



HOITOSUOSITUKSET

Työryhmä

Maarit Anttila	KYS, dosentti, oyl
Marjut Haataja	TYKS, dosentti, erl
Sakari Hietanen	TYKS, dosentti, oyl
Anna Kanerva	HYKS, dosentti, erl
Henna Kärkkäinen	KYS, LT, erl
Mikko Loukovaara	HYKS, dosentti, oyl
Minna Mäenpää	TAYS, LT, erl
Reita Nyberg	TAYS, LT, erl, siht. 1.1.24 alk.
Marja Simojoki	OYS, LT, erl
Synnöve Staff	TAYS, dosentti, oyl, pj 1.1.24 alk.
Elina Urpilainen	OYS, LT, erl

Helmikuu 2024

FIGOG-työryhmän laajasta taustamateriaalista kokoama gynekologisten syöpien hoito-ohjeisto valmistui 1. kerran joulukuussa 2012. Kyseessä ei ole käypä hoito –suositusten 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 (talvi 2024). Toivomme ohjeiston palvelevan tarkoitustaan ja helpottavan gynekologisia syöpäpotilaita hoitavien lääkäreiden kliinistä työtä. On huomioitava, että gynekologisten syöpien potilaskohtainen hoito suunnitellaan yhteistyössä yliopistosairaaloiden moniammatillisten hoitokokousten kanssa (MDT). Mikäli potilaan yksilöllisten seikkojen takia poiketaan hoitolinjoista, on se suositeltavaa dokumentoida sairauskertomukseen.



Sisällys

HOITOSUOSITUKSET	1
ULKOSYNNYTINSYÖPÄ (levyepiteelikarsinooma)	3
VULVOVAGINAALINEN MELANOOMA	9
EMÄTINSYÖPÄ.....	15
KOHDUNKAULASYÖPÄ.....	19
KOHDUNRUNKOSYÖPÄ	26
KOHTUSARKOOMAT.....	38
EPITELIAALINEN MUNANJOHDIN-, MUNASARJA – JA VATSAKALVOSYÖPÄ ja RAJALAATUISET KASVAIMET	42
EI-EPITELIAALINEN MUNASARJASYÖPÄ	52
TROFOBLASTITAUDIT.....	55
PERINNÖLLINEN SYÖPÄALTTIUS	60
GYNEKOLOGISTEN SYÖPIEN SEURANTA	65

Preoperatiiviset tutkimukset

- muutosten biopsointi stanssilla tai inkiisiolla, ei ekskiisiolla
 - multifokaalisessa taudissa kaikkien leesioiden biopsointi
 - P16 määrittäminen kaikista vulvanäytteistä HPV assosiaation määrittämiseksi
 - HPV-independent muutoksista p53 IHC
- Kliininen dokumentaatio
 - muutoksen sijainti, koko, etäisyys keskiviivaan, etäisyys uretraan, vaginaan ja anukseen, muutoksen mobiliteetti.
 - Muutoksen valokuvaaminen mahdollisuuksien mukaan
 - HPV-testi cervixistä
- Kuvantaminen:
 - Vulvaan tai perineumiin rajautuvia ≤ 2 cm kasvaimia, joiden invaasiosyvyys ≤ 1 mm, (pT1a tai la) ei tarvitse välttämättä kuvantaa
 - Nivusten ultraäänitutkimus ja tarvittaessa UÄ-ohjattu biopsia, jos primaarituumori > 2 cm tai invaasiosyvyys > 1 mm (Stage IB)
 - jos uä:ssä tulee epäily imusolmukemetastaasista, sitten vartalon TT
 - Jos kliinisesti epäily leviämisestä ympäröiviin kudoksiin (urethra, rakko, vagina, anus), suositellaan MRI-tutkimusta kattaen nivuset ja vulva (stage \geq II)
 - Mahdollisen etämetastaasin biopsiaa suositellaan
- Clinical frailility assessment
- Kasvainmerkkiaineena voi käyttää SCC
- HIV harkiten, etenkin nuorilta potilailta
- Suositellaan käyttämään FIGO ja TNM luokitusta rinnakkain

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 ylipään 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

T = Primaarikasvain		
	Tx	Primaarituumoria ei voi arvioida
	T0	Ei merkkejä primaarituumorista
	T1a	Leesio ≤ 2 cm, rajoittuu vulvan tai perineumin alueelle. Stroomainvaasio ≤ 1 mm
	T1b	Leesio > 2 cm tai stroomainvaasio > 1 mm. Rajoittuu vulvan tai perineumin alueelle
	T2	Tuumori (koosta riippumatta) ulottuu viereisiin rakenteisiin: uretran tai vaginan distaaliseen kolmannekseen tai peräaukkoon
	T3	Tuumori (koosta riippumatta) ulottuu uretran tai vaginan proksimaaliseen 2/3 osaan, virtsarakon limakalvolle, rectumin limakalvolle tai fiksoitunut lantion luisiin rakenteisiin
N = Paikalliset imusolmukkeet (inguinaaliset tai femoraaliset imusolmukkeet)		
	NX	Paikallisia imusolmukkeita ei voi arvioida
	N0	Ei imusolmukemetastaaseja
	N1	1-2 paikallista imusolmukemetastaasia:
	N1a	1-2 imusolmukemetastaasia, joista kaikki < 5 mm
	N1b	1 imusolmukemetastaasi ≥ 5 mm
	N2	Paikallisia imusolmukemetastaaseja:
	N2a	≥ 3 imusolmukemetastaasia, joista kaikki < 5 mm
	N2b	≥ 2 imusolmukemetastaasia ≥ 5 mm
	N3	Fiksoituneet tai ulseroituneet imusolmukemetastaasit
M = kaukometastaasit		
	M0	Ei kaukometastaaseja
	M1	Kaukometastaaseja, mukaan lukien lantion imusolmukemetastaasit

Ensileikkaus

- Radikaali paikallispoisto, tavoitteena tuumorivapaat marginaalit
 - Jos invasiivinen muutos ulottuu marginaaliin, suositellaan uusinta resektiota
 - Distaalisen uretran resektio ≤ 1.5 cm ei yleensä vaikuta pidätyskykyyn
- SLN, jos < 4cm kasvain, > 1 mm invaasio, ei imusolmukemetastaasi epäilyä. Jos muutos ≤1 cm keskiviivasta, bilateraalin SLN
 - jos SLN ei löydy, tulee tehdä nivussolmukkeiden poisto kyseiselle puolelle
 - jos SLN todetaan metastaasi, tulee harkita lisätoimenpiteenä joko nivussolmukkeiden poistoa tai sädehoitoa
 - jos SLN:ssä makrometastaasi (>2mm), suositellaan kyseisen puolen nivussolmukkeiden poistoa
 - jos SLN:ssä mikrometastaasi (≤2mm) tai ICT, annetaan ensisijaisesti sädehoito tai toissijaisesti voi harkita nivussolmukkeiden poistoa
 - Jos on tehty bilateraalin SLN ja todetaan unilateraalinen metastasointi, kontralateralisen metastaasin riski on matala ja jatkohoito voidaan rajoittaa affisioituneelle puolelle
 - ≥ 3 cm tuumoreissa kuitenkin muistettava kontralateralisen metastasoinnin mahdollisuus
- IF LND, jos > 4cm kasvain tai multifokaalinen muutos

- keskiviivan tuumoreissa bilateraalin IF LND
- jos metastasointi ipsilateraalisissa imusolmukkeissa, suositellaan myös kontralateraalisten imusolmukkeiden poistoa
- Vartijaimusolmukkeen jääleiketutkimukseen liittyy riski, että mahdollinen mikrometastaasi jää löytymättä lopullisessa leikkeessä tai metastaasin koko ei vastaa todellista kokoa
 - Jääleiketutkimus tehdään, jos epäily kliinisesti metastasoinnista vartijaimusolmukkeessa

Kemosädehoito (sädehoito) liitännäishoitona

- Liitännäishoitona pääsääntöisesti sisplatiinitehosteisena leikkauksen jälkeen
 - **nivusten ja lantion** (iliaca interna, iliaca externa ja obturatoriuskuoppa) **imusolmukealueille**. Annos 45–50.4 Gy 25–28 fraktiossa (1.8-2 Gy /fraktio).
 - Vartijaimusolmukkeen ≤ 2 mm metastaasin ja ITC:n ensisijaisena hoitovaihtoehtona on sädehoito (50 Gy) IF LND:n sijaan jos sädehoito päästään aloittamaan alle 6 viikkoa leikkauksesta
 - Mikäli vartijaimusolmukkeen metastaasi on > 2 mm, tulee tehdä IF LND ja sen jälkeen kemosädehoito (50 Gy) mikäli todetaan lisää imusolmukemetastaaseja tai ekstrakapsulaarista tuumorin leviämistä
 - Mikäli makrometastaaseja tai ekstrakapsulaarista leviämistä, suositellaan IF alueelle boosteria 54-56 Gy (jos makroskooppista tautia ei enää nähtävillä)
 - Mikäli makrometastaaseja on vielä jäljellä, annos 64-66 Gy
 - Mikäli lantion alueella suurentuneita imusolmukkeita, suositellaan 57-60 Gy boosteria
 - **vulvaan**, jos leikkausmarginaalissa on syöpää eikä lisäresektioon ole mahdollisuutta. Suositellaan 60-66 Gy boosteria ulkoisella sädehoidolla tai brakyterapiaa
 - Jos vulvan leikkausmarginaalit (niukat tai) positiiviset, CTV:n tulisi kattaa alue noin 2 cm marginaaleilla. Merkkilankaa voidaan käyttää arnessa booster-alueen määrittämiseksi.
 - Vulvan sädehoitoa voidaan harkita, jos useampia paikallisen uusiutuman riskitekijöitä: niukat leikkausmarginaalit (alle 2-3mm), lymfovaskulaarinen tai perineuraalinen invaasio, >5 mm invaasiosyvyys sekä kasvaimen suuri koko
 - 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 niin pian kuin mahdollista ja hoitotaukoja tulisi välttää
 - Tavoiteaika alle 15 viikkoa kirurgiasta sädehoidon päättymiseen
 - Akuutit haitat (mm. ripuli, uupumus, iho-limakalvoreaktiot) ovat yleisiä ja niiden aktiivinen hoito on tärkeää, jotta hoitotauot tai hoidon keskeyttäminen voidaan välttää
- Marginaalit
 - Re-resektio vain jos syöpää marginaaleissa
 - LS/dVIN/HSIL marginaalissa hoidettava yksilöllisen suunnitelman mukaan ja seurattava pitkään, sillä näillä esiastemuutoksilla marginaalissa on suurempi vaikutus paikallisiin uusiutumiin kuin lyhyillä marginaaleilla itsessään

Neoadjuvanttihoito levinneessä taudissa

- Jos kirurginen hoito ensilinjassa vaatii rakko- ja/tai suoliavanteen, voidaan harkita neoadjuvanttihoitoa levinneessä taudissa ja leikkausharkinta tehdään hoitovasteen perusteella
- Työryhmä suosittelee ensisijaisesti neoadjuvanttihoitona platinapohjaista sytostaattihoitoa ja toissijaisesti kemosädehoitoa
 - 3-4 hoitosyklin jälkeen arvio definitiivisestä hoidosta

Inoperaabelin taudin hoito:

- **Definitiivisenä** hoitona inoperaabeleille potilaille kemosädehoito ensisijaisesti sisplatiinipohjaisena vulvan ja paikallisten imusolmukkeiden alueelle sekä booster vulvan alueelle brakyterapialla tai ulkoisella sädehoidolla.
 - Hoitoalue: koko vulva, lantion imusolmukealueet (yläraja 1 cm iliaca communis- bifurkaation yläpuolella, sisältäen iliaca interna, iliaca externa, obturatorius kuoppa, nivunen syvän femoraaliarterian haaroihin asti), annos min. 50 Gy
 - hoitoalueen ylärajaa voidaan tarvittaessa nostaa 2 cm kraniaalisimman positiivisen lantion imusolmukkeen yläpuolelle
 - 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 externia boosteria vulvaan, voidaan hoitaa annokseen 70 Gy
 - Arvioidaan hoitovaste 3 kk kemosädehoidon päättymisestä ja jos tautiresiduaalia, voidaan harkita leikkaushoitoa
- Lantion ulkopuolisiin metastaaseihin voi harkita sädehoitoa paikalliskontrollin saavuttamiseksi

