

**ANTIESTROGEENISTEN HOITOJEN TEHO  
UUSIUTUNEEN KOHTU- JA MUNASARJASYÖVÄN  
HOIDOSSA**

Liikala, Santtu Viljami  
Syventävien opintojen tutkielma  
Lääketieteellinen tiedekunta/Naistentaudit  
Oulun Yliopisto 01/2019  
Ohjaaja: Professori Ulla Puistola

OULUN YLIOPISTO  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Lääketieteellinen koulutusohjelma

## TIIVISTELMÄ

Liikala, Santtu Viljami:

ANTIESTROGEENISTEN HOITOJEN TEHO  
UUSIUTUNEEN KOHTU- JA  
MUNASARJASYÖVÄN HOIDOSSA

Syventävien opintojen tutkielma:

22 sivua, 0 liitettä

Antiestrogeenista hoitoa käytetään uusiutuneen kohtu- sekä munasarjasyövän hoidossa. Tällöin hoidollisena tavoitteena on palliatiivinen eli oireenmukainen hoito. Yksittäisissä tapauksissa hormonihoitoa voidaan harkita myös heti primaarin leikkauksen jälkeen ns. adjuvanttihoitona. Useimmin käytettyjä antiestrogeenisia lääkeryhmiä ovat progestiinit, SERM-selektiiviset estrogeenireseptorimodulaattorit (tamoksifeeni), aromataasi-inhibiittorit sekä GnRH-analogit (gonadotropiineja vapauttavat hormonit). Nykypäivänä rintasyövän hoidossa jo pitkään käytettyä fulvestranttia hyödynnetään myös yhä useammin gynekologisten maligniteettien antiestrogeenisessä hoidossa. Tehtyjen tutkimusten pohjalta antiestrogeenisellä hoidolla on saavutettu suotuisia vasteita uusiutuneen kohtu- sekä munasarjasyövän hoidossa. Kuitenkin haasteeksi on osoittautunut tunnistaa ne potilaat, jotka todennäköisesti hyötyisivät antiestrogeenisestä hoidosta ja mikä antiestrogeeninen lääkevaihtoehto olisi kullekin potilaalle paras valinta suotuisimman vasteen saavuttamiseksi. Asiaan liittyvissä tutkimuksissa on todettu, että syöpäkasvaimien vasteet antiestrogeenisille hoidoille ovat vaihdelleet suuresti riippuen kasvaimen histologisesta tyypistä, levinneisyydestä, erilaistumisasteesta, hormonireseptoristatuksesta sekä käytetystä antiestrogeenisestä lääkeaineesta. Nykyään ajatellaan, että potilaat joiden syöpäkasvain on estrogeenireseptorin suhteen positiivinen sekä erilaistumisasteeltaan hyvin erilaistunut, hyötyisivät antiestrogeenisestä hoidosta eniten. Tässä tutkimuksessa analysoitiin Oulun Yliopistollisen Sairaalan naistentautien klinikassa vuonna 2000-2018 hoidettujen 49 syöpäpotilaan hoitotiedot. Sairauskertomus merkinnöistä kerättiin ylös potilaiden käyttämät antiestrogeeniset lääkkeet, tautivapaa-aika antiestrogeenisen hoidon aloituksen jälkeen sekä spesifiset tiedot syöpäkasvaimesta: reseptoristatus ja histologinen tyyppi. 49 syöpätapauksesta 30 oli kohtu- ja 19 munasarjasyöpätapausta. Tutkimuksessa havaittiin, että antiestrogeenisellä hoidolla saavutetaan suotuisampia vasteita kohtusyövässä sekä estrogeenireseptoripositiivissa kasvaimissa.

Avainsanat: Kohtusyöpä, Munasarjasyöpä, Antiestrogeeninen hoito, Leuproreliiniasetaatti, Fulvestrantti, Letrotsoli, Levonorgestreeli

## SISÄLLYSLUETTELO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. JOHDANTO .....</b>   | <b>1</b>  |
| <b>2. TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA .....</b>  | <b>2</b>  |
| <b>2.1 Kohtusyöpä.....</b>   | <b>2</b>  |
| <b>2.2 Munasarjasyöpä.....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>2.3 Uusiutuneen kohtu- ja munasarjasyövän hoidossa käytettävät antiestrogeniset lääkkeet.....</b>   | <b>7</b>  |
| 2.3.1 Progesteronit.....   | 7         |
| 2.3.2 Aromataasi-inhibiittorit .....   | 8         |
| 2.3.3 Tamoksifeeni .....   | 9         |
| 2.3.4 GnRH-analogit .....  | 9         |
| 2.3.5 Fulvestranti.....  | 10        |
| <b>2.4 Tutkimusnäyttö antiestrogenisten hoitojen tehosta uusiutuneen kohtusyövän hoidossa.....</b>     | <b>10</b> |
| <b>2.5 Tutkimusnäyttö antiestrogenisten hoitojen tehosta uusiutuneen munasarjasyövän hoidossa.....</b> | <b>11</b> |
| <b>3. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT .....</b>   | <b>13</b> |
| <b>3.1 Tutkimusaineisto ja tutkimuksen tarkoitus .....</b>   | <b>13</b> |
| <b>3.2 Tutkimusmenetelmät.....</b>   | <b>13</b> |
| <b>3.3 Tutkimustulokset .....</b>  | <b>14</b> |
| <b>4. LÄHTEET.....</b>   | <b>16</b> |

## 1. JOHDANTO

Kohtu- ja munasarjasyöpä ovat kaksi yleisintä gynekologista maligniteettia Suomessa. Munasarjasyöpä aiheuttaa muihin gynekologisiin syöpiin verrattuna eniten syöpäkuolemia (maailmanlaajuisesti noin 125 000/vuosi). Kohtusyöpä on nykypäivänä hyvin parannettavissa oleva maligniteetti, koska suurin osa kasvaimista kuuluu diagnoosihetkellä levinneisyysluokituksessa St I -ryhmään. Kohtusyövän 5-vuotiselossaololuku on yli 80%. Munasarjasyövässä vastaava luku on vain 37,6%, mikä johtuu siitä että 75% munasarjasyövistä on levinnyt St III-IV tasolle diagnoosihetkellä.

Sekä kohtu- että munasarjasyövän tärkein kuratiiviseen lopputulokseen tähtäävä hoitomenetelmä on leikkaushoito. Leikkaushoidossa pyritään optimaaliseen sytoreduktioon, joka tarkoittaa kasvaimen täydellistä poistoa. Leikkaushoitoa täydennetään tarvittaessa kemoterapialla sekä sädehoidolla, jotta päästään mahdollisimman hyvään lopputulokseen. Sädehoitoa käytetään nykypäivänä vähenevässä määrin erityisesti munasarjasyövän hoidossa. Molempien maligniteettien lopullinen hoitomenetelmä sekä adjuvanttihoidon tarve riippuu kasvaimen histologisesta alatyypistä sekä levinneisyydestä diagnoosihetkellä.

