Kohtusarkoomien hoito

SGY-päivät 15.11.2013

LT Riitta Koivisto-Korander

Sidonnaisuudet

- LT, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, gynekologisen onkologian lisäkoulutus
- Osastonlääkäri Kätilöopiston sairaala, HYKS
- FINGOG pienryhmän sihteeri, GKS:n hallituksen jäsen
- Muut sidonnaisuudet 2012-2013:
  - ASGO –kongressi (GSK Oy)
  - CTOS –kongressi (GSK Oy)
  - Laparoskopiakoulutus (Olympus Oy)
  - ESGO –kongressi (Leo Pharma Oy)

Kohtusarkoomat

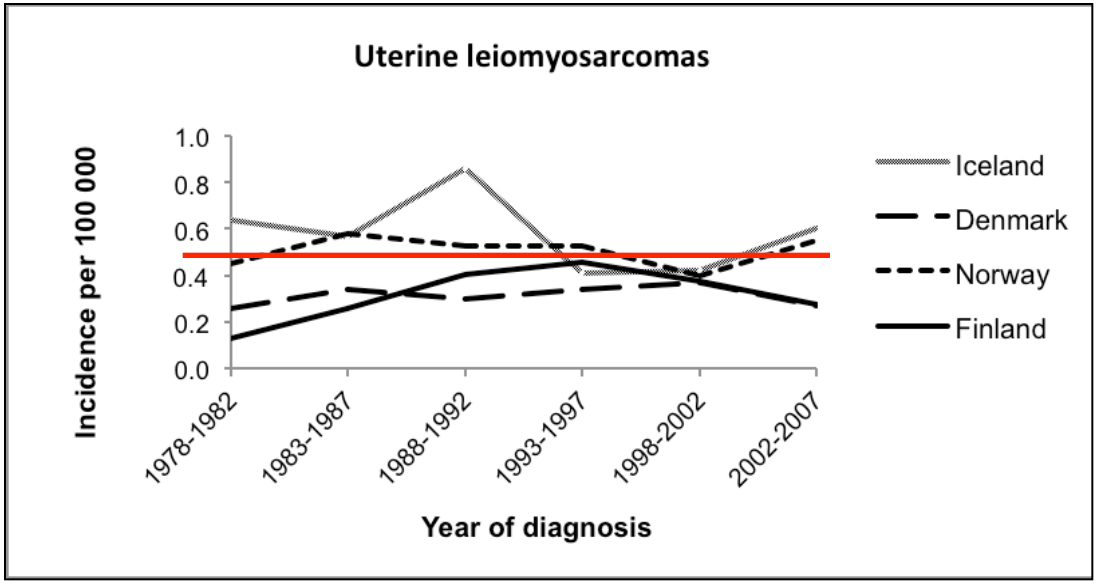
- kohdun tukikudoksista lähtöisin olevia pahanlaatuisia kasvaimia
- 1 % gynekologisista syövistä (~ 1600/v)
- 3-8 % kohdunrungon maligniteeteista (~ 800/v)
- 7 % pehmytkudossarkoomista (~170/v)

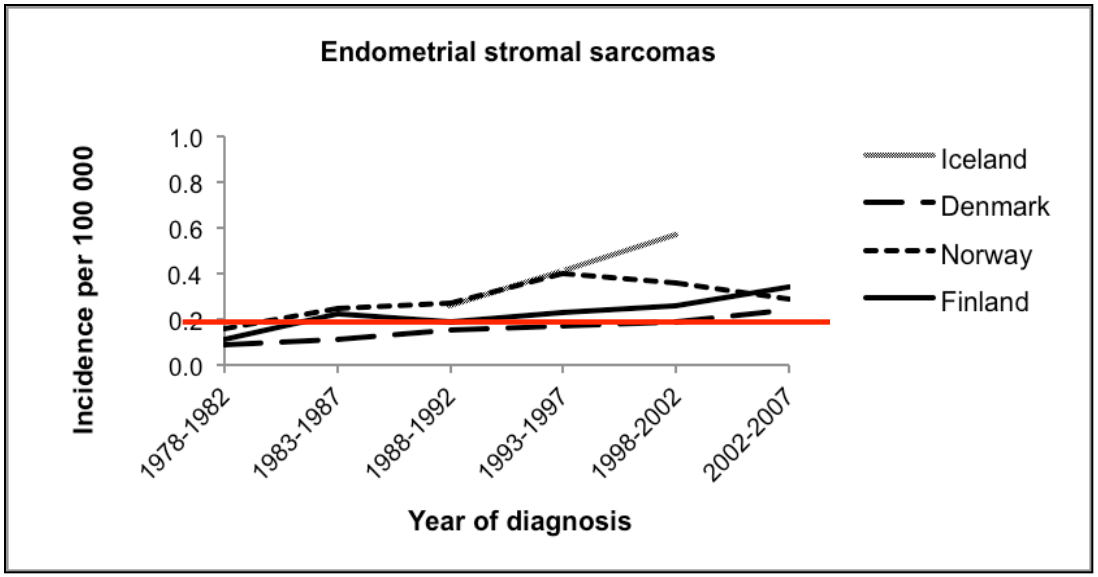
→ **15-25 tapausta/vuosi**

Kohtusarkoomien luokittelu

→ WHO 2003	WHO 2003 →	WHO 2014 →
Karsinosarkooma (CS, 40%)	-	-
Leiomyosarkooma (LMS, 40%)	**Leiomyosarkooma (63%)**	Leiomyosarkooma
Endometriaalinen strooma sarkooma (ESS, 15%) -low-grade	**Endometriaalinen strooma sarkooma (21%)**	Endometriaalinen strooma sarkooma -low-grade -high-grade
-high-grade	**Erilaistumaton endometriumin sarkooma (UES, 6%)**	Erilaistumaton endometriumin sarkooma
Muut kohdun sarkoomat (5%)	**Adenosarkooma (AS, 6%) ja muut kohdun sarkoomat (4%)**	Adenosarkooma (AS) ja muut kohdun sarkoomat

