

Munasarjasyövän hoito

Munasarjasyövän hoidon kulmakivi on leikkaus. Leikkaushoidon tavoitteena on taudin levinneisyyden määrittäminen ja kasvaimen poisto. Leikkauksen tulos on optimaalinen, jos näkyvää kasvainta ei jää lainkaan. Solunsalpaajat kuuluvat lähes aina munasarjasyöpäpotilaan liitännäishoitoon. Karboplatiini ja paklitakseli ovat ensilinjan standardihoito. Angiogeneesin inhibiittoreista monoklonaalinen VEGF:n vasta-aine, bevasitumabi, on parantanut solunsalpaajahoidon vaikuttavuutta niin ensi linjan kuin uusiutuneenkin munasarjasyövän hoidossa. Uusiutuneen munasarjasyövän hoito määräytyy taudin etenemättömän ajan pituuden mukaan. Yli kuusi kuukautta hoidon jälkeen uusiutuneissa taudeissa saadaan usein uudestaan hyvä vaste platinapohjaisilla yhdistelmähoidoilla. Kuuden kuukauden aikana aiemmasta hoidosta uusiutuneet taudit ovat sen sijaan platinaresistenttejä, jolloin hoidoksi valitaan jokin yksittäinen toisen linjan solunsalpaaja. Tulevaisuudessa on oleellista kyetä erottelamaan munasarjasyövät niiden biomolekulaaristen ominaisuuksien mukaan ja suuntaamaan näin uudet tutkimusvaiheissa olevat hoidot (esimerkiksi PARP-inhibiittorit) oikeisiin kasvaimiin ja oikeille potilaille. Varhaisdiagnoosiin parantaminen ja taudin uusiutumisen ehkäisy ovat keskeisiä munasarjasyövän ennusteeseen vaikuttavia tutkimushaasteita.

Suomessa munasarjasyöpään sairastuu 450 ja kuolee 290 naista vuosittain. Ilmaantuvuus on 8,2/100 000 henkilövuotta, ja elossa olevia munasarjasyöpäpotilaita on noin 4 200. Ilmaantumisen arvellaan suurentuvan noin 12 %:lla vuoteen 2020 mennessä (Suomen syöpärekisteri). Gynekologisista syövästä munasarjasyöpä on ennusteeltaan huonoin (TAULUKKO 1). Valtaosa munasarjasyövästä todetaan edenneessä vaiheessa (levinneisyysaste III–IV), jolloin

TAULUKKO 1. Munasarjasyövän levinneisyys ja ennuste.

Levinneisyysaste		Osuus kasvaimista %	Elossa-olo 10 v, %
I	Rajoittunut munasarjoihin	20	75
II	Levinnyt kohtuun, munarjohtimiin tai lantion alueen kudoksiin	5	45
III	Levinnyt imusolmukkeisiin tai vatsaonteloon lantion ulkopuolelle	60	20
IV	Etäpesäkkeitä vatsaontelon ulkopuolella	15	alle 5

kasvain on levinnyt koko vatsaontelon alueelle tai muihin elimiin. Diagnoosia viivästyttäviä tekijöitä ovat munasarjasyövän vähäoireisuus, ja se ettei munasarjasyöpään ole vaikuttavaa seurantamenetelmää. Munasarjasyövän tutkimukseen ja hoidon kehittämiseen on panostettu enemmän kuin mihinkään muuhun gynekologiseen syöpään. Siitä huolimatta hoitotuloksissa ei ole tapahtunut merkittävää edistystä lähes kahteenkymmeneen vuoteen. Keskeisimpiä haasteita ja ennusteeseen vaikuttavia tekijöitä munasarjasyövässä ovat varhainen diagnostiikka, leikkaushoidon optimointi, taudin uusiutuminen, kemoterapieresistenssi, yksilöllisen hoidon suunnittelu sekä uusien, biologisesti vaikuttavien lääkeaineiden käyttöaiheet ja vastemolekyylien tunnistaminen. Koska muut histologiset tyypit (itusolu- ja sukupienakasvaimet) ovat harvinaisia, käsittelemme vain epiteliaalisen munasarjasyövän nykyhoitoa, sen vaikuttavuutta sekä uusia hoitomahdollisuuksia lähitulevaisuudessa. Eiteliaaliset munasarjakasvaimet luokitellaan seroosieihin pienen ja suuren riskin kasvaimiin (noin 50 %), endometriodeihin (15 %), musinoosieihin (12 %), kirkassoluisiin (6 %) ja erilaistumattomiin tai sekatyypisiin kasvaimiin.

