Munasarjasyöpä (MSS), MJS ja VKS

EGO Koulutuspäivät

Onkologia

Helsinki 18.10.2012



Arto Leminen

Sisältö

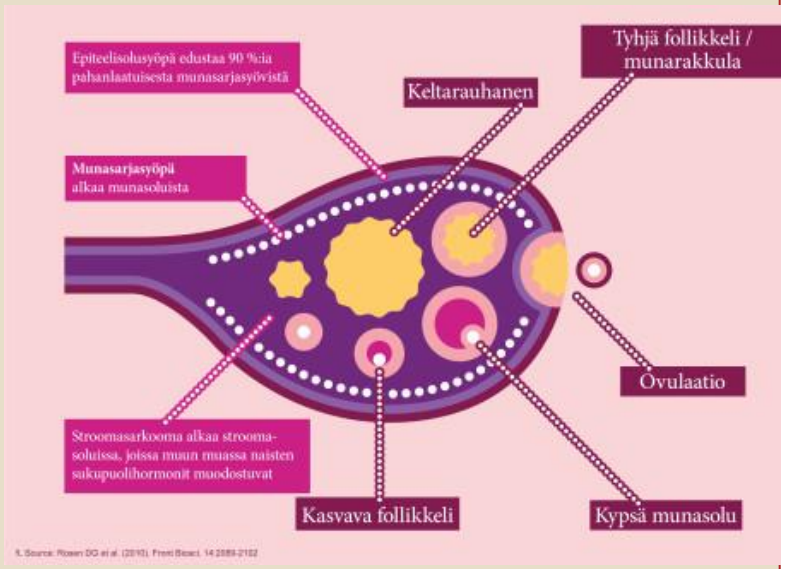
- Epidemiologia
- Luokitus
- Suoja- ja riskitekijät
- Oireet
- Diagnostiikka
- Hoito
- Seuranta
- Ennustetekijät ja ennuste
- Muut kuin epiteliaaliset syövät

Epidemiologia

- **Ilmaantuvuus**
  - varsin vakaa 1960-luvulta alkaen: 8.2 / 100.000
  - kasvaa iän mukana, suurin 60-64-vuotiailla
  - 30-vuotiaalla 5 / 100.00
  - 60-vuoitaalla 48 / 100.000
- **Vuosittain 450-460 uutta**
  - rajalaatuisten kasvainten määrä 140
- **Eliniän riski 1.7%**

Histologinen luokitus

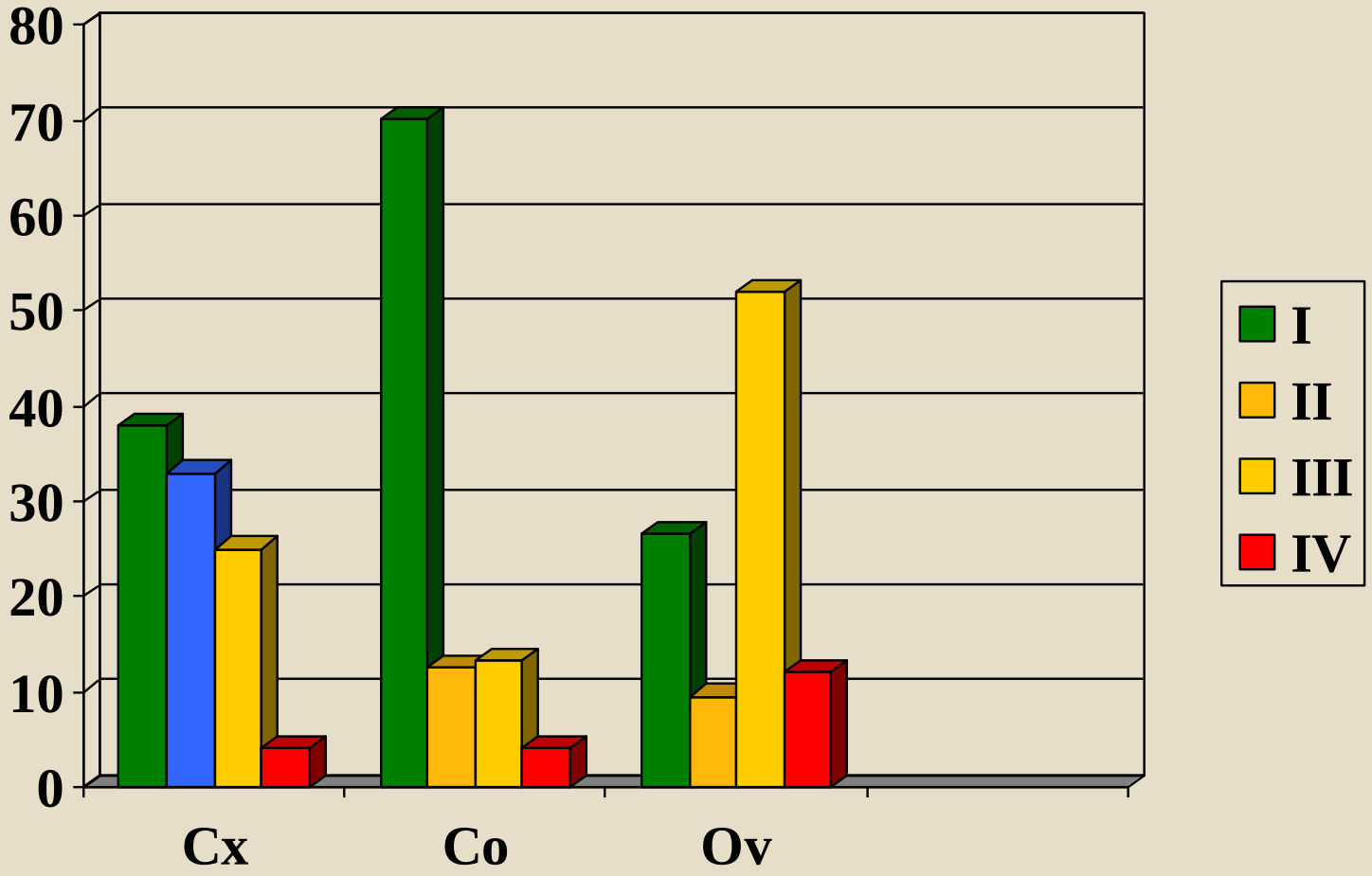
Tyyppi	%
Epiteliaaliset (c56.7 .)	92-96
-Seroosi	-40
- Endometroidi	- 10-24
- Kirkassoluinen	- 5-11
- Musinoosi	- 3-10
- Erilaistumaton	- 6
- Sekamuoto	- 5
- Maligni Brenner	< 0.1
Itusolukasvaimet	3-5
Sukupienakasvaimet	5-10



