Kohdunrunkosyövän leikkausta edeltävä arviointi

SGY-koulutuspäivät 15.11.2013 Helsinki

Anna Luomaranta, LL, PHKS

Sidonnaisuudet

- Päätoimi: erikoislääkäri Päijät-Hämeen KS
- Sivutoimi: yksityislääkäri AAVA
- Muut sidonnaisuudet -

Kohdunrunkosyövän leikkausta edeltävä arviointi

- Leikkausta edeltävä arviointi
  - Yleinen leikkauskelpoisuus
  - Levinneisyyden arviointi kuvantamalla
- **Leikkausta edeltävä riskin arviointi**
  - **Koskee potilaita, joilla kliinisesti paikalliseksi arvioitu tauti**
  - **Tavoitteena jakaa potilaat riskiluokkiin metastasoinnin riskin suhteen**

Taustaa

- Naisten kolmanneksi yleisin syöpä Suomessa
  - Yleisin gynekologinen syöpä
- Noin 850/v vuosi
  - Insidenssi kasvaa: obesiteetti, ikääntyminen
- Oireet varhain
  - 75% todetaan vaiheessa, jossa tauti kliinisesti kohtuun rajoittunut
  - Näistä potilaista noin 10%:lla on imusolmukemetastaasit

Ennuste & hoito

- Ennuste riippuu taudin levinneisyydestä
  - Kohtuun rajoittunut 5-v survival >90%
  - Imusolmukemetastaasit 5-v survival n. 60%
- Hoidon kulmakivi on leikkaus
  - hysterektomia + BSO + huuhtelunäyte
  - Lantion ja PA-imusolmukkeet (+omentektomia non-endometrioidissa)
- Selektiivinen lymfadektomia imusolmukemetastasoinnin riskinarvion mukaan

Miksi selektiivinen lymfadenektomia

- **Kohtuun rajoittuneessa pinnallisesti invasoivassa (st IA) G1-2 taudissa ei hoidollista merkitystä**
  - Riski imusolmukemetastaasiin noin 4% -> hyväksyttävä
- Imusolmukkeisiin metastasoineessa taudissa (stIIIC) alkaen myös hoidollista merkitystä?
- Imusolmukestatus **ohjaa adjuvanttihoitojen valintaa**
  - Ei mitään/ eksterni sädehoito/ vaginan sädehoito/ solunsalpaajahoito

ASTEC study group Lancet 2009;373:125-136. Benedetti Panici P et al. Natl Cancer inst 2008;100:1707-1716. Todo Y et al. Lancet 2010;375:1165-1172

Imusolmukemetastaasin riski preop. invaasion ja erilaistumisasteen mukaan

TABLE 5. Grade, Depth of Invasion and Pelvic Node Metastasis

Depth of invasion	Grade G1 (N = 180)	G2 (N = 288)	G3 (N = 153)
Endometrium only (N = 86)	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)
Inner (N = 281)	3 (3%)	7 (5%)	5 (9%)
Middle (N = 115)	0 (0%)	6 (9%)	1 (4%)
Deep (N = 139)	2 (11%)	11 (19%)	22 (34%)

TABLE 6. Grade, Depth of Invasion, and Aortic Node Metastasis

Depth of invasion	Grade G1 (N = 180)	G2 (N = 288)	G3 (N = 153)
Endometrium only (N = 86)	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)
Inner (N = 281)	1 (1%)	5 (4%)	2 (4%)
Middle (N = 115)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Deep (N = 139)	1 (6%)	8 (14%)	15 (23%)

- Muita kohtuperäisiä riskitekijöitä tuumorin koko >2cm, LVI, leviäminen kohdunkaulakanavaan

Creasman et al. Cancer 1987;60:2035-2041, Mariani et al Gynecol Oncol. 2002;87(3):274-80

Riskiluokitus

Riski	Stage, Gradus ja histologia	Osuus kaikista %
Matala	**IA (invaasio<50%) G1-2**	**60**
Keskikorkea	IA G3, 1B (invaasio≥50%) G1-2	20
Korkea	IB G3, II-IV Ei-endometrioidi	20

FinGOG gynekologisten syöpien hoitosuositukset 2012

Leikkausta edeltävä riskinarvio

- **Histologia**
  - kaavintanäyte, polikliininen biopsia
- **Kohdun kuvantaminen**
  - MRI, UÄ (2D/3D), PET/CT
- **Biomarkkerit**
  - mm. HE4, CA125
- **Monimuuttujamallit** edellisten erilaisista yhdistelmistä