Munasarjasyövän primaarihoito

Munasarjasyövän – kuten muidenkin gynekologisten syöpien ensisijainen hoito on STM:n asetuksella keskitetty yliopistosairaaloihin, joissa hoidon suunnittelusta ja toteutuksesta vastaavat gynekologisen onkologian erityisosaamisen hallitsevat lääkärit (STM: 28.8.2006/767). Tutkimusten mukaan hoidon keskittäminen gynekologis-onkologisiin keskuksiin parantaa potilaan ennustetta (Woo ym. 2012). Tätä osoittavat myös Suomessa tehdyt munasarjapotilaan hoitoa koskevat tutkimukset (Kumpulainen ym. 2009). Suomessa munasarjasyövän leikkaushoidon keskittäminen on pääasiassa hyvin organisoitu. Suurin syy potilaan leikkauttamiseen muissa sairaaloissa on diagnostiikan vaikeus. Mikäli munasarjakasvaimen laatua arvioitaessa huomiodaan potilaan ikä (alle vai yli vaihdevuosi-ään), kasvaimen koko ja sen kairakuvauslöydös (kystissolidi, papillaarisuus) sekä CA125- ja nuorilla HE4-arvo, voidaan pahanlaatuisuuden todennäköisyys arvioida alle 10 %:n virhemaginaalilla (Leminen ym. 2012). Jos leikkaustilanteessa kuitenkin havaitaan yllättäen munasarjasyöpä eikä asiantuntevaa konsultaatioapua ole saatavissa, suositellaan vain kasvaimen poistoa ja potilaan lähettämistä pikaisesti asianmukaiseen levinneisyysleikkauksen gynekologis-onkologiseen yksikköön.

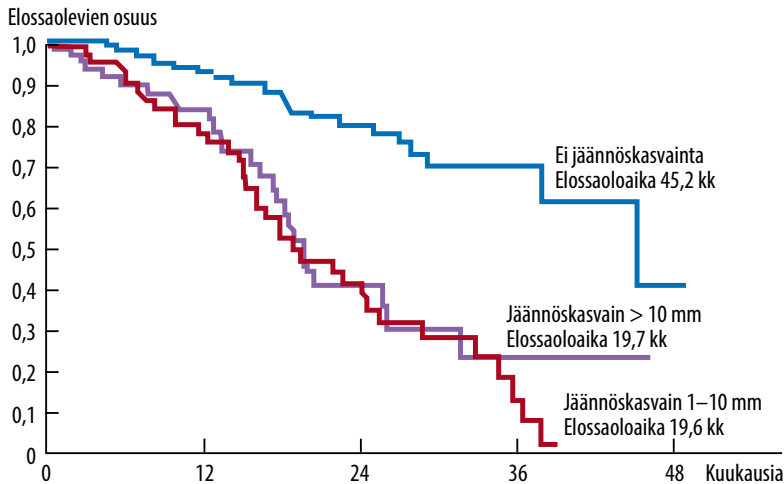
Leikkaus on munasarjasyövän hoidon kulmakivi. Paras ennuste potilaalle saavutetaan silloin, kun jäännöskasvainta ei jää lainkaan ja kohtalaisen hyvän edelleen, jos jäännöstuumorin määrä on alle 1 cm:n (Nickes Fader ym. 2007, Elattar ym. 2011) (TAULUKKO 2, KUVA 1).

Vain 25 % munasarjasyövästä on diagnosoitavissa alkuvaiheen eli lantion alueelle rajoittuneita tauteja (levinneisyysaste I–II). Levinneisyysasteissa III–IV tauti on edennyt vatsaontelon alueelle, tavallisimmin vatsakalvolle (karsinoosi), vatsapaitaan, suoliliepeseen ja suolen pinnalle, maksan hilukseen sekä lantion ja para-aortaalialueen imusolmukkeisiin. Asteen IV taudeissa etäpesäkkeet löytyvät useimmin keuhkopussista, maksasta tai pernanasta. Leikkauksessa vatsaontelon tila kuvataan ja kartoitetaan huolellisesti, otetaan näyte mahdollisesta askiteksesta tai huuhtelunäytteet ylä- ja alavatsalta, poistetaan kohtu, munasarjat

TAULUKKO 2. Munasarjasyövän primaarihoito.

Leikkaushoito Pyritään täydelliseen kasvaimen poistoon
Munasarjojen, munanjohtimien poisto Kohdunpoisto Lantion ja para-aortaalialueen imusolmukkeiden poisto Vatsapaidan poisto, umpilisäkkeen poisto (Tarvittaessa: suoliresektiot, pernan poisto, vatsakalvon poisto)
Kemoterapia
Karboplatiini (AUC 5) + Paklitakseli 175 mg/kg 3 viikon välein x 6 Harkitse vaihtoehtona: Karboplatiini (AUC 5) 3 viikon välein + Paklitakseli 80 mg/kg 1 viikon välein Harkitse vaihtoehtona suuren riskin potilaille: Karboplatiini (AUC 5) + Paklitakseli 175 mg/kg + Bevasitsumabi 15 mg/kg 3 viikon välein x 6 Bevasitsumabi 15 mg/kg 3 viikon välein x 14