Systemihoito levinneessä tai uusiutuneessa taudissa

- Harkitse MMR-, PD-L1-, TMB- ja NTRK fuusiogeneeni -tutkimuksia
- Levinneen tai uusiutuneen taudin systeemisen hoidon suositeltavin vaihtoehto on sisplatiini/karboplatiini + paklitakseli +/- bevasitsumabi
 - Muita vaihtoehtoja ovat sisplatiini, karboplatiini, paklitakseli, sisplatiini+vinorelbiini tai sisplatiini+gemositabiini
 - Mikäli PD-L1 on positiivinen (CPS ≥ 1) tai dMMR/TMB-H, pembrolitsumabia voi harkita jo ensilinjan hoidossa yhdistettynä sisplatiiniin/karboplatiiniin + paklitakseliin +/- bevasitsumabiin (ESGO ja NCCN hoitosuosituksen mukaisesti)
- Mikäli progressio ensilinjan platinapohjaisen hoidon jälkeen, ei ole suositusta standardihoidosta
 - larotrektinibia NTRK+ kasvaimissa

Uusiutuneen taudin muut hoidot

- **Vulvan uusiutumiset:**
 - osa uusiutumista uusia primaarikasvaimia, jonka vuoksi kirurgista nivusimusolmukkeiden levinneisyyden selvittämistä tulisi harkita, mikäli ei kliinisesti viitetä IFN metastaasista

- Jos ei aiempaa kirurgiaa nivusten alueille, SLN voidaan harkita
- 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 uusiutumisissa voidaan harkita lantion eksenteraatiota
- **Nivusen uusiutumat:**
 - Laaja kuvantaminen MRI:lla, vartalon TT ja/tai PET-TT tutkimuksella
 - Biopsia mahdollisuuksien mukaan
 - IF LND tai kirurginen debulking 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
- **Lantion alueen imusolmukeuusiutumat:**
 - suositellaan kemosädehoitoa jota edeltävästi voi harkita kirurgista debulkingia
- **Kaukouusiutumat:**
 - Jos yksittäinen kaukouusiutuma, kirurgiaa tai stereotaktista sädehoitoa voidaan harkita biopsiavarmennuksen jälkeen
 - muussa tilanteessa systeemihoidot
- **Palliatiivinen hoito:**
 - varhainen palliatiivinen hoito parantaa oireiden kanssa pärjäämistä ja loppuelämän hoitoa
 - palliatiivista kirurgiaa voidaan harkita tietyissä tilanteissa
 - 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, liikunta, painonpudotus, iho-ongelmien ennaltaehkäisy ja tehokas varhainen hoito
- introituksen ja vaginan ahtautuminen: venytysoidot, limakalvojen paikallishoidot, paikalliset kirurgiset plástiat introitukseen
- seksuaalista ja psykososiaalista neuvontaa tulee tarjota
- paikallisestrogeeni
- sädehoidon aiheuttamassa varhaisessa menopaussissa hormonikorvaushoitoa tulee harkita
- urologin tai gastroenterologin konsultaatio, jos sädehoidosta pitkäaikaisia elämänlaatua heikentäviä virtsarakko- tai suolihaittoja

Kirjallisuusviitteet:

Onk MHM, Planchamp F, Baldwin P, Mahner S et al. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer - Update 2023. Int J Gynecol Cancer. 2023 Jul 3;33(7):1023-1043.

Nica A, Covens A, Vicus D, Kupets R, Osborne R, Cesari M, Gien LT. Sentinel lymph nodes in vulvar cancer: Management dilemmas in patients with positive nodes and larger tumors. Gynecol Oncol. 2019 Jan;152(1):94-100. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.10.047. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30454877.

Van der Kolk WL, Van der Zee AGJ, Slomovitz BM, Baldwin PJW et al. Unilateral inguinofemoral lymphadenectomy in patients with early-stage vulvar squamous cell carcinoma and a unilateral metastatic sentinel lymph node is safe. *Gynecol Oncol*. 2022 Oct;167(1):3-10. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.07.017. Epub 2022 Sep 7. PMID: 36085090.

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. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.05.021. Epub 2020 May 25. PMID: 32460996.

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 1.2023

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.

Woelber L, Griebel LF, Eulenburg C, Sehouli J et al. Role of tumour-free margin distance for loco-regional control in vulvar cancer-a subset analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie CaRE-1 multicenter study. *Eur J Cancer*. 2016 Dec;69:180-188.

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.

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.

VULVOVAGINAALINEN MELANOOMA



Preoperatiiviset tutkimukset

- Vulva ja vagina tutkitaan aina gynekologisessa asennossa
- Poikkeavat alueet kuvaillaan huolellisesti potilaskertomukseen (tarkka sijainti kellotaululla, laatu, määrä, koko, etäisyys keskilinjaan ja kriittisiin rakenteisiin)
- Valokuvat muutoksesta
- Biopsiat stanssilla (≥ 4 mm), ei veneviiltoa, vältetään ekssiisiota
 - Biopsoidaan kaikki pigmentoituneet muutokset
- Maligneja melanoomia 5-10% vulvan maligniteeteista
 - Nodular, superficial spreading, lentiginous
 - Iho vs. limakalvo
 - Vulvan melanoomissa erilainen mutaatioprofiili kuin ihomelanoomissa
 - BRAF-mutaatiot \downarrow (3% vs 50%)
 - Instabiliteetti \downarrow
 - C-Kit mutaatiot \uparrow (imatinibi, nilotinibi)
- Jos palpaation tai melanooman paksuuden (Breslow'n mitta yli 4 mm) perusteella epäillään lähi-imusolmukealueen etäpesäkkeitä, potilaalle tehdään ennen leikkausta imusolmukealueen kuvantaminen (UÄ tai CT) ja epäilyttävistä imusolmukkeista otetaan kuvantamisohjattu neulanäyte (mielellään paksuneulabiopsia)
- Alavatsan MRI vaginan geelitäytöllä voi auttaa leikkauksen suunnittelussa
- Vartalon TT / PET-TT

T = Primaarikasvain		
	Tx	Primaarituumorin ei voi arvioida
	T0	Ei merkkejä primaarituumorista
	Tis	Melanoma in situ
	T1	Paksuus ≤ 1.0 mm, ei tietoa ulseraatiosta
	T1a	Paksuus < 0.8 mm, ei ulseraatiota
	T1b	Paksuus < 0.8 mm ja ulseraatio TAI paksuus $0.8-1.0$ mm +/- ulseraatio
	T2	Paksuus $> 1.0-2.0$ mm, ei tietoa ulseraatiosta
	T2a	Paksuus $> 1.0-2.0$ mm, ei ulseraatiota
	T2b	Paksuus $> 1.0-2.0$ mm ja ulseraatio
	T3	Paksuus $> 2.0-4.0$ mm, ei tietoa ulseraatiosta
	T3a	Paksuus $> 2.0-4.0$ mm, ei ulseraatiota
	T3b	Paksuus $> 2.0-4.0$ mm ja ulseraatio
	T4	Paksuus > 4.0 , ei tietoa ulseraatiosta
	T4a	Paksuus > 4.0 , ei ulseraatiota
	T4b	Paksuus > 4.0 ja ulseraatio
N = Paikalliset imusolmukkeet		
	NX	Paikallisia imusolmukkeita ei voi arvioida
	N0	Ei imusolmukemetastaaseja

	N1	1 imusolmukemetastaasi TAI in-transit, sateliitti +/- mikrosatelliitti metastasointi ilman imusolmukemetastaasia
	N1a	1 kliinisesti okkultti metastaasi (eli todettu vartijaimusolmuketutkimuksessa)
	N1b	1 kliinisesti todettu metastaasi
	N1c	In-transit, sateliitti +/- mikrosatelliitti metastasointi ilman imusolmukemetastasoitua
	N2	2-3 imusolmukemetastaasia TAI in-transit, sateliitti +/- mikrosatelliitti metastasointi sekä yksi imusolmukemetastaasi
	N2a	2 tai 3 kliinisesti okkulttia metastaasia
	N2b	2-3 imusolmukemetastaasia, joista ainakin yksi on kliinisesti todettu
	N2c	1 kliinisesti okkultti tai kliinisesti todettu imusolmukemetastaasi JA in-transit, sateliitti +/- mikrosatelliitti metastasointi
	N3	≥4 imusolmukemetastaasia TAI in-transit, sateliitti +/- mikrosatelliitti metastasointi sekä vähintään kaksi imusolmukemetastaasi TAI yhteenkasvaneet imusolmukemetastaasit
	N3a	≥4 kliinisesti okkulttia metastaasia
	N3b	≥4 imusolmukemetastaasia, joista ainakin yksi on kliinisesti todettu TAI yhteenkasvaneet imusolmukemetastaasit
	N3c	≥2 kliinisesti todettua tai okkulttia metastaasia JA/TAI yhteenJA in-transit, sateliitti +/- mikrosatelliitti metastasointi
M = kaukometastaasit		
	M0	Ei kaukometastaaseja
	M1	Kaukometastaaseja, mukaan lukien lantion imusolmukemetastaasit
	M1a	Kaukometastasoitus iholle, pehmytkudokseen (sis. lihakseen) ja/tai ei-paikallisiin imusolmukkeisiin (ei tietoa LDH tasosta)
	M1a(0)	Kaukometastasoitus iholle, pehmytkudokseen (sis. lihakseen) ja/tai ei-paikallisiin imusolmukkeisiin JA LDH ei ole koholla
	M1a(1)	Kaukometastasoitus iholle, pehmytkudokseen (sis. lihakseen) ja/tai ei-paikallisiin imusolmukkeisiin JA LDH on koholla
	M1b	Kaukometastasoitus keuhkoon +/- M1a levinneisyyden lisäksi (ei tietoa LDH tasosta)
	M1b(0)	Kaukometastasoitus keuhkoon +/- M1a levinneisyyden lisäksi JA LDH ei ole koholla
	M1b(1)	Kaukometastasoitus keuhkoon +/- M1a levinneisyyden lisäksi JA LDH on koholla
	M1c	Kaukometastasoitus sisäelimiin (ei keskushermosto) +/- M1a tai M1b levinneisyys (ei tietoa LDH tasosta)
	M1c(0)	Kaukometastasoitus sisäelimiin (ei keskushermosto) +/- M1a tai M1b levinneisyys lisäksi JA LDH matala
	M1c(1)	Kaukometastasoitus sisäelimiin (ei keskushermosto) +/- M1a tai M1b levinneisyys lisäksi JA LDH koholla
	M1d	Kaukometastasoitus keskushermostoon +/- M1a, M1b tai M1c levinneisyys (e tietoa LDH tasosta)
	M1d(0)	Kaukometastasoitus keskushermostoon +/- M1a, M1b tai M1c levinneisyys JA LDH matala
	M1d(1)	Kaukometastasoitus keskushermostoon +/- M1a, M1b tai M1c levinneisyys JA LDH koholla

Kun T on	Kun N on	Kun M on	Ennusteellinen luokka patologisen määrittelyn mukaan (AJCC)
Tis	N0 käytetään kliinistä N-statususta	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	IB
T2b / T3a	N0	M0	IIA
T3b / T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b / N1c	M0	IIIB
T0	N2b / N2c / N3b / N3c	M0	IIIC
T1a/b - T2a	N1a / N2a	M0	IIIA
T1a/b - T2a	N1b/c / N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	IIIB
T1a – T3a	N2c tai N3a-c	M0	IIIC
T3b / T4a	≥N1	M0	IIIC
T4b	N1a – N2c	M0	IIIC
T4b	N3a-c	M0	IIID
Mikä hyvänsä T, Tis	Mikä hyvänsä N	M1	IV

Ensileikkaus (vulva)

- Kirurginen marginaali
 - Breslow ≤ 2.0 mm: leikkausmarginaali 1 cm
 - Breslow > 2.0 mm: leikkausmarginaali 2 cm
 - o Leikkausmarginaalia suurennetaan, jos primaarituumoriin liittyy satelliittipesäkkeitä
- Radikaali (= alla olevaan faskiaan saakka ulottuva) paikallispoisto tai hemivulvektomia
 - preparaattiin voidaan ottaa mukaan ad 1,5 cm uretraa ilman pidätyskyvyn ongelmia
 - mukaan myös melanoma in situ
 - o (pinnallisempi poisto ja) marginaali 5 mm
- Imusolmukkeet
 - SLNB suositellaan jos
 - o Breslow > 1.0 mm ja melanooma on kliinisesti paikallinen (T2-4N0M0)
 - SLNB voidaan harkita
 - o ohuissa T1-melanoomissa (paksuus ≤ 1mm) jos Breslow 0.8-1mm tai melanooma on ulseroitunut, erityisesti jos potilas nuori (<40-50v), primaarikasvaimessa mitooseja tai LVI
 - o histologisesti vaikeasti tulkittavissa kasvaimissa tai jos melanooman paksuus on jäänyt epäselväksi epäadekvaatin biopsiatavan vuoksi
 - SLNB vasta-aiheet
 - o heikko yleistila, lyhyt elinaikaennusta korkean iän tai vakavien liitännäissairauksien vuoksi
 - o kliinisesti todetut imusolmuke etäpesäkkeet tai melanooma levinnyt muihin elimiin

