

VALKOSOLUKASVUTEKIJÖIDEN KÄYTTÖ MUNASARJASYÖVÄN HOI-  
DOSSA KUOPION YLIOPISTOLLISESSA SAIRAALASSA VUOSINA 1998–  
2001; VAIKUTUS HOITOTULOKSEEN

Marja-Liisa Lösönen  
Opinnäytetyö  
Lääketieteen koulutusohjelma  
Itä-Suomen yliopisto  
Kuopion yliopistollinen sairaala/  
Naistentaudit  
Elokuu 2012

# ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen koulutusohjelma

Marja-Liisa Lösönen: Valkosolukasvutekijöiden käyttö munasarjasyövän hoidossa Kuopion yliopistollisessa sairaalassa vuosina 1998–2001; vaikutus hoitotulokseen

Opinnäytetyö, 18 sivua ja 2 liitettä (10 sivua)

Opinnäytetyön ohjaaja: dosentti, lääketieteen tohtori, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri Maarit Anttila

Elokuu 2012

Avainsanat: munasarjasyöpä, valkosolukasvutekijät, neutropenia, kuume

Opinnäytetyön tarkoituksena oli tarkastella valkosolukasvutekijän käytön merkitystä munasarjasyövän hoidossa ja ennusteessa. Aineistona oli munasarjasyöpää sairastavat potilaat, joita oli hoidettu Kuopion yliopistollisessa sairaalassa vuosina 1998–2001. Koko aineisto käsitti 72 potilasta. Heistä Kysissä 50 sai solunsalpaajaa ja näistä 50:stä 15 sai valkosolukasvutekijää filgrastiimia, kauppanimeltä Neupogen. Potilaista kerättiin tiedonkeruulomakkeella 129 muuttujaa potilasasiakirjoista. Saatu tieto analysoitiin SPSS statistics-ohjelmalla. Suurin osa potilaista joutui syvälle neutropeniaan solunsalpaajahoidon vuoksi. 90 %:lla neutrofiilit olivat alle 2,0 ensimmäisen hoitolinjan aikana ja 78 %:lla 1,0 tai alle ensimmäisen hoitolinjan aikana. Myös huomattava anemisoituminen oli yhtä yleistä. 42 %:lla hemoglobiini oli 100 g/l tai alle ensimmäisen solunsalpaajahoitolinjan aikana. 16 potilasta 50:stä joutui sairaalahoitoon leukopenian/neutropenian, kuumeisen neutropenian tai sepsiksen vuoksi. 15 potilasta, jotka saivat valkosolukasvutekijää, saivat sen vasta kun valkosolut olivat laskeneet liian mataliksi, eivät siis profylaktisesti. Näistä 5 sai hoidon sairaalassa ja 10 kotona.

Kun potilasaineistoa tarkasteltiin niin, että jaettiin potilaat niihin, jotka saivat Neupogenia jonkin hoitosyklin aikana, ja niihin, jotka eivät saaneet sitä lainkaan, ei tullut merkittävää eroa joutumisessa sairaalahoitoon kuumeen tai neutropenian vuoksi. Huomattava on kuitenkin, että sepsikseen joutunut potilas ei ollut saanut valkosolukasvutekijää. Sekin on merkittävää, että ne 10 potilasta, jotka saivat filgrastiimia kotona, eivät joutuneet sairaalahoitoon kuumeen vuoksi.

Päätelmänä on, että tämän aineiston perusteella ei voida sanoa, onko valkosolukasvutekijän käytöllä merkittävää vaikutusta hoitotulokseen.

## ABSTRACT

University of Eastern Finland

Medical faculty

Educational program of medicine

Marja-Liisa Lösönen : The use of granulocyte stimulating factors in the treatment of ovarian cancer in the Kuopio university hospital in 1998-2001; the influence on the outcome of treatment

Study

Leader: specialist of obstetrics and gynecology Maarit Anttila

August 2012

The purpose of study was to examine the significance of the use of granulocyte stimulating factor in the treatment of ovarian cancer. The material was ovarian cancer patients who were treated in the Kuopio university hospital in 1998-2001. The whole material consisted of 72 patients. 50 patients were treated with chemotherapy. 15 patients of these 50 received granulocyte stimulating factor filgrastim, Neupogen as trademark. 129 variables were collected from medical records by dataforms. The collected data was analyzed by SPSS statistics program. Most of the patients were involved in deep neutropen because of the chemotherapy. 90 % of the patients had neutrophils under 2.0 within the first treatment line. 78 % of the patients had neutrophils 1.0 or under within the the first treatment line. Remarkable anemia was also as general. 42 % of patients had hemoglobin 100g/l or under within the first chemotherapy line. 16 patients of 50 were involved in hospital treatment because of leukopen/neutropen, febrile neutropen or sepsis. The 15 patients who received granulocyte stimulating factor , did not receive it until the white cells had decreased too low. The profylactical use was not in practice.

When the material was divided in the patients who received filgrastim within some treatment line and in the patients who did not receive filgrastim at all, there was no significant difference in involving in hospital treatment because of febris or neutropen. Remarkable is anyway that the patient who involved in sepsis , did not receive Neupogen.

The conclusion is that on the basis of this material cannot be said if there is remarkable influence on the result of treatment in ovarian cancer when using granulocyte stimulating factor or not.

## Sisällys

1. JOHDANTO	3
2. TEORIATAUSTAA	
2.1 Munasarjasyövän yleisyys	4
2.2 Oireet	4
2.3 Taudin toteaminen	4
2.4 Hoito	5
2.5 Ehkäisy	5
2.6 Solunsalpaajien sivuvaikutukset	5
2.7 Neutropenia	6
2.8 Kuumeinen neutropenia	7
2.9 Valkosolukasvutekijät ja niiden käyttö	7
2.10 Muut tutkimukset aiheeseen liittyen	8–11
3. TULOKSET JA TULOSTEN TULKINTAA	12
3.1 Ensimmäinen hoitolinja	12
3.2 Toinen hoitolinja	13
3.3 Kolmas hoitolinja	13
3.4 Valkosolukasvutekijähoito	14
3.5 Sairaalahoido	14
4. POHDINTA	16–17
LÄHTEET	
LIITTEET	
Liite 1. Figo-stage luokitus munasarjasyövässä	
Liite 2. Tiedonkeruulomake	

# 1. JOHDANTO

Opinnäytetyöni käsittelee valkosolukasvutekijän käytön vaikutusta solunsalpaajahoidon aiheuttamassa kuumeisessa neutropeniassa munasarjasyöpäpotilailla.

