



HOITOSUOSITUKSET

Työryhmä

Maarit Anttila	KYS, dosentti, oyl (pj)
Sakari Hietanen	TYKS, dosentti, oyl
Anna Kanerva	HYKS, dosentti, erl
Henna Kärkkäinen	KYS, LT, erl, (siht.)
Mikko Loukovaara	HYKS, dosentti, oyl
Minna Mäenpää	TAYS, LT, erl
Marjut Rintala	TYKS, dosentti, erl
Marja Simojoki	OYS, LT, erl
Synnöve Staff	TAYS, dosentti, erl
Elina Urpilainen	OYS, LT, erl

Kesäkuu 2022

FIGOG-työryhmän laajasta taustamateriaalista kokoama gynekologisten syöpien hoito-ohjeisto valmistui joulukuussa 2012. Kyseessä ei ole käypä hoito –suosituksen tasoinen näyttöön perustuva katsaus vaan työryhmän käsitys siitä, kuinka gynekologisia syöpiä tulisi hoitaa. Ohjeistoa on tarkoitus päivittää 1-2 vuoden välein tai mikäli erityistä tarvetta ilmaantuu. Ohjeiston ensimmäinen päivitys valmistui joulukuussa 2014.. Nyt hoito-ohjeisto on jälleen päivitetty (kesä 2022). Toivomme ohjeiston palvelevan tarkoitustaan ja helpottavan gynekologisia syöpäpotilaita hoitavien lääkäreiden klinistä työtä. On huomioitava, että gynekologisten syöpien potilaskohtainen hoito suunnitellaan kuitenkin yhteistyössä yliopistosairaaloiden moniammatillisten hoitokokousten kanssa (MDT). Mikäli potilaan yksilöllisistä seikoista johtuen poiketaan hoitolinjoista, on se suositeltavaa dokumentoida sairauskertomukseen.



Sisällys

HOITOSUOSITUKSET	1
ULKOSYNNYTINSYÖPÄ (levyepiteelikarsinoma)	3
EMÄTINSYÖPÄ	9
KOHDUNKAULASYÖPÄ	13
KOHDUNRUNKOSYÖPÄ	20
KOHTUSARKOOMAT	30
EPITELIAALINEN MUNANJOHDIN-, MUNASARJA –JA VATSAKALVOSYÖPÄ	34
EI-EPITELIAALINEN MUNASARJASYÖPÄ	43
TROFOBLASTITAUDIT	46
PERINNÖLLINEN SYÖPÄALTTIUS	51
GYNEKOLOGISTEN SYÖPIEN SEURANTA	56

Preoperatiiviset tutkimukset

- muutosten biopsointi stanssilla tai inkiisiolla, ei ekskiisiolla
 - multifokaalisessa taudissa kaikkien leesioden biopsointi
- vartalon TT ja lantion MRI
- Kasvainmerkkiaineena voi käyttää SCC
- HIV harkiten, etenkin nuorilta potilailta

Stage I	Kasvain on rajoittunut ulkosynnyttimiin
IA	Kasvaimen koko ≤ 2 cm ja stroomainvaasio ≤ 1 mm
IB	Kasvaimen koko > 2 cm tai stroomainvaasio > 1 mm
Stage II	Kasvain (koosta riippumatta) ulottuu alimpaan 1/3 uretraan, vaginaan tai anukseen, ei imusolmukelevinneisyyttä
Stage III	Kasvain (koosta riippumatta) ulottuu viereisten perineaalisten rakenteiden ylimpiin osiin tai fiksoitumattomia ja ulseroitumattomia imusolmuke-etäpesäkkeitä lukumäärästä riippumatta
IIIA	Kasvain (koosta riippumatta) ulottuu ylimpään 2/3 uretraan, tai vaginaan, virtsarakon tai peräsuolen limakalvolle tai paikallisia* imusolmuke-etäpesäkkeitä kooltaan ≤ 5 mm
IIIB	Paikallisia* imusolmuke-etäpesäkkeitä kooltaan > 5 mm
IIIC	Paikallisia* imusolmuke-etäpesäkkeitä, joissa läpikasvua kapselista
Stage IV	Kasvain (koosta riippumatta) fiksoitunut luuhun tai fiksoituneita, ulseroituneita imusolmuke-etäpesäkkeitä, tai kaukometastaasit
IVA	Kasvain fiksoitunut luuhun tai fiksoituneita, ulseroituneita imusolmuke-etäpesäkkeitä
IVB	Kaukometastaasit

*inguinaaliset tai femoraaliset imusolmukkeet

Ensileikkaus: tavoite vähintään 1 cm terve kudosparginaali; < 4 cm kasvain: SLN; ≥ 4 cm kasvain: nivussolmukkeiden poisto

- **stage IA:** koko ≤ 2 cm, invaasiosyvyys preparaatista ≤ 1 mm, ei epäilyä nivusetäpesäkkeistä
 - radikaali paikallispoisto vähintään 1 cm marginaalein kudosta venyttämättä, ei lymfadenektomiaa (LND)
- **stage IB:** unifokaalinen, invaasiosyvyys ≥ 1 mm, koko < 4 cm, ei epäilyä nivusetäpesäkkeistä
 - **lateraalinen kasvain (yli 1 cm keskilinjasta):** radikaali paikallispoisto kuten edellä (lyhyemmät marginaalit hyväksyttäviä kriittisten rakenteiden läheisyydessä) + vartijaimusolmuketutkimus (SLN) isotoopilla ja sinivärillä
 - § SLN edellytykset: gammakuvaus ja gammadetektor, jääleikemahdollisuus, kokenut tekijä (vähintään 10 SLN-toimenpidettä/vuosi, patologilla kokemus SLN:sta). Jos SLN ei löydy, ipsilateraalinen inguinofemoraalinen LND. Jos SLN on positiivinen: ipsilateraalinen IF LND. Värjäntymättömät/merkkainenegatiiviset mutta suurentuneet imusolmukkeet poistetaan toimenpiteen aikana näytteeksi kuten SLN.
 - **keskilinjan kasvain;** radikaali paikallispoisto kuten edellä + bilateraalinen SLN tai IF LND
 - *moleminpuolinen detektio on välttämätön.* Jos ei detektiota, IF LND

- Jos toisen puolen vartijaimusolmuke on positiivinen ja vastakkaisen puolen vartijaimusolmuke puhdas, niin riittää positiivisen puolen IF LND
- **stage IB ja II:** multifokaaliset tai koko ≥ 4 cm
 - radikaali paikallispoisto/hemivulvektomia/vulvektomia ja tarvittaessa osittainen lähirakenteen poisto (esim. vagina-/uretraresektio). Plastiikkakirurgiset kielekkeet tarvittaessa.
 - bilateraalinen IF LND (kolmen viillon tekniikka, vähintään 6 imusolmuketta/nivunen)
 - lateraalissa kasvaimessa ipsilateraalinen LND on riittävä

Kemosädehoito (sädehoito) liitännäishoitona

- Liitännäishoitona pääsääntöisesti sisplatiinihosteisena leikkauksen jälkeen
 - **nivusten ja lantion** (iliaca interna, iliaca externa ja obturatoriuskuoppa) **imusolmukealueille**, jos yksikin metastaattinen imusolmuke (> 2 mm) tai ekstrakapsulaarinen kasvu. Annos 45–50.4 Gy 25–28 fraktiossa (1.8 Gy /fraktio).
 - **vulvaan**, jos leikkausmarginaalissa on syöpää eikä lisäresektioon mahdollisuutta. Sädeannoksilla 54.0-59.9 Gy saadaan suotuisin vaikutus elossaoloon.
 - Jos vulvan leikkausmarginaalit niukat tai positiiviset, CTV:n tulisi kattaa alue noin 2 cm marginaaleilla. Merkkilankaa voidaan käyttää arveissa booster-alueen määrittämiseksi.
 - Relatiivisia indikaatioita vulvan sädehoitoon ovat niukat leikkausmarginaalit, LVI +, >5 mm invaasiosyvyys sekä metastaasi nivusen imusolmukkeessa
 - Marginaalien ollessa negatiiviset, CTV:n tulisi kattaa koko operatiivinen alue. Mikäli vulvassa tai jalassa ödeemaa, voidaan tarvita adaptiivista sädehoitoa tai pehmytkudosten kuvantamisohjausta.
 - Hoidon tulisi alkaa mielellään 6-8 viikon kuluessa leikkauksesta
 - Akuutit haitat (mm. ripuli, uupumus, iho-limakalvoreaktiot) ovat yleisiä ja niiden aktiivinen hoito on tärkeää, jotta hoitotauot tai hoidon keskeyttäminen voidaan välttää
- Marginaalit
 - Paikallisen lisähoidon antamatta jättämisen raja-arvona on historiallisesti käytetty 8 mm patologista marginaalia
 - Paikallisuusiutumien riski on suurin, jos marginaali ≤ 5 mm (Micheletti et al. 2018, Viswanathan et al. 2013) ($\leq 2-3$ mm [Arvas et al. 2018, Raimond et al. 2019])
 - Jos marginaalit ovat niukat, niin voidaan harkita lisäresektiota tai kemosaädehoitoa tai tarkkaa seuranta paikallisuusiutumien vähentämiseksi/toteamiseksi.
 - lisäresektiota ei tehdä, jos potilaalle on tulossa imusolmukemetastaasin vuoksi kemosaädehoito
 - lisäresektiota tulee harkita tarkkaan, jos lyhyet marginaalit uretraan, anukseen tai klitorikseen, koska lisäresektioon liittyy merkittävä morbiditeetti ja elämänlaadun heikentyminen
 - LS/dVIN/HSIL marginaalissa hoidettava yksilöllisen suunnitelman mukaan ja seurattava pitkään, sillä näillä esiastemuutoksilla marginaalissa on suurempi vaikutus paikallisiin uusitumiin kuin lyhyillä marginaaleilla itsessään (Te Grootenhuis et al. 2019)

Neoadjuvanttihoito levinneessä taudissa

- Jos kirurginen hoito ensilinjassa vaatii rakko- ja/tai suoliavanteen, voidaan harkita neoadjuvanttihoitoa levinneessä taudissa (stage III-IV) ja leikkausharkinta tehdään hoitovasteen perusteella
- Työryhmä suosittelee ensisijaisesti neoadjuvanttihoitona sytostaattihoidon ja toissijaisesti kemoterapiaa
 - Neoadjuvanttisytostaattihoidossa voidaan käyttää eri sytostaattikombinaatioita (Gadducci et al. 2020)
 - Työryhmä suosittelee esim. sisplatiini/karboplatiini + paklitakseli 6 sykliä (ESGO tumour board 11/2020) tai 5-FU + sisplatiini

Inoperaabelin taudin hoito:

- **Definiitiivisenä** hoitona inoperaabeleille potilaille kemoterapia ensisijaisesti sisplatiinipohjaisena vulvan ja paikallisten imusolmukkeiden alueelle sekä booster vulvan alueelle brakyterapialla tai ulkoisella sädehoidolla.
 - Hoitoalue: koko vulva, lantion imusolmukkealueet (yläraja 1 cm iliaca communis- bifurkaation yläpuolella, sisältäen iliaca interna, iliaca externa, obturatorius kuoppa, nivunen syvän femoraaliarterian haaroihin asti), annosmin. 50 Gy
 - PET-positiivisille imusolmukkeille SIB booster ad 60(-66) Gy
 - Brakyhoito (interstitiellinen) yhden viikon aikana vulvan tuumorin alueelle 12-25 Gy, edeltävästi parin viikon tauko EBRT ja BT välillä.
 - Jos käytetään externa boosteria vulvaan, voidaan hoitaa annokseen 70 Gy
- Paikallisesti edenneessä taudissa, jossa ensivaiheen kirurgia vaatisi pysyvän avanteen, voidaan tehdä nivusimusolmukkeiden profylaktinen poisto ennen kemoterapiaa, mikäli nivusimusolmukkeet ovat kuvantamistutkimuksissa tautivapaat.
- Lantion ulkopuolisiin metastaaseihin voi harkita sädehoitoa paikalliskontrollin saavuttamiseksi

Solunsalpaajahoito uusiutuneessa taudissa

- Uusiutuneen tai metastaattisen taudin systeemisen hoidon suositeltavimmat vaihtoehdot ovat sisplatiini, karboplatiini, sisplatiini+paklitakseli, karboplatiini+paklitakseli tai sisplatiini+paklitakseli+bevasitsumabi
 - Muita vaihtoehtoja ovat paklitakseli, sisplatiini+vinorelbini, erlotinibi (Suomessa ei käyttöindikaatiota tai korvattavuutta), sisplatiini+gemsitabiini tai karboplatiini+paklitakseli+bevasitsumabi
- stage IVB palliaationa (esim. sisplatiini yhdessä paklitakselin tai 5-FU:n kanssa, tai single-sisplatiini tai bleomysiini).
- Joissakin tilanteissa voidaan harkita biomarkkereiden perusteella toisen linjan hoidoissa pembrolitsumabia (PD-L1 pos/MSI-H/dMMR/TMB-H [Keynote-158]) tai nivolumabia (HPV+ [Checkmate 358])

Uusiutuneen taudin muut hoidot

- ***vulvan uusiutumet:***
 - mikäli mahdollista, radikaali paikallispoisto 2 cm marginaalein tarvittaessa plastiikkakirurgisten kielekkeiden kanssa. Jos imusolmukepoistoja ei ole tehty aiemmin tai on poistettu vain SLN, IF LND kuten aiemmin kuvattu.
 - Postoperatiivisen kemosädehoidon indikaatiot noudattavat ensilinjan hoidon indikaatioita
 - Laajoissa uusiutumissa voidaan harkita lantion eksenteraatiota
- ***nivusen uusiutumet:***
 - Laaja kuvantaminen vartalon TT tai PET-TT tutkimuksella
 - Kirurginen poisto jos mahdollista, ja nivusen kemosädehoito, jos aiemmin ei ole annettu sädehoitoa.
 - Muutoin palliatiivinen sytostaattihoido ja muu oireenmukainen hoito.
 - § Pelkän sytostaattihoidon haitat saattavat ylittää odotettavissa olevan hyödyn
- ***Kaukouusiutumet:***
 - palliatiivinen sytostaattihoido (kts st IVB) tai sädehoito
- ***Palliatiivinen hoito:***
 - kontinenssin menetyksen / virtsaummen hoito (avanteet, rakkokatetrit/-diversiot)
 - kroonisten haavojen hoito
 - kivun hoito (lääkitys, paikallispuudutukset, kipusädehoito)

Muu hoito

- alaraajaturvotuksen ehkäisy ja hoito: lääkinnälliset hoitosukat, lymfaterapia, painemansettihoito
- introituksen ja vaginan ahtautuminen: venytyshoidot, limakalvojen paikallishoidot, paikalliset kirurgiset plastiat introitukseen
- seksuaalineuvonta

Vulvan melanooma

- *ks. hoito-ohjeet vaginan melanooman kohdalta*

Kirjallisuusviitteet:

ESGO guideline, saatavilla: <https://guidelines.esgo.org/vulvar-cancer/guidelines/recommendations/>

Fuh KC ja Berek JS. Current management of vulvar cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012;1:45-62.

Aragona AM, Cuneo N, Soderini AH, Alcoba E, Greco A, Reyes C, Lekmann S. Tailoring the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva: neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery: results from a multicentre study. *Int J Cancer* 2012;22:1258-1263.

Godoy H, Vaddadi P, Cooper M, Frederick PJ, Odunsi K, Lele S. Photodynamic therapy effectively palliates gynecologic malignancies. *Eur J Gynaecol Oncol* 2013;34:300-302.

Reade CJ, Eiriksson LR, Mackay H. Systemic therapy in squamous cell carcinoma of the vulva: current status and future directions. *Gynecol Oncol* 2014;132:780-789.

Covens A, Vella ET, Kennedy EB, Reade CJ, Jimenez W, Le T. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: Systematic review, meta-analysis and guideline recommendations. *Gynecol Oncol* 2015; 137:351-361.

Nooij LS, van der Slot MA, Dekkers OM, Stijnen T, Gaarenstroom KN, Creutzberg CN, ym. Tumour-free margins in vulvar squamous cell carcinoma: Does distance really matter? *Eur J Cancer* 2016; 65:139-149.

Oonk M, Planchamp F, Baldwin P, Bidzinski M, Brännström M, Landoni F, ym. European Society of Gynecological Oncology guidelines for the management of patients with vulvar cancer. *Int J Gyn Cancer* 2017;27:832-837

Chapman BV, Gill BS, Viswanathan AN, Balasubramani GK, Sukumvanich P, Beriwal S. Adjuvant radiation therapy for margin-positive vulvar squamous cell carcinoma: defining the ideal dose-response using the national cancer data base. *Int J Radiol Oncol Biol Phys.* 2017;97:107-117.

Rao YJ, Chin RI, Hui C, Mutch DG, Powell MA, Schwartz JK, Grigsby BW. Improved survival with definite chemoradiation compared to definite radiation alone in squamous cell carcinoma of the vulva: a review of the National Cancer Database. *Gynecol Oncol* 2017;146:572-579.

Rao YJ, Chundury A, Schwarz JK, Hassanzadeh C, DeWees T, Mullen D, Powell MA, Mutch DG, Grigsby PW. Intensity modulated radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vulva: Treatment technique and outcomes. *Adv Radiat Oncol.* 2017 Feb 28;2(2):148-158

NCCN guidelines vulvar cancer, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vulvar.pdf, Version 2.2021.

Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, ym. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* 2020 Oct;21(10):1353-1365.

Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, ym. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020 Jan 1;38(1):1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31682550.

Naumann RW, Hollebécque A, Meyer T, Devlin MJ, Oaknin A, Kerger J, ym. Safety and Efficacy of Nivolumab Monotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical, Vaginal, or Vulvar Carcinoma: Results From the Phase I/II CheckMate 358 Trial. *J Clin Oncol.* 2019 Nov 1;37(31):2825-2834.

Viswanathan AN, Pinto AP, Schultz D, Berkowitz R, Crum CP. Relationship of margin status and radiation dose to recurrence in post-operative vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2013 Sep;130(3):545-9.

Arvas M, Kahramanoglu I, Bese T, Turan H, Sozen I, Ilvan S, ym. The Role of Pathological Margin Distance and Prognostic Factors After Primary Surgery in Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *Int J Gynecol Cancer.* 2018 Mar;28(3):623-631.

Micheletti L, Preti M, Cintolesi V, Corvetto E, Privitera S, Palmese E, Benedetto C. Prognostic impact of reduced tumor-free margin distance on long-term survival in FIGO stage IB/II vulvar squamous cell carcinoma. *J Gynecol Oncol.* 2018 Sep;29(5):e61.

Raimond E, Delorme C, Ouldamer L, Carcopino X, Bendifallah S, Touboul C, Daraï E, Ballester M, Graesslin O; Research group FRANCOGYN. Surgical treatment of vulvar cancer: Impact of tumor-free margin distance on recurrence and survival. A multicentre cohort analysis from the francogyn study group. *Eur J Surg Oncol.* 2019 Nov;45(11):2109-2114.

Te Grootenhuis NC, Pouwer AW, de Bock GH, Hollema H, Bulten J, van der Zee AGJ, jne. Margin status revisited in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2019 Aug;154(2):266-275.

Gadducci A, Aletti GD. Locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva: A challenging question for gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol.* 2020 Jul;158(1):208-217.

Nooij LS, Brand FA, Gaarenstroom KN, Creutzberg CL, de Hullu JA, van Poelgeest MI. Risk factors and treatment for recurrent vulvar squamous cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Oct;106:1-13.

- Gaffney DK, King B, Viswanathan AN, Barkati M, Beriwal S, Eifel P jne. Consensus Recommendations for Radiation Therapy Contouring and Treatment of Vulvar Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Jul 15;95(4):1191-200.
- Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, ym. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 1;38(1):1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31682550.
- Naumann RW, Hollebecque A, Meyer T, Devlin MJ, Oaknin A, Kerger J, ym. Safety and Efficacy of Nivolumab Monotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical, Vaginal, or Vulvar Carcinoma: Results From the Phase I/II CheckMate 358 Trial. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 1;37(31):2825-2834.
- Viswanathan AN, Pinto AP, Schultz D, Berkowitz R, Crum CP. Relationship of margin status and radiation dose to recurrence in post-operative vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2013 Sep;130(3):545-9.
- Arvas M, Kahramanoglu I, Bese T, Turan H, Sozen I, Ilvan S, ym. The Role of Pathological Margin Distance and Prognostic Factors After Primary Surgery in Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 Mar;28(3):623-631.
- Micheletti L, Preti M, Cintolesi V, Corvetto E, Privitera S, Palmese E, Benedetto C. Prognostic impact of reduced tumor-free margin distance on long-term survival in FIGO stage IB/II vulvar squamous cell carcinoma. *J Gynecol Oncol*. 2018 Sep;29(5):e61.
- Raimond E, Delorme C, Ouldamer L, Carcopino X, Bendifallah S, Touboul C, Darai E, Ballester M, Graesslin O; Research group FRANCOGYN. Surgical treatment of vulvar cancer: Impact of tumor-free margin distance on recurrence and survival. A multicentre cohort analysis from the francogyn study group. *Eur J Surg Oncol*. 2019 Nov;45(11):2109-2114.
- Te Grootenhuis NC, Pouver AW, de Bock GH, Hollema H, Bulten J, van der Zee AGJ, jne. Margin status revisited in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2019 Aug;154(2):266-275.
- Gadducci A, Aletti GD. Locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva: A challenging question for gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol*. 2020 Jul;158(1):208-217.
- Nooij LS, Brand FA, Gaarenstroom KN, Creutzberg CL, de Hullu JA, van Poelgeest MI. Risk factors and treatment for recurrent vulvar squamous cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Oct;106:1-13.
- Gaffney DK, King B, Viswanathan AN, Barkati M, Beriwal S, Eifel P jne. Consensus Recommendations for Radiation Therapy Contouring and Treatment of Vulvar Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Jul 15;95(4):1191-200.