- o raskausaikana siniväriä (sikiötoksinen)/ICG:ta ei tule käyttää, mutta raskaus ei ole gammakuvaukselle ehdoton vasta-aihe
- Iliakaaliset ja pelviset vartijaimusolmukkeet voidaan jättää poistamatta, jos radioaktiivisimmat vartijaimusolmukkeet pinnallisella nivusalueella
- Vartijaa ei lähetetä jääleikkeeksi
- Jos vartijassa todetaan mikrometastaasi, IF LND ei paranna ennustetta, joten hoidetaan seurannalla/adjuvanttihoidolla
- Jos vartijaa ei löydy, ei näyttöä LND:n ennustetta parantavasta hyödyistä
 - o työryhmä ei suosittele LND:ta, mutta suosittelee nivusten ultraääniseurantaa keskikorkean riskin seurannan mukaisesti
- Täydentävää imusolmukepoistoa puoltavat:
 - o Metastaattisia vartijaimusolmukkeita ≥ 3
 - o Metastaasin koko ≥ 4 mm
 - o Metastaasin invaasio imusolmukkeen ulkopuolelle rasvakudokseen
 - o Primaarituumorin satelliittipesäkkeet
 - o Vartijasolmukkeen imutieinvaasio
 - o Potilaan immunosuppressiivinen lääkitys
 - o Mahdollisesti myös jos Breslow ≥ 4.0 mm ja/tai melanooman ulseraatio
- IF LND uni-/bilateraalaisesti
 - Jos kliinisesti nivusmetastaasi (palp/rtg + PAD)

Ensileikkaus (vagina)

- Vaginan melanooman kirurginen hoito (laaja ekssiisio, lantion eksenteraatio, APR) suunnitellaan yksilöllisesti

Adjuvanttahoito

- Adjuvanttihoidosta konsultoidaan onkologia
- Sädehoito parantaa paikalliskontrollia, ei elinaikaa
- Tulisi harkita potilaalle, jolla suuri riski paikallisresidiiville (suuri residuaalitaudin määrä, läpikasvu kapselista, makroskooppinen imusolmukemetastaasi, ≥ 3 nivusimusolmukemetastaasia tai yksittäinen metastaasi ≥ 4 cm)
- Voidaan harkita, jos niukat tai positiiviset marginaalit eikä re-resektion mahdollisuutta, jos aloitus alle 6 vkoa kirurgiasta (paitsi jos systeemistä hoitoa annetaan ennen sädehoitoa)

Levinneen taudin hoito:

- Konsultoidaan onkologia
 - IO-hoidoilla vasteet vähäisempiä limakalvo- kuin ihomelanoomissa
 - Sytostaattien teho vähäinen
 - Palliatiivinen sädehoito tarvittaessa

Uusiutuneen taudin hoito

- Paikallisuusiutuma arnessa

- radikaali paikallispoisto 1-2 cm tervekudsmarginaaleilla ± rekonstruktivinen kirurgia
- imusolmukekartoitusta ei tehdä uudelleen rutiinisti mikäli se on tehty jo primaarihoitovaiheessa
- Satelliitti- tai in-transit uusiutuma
 - operoitavissa
 - o radikaali paikallispoisto puhtain marginaalein
 - o systeeminen adjuvanttihoito
 - ei operoitavissa
 - o systeeminen hoito
- Paikallinen uusiutuma imusolmukkeessa
 - operoitavissa
 - o metastaasin poisto ja täydentävä LND, jos ei aiemmin ole tehty
 - o systeemisen adjuvanttihoidon harkinta
 - ei operoitavissa
 - o systeeminen hoito
 - o palliatiivinen sädehoito, jos aiemmin ei ole annettu
 - o muu oireenmukainen hoito
- Kaukouusiutuma
 - hoito riippuu metastaasien määrästä ja paikasta
 - resektio, stereotaktinen sädehoito, systeeminen hoito, palliatiivinen sädehoito
 - muu oireenmukainen hoito

Kirjallisuusviitteet:

Nyberg R. Vulvakarsinooman ja – melanooman dg ja hoito: Gynekologisen onkologin näkökulmasta. Luento FINGOG-koulutuspäivillä 1.9.2022

Boer F ym. Vulvar malignant melanoma: Pathogenesis, clinical behaviour and management: Review of the literature. Cancer Treatment Reviews 2019; 73: 91-103.

Gershenwald J ym. Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Eighth Edition Cancer Staging Manual. CA Cancer J Clin 2017; 67 (6); 472-492.

Koskivuo I ym. Ihomelanooman kirurginen hoito. Suomen Melanoomaryhmä ry, 31.10.2022

https://www.onkologiayhdistys.fi/document/1/554/ed626bd/melano_3ed0a33_lhomelanooman_kirurginen_hoito_2022.pdf

Kettunen T ym. Melanooman onkologinen hoito. Suomen Melanoomaryhmä ry:n hoitosuositus, 31.10.2022.

https://www.onkologiayhdistys.fi/document/1/555/7815019/melano_38fb270_SMR_Hoitosuositus_13102022.pdf

Wohlmuth C & Wohlmuth-Wieser I. Vulvar melanoma: Molecular Characteristics, Diagnosis, Surgical Management, and Medical Treatment. Am J Clin Dermatol 2021; 22(5): 639-51.

Tuunanen T. Vulvakarsinooman ja melanooman dg ja hoito-Yleisonkologin näkökulma, Luento FINGOG-koulutuspäivillä 1.9.2022

NCCN guidelines Vulvar cancer, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vulvar.pdf , version 1.2023

NCCN guidelines Melanoma: Cutaneous,
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf , version 3.2023

Frumovitz M, Etchepareborda M, Sun CC, Soliman PT, Eifel PJ, Levenback CF, Ramirez PT. Primary malignant melanoma of the vagina. *Obstet Gynecol.* 2010;116(6):1358-1365.

Levinneisyystutkimukset

- Kolposkopia, biopsiat
- levinneisyystutkimukset: vartalon TT/PET-TT, sekä alavatsan tai lantion MRI

Tuumorin koko ja lokalisatio (ylin, keski- tai alin kolmannes) pitää tarkentaa ja dokumentoida, samoin HPV-assosiaatio. Stagingissa tulisi käyttää FIGO-stagingin rinnalla myös TNM-luokitusta.

- emättimen yläkolmanneksen kasvaimen hoito noudattaa kohdunkaulasyövän hoitolinjoja, alakolmanneksen kasvaimen hoito ulkosynnytynsyövän hoitolinjoja
- imunestekierto vaginan yläosasta lantion imusolmukkeisiin, alaosa nivistäpeiden imusolmukkeisiin ja keskikolmanneksesta molempiin imusolmukealueisiin

FIGO 2018 Stage	AJCC eighth edition		IUCG eighth edition		Description
	Stage	Grouping	Stage		
0			Tis N0 M0		Carcinoma in situ
I	IA	T1a	T1		The cancer is only in the vagina and is no larger than 2 cm (4/5 inch) (T1a).
		N0	N0		It has not spread to nearby lymph nodes (N0) or to distant sites (M0)
		M0	M0		
	IB	T1b			The cancer is only in the vagina and is larger than 2.0 cm (4/5 inch) (T1b).
		N0			It has not spread to nearby lymph nodes (N0) or to distant sites (M0)
		M0			
II	IIA	T2a	T2		The cancer has grown through the vaginal wall, but not as far as the pelvic wall and is no larger than 2.0 cm (4/5 inch) (T2a).
		N0	N0		It has not spread to nearby lymph nodes (N0) or to distant sites (M0)
		M0	M0		
	IIB	T2b			The cancer has grown through the vaginal wall, but not as far as the pelvic wall and is larger than 2.0 cm (4/5 inch) (T2b).
		N0			It has not spread to nearby lymph nodes (N0) or to distant sites (M0)
		M0			
III	III	T3	T3		The cancer is growing into the pelvic wall and/or has blocked the flow of urine (hydronephrosis) which is causing the kidneys to not work. (T3)
		N0	N0		
		M0	M0		OR
		OR	OR		The cancer can be any size and might be growing into the pelvic wall and/or has blocked the flow of urine (hydronephrosis) which is causing the kidneys to not work. (T1 to T3). AND It has also spread to nearby lymph nodes in the pelvis or groin (inguinal) area (N1) but not distant sites (M0)
		T1 to T3	T1 to T3		
		N1	N1		
IVA	IVA	T4	IVA		The cancer is growing into the bladder or rectum or is growing out of the pelvis (T4)
		Any N M0			It might or might not have spread to lymph nodes in the pelvis or groin (inguinal area) (Any N). It has not spread to distant sites (M0)
IVB	IVB	Any T	IVB		The cancer has spread to distant organs such as the lungs, liver, or bones. (M1). It can be any size and might or might not have grown into nearby structures or organs (Any T).
		Any N M1			It might or might not have spread to nearby lymph nodes (Any N).

Ensivaiheen hoito (levyepiteelikarsinoma)

- **STAGE I**
 - **KIRURGIA**
 - **Radikaalin leikkauksen ja sädehoidon yhdistelmää vältettävä komplikaatioitten ja sivuvaikutusten vuoksi**
 - Kirurgiaa voidaan harkita vain alle 2 cm tuumoreissa, jotka eivät ole anuksen tai uretran lähellä, jotta saadaan puhtaat marginaalit ilman urologisia/G-i- kirurgisia toimenpiteitä
 - pyritään 1 cm marginaaleihin (marginaalit oltava puhtaat, ei tunnettuja minimimarginaaleja)
 - Vartijaimusolmuketutkimuksesta ei ole vielä tarpeeksi näyttöä emätinsyövässä
 - Emättimen yläosan kasvain (2 ylintä kolmannesta)
 - radikaali kohdunpoisto + emättimen yläosan poisto + iliakaalinen LND
 - Emättimen alakolmanneksen kasvain
 - paikallinen poisto ja nivusimusolmukkeiden LND
 - **leikkauksen jälkeen (kemo-)sädehoito, jos kasvain ulottuu poistoreunoihin tai imusolmukemetastasointi**
 - Kemosädehoitoa suositellaan imusolmukepositiivisissa, mutta voi myös harkita marginaaliposiivisissa
 - **SÄDEHOITO**
 -
 - **Definiitiivinen kemosädehoito (sisplatiini herkistäjänä) leikkauksen sijaan usein ensisijainen varsinkin yli 2 cm ja vaginan keski- tai alaosan tuumoreissa**
 - pieni pinnallinen tuumori max. 2cm kooltaan ja alle 7 mm paksuudeltaan, voidaan harkita hoidettavan pelkällä brakysädehoidolla imusolmukestagingin jälkeen
 - Yleensä lantion ulkoinen kemosädehoito + brakyhoito
 - noudatetaan pääosin cervixca:n sädehoitoa
 - tuumorin alueelle kokonaistavoiteannos 70-80 Gy
 - lantion ja/tai nivusten imusolmukealueille 45-50 Gy
 - ovarioitten transpositiota voi harkita premenopausaalisilla
 - kokonaishoitoaika kemosh + braky ei saa ylittää 7-8 vkoa
- **STAGET II, III ja STAGE IVa**
- yleensä hoidetaan sädehoidolla, kts. alemmaa

- yksittäisissä tapauksissa lantion eksenteraatioleikkaus voi tulla kyseeseen (kookas fisteli jo primaaristi tai sädehoito kontraindisoitu), mutta tutkimusnäyttö on vähäinen. Harkittava neovaginan mahdollisuus.
- neoadjuvanttihoitosta ei näyttöä
- **STAGE IVb**
 - oligometastaattisessa primääritaudissa definitiivinen kemosädehoito + braky + sytostaattihoito (joissain tapauksissa resektio tai stereotaktinen sädehoito)
 - hyväkuntoiselle potilaalle laajalle levinneessä taudissa platinapohjainen sytostaattihoito cx-ca:n hoito-ohjetta mukaillen
 - palliatiivinen sädehoito
 - palliatiivinen hoito, tarv. Stoomat/stentit
 - Immunologinen hoito harkittavissa PDL-1- positiivisilla cx-ca:n hoito-ohjetta mukaillen

DEFINITIIVISEN KEMOSÄDEHOIDON TOTEUTUS

- ulkoinen sädehoito 45 GY lantion ja imusolmukkeiden alueelle annetaan kuten kohdunkaulasyövässä kemosädehoitona (sisplatiini 40 mg/m² kerran viikossa)
 - jos sisplatiini ei käy, karboplatiini tai fluorourasiili
- Jos hoidetaan vaginan alaosan syöpää, myös nivusimusolmukkeet sädehoidetaan
- Tarvittaessa myös para-aortaalialueen imusolmukkeiden hoito, ei profylaktisesti
- Metastaattiset imusolmukkeet voidaan boostata ulkoisen sädehoidon yhteydessä. Kokonaisannos niihin (brakyhoidon vaikutuksen kanssa) tulisi olla 55-60GY.
- Brakyhoidolla pyritään annokseen 75-85GY tuumorin alueella, vaginan alaosa herkempi sädehoidolle (kuin vulva), otettava huomioon annoksen suunnittelussa, jopa 70 GY voi riittää

UUSIUTUNEEN TAUDIN HOITO

Paikallinen uusiutuma

- PET-CT suositellaan levinneisyyden selvittämiseen
- jos sädehoitoa ei ole annettu, kemosädehoito/sädehoito (+brakyterapia),
 - jos on, onko uudelleen sädetys mahdollista?
- jos paikallinen sentraalinen residiivi, jossa puhtaat marginaalit saavutettavissa, lantion eksenteraatioleikkausta voi harkita
- jos ei aktiivisemmin hoidettavissa: platinapohjainen sytostaattihoito yksinään tai kombinaationa kuten kohdunkaulan syövässä
- Immunologisia hoitoja ei ole vaginakarsinoomassa laajemmin tutkittu taudin harvinaisuuden vuoksi, mutta cx- karsinooman ja vulvakarsinooman hoitoja voi soveltaa (pembrolitsumabi PDL-1 positiivisilla)

Laajemmalti uusiutuneessa samat hoitovaihtoehdot kuin stage IVb- taudissa.