Herrington, ESGO 2013





Koivisto-Korander et al. Maturitas 2012

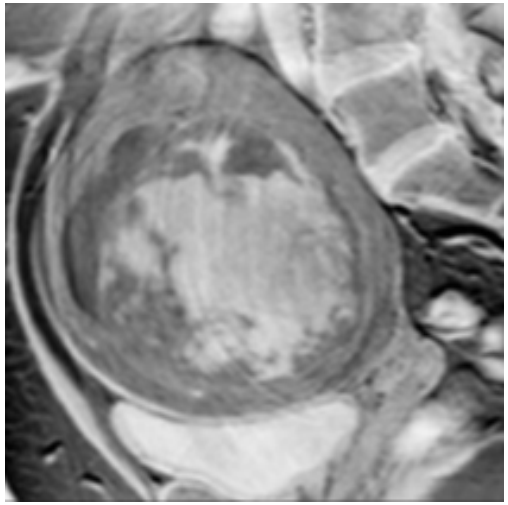
Etiologisia tekijöitä

- Hormonaaliset tekijät
  - Hormonikorvaushoito, e-pillerit, tamoksifeeni
- Obesiteetti
- Diabetes
- 0-pariteetti
- Etninen tausta, muut geneettiset tekijät
- Lantion ulkoinen sädehoito
- Työperäiset altisteet???

Harlow et al.1986, Meredith et al. 1986, Kvale et al.1988, Schwartz et al 1990, 1991, 1996, Albrektsen et al.1995, Platz et al. 1995, Bergman et al. 2000, Wickerham et al.2002, Arenas et al. 2006 Brooks et al. 2004, Jaakkola et al. 2011, Koivisto-Korander et al. 2012, Felix et a. 2013

Oireet ja diagnostiikka

- Runsaat ja epäsäännölliset vuodot, kipu, painontunne, yleisoireet
- Preoperatiivinen diagnostiikka haasteellista
  - Histologinen näyte: 64% sarkoomadg (Bansal et al. 2008)
  - Ei merkkiaineita
- Kuvantamistutkimukset (Shah et al 2012)
  - Uä (+ doppler) → lantion MRI
  - Vartalon TT
- Histologinen diagnoosi:
  - Immunohistokemiallinen paneeli



	LMS	ESS	AS	UES
Keski-ikä (v)	~ 52	~ 52	~ 65	~ 58
Histologia	Malignisoituneet sileälihassolut	Malignisoituneet stroomasolut	Benigni epit. + maligni mesenkymaalinen komponentti	Homologinen tai heterologinen, kuten CS:n sarkooma-komponentti
Gradeeraus	(Low) - High	Low - (High)	Low	High
Imusolmuke-metastasointi	≤ 10%	≤ 10%	< 10%	~ 40-50%
Uusiutuminen	> 50%	~ 30%	< 30%	?
Muuta	Myksoidi- ja epiteloidi -alatyyppi	> 50% kromosomi-translokaatioita (*JAZF1-JJAZ1*, *YWHAE-FAM22*)	AS-SO	- tautiprogressio ~ 60% (Tanner et al 2012)

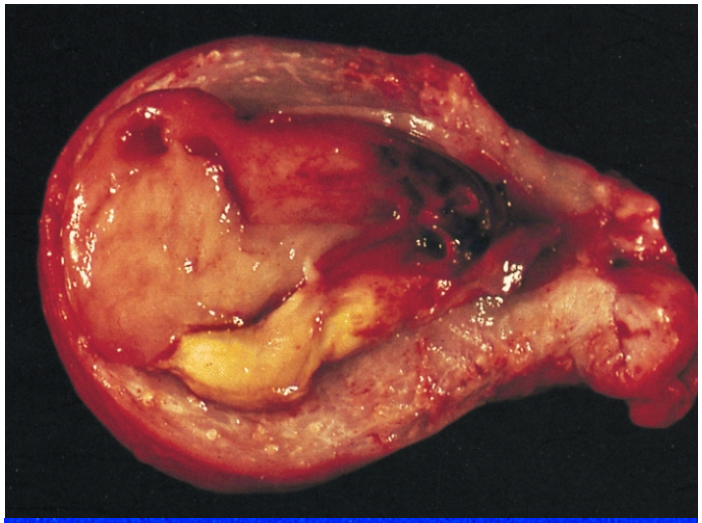
KOHTUSARKOOMIEN HOITO

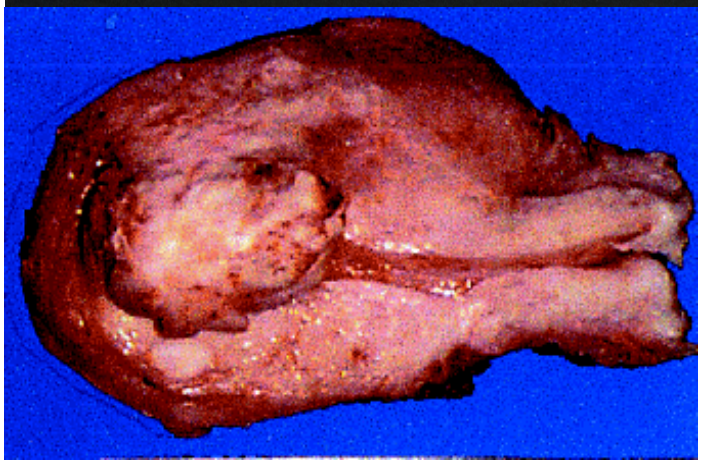
- Perustuu kirurgiaan (Amant et al. 2009, Nam 2011, Novetsky et al 2013)
  - Munasarjojen poisto premenopausaalisella potilaalla?
    - **LMS:** makroskooppisesti normaalien munasarjojen säästäminen sallittu (Giuntoli et al.2003, Kapp et al.2008)
    - **ESS (+AS):** suositellaan
      - Uusiutumisriski suurempi (Beck et al. 2012)
      - Varhaisvaiheen tauti (Amant et al 2007, Shah 2008, Chan et al 2008) → neuvonta
  - LND?
    - **LMS, ESS, AS:** imusolmukemetastasonti ≤ 10% → ei tarvetta, jos ei makroskooppisesti poikkeavia imusolmukkeita
    - **UES:** imusolmukemetastasointi ~50% (Tanner et al 2012) → kyllä