Levinneisyystutkimukset

- Kolposkopia, biopsiat
- levinneisyystutkimukset: vartalon TT/PET-TT, alavatsan/lantion MRI
- emättimen yläkolmanneksen kasvaimen hoito noudattaa kohdunkaulasyövän hoitolinjoja, alakolmanneksen kasvaimen hoito ulkosynnytinsyövän hoitolinjoja
- imunestekierto vaginan yläosasta lantion imusolmukkeisiin, alaosasta nivustaipeiden imusolmukkeisiin ja keskikolmanneksesta molempiin imusolmukealueisiin

Staging FIGO 2009:

Stage I	Kasvain rajoittuu emättimen seinämään
Stage II	Kasvain ulottuu paravaginaaliseen kudokseen, mutta ei ole levinnyt lantion seinämään.
Stage III	Kasvain on levinnyt lantion seinämään tai lantion imusolmukkeisiin
Stage IVA	Kasvain on levinnyt läheisiin elimiin eli rakkoon tai rectumiin tai kasvaa ulos lantiosta
Stage IVB	Kaukaiset etäpesäkkeet (keuhkot, luu, maksa tms.)

Ensivaiheen hoito (levyepiteelikarsinoma)

- **Kirurginen hoito**
 - Emättimen yläosan kasvain
 - § laaja paikallinen poisto voi olla mahdollista, jos muutoksen paksuus ≤ 0.5 cm, pyritään 1 cm marginaaleihin
 - § radikaali kohdunpoisto + emättimen yläosan poisto + iliakaalinen LND, jos muutoksen paksuus > 0.5 cm
 - Emättimen alakolmanneksen kasvain
 - laaja paikallinen poisto/radikaali kohdun ja emättimen poisto ja nivusimusolmukkeiden LND
 - kasvaimen radikaali poisto voi vaatia ulkosynnyttimien poiston
 - leikkauksen jälkeen sädehoito, jos kasvain ulottuu poistoreunoihin
 - vartijaimusolmuketutkimuksen käytöstä LND:n sijaan ei vielä suosituksia
- Kemosädehoito (cisplatiini herkistäjänä) usein kuitenkin ensisijainen varsinkin yli 2 cm ja vaginan keski- tai alaosan tuumoreissa
 - § pieni pinnallinen tuumori *alle 5-7 mm*, paksuus ≤ 0.5 cm; brakysädehoito mahdollinen
 - § kookkaammissa kasvaimissa lantion ulkoinen kemosädehoito + brakyhoito
 - noudatetaan pääosin cervixca:n sädehoitoa
 - tuumorin alueelle kokonaistavoiteannos 70-80 Gy
 - lantion ja/tai nivusten imusolmukealueille 45-50 Gy

- **Stage II, III ja stage IVa**
- yksittäisissä tapauksissa st II levinneisyysasteessa leikkaus voi olla mahdollinen
- yleensä hoidetaan kemosädehoidolla
 - tavoiteannos tuumorin alueelle (ulkoinen sädehoito + tykosädehoito) 70-85 Gy
 - st II taudissa 45-50 Gy lantion ja/tai nivusten imusolmukealueille
 - st III-IVa taudeissa lantion sivuseinämiin 55-60 Gy
- yksittäisissä tapauksissa lantion eksenteraatioleikkaus voi tulla kyseeseen, mutta tutkimusnäyttö on vähäinen
- **stage IVb**
 - palliatiivinen sädehoito +/- sytostaattihoito

Sädehoito-kemosädehoito-sytostaattihoito

- ulkoinen sädehoito lantion ja imusolmukkeiden alueelle annetaan kuten kohdunkaulasyövässä kemosädehoitona (sisplatiini 40 mg/m² kerran viikossa)
- nivusimusolmukkeiden profylaktista sädehoitoa tai imusolmukkeiden poistoa harkittava vaginan alakolmanneksen taudissa
- ei profylaktista para-aortaali alueen sädetystä, jos ei todettua para-aortaalista metastasointia
- kookkaiden imusolmukkeiden poisto tai nuorilla potilailla ovarioiden transpositio ja imusolmukebiopsiat/LND (staging) ennen sädehoitoa suositeltavaa
- levinneessä taudissa sädehoidon jälkeen harkinnan mukaan platinapohjainen solunsalpaajahoito (sisplatiini/karboplatiini yksinään tai yhdistettynä esim. paklitakseliin, tai gemsitabiiniin kapesitabiiniin, vinorelbiiniin tai 5-fluorourasiiliin)
- sytostaattihoito voidaan harkita joissain tilanteissa ennen sädehoitoa tai leikkausta tuumorin pienentämiseksi

Uusiutuneen taudin hoito

- jos sädehoitoa ei ole annettu, kemosädehoito/sädehoito
- jos pieni paikallinen sentraalinen residivi ja aikaisemmin saanut täyden sädehoidon, lantion eksenteraatioleikkauksen *harkinta*
- platinapohjainen sytostaattihoito yksinään tai kombinaationa (esim. 5-FU, taksaanit, topotekaani, gemsitabiini, vinorelbiini, alkyloivat aineet, kapesitabiini) kuten kohdunkaulan syövässä

Harvinaiset histologiset tyypit

- **adenokarsinoma/kirkassoluinen adenokarsinoma**
 - harvinainen, hoito samoin kuin levyepiteelisyövässä
- **Vaginan tai vulvan melanooma**
 - leikkaus, jos mahdollista (laaja tuumorin poisto 1-2cm marginaalilla)
 - vartijaimusolmuketutkimus, jos mahdollista. Laajan lymfadenektomian hyödyistä ei ole näyttöä, paitsi jos imusolmukkeissa metastaasit.

- Radikaalimpaa leikkausta (eksenteraatio) on harkittava tarkoin. Muina vaihtoehtoina sädehoito, systeemihoido ja tarkka seuranta harkittavia. Melanoomassa ei käytetä kemosaädehoitoa. Radikaalista kirurgiasta ei ole näyttöä elinaikaennusteen suhteen.
- Mikäli ei ole operoitavissa, tai leikkausmarginaalit eivät ole puhtaat, sädehoito.
- Lääkehoidon suunnittelu yhteistyössä onkologin kanssa aina siihenastisen näytön perusteella
- Immunologisista hoidoista checkpoint-inhibiittoreista (imilimumabi, pembrolitsumabi etc.) on näyttöä levinneen iho- ja limakalvomelanooman hoidossa. Ihomelanoomassa on näyttöä sekä checkpoint-inhibiittoreidesta että BRAF:n estäjistä (imatinibi etc.). Näitä voisi harkita myös niillä vulva- ja vaginamelanoomapotilailla, joilla on iso riski uusiutumaan.
- suositellaan BRAF- ja c-KIT-mutaatioiden tutkimista primaaristi ja residivista
 - § BRAF-mutaatioita vähemmän kuin ihon melanoomassa, esiintyvyys vaihtelee limakalvon melanoomissa
 - § c-KIT mutaatioita enemmän kuin ihon melanoomassa, mutta vaginan melanoomassa vähemmän kuin vulvan melanoomassa
- sytostaateista kyseeseen sisplatiini/karboplatiini, dakarbatsiini, temotsolamidi, paklitakseli yksinään tai yhdistelmähoitona, mutta ensisijaisesti yhdistettynä immunoterapiaan/kohdennettuun hoitoon

Kirjallisuusviitteet:

Ayhan A, Reed N, Gultekin M, Dursun P (ed.). Vaginal cancer. Textbook of Gynaecological Oncology (ESGO), 3rd edition, 2016:955-992

Carvajal R, Hamid O, Ariyan. Mucosal melanoma. UpToDate. Available at: www.uptodate.com. Last updated Dec 2020..

Hou JY, Baptiste C, Hombalegowda RB, Tergas AI, Feldman R, Jones NL, Chatterjee-Paer S, Bus-Kwofski A, Wright JD, Burke WM. Vulvar and vaginal melanoma: A unique subclass of mucosal melanoma based on a comprehensive molecular analysis of 51 cases compared with 2253 cases of nongynecologic melanoma. *Cancer* 2017;123(8):1333-1344

Jain V, Sekhon R, Giri S, Bora RR, Batra K, Bajracharya A, Rawal S. Role of radical surgery in early stages of vaginal cancer – our experience. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(6):1176-1181

Karam A, Berek J, Kidd E. Vaginal cancer. UpToDate. Available at: www.uptodate.com. Last updated: Jan 2021.

Leitao MM Jr, Cheng X, Hamilton AL, Siddiqui NA, Jurgenliemk-Schulz I, Mahner S, Åvall-Lundqvist E, Kim K, Freyer G. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for vulvovaginal melanomas. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(Suppl 3):S117-S122

PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Vaginal Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated 02/09/2017. Available at: <http://www.cancer.gov/types/vaginal/hp/vaginal-treatment-pdq>. Accessed 02/28/2017. [PMID: 26389242]

Westerveld H, Nesvacil N, Fokdal L, Chargari C, Schmid MP, Milosevic M, Mahantshetty UM, Nout RA. Definitive radiotherapy with image-guided adaptive brachytherapy for primary vaginal cancer. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):e157-e167. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30855-1. PMID: 32135119.

Schmid MP, Fokdal L, Westerveld H, Chargari C, Rohl L, Morice P, Nesvacil N, Mazon R, Haie-Meder C, Pötter R, Nout RA; GEC-ESTRO GYN Working Group. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC-ESTRO working group - ACROP: Target concept for image guided adaptive brachytherapy in primary vaginal cancer. *Radiother Oncol*. 2020 Apr;145:36-44. doi: 10.1016/j.radonc.2019.11.005. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31874348.

Adams, T.S. and Cuello, M.A. (2018), Cancer of the vagina. *Int J Gynecol Obstet*, 143: 14-21. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12610>

Wohlmuth C, Wohlmuth-Wieser I, May T, Vicus D, Gien LT, Laframboise S. Malignant Melanoma of the Vulva and Vagina: A US Population-Based Study of 1863 Patients. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Apr;21(2):285-295. doi: 10.1007/s40257-019-00487-x. PMID: 31784896; PMCID: PMC7125071.

Indini A, Di Guardo L, Cimminiello C, Lorusso D, Raspagliesi F, Del Vecchio M. Investigating the role of immunotherapy in advanced/recurrent female genital tract melanoma: a preliminary experience. *J Gynecol Oncol*. 2019;30(6):e94. doi:10.3802/jgo.2019.30.e94

Smith HG, Bagwan I, Board RE, Capper S, Coupland SE, Glen J, Lalondrelle S, Mayberry A, Muneer A, Nugent K, Pathiraja P, Payne M, Peach H, Smith J, Westwell S, Wilson E, Rodwell S, Gore M, Turnbull N, Smith MJF. Ano-uro-genital mucosal melanoma UK national guidelines. *Eur J Cancer*. 2020 Aug;135:22-30. doi: 10.1016/j.ejca.2020.04.030. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32531566.

Levinneisyystutkimukset

- lantion MRI tuumorin koon ja parametrioivaasion selvittämiseksi
- vartalon TT/vartalon PET-TT
- vartalon PET-TT on suositeltava ainakin stage IB1 lähtien imusolmukelevinneisyyden ja metastasoinnin selvittämiseksi
- levinneisyysluokituksessa käytetään FIGO 2018 levinneisyysluokitusta
- kystoskopiaa suositellaan, jos MRI:ssä on epäily levinneisyydestä virtsarakossa tai tauti on levinnyt emättimen etuseinään

Levinneisyysluokitus FIGO 2018

Stage I	IA mikroskooppinen tauti, invaasiosyvyys <5mm IA1 invaasiosyvyys < 3mm IA2 invaasiosyvyys ≥ 3mm mutta < 5mm IB kohdunkaulaan rajoittunut, invaasio ≥5mm IB1 invasiivisen karsinooman invaasiosyvyys ≥5mm ja suurin mitta alle 2cm IB2 invasiivinen karsinooma ≥ 2cm mutta < 4cm IB3 invasiivinen karsinooma ≥ 4cm
Stage II	IIA levinneisyys kohdun ulkopuolelle mutta ei emättimen alakolmannekseen tai parametrioön IIA1 kasvaimen suurin mitta <4cm IIA2 kasvaimen suurin mitta ≥ 4cm IIB parametrioilevinneisyys
Stage III	Levinneisyys vaginan alakolmannekseen ja/tai lantion sivuseinämään ja/tai aiheuttaa hydronefroosin tai on levinnyt imusolmukkeisiin IIIA levinneisyys vaginan alakolmannekseen mutta ei lantion seinämään IIIB levinneisyys lantion sivuseinämään ja/tai aiheuttaa hydronefroosin IIIC imusolmukelevinneisyys IIIC1 vain lantion imusolmukkeisiin IIIC2 para-aortaalisin imusolmukkeisiin
Stage IV	Levinneisyys virtsarakkoon tai rektumiin tai kaukaisempiin elimiin IVA levinneisyys virtsarakkoon tai rektumiin tai lantion ulkopuolelle IVB kaukolevinneisyys kuten metastasointi kaukasiin imusolmukkeisiin, luustoon, keuhkoihin

Stage IA1 LVI negatiivinen (invaasiosyvyys < 3mm)

- konisaatio tai tavallinen kohdunpoisto
 - imusolmukemetastasointiriski ≤1%; ei tarvetta imusolmukkeiden poistolle, residivointiriski ≤3%

Stage IA1 LVI positiivinen (invaasiosyvyys < 3mm)

- konisaatio tai tavallinen kohdunpoisto sekä vartijaimusolmuketutkimus* ja/tai lantion lymfadenektomia
- imusolmukemetastasointiriski 2-8%, parametrioilevinneisyysriski <1%

Stage IA2 (invaasiosyvyys $\geq 3\text{mm}$ mutta $< 5\text{mm}$)

- konisaatio tai tavallinen kohdunpoisto sekä vartijaimusolmuketutkimus* ja/tai lantion lymfadenektomia
 - o (imusolmukemetastasointiriski 2-8%, parametrio Levinneisyysriski $< 1\%$)
- kohtua ei ole välttämätön poistaa myöhemmin konservatiivisen hoidon jälkeen

Fertiliteetin säästävä hoito Stage IB1 (invasiivisen karsinooman invaasiosyvyys $\geq 5\text{mm}$ ja suurin mitta alle 2cm)

- Fertiliteetin säästävästä hoidosta aina konsultoitava gyn.onkologia ja hoidonsuunnittelu sekä toimenpide tulee tehdä yliopistollisessa sairaalassa
- Radikaalin trakelektomian tarve on nykytiedon mukaan vähäinen
 - o Alle 2cm kokoisissa tuumoreissa voidaan tehdä konisaatio tai yksinkertainen (simple) trakelektomia mikäli potilaalla on raskaustoive- ja mahdollisuus, levyepiteeli tai usual type (HPV taustainen) adenokarsinooma tai adenosquamous karsinooma, stroomainvaasio $< 10\text{mm}$, ei imusolmukemetastasointia, puhdas marginaali tulee olla $\geq 5\text{mm}$
 - o simple trakelektomiassa poistetaan kohdunkaula, mutta säilytetään kohdun runko-osa ja emätin sekä munasarjat ja munanjohtimet, tehdään vartijaimusolmuketutkimus
 - o imusolmukemetastasointi poissulkee fertiliteetin säästävän hoidon

Stage IB-IIA (IB1: invasiivinen karsinooman invaasiosyvyys $\geq 5\text{mm}$ ja suurin mitta alle 2cm, IB2: invasiivinen karsinooma $\geq 2\text{cm}$ mutta $< 4\text{cm}$, IB3: invasiivinen karsinooma $\geq 4\text{cm}$, IIA: karsinooma levinnyt kohdun ulkopuolelle mutta ei emättimen alakolmannekseen tai parametrioön)

- radikaali kohdunpoisto (tyyppi B-C, taulukko 1.) ja lantion lymfadenektomia sekä vartijaimusolmuketutkimus* tai kemosaädehoito+ brakyterapia (BT)
- valikoiduissa tapauksissa fertiliteetin säästävä hoito, Kts. indikaatiot edellä
- IB3 ja IIA2 levinneisyyksissä suositellaan ensisijaisesti kemosaädehoitoa+BT
- $\leq 2\text{cm}$:n kokoisissa kasvaimissa (IB1) voidaan radikaali kohdunpoisto tehdä mini-invasiivisesti robottivälineillä laparoskopialla, mikäli kohtumanipulaattoria ei käytetä ja vagina suljetaan toimenpiteen aikana siten, että kohdunkaulan tuumori ei pääse kontaktiin vatsaontelon kanssa katkaisuvaiheessa (endolooppilla) sekä vältetään vartijaimusolmukkeiden rikkoontumista.
- $> 2\text{cm}$:n kasvaimissa (IB2-3) on julkaistu tuloksia, joiden mukaan niillä potilailla, joille on tehty radikaali kohdunpoisto avoimesti, on parempi tautivapaa ja elinaikaennuste kuin mini-invasiivisesti leikatuilla potilailla. Tulokset eivät kuitenkaan ole yksiselitteisiä ja leikkaustapaa päätettäessä tulee huomioida leikkaustavan hyödyt ja riskit. Leikkaavien yksiköiden tulee seurata leikkaustuloksiaan.
- radikaalin kohdunpoiston tyyppin (parametrio resektion laajuuden) määrittävät preoperatiiviset riskitekijät, Kts. taulukko 1.

Taulukko 1.

Riski	Tuumorin koko	LVSI	Stroomainvaasio	Radikaalin kohdunpoiston tyyppi (Kts. taulukko 2)
Matala	$< 2\text{cm}$	Negatiivinen	sisäkolmannes	B1 (A)
Keskitaso	$\geq 2\text{cm}$	Negatiivinen	mikä tahansa	B2 (C1)
	$< 2\text{cm}$	Positiivinen	mikä tahansa	B2 (C1)
Korkea	$\geq 2\text{cm}$	Positiivinen	mikä tahansa	C1 (C2)

Taulukko 2. Querleu-Morrow 2017 luokitus radikaalista kohdunpoistosta

Tyyppi	Lateraalinen parametri	Ventraalinen parametri	Dorsaalinen parametri
A	Kohdunkaulan ja ureterin puolesta välistä	Minimaalisesti	Minimaalisesti
B1	Ureterin tasosta	Osittainen vesikouterina lig. resektio	Osittainen rektouterina- rektovag. lig. ja uterosakraalisen poimun resektio
B2	Kuten B1+parakervik. lymfadenektomia	Kuten B1	Kuten B1
C1	Iliaka suonten tasolta poikittaisesti, kaudaalinen osa säästetään	Vesikouterina ja vesikovag. lig. resektio	Rektumin tasolta (hypogastriset hermot säästetään)
C2	Iliaka suonten tasolta sisältäen kaudaalisen osan	Virtsarakon seinämän tasosta (virtsarakon hermoja ei säästetä)	Sakrumin tasolta (hypogastrisia hermoja ei säästetä)

- Premenopausaaliselta potilailta ei tarvitse poistaa munasarjoja, jos kyseessä levyepiteelikarsinooma tai usual type (HPV-taustainen) adenokarsinooma
- Jos todetaan mikro (0.2-2mm) tai makro (>2mm) metastasointi lantion imusolmukkeissa jääleikkeessä, lantion lymfadenektomiaa tai radikaalia kohdunpoistoa ei suositella tehtäväksi ja sen sijaan suositellaan kemosädehoitoa+BT:aa. Para-aortaalista lymfadenektomiaa suositetaan vähintään arteria mesenterica inferiorin tasolle taudin levinneisyyden määrittämiseksi.
- Suositus kohdunpoiston välttämiseksi intraoperatiivisesti todetussa imusolmukelevinneisyydestä perustuu retrospektiivisiin tutkimuksiin, joiden mukaan ei kuitenkaan todettu eroa onkologisessa ennusteessa tai residivoinnissa eikä sivuvaikutuksissa. Mahdollisesti leikkauksen ja sädehoidon yhdistelmään liittyy enemmän alaraajojen imunestekierron häiriötä, ja pelkkään sädehoitoon enemmän suoli/virtsatieoireita ja seksuaalifunktion toimintahäiriötä.
- Radikaalia kohdunpoistoa tulee välttää, jos on todennäköistä, että potilas tarvitsisi leikkauksen jälkeen adjuvanttihoitoa. Siinä tapauksessa hoitona on kemosädehoito ja BT. Para-aortaalista lymfadenektomiaa suositetaan, jos para-aortaaliset imusolmukkeet ovat olleet kuvantamisissa negatiiviset.
- Neoadjuvantti solunsalpaajahoidosta ennen kirurgiaa ei tämänhetkisen näytön perusteella vaikuta olevan hyötyä
- Mikäli potilas on leikattu riittävällä laajuudella huomioiden hänen preoperatiiviset riskitekijät (Taulukko1.) voidaan siirtyä seurantaan leikkauksen jälkeen, muutoin tulee harkita adjuvantti kemosädehoitoa
- Adjuvantti kemosädehoitoa voidaan tarvittaessa harkita seuraavien ns. Sedlis-kriteerien mukaisesti potilailla, joilla on puhtaat leikkausmarginaalit ja parametriot sekä puhtaat poistetut imusolmukkeet, Taulukko 3.