Preoperatiivinen histologia

- Kaavinta ja polikliininen biopsia yhtä luotettavia maligniteetin osoittamisessa
  - Huang et al 2007, 346 EC potilasta, Pipelle vs kaavinta:

    Sensitiivisyys maligniteetin osoittamisessa 96,4% vs 97,8%
- Gradus 1:ssa histologia muuttuu n. 15-25%:ssa
  - Korkean riskin histologiaksi vain noin 3%:ssa

  = muutoksella harvoin merkitystä hoidon kannalta

Huang GS et al. Am J Obstet Gynecol 2007;196:243.e1-243.e5,
Leitao M et al. Gynecol Oncol 2009;113:105-108,
Neubauer NL et al Gynecol Oncol 2009;112:511-516

MRI

- Tutkimustulokset vaihtelevia, tutkimukset pienehköjä
- Käyttö endometriumkarsinoomassa lisääntynyt voimakkaasti
  - Käyttö 10 x v. 1995-2005 (Gien, 2009)

Gien L, Gynecol oncol 2009;115:226-230, Suh D et al. Acta obstet gynecol 2009;88:990-993

MRI invaasiosyvyyden arvioinnissa

	potilasmäärä	sensitiivisyys	spesifisyys	PPV	NPV
Suh et al 2009	301	55,9	92,4	50	93,9
Kisu et al 2009	201	74,2	89,6	77,8	87,7
Sato et al 2009	181	75	87	73	88
McComiskey et al 2012	183	73	83	63	89
Sanjuan et al 2006	155	79	82	67	89,7
HYKS julkaisematon	109	68	92	90	73

Vaginaalinen UÄ invaasiosyvyyden arvioinnissa

- Helposti saatavilla oleva huokea tutkimus
- Laitteiden tekninen kehittymien tuo lisää mahdollisuuksia?
- Erilaisia mittaustekniikoita kuvattu
- 2D/3D?

Vaginaalinen UÄ invaasion arvioinnissa

	N	Sensitiivisyys %	Spesifisyys %	PPV %	NPV %
Akbayir 2011	298	68,4	82	65,2	84,1
Savelli 2012	155	75	89	86	79
Saarelainen 2012 (3D)	20	50	87,5	85	54

Antonsen SL et al. 2013. PET/CT, MRI, UÄ vertailu

(Gynecol oncol 2013;128:300-308)

Table 2
Performance of PET/CT, MRI and 2DUS in predicting myometrial invasion, cervical invasion and lymph node metastases in endometrial cancer when performed individually.

	Histology: myometrial invasion							
	≥50%	<50%	Total	Sensitivity (%) (95% CI)	Specificity (%) (95% CI)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
PET/CT				92.6 (83.7–97.6)	48.6 (38.3–76.5)	40.6	94.6	60.7
≥50%	63	92	155					
<50%	5	87	92					
Total	68	179	247					
MRI				87.3 (76.5–94.3)	57.3 (49.4–65.0)	44.0	92.2	65.6
≥50%	55	70	125					
<50%	8	94	102					
Total	63	164	227					
2DUS				71.4 (58.8–82.7)	71.7 (63.5–79.1)	50.6	86.1	71.6
≥50%	40	39	79					
<50%	16	99	115					
Total	56	138	194					

	Histology: cervical invasion							
	Yes	No	Total	Sensitivity (%) (95% CI)	Specificity (%) (95% CI)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
PET/CT				42.9 (29.7–56.8)	94.3 (90.0–97.1)	68.6	85.0	82.7
Yes	24	11	35					
No	32	181	213					
Total	50	192	248					
MRI				33.3 (20.0–48.9)	94.5 (90.1–97.3)	60.0	85.1	82.3
Yes	15	10	25					
No	30	171	201					
Total	45	181	226					
2DUS				28.6 (15.7–44.6)	91.5 (85.9–95.4)	48.0	82.4	77.9
Yes	12	13	25					
No	30	140	170					
Total	42	153	195					

	Histology: lymph node metastases							
	Yes	No	Total	Sensitivity (%) (95% CI)	Specificity (%) (95% CI)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
PET/CT				74.2 (53.4–88.2)	92.8 (88.4–95.9)	59.0	96.2	90.5
Yes	23	16	39					
No	8	205	213					
Total	31	221	252					
MRI				58.8 (32.9–81.6)	92.8 (88.5–95.8)	40.0	96.5	90.2
Yes	10	15	25					
No	7	193	200					
Total	17	208	225					

PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value.