Munasarjasyöpä on toiseksi yleisin gynekologinen ja kuudenneksi yleisin naisten syöpä. Munasarjasyövän perushoitona on leikkaus. Sen jälkeen annetaan yleensä solunsalpaajahoidoa, jolla on useita sivuvaikutuksia. Kaikki potilaat joutuvat jonkinasteiseen leukopeniaan, neutropeniaan ja anemiaan hoidon vuoksi. Useimmilla potilailla leukopenia/neutropenia on merkittävää. Kun neutrofiilit laskevat alle 1,0 ja tulee kuumetta yli 38,5, puhutaan kuumeisesta neutropeniasta. Tällöin potilas joutuu sairaalahoitoon. Se aiheuttaa hoitokustannusten kasvua ja lisää potilaan kärsimystä. Myös solunsalpaajahoido viivästyy, koska sitä joudutaan silloin siirtämään, annoksia laskemaan, lopettamaan kokonaan tai vaihtamaan myöhemmin toiseen lääkkeeseen.

Tutkimani potilasaineisto oli vuosilta 1998–2001. Tänä aikana ei valkosolukasvutekijää käytetty profylaktisesti estämään kuumeista neutropeniaa. Valkosolukasvutekijää käytettiin vasta kun leukosyytit/neutrofiilit olivat laskeneet liian alas. Potilas oli jo altistunut saamaan kuumeisen neutropenian tai jopa vaarassa joutua sepsikseen. Kyseisinä vuosina valkosolukasvutekijänä käytettiin filgrastiimia eli Neupogenia. Neupogen annostellaan päivittäin, hoidon kesto vrk:ssa vaihtelee.

Valkosolukasvutekijän yleistä käyttöä kemoterapiapotilailla on tutkittu maailmalla paljonkin. Siihen liittyen on saatu positiivisia tuloksia hoidon tehokkuuden paranemiseen ja kustannustehokkuuteen. Pitkävaikutteisempi pegfilgrastiimi on todettu hieman tehokkaammaksi kuin lyhytvaikutteinen filgrastiimi. Käsittelemän oman työni teoriaosuudessa muutamia tutkimuksia. Oma tutkimukseni on osa tällä hetkellä Kuopion yliopistollisessa sairaalassa tehtävää väitöskirjatyötä aiheeseen liittyen munasarjasyöpäpotilaista vuodesta 2002 eteenpäin. Sitä kautta saadaan tietoa pegfilgrastiimin tehokkuudesta.

## 2. TEORIATAUSTAA

### 2.1 Munasarjasyövän yleisyys

Munasarjasyöpä on toiseksi yleisin gynekologinen ja kuudenneksi yleisin naisten syöpä. Uusia tapauksia on vuosittain noin 400–500. Esiintymishuippu on 65-vuotiailla. Ennuste on huonompi kuin muilla gynekologisilla syöville, koska tauti on alkuvaiheessaan oireeton, minkä vuoksi sen toteaminen yleensä viivästyy. Siihen kuolee enemmän potilaita kuin muihin gynekologisiin syöpiin yhteensä. Hoidon keskittämisen ja kehittymisen myötä hoitotulokset ovat kuitenkin parantuneet.

### 2.2 Oireet

Oireita tulee yleensä vasta, kun tauti on levinnyt vatsaontelossa. Tällöin oireena voi olla epämääräisiä vatsakipuja, joskus vuotohäiriöitäkin sekä turvotusta ja väsymystä. Kasvain voi aiheuttaa virtsaamis- ja ulostamisvaivoja, jos se kasvaessaan painaa virtsarakkoa tai suolistoa. Moni varhaisvaiheen munasarjasyöpä löytyy sattumalöydöksenä rutiinimaisen gynekologisen tutkimuksen tai gynekologisen kaikututkimuksen yhteydessä.

### 2.3 Taudin toteaminen

Gynekologisen tutkimuksen lisäksi tehdään huolellinen vatsan alueen painelu ja yleistutkimus. Kaikututkimus on parantanut munasarjasyövän diagnosointia. Munasarjassa näkyvä ohutseinäinen, yksilokeroinen kysta (nesterakkula) on yleensä aina hyvänlaatuinen. Pahanlaatuisuuteen viittaavat kasvaimen monilokeroisuus, kystan sisäseinämässä näkyvät ns. papillaariset rakenteet ja Doppler-UÄ-tutkimuksella mitattu kasvaimen verenkierron vilkastuminen.

Kasvainmerkkiaineet tutkitaan verestä munasarjasyöpää epäiltäessä. Määritys ei kuitenkaan riitä diagnoosin tekoon, mutta tulosta voidaan käyttää kasvaimen luonteen arvioinnissa ja hoidon tehon seurannassa (jos taso on alkuvaiheessa ollut koholla). Papakokeesta ei ole apua munasarjasyövän diagnostiikassa.

