

# Endometriumkarsinooman preoperatiivinen riskinarviointi

Sami Saarelainen

TAYS

GKS 26.9.2013

# Sidonnaisuudet kahden viimeisen vuoden ajalta

- LL, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri
- Päätoimi
  - erikoislääkäri, TAYS
- Sivutoimet
  - yksityislääkäri, Pihlajalinna Oy
- Muut sidonnaisuudet
  - osallistunut lääkeyritysten järjestämiin kongressimatkoihin (Boehringer Ingelheim, Pfizer)
  - osakkeen omistaja Pihlajalinna Oy

# Endometriumkarsinooma

- Suomessa noin 850 uutta tapausta/vuosi
  - ilmaantuvuus 14.3 (100 000 kohti)
  - naisten kolmanneksi yleisin syöpä
  - kuolleisuus 160/vuosi
- Eloisaolo-osuudet Suomessa
  - 1 vuosi 92 %
  - 5 vuotta 82 %

# Endometriumkarsinooma

- Taudin ennusteeseen vaikuttaa eniten imusolmukestatus
- Viisivuotiselossaoloennuste
  - Kohtuun rajoittunut tauti 85.5-91.1 %
  - Imusolmukemetastaasit 57.3 %
  - Kaukometastaasit 20.1%

# Endometriumkarsinooma

- Metastaasien riskiä lisäävät
  - huono erilaistumisaste (+ei-endometrioidi)
  - kasvaimen syvä ( $\geq 50\%$ ) invaasio myometriumiin
  - invaasio kohdunkaulakanavaan (Stage II)
  - imutieinvaasio
  - yli 2 cm kokoinen kasvain
  - DNA aneuploidia

# Endometriumkarsinooma

- Näistä preoperatiivisesti arvioitavissa
  - erilaistumisaste
  - invaasio (t)
  - koko
  - ploiditeetti

# Tutkiminen

- Preoperatiivinen riskinarviointi vs. preoperatiivinen levinneisyyden arviointi
  - riskinarvioinnissa pyritään edellä mainittujen tekijöiden perusteella arvioimaan todennäköisyyttä sille, että tauti on metastasoitunut
  - levinneisyyden arviointi (staging) on käytännössä mahdollista vain kuvantamismenetelmillä
    - MRI, CT, PET/CT

# Tutkiminen

- Preoperatiivisen riskinarvioinnin merkitys tulee todennäköisesti korostumaan
  - matalan riskin potilaille pelkkä kohdun ja adneksien poisto
  - korkean riskin potilaille lisäksi lantion ja para-aortaalialueen imusolmukkeiden poisto
- Kysymyksenasettelu vaikuttaa siihen, mikä käytetyn testin tunnusluvusta on merkityksellisin



# Preoperatiivinen riskinarviointi

- Endometriumbiopsia tai kaavinta
- Kuvantaminen
  - UÄ
  - CT
  - MRI
  - PET/CT
- Biomarkkerit

# Endometriumbiopsia ja kaavinta

- Histologian merkitys metastaasien riskiin
  - gradus 1 0-7 %
  - gradus 2 0-17 %
  - gradus 3 18 %
- Jopa 8-24 % kasvaimista voi muuttua gradukseltaan korkeammaksi lopullisessa PAD:ssa
  - näytteen laatu vaikuttaa
  - patologin kokemus vaikuttaa

# Endometriumbiopsia ja kaavinta

- Biopsian ja kaavinnan vastaavuus 84 % (hyvä/riittävä?)
- Riittääkö biopsia tyyppi II diagnoosiin?
  - poikkeava löydös (viittaa maligniteettiin) 99.2 %
  - biopsian ja lopullisen PAD:n vastaavuus korkean riskin histologiassa (gradus 3, seröösi, karsinosarkooma, kirkassolukarsinooma) 85.7 %

# Kuvantaminen

- Invaasion arviointi
  - riskinarviointia
    - myometrium
    - kohdunkaula
- Imusolmukkeiden/metastaasien arviointi
  - levinneisyyden arviointia (preoperatiivinen staging)

