Uutta tietoa munasarjan granuloosasolukasvaimista

Anniina Färkkilä, LL (väit.)

HUS Naistenklinikka ja Lastentautien tutkimuskeskus

Biomedicum Helsinki

Väitöstutkimus

- Ohjaajat: Prof. Markku Heikinheimo, Dos. Leila Unkila-Kallio, Dos. Mikko Anttonen
- Seurantaryhmä: Prof. Seija Grénman, Dos. Patrik Lassus
- Väitös 9.11.2012 Helsingin Yliopisto, Vastaväittäjä Prof. Olli Carpén

“Molecular studies on Pathogenesis, Prognostic Factors and New Treatment Options for Ovarian Granulosa Cell Tumors”

- Sidonnaisuudet: Ei sidonnaisuuksia

Granuloosasolukasvain (GSK)

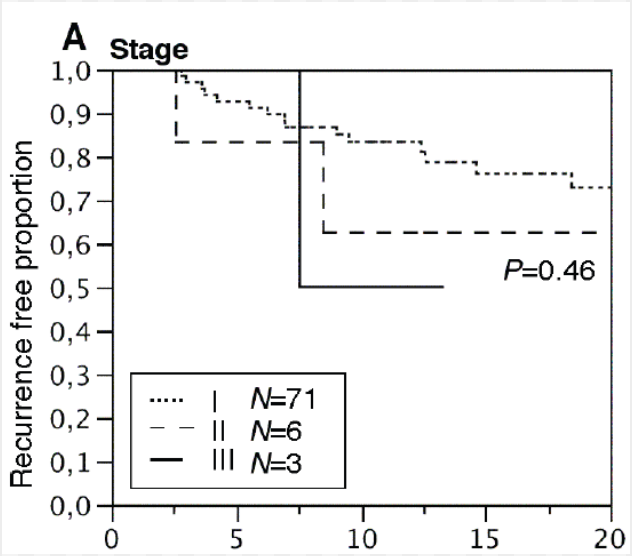
- 3-5% munasarjasyövistä *(Schumer et al. 2003)*
- Insidenssi 4-8/milj. naista/vuosi
  - HYKS NKL 5-10/vuosi *(Unkila-Kallio, 1998)*
- Alkuistyyppi: 51-54 vuotiaana
- Hormonaalisesti aktiivinen
- 5-vuotis ennuste yli 90%
  - 30% uusii, yleensä 4-6 vuotta diagnoosista

GSK kliinisiä kysymyksiä

- Todetaan yleensä varhain
- Ennustetekijät
- Liitännäishoito
  - Optimaalista liitännäishoitoa ei tunneta
  - Kohdennettuja hoitomuotoja ei ole

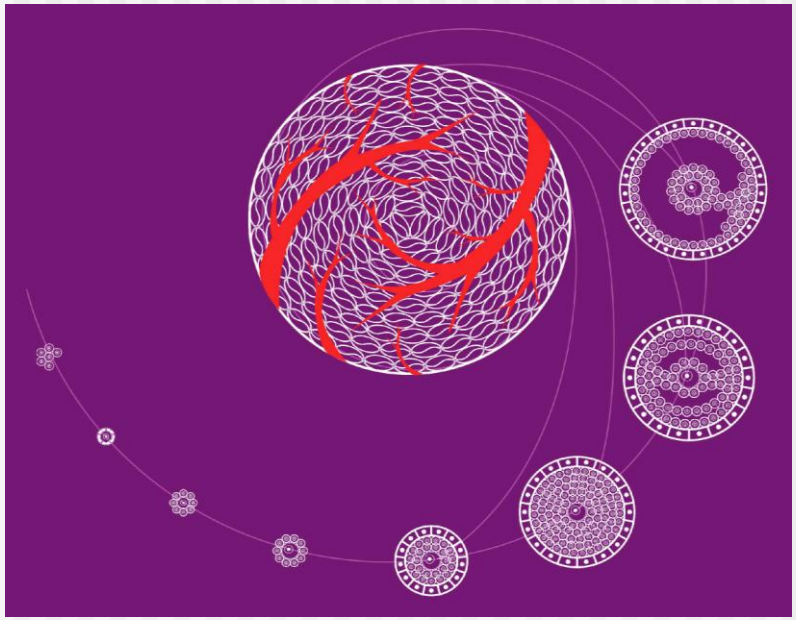
Stage	I	71 (88,8)
	Ia	50 (70.4)
	Ib	1 (1.4)
	Ic	20 (28.2)
	II	6 (7.5)
	III	3 (3.8)