Antiestrogeenista hoitoa käytetään uusiutuneen sekä levinneen kohtu- ja munasarjasyövän hoidossa. Tällöin hoidollisena tavoitteena ei ole kuraatio vaan palliatiivinen eli oireenmukainen hoito. Antiestrogeenisessä hoidossa useasti käytettyjä lääkeryhmiä ovat progestiinit, SERM - selektiiviset estrogeenireseptorimodulaattorit (tamoksifeeni), aromataasi-inhibiittorit sekä GnRH-analogit (gonadotropiineja vapauttavat hormonit). Edellä mainituilla lääkkeillä on havaittu suotuisia vasteita kohtu- ja munasarjasyövän hoidossa. Tutkimuksissa todetut vasteet antiestrogeeniselle hoidolle ovat vaihdelleet suuresti riippuen kasvaimen ominaisuuksista sekä käytetystä antiestrogeenisestä valmisteesta. Nykypäivänäkään ei vielä tarkasti tiedetä mikä antiestrogeenisestä lääkevaihtoehdoista olisi paras tietyille syöpäpotilaalle ja miten tulisi tunnistaa ne potilaat, jotka todennäköisesti hyötyisivät eniten antiestrogeenisestä hoidosta.

Tämän tutkimuksen tavoitteena on tarkastella antiestrogeenisen hoidon tehoa kohtu- ja munasarjasyövän hoidossa. Syöpätapauksia tässä tutkimuksessa oli yhteensä 49. Antiestrogeeninen hoito ja hoidon seuranta toteutettiin Oulun Yliopistollisen Sairaalan naistentautien klinikassa vuosina 2000-2018. Lisäksi halusimme tutkia onko kasvaimen ominaisuuksilla kuten histologisella alatyypillä tai reseptoristatuksella merkitystä antiestrogeenisellä hoidolla saavutettavaan hoidolliseen vasteeseen.

## 2. TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA

Hormonihoitoa, ts. antiestrogeenista hoitoa, käytetään uusiutuneiden sekä levinneiden gynekologisten maligniteettien hoidossa. Tällöin hoidollisena tavoitteena on palliatiivinen eli oireenmukainen hoito. Yksittäisissä tapauksissa hormonihoitoa voidaan harkita myös heti primaarisen leikkauksen jälkeen ns. adjuvanttihoitona. Nuorilla fertiili-ikäisillä naisilla hormonihoitoa on tietyissä tapauksissa fertiliteetin säilyttämiseksi kokeiltu myös ensisijaisena hoitona kirurgisen hoidon sijasta. Osasta tapauksista on raportoitu kuratiivisia hoitotuloksia, mutta kuitenkin suurin osa potilaista vaati lopuksi adekvaatin kirurgisen hoidon. Suurimman tutkimuksen ja mielenkiinnon kohteena on ollut uusiutuneen endometrium- ja ovariookarsinooman hormonihoitolliset vasteet, mutta myös muissakin gynekologisissa syövässä kuten kohtusarkoomissa ja granuloosasolulumoreissa on hormonihoitolla huomattu saavutettavan suotuisia tuloksia.

Hormonihoitossa useasti käytettyjä antiestrogeenisia lääkeryhmiä ovat progestiinit, SERM - selektiiviset estrogeenireseptorimodulaattorit (tamoksifeeni), aromataasi-inhibiittorit sekä GnRH-analogit (gonadotropiineja vapauttavat hormonit). Jo tehdyistä tutkimuksista huolimatta nykypäivänä ei kuitenkaan vielä tarkasti tiedetä mikä antiestrogeenisista lääkevaihtoehdoista olisi paras tietyille syöpäpotilaalle ja miten tulisi tunnistaa ne potilaat, jotka todennäköisesti tulisivat hyötymään annetusta hormonihoitosta. Tutkimuksissa todetut vasteet antiestrogeenisille hoidoille ovat vaihdelleet suuresti riippuen kasvaimen histologisesta tyypistä, levinneisyydestä, erilaistumisasteesta, hormonireseptoristatuksesta sekä käytetystä hormonihoitovalmisteesta. Nykyään ajatellaan, että ne potilaat, joiden syöpäkasvain on estrogeeni- sekä progesteronireseptorien suhteen positiivinen sekä patologisesti hyvin erilaistunut hyötyisivät annettavasta hormonihoitosta eniten. Tämän väitteen toteaminen oikeaksi vaatii kuitenkin vielä aiheeseen liittyviä lisätutkimuksia (Lee ym. 2014, Sommeijer ym. 2013) .

### 2.1 Kohtusyöpä

Kohdun endometriumkarsinooma on yleisin gynekologinen maligniteetti Suomessa ja läntisessä maailmassa. Vuonna 2015 Suomessa todettiin 846 uutta kohdunrunгон syöpätapausta. Endometriumkarsinooman ilmaantuvuus lisääntyy iän mukana ja se on suurimmillaan 60-65-vuotiailla, kuitenkin alle 40-vuotiaana todettujen kohdun

endometriumkarsinoomatapausten määrä on kasvussa. Endometriumkarsinooman kehittymisen taustalla on suurimmassa osassa tapauksia estrogeenin aiheuttama endometrium kasvustimulaatio. Estrogeenistimulaatiota aiheuttavat erityisesti lihavuus, synnyttämättömyys sekä munasarjojen monirakkulaoireyhtymä (PCOS). Muita riskitekijöitä endometriumkarsinoomalle ovat Lynchin oireyhtymä, ikä, diabetes, sukurasitus, verenpainetauti, anovulatoriset kierrot, myöhäinen menopaussi-ikä, estrogeenikorvaushoito ilman progestiinia sekä lisäksi myös tamoksifeenihoito. Yli 5-vuotta jatkunut yhdistelmäehkäisytablettien käyttö vähentää kohdun endometriumkarsinooma riskiä ja toimii täten suojaavana tekijänä syövän kehittymiselle (Arora & Quinn 2012, Heinonen P 2018, Syöpärekisteri 2015).