ja munanjohtimet, vatsapaita sekä umpilisäke ja imusolmukkeet lantiosta sekä para-aortaalialueelta. Lisäksi kudosnäytteitä otetaan vatsakalvo- ja suolipinnoilta sekä epäilyttäviltä alueilta. Lantion ja para-aortaaliset imusolmukkeet poistetaan systemaattisesti lantioon rajoittuneissa taudeissa sekä laajemmin levinneissä taudeissa, kun leikkaustuloksen arvioidaan tulevan optimaaliseksi tai lähes optimaaliseksi. Tämä toimenpide ei kuitenkaan ole aiheellinen alkuvaiheen (levinneisyysaste I) musinooseissa tautityypeissä. Mikäli kasvainta todetaan suolen tai pernan alueella, suoliresektiot ja pernan poisto voivat tulla kyseeseen. Myös yksittäisten maksapesäkkeiden poisto primaarileikkauksen yhteydessä on huomioitava. Karsinoosikylvön peittämisen vatsakalvon poistaminen niissä tilanteissa, joissa kasvainta ei muualle jää, voi olla perusteltua. Kuitenkin harkintaa on käytettävä pallean peritonealipintojen leikkauksissa ja maksan hilusseudun tai haiman tuumorien resektioissa (ns. ultraradikaali kirurgia), joihin liittyvät leikkauriskit ovat kohtalaisen suuret, eikä vaikuttavuudesta vielä ole riittävä näyttöä. Nämä toimenpiteet edellyttävät hyvää yhteistyötä vatsaelinkirurgiaan erikoistuneen kirurgin



KUVA 1. Munasarjasyövän leikkaushoidon tulokset (elossaoloajat mediaaneina).

kanssa. Kaikissa Suomen gynekologisen onkologian yksiköissä onkin erikseen suunniteltu yhteistyö kirurgisen yksikön kanssa. Optimaalinen tai lähes optimaalinen leikkaustulos saavutetaan näissä keskuksissa 65–80 %:lla potilaista.

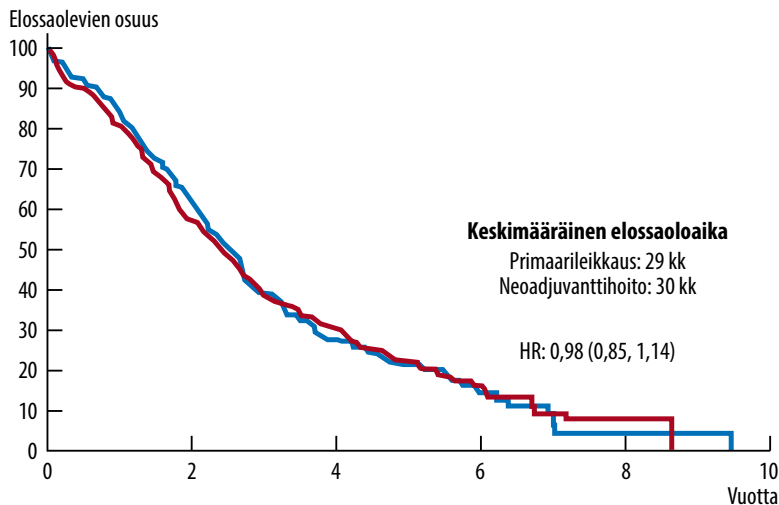
Leikkaus solunsalpaajahoitojen (neoadjuvanttihoito) jälkeen. Ne potilaat, joiden kohdalla on epätodennäköistä saavuttaa optimaalista tulosta primaarileikkauksessa, olisi kyettävä tunnistamaan hoitoa suunniteltaessa. Arviointiin voidaan käyttää vatsan tietokonetomografiaa, magneetti- ja PET-kuvausta tai diagnostista laparoskopiaa. Nämä potilaat voidaan leikata 3–4 solunsalpaajahoidon jälkeen, jolloin jopa 80 % heistä voidaan leikata optimaalisesti. Laajan eurooppalaisen monikeskustutkimuksen mukaan neoadjuvanttihoitojen jälkeen optimaalisesti leikattujen potilaiden taudin ennuste on yhtä hyvä kuin primaarisesti leikattujen, mutta heidän leikkauksiinsa liittyvät komplikaatiot ovat vähäisempiä (Vergot ym. 2010) (KUVA 2).