LND=lymph node dissection

FIGO 2009 LEVINNEISYYSLUOKITUS

Stage	Definition
(1) Leiomyosarcomas and endometrial stromal sarcomas[a]	
I	Tumor limited to uterus
IA	Less than or equal to 5 cm
IB	More than 5 cm
II	Tumor extends beyond the uterus, within the pelvis
IIA	Adnexal involvement
IIB	Involvement of other pelvic tissues
III	Tumor invades abdominal tissues (not just protruding into the abdomen)
IIIA	One site
IIIB	More than one site
IIIC	Metastasis to pelvic and/or para-aortic lymph nodes
IV	
IVA	Tumor invades bladder and/or rectum
IVB	Distant metastasis
(2) Adenosarcomas	
I	Tumor limited to uterus
IA	Tumor limited to endometrium/endocervix with no myometrial invasion
IB	Less than or equal to half myometrial invasion
IC	More than half myometrial invasion
II	Tumor extends beyond the uterus, within the pelvis
IIA	Adnexal involvement
IIB	Tumor extends to extrauterine pelvic tissue
III	Tumor invades abdominal tissues (not just protruding into the abdomen).
IIIA	One site
IIIB	More than one site
IIIC	Metastasis to pelvic and/or para-aortic lymph nodes
IV	
IVA	Tumor invades bladder and/or rectum
IVB	Distant metastasis
(3) Carcinosarcomas	
Carcinosarcomas should be staged as carcinomas of the endometrium.	



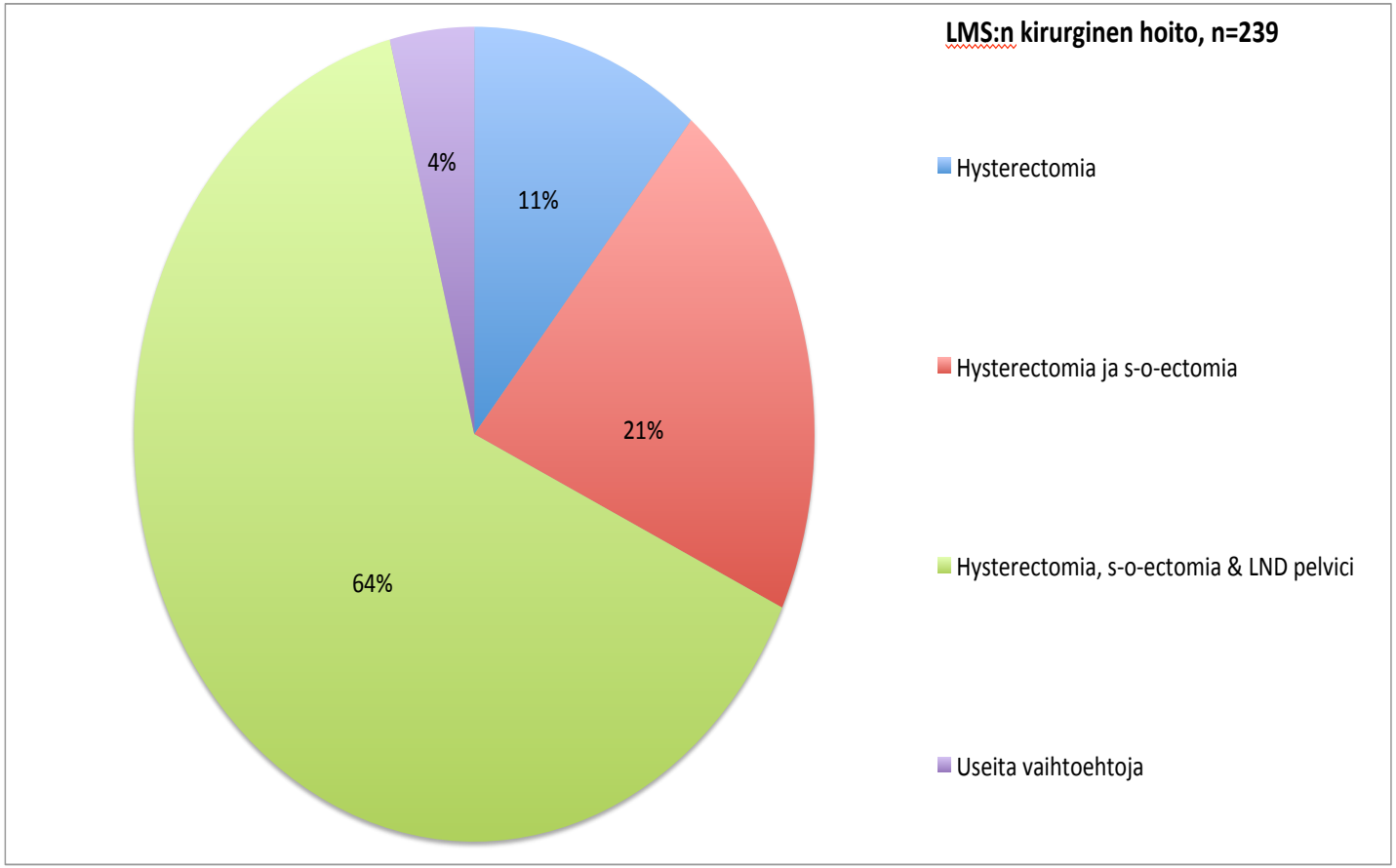


Survey among German Gynecologists on the Clinical Management of Patients with Sarcomas of the Uterus