Taulukko 3.

LVSI	Stroomainvaasio	Tuumorin koko
+	ulkokolmannes	mikä tahansa
+	keskikolmannes	≥2
+	sisäkolmannes	≥5
-	mikä tahansa	≥4

- Leikkauksen jälkeen kemosädehoito, jos mikro- tai makrometastasointi imusolmukkeissa (ei ITC=isolated tumor cells)
- Leikkauksen jälkeen kemosädehoito ± BT (vaginän yläkolmannes 10 mm syvyyteen 3x7Gy), jos positiiviset leikkausmarginaalit tai parametrio Levinneisyys
- Harvinaisissa kohdunkaulan syövässä (neuroendokriininen karsinoma, karsinosarkooma, erilaistumaton karsinoma, lymfooma) hoito suunnitellaan yksilöllisesti

Stage IIB-IVA (IIB: parametrio Levinneisyys, III: karsinoma levinnyt vaginän alakolmannekseen ja/tai lantion sivuseinämään ja/tai aiheuttaa hydronefroosin tai on levinnyt imusolmukkeisiin, IVA: levinnyt viereisiin elimiin) ja uusiutunut tauti

- Kemosädehoito + BT
- Ennen kemosädehoitoa on harkittava para-aortaalista lymfadenektomiaa, lantion lymfadenektomiaa ei tule tehdä
- Ulkoisen sädehoito yhteensä 45Gy 1.8 Gy:n fraktiossa 25 kertaa viiden viikon aikana
- Para-aortaali alue otetaan sädehoitokenttään, mikäli iliaca communis alueen yläpuolella on todettu radiologisesti tai histologisesti etäpesäkkeiset imusolmukkeet
- Inoperaabelin primaarituumorin annos 25 x 1.8 Gy = 45Gy kohdunkaulan syövän hoidossa
- lisäksi näkyvien imusolmuke-etäpesäkkeiden sädehoito (PET-TT-pohjainen) samanaikaisena SIB -hoitona (= simultaneous integrated boost)
 - Iliaca externa ja interna sekä obturatorius-alueen imusolmukkeet kertafraktiolla 2.2 Gy (= 25x 2,2Gy= 55Gy)
 - iliaca communis/para-aortaaliset/inguinaaliset imusolmukkeet kertafraktiolla 2.3 Gy (= 25 x 2.3 Gy = 57,5 Gy)
- Primaarituumorin ei boostata ulkoisella sädehoidolla
Kemosädehoidossa sisplatiini 40mg/m² x5-6 kerran viikossa (maksimiannos kerrallaan 70 mg).
Vaihtoehtona paklitakseli, jos potilaalla huono munuaisfunktio, annoksella 50 mg/m² (singlenä tai kombinoituna karboplatiinin kanssa).
- Mikäli kohdunkaulansyöpäpotilaalle suunnitellaan kuratiivista lantion alueen ulkoista kemosädehoitoa ja brakysädehoitoa, tulee tieto ulkoisen kemosädehoidon alkamisesta ilmoittaa mahdollisimman varhain brakysädehoitoa antavaan yksikköön BT:n aikataulun ja hoidon suunnittelemiseksi, kemosädehoidon ja BT:n kokonaisuhoitoaika ei saisi ylittää 7 viikkoa
- BT toteutetaan 3D-kuvantaa, ensisijaisesti MRI: annostavoitteena HR-CTV D90 90-95Gy
- Mikäli ainoastaan ontelonsisäisellä BT:lla ei saavuteta riittävää kattavuutta kasvainalueelle tai riskielinten annokset ylittävät suositellut rajat (virtsarakko <80Gy, rektum <65Gy, sigma <70 Gy, vagina <65 Gy), kudoksensisäinen BT on paras vaihtoehto
 - kudoksensisäisen BT:n indikaatiot (neulahoidot) arvioinnin apuna voi käyttää seuraavia:
 - § kasvain ulottuu keskiviivasta lateraalisuuntaan 35 mm kohdunkaulan ulkosuun tasolla

- § pisteen A tasolla kasvain ulottuu yli 25 mm lateraalisuuntaan
- § symmetrinen sädehoitojakauma ulottuisi riskielimeen
- Sädehoidon jälkeen sentraalisesti uusiutuneessa, paikallisesti levinneessä taudissa lantion eksenteraatioleikkausta voidaan harkita

Stage IVB (kaukometastasointi), hoitoresistentti tai uusiutunut tauti

- Suositellaan solunsalpaajahoidon (paklitakseli 135mg/m² tai 175mg/m² pv1+sisplatiini 50mg/m² pv1, tai topotekaani 0.75mg/m² pv 1-3 +paklitakseli 175mg/m² pv1) ja bevasitsumabin (15mg/kg 3 viikon välein) yhdistelmää
 - bevasitsumabi -hoito jatkuu, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu kohtuutonta toksisuutta
- Karboplatiini+paklitakseli yhdistelmää voidaan käyttää potilailla, joilla on yleistila huonontunut tai ovat saaneet aikaisemmin sisplatiinipohjaista hoitoa
- Pembrolitsumabia voidaan käyttää ensi linjan hoitona yhdessä kemoterapian ja siihen yhdistetyn bevasitsumabin kanssa PD-L1-positiivisessa metastaattisessa tai persistoivassa taudissa. Pembrolitsumabia jatketaan vähintään 8 sykliä, mikäli saavutetaan täydellinen hoitovaste. Hoidon kesto voi olla 35 sykliä, mikäli haittavaikutukset eivät ole esteenä.
- Pembrolitsumabia voidaan käyttää yksinään myös toisen linjan hoitona uusiutuneessa kohdunkaulan syövässä, jos potilaalla on PD-L1 positiivinen tai MSI high/dMMR-*kasvain*. Hoitoa voidaan jatkaa kahden vuoden ajan hoitovasteen mukaan ja toksisuus huomioiden.
- Uusiutuneessa kohdunkaulasyövässä ei ole standardihoitusosuudesta sytostaattihoidosta, mutta todettuja hoitovasteita faasi II tutkimuksissa levinneessä/uusiutuneessa kohdunkaulasyövässä yksittäisille sytostaateille: sisplatiini (17%–38%, mediaani OS 6-7kk), karboplatiini (15-28%; 400mg/m² neljän vk välein), ifosfamidi (11-31%; 1.2-1.5 mg/m² d1-5 4 vk välein), paklitakseli (15-31%; 110-250 mg/m² 3 vk välein), topotekaani (13-19%; 1.5mg/m² 3 vk välein), irinotekaani (16-21%; 125mg/m²/vk 4 vk ajan kuuden viikon välein tai 350mg/m² kolmen vk välein). Kombinaatiohoitojen vasteita faasi II-III tutkimuksissa: sisplatiini (50-100mg/m²) -5-FU (1000mg/m² sp 1-5; 22-68%) ifosfamidi (1.2-1.5mg/m² sp 1-5) - sisplatiini (50mg/m² sp 1) (38-50%), paklitakseli (135-175mg/m²) - sisplatiini (75mg/m²)(45-47%), sisplatiini (50mg/m²) - gemsitabiini (1250mg/m² sp 1 ja 8)(41-64%), sisplatiini (50mg/m² sp 1)- topotekaani (0.75mg/m² sp 1-3 3 vk välein) (27%). Uusiutuneessa taudissa hoidon luonne on palliatiivinen, ja aiemmin todettu mediaani OS on ollut keskimäärin 7 kk. Bevasitsumabin lisääminen kemoterapian oheen voi pidentää mediaani OS ad 16 kk ja pembrolitsumabin lisääminen 24 kuukauteen ensi linjan hoidossa.

*** Vartijaimusolmuketutkimus**

- Lantion lymfadenektomian korvaamista vartijasolmukkeiden poistamisella (+ultrastaging) levinneisyysasteen Stage IA1-2 taudissa voidaan harkita
 - mikäli leikkaavalla lääkäriellä ja hänen yksiköllään on riittävä kokemus vartijaimusolmuketutkimuksesta (leikkaavalla lääkäriellä vähintään 15–20 SLN tutkimuksen kokemus)
 - SLN turvallisuusalgoritmi: tuumorin koko on ≤2cm, vartijasolmukkeiden lisäksi poikkeavat imusolmukkeet poistetaan ja mikäli vartijasolmuketta ei löydy niin tehdään kyseisen puolen lantion lymfadenektomia, huom. vartijan on osoitettava jääleikkeessä imusolmukkeeksi

Kirjallisuusviitteet:

- ESGO-ESTRO-ESP Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer 2017. *Int J Gyn Cancer* 2018; 28(4):641-655
- Cervical Cancer: ESMO Clinical Cancer Guidelines 2017. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1; 28(suppl_4): iv72-iv83. Updated *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv262
- NCCN Guidelines version 1.2021: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
- Bhatla N, Berek JS, Fredes MC, Denny LA, Grenman S ym. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Obstet* 2019; 1-7
- Querleu D, Cibula D, Concin N, Fagotti A, Ferrero A, Fotopoulou C et al. Laparoscopic radical hysterectomy: a European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) statement. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30:15.
- Chiva L, Zanagnolo V, Querleu D, Martin-Calvo N, Arévalo-Serrano J, Căpîlna ME et al. SUCCOR study: an international European cohort observational study comparing minimally invasive surgery versus open abdominal radical hysterectomy in patients with stage IB1 cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30:1269-1277
- Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 1895-1904
- Melamed A, Margul DJ, Chen L, Keating NL, Del Carmen MG, Yang J et al. Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:1905-1914.
- Greggi S, Casella G, Scala F, Falcone F, Visconti S, Scaffa C. Surgical Management of Early Cervical Cancer: When Is Laparoscopic Appropriate? *Curr Oncol Rep* 2020;22(1):7.
- Vergote I, Magrina JF, Zanagnolo V, Magtibay PM, Butler K, Gil-Moreno A et al. The LACC Trial and Minimally Invasive Surgery in Cervical Cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27: 462-463.
- Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR. 2017 Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy. *Ann Surg Oncol* 2017; 24:3406-3412
- Ramirez PT, Pareja R, Rendón GJ, Millan C, Frumovitz M, Schmeler KM. Management of low-risk early-stage cervical cancer: should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? *Gynecol Oncol.* 2014; 132(1):254-9.
- Willows K, Lennox G, Covens A. Fertility-sparing management in cervical cancer: balancing oncologic outcomes with reproductive success. *Gynecol Oncol Res Pract.* 2016 Oct 21; 3:9.
- Plante M, Renaud MC, Sebastianelli A, Gregoire J. Simple Vaginal Trachelectomy: A Valuable Fertility-Preserving Option in Early-Stage Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2017; 27(5):1021-1027.
- Wenzel H, Olthof E, Bekkers R, et. al. Primary or adjuvant chemoradiotherapy for cervical cancer with intraoperative lymph node metastasis – A review. *Cancer Treatment Reviews* 102 (2022) 102311
- Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Martinez A, Rey A et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *J Clin Oncol.* 2013; 31:3026-33.
- Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol.* 2005;74: 235-245.

Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, ym. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, and radiobiology. *Radiother Oncol* 2006;78: 67-77.

American Brachytherapy Society Consensus Guidelines. *Brachyther* 2012;11: 1-76

Embrace II Study protocol <https://www.embracestudy.dk/UserUpload/PublicDocuments/EMBRACE%20II%20Protocol.pdf>

Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LMN ym. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *Engl J Med* 2014; 370: 734-743

Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T ym. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2129-2135

Lorusso D Petrelli F, Coinu A, Raspagliesi I, Barni S. A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 133: 117-123

Gadducci A, Tana R, Cosio S, Cionini L. Treatment options in recurrent cervical cancer (Review). *Oncol Lett* 2010; 1:3-11

Nicoletta Colombo, Coraline Dubot, Domenica Lorusso, Valeria Caceres, et. al. Pembrolizumab for recurrent, persistent or metastatic cervical cancer. *N Engl J Med* 2021; 385:1856-1867

Chung HC, Ros W, Delord JP, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2019; 37, no. 17 (June 10, 2019) 1470-1478.

Frumovitz M. Sentinel Lymph Node Biopsy for Cervical Cancer Patients - What's It Gonna Take? *Gynecol Oncol Editorial* 2017; 144:3-4

Lennox KG, Covens A. Can sentinel lymph node biopsy replace pelvic lymphadenectomy for early cervical cancer? *Gynecol Oncol* 2017; 144: 16-20

Beavis AL, Salazar-Marioni S, Sinno AK, Stone RL, Fader AN, Santillan-Gomez A. ym. Sentinel lymph node detection rates using indocyanine green in women with early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2016; 143: 302-306

Tax C, Rovers MM, de Graaf C, Zusterzeel PL, Bekkers RL. The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review. *Gynecol Oncol* 2015; 139: 559-567

Ohjeet pohjautuvat v. 2020 valmistuneisiin ESGO/ESTRO/ESP kohdunrunkosyövän hoidon ohjeisiin.1

Levinneisyyden arviointi

- Histologia ja gradus
- Paikallisen levinneisyyden arvioinnissa voidaan käyttää emättimen ultraäänitutkimus ja / tai lantion MRI-kuvausta.
- Kaukometastasoinnin poissulkemiseksi ensisijainen kuvantamismenetelmä on vartalon TT-kuvaus, vaihtoehtoisesti MRI tai PET-TT.
- Leikkauksen aikaista jääleikettä ei suositella huonon toistettavuuden vuoksi

Taulukko 1. FIGO levinneisyysluokittelu (korjattu versio 2009)²

Stage I	Tuumori rajoittuu kohtuun
IA	<50% myometriuminvaasio
IB	>50% myometriuminvaasio
Stage II	Invasoi cervixin stroomaan, mutta ei kohdun ulkopuolelle
Stage III	Paikallinen/alueellinen levinneisyys
IIIA	Invasoi seroosapinnalle ja/tai adnexeihin
IIIB	Kasvaa vaginaan tai parametrioihin
IIIC	Metastaasit lantion - tai para-aortaalisisissa imusolmukkeissa
IIIC1	Positiiviset lantion imusolmukkeet
IIIC2	Positiiviset para-aortaaliset imusolmukkeet
Stage IV	Kasvaa rakkoon tai suolen limakalvolle tai kaukaisemmat etäpesäkkeet
IVA	Kasvaa rakkoon tai suolen limakalvolle
IVB	Kaukometastaasit, esim. intra-abdominaaliset metastaasit tai nivusimusolmukkeet

Leikkaus

- **Mini-invasiivinen leikkaus** on suositeltavin leikkaustapa.
 - jos suuri kohturuptuurariski kohtua poistettaessa emättimen kautta, on tehtävä minilaparotomia tai käytettävä endopussia.
- **Avoleikkaus** on suositeltavaa, jos metastaaseja esiintyy kohdun ja imusolmukkeiden ulkopuolella
- Leikkauksessa poistetaan kohtu sivuelimineen.
- Vaikka huuhtelunäytelöydös ei enää vaikuta levinneisyysmääritykseen, se vaikuttaa uusiutumisiin.

- infrakoolinen omentinpoisto tehtävä, jos **Stage I seroosi karsinooma, karsinosarkooma tai erilaistumaton karsinooma**
- Stage II syövässä suositellaan laajempaa kohdunpoistoleikkausta vain, jos sillä ei muuten päästä tuumorivapaaseen leikkaustulokseen
- Munasarjojen säästämistä voidaan harkita premenopausaalisilla <45-vuotiailla naisilla, joilla on Stage IA G1-2 endometrioidi syöpä
 - jos munasarjat säästetään, suositellaan munatorvien poistoa
 - munasarjojen säästöä ei suositella, jos potilas kuuluu korkean riskin syöpäsukuun munasarjasyövän suhteen
- Restaging-operaatiosta on hyötyä **korkean keskitason riskin tai korkean riskin syövässä**, jos leikkauksella on vaikutusta adjuvanttihoitoon
- **Levinneessä taudissa (stage III-IV)** leikkauksesta on hyötyä, mikäli päästään tautivapaaseen leikkaustulokseen.

Vartijaimusolmuketutkimus / imusolmukkeiden poisto

- vartijaimusolmuketutkimus voidaan harkita **matalan riskin /keskikorkean riskin syövässä**; systeemistä imusolmukkeiden poistoa ei suositella
 - vartijaimusolmuketutkimusta ei tarvitse tehdä, jos preop tutkimuksissa ei todeta lihasinvaasiota
 - ICG (indosyaniinivihreä) menetelmä suositeltavin
 - § uusintainjektiota suositellaan, jos vartijaimusolmuketta ei ensimmäisellä kerralla löydetä
 - § jos toiselta puolelta lantiota ei löydetä vartijaimusolmuketta, on tehtävä sen puolen imusolmukkeiden systemaattinen poisto
- Imusolmukkeiden poistoa suositellaan **korkean keskitason riskin ja korkean riskin syövässä**
 - vartijaimusolmuketutkimus on hyväksyttävä vaihtoehto myös **Stage I/II nonendometroideissa histologioissa** (mm. seroosissa ja clear cell syövässä)
 - systemaattisessa imusolmukkeiden poistossa on tehtävä sekä pelvisten että para-aorttaalisten imusolmukkeiden poisto aina munuaissuoniin saakka
 - jos lantion imusolmukemetastaasi todetaan leikkauksen aikana, systemaattista lantion imusolmukkeiden poistoa on vältettävä; sen sijaan suurentuneet imusolmukkeet on poistettava ja para-aorttaalista staging-leikkausta on harkittava
- imusolmukemetastaaseiksi luetaan sekä makro- että mikrometastaasit (< 2 mm, pN1(mi))
- yksittäisten tuumorisolujen (ITC, pNO(i+)) prognostinen merkitys on vielä epäselvää

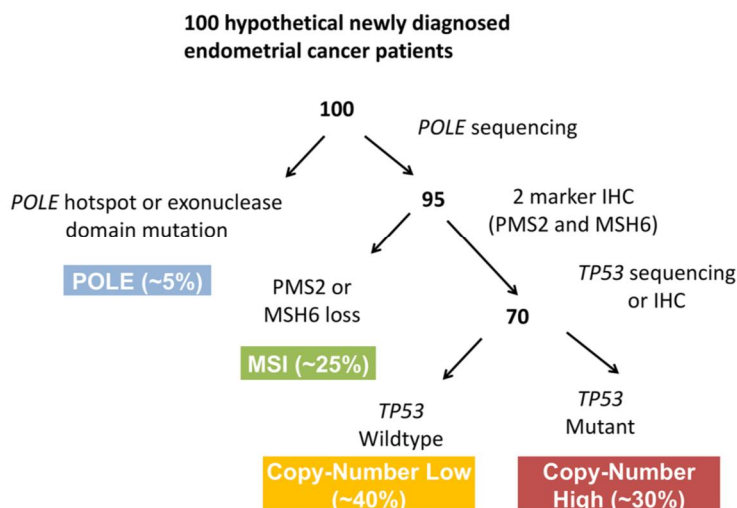
Kohdunrunгон syövän riskiluokat

- Jaetaan viiteen luokkaan FIGO-luokittelun ja molekulaarisen luokittelun mukaan (**Taulukko 2.**)

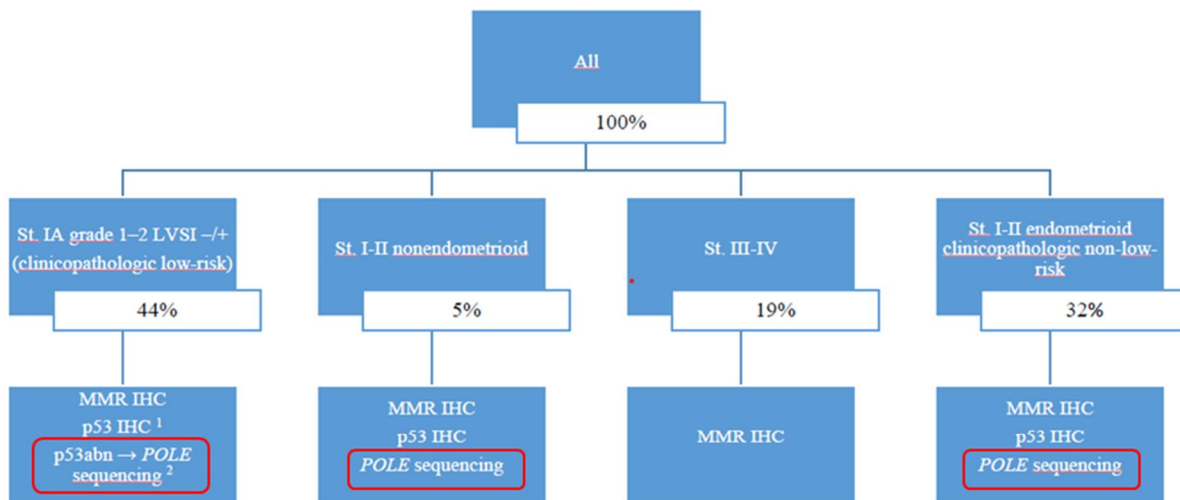
- **FIGO-luokittelu**
 - huomioidaan histologia, gradus, myometriuminvaasio, lymfovaskulaarinen invaasio ja levinneisyys
 - **lymfovaskulaarinen invaasio (=LVSI)** jaetaan negatiiviseen, fokaaliseen ja huomattavaan invaasioon (esiintyy >5 suonessa)
- **Molekulaarinen luokittelu**
 - Tehtävä POLE-sekvenointi, DNA:n korjausproteiinien MLH1, PMS2, MSH2 ja MSH6 immunohistokemialliset tutkimukset ja p53 immunohistokemialliset tutkimukset
 - Molekulaarinen luokittelu jaetaan neljään kategoriaan:
 - 1) ultramutatoitunut **POLE**,
 - 2) korkea mikrosatelliitti-instabiliteetti (=MSI-H) (**MMRd - mismatch repair deficient**),
 - 3) matala kopiomäärä (NSMP - no significant molecular profile; **MMRp - mismatch repair proficient** ja **p53 villi tyyppi**)
 - 4) korkea kopiomäärä, **mutatoitunut p53**
 - **MMR-proteiiniekspression avulla voidaan poissulkea** Lynchin syndrooma eli MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 positiivisuus poissulkee sen.
 - § MLH1-negatiivisuuden taustalla voi olla myös somaattinen mutaatio, joka varmistetaan metylaatiotutkimuksella alle 70-vuotiailla.