80 potilasta, (Färkkilä, julkaisematon)



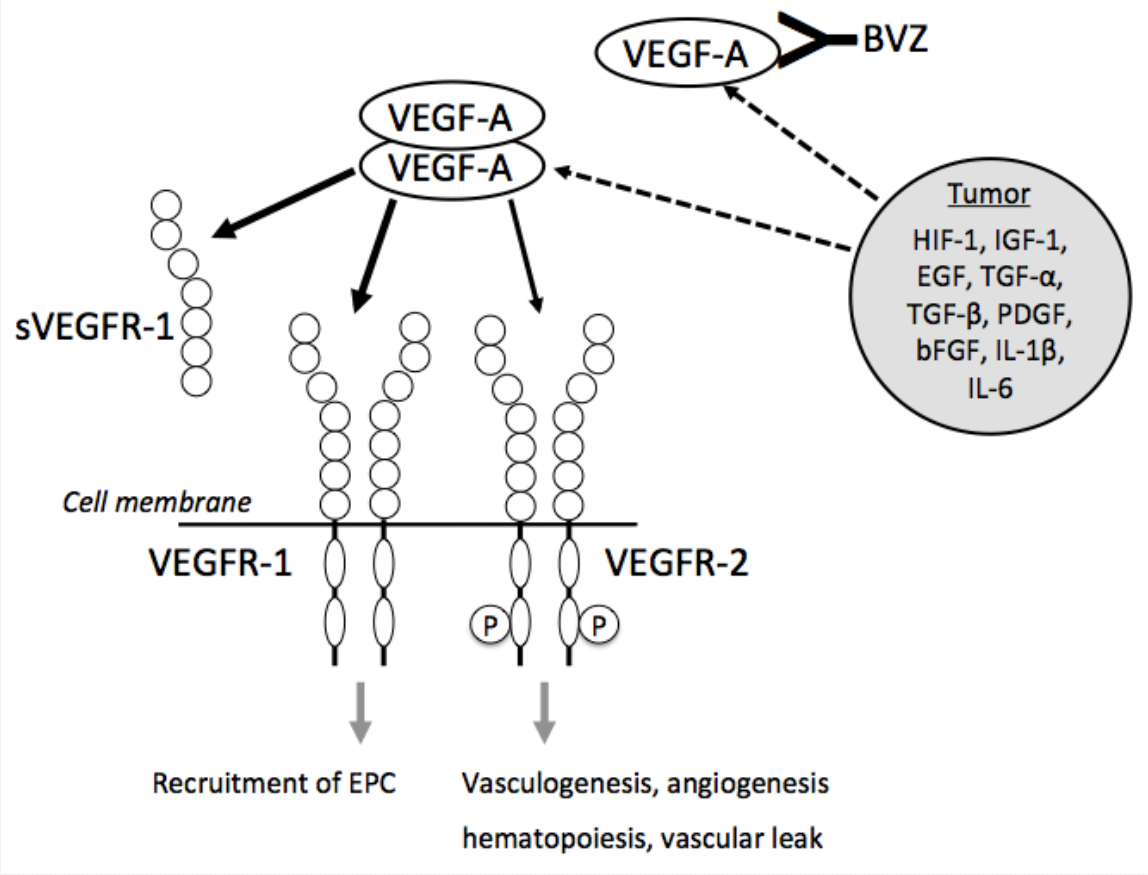
GSK syntymekanismit

- Sukupienan strooma: granuloosasolut
- FOXL2 (402C->G) mutaatio *(Shah, 2009)*
  - Merkitys vielä tuntematon