Harvinaiset histologiset tyypit

- adenokarsinooma/kirkassoluinen adenokarsinooma
 - harvinainen, hoito samoin kuin levyepiteelisyövässä
- sarkoomat
 - kirurginen hoito ensisijainen

Kirjallisuusviitteet:

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

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

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>

Nout RA, Calaminus G, Planchamp F, Chargari C, Lax S, Martelli H, McCluggage WG, Morice P, Pakiz M, Schmid MP, Stunt J, Timmermann B, Vokuhl C, Orbach D, Fotopoulou C. ESTRO/ESGO/SIOPe Guidelines for the management of patients with vaginal cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2023 Aug 7;33(8):1185-1202. doi: 10.1136/ijgc-2023-004695. PMID: 37336757.

Gueri S, Perrone AM, Buwenge M, Ferioli M, Macchia G, Tagliaferri L, Ferrandina G, Galuppi A, Andrulli AD, Frakulli R, Gammelli S, Arcelli A, De Iaco P, Morganti AG. Definitive Radiotherapy in Invasive Vaginal Carcinoma: A systematic Review. *Oncologist.* 2019 Jan.; 24(1):132-141. Doi: 10.1634/theoncologist.2017-0546. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30139838; PMCID: PMC6324639.

Levinneisyystutkimukset

- lantion MRI tuumorin koon ja parametrioivaasion selvittämiseksi
 - voidaan jättää pois, jos T1a tauti loop-konisaatissa puhtain marginaalein
- vartalon TT/vartalon PET-TT
- vartalon PET-TT on suositeltava ainakin stage IB3 lähtien imusolmukelevinneisyyden ja metastasoinnin selvittämiseksi ja mikäli varhaisvaiheen taudissa todetaan kuvantaen epäilyttäviä imusolmukkeita
- levinneisyysluokituksessa käytetään sekä TNM että FIGO 2018 levinneisyysluokitusta

Levinneisyysluokitus FIGO/TNM 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-aortaalisiiin imusolmukkeisiin
Stage IV	Levinneisyys virtsarakkoon tai rektumiin (limakalvolle) tai kaukaisempiin elimiin IVA levinneisyys virtsarakkoon tai rektumiin tai lantion ulkopuolelle IVB kaukolevinneisyys kuten metastasointi kaukaisiin imusolmukkeisiin, luustoon, keuhkoihin

NO ei imusolmukemetastasoitinta N=i+ (isoloidut tuumorisolut ≤0.2mm) N1 imusolmukemetastasointi

M0 ei kaukometastaseja M1 kaukometastasoitit (supraklavikulaariset/mediastinum/ei regionaaliset lnm, peritoneum, maksa, keuhko, luusto)

Histopatologinen arviointi

-arvioidaan WHO 2020 luokituksen mukaisesti

-tuumorin koko tulee määrittellä konisaatista/kohtupreparaatista sekä terve kudosemarginaalit

-invaasiosyvyys kohdunkaulaan tulee mitata ja ilmoittaa myös jäljellä oleva terve kudosemarginaali kohdunkaulassa

-gradeeraus ei ole levyepiteelimuutoksissa välttämätöntä, mutta adenokarsinoomissa suositellaan käytettävän Silva-luokitusta

-imutie-, verisuoni- ja perineuraalinen invaasio tulee ilmoittaa

-esiastelesioiden olemassaolo tulee mainita

-imusolmukkeiden lukumäärä ja status tulee raportoida, samoin vartijasolmukkeiden ja luokiteltava löydökset

Stage IA1 LVI negatiivinen (invaasiosyvyys < 3mm)

- konisaatio tai tavallinen kohdunpoisto
 - imusolmukemetastasointiriski $\leq 1\%$; ei tarvetta imusolmukkeiden poistolle, residivointiriski $\leq 3\%$
 - konisaatin on oltava marginaaleiltaan puhdas (myös preinvasiivisen osalta, paitsi LSIL)
 - jos marginaali positiivinen, uusintakonisaatio

Stage IA1 LVI positiivinen (invaasiosyvyys < 3mm)

- konisaatio tai tavallinen kohdunpoisto sekä vartijaimusolmuketutkimus
- imusolmukemetastasointiriski 2-8%, parametrio Levinneisyysriski <1%

Stage IA1 adenokarsinooma (invaasiosyvyys < 3mm)

- konisaatiolla hoidetuille suositellaan kohdunpoistoa, kun lapset tehty

Stage IA2 (invaasiosyvyys ≥ 3 mm mutta < 5mm)

- konisaatio tai tavallinen kohdunpoisto sekä vartijaimusolmuketutkimus
 - (imusolmukemetastasointiriski 2-8%, parametrio Levinneisyysriski <1%)
- kohdunpoistoa suositellaan adenokarsinoomissa, kun lapset tehty

Fertiliteetin säästävä hoito Stage IB1 (invasiivisen karsinooman invaasiosyvyys ≥ 5 mm ja suurin mitta alle 2cm)

- Fertiliteetin säästävästä hoidosta aina konsultoitava gyn.onkologia ja hoidonsuunnittelu sekä toimenpide tulee tehdä yliopistollisessa sairaalassa
 - Alle 2 cm 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, stroomainvasio <10mm, ei imusolmukemetastasointia, puhdas marginaali tulee olla ≥ 5 mm
 - fertiliteettiä säästävää hoitoa ei suositella neuroendokriinisissa, HPV-negatiivisissa adenokarsinoomissa eikä karsinosarkoomissa
 - simple trakelektomiassa poistetaan kohdunkaula, mutta säilytetään kohdun runko-osa ja emätin sekä munasarjat ja munanjohtimet, tehdään vartijaimusolmuketutkimus
 - radikaalin trakelektomian indikaationa on stage IB1 lvs positiivinen kasvain
 - pysyvä Cerclage tulee laittaa trakelektomian yhteydessä
 - imusolmukemetastasointi poissulkee fertiliteetin säästävän hoidon

Stage IB-IIA (IB1: invasiivinen karsinooman invaasiosyvyys ≥ 5 mm ja suurin mitta alle 2cm, IB2: invasiivinen karsinooma ≥ 2 cm mutta < 4cm, IB3: invasiivinen karsinooma ≥ 4 cm, IIA: karsinooma levinnyt kohdun ulkopuolelle mutta ei emättimen alakolmannekseen tai parametrio)

- radikaali kohdunpoisto (tyyppi B-C, taulukko 1.) ja SLN sekä lantion lymfadenektomia tai kemosädehoito+ brakyterapia (BT)
- valikoiduissa tapauksissa fertiliteetin säästävä hoito, Kts. indikaatiot edellä
- IB3 ja IIA2 levinneisyyksissä suositellaan ensisijaisesti kemosädehoitoa+BT
- laparotominen leikkaus on suositeltu standardi leikkaustapa

- mini-invasiivista leikkaustapaa voidaan käyttää vain matalan riskin taudeissa, kuten kasvaimen koon ollessa $\leq 2\text{cm}$ ja konisaatin marginaalien ollessa puhtaat. Hoitavalla keskuksella tulee olla kokemusta mini-invasiivisesta kirurgiasta ja ESGOn laatukriteereiden tulee täytyä. Potilasta tulee huolellisesti myös informoida.
- radikaalin kohdunpoiston tyyppin (parametrio resektion laajuuden) määrittävät preoperatiiviset riskitekijät, Kts. taulukko 1.

Taulukko 1. Preoperatiiviset riskitekijät

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 parametrio	Ventraalinen parametrio	Dorsaalinen parametrio
A	Kohdunkaulan ja ureterin puolesta välistä	Minimaalisesti	Minimaalisesti
B1	Ureterin tasosta	Osittainen vesikouterina lig. resektio	Osittainen rektouterina- rektovag. lig. ja uterusakraalisen 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 ($> 2\text{mm}$) metastasointi lantion imusolmukkeissa jääleikkeessä, lantion lymfadenektomiaa tai radikaalia kohdunpoistoa ei suositella tehtäväksi ja sen sijaan suositellaan kemosädehoitoa a+BT:aa. Para-aortaalista lymfadenektomiaa suositetaan vähintään arteria mesenterica inferiorin tasolle taudin levinneisyyden määrittämiseksi.
- Suositus kohdunpoiston välttämistä 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.
- Neoadjuvantti solunsalpaajahoidosta ennen kirurgiaa ei ole suositeltavaa

- Mikäli potilas on leikattu riittäväällä laajuudella huomioiden hänen preoperatiiviset riskitekijänsä (Taulukko1.), voidaan siirtyä seurantaan leikkauksen jälkeen, muutoin tulee harkita adjuvanttia sädehoitoa tai kemosaädehoitoa
 - postoperatiivinen adjuvantti sädehoito parantaa tautivapaata aikaa muttei elossa oloa, mikäli todetaan seuraavien riskitekijöiden kombinaatio: kohdunkaulan syvä stroomainvaasio (sisä/ulkokolmannekseen), LVSI ja tuumorin koko on yli 4 cm (keskikorkean riskin tauti)
 - korkean riskin tapauksissa (imusolmukemetastasointi tai positiiviset marginaalit tai parametrioivaasio (korkean riskin tauti), annetaan kemosaädehoito postoperatiivisesti
- Harvinaisissa kohdunkaulan syövässä (neuroendokriininen karsinooma, karsinosarkooma, erilaistumaton karsinooma, lymfooma) hoito suunnitellaan yksilöllisesti

Stage IIB-IVA (IIB: parametrioiveinneysyys, III: karsinooma levinnyt vaginan alakolmannekseen ja/tai lantion sivuseinämään ja/tai aiheuttaa hydronefroosin tai on levinnyt imusolmukkeisiin, IVA: levinnyt viereisiin elimiin) ja uusiutunut tauti

- Kemosädehoito + BT
- Ennen kemosaädehoitoa voidaan harkita para-aortaalista lymfadenektomiaa, mikäli para-aortaaliset imusolmukkeet ovat PET-kuvauksessa negatiiviset ja lantion imusolmukkeet ovat positiiviset
- Induktiokemoterapiaa voidaan harkita ennen kemosaädehoitoa (imusolmukkeisiin levinnyt max ad aortabifurkaatio: karboplatiini AUC2 ja paklitakseli 80 mg/m² viikottain kuuden viikon ajan (PFS ja OS etu (9% ja 8%) (Interlace trial)
- Ulkoinen sädehoito yhteensä 45Gy 1.8 Gy:n fraktiossa 25 kertaa viiden viikon aikana
- Para-aortaalialue otetaan sädehoitokenttään, mikäli iliaca communis alueella on todettu radiologisesti tai histologisesti yksikin etäpesäke imusolmukkeessa. Nivusalueen imusolmukkeet otetaan sädehoitokenttään, mikäli syöpä ulottuu emättimen alakolmannekseen. (Suurentuneiden imusolmukkeiden poistoa ei suositella ennen kemosaädehoitoa)
- 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)
- Primaarituumoria ei boostata ulkoisella sädehoidolla
Kemosädehoidossa sisplatiini 40 mg/m² x5-6 kerran viikossa (maksimiannos kerrallaan 70 mg).
Vaihtoehtona viikottainen karboplatiini AUC 2, joille ei sisplatiinia voida antaa.
- Mikäli kohdunkaulansyöpäpotilaalle suunnitellaan kuratiivista lantion alueen ulkoista kemosaädehoitoa ja brakysädehoitoa, tulee tieto ulkoisen kemosaädehoidon alkamisesta ilmoittaa mahdollisimman varhain brakysädehoitoa antavaan yksikköön BT:n aikataulun ja hoidon suunnittelemiseksi, kemosaädehoidon ja BT:n kokonaishoitoaika ei saisi ylittää 7 viikkoa
- BT toteutetaan 3D-kuvantaen, ensisijaisesti MRI: annostavoitteena HR-CTV D90 85-95Gy
- 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 sädehoitjakauuma ulottuisi riskielimeen
- definitiivisen kemosaädehoidon ja brakyhoidon jälkeen ei suositella kemoterapiaa eikä kohdun poistoa, koska ne eivät paranna taudin ennustetta
- Sädehoidon jälkeen sentraalisesti uusiutuneessa, paikallisesti levinneessä taudissa lantion eksenteraatioleikkausta voidaan harkita