FRANK CHIH-KANG CHEN, MATTHIAS DAVID, ROLF RICHTER,
MUSTAFA ZELAL MUALLEM, RADOSLAV CHEKEROV and JALID SEHOULI

Department of Gynecology, Charité University Medicine Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Germany

ANTICANCER RESEARCH *33*: 3375-3382 (2013)



Kirurginen hoito

FIN GOG
HOITOSUOSITUKSET

	Hysterectomia + salphingectomia	Ooforectomia	LND	Omentin poisto	Vatsaontelon sytologinen näyte/biopsiat
LMS	+	±	-	-	+/-
ESS	+	+	-	-	+/-
AS	+	+	-	-	+/-
UES	+	+	+	+	+/+

- Postoperatiivinen estrogeenihoito:
  - ESS: ei suositella (Amant 2009)
  - LMS: harkinta, ei hormonireseptoripositiivisilla

Liitännäishoidot

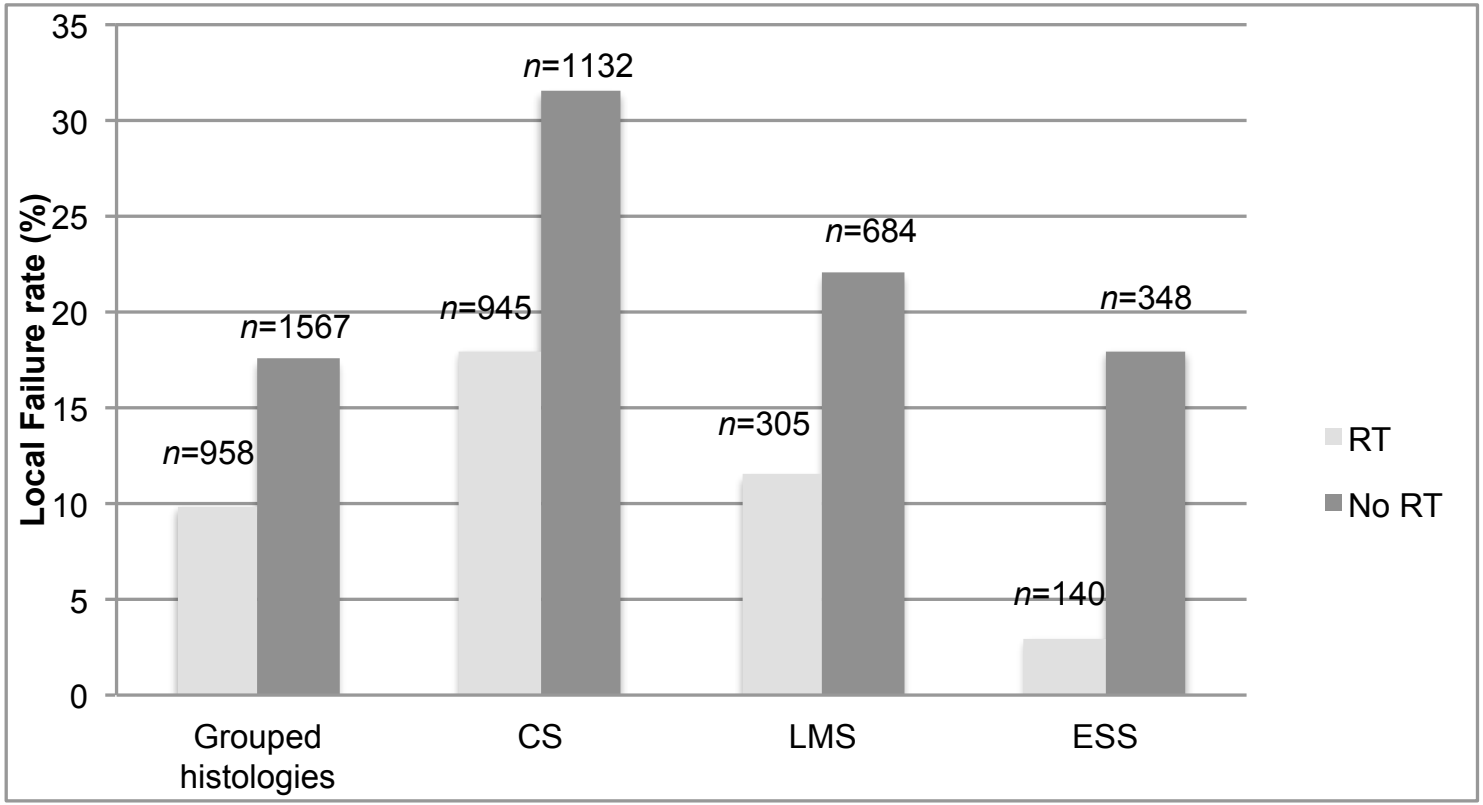
- Vain muutamia prospektiivisia, randomoituja tutkimuksia adjuvanttihoidoista (Omura et al 1985, Reed et al 2008, Pautier et al. 2012)
  - Adjuvantti kemoterapia tai sädehoito ei paranna yleistä eloonjäämisennustetta

- Mutta…
  - Mahdollisesti korkean riskin potilaat hyötyvät adjuvantti kemoterapiasta

  - Adjuvantti sädehoito vähentää paikallisen uusimisen riskiä (Reed et al. 2008)

Kohtusarkoomat ja adjuvantti-sädehoito

Sampath et al. 2011



Milloin adjuvantti/ensilinjan hoitoa?

