

**KOHDUN SARKOOMAT JA KARSINOSARKOOMAT  
TAYS:SSA VUOSINA 2000–2001 JA 2004–2005**

Elisa Niiranen  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen laitos  
Naistentaudit ja synnytykset  
Kesäkuu 2010

---

Tampereen yliopisto  
Lääketieteen laitos  
Naistentaudit ja synnytykset

NIIRANEN ELISA: KOHDUN SARKOOMAT JA KARSINOSARKOOMAT  
TAYS:SSA VUOSINA 2000–2001 JA 2004–2005

Kirjallinen työ, 25 s.  
Ohjaaja: vt. professori Johanna Mäenpää

Kesäkuu 2010

---

Avainsanat: leiomyosarkooma, endometriumin stroomasarkooma, karsinosarkooma, hoitokäytäntö, liitännäishoito

Kohdun sarkoomat ja karsinosarkoomat ovat harvinaisia ja aggressiivisia kasvaimia, joiden ennuste on useimmiten huono. Uusia tapauksia todetaan Suomessa vuosittain noin 30. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää retrospektiivisesti kohdun sarkoomien ja karsinosarkoomien epidemiologiaa TAYS:n alueella vuosina 2000–2001 ja 2004–2005, saada tietoa kasvaimien ennusteista sekä verrata aikajaksojen hoitokäytäntöjä keskenään.

Aineisto kerättiin TAYS:n naistentautien poliklinikan tilaston perusteella. Samalla osallistuttiin NSGO:n (Nordic Society of Gynecological Oncology) yhteispohjoismaalaiseen tutkimukseen. Aineisto koostui vuosina 2000–2001 ja 2004–2005 TAYS:ssa hoidetuista kohdun sarkooma- ja karsinosarkoomapotilaista. Analyysiin käytettiin SPSS for Windows -ohjelman versiota 15.0 hyödyntäen prosentuaalisia osuuksia, frekvenssijakaumia, ristiintaulukointia,  $\chi^2$ -testiä ja Kaplan Meierin -metodia.

Tutkimukseen hyväksyttiin 37 potilasta: 7 leiomyosarkoomaa, 17 karsinosarkoomaa, 11 endometriumin stroomasarkoomaa ja 2 muuta sarkoomaa. Vuosina 2000–2001 tapauksia oli 17 ja vuosina 2004–2005 20. Kaikki potilaat saivat hoitoa ensimmäisessä vaiheessa. Leikkaushoitoa sai 97 % potilaista. Useimmiten leikkaus koostui kohdun-, munasarjojen ja -johdinten ja imusolmukkeiden poistosta sekä vatsaontelon huuhtelusta. Liitännäishoitoa sai 57 % potilaista: 41 % sädehoitoa ja 27 % kemoterapiaa. Karsinosarkoomaa sairastaville annettiin eniten liitännäishoitoja. Viiden vuoden elossaolo-osuus oli leiomyosarkoomissa 83 %, karsinosarkoomissa 13 % ja endometriumin stroomasarkoomissa 67 %. Vuosien 2000–2001 seurantaryhmässä uusiutumia ilmaantui 33 %:lle leiomyosarkoomaa, 63 %:lle karsinosarkoomaa ja 33 %:lle endometriumin stroomasarkoomaa sairastavista potilaista.

Tautitapauksia oli odotettua enemmän TAYS:n alueella. Karsinosarkoomat käyttäytyivät aggressiivisimmin. Hoitokäytännöissä ei ollut eroja aikajaksojen välillä. Levinneisyysaste näyttäisi vaikuttavan ennusteeseen selvimmin. Tulevaisuudessa tarvitaan lisää tutkimuksia varsinkin liitännäishoidoista.

# SISÄLLYS

<b>1 JOHDANTO .....</b>	<b>1</b>
<b>2 AINEISTO JA MENETELMÄT .....</b>	<b>4</b>
<b>3 TULOKSET .....</b>	<b>6</b>
3.1 POTILASMATERIAALI .....	6
3.2 DIAGNOOSIMENETELMÄT JA LEVINNEISYYSLUOKITUS .....	8
3.3 LEIKKAUSHOITO .....	9
3.4 LIITÄNNÄISHOIDOT .....	9
3.5 UUSIUTUMAT, ELOSSAOLO JA ENNUSTE .....	10
<b>4 POHDINTA .....</b>	<b>12</b>
4.1 LEIOMYOSARKOOMAT .....	12
4.2 KARSINOSARKOOMAT .....	15
4.3 ENDOMETRIUMIN STROOMASARKOOMAT .....	17
4.4 YHTEENVETO .....	19
<b>LÄHTEET .....</b>	<b>21</b>

# 1 JOHDANTO

Kohdun sarkoomat ovat harvinaisia pahanlaatuisia kasvaimia. Kohdunrunгон syövästä sarkoomia on noin 3–7 prosenttia ja kaikista naisten genitaalialueen syövästä vain noin 1 % (1). Kohdun sarkoomien ilmaantuvuus on noin 1–2 tapausta/100 000 naista (2). Suomessa todetaan vuosittain noin 30 uutta kohdun sarkoomaa (3).

Kohdun sarkoomat on tyypillisesti jaettu kolmeen histologiseen pääluokkaan: leiomyosarkoomiin, karsinosarkoomiin ja endometriumin stroomasarkoomiin. Kaikista kohdun sarkoomista leiomyosarkoomia on noin 40 %, karsinosarkoomia 40 %, endometriumin stroomasarkoomia 10–15 % ja erilaistumattomia sarkoomia 5–10 % (4).

Karsinosarkoomista on saatu viime vuosina uutta tietoa. Aiemmin niitä pidettiin puhtaasti sekamuotoisina kasvaimina, joissa on sekä karsinoomatyypisiä epiteliaalisia osia että sarkoomatyypisiä mesenkymaalaisia osia. Nykyään on vallalla näkemys, että karsinosarkooma onkin metaplastinen muoto endometriumin adenokarsinoomasta. Tätä on perusteltu karsinosarkooman ja endometriumin adenokarsinooman samantyyppisellä käyttäytymisellä. On myös todettu, että karsinosarkooman uusiutumaiset voivat olla histologisesti adenokarsinoomia. Adenokarsinoomapotilaiden hysterektomianäytteissä voi myös esiintyä karsinosarkoomaa. (4) Kuitenkin näiden kasvaintyyppien välillä on myös selkeitä eroavaisuuksia. Suurin ero on karsinosarkoomien selkeästi aggressiivisempi käyttäytymistapa. Karsinosarkoomia ei kuitenkaan pitäisi enää luokitella sarkoomiin (5). Monissa tehdyissä tutkimuksissa karsinosarkoomat analysoidaan kuitenkin kohdun sarkoomien yhteydessä, osaksi historiallisista syistä, ja niin myös tässä tutkimuksessa.

Gynekologisia syöpiä on luokiteltu levinneisyysasteen (stage) mukaan vuodesta 1958, jolloin FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) julkaisi ensimmäisen levinneisyysluokituksen. Vuoteen 2009 asti kohdun sarkoomat luokiteltiin levinneisyyden mukaan kuten kohdun endometriumin adenokarsinoomat. Tämä ei ollut tarkoituksenmukaista huomioiden endometriumkarsinoomien ja sarkoomien hyvinkin erilaiset luonteet. Vuoden 2009 keväällä FIGO julkaisi uuden levinneisyysluokittelun, jossa sarkoomat on huomioitu erikseen (taulukko 1). Leiomyosarkoomilla,

endometriumin stroomasarkoomilla ja adenosarkoomilla on oma luokittelunsa. Karsinosarkoomat taas luokitellaan edelleen endometriumkarsinoomien tapaan. (6)

Kohdun sarkoomat aiheuttavat oireina kohdun nopeaa kasvua ja runsaita epäsäännöllisiä vuotoja. Kohdunkaulakanavasta voi työntyä polypoottista kudosta (1, 7). Diagnoosiin voidaan päästä kohdun kaavintanäytteellä tai myös endometriumin imunäytteellä.

Hoito perustuu leikkaukseen sisältäen useimmiten kohdun ja sivuelinten poiston sekä joskus myös imusolmukkeiden poiston. Lisäksi voidaan tehdä vatsaontelon huuhtelu ja esimerkiksi vatsapaidan poisto. Liitännäishoidoista on ristiriitaisia tutkimustuloksia. Sädehoidolla voidaan vähentää paikallisten uusiutumien muodostumista. Kemoterapia tehoaa kohdun sarkoomiin ja karsinosarkoomiin hyvin vaihtelevasti. Hormonihoitoa voidaan käyttää erityisesti endometriumin stroomasarkoomissa. (8)

Sekä sarkoomissa että karsinosarkoomissa ennuste on huono. Viiden vuoden kuluttua elossa on vain alle 50 % leiomyosarkoomaa, karsinosarkoomaa tai erilaistumatonta endometriumin sarkoomaa sairastavista potilaista (4, 9). Vähiten aggressiivisesti käyttäytyy hyvin erilaistunut endometriumin stroomasarkooma, sillä viiden vuoden elossaolo-osuus on 80–100 % (4, 8). Uusiutumattomat ovat yleisiä kaikissa kohdun sarkoomissa ja karsinosarkoomissa (4).