Kuva 1. Kohdunrunгон syövän molekulaarinen luokittelu.³

Patients divided into TCGA subgroups



Kuva 2. Kohdunrungon syövän molekulaaristen luokkien selvittäminen Suomessa immunohistokemiallisten tutkimusten (MSI ja p53-mutaatio) ja POLE-sekvenoinnin avulla.



¹ p53 abnormal in about 3% of clinicopathologic low-risk cases

² POLE EDM-p53 abnormal multiple classifiers are classified as POLE EDM (=low-risk)

Taulukko 2. Kohdunrunгон syövän riskiluokat.¹

Riskiluokka	Figo luokittelu	Molekulaarinen luokittelu
Matala riski	- Stage IA G1-2 endometrioidi, LVSI neg / fokaalinen	- Stage I-II POLEmut, ei resid - Stage IA G1-2 endometrioidi, MMRd/NSMP, LVSI neg / fokaalinen
Keskitason riski	- Stage IB G1-2 endometrioidi, LVSI neg / fokaalinen - Stage IA G3 endometrioidi, LVSI neg / fokaalinen - Stage IA nonendometrioidi (seroosi, kirkassolu, erilaistumaton, karsinosarkooma, mixed), ilman myometriuminvaasiota	- Stage IB G1-2 endometrioidi, MMRd/NSMP, LVSI neg / fokaalinen - Stage IA G3 endometrioidi, MMRd/NSMP, LVSI neg / fokaalinen - Stage IA nonendometrioidi ja/tai p53abn, ilman myometriuminvaasiota
Korkea keskitason riski	- Stage IA-B G1-3 endometrioidi, LVSI huomattava - Stage IB G3 endometrioidi riippumatta LVSI:stä - Stage II endometrioidi	- Stage IA-B G1-3 endometrioidi, MMRd/NSMP, LVSI huomattava - Stage IB G3 endometrioidi, MMRd/NSMP riippumatta LVSI:stä - Stage II endometrioidi, MMRd/NSMP
Korkea riski	- Stage III-IVA G1-3, ei jäännöstuumoria - Stage I-IVA nonendometrioidi, jossa myometriuminvaasiota, ilman jäännöskasvainta	- Stage III-IVA endometrioidi, MMRd/NSMP, ilman jäännöstuumoria - Stage I-IVA endometrioidi, p53abn, jossa myometriuminvaasiota, ilman jäännöskasvainta - Stage I-IVA nonendometrioidi, MMRd/NSMP, jossa myometriuminvaasiota, ilman jäännöskasvainta
Levinnyt, metastaattinen	- Stage III-IVA, jossa jäännöskasvainta - Stage IVB	- Stage III-IVA, jossa jäännöskasvainta, mikä tahansa molekulaarinen alatyyppe - Stage IVB, mikä tahansa molekulaarinen alatyyppe

POLE+; ultramutatoitunut POLE

p53abn; p53 mutaatio

MMRd; deficient mismatch repair

NSMP; non-specific molecular profile

Adjuvanttihoidon harkinnassa apuna käytettävät riskitekijät: **G3, LVI, myometriuminvaasio >50% (Portec-3)**^{4,5}

- o ikä <50v ja 3 riskitekijää
- o ikä 50-69v ja 2 riskitekijää
- o ikä ≥70v ja 1 riskitekijä

Adjuvanttihoito

- **Matala riskin syöpä**
 - adjuvanttihoito ei ole tarpeen

- **Keskitason riskin syöpä**
 - brakyterapiaa $\geq 60v$ suositellaan vähentämään emättimen uusiutumaa
 - polyyppiin tai endometriumille rajoittunut p53+ karsinoomassa ei adjuvanttihoitoa

- **Korkean keskitason riskin syöpä**
 - imusolmukestaging tehty
 - § brakyterapiaa suositellaan vähentämään emättimen uusiutumaa
 - § lantion ulkoista sädehoitoa voidaan harkita, jos StII tai huomattava LVSI
 - § solunsalpaajahoitoa voidaan harkita, jos G3 ja / tai huomattava LVSI
 - § vaihtoehtona on myös adjuvanttihoitosta luopuminen
 - Imusolmukestaging tekemättä
 - § lantion ulkoinen sädehoito, erityisesti jos huomattava LVSI ja / tai StII G2-3
 - § lisäksi solunsalpaajahoitoa voidaan harkita, erityisesti jos G3 ja / tai huomattava LVSI
 - § vain brakyterapia, jos G3 LVSI neg tai jos StII G1 endometrioidi karsinooma

- **Korkean riskin syöpä**
 - solunsalpaajahoito ja lantion ulkoinen sädehoito
 - vaihtoehtona on pelkkä solunsalpaajahoito

- **Levinnyt syöpä**
 - inoperaabeli paikallisesti edennyt kasvain
 - § definitiivinen sädehoito: lantion ulkoisen sädehoito +/- kohdunsisäinen brakyterapia
 - § **tai** neoadjuvantti sytostaattihoido ja leikkaus, mikäli oletetaan päästävän kasvainvapaaseen lopputulokseen
 - § IGBT (kuvantamisohjattua brakyterapiaa) suositellaan, että päästään hyvään tulokseen kohdunsisäisen, parametraalisen ja vaginaalisen kasvaimen suhteen
 - inoperaabelit imusolmukemetastaasit
 - § solunsalpaajahoito ja lantion ja para-aortaali alueen ulkoinen sädehoito **tai** pelkkä solunsalpaajahoito.
 - § imusolmukemetastaaseihin boost-annokset
 - jos postop residuaalikasvainta lantion alueella (positiiviset marginaalit, kasvainta vaginassa tai lantion seinämässä)
 - § yksilöllinen hoito: sädehoito / solunsalpaajahoito / sädehoito + solunsalpaajahoito

Sytostaattihoidon toteutus

- paklitakseli 175mg/m² ja karboplatiini AUC5-6 21pv välein x6

Sädehoidon toteutus

- sädehoito **aloitettava 6-(8) viikon sisällä leikkauksesta**
- ulkoisessa sädehoidossa IMRT /VMAT -tekniikat suositeltavimpia menetelmiä
 - CTV sisältää lantion imusolmukkeet, parametrium ja emättimen ylimmän osan
 - suunnitteluannoksena **45-50.4 Gy 25-28 fraktiossa 5-6 viikon aikana**
 - boostaus residuaali-imusolmukkeeseen, imusolmukekapselin ulkopuoliseen leviämiseen ja positiiviseen lateraaliseen resektiomarginaaliin totaali **55-60 Gy EQD2**
 - kemosädehoitoa tai adjuvantti sytostaattihoidoa voidaan harkita **Stage III syövässä, seröosisä histologiassa ja / tai uusiutuneessa taudissa.**
- vaginaalisessa brakyhoidossa käytetään tavallisesti emättimen sylinteriä, mutta muutkin aplikaattorit ovat mahdollisia
 - brakyhoito annetaan ylimpään emättimen kolmannekseen 5mm syvyyteen
 - korkea-annosbrakyterapiassa annetaan **21-24 Gy 3-4 fraktiona 0.5mm syvyyteen** aplikaattorin pinnasta
 - § **ulkoisen sädehoidon jälkeen boostataan emättimen pohjaan 8-11 Gy 2-3 fraktiona**
 - kuvantamisohjattua adaptiivista brakyterapiaa suositellaan, jos leikkauksen jälkeen jää emättimeen residuaalia.

Inoperaabelit ja huonokuntoiset potilaat

- harkitaan keltarauhashormonihoitoa (**medroksiprogesteroniasetaatti 250 mg/vrk** tai megestroliasetaatti 160 mg/vrk).
- voidaan harkita myös lantion ulkoista sädehoitoa

Syövän uusiutuma

- **Ei aikaisempaa sädehoitoa**
 - paikallisissa uusiutumissa lantion ulkoinen sädehoito ± sytostaattihoido ± brakyhoito
 - jos vaginaresidiivi, lantion ulkoinen sädehoito + mahdollinen intrakavitaarinen (kudoksensisäinen) brakyterapia
 - leikkausta voidaan harkita vain, jos ei oletettua jäännöstuumoria
 - postoperatiivisesti sädehoito
- **Paikallinen uusiutuma potilaalla, joka on saanut jo sädehoidon**
 - jos aik vain brakyhoito, voidaan uutta sädehoitoa harkita
 - solunsalpaajahoito
 - jos uudelleen sädetys lantion ulkoisella sädehoidolla ei ole mahdollinen, voidaan kudoksensisäistä brakyhoitoa harkita tapauskohtaisesti
 - leikkausta voidaan harkita vain, jos ei oletettua jäännöstuumoria
- **Useiden kaukomestastaasien uusiutuma**
 - radikaali paikallinen hoito, mm. leikkaus, sädehoito (stereotaktinen sädehoito)
 - sytostaattihoidon hyöty on epävarmaa

- **Systeemihoito syövän uusiutumassa**
 - o standardi sytostaattihoito on **paclitakseli 175mg/m² ja karboplatiini AUC5-6 21pv välein x6**
 - o toisen linjan sytostaattihoidolle ei ole standardia hoitolinjaa
 - o docetaxol 31%, viikko-paclitaxel 27%, doxorubicin 22%, PLD 20%, ifosfamidi 15%, topotecan 9%, gemsitabine 4%
 - o hormonihoitoa suositellaan ensisijaisesti G1-2 karsinoomassa
 - o **medroxyprogesteroniasetaattia 200(-300)mg** suositellaan
 - o vaihtoehtona **aromataasi-inhibiittorit, tamoksifeeni, fulvestrantti**
 - o **Dostarlimabi Jemperli®** (checkpoint inhibiittori)
 - o **Suomi on saanut dostarlimabin myyntiluvan 7.5.2021 kohdunrunгон syöpään käytettäväksi monoterapiana dMMR- ja MSI-H tyyppiseen, uusiutuneen tai pitkälle edelleen kohdun limakalvon syövän hoitoon aikuispotilaille, kun syöpä on edennyt aiemman platinaa sisältävän hoito-ohjelman aikana tai sen jälkeen.**
 - o EMA on hyväksynyt 25.2.2021 levinneen tai uusiutuneen MSI-H / dMMR endometriumsyövän monoterapiaan, joita on aikaisemmin hoidettu platinapohjaisella sytostaatilla⁹
 - o Faasi 1-2 tutkimukset ovat osoittaneet ORR tuloksen olevan 49% MSI-H potilailla edenneessä endometrium ssyövässä vs. 20% MSS potilailla⁹
 - o Ruby faasi 3 tutkimus on käynnissä Suomessakin⁹
 - o **Pembrolitsumabi Keytruda®**(anti-PD1 immunoterapia) suositellaan toisen linjan hoitona MSI- syövissä
 - o FDA hyväksynyt 2017, toistaiseksi ei EMA:n hyväksyntää ole
 - o NRG-GY018 on käynnissä oleva faasi 3 tutkimus¹⁰
 - o **Pembrolitsumabi + lenvatinibin Lenvima®** (multi-tyrosiinikinaasi-inhibiittori) kanssa toisen linjan mikrosatelliitti-instabiilin syövän hoidossa¹⁰
 - o FDA hyväksynyt syyskuussa 2019 MSI-high / dMMR edenneeseen endometriumsyöpään, perustuu Keynote-146 –tutkimukseen.
 - o Keynote-775 on faasi 3 tutkimus, jossa on osoitettu pembrolitsumabi + lenvatinibi tehokkaammaksi kuin standardi sytostaattihoito liposomaalinen doxorubisiini tai paclitakseli¹⁰
 - o LEAP-01 on faasi 3 tutkimus, jossa pembrolistumabi + lenvatinibi vs. paclitakseli + carboplatin¹⁰
 - o Suomessa lenvatinibilla KELA-korvaus kilpirauhas- ja maksasyöpään, mutta toistaiseksi ei endometriumsyöpään
 - o **Trastutsumabilla** lupaavia tuloksia serööseissä endometriumin syövissä faasi II tutkimuksessa¹¹
 - o **Bevasitsumabilla** on todettu parantavan EC ennustetta yhdistäessä sytostaattihoitoon.⁶
 - o 2 randomoitua faasi 2 työtä; italialainen MITO-END-2⁷ ja amerikkalainen työ⁸, paransivat PFS:ää (HR 0.82) ja OS:ää (HR 0.83) sytostaattihoitoon verrattuna
 - o GY018 on käynnissä oleva faasi 3 tutkimus⁹

Fertiliteetin säästävä hoito

- Voidaan harkita potilaalla, jolla atyyppinen hyperplasia / atyyppinen intraepiteliaalinen neoplasia (AH/EIN) tai noninvasiivinen G1(-2) endometrioidi karsinoma ja raskaustoive.
- Hoito järjestetään gynekologisen onkologin toimesta
 - diagnoosi on varmistettava gynekologiseen patologiaan erikoistuneen patologin toimesta
 - potilaat on tutkittava lapsettomuuspoliklinikalla ennen ja jälkeen fertiliteettiä säästävän hoidon
- Potilasta on informoitava, että fertiliteettiä säästävää hoitoa ei ole standardihoitoa
 - potilaalla oltava toive säilyttää hedelmällisyyttä
 - vaatii tarkkaa seuranta ja toistuvia tutkimuksia
 - ymmärrettävä, että lopulta kohdunpoisto on tarpeen, jos hoito epäonnistuu ja / tai
- Diagnoosi ja taudin paikallinen levinneisyys varmennetaan hysteroskopiolla, fraktioidulla kaavinnalla ja lantion MRI:llä
- Hysteroskooppinen resektio ennen progestiinihoidon aloitusta on suotavaa; paras hoitotulos
- Hoidoksi suositellaan medroksiprogesteroniasetaattia (MPA) 400-600mg/vrk
 - voidaan harkita myös levonorgestreeli-kierukkaa + po progestiinia ± GnRH-analogia
- Hoitovaste arvioidaan 3-4 kk ja 6 kk kuluttua hysteroskopiolla, histologisella näytteellä ja kuvauksella
 - täydellinen vaste → suositellaan raskautta 6 kk sisällä
 - § lähete infertiliteettiklinikkaan; raskauden induktio ei lisää syövän uusiutumista
 - jos vastetta, mutta potilas haluaa siirtää raskautta → ylläpitohoitona matala-annoksinen syklinen progestiini tai kohdunsisäinen hormonikierukka
 - § potilasta informoitava taudin uusimisen riskistä (19.2-33.8%)
 - § evaluaatio 6 kk välein kliinisen statuksen ja vaginaalisen ultraäänitutkimuksen avulla
 - § jos epänormaali vuoto tai poikkeava ultraäänilöydös, tehtävä hysteroskopia ja otettava endometriumnäyte
 - ei hoitovastetta tai progressio → standardi kirurginen hoito
- Synnytyksen jälkeen suositellaan kohdun ja sivuelimien poistoa johtuen suuresta uusiutumiskäytännöstä
 - munasarjojen säästämistä voidaan harkita riippuen potilaan iästä ja geneettisestä syöpäriskistä

Kirjallisuusviitteet:

1. Concin N et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2020;0:12-39.
2. Lewin SN. Revised FIGO staging system for endometrial cancer. Clin Obstet Gyn 2011;54(2):215-8.
3. Mc Kay H et al. Moving forward with actionable therapeutic targets and in opportunities in endometrial cancer. Oncotarget 2017;48(8):84579-94.
4. deBoer S et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomized phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20:1273-85.
5. van den Heerik A et al. PORTEC-4: international randomized trial of molecular profile – based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer 2020;30(12):2002-7.
6. Chen H et al. Efficacy and safety of bevacitumab – combined chemotherapy for advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. Balkan Med J 2021; 38(1):7-12.

7. Lorusso et al. Carboplatin-paclitaxel compared to carboplatin-paclitaxel-bevacitsumab in advanced and recurrent endometrial cancer: MITO END-2 – a randomized phase 2 trial. *Gyn oncol* 2019;155:406-12.
8. Aghajanian C et al. Phase II study of frontline paclitaxel / carboplatin / bevacitsumab, paclitaxel / carboplatin / temsirolimus, or ixabepilone / carboplatin / bevacitsumab in advanced or recurrent endometrial cancer. *Gynecol oncol* 2018;150:274-81.
9. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jemperli. updated on 03/05/2021
10. Green A et al. A review of immune checkpoint blockade therapy in endometrial cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2020;40:1-7.
11. Fader A et al. Randomized phase 2 trial of carboplatin – paclitaxel versus carboplatin – paclitaxel – trastuzumab in uterine serous carcinomas that overexpress human epithelial growth factor receptor 2/neu. *J Clin Oncol* 2018;36(20):2044-53.
12. Murali R et al. Evolving roles of histologic evaluation and molecular / genomic profiling in the management of women with endometrial cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(2):201-9.
13. Soslow R et al. Endometrial carcinoma diagnosis: use of FIGO grading and genomic subcategories in clinical practice: recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol* 2019; 38(1):S64-74.
14. Makker. *JCO* 2020;38:2981-92.
15. Travaglino et al. TCGA molecular subgroups and FIGO grade in endometrial endometrioid carcinoma. *Arch gynecol Obstet* 2020; 301(5):1117-25.