Säästävä leikkaus. Mikäli kasvain on kliinisen arvion mukaan rajoittunut vain toiseen munasarjaan ja hedelmällisyyden säilyttäminen on toivottavaa, voidaan harkita säästävää leikkausta. Leikkauksessa poistetaan kasvaimenpuoleinen munasarja ja munanjohdin. Lisäksi levinneisyyden selvittämiseksi poistetaan lantion ja para-aortaialueen imusolmukkeet, vatsapaita ja otetaan näytteitä kauttaaltaan vatsaontelon alueelta. On huomioitava, että kliini-

sesti munasarjaan rajoittuneista taudeista jopa 20–30 %:ssa todetaan laajempi levinneisyys asianmukaisesti suoritettussa levinneisyysleikkauksessa. Säästävän leikkauksen jälkeen taudin uusiutumisen riski on 15 %:n luokkaa. Munasarjaan rajoittunut kasvain voidaan leikata ja levinneisyys määrittää joko avoleikkauksella, tähystysleikkauksella tai robottivasteisesti. Aikaisemmin tähystysleikkaus ei ollut suositeltavaa siihen liittyneiden porttipesäkkeiden riskin vuoksi. Nykyisellä tekniikalla ja kasvaimen huolellisella käsittelyllä porttialueen sirontariskiä voidaan pienentää. Robottivasteinen leikkaustekniikka on lisännyt tähystyskirurgisten toimenpiteiden mahdollisuuksia munasarjasyövässä.

Solunsalpaajahoido

Epiteliaalinen munasarjasyöpä on hyvin kemosen-sitiivinen, ja valta-osalla potilaista saadaan-kin suotuista vaste ensilinjan solunsalpaajahoi-toon. Leikkaushoitoon liitetään käytännössä lähes aina solunsalpaajahoido. Vain aivan alkuvaiheen ja hyvän ennusteen kasvaimissa liitän-näishoidosta ei ole merkittävää hyötyä. Stan-dardihoitona käytetään platinan ja taksaanin yhdistelmää, tavallisimmin karboplatiinia yh-distettynä paklitakseliin. Mahdollisten lääkeyli-herkkyyksien vuoksi voidaan karboplatiini korvata siplatiinilla tai vaikean neuropatian vuoksi



KUVA 2. Primaarileikkaus (punainen) vs neoadjuvanttihoito (sininen käyrä) edenneessä munasarjasyövässä.

paklitakseli dosetakselilla huonontamatta hoidon tehoa. Suosituksen mukainen hoitokaus on kuusi hoitokertaa kolmen viikon välein annettuna. Solunsalpaajien annosta suurentamalla tai hoitokertoja lisäämällä ei ole voitu parantaa kokonaisennustetta. Kolmannen solunsalpaajan kuten epirubisiinin, pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin (PLD), gemsitabiinin tai topotekaanin lisääminen karboplatiini- tai paklitakselistandardihoitoon on huonontanut hoidon siedettävyyttä mutta ei ole parantanut sen vaikuttavuutta (Bookman ym. 2012). Sen sijaan muuttamalla paklitakselin annostus viikoittaiseksi kolmen viikon annosvälin sijaan on saavutettu parannusta sekä taudittomaan että kokonaiselinaikaan (Katsumata ym. 2009). Tämä havainto perustuu kuitenkin vasta yhteen japanilaiseen tutkimukseen ja odottaa vahvistusta käynnissä olevista lisätutkimuksista. Vatsakalvonsisäistä solunsalpaajahoitoa voidaan harvinaisilla potilailla, joiden tauti on rajoittunut vatsaonteloon ja joilla jäännöskasvaimen koko on alle 5 mm. Vatsakalvonsisäisessä hoidossa on käytetty paklitakselia, karbo- ja sisplatiinia, ja vertailtaessa standardihoitoon sillä onkin saavutettu parannusta taudin etenemättömään aikaan sekä kokonaiselinaikaan niillä potilailla, joilla hoito oli toteutettavissa. Ongelmana on kuitenkin hoidon huono siedettavuus, jonka vuoksi uusia tutkimuksia tämän hoitomuodon kliniseen käytäntöön soveltamiseksi tarvitaan

(Armstrong ym. 2006). Lukuisista kliinisistä lääketutkimuksista huolimatta laskimonsisäisesti annettava karboplatiini ja paklitakseli ovat pysyneet hoitostandardina jo 18 vuoden ajan. Musinoosit ja kirkassolukarsinoomat reagoivat huonommin karboplatiini- ja paklitakselihoitoon kuin seroosit ja epitelialiset karsinoomat. Meneillään olevissa tutkimuksissa pyritään selvittämään karboplatiinin ja kabesitabiinin yhdistelmähoidon tehoa yhdessä tai ilman bevasitsumabia musinooseissa munasarjasyövisä (GCIG, mEOC). Kirkassolukarsinoomissa tutkitaan sisplatiinin ja irinotekaanin yhdistelmähoidon tehokkuutta ensi linjan hoidossa (JGOG 3107) (TAULUKKO 2).

Angiogeneesiä estävä hoito

Verisuonten uudismuodostus, angiogeneesi, on peruselementti syövän kasvulle ja metastasoinnille. Verisuonten kasvutekijä VEGF (vascular epithelial growth factor) on yksi merkittävimmistä angiogeneesiä lisäävistä molekyyleistä. Munasarjasyövässä seerumin VEGF korreloi taudin ennusteeseen ja askiteksen muodostumiseen. Angiogeneesiä voidaan säädellä VEGF:n vasta-aineilla, estämällä sen reseptoria tai reseptorin aktivaatiota (tyrosiinkinasaasi-inhibiittorit). Munasarjasyövässä paras kliininen vaste on saatu VEGF:n monoklonaalisella vasta-aineella, bevasitsumabilla (Burger 2011).