LMS

- Stage I: leikkaus (huom. high grade)
- Stage II-III: leikkaus + kemoterapia

ESS + AS

- Stage I: leikkaus (+hormonihoito?)
- Stage II-III: leikkaus + hormonihoito/kemoterapia

UES

- Stage I: leikkaus + kemoterapia (sädehoito?)
- Stage II: leikkaus + kemoterapia (sädehoito?)
- Stage III: leikkaus + kemoterapia (sädehoito?)

Stage IV: tapauskohtainen arvio

Uterine Leiomyosarcoma Nomogram: Overall Survival Probability

TEXT SIZE

This tool predicts the chance of overall survival at five years following primary surgery for uterine leiomyosarcoma. It may be used by clinicians in assessing risk when deciding on follow-up strategies. Patients who use this tool should discuss the results with their physician to learn what these results mean for you.

Enter Your Information

Clear | Calculate

Age at Diagnosis (20 to 100 years)

Tumor Size
Size of the primary uterine leiomyosarcoma tumor removed from the uterus, in centimeters. cm

Tumor Grade Select a tumor grade

Cervical Involvement Cervical involvement?

Loco-Regional Metastases
Loco-regional metastases are present if, at the time of surgery, the leiomyosarcoma was found in the structures near the uterus, including the bladder, nearby bowel, nearby lymph nodes, parametria, ovaries, or fallopian tubes. Loco-regional metastases?

Distant Metastases
Distant metastases are present if imaging studies either before or soon after surgery showed that the leiomyosarcoma had spread to distant areas such as the lung, liver, or bone. Distant metastases?

Mitotic Index
This is expressed as the number of mitotic figures per 10 high-powered fields (hpf) seen under the microscope. If the pathology report gives a range (such as 8-20 mitoses/10 hpf) use the higher number (20 mitoses/10 hpf). The nomogram calculator will make a logarithmic transformation of the mitotic rate. mitoses/10 hpf

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Clear | Calculate

Your Results

Learn more about your results below.

Probability of Overall Survival Five Years After Surgery

Print These Results

Make an Appointment

Call us to schedule an appointment or contact us online

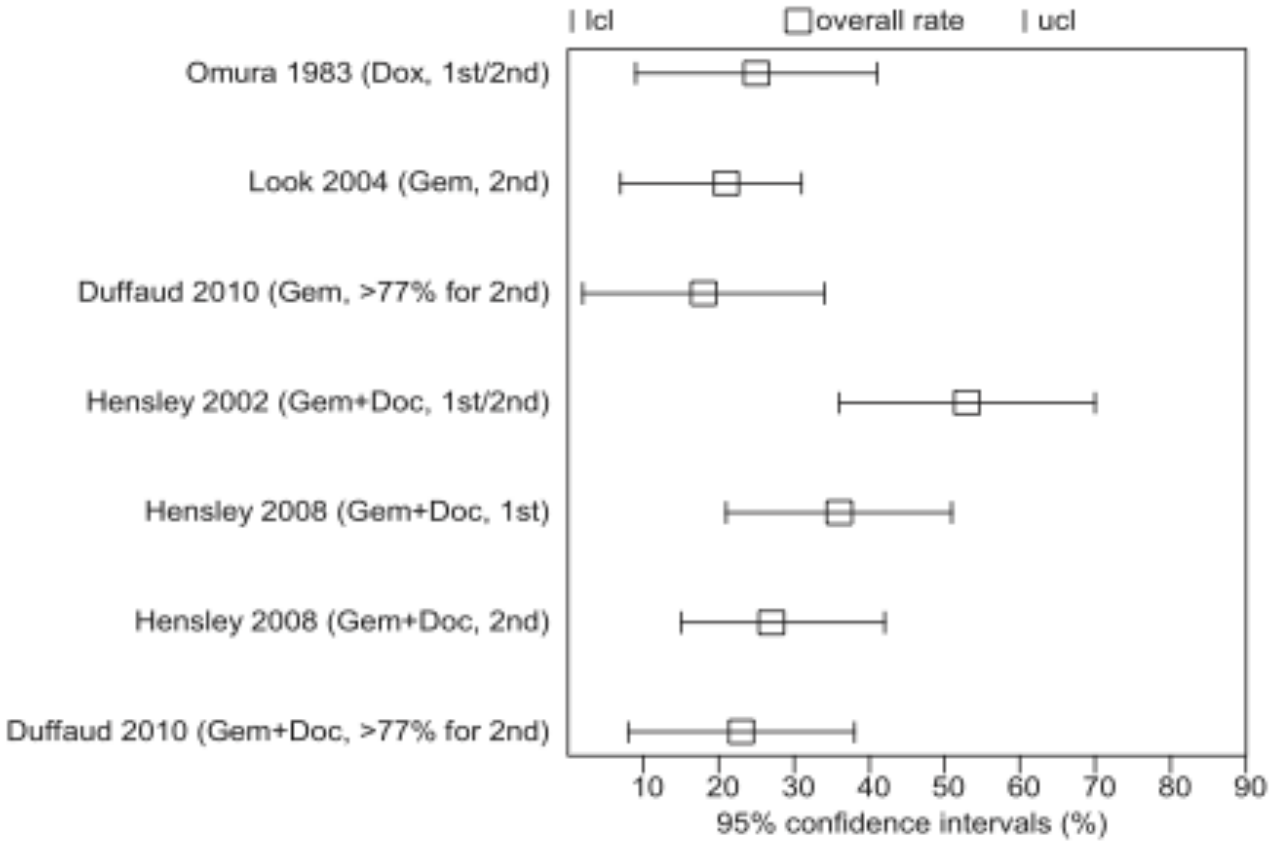
Contact Us

External validation of a Prognostic Nomogram for Overall Survival in Women With Uterine Leiomyosarcoma. Ianosos et al. Cancer 2013