- Kohdun pahanlaatuisista kasvaimista 3-9% on kohtusarkoomia:
 - leiomyosarkooma (LMS, 60%)
 - low grade ja high grade endometriaalinen stroomasarkooma (ESS, 30%)
 - adenosarkooma (AS, 5%, mukaan lukien korkean riskin AS-SO = adenosarkooma, jossa sarkoomakomponentti vallitsevana)
 - erilaistumaton kohdun sarkooma (UUS, 5%)
- Kohtusarkoomien harvinaisuuden takia konsultoi hoitolinjoista yo-sairaalan gynekologista onkologia
- Tarvittaessa konsultoi yo-sairaalan sarkoomatyöryhmää harvinaisissa sarkoomatyypeissä

Levinneisyystutkimukset

- Preoperatiivisesti lantion MRI ja vartalon TT
 - Jos diagnoosi tulee postoperatiivisesti, tehdään vartalon TT
- Kasvainmerkkiaine LD

Aste	Määritelmä
Leiomyosarkooma (C54.21) ja endometriaalinen stroomasarkooma (C54.22)	
I	Kasvain rajoittuu kohtuun
IA	Koko ≤ 5 cm
IB	Koko > 5 cm
II	Kasvain on levinnyt lantioon
IIA	Kohdun sivuelimiin
IIB	Muihin lantion kudoksiin
III	Kasvain on levinnyt vatsaonteloon/retroperitoneaalisesti
IIIA	Yhteen paikkaan
IIIB	Kahteen tai useampaa paikkaan
IIIC	Lantion ja/tai para-aortaalisin imusolmukkeisiin
IV	Kasvain on levinnyt rakkoon/peräsuoleen tai lantion ulkopuolelle
IVA	Leviäminen virtsarakkoon ja/tai peräsuoleen
IVB	Kaukaiset etäpesäkkeet

Adenosarkooma (C54.29)	
I	Kasvain rajoittuu kohtuun
IA	Ei invasoimyyometriumiä
IB	Invasio ≤ myometriumin puolivälin
IC	Invasio > myometriumin puolivälin

II	Kasvain on levinnyt lantioon
IIA	Kohdun sivuelimiin
IIB	Muihin lantion kudoksiin
III	Kasvain on levinnyt vatsaonteloon/retroperitoneaalisesti
IIIA	Yhteen paikkaan
IIIB	Kahteen tai useampaa paikkaan
IIIC	Lantion ja/tai para-aortaalisin imusolmukkeisiin
IV	Kasvain on levinnyt rakkoon/peräsuoleen tai lantion ulkopuolelle
IVA	Leviäminen virtsarakkoon ja/tai peräsuoleen
IVB	Kaukaiset etäpesäkkeet

Ensileikkaus

- kohdun ja kohdun sivuelinten poisto
- levinneisyysasteessa I voidaan harkita munasarjojen jättämistä premenopausaalisella
 - LMS
 - ESS LG ja AS pienet tuumorit (< 2 cm, ikä <45v)
 - UUS, ESS HG ja AS-SO: munasarjojen poisto aina suositeltavaa
- huuhtelunäyte vatsaontelosta
- suurentuneiden tai makroskooppisesti epäilyttävien imusolmukkeiden poisto
- kasvainnäytteestä hormonireseptorimääritys (ER, PR)
- LMS: mikäli kasvain on paloiteltu/morselloitu ensivaiheen leikkauksessa, uusintalaparoskopiaa tulee harkita levinneisyyden arvioimiseksi ja tautimuutosten poistamiseksi (upstaging 15-28%:ssa)

Liitännäishoidot

- radikaalisti leikatut, levinneisyysaste I (kohtuun rajoittunut) LMS: jatkohoitona on seuranta
- liitännäishoitoja suositellaan annettavaksi, mikäli kohtu on paloiteltu tai morselloitu (LMS)
 - uusiutumariski 20%
 - kohdun paloittelu/morsellointi lisää vatsaontelonsisäisen (lantio, peritoneaalinen) uusiutuman riskiä 44% vs 12.9%
- ESS LG ja AS levinneisyysaste I: jatkohoitona seuranta
 - 2-3 vuoden hormonaalista liitännäishoitoa voi harkita

1) Solunsalpaajahoito

- LMS levinnyt tauti (levinneisyysaste \geq II)
 - doksorubisiini tai gemitabiini-dosetakseli
 - doksorubisiini on kombinaatiohoitoja paremmin siedetty
 - § ylläpitona solunsalpaajahoidon jälkeen voi harkita hormonaalista lääkitystä ER/PR-positiivisessa kasvaimessa
- ESS HG, AS-SO: gemitabiini-dosetakseli, ifosfamidi-doksorubisiini
- UUS: doksorubisiini tai ifosfamidipohjaiset yhdistelmät, gemitabiini-dosetakseli

2) *Hormonaaliset hoidot*

- ESS LG ja AS: adjuvanttihoitona levinneisyysaste \geq II taudeissa (keltarauhashormoni, aromataasi-inhibiittori, GnRh-analogit, fulvestrantti)
 - jos tauti etenee hormonihoidon aikana: ifosfamidi-doksorubisiini
- Tamoksifeeni on kontraindisoitu

3) *Ulkoisen sädehoito*

- voidaan harkita tapauskohtaisesti kaikissa kohtusarkoomissa (esim jos invaasio cervixiin, seroosaan tai parametrioihin tai tuumori rupturoituu leikkauksessa)
- sädehoito (annos 50.4 Gy) ei paranna kohtusarkoomien eloonjäämisennustetta, mutta vähentää paikallisen uusiutuman riskiä

Uusiutuneen ja edenneen taudin hoito

- LMS, ESS ja AS:
 - määritä hormonireseptorit (ER, PR) viimeistään tässä vaiheessa
 - yksittäisten etäpesäkkeiden operatiivinen poisto
 - hormonihoido: aromataasi-inhibiittori, keltarauhashormoni
 - solunsalpaajat: samat kuin ensilinjassa, yleensä yksittäiset solunsalpaajat
 - § levinneessä taudissa voi harkita debulking leikkausta, jos saadaan sytostaattivastetta ja arvioidaan päästävän optimaaliseen leikkaustulokseen R = 0
- LMS: myöhemmissä linjoissa voidaan harkita esim. trabektediinia, gemsitabiinia, dakarbatsiinia tai temotsolamidia, vinorelbiiniä, patsopanibia, jne
- UUS: solunsalpaajahoidot, ks. ensilinja (hormonihoidosta ei yleensä hyötyä)
- Palliatiivinen sädehoito 20-30 Gy: etäpesäkkeet kantavissa luissa, aivojen etäpesäkkeet, tukkivat hengitystiepesäkkeet, kivun hoito
- Paikallisesti edennyt, levinnyt tai leikkaushoidon ulkopuolella oleva tuumori, jossa todettu NTRK fuusiogeeni ja muut hoidot tehottomia: larotrektinibi

Kirjallisuusviitteet:

Altman AD, Nelson GS, Chu P, Nation J, Ghatage P. Uterine sarcoma and aromatase inhibitors: Tom Baker Cancer Centre experience and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2012; 22: 1006-12.

Amant F, Coosemans A, Debiec-Rycher M, Timmerman D, Vergote I. Clinical management of Uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 2009a; 10: 1188-98.

Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; 15: 731-47.

Hensley ML. Role of chemotherapy and biomolecular therapy in the treatment of uterine sarcomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25: 773-82.

Hensley M, Enserro D, Hatcher H, Ottevanger P, Krarup-Hansen A, Blay Y, Fisher C, Moxley K, Lele S, Lea J, Tewari K, Thaker P, Zivanovic O, O'Malley D, Robinson K, Miller D. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel followed by doxorubicin versus observation for high grade uterine leiomyosarcoma: a phase III NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 2018; 36: 3324-30.

Hyman DM, Grisham RN, Hensley ML. Management of advanced uterine leiomyosarcoma. *Curr Opin Oncol*. 2014; 26: 422-7.

Nathenson MJ, Ravi V, Fleming N, Wang WL, Conley A. Uterine Adenosarcoma: a Review. *Curr Oncol Rep*. 2016; 18: 68.

Park JY, Park SK, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2011; 122: 255-9.

Ricci S, Stone RL, Fader AN. Uterine leiomyosarcoma: Epidemiology, contemporary treatment strategies and the impact of uterine morcellation. *Gynecol Oncol*. 2017; 145: 208-16.

Tanner EJ, Garg K, Leitao MM Jr, Soslow RA, Hensley ML. High grade undifferentiated uterine sarcoma: surgery, treatment, and survival outcomes. *Gynecol Oncol* 2012; 127: 27-31.

Van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, Schöffski P, Aglietta M, Staddon AP, Beppu Y, Le Cesne A, Gelderblom H, Judson IR, Araki N, Ouali M, Marreaud S, Hodge R, Dewji MR, Coens C, Demetri GD, Fletcher CD, Dei Tos AP, Hohenberger P. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 1879-86.

Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Reviews for Uterine and Ovarian Leiomyosarcomas, Endometrial Stromal Sarcoma, High-Grade Undifferentiated Sarcomas of the Uterus and Mullerian Adenosarcoma of the Female Genital Tract 2014. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24(9 Suppl 3): S61-82.

Italian consensus conference on management of uterine sarcomas on behalf of S.I.G.O. *Eur J Cancer* 2020; 139: 149-68.

NCCN Guidelines Version 1.2021 Uterine sarcoma

ESGO meeting Ateena, 2019



Diagnostiset tutkimukset

- ultraääni/vartalon TT/MRI ja PET-TT yksilöllisen tarpeen ja harkinnan mukaan
- CA 12-5, HE4, CEA, albumiini
- Jos todetaan hypoalbuminemia (<30), on suositeltavaa antaa neuvonta ravitsemuksen tehostamisesta jo lähettävän yksikön toimesta

Primäärileikkaus

- tavoitteena optimaalinen leikkaustulos = ei jäännöskasvainta=R0 (tai maksimaalinen sytoreduktio/jäännöskasvain ≤ 1 cm =R1)
- voidaan tyytyä R2 leikkaustulokseen tilanteessa jossa tuumori iso ja potilas oireinen eikä neoadjuvanttihoitoa pystytä toteuttamaan
- kohdun, kohdun sivuelinten, vatsapaidan, ja umpilisäkkeen poisto (musiineissa tuumoreissa tai mikäli umpilisäke on poikkeava)
- suoli-, vatsakalvo- ja parenkyymielinten resektiot/poistot tarvittaessa
- huuhtelunäytteiden ja kudoksenäytteiden ottaminen vatsaontelosta lantion vatsakalvolta, parakoolisista sulkuksista ja palleankaarista.
 - Jos näytteitä ei ole primaarileikkauksessa otettu, katsotaan restaging suositeltavaksi, vaikka se ei muuttaisikaan adjuvanttihoitoa
- lantion ja para-aortalisten imusolmukkeiden poisto (LND)
 - levinneisyysasteissa I-II staging levinneisyyden selvittämiseksi
 - ei ole tarpeen levinneisyysasteen I musinoosissa taudissa (expansile-tyyppi)
 - levinneisyysasteissa III-IV, radiologisesti tai kliinisesti poikkeavat / kookkaat imusolmukkeet
- leikkausyksikössä täytyy olla riittävä kokemus leikkausten suorittamisesta ja leikkaajana gynekologinen onkologi. Suositellaan ESGOn laatuksiteereiden noudattamista ja moniammatillista arviointia (Minimissään ≥ 20 sytoreduktiivista leikkausta/vuosi)
- Suoli-, vatsakalvo- tai parenkyymielinresektioissa sekä ultraradikaalileikkauksissa leikkaus on tarvittaessa tehtävä yhteistyössä muiden kirurgian erikoisalojen kanssa.
- BRCA1 ja -2 testaus (somaattinen ja/tai iturata) tulee tehdä primääritutkimuksena kaikista uusista (ei-musiineista) epiteliaalisista munasarjasyövistä
- Työryhmä suosittelee BRCA1 ja -2 testauksen lisäksi tuumorin HRD-statuksen määrittämistä
- Kirkassoluisista ja endometrioideista munasarjasyövistä suositellaan MMR-proteiinien ilmentymisen määrittämistä
- Työryhmä suosittelee patologian laboratorioissa munatorvien tarkkaa histopatologista tutkimusta (SEE-FIM), mikäli leikkauksessa todetaan high grade seroosi tauti munasarjoissa tai peritoneumilla munatorvien ollessa makroskooppisesti normaalit
- Leikkaustapa: ESGO suosituksen mukaan laparotomia. Nykyisin sekä robotti- ja laparoskopia-avusteisesti munasarjasyöpäleikkauksia tehdään sekä primääri että intervalli leikkauksina hyvin raportoiduin tuloksin, mutta ESGO suositukseen yltyvä näyttö niistä vielä puuttuu. ESGO:n suosituksen mukaan laparoskooppista kirurgiaa voidaan käyttää restaging-leikkauksissa.

Fertiliteettiä säästävä leikkaus (FSS)

- Unilateraalinen s-o-ektomia ja täydellinen kirurginen staging
- ESMO-ESGO-konsensus 2019: Voi harkita low-grade stage IA (seroosi, endometrioidi tai musiiini ekspanssiilinen alatyypin)-taudeissa
- Stage IC (FIGO 2014): FSS on hyväksyttävä IC1 tuumoreissa (puolet residiveistä on isoituja jäljelle jätetyn ovarion uusiutumia, jotka voidaan hoitaa kirurgialla). Stage IC2, Stage IC3 ja gradus 3 taudeissa uusiutumisen riski on korkea ja uusiutumukset ovat usein ovarion ulkopuolisia ja näin vaikeammin hoidettavia. Näissä tapauksissa FSS ei ole suositeltava.

Primäärileikkaus rajalaatuisissa kasvaimissa

- kohdun, kohdun sivuelinten, ja vatsapaidanpoisto
 - vain poikkeava umpilisäke poistetaan
 - jos fertiliteetin säästäminen on tarpeen, voidaan säästää kohtu ja terve adnex
 - § seroosissa kystaenukleaatio on hyväksyttävää, jos muutos on bilateraalinen. Tällöinkin suositellaan toisen puolen adnexin poistoa koska kystaenukleaation jälkeen residiviriski on korkea, 40% luokkaa
- omentti poistetaan colon transversumin alapuoliselta osaltaan
- peritoneumbiopsiat otetaan kuten munasarjasyövässä
- imusolmukkeiden poisto ei ole tarpeen
- restaging-leikkausta on syytä harkita, jos seroosi mikropapillaarinen alatyypin tai seroosissa tehty puutteellinen vatsaontelon tarkastelu. Näyttö hyödystä on kuitenkin vähäinen.

Neoadjuvanttihoito

- niissä tilanteissa missä radiologisten tutkimusten (CT, MRI, PET-CT) ja/ tai diagnostisen laparoskopialöydöksen perusteella ei ole mahdollista päästä primäärileikkauksella optimaaliseen leikkaustulokseen R0 (tai R1), suositellaan valittavaksi primäärihoidoksi neoadjuvantti kemoterapia.
 - § Neoadjuvanttihoitoa puoltaa ohutsuolen meson laaja syvä infiltraatio, laaja ohutsuolen karsinoosi, vatsalaukun/duodenumin infiltraatio, haiman pään/keskiosan infiltraatio, tautia truncus celiakuksessa, maksavaltimoissa tai vasen a. gastricassa, useita maksan parenkymimetastaaseja, keuhkometastaaseja, huonosti resekoitavat imusolmukemetastaasit tai aivometastaasit
 - § Neoadjuvanttihoitoa on myös syytä harkita potilaille, joilla on korkea ikä, raihnaisuus, useita kroonisia sairauksia, huono ravitsemustila (matala albumiini)
- paklitakseli+karboplatiini 3 viikon välein 3-4 hoitokertaa.
- mikäli biokemiallinen vaste on hyvä (Ca 12-5 laskenut/puoliintunut) ja radiologisessa /laparoskooppisessa vastearviossa on tavoitettu RECIST kriteerein PR /CR, potilas leikataan ensilinjan leikkausperiaatteita noudattaen pyrkimyksenä optimaalinen leikkaustulos (R0)

Taulukko 1. FIGO munasarjasyövän levinneisyysluokittelu (2014)

I	Tumor confined to ovaries or fallopian tube(s)	T1
IA	Tumor limited to one ovary (capsule intact) or fallopian tube, No tumor on ovarian or fallopian tube surface No malignant cells in the ascites or peritoneal washings	T1a
IB	Tumor limited to both ovaries (capsules intact) or fallopian tubes No tumor on ovarian or fallopian tube surface No malignant cells in the ascites or peritoneal washings	T1b
IC	Tumor limited to one or both ovaries or fallopian tubes, with any of the following: IC1 Surgical spill intraoperatively IC2 Capsule ruptured before surgery or tumor on ovarian or fallopian tube surface IC3 Malignant cells present in the ascites or peritoneal washings	T1c
II	Tumor involves one or both ovaries or fallopian tubes with pelvic extension (below pelvic brim) or peritoneal cancer (Tp)	T2
IIA	Extension and/or implants on the uterus and/or fallopian tubes and/or ovaries	T2a
IIB	Extension to other pelvic intraperitoneal tissues	T2b
III	Tumor involves one or both ovaries, or fallopian tubes, or primary peritoneal cancer, with cytologically or histologically confirmed spread to the peritoneum outside the pelvis and/or metastasis to the retroperitoneal lymph nodes	T3
IIIA	Metastasis to the retroperitoneal lymph nodes with or without microscopic peritoneal involvement beyond the pelvis	T1, T2, T3aN1
IIIA1	Positive retroperitoneal lymph nodes only (cytologically or histologically proven)	
IIIA1(i)	Metastasis ≤ 10 mm in greatest dimension (note this is tumor dimension and not lymph node dimension)	T3a/T3aN1
IIIA1(ii)	Metastasis > 10 mm in greatest dimension	
IIIA 2	Microscopic extrapelvic (above the pelvic brim) peritoneal involvement with or without positive retroperitoneal lymph nodes	T3a/T3aN1
IIIB	Macroscopic peritoneal metastases beyond the pelvic brim ≤ 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes	T3b/T3bN1
IIIC	Macroscopic peritoneal metastases beyond the pelvic brim > 2 cm in greatest dimension, with or without metastases to the retroperitoneal nodes (Note 1)	T3c/T3cN1
IV	Distant metastasis excluding peritoneal metastases Stage IV A: Pleural effusion with positive cytology Stage IV B: Metastases to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside of abdominal cavity) (Note 2)	Any T, Any N, M1
	(Note 1: includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ) (Note 2: Parenchymal metastases are Stage IV B)	T3c/T3cN1)

Notes:

1. Includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ.

2. Parenchymal metastases are Stage IV B.

Ensilinjan solunsalpaajahoito

- Liitännäishoitona annetaan muissa paitsi stage IA low grade seroosi, G1-2 endometrioidi, G1 -2 musiiineissa (expansiivinen) taudissa edellyttäen, että primaarileikkauksen ja kuvantamisen perusteella voidaan määritellä tauti stage IA:ksi
- Varhaisvaiheen taudissa potilaat saavat paklitakselia ja karboplatiinia, minimimäärä kolme sykliä, mutta high grade seroosissa tai stage IC, kuusi sykliä
 - Stage II-IV low grade seroosissa OC:ssa tulee harkita sytostaattihoidon jälkeistä hormonaalista hoitoa 5 vuoden ajan
 - Uusiutuneessa low grade seroosissa taudissa (platinahoitoa jo saaneilla) on osoitettu PFS-hyöty trametinibilla verrattuna single-sytostaatteihin tai hormonaalisiin hoitoihin
- Levinneessä taudissa (FIGO III-IV) paklitakselin ja karboplatiinin (PK) yhdistelmä 3viikon välein kuusi hoitokertaa, vasteen ja harkinnan perusteella useammat syklit mahdollisia
 - Levinneessä taudissa uusiutumiskorkeus on korkea ja mahdollisuutta sytostaattihoidon jälkeiseen ylläpitohoitoon tulisi harkita ja pohtia jokaisen potilaan kohdalla; ylläpitoehdot ovat bevasitsumabi, olaparibi, bevasitsumabin ja olaparibin yhdistelmä sekä niraparibi. Näiden ylläpitoehdot käytöindikaatioita käydään läpi alempana.
- Pelkkä karboplatiini, jos suorituskyky tai perussairaus estävät paklitakselin käytön
 - Viikottainen karboplatiini (AUC2) ja paklitakseli (60mg/m²) voi olla myös hyväksyttävä vaihtoehto
- Intraperitoneaalinen ja HIPEC –hoito on suositeltavaa vain niihin suunnatuissa kliinisissä tutkimuksissa.