Biologiset merkkiaineet

- Endometriumkarsinoomassa ei spesifistä merkkiainetta
- Kohonneita CA125 ja HE4 tasoja tavataan levinneessä taudissa
- Raja-arvot?

Kim HS et al Gynecol Oncol 2010;118:283-288. Kalogera E et al. Gynecol Oncol 2012, 124:270-275

CA 125

- Kim et al 2010
  - 413 potilasta, pre-operatiivinen CA125

Table 3
Diagnostic values of preoperative serum CA-125 levels for predicting poor prognostic factors in endometrioid endometrial cancer.

	Cut-off value (U/mL)	AUC[a]	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV[b] (%)	NPV[c] (%)	Accuracy (%)	*p* value
Grade 3 disease	16.2	0.48	53.4	43.9	48.8	48.5	48.6	0.67
>1/2 myometrial invasion	18.0	0.61	63.0	52.6	57.0	58.7	57.8	<0.01
Cervical stromal invasion	18.0	0.64	63.6	51.3	56.6	58.5	57.4	<0.01
lymph node metastasis	23.3	0.67	65.2	64.0	64.4	64.8	64.6	<0.01
lympho-vascular invasion	21.4	0.73	69.0	63.7	65.5	67.3	66.3	<0.01
Positive peritoneal cytology	27.3	0.83	84.2	70.9	74.3	81.8	77.6	<0.01
Adnexal involvement	40.8	0.86	84.2	81.7	82.1	83.8	83.0	<0.01

[a] Area under curve.
[b] Positive predictive value.
[c] Negative predictive value.

Kim et al Gynecol Oncol 2010;118:283-288

HE4, CA125

- Näyttöä, että HE4 taso korreloi tuumorin kokoon ja invaasiosyvyyteen
- Saarelainen ym 2013
  - 98 potilasta, HE4 ja CA125 preoperatiivisesti
  - Metastasoineessa taudissa molempien merkkiaineiden taso on korkeampi kuin paikallisessa taudissa (mediaani HE4: 148,6 vs 77,2 pmol/l, CA125: 20 vs 4,3 U/ml)
  - Em merkkiaineiden yhdistelmä metastasoinnin ennustamisessa: sensitiivisyys 71,4%, spesifisyys 89,5%, PPV 55,6%, NPV 94,4%

Kalogera E et al. Gynecol Oncol 2012, 124:270-275. Saarelainen et al. Am J Obstet Gynocol 2013;209:142.e1-6

Monimuuttujamallit, nomogrammit

- Lee et al 2010, 110 potilasta (Int J Gynecol Cancer 2010,20:1350-1355)

TABLE 3. Multivariate logistic model for prediction of lymph node metastasis and coefficient-based prediction score

	Regression Coefficient (95% CI)	*P*	Prediction Score
Preoperative CA125			
>70 U/mL	2.2 (0.7–3.7)	0.005	1
Myometrial invasion depth (MRI)			
Any depth of invasion	2.5 (0.1–4.8)	0.038	1
Preoperative histologic grade			
Grades 2–3	1.8 (0.1–3.5)	0.035	1
Extent of disease (MRI)			
Extension beyond corpus	1.5 (0.1–2.91)	0.047	1

TABLE 4. Diagnostic performance of the scoring system in prediction of lymph node metastasis

Cutoff Score	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive LR	Negative LR
1	100.0	18.75	1.23	0
2	100.0	65.6	2.91	0
3	64.3	90.6	6.86	0.39
4	28.6	99.0	27.4	0.72

	No. Patients (%)	Lymph Node Metastasis (%)	Para-Aortic Node Metastasis (%)
Low-risk group (score 0 or 1)	63 (57.3)	0/63 (0)	0/50 (0)
Intermediate-risk group (score 2)	29 (26.4)	5/29 (17.2)	2/29 (6.9)
High-risk group (score 3 or 4)	18 (16.3)	9/18 (50.0)	3/16 (18.8)

Kang et al 2013 (Gynecol Oncol 2013;129:33-37)

Table 1
Korean Gynecologic Oncology Group low risk criteria for lymph node metastasis in endometrial cancer.

Preoperative biopsy
1. Endometrioid subtype
Preoperative serum biomarker
2. CA-125<35 U/ml
Preoperative MRI image
3. Myometrial invasion <1/2
4. No enlarged lymph node (<1 cm in short axis)
5. No tumor involvement out of uterine corpus

All the above criteria should be met to identify a patient as

Table 5
Performance of KGOG-2014 criteria in Japanese cohort.