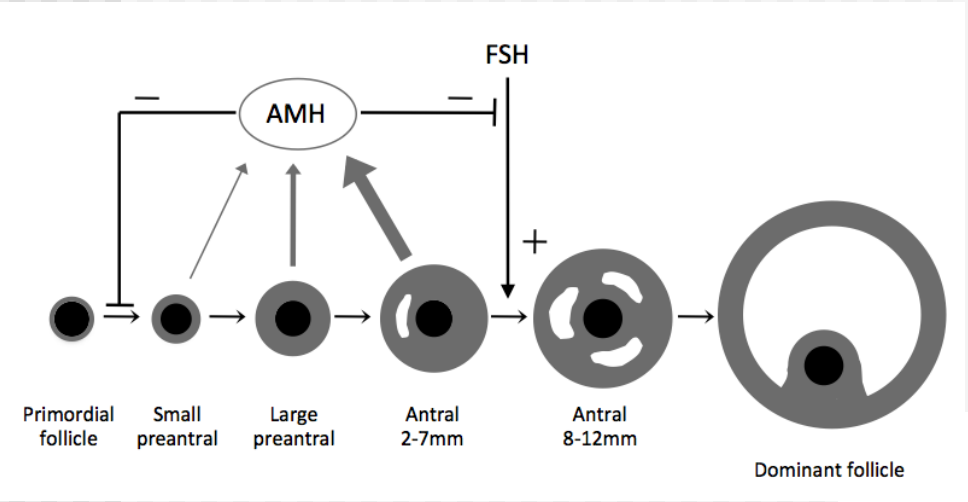


Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

- Munarakkulan kehityksen ja granuloosasolujen säätelijä
- Aikaansaa kasvainten verisuonituksen

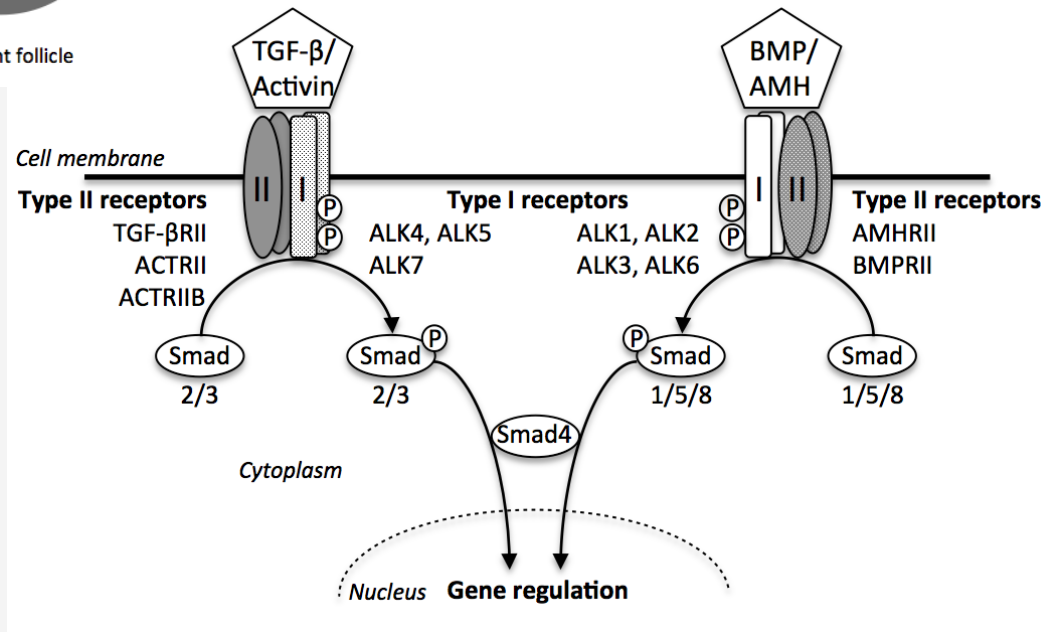


Anti-Müllerian Hormoni (AMH)