Vuosina 2005–2006 käynnistettiin kaksi erillistä laajaa vaiheen III tutkimusta, joissa munasarjasyövän ensi linjan hoidossa karboplatiini ja paklitakselin yhdistelmään lisättiin bevasitsumabi (ensin yhdessä solunsalpaajien kanssa ja sen jälkeen noin vuoden ajan yksinään ns. ylläpitohoitona) ja verrattiin sitä standardihoitoon (Burger ym 2011, Perren T 2011). Molemmissa tutkimuksissa saavutettiin pidempi taudin etenemätön mediaaniaika bevasitsumabia saaneilla potilailla. ICON 7 -tutkimuksessa erityisesti niillä edennyttä munasarjasyöpää sairastavilla potilailla, joita ei pystytty optimaalisesti leikkaamaan (suuren uusiutumisen- ja kuolemanriskin potilaat), saavutettiin lähes kahdeksan kuukauden parannus myös elossaoloaikaan (TAULUKKO 5). Hiljattain päivitettyssä Käypä hoito -suosituksessa suositellaan bevasitsumabin käyttöä ensi linjan hoidossa suuren riskin potilaille, joiden tauti on edennyt (levinneisyysaste IIIc–IV), eikä primaarileikkauksessa ole päästy optimaaliseen leikkaustulokseen (Munasarjasyöpä: Käypä hoito -suositus 2012).

Uusiutunut munasarjasyöpä

Valtaosa munasarjasyöpäpotilaista saa leikkauksen ja ensi linjan solunsalpaajahoidon jälkeen suotuisan ja osa jopa täydellisen hoitovasteen. Kolmella neljästä potilaasta tauti kuitenkin uusiutuu seuraavien 2–5 vuoden kuluessa. Edenneissä levinneisyysasteen III munasarjasyövässä uusiutumisenriski on 80 % niillä potilailla, joilla jäännöskasvaimen koko on yli 2 cm ja 60 % niilläkin, joilla on päästy optimaaliseen leikkaustulokseen. Lantioon rajoittuneissa taudeissa uusiutumisenriski on 10–25 % riippuen kasvaimen histopatologisista ominaisuuksista. Kun munasarjasyöpä on uusiutunut, voidaan tautia sen jälkeen pitää kroonistuvana. Hoidon realistisena tavoitteena ei ole enää potilaan parantaminen, vaan taudin etenemisen hidastaminen ja oireetoman elinajan pidentäminen. (TAULUKKO 3).

Leikkaushoito. Uusiutunutta tautia hoidetaan pääasiallisesti solunsalpaajilla. Vain harvoissa tilanteissa potilaan voidaan olettaa hyötyvän leikkauksesta. Kirurgisen hoidon vaikuttavuudesta uusiutuneessa munasarjasyövässä on vain viitteellistä tutkimusnäyttöä. Sen perus-

YDINASIAT

- ▶ Munasarjasyöpä on gynekologisista syövästä enusteeltaan huonoin. Parhaimmillaankin keskimääräinen viiden vuoden eloonjäämisluku on vain 45–50 %.
- ▶ Hoidon kulmakivi on leikkaus. Sen tavoite on levinneisyyden kartoitus ja kaiken näkyvän kasvaimen poistaminen (optimaalinen leikkaus). Leikkaushoidon tulos on tärkein ennusteeseen vaikuttava tekijä.
- ▶ Solunsalpaajahoido liittetään lähes aina leikkaushoitoon. Karboplatiiniin ja paklitakselin yhdistelmä on hoidon standardi.
- ▶ Solunsalpaajahoidon tehoa voidaan parantaa angiogeneesiä estävällä hoidolla.
- ▶ Uusiutunut tauti hoidetaan platinapohjaisilla solunsalpaajilla, jos aiemman hoidon päättymisestä on yli kuusi kuukautta (platinasensitiivinen) ja muilla kuin platinaa sisältävillä solunsalpaajilla jos uusiutuminen todetaan alle kuusi kuukautta aiemmasta hoidosta (platinaresistentti).

teella on pyritty määrittämään edellytyksiä leikkaushoidon valinnalle. Leikkauksesta hyötyvät todennäköisesti ne potilaat, joilla on hyvä yleiskunto, joiden primaarihoitojen loppumisesta on kulunut yli 12 kuukautta, primaarileikkaus on ollut tulokseltaan optimaalinen, uusiutunut kasvain on yksittäinen tai sellainen, että se on poistettavissa täydellisesti, eikä potilaalla ole askitesta tai merkkejä karsinoosista (Chi ym. 2006, Salani ym. 2007).