Levinneisyysluokitus

Aste (Stage) FIGO	Anatominen vastine
I (A-C)	Rajoittuminen munasarjoihin
II (A-C)	Rajoittuminen lantioon
III (A-C)	Leviäminen vatsaonteloon, retroperitoneaaliset imusolmukkeet
IV	Etäpesäkkeet vatsaontelon ulkopuolella Parenkyymietäpesäkkeet

Levinneisyysjakauma



Epiteliaalinen MSS, tyyppiluokitus

Tyyppi	Käyttäytyminen
I	Kehittyminen rajalaatuisista Hyvin erilaistuneet (G1-2) Matala maligniteettiaste (low grade)
II	Ei esiasteita Huonosti erilaistuneet (G3) Korkea maligniteettiaste (high grade) Kirkassoluisuus

Syntymekanismi

- **Mutaatiot perussyynä**
  - **perityt (5-10%), elinaikaiset**
- **Ovulaatioiden määrä**
  - **pitempi fertiiliaika -> suurempi riski**
- **Hypergonadotropia**
  - **esiintymishuippu MP aikaan**
- **Inflammaatio / infektio**
  - **inflamm -> happiradikaalit**

Suojatekijät

Tekijä	Suojavaikutus
Yhdistelmäehkäisytabl.	0.92-0.59
Synnytys	0.50 (≥ 3 P)
Imetys	0.87-0.74
Sterilisaatio	0.70 (0.33-0.82)
Kohdunpoisto	0.70 (0.58-0.73)

Riskitekijät

Tekijä	Riskivaikutus
Yksi lähisukulainen	1.7 -> 5% (3 x)
Kaksi lähisukulaista	1.7 -> 7% (4x)
BRCA1	39 (18-54)%
BRCA2	11 (2.4-19)%
HNPCC	10 %
Lapsettomuus	OR 1.5-2.1
PCOS	OR 2.5 (1.1-5.9)
Endometrioosi	OR 1.43 (1.19-71)
HT	OR 1.38-2.07

Oireet

Oire	I-II/ III-IV (%)
Oireettomuus	
Tuntuva kasvain	40 - 75
Suurentunut vatsa	25 - 30
Kipu	17 - 11
Phv, ummetus	14 - 24
Verenvuoto	12
Virtsavaivat	10 - 5
Kuume – heikotus	4 - 15
Hengenahdistus	2 - 8
Laihtuminen	7

Diagnostiikka

- Yleis- ja gynekologinen tutkimus
- Kaikukuvaus
- Kerroskuvaus (TT), MRI, PET-TT
- Kasvainmerkkiaineet
- Laparoskopia
- Histologinen näyte (pan)

Diagnostiikka

- **Kaikukuvaus emättimen kautta**
  - yksilokeroinen kysta 0.3%
  - useat lokerot, kiinteät osat, papillaarisuus 36%
  - Doppler ei anna lisäosuvuutta
- **RMI (=risk of malignancy index)**
  - MP-vaihe x kk kuvauslöydös x CA125-arvo
  - Yli 200 viittaa syöpään
- **TT / MRI ja PET-TT – enemmän levinneisyysselvityksiä**

RMI laskenta

Tekijä		Pisteet
Ikävaihe	Premenopaussi Postmenopaussi	1 4
KK löydös	Jos simplex-kysta tai yksi allaolevista Jos ≥ 2 seuraavista - monilokeroisuus - kiinteät alueet, > 3 mm septa - askites - molemminpuoleinen muutos	1 4

Kasvainmerkkiaineet

Merkkiaine	Käyttö	SE / SP (%)
CA125	Epititeliaalinen	88-91 / 60-98
HE4	Epiteliaalinen	- ” - (nuoret) ROMA
TATI	Epiteliaalinen/ musinoosi	
AFP	Itusolukasvain (ISK)	
hCG, hCG-B	IS K, TBS ja istukkasyöpä	
LDH	ISK	
Inhibiini B	Sukupienakasvain (GCT)	

Laparoskopia

- Tehdään kun varmaan diagnoosiin ei muutoin päästä = diagnostinen
- Kun arvioidaan mahdollisuus merkittävään sytoreduktioon = prediktiivinen
- Stage I-II potilaiden leikkaushoito
- Restaging-leikkaus (joskus)

Hoito -EMSS



- Leikkaus
- Solunsalpaajahoito
- Bevasitsumambi
- Uusiutuneen taudin hoito
- Palliatiivinen hoito
- Muut hoidot