Harvinaisuutensa takia kohdun sarkoomista ja karsinosarkoomista on melko vähän tutkittua varmaa tietoa. Suurin osa tehdyistä tutkimuksista on ollut retrospektiivisiä analyysyjä tai tapausselostuksia. Aineistot ovat useimmissa tutkimuksissa olleet pieniä. Prospektiivisiä ja kontrolloituja satunnaistettuja tutkimuksia on vain vähän. Hoitokäytännöt ovat tämän vuoksi olleet melko vaihtelevia eri sairaaloiden välillä varsinkin liitännäishoitojen osalta. Viimeisten vuosikymmenten aikana kohdun sarkoomien ja karsinosarkoomien ennusteet eivät olekaan parantuneet merkittävästi.

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää kohdun sarkoomien ja karsinosarkoomien epidemiologiaa TAYS:n alueella. Aiempia tutkimuksia tästä aiheesta TAYS:ssa ei ole tehty. Lisäksi saatiin tietoa hoitokäytännöistä ja ennusteesta. Vuosina 2000–2001 diagnosoiduista potilaista laskettiin viiden vuoden elossaolo-osuus ja lisäksi vuosina 2004–2005 diagnosoitujen potilaiden hoitokäytäntöjä verrattiin vuosien 2000–2001 käytäntöihin.

Taulukko 1. Kohdun sarkoomien levinneisyysluokittelu (6)

## (1) Leiomyosarkooma

Levinneis.luokka	Määritelmä
I	Kasvain rajoittunut kohtuun
IA	<5 cm
IB	>5 cm
II	Kasvain levinnyt lantion alueelle
IIA	Levinnyt kohdun sivuelimiin
IIB	Levinnyt kohdun ulkopuolelle lantion kudoksiin
III	Kasvain levinnyt vatsan kudoksiin
IIIA	Yhteen paikkaan
IIIB	Kahteen tai useampaan paikkaan
IIIC	Etäpesäkkeitä lantion ja/tai para-aorttaalisissa imusolmukkeissa
IV	Kasvain levinnyt virtsarakkoon tai peräsuoleen
IVB	Kaukaisia etäpesäkkeitä

## (2) Endometriumien stroomasarkooma ja adenosarkooma

Levinneis.luokka	Määritelmä
I	Kasvain rajoittunut kohtuun
IA	Kasvain rajoittunut kohdun tai kohdun kaulan limakalvoon, ei leviämistä kohtulihakseen
IB	Kasvain rajoittunut puoleen väliin kohtulihaksen syvyydessä
IC	Kasvain levinnyt yli puolen väliin kohtulihaksen syvyydessä
II	Kasvain levinnyt lantion alueelle
IIA	Levinnyt kohdun sivuelimiin
IIB	Levinnyt kohdun ulkopuolelle lantion kudoksiin
III	Kasvain levinnyt vatsan kudoksiin
IIIA	Yhteen paikkaan
IIIB	Kahteen tai useampaan paikkaan
IIIC	Etäpesäkkeitä lantion ja/tai para-aorttaalisissa imusolmukkeissa
IV	Kasvain levinnyt virtsarakkoon tai peräsuoleen
IVB	Kaukaisia etäpesäkkeitä

## 2 AINEISTO JA MENETELMÄT

Aineisto kerättiin NSGO:n (Nordic Society of Gynecological Oncology) katsausta varten. NSGO lähetti marraskuussa 2006 kaikille jäsensairaaloilleen kyselyn, jonka tarkoituksena oli selvittää kohdun sarkoomien ja karsinosarkoomien hoitokäytäntöjä Pohjoismaissa. Kyselyä varten kerättiin tiedot retrospektiivisesti kaikista vuosina 2000–2001 ja 2004–2005 TAYS:ssa hoidetuista kohdun sarkoomista ja karsinosarkoomista. Naistentautien poliklinikka pitää yllä tilastoa gynekologisista syöivistä TAYS:ssa. Tämän tilaston pohjalta saatiin kokoon potilasaineisto. Johtajaylilääkäriltä saatiin lupa sairaala-arkiston potilastietojen käyttöä varten. Potilaskertomusten perusteella täytettiin jokaisesta potilaasta erikseen NSGO:n kysely.

Kyselyyn kerättiin seuraavat tiedot: sarkooman histologinen tyyppi, diagnoosivuosi, ikä diagnoosihetkellä, diagnoosimenetelmä, levinneisyysluokka, mahdollinen preoperatiivinen diagnoosi, annettu hoito ensimmäisessä vaiheessa eli ennen remissiota tai taudin etenemisen pysähtymistä ja toisessa vaiheessa eli taudin uusiutumisen jälkeen. Annetuista hoidoista eriteltiin leikkaus, ulkoinen sädehoito, brakyterapia, kemoterapia ja hormonihoito. Leikkaustiedoista saatiin kerättyä leikkausmenetelmä, mahdollinen uusintaleikkaus ja sen menetelmä sekä leikkauksen radikaalisuus. Ulkoinen sädehoito jaoteltiin hoidetun paikan mukaan sekä lisäksi kerättiin annokset ja fraktiot. Kemoterapiassa käytetyt lääkeaineet ja annettujen syklien määrä sekä hormonihoitossa käytetyt hormonit ja hormonihoiton kesto merkittiin myös kyselykaavakkeeseen. Seurantatiedoista merkittiin ylös, oliko tautia todistettavasti viimeisellä seurantakäynnillä, mahdollinen taudin uusiutuminen, ensimmäisen uusiutumisen paikka ja sijaintiko se sädehoidetulla alueella, elossaolo ja tiedossa oleva kuolinsyy. Lisäksi erikseen merkittiin ylös diagnoosipäivä, ensimmäisen vaiheen hoidon lopettamispäivä, viimeinen seurantakäyntipäivä, uusiutumisen toteamispäivä ja kuolinpäivä.

Osa potilaista kävi seurannoissa muissa sairaaloissa ja mahdollisesti osa on saanut myös toiseen vaiheen hoitoja, joista ei TAYS:n papereissa ole tietoa. Näistä käynneistä ei ollut mahdollista kerätä tietoa. Sen vuoksi mahdolliset kaikki uusiutumatkaan eivät ole TAYS:n tiedossa ja sitä kautta aineisto on osaksi puutteellinen.

Diagnoosipäiväksi sovittiin leikkauspäivä tai kaavinta- tai neulanäytteen ottopäivä. Jos levinneisyysluokkaa ei ollut merkitty potilaskertomukseen, määriteltiin se itse käyttäen vuoden 1988 FIGO:n endometriumien adenokarsinooman levinneisyysluokkajakoa. Levinneisyysluokassa I tuumori on rajoittunut kohdunrunkoon, luokassa II kohdunrunkoon ja kohdunkaulaan ja luokassa III paikallisesti lantion alueelle tai retroperitoneaaliin imusolmukkeisiin. Luokassa IV tuumori on levinnyt virtsarakkoon tai suoleen tai on lähettänyt etäpesäkkeitä esim. maksaan tai keuhkoihin. Vuoden 1988 luokittelua käytettiin, koska talvella 2006–2007 uusi luokittelu ei ollut vielä ilmestynyt. Tutkimusaineisto lukittiin 28.2.2007.

Aineisto kerättiin joulukuun 2006 ja helmikuun 2007 välisenä aikana. Aineisto analysoitiin käyttäen SPSS for Windows -ohjelman versiota 15.0. Aineiston kuvailuun käytettiin prosentuaalisia osuuksia, frekvenssijakaumia ja ristiintaulukointia. Riippuvuuksia analysoitiin  $\chi^2$ -testillä. Viiden vuoden elossaolo-osuudet määritettiin Kaplan Meierin -metodilla. P:n arvoa alle 0,05 pidettiin tilastollisesti merkitsevänä.



## 3 TULOKSET

### 3.1 Potilasmateriaali

Yhteensä 42 potilaan tiedot käytiin läpi TAYS:n naistentautien poliklinikan tilaston perusteella. Viisi potilasta jätettiin lopullisen aineiston ulkopuolelle, sillä osalla diagnoosi oli lopulta muu kuin kohdun sarkooma tai karsinosarkooma, ja osalla diagnoosi oli tehty muulloin kuin vuosina 2000–2001 tai 2004–2005. Viidestä potilaasta ei löytynyt kaikkia tarvittavia tietoja liitännäishoidoista, toisen vaiheen hoidoista, uusiutumien ilmaantumisesta tai kuolinsyystä, sillä heidän seurantansa oli toteutettu muualla. Nämä potilaat pidettiin kuitenkin mukana aineistossa. Aineisto koostui siis 37 potilaasta.

