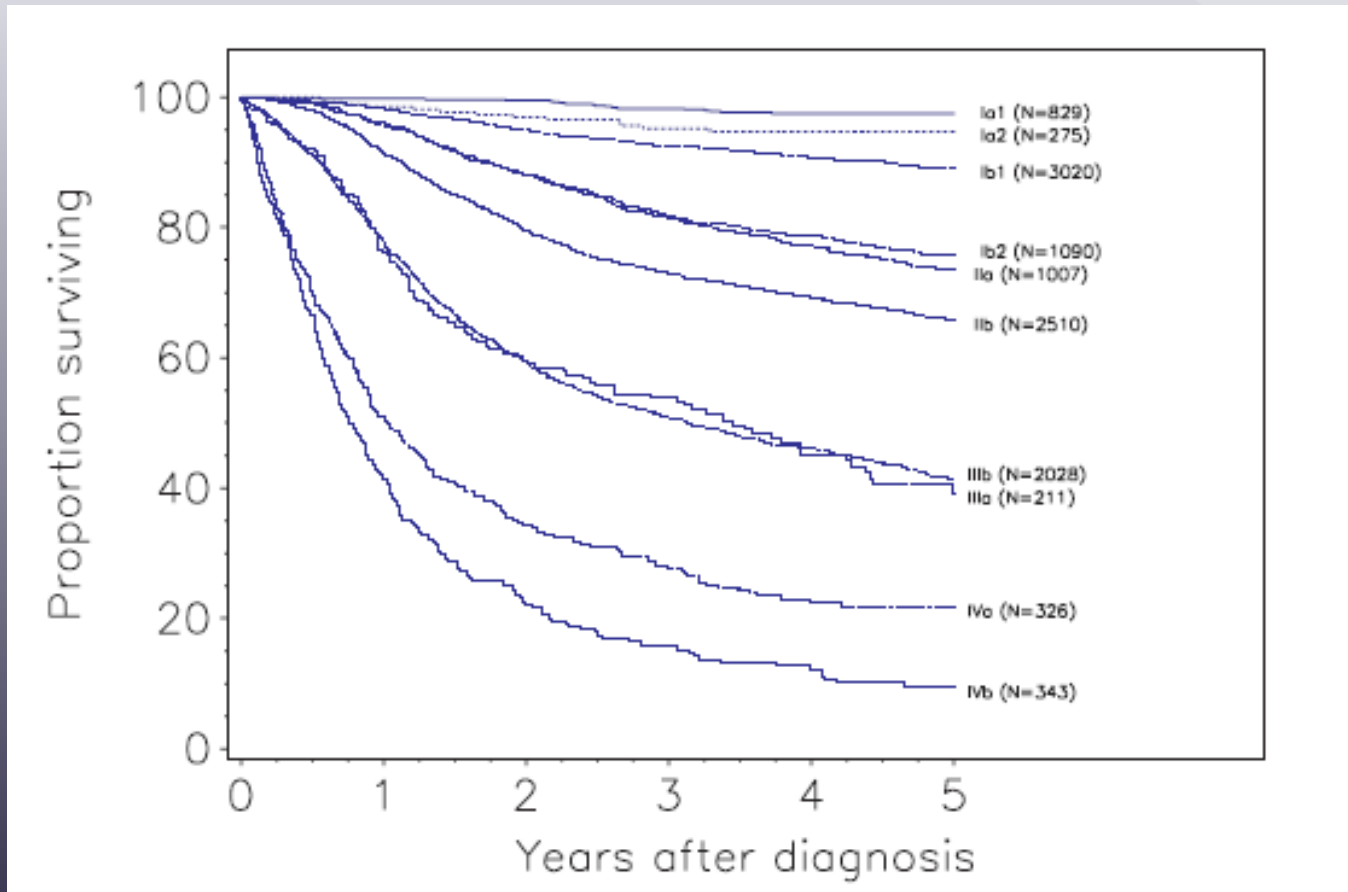
Squamous cell carcinoma antigen (SCC)
CA9 (endogenous hypoxia marker)
EF5 (immunohistochemical hypoxia marker)
Vascular endothelial growth factor (VEGF)
Epidermal growth factor receptor (EGFR)
Mutations predicting sensitivity to EGFR inhibition
Mutations predicting sensitivity to cisplatin
Cancer stem cells
Circulating tumor cells
MicroRNAs
Gene expression profiles

Kohdunkaulasyövän 5-v. eloonjäämisennuste

• Stage I	90-75 %
• Stage II	55 %
• Stage III	31 %
• Stage IV	7 %
• Kaikki	65-70 %

Kohdunkaulan syövän ennuste

(FIGO Annual reports, Int.J.Gyn.Obstet 2006)



Kohdunkaulasyöpä

Yhteenveto

- vuosittaisissa kokonaistapausmäärissä ei merkittävää lisääntymistä
- radikaali vs säilyttävä leikkaus
- laparoskooppinen leikkaus
- leikkaus ei ole mahdollinen noin 30 %:ssa
- CRT on parantanut merkittävästi ennustetta
- HPV rokotteiden merkitys