# Invaasion merkitys

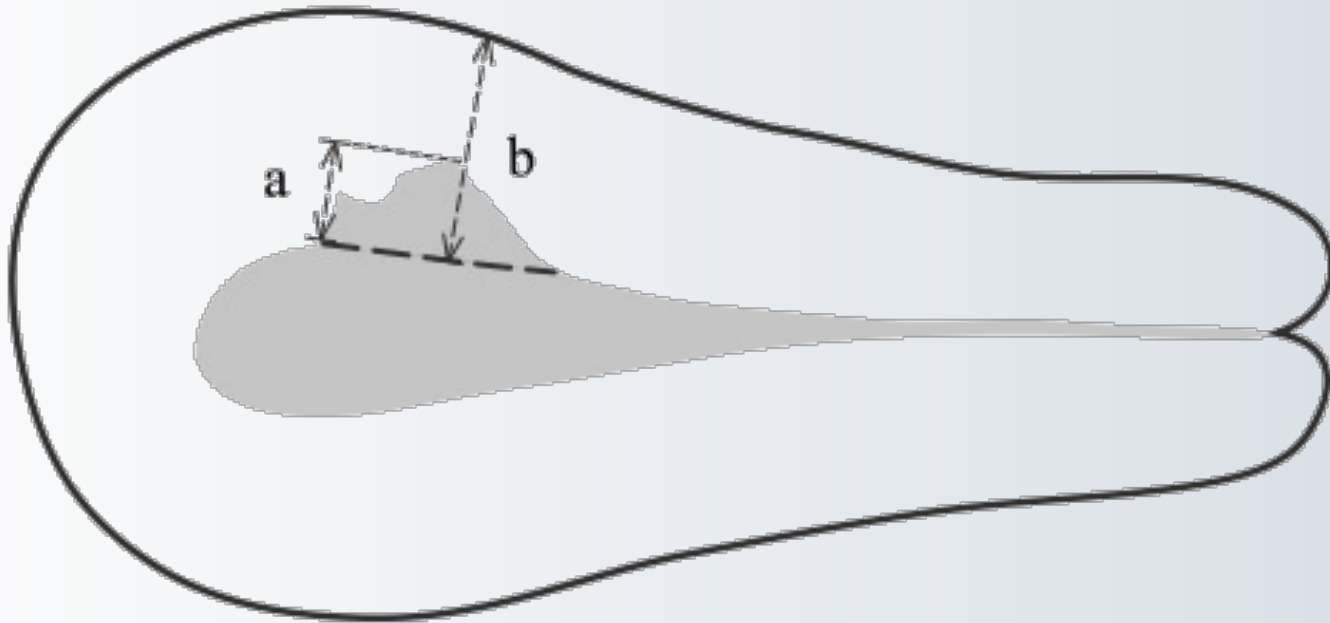
- Syvä invaasio lisää levinneen taudin todennäköisyyttä kolme- neljäkertaiseksi

Myometrial Invasion			
Endometrial only	(N = 87)	1 (1%)	
Superficial	(N = 279)	15 (5%)	<0.0001
Middle	(N = 116)	7 (6%)	
Deep	(N = 139)	35 (25%)	