Bevasitsumabi ensilinjan hoidossa:

- Suositellaan käytettäväksi ICON7-tutkimuksen mukaan määriteltyjen korkean riskin potilaille: kun levinneisyysaste IIIB, IIIC tai IV ja leikkaustulos on ollut suboptimaalinen (jäännöskasvaimen koko > 1 cm) tai levinneisyysaste IV
- Voidaan antaa myös neoadjuvanttihoitossa ennen ja jälkeen intervallileikkausta edellyttäen vähintään 4 viikon taukoa leikkaukseen
- Sytostaattihoidon liitettynä ja sen jälkeen ylläpitohoitona annoksella 7,5mg/kg (ICON7) tai 15 mg/kg (GOG218) iv kolmen viikon välein, hoidon kokonaiskesto 15 kk aloitus aikaisintaan neljä viikko leikkauksesta

Parp-inhibiittorit ensilinjassa; Olaparibi, Niraparibi

- **Olaparibi:**
- SOLO-1 tutkimusnäytön perusteella suositellaan **ensilinjassa** ituradan BRCA-mutaation omaaville potilaille, joilla todetaan levinnyt stage III-IV high grade munasarja- munatorvi- tai peritoneumlähtöinen karsinoma, olaparibi ylläpitohoitoa, edellyttäen että on saatu vaste platinapohjaiselle hoidolle. Ylläpitoaika on tutkimuksessa ollut kaksi vuotta, mutta hoitoa on mahdollista jatkaa pidempäänkin, mikäli hoitava lääkäri arvioi potilaan siitä hyötyvän (esim 2 vuoden kohdalla on todettavissa edelleen syöpämuutoksia).
- **PAOLA1**-tutkimuksen näytön perusteella: Kun potilaalle on aloitettu/suositeltu bevasitsumabihoitoa, olaparibi suositellaan liitettäväksi hoitoon sytostaattihoidon jälkeen ylläpitovaiheessa 2 vuoden ajaksi seuraavin edellytyksin:
 - § Kyseessä pitkälle edennyt (FIGO-levinneisyysasteet III ja IV) korkean pahanlaatuisuusasteen epiteelistä munasarja-, munanjohdin- tai primaaria

peritoneaalista syöpä, ja kun hoitovaste (täydellinen tai osittainen) on säilynyt platinapohjaisen solunsalpaajahoidon ja bevasitsumabin yhdistelmällä annetun ensilinjan hoidon jälkeen ja syöpään liittyy **positiivinen HRD-status (homologous recombination deficiency) määriteltynä joko BRCA1/2-mutaation ja/tai genomien epävakauden perusteella**

§ Kliinistä HRD-testausta suositellaan tehtäväksi kaikille uusille munasarjasyöpäpotilaille BRCA1/2-testauksen rinnalla

- **Niraparibi:**
- Uusimman tutkimusnäytön perusteella (Prima-tutkimus) kaikki potilaat hyötyvät merkittävästi ensilinjassa niraparibi-ylläpitoehdosta (verrattuna plaseboon), mikäli heillä on pitkälle edennyt (FIGO-levinneisyysasteet III ja IV) korkean pahanlaatuisuusasteen epiteelinen munasarja-, munanjohdin- tai primaari peritoneaalinen syöpä, ja hoitovaste (täydellinen tai osittainen) on säilynyt platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen riippumatta siitä onko heillä somaattinen tai ituradan BRCA1/2-mutaatio tai tuumorin positiivinen HRD-status.
 - Ituradan BRCA1/2-mutaatio ennustaa niraparibin tehoa ensilinjassa parhaiten, sitten positiivinen HRD-status (mukaan lukien somaattinen BRCA1/2-mutaatio), mutta näiden biomarkkereiden puuttuessa niraparibi pidensi merkittävästi tautivapaata aikaa verrattuna plaseboon. Niraparibi-ylläpitoehdosta ensilinjassa 3 vuotta.

Taulukko: Vaihtoehdot levinneen stage III-IV munasarjasyövän ylläpitoehdoksi ensilinjan sytostaattihoidon jälkeen.

	Jäännöstuumori/stage IV /inoperaabeli)	Ei jäännöskasvainta*/**
Ylläpitohoitovaihtoehto	<p>BRCA mut: Bevasitsumabi ja olaparibi TAI Olaparibi TAI niraparibi (AINA Parpi)</p> <p>HRD pos: Bevasitsumabi ja olaparibi TAI niraparibi (AINA Parpi)</p> <p>HRD neg: bevasitsumabi TAI niraparibi (etenkin jos bevalle kontraindikaatio)</p>	<p>BRCA mut: Olaparibi TAI niraparibi (AINA parpi) TAI bevasitsumabi ja olaparibi.</p> <p>HRD pos niraparibi TAI bevasitsumabi ja olaparibi (AINA Parpi)</p> <p>HRD neg: seuranta tai bevasitsumabi tai niraparibi</p>

*ICON7-tutkimuksessa bevasitsumabista OS-hyöty vain korkean riskin potilaille (jäännöskasvain, stage IV). GOG-218 post hoc-analyysi HR-geenimutaatioista; HR-geenien mutaatiostatus ei ennustanut vastetta. **PRIMA-tutkimuksessa mukana vain potilaita, joilla oli jäännöskasvainta.

- **Korvattavuus:** Edenneet (stage III-IV) high grade taudit: Ensilinjassa ylempi erityiskorvattavuus olaparibi-monoterapialle, kun on saatu osittainen tai täydellinen vaste platinahoidolle ja on todettu somaattinen tai ituradan BRCA1/2-mutaatio, sekä ylempi erityiskorvattavuus olaparibin ja bevasitsumabin yhdistelmälle, kun on saatu osittainen tai täydellinen vaste platinahoidolle ja on todettu somaattinen tai ituradan BRCA1/2-mutaatio tai tuumorin HRD-positiivisuus. Ylempi erityiskorvattavuus (1.7.2022 lähtien) niraparibi-monoterapialle, kun on saatu osittainen tai täydellinen vaste platinahoidolle ja on todettu somaattinen tai ituradan BRCA1/2-mutaatio tai tuumorin HRD-positiivisuus.

- Käytännössä (korvattavuus) ylläpitohoitovaihtoehdot ensilinjassa stage III-IV high-grade taudit:
 - Brca1/2-mutaatio (aina parpi): olaparibi-monoterapia, olaparibin ja bevasitsumabin yhdistelmä tai niraparibi
 - Positiivinen HRD-status, mutta brca1/2-negatiivinen tauti (aina parpi): olaparibin ja bevasitsumabin yhdistelmä tai niraparibi
 - Negatiivinen HRD-status: bevasitsumabi tai ei mitään

Uusiutuneen taudin hoito

Sekundaarinen sytoreduktiivinen kirurgia platinaherkässä uusiutumassa:

- Uusiutuneessa taudissa kirurgiaa on harkittava tarkoin valikoituneessa populaatiossa edellyttäen, että optimaalinen leikkaustulos voidaan saavuttaa.
- 3 RCT aiheesta; GOG-213, jonka tulos oli negatiivinen ja DESKTOP III, joka osoitti PFS ja OS-edun kirurgiaryhmässä, mikäli päästään täydelliseen sytoredukioon (=R0-tulos). Samoin PFS-etu kiinalaisessa SOC1-tutkimuksessa tarkoin valikoiduilla potilailla (platinaherkkä yli 6kk ja positiivinen iModel-score).
- DESKTOP III-tutkimuksen sisäänottokriteerit: 1. uusiutuma ja 6kk platinahoidon päättymisestä (75% platinavapaa-aika oli yli 12kk). Kaikilla randomisoiduilla potilailla positiivinen AGO score:
 - ECOG 0, ascites \leq 500 mL, and optimaalinen (R0) leikkaustulos primaaristi.
- Leikkaushoidon vaikuttavuus ennusteeseen on -todettu parhaimmaksi silloin kun primäärileikkaus on ollut optimaalinen, uusiutuminen on >12kk primäärihoidosta, ei askitesta, kasvain on yksittäinen, ei karsinoosia, eikä todeta parenkyymaalisia tai vatsaontelon ulkopuolisia kasvaimia
- Harkitse herkemmin kirurgista interventiota, mikäli kyseessä on uusiutunut musinoosi, low grade seroosi tai kirkassoluinen histologia

Kemoterapia

- Pelkän merkkiaineen nousun perusteella ei ole syytä aloittaa uusiutumien hoitoa (erityistilanteissa yksittäisen uusiutumien kirurginen poistoharkinta)
- Kuvantamistutkimukset vain oireiden perusteella ja harkiten, jos merkkiaine nousee > 2-kertaiseksi normaaliin ylärajaan verrattuna, vähintään kaksi määritystä, väli yli kuukausi
- kuvantamistutkimuksista luotettavin on PET-TT uusiutuneen taudin diagnostiikassa

Platinasensitiivinen tauti/platina on vaihtoehto

- Mikäli tauti ei ole progredionut platinapohjaisen hoidon aikana, kyse on platinasensitiivisestä uusiutumasta, mutta platinavapaa intervalli on prediktiivinen platinavasteelle uusiutumassa
 - platinasensitiivisissä uusiutumisissa aloitetaan karboplatiini yhdistettynä pegyloituun liposomaaliseen doksorubisiiniiin (PLD), taksaaniin tai gemsitabiiniin huomioiden potilaan aiempien hoitojen haitat (karboplatiini yhdistettynä pegyloituun liposomaaliseen doksorubisiiniiin saattaa olla ensisijainen vaihtoehto)
 - platinakombinaation kesto 6 sykliä

- **Bevasitsumabi platinasensitiivisen uusiutuneen taudin hoidossa:** sytostaattihoitoon liitettynä (liposomaalinen doksorubisiini-karboplatiini (ensisijainen), paklitakseli-karboplatiini, gemsitabiini-karboplatiini) ja sen jälkeen ylläpitohoitona. Uusiutuneessa taudissa tutkimuksissa käytetty annos on ollut 15mg/kg (tai sytostaattihoiton aikana 10mg/kg PLD-karboon yhdistettynä). Ylläpitohoitoa jatketaan progressioon tai haittoihin asti. Bevasitsumabia voidaan MITO16B-MaNGO-tutkimuksen mukaan käyttää uudelleen uusiutumassa ilman tehon menetystä, vaikka potilas olisi bevasitsumabia jo ensilinjassa saanut.
- **Parp-inhibiittorit platinasensitiivisessä uusiutumassa:** Aiemman tutkimusnäytön mukaisesti PARP-inhibiittorit (sekä olaparibi että niraparibi) pidentävät tautivapaata aikaa ylläpitohoitona, mikäli platinahoidolle on saavutettu vaste **uusiutuneessa** taudissa, ja niitä voi suositella annettavaksi, vaikka ituradan BRCA-mutaatiota ei todeta
 - Uusiutuneessa taudissa ylläpitohoitoa jatketaan progressioon (tai haittoihin) asti.
 - **Korvattavuus:**
 - § **Ylempi erityiskorvaus olaparibile;** Toisen linjan/platinaherkän uusiutuneen taudin ylläpitohoito, kun on saatu osittainen tai täydellinen vaste platinahoidolle ja on todettu somaattinen tai ituradan **BRCA1/2-mutaatio**.
 - § **Ylempi erityiskorvattavuus niraparibile (1.7.2022 alkaen):** Toisen linjan/platinaherkän uusiutuneen taudin ylläpitohoito, kun on saatu osittainen tai täydellinen vaste platinahoidolle ja on todettu somaattinen tai ituradan **BRCA1/2-mutaatio** tai **tumorin positiivinen HRD-status**.

Platinaresistentti tauti/platina ei ole vaihtoehto

- mikäli progressio todetaan platinapohjaisen hoidon aikana, kyse on platinaresistentistä uusiutumasta
 - platinaresistenteissa taudeissa yksittäiset solunsalpaajat: ensisijaisesti viikko-paklitakseli tai vaihtoehtoisesti PLD, topotekaani, dosetakseli, epirubisiini, etoposidi, gemsitabiini, irinotekaani, ifosfamidi, kapesitabiini, oksaliplatiini, vinorelbiini (nab-paklitakselia voidaan käyttää, jos paklitakselille allergia/paklitakselia ei voi enää käyttää)
 - hoito jatkuu niin kauan kuin kliinistä hyötyä havaitaan eikä toksisuus ole esteenä
- **Bevasitsumabi platinaresistentin uusiutuneen taudin hoidossa:** sytostaattihoitoon liitettynä (viikko-paklitakseli, topotekaani, PLD) ja sen jälkeen ylläpitohoitona. Annos joko 10mg/kg kahden viikon välein tai 15mg/kg 3 viikon välein. Hoitoa jatketaan progressioon/haittoihin asti.
- uusiutuneen taudin hoidossa useamman kuin kolmen hoitolinjan hyödyistä ei ole tutkimusnäyttöä (Hanker et al)

Hormonihoito

- Aromataasi-inhibiittori-, tamoksifeeni, GnRH-analogi tai fulvestrantti –hoidot voivat tulla kyseeseen etenkin low-grade-taudeissa harkinnan perusteella
- Low grade taudeissa voidaan käyttää ylläpitohoitona solunsalpaajahoidon jälkeen

Palliatiivinen hoito

- **uusiutuneessa taudissa potilas tulisi ohjata riittävän ajoissa palliatiiviseen konsultaatioon**
- palliatiivinen sädehoito (20-30Gy): etäpesäkkeet kantavissa luissa, aivojen etäpesäkkeet, tukkivat hengitystiepesäkkeet, kivun hoito
- leikkaukset: suolitukos
- stenttaus: hydronefroosi
- nestekertymien dreneeraukset: pleura, askites, nefrostoomat
- pahoinvoinnin ja kivun hoito

Viitteet:

Aletti G, Cliby W. Primary cytoreduction: factors impacting operability and the extent of surgery

ESGO Textbook of gynecological oncology 2016 ed Ayhan A, Reed N, Gultekin M, Dursun

Chan JKet al. Weekly vs every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer.

N Engl J Med 2016; 374:738-48.

Colombo N et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations in ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. Int J Gynecol Cancer 2019;29:728-760

Friedlander M et al. Practical guidance on the use of olaparib capsules as maintenance therapy for women with BRCA mutations and platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. Asia Pac J Clin Oncol. 2016;12(4):323-331. Review.

Hanker L.C et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. Ann Oncol 2012; 23:2605-2612.

Harter P et al. Secondary cytoreduction in recurrent ovarian cancer. ESGO Textbook of gynecological oncology 2016 ed Ayhan A, Reed N, Gultekin M, Dursun P.

Horowitz NS et al. Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GOG 182. J Clin Oncol. 2015;33(8):937-43.

Kehoe S. Olaparib and ovarian cancer-overall survival outcomes. Lancet Oncol. 2016;17(11):1474-1475.

Ledermann JA et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(11):1579-1589.

Mazano et al. The role of chemotherapy in gynecological malignancies. ESGO Textbook of gynecological oncology 2016 ed Ayhan A, Reed N, Gultekin M, Dursun P.

Markman M. Targeted therapy in gynecologic oncology. ESGO Textbook of gynecological oncology 2016 ed Ayhan A, Reed N, Gultekin M, Dursun P

McLachlan J et al. The current status of PARP inhibitors in ovarian cancer. Tumori. 2016;102(5):433-440. Review.

Mirza MR et al. ENGOT-OV16/NOVA Investigators. **Niraparib** Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent **Ovarian Cancer**. N Engl J Med. 2016;375(22):2154-2164.

Moore K et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 2018;379:2495

Ouldamer L et al. Improving the clinical management of women with borderline tumors: a recurrence risk scoring system from a French multicenter study. BJOG 2017;124:937-944

Rodriguez N et al. Upper abdominal procedures in advanced stage ovarian or primary peritoneal carcinoma patients with minimal or no gross residual disease: an analysis of Gynecologic Oncology Groups (GOG). Gynecol Oncol. 2013;130(3):487-92.

Vergote IB et al. How to Select Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Debulking Surgery in Patients With Stage IIIc or IV Ovarian Carcinoma. J Clin Oncol. 2016;19.

Wright AA et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Gynecol Oncol. 2016;143(1):3-15.

Wright AA et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and ASCO Clinical Practice Guideline Summary. J Oncol Pract. 2016;12(12):1254-1257.

Querleu D et al European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for ovarian cancer surgery. Int J Gyn Cancer 2017;27:7:1534-1542

Rimel BJ et al. Improving quality and decreasing cost in gynecologic oncology **care**. Society of gynecologic oncology recommendations for clinical practice. Gynecol Oncol. 2015;137(2):280-4.

Tran E et al. Malignant Bowel Obstruction in Patients With Recurrent **Ovarian Cancer**. *Am J Hosp Palliat Care*. 2016;33(3):272-5.

Norquist BM et al. Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian Carcinoma Patients in GOG 218: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Clin Cancer Res*. 2018 Feb 15;24(4):777-783. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1327. Epub 2017 Nov 30. PMID: 29191972; PMCID: PMC5815909.

Antonio González-Martín, et al: Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:2391-2402

Isabelle Ray-Coquard et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:2416-2428.

Du Bois A, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *J Clin Oncol*. 2020;38:6000.

Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, et al. Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:1929–1939.

Zang R, Zhu J, Shi T, Liu J, Tu D, Yin S, et al. A randomized phase III trial of secondary cytoreductive surgery in later recurrent ovarian cancer: SOC1/SGOG-OV2. *J Clin Oncol*. 2020;38:6001.

Colombo N et al. INOVATYON study: Randomized phase III international study comparing trabectedin/PLD followed by platinum at progression vs carboplatin/PLD in patients with recurrent ovarian cancer progressing within 6-12 months after last platinum line. *Annals of Oncology*, Volume 31, SUPPLEMENT 4, S1161, September 01, 2020

Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, Lu KH, Malpica A, Sun CC. Hormonal Maintenance Therapy for Women With Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum. *J Clin Oncol*. 2017;35(10):1103-1111. doi:10.1200/JCO.2016.71.0632

N. Colombo et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Annals of Oncology*, Volume 30, Issue 5, 2019.

Pignata et al. Chemotherapy plus or minus bevacizumab for platinum-sensitive ovarian cancer patients recurring after a bevacizumab containing first line treatment: The randomized phase 3 trial MITO16B-MaNGO OV2B-ENGOT OV17. *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 15_suppl (May 20, 2018) 5506-5506.

6th ovarian cancer consensus conference

Gershenson et al: Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial, *Lancet* 2022.

Pfisterer et al: Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial, *Lancet Oncology* 2020.

SUKUPIENAKASVAIMET, ITUSOLUKASVAIMET

Levinneisyystutkimukset

- vartalon TT
- kasvainmerkkiaineet
 - sukupienakasvaimet: inhibiini, AMH, CA12-5, AFP (E2, testo)
 - itusolukasvaimet: AFP, LD, hCG, hCG-B (E2, testo)

SUKUPIENAKASVAIMET

Ensileikkaus

- kohdun ja sivuelinten poisto, vatsapaidan poisto
- huuhe- ja kudokset otetaan vatsaontelosta
- poikkeavien imusolmukkeiden poisto
- levinneessä taudissa maksimaalinen sytoreduktio
 - *Granulosolukasvain*: hedelmällisyyden säästävä leikkaus paikallisessa taudissa: adneksin poisto ja vatsaontelon levinneisyysnäytteet, endometriumbiopsia
 - *Sertoli-Leydigsolukasvain*: hedelmällisyyden säästävä leikkaus paikallisessa, hyvin erilaistuneessa kasvaimessa (St IA, G1) mahdollinen, muilla valikoidusti

Liitännäishoito

Granulosolukasvain

- Stage IA-IC1: ei liitännäishoitoa
- Stage IC2-3: BEP (bleomysiini-etoposodi-sisplatiini) x3, (>40v EP; bleomysiinin keuhkotoksisuus korostuu iän myötä), PK (paklitakseli-karboplatiini) x6 tai single-K [bleomysiini: keuhkofunktio tutkimukset ennen aloitusta]
- Stage II-IV: BEP x3, (> 40v EP) tai PK x6

Sertoli-Leydigsolukasvain

- Stage IA G1: ei liitännäishoitoa
- Stage IG2-IV: BEP x3-4, (>40v EP) tai PK x6

Uusiutuneen taudin hoito

- leikkaus harkinnan mukaan, jos kasvainmuutokset poistettavissa (vatsaontelo, etäpesäkkeet maksassa, keuhkoissa, muissa elimissä)
- solunsalpaajahoito: PK, BEP, VAC (vinkristiini-daktinomysiini-syklofosfamidi), PVB (sisplatiini-vinblastiini-bleomysiini), CAP (syklofosfamidi-doksorubisiini-sisplatiini), paklitakseli, dosetakseli, karboplatiini, syklofosfamidi, doksorubisiini, ifosfamidi
- hormonaaliset hoidot: aromataasi-inhibiittori, tamoksifeeni, leuproreliini, MPA
- GCT: bevasitumabi (single)
- paikallinen sädehoito

Muuta

- Granulosasolukasvain: leikkauksen jälkeen mahdollinen estrogeenihoito yksilöllisesti

ITUSOLUKASVAIMET

Ensileikkaus

- kohdun ja sivuelinten poisto
- jos raskaus toive voidaan poistaa ainoastaan adneksi, kohtu ja terve adneksi säästään, vaikka kyseessä olisi levinnyt tauti
- vatsapaidan poisto
- huuhte- ja kudostäytteiden otto vatsaontelosta
- poikkeavien imusolmukkeiden poisto
- levinneessä taudissa sytoreduktio

Liitännäishoito

- BEP tai EP
- *Dysgerminooma*
 - Stage IA-B ei liitännäishoitoa, jos asianmukainen levinneisyysleikkaus tehty
 - § Stage IC: nuorilla voi harkita pelkkää seurantaa, jos asianmukainen levinneisyysleikkaus tehty
 - Stage IC-IV: BEP x 3-4, (>40v EP)
- *Epäkypsä teratooma*
 - Stage IA G1: ei liitännäishoitoa
 - § Stage IA G2-3: voi harkita pelkkää seurantaa, jos asianmukainen levinneisyysleikkaus tehty, negatiiviset kasvainmerkkiaineet leikkauksen jälkeen
 - Stage IB-IV: BEP x3-4
- *Yolk sac –kasvain*
 - Stage IA: ei liitännäishoitoa (asianmukainen levinneisyysleikkaus, negatiiviset kasvainmerkkiaineet leikkauksen jälkeen)
 - Stage IB-IV: BEP x3-4
- *Embryonaalinen karsinooma*
 - StI-IV

Uusiutuneen taudin hoito

- leikkaus harkinnan mukaan
- BEP, EP, TIP (paklitakseli-ifosfamidi-sisplatiini) tai IP, VeIP (vinblastiini- ifosfamidi-sisplatiini), VIP (etoposidi-ifosfamidi-sisplatiini), VAC, PK, paklitakseli-gemsitabiini, gemsitabiini-oksaliplatiini, dosetakseli. [Etoposidi-karboplatiini: St IB-III dysgerminoma, jos toksisuuden lievittäminen tarpeen]
- paikallinen sädehoito
 - erityisesti dysgerminoma sädeherkkää

Muuta

- hormonaalista ehkäisyä voi käyttää
- ei estettä hormonikorvaushoidolle

Kirjallisuusviitteet:

Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, Prat J, Oaknin A, Pautoer P, Colombo N. Non-epithelial ovarian cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4): iv1-iv18

Mangili G, Ottolina J, Cormio G, Loizzi V, De Iaco P, Pellegrini DA, Candiani M, Giorda G, Scarfone G, Cecere SC, Frigerio L, Gaducci A, Marchetti C, Ferrandina G. Adjuvant chemotherapy does not improve disease-free survival in FIGO stage IC ovarian granulosa cell tumors: The MITO-9 study. *Gynecol Oncol* 2016, 143; 276-80.