Stage IVB (kaukometastasointi), hoitoresistentti tai uusiutunut tauti

- Suositellaan solunsalpaajahoidon (paklitakseli 135 mg/m² tai 175mg/m² pv1+sisplatiini 50mg/m² pv1, tai paklitakseli +karboplatiini) ja bevasitsumabin (15mg/kg 3 viikon välein) yhdistelmää
 - hoito jatkuu, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu kohtuutonta toksisuutta tai saavutetaan täydellinen hoitovaste
 - PD-L1-positiivisilla hoitoon yhdistetään pembrolitsumabi (ad 35 sykliä)
 - PD-L1 negatiivisilla potilailla, joilla tauti etenee platinahoidon jälkeen, hoitona voidaan antaa semiplimabia (Libtayo; EMAN indikaatio) 350 mg iv-infuusio 30 min 3 viikon välein, jos he eivät ole saaneet aiemmin immunologista hoitoa

Toisen linjan yksittäisiä sytostaattivaihtoehtoja

Vaikuttava aine	n	CR+PR, %	PFS (kk)	OS (kk)
karboplatiini	41	15		
bevasitsumabi	46	11	3.4	7.3
topotekaani	94	13–19	2.1–2.4	6.4–6.6
vinorelbiini	44	14	-	-
gemsitabiini	22	5	2.1	6.5
Nab-paklitakseli	35	29	5	9.4
doketakseli	23	9	3.8	7
premeteksedii	72	14–15	2.5–3.1	7.4–8.8
irinotekaani	42	21	4.5	6.4
PLD	27	11	3.2	8.9

- Uusiutuneessa taudissa hoidon luonne on palliatiivinen ja potilas tulisi ohjata tehokkaaseen palliatiiviseen hoitoon mahdollisimman varhain. Aiemmin todettu mediaani OS on ollut keskimäärin 7 kk.

Kirjallisuusviitteet:

ESGO-ESTRO-ESP Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer -Update 2023. Int J Gyn Cancer 2023; 33:649-666

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 1.2023: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf

Esmo Gynecological Cancers Pocket Guidelines; Cervical cancer 2023

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.

K. Tewari, et al. Survival with cemiplimab in recurrent cervical cancer. *NEJM* 386;6, 2022 (fIII; OS etu 12kkvs 8.5kk)

Mileshkin et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiotherapy as primary treatment for locally advanced cervical cancer versus chemoradiotherapy alone (OUTBACK): an international, open label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 24(5):468-482, 2023 (fIII, kemoterapia ei hyödytä kemosh jälkeen)

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

M. McCormack, D. Gallardo Rincón, G. Eminowicz, P. Diez, L. Farrelly, C. Kent⁶, E. Hudson, M. Panades, T. Mathews, A. Anand, M. Persic, J. Forrest, R. Bhana, N. Reed, A. Drake, H. Stobart, A. Mukhopadhyay, A.M. Hacker, A. Hackshaw, J.A. Ledermann. LBA8 A randomised phase III trial of induction chemotherapy followed by chemoradiation compared with chemoradiation alone in locally advanced cervical cancer: The GCIG INTERLACE trial. *Annals Oncol*, vol 34, suppl 2, s1276, 2023

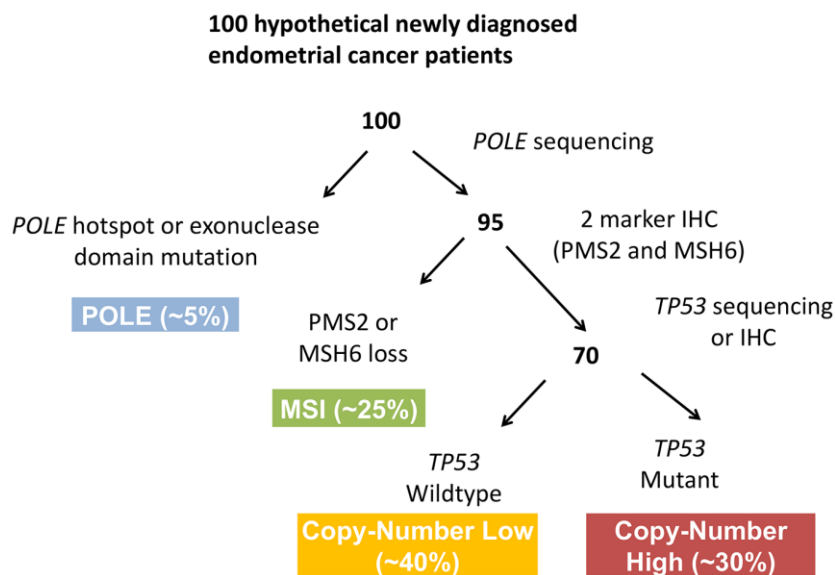
Vuonna 2024 Fingog suosittelee, että vanhan, vuoden 2009 FIGO levinneisyysluokittelun rinnalla käytetään uutta, vuoden 2023 FIGO levinneisyysluokittelua merkiten uusi luokittelu sulkuihin. Näin opettelemme uuden merkittävästi aikaisemmasta poikkeavan luokittelun käyttöä. Riskiluokituksessa ja adjuvanttihoidoissa käytetään vielä entisiä ohjeita.

Levinneisyyden ja riskin arviointi^{1,2}

- Histologia, gradus, LVI, molekulaarinen luokittelu (kuva 1).
- 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

Kuva 1. Kohdunrunгон syövän molekulaarinen luokittelu.³

Patients divided into TCGA subgroups



Taulukko 1. Kohdunrunkosyövän v. 2009 ja v. 2023 FIGO levinneisyysluokittelu.^{1,2}

Stage		v. 2009 FIGO levinneisyysluokittelu	v. 2023 FIGO levinneisyysluokittelu
Stage I		Rajoittunut kohtuun	Rajoittunut kohtuun ja munasarjaan
IA		rajoittuu kohdun limakalvolle tai max <50% myometriuminvaasio	Tauti rajoittuu kohdun limakalvoon TAI matala-asteinen endometrioidi syöpä, jossa myometriumin invaasio (MI) <50%, imusuoni-invaasio (LVSI) - / fokaalinen TAI hyvän ennusteen tauti
	IA1		Matala-asteinen endometrioidi syöpä, joka rajoittuu kohdun limakalvon polyyppiin TAI rajoittuu kohdun limakalvoon
	IA2		Matala-asteinen endometrioidi syöpä, jossa MI <50%, LVSI - / fokaalinen
	IA3		Matala-asteinen endometrioidi karsinooma, joka rajoittuu kohtuun ja munasarjaan
			= matala-asteinen endometrioidi syöpä, MI <50%, LVI - / fokaalinen, ei muita metastaaseja, ovariotuumori on unilateraalinen, rajoittuu ovarioon, ei kapseli-invaasiota eikä rypuuraa.
IB		≥50% myometriuminvaasio	Matala-asteinen endometrioidi syöpä, jossa MI ≥50% ja LVSI - / fokaalinen
IC			Aggressiiviset histologiset tyypit, jotka rajoittuvat polyyppiin tai kohdun limakalvoon
Stage II		Invasoi kohdunkaulan stroomaan, mutta ei ulkopuolelle	Kohdunkaulan strooman invaasio ilman extrauteriinista leviämistä TAI LVSI merkittävä TAI aggressiivinen histologia, jolla MI+
IIA			Kohdunkaulan strooman invaasio matala-asteisessa endometrioidissa syövässä
IIB			LVSI merkittävä matala-asteisessa endometrioidissa syövässä
IIC			Aggressiiviset histologiset tyypit, joilla on MI
Stage III		Paikallinen / alueellinen levinneisyys	Kasvaimen paikallinen ja/tai alueellinen leviäminen riippumatta histologisesta alatyypistä
IIIA		Invasoi kohdun seroosalle ja / tai adnexeihin	Invaasio kohdun seroosalle ja/tai adnexeihin
	IIIA1		Leviäminen munasarjaan tai munanjohtimeen (paitsi kun täytetään Stageen IA3 kriteerit)
	IIIA2		Leviäminen kohdun subseroosalle tai serosalle
IIIB		Kasvaa emättimeen tai parametrioihin	Leviäminen emättimeen ja / tai parametrioön tai lantion peroneumille
	IIIB1		Leviäminen emättimeen ja / tai parametrioön
	IIIB2		Metastaasi lantion peritoneumille
IIIC		Lantion ja/tai para-aortaalisten imusolmukkeiden etäpesäkkeet	Metastaasi lantion ja/tai para-aortaaliin imusolmukkeisiin
	IIIC1	Lantion imusolmuke-etäpesäkkeet	Metastaasi lantion imusolmukkeisiin
	IIIC1i		Mikrometastaasi (>0.2-2mm ja/tai >200 solua)
	IIIC1ii		Makrometastaasi (>2mm)

	IIIC2	Para-aortaaliset imusolmuke-etäpesäkkeet	Metastaasi para-aortaaliin imusolmukkeisiin munuaisvenaan saakka riippumatta siitä, onko metastaaseja lantion imusolmukkeissa
	IIIC2i		Mikrometastaasi (>0.2-2mm ja/tai >200 solua)
	IIIC2ii		Makrometastaasi (>2mm)
Stage IV		Kasvaa rakon tai suolen limakalvolle tai kaukaiset etäpesäkkeet	Etäpesäkkeet ja/tai leviäminen virtsarakon limakalvolle ja/tai suolen limakalvolle
IVA		Kasvaa rakon tai suolen limakalvolle	Leviäminen rakon ja/tai suolen limakalvolle
IVB		Kaukoetäpesäkkeet, esim. intra-abdominaaliset tai nivusimusolmukkeiden etäpesäkkeet	Vatsaontelon peritoneaalinen metastaasi lantion ulkopuolella
IVC			Etäpesäkkeet, mukaan lukien metastasointi munuaisvenan yläpuolisiin imusolmukkeisiin, keuhkoihin, maksaan, aivoihin tai luihin

Histologia⁴

- Ei-aggressiiviset histologiset tyypit
 - Endometrioidi karsinoma, low- grade (gradus 1 ja 2)
- Aggressiiviset histologiset tyypit
 - Endometrioidi karsinoma, high-grade (gradus 3)
 - Seröosi karsinoma (SC)
 - Clear cell karsinoma (CCC)
 - Mixed karsinoma (MC)
 - Undifferentiated karsinoma (UC)
 - Karsinosarkooma (CS)
 - Mesonephric-likekarsinoma
 - Gastrointestinal mucinous type karsinoma

Leikkaus¹

- **Standardi leikkauksena on mini-invasiivinen kohdun ja adneksien poisto.**
 - jos suuri kohturuptuurariski kohtua poistettaessa emättimen kautta, on tehtävä minilaparotomia tai käytettävä endopussia.
 - Avoleikkaus on suositeltavaa, jos metastaaseja esiintyy kohdun ja imusolmukkeiden ulkopuolella
- **Kohdunkaulan stroomaan levinneessä** syövässä suositellaan laajempaa kohdunpoistoleikkausta vain, jos sillä ei muuten päästä tuumorivapaaseen leikkaustulokseen
- Vaikka huuhtelunäytelöydös ei enää vaikuta levinneisyysmääritykseen, se vaikuttaa uusiutumisiin.
- **infrakoolinen omentinpoisto tehtävä, jos seroosi karsinoma, karsinosarkooma tai erilaistumaton karsinoma**
- Munasarjojen säästämistä voidaan harkita premenopausaalisilla <45-vuotiailla naisilla, joilla on low-grade endometrioidi syöpä (St IA2)
 - 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 poisto¹

- **vartijaimusolmuketutkimus voidaan harkita matalan riskin /keskikorkean riskin syövässä varmistamaan piilevä imusolmukemetastasointi**; systeemistä imusolmukkeiden poistoa ei suositella
 - vartijaimusolmuketutkimusta ei tarvitse tehdä, jos preop tutkimuksissa ei todeta lihasinvaasiota
 - ICG (indosyaaniivihreä) -menetelmä on 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 varmistamaan stage-luokitus**
 - vartijaimusolmuketutkimus on hyväksyttävä vaihtoehto
 - systemaattisessa imusolmukkeiden poistossa on tehtävä sekä pelvisten että para-aortalisten 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-aortaalista staging-leikkausta on harkittava
- **imusolmukemetastaaseiksi luetaan sekä makro- (>2mm) että mikrometastaasit (>0.2-2mm ja/tai >200 solua, pN1(mi))**
- **yksittäisten tuumorisolujen (ITC, ≤0.2mm ja ≤200 solua, pN0(i+))** prognostinen merkitys on vielä epäselvä

Kohdunrunгон syövän riskiluokat^{1,2}

- 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 merkittävään invaasioon (esiintyy ≥5 suonessa)
- **Molekulaarinen luokittelu**
 - Riskiryhmien määrittämiseksi on tehtävä kuvan 1 ja 2 mukaan:
 - POLE-sekvenointi kuvan 3. mukaan
 - DNA:n korjausproteiinien MLH1, PMS2, MSH2 ja MSH6 immunohistokemialliset tutkimukset ja

- p53 immunohistokemialliset tutkimukset
- Molekyylialatyypin määrittäminen voidaan suorittaa preop endometriumnäytteestä, jolloin sitä ei tarvitse toistaa kohtupreparaatista.
- Molekulaarinen luokittelu jaetaan neljään kategoriaan:
 - 1) ultramutatoituneet (**POLEmut**) – hyvä ennuste
 - 2) hypermutatoituneet (**MMRd** - mismatch repair deficient) – keskitason ennuste
 - 3) vähäkopiolukuiset (**NSMP** - no specific molecular profile) – keskitason ennuste
 - 4) runsaskopiolukuiset (**p53abn**) – huono ennuste
- MMR-proteiiniexpression 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 65-vuotialta.