EMSS leikkaushoito

- Ensileikkaus - sytoreduktio
- Ultraradikaali kirurgia
- Hedelmällisyyden säilyttävä kirurgia
- Leikkaus NACT:n jälkeen
- Uusintaleikkaukset
  - restaging ja sekundaarinen sytoreduktio
- Uusiutuneen taudin leikkaus
- Palliatiivinen kirurgia
- Missä leikataan

Ensileikkaus

- **EMSS tärkein hoitomuoto**
  - **histologinen varmennus**
  - **levinneisyyden määrittäminen**
  - **kasvainten poistaminen**
    - **täydellinen = optimaalinen = ei JK**
    - **melkein täydellinen = suboptimaalinen = JK < 1 cm**
    - **epätäydellinen = JK > 1 cm**
- **Periaatteellisesti avoleikkaus**

Ensileikkauksen sisältö

- A-YK-viilto
- Neste (ml) / huuhde-näyte x 5
- Vatsakalvon tarkastelu , tunnustelu, kudosnäytteet
- ROM (infra / supra)
- Umpilisäkkeen poisto
- AH + BSO
- Sytoreduktio ≈ debulking
  - kasvainten poisto ”maksimaalisesti”

Ensileikkaus - imusolmukkeet

- Ei tarpeen kun st I musinoosi tauti
- Systemaattinen poisto lantiosta ja para-aortaalisesti kun
  - makroskooppisesti st I-II tauti
  - kun leikkaustuloksen arvioidaan tulevan optimaaliseksi / suboptimaaliseksi
- Bulky solmukkeiden poisto kun
  - poiston seurauksena JK = < 1 cm
  - jos tämän seurauksena JK = 0, ennuste parempi

Ultraradikaali kirurgia

- **Edellä kuvattu +**
  - **laajat vatsakalvon poistot ± pallearesektiot**
  - **maksaparenkyymin kasvainten ja sappirakon poistot**
  - **haimahännän ja pernan poisto**
  - **laajat suoliresektiot ± mahalaukun resektio**
- **Hyödyllisyys – näyttö puuttuu vielä (D)**
- **Koulutus ?**

Hedelmällisyyden säilytys

- **Nuori potilas, st IA, raskaustoive / hyvä raskausmahdollisuus**
  - **kasvaimen puoleinen SO**
  - **ei kohdun poistoa**
  - **levinneisyys määritys kuten ed. kuvattu (C)**
- **Jos ensileikkauksessa ei saada varmuutta diagnoosista (ca vai ei)**
  - **säästävä ensileikkaus**
- **BSO kun lapsiluku on täysi**

NACT - leikkaus

- **Solunsalpaajahoito (CT) 3-4 x -> suotuisa vaste -> leikkaus kuten kuvattu**
  - **suotuisa vaste – mitä- se on?**
- **Voi vähentää leikkauksen komplikaatioita (B)**
- **JK määrä pienempi**
- **Ennuste sama (B)**

Uusintaleikkaukset

- **Restaging**
  - **levinneisyysmääritys on jäänyt ensileikkauksessa puutteelliseksi**
  - **tehdään ennen CT, mieluiten alle kuukausi ensileikkauksesta**
  - **osoittaa laajemman levinneisyyden noin 30%:ssa (B)**

Uusintaleikkaukset

- **Sekundaarinen sytoreduktio (SCR)**
  - **= ensivaiheen CT annettu - osittainen hoitovaste – jäljellä olevan kasvainmassan poisto**
  - **ristiriitaisia tuloksia**
  - **ei vaikutusta OS (B)**
  - **48%:lle optimaalinen leikkaustulos**

Uusiutuneen taudin leikkaus

- **Yksittäinen parenkyymin (yhden lohkon) kasvain**
  - **aivot, keuhko, maksa**
- **Vatsaontelon pesäkkeet**
- **Hyöty vain silloin kun tulos on optimaalinen**
  - **suboptimaalinen tulos – jopa haitallinen (?)**

Uusiutuneen taudin leikkaus

- **Optimaalista tulosta ennustavat**
  - **ensileikkauksen optimaalisuus**
  - **hyvä yleiskunto**
  - **askiteksen puuttuminen**
- **Optimaalisen tuloksen mahdollisuutta parantavat**
  - **st I-II**
  - **karsinoosin puuttuminen**
  - **pitkä tauditon aika**
  - **uusiutuman sijaitseminen lantiossa (sentraalisesti)**

Palliatiivinen kirurgia

- **Suolitukokset**
  - **avanne > ohitukset**
- **Virtsatietukokset**
  - **pyelostoomat**
- **Pleuraneste**
  - **pysyvä dreeni (PleurX)**

Missä leikataan

- **Keskittäminen yksiköihin joissa riittävät potilasmäärät ja tieto-taito**
  - **levinneisyysmääritys osuu paremmin oikeaan**
  - **leikkaukset useammin tulokseltaan optimaalisia**
  - **parantaa potilaiden ennustetta (B)**
- **Suomessa leikkaukset yo-sairaaloihin (D)**
  - **462 / 5 = 92**

Solunsalpaajat

Ryhmä	Lääkeaine	Yleisin sivuvaikutus
Platinajohdokset	Karbo-, oksali- ja sisplatiini	Nefro, neuro, oto PHV, MS
Taksaanit	Dose- ja paklitakseli	Neuro, neutro
Antrasykliinit	Doksi- ja epirubisiini, PLD	Sydän, PPE
Topomeraasi-inhibiittorit	Irino- ja topotekaani	MS, ripuli
Antimetaboliitit	Gemsitabiini	MS
Podofylliinitoks.johd.	Etoposidi	
Mitoosiestäjät	Vinorelbiini	
Alkyloivat aineet	I- ja Syklofosfamidi	MS