Solunsalpaajahoidon suunnittelemiseksi uusiutuneet taudit luokitellaan kahteen eri ryhmään: platinasensitiivisiin ja platinaresistentteihin. Taudit ovat platinasensitiivisiä silloin, kun aikaisemmalla platinapohjaisella hoidolla on saavutettu täydellinen vaste ja hoidon päättymisestä ennen taudin uusiutumista on kulunut yli kuusi kuukautta. Platinaresistenttejä ovat ne taudit, jotka ovat edenneet (refraktaariset taudit), pysyneet ennallaan tai vain osittain reagoineet aikaisempaan platinapohjaiseen hoitoon tai hoitovasteen kesto on ollut alle kuusi kuukautta.

TAULUKKO 3. Bevasitsumabi munasarjasyövän hoidossa.

	Etenemätön aika (kk)		Kokonaiselin-aika (kk)	
Primaarihoito (tutkimukset)	PK	PK + BEV	PK	PK + BEV
Burger ym. 2011 (GOG 218)	10,4	14,1*	–	–
Perren ym. 2011 (ICON 7)	22,4	24,1*	–	–
ICON7 suuri riski	14,5	18,1*	28,8	36,6*
Uusiutunut tauti				
Platinasensitiivinen	GemK	GemK + BEV		
Aghajanian ym. 2012 (AURELIA)	8,4	12,4*		
Platinaresistentti	Syt	Syt + BEV		
Pujade-Lauraine ym. 2012 (OCEANS)	3,4	6,7*		

PK = paklitakseli + karboplatiini, BEV = bevasitsumabi, GemK = gemsitabiini + karboplatiini

Syt = sytostaatti (paklitakseli, topotekaani tai lipsomaalinen doksorubisiini)

ICON7 = ISRCTN91273375, GOG218 = NCT00262847, OCEANS = NCT00434642, AURELIA = NCT00976911

* = ero tilastollisesti merkitsevä

Platinasensitiiviset potilaat hoidetaan platinapohjaisilla solunsalpaajayhdistelmillä, ja suotuisa hoitovaste on sitä todennäköisempi, mitä pidempi aika on kulunut taudin uusiutumiseen. Solunsalpaajayhdistelmän valintaan vaikuttavat lisäksi aikaisempien lääkkeiden mahdolliset haittavaikutukset tai yliherkkyydet. Ensisijaisesti toisen linjan hoidoissa käytetään karboplatiinin ja paklitakselin yhdistelmää. Karboplatiinin ja dosetakselin, PLD:n tai gemsitabiinin yhdistelmät ovat myös käyttökelpoisia vaihtoehtoja, eivätkä nämä kolme platinapohjaista hoitoa eroa käytännössä vaikuttavuudeltaan toisistaan (Thigpen 2012). Platinasensitiivisillä potilailla voidaan pidentää taudin etenemätöntä aikaa lisäämällä bevasitsumabi platinapohjaiseen (karboplatiini ja gemsitabiini) hoitoon (Aghajanian ym. 2012)

Platinaresistenttiä tautia sairastavan potilaan mediaanielin aika on alle 12 kuukautta ja solunsalpaajahoidolla saavutettava taudin keskimääräinen etenemätön aika noin kolme kuukautta. Platinaresistentit taudit hoidetaan muilla kuin platinan johdoksilla. Nämä voivat olla joko solunsalpaajia tai biologisesti vaikuttavia valmisteita. Yleisimmin käytössä ovat PLD, topotekaani tai gemsitabiini, joilla saavat vatsat eivät vertailevissa tutkimuksissa juuri eroa toistaan. Paklitakselilla (viikkoittainen) ja dose-takselilla saadaan myös noin 20 %:lle platinaresistenteistä potilaista suotuisa, joskin usein ly-

hytkestoinen hoitovaste (Thigpen 2012). Platinaresistenttien potilaiden hoitovasteen määrää ja taudin etenemätöntä aikaa voidaan parantaa lisäämällä solunsalpaajahoitoon bevasitsumabi (Pujade-Lauraine 2012), mutta tämän hoidon vaikutusta kokonaisuudessaan ei vielä tiedetä (TAULUKKO 4 ja 5).

Munasarjasyövän hoitojen tulevat mahdollisuudet ja haasteet

Munasarjasyövän kokonaisennusteen kannalta olisi ensiarvoisen tärkeää kehittää sekä varhaisdiagnostiikkaa että vaikuttavaa seulontamenetelmää. Näiden suhteen ei kuitenkaan – ainakaan lähitulevaisuudessa – ole näköpiirissä merkittävää edistymistä, joten tutkimus on keskittynyt lähinnä hoitojen kehittämiseen.