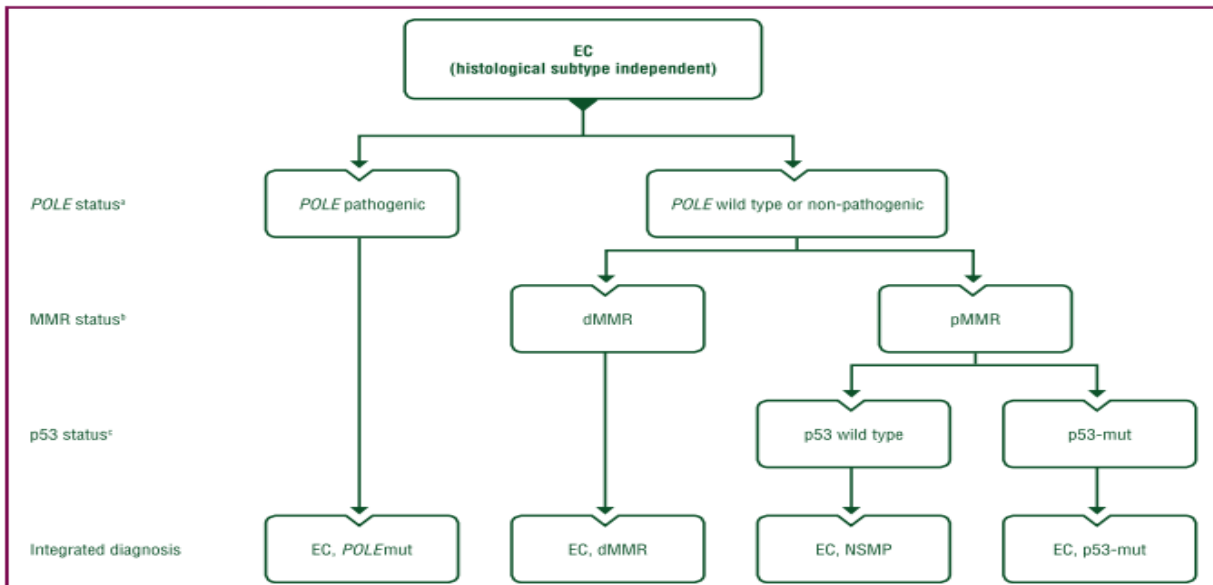
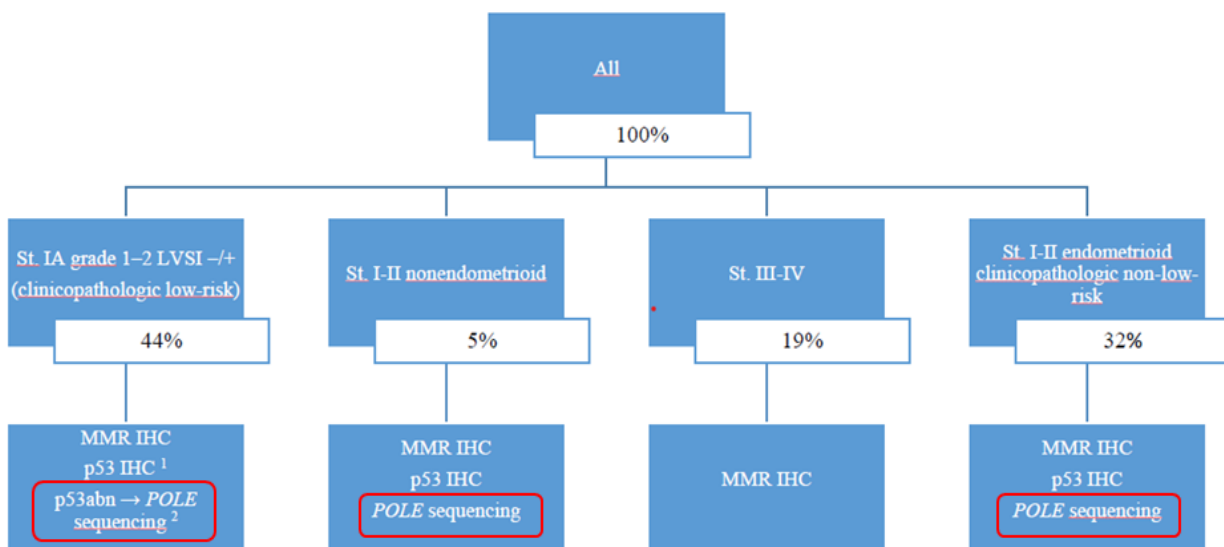


Figure 1. Diagnostic algorithm for the integrated molecular EC classification.

Kuva 2. Kohdunrunnon syövän molekulaarisen luokittelun algoritmi⁵

Kuva 3. Kohdunrunnon syövän molekulaaristen luokkien selvittäminen Suomessa immunohistokemiallisten tutkimusten (MSI ja p53-mutaatio) ja POLE-sekvenoinnin avulla.⁶



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

MMRd; deficient mismatch repair

NSMP; non-specific molecular profile

p53abn; p53 mutaatio

Adjuvanttihoito¹

- **Matala riskin syöpä**
 - adjuvanttihoito ei ole tarpeen
- **Keskittason riskin syöpä**
 - brakyterapiaa ≥ 60 v suositellaan vähentämään emättimen uusiutumaa
 - käytetään miel. emättimen sylinteriä
 - korkea-annosbrakyterapiassa annetaan emättimen ylimpään kolmannekseen **21-24 Gy 3-4 fraktiona 0.5mm syvyyteen** aplikaattorin pinnasta
 - **polyyyppiin tai endometriumille rajoittunut p53+ karsinoomassa ei adjuvanttihoitoa**
- **Korkean keskittason riskin syöpä**
 - imusolmukestaging tehty
 - brakyterapiaa suositellaan vähentämään emättimen uusiutumaa
 - lantion ulkoista sädehoitoa voidaan harkita, **jos StII tai huomattava LVSI**
 - **sädehoito aloitettava 6 viikon sisällä leikkauksesta**
 - 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**
 - 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**
- **Korkean riskin syöpä**
 - solunsalpaajahoito ja lantion ulkoinen sädehoito
 - **paklitakseli 175mg/m² ja karboplatiini AUC5-6 21pv välein x6**
 - **lantion ulkoinen sädehoito 45-50.4 Gy 25-28 fraktiossa 5-6 viikon aikana**
 - vaihtoehtona pelkkä solunsalpaajahoito
- **Levinnyt, metastaattinen syöpä**
 - MMRd / MSI-H
 - **dostarlimabi 500mg, paklitakseli 175mg/m² ja karboplatiini AUC5 iv 3vk välein x6, jatkaen dostarlimabi 1000mg iv 6vk välein ad 3v.⁹**
 - mini-HTA anomus tehty (HUS)
 - Postoper jäännöstuumoria
 - yksilöllinen hoito: solunsalpaajahoito \pm lantion ulkoinen sädehoito
 - kuvantamisohjattua adaptiivista brakyterapiaa suositellaan, jos leikkauksen jälkeen jää emättimeen residuaalia
 - ulkoisen sädehoidon jälkeen boostataan emättimen pohjaan 8-11 Gy 2-3 fraktiona

- inoperaabeli paikallisesti edennyt kasvain
 - definitiivinen lantion ulkoisen sädehoito +/- kohdunsisäinen brakyterapia (IGBT)
 - 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
 - boostaus residuaali-imusolmukkeeseen, imusolmukekapselin ulkopuoliseen leviämiseen ja positiiviseen lateraaliseen resektiomarginaaliin totaali 55-60 Gy EQD2
- Inoperaabeleille ja huonokuntoisille potilaille, NSMP- potilaille
 - medroksiprogesteroniasetaatti 250 mg/vrk tai megestroliasetaatti 160 mg/vrk
 - aromataasi-inhibiittorit letrotsoli 2,5mg/vrk vrk ja anastrotsoli 1mg / vrk
 - antiestrogeenit tamoksifeeni 20mg /vrk ja fulvestrantti 250mg im / 4vk

Syövän uusiutuma^{1,5}

- **Ei aikaisempaa sädehoitoa**
 - paikallisissa uusiutumissa lantion ulkoinen sädehoito ± sytostaattihoido ± brakyhoito
 - jos vaginaresidiivi, lantion ulkoinen sädehoito + 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 antaa ulkoista sädehoitoa
 - jos uudelleen sädetys lantion ulkoisella sädehoidolla ei ole mahdollinen, voidaan kudoksensisäistä brakyhoitoa harkita tapauskohtaisesti
 - solunsalpaajahoito
 - leikkausta voidaan harkita vain, jos ei oletettua jäännöstuumoria
- **Useiden kaukomestastaasien uusiutuma**
 - radikaali paikallinen hoito, mm. leikkaus, sädehoito (stereotaktinen sädehoito)
 - sytostaattihoidon hyöty on epävarmaa

- **Systeemihoido syövän edetessä hoidon aikana tai uusiutumassa^{17,18}**
 - selvitettävä syövän hormonireseptoristatus, mikrosatelliitti-instabiliteetti, p53, HER2
 - **standardi sytostaattihoido on paklitakseli 175mg/m² ja karboplatiini AUC5-6 21pv välein x6**
 - toisen linjan sytostaattihoidolle ei ole standardia hoitolinjaa
 - NCCN vaihtoehtoina:
 - docetakseli – karboplatiini
 - paclitakseli – karboplatin - bevasitsumabi
 - docetakseli 31%, viikko-paclitakseli 27%, doksorubicin 22%, PLD 20%, ifosfamidi 15%, topotecan 9%, gemsitabiini 4%
 - **Jos dMMR / MSI-H**
 - **Dostarlimabi 500mg iv, paklitakseli 175mg/m² iv ja karboplatiini AUC5 iv 3vk välein x6, jatkaen dostarlimabi 1000mg iv 6vk välein ad 3v.⁹**
 - **Dostarlimabi 500mg iv 3vk välein 4 syklin ajan, sitten 1000mg iv 6vk välein¹¹**
 - monoterapiana edenneen tai uusiutuneen endometriumsyövän hoitoon, kun syöpä on edennyt aiemman platinapohjaisen hoidon aikana tai sen jälkeen
 - **Pembrolitsumabi 200mg iv 3vk välein tai 400mg iv 6vk välein¹²**
 - monoterapiana edenneen tai uusiutuneen endometriumsyövän hoitoon, kun tauti on edennyt aiemmin annetun platinapohjaisen hoidon aikana tai sen jälkeen
 - **Jos MMRp**
 - **Pembrolitsumabi 200mg iv 3vk välein tai 400mg 6vk välein + lenvatinibi 2x10mg po/vrk¹⁰**
 - yhdistelmähoito edenneen tai uusiutuneen endometriumsyövän hoitoon potilailla, joiden tauti on edennyt aiemmin annetun platinapohjaisen hoidon aikana tai sen jälkeen¹¹
 - standardi sytostaattihoido
 - **Jos HER2+**
 - **Trastuzumabi 8mg/kg 1. kerralla, sitten 6mg/kg + paklitakseli 175mg/m² + karboplatiini AUC5 progressioon / toksisuuteen saakka¹³**
 - hyvä vaste seröösissä endometriumsyövässä
 - sopii myös karsinosarkooman hoitoon¹⁴
 - NCCN hyväksynyt sekä HER2+ seröösin karsinooman että HER2+ karsinosarkooman hoitoon