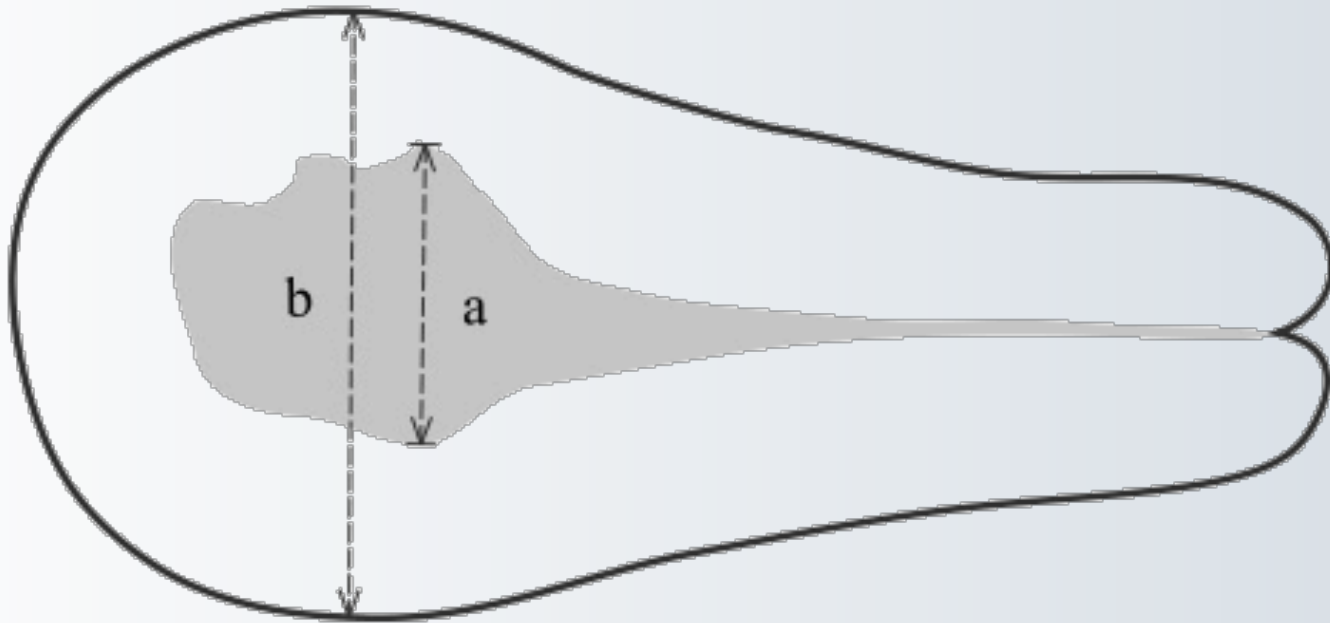
Correlation of DOI<sup>a</sup> using the cut-off value of <4 mm or ≥4 mm, MI<sup>b</sup> <50% or ≥50%, and TFD<sup>c</sup> of ≤7 mm or >7 mm with clinical and pathologic factors using univariable and multivariable logistic regression.

Outcome	Predictor	Univariable		Multivariable	
		OR	95% CI	OR	95% CI
FIGO stage (2009) II, III, IV	DOI ≥ 4 mm	<b>10.85</b>	<b>3.78–30.98</b>	<b>8.30</b>	<b>2.86–24.05</b>
	MI ≥ 50%	<b>6.84</b>	<b>3.35–14.00</b>	<b>3.98</b>	<b>1.75–9.02</b>
	TFD ≤ 7 mm	<b>5.46</b>	<b>2.46–12.09</b>	NS <sup>d</sup>	