Foulkes WD, Gore M, McCluggage WG. *Gynecol Oncol* 2016; 142, 190-8.

Simone CG, Markham MJ, Dizon DS. *Gynecol Oncol* 2016; 141, 602-7.

Brown J, Friedlander M, Backes FJ, Harter P, O'Connor DM, de la Motte Rouge T, Lorusso D, Maenpaa J, Kim J-W, Tenney ME, Sekl MJ. Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) Consensus Review for Ovarian Germ Cell Tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24, 48-54.

NCCN Guidelines Version 2.2019, Epithelial Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/ Primary Peritoneal Cancer & Less Common Histopathologies, NCCN Evidence Blocks.

Di Saia PJ, Creasman WT, Mannel RS, McKeekin DS, Mutch DG. *Clinical Gynecologic Oncology*, 2012, 8th edition.

Taulukko 1. Trofoblastitautien luokittelu (WHO 2020).

Tumor-like lesions	Exaggerated placental site reaction (benigni) Placental site nodule and plaque (benigni) · Atypical placental site nodule (PSTT:n esiaste)
Abnormal (nonmolar) villous lesions	
Molar pregnancies (rypäreraskaudet) (hyperplastisia muutoksia)	Partial hydatidiform mole Complete hydatidiform mole Invasive and metastatic hydatidiform mole
Gestational trophoblastic neoplasms (maligneja)	Epithelioid trophoblastic tumor (ETT) Placental site trophoblastic tumor (PSTT) Mixed trophoblastic tumor Choriocarcinoma (istukkasyöpä) Choriocarcinoma combined with other germ cell elements

Persistoivan matalan hCG-pitoisuuden tulkinnassa huomioitavaa

- Heterofiilliset vasta-aineet
 - Voivat aiheuttaa väärän positiivisen S-hCG-tuloksen (pitoisuus tyypillisesti <150 ky/l).
 - Virtsan hCG on negatiivinen (heterofiilliset vasta-aineet eivät suodatu virtsaan).
 - Voidaan todentaa laboratoriomenetelmin (laimennossarja tai vasta-aineiden poisto) (HUSLAB-tutkimus 20561, S-Imm-Ong).
- Ektooppinen hCG-tuotanto
 - Itusolukasvaimet, epitelialaiset ja muut syövät
 - Erittävät yleensä vapaata hCG-betaa.
 - Tarvittaessa kuvantamistutkimukset (vartalon TT, aivojen ja aivolisäkkeen MRI)
- Aivolisäkkeen hCG:n kaltainen molekyyli
 - GnRH stimuloi eritystä perimenopausista alkaen.
 - Eritys suppressoituu E-pillereillä (tarvittaessa 3 viikon hoitokokeilu).
- Familiaalinen tai nonfamiliaalinen korkea hCG
- Quiescent gestational trophoblastic neoplasia (GTN)
 - Hitaasti kasvavat hyvin erilaistuneet synsytiotrofoblastin solut tuottavat non-hyperglykosyloitunutta hCG:tä.
 - Ilmentymänä stabiili, matala S-hCG (yleensä 50-100 ky/l) vähintään 3 kk ilman todettavaa trofoblastitautia (kuvantaminen, kaavinta, hysteroskopia)
 - Ilmaantuu yleensä rypäreraskauden jälkeen.
 - Seuranta, jos ei merkkejä progressiosta
 - Noin 20% progredioituu aktiiviksi trofoblastitaudiksi → hoito.

Levinneisyystutkimukset

- Rypäleraskaus
 - Thorax-rtg (huomioidaan riskipisteytyksessä)
 - Thorax-rtg:ssä metastasointiepäily → thoraxin TT (ei huomioida riskipisteytyksessä) ja metastasoinnin varmennuttua mahan TT ja pään MRI
- Istukkasyöpä, ETT, PSTT, epäily korkean riskin postmolaarisesta GTN:sta, tautirelapsi
 - Vartalon TT, lantion ja pään MRI

Yleiset hoitoperiaatteet

- Rypäleraskaus hoidetaan kohdun imutyhjennyksellä. Rh(D)-negatiivisille potilaille annetaan anti-D-profylaksia. Kohdun imutyhjennyksen sijasta voidaan harkita kohdunpoistoa ja salpingektomiaa, jos potilaalla ei ole raskaustoivetta.
- Postmolaarinen GTN hoidetaan solunsalpaajilla. Kohdunpoisto ja salpingektomia tulee kyseeseen, kun suurin tautimassa sijaitsee kohdussa. Terveet munasarjat on mahdollista säästää. Metastaasisuspektit lantion ja/tai para-aortaaliset imusolmukkeet poistetaan.
- ETT:n ja PSTT:n hoito on ensisijaisesti kirurginen.

Postmolaarinen GTN

- Kehittyy 15-20%:ssa täydellisistä ja 1-5%:ssa osittaisista rypäleraskauksista.
- Diagnostiset kriteerit:
 1. Stabiili S-hCG (≥ 4 arvoa $\pm 10\%$ vähintään 3 viikon aikana, esim. päivinä 1, 7, 14, 21)
 2. Nouseva S-hCG ($+10\%$ 2 kertaa peräkkäin vähintään 2 viikon aikana, esim. pv 1 vs. pv 7 ja pv 7 vs. pv 14)
 3. S-hCG koholla >6 kk kohdun imutyhjennyksen jälkeen
 4. Istukkasyöpä tai invasiivinen mola
 5. Etäpesäkkeitä
- Postmolaarinen GTN jaetaan matalan ja korkean riskin tauteihin riskipisteluokituksen avulla (taulukko 2).

Taulukko 2. Trofoblastitautien riskipisteluokitus (FIGO 2000).

Riskipisteet	0	1	2	4
Ikä (v.)	<40	≥ 40	–	–
Edeltänyt raskaus	rypäleraskaus	keskenmeno	täysiaikainen	
Hoidon aloitus edeltävän raskauden jälkeen (kk)	<4	4–6	7–12	≥ 13
S-hCG ennen hoitoa (ky/l)	$<10^3$	10^3-10^4	$>10^4-10^5$	$>10^5$
Suurin kasvain (cm)	<3	3–5	>5	–
Etäpesäkkeiden sijainti	keuhkot	perna, munuainen	suolisto	aivot, maksa
Etäpesäkkeiden määrä	0	1–4	5–8	>8
Edeltänyt epäonnistunut solunsalpaajahoito	–	–	yksi lääke	lääkkeitä kaksi tai useampi

Pisteiden summa: <7 , matala riski; ≥ 7 , korkea riski

Matalan riskin tauti (riskipisteet 0-6)

- Suositellut monoterapiat
 - Metotreksaatti 1 mg/kg (tai 50 mg) i.m. päivinä 1, 3, 5, 7 ja foolihappo 15 mg p.o. 30 h kunkin metotreksaattiannoksen jälkeen päivinä 2, 4, 6, 8. Toistetaan 14 päivän välein.
 - Metotreksaatti 0,4 mg/kg/päivä (max 25 mg/päivä) i.v. 5 peräkkäisenä päivänä. Toistetaan 14 päivän välein.
 - Aktinomyysiini-D 0,5 mg i.v. 5 peräkkäisenä päivänä 14 päivän välein
 - Aktinomyysiini-D 1,25 mg/m² i.v. 14 päivän välein (ei istukkasyövässä eikä metotreksaatille resistentissä taudissa, kts. alla)
- Aktinomyysiini-D aiheuttaa enemmän sivuvaikutuksia kuin metotreksaatti (alopesia, pahoinvointi, myelosuppressio, ekstravasaatiossa pehmytkudosvaurio). Aktinomyysiini-D:n käyttö tulee parhaiten kyseeseen maksa- ja munuaisviassa.
- Solunsalpaajia annetaan, kunnes S-hCG on normalisoitunut ja 2-3 sykliä sen jälkeen.
- Ei-metastasoineessa matalan riskin taudissa voidaan solunsalpaajahoidon sijasta harkita uutta kohdun imutyhjennystä, erityisesti 20-39-vuotiailla potilailla ja kun riskipisteitä on ≤4.

Korkean riskin tauti (riskipisteet ≥7)

- Hoito
 - Ensisijainen hoito on yleensä EMACO (etoposidi, metotreksaatti, aktinomyysiini-D, syklofosfamidi, vinkristiini).
 - Korkean riskin metastaasien (aivot, maksa) hoito suunnitellaan potilaskohtaisesti, koska tietoa parhaista hoitomenetelmistä ei ole.
- Solunsalpaajia annetaan, kunnes S-hCG on normalisoitunut ja 2-3 sykliä sen jälkeen.

Persistoivan ja uusiutuneen taudin hoito

- Metotreksaatille resistentissä matalan riskin taudissa (taulukko 3) voidaan pyrkiä remissioon aktinomyysiini-D:llä, jos S-hCG on ≤1000 ky/l. Pitoisuuden ollessa suurempi suositellaan EMACO-hoitoa. Harkitse uutta kuvantamista ennen hoidon vaihtoa.
- Jos EMACO:lla ei saavuteta remissiota korkean riskin taudissa, EMAEP (etoposidi, metotreksaatti, aktinomyysiini-D, sisplatiini) voi osoittautua tehokkaaksi. Solunsalpaajille resistentteissä taudeissa käytetään salvage-hoitoja, jotka ovat solunsalpaajien, sädehoidon ja kirurgisen hoidon erilaisia yhdistelmiä. Ne suunnitellaan potilaskohtaisesti, koska tietoa parhaista hoitomenetelmistä ei ole.

Taulukko 3. Metotreksaattiresistenssin kriteerit matalan riskin postmolaarisessa GTN:ssa.

Primääri resistenssi	Hoidon vaihto, jos S-hCG nousee 2 syklin jälkeen. Jos S-hCG on stabiili (<10% muutos), annetaan 3. sykli ja hoito vaihdetaan sen jälkeen, jos S-hCG edelleen stabiili.
Hankittu resistenssi alkuvaiheen vasteen jälkeen	Stabiili S-hCG kahden syklin jälkeen (<10% muutos) tai nousu vähintään 2 viikon aikana. Harkitse persistoivan matalan hCG-pitoisuuden erotusdiagnostisia tutkimuksia.

Muuta

- Angiografista embolisaatiota voi harkita kirurgisen hoidon sijasta esim. emätinmetastaasin aiheuttamassa akuutissa vuodossa.

ETT:n ja PSTT:n diagnostiikka ja hoito

- Epäiltävä jos S-hCG matala suhteessa kuvantamisessa todettuun tautivolyymiin.
- Tuumorin biopsia tai resektio suositeltava histologisen diagnoosin saamiseksi.
- Levinneisyystutkimukset: vartalon TT, lantion ja pään MRI
- Hoito on ensisijaisesti kirurginen (kohdunpoisto ja salpingektomia, mahdollisuuksien mukaan metastaasien resektio). Solunsalpaajia käytetään liitännäishoitona metastasoituneissa kasvaimissa ja harkinnan mukaan paikallisissa korkean riskin kasvaimissa. Tärkein paikallisten kasvainten ennusteellinen riskitekijä on pitkä aika (>4 v.) edellisen raskauden päättymisestä. Ensisijainen solunsalpaajahoito on yleensä EMAEP.

Trofoblastitautien seuranta

- Täydellinen rypäleraskaus
 - S-hCG määritetään 2 vrk:n kuluttua kohdun imutyhjennyksen jälkeen ja sitten 2 viikon välein, kunnes arvo on ollut 3 kertaa peräkkäin normaali. Sen jälkeen hCG-seurantaa jatketaan kuukauden välein 6 kuukauden ajan.
- Osittainen rypäleraskaus
 - S-hCG-seurantaa jatketaan kohdun imutyhjennyksen jälkeen 2 viikon välein, kunnes arvo on ollut 2 kertaa peräkkäin normaali.
- Seuranta-aikana tulee huolehtia luotettavasta raskaudenehkäisystä. E-pilleriehkäisyyn voi aloittaa heti kohdun imutyhjennyksen jälkeen.
- Seuraavien raskauksien alussa tulee tehdä kohdun kaikukuvaus (uusiutumisriski yhden rypäleraskauden jälkeen 1,3% ja kahden rypäleraskauden jälkeen 15%). Synnytyksen jälkeen istukka tutkitaan histologisesti ja äidin S-hCG määritetään 6 viikon kuluttua.
- Postmolaarinen GTN
 - Matalan riskin tauti: S-hCG 2 viikon välein 3 kuukauden ajan, sitten kuukauden välein vuoden ajan
 - Korkean riskin tauti: S-hCG viikon välein 6 viikon ajan, sitten kuukauden välein vuoden ajan, sitten 6-12 kuukauden välein ad 5 v
 - Raskautta ei suositella vuoden sisällä kemoterapian päättymisestä.
- ETT, PSTT
 - S-hCG viikon välein 6 viikon ajan, sitten kuukauden välein vuoden ajan, sitten 6-12 kuukauden välein ad 10 v. Seuranta kuvantamistutkimuksilla tulee kyseeseen, jos hCG oli primääristi normaali tai vain lievästi koholla.

Kirjallisuus

Kohorn EI. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:73–77.

Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, Lurain JR. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Obstet* 2015;131(Suppl 2):S123–S126.

Osborne, RJ, Filiaci VL, Schink JC, Mannel RS, Behbakht K, Hoffman JS ym. Second curettage for low-risk nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia. *Obstet Gynecol* 2016;128:535–542.

Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J. 15 years of progress in gestational trophoblastic disease: scoring, standardization, and salvage. *Gynecol Oncol* 2017;144:200–207.

Gadducci A, Carinelli S, Guerrieri ME, Aletti GD. Placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor: clinical and pathological features, prognostic variables and treatment strategy. *Gynecol Oncol* 2019;153:684–693.

Lok C, van Trommel N, Massuger L, Golfier F, Seckl M on behalf of the Clinical Working Party of the EOTTD. Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease. *Eur J Cancer* 2020;130:228–240.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Gestational trophoblastic neoplasia. Version 1.2021 – February 2, 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gtn.pdf.

Soper JT. Gestational trophoblastic disease. Current evaluation and management. *Obstet Gynecol* 2021;137:355–370.

Taulukko 1. Geneettisiin syndroomiin liittyvien gynekologisten kasvainten riski naisilla.

Syndrooma	Geeni	Gyn. syöpä	Riski	Keskeiset muut syövät
Homologiseen rekombinaatioon liittyvät geenimutaatiot	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i> <i>RAD51C</i> <i>RAD51D</i> <i>PALB2</i> <i>BRIP1</i>	Munasarja	<i>BRCA1</i> : 44% (10-21% 50 v. mennessä) <i>BRCA2</i> : 17% (2-3% 50 v. mennessä) <i>RAD51C</i> : 11% <i>RAD51D</i> : 13% <i>PALB2</i> : 5% (ad 10% jos merkittävä munasarjasyövän sukuanamneesi) <i>BRIP1</i> : 10-15%	<i>BRCA1</i> : rinta (65-85%), haima (2.3%), maha (0.7%) <i>BRCA2</i> : rinta (45-85%), haima (2.3%), maha (3.5%) <i>RAD51C</i> : rinta (21%) <i>RAD51D</i> : rinta (20%) <i>PALB2</i> : rinta (53%), haima (2-3%)
Lynch	<i>MLH1</i> <i>MSH2/EPCAM</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i>	Munasarja Kohtu	<i>MLH1</i> 10%, <i>MSH2</i> 17%, <i>MSH6</i> 13% (3-4% 40 v. mennessä), <i>PMS2</i> epävarma <i>MLH1</i> 43%, <i>MSH2</i> 57%, <i>MSH6</i> 46%, <i>PMS2</i> 13% (0-3% 40 v. mennessä)	Paksusuoli (10-82% mutaatiosta riippuen), mahalaukku (3-13% mutaatiosta riippuen), muut <10% (sappitiet, ohutsuoli, virtsatiet, haima, aivot)
Peutz-Jeghers	<i>STK-11</i>	Munasarja ¹ Kohtu Kohdunkaula ²	18-21% 9% 10%	Rinta (45-50%), paksusuoli (39%), maha (29%), ohutsuoli (13%), haima (11-36%), keuhkot (15-17%)
Cowden	<i>PTEN</i>	Kohtu	19-28%	Rinta (35-50%), kilpirauhanen (3-38%), munuainen (~30%), paksusuoli (9%), melanooma (5-10%)
Li-Fraumeni	<i>P53</i>	Munasarja Kohtu	Suuruus ei tiedossa	Pehmytkudos- ja luusarkooma, rinta-, aivo-, lisämun.ca, akuutti leukemia (90% sairastuu johonkin syöpään)

PPAP	<i>POLD1, POLE</i>	Kohtu	Suuruus ei tiedossa	Paksusuoli (suuruus ei tiedossa)
DICER1 ³	<i>DICER1</i>	Munasarja ⁴ Kohdunkaula ⁵	Suuruus ei tiedossa	Pleuropulmonary blastoma, struuma ja kilpirauhassyöpä, munuaisen kystinen nefrooma, Wilmsin tuumori ja anaplastinen sarkooma
HLRCC	<i>FH</i>	Kohdun leiomyoomat	77%	Ihon leiomyoomat (76%), munuaissyöpä (10-16%)

¹ Benigni SCTAT (sex cord tumor with annular tubules); ² Adenoma malignum; ³ Kasvaimet ilmaantuvat yleensä lapsuudessa; ⁴ Sertoli-Leydiginsoluumori; ⁵ Embryonaalinen rabdomyosarkooma; PPAP, polymerase proofreading-associated polyposis; HLRCC, hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer

Ensikäynti: Kun mutaatio on todettu, perinnöllisyyslääkärin käynnin jälkeen käynti oman alueen erikoissairaanhoidon naistentautien poliklinikalla asiaan perehtyneillä gynekologeilla, joille käynnit keskitetään.

- Informaatio geenimutaatioon liittyvistä syöpäriskeistä.
- Informaatio riskiä pienentävistä tekijöistä.
- Jokaisella naisella on oma tapansa reagoida epävarmuuteen.
- Yksilöllinen lähestyminen.
- Huomion kiinnittäminen henkiseen tukemiseen, informaatio vertaistuesta, kurseista.
- Informaatio mihin ottaa yhteyttä, mikäli herää huolta.
- Informaatio iästä, johon mennessä suositellaan riskiä vähentävää kirurgiaa.
- Jatkoseuranta ja profylaktinen kirurgia taulukon 2 mukaisesti.

Taulukko 2. Gynekologisten kasvainten seuranta- ja hoitosuositukset geneettisissä syndroomissa.