- **Jos p53+**
 - **Bevasitsumabi + paklitakseli + karboplatiini**
 - Bevasitsumabin monoterapian käytössä todettu vain vähäinen kliininen hyöty kohdunrunгон syövässä¹⁵
 - mutta p53-mutatoituneiden endometriumsyöpäpotilaiden todettiin hyötyvän bevasitsumabin lisäämisestä sytostaattihoitoon¹⁶
- **Jos ER / PR –reseptorit +, NSMP +**
 - hormonihoitoa suositellaan ensisijaisesti matalan asteen (G1-2) karsinoomassa ja NSMP-positiivisille potilaille
 - **medroxyprogesteroniasetaattia 200(-300)mg suositellaan**
 - aromataasi-inhibiittorit letrosoli 2,5mg / vrk ja anastrotsoli 1mg / vrk
 - antiestrogenit tamoksifeeni 20mg /vrk ja fulvestrantti 250mg im / 4vk

Fertiliteetin säästävä hoito

- Voidaan harkita potilaalla, jolla atyyppinen hyperplasia / atyyppinen intraepiteliaalinen neoplasia (AH/EIN) tai noninvasiivinen G1(-2) endometrioidi karsinooma 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 säästävä hoito ei ole standardihoitoa
 - potilaalla oltava toive säilyttää hedelmällisyys
 - vaatii tarkkaa seurantaa 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

- o Synnytyksen jälkeen suositellaan kohdun ja sivuelimien poistoa johtuen suuresta uusiutumisriskistä
 - o 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* 2021;31:12-39.
2. Berek J et al. FIGO Women's Cancer Committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynecol Obstet* 2023;162:383-94.
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. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours, WHO Classification of Tumours. Vol4. 5th ed. IARC Press; 2020.
5. Oakin A et al. Endometrial cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Guidelines Committee. *Annals of Oncology* 2022;33(9):860-77.
6. Loukovaara M et al. Personalized Treatment for Endometrial Carcinoma (PETREC): study design and methods of a prospective Finnish multicenter trial. *Int J Gynecol Cancer* 2023;33(11):1807-11.
7. 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.
8. 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.
9. Mirza M et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer. *N Eng J Med* 2023;388:2145-58.
10. Makker V et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Eng J Med* 2022;386:437-48.
11. Oaknin A et al. Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized phase 1 clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6:1766-72
12. O'Malley D et al. Pembrolizumab in patients with microsatellite instability-high (MSI-H) advanced endometrial cancer: updated results from KEYNOTE-158. *Ann Oncol* 2021;32 (suppl 5):S725-72.
13. Fader AN et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel compared with carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in advanced (stage III-IV) or recurrent uterine serous carcinomas that overexpress Her2/Neu: updated overall survival analysis. *Clin Cancer Res* 2020;26(15):3928-35.
14. McNamara B et al. HER2 oncogene as molecular target in uterine serous carcinoma and uterine carcinosarcoma. *Cancers* 2023;15:4085.
15. Rubinstein M et al. Bevacizumab in advanced endometrial cancer. *Gyn oncol* 2021;161:720-6.
16. Thiel K et al. TP53 sequencing and p53 immunohistochemistry predict outcomes when bevacizumab is added to frontline chemotherapy in endometrial cancer: an NRG oncology / Gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2022;40:3289-3300.
17. Karpel H et al. Treatment options for molecular subtypes of endometrial cancer in 2023. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2023;35:270-8.
18. Karpel H et al. Biomarker-driven therapy in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2023;33:343-50.

- 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 invasoimytometriumiä
IB	Invaasio ≤ myometriumin puolivälin
IC	Invaasio > myometriumin puolivälin
II	Kasvain on levinnyt lantioon
IIA	Kohdun sivuelimiin

IIB	Muihin lantion kudoksiin
III	Kasvain on levinnyt vatsaonteloon/retroperitonealisesti
IIIA	Yhteen paikkaan
IIIB	Kahteen tai useampaa paikkaan
IIIC	Lantion ja/tai para-aortaalisiiin 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)
 - pienet, paikalliset ESS LG: konservatiivinen fertiilitietin säästävä hoito harkittavissa
 - UUS, ESS HG ja AS-SO: munasarjojen poisto aina suositeltavaa
- huuhtelunäyte vatsaontelosta
- suurentuneiden tai makroskooppisesti epäilyttävien imusolmukkeiden poisto
- kasvainnäytteestä hormone reseptorimääritys (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): 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
 - 2-5 vuoden hormonaalista liitännäishoitoa voi harkita

1) Solunsalpaajahoidot

- 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: ifosfamidi-doksorubisiini, gemitabiini-dosetakseli
- 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, vaihdetaan toiseen hormonihoitoon
 - jos tauti etenee useamman hormonihoidon läpi: (ifosfamidi-)doksorubisiini, gemitabiini-dosetakseli
- 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
 - hormonihoito: aromataasi-inhibiittori, keltarauhashormoni
 - solunsalpaajat: samat kuin ensilinjassa, yleensä yksittäiset solunsalpaajat
 - levinneessä taudissa voi harkita debulking leikkausta, jos saadaan sytostaattivastetta ja arvioidaan päästävän optimaaliseen leikkaustulokseen $R = 0$
 - edennyt tai inoperaabeli LMS 1. linjassa hyväkuntoisille: doksorubisiini-trabektediini
- LMS: myöhemmissä linjoissa voidaan harkita esim trabektediinia, gemitabiinia, dakarbatsiinia tai temotsolamidia, vinorelbiiniä, patsopanibia (korvattavuus vain 2. linjassa), 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 fuusiogeneeni ja muut hoidot tehottomia: larotrekiniibi

Kirjallisuusviitteet:

Altman AD et al. 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 et al. Clinical management of Uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 2009a; 10: 1188-98.

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

Gadducci A et al. Endometrial stromal tumors of the uterus: Epidemiology, pathological and biological features, treatment options and clinical outcomes. *Gynecol Oncol* 2023; 171: 95-105.

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 et al. 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 et al. Uterine Adenosarcoma: a Review. *Curr Oncol Rep* 2016; 18: 68.

Park JY et al. The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2011; 122: 255-9.

Pautier P et al on behalf of the French Sarcoma Group. Doxorubicin alone versus doxorubicin with trabectedin followed by trabectedin alone as first-line therapy for metastatic or unresectable leiomyosarcoma (LMS-04): a randomized, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23: 1044-54.

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 et al. High grade undifferentiated uterine sarcoma: surgery, treatment, and survival outcomes. *Gynecol Oncol* 2012; 127: 27-31.

Van der Graaf WT et al. 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

EPITELIAALINEN MUNANJOHDIN-, MUNASARJA – JA VATSAKALVOSYÖPÄ ja RAJALAATUISET KASVAIMET

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 $\leq 1\text{cm}$ =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-aortaalisten imusolmukkeiden poisto (LND)

Imusolmukestaging (lantion ja para-aortaalialueen lymfadenektomia) tulee suorittaa	Imusolmukestagingia (lantion ja para-aortaalialueen lymfadenektomia) ei suositella
Levinneisyysasteet I-II, kaikki muut epiteliaaliset histologiat (low ja high-grade seroosi, low ja high grade endometrioidi, kirkassoluinen, karsinosarkooma, musiini infiltratiivinen) paitsi musiini ekspansiilinen	Levinneisyysaste I-II musiini ekspansiilinen Levinneisyysasteet III-IV, suositellaan vain suurentuneiden/poikkeavien imusolmukkeiden poisto Incidental STIC Rajalaatuiset kasvaimet

- Levinneisyysasteissa I-II staging levinneisyyden selvittämiseksi
 - ei ole tarpeen levinneisyysasteen I musinoosissa taudissa (expansile-tyyppi)
 - ei ole tarpeen, jos sattumalta todetaan STIC (incidental STIC), mutta peritoneum stagingia suositellaan mieluiten mini-invasiivisesti
 - vatsaontelon huuhtelunesteen sytologia, peritoneumbiopsiat lantiosta, parakoolisesti ja palleasta, vähintään infrakoolisen omentin resektio, mahdollisen jäljellä olevan adneksin poisto

- sattumalta löytyneen STIC-löydöksen jälkeen suositellaan testattavaksi iturata BRCA1/2-geenimutaatioiden ja perinnöllisyyslääkärin harkinnan mukaan myös muiden korkean penetranssin geenimutaatioiden suhteen
- levinneisyysasteissa III-IV, radiologisesti tai kliinisesti poikkeavat / kookkaat imusolmukkeet
- Leikkausyksikössä täytyy olla riittävä kokemus leikkausten suorittamisesta ja leikkaajana gynekologinen onkologi. Suositellaan ESGOn laatukriteereiden noudattamista ja moniammatillista arviointia (Minimissään ≥ 20 sytoreduktiivista leikkausta/vuosi)
- Suoli-, vatsakalvo- tai parenkymielinresektioissa 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
- BRCA1 ja -2 testauksen lisäksi tuumorin HRD-status tulee määrittää diagnoosivaiheessa
- 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 laparoscopia-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 ekspansiilinen 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 uusiutumiset ovat usein ovarion ulkopuolisia ja näin vaikeammin hoidettavia. Näissä tapauksissa FSS ei ole suositeltava.

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) (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)	Any T, Any N, M1 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 (expansiilinen) taudeissa edellyttäen, että primaarileikkauksen ja kuvantamisen perusteella voidaan määritellä tauti stage IA:ksi
- Sattumalta löytyneessä STIC-muutoksessa ei suositella solunsalpaajahoitoa, mikäli kirurginen/peritoneaalinen staging on tehty
- 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 (platina hoitoa 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 uusiutumisen riski on korkea ja mahdollisuutta sytostaattihoidon jälkeiseen ylläpitohoitoon tulisi harkita ja pohtia jokaisen potilaan kohdalla; ylläpitohoitojen vaihtoehtoja ovat bevasitsumabi, olaparibi, bevasitsumabin ja olaparibin yhdistelmä sekä niraparibi. Näiden ylläpitohoitojen käyttöindikaatioita 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 määriteltujen korkean riskin potilaille: kun levinneisyysaste IIIB tai IIIC ja leikkaustulos on ollut suboptimaalinen (jäännöskasvaimen koko > 1 cm) tai levinneisyysaste IV leikkaustuloksesta huolimatta
- Bevasitsumabin liittämistä ensilinjan hoitoon voidaan harkita myös, mikäli sytostaattivaste todetaan riittämättömäksi eli laskennallinen KELIM-arvo (CA12-5 elimination constant K) todetaan epäsuotuisaksi (<1)
- 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 viikkoa 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 karsinooma, olaparibi ylläpitohoitoa, edellyttäen että on saatu vaste platinapohjaiselle hoidolle. Ylläpitohoitoaika 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/suositteltu 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:
 - 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 sytoreduktoon (=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 ≤ 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 uusiutumaman hoitoa (erityistilanteissa yksittäisen uusiutumaman 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 BRCA- tai HRD-status ei ole tiedossa, se on testattava uusiutumaman yhteydessä
- Mikäli tauti ei ole progredionut platinapohjaisen hoidon aikana, kyse on platinasensitiivisestä uusiutumasta, mutta platinavapaa intervalli on prediktiivinen platinavasteelle uusiutumassa

- platinasensitiivisissä uusiutumissa aloitetaan karboplatiini yhdistettynä pegyloituun liposomaaliseen doksorubisiiniin (PLD), taksaaniin tai gemitabiiniin huomioiden potilaan aiempien hoitojen haitat (karboplatiini yhdistettynä pegyloituun liposomaaliseen doksorubisiiniin saattaa olla ensisijainen vaihtoehto)
- platinakombinaation kesto 6 sykliä
- **Bevasitsumabi platinasensitiivisen uusiutuneen taudin hoidossa:** sytostaattihoitoon liitettynä (liposomaalinen doksorubisiini-karboplatiini (ensisijainen), paklitakseli-karboplatiini, gemitabiini-karboplatiini) ja sen jälkeen ylläpitohoitona. Uusiutuneessa taudissa tutkimuksissa käytetty annos on ollut 15mg/kg (tai sytostaattihoitoon 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.
 - Mikäli PARP-inhibiittorihoitoa ei ole käytetty ensilinjassa, se on ensisijainen vaihtoehto platinaherkässä uusiutumassa ylläpitohoidoksi monoterapiana, mikäli potilaalla on somaattinen tai ituradan BRCA1/2-mutaatio tai tuumori on HRD-positiivinen, ja platinalle on saatu täydellinen tai osittainen vaste.
 - **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 tuumorin **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, gemitabiini, 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

Rajalaatuiset kasvaimet

Primaarileikkaus

- kohdun, kohdun sivuelinten, ja vatsapaidanpoisto
 - musiinissa umpilisäke, seroosissa vain poikkeava umpilisäke poistetaan
 - jos fertiilitietin säästäminen on tarpeen, voidaan säästää kohtu ja terve adnex
 - seroosissa kystaenukleaatio on hyväksyttävää, jos muutos on bilateraalin. Tällöinkin suositellaan toisen puolen adnexin poistoa koska kystaenukleaation jälkeen residiviriski on korkea, 40% luokkaa.
 - jos toinen ovario on terve ja säästetään, jäävän ovarion biopsiota ei suositella
 - fertiilitietin säästävän leikkauksen jälkeen myöhemmin tehtävästä täydentävästä kohdun ja toisen adneksin poistosta ei ole ennusteellista hyötyä
- omentti poistetaan colon transversumin alapuoliselta osaltaan
- peritoneumbiopsiat otetaan kuten munasarjasyövässä
- imusolmukkeiden poisto ei ole tarpeen

Restaging rajalaatuisissa kasvaimissa

Restaging-operaatioista ei ole vaikutusta elinajan ennusteeseen, joten restaging-leikkausta on syytä harkita vain, jos kyseessä on seroosi mikropapillaarinen alatyypipi tai primaarileikkauksessa on tehty puutteellinen vatsaontelon tarkastelu (lähinnä peritoneumpinnat). Näyttö hyödystä mikropapillaarisen alatyypinkin kohdalla on kuitenkin vähäinen.