Zivanovic et al. Cancer 2012

Kemoterapia

- LMS: gemsitabiini-dosetakseli, doksorubisiini/ifosfamidi-doksorubisiini, trabektediini, dakarbatsiini, temotsolomidi
  - * SARC 005 (faasi II): gemsitabiini-dosetakseli + doksorubisiini: 78% PFS 2-v. ja 57% PFS 3-v. (Hensley et al. Cancer 2013)
- ESS + AS: ifosfamidi-doksorubisiini, trabektediini (Le Cesne 2013, Schroeder 2013) ??
- UES: ifosfamidi-doksorubisiini, gemsitabiini-dosetakseli (Tanner et al. 2012)



Gupta et al. Systematic Chemotherapy for Inoperable, Locally Advanced, Recurrent, or Metastatic Uterine Leiomyosarcoma: A Systematic Review. Clin Oncol 2013.

Endokriiniset hoidot

- ~80-90 % ESS:sta ja ~60 % LMS:sta on ER+ ja/tai PR+
- Eri tutkimuksissa ~ 80 % ESS:sta respondoi hormonihoidolle ja ~40-60 % LMS saavutti joko osittaisen vasteen tai stabiilin tilanteen
- AI + kohtusarkoomat (Altman et al. 2012):
  - ESS: tehokas hoito (67% responssi)
  - LMS: stabiloi taudin
- Adjuvantti progestiiniterapia ja ESS (Beck et al. 2012)
  - stage I residiivi 14% *vs* 39%
  - stage I-IV 33 *vs* 50%
- Mifepristone ? (Koivisto-Korander et al .2007, Ramondetta et al 2009, Cheng 2011)

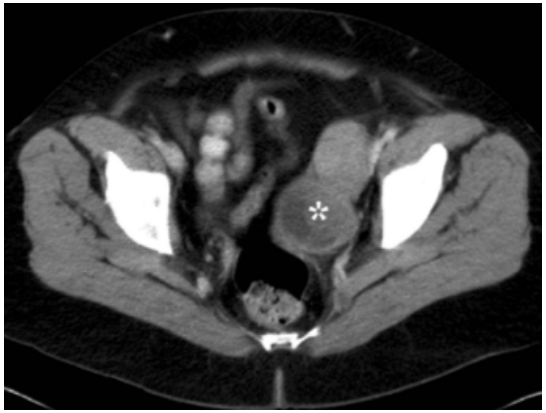
P= progestiinit,
AI= aromataasi-inhibiittori