Solunsalpaajahoito

- **Ensivaiheessa aina paitsi ei-kirkas-soluinen st IA G1**
  - **PK = paklitakseli (175 mg/m2)` + karboplatiini (AUC4-6) x 6 (-), 3W**
  - **Vaihtoehdot**
    - **karboplatiini**
    - **PK -> dosetakseli (75 mg/m2) + karbo**
    - **PK -> PLD (30 mg/m2) + karbo**

Solunsalpaajahoito

- **DD (annosintensiivinen) hoito**
  - **paklitakseli (80 mg/m2) viikottain + karbo 3W**
  - **japanilaiset tutkimukset : PFS pitenee**

Solunsalpaajahoito

- **IP (intraperitoneaalinen) hoito**
  - **vatsaonteloon rajoittunut tauti**
  - **monikertaiset pitoisuudet**
  - **invasiivisempi**
  - **enemmän komplikaatioita**
- **Pidentää (ilmeisesti) taudin etenemätöntä (PFS) ja kokonais (OS) elinaikaa**

CT + bevasitsumabi

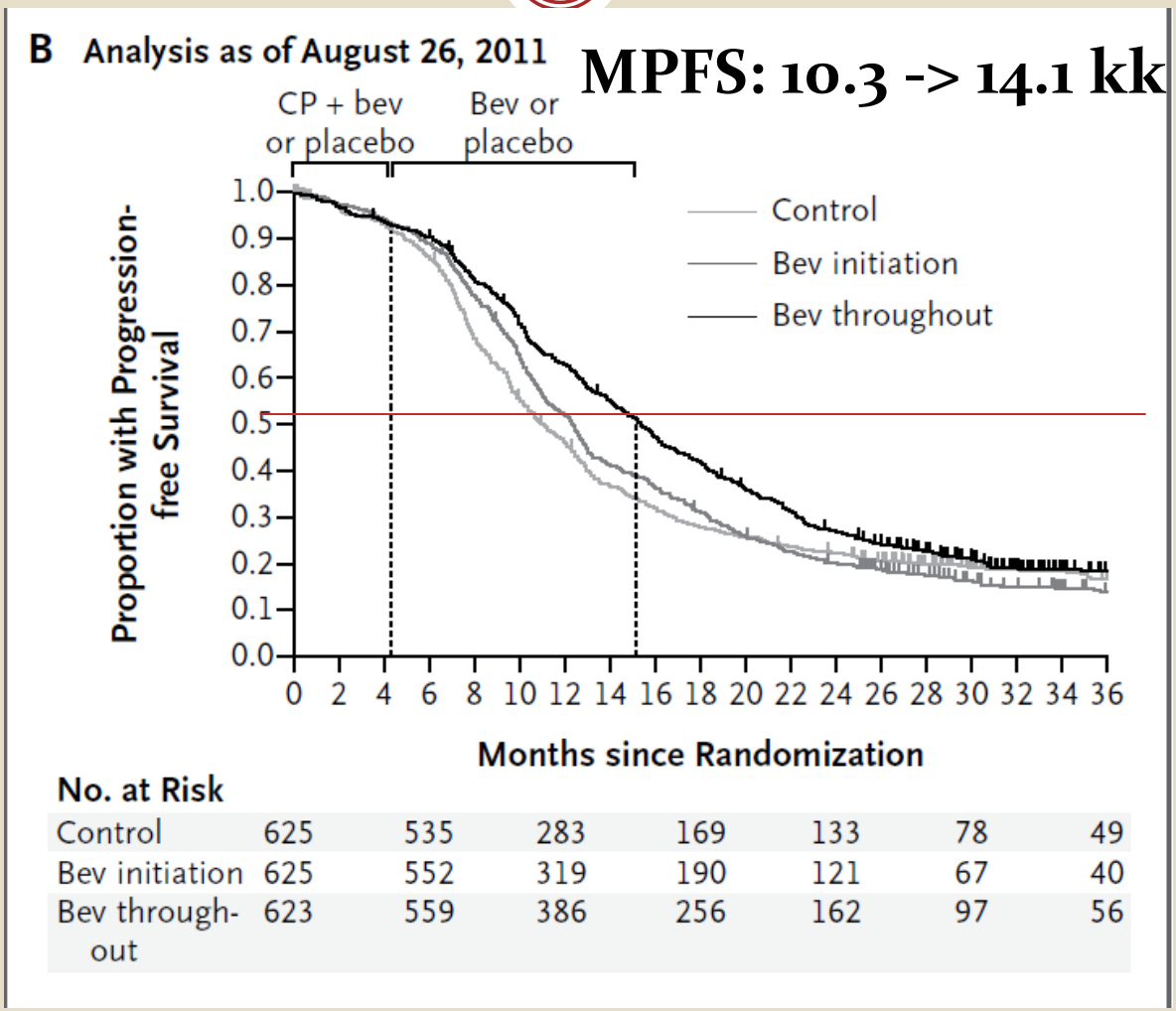
- PK x 6 ± BEV 15 – 7.5 mg/kg ylläpitona vähän yli vuoden
- RCT x 2: GOG 0218 ja ICON7
  - PFS pitenee 2-4 kuukautta
  - OS hyödystä ei vielä näyttöä
  - hinta korkea: 30-35.000 €

Milloin bevasitsumabi?