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 J et 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, GCIg, October 15 – 21, 2021.

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.

You B et al. Identification of Patients With Ovarian Cancer Experiencing the Highest Benefit From Bevacizumab in the First-Line Setting on the Basis of Their Tumor-Intrinsic Chemosensitivity (KELIM): The GOG-0218 Validation Study. *J Clin Oncol.* 2022 Dec 1;40(34):3965-3974.

Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 10;25(20):2928-37.

EI-EPITELIAALINEN MUNASARJASYÖPÄ



SUKUPIENAKASVAIMET, ITUSOLUKASVAIMET

Levinneisyystutkimukset

- vartalon TT (nuorilla MRI)
- kasvainmerkkiaineet
 - sukupienakasvaimet: inhibiini, AMH, CA12-5, AFP (E2, testo)
 - SCCOHT: kalsium, NSE, CgA
 - itusolukasvaimet: AFP, LD, hCG, hCG-B (E2, testo)

SUKUPIENAKASVAIMET

Ensileikkaus

- kohdun ja sivuelinten poisto, vatsapaidan poisto
- huuhe- ja kudosnäytteiden otto vatsaontelosta
- poikkeavien imusolmukkeiden poisto
- levinneessä taudissa maksimaalinen sytoreduktio
 - *Granulosasolukasvain*: 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
 - *Small cell carcinoma of the ovary of hypercalcemic type (SCCOHT)*: aina radikaalileikkaus, pelvinen ja para-aortaalinen lymfadenektomia

Liitännäishoito

Granulosasolukasvain

- 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 I G2-IV: BEP x3-4, (>40v EP) tai PK x6

SCCOHT

- sisplatiini-etoposidi

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), VIP (etoposidi-ifosfamidi-sisplatiini), CAP (syklofosfamidi-doksorubisiini-sisplatiini), paklitakseli, dosetakseli, karboplatiini, syklofosfamidi, doksorubisiini, ifosfamidi
- hormonaaliset hoidot: aromataasi-inhibiittori, tamoksifeeni, leuproreliini, MPA
- GCT: bevasitsumabi (single)
- paikallinen sädehoito

Muuta

- Granulosolukasvain St IA-B: leikkauksen jälkeen mahdollinen estrogeenihoito yksilöllisesti

ITUSOLUKASVAIMET

Ensileikkaus

- kohdun ja sivuelinten poisto
- jos raskaus toive, voidaan poistaa ainoastaan adneksi. Kohtu ja terve adneksi tai edes osa toisesta ovarioista voidaan säästää, vaikka kyseessä olisi levinnyt tauti
- vatsapaidan poisto
- huuhe- ja kudoksetten otto vatsaontelosta
- poikkeavien imusolmukkeiden poisto
- levinneessä taudissa sytoreduktio
 - nuorilla vältetään liian ekstensiivistä kirurgiaa (kemosensitiivinen syöpä)

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 (tai sisplatiinin sijaan karboplatiini), EP, TIP (paklitakseli-ifosfamidi-sisplatiini) tai IP, VeIP (vinblastiini- ifosfamidi-sisplatiini), VIP, 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 et al. Non-epithelial ovarian cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4): iv1-iv18

Mangili G et al. 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 et al. Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) Consensus Review for Ovarian Germ Cell Tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24, 48-54.

Sessa C et al. ESGO-SIOPE guidelines for the management of adolescents and young adults with non-epithelial ovarian cancer. *Lancet Oncol* 2020; 21: e360-8.

NCCN Guidelines Version 2.2023, Epithelial Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/ Primary Peritoneal Cancer & Less Common Histopathologies,

Di Saia PJ et al. *Clinical Gynecologic Oncology*, 2022, 10th edition.

Taulukko 1. Trofoblastitautien luokittelu (WHO 2020).

Tumor-like lesions	Exaggerated placental site reaction (benigni) Placental site nodule and plaque (benigni) <ul style="list-style-type: none"> Atypical placental site nodule (PSTT:n esiaste)
Abnormal (nonmolar) villous lesions	
Molar pregnancies (rypäleraskaudet) (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

- Heterofiiliset vasta-aineet
 - Voivat aiheuttaa väärän positiivisen S-hCG-tuloksen (pitoisuus tyypillisesti <150 ky/l).
 - Virtsan hCG on negatiivinen (heterofiiliset 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 rypäleraskauden 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, tautirelapsei
 - 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

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.
 - Aktinomysiini-D 0,5 mg i.v. 5 peräkkäisenä päivänä 14 päivän välein
 - Aktinomysiini-D 1,25 mg/m² i.v. 14 päivän välein (ei istukkasyövässä eikä metotreksaatille resistentissä taudissa, kts. alla)
- Aktinomysiini-D aiheuttaa enemmän sivuvaikutuksia kuin metotreksaatti (alopecia, pahoinvointi, myelosuppressio, ekstravasaatioissa pehmytkudosvaurio). Aktinomysiini-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, aktinomysiini-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 aktinomysiini-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, aktinomysiini-D, sisplatiini) voi osoittautua tehokkaaksi. Solunsalpaajille resistenteissa 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 solunsalpaajahoido 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-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 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 1.2024 – October 27, 2023. 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-Leydiginsolutuumori; 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 merkittävästi.
- 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, Velthuisen 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. *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, Febbraro 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 2.2023 – October 30, 2023. 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 2.2024 – September 27, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf

Stjepanovic N, Villacampa G, Nead KT, Torres-Esquius 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*. *J Natl Cancer Inst* 2020;112:1242–1250.

Manning-Geist BL, Gatus 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
- Yleisvoinnin 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 hormonihoidon 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.

Taulukko 1. Varovaisuusperiaatteet hormonihoidon käytössä gynekologisissa syövässä. Muissa kuin mainituissa tilanteissa ei syövästä johtuvia vasta-aiheita käytölle.

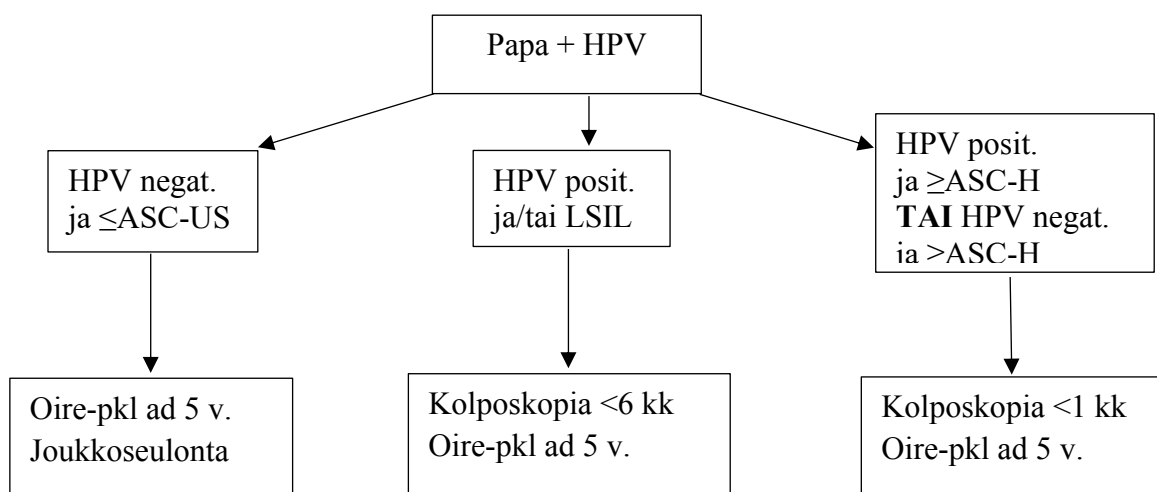
Paikallinen hoito	
Kohtusarkoomat (erityisesti reseptoriposiitiviset)	<ul style="list-style-type: none"> • Noudatettava varovaisuutta; tutkimustieto puutteellista. • Granuloosasolukasvain stage IA-B: voi käyttää harkiten.
Endometrioidi munasarjasyöpä	
Sukupienakasvaimet	
Systeemihoido	
Kohdunrunkosyöpä 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 peritoneaalisia implantteja, muuten tapauskohtainen harkinta.
Kohtusarkoomat (erityisesti reseptoriposiitiviset)	
Endometrioidi munasarjasyöpä	
Low grade seröosi munasarjasyöpä	
Seröosi rajalaatuinen munasarjakasvain	
Sukupienakasvaimet	

Taulukko 2. Gynekologisten syöpien seuranta.

Ulkosynnyttinsyöpä (levyepiteeli)	Matala riski	Stage I-II, ei liitännäishoitoja	1.-2. vuosi 6 kk välein 3.-5. vuosi 12 kk välein
	Korkea riski	1) Stage I-II ja liitännäishoito 2) 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
Vulvovaginaalinen melanooma	Matala riski	AJCC-luokat I, IIA, IIIA	6-12 kk välein 5 vuoden ajan
	Keskikorkea riski	AJCC-luokat IIB, IIC ja IIIB	Jos täydentävää LND ei ole tehty, nivusen uä 1.-2. vuosi 4–6 kk välein ja 3.-5. vuosi 6–12 kk välein. CT-kuvaus 4–12 kk välein
	Korkea riski	AJCC-luokat IIIC-D ja IV	PET/CT 4–12 kk välein
Kohdunkaulasyöpä	Radikaalisti leikattu stage I levyepiteelikarsinooma tai		1. vuosi 6 kk välein 2. vuosi 12 kk välein

	usual type adenokarsinooma, ei liittämissähoitoja	24 kk kohdalla exit-papa ja HPV-testi, jatko seuranta kts. kuva 1.	
	Radikaalisti leikatut + liittämissähoito	4 kk välein ad 2 v., 6 kk välein ad 3 v. 36 kk kohdalla exit-papa ja HPV-testi, jatko seuranta kts. kuva 1.	
	Kemosädehoidetut	4 kk välein ad 2 v., 6 kk välein ad 3 v. ja oire-pkl ad 5 v. Alavatsan MRI 4 kk ja 12 kk, koko kehon PET-TT 8 kk.	
	Fertiliteetti säästään leikatut	1.-2. vuosi 4 kk välein (HPV-testi 4 kk, 12 kk ja 24 kk) 3. vuosi 6 kk välein Sitten oire-pkl ad 5 v.	
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 – Edennyttä, metastaattinen	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 kontrollikäyntien yhteydessä 3 vuoden ajan, sitten vuosittain ad 5 v.	
Epiteliaalinen munasarjasyöpä	Matala riski	Stage IA-B low grade seröosi, G1-2 endometrioidi tai musinöosi karsinooma, asianmukainen levinneisyysleikkaus tehty, ei liittämissähoitoja	Yksi käynti 6 kk, jonka jälkeen oire-pkl ad 3 v.
	Korkea riski	1) High grade seröosi, G3 endometrioidi ja kirkassoluinen karsinooma stagesta riippumatta 2) Stage IC-IV low grade seröosi, G1-2 endometrioidi tai musinöosi karsinooma 3) Fertiliteetti säästään leikatut	1. vuosi 3 kk välein 2.-3. vuosi 6 kk välein Sitten oire-pkl ad 5 v. Ylläpitohoito (bevasitumabi, parpi) lasketaan mukaan seurantaan.
Munasarjan itusolukasvain	Huomioidaan, onko operoitu säästävällä 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.		

	Granuloosasolutuumoreissa seurannan kesto määräytyy yksilöllisesti huomioiden kasvaimen myöhäinen uusiutumistaipumus (mediaaniaika uusiutuman ilmaantumiseen 4-6 v.). Kasvainmerkkiaineiden (estradioli, inhibiini, AMH, testosteroni) seuranta mikäli diagnoosivaiheessa koholla (granuloosasolutuumoreissa 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-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 (uusiutumiskriisi 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 1.2024 – September 20, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Vulvar cancer. Version 3.2024 – December 21, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vulvar.pdf.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Uterine neoplasms. Version 1.2024 – September 20, 2023. 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.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Ovarian cancer, including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. Version 2.2023 – June 2, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Gestational trophoblastic neoplasia. Version 1.2024 – October 27, 2023. 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.