Vuosina 2000–2001 diagnosoitiin 17 tapausta ja vuosina 2004–2005 20 tapausta (taulukko 2). Leiomyosarkoomia oli yhteensä seitsemän tapausta, karsinosarkoomia 17, endometriumien stroomasarkoomia 11 ja muita (adenosarkooma ja rabdomyosarkooma) kaksi (taulukko 2). Endometriumien stroomasarkooma- ja leiomyosarkoomapotilaat olivat nuorimpia (taulukko 3).

Taulukko 2. Kohdun sarkoomien ja karsinosarkoomien jakaantuminen seurantavuosien välillä

	2000-2001	2004-2005	Yhteensä
Leiomyosarkooma	6 (35 %)	1 (5 %)	7 (19 %)
Karsinosarkooma	8 (47 %)	9 (45 %)	17 (46 %)
Endometriumien stroomasarkooma	3 (18 %)	8 (40 %)	11 (30 %)
Muu	0 (0 %)	2 (10 %)	2 (5 %)
Yhteensä	17	20	37

Taulukko 3. Potilaista kyselykaavakkeella kerätyt tiedot histologisen diagnoosin mukaan jaoteltuna

	LMS (n=7)	KS (n=17)	ESS (n=11)	Muu (n=2)
Mediaani-ikä dg-vaiheessa, vuotta (vaihteluväli)	52 (42-80)	65 (51-83)	51 (39-65)	67,5 (64-71)
Diagnoosimenetelmä				
Leikkaus	5	1	8	1
Kaavinta/imunäyte	2	13	2	1
Karkeaneulabiopsia	0	0	1	0
Muu*	0	3	0	0
Preoperatiivinen diagnoosi				
Ei	4	1	8	1
Kyllä	3	16	2	1
Levinneisyysluokka				
I	3	6	7	1
II	1	2	1	
III	2	5	1	1
IV	1	4	2	
1. vaiheen hoito**				
Leikkaus	7	17	11	2
Kohdunpoisto	7	16	9	2
Munasarjojen ja -johdinten poisto	6	16	5	2
Imusolmukkeiden poisto				
Lantion	1	12	2	1
Para-aortaalisten	0	1	0	0
Vatsapaidan poisto	0	2	1	0
Vatsaontelon huuhtelu	3	13	1	1
Muu***	0	2	2	0
Uusintaleikkaus	0	1	6	0
Kohdunpoisto		1	1	
Munasarjojen ja -johdinten poisto		1	5	
Imusolmukkeiden poisto				
Lantion		0	6	
Para-aortaalisten		0	0	
Vatsapaidan poisto		0	0	
Vatsaontelon huuhtelu		1	3	
Muu***		0	1	
Sädehoito	1	11	4	0
Lantion	1	11	4	
Para-aortaalitilan		1	0	
Kemoterapia	2	7	0	1
Hormonihoito	0	1	0	0
Brakysterapia	0	0	0	0
2. vaiheen hoito****				
Leikkaus	2	0	1	0
Sädehoito	2	1	0	1
Kemoterapia	2	4	1	0
Hormonihoito	0	1	1	0
Brakysterapia	0	0	0	0
Uusiutumattomat	3	9	1	1
Kuolleet				
Synnä sarkooma/karsinosarkooma	2	10	2	1
Muu syy		1		
Ei tietoa			1	

LMS = leiomyosarkooma

KS = karsinosarkooma

ESS = endometriumin stroomasarkooma

\* esimerkiksi koepala kohdunkaulakanavasta työntyvistä kudoksesta

\*\* 1. vaiheen hoito = hoito, joka annettu ennen remissiota tai taudin etenemisen pysähtymistä

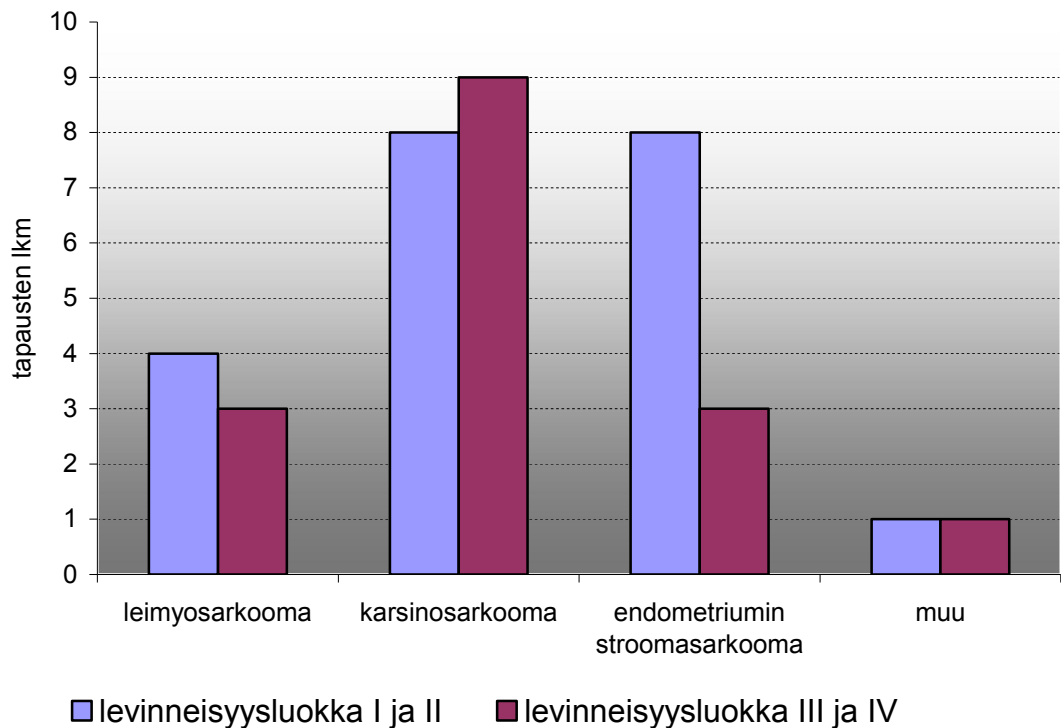
\*\*\* esimerkiksi umpilisäkkeen poisto

\*\*\*\* 2. vaiheen hoito = hoito, joka annettu taudin uusiutumisen jälkeen

### 3.2 Diagnoosimenetelmät ja levinneisyysluokitus

Leiomyosarkoomat ja endometriumin stroomasarkoomat diagnosoitiin useimmiten vasta leikkauksen yhteydessä, karsinosarkoomat taas kaavinta- tai kohdun limakalvon imunäytteellä. Tästä johtuen karsinosarkoomat diagnosoitiin yhtä lukuun ottamatta preoperatiivisesti. Yhdessä leiomyosarkoomatapauksessa maligniteetti diagnosoitiin kuvantamalla preoperatiivisesti, mutta histologinen diagnoosi saatiin vasta leikkauksen yhteydessä otetuista koepaloista.

Noin puolet leiomyosarkoomista ja karsinosarkoomista oli paikallisesti levinneitä (levinneisyysluokka I–II). Endometriumin stroomasarkoomilla vastaava osuus oli 73 % (kuva 1).



Kuva 1. Kohdun sarkoomien ja karsinosarkoomien jakauma levinneisyysluokissa

### 3.3 Leikkaushoito

Kaikki saivat jotain hoitoa heti diagnoosin jälkeen (ensimmäisen vaiheen hoito). Ainoastaan yhdelle endometriumien stroomasarkoomaa sairastavalle potilaalle ei tehty leikkausta, sillä sarkooma oli jo lähettänyt etäpesäkkeitä laajalle alueelle. Tämä potilas sai vain palliatiivisen sädehoidon ja menehtyi vajaa kahden kuukauden kuluttua diagnoosista. Kaikille leikatuille potilaille tehtiin kohdunpoisto. Munasarjojen ja -johdinten poisto tehtiin yhtä potilasta lukuun ottamatta kaikille. Tämä potilas oli premenopausaalinen 47-vuotias, jolla leiomyosarkooma kuului levinneisyysluokkaan I.

Eriasteinen imusolmukkeiden poisto tehtiin 71 %:lle karsinosarkoomapotilaista ja 80 %:lle endometriumien stroomasarkoomapotilaista, mutta ainoastaan yhdelle leiomyosarkoomapotilaalle (14 %). Suurimmalla osalla potilaista (73 %), joille imusolmukkeiden poisto tehtiin, tauti oli paikallisesti levinnyt. Vastaavasti edenneissä taudeissa imusolmukkeita ei poistettu ( $p = 0,028$ ). Vuosina 2004–2005 imusolmukkeiden poisto oli yleisempää, mutta tilastollista merkitsevyyttä erolla ei ollut. Tähän vaikutti levinneisyysluokkien jakauma.