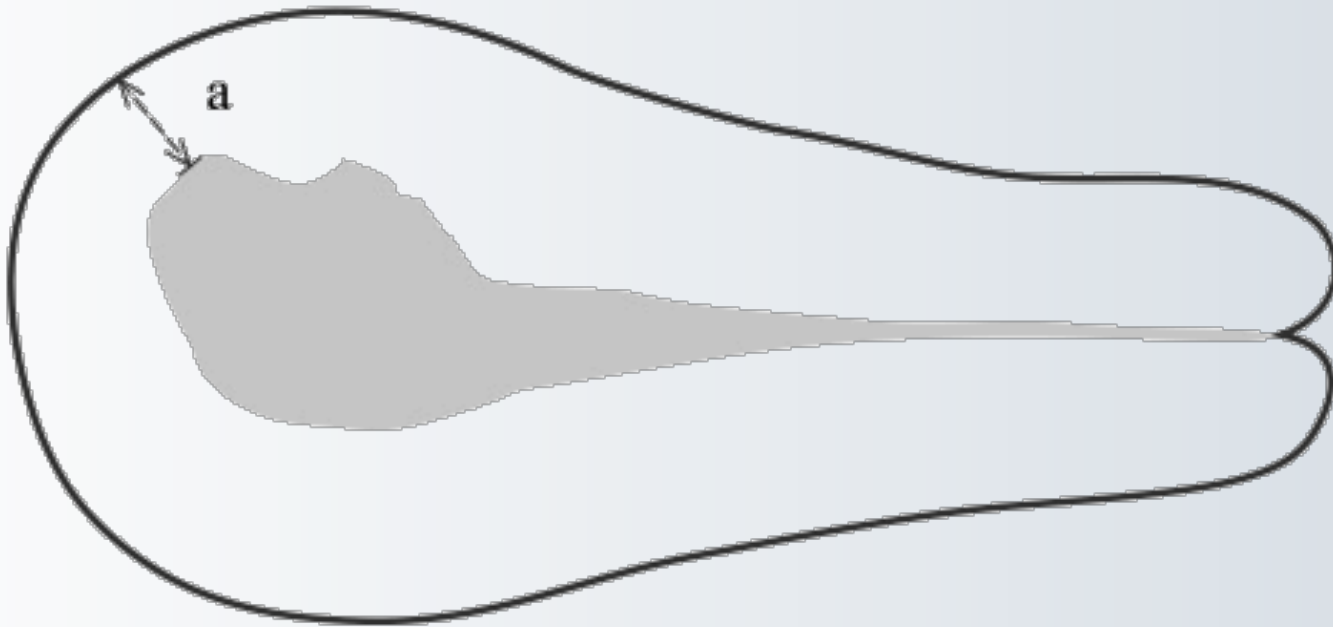
# Invaasion arviointi (UÄ)



# Invaasion arviointi (UÄ)



# Invaasion arviointi (UÄ)





# Syvän invaasion arviointi

Metodi	Tutkimuksia	Sensitiivisyys	Spesifisyys	PPV	NPV	Osuuus
2D UÄ	36	77.2 (18.7)	80.9 (11.3)	74.6 (15.1)	85.1 (9.5)	78.9 (7.9)
MRI	27	80.4 (13.0)	84.0 (12.5)	76.8 (16.5)	86.5 (9.9)	81.9 (10.1)

Keskiarvo (SD)

- 3D ultraäänitutkimus, 4 tutkimusta
  - osuvuus 67-93 %
- CT, 5 tutkimusta
  - osuvuus 52-100%

# Syvän invaasion arviointi (UÄ)

- Varovaisuutta noudatettava johtopäätöksissä
  - myomat (myös MRI)
  - suuri, polypoottinen kasvain (myös MRI)
  - adenomyoosi (myös MRI)
  - valtimotauti (kalkkiset suonet, mahdollisesti myös myometriummilla = vaimentuminen)
  - ylipainoinen potilas (mahdollisesti suuri kohtu = etäisyys kasvaa = vaimentuminen)

# Kervikaalisen invaasion arviointi

- 2D UÄ
  - osuvuus 65-98 %
- MRI
  - osuvuus 46-98 %
- CT
  - osuvuus 63-90 %
- Metastaasien riski kolminkertainen Stage I versus Stage II (kliininen stage)

# Biomarkkerit

- CA 12-5
- HE4
- (CA 15-3, CA 19-9, CA 72-4, CEA, OVX1, M-CSF)

# CA 12-5 ja endometriumkarsinoma

- Niloff ym. 1984
  - CA 12-5 korreloi endometriumkarsinoman levinneisyyteen
- Muissa tutkimuksissa myös korrelaatio erilaistumisasteeseen ja ennusteeseen

# CA 12-5 levinneen taudin ennustamisessa

- Koper ym. 1998
  - raja-arvo 35 IU/ml
    - sensitiivisyys 17 %, spesifisyys 95 %
  - raja-arvo 15 IU/ml
    - sensitiivisyys 53 %, spesifisyys 76 %
- Kurihara ym. 1998
  - vertailu syvään invaasioon
  - raja-arvo 20 IU/ml
    - sensitiivisyys 69.0 %, spesifisyys 74.1 %