## 2.4 Hoito

Munasarjasyövän hoidon perusta on leikkaus, jolloin selvitetään tarkkaan kasvaimen levinneisyys. (Ks. Figo-luokitus- liite 1). Munasarjoihin rajoittuneessa taudissa leikkaus saattaa riittää, muissa tilanteissa tarvitaan solunsalpaajahoitoja. Solunsalpaajahoitoa annetaan ensimmäinen hoitolinja pian leikkauksen jälkeen. Syklejä on potilaan taudin vaikeusaste ja solunsalpaajan sietokyky huomioiden keskimäärin 6. Jos tauti residivoi tai solunsalpaajaa pitää vaihtaa, aloitetaan toinen solunsalpaajahoitolinja. Potilaan tautitilanteesta riippuen hoitolinjoja voi olla useita. Joskus potilasta hoidetaan tauot huomioiden vuosia eri solunsalpaajahoitolinjoilla. Tavallisimmat käytetyt solunsalpaajat ovat paklitakseli ja karboplatiini. Aikaisemmin käytettiin yleisesti myös cisplatiinia ja syklofosfamidia. Sädehoitoa käytetään harvoin. Munasarjoihin rajoittunutta syöpää sairastavista 80 % jää eloon hoidon jälkeen. Koska merkittävä osa syöivistä todetaan levinneessä vaiheessa, on 5 vuoden kuluttua elossa noin 35–50 %.

## 2.5 Ehkäisy

Munasarjasyöpää ei suoranaisesti voida ehkäistä. On hyvä tietää, että ehkäisy pillereiden käyttö ja useat synnytykset pienentävät riskiä sairastua munasarjasyöpään. Periytyvä alttius munasarjasyövälle on harvinaista. Jos naisen kahdella tai useammalla lähisukulaisella on todettu munasarjasyöpä, pidetään perinnöllisyysneuvontaa aiheellisena. Jos on tiedossa huomattava perinnöllinen alttius, voidaan munasarjat poistaa ennaltaehkäisevästi, esimerkiksi 35–40 vuoden iässä. (\*1)

## 2.6 Solunsalpaajien sivuvaikutukset

Munasarjasyöpien hoidossa käytettävät solunsalpaajat aiheuttavat neutropeniaa ja leukopeniaa sekä anemiaa. Neutropenia johtaa helposti kuumeiseen infektiin ja pahimmillaan sepsikseen. Potilaat joutuvat tällöin sairaalahoitoon. Jo pelkän leukopenian vuoksi itse munasarjasyövän hoito viivästyy, koska solunsalpaajahoitoa pitää siirtää, annoksia laskea tai hoito lopettaa kokonaan. Valkosolukasvutekijöiden käytöllä voidaan leukopeni-

aa/neutropeniaa ehkäistä. Valkosolukasvutekijät vähentävät merkittävästi riskiä saada kuumeinen neutropenia, joka on kemoterapian yleinen komplikaatio.

Vanhempi käytetty valmiste on filgrastiimi, kauppanimeltä Neupogen. Vuonna 2002 tuli käyttöön uudempi pegfilgrastiimi, kauppanimeltä Neulasta. Pegfilgrastiimilla on pitkäaikainen vaikutus yhdellä annoksella verrattuna filgrastiimiin, jota käytetään yleensä päivittäisenä injektiona 10–11 vrk. Molemmat lääkkeet pitäisi aloittaa 24 tunnin kuluessa kemoterapian päättymisestä.

Anemian hoitona käytetään punasolutiputuksia ja erytropoietiinia.

Muita solunsalpaajahoidon sivuvaikutuksia ovat pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, laihtuminen, fyysisen kunnon heikkeneminen, väsymys, hiusten lähtö, karvoituksen ja silmäripisien lähtö sekä neuropatia.

## 2.7 Neutropenia

Neutropenia, on granulosityttitoiminnan häiriö, jolle on ominaista poikkeuksellisen pieni neutrofiilien määrä. Neutrofiilit yleensä muodostavat 50–70 % verenkierrossa valkosoluista ja toimivat ensisijaisena suojana infektioilta tuhoamalla bakteerit veressä. Näin ollen neutropeniatilat ovat herkempiä saamaan bakteeri-infektioita ja ilman nopeaa lääkinnällistä hoitoa tila voi olla hengenvaarallinen (neutropeeninen sepsis).

Neutropenia voi olla akuutti tai krooninen sairauden kestosta riippuen. Potilaalla on krooninen neutropenia, jos tila kestää yli kolme kuukautta. Joskus siitä käytetään vaihdellen termiä leukopenia.

Neutropeniaan on olemassa monia syitä, jotka voidaan jakaa karkeasti sen mukaan onko ongelmia valmistettaessa soluja luuytimessä vai tuhoutuuko soluja muualla elimistössä. Hoito riippuu syyn luonteesta, ja aina painotetaan tartunnan ennaltaehkäisyä.



## 2.8 Kuumeinen neutropenia

Kuumeisessa neutropeniassa tulee kuume yli 38,5 astetta ja neutrofiilit ovat alle 1,0 . Usein on muitakin merkkejä infektiosta.

Termiä neutropeeninen sepsis sovelletaan myös, vaikka se on yleensä varattu potilaille, jotka voivat vielä heikommin. Kuumetta aiheuttava infektio todetaan 50%: ssa tapauksista, ja bakteremia voi olla 20 %:lla potilaista, joilla neutrofiilit ovat alle 1,0.

## 2.9 Valkosolukasvutekijät ja niiden käyttö

Neupogen on veren valkosolujen kasvutekijä (granulosyyttien kypsymistä edistävä kasvutekijä, G-CSF), ja se kuuluu lääkeaineryhmään, josta käytetään nimeä sytokiinit. Kasvutekijät ovat elimistön tuottamia luonnollisia valkuaisaineita, mutta niitä voidaan valmistaa lääkkeiksi myös bioteknisin menetelmin. Neupogen kiihdyttää luuytimen toimintaa niin, että se alkaa tuottaa lisää valkosoluja.

Veren valkosolujen väheneminen (neutropenia) heikentää elimistön puolustuskykyä infektioita vastaan, ja se voi johtua monista eri tekijöistä. Neupogen lisää nopeasti uusien valkosolujen tuotantoa luuytimessä.

Neupogenia voidaan käyttää

1) Lisäämään veren valkosolujen määrää solunsalpaajahoidon jälkeen infektioiden ehkäisemiseksi. 2) Lisäämään veren valkosolujen määrää luuytimensiirron jälkeen infektioiden ehkäisemiseksi. 3) Lisäämään kantasolujen tuotantoa luuytimessä ennen suuriannoksista solunsalpaajahoidoa, jotta kantasoluja voidaan ottaa talteen ja siirtää takaisin elimistöön hoidon jälkeen. Kantasoluja voidaan kerätä joko solunsalpaajahoidosta saavalta potilaalta itseltään tai luovuttajalta. Siirretyt kantasolut kulkeutuvat takaisin luuytimeen, ja niistä muodostuu verisoluja. 4) Lisäämään veren valkosolujen määrää vaikean kroonisen neutropenian hoidossa infektioiden ehkäisemiseksi. 5) Pitkälle edennyttä HIV-infektiota sairastavien potilaiden hoidossa infektioalttiuden vähentämiseksi.

## 2.10 Muut tutkimukset aiheeseen liittyen

Seuraavassa tiivistelmiä muutamista tutkimuksista maailmalta.

Alabaman yliopistossa Yhdysvalloissa on tutkittu pegfilgrastiimin (Neulasta) käyttöä kuumeisen neutropenian ehkäisyssä epiteliaalisessa munasarjasyövässä. Tutkimuksen tavoitteena oli arvioida kustannustehokkuutta, kun käytettiin pegfilgrastiimia (Neulasta) kuumeisen neutropenian ehkäisemiseksi sekä sairaalahoitoon joutumista kuumeisen neutropenian vuoksi. Potilailla oli epiteliaalinen munasarjasyöpä ja he saivat taksaani/platinapohjaista solunsalpaajahoitoa. Aineistona oli 10 000 potilasta, jotka saivat kuuden syklin taksaani/platinapohjaisen kemoterapian. Vertailtiin kolmea erilaista hoitostrategiaa: 1) Solunsalpaaja-annosta muutettiin ja potilas joutui viiveellä sairaalahoitoon kuumeisen neutropenian vuoksi ilman granulosityttikasvutekijän käyttöä. 2) Kaikki potilaat saivat granulosityttikasvutekijää jokaisen hoitosyklin aikana. 3) Potilaat saivat granulosityttikasvutekijää aina kemoterapiaa seuraavan sairaalahoitoon johtaneen kuumeisen neutropenian jälkeen. Tutkimuksen tuloksena päädyttiin siihen, että pegfilgrastiimin käyttö ehkäisi tehokkaasti sairaalahoitoon joutumista kuumeisen neutropenian vuoksi, eli valkosolukasvutekijällä voidaan siis ehkäistä kuumeisen neutropenian esiintymistä. Se on myös kustannustehokas hoitostrategia ja sitä tulisi harkita kaikille solunsalpaajahoitoa saaville. (\*2)

Espanjassa on tutkittu taksaanien aiheuttamaa neutropeniaa ja sen ehkäisemistä granulosityttiryhmiä stimuloivalla tekijällä. Retrospektiivisessä tutkimuksessa tehtiin arvio doketakselin ja paklitakselin aiheuttamasta neutropeniasta potilailla, jotka sairastavat rintasyöpää, munasarjasyöpää tai ei-mikrosyyttistä keuhkosityöpää. Tehtiin järjestelmällinen tarkistaminen filgrastiimin (Neupogen) kulutuksesta potilailla, jotka olivat saaneet taksaaneja vuoden 2003 aikana Infanta Christina -sairaalassa. Tutkimuksen tuloksena päädyttiin siihen, että sekä paklitakseli että doketakseli lisäsivät filgrastiimin käyttöä neutropenian hoidossa ja erityisesti doketakselin käyttö johti neutropeniaan ja sen hoitoon granulosityttikasvutekijällä. (\*3)

Italiassa on tutkittu paklitakselin ja epirubisiinin käyttöä hoidettaessa platinaresistentiksi kehittynyttä munasarjasyöpää ilman filgrastiimia ja filgrastiimin kanssa. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää suurin siedetty annos (MTD) epirubisiinia yhdistettynä kiinteään paklitakseliannokseen ilman filgrastiimin käyttöä ja filgrastiimin kanssa potilailla, joilla oli pla-

tinaresistentti tai vaikeahoitoinen munasarjasyöpä. Tutkimuksen päätelmänä oli, että filgrastiimin käytön myötä voidaan käyttää suurempaa annosta epirubisiinia paklitakselin kanssa.(\*4) Se, mitä hyötyä suuremmasta epirubisiinista on, jäi tutkimuksessa vajavaiseksi tiedoksi. Tässä tutkimuksessa ei siis havainnointu itse kuumeen ilmaantumista.

Kanadassa Toronton yliopistossa on tutkittu filgrastiimin vaikutusta kemoterapian aikana ja vatsan/lantion sädehoidon potilailla, joilla on munasarjasyöpä. Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida turvallisuutta ja tehokkuutta käytettäessä filgrastiimia vähentämään neutropeniaa ja hoidon keskeytyksiä koko vatsan sädehoidon munasarjasyövässä. Tutkimuksessa oli 16 potilasta, joilla munasarjasyöpää hoidettiin 2–6 sykliä sisplatiinia sisältävällä kemoterapialla ja abdomino-lantion sädehoidolla ja potilaat saivat filgrastiimia kun neutrofiilit olivat alle  $2 \times 10^9/L$ . Tutkimuksen päätelmänä oli, että filgrastiimi on turvallinen ja tehokas estämään neutropeniaa ja vähentää neutropeenisia hoidon keskeytyksiä vatsan sädehoitoa saavilla munasarjasyöpäpotilailla.(\*5) Tässäkään tutkimuksessa ei selvitetty kuumeen ilmaantumista. Joka tapauksessa neutropenian ilmaantuminen väheni ja hoitoja keskeytettiin vähemmän valkosolukasvutekijän käytön myötä.

Yhdysvalloissa Minneapolisisissa on tehty havainnoiva tutkimus kuumeisen neutropenian esiintyvyydestä potilailla, jotka saivat filgrastiimia (Neupogen) tai pegfilgrastiimia (Neulasta) liittyneenä 3–4 viikon kemoterapiaan syöpätautien klinikassa. Tutkimuksen tarkoituksena oli kuvailla pegfilgrastiimin ja filgrastiimin käyttöä syöpätautiklinikoissa Yhdysvalloissa ja vertailla niiden tehokkuutta, kun mitataan kuumeisen neutropenian ilmaantumista potilailla, jotka saavat kemoterapiaa joka 3-4 viikko rinta-, keuhko-, munasarja- tai paksusuolisyöpään tai lymfoomaan ja jotka saivat valkosolukasvutekijää ensisijaisena hoitona kehittyneeseen kuumeiseen neutropeniaan. Tieto kerättiin retrospektiivisesti 18 -vuotiaiden tai vanhempien potilaistiedoista. Potilaita oli hoidettu 99 syöpätautiklinikalla Yhdysvalloissa v. 2001 ja 2003. Potilaat saivat kemoterapiaa 3–4 viikkoa rinta-, keuhko-, munasarja-, paksusuolisyöpään tai lymfoomaan. Heille käytettiin filgrastiimia v.2001 ja joko filgrastiimia tai pegfilgrastiimia v.2003. Tutkimuksen tuloksena oli, että filgrastiimia saaneet potilaat usein aloittivat hoidon myöhemmin kuin suositeltua ja saivat hoitoa lyhyemmän aikaa kuin minkä on todettu olevan tehokasta kaksoissokkotutkimuksissa. Pegfilgrastiimi yleensä aloitettiin aikaisemmin kemoterapian aikana verrattuna filgrastiimiin ja sen pitkävaikutteisuuden vuoksi vaadittiin vain yksi injektio. Tässä tutkimuksessa havaittiin kuumeisen neutropenian ilmaantuvuuden olevan 1,8 % suurempaa filgrastiimia saaneilla potilailla verrattuna potilaisiin, jotka saivat pegfilgrastiimia. (\*6)

Yhdysvalloissa on tehty retrospektiivinen tutkimus vuodesta 1995 vuoteen 2008. Potilailla oli Figo stage III–IV epiteliaalinen munasarjasyöpä ja he saivat postoperatiivisesti ensilinjan taksaani- ja platinapohjaista solunsalpaajahoitoa. Päämääränä oli tunnistaa neutropeniaa lisääviä tekijöitä kyseisillä potilailla. Näitä olivat kaukaasialaisuus, BMI alle 30 kg/neliometri, solunsalpaaja-annos vähintään 85 % tai enemmän tavoiteannoksesta sekä solunsalpaajahoito tutkimusprotokollan mukaan. Muu kuin karboplatiini solunsalpaaja ja ikä yli 60 vuotta oli yhteydessä kuumeiseen neutropeniaan. Tässä tutkimuksessa vakava neutropenia tuli 43 %:lle potilaista ja kuumeinen neutropenia 7 %:lle potilaista. Tutkijoiden mielestä kuumeisen neutropenian suhteellinen harvinaisuus tukee tämänhetkistä käytäntöä pidättäytyä profylaktisesta valkosolukasvutekijän käytöstä. Kuitenkin yli 60-vuotiailla olisi aiheellista käyttää valkosolukasvutekijää profylaktisemmin. (\*7)

Näissä tutkimuksissa on siis huomattu valkosolukasvutekijöiden käyttö hyödylliseksi liittyen neutropenian ja kuumeisen neutropenian ilmaantumisen vähenemiseen sekä hoidon tehokkuuden paranemiseen.

Omassa työssäni tutkimusongelmana on myös valkosolukasvutekijän käytön merkitys hoitotulokseen.

### 3. TULOKSET JA TULOSTEN TULKINTAA

	Potilaiden lkm/ (%)
Solunsalpaajahoitoa saaneet	50 (69%)
Ei solunsalpaajahoitoa;	22 (31%)
kieltäytyi hoidosta	2
kuolema	2
ikä, perussairaudet, huono yleistila	6
paikallinen tauti	5
solunsalpaajahoito muussa sairaalassa	7
Potilaita yhteensä	72 (100%)

Taulukko 1 Potilaiden solunsalpaajahoito

<b>Histologia</b>	<b>potilaiden lukumäärä</b>
seroosi	32
musiini	15
endometroidi	6
kirkassoluinen	5
muu	14
<b>Gradus</b>	<b>potilaiden lukumäärä</b>
erilaistunut	23
kohtalaisesti erilaistunut	23
erilaistumaton	26
<b>FIGO-stage</b>	<b>potilaiden lukumäärä</b>
LKI	24
LKII	10
LKIII	30
LKIV	8
<b>Residuaalituumori</b>	<b>potilaiden lukumäärä</b>
ei residuaalituumoria	34
<0,5cm	6
</=1cm	1
</=2cm	4
>2cm	25
ei leikattu	2 potilasta

Taulukko 2 Potilaiden kliinispatologiset tutkimukset

### 3.1 Ensimmäinen hoitolinja

Koko aineiston 72 potilaasta 55:llä oli perussairauksia ja 17:llä ei. 72 potilaasta 70 leikattiin. Leikkaus oli standardi 34:llä ja radikaali 33:lla. 3 potilaalle tehtiin ultraradikaali leikkaus, joka sisältää suoliresektion. Potilaiden ikäkeskiarvo munasarjasyöpä diagnosoidessa oli n. 59 vuotta. Nuorin potilas oli 16-vuotias ja vanhin 88-vuotias.

72 potilaasta yhteensä 50:lle annettiin ensilinjaa kemoterapiaa. Lopuista 22 potilasta 6 oli niin huonokuntoisia perussairaudesta ja iän vuoksi, ettei sytostaattia voinut antaa. Kaksi potilasta kuoli pian leikkauksen jälkeen. Kaksi potilasta kieltäytyi sytostaateista. Seitsemän potilaan jatkohoito järjestettiin Itä-Suomen keskussairaaloissa, kuten Mikkelissä, Iisalmessa, Varkaudessa tai Joensuussa, ja näistä potilaista ei tietoja sen tarkemmin ollut saatavilla. Heidän seurantansa Kysillä siis päättyi leikkauksen jälkeen. Viidellä potilaalla oli paikallinen tauti eikä sytostaattia harkittu.

Ensilinjan sytostaattina käytettiin eniten syklofosfamidi–cisplatiini -yhdistelmää 14 potilaalle. Toiseksi eniten käytettiin paklitakseli-cisplatiinia 13 potilaalle ja seuraavaksi eniten paklitakseli-karboplatiinia 11 potilaalle. Loput 12 potilasta saivat pääasiassa epirubisiinia, pelkkää karboplatiinia tai gemkarboplatiinia.

Ensimmäisen hoitolinjan syklien lukumäärä vaihteli 1–12 ja keskiarvo oli 5.

Jos anemian rajana pidetään 120 g/l, vain 2 sytostaatteja saaneista potilaista ei ollut anemiassa ensimmäisen linjan sytostaattihoidon aikana. 96 %:lla oli siis anemia. 7 potilaalla HB oli 90 g/l tai alle. Punasoluja annettiin 12 potilaalle anemian vuoksi (26%).

30 potilaalla neutrofiilit laskivat alle 1,0 ensimmäisen linjan sytostaattihoidon aikana. Tämä tarkoittaa 60 % sytostaatteja saaneista potilaista. Matalin neutrofiili arvo oli lähes 0. Leukosyyttien kokonaismäärä laski alle 3,0 33 potilaalla (n.77 %).

Näistä potilaista 11:lle annettiin valkosolukasvutekijää eli filgrastiimia. Kaikkiaan siis 20 %:lle ensilinjaa potilaista annettiin valkosolukasvutekijää.

9 potilaalla trombosyytit laskivat alle 100.

Neutropenian vuoksi sytostaattihoidoa siirrettiin 19 potilaalla eli noin 40 %:lla. Sytostaattiannosta laskettiin 22 potilaalla eli noin 48 %:lla.

Ensimmäisen hoitolinjan jälkeinen responsso oli CR (complete response) 18 potilaalla. PR (partial response) 8 potilaalla, SD (stable disease) 9 potilaalla ja PD (progressive disease) 12 potilaalla. (PR+SD+PD yhteensä 29 potilasta).

### 3.2 Toinen hoitolinja

Residiivi todettiin 19 potilaalla. Platinasensitiivisiä oli 48 % , platinaresistenttejä 26 % ja refraktaarisia 26 %. Toisen linjan sytostaattihoitoa sai 25 potilasta.

Eniten käytettiin pelkkää karboplatiinia. Muina sytostaatteina paklitakseli-karboplatiinia, paklitakseli-cisplatiinia, caelyxia, topotekaania tai muuta yhdistelmää tai epirubiisiinia.

Toisen hoitolinjan syklien lukumäärä vaihteli 1–12 ja keskiarvo oli 4,5.

Toisen linjan sytostaattihoidon aikana hemoglobiini laski alle 120 g/l lähes kaikilla. Anemia oli 99 %:lla potilaista. HB 90 g/l tai alle oli 3 potilaalla. Punasolutiputusta annettiin 7 potilaalle eli noin 30 %:lle. Neutrofiilit olivat 1,0 tai alle 8 potilaalla eli 60 %:lla. Matalin neutrofiiliarvo oli lähes 0. Kokonaisvalkosolumäärä oli alle 3.0 7 potilaalla.

Valkosolukasvutekijää eli Neupogenia annettiin 7 potilaalle. Eli noin 30 %:lle potilaista.

9 potilaalla trombosyytit laskivat alle 100.

Neutropenian vuoksi sytostaattiannosta laskettiin 7 potilaalla eli 30 %:lla. Sytostaattihoitoa siirrettiin 8 potilaalla. Toisen hoitolinjan hoitovasteena oli CR 4 %:lla, PR 25 %:lla, SD 13 %:lla ja PD 58 %:lla.

### 3.3 Kolmas hoitolinja

Kolmannen hoitolinjan sytostaattia annettiin 16 potilaalle.

Potilaat saivat useimmiten caelyxia. Muuna hoitona oli paklitakseli, karboplatiini tai muu sytostaatti.

Kolmannen hoitolinjan syklien lukumäärä vaihteli 1–10 ja keskiarvo oli 4.



Myös kolmannen hoitolinjan aikana lähes kaikki potilaat olivat aneemisia. HB 90 g/l tai alle oli 4 potilaalla. Punasolutiputusta annettiin 5 potilaalle eli runsaalle 30 %:lle.

Neutrofiilit olivat 1,0 tai alle 4 potilaalla eli 25 %:lla. Matalin neutrofiiliarvo oli lähes 0. Kokonaisleukosyytit olivat 3.0 tai vähemmän 6 potilaalla eli n. 38 %:lla.

Valkosolukasvutekijää eli Neupogenia annettiin 4 potilaalle eli 25 %:lle.

4 potilaalla trombosyytit laskivat alle 100.

Sytostaattihoitoa siirrettiin neutropenian vuoksi 1 potilaalla. Sytostaattiannosta laskettiin 3 potilaalla.

Kolmannen linjan hoitovasteena oli CR 13 %:lla, PR 20 %:lla, SD 7 %:lla ja PD 60 %:lla.

### 3.4 Valkosolukasvutekijähoito

Kaikkiaan aineistossa oli siis yhteensä 15 eri potilasta, jotka saivat valkosolukasvutekijää (taulukko 3). Näistä 5 potilasta sai hoidon sairaalassa ja hoidon kesto vaihteli yhteensä 3–14 vrk. 10 potilasta sai Neupogenin kotona. Hoidon kesto vaihteli yhteensä 3–82 vrk.

yhteensä valkosolukasvutekijä Neupogen	15 potilasta
valkosolukasvutekijä sairaalassa	5 potilasta
valkosolukasvutekijä kotona	10 potilasta

Taulukko 3 Valkosolukasvutekijää saaneet

### 3.5 Sairaalahoito

16 potilasta joutui neutropenian tai kuumeen vuoksi sairaalahoitoon (taulukko 4). Yhdellä oli sepsis. Kahdella oli askitesta. Kahdelle tehtiin abskessin dreneeraus. Yksi potilas jouduttiin leikkamaan. Antibioottihoitoa sairaalassa sai 13 potilasta. Yleisin käytetty valmiste oli rocephalin 7 potilaalle. 3 potilasta sai rocephalin+tomycinia. 2 potilasta sai Zinacefia ja 1 potilas muuta valmistetta. Antiviraalilääkitystä sai vain 2 potilasta. Antimykoottia sai myöskin 2 potilasta.

potilaiden lukumäärä yhteensä	16
neutropenia ja tai kuume	16
sepsis	1
askites	2
abskessin dreneeraus	2
leikkaus	1
antibioottihoito	13

Taulukko 4 Sairaalahoito

Kun potilasaineistoa tarkasteli niin, että poimi joukosta ne, jotka olivat saaneet Neupogenia eli yhteensä 15 potilasta (taulukko 5), heidän joukostaan ensimmäisen sytostaattihoitolinjan aikana neutropeniaa ja kuumetta tuli yhteensä 5 potilaalle ja he joutuivat sairaalahoitoon. Toisen sytostaattihoitolinjan aikana 3 potilaalle tuli kuumetta ja he olivat sairaalahoidossa. Kolmannen sytostaattihoitolinjan aikana yhteensä 4 potilaalla oli neutropeniaa tai kuumetta ja he joutuivat sairaalahoitoon.

35 sytostaattihoitopotilaasta, jotka eivät saaneet Neupogenia, joutui sairaalahoitoon ensimmäisen hoitosyklin aikana 11 potilasta neutropenian tai kuumeen vuoksi. Toisen hoitosyklin aikana 7 potilasta joutui sairaalahoitoon kuumeen tai neutropenian vuoksi. Kolmannen hoitosyklin aikana 4 potilasta joutui sairaalahoitoon kuumeen tai neutropenian vuoksi. Yhdellä potilaalla oli sepsis, jonka ajoittuminen ei käy aineistosta ilmi. Hänelle annettiin kolme sytostaattihoitolinjaa. Kahdella potilaalla oli askitesta.

Taulukko 5 Vertailu joutuiko potilas sairaalahoitoon valkosolukasvutekijää käytettäessä ja kun ei ollut valkosolukasvutekijän käyttöä lainkaan solunsalpaajahoidon aikana

Neupogen (15 potilasta)	sairaalahoitoon lkm	Ei Neupogenia (35 potilasta)	sairaalahoitoon lkm
1.hoitolinja	5	1.hoitolinja	11
2.hoitolinja	3	2.hoitolinja	7
3.hoitolinja	4	3.hoitolinja	4

Seurannan päättyessä 72 potilaasta 25 oli elossa ja tautivapaita. 7 potilasta oli elossa taudin kanssa ja 23 potilasta oli kuollut munasarjasyöpään. 1 potilas oli kuollut sydäninfarktiin, 6 potilaan kuolinsyytä ei tiedetty ja 10 potilasta oli kadonnut seurannasta.

## 4. POHDINTA

Tämän aineiston perusteella ei voi sanoa vähentääkö, valkosolukasvutekijän käyttö potilaan joutumista neutropeniaan ja kuumeeseen, koska profylaktista käyttöä ei ollut tutkimuksen aikana. Tosin huomattavaa on, että ne 10 potilasta, jotka saivat Neupogenia kotona, eivät olleet siis sairaalahoidossa.

Kaikista suurin merkitys kuolleisuudessa ja elinajan ennusteessa on todennäköisesti kasvaimen levinneisyydellä diagnosointivaiheessa (figo-stage). Lisäksi, jos potilas on iäkäs ja huonokuntoinen, ennuste on huono. Tällöin myöskään solunsalpaahoitoa ei voida tehokkaasti käyttää. Osa potilaista sietää solunsalpaajahoidon paremmin ja saa sivuvaikutuksia vähemmän. Joillekin on vaikea löytää solunsalpaajaa, josta ei tulisi liian pahoja sivuvaikutuksia. Myös potilaan hoitomotiivilla on suuri merkitys. Nykyään on suosituksena, että jos potilas on yli 70 vuotta ja on muita sairauksia, niin pitäisi käyttää valkosolukasvutekijää. Myös Yhdysvalloissa tehdyssä tutkimuksessa (\*7) oli tultu siihen tulokseen, että kuumeista neutropeniaa ilmaantuu enemmän yli 60-vuotiaille.

Anemia on myös vaikuttava tekijä. Anemisoituminen on patologista ja yleistä solunsalpaajia käytettäessä. Huomattavampaa on kuitenkin joutuminen syvään neutropeniaan. Anemiaa hoidetaan punasolutiputuksilla ja erytropoietiinillä. Erytropoietiinillä käyttöä ei tässä aineistossa tarkasteltu erikseen. Punasolutiputuksia potilaille kuitenkin annettiin hieman useammin kuin valkosolukasvutekijää.

Vuosina 1998–2001 valkosolukasvutekijää käytettiin vasta, kun valkosolut/neutrofiilit olivat laskeneet liian mataliksi. Profylaktista käyttöä ei ollut. Todennäköistä kuitenkin on, että jos kaikille potilaille annettaisiin profylaktisesti valkosolukasvutekijää, suurempi joukko potilasta säästyisi kuumeisen neutropenian aiheuttamalta sairaalahoidolta eli sillä saataisiin myös kustannusten säästöä.

Kuopion yliopistollisessa sairaalassa on tulossa jatkoa tähän tutkimukseen potilasaineistosta vuodesta 2002 eteenpäin väitöskirjatyönä. Silloin myös pegfilgrastiimi on ollut käytössä ja tutkimuksesta saadaan varmasti tarkempi ja laajempi käsitys valkosolukasvutekijän hyödyistä.

Kysymysmerkiksi jää myös, miten solunsalpaajahoidon siirtoon tai annoksen laskuun vaikuttaisi profylaktisempi valkosolukasvutekijän käyttö. Vähentäisikö valkosolukasvutekijän käyttö näitä asioita, vähentäisikö se sivuvaikutuksia?

Kannattaisi myös tutkia tarkemmin valkosolukasvutekijähoidon keston vaikutusta hoidon tulokseen.

Tutkimuksessa tuli ilmi, että 16:sta sairaalahoitoon joutuneesta potilaasta 13 sai myös antibioottihoitoa. Tämä on siis myös kustannuskysymys. Toisaalta, tuleeko kalliimmaksi antaa kaikille solunsalpaajahoitopotilaille profylaktisesti valkosolukasvutekijää? Vai tuleeko kalliimmaksi antaa sitä profylaktisesti niille, joilla neutrofiilit laskevat liian alas vai käyttää valkosolukasvutekijää, sairaalahoitoa ja antibioottihoitoa tarvittaessa? Tämä vaatii oman tutkimuksensa.

Toisaalta valkosolukasvutekijöillä on myös sivuvaikutuksia. Tavallisinta on allerginen reaktio ja luustokivut. Yleisesti ottaen valkosolukasvutekijät ovat kuitenkin hyvin siedettyjä.

## LÄHTEET

- \*1) Leminen A, Loukovaara M. Munasarja- ja munanjohdinkasvaimet. Kirjassa Ylikorkala O, Tapanainen J (toim) Naistentaudit ja synnytykset. Kustannus Oy Duodecim 2011 4, s 240–253.
- \*2) Numnum TM, Kimball KJ, Rocconi RP, Kilgore LC, Straughn JM Jr. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama USA. *Int J Gynecol Cancer* 2007 Sep-Oct;17(5):1019-24. Epub 2007 Mar 26.
- \*3) Luis-Fernandez J, Rangel-Mayoral JF, Estepa-Alonso MJ, Liso-Rubio FJ. Sairaala Infanta Christina Complejo Hospitalario Univerario de Badajoz, Badajoz, Espana. *Invest Clin*. 2005 Sep; 46 (3): 265-72 Spanish
- \*4) Lauria R, Ferrari E, Tramontanan S, Morabito A, Perrone F, Maffeo A, Fiorentiino R, Casella G, Iodice F, Ricchi P, Carlomagno C, Varriale E, De Placido G, De Placido S, Bianco AR, Pignata S. Universita Federico II, Napoli, Italia. *Oncology* 1999, 56(4): 267-73.
- \*5) Fyles AW, Manchul L, Levin W, Robertson JM, Sturgeon J, Tsuji D. Toronton Yliopisto, Kanada. *Int J Radial Oncol Biol Phys* 1998 Jul 1; 41(4): 843-7.
- \*6) Morrison VA, Wong M, Hershman D, Campos LT, Ding B, Malin J. Hematology/Oncology, VA Medical Center, Minneapolis, MN 55417, USA. *J Manag Care Pharm*. 2007 May;13(4):337-48.
- \*7) Laskey RA, Poniewierski MS, Lopez MA, Hanna RK, Secord AA, Gehrig PA, Lyman GH, Havrilesky LJ. Department of Obstetrics and Gynecology, Duke University Medical Center, USA. *Gynecol Oncol*. 2012 Jun;125(3):625-30

## Liite 1

### \*Figo-stage luokitus munasarjasyövässä

#### 1A

- Kasvain vain yhdessä munasarjassa, munasarjan kapseli on ehjä
- Munasarjan pinnalla ei havaita kasvainta
- Pahanlaatuisia soluja ei havaita vatsakalvolla

#### 1B

- Kasvain molemmissa munasarjoissa, munasarjan kapseli on ehjä
- Munasarjan pinnalla ei havaita kasvainta
- Pahanlaatuisia soluja ei havaita vatsakalvolla

#### 1C

Kasvain on rajautunut yhteen tai molempiin munasarjoihin, kasvaimella jokin seuraava ominaisuus:

- Munasarjan kapseli murtuu
- Kasvain havaitaan munasarjojen pinnalla
- Positiiviset pahanlaatuiset solut havaitaan askitesnesteessä tai vatsakalvolla

### **VAIHE 2 - Kasvain yhdessä tai molemmissa munasarjoissa ja on levinnyt lantion alueelle**

#### 2A

- Kasvain on levinnyt kohtuun ja / tai munarjohtimeen
- Pahanlaatuisia soluja ei havaita vatsakalvolla

#### 2B

- Kasvain on levinnyt lantion toiseen elimeen
- Pahanlaatuisia soluja ei havaita vatsakalvolla

#### 2C

- Kasvaimet ovat kuten on määritelty kohdissa 2A / B, ja pahanlaatuisia soluja havaitaan askitesnestessä tai vatsakalvolla

**VAIHE 3 - kasvain yhdessä tai molemmissa munasarjoissa ja mikroskooppilla vahvistettu vatsakalvon etäpesäke lantion ulkopuolella ja / tai alueellisissa imusolmukkeissa etäpesäke.**

**Sisältää maksan kapseli metastaasit.**

**3A**

- Mikroskooppinen vatsakalvon etäpesäke yli lantion

**3B**

- Mikroskooppinen vatsakalvon etäpesäke yli lantion 2 cm tai vähemmän

**3C**

- Mikroskooppinen vatsakalvon etäpesäke yli lantion yli 2 cm ja / tai alueellisten imusolmukkeiden etäpesäke

**VAIHE: 4 - Leviää vatsaonteloon. Ja maksan parenkymaalisia etäpesäkkeitä.**