PARP-inhibiittorit. Entsyymien PARP (poly-ADP-riboosipolymeraasi) tehtävä on korjata DNA:n yksöisketjun vaurioita. Sen toiminnan esto johtaa vaurioituneiden DNA-ketjujen kertymiseen, vähitellen DNA:n replikaation häiriöön ja kaksoisketjun vaurioon. DNA:n kaksoisketjun vaurion korjauksesta vastaavat puolestaan homologista rekombinaatiota (HR) säätelevät proteiinit. Tällaisia ovat muun muassa proteiinit BRCA1 ja BRCA2. Esimerkiksi mutaatiot niitä vastaavissa geeneissä aiheuttavat häiriön HR:n korjausmekanismeissa. Mikäli syöpäsolussa on BRCA1- tai BRCA2 -mutaatio

TAULUKKO 4. Munasarjasyövän uusiutumisriski.

Levinneisyys	Uusiutumisriski %
Lantioon rajoittunut (pieni riski)	10
Lantioon rajoittunut (suuri riski)	20
Edennyt (pieni riski)	60–70
Edennyt (suuri riski)	80–85

Pieni riski: histopatologisesti hyvin erilaistunut / optimaalisesti leikattu

Suuri riski: histopatologisesti huonosti erilaistunut / ei-optimaalisesti leikattu

ja syöpää hoidetaan PARP-inhibiitorilla, mutatoituneet solut kuolevat. Koska somaattisia BRCA1- ja BRCA2-mutaatioita tavataan noin 20 %:ssa ja lisäksi muiden HR:n korjausmekanismia säätelevien proteiinien häiriöitä jopa 50 %:ssa suuren riskin serooseista munasarjasyövästä, olisi teoriassa hyvin mahdollista saada PARP-inhibiitoreilla hyvä vaste merkittävään osaan serooseista epiteliaalisista munasarjasyövästä. Alustavat kliiniset tutkimukset ovatkin olleet lupaavia ja vaiheen III tutkimukset PARP-inhibiittorien vaikuttavuudesta seroosien munasarjasyöpien ensisijaisessa hoidossa ovat alkamassa (Audeh ym. 2010, Lederman, 2011).

Ylläpitohoito. Taudin uusiutumista on pyritty viivästyttämään jatkamalla solunsalpaajahoidoa ylläpitohoitona varsinaisen kuuden hoitokuurin jälkeen. Tästä ei ole osoitettu olevan hyötyä. Sen sijaan biologiset lääkkeet, esimerkiksi bevasitsumabi, ylläpitohoitona pidentävät taudin etenemätöntä aikaa. Muiden angioge-

neesiä estävien valmisteiden (BIBF 1120, pat-sopanibi) vaikuttavuutta ylläpito-hoidossa tutkitaan, ja vastauksia niiden tehosta saataneen lähivuosien aikana.

Platinattoman ajan pidentäminen. Toinen ennusteen parantamiseen tähtäävä hypoteesi on platinattoman ajan pidentäminen uusiutuneessa taudissa. Näin pyritään lisäämään niiden potilaiden osuutta, joilla olisi uutta platinahoitoa aloitettaessa mahdollisimman pitkä aika edellisestä platinapohjaisesta hoidosta, mieluiten yli 12 kuukautta. Näin he reagoisivat mahdollisimman hyvin uuteen platinahoitoon. Tästä hoitolinjasta on käynnistymässä tutkimus: ne potilaat joilla tauti uusiutuu 6–12 kuukauden kuluttua edellisen platinapohjaisen hoitajakson jälkeen, hoidetaan joko tavanomaisesti platinapohjaisella lääkityksellä tai ensin platinattomalla hoidolla (PLD + trabektediini) ja vasta seuraavan uusiutumisen yhteydessä käytetään platinaa (INNOVATION-tutkimus, clinicaltrials.com).

Yksilöllisen hoidon suunnittelu. Lähtökohdana tulevaisuudessa on hoidon yksilöllinen suunnittelu. Hoito tulisi suunnitella kunkin kasvaimen biomolekulaaristen ominaisuuksien perusteella. Jo pitkään on tiedetty, että epiteliaalisten munasarjasyöpien histologiset alaryhmät (seroosi, endometrioidi, musinooosi ja kirkassolukarsinooma) eroavat toisistaan ennusteen, solunsalpaajaherkyyden ja mutaatioprofiilin suhteen. Lisäksi viime aikoina on pystytty karkeasti luokittelemaan suuren riskin seroosit munasarjasyöväet eri alaryhmiin sen mukaan, ilmentävätkö kasvaimen geeniprofiilin

TAULUKKO 5. Uusiutuneen munasarjasyövän kemoterapia.