Vatsapaidan poisto oli harvinaisempi osa leikkausta, mutta vatsaontelon huuhtelulla oli tärkeä osansa varsinkin karsinosarkoomien ja endometriumien stroomasarkoomien leikkauksissa, joissa se tehtiin 82 ja 70 %:lle. Vatsaontelo huuhdeltiin leikkauksen yhteydessä lähes yhtä usein sekä vuosina 2000–2001 että 2004–2005. Taudin levinneisyydellä ei ollut yhteyttä vatsaontelon huuhteluun ( $p = 0,563$ ).

Uusintaleikkaukseen jouduttiin seitsemässä tapauksessa. Näistä viisi endometriumien stroomasarkoomapotilasta kuului levinneisyysluokkaan I. Heille oli alun perin tehty kohdun- tai kohdun tuumorin poisto, ja diagnoosi saatiin vasta patologin lausuttua leikkeet. Muissa tapauksissa tehty leikkaus ei ollut tarpeeksi radikaalinen.

### 3.4 Liitännäishoidot

Jotain liitännäishoitoa sai ensimmäisessä vaiheessa 21 potilasta eli 57 %. Karsinosarkoomaa sairastavat potilaat saivat eniten liitännäishoitoja. 82 % heistä sai joko sädehoitoa, kemoterapiaa tai hormonihoitoa. Liitännäishoitoja saaneiden leiomyosarkoomapotilaiden osuus oli 29 % ja endometriumien

stroomasarkoomapotilaiden 36 %. Sädehoitoa sai ensimmäisessä vaiheessa yhteensä 41 % potilaista: 14 % leiomyosarkooma-, 65 % karsinosarkooma- ja 36 % endometriumin stroomasarkoomapotilaista. Kemoterapiaa sai vastaavasti yhteensä 27 % potilaista, ja yllä olevalla tavalla jakautuen 29, 42 ja 0 % kyseisistä potilaista. Sekä sädehoitoa että kemoterapiaa sai yhteensä viisi potilasta, joista neljä oli karsinosarkoomaa sairastavia (24 %) ja yksi leiomyosarkoomaa sairastava (14 %). Hormonihoitoa progestiinilla sai vain yksi karsinosarkoomapotilas ja brakyterapiaa ei annettu kenellekään. Kemoterapia annettiin kaikille potilaille yhdistelmähoitona. Leiomyosarkoomapotilaat saivat ifosfamidin, muun alkalysoivan lääkeaineen ja doksorubisiinin tai epirubisiinin yhdistelmää. Karsinosarkoomapotilaille annettiin kemoterapiana epirubisiinin ja sisplatiinin, doketaxelin ja karboplatiinin tai paklitaxelin ja karboplatiinin yhdistelmää.

Toisen vaiheen hoitoa sai 67 % leiomyosarkooma- ja karsinosarkoomapotilaista, joilla tauti oli uusiutunut. Endometriumin stroomasarkoomapotilaista ainoastaan yhdelle ilmaantui uusiutuma ja myös tämä potilas sai toisen vaiheen hoitoa. Eniten toisen vaiheen hoitona annettiin kemoterapiaa ja seuraavaksi eniten ulkoista sädehoitoa. Hormonihoitoa sai yksi karsinosarkoomapotilas, jolle annettiin progestiinia ja yksi endometriumin stroomasarkoomapotilas, joka sai antiestrogenia. Liitännäishoitoja annettiin samalla tavalla vuosiryhmien välillä.

### **3.5 Uusiutumet, elossaolo ja ennuste**

Uusiutumia ilmaantui yhteensä molempien aikajaksojen aikana 43 %:lle leiomyosarkooma-, 53 %:lle karsinosarkooma- ja 9 %:lle endometriumin stroomasarkoomapotilaista. Vuosien 2000–2001 leiomyosarkoomapotilaiden tauti uusiutui kahdella eli 33 %:lla, keskimäärin 18 kuukauden kuluttua.

Karsinosarkoomapotilailla vastaavat luvut olivat 63 % ja yhdeksän kuukautta.

Endometriumin stroomasarkoomapotilaista yhdelle eli 33 %:lle ilmaantui uusiutuma 29 kuukauden kuluttua. Uusiutumien ilmaantumipaikat on kerrottu taulukossa 4.

Elossa seuranta-ajan päätyttyä oli 71 % leiomyosarkooma-, 35 % karsinosarkooma- ja 73 % endometriumin stroomasarkoomapotilaista. Vuosina 2000–2001 diagnosoiduista kohdun sarkoomista ja karsinosarkoomista voitiin selvittää viiden vuoden elossaolo-osuudet. Leiomyosarkoomapotilaista yksi eli 17 % kuoli kolmen kuukauden kuluttua

diagnoosista, mutta tauti kuului levinneisyysluokkaan IV. Viiden vuoden elossaolo-osuus oli 83 %. Karsinosarkoomapotilaista 88 % menehtyi 22 kuukauden kuluessa. Mediaanielessaoloaika diagnoosihetkestä mitattuna oli 9,8 kuukautta ja viiden vuoden elossaolo-osuus 13 %. Viisi kahdeksasta vuosien 2000–2001 karsinosarkoomapotilaasta kuului levinneisyysluokkiin III–IV. Menehtynyt endometriumien stroomasarkoomaa sairastanut potilas selvisi levinneisyysluokkaan I kuuluneen tautinsa kanssa 33 kuukautta. Viiden vuoden elossaolo-osuus oli 67 %.

Taulukko 4. Uusiutumien ilmaantumipaikat

	LMS (n=3)	KS (n=9)	ESS (n=1)	Muu (n=1)
Lantio	1	3		
Vatsaontelo	1	2		
Keuhkot	1	2	1	1
Emätin		2		
Maksa		1		
Pleura	1			

LMS = leiomyosarkooma

KS = karsinosarkooma

ESS = endometriumien stroomasarkooma

## 4 POHDINTA

Kohdun sarkoomat ja karsinosarkoomat ovat harvinaisia kasvaimia ja osaksi sen vuoksi niistä on kertynyt melko vähän tutkimustietoa. Prospektiivisten tutkimusten järjestäminen on hankalaa ja vaatii usein yhteistyötä eri sairaaloiden välillä. Useimmat tutkimukset ovatkin retrospektiivisiä, ja se asettaa rajoituksia tulosten tulkinnalle. Omankin tutkimuksen aineisto oli pieni ja sen vuoksi tilastollista analyysiä ei voinut useimmiten suorittaa. Varsinkin ennustetekijöiden ja elossaolo-osuuksien vertailu ei onnistunut aineiston pienen koon takia. TAYS:ssa hoidettiin kuitenkin vuosittain melko paljon kohdun sarkoomia ja karsinosarkoomia verrattuna koko Suomen keskimääräisiin sarkoomalukemiin. Jakauma kohdun sarkoomien ja karsinosarkoomien välillä poikkesi hieman kirjallisuudessa esitetystä: leiomyosarkoomia oli vähemmän ja endometriumin stroomasarkoomia taas enemmän.

Alle on koottu kirjallisuuskatsausta suurimmista kohdun sarkooma- ja karsinosarkoomaryhmistä.

### 4.1 Leiomyosarkoomat

Leiomyosarkoomat ovat lähtöisin kohtulihaksesta eikä niillä näyttäisi olevan yhteyttä hyvänlaatuisiin myoomiin. Näiden kahden erottaminen voi kylläkin olla haasteellista, sillä oirekuva on pitkälti samanlainen (4). Myös omassa aineistossani preoperatiivinen diagnoosi oli saatu vain alle puolessa tapauksista viitaten siihen, että leikkaukseen oli voitu lähteä benigniksi luullun myooman takia. Useimmiten diagnoosi paljastuikin vasta kohdunpoistoleikkauksen yhteydessä. Lisäksi benignin leiomyooman ja malignin leiomyosarkooman väliin mahtuu variantteja, joilla voi olla hieman malignia potentiaalia, mutta jotka käyttäytyvät etupäässä hyvänlaatuisesti, esimerkkinä epävarmaa malignia potentiaalia omaava sileälihaskasvain (STUMP). Aiemmin näitä sekoitettiin helposti leiomyosarkoomiin. Leiomyosarkoomista voidaan erottaa kaksi harvinaista alaluokkaa, myksoidinen ja epiteloidileiomyosarkooma. (5)

Kirjallisuuden mukaan keski-ikä potilailla diagnoosihetkellä on 50–57 vuotta, 5–10 vuotta vähemmän kuin karsinosarkoomapotilailla (7, 10, 11, 12). Tähän ikähaarukkaan

osuivat myös tutkimukseni potilaat. Leiomyosarkoomia, kuten myös karsinosarkoomia on todettu ilmaantuvan enemmän mustille kuin valkoisille (13).