	Original study		Current study		
	Training cohort ($n=360$)	Validation cohort ($n=180$)	Institution A ($n=137$)	Institution B ($n=182$)	Institution A+B ($n=319$)
Prevalence of node metastasis	12.5%	12.8%	18.2%	8.8%	12.9%
Negative predictive value	98.3%	98.6%	96.5%	99.0%	98.1%
False negative rate	1.7%	1.4%	3.5%	1.0%	1.9%
Negative likelihood ratio	.11	.09	.16	.10	.13
Adjusted false negative rate[a]	1.3%	1.0%	1.8%	1.1%	1.4%

Institution A = Hokkaido university; Institution B = Hokkaido cancer center.
[a] Negative posttest probability at a given prevalence of 10%.

- 319 potilasta, systemaattinen lymfadenektomia
- 51% matala riski
- FNR 1,4%

Gynecologic Oncology 129 (2013) 28–32

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Gynecologic Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ygyno

Prediction of lymph node and distant metastasis in patients with endometrial carcinoma: A new model based on demographics, biochemical factors, and tumor histology

Anna Luomaranta *, Arto Leminen, Mikko Loukovaara

Department of Obstetrics and Gynecology, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland

- Preoperatiivinen score levinneen taudin ennustamiseksi
  - **2x leukosytoosi** (leuk>8,2)+ **3x trombosytoosi** (trom>360)+ **7x kohonnut CA125** (CA125>35) + **4x korkean riskin histologia**
- Cut-point 6
  - Sensitiivisyys 71,6%, spesifisyys 75,2%, PPV 25,9%, NPV95,7%

Intraoperatiivisia arviointimenetelmiä

- Jääleike
- Makroskooppinen invaasion/tuumorin koon arvio
- Sentinel node mapping

Jääleike

- Jääleikkeen histologia vastaa lopullisen PAD:n histologiaa 58-98% tapauksista
  - Upgrading tavallista etenkin G1 kasvaimissa
  - Huonosti erilaistuneissa vastaavuus parempi
- Invaasiosyvyys oikein 67-99%:ssa
  - Pieni tuumorin koko (2/3cm) parantaa arvion osuvuutta

Case et al. Obstet Gynecol 2006;108:1375-1379. Yanazume S Am J Obstet Gynecol 2011;204:531.e1-7

Jääleike

- Tulokset vaihtelevia
- Käytön edellytyksenä on suuri volyymi, patologien kokemus