Syndrooma	Seurantasuositus	Kirurginen profylaksia
Ensikäynti kun diagnoosi tehty		
Homologiseen rekombinaatioon liittyvät geenimutaatiot, Lynch	Ensikäynnin jälkeen seuraava käynti kun potilas saavuttaa profylaktisen leikkauksen suositusiän, jolloin suunnitellaan leikkauksen ajankohta. Jos potilas ei ole valmis päättämään leikkauksesta, seuraavan käynnin ajankohta suunnitellaan yksilöllisesti, mutta rutiiniseurantaa ei suositella.	<i>BRCA1</i> : RRSO 35-40-vuotiaana <i>BRCA2</i> : RRSO 40-45-vuotiaana <i>RAD51C, RAD51D, PALB2, BRIP1</i> : RRSO 45-50-vuotiaana <i>PALB2</i> : RRSO 50-vuotiaana jos merkittävä munasarjasyövän sukuanamneesi Lynch: kohdunpoisto ja RRSO 40-45-vuotiaana
Peutz-Jeghers	UÄ ja papa vuosittain $\geq 18-20$ -vuotiailla	Yksilöllinen
Cowden	UÄ \pm endometriumbiopsia vuosittain ≥ 35 -vuotiailla	Kohdunpoisto kun lapsiluku täynnä
Li-Fraumeni	Ei erillistä gynekologista seurantaa, jos sarkoomaseulonta järjestetty (mahan kuvantamiset)	Yksilöllinen
PPAP	UÄ ja CA125 \pm endometriumbiopsia vuosittain ≥ 40 -vuotiailla	Yksilöllinen
DICER1	UÄ \pm gyn. tutkimus vuosittain lapsuudesta 40-vuotiaaksi asti	Yksilöllinen
HLRCC	UÄ vuosittain ≥ 20 -vuotiailla	Yksilöllinen

RRSO, risk-reducing salpingo-oophorectomy

Huomioitavaa *BRCA1/2*:ssa:

- E-pilleriehkäisy pienentää munasarjasyövän riskiä eikä suurena rintasyövän riskiä merkitsevästi.
- RRSO pienentää munasarjasyövän riskiä 80-90% (vatsakalvosyövän riskiksi jää 3,9%).
- Premenopausaalisesti tehty RRSO todennäköisesti pienentää rintasyövän riskiä n. 50%.
- Hormonihoito on sallittu RRSO:n jälkeen.
- RRSO:n jälkeen ei tarvetta gynekologiselle seurannalle.
- RRSO on kirurgisen profylaksian standardi, salpingektomiaa ja myöhemmin tehtävää ooforektomiaa ei voi rutiinisti suositella.

Vahva munasarjasyövän ja/tai rintasyövän sukuanamneesi ilman todettua geenimutaatiota:

- Potilas kutsutaan lähetteen perusteella vastaanotolle informaation antamista varten.
- Ei rutiiniseurantaa, RRSO tapauskohtaisesti.
- Pelkkä positiivinen rintasyövän sukuanamneesi ilman munasarjasyöväälle altistavaa geenivirhettä ei assosioitu suurentuneeseen munasarjasyövän riskiin, jolloin vastaanottoa ei tarvita (palaute lähettävään yksikköön).

Geenitestausta syöpädiagnoosin jälkeen:

- Epiteliaalinen munasarjasyöpä ja kohdunrunkosyöpä: kts. hoitoa koskevat kappaleet.
- Munasarjan Sertoli-Leydiginsoluumoreissa ja kohdunkaulan embryonaalisessa rabdomyosarkoomassa tulee harkita ituradan *DICER1*-mutaatiotutkimusta (lähete Kliinisen genetiikan yksikköön).

Kirjallisuus

Vasen HFA, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S ym. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013;62:812–823.

ten Broeke SW, Brohet RM, Tops CM, van der Klift HM, Velthuis ME, Bernstein I ym. Lynch syndrome caused by germline *PMS2* mutations: delineating the cancer risk. *J Clin Oncol* 2015;33:319–325.

Hartmann LC, Lindor NM. The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;374:454–468.

Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F ym. Prevention and screening in *BRCA* mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol* 2016;27 (Suppl 5):v103–v110.

Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. ACOG Practice Bulletin 182, September 2017. *Obstet Gynecol* 2017;130:e110–e126.

Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, Singer CF, Moller P, Lynch HT ym. Bilateral oophorectomy and breast cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2017;109:1–7.

Lee YC, Milne RL, Lheureux S, Friedlander M, McLachlan SA, Martin KL ym. Risk of uterine cancer for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Eur J Cancer* 2017;84:114–120.

Ring KL, Garcia C, Thomas MH, Modesitt SC. Current and future role of genetic screening in gynecologic malignancies. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:512–521.

ten Broeke SW, van der Klift HM, Tops CMJ, Aretz S, Bernstein I, Buchanan DD ym. Cancer risks for *PMS2*-associated Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2018;36:2961–2968.

Crosbie EJ, Ryan NAJ, Arends MJ, Bosse T, Burn J, Cornes JM ym. The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome. *Genet Med* 2019;21:2390–2400.

Domchek SM, Robson ME. Update on genetic testing in gynecologic cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:2501–2510.

Terry MB, Daly MB, Phillips KA, Ma X, Zeinomar N, Leoce N ym. Risk-reducing oophorectomy and breast cancer risk across the spectrum of familial risk. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2019;111:331–334.

Yang X, Leslie G, Doroszuk A, Schneider S, Allen J, Decker B ym. Cancer risks associated with germline *PALB2* pathogenic variants: an international study of 524 families. *J Clin Oncol* 2019;38:674–685.

Sinno AK, Pinkerton J, Febraro T, Jones N, Khanna N, Temkin S ym. Hormone therapy (HT) in women with gynecologic cancers and in women at high risk for developing a gynecologic cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical practice statement. This practice statement has been endorsed by The North American Menopause Society. *Gynecol Oncol* 2020;157:303–306.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. Version 1.2020 – July 21, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 2.2021 – November 20, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf.

Stjepanovic N, Villacampa G, Nead KT, Torres-Esquiús S, Melis GG, Nathanson KL ym. Association of premenopausal risk-reducing salpingo-oophorectomy with breast cancer risk in *BRCA1/2* mutation carriers: maximising bias-reduction. *Eur J Cancer* 2020;132:53–60.

Yang X, Song H, Leslie G, Engel C, Hahnen E, Auber B ym. Ovarian and breast cancer risks associated with pathogenic variants in *RAD51C* and *RAD51D*. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2020;112:1242–1250.

Manning-Geist BL, Gatiús S, Liu Y, Gil M, Da Cruz Paula A, Tuset N ym. Diagnosis and management of an endometrial cancer patient with Cowden syndrome. *Gynecol Oncol* 2021;163:14–21.

Li S, Silvestri V, Leslie G, Rebbeck TR, Neuhausen SL, Hopper JL ym. Cancer risks associated with *BRCA1* and *BRCA2* pathogenic variants. *J Clin Oncol* 2022;40:1529–1541.

Liu YL, Breen K, Catchings A, Ranganathan M, Latham A, Goldfrank DJ ym. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy for ovarian cancer: a review and clinical guide for hereditary predisposition genes

Seurannan tarkoitus

- Potilaan psykososiaalinen tukeminen
- Yleisvoiminnan ja terveyden tukeminen
 - Seulontoihin kannustaminen
 - § kohdunkaulasyövän seulonta (HPV-riippuvat syövät, mm. ulkosynnytinsyöpä)
 - § mammografiaseulonta (rintasyöpä RR 1.3-4)
 - § ulosteen veren seulonta (paksu- ja peräsuolisyöpä RR 1.2-5.9)
- Hoitohaittojen havaitseminen ja hoito
 - Mm. lymfadenektomian jälkeiset alaraajaturvotukset, vaihdevuosisoireet, seksuaalineuvonnan tarve
 - Varovaisuusperiaatteet hormonihoiton käytössä: kts. taulukko 1
- Taudin uusiutumisen toteaminen
- Hoidon laadun ja hoitotulosten arviointi

Seurantakäyntien sisältö

- Esitiedot – onko syövän uusiutumiseen viittaavia oireita?
- Yleis- ja gynekologinen tutkimus
- Kohdunrunkosyöpä
 - Rutiininomaista irtosolunäytettä ja kuvantamista ei voi suositella.
- Epiteliaalinen munasarjasyöpä
 - CA125-seuranta ei johda oireettoman munasarjasyöpäpotilaan parempaan ennusteeseen, mutta potilaskohtaista harkintaa voidaan käyttää. Kuvantamistutkimukset harkiten, jos merkkiaine nousee >2-kertaiseksi normaalin ylärajaan verrattuna, vähintään kaksi määritystä, väli yli kuukausi.
 - Rutiininomaista kuvantamista ei suositella. Poikkeuksena ovat uusiutuneeseen tautiin Parp-inhibiittorihoitoa saavat potilaat, joiden seurannassa tulee harkita säännöllisiä TT-tutkimuksia (noin puolet RECIST-kriteerien mukaisista progressioista voi jäädä havaitsematta, jos käytetään pelkästään CA125-seurantaa).

Taulukko 1. Varovaisuusperiaatteet hormonihoidon käytössä gynekologisissa syövässä.

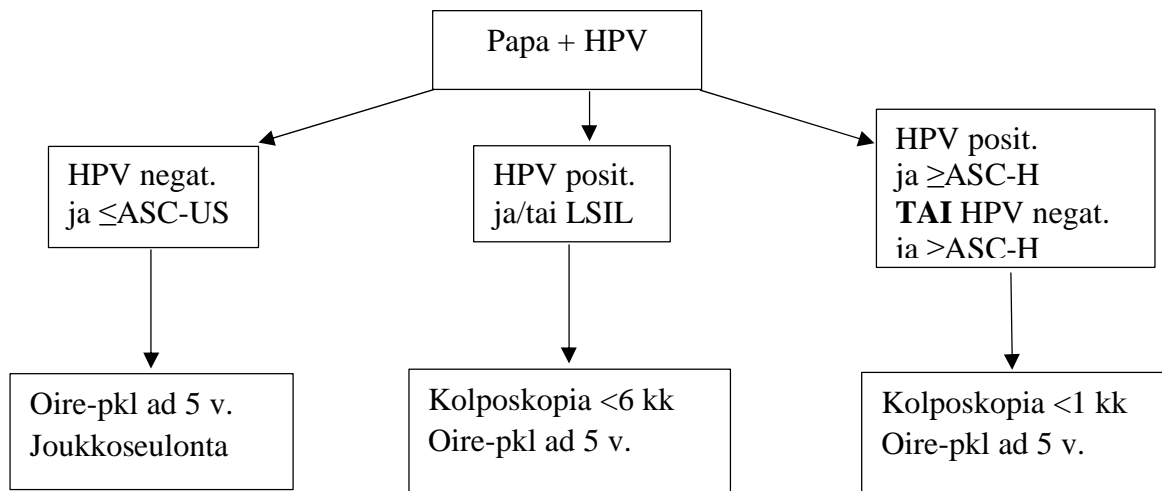
Paikallinen hoito	
Kohtusarkoomat (erityisesti reseptoripositiviset)	<ul style="list-style-type: none"> · Noudatettava varovaisuutta; tutkimustieto puutteellista. · Granuloosasolukasvain stage IA-B: voi käyttää harkiten.
Endometrioidi munasarjasyöpä	
Sukupienakasvaimet	
Systeemihoido	
Kohdunrunkosyöpä stage III-IV	<ul style="list-style-type: none"> · Ei suositella. · Poikkeuksia: <ul style="list-style-type: none"> ○ Low grade seröosi munasarjasyöpä stage IA-B: voi käyttää harkiten. ○ Granuloosasolukasvain Stage IA-B: voi käyttää harkiten. ○ Seröosi rajalaatuinen munasarjakasvain: voi käyttää jos ei implanteja, muuten tapauskohtainen harkinta.
Kohtusarkoomat (erityisesti reseptoripositiviset)	
Endometrioidi munasarjasyöpä	
Low grade seröosi munasarjasyöpä	
Seröosi rajalaatuinen munasarjakasvain	
Sukupienakasvaimet	

Taulukko 2. Gynekologisten syöpien seuranta.

Ulkosynnyttisyöpä (levyepiteeli)	Matala riski	Stage I ja leikkausmarginaali ≥ 8 mm, ei liitännäishoitoja	1.-2. vuosi 6 kk välein 3.-5. vuosi 12 kk välein
	Korkea riski	1) Stage I-II ja liitännäishoito 2) Stage I-II ja niukka marginaali (<8 mm) 3) Stage III-IV	1.-2. vuosi 4 kk välein 3. vuosi 6 kk välein 4.-5. vuosi 12 kk välein
Emätinsyöpä	Matala riski	Stage I	1.-2. vuosi 6 kk välein 3.-5. vuosi 12 kk välein
	Korkea riski	Stage II-IV	1.-2. vuosi 4 kk välein 3. vuosi 6 kk välein 4.-5. vuosi 12 kk välein
Kohdunkaulasyöpä	Radikaalisti leikattu stage I levyepiteelikarsinooma tai usual type adenokarsinooma, ei liitännäishoitoja		1. vuosi 6 kk välein 2. vuosi 12 kk välein 24 kk kohdalla exit-papa ja HPV-testi, jatkoseuranta kts. kuva 1.
	Radikaalisti leikatut + liitännäishoito		Ensimmäinen käynti 3 kk, sitten 4 kk välein ad 2 v., 6 kk välein ad 3 v. 36 kk kohdalla exit-papa ja HPV-testi, jatkoseuranta kts. kuva 1.
	Kemosädehoidetut		Kontrolli 3 kk, sitten 4 kk välein ad 2 v., 6 kk välein ad 3 v. ja oire-pkl ad 5 v. Alavatsan MRI 3 kk ja 12 kk, koko kehon PET-TT 6 kk.
	Fertiliteetti säästään leikatut		1. vuosi 3 kk välein (HPV-testi 6 ja 12 kk kohdalla) 2. vuosi 4 kk välein (HPV-testi 24 kk kohdalla) 3. vuosi 6 kk välein

		Sitten oire-pkl ad 5 v.
Taulukko 2. jatkuu		
Kohdunrunkosyöpä	Matala riski – keskitason riski	Yksi käynti 6 kk, jonka jälkeen oire-pkl ad 3 v.
	<i>POLE</i> mut stage I-II, joka kuuluu ilman molekulaarista luokittelua vähintään korkean keskitason riskiin	Ensimmäinen käynti 6 kk, sitten vuosittain ad 3 v. ja oire-pkl ad 5 v.
	Korkean keskitason riski – Korkea riski – Edennyt, metastoittinen	1. vuosi 4 kk välein 2.-3. vuosi 6 kk välein Sitten oire-pkl ad 5 v.
Kohtusarkoomat	Matalan riskin histologia (AS, ESS LG)	Stage I: 1.-3. vuosi 6 kk välein, sitten oire-pkl ad 5 v. Stage II-IV: 1. vuosi 4 kk välein, 2.-3. vuosi 6 kk välein, sitten oire-pkl ad 5 v. Kuvantaminen oireiden ja löydösten perusteella.
	Korkean riskin histologia (LMS, ESS HG, AS-SO, UES)	1. vuosi 4 kk välein, 2.-3. vuosi 6 kk välein, sitten oire-pkl ad 5 v. Vartalon TT 6 kk välein 3 vuoden ajan, sitten vuosittain ad 5 v.

Epiteliaalinen munasarjasyöpä	Matala riski	Stage IA-B low grade seröösi, G1-2 endometrioidi tai musinöösi karsinoma, asianmukainen levinneisyysleikkaus tehty, ei liittännäishoitoja	Yksi käynti 6 kk, jonka jälkeen oire-pkl ad 3 v.
	Korkea riski	1) High grade seröösi, G3 endometrioidi ja kirkassoluinen karsinoma stagesta riippumatta 2) Stage IC-IV low grade seröösi, G1-2 endometrioidi tai musinöösi karsinoma 3) Fertilitteetti säästäten leikatut	1. vuosi 3 kk välein 2. vuosi 4 kk välein 3. vuosi 6 kk välein Sitten oire-pkl ad 5 v.
Munasarjan itusolukasvain	Huomioidaan, onko operoitu säästävästi vai radikaalisti. Yleis- ja gynekologinen tutkimus 4 kk:n välein 2 ensimmäisen vuoden ajan ja sen jälkeen vuoden välein ad 5 v. Kasvainmerkkiaineiden (AFP, hCG, LDH) seuranta mikäli diagnoosivaiheessa koholla. Kuvantamistutkimukset vain oireiden ja kliinisen tutkimuksen/merkkiaineiden nousun perusteella.		
Munasarjan sukupienakasvain	Yleis- ja gynekologinen tutkimus matalan riskin (varhaisvaiheen, early stage) potilaille 12 kk:n välein ja korkean riskin potilaille 6 kk:n välein ad 5 v. Granuloosasolutuumeissa seurannan kesto määräytyy yksilöllisesti huomioiden kasvaimen myöhäinen uusiutumistaipumus (mediaaniaika uusiutumisen ilmaantumiseen 4-6 v.). Kasvainmerkkiaineiden (estradioli, inhibiini, AMH, testosteroni) seuranta mikäli diagnoosivaiheessa koholla (granuloosasolutuumeissa inhibiini ja AMH lähtötilanteesta riippumatta).		
Rajalaatuinen munasarjakasvain	Radikaali leikkaus (BSO)	Yksi käynti 6 kk	
	Säästävä leikkaus (kystektomia tai unilateraalinen s-o-ektomia)	1. vuosi 6 kk välein 2.-3. vuosi 12 kk välein	
	Noninvasiivisia implantteja	1. vuosi 6 kk välein 2.-3. vuosi 12 kk välein Sitten seuranta avosektorilla ad 10 v.	



Kuva 1. Leikkauksella hoidetun kohdunkaulasyövän seurantaohjelma ennen oire-pkl:n seurantaan siirryttäessä.

Trofoblastitautien seuranta

- Täydellinen rypäleraskaus
 - S-hCG määritetään 2 vrk:n kuluttua kohdun imutyhjennyksen jälkeen ja sitten 2 viikon välein kunnes arvo on ollut 3 kertaa peräkkäin normaali. Sen jälkeen hCG-seuranta jatketaan kuukauden välein 6 kuukauden ajan.
- Osittainen rypäleraskaus
 - S-hCG-seuranta jatketaan kohdun imutyhjennyksen jälkeen 2 viikon välein kunnes arvo on ollut 2 kertaa peräkkäin normaali.
- Seuranta-aikana tulee huolehtia luotettavasta raskaudenehkäisystä. E-pilleriehkäisyyn voi aloittaa heti kohdun imutyhjennyksen jälkeen.
- Seuraavien raskauksien alussa tulee tehdä kohdun kaikukuvaus (uusiutumisriski yhden rypäleraskauden jälkeen 1,3% ja kahden rypäleraskauden jälkeen 15%). Synnytyksen jälkeen istukka tutkitaan histologisesti ja äidin S-hCG määritetään 6 viikon kuluttua.
- Postmolaarinen gestationaalinen trofoblastineoplasia
 - Matalan riskin tauti: S-hCG 2 viikon välein 3 kuukauden ajan, sitten kuukauden välein vuoden ajan
 - Korkean riskin tauti: S-hCG viikon välein 6 viikon ajan, sitten kuukauden välein vuoden ajan, sitten 6-12 kuukauden välein ad 5 v.
 - Raskautta ei suositella vuoden sisällä kemoterapian päättymisestä.
- Eitelioidi trofoblastikasvain, istukkapedin trofoblastikasvain
 - S-hCG viikon välein 6 viikon ajan, sitten kuukauden välein vuoden ajan, sitten 6-12 kuukauden välein ad 10 v. Seuranta kuvantamistutkimuksilla tulee kyseeseen, jos hCG oli primääristi normaali tai vain lievästi koholla.

Kirjallisuus

Vuento M. Kuinka gynekologisen syövän seuranta tulisi järjestää? *Suom Lääkäril* 2014;48:3273–3278.

Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen L. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:3–10.

Rousset-Jablonski C, Selle F, Adda-Herzog E, Planchamp F, Selleret L, Pomel C ym. Fertility preservation, contraception and menopause hormone therapy in women treated for rare ovarian tumours: guidelines from the French national network dedicated to rare gynaecological cancers. *Eur J Cancer* 2019;116:35–44.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Cervical cancer. Version 1.2021 – October 2, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Vulvar cancer (squamous cell carcinoma). Version 2.2021 – October 19, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vulvar.pdf.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Uterine neoplasms. Version 1.2021 – October 20, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.

Crean-Tate KK, Faubion SS, Pederson HJ, Vencill JA, Batur P. Management of genitourinary syndrome of menopause in female cancer patients: a focus on vaginal hormonal therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2020;222:103–113.

Sinno AK, Pinkerton J, Febraro T, Jones N, Khanna N, Temkin S ym. Hormone therapy (HT) in women with gynecologic cancers and in women at high risk for developing a gynecologic cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical practice statement. This practice statement has been endorsed by The North American Menopause Society. *Gynecol Oncol* 2020;157:303–306.

Tjokrowidjaja A, Lee CK, Friedlander M, Gebiski V, Gladieff L, Ledermann J ym. Concordance between CA-125 and RECIST progression in patients with germline BRCA-mutated platinum-sensitive relapsed ovarian cancer treated in the SOLO2 trial with olaparib as maintenance therapy after response to chemotherapy. *Eur J Cancer* 2020;139:59–67.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Ovarian cancer, including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. Version 2.2020 – January 12, 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Gestational trophoblastic neoplasia. Version 1.2021 – February 2, 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gtn.pdf.

Hamilton CA, Pothuri B, Arend RC, Backes FJ, Gehrig PA, Soliman PT ym. Endometrial cancer: a society of gynecologic oncology evidence-based review and recommendations, part II. *Gynecol Oncol* 2021;160:827–834.