Eniten leiomyosarkoomia, 62–70 %, on levinneisyysluokassa I eli kasvain on tällöin rajoittunut kohtuun (7, 11, 12). Omassa aineistossani kyseinen lukema oli 43 %. Sijainti on kuitenkin otollinen hematogeeniselle leviämislle ja sen vuoksi leiomyosarkoomien uusiutumiset ovat harvemmin pelkästään paikallisia. Eniten uusiutumia ilmaantuu keuhkoihin, vatsaonteloon ja maksaan. (11) Kaiken kaikkiaan uusiutumia ilmaantuu 45–71 %:lle, useimmiten kahden vuoden kuluessa (11, 14, 15, 16). Näitä havaintoja tukee myös oma tutkimukseni.

Vaikka leiomyosarkoomien levinneisyys on diagnoosivaiheessa rajoittunut, on ennuste kuitenkin huono. Viiden vuoden elossaolo-osuus vaihtelee lähteestä riippuen 30–66 % (1, 10, 12, 17). Tässä tutkimuksessa leiomyosarkooman ennuste oli yllättäen selkeästi parempi, mutta aineiston pienen koon takia asiasta ei voi vetää suurempia johtopäätöksiä. Kirjallisuudesta löytyy monia ennusteeseen vaikuttavia tekijöitä, useimmista ei kuitenkaan ole päästy yhteisymmärrykseen. Selkeimmät näytöt ennusteeseen vaikuttamisesta ovat levinneisyysluokalla (7, 11, 12), kasvaimen koolla (3, 10), potilaan iällä (11, 12) ja mitoosien määrällä (10, 15). Myös verisuoni-invaasiolla (16), imusuoni-invaasiolla (18), solutypialla (19), menopaussilla (7) ja erilaistumisasteella (grade) (7, 12) on havaittu yhteyttä ennusteeseen. Tosin sarkoomille ei ole olemassa erillistä omaa erilaistumisluokitusta.

Tärkein hoitomuoto on mahdollisimman radikaalinen leikkaus. Leikkauksessa poistetaan kohtu ja mahdollisesti kohdun ulkopuolelle rajoittuva tuumorikudos. Munasarjojen ja -johtimien sekä imusolmukkeiden poistosta kiistellään. Leiomyosarkoomat leviävät melko harvoin munasarjoihin ja imusolmukkeisiin. Imusolmukemetastaaseja on todettu vain 0–11 %:lla potilaista (7, 12, 15, 20, 21). Suuressa 1396 potilasta sisältäneessä retrospektiivisessä tutkimuksessa imusolmukemetastaaseja todettiin 6,6 %:lla potilaista (12). Munasarjoista on löytynyt metastaaseja vain 2,0–3,7 %:lla potilaista (20, 21). Sen vuoksi on perusteltu, että ainakin premenopausaalisilta naisilta alhaisen levinneisyysasteen leiomyosarkoomissa ei tarvitsisi poistaa munasarjoja, sillä selkeää vaikutusta ennusteeseen munasarjojen poistolla ei ole ollut. Munasarjojen ja -johdinten poisto kuuluu kuitenkin ainakin vielä useimmiten leikkaukseen. Omassa aineistossani oli yksi leiomyosarkoomaa sairastava



premenopausaalinen nainen, jolta ei poistettu munasarjoja ja -johtimia. Seurannan päättyessä kuusi vuotta diagnoosista tauti ei ollut uusiutunut. Myös imusolmukkeiden poiston hyöty jäisi vähäiseksi melko pienen imusolmukemetastaasiosuuden takia. Kasvain on käytännössä levinnyt muualle vatsaonteloon kuuluen vähintään levinneisyysluokkaan III, jos imusolmukkeista löytyy sarkoomasolukkoa. Imusolmukemetastaasien olemassaolo on siis yhteydessä levinneisyysluokkaan ja sitä myöten myös vaikutus ennusteeseen on luonnollista. Imusolmukkeiden poistolla ei ole kuitenkaan todettu olevan vaikutusta ennusteeseen. Omassa aineistossani ei ollut eritelty taudin leviämistä imusolmukkeisiin.

Liitännäishoidoista ei ole todettu olevan hyötyä lopullisen ennusteen kannalta. Kemoterapialla voidaan saavuttaa osittainen tai täydellinen vaste osassa levinneissä tai uusiutuneissa tapauksissa. Hoitovaste doksorubisiinille on eräässä tutkimuksessa ollut 25 % ja vastaavasti doksorubisiinin ja dakarbatsiinin (DTIC) yhdistelmälle 30 % (22). Samanlainen vaste (30 %) on todettu olevan doksorubisiinin ja ifosfamidin yhdistelmällä (23). Vaste gemsitabiinille on 20 % (24) ja gemsitabiini-doksetakselille 27–53 % (25, 26, 27). Ennusteeseen ei ole kuitenkaan millään edellä mainituista sytostaateista saatu positiivista vaikutusta. Kaksi oman tutkimukseni leiomyosarkoomapotilasta sai ifosfamidin, muun alkaloivan lääkeaineen ja antrasykliinin yhdistelmää. Antrasykliineistä doksorubisiini ja epirubisiini eroavat toisistaan vain vähän. Toinen heistä oli seurannan päättyessä vielä elossa 66 kuukautta diagnoosin saamisen jälkeen, vaikka tauti olikin uusiutunut. Toinen taas menehtyi nopeasti levinneeseen tautiin.

Sädehoidolla voidaan vähentää taudin uusiutumista paikallisesti (7), mutta ei parantaa elossaolo-osuuksia (7, 28). Tässä tutkimuksessa vain yksi leiomyosarkoomapotilas sai sädehoitoa ensimmäisen vaiheen hoitona, ja hänellä tauti uusiutui vajaa kolmen vuoden kuluttua ensimmäiseksi keuhkopussin alueella. Hormonihoidostakaan ei ole päästy yksimielisyyteen. Waden ym. (1990) tutkimuksessa hormonihoidolla ei saatu vastetta edenneissä sarkoomissa (29). Sen sijaan uudemmassa tutkimuksessa yli 10 % steroidireseptoripitoisuus (estrogeeni- tai progesteronireseptorit) vaikutti ennusteeseen edullisesti (30). Kaiken kaikkiaan satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia liitännäishoidoista on vain muutamia ja sitä myöten ei myöskään vielä tarpeeksi pitävää näyttöä ko. hoitojen tehosta.

## 4.2 Karsinosarkoomat

Karsinosarkoomat tunnetaan myös nimillä maligni sekamuotoinen Müllerin kasvain tai maligni sekamuotoinen mesodermaalinen kasvain. Karsinosarkoomassa on kahden tyyppisiä osa-alueita. Karsinoomatyyppinen osa karsinosarkoomasta on useimmiten glandulaarinen, joko endometrioidi tai seroosi. Sarkoomatyyppinen osa on taas homologinen (esimerkiksi leiomyosarkooma, endometriumien stroomasarkooma, fibrosarkooma tai erilaistumaton sarkooma) tai heterologinen (esimerkiksi rabdomyosarkooma, kondrosarkooma, osteosarkooma tai liposarkooma). (31) Sekä karsinooma- että sarkoomatyyppiset osat ovat useimmiten huonosti erilaistuneita (32).

Karsinosarkooma on vanhempien postmenopausaalisten naisten harvinainen syöpä. Keski-ikä potilailla diagnoosivaiheessa on 64–66 vuotta (15, 33, 34). Myös oman aineistomme naiset ovat tätä ikäluokkaa. Aiemmin saatu lantion alueen sädehoito on todettu olevan yhteydessä karsinosarkoomiin. Callisterin ym. (2004) tutkimuksessa lantion sädehoitoa oli saanut aiemmin 11 % potilaista (33), mutta toisessa tutkimuksessa osuus oli jopa 37 % (35).

Levinneisyysluokituksen tekeminen kliinisesti ennen leikkausta on osoittautunut haastavaksi. Jos levinneisyysluokaksi on asetettu preoperatiivisesti I tai II, leikkauksen jälkeen 43 % näistä muuttuikin luokkaan III tai IV (33). Toisaalla kyseinen luku oli niinkin korkea kuin 61 %, osaksi ehkä suuremman imusolmukkeiden poisto -osuuden takia (36). Karsinosarkoomista noin 45 % kuuluu levinneisyysluokkaan I ja myös pidemmälle edenneitä (luokka III ja IV) on noin 45 % (33, 34). Tämän tutkimuksen tulokset eivät eroa suuresti näistä lukemista. Karsinosarkoomat leviävät muita sarkoomia useammin imuteitse, mutta myös hematogeenisesti (5). Leviämistavasta johtuen imusolmukemetastaaseja on enemmän, eri tutkimuksissa 12–17 % kaikista karsinosarkoomatapauksista (15, 33). Uusiutumia ilmaantuu 48–63 %:lle ja lähes kaikki kahden vuoden sisällä (3, 15, 33, 34). Yleisimmät paikat uusiutumille ovat vatsan ja lantion alue sekä keuhkot (33).