Kumar S et al. Gynecol Oncol 2012;127:525-531

Intraoperatiivinen makroskooppinen arvio

Mavromatis I et al Acta Obstet Gynecol Scand 2012;91:779-793

N=2567

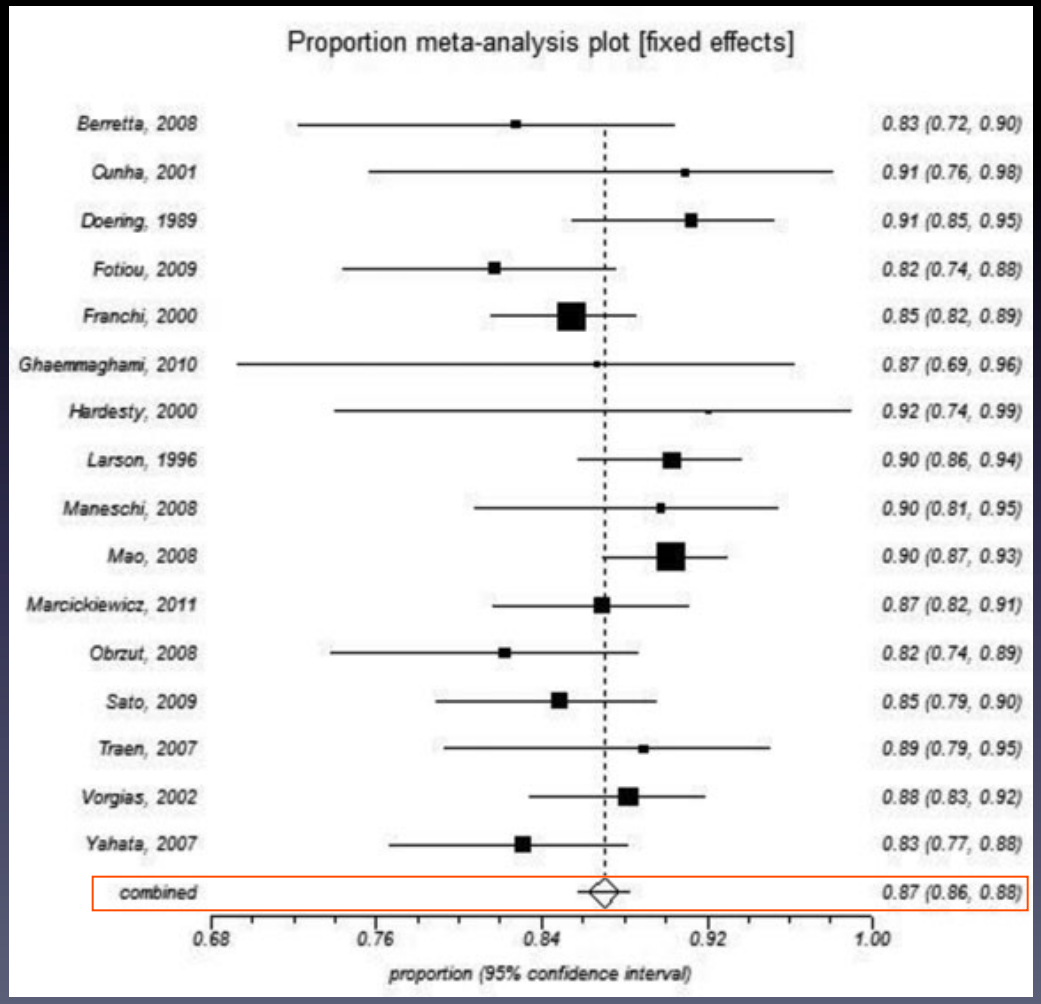


Figure 6. Meta-analysis on accuracy of intraoperative gross examination of myometrial invasion in patients with endometrial cancer.

Vartijaimusolmuketutkimus

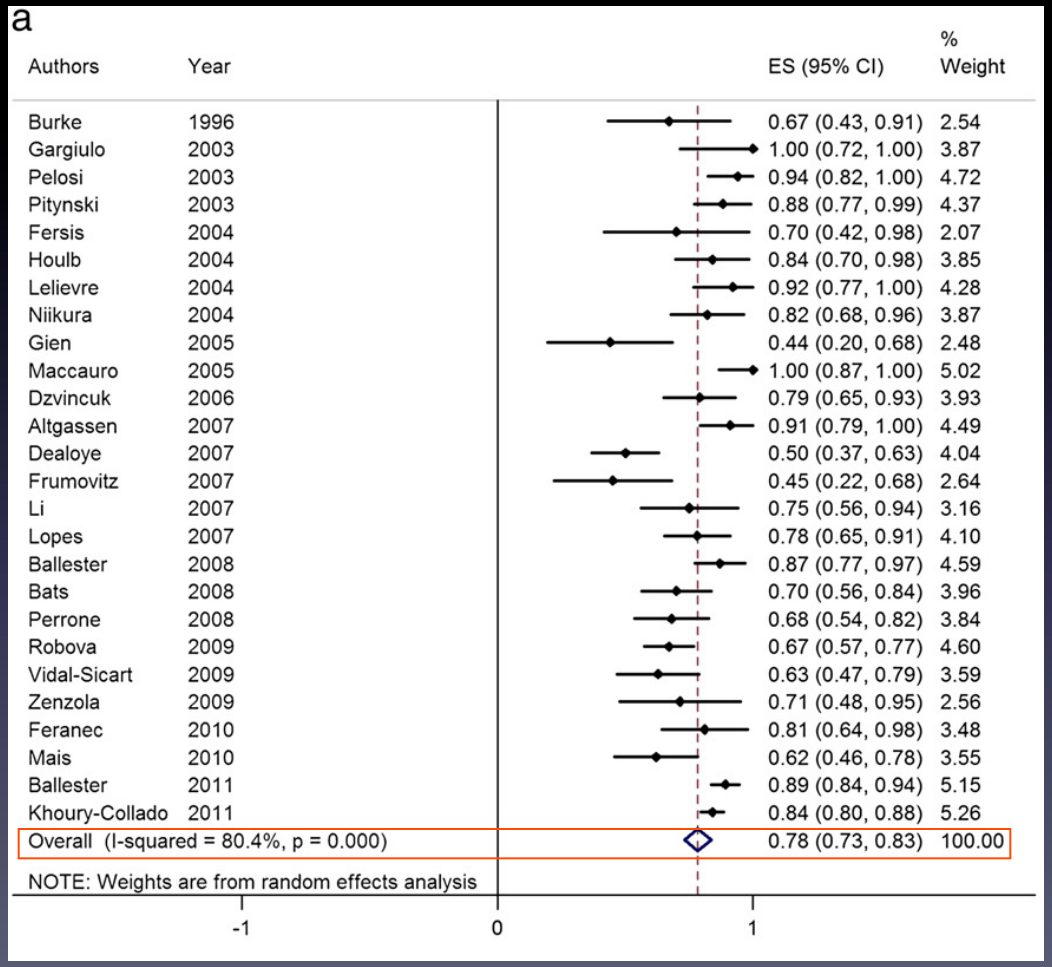
- Lupaava menetelmä
- Ei vakiintunutta suoritustapaa
  - Pericervikaalinen, hysteroskooppinen, subseroosi injektio
- Oppimiskäyrä, 30 tmp?