Kohdun limakalvon karsinoomat on jaoteltu useisiin histologisiin päätyyppeihin, joista epiteliaalinen tyyppi on yleisin. Epiteliaaliset endometriumkarsinoomat on luokiteltu histologian, patogeneesin sekä kliinisten tekijöiden perusteella kahteen erilaiseen patogeneeseen tyyppiin (I&II). Tyyppin I karsinoomiin kuuluu histologisesti luokiteltuna endometrioidiset kasvaimet (noin 85% kaikista kohdun limakalvon kasvaimista), ja tyyppin II karsinoomiin taas non-endometrioidiset kasvaimet, joista suurimman osan käsittävät seroosit ja kirkassoluiset karsinoomat (Arora & Quinn 2012, Ylikorkala & Tapanainen 2011). Endometrioidiset kasvaimet (tyyppi I) esiintyvät yleensä perimenopausaalisilla naisilla ja niiden kehittyminen atyyppisen limakalvohyperplasian kautta on voimakkaasti estrogeeniriippuvaista. Tyyppin I kasvaimet ovat tyyppillisesti hyvin erilaistuneita ja ekspressoivat estrogeeni- sekä progesteronireseptoreita. Non-endometrioidisten kasvainten (tyyppi II) kehittyminen on riippumatonta estrogeenistä ja ne kehittyvät yleensä atrofioituneesta limakalvosta tai limakalvolla esiintyvistä polyypeistä. Tyyppin II kasvainten ilmaantuminen on tyyppillistä menopaussin ohittaneilla vanhemmilla naisilla ja kasvaimet ovat yleensä huonosti erilaistuneita. Seroosikarsinooma on tavallisin non-endometrioidinen kasvain ja sen kehittymistä edeltää tyyppillinen endometrium non-invasiivinen muutos, jota kutsutaan ”EIC – endometrial intraepithelial carcinoma.” Tarkasteltaessa tyyppin I ja II kasvaimia molekyylibiologisesta näkökulmasta on niiden välillä havaittu eroja myös tietyissä syöpäkasvaimen kehittymiseen vaikuttavissa geenimutaatioissa. Tyyppin I kasvaimille on tyyppillistä mutaatioiden havaitseminen PTEN-, K-RAS-, PIK3CA- sekä CTNNB-geeneissä, kun taas tyyppin II kasvaimissa havaitaan muutoksia p-53 kasvainsuppressorigeenissä, heterotsygoottisuuden alenemista useissa kromosomeissa sekä

myös muita molekylaarisia muutoksia (STK15, p16, E-cadheriini ja c-erb-B2) (Di Cristofano & Ellenson 2007, Matias-Guiu & Prat 2013, Murali ym. 2014).

Endometriumkarsinooma on nykypäivänä hyvin parannettavissa oleva maligniteetti. Syövän levinneisyyttä (St I-IV) lukuunottamatta sen 5-vuotiselossaololuku on yli 80%. Suurin osa tapauksista kuuluu levinneisyysluokkaan I. Valitettavasti kuitenkin pienelle osalle potilaista, joilla todetaan laajalle metastasoinut tauti (St III-IV) hoitovaihtoehdot ovat rajalliset ja taudin mortaliteetti on korkea (Markman 2005, Ylikorkala & Tapanainen 2011). Endometrium karsinooma diagnosoidaan kohdun limakalvolta otetusta biopsianäytteestä. Biopsianäytteeseen päädytään potilaan kuvaamien oireiden perusteella. Tyypillisin oire endometrium karsinoomalle on verenvuoto emättimestä postmenopausaalisilla naisilla (Leslie ym. 2012). Tyypin I endometrium karsinoomat ovat tyypillisesti hyvän ennusteen tauteja ja uusiutuvat harvoin (5-vuotiselossaololuku 85%), mutta tyypin II endometrium karsinoomat ovat taas huonon ennusteen tauteja aggressiivisen invaasiotaipumuksensa takia ja uusiutuvat useammin (5-vuotiselossaololuku 58%) (Lee ym. 2014, Markman 2005, Ylikorkala & Tapanainen 2011).

Endometrium karsinooman hoitosuunnitelma riippuu kasvaimen levinneisyydestä (St I-IV). Ensisijainen hoitovaihtoehto taudin varhaisvaiheessa on kirurginen hoito, jota tarvittaessa täydennetään sädehoidolla tai kemoterapialla. Kirurgisella hoidolla on kaksi tavoitetta: mahdollisimman täydellinen kasvaimen poisto sekä syövän tarkan levinneisyyden selvittäminen. Kohtuun rajoittuvan taudin leikkaushoidossa potilaalta poistetaan kohtu, kohdunkaula, munanjohtimet sekä munasarjat. Ennen leikkausta potilaat luokitellaan pienen ja suuren riskin ryhmiin edeltävän histopatologisen sekä kuvantamistutkimuksen perusteella, mikä määrittelee sen poistetaanko potilaalta leikkauksen yhteydessä myös lantion ja para-aortaali alueen imusolmukkeet. Pienen riskin ryhmässä riittää pelkkä kohdun ja munasarjojen poistoleikkaus, mutta keskisuuren ja suuren riskin syövässä potilaalta poistetaan myös imusolmukkeet. Mikäli tauti on levinnyt kohdun ulkopuolelle pyritään sytoreduktiiviseen kirurgiaan, jonka on tutkimuksissa todettu pidentävän tauditonta jaksoa sekä kokonaiselinaikaa. Adjunvanttihoitoon tarpeellisuus ja valinta riippuu leikkaushoidon perusteella selvitetystä primaarikasvaimen ominaisuuksista, (ts. kohtuperäiset riskitekijät: ei-endometrioidi alatyypin, endometrioidin syövän vähäinen erilaistumisaste, leviäminen syvälle kohtulihakseen, lymfovaskulaarinen leviäminen, leviäminen kohdunkaulan stroomaan), ennusteellisista riskitekijöistä sekä potilaan iästä. Leikkauksen jälkeisinä

adjuvanttihoitoina käytetään sädehoitoa (paikallinen/ulkoisen sädehoito), kemoterapiaa tai niiden yhdistelmää. Potilaat, joilla uusiutumiskiriski on pieni eivät tarvitse leikkauksen jälkeistä sädehoitoa. Paikallisissa keskisuuren riskin taudeissa adjuvanttihoitoiksi riittää paikallinen tai ulkoinen sädehoito. Kemoterapiaa käytetään sädehoidon lisäksi suuren riskin tai jo metastasoineen taudin hoidossa. Hormonihoiton käyttö kohdunrungon syövässä rajoittuu metastasoineen tai uusiutuneen taudin hoitoon, jolloin kyseessä on hyvin tyypillisesti palliatiivinen hoito. Hormonihoitona käytetään useasti progestiinia (Hietanen ym. 2018, Leslie ym. 2012).

## 2.2 Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on endometriumkarsinooman jälkeen toiseksi yleisin gynekologinen maligniteetti Suomessa. Vuonna 2015 todettiin 436 uutta munasarjasyöpätapausta. Munasarjasyöpä aiheuttaa muihin gynekologisiin maligniteetteihin verrattuna eniten syöpäkuolemia (maailmanlaajuisesti noin 125 000/vuosi). Munasarjasyövän ilmaantuvuus on suurin 60-64 vuotiailla naisilla. Munasarjasyövän riskitekijöihin kuuluu lapsettomuus, endometrioosi, pitkäaikainen estrogeenihormonikorvaushoito (yli 10-vuotta), tiettyjen geenimutaatioiden kantajuus (BRCA- sekä Lynchin oireyhtymä) ja sukurasite. Mahdollisesti myös polykystinen ovariosyndrooma (PCOS) voi lisätä munasarjasyövän riskiä. Munasarjasyövältä suojaavia tekijöitä tunnetaan myös useampia, joista tärkeimmät ovat yhdistelmäehkäisytablettien käyttö, raskaus sekä imetys. Myös sterilisaatio sekä kohdunpoisto vähentää riskiä sairastua munasarjasyöpään (Munasarjasyöpä: Käypähoito -suositus 2012).