Viiden vuoden elossaolo-osuus on 33–47 % (15, 33, 34). Oman tutkimukseni karsinosarkoomat olivat vielä aggressiivisempia. Viiden vuoden elossaolo-osuus on riippuvainen levinneisyysasteesta (34, 37). Levinneisyysasteen I potilaista viiden vuoden kuluttua on elossa 56 %, levinneisyysasteen II, III ja IV potilaista 31 %, 13 % ja

0 % (34). Homologisesta karsinosarkoomasta puhutaan silloin, kun sarkoomatyypinen osa karsinosarkoomasta on histologisesti homologinen ja vastaavasti heterologisesta karsinosarkoomasta, kun osa-alue on heterologinen. Homologisella karsinosarkoomalla on todettu olevan parempi ennuste kuin heterologisella (15, 32). Muita ennusteeseen vaikuttavia tekijöitä levinneisyysasteen ja sarkomatoottisen osan histologisen tyyppin lisäksi ovat potilaan ikä (18, 37), menopaussi (33), kohtulihasinvaasion syvyys ja imusuoni-invaasio (34), leviäminen kohdun sivuelimiin (15, 36), kohdunkaulaan tai vatsaonteloon/-kalvoon (33) tai imusolmukemetastaasit (15).

Myös karsinosarkoomille leikkaus on ensisijainen hoito. Leikkaus koostuu kohdun sekä munasarjojen ja -johdinten poistosta. Lisäksi olisi hyvä poistaa lantion ja para-aortaaliset imusolmukkeet, vatsapaita sekä ottaa huuhtelunäyte vatsaontelosta. Vatsapaidan poistoa lukuun ottamatta omien tutkimuspotilaideni leikkaus koostuikin useimmiten näistä leikkausosista. Liitännäishoitojen teho on hyvin rajallinen. Useimmissa tutkimuksissa sädehoidolla on saatu vähennettyä paikallisia uusiutumia, kuten leiomyosarkoomissa, mutta lopulliseen ennusteeseen vaikutusta ei ole ollut, sillä suurin osa metastaaseista kasvaa lantion ulkopuolelle (28, 33, 34). Kohtuun rajoittuneessa taudissa (levinneisyysaste I ja II) kokonaisennustekin on kuitenkin parantunut (38).

Kemoterapian vaikutuksia on tutkittu eniten pitkälle edenneissä tai uusiutuneissa tautitapauksissa. Satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia on vain vähän. Paras hoitovaste on todettu sisplatiinin ja doksorubisiinin, 65 % (34), ifosfamidin, sisplatiinin ja mesnan, 54 % (39) tai ifosfamidin ja paklitakselin yhdistelmällä, 45 % (40). Selvästi huonompi teho on jo doksorubisiinin ja dakarbatsiinin (DTIC) yhdistelmällä, 23 % (22). Yhden sytostaatin hoidoilla hoitovasteet ovat huonompia: topotekaani 10 % (41), doksorubisiini 10 % (22), paklitakseli 18 % (42), sisplatiini 20 % (43) ja ifosfamidi 29–36 % (39, 40). Kuitenkin vain harvassa tutkimuksessa kemoterapialla on todettu vaikutusta ennusteeseen. Ifosfamidin ja paklitakselin yhdistelmä pidensi sekä tauditonta että keskimääräistä elinaikaa (40). Ifosfamidin, sisplatiinin ja mesnan yhdistelmä pidensi sen sijaan vain tauditonta elinaikaa (39). Wolfson ym. (2007) vertailivat keskenään vatsan alueen sädehoitoa ja sisplatiini-ifosfamidi-mesna -sytostaattiyhdistelmähoitoa (37). Menehtyneiden osuus ja uusiutumien ilmaantuvuus olivat 29 % alhaisempia sytostaattiryhmässä, mutta tällä erolla ei ollut tilastollista merkitsevyyttä. Myöskään uusiutumien ilmaantumipaikat eivät eronneet merkitsevästi,

mutta sytostaattiryhmässä oli hieman enemmän uusiutumia emättimessä ja vähemmän vatsan alueella. Lisäksi uusiutumat ilmaantuivat myöhemmin sytostaattiryhmässä. Kirjoittajat suosittelevat tekemään tulevaisuudessa tutkimuksia, joissa yhdistettäisiin emättimen paikallinen sädehoito, brakyterapia, sytostaattihoitoihin.

### 4.3 Endometriumin stroomasarkoomat

Endometriumin stroomasarkoomat ovat harvinaisimpia kohdun sarkoomista. Nämä muodostuvat soluista, jotka muistuttavat proliferatiivisen endometriumin stroomasoluja. Aiemmin endometriumin stroomasarkoomat jaettiin hyvin erilaistuneisiin (low-grade) ja huonosti erilaistuneisiin (high-grade) mitoosien määrän perusteella. Huonosti erilaistuneet endometriumin stroomasarkoomat eivät kuitenkaan muistuta histologisesti endometriumin stroomaa, joten nykyään nämä luokitellaan omaksi ryhmäkseen, erilaistumattomiksi endometriumin sarkoomiksi. Jako hyvin erilaistuneisiin endometriumin stroomasarkoomiin ja erilaistumattomiin endometriumin sarkoomiin ei enää perustu vain mitoosien määrään, vaan myös mm. solujen nekroosiin ja pleomorfismiin. (5) Tämän vuoksi osa ennen huonosti erilaistuneisiin luokitelluista kasvaimista saattaisi kuuluakin nykyään hyvin erilaistuneiden ryhmään. Tämä voi luonnollisesti vääristää kirjallisuudesta haettua tietoa, sillä vasta vain pieni osa tutkimuksista on käyttänyt uutta luokittelua. Lisäksi endometriumin stroomakasvainten ryhmään kuuluu vielä endometriumin stroomakeränen, täysin benigni tarkasti rajautunut infiltoimaton kasvain (5). Omassa aineistossani endometriumin stroomasarkoomia ei ole jaoteltu erilaistumisasteen mukaan vaan kaikki käsitellään yhtenä ryhmänä.

Hyvin erilaistunut endometriumin stroomasarkooma ilmaantuu nuoremmille naisille kuin muut kohdun sarkoomat. Keski-ikä potilailla on 42–51 vuotta ja suurin osa potilaista on premenopausaalisia (10, 44, 45, 46, 47). Jatkossa hyvin erilaistuneesta endometriumin stroomasarkoomasta käytetään tekstissä lyhennettä HEESS. Suurin osa, 65–77 %, HEESS:sta on rajoittunut kohtuun diagnoosivaiheessa (44, 48). Tästä huolimatta uusiutumien osuus on korkea, 26–45 %, ja ne ilmaantuvat vasta useamman vuoden kuluttua diagnoosista (44, 46, 49), jopa yli 20 vuoden kuluttua (50). Seuranta-ajan on siis oltava pitkä. Uusiutumat ilmaantuvat useimmiten lantioon tai vatsan alueelle (46). HEESS käyttäytyy selvästi kiltimmin kuin muut kohdun sarkoomat ja viiden vuoden elossaolo-osuus onkin korkea 75–97 % (10, 45, 47, 51). Oman tutkimukseni endometriumin stroomasarkoomapotilaat ovat saman ikäisiä kuin muiden

tutkimusten potilaat. Uusiutumia ilmaantui vähemmän ja elossaolo-osuudet olivat pienempiä, mutta tosin vuosien 2000–2001 ryhmässä oli vain kolme endometriumin stroomasarkoomatapausta ja aineisto on voinut käsittää sekä hyvin että huonosti erilaistuneita endometriumin stroomasarkoomia.

Ennusteeseen on todettu olevan eniten vaikutusta levinneisyysasteella (10, 51). Muista kliinisistä (esimerkiksi ikä) ja patologisista tekijöistä (esim. mitoosien määrä, tuumorisolujen nekroosi ja kohtulihasinvaasion syvyys) on ristiriitaista näyttöä.

Hoito perustuu leikkaukseen, kohdun poistoon ja tarvittaessa levinneen kasvainkudoksen poistoon. Munasarjojen ja -johdinten poistosta ei ole yksiselitteistä näyttöä. Useimmiten poistoa suositellaan, mutta muutamissa tutkimuksissa poistolla ei ole saavutettu hyötyä ja sen vuoksi varsinkin nuorille paikallisesti levinneen syövän potilaille tehdyt munasarjojen ja -johdinten poistot on kyseenalaistettu. Tosin otoskoot ovat olleet pieniä ja tilastollista analyysiä ei ole tämän vuoksi tehty. (44, 49) HEESS leviää usein imuteitse, mutta imusolmukkeiden poistoa ei ole juurikaan suositeltu rutiinisti. Tähän on päädytty osin siitä käytännöllisestä syystä, että HEESS diagnosoidaan usein postoperatiivisesti benigniksi luullun syyn takia tehdyn kohdun poiston jälkeen. Imusolmukkeiden poisto vaatisi näin ollen uuden leikkauksen. (47) Riopel ym. (2005) raportoivat aiempaa suuremman imusolmukemetastaasien osuuden, 33 %, pienessä retrospektiivisessä tutkimuksessaan (52). Omassa aineistossani imusolmukkeiden poisto oli yleistä ja useimmiten poisto suoritettiin uusintaleikkauksen yhteydessä. Tulevaisuudessa tarvitaan enemmän tietoa imusolmukkeiden poiston mahdollisista hyödyistä.