Platinasensitiivinen yli 6 kuukautta primaarihoidosta	Platinaresistentti alle 6 kuukautta primaarihoidosta
Karboplatiini + paklitakseli	PLD
Karboplatiini + PLD	Gemsitabiini
Karboplatiini + gemsitabiini	Topotekaani
Harkitse:	Paklitakseli viikoittain
karboplatiini + gemsitabiini + bevasitsumabi	Dosetakseli
	Etoposidi
	Vinorebiini
	Tamoksifeeni tai GnRH-analogi
	Harkitse:
	solunsalpaaja + bevasitsumabi

tuottamat proteiinit ensisijaisesti angiogeneesiä lisääviä, immunologisesta säätelystä vastaavia, solusyklin säätelystä vastaavia tai DNA-korjausmekanismeista vastaavia proteiineja. Näin voitaisiin saada viitteellistä tietoa siitä, minkä tyyppistä biologista hoitoa kuhunkin kasvaimen kannattaa harkita. Monissa muissa syövässä tällainen potentiaalisten lääkkeiden vastemolekyylien löytyminen onkin mahdollistanut yksilöllisen ja tehokkaan hoidon toteuttamisen.

Lopuksi

Munasarjasyöpä on kuitenkin varsin heterogeeninen, ja samankin kasvaimen eri osissa on useita erilaisia geenimutaatioprofiileja. Näin ollen on valitettavasti epätodennäköistä, että munasarjasyövässä milloinkaan päästään aivan puhtaaseen täsmähoitoon (Cancer Genome Atlas Research Network 2011, Courley ym. 2011). ■

ULLA PUISTOLA,
OYS:n naistentautien klinikka

ARTO LEMINEN,
HYKS:n naistenklinikka

SIDONNAISUUDET

Ulla Puistola: Luentopalkkio (Roche, Sobi, Amgen), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Kokousmatkoja; BI, MSD, Roche)

Arto Leminen: Luentopalkkio (GSK, Janssen-Cilag, MSD, Roche), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (BI, BVI, GSK, Leo Pharma, MSD, Roche, Sobi)

Summary

Treatment strategies in ovarian cancer

Surgery is the cornerstone of the treatment. The goal of the surgery is an optimal (no residual tumor) resection on the tumor. The combination of carboplatin and paclitaxel has been the standard chemotherapy in first line setting. The treatment of the recurrent disease depends of the disease free interval. The patients that relapse over 6 months after the the previous treatment are treated with platinum based chemotherapy. For the patients who relapse within 6 months, non-platinum agents are selected. Bevacizumab has improved the efficacy of the cytotoxic chemotherapy in first line as well as in the second line treatment. The challenge in the future is a tailored treatment according to the biomolecular characteristics of the tumor.

KIRJALLISUUTTA

- Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, ym. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2039–45.
- Armstrong D, Bundy B, Wenzel L, ym. phase III randomized trial of intravenous cisplatin and paclitaxel versus an intensive regimen of intravenous paclitaxel, intraperitoneal cisplatin and intraperitoneal paclitaxel in stage III ovarian cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *N Engl J Med* 2006;354:34–43.
- Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, ym. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010;376:245–51.
- Bookman MA. First-line chemotherapy in epithelial ovarian cancer. *Clin Obstet Gyn* 2012;55:96–113.
- Burger RA. Overview of anti-angiogenic agents in development for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121:230–8.
- Burger RA, Brady MF, Bookman MA, ym. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2473–83.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474:609–15.
- Chu DS, McCaughey K, Diaz JP, ym. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106:1933–9.
- Courley CM, Keating KE, Dehoro S, ym. Establishing a molecular taxonomy for epithelial ovarian cancer (EOC) from 363 formalin-fixed paraffin embedded (FFPE) specimens. ASCO Annual meeting Chicago, 2011.
- Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane database of systemic reviews* 2011;8:Art. No.:CD007565.
- Harter P, du Bois A, Hahmann M, ym. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1702–10.
- Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, ym. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1331–8.
- Kumpulainen S, Sankila R, Leminen A, ym. The effect of hospital operative volume, residual tumor and first-line chemotherapy on survival of ovarian cancer – a prospective nationwide study in Finland. *Gynecol Oncol* 2009;115:199–203.
- Lederman J. Phase II randomized placebo-controlled study of olaparib in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. ASCO Annual meeting Chicago, 2011, Abst 5003.
- Munasarjasyöpä [verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäri-seura Duodecim 2012 [päivitetty 26.4.2012]. www.kaypahoito.fi
- Nickes Fader A, Rose P. Role of surgery in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:2873–83.
- Perren T, Swart AM, Pfisterer J, Lederman JA, ym. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2484–96.
- Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, ym. AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer. ASCO Annual meeting Chicago, 2012.
- Salani R, Santillan A, Zahurak ML, ym. Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors and survival outcome. *Cancer* 2007;109:685–91.
- Thigpen T. A rational approach to the management of recurrent or persistent ovarian carcinoma. *Clin Obstet Gyn* 2012;55:114–30.
- Vergote I, Trope C, Amant F, ym. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943–53.
- Woo YL, Kyrgio M, Bryant A, Everett T, Dickinson HO. Centralisation of services for gynaecological cancers. A Cochrane systematic review. *Gynecol Oncol* 2012; 126:286–90.