Epiteliaalisen munasarjasyövän tarkasta patogeneesistä ei ole yhtä vakiintunutta teoriaa. Perinteinen näkemys munasarjasyövän patogeneesistä väittää, että kaikilla munasarjan tuumorityypeillä olisi yhteinen lähtösolukko. Lähtösolukkona pidetään munasarjan pintaepiteelisolukkoa (OSE, ovarian surface epithelium), joka koostuu munasarjan ulkopinnalla olevista toisiinsa sitoutumattomista mesotelialaisista soluista. Ovulaation aikana kypsän follikkelin repeäminen sekä varhaisen munasolun vapautuminen aiheuttaa solutason traumaa munasarjan OSE-solukossa. Pintaepiteelisolukon vaurio sekä sen korjautuminen lukuisia kertoja fertiili-ikäisen ovuloivan naisen elämän aikana on ajateltu olevan syöpää aiheuttava tekijä. Edellä kuvatussa teoriassa on kuitenkin nykyisen tutkimustiedon valossa nähty merkittäviä puutteita, jonka vuoksi myös uusia teorioita epiteliaalisen munasarjasyövän synnylle on pyritty kehittämään. Toisessa esitettyssä



teoriassa munasarjasyövän syynä on pidetty kuukautisten loppumisen jälkeen esiintyviä suuria gonadotropiinipitoisuuksia. Taudin heterogeenisyyden vuoksi kumpikaan edellä mainituista teorioista ei pysty selittämään kokonaan munasarjasyövän syntyä. Tämän vuoksi taudin tarkka patogeenesi ja etiologia on vielä suurilta osin tuntematon. Kuitenkin nykypäivänä tiedetään, että jopa 70% high grade seroosi -tyypin munasarjakarsinoomista on munajohdin peräisiä.

Molekyyliogeneettisissä tutkimuksissa on havaittu erilaisten geenimutaatioiden vaikutus munasarjasyövän syntyyn. Näistä tärkeimpänä nykypäivänä pidetään p-53 kasvainsuppressorigeenin mutaatiota/inaktivaatiota, joka esiintyy yleisesti tyypin II munasarjasyövässä (high grade seroosi karsinooma, huonosti erilaistunut endometrioidi karsinooma erilaistumaton karsinooma ja karsinosarkooma). Tyypin I munasarjasyövässä (mikropapillaarinen ja matalan pahanlaatuisuusasteen seroosi karsinooma ja useimmiten endometrioidinen ja musinoottinen karsinooma) edellä mainittua p53-kasvainsuppressiogeneenin mutaatiota tavataan harvoin. Lisäksi myös hormonaalisilla tekijöillä tiedetään olevan tärkeä rooli munasarjasyövän kehittämisessä ja kasvussa. Estrogeeniä pidetään kaikista merkittävimpänä munasarjasyövän kasvua kiihdyttävänä hormonaalisena tekijänä. Suurimmasta osasta munasarjasyöpäsoluja löytyy estrogeenireseptoreita. Lisäksi tiedetään, että pitkään jatkuneeseen hormonikorvaushoittoon liittyy suurentunut munasarjasyövän riski, mikä vahvistaa ajatusta hormonaalisten tekijöiden vaikutuksesta (Bützow Ralf 2014, Karst & Drapkin 2010).

Munasarjasyöpä jaetaan erilaisiin histologisiin päätyyppeihin, joista epiteliaalinen munasarjasyöpä kattaa yli 95% tapauksista. Eitelialaisen munasarjasyövän yleisimmät histologiset alatyypit ovat seroosi, musinoosi sekä endometrioidi munasarjasyöpä (Desai ym. 2014, Karst & Drapkin 2010). Muita histologisia päätyyppisiä ovat itusolu- sekä sukupienakasvaimet, jotka muodostavat loput munasarjasyöpätapauksista (Munasarjasyöpä: Käypähoito -suositus 2012). Eitelialaisen munasarjasyövän ennuste on kehittyneistä hoidoista huolimatta vielä nykyäänkin huono. Tämä johtuu siitä, että diagnoosihetkellä 75% munasarjasyövästä on levinnyt St III-IV tasolle (Bützow Ralf 2014, Paleari ym. 2017). Munasarjasyövän hoito pääpiirteittäin koostuu kolmesta osa-alueesta; kirurginen hoito, kemoterapia sekä sädehoito. Sädehoitoa käytetään hyvin harvoin enää nykyään. Hoitomenetelmän valinta riippuu kasvaimen histologisesta alatyypistä ja levinneisyydestä diagnoosihetkellä (St I-IV). Edellä mainituista hoitomenetelmistä leikkaushoito on selkeästi tärkein tavoiteltaessa kuratiivista lopputulosta. Tavoitteena on optimaalinen sytoreduktio, joka tarkoittaa kasvaimen

täydellistä poistoa. Kirurgian lisäksi käytetään hyvin usein adjuvanttihoitona kemoterapiaa. Kemoterapian tarve riippuu kuitenkin kasvaimen histologisesta alatyypistä, erilaistumisesta sekä levinneisyydestä. Hyvin erilaistuneen St I epiteliaalisen munasarjasyövän hoidoksi riittää itsessään vain kirurginen hoito (Desai ym. 2014). Huonosti erilaistuneen epiteliaalisen St I A-B munasarjasyövän kuten myös levinneen taudin ( St IC – IV) hoitoon liitetään lisäksi sytostaattihoidot (Munasarjasyöpä: Käypähoito -suositus 2012). Euroopassa epiteliaalisen munasarjasyövän ikävakioitu 5-vuoden eloonjäämisennuste on kirurgisen hoidon sekä kemoterapian jälkeen vain 37,6% (Paleari ym. 2017).

Hormonihoitoja käytetään tyypillisesti solusalpajaresistentin St II-IV munasarjasyövän hoidossa palliatiivisena hoitokeinona. Tietyissä tapauksissa kuitenkin hormonivalmisteiden käyttö on perusteltua yhdessä solusalpaajien kanssa heti primaarileikkauksen jälkeen. Hormonihoitojen vaste riippuu primaarikasvaimen reseptoristatuksesta ( ER- ja PR-reseptori +/-). Yleisesti mitä enemmän kasvain ekspressoi ER- tai PR-reseptoreita sitä tehokkaampi vaste hormonihoidolla saadaan. Hormonihoitojen on tutkitusti huomattu pidentävän potilaan progressiovapaata elinaikaa verrattuna vastaavassa tilanteissa oleviin potilaisiin, jotka eivät ole saaneet hormonihoitoja. Hormonihoidoilla saavutetuissa vasteissa on kuitenkin huomattu suuriakin eroja riippuen käytetystä hormonivalmisteesta sekä potilaan kasvaintyyppistä. Yleisimmin käytettyjä hormonivalmisteita munasarjasyövän hoidossa ovat tamoksifeeni sekä aromataasi-inhibiittorit (Sommeijer ym. 2013).