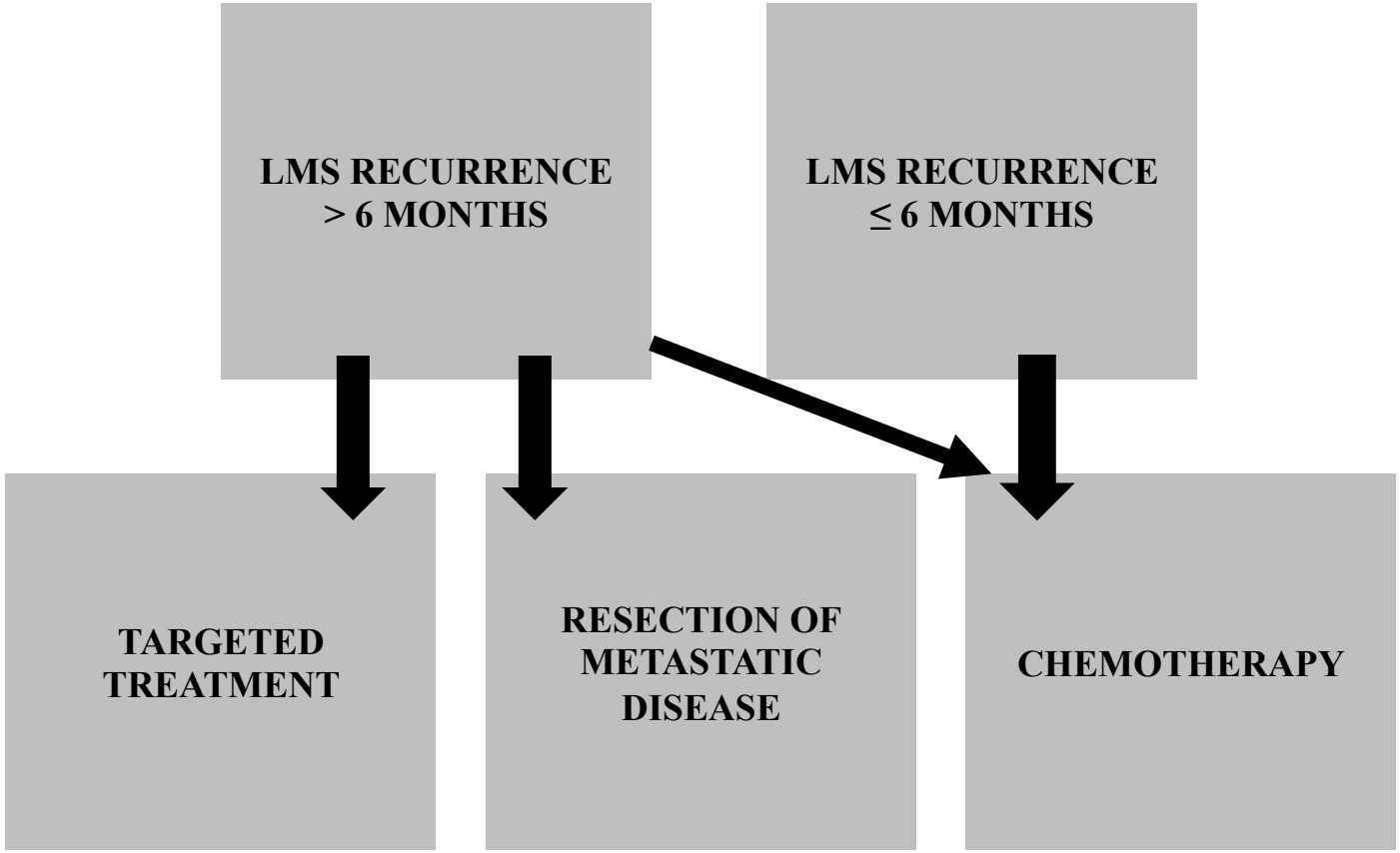
Täsmähoidot

- Tyrosiinikinaasi-inhibiittoreille imatinibi, sunitinibi, sorafenibi <10% vasteita (Hensley et al. 2009, Maki et al 2009, Huh et al. 2010)
- Bevasitsumabi+doksurubisiini/gemsitabiini-dosetakseli (Verschraengen et al. 2008, D´ Adamo et al. 2005)
- Palette-tutkimus (Van der Graaf et al 2012)
  - Uusiutunut/metastaattinen pehmytkudossarkooma
  - n=369: patsopanibi n=246, plasebo n=123
  - LMS=165, näistä kohtuperäisiä 52
  - Mediaani progressiovapaa-aika 4.6kk *vs* 1.6kk ($p<0.0001$)

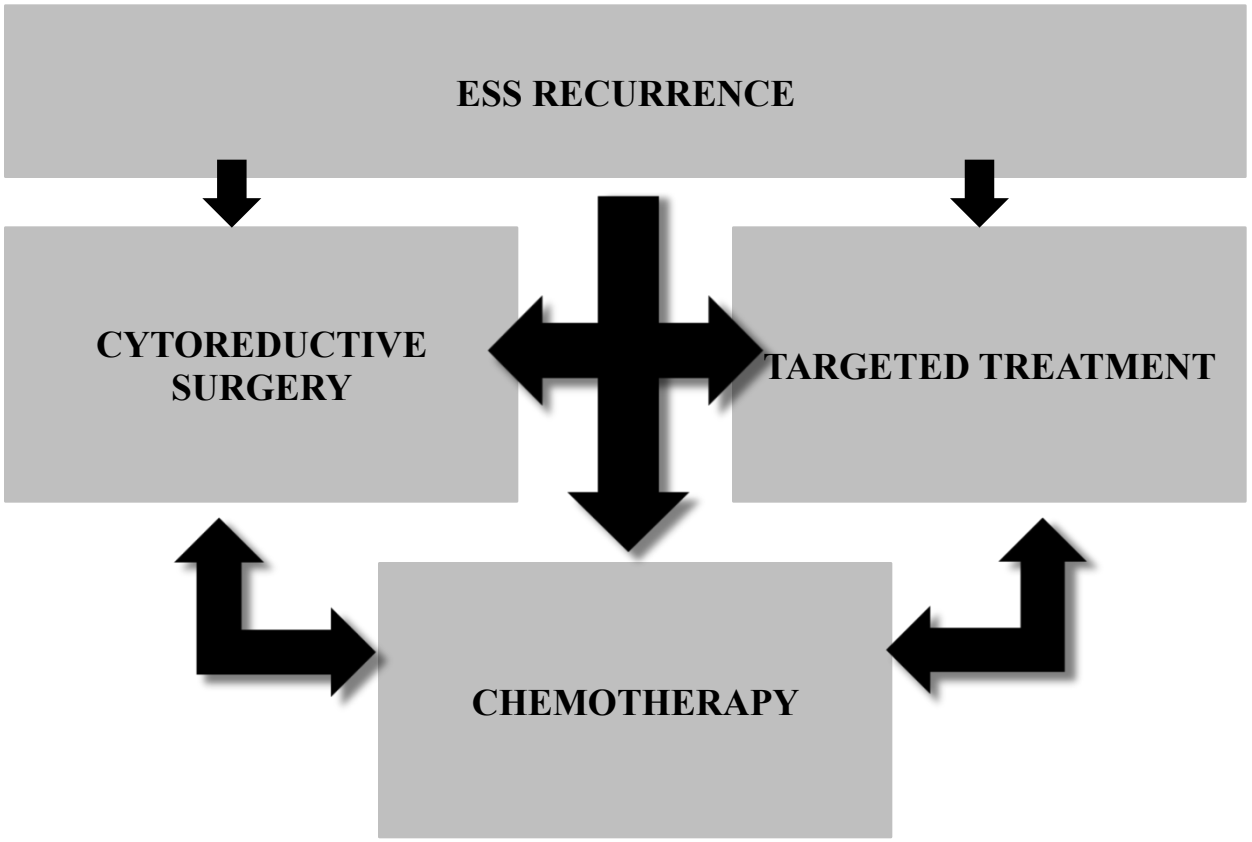
Uusiutunut tauti

- Tyyppipaikkoja lantio, maksa ja keuhkot
- Hoito yleensä palliatiivista
- Kaikki hoitomuodot mahdollisia
- Määritä viimeistään ER ja PR





Amant et al. 2009



Amant et al. 2009

Kohtusarkoomien prognostisia tekijöitä

Potilaskohtaiset tekijät

- Ikä
- Etninen tausta
- Pariteetti (ESS)

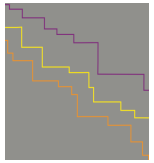
Tautikohtaiset tekijät

- Gradus (LMS)
- Histologia
- IHK
- LVI (LMS)
- MI (LMS, ESS)
- **LEVINNEISYYS**
- Tuumorisolunekroosi (LMS, ESS)
- Tuumorin koko (LMS, ESS)
- Invaasio myometriumiin (ESS)

Hoitoon liittyvät tekijät

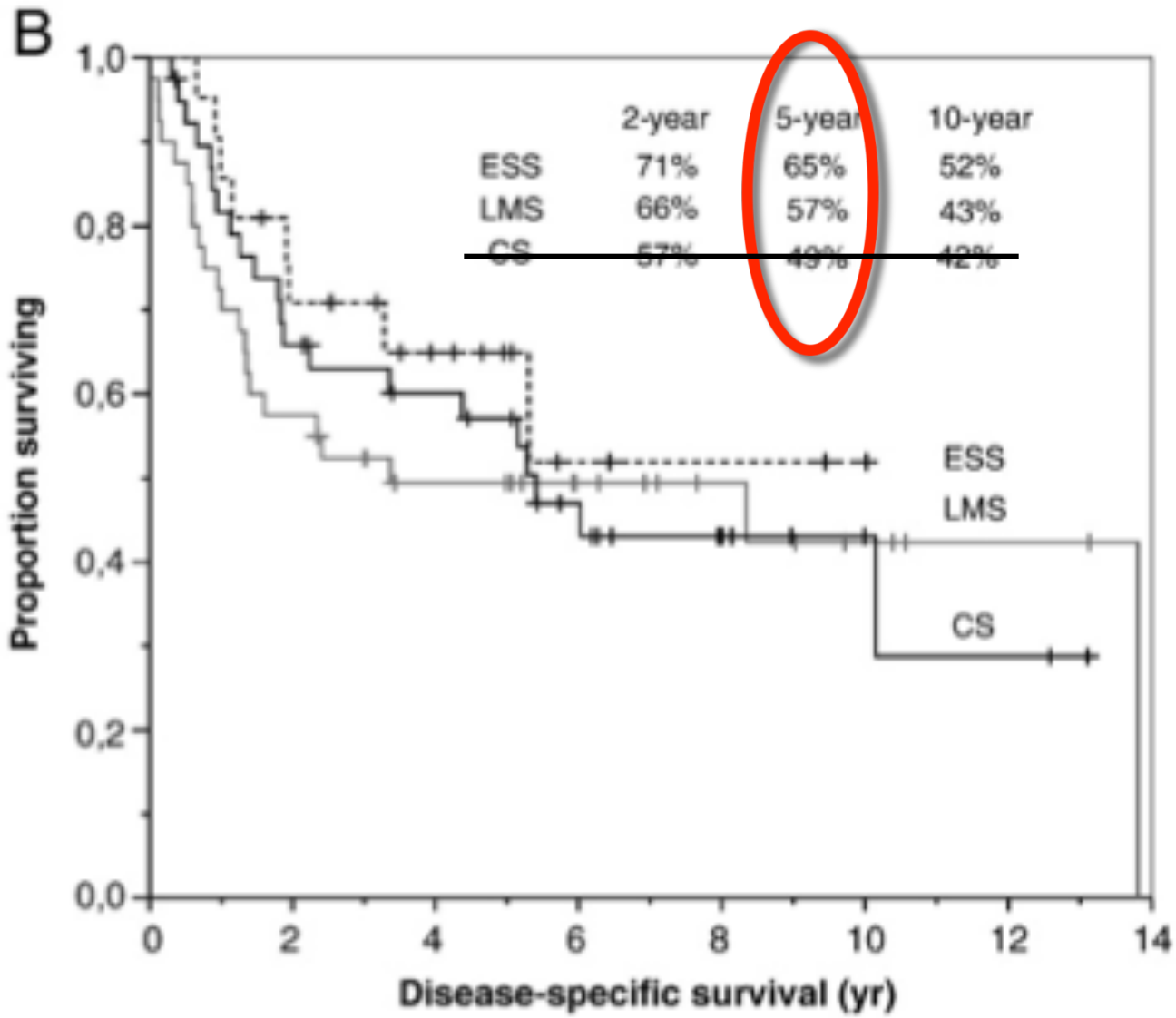
- Munasarjojen poisto (ESS)
- Tuumorin paloittelu (LMS,ESS, Park et al. 2011)

5-vuoden elossaoloennuste



- LMS 16-68%
- ESS 25-95%
- AS 75%-90%
- UES ~30%
  - Mediaani elossaolo 12kk (Tanner et al 2012)

*** Luvut 18 retrospektiivisestä kohtusarkoomatutkimuksesta 1974-2009**



Koivisto-Korander et al. 2008

Mitä tutkitaan ja pitäisi tutkia?

- GOG0277: LMS st I HG (faasi III)
  - GD+doxo *vs* seuranta adjuvanttihoitona
- GOG0250: levinnyt/uusiutunut LMS (faasi III)
  - GD+bevatsitsumabi/plasebo
- Letrotsoli LMS:n hoidossa
- PARAGON: anastrotsoli ESS:n hoidossa
- French Sarcoma Group LMS02
  - Doksorubisiini-trabektediini (ASCO 2013, CTOS 2013)
- French Sarcoma Group LMS03
  - Gemsitabiini + patsopanibi

- Diagnostiikka!
- LMS ja uudet kemoterapiat/ kombinaatiot
- ESS + LMS ja hormonihoito (AI, mifepristoni, fulvestrantti)
- UES:n hoito
- tuumoreiden molekyläärisiä tutkimuksia → targetoidut hoidot

Kiitos!

jamie's ITALIAN
LIVERPOOL
STARTERS
PASTA & RISOTTO
MAINS
PROSECCO
Sides
DESSERTS
BAR
WHITE
RED
PROSECCO & SPARKLING
Cocktails
HOT DRINKS
ROSÉ
Jamies
Celebrate
With Jamie
3 Course
Glass of