B AMH signalointi osallistuu GSK syntyyn

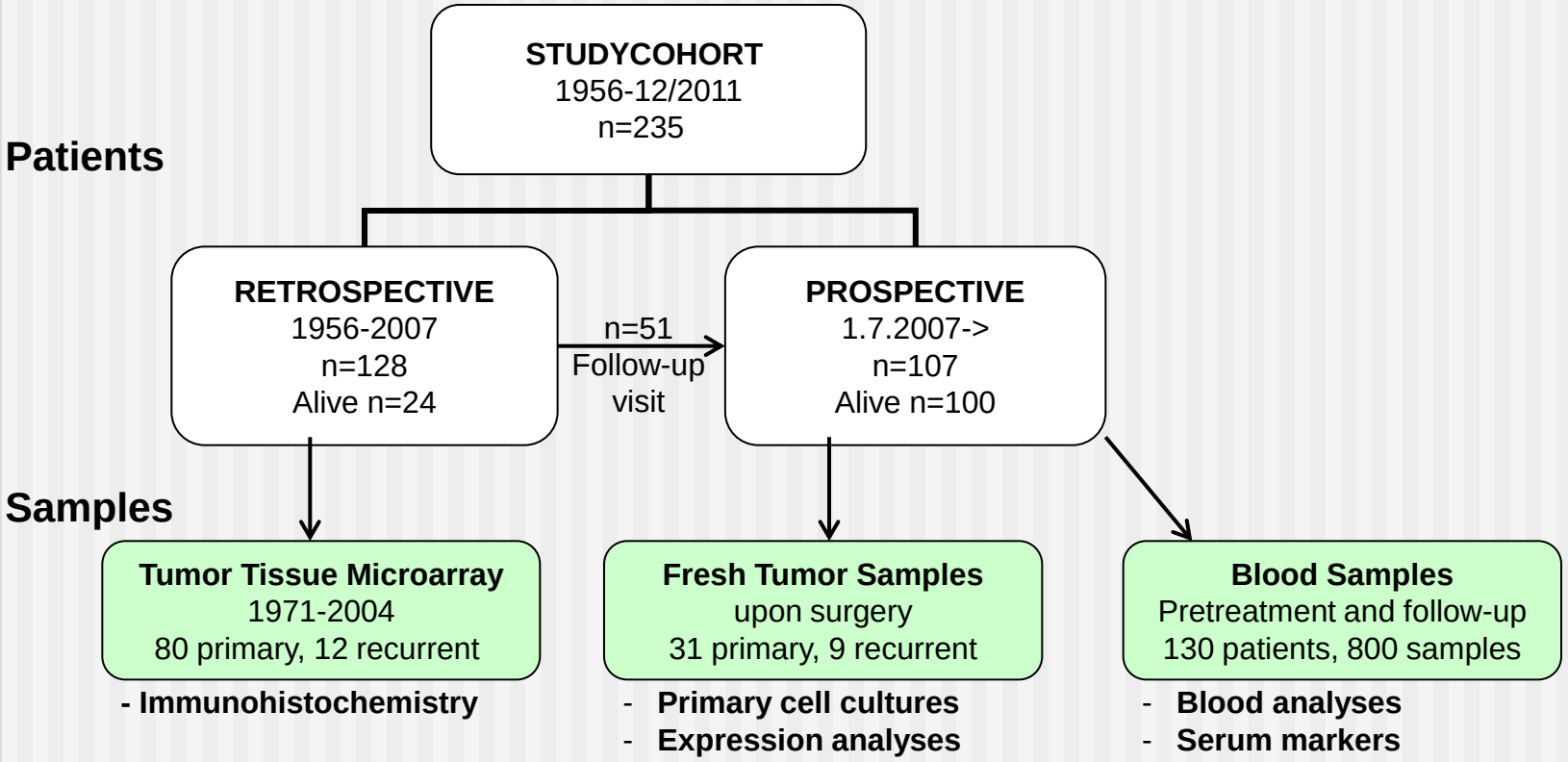
A AMH tärkeä munarakkulan kehitysen säätelijä