### **2.3 Uusiutuneen kohtu- ja munasarjasyövän hoidossa käytettävät antiestrogeeniset lääkkeet**

#### **2.3.1 Progesteronit**

Progesteroni vaikuttaa elimistössä eri tavalla riippuen kohdekudoksesta. Rintakudoksessa progesteroni saa yhdessä estrogeenin kanssa aikaan rintarauhaskudoksen proliferaation. Kohdussa progesteroni taas hillitsee estrogeenin stimuloimaa endometriumien kasvua ja munasarjoissa se toimii neoplastisilta muutoksilta suojaavana tekijänä. Progesteronin solutason vaikutukset eri kudoksissa välittyvät progesteronireseptorien (PR-A ja PR-B) kautta (Diep ym. 2015).

Progesteronien terapeuttiset vaikutukset syöpäsolukon kasvuun välittyvät PR-reseptorien kautta. Progesteroni toimii ligandina PR-reseptorille ja sitä kautta pystyy vaikuttamaan tiettyihin syöpäsolujen geeneihin (cyclin D1, MMP-1, -2, -7 ja -9 sekä Ets-1), jotka säätelevät syöpäsolujen solusykliä, apoptoosia, soluliitoksien muodostumista sekä erilaistumista. Endometriumkarsinoomassa progesteronin on todettu hillitsevän tuumorin kasvua ja invaasiota sekä aiheuttavan apoptoosia kasvainsoluissa säätelemällä PR-reseptorin välitteisesti edellä mainittuja geenejä ja sitä kautta elintärkeitä solutapahtumia. PR-reseptorin ekspressio syöpäsoluissa ei kuitenkaan takaa progesteronihoidon suotuisia kasvua hillitseviä vaikutuksia. Osassa reseptoriposiitivisia syöpäkasvaimia progesteronihoidolla ei ole saatu minkäänlaisia vasteita, mikä kuvastaa PR-reseptori välitteisten kasvutekijäreittien ja niitä säätelevien geenien monimuotoisuutta (Kim & Chapman-Davis 2010). Myös munasarjasyövässä mahdolliset kasvua inhiboivat vasteet välittyvät PR-reseptorin ja sen säätelemien kasvua hillitsevien geenien kautta (Diep ym. 2015).

### ***2.3.2 Aromataasi-inhibiittorit***

Aromataasientsyymi muuntaa lisämunaisperäisen androgeenin estrogeeniksi. Aromataasientsyymiä ekspressoidaan rasva-, maksa-, lihas-, aivo- sekä rintarauhaskudoksessa. Lisäksi myös munasarja- sekä rintasyöpäkudos tuottaa aromataasientsyymiä. Aromataasientsyymien kautta tapahtuva estrogeenituotanto muodostaa suurimman osan kokonaisesti estrogeenista postmenopausaalisilla naisilla. Aromataasi-inhibiittorit vähentää estrogeenin tuotantoa postmenopausaalisilla naisilla yli 90%. Tyypillisimpiä aromataasi-inhibiittoreita ovat anastrotsoli, eksemestaani sekä letrotsoli.

Aromataasientsyymien tuottama estrogeeni saa aikaan sekä ovario- että endometriumkarsinoomassa syöpäsolujen kiihtyneen proliferaation ER-reseptorin kautta. Aromataasi-inhibiittorin munasarja- sekä kohtusyövän kasvua hidastava vaikutus välittyy sen aikaansaaman estrogeenimäärän vähenemisen kautta. Estrogeenin puute saa aikaan syöpäsolujen kehittymisen pysähtymisen ja sitä kautta syöpäsolun tuhoutumisen solusyklin alkuvaiheessa. Tietyissä tutkimuksissa on raportoitu tilanteita, jossa munasarjasyöpä on stabiloitunut aromataasi-inhibiittori hoidon ansiosta. Endometriumkarsinoomassa hoitovasteet ovat olleet matalampia (Simpkins ym. 2013).

### **2.3.3 Tamoksifeeni**

Tamoksifeeni on vaikutusmekanismiltaan selektiivinen estrogeenireseptorin modulaattori (SERM- selective estrogen receptor modulator). Tamoksifeenilla on sekä estrogeenisia että antiestrogeenisia vaikutuksia ihmiselimestössä riippuen sen kohdekudoksesta.

Tamoksifeeni on voimakkaasti antiestrogeeninen rintarauhaskudoksessa, mutta sillä on estrogeenisia vaikutuksia kohdun limakalvossa. Tamoksifeenin pitkäaikaiskäyttöön, tyypillisesti rintasyövän hoidossa, on raportoitu liittyvän lisääntyneen endometriumkarsinoman riski sen kohdun limakalvoon kohdistuvien proliferatiivisten vaikutusten vuoksi.

Tamoksifeenia käytetään sekä munasarja- että kohdun endometriumkarsinoman hoidossa. Tamoksifeenin tarkka solutason vaikutusmekanismi on monimutkainen. Sen pääasiallinen terapeuttinen vaste ovario- sekä endometriumkarsinoman hoidossa välittyy sen aikaansaaman estrogeenireseptorin toiminnan estymisen kautta. Estrogeenireseptorin toiminnan estyminen saa aikaan syöpäsolun tuhoutumisen solusyklin G1-vaiheessa suurentuneen solusykli-inhibiittori p27-tekijän aktiivisuuden kautta (Sporn & Lippman 2003) .

### **2.3.4 GnRH-analogit**

Ovario- sekä endometriumkarsinomat ekspressoivat GnRH-reseptoreita. Nykytutkimuksen mukaan noin 80% ovario- sekä endometriumkarsinomista ekspressoivat GnRH-reseptoreita. Lisäksi tiedetään, että syöpäsolut pystyvät itsenäisesti myös tuottamaan sekä aivolisäkkeen että syöpäsolujen GnRH-reseptoreihin sitoutuvia GnRH-hormoneja. GnRH-reseptorin aktivaatio syöpäkasvaimissa on yhteydessä syöpäsolujen kasvua edistäviin geeneihin. GnRH-analogien terapeuttiset vaikutukset syöpäkasvaimiin välittyvät estämällä syöpäsolujen pinnalla olevien GnRH-reseptorien toiminnan. GnRH-reseptorin toiminnan estyminen saa aikaan syöpäsolun kasvua edistävien geenien transkription estymisen (Gründker ym. 2002).