# CA 12-5 levinneen taudin ennustamisessa

- Dotters ym. 2000
  - raja-arvo 20 IU/ml
    - sensitivisyys 75 %
- Näiden tutkimusten perusteella normaalin ja patologisen tuloksen raja-arvo on vaikea määrittää

# CA 12-5 levinneen taudin ennustamisessa

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

	Regression Coefficient (95% CI)	<i>P</i>	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

**TABLE 5.** Frequency of lymph node metastasis among the classified risk groups

	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)



# CA 12-5 levinneen taudin ennustamisessa

- Luomaranta ym. 2013
  - riskipisteytys perustuen regressioanalyysiin
  - mukana leukosytoosi, trombosytoosi, CA 12-5, korkean riskin histologia
  - sensitiivisyys 71.6 %, spesifisyys 75.2 %, PPV 25.9 %, NPV 95.7 %

# CA 12-5 levinneen taudin ennustamisessa

- Muistettava myös muut tekijät, jotka voivat vaikuttaa CA 12-5 pitoisuuteen
  - maksakirroosi
  - diabetes
  - endometrioosi
  - (raskaus)

# HE4 levinneen taudin ennustamisessa

- Moore ym. 2008
  - raja-arvo?
    - sensitiivisyys 71.4 %, spesifisyys 90 %
- Moore ym. 2011
  - raja-arvo 70 pM
    - sensitiivisyys 68.0 %, spesifisyys 71.4 %
- Saarelainen ym. 2013
  - raja-arvo 70 pM
    - sensitiivisyys 78.6 %, spesifisyys 44.2 %

# HE4 levinneen taudin ennustamisessa

- Antonsen ym. 2013
  - raja-arvo 70 pM
    - sensitivisyys 75.9 %, spesifisyys 48.8 %
- Muissa tutkimuksissa HE4 korreloi myös ennusteeseen
  - Mutz-Dehbalaie ym. 2012, Zanotti ym. 2012, Anglioli ym. 2012, Kalogera ym. 2012

# CA 12-5 + HE4 risk score

- Predictive index (PI) =  $-8.09 + 1.04 \cdot \ln(\text{HE4}) + 0.732 \cdot \ln(\text{CA125})$ 
  - predicted probability (PP) =  $\exp(\text{PI}) / [1 + \exp(\text{PI})]$
  - raja-arvo (PP) = 27.7 ovariokarsinoomassa

Raja-arvo	Sensitiivisyys	Spesifisyys	PPV	NPV	Osuuus
27.7	71.4 %	89.5 %	55.6 %	94.4 %	86.7 %
37.0	57.1 %	98.7 %	88.9 %	92.6 %	92.2 %

# CA 12-5 + HE4

- Antonsen ym. 2013
  - yhdistelmän toimivuus eri asetetuilla herkkyyksillä

Sensitiivisyys	Spesifisyys	PPV	NPV
75.0 %	55.0 %	28.0 %	89.0 %
85.0 %	51.0 %	29.0 %	94.0 %
95.0 %	23.0 %	22.0 %	93.0 %

# HE4 sekoittavat tekijät

- Ikä nostaa pitoisuutta
  - ei niinkään menopaussi (vaikka risk scorella onkin oma kaavansa premenopausaalisille)
- Raskaus laskee pitoisuutta
  - pitoisuus voi hieman nousta raskauden loppua kohti
- Muita mahdollisesti vaikuttavia
  - BMI (HE4 nousee/laskee)
  - tupakointi (HE4 nousee/ei vaikuta)

# Riskinarvioinnin soveltaminen

- Kysymyksenasettelu
- Gradus 1-2
  - muistettava upgrading (patologin merkitys korostuu)
  - invaasion arviointi
    - 2D ultraääni riittänee
    - 3D ultraääni on vähemmän riippuvainen tekijästä (ja tutkimustilanteesta)
    - jos ultraäänitutkimus on teknisesti hankala, harkittava MRI-tutkimusta
  - biomarkkerit
    - CA 12-5 ja HE4 kombinoituna