Tavoitteet

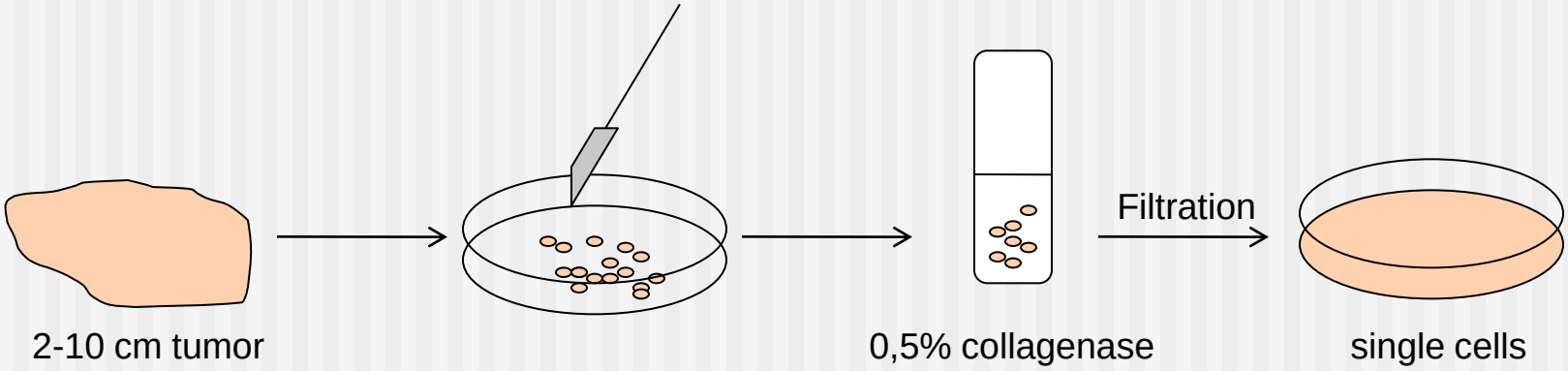
- Selvittää GSK tautimekanismeja
- Uusia biologisesti kohdennettuja hoitomuotoja
- Ennustetekijöitä

Menetelmät: Tutkimusasetelma



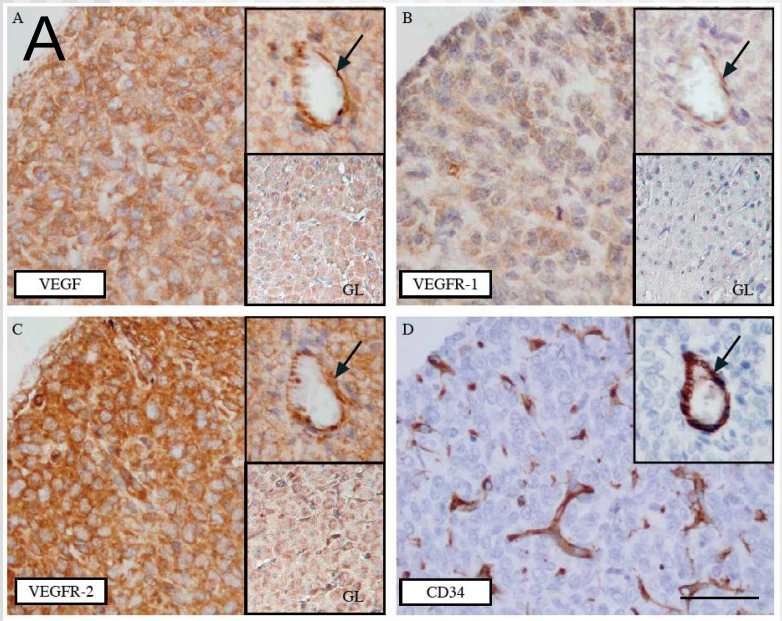
Tuoresoluviljelmät

n=18 (alkaen 12/2007)
-GSK epäily, uusiutuma, jääleike

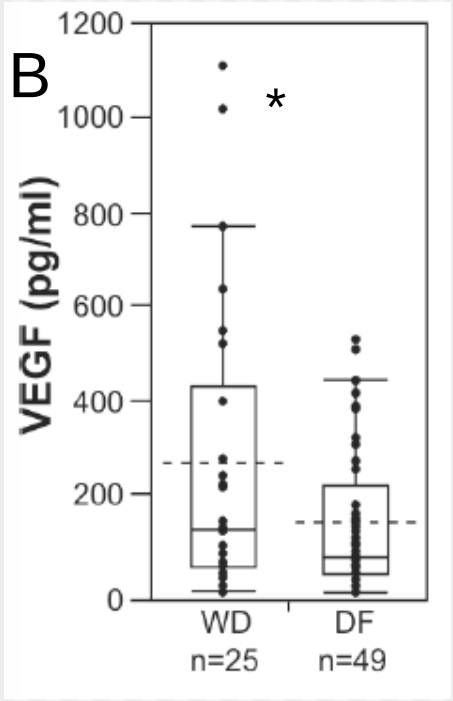


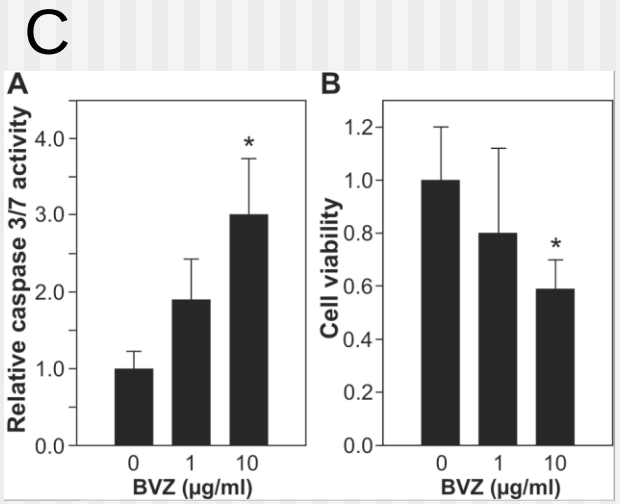
Tulokset I:

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) edistää GSK kasvua



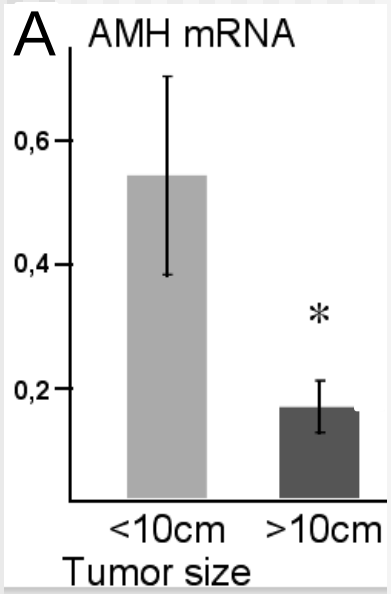
Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 are highly expressed in ovarian granulosa cell tumors. Färkkilä et al, EJE 2011

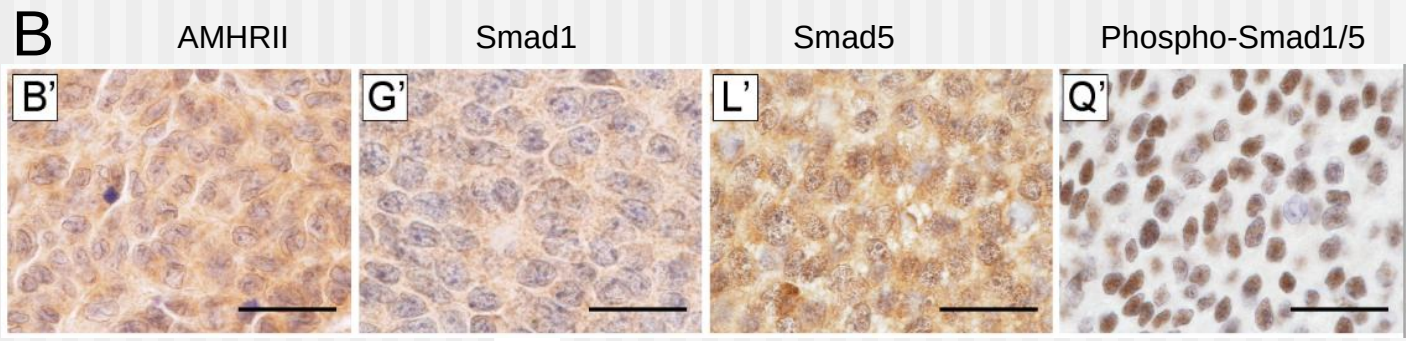


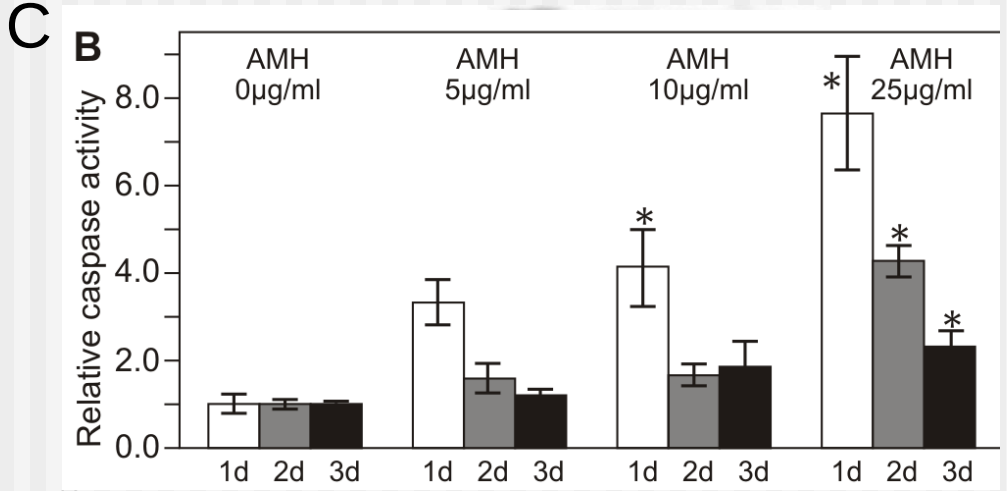


Serum vascular endothelial growth factor A (VEGF) is elevated in patients with ovarian granulosa cell tumor (GCT) and VEGF inhibition by bevacizumab induces apoptosis in vitro. Färkkilä et al. JCEM 2011

Tulokset II:
AMH toimii kasvunrajoittajana GSK:ssa







Anti-Müllerian Hormone (AMH) inhibits growth of AMH type II receptor positive human ovarian granulosa cell tumor cells by activating apoptosis.
Anttonen et. al, Lab Invest 2011

Tulokset III: Ennuste ja ennustetekijät

- Ennuste yleensä hyvä
  - Tautikuolema keskimäärin 13.5v diagnoosista
- Uusiutuu 7.7v kuluttua (2.6-18.4)
- Uusiutumista tulee
  - 5 v kuluessa 33%
  - 10v 78%
  - 15v 94%