### **2.3.5 Fulvestrantti**

Fulvestrantti on ensimmäinen ”puhdas” antiestrogeeni. Fulvestranttia on käytetty pitkään rintasyövän hoidossa, mutta nykyään sen käyttö on levinnyt myös gynekologisten syöpien, erityisesti endometrium- ja ovariokarsinooman hoitoon. Fulvestrantin vaikutukset välittyvät puhtaasti estrogeenireseptorin toiminnan estymisen kautta eikä sillä ole agonistisia vaikutuksia missään kohdekudoksessa. ER-reseptorin toiminnan estyminen saa aikaan syöpäsoluissa ER-reseptorivälitteisten geenien suppression ja sitä kautta fulvestrantti vaikuttaa syöpäsolujen kasvuun inhiboivasti (Robertson 2001).

### **2.4 Tutkimusnäyttö antiestrogeenisten hoitojen tehosta uusiutuneen kohtusyövän hoidossa**

Hormonihoitoja käytetään usein levinneen endometriumkarsinooman hoidossa. Erityisesti hyvin erilaistuneissa ja hormonireseptoriposiitivisissa endometriumsyövässä hormonihoidolla on saatu suotuisia vasteita. Useimmin käytettyjä hormonihoitovalmisteita ovat progesteronit, aromataasi-inhibiittorit sekä selektiiviset estrogeenireseptori modulaattorit (tamoksifeeni).

Ethier ym. (2017) tekemässä meta-analyysissä arvioitiin 39 eri endometriumsyövän hormonihoitoja käsittelevien tutkimusten tulokset. Hormonihoitojen tehon tarkastelussa ensimmäisenä sekä toisena annettu hormonihoito ja niiden aikaansaamat vasteet oli arvioitu erikseen. Ensilinjan hoitona annettu hormonivalmiste (kaikki eri valmisteet) keskimääräinen vasteprosentti (ORR – overall response rate) oli 21,6% ja clinical benefit rate (CBR) 36,7%. Myös endometriumsyövässä reseptoriposiitivisissa kasvaimissa hormonihoidolla on saavutettu parempia hoidollisia vasteita. Edellä mainitussa tutkimuksessa ORR oli korkeampi ER-positiivisissa (26,5%) ja PR-positiivisissa (35,5%) kasvaimissa. Vastaavasti ORR oli matalampi reseptorinegatiivisissa kasvaimissa; ER - (9,2%) ja PgR – (12,1%) (Ethier ym. 2017).

Progesteronien tehoa levinneen endometriumkarsinooman hoidossa on vuosien aikana tutkittu useissa eri tutkimuksissa. Näissä tutkimuksissa saadut vasteet ovat olleet kuitenkin hyvin vaihtelevia. Useamman tutkimuksen (Lentz ym. 1996, Piver MS ym. 1980, Podrat ym. 1985, Decruze ym. 2007) tulokset yhdistämällä progesteronihoidon keskimääräiseksi vasteeksi saatiin 11-25%. Lisäksi vaste oli osittainen ja tautivapaa aika

valitettavan lyhyt. Lentz ym. (1996) tutkimuksessa tautivapaaksi ajaksi saatiin 3,2 kuukautta ja OS (overall survival) 11,1 kuukautta. Yksittäisessä Carlson Jr (1984) julkaisemassa tutkimuksessa progesteroneilla on saavutettiin jopa yli 12 kuukauden tautivapaita jaksoja. SERM-valmisteista tamoksifeeniä on tutkittu laajimmin endometriumkarsinooman hoidossa. Vasteet ovat olleet kuitenkin matalampia verrattuna progesteroneihin. Thigpen (2001) julkaisemassa tutkimuksessa tamoksifeenin keskimääräiseksi vasteeksi saatiin 10%. Kyseissä tutkimuksessa tautivapaan jakson mediaani oli 1,9 kk ja OS 8,8 kk. Asbury ym. (2002) GnRh-agonisteja käsittelevässä tutkimuksessa keskimääräiseksi vasteeksi saatiin 11%. Tässä tutkimuksessa tautivapaan jakson mediaani oli 1,9 kuukautta ja OS 7,3 kk. Aromataasi-inhibiittoreista erityisesti anastroli ja letrotsolia on tutkittu endometriumkarsinooman hoidossa. Tulokset ovat kuitenkin olleet vain tyydyttäviä. Rose ym. (2000) julkaisemassa tutkimuksessa letrotsolilla saavutettiin 9,4% ja anastrolilla 9% keskimääräinen vaste (Lee ym. 2014). Fulvestrantin tehosta uusiutuneen endometriumkarsinooman hoidossa ei ole vielä luotettavaa tutkimusnäyttöä.

## **2.5 Tutkimusnäyttö antiestrogenisten hoitojen tehosta uusiutuneen munasarjasyövän hoidossa**

Hormonihoidoilla on saavutettu kohtalaisia vasteita uusiutuneen ja metastasoineen epiteeliaalisen munasarjasyövän hoidossa. Keskimäärin 41% potilaista saavuttavat osittaisen tai täydellisen terapeutin vasteen hormonihoidon ansiosta. Yleisimmin käytettyjä hormonihoidoja ovat tamoksifeeni sekä aromataasi-inhibiittorit. Tutkimuksissa on havaittu merkittäviä eroja eri hormonihoidoilla saavutettujen vasteiden välillä riippuen käytetystä hormonihoidosta sekä tuumorin ominaisuuksista. Tuumorin ominaisuuksista tärkeimpinä ennusteeseen vaikuttavina tekijöinä pidetään tuumorin reseptoristatusta sekä histologista alatyyppejä. Tutkimuksissa on todettu, että kasvaimen voimakas estrogeeni- ja progesteronireseptorien ekspressio yhdistettynä hormonihoidon liittyy parempaan eliniänennusteeseen. Kuitenkaan nykypäivänä ei vielä tarkalleen tiedetä mikä hormonihoidoista olisi ennusteen kannalta paras vaihtoehto kullekin yksittäiselle munasarjasyöpöpotilaalle.

Progesteronien sekä GNRH-analogien tehoa uusiutuneen sekä metastasoineen munasarjasyövän hoidossa on arvioitu useissa tutkimuksissa. Tutkimuksissa saavutetut vasteet ovat olleet kuitenkin matalia. Progesteroneilla

saavutettiin hoidollista vastetta vain 0-2 %:lla sekä GNRH-analogeilla 0-13%:lla munasarjasyöpöpotilaista. Tamoksifeeni on osoittautunut tehokkaimmaksi hormonihoidovaihtoehdoksi uusiutuneen munasarjasyövän hoidossa. Cochranen meta-analyysissä tamoksifeenin keskimääräiseksi vasteeksi saatiin 9,6%, vaihdellen 0-56 % välillä. Myös muissa tutkimuksissa on vastaaviin hoitovasteisiin päästy. Esimerkiksi Paleari ym. (2017) julkaisemassa munasarjasyövän hormonihoidoa käsittelevässä kattavassa meta-analyysissä (2490 potilasta) tamoksifeeni osoittautui myös tehokkaimmaksi hormonihoidovalmisteeksi. Edellä mainitussa meta-analyysissä eri hormonivalmisteiden tehokkuutta arvioitiin ja vertailtiin toisiinsa laskemalla kullekin valmisteelle CBR-arvo eli clinical benefit rate. CBR tarkoittaa prosenttiosuutta potilaista, jotka hormonihoidon avulla saavuttivat täydellisen/osittaisen vasteen tai stabiilin taudin. Tamoksifeenin CBR (clinical benefit rate) oli 43% (95% CI, 0,30-0,56). Vastaava arvo taas aromataasi-inhibiittoreilla oli 39% (95% CI, 0,29-0,50), progesteroneilla 37% (95%CI, 0,26–0,48) ja GNRH-analogeilla 56% (95% CI, 0,08-0,97) (Paleari ym. 2017, Sommeijer ym. 2013). Fulvestrantilla on saatu hyviä tuloksia uusiutuneen rintasyövän hoidossa, jonka takia sen tehoa on haluttu tutkia myös uusiutuneen munasarjasyövän hoidossa. Argenta ym. (2009) julkaisemassa toisen vaiheen tutkimuksessa fulvestrantin tehoa tutkittiin 26 munasarjasyöpöpotilaalla, jotka olivat edeltävästi saaneet asianmukaisen kemoterapian. Tutkimuksessa 4% potilaista saavutti täydellisen vasteen, 4% osittaisen vasteen ja 9% stabiilin taudin (muunnetut Rustin-kriteerit). Tutkimuksen tautivapaan jakson mediaani oli 62 päivää (Argenta ym. 2009).

### **3. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT**

#### **3.1 Tutkimusaineisto ja tutkimuksen tarkoitus**

Tutkimusaineisto koostui 49 gynekologiseen syöpään sairastuneesta potilaasta. Potilaita hoidettiin Oulun Yliopistollisen Sairaalan naistentautien klinikassa vuosina 2000-2018. Hoidettujen potilaiden ikä vaihteli välillä 52-82 vuotta. Potilaiden keskimääräinen sairastumisikä oli diagnoosihetkellä 68-72 vuotta. Syöpätapauksista munasarjasyöpiä oli yhteensä 19 ja kohtusyöpiä 30. Munasarjasyövät jakautuivat histologisen alatyypin mukaan siten, että epiteliaalisia ovariokarsinomia oli 17 ja non-epiteliaalisia 2. Kohtusyövät jakautuivat histologian mukaan vastaavasti siten, että endometrioidisia karsinomia oli 19, nonendometrioidisia 3 ja kohtusarkoomia 8. Kohtu- ja munasarjasyövät jaoteltiin myös estrogeenireseptoristatuksen mukaan kolmeen eri ryhmään: positiivinen, negatiivinen ja ei-tiedossa (ND, none-defined). Potilaiden hoidossa käytettiin yhteensä 4 eri antiestrogenista lääkeainetta: leuproreliiniasetaatti (Procren Depot), fulvestrantti (Faslodex), letrotsoli (Femar) ja levonorgestreeli (Mirena). Tutkimuksessa haluttiin selvittää edellä mainittujen antiestrogenisten lääkeaineiden tehoa kohtu- sekä munasarjasyövän hoidossa. Antiestrogenisten lääkkeiden tehon mittarina pidettiin lääkkeen aloituksen jälkeen saavutetun tautivapaajakson pituuden mediaania (kk).

#### **3.2 Tutkimusmenetelmät**

Tutkimusaineisto kerättiin Oulun Yliopistollisen Sairaalan ESKO-potilastietojärjestelmästä. Kaikista 49 potilaasta kerättiin systemaattisesti seuraavat tiedot: syövän diagnoosipäivämäärä, syövän histologinen tyyppi, syöpäkasvaimen reseptoristatus estrogeeni- ja progesteronireseptorien suhteen (mikäli oli tutkittu primaarivaiheessa), käytetty antiestrogeninen lääkeaine sekä tautivapaajakson pituus (antiestrogenisen lääkkeen aloituksen ja taudin progredionnin väliin jäävä ajanjakso). Jokaisen potilaan tiedot kirjattiin SPSS-ohjelmaan, jota kautta tutkimusdata analysoitiin potilaskohtaisesti. Analysoinnin päätarkoituksena oli selvittää keskimääräisen tautivapaajakson (kk) pituus sekä tarkastella sen muuttumista suhteessa kasvaimen histologiseen alatyypin, käytettyyn antiestrogeniseen lääkeaineeseen sekä kasvaimen reseptoristatukseen.



### 3.3 Tutkimustulokset

Tutkittaessa antiestrogeenisen hoidon tehoa yleisesti kohtu- sekä munasarjasyövän hoidossa, riippumatta syövän histologisesta alatyypistä (ovario/endometrium) tai käytetystä antiestrogeenisestä lääkeaineesta, tautivapaanjakson mediaaniksi tässä tutkimusaineistossa saatiin kohtusyövässä 18kk (2-93) ja munasarjasyövässä 3kk (1-46). Tautivapaanjakson mediaani kohtu- sekä munasarjasyövässä määritettynä kasvaimen reseptoristatuksen mukaan on esitetty taulukossa 1. Tuloksista nähdään, että hormonaalisilla hoidoilla saavutetaan huomattavasti parempi vaste kohtusyövässä sekä erityisesti estrogeenireseptoriposiivissa kasvaimissa. Taulukossa 2 on esitetty eri hormonaalisilla lääkeaineilla saavutetut vasteet epiteliaalisen munasarjasyövän hoidossa. Tutkimusaineisto ei pitänyt sisällään yhtään epiteliaalista munasarjasyöpätapausta, jota olisi hoidettu letrotsolilla tai levonorgestreelilla. Epiteliaalisten munasarjasyöpätapausten hoidossa havaittiin leuproreliiniasetaatilla saavutettavan lievästi parempia vasteita kuin käytettäessä fulvestrattia: 3,5kk (1-13) vs. 2kk (1-35). Tutkimusaineisto käsitti yhteensä vain 2 non-epiteliaalista munasarjasyöpätapausta, jotka hoidettiin leuproreliiniasetaatilla. Keskimääräiseksi vasteeksi saatiin 45,5kk (45-46). Taulukossa 3 on vertailtu eri antiestrogeenisten lääkeaineiden tehoa endometrioidisen kohtusyövän sekä kohtusarkooman hoidossa. Endometrioidisten kasvaimien hoidossa leuproreliiniasetaatilla, levonorgestreelilla ja letrotsolilla saavutettiin parhaimmat keskimääräiset vasteet (12kk, 16kk, 13kk). Kohtusarkoomien hoidossa leuproreliiniasetaatilla saavutettiin 28kk (2-93) keskimääräinen vaste, kun taas letrotsolilla keskimääräinen vaste oli 3kk (0). Tutkimus ei sisältänyt yhtään levonorgestreelilla tai fulvestrantilla hoidettua kohtusarkoomapotilasta. Taulukon 3 ulkopuolelle jäi 3 non-endometrioidista kohtukarsinomatapausta, joista 2 oli hoidettu leuproreliiniasetaatilla (58kk, 56-60) ja yksi letrotsolilla (7kk, 0).

**Taulukko 1.**

| Syöpätyyppi, ER-reseptoristatus | Lukumäärä (N) | Vasteaika Mediaani (kk) (vaihteluväli) |
|---------------------------------|---------------|--|
| Ovariokarsinooma                | 19            | 3 (1-46)                               |
| ER-reseptori +                  | 13            | 3                                      |
| ER-reseptori ”ei-tiedossa” (ND) | 6             | 8                                      |
| ER-reseptori -                  | 0             | -                                      |
| Endometriumkarsinooma           | 30            | 18 (2-93)                              |
| ER-reseptori +                  | 21            | 26                                     |
| ER-reseptori ”ei-tiedossa” (ND) | 7             | 5                                      |
| ER-reseptori -                  | 2             | 3                                      |

**Taulukko 2.**

| Epiteliaalinen ovariokarsinooma | Lukumäärä (N) | Vasteaika Mediaani (kk) | Vaihteluväli (kk) |
|---------------------------------|---------------|-------------------------|-------------------|
| <b>Lääke</b>                    |               |                         |                   |
| Procren Depot                   | 10            | 3,5                     | 1-13              |
| Faslodex                        | 7             | 2                       | 1-35              |
| Femar                           | -             | -                       | -                 |
| Mirena                          | -             | -                       | -                 |

**Taulukko 3.**

| Endometriumkarsinooma | Lukumäärä (N)            | Endometrioidi                         | Sarkooma                              |
|-----------------------|--------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Lääke                 | Endometrioidi / Sarkooma | Vasteaika mediaani, kk (vaihteluväli) | Vasteaika mediaani, kk (vaihteluväli) |
| Procren Depot         | 11/7                     | 12 (3-62)                             | 28 (2-93)                             |
| Faslodex              | 2/1                      | 5 (2-8)                               | 3 (0)                                 |
| Femar                 | 4/0                      | 16 (4-34)                             | -                                     |
| Mirena                | 2 /0                     | 13 (2-24)                             | -                                     |

#### 4. LÄHTEET

- Argenta PA, Thomas SG, Judson PL, Downs Jr. LS, Geller MA, Carson LF ym. (2009). A phase II study of fulvestrant in the treatment of multiply-recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology* 113(2): 205-209.
- Arora V & Quinn MA (2012). Endometrial cancer. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* 26(3): 311-324.
- Bützow Ralf (2014). Onko munasarjalähtöistä karsinoomaa olemassakaan?&nbsp; Lääketieteellinen Aikakausikirja Duodecim.
- Desai A, Xu J, Aysola K, Qin Y, Okoli C, Hariprasad R ym. (2014). Epithelial ovarian cancer: An overview. *World journal of translational medicine* 3(1): 1.
- Di Cristofano A & Ellenson LH (2007). Endometrial carcinoma. *Annual Review of Pathology* 2: 57.
- Diep CH, Daniel AR, Mauro LJ, Knutson TP & Lange CA (2015). Progesterone action in breast, uterine, and ovarian cancers. *Journal of Molecular Endocrinology* 54(2): R53.
- Ethier J-, Desautels DN, Amir E & MacKay H (2017). Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic oncology* 147(1): 158-166.
- Gründker C, Günthert AR, Westphalen S & Emons G (2002). Biology of the gonadotropin-releasing hormone system in gynecological cancers. *European Journal of Endocrinology* 146(1): 1-14.
- Heinonen Pentti (2018). Gynekologiset syövät. Lääkärin käsikirja. Kustannus Oy Duodecim, 2018 (päivitetty 14.6.2018). [www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi). Luettu 15.7.2018.
- Hietanen Sakari, Loukovaara Mikko, Joutsiniemi Titta, Lindholm Paula (2018). Kohdunrunkosyövän kirurgisen ja liitännäishoidon suunnittelu. Lääketieteellinen Aikakausikirja Duodecim.
- Karst AM & Drapkin R (2010). Ovarian cancer pathogenesis: a model in evolution. *Journal of oncology* 2010: 932371.
- Kim JJ & Chapman-Davis E (2010). Role of progesterone in endometrial cancer. *Seminars in reproductive medicine* 28(1): 81-90.
- Lee W-, Yen M-, Chao K-, Yuan C-, Ng H-, Chao H- ym. (2014). Hormone therapy for patients with advanced or recurrent endometrial cancer. *Journal of the Chinese Medical Association* 77(5): 221-226.
- Leslie KK, Thiel KW, Goodheart MJ, De Geest K, Jia Y & Yang S (2012). Endometrial Cancer. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 39(2): 255-268.

- Markman M (2005). Hormonal therapy of endometrial cancer. *European journal of cancer* 41(5): 673-675.
- Matias-Guiu X & Prat J (2013). Molecular pathology of endometrial carcinoma. *Histopathology* 62(1): 111-123.
- Munasarjasyöpä: Käypähoito -suositus (2012). Munasarjasyöpä. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2012 (viitattu 17.9.2018). Saatavilla internetissä: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi). Luettu 17.9.2018.
- Murali R, Soslow RA & Weigelt B (2014). Classification of endometrial carcinoma: More than two types. *The Lancet Oncology* 15(7): e278.
- Paleari L, Gandini S, Provinciali N, Puntoni M, Colombo N & DeCensi A (2017). Clinical benefit and risk of death with endocrine therapy in ovarian cancer: A comprehensive review and meta-analysis. *Gynecologic oncology* 146(3): 504-513.
- Robertson JF (2001). ICI 182,780 (Fulvestrant <sup>TM</sup>) - the first oestrogen receptor down-regulator - current clinical data. *British Journal of Cancer* 85(S2): 11-14.
- Sommeijer DW, Sjoquist KM & Friedlander M (2013). Hormonal treatment in recurrent and metastatic gynaecological cancers: A review of the current literature. *Current oncology reports* 15(6): 541-548.
- Simpkins F, Garcia-Soto A & Slingerland J (2013). New insights on the role of hormonal therapy in ovarian cancer. *Steroids* 78(6): 530-537.
- Syöpärekisteri (2015). Suomen Syöpärekisteri; <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>. Luettu 15.7.2018.
- Sporn MB and Lippman SM (2003). Agents for chemoprevention and their mechanism of action. Teoksessa Kufe DW, Pollock RE & Weichselbaum RR (toim.): *Cancer medicine*. BC Decker, Hamilton (ON).
- Ylikorkala O & Tapanainen J (2011). Naistentaudit ja synnytykset. Duodecim, Helsinki.