- Stage IIIC – IV tauti
- Suboptimaalinen leikkaustulos
- Riittävä yleiskunto
- Ei merittävää fisteliriskiä
- Sitoutuminen pitkään hoitoon

CT + BEV: GOG0218

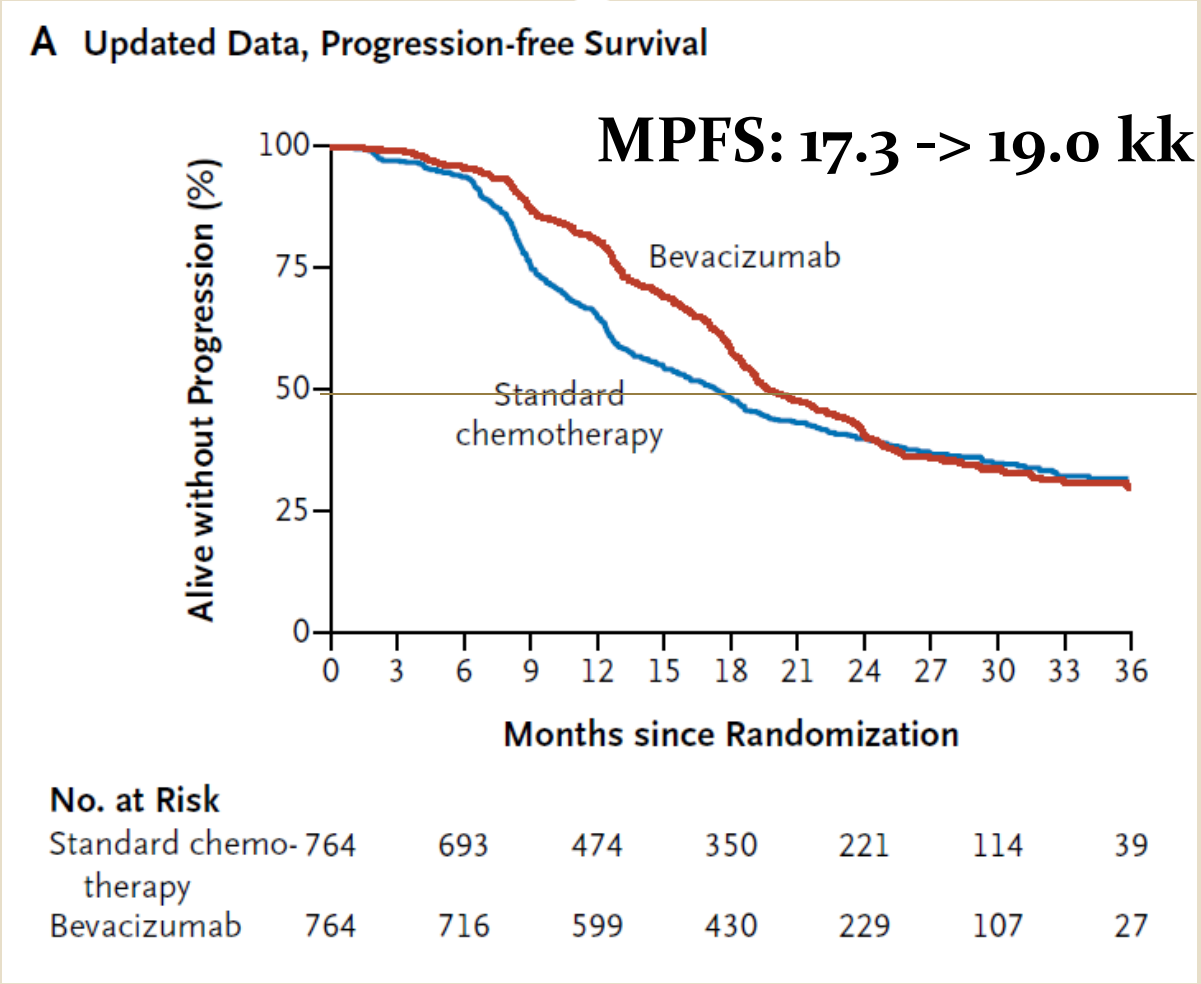
MPFS: 10.3 -> 14.1 kk



No. at Risk

Control	625	535	283	169	133	78	49
Bev initiation	625	552	319	190	121	67	40
Bev through-out	623	559	386	256	162	97	56

CT + BEV: ICON7


A Updated Data, Progression-free Survival
MPFS: 17.3 -> 19.0 kk
Alive without Progression (%)
100
75
50
25
0
Bevacizumab
Standard chemotherapy
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36
Months since Randomization
No. at Risk
Standard chemo-therapy 764 693 474 350 221 114 39
Bevacizumab 764 716 599 430 229 107 27

CT – uusiutunut EMSS

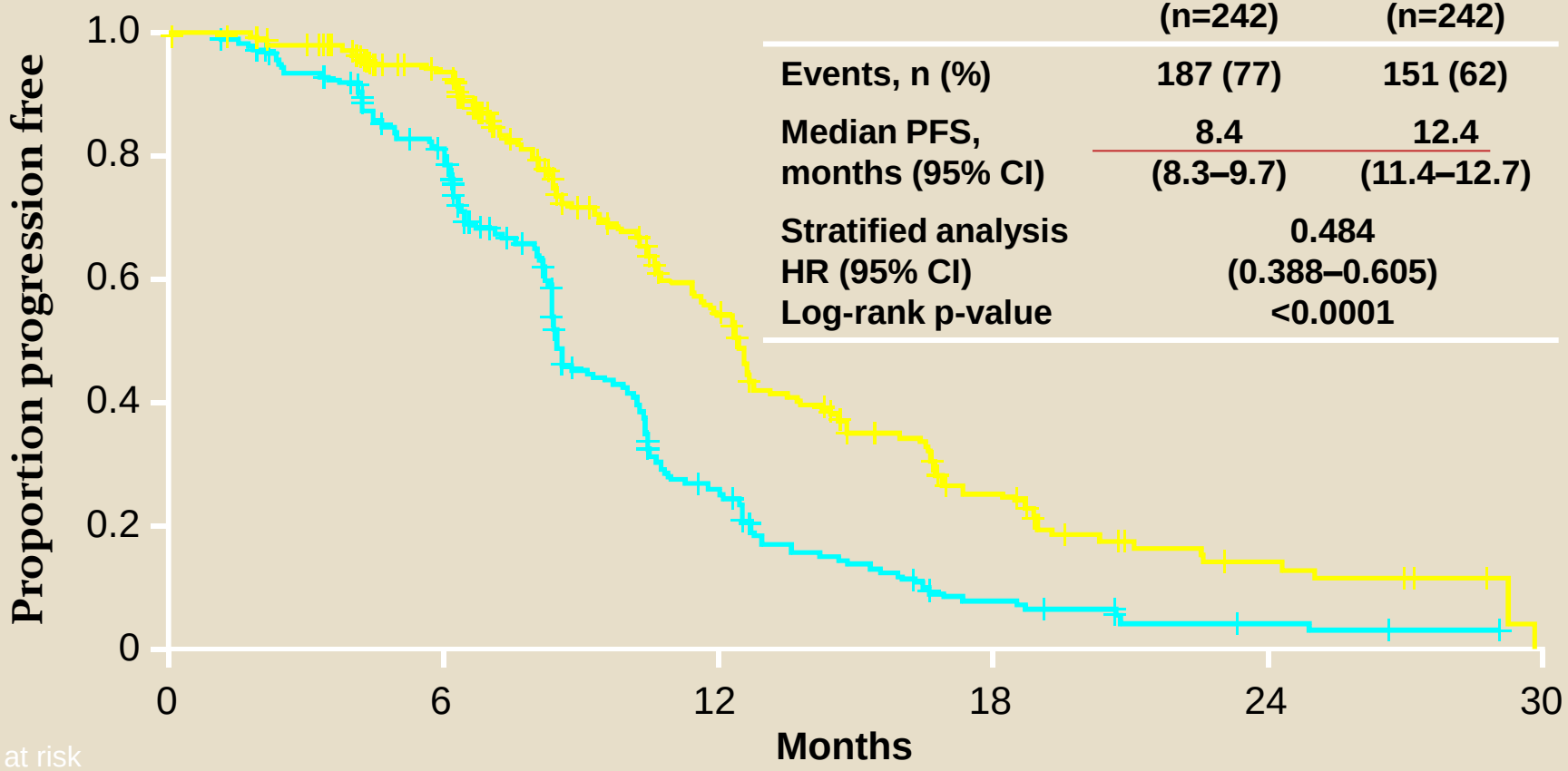
- **Jaottelu sen mukaan miten nopeasti uusiutuma tapahtuu**

Määritelmä	Uusiutuma-aika ensihoidon loppumisesta
Herkät (solunsalpaajille)	> 12 kuukautta
Osittain herkät	6-12 kuukautta
Resistentit	6 kuukautta

CT – UEMSS - herkät

- **Sama yhdistelmähoito kuin ensivaiheessa, siis PK-hoito**
- **Vaihtoehtoina**
  - **Karboplatiini**
  - **PLD (Caelyx 30 mg/m2) + karboplatiini**
  - **Gemsitabiini (1250 mg/m2) + karboplatiini**
  - **DK (dosetakseli 50 mg/m2) +karbolatiini**
- **CT (GK) ± BEV, OCEANS-tutkimus (JCO 12)**