Hormonihoito on eniten tutkittu liitännäishoito HEESS:ssa. Estrogeenireseptoreja oli 71 %:ssa ja progesteronireseptoreja 95 %:ssa HEESS:ssa (53). Estrogeenikorvaushoito voi lisätä uusiutumien ilmaantumista (44). Progestiineilla sen sijaan on havaittu olevan positiivinen vaikutus HEESS:iin (44, 49). Lisäksi on julkaistu tapauselostuksia GnRH-analogien ja aromataasinestäjien tehosta uusiutuneessa taudissa (54, 55). Ennen hormonihoidon suunnittelua pitäisi olla tiedossa reseptorien esiintyvyys tuumorisolussa. Sädehoidosta osana HEESS:n hoitoa ei ole juuri tutkittua tietoa. Sädehoitoon keskittyneet tutkimukset käsittelevät sekä hyvin että huonosti erilaistuneiden endometriumin stroomasarkoomien hoitoa yhdessä. Esimerkiksi Li ym. (2008) totesivat sädehoidon vähentävän paikallisia uusiutumia, mutta ennustetta parantavaa vaikutusta ei

ollut (47). Tuloksissa ei kuitenkaan eritelty hyvin ja huonosti erilaistuneita endometriumin stroomasarkoomia. Kemoterapiaa käsittelevillä tutkimuksilla on samat rajoitteet kuin sädehoitotutkimuksilla. Ifosfamidi vaikuttaisi olevan tehokkaimpia, sillä hoitovaste ilmeni 33 %:lla (56). Tämänkin tutkimuksen tuloksissa oli kuitenkin yhdistetty kaikki endometriumin stroomasarkoomat.

Erilaistumaton endometriumin sarkooma (EES) eroaa suuresti hyvin erilaistuneesta endometriumin stroomasarkoomasta. Sairastuneet ovat vanhempia, keski-ikältään 51–63 -vuotiaita (10, 45, 46, 47). Käyttäytyminen on selvästi aggressiivisempaa. Viiden vuoden kuluttua elossa on enää 29–52 % (10, 45, 47, 51) ja suurin osa menehtyy tautiin kahden vuoden kuluessa (4). Uusiutumia ilmaantuu useammalle ja selvästi lyhyemmässä ajassa (45, 46). Eräissä tutkimuksissa on löydetty yhteys ennusteeseen levinneisyysasteella, mitoosien määrällä ja verisuoni-invaasiolla (10, 45). Ensisijainen hoito on leikkaus (kohdun ja sivuelinten poisto). Liitännäishoitovaihtoehtoina ovat sädehoito ja kemoterapia.

EES muistuttaa karsinosarkooman sarkoomatyypistä osaa. Diagnoosi pitäisikin asettaa vasta, kun muiden sarkoomien mahdollisuus on poissuljettu riittävällä määrällä histologisia leikkeitä. (5)

Kurihara ym. julkaisivat vuonna 2008 tutkimuksen, jossa he esittelivät näkemyksensä jakaa EES kahteen alaluokkaan tuman moni- tai yhdenmuotoisuuden perusteella (57). Yhdenmuotoinen EES muistutti tietyin osin immunohistologisesti ja geneettisesti hyvin erilaistunutta endometriumin stroomasarkoomaa. Erilaistumaton endometriumin sarkooma vaikuttaa siis olevan heterogeeninen ryhmä kahdentyyppisiä sarkoomia. Tulevaisuudessa varmasti selviää, onko näillä alatyypeillä merkitystä ennusteen ja hoidon kannalta.

#### **4.4 Yhteenveto**

Levinneisyysaste on todettu tärkeäksi ennusteeseen vaikuttavaksi tekijäksi kaikissa kohdun sarkoomissa ja karsinosarkoomissa. Tämä voidaan päätellä myös omasta tutkimuksestani varsinkin karsinosarkoomien osalta, vaikka aineiston koko ei riittänytkaan tilastollisen merkitsevyyden saavuttamiseen. Karsinosarkoomilla oli huonoin ennuste ja suurin uusiutumisriski. Viiden vuoden elossaolo-osuudet erosivat

jonkin verran aiempien tutkimusten luvuista, mutta suuremmalla aineistolla tilanne voisi olla erilainen.

Kohdun sarkoomien ja karsinosarkoomien hoitokäytännöt vaihtelevat vielä melko paljon eri maiden ja sairaaloiden välillä, varsinkin liitännäishoitojen suhteen. Liitännäishoidoista tarvitaankin tulevaisuudessa lisää tietoa, jotta hoitoa voidaan kehittää tehokkaampaan suuntaan. Viimeisten vuosikymmenten aikana hoitokäytännöissä ja ennusteissa ei ole tapahtunut suurta kehitystä. Nykyään eri sarkoomatyyppejä käsitellään kuitenkin erikseen, mikä onkin järkevää sarkoomien varsin erilaisten käyttäytymistapojen takia. Tätä jakoa on syytä jatkaa, sillä viimeaikaisten tietojen valossa kohdun sarkoomat ja karsinosarkoomat ovat yhdistelmä monia erityyppisiä kasvaimia. Monissa vanhemmissa tutkimuksissa sarkoomia on käsitelty yhtenä ryhmänä, minkä vuoksi näiden tutkimusten tuloksiin on syytä suhtautua kriittisesti. Varmaa kuitenkin on, että tutkimusta näiden aggressiivisten kasvainten parissa täytyy jatkaa, sillä nykyisin keinoin syöpä vie useimmiten voiton.

## LÄHTEET

- 1 Olah KS, Gee H, Blunt S, Dunn JA, Kelly K, Chan KK. Retrospective analysis of 318 cases of uterine sarcoma. *Eur J Cancer* 1991;27:1095–9.
- 2 DiSaia PJ, Creasman WT. Sarcoma of the uterus. Kirjassa: DiSaia PJ, Creasman WT, toim. *Clinical Gynecologic Oncology*, 6. edition. St Louis: Mosby 2002, s. 173–84.
- 3 Koivisto-Korander R, Butzow R, Koivisto A-M, Leminen A. Clinical outcome and prognostic factors in 100 cases of uterine sarcoma: Experience in Helsinki University Central Hospital 1990–2001. *Gynecol Oncol* 2008;111:74–81.
- 4 D’Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol* 2010;116:131–9.
- 5 Hendrickson MR, Tavassoli FA, Kempson RL, McCluggage WG, Haller U, Kubik-Huch RA. Mesenchymal tumours and related lesions. Kirjassa: Tavassoli FA, Devilee P, toim. *World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*. Lyon: IARC Press 2003, s. 233–44.
- 6 FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104:179.
- 7 Giuntoli RL II, Metzinger DS, DiMarco, CS, Cha SS, Sloan JA, Keeney GL, Gostout BS. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003;89:460–9.
- 8 Gadducci A, Cosio S, Romanini A, Riccardo Genazzani A. The management of patients with uterine sarcoma: a debated clinical challenge. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;65:129–42.
- 9 Nordal RR, Thoresen SO. Uterine sarcomas in Norway 1956–1992: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer* 1997;33:907–11.
- 10 Abeler VM, Royne O, Thoresen S, Danielsen HE, Nesland JM, Kristensen GB. Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. *Histopathology* 2009;54:355–64.
- 11 Gadducci A, Landoni F, Sartori E, Zola P, Maggino T, Lissoni A, Bazzurini L, Arisio R, Romagnolo C, Cristofani R. Uterine leiomyosarcoma: Analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol* 1996a;62:25–32.
- 12 Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer* 2008;12:820–30.
- 13 Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR. Surveillance, epidemiology and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989–1999. *Gynecol Oncol* 2004;93:204–8.