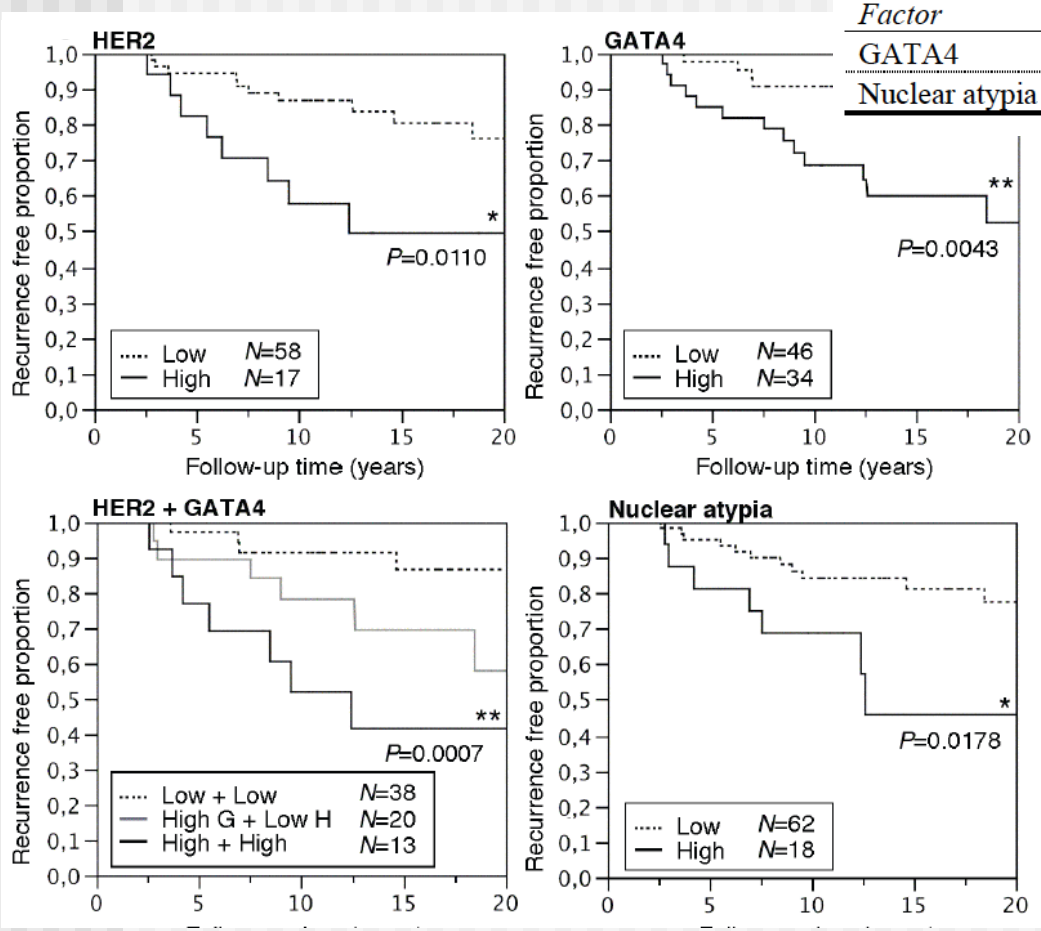
(Färkkilä, julkaisematon)

Parameter	*DSS*
5 years	97.5%
Stage I	98.6%
Stage II-III	88.9%
10 years	92.5%
Stage I	95.8%
Stage II-III	66.7%
15 years	91.3%
Stage I	94.4%
Stage II-III	66.7%
If recurred*	47.4%

* mean follow-up time 16.8 years

Uudet ennustetekijät

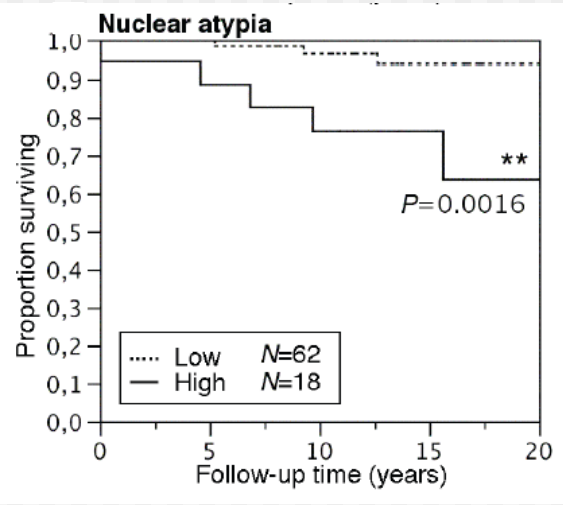
A Taudin uusiutuminen



Levinneisyysaste I ja Ia

Factor	*Stage I HR (95% CI) p-value*	*Stage Ia HR (95% CI), p-value*
GATA4	4.99 (1.14-34.21), 0.0322	7.71 (1.12-151.85), 0.0375
Nuclear atypia	5.29 (1.16-26.94), 0.0319	18.2 (2.32-369.6), 0.0062

B Eloonjääminen



Färkkilä, julkaisematon

Kiitos SGY!

<u>HUS Naistenklinikka</u>
Leila Unkila-Kallio
Mikko Anttonen
Arto Leminen
Ralf Butzow
Juha Tapanainen
Annika Riska
Saara Bryk
Jurate Pociuviene
Teija Karkkulainen



<u>Lastentautien Tutkimuskeskus</u>
Markku Heikinheimo
Marjut Pihlajoki
Noora Andersson

<u>OYS</u>
Sanna Kallio