OCEANS: Primary analysis of PFS



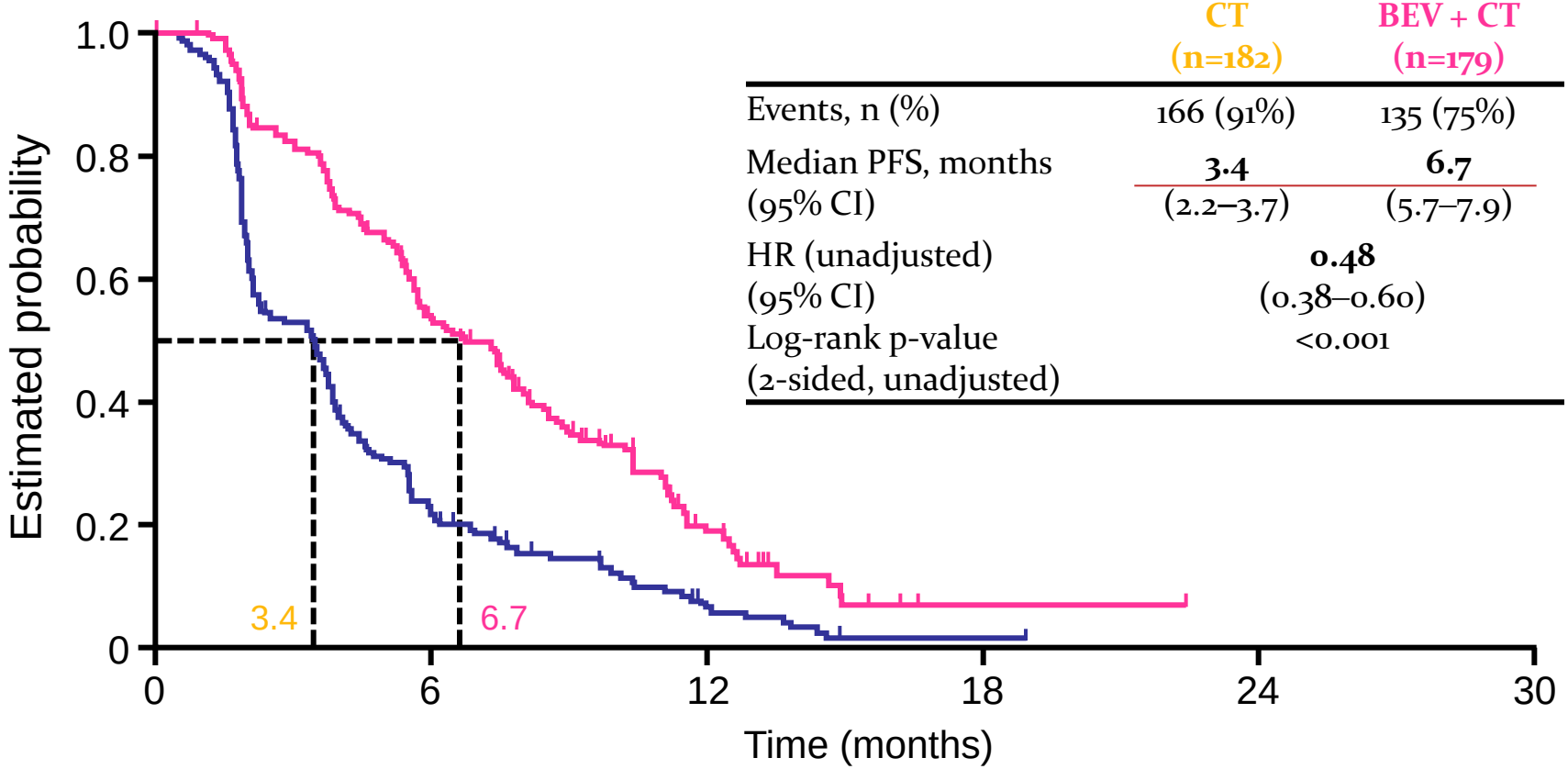
	CG + PL (n=242)	CG + BV (n=242)
Events, n (%)	187 (77)	151 (62)
Median PFS, months (95% CI)	8.4 (8.3–9.7)	12.4 (11.4–12.7)
Stratified analysis HR (95% CI)	0.484 (0.388–0.605)	
Log-rank p-value	<0.0001	

No. at risk						
CG + PL	242	177	45	11	3	0
CG + BV	242	203	92	33	11	0

CT – UEMSS - resistentit

- Yksittäiset solunsalpaajat
- Hoitovasteet 20-30%, vastekesto muutama kk, kyseessä siis palliatiivinen hoito
- Vaihtoehdot
  - PLD, topotekaani, dosetakseli, etoposidi, gemsitabiini, oksaliplatiini, vinorelbiini, paklitakseli, irinotekaani, epirubisiini, syklofosfamidi
- Yksittäinen solunsalpaaja + BEV

Aurelia (PLD, w-pakli, topo ± BEV): PFS



	CT (n=182)	BEV + CT (n=179)
Events, n (%)	166 (91%)	135 (75%)
Median PFS, months (95% CI)	**3.4** (2.2–3.7)	**6.7** (5.7–7.9)
HR (unadjusted) (95% CI)	**0.48** (0.38–0.60)	
Log-rank p-value (2-sided, unadjusted)	<0.001	

No. at risk:

CT	182	93	37	20	8	1	1	0	0
BEV + CT	179	140	88	49	18	4	1	1	0

Median duration of follow-up: 13.9 months (CT arm) vs 13.0 months (BEV + CT arm)

UEMSS - hormonihoito

- **Tamoksifeeni ; 10-20% (0-56) vaste**
  - **inhiboi angiogeneesiä**
  - **stabiloiva vaikutus 32%**
  - **on käytetty oireettomilla UEMSS-potilailla, joilla CA125 nousee**
  - **saattaa siirtää “turhan” solunsalpaajahoidon aloittamista**

UEMSS - hormonihoito

- **MPA**
- **GnRH-analogit**
- **Aromataasi-inhibiittorit**

Seuranta

- Seurannan mielekkyys ?
- Oireettomien potilaiden seurannasta ei ole hyötyä elossaoloa ajatellen
- CA125 rutiinimääritystä ei suositella
- Seurannan pituuden lyhentäminen
  - 0-3 v, 4-5 oirepkl
- Hoitojen keskittä/yminen
  - uusi laki 2014 ->