Khoury-Collado et al. Gynecol Oncol 2009;115.453-455. Kang et al 2011 Gynecol Oncol 2011;132:522-527

Vartijaimusolmuketutkimus

Kang et al Gynecol Oncol 2011;123:522-527

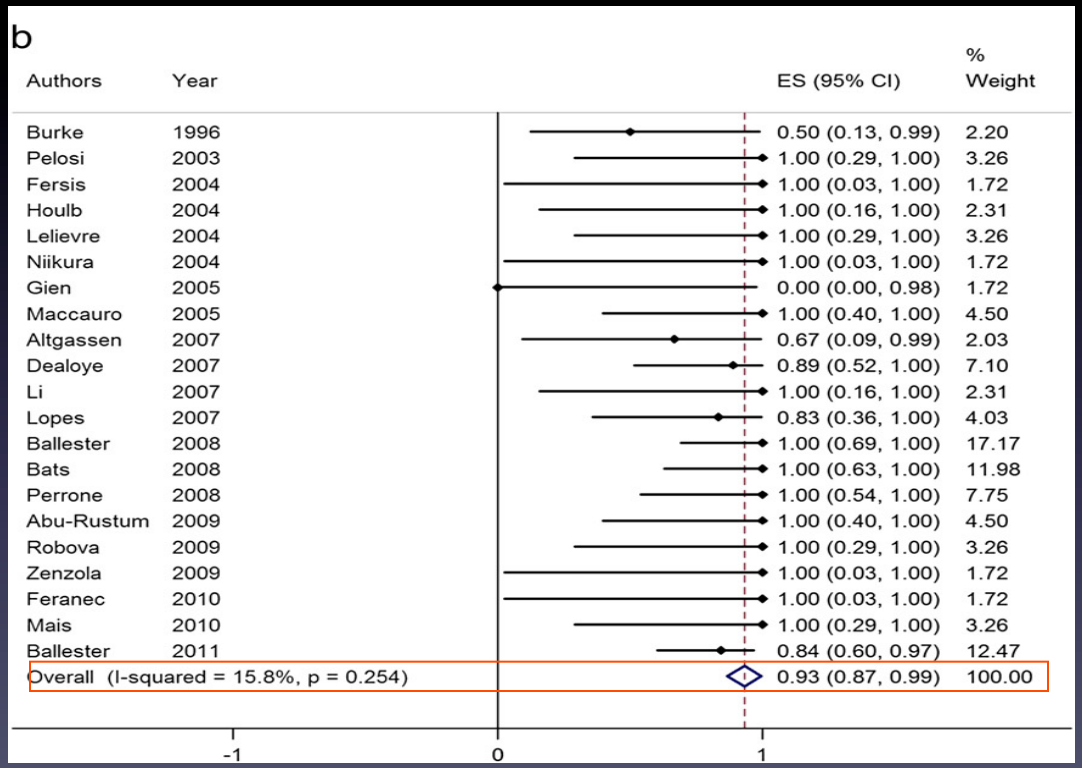
Meta-analyysi 1100 potilasta
Detection rate



Vartijaimusolmuketutkimus

Kang et al Gynecol Oncol 2011;123:522-527

Sensitiivisyys



Yhteenveto

- Preoperatiiviseen riskinarvioon ei golden standardia
- MRI lupaava, UÄ yhtä hyvä osaavissa käsissä?
- Preoperatiivinen arvio epäonnistuu noin 20%
  - Lisähoidot harkinnan mukaan
- Tulevaisuutta: sentinel node?