- 14 D'Angelo E, Spagnoli L, Prat J, Path FRC. Comparative clinicopathologic and immunohistochemical analysis of uterine sarcomas diagnosed using the World Health Organization classification system. *Hum Pathol* 2009;40:1571–85.
- 15 Major F, Blessing JA, Silverberg SG, Morrow CP, Creasman WT, Currie JL, Yordan E, Brady MF. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. *Cancer* 1993;71:1902–9.
- 16 Mayerhofer K, Obermair A, Windbichler G, Petru E, Kaider A, Hefler L, Czerwenka K, Leodolter S, Kainz C. Leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic multicenter study of 71 cases. *Gynecol Oncol* 1999;74:196–201.
- 17 Benoit L, Arnould L, Cheynel N, Goui S, Collin F, Fraisse J, Cuisenier J. The role of surgery and treatment trends in uterine sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:434–42.
- 18 Denschlag D, Masoud I, Stanimir G, Gilbert L. Prognostic factors and outcome in women with uterine sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:91–5.
- 19 Nordal RR, Kristensen GB, Kaern J, Stenwig AE, Pettersen EO, Trope CG. The prognostic significance of stage, tumor size, cellular atypia and DNA ploidy in uterine leiomyosarcoma. *Acta Oncol* 1995;34:797–802.
- 20 Leitao MM, Sonoda Y, Brennan MF, Barakat RR, Chi DS. Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2003;91:209–12.
- 21 Wu T-I, Chang T-C, Hsueh S, Hsu K-H, Chou H-H, Huang H-J, Lai C-H. Prognostic factors and impact of adjuvant chemotherapy for uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2006;100:166–72.
- 22 Omura GA, Major FJ, Blessing JA, Sedlacek TV, Thigpen JT, Creasman WT, Zaino RJ. A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. *Cancer* 1983;52:626–32.
- 23 Sutton G, Blessing JA, Malfetano JH. Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996a;62:226–9.
- 24 Look KY, Sandler A, Blessing JA, Lucci JA III, Rose PG. Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *Gynecol Oncol* 2004;92:644–7.
- 25 Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, Geller G, Lovegren M, Aghajanian C, Sabbatini P, Tong W, Barakat R, Spriggs DR. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2824–31.
- 26 Hensley ML, Blessing JA, DeGeest K, Abulafia O, Rose PG, Homesley HD. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic

- uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. *Gynecol Oncol* 2008a;109:323–8.
- 27 Hensley ML, Blessing JA, Mannel R, Rose PG. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol Oncol* 2008b;109:329–34.
  - 28 Reed NS, Mangioni C, Malmström H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli S, Tateo S, Franchi M, Jobsen JJ, Coens C, Teodorovic I, Vergote I, Vermoken JB. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: An European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer* 2008;44:808–18.
  - 29 Wade K, Quinn MA, Hammond I, Williams K, Cauchi M. Uterine sarcoma: steroid receptors and response to hormonal therapy. *Gynecol Oncol* 1990;39:364–7 [abstrakti].
  - 30 Akhan SE, Yavuz E, Tecer A, Iyibozkurt CA, Topuz S, Tuzlali S, Bengisu E, Berkman S. The expression of Ki-67, estrogen and progesterone receptors affecting survival in uterine leiomyosarcomas: a clinicopathologic study. *Gynecol Oncol* 2005;99:36–42.
  - 31 McCluggage WG, Haller U, Kurman RJ, Kubik-Huch RA. Mixed epithelial and mesenchymal tumours. Kirjassa: Tavassoli FA, Devilee P, toim. World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press 2003, s. 245–9.
  - 32 Ferguson SE, Tornos C, Hummer A, Barakat RR, Soslow RA. Prognostic features of surgical stage I uterine carcinosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1653–61.
  - 33 Callister M, Ramondetta L, Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Malignant mixed Müllerian tumors of the uterus: analysis of patterns of failure, prognostic factors and treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:786–96.
  - 34 Sartori E, Bazzurini L, Gadducci A, Landoni F, Lissoni A, Maggino T, Zola P, La Face B. Carcinosarcoma of the uterus: a clinicopathological multicenter CTF study. *Gynecol Oncol* 1997;67:70–5.
  - 35 Silverberg SG, Major FJ, Blessing JA, Fetter B, Askin FB, Liao S-Y, Miller A. Carcinosarcoma (malignant mixed mesodermal tumor) of the uterus: a Gynecologic Oncology Group pathologic study of 203 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1990;9:1–19.
  - 36 Yamada SD, Burger RA, Brewster WR, Anton D, Kohler MF, Monk BJ. Pathologic variables and adjuvant therapy as predictors of recurrence and survival for patients with surgically evaluated carcinosarcoma of the uterus. *Cancer* 2000;88:2782–6.
  - 37 Wolfson AH, Brady MF, Rocereto T, Mannel RS, Lee Y-C, Futoran RJ, Cohn DE, Ioffe OB. A gynecologic oncology group randomized phase III trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs. cisplatin-ifosfamide and mesna (CIM) as post-

- surgical therapy in stage I–IV carcinosarcoma (CS) of the uterus. *Gynecol Oncol* 2007;107:177–85.
- 38 Gerszten K, Faul C, Kounelis S, Huang Q, Kelley J, Jones MW. The impact of adjuvant radiotherapy on carcinosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 1998;68:8–13.
- 39 Sutton G, Brunetto VL, Kilgore L, Soper JT, McGehee R, Olt G, Lentz SS, Sorosky J, Hsiu J-G. A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2000;79:147–53.
- 40 Homesley HD, Filiaci V, Markman M, Bitterman P, Eaton L, Kilgore LC, Monk BJ, Ueland FR. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2007;25:526–31.
- 41 Miller DS, Blessing JA, Schilder J, Munkarah A, Lee YC. Phase II evaluation of topotecan in carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2005;98:217–21.
- 42 Curtin JP, Blessing JA, Soper JT, DeGeest K. Paclitaxel in the treatment of carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2001;83:268–70.
- 43 Thigpen JT, Blessing JA, Beecham J, Homesley H, Yordan E. Phase II trial of cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1991;9:1962–6 [abstrakti].
- 44 Chu MC, Mor G, Lim C, Zheng W, Parkash V, Schwartz PE. Low-grade endometrial stromal sarcoma: hormonal aspects. *Gynecol Oncol* 2003;90:170–6.
- 45 Gadducci A, Sartori E, Landoni F, Zola P, Maggino T, Urgesi A, Lissoni A, Losa G, Fanucchi A. Endometrial stromal sarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol* 1996b;63:247–53.
- 46 Leath CA III, Huh WK, Hyde JH, Cohn DE, Resnick KE, Taylor NP, Powell MA, Mutch DG, Bradley WH, Geller MA, Argenta PA, Gold MA. A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2007;105:630–4.
- 47 Li N, Wu L-Y, Zhang H-T, An J-S, Li X-G, Ma S-K. Treatment options in stage I endometrial stromal sarcoma: A retrospective analysis of 53 cases. *Gynecol Oncol* 2008;108:306–11.
- 48 Bodner K, Bodner-Adler B, Obermair A, Windbichler G, Petru E, Mayerhofer S, Czerwenka K, Leodolter S, Kainz C, Mayerhofer K. Prognostic parameters in endometrial stromal sarcoma: a clinicopathologic study in 31 patients. *Gynecol Oncol* 2001;81:160–5.

- 49 Amant F, De Knijf A, Van Calster B, Leunen K, Neven P, Berteloot P, Vergote I, Van Huffel S, Moerman P. Clinical study investigating the role of lymphadenectomy, surgical castration and adjuvant hormonal treatment in endometrial stromal sarcoma. *Br J Cancer* 2007;97:1194–9.
- 50 Styron SL, Burke TW, Linville WK. Low-grade endometrial stromal sarcoma recurring over three decades. *Gynecol Oncol* 1989;35:275–8 [abstrakti].
- 51 Chan JK, Kowar NM, Shin JY, Osann K, Chen L-M, Powell CB, Kapp DS. Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *Br J Cancer* 2008;99:1210–5.
- 52 Riopel J, Plante M, Renaud M-C, Roy M, Têtu B. Lymph node metastases in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2005;96:402–6.
- 53 Reich O, Regauer S, Urdl W, Lahousen M, Winter R. Expression of oestrogen and progesterone receptors in low-grade endometrial stromal sarcomas. *Br J Cancer* 2000;82:1030–4.
- 54 Burke C, Hickey K. Treatment of endometrial stromal sarcoma with a gonadotropin-releasing hormone analogue. *Obstet Gynecol* 2004;104:1182–4.
- 55 Leunen M, Breugelmans M, De Sutter Ph, Bourgain C, Amy JJ. Low-grade endometrial stromal sarcoma treated with aromatase inhibitor Letrozole. *Gynecol Oncol* 2004;95:769–71.
- 56 Sutton G, Blessing JA, Park R, DiSaia PJ, Rosenshein N. Ifosfamide treatment of recurrent or metastatic endometrial stromal sarcomas previously unexposed to chemotherapy: a study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol* 1996b;87:747–50.
- 57 Kurihara S, Oda Y, Ohishi Y, Iwasa A, Takahira T, Kaneki E, Kobayashi H, Wake N, Tsuneyoshi M. Endometrial stromal sarcomas and related high-grade sarcomas: immunohistochemical and molecular genetic study of 31 cases. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1228–38.