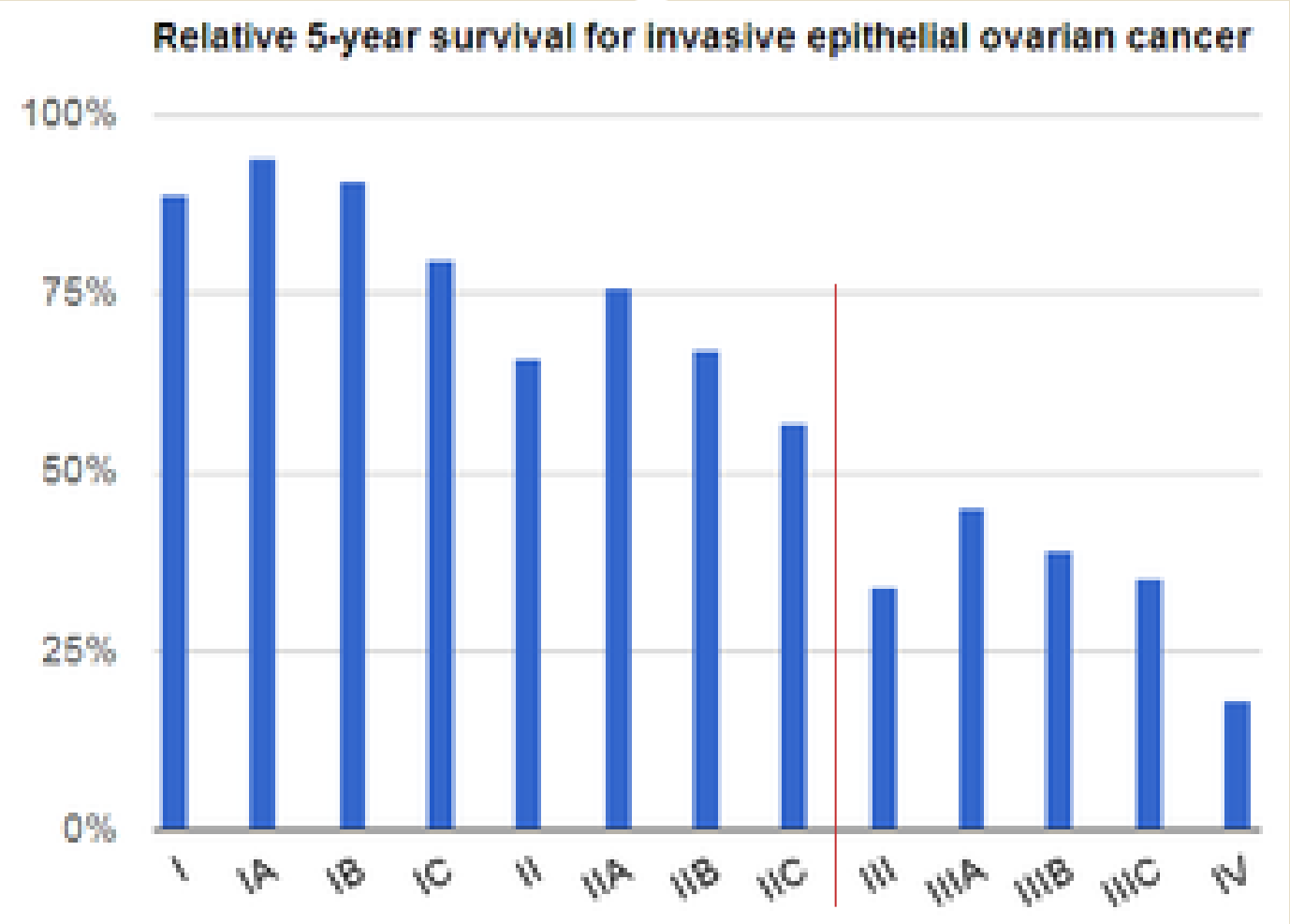
Ennusteen kehittyminen

Aika	MOS (kk)
Ennen alkyloivia aineita (1950)	6
Alkyloivat aineet (1960)	12
Platinajohdokset (1970-80)	24
Platina + taksaani (1990-)	34-38
IP, DD, CT+BEV (2000-)	39-50

Ennuste levinneisyysasteen mukaan

Stage	5-VEOL (%)
IA-C	90-83
IIA-C	71-66
IIIA-C	47-33
IV	15-20
Kaikki	45-55

Ennuste


Relative 5-year survival for invasive epithelial ovarian cancer
100%
75%
50%
25%
0%
I
IA
IB
IC
II
IIA
IIB
IIC
III
IIIA
IIIB
IIIC
IV

Muut histologiset tyypit

- **Itusolukasvaimet (C56.91)**
  - **Dysgerminooma**
  - **Ruskuaispussikasvain (yolk sac, EST)**
  - **Maligni (*immatura*) teratooma**
  - **Embryonaalinen karsinooma**
- **Sukupienakasvaimet (C56.92)**
  - **Granuloosasolukasvain**
  - **Sertoli-Leydigin solukasvain**

Itusolukasvaimet

- Keski-ikä 19-21 vuotta
- Yleisimmin stage I tauteja
  - konseravatiivinen hoito = USO + staging
- Dysgerminoomat 50% kaikista
- Solunsalpaajahoito (BEP/BEK)
  - ei st IA G1 maligni teratooma eikä st I dysgerminooma
- Ennuste hyvä; 90 – 60%

Sukupienakasvaimet

- Laaja ikäjakauma, keski-ikä 53 vuotta
- Hormonaalisesti aktiiveja
  - E2 – kohdunrunkosyöpä 30-40%
- GCT yleisin, ad 70%
  - leikkaus – kuten EMSS, ei LND
  - solunsalpaajahoito (BEP/BEK)
  - ennuste hyvä; 90-74% - 50-22%
  - myöhäiset uusiutumat

Sukupienakasvaimet

- **S-L solukasvain**
  - **nuorten tauti**
  - **st IA 80%**
  - **testosteroni-eritys – virilisaatio**
  - **leikkaushoito: kuten EMSS**
  - **solusalpaajahoito: BEP/BEK**
  - **uusiutumat: PK, GnRH, AI:t**

Munajohdin- ja vatsakalvosyöpä

- **Munanjohdinsyöpä (c57.0)**
  - 40-60 uutta vuodessa
  - esiasteet, riskitekijät ? / kuten EMSS
  - oikea leikkausta edeltävä diagnoosi = 4%
  - ennuste hieman huonompi kuin EMSS
- **Vatsakalvosyöpä (c48.)**
  - = seroosi MSS, mutta lähtökohtaa ei löydy ovarioissa