

**ENSILINJAN SOLUNSALPAAJAHOIDON  
TOTEUTUMINEN IÄKKÄILLÄ JA ERITTÄIN  
IÄKKÄILLÄ MUNASARJASYÖPÖPOTILAILLA TAYSIN  
NAISTENTAUTIEN JA SYNNYTYSTEN  
VASTUUALUEELLA VUOSIEN 2000–2009 VÄLISENÄ  
AIKANA**

Salla-Maria Matis  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteellinen yksikkö  
Lokakuu 2015

---

Tampereen yliopisto  
Lääketieteen yksikkö

SALLA-MARIA MATIS: Ensilinjan solunsalpaajahoidon toteutuminen iäkkäillä ja erittäin iäkkäillä munasarjasyöpöpotilailla Taysin Naistentautien ja synnytysten vastuualueella vuosien 2000–2009 välisenä aikana

Kirjallinen työ, 34s

Ohjaajat: Dosentti, LT Maarit Vuento ja LL Reita Nyberg

Lokakuu 2015

Avainsanat: syövänhoito, hoidon toteutuminen, ikä

---

Munasarjasyövän riski nousee ikääntymisen myötä, mutta iän merkityksestä itsenäisenä ennustetekijänä munasarjasyövässä on ristiriitaista tutkimustietoa. Hoitokäytännöt iäkkäiden potilaiden kohdalla ovat vaihtelevia osittain puutteellisen tieteellisen tutkimuksen vuoksi. Erityisesti erittäin iäkkäät potilaat on suljettu pois tutkimuksista tai heidän osuutensa potilasaineistoista on ollut vähäinen. Iäkkäiden potilaiden hoitoannostus jää tutkimuksissa usein alle standardin.

Tässä lääketieteen yksikön syventäviin opintoihin kuuluvassa tutkimuksessa oli tarkoituksena vertailla ensilinjan solunsalpaajahoidon toteutumista ja onnistumista kahdessa eri ikäryhmässä, 65–74-vuotiailla ja  $\geq 75$ -vuotiailla munasarjasyöpöpotilailla. Potilaat jaettiin vielä ryhmiin leikkausvuosien perusteella, vuosina 2000–2004 ja 2005–2009 leikatut potilaat. Aineisto koostui yhteensä 115 Tampereen yliopistollisen sairaalan Naistentautien ja synnytysten vastuualueella hoidetusta ja ensileikkauksen jälkeistä ensilinjan solunsalpaajahoidon saaneesta potilaasta. Tutkimuksessa hoito katsottiin onnistuneeksi, kun solunsalpaajahoidon jälkeen potilas katsottiin tautivapaaksi ja päästiin siirtymään seurantaan. Aineiston analysointiin käytettiin SPSS-tilasto-ohjelmaa.

Tutkimuksen mukaan hoitokäytännöt eivät olleet täysin yhteneväisiä. Ensilinjan solunsalpaajahoidoina käytettiin yhdeksää eri solunsalpaajaa/solunsalpaajayhdistelmää, kaikkiaan käytössä oli 18 eri hoitovaihtoehtoa. Ensijaisen solunsalpaajahoidon, paklitakseli-karboplatiini-yhdistelmän, käyttö oli vähäisempää vuosina 2000–2004 leikattujen ryhmässä ja  $\geq 75$ -vuotiaiden ryhmässä. Koko aineiston potilaista yli puolen hoito katsottiin onnistuneeksi. Hoidon onnistuminen oli yleisintä standardihoidon (6-9 sykliä) saaneilla potilailla ja ryhmistä vuosina 2005–2009 leikatuilla  $\geq 75$ -vuotiailla. Hoidon onnistuminen oli yleisempää, kun käytössä oli paklitakseli-karboplatiini-yhdistelmä, tosin haittavaikutuksia oli eniten kyseistä solunsalpaajahoidon saaneiden potilailla. Tässä tutkimuksessa hoitoannoksen pienennyksen selkeästi yleisin syy kaikissa tutkimuksen ryhmissä oli luuydinlama eli myelosuppressio. Eniten annosreduktioita oli vuosina 2005–2009 leikattujen vanhemmassa ikäryhmässä, mutta muutoksia tehtiin varsin tasaisesti kaikissa ryhmissä. Hoidon muutoksen syyn kirjaamisessa potilaskertomukseen oli selkeitä puutteita.

Tutkimuksen mukaan iäkkäät saivat muita harvemmin ensisijaista ja standardin mukaista hoitoa, mutta saadessaan sitä hoito pystyttiin yleensä toteuttamaan onnistuneesti.

# SISÄLLYS

1	JOHDANTO	1
1.1	Munasarjasyöpä ja iän merkitys	1
1.2	Hoito	1
1.2.1	Ensisijaiset hoitokäytännöt	1
1.2.2	Solunsalpaajahoidon sivuvaikutukset, hoidon siedettävyys ja iän merkitys	2
1.3	Tutkimuksen tavoite	3
2	AINEISTO JA MENETELMÄT	4
2.1	Aineisto	4
2.2	Menetelmät	4
2.2.1	Muuttujat	4
2.2.2	Tilastollinen analysointi	5
3	TULOKSET	7
3.1	Aineiston kuvaus	7
3.1.1	Iän jakautuminen aineistossa	7
3.1.2	Pitkäaikaissairaudet	8
3.1.3	Aiempi syöpähistoria	9
3.1.4	Munasarjasyövän histologinen luokitus, erilaistuneisuusaste ja levinneisyysluokka	9
3.2	Solunsalpaajat ja standardihoito	11
3.2.1	Solunsalpaajat	11
3.2.2	Standardihoito	12
3.3	Hoidon onnistuminen	12
3.4	Hoidon siedettävyys	15
3.4.1	Osastojaksot	15
3.4.2	Sivuvaikutukset	15
3.4.2.1	Neuropatia	15
3.4.2.2	Infektiot	18
3.4.2.3	Anemia	18

3.4.2.4	Neutropenia	19
3.4.2.5	Kasvutekijöiden ja suoja-aineiden käyttö	21
3.4.2.6	Allergiset reaktiot	22
3.4.2.7	Muut haittavaikutukset	24
3.4.3	Annosreduktiot	24
3.4.4	Hoidon muutokset	25
4	POHDINTA	27
4.1	Tulosten vertailu aiempiin tutkimuksiin	27
4.2	Tutkimuksen heikkoudet ja vahvuudet	31
4.3	Jatkotutkimusten tarve	32
4.4	Yhteenveto	32
5	LÄHTEET	33

# 1 JOHDANTO

## 1.1 Munasarjasyöpä ja iän merkitys

Munasarjasyöpä on Suomessa 11. yleisin syöpä naisilla ja Suomen Syöpärekisterin mukaan vuonna 2013 todettiin 434 uutta tapausta. Gynekologisista syövästä munasarjasyöpä on toiseksi yleisin, se käsittää yli puolet gynekologisista syöpäkuolemista, vaikka sen osuus kaikista gynekologisista syöpätapauksista on vain kolmannes. (1)

Munasarjasyöpää esiintyy kaikissa ikäryhmissä, mutta vaihdevuosi-ikänsä jälkeen sen riski nousee (2). Iäkkäillä potilailla diagnosoidaan yleisimmin jo pitkälle edennyt munasarjasyöpä ja he edustavat kasvavaa osaa kaikista munasarjasyöpäpotilaista (3). Ikääntyminen vaikuttaa myös munasarjakasvainten pahanlaatuisuuden todennäköisyyteen, yli 50-vuotiaiden munasarjakasvaimista noin puolet on pahanlaatuisia (2).

Tutkimustulokset iän merkityksestä munasarjasyövän ennusteeseen vaikuttavana tekijänä ovat ristiriitaisia (3, 4). Ennusteen kannalta keskeistä on hyvä leikkaustulos eli se, että jäännöskasvainta ei jää (5) sekä solunsalpaajahoidon riittävän aikainen ja optimaalinen aloittaminen, aggressiivisuus, hoidon ideaali kesto ja sen loppuun saattaminen (6). Iäkkäiden potilaiden mahdollisesti vähemmän aggressiivista hoitoa, ja siitä johtuvaa elossaoloennusteen eroa iäkkäiden ja keski-ikäisten munasarjasyöpäpotilaiden välillä, on perusteltu ikääntymiseen kuuluvilla fysiologisten toimintojen heikkenemisellä ja selkeiden hoitokäytäntöjen puutteella. Selkeiden hoitokäytäntöjen puutteen on katsottu johtuvan vajavaisesta tieteellisestä tutkimustiedosta. (5)

## 1.2 Hoito

### 1.2.1 Ensisijaiset hoitokäytännöt

Munasarjasyövän hoito perustuu ensisijaisesti leikkaukseen ja sen jälkeiseen jatkohoitoon, joka yleensä on solunsalpaajahoidon (7). Poikkeuksena on rajoittunut, hyvin erilaistunut (levinneyssuokka IA ja erilaistuneisuusaste 1) munasarjasyöpä, jossa leikkaushoidon katsotaan olevan riittävä, mikäli kyse ei ole kirkassolukarsinoomasta (2). Paklitaksin ja karboplatiinin

yhdistelmää pidetään solunsalpaajahoidon peruslääkeyhdistelmänä, mutta myös taksaaneihin kuuluvan dosetakselin ja karboplatiinin yhdistelmän katsotaan olevan yhtä tehokas (7).

Solunsalpaajahoidon ongelmana voi olla lääkkeille kehittyvä resistenssi. Yhdistelmähoidossa kumpikin solunsalpaaja vaikuttaa eri mekanismin kautta, jolloin niiden teho on parempi kuin hoidettaessa tautia yhdellä lääkeaineella. Lisäksi pyritään vaikuttamaan eri jakautumisvaiheissa oleviin syöpäsoluihin mahdollisimman herkillä hetkellä ja samalla myös pienentämään resistenssiriskiä yksittäiselle solunsalpaajalle. (2)

Käypä hoito -suosituksen mukaan munasarjasyöpäpotilaille, joiden tauti on levinnyt ja huonosti erilaistunut, annetaan solunsalpaajayhdistelmähoitoa vähintään kuusi kuuria kolmen viikon välein, mikäli sivuvaikutuksia tai ongelmia tehossa ei ilmene (7). Kuuden kuurin aikana tulisi saavuttaa vähintäänkin osittainen vaste, jonka jälkeen hoitoa voidaan vielä tarvittaessa jatkaa muutamalla yhdistelmäsolunsalpaajakuurilla tai pelkästään karboplatiinilla. Pelkkää karboplatiini-hoitoa voidaan käyttää, mikäli yhdistelmähoidon katsotaan olevan liian toksinen tai syövän levinneisyys on luokkaa IA. Noin 70–80 %:lle munasarjasyöpäpotilaista saadaan solunsalpaajilla hoitovaste. (2)

### **1.2.2 Solunsalpaajahoidon sivuvaikutukset, hoidon siedettävyys ja iän merkitys**

Jo nyt yli 60 % munasarjasyöpätapauksista todetaan yli 65-vuotiailla. Ongelmana on kuitenkin vähäinen kliininen tutkimusnäyttö iäkkäiden naisten munasarjasyövän hoidosta, tutkimusprotokollista yli 80-vuotiaat on usein suljettu pois tai heidän osuutensa on vähäinen (3). Nuoremman väestön tutkimustulokset eivät ole aina yleistettävissä vanhemman väestön hoitoon (8). Lisäksi tulee huomioida vanhuusväestön heterogeenisuus ja näin ollen myös hoitotoleranssin vaihtelevuus (5).

Muiden lääkkeiden tapaan myös solunsalpaajilla on sivuvaikutuksia. Karboplatiini ja taksaanit ovat neurotoksisia aineita, tosin dosetakselilla katsotaan olevan paklitakselia vähäisempiä hermostoon liittyviä vaikutuksia. Neurotoksisuus ilmenee potilailla yleisimmin perifeerisenä sensorisena neuropatiana eli puutumisenä, pistelynä ja tunnottomuutena sormissa ja jalkaterissä. Luuydinlaman vuoksi potilailla todetaan neutropeniaa, trombosytopeniaa ja anemiaa. Potilaan anemian korjaaminen riippuu yleiskunnosta ja kokonaistilanteesta. Muita paklitakseli-karboplatiiniyhdistelmälle tyypillisiä haittavaikutuksia ovat myös pahoinvointi, ruuansulatuskanavan ongelmat ja hiustenlähtö. (9) Myös syöpä tautina voi aiheuttaa neuromuskulaarisia oireita ja oireyhtymiä, ja ne ovat erityisen yleisiä munasarjasyövässä. Niiden

ilmenemismuotoja ovat mm. aivoverenkiertohäiriöt, epäspesifiset hermojen toimintahäiriöt, keskushermostoinfektiot ja degeneratiiviset tilat. (10)

Neuropaattisia sivuvaikutuksia lukuun ottamatta hoidon siedettävyyttä yli 70-vuotiailla ja nuoremmilla munasarjasyöpöpotilailla on vertailtu hyvin vähän (3). Saksalaisen tutkimuksen mukaan platina-paklitakseli-yhdistelmähoito on käyttökelpoinen ja siedetty myös vanhemmissa ikäryhmissä, mutta hoidosta luovuttiin herkemmin kesken hoidon nuorempiin ikäryhmiin verrattuna (11). Vuonna 2008 julkaistun yhdysvaltalaisen tutkimuksen mukaan vain 57 %  $\geq$  80-vuotiaiden ikäryhmästä sai suunnitellut kuusi solunsalpaajakuuria, kun nuoremmissa ikäryhmissä, 60–69-vuotiaat ja 70–79-vuotiaat, vastaavat luvut olivat 88 % ja 84 %. Tutkimuksessa suunnitellun hoidon epäonnistumisen syinä olivat intoleranssi solunsalpaajalle (23 %) ja kuolema (20 %), jotka molemmat olivat selkeästi yleisempiä  $\geq$  80-vuotiaiden ikäryhmässä. (12) Saksalaisessa tutkimuksessa 26 %:lla vanhemmasta ikäryhmästä ( $\geq$  70-vuotiaat) keskeytettiin hoito ennenaikaisesti (1-4 solunsalpaajakuuria), kun  $<$  70-vuotiaiden ikäryhmässä vastaava luku oli 13 %. Yleisempinä syinä hoidon keskeytymiselle olivat hoitojen toksiset vaikutukset ja potilaan kieltäytyminen jatkohoidosta. (11)

Iäkkäillä potilailla solunsalpaajan aloitusannos saattaa usein jäädä alle standardin, yhdysvaltalaisen tutkimuksen mukaan vain 28 % iäkkäimmistä potilaista sai standardiannoksen. Platina-paklitakseli-yhdistelmähoitoa saaneista iäkkään ryhmän potilaista 49 %:lla keskeytettiin toinen solunsalpaaja. (12) Tosin tutkimuksissa ei ole todettu tieteellisesti merkitsevää eroa annosreduktion tarpeessa eri ikäryhmien välillä (11, 12). Myöskään ei ole huomattu eroa solunsalpaajakuurien viivästyttämisessä tai granulosityttikasvutekijöiden käytössä (11), mutta punasolutiputusten tarpeen on todettu lisääntyvän iän myötä (12). Tutkimustiedot iän merkityksestä neutropeenisen kuumeen esiintyvyyteen ovat ristiriitaisia (12, 13).

### **1.3 Tutkimuksen tavoite**

Tutkimuksen tarkoituksena on vertailla eri hoitokäytäntöjä kahdessa eri ikäryhmässä, 65–74-vuotiaat ja 75-vuotiaat ja tätä vanhemmat munasarjasyöpöpotilaat, ja kahtena eri aikajaksena, vuosina 2000–2004 ja vuosina 2005–2009. Tavoitteena on tutkia iäkkäiden potilaiden hoidon toteutumista tarkastelemalla annettua hoitoa, sen toteutumista ja onnistumista. Tutkimuksessa selvitetään, käytettiinkö yleisesti hyväksyttyä hoitoa vai redusoitua hoitoa, ja oliko iällä vaikutusta hoidon toteutumiseen tai sivuvaikutuksiin.

## 2 AINEISTO JA MENETELMÄT

### 2.1 Aineisto

Tutkimuksen aineisto koostuu Tampereen yliopistollisen sairaalan (Tays) Naistentautien ja synnytysten vastualueella vuosina 2000–2009 munasarjasyövän vuoksi hoidossa olleista ensileikkauksen jälkeistä ensilinjan solunsalpaajahoidoa saaneista 65-vuotiaista ja tätä vanhemmista munasarjasyöpäpotilaista. Tietopalvelun kautta saatiin 320 potilasta diagnoosikoodilla C56, joista pois suljettiin 204 potilasta seuraavien syiden vuoksi: munasarjasyövän residivi (n = 8), potilas hoidon jälkeisessä seurannassa (n = 24), leikkaus ennen vuotta 2000 (n = 1), ei leikkauksen jälkeistä solunsalpaajahoidoa (n = 32), puutteelliset potilaskertomustiedot (n = 7), leikkauksen jälkeinen hoito toteutettu muualla (n = 54), ei leikkaushoitoa (n = 17), kuolema ennen hoidon aloitusta (n = 10), oireenmukainen hoito (n = 8), neoadjuvanttihoito (n = 8), aktiivihoidossa oleva B-solulyymfooma (n = 2), potilas kieltäytynyt hoidosta (n = 2), potilas alle 65-vuotias (n = 1) tai muu diagnoosi (n = 31). Tutkimukseen jäi 115 potilasta, jotka leikattiin 2000–2009 välisenä aikana ja solunsalpaajahoido toteutettiin Taysissa. Tutkimuksen potilasaineiston valikoituminen on kuvattu kuvassa 1. Aineisto kerättiin potilaskertomuksista retrospektiivisesti yhden henkilön toimesta.

### 2.2 Menetelmät

#### 2.2.1 Muuttujat

Sairauskertomustiedoista kerättäviä muuttujia olivat: potilaan ikä diagnoosihetkellä, pitkäaikaissairaudet, kotilääkitys, aiemmat syövät, munasarjasyövän histologinen luokitus, levinneisyysluokka, erilaistuneisuusaste, solunsalpaajahoidon aloituspäivämäärä ja loppumispäivämäärä, käytetyt solunsalpaajat, solunsalpaaja-annokset, annosreduktiot, kuurin (syklin) pituus, kuurien määrä, käytetyt kasvutekijät, punasolu- ja trombosyyttitiputukset, osastohoitojaksot sivuvaikutusten takia solunsalpaajahoidojen jälkeen, subjektiiviset ja hoitoa rajoittaneet muut sivuvaikutukset sekä hoidon muutokset. Diagnoosipäiväksi päätettiin leikkauspäivämäärä. Histologinen luokitus, syövän levinneisyysluokka ja erilaistuneisuusaste perustuivat kudoksenäytteiden histopatologiseen vastaukseen. Solunsalpaajien aloitus- ja

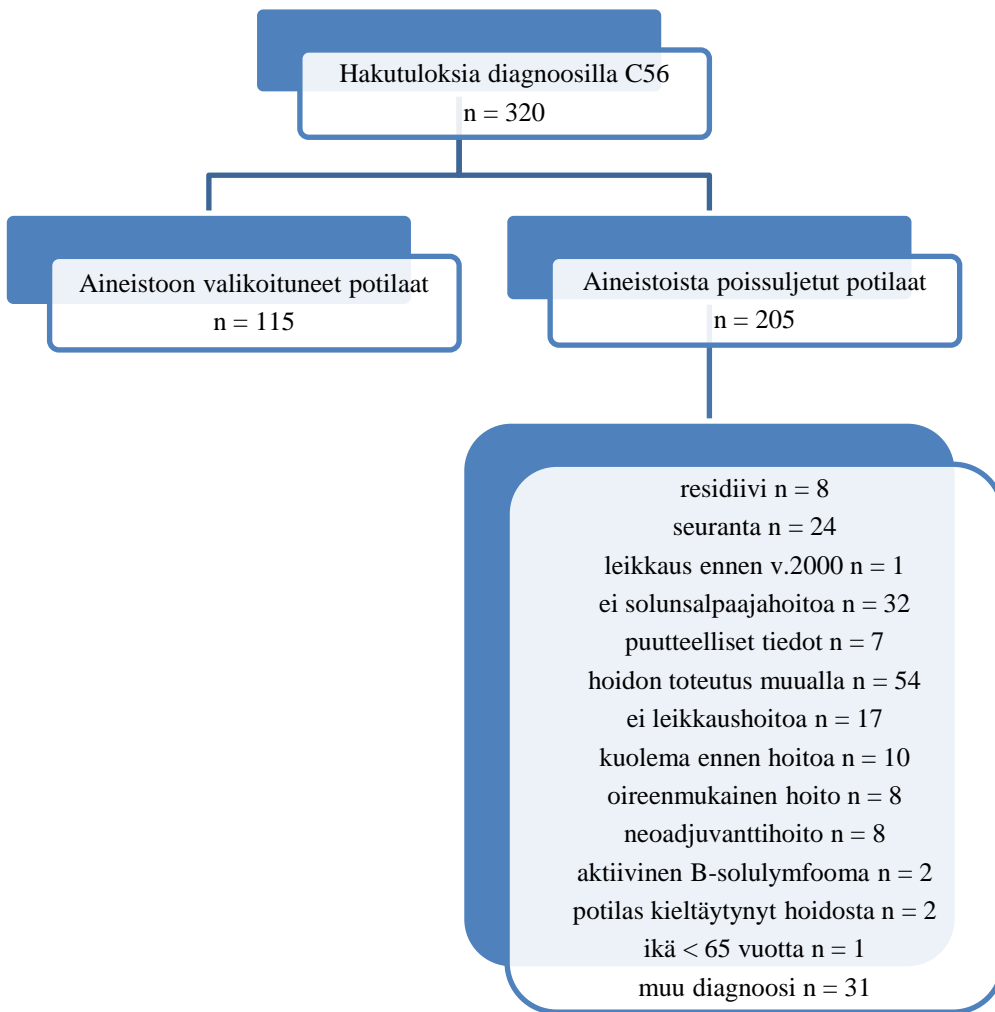


lopetuspäivämäärät sekä käytetyt solunsalpaajat kerättiin solunsalpaajakorteista. Mikäli näitä ei ollut käytettävissä, tieto kerättiin potilaskertomuksesta tai kirjattiin ”ei tiedossa”.

Lisäksi arvioitiin suunnitellun hoidon onnistumista. Hoito määriteltiin onnistuneeksi, jos potilas sai 6-9 kuuria solunsalpaajahoidoa (standardihoito), jonka jälkeen potilas pääsi siirtymään poliklinikkaseurantaan. Hoito katsottiin myös onnistuneeksi, jos potilas sai alle kuusi tai yli yhdeksän kuuria solunsalpaajahoidoa, mutta potilas tuli tautivapaaksi ja päästiin siirtymään poliklinikkaseurantaan. Tämä kuitenkin kirjattiin ylös standardista poikkeavana hoitona. Lisäksi hoito nähtiin onnistuneena, vaikka solunsalpaaja jouduttiin vaihtamaan allergian tai sivuvaikutusten vuoksi toiseen, mutta hoitoa pystyttiin kokonaisuudessa toteuttamaan ja siirtymään poliklinikkaseurantaan. Hoito ei onnistunut, jos solunsalpaaja jouduttiin vaihtamaan huonon tehon vuoksi. Hoidon epäonnistumisen syyksi kirjattiin huono teho. Hoito ei myöskään onnistunut, jos solunsalpaaja jouduttiin lopettamaan ennen kuutta solunsalpaajakuuria sivuvaikutusten tai potilaan huonon kunnon vuoksi, jolloin hoidon epäonnistumisen syyksi kirjattiin potilaslähtöinen syy. Hoito katsottiin lisäksi epäonnistuneeksi, mikäli potilas kuoli kesken hoidon, jolloin syyksi kirjattiin kuolema taudin etenemisen vuoksi, kuolema hoidon komplikaation vuoksi tai kuolinsyy ei tiedossa.

### **2.2.2 Tilastollinen analysointi**

Tutkimuksen aineisto analysoitiin IBM SPSS Statistics 20 – tilasto-ohjelmassa. Kategoristen muuttujien ja numeeristen muuttujien kuvailuun käytettiin frekvenssijakaumaa ja tunnuslukuja. Toisistaan riippumattomien muuttujien analysointiin käytettiin Chi-Square –testiä. Mikäli Chi-Square –testin oletukset eivät toteutuneet, analysoitiin tulokset Fisherin exact –testillä. Tilastollisesti merkitseväenä pidettiin p-arvoa  $\leq 0,05$ . Ei-jatkuvia muuttujia vertailtiin ristiintaulukoiden avulla.



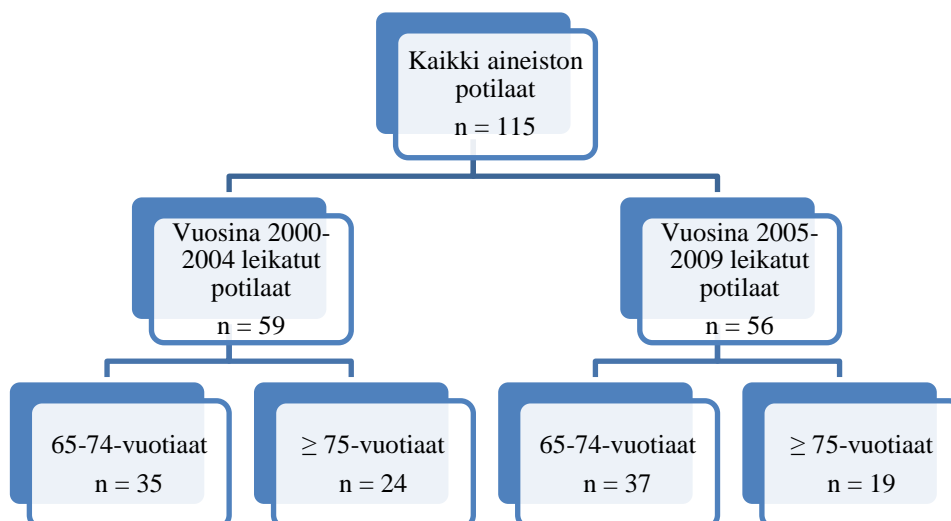
**Kuva 1: Aineiston valikoituminen**

### 3 TULOKSET

#### 3.1 Aineiston kuvaus

##### 3.1.1 Iän jakautuminen aineistossa

Aineistoon valikoitui 115 munasarjasyöpäpotilasta, jotka kaikki leikattiin ja jotka kaikki saivat leikkauksen jälkeen ensilinjan solunsalpaajahoitoa. Potilaiden iän vaihteluväli oli 65–97 vuotta, keskiarvo 73,7 vuotta ja mediaani-ikä 72 vuotta. Tutkimuksessa munasarjasyöpäpotilaat jaettiin neljään ryhmään leikkauspäivän iän ja leikkausvuoden mukaan. Vuosina 2000–2004 leikattujen 65–74-vuotiaiden ryhmään kuului 35 munasarjasyöpäpotilasta (30,4 % aineistosta), joiden keski-ikä oli 70,1 vuotta, mediaani 70 vuotta ja vaihteluväli 66–74 vuotta. Vuosina 2000–2004 leikattujen  $\geq 75$ -vuotiaiden ryhmässä oli 24 (20,9 %) potilasta, joiden keski-ikä oli 79,4 vuotta, mediaani 79 vuotta ja vaihteluväli 75–88 vuotta. Vuosina 2005–2009 leikattujen 65–74-vuotiaiden ryhmään kuului 37 (32,2 %) potilasta, joiden keski-ikä oli 69,9 vuotta, mediaani 70 vuotta ja vaihteluväli 65–74 vuotta. Vuosina 2004–2009 leikattujen  $\geq 75$ -vuotiaiden ryhmään kuului 19 potilaista (16,5 %), joiden keski-ikä oli 80,5, mediaani 79 vuotta ja vaihteluväli 75–97 vuotta. Aineiston jakautuminen eri ryhmiin on kuvattu graafisesti kaaviossa 2.



**Kaavio 2: Aineiston jakautuminen ryhmiin**

### 3.1.2 Pitkäaikaissairaudet

Pitkäaikaissairauksista eniten oli sydän- ja verisuonisairauksia (54,8 %, n = 63). Esiintyvyys oli suurempaa vanhemmissa ikäryhmissä, vuosina 2000–2004 leikatuista 62,5 %:lla ja vuosina 2005–2009 leikatuista 73,7 %:lla. Nuoremmissa ryhmissä sydän- ja verisuonisairauksia esiintyi alle puolella ryhmästä (2000–2004 leikatut 48,6 % ja 2005–2009 leikatut 45,9 %). Sydän- ja verisuonisairauksien ja ikäryhmän välillä ei todettu tilastollisesti merkitsevää eroa (p = 0,076).

Diabetes oli kymmenellä potilaalla. Taudin esiintyvyys oli suurinta vuosina 2000–2004 leikattujen vanhemmassa ryhmässä, jossa 16,7 %:lla (n = 4) potilaista oli diabetes. Vuosina 2000–2004 nuoremmissa ryhmässä esiintyvyys oli 5,7 % (n = 2). Vuosina 2005–2009 leikattujen nuoremmissa ryhmässä diabetesta oli 5,4 %:lla potilaista (n = 2) ja vanhemmassa ikäryhmässä 10,5 %:lla (n = 2). Vertailtaessa diabeteksen esiintymistä ikäryhmittäin 65–74-vuotiaista potilaista 5,4 %:lla (n = 4) ja  $\geq 75$ -vuotiaista 14,6 %:lla (n = 6) oli diabetes. Diabeteksen ja ikäryhmien välillä ei todettu tilastollisesti merkitsevää eroa (p = 0,093).

Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä oli 12,2 %:lla tutkimushenkilöistä (n = 14). Muista ryhmistä poiketen vuosina 2000–2004 leikattujen  $\geq 75$ -vuotiaiden ryhmässä ei ollut yhtään tapausta, kun muissa ryhmissä esiintyvyys vaihteli välillä 10,5–21,6 %. Suurinta esiintyvyys oli vuosina 2005–2009 leikattujen vanhemmassa ikäryhmässä.

Kilpirauhassairauksien prosentuaalinen osuus koko aineistossa oli 13,9 % (n = 16). Kilpirauhasen sairaudet olivat yleisimpiä vuosina 2000–2004 leikattujen 65–74-vuotiaiden ryhmässä (22,9 %, n = 8), mutta sairaus oli varsin yleinen myös muissa ryhmissä.

Muiden pitkäaikaissairauksien esiintyvyys oli vähäisempää. Urologisia pitkäaikaissairauksia ei esiintynyt vuosina 2000–2004 leikattujen alle 75-vuotiaiden ja vuosina 2005–2009 leikattujen 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien ryhmissä. Vuosina 2000–2004 leikattujen alle 75-vuotiaiden ryhmässä urologisia sairauksia oli 2,7 %:lla (n = 1) ja vuosina 2005–2009 leikattujen 75-vuotiaiden ja tätä vanhempien ryhmässä 10,5 %:lla (n = 2). Korvatauteja esiintyi ainoastaan yhdellä tutkimushenkilöllä vuosina 2005–2009 leikattujen 65–74-vuotiaiden ryhmässä. Neurologisia häiriöitä esiintyi eniten vuosina 2000–2004 leikattujen 65–74-vuotiaiden ryhmässä (14,3 %, n = 5). Reumatautien esiintyvyys oli 7,8 % koko aineistosta. Vuosina 2000–2004 leikattujen molemmissa ryhmissä kahdella potilaalla oli reuma (nuorempi ryhmä 5,7 %, vanhempi ryhmä 8,3 %). Vuosina

2005–2009 leikattujen vanhemmassa ryhmässä oli yksi tapaus (5,3 %) ja nuoremmissa ryhmässä reumatauteja oli eniten (n = 4, 10,8 %). Ruuansulatuskanavan sairauksia esiintyi 6,1 %:lla (n = 7). Vuosina 2000–2004 leikattujen vanhemmassa ryhmässä ei ollut yhtään tapausta, muissa ryhmissä esiintyvyys vaihteli 5,3–8,6 %:n välillä. Silmätauteja oli etenkin  $\geq 75$ -vuotiaiden ryhmissä (12,5 % ja 10,5 %), vuonna 2005–2009 leikattujen potilaiden ryhmässä niitä oli 5,4 % ja vuonna 2000–2004 leikattujen ryhmässä ei ollenkaan. Psykiatrisia ongelmia oli 6,1 %:lla, mutta vuosina 2000–2004 leikattujen  $\geq 75$ -vuotiaiden ryhmässä ei yhdelläkään tutkimushenkilöllä. Keuhkotautien esiintyvyys aineistossa oli 6,1 %, vuosina 2005–2009 leikattujen  $\geq 75$ -vuotiaiden ryhmässä ei tapauksia ollut. Ihotauteja oli viidellä aineiston potilaista (4,3 %). Vuosina 2005–2009 leikattujen vanhemmassa ikäryhmässä ei ollut yhtään tapausta. Muissa ryhmissä esiintyi muutamia tapauksia (n = 1-2, 4,2–8,6 %).

### **3.1.3 Aiempi syöpähistoria**

Tutkimuksen munasarjasyöpäpotilaista 12 (10,4 %) oli sairastanut aiemmin jonkin muun syövän. Vuosina 2000–2004 leikattujen potilaiden nuoremmissa ikäryhmässä oli neljä (11,4 %) aiempaa syöpätapausta (melanooma, paksusuolensyöpä ja kaksi rintasyöpää) ja vanhemmassa ryhmässä yksi aiempi rintasyöpä (4,2 %). Vuosina 2005–2009 leikattujen nuoremmissa ryhmässä aikaisempi syöpä oli ollut viidellä (13,5 %) (kohdun rungon syöpä ja neljä rintasyöpää) ja vanhemmasta ikäryhmästä kolmella (vulvasyöpä ja kaksi rintasyöpää) (15,8 %). Kolmella potilaalla diagnosoitiin yhtä aikaa munasarjasyövän kanssa kohdunrungon osan syöpä.

### **3.1.4 Munasarjasyövän histologinen luokitus, erilaistuneisuusaste ja levinneisyysluokka**

Seroosia epitelialaista munasarjasyöpää esiintyi tutkimusaineistossa selkeästi eniten (74,8 %, n = 86). Toiseksi eniten oli munasarjasyövän endometrioidia-muotoa (9,6 %, n = 11), muina munasarjasyövän muotoina aineistossa esiintyi musinoosia epitelialaista karsinoomaa (2,6 %, n = 3), muuta epitelialaista karsinoomaa (4,3 %, n = 5) ja yksi sukupienakasvain (0,9 %). Jakautumien suhteen ei tilastollisia eroja tutkimusryhmien välillä ollut (p = 0,592). Histologisen luokituksen jakautuminen tutkimusryhmittäin on kuvattu tarkemmin taulukossa 1. Kahdeksalla potilaalla (7,0 %) erilaistumisaste oli luokkaa 1, 25 potilaalla (21,7 %) luokkaa 2 ja 72 potilaalla (62,6 %)

vaikeinta luokkaa 3. Kymmenen (8,7 %) potilaan erilaistuneisuusluokitus ei ollut potilaskertomustietojen perusteella tiedossa. Kaikissa ikäluokissa luokkaa 3 oli kaikista eniten. Neljällätoista potilaalla (12,2 %) syövän levinneisyys oli luokkaa I, seitsemällä potilaalla (6,1 %) luokkaa II, 72 potilaalla (62,6 %) luokkaa III ja 21 potilaalla luokkaa IV (18,3 %). Yhden potilaan levinneisyysaste ei ollut tiedossa. Kaikissa ryhmissä levinneisyys oli yleisemmin luokkaa III.

**Taulukko 1: Munasarjasyövän histologinen luokitus tutkimusryhmittäin**

Histologinen luokitus		Tutkimusryhmät				Yhteensä
		65-74v. ja 2000–2004	≥ 75v. ja 2000–2004	65-74v. ja 2005–2009	≥ 75v. ja 2005–2009	
Seroosi epiteelialinen munasarjasyöpä	Lukumäärä (n)	24	17	29	16	86
	% Histologisesta luokasta	27,9%	19,8%	33,7%	18,6%	100,0%
	% tutkimusryhmästä	68,6%	70,8%	78,4%	84,2%	74,8%
	% Yhteensä	20,9%	14,8%	25,2%	13,9%	74,8%
Musinoosi epiteelialinen munasarjasyöpä	Lukumäärä (n)	1	2	0	0	3
	% Histologisesta luokasta	33,3%	66,7%	0,0%	0,0%	100,0%
	% tutkimusryhmästä	2,9%	8,3%	0,0%	0,0%	2,6%
	% Yhteensä	0,9%	1,7%	0,0%	0,0%	2,6%
Endometrioidi epiteelialinen munasarjasyöpä	Lukumäärä (n)	6	1	2	2	11
	% Histologisesta luokasta	54,5%	9,1%	18,2%	18,2%	100,0%
	% tutkimusryhmästä	17,1%	4,2%	5,4%	10,5%	9,6%
	% Yhteensä	5,2%	0,9%	1,7%	1,7%	9,6%
Mesonefroidi epiteelialinen munasarjasyöpä	Lukumäärä (n)	3	3	3	0	9
	% Histologisesta luokasta	33,3%	33,3%	33,3%	0,0%	100,0%
	% tutkimusryhmästä	8,6%	12,5%	8,1%	0,0%	7,8%
	% kaikista	2,6%	2,6%	2,6%	0,0%	7,8%
Muu epiteelialinen munasarjasyöpä	Lukumäärä (n)	1	1	2	1	5
	% Histologisesta luokasta	20,0%	20,0%	40,0%	20,0%	100,0%
	% tutkimusryhmästä	2,9%	4,2%	5,4%	5,3%	4,3%
	% kaikista	0,9%	0,9%	1,7%	0,9%	4,3%
Munasarjasyöpä, sukupienakasvain	Lukumäärä (n)	0	0	1	0	1
	% Histologisesta luokasta	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
	% tutkimusryhmästä	0,0%	0,0%	2,7%	0,0%	0,9%
	% kaikista	0,0%	0,0%	0,9%	0,0%	0,9%
Yhteensä	Lukumäärä (n)	35	24	37	19	115
	% Histologisesta luokasta	30,4%	20,9%	32,2%	16,5%	100,0%
	% tutkimusryhmästä	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% kaikista	30,4%	20,9%	32,2%	16,5%	100,0%

## 3.2 Solunsalpaajat ja standardihoito

### 3.2.1 Solunsalpaajat

Aineiston ensisijaisena solunsalpaajana käytettiin yhdeksää eri solunsalpaajaa tai solunsalpaajayhdistelmää, kaikkiaan tutkimusaineistossa oli käytössä 18 eri solunsalpaajahoitoa. Tutkimuksen 115 potilaasta 44 (38,3 %) sai ensisijaisena solunsalpaajana paklitakseli-karboplatiini-yhdistelmähoitoa. Vuosina 2000–2004 leikattujen nuoremmasta ryhmästä yhdistelmää sai 11 potilasta (31,4 %), vanhemmasta ryhmästä vain yksi (4,2 %). Vuosina 2005–2009 leikatusta enemmistö sai kyseistä yhdistelmää; nuoremmasta ikäryhmästä 59,5 % (n = 22) ja vanhemmasta 52,6 % (n = 10). Toiseksi yleisimpinä ensilinjan solunsalpaajahoitoina olivat dosetakseli-karboplatiini (22,6 %, n = 26) ja pelkkä karboplatiini 21,7 % (n = 25). Vuosina 2000–2004 leikattujen nuoremmasta ikäryhmästä 14,3 % (n = 5) sai ensilinjan hoitona gemsitabiini-karboplatiinia, muuten sen käyttö ensilinjanhoitona muissa ryhmissä oli vähäistä (n = 2). Ensilinjan sytostaattien jakautuminen on esitetty taulukossa 2.

**Taulukko 2: Käytetty solunsalpaajahoito**

	Tutkimusryhmät				Yhteensä (n)	
	65-74v. 2000–2004	≥75v. 2000–2004	65-74v. 2005–2009	≥75v. 2005–2009		
Käytetty solunsalpaaja	Paklitakseli-Karboplatiini	11	1	22	10	44
	Dosetakseli-Karboplatiini	11	5	8	2	26
	Karboplatiini	5	13	0	7	25
	Gemsitabiini-Karboplatiini	5	1	1	0	7
	Bevasitumabi-Paklitakseli-Karboplatiini	0	0	5	0	5
	Syklofosfamidi-Karboplatiini	2	2	0	0	4
	Sisplatiini-Epiadriamysiini	1	1	0	0	2
	Syklofosfamidi-Sisplatiini	0	1	0	0	1
	Bleomysiini-Etoposidi-Sisplatiini	0	0	1	0	1
Yhteensä		35	24	37	19	115

### 3.2.2 Standardihoito

Tässä tutkimuksessa standardin mukaiseksi hoidoksi katsottiin 6-9 sykliä solunsalpaajahoitoa. Koko aineistosta 55,7 % (n = 64) sai standardin mukaisesti solunsalpaajahoitoa. Standardihoidon toteutuminen oli yleisempää 65–74-vuotiaiden ryhmissä, vuosina 2000–2004 leikatuista 57,1 % (n = 20) ja 2005–2009 leikatuista 70,3 % (n = 26) sai 6-9 solunsalpaaja sykliä. Vastaavat prosenttiosuudet vanhemmissa ryhmissä olivat 37,5 % (n = 9) ja 47,4 % (n = 9). Pearson Chi-Square –testillä tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä (p = 0,073).

### 3.3 Hoidon onnistuminen

Tutkimuksessa hoito katsottiin onnistuneeksi, kun solunsalpaajahoitojen jälkeen potilas katsottiin tautivapaaksi ja päästiin siirtymään seurantaan. Koko aineistossa hoito onnistui 55,7 %:lla (n = 64) potilaista. Hoidon onnistuminen oli yleisintä vuosina 2005–2009 leikattujen  $\geq 75$ -vuotiaiden ryhmässä (68,4 %, n = 13). Vuosina 2000–2004 leikattujen nuoremmassa ikäryhmässä hoito katsottiin onnistuneeksi 54,3 %:lla (n = 19) ja vanhemmassa ikäryhmässä 45,8 %:lla (n = 11). Vuosina 2005–2009 leikattujen nuoremmassa ryhmässä prosenttiosuus oli 56,8 % (n = 21). Iän jakaumalla ei Pearson Chi-Square –testillä saatu tilastollista yhteyttä hoidon onnistumiseen (p = 0,525).

Hoito ei onnistunut 44,3 %:lla (n = 51) tutkimuksen potilaista. Yleisin syy solunsalpaajahoidon epäonnistumiselle kaikissa tutkimusryhmissä oli solunsalpaajan huono teho (n = 35, 68,6 %). Toiseksi yleisin syy oli potilaslähtöinen syy (n = 7, 13,7 %), mutta vuosina 2005–2009 leikattujen  $\geq 75$ -vuotiaiden ryhmässä tapauksia ei ollut yhtään. Muissa ryhmissä esiintyvyyys oli 12,5–18,8 %. Hoidon epäonnistumisia taudin etenemisestä johtuneen kuoleman vuoksi oli ainoastaan vuosina 2000–2004 leikatuilla potilailla. Nuoremmassa ryhmässä taudin progressiosta johtuneita kuolemia oli kaksi (12,5 %) ja vanhemmassa ryhmässä yksi (7,7 %). Vuosina 2000–2004 leikattujen nuoremmassa ryhmässä ei ollut kuolemia hoidon komplikaation vuoksi, mutta vanhemmassa ikäryhmässä tapauksia oli kaksi (15,4 %). Vuosina 2005–2009 leikattujen potilaiden kummassakin ryhmässä hoidon komplikaatiosta johtuneita kuolemia oli yksi (nuorempi ryhmä 6,2 %, vanhempi ryhmä 16,7 %). Kahden potilaan (3,9 %) kuolinsyy ei ollut tiedossa. Tilastollisesti merkitseviä p-arvoja ei ollut (p = 0,446).



Verrattaessa hoidon onnistumista ja standardihoitoa, standardihoidon saaneista vuosina 2000–2004 leikatuista 65–74-vuotiasta 60 %:lla hoito katsottiin onnistuneeksi (n = 12) ja vanhemmassa ikäryhmässä 55,6 %:lla (n = 5). Standardista poikkeavaa hoitoa saaneista nuoremmissa ryhmässä onnistui 46,7 %:n hoito (n = 7) ja vanhemmassa ikäryhmässä 40,0 %:n (n = 6). Vuosina 2005–2009 leikattujen nuoremmissa ryhmässä standardin mukaisen hoidon lopputuloksen katsottiin olevan onnistunut 61,5 %:lla ja vanhemmassa ryhmässä 77,8 %:lla. Standardista poikkeavaa hoitoa saaneista nuoremmissa ryhmässä hoito onnistui 45,5 %:lla (n = 11) ja vanhemmassa ikäryhmässä 60,0 %:lla (n = 6). Tilastollisesti merkitseviä p-arvoja ei ollut.

Tutkimuksessa 44 potilasta sai ensisijaisena solunsalpaajana paklitakseli-karboplatiini-yhdistelmää. Heistä 72,7 %:n (n = 32) hoito onnistui. Vuosina 2000–2004 leikatuista 65–74 -vuotiasta 11 (31,4 %) sai ensisijaisena solunsalpaajana paklitakseli-karboplatiinia ja hoito onnistui 63,6 %:lla (n = 7). Vanhemmassa ikäryhmässä vain yksi (4,1 %) potilas sai kyseistä yhdistelmää ja hoidolla oli onnistunut vaste. Eniten paklitakseli-karboplatiini-yhdistelmä oli käytössä vuosina 2005–2009 leikattujen nuoremmissa ryhmässä, jossa 22 henkilöä (59,5 %) sai solunsalpaajayhdistelmää ja hoito onnistui 77,3 %:lla (n = 17). Vanhemmassa ryhmässä seitsemän (36,8 %) potilasta sai saman hoidon ja hoitovaste oli onnistunut 70 %:lla (n = 7).

Tutkimuksessa tarkasteltiin myös standardihoidon ja hoidon onnistumisen yhteyttä paklitakseli-karboplatiinia saaneilla. Vuosina 2000–2004 leikattujen 65–74-vuotiaiden ryhmästä seitsemän potilasta sai paklitakseli-karboplatiini-yhdistelmää 6-9 sykliä, joista kuudella (85,7 %) hoito katsottiin onnistuneeksi. Samoina vuosina leikattujen vanhemmassa ryhmässä vain yksi potilas sai paklitakseli-karboplatiini-yhdistelmää. Potilas sai yhdistelmää standardihoidon mukaisesti 6-9 sykliä ja hoito katsottiin onnistuneeksi. Vuosina 2005–2009 leikattujen nuoremmissa ryhmästä 17 potilasta sai standardihoidon mukaisesti paklitakseli-karboplatiini-yhdistelmää ja hoito katsottiin onnistuneeksi 14 potilaalla (82,4 %). Samoina vuosina leikattujen vanhemmassa ryhmästä kuusi potilasta sai standardin mukaisen paklitakseli-karboplatiini-hoidon ja se onnistui neljällä potilaalla (66,7 %). Tilastollisesti merkitsevää yhteyttä ei ollut, ja p-arvo Fisherin exact -testillä oli 0,088. Paklitakseli-karboplatiini-yhdistelmää saaneiden potilaiden standardihoidon ja hoidon onnistuminen on esitetty taulukossa 3.

**Taulukko 3: Paklitakseli-karboplatiini-yhdistelmä, standardihoito ja hoidon onnistuminen**

Tutkimusryhmä			Hoidon onnistuminen		Yhteensä	
			Ei	Kyllä		
65-74v. ja 2000-2004	Hoitomuoto	Standardihoito	Lukumäärä (n)	1	6	7
			% Hoitomuodosta	14,3%	85,7%	100,0%
	Standardista poikkeava hoito	Lukumäärä (n)	3	1	4	
		% Hoitomuodosta	75,0%	25,0%	100,0%	
	Yhteensä	Lukumäärä (n)	4	7	11	
		% Tutkimusryhmästä	36,4%	63,6%	100,0%	
≥ 75v. ja 2000-2004	Hoitomuoto	Standardihoito	Lukumäärä (n)		1	1
			% Hoitomuodosta		100,0%	100,0%
	Yhteensä	Lukumäärä (n)		1	1	
		% Tutkimusryhmästä		100,0%	100,0%	
65-74v. ja 2005-2009	Hoitomuoto	Standardihoito	Lukumäärä (n)	3	14	17
			% Hoitomuodosta	17,6%	82,4%	100,0%
	Standardista poikkeava hoito	Lukumäärä (n)	2	3	5	
		% Hoitomuodosta	40,0%	60,0%	100,0%	
	Yhteensä	Lukumäärä (n)	5	17	22	
		% Tutkimusryhmästä	22,7%	77,3%	100,0%	
≥ 75v. ja 2005-2009	Hoitomuoto	Standardihoito	Lukumäärä (n)	2	4	6
			% Hoitomuodosta	33,3%	66,7%	100,0%
	Standardista poikkeava hoito	Lukumäärä (n)	1	3	4	
		% Hoitomuodosta	25,0%	75,0%	100,0%	
	Yhteensä	Lukumäärä (n)	3	7	10	
		% Tutkimusryhmästä	30,0%	70,0%	100,0%	

## 3.4 Hoidon siedettävyys

### 3.4.1 Osastojaksot

Aineiston 115 potilaasta 70:llä (60,9 %) oli osastohoitojaksoja solunsalpaajahoitojen aikana. Hoitojaksoja oli eniten vuosina 2000–2004 leikattujen 65–74-vuotiaiden joukossa (n = 25, 71,4 %). Muut ryhmät vastasivat enemmän toisiaan hoitojaksojen esiintyvyyden suhteen: vuosina 2000–2004 leikattujen  $\geq 75$ -vuotiaiden ryhmässä 58,3 % (n = 14), vuonna 2005–2009 leikattujen 65–74-vuotiaiden ryhmässä 56,8 % (n = 21) ja  $\geq 75$ -vuotiaiden ryhmässä 52,6 % (n = 10). Pearson Chi-Square -testillä ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää tulosta (p = 0,474).

### 3.4.2 Sivuvaikutukset

Aineistossa neuropatia, anemia, neutropenia, trombositopenia ja infektiot luokiteltiin vaikeusasteen mukaan joko lieväksi tai vaikeaksi. Sivuvaikutus katsottiin vaikeaksi, mikäli sen hoito vaati kasvutekijä-, tiputus- tai sairaalahoitoa. Koko aineistossa neuropaattisia sivuvaikutuksia esiintyi 31,3 %:lla (n = 36), joista lieväoireisia oli 26,1 % (n = 30) ja vaikeita 5,2 % (n = 6). Anemiaa oli 18,2 %:lla potilaista, joista 13,0 %:lla (n = 15) sivuvaikutus luokiteltiin vaikeaksi. Neutropeniaa esiintyi yli puolella (53,9 %, n = 62) potilaista, ja 48,7 %:lla se katsottiin vaikeaksi.

Trombositopeniaa oli 7,0 %:lla, joista 3,5 %:lla se oli vaikeamuotoista. Yleistä myelosuppressiota oli 1,7 %:lla, jonka sisältöä ei potilaskertomuksissa ollut tarkemmin eritelty. Puolella (50,4 %, n = 58) potilaista oli solunsalpaajahoitojen aikana infektio. 21,7 %:lla potilaista infektio oli lievä ja 28,7 %:lla oli vaikea, sairaalahoitoa vaatinut infektio.

#### 3.4.2.1 Neuropatia

Vertailtaessa ryhmiä neuropatiaa esiintyi enemmän nuoremmissa ryhmissä (vuosina 2000–2004 leikatut 37,2 %, vuosina 2005–2009 leikatut 45,9 %) ja oli useimmiten lievää muotoa. Myös vanhemmissa ryhmissä lievä muoto oli yleisempää, vaikeaa muotoa esiintyi vain yhdellä potilaalla vuosina 2005–2009 leikattujen ryhmässä. Chi Square -testin oletukset eivät toteutuneet, joten tulosten analysoitiin käytettiin Fisherin exact -testiä. Testillä todettiin tilastollisesti merkitsevä yhteys, p-arvo oli 0,011. Tulokset on esitetty tarkemmin taulukossa 4.

**Taulukko 4: Neuropatia**

			Neuropatia			Yhteensä
			Ei	Lievä	Vaikea	
Tutkimusryhmä	65-74v. 2000-2004	Lukumäärä (n)	22	12	1	35
		% ryhmästä	62,9%	34,3%	2,9%	100,0%
		% Neuropatioista	27,8%	40,0%	16,7%	30,4%
		% yhteensä	19,1%	10,4%	0,9%	30,4%
	≥ 75v. 2000-2004	Lukumäärä (n)	23	1	0	24
		% ryhmästä	95,8%	4,2%	0,0%	100,0%
		% Neuropatioista	29,1%	3,3%	0,0%	20,9%
		% yhteensä	20,0%	0,9%	0,0%	20,9%
	65-74v. 2005-2009	Lukumäärä (n)	20	13	4	37
		% ryhmästä	54,1%	35,1%	10,8%	100,0%
		% Neuropatioista	25,3%	43,3%	66,7%	32,2%
		% yhteensä	17,4%	11,3%	3,5%	32,2%
	≥ 75v. 2005-2009	Lukumäärä (n)	14	4	1	19
		% ryhmästä	73,7%	21,1%	5,3%	100,0%
		% Neuropatioista	17,7%	13,3%	16,7%	16,5%
		% yhteensä	12,2%	3,5%	0,9%	16,5%
Yhteensä	Lukumäärä (n)	79	30	6	115	
	% ryhmästä	68,7%	26,1%	5,2%	100,0%	
	% Neuropatioista	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% yhteensä	68,7%	26,1%	5,2%	100,0%	

Käytetyistä solunsalpaajista neuropatiaa esiintyi eniten paklitakseli-karboplatiini-yhdistelmää saaneilla. Ryhmän 44 potilaasta 61,4 %:lla esiintyi neuropatia-oireita, 50,0 %:lla (n = 22) oireet olivat lieviä ja 11,4 %:lla (n = 5) vaikeita. Muissa ryhmissä vaikeita oireita esiintyi vain bevatsitsumabi-paklitakseli-karboplatiini-ryhmän yhdellä potilaalla. Gemsitabiini-karboplatiini-ryhmässä lieviä oireita oli 42,9 %:lla (n = 3), mutta ryhmän koko (n = 7) oli varsin pieni. Lievien oireiden esiintyminen muissa ryhmissä oli huomattavasti vähäisempää, neljässä ryhmässä oireita ei esiintynyt lainkaan. Tulos oli tilastollisesti merkitsevä, ja p-arvo < 0,05. Tulokset on esitetty taulukossa 5.

**Taulukko 5: Neuropatian esiintyvyys solunsalpaaja-ryhmittäin**

		Neuropatia			Yhteensä	
		Ei	Lievä	Vaikea		
Käytetty hoito	Paklitakseli-Karboplatiini	Lukumäärä (n)	17	22	5	44
	% Käytetystä hoidosta	38,6%	50,0%	11,4%	100,0%	
	% Yhteensä	14,8%	19,1%	4,3%	38,3%	
	Dosetakseli-Karboplatiini	Lukumäärä (n)	25	1	0	26
	% Käytetystä hoidosta	96,2%	3,8%	0,0%	100,0%	
	% Yhteensä	21,7%	0,9%	0,0%	22,6%	
	Karboplatiini	Lukumäärä (n)	22	3	0	25
	% Käytetystä hoidosta	88,0%	12,0%	0,0%	100,0%	
	% Yhteensä	19,1%	2,6%	0,0%	21,7%	
	Gemsitabiini-Karboplatiini	Lukumäärä (n)	4	3	0	7
	% Käytetystä hoidosta	57,1%	42,9%	0,0%	100,0%	
	% Yhteensä	3,5%	2,6%	0,0%	6,1%	
	Bevasitsumabi-Paklitakseli-Karboplatiini	Lukumäärä (n)	3	1	1	5
	% Käytetystä hoidosta	60,0%	20,0%	20,0%	100,0%	
	% Yhteensä	2,6%	0,9%	0,9%	4,3%	
	Syklofosfamidi-Karboplatiini	Lukumäärä (n)	4	0	0	4
	% Käytetystä hoidosta	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
	% Yhteensä	3,5%	0,0%	0,0%	3,5%	
	Sisplatiini-Epiadriamysiini	Lukumäärä (n)	2	0	0	2
	% Käytetystä hoidosta	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
% Yhteensä	1,7%	0,0%	0,0%	1,7%		
Syklofosfamidi-Sisplatiini	Lukumäärä (n)	1	0	0	1	
% Käytetystä hoidosta	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%		
% Yhteensä	0,9%	0,0%	0,0%	0,9%		
Bleomysiini-Etoposidi-Sisplatiini	Lukumäärä (n)	1	0	0	1	
% Käytetystä hoidosta	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%		
% Yhteensä	0,9%	0,0%	0,0%	0,9%		
Yhteensä	Lukumäärä (n)	79	30	6	115	
% Käytetystä hoidosta	68,7%	26,1%	5,2%	100,0%		
% Yhteensä	68,7%	26,1%	5,2%	100,0%		

### 3.4.2.2 Infektiot

Infektiota esiintyi puolella (50,4 %) aineiston potilaista ja niiden esiintyminen oli yleisempää nuoremmissa ikäryhmissä. Eniten infektiota oli vuosina 2000–2004 leikattujen 65–74-vuotiaiden ryhmässä (62,9 %, n=22); infektiosta 42,9 % (n=15) oli vaikeita, ne edustivat lähes puolta (45,5 %) koko aineiston vaikeista infektiosta. Vuosina 2005–2009 leikattujen 65–74-vuotiaiden ryhmästä 51,4 %:lla oli infektio ja vaikeaa muotoa 24,3 %:lla. Vuosina 2000–2004 leikatuilla  $\geq 75$ -vuotiaiden ryhmässä esiintyi ryhmien kesken eniten lieviä infektiota: 27,0 %:lla ryhmän potilaista oli lievä infektio, mikä edustaa 40,0 %:a koko aineiston lievistä infektiosta. Vuosina 2005–2009 leikattujen vanhemmasta ryhmästä infektiota oli 47,4 %:lla (n=9) ja lievien ja vaikeiden infektioiden esiintyvyyden välillä ei ollut suurta eroa. Tilastollisesti merkitseviä p-arvoja ei ollut.

### 3.4.2.3 Anemia

Anemiaa oli 18,2 %:lla tutkimuksen potilaista, 5,2 %:lla se oli lievää ja 13,0 %:lla vaikeaa muotoa. Anemiaa esiintyi eniten nuoremmissa ryhmissä, vaikeaa muotoa oli eniten vuosina 2000–2004 leikattujen nuoremmassa ryhmässä (22,9 %:lla ryhmästä, 53,3 % koko aineistosta) ja lievää muotoa vuosina 2005–2009 leikattujen nuoremmassa ryhmässä (13,5 %:lla ryhmästä, 83,3 % koko aineistosta). Vuosina 2000–2004 leikattujen vanhemmassa ryhmässä anemiaa esiintyi vain kahdella potilaalla (8,4 %) ja vuosina 2005–2009 leikattujen vanhemmassa ikäryhmässä 18,9 %:lla (n = 7). Chi-Square –testin oletukset eivät toteutuneet, mutta Fisherin exact –testillä saatiin tilastollisesti merkitsevä ero ( $p = 0,024$ ). Anemian esiintyvyyden ryhmittäin on esitetty tarkemmin taulukossa 6.

Solunsalpaajaryhmistä vaikeaa anemiaa esiintyi eniten gemsitabiini-karboplatiini-yhdistelmää saaneiden ryhmästä. Anemian sai 71,4 % ryhmästä, joista 14,3 % oli lievää muotoa ja 57,1 % vaikeaa. Tulee kuitenkin huomioida ryhmän pieni koko (n = 7). Dosetakseli-karboplatiini-ryhmän potilaista 19,2 %:lla esiintyi anemiaa, joista 7,7 % (n = 2) lievää ja 11,5 % (n = 3) vaikeaa muotoa. Paklitakseli-karboplatiini-ryhmän potilaista 4,5 %:lla (n = 2) esiintyi lievää anemiaa ja 9,1 %:lla (n=4) vaikeaa. Karboplatiini-ryhmän potilaista 12,0 % (n = 3) sai hoidon sivuvaikutuksena anemiaa, joka oli kaikilla vaikeaa muotoa. Muissa ryhmissä esiintyi yksittäisiä anemiatapauksia tai niitä ei esiintynyt lainkaan. Solunsalpaajalla todettiin Fisherin exact –testillä tilastollisesti merkitsevä yhteys anemiaan ( $p = 0,046$ ).

## Taulukko 6: Anemia

			Anemia			Yhteensä
			Ei	Lievä	Vaikea	
Luokittelu ryhmittäin	65-74v. 2000–2004	Lukumäärä (n)	27	0	8	35
		% ryhmästä	77,1%	0,0%	22,9%	100,0%
		% Anemioista	28,7%	0,0%	53,3%	30,4%
		% yhteensä	23,5%	0,0%	7,0%	30,4%
	≥ 75v. 2000–2004	Lukumäärä (n)	22	1	1	24
		% ryhmästä	91,7%	4,2%	4,2%	100,0%
		% Anemioista	23,4%	16,7%	6,7%	20,9%
		% yhteensä	19,1%	0,9%	0,9%	20,9%
	65-74v. 2005–2009	Lukumäärä (n)	30	5	2	37
		% ryhmästä	81,1%	13,5%	5,4%	100,0%
		% Anemioista	31,9%	83,3%	13,3%	32,2%
		% yhteensä	26,1%	4,3%	1,7%	32,2%
	≥ 75v. 2005–2009	Lukumäärä (n)	15	0	4	19
		% ryhmästä	78,9%	0,0%	21,1%	100,0%
		% Anemioista	16,0%	0,0%	26,7%	16,5%
		% yhteensä	13,0%	0,0%	3,5%	16,5%
Yhteensä	Lukumäärä (n)	94	6	15	115	
	% ryhmästä	81,7%	5,2%	13,0%	100,0%	
	% Anemioista	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% yhteensä	81,7%	5,2%	13,0%	100,0%	

### 3.4.2.4 Neutropenia

Neutropeniaa esiintyi yli puolella (53,9 %, n = 62) aineiston potilaista ja lähes kaikilla heistä se luokiteltiin vaikeaksi (48,7 %, n = 56). Harvinaisinta neutropenian esiintyminen oli vuosina 2000–2004 leikattujen vanhemmassa ikäryhmässä (20,8 %, n = 5), jossa kaikki tapaukset oli vaikeaa muotoa. Muissa ryhmissä esiintyminen oli yleisempää ja eniten neutropeniaa oli vuosina 2005–2009 leikattujen ≥ 75-vuotiaiden ryhmässä (73,7 %, n = 14). Eniten vaikeaa muotoa oli vuosina 2005–2009 leikattujen nuoremmassa ryhmässä, jossa sitä esiintyi 56,8 %:lla, mikä vastaa 37,5 % koko aineiston vaikeista neuropatioista. Pearson Chi-Square –testillä saatiin tilastollisesti merkitsevä yhteys potilaan iän ja leikkausajankohdan sekä neutropenian välillä (p = 0,011). Neutropenian esiintyvyys on esitetty taulukossa 7.

## Taulukko 7: Neutropenia

		Neutropenia			Yhteensä	
		Ei	Lievä	Vaikea		
Tutkimusryhmä	65-74v. ja 2000–2004	Lukumäärä (n)	14	3	18	35
		% ryhmästä	40,0%	8,6%	51,4%	100,0%
		% Neutropenioista	26,4%	50,0%	32,1%	30,4%
		% yhteensä	12,2%	2,6%	15,7%	30,4%
	≥ 75v. ja 2000–2004	Lukumäärä (n)	19	0	5	24
		% ryhmästä	79,2%	0,0%	20,8%	100,0%
		% Neutropenioista	35,8%	0,0%	8,9%	20,9%
		% yhteensä	16,5%	0,0%	4,3%	20,9%
	65-74v. ja 2005–2009	Lukumäärä (n)	15	1	21	37
		% ryhmästä	40,5%	2,7%	56,8%	100,0%
		% Neutropenioista	28,3%	16,7%	37,5%	32,2%
		% yhteensä	13,0%	0,9%	18,3%	32,2%
≥ 75v. ja 2005–2009	Lukumäärä (n)	5	2	12	19	
	% ryhmästä	26,3%	10,5%	63,2%	100,0%	
	% Neutropenioista	9,4%	33,3%	21,4%	16,5%	
	% yhteensä	4,3%	1,7%	10,4%	16,5%	
Yhteensä	Lukumäärä (n)	53	6	56	115	
	% ryhmästä	46,1%	5,2%	48,7%	100,0%	
	% Neutropenioista	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% yhteensä	46,1%	5,2%	48,7%	100,0%	

Solunsalpaajia vertailtaessa vaikeaa neutropeniaa esiintyi runsaasti dosetakseli-karboplatiini-yhdistelmää saaneilla potilailla. Yhdistelmää saaneista 26 potilaasta 69,2 % (n = 18) sai vaikeita neutropenisia sivuvaikutuksia. Paklitakseli-karboplatiini-yhdistelmää saaneista 44 potilaasta puolet sai vaikeita oireita (50,0 %, n = 22) ja viisi potilasta lieviä oireita (11,4 %). Gemsitabiini-karboplatiini-ryhmässä 57,1 % sai vaikeita neutropeenisia sivuvaikutuksia, tosin ryhmän koko oli varsin pieni (n = 7). Pelkkää karboplatiinia saaneista potilaista (n = 25) hieman vähemmän sai sivuvaikutuksia. Vaikeaa neutropeniaa oli 36,0 %:lla (n = 9) ja lieviä oireita ei esiintynyt yhdelläkään potilaalla. Bevatsitsumabi-paklitakseli-karboplatiini-yhdistelmää sai viisi potilasta, joista kaksi (40,0 %) sai vaikeita neutropenia-oireita. Syklofosfamidi-karboplatiinia, sisplatiini-epiadriamysiiniä tai syklofosfamidi-sisplatiinia saaneilla potilailla ei esiintynyt neutropenisia sivuvaikutuksia, tosin ryhmät olivat varsin pienet (n = 1-4). Vain yksi potilas sai bleomysiini-etoposidi-sisplatiini-yhdistelmää ja sai vaikeita neutropenisia oireita. Tilastollisesti merkitseviä eroja ei ollut (p = 0,090).



### 3.4.2.5 Kasvutekijöiden ja suoja-aineiden käyttö

Koko aineiston potilaista 40,9 % (n = 47) sai valkosolukasvutekijöitä solunsalpaajahoitojen aikana. Eniten valkosolukasvutekijöitä käytettiin vuosina 2005–2009 leikattujen potilaiden vanhemmassa ikäryhmässä, jonka potilaista 57,9 % (n = 11) sai kasvutekijöitä. Käyttö oli runsasta myös nuoremmassa ikäryhmässä (51,4 %, n = 19). Valkosolukasvutekijöiden käyttö oli vähäisempää vuosina 2000–2004 leikatuilla potilailla. Nuoremmasta ikäryhmästä 40,0 % (n = 14) sai valkosolukasvutekijöitä, kun vanhemmassa ikäryhmässä käyttö oli huomattavasti muita tutkimusryhmiä vähäisempää. Vain 12,5 % (n = 3) ryhmän potilaista sai kasvutekijöitä. Fisherin exact –testillä ero ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä (p = 0,003). Tulos on esitetty taulukossa 8. Vuosina 2005–2009 leikattujen nuoremmassa ikäryhmässä valkosolukasvutekijöiden mahdollinen käyttö ei ollut tiedossa kahdella potilaalla.

**Taulukko 8: Valkosolukasvutekijöiden käyttö**

		Valkosolukasvutekijä			Yhteensä	
		Ei tiedossa	Ei	Kyllä		
Tutkimusryhmä	65-74v. ja 2000–2004	Lukumäärä (n)	0	21	14	35
		% Tutkimusryhmästä	0,0%	60,0%	40,0%	100,0%
	≥ 75v. ja 2000–2004	Lukumäärä (n)	0	21	3	24
		% Tutkimusryhmästä	0,0%	87,5%	12,5%	100,0%
	65-74v. ja 2005–2009	Lukumäärä (n)	2	16	19	37
		% Tutkimusryhmästä	5,4%	43,2%	51,4%	100,0%
	≥ 75v. ja 2005–2009	Lukumäärä (n)	0	8	11	19
		% Tutkimusryhmästä	0,0%	42,1%	57,9%	100,0%
Yhteensä	Lukumäärä (n)	2	66	47	115	
	% Tutkimusryhmästä	1,7%	57,4%	40,9%	100,0%	

Solunsalpaajahoidon haittoja vähentävän suoja-aineen, amifostiinin käyttö oli valkosolukasvutekijöiden käyttöön verrattuna vähäisempää. Koko aineistosta amifostiini-hoitoa sai 14 potilasta (12,2 %). Käyttö oli runsaampaa nuoremmassa ikäryhmissä, vuosina 2000–2004 leikattujen nuoremmasta ikäryhmästä 25,7 % (n = 9) ja vuosina 2005–2009 leikatuista 10,8 % (n = 4) sai amifostiinia. Vuosina 2000–2004 leikattujen vanhemmasta ikäryhmästä kyseistä hoitoa ei saanut yksikään potilas ja vuosina 2005–2009 leikattujen vanhemmasta ryhmästä yksi potilas (5,3 %). Fisherin exact –testillä ero oli tilastollisesti merkitsevä (p = 0,018). Vuosina 2005–2009

leikattujen nuoremmassa ikäryhmässä kahden potilaan tiedot olivat amifostiinin käytön suhteen puutteelliset.

### 3.4.2.6 Allergiset reaktiot

Kaikista solunsalpaajahoitoa saaneista 32 potilasta (27,8 %) sai vakavan allergisen reaktion. Allergisen reaktion saaneita oli eniten paklitakseli-karboplatiinia saaneiden potilaiden ryhmässä. Ryhmästä 19 potilasta sai allergisen reaktion, mikä on 59,4 % kaikista allergisista reaktioista. Tutkimuksessa 44 potilasta sai paklitakseli-karboplatiini-yhdistelmähoitoa eli ryhmän sisäisesti 43,2 % sai allergisen reaktion hoidon aikana. Gemsitabiini-karboplatiini-yhdistelmää sai 7 potilaista, joista kolme (42,9 %) sai allergisen reaktion hoidon aikana. Bevasitsumabi-paklitakseli-karboplatiini yhdistelmää saaneista 40,0 % (n = 2) sai allergisen reaktion, tosin ryhmässä oli potilaita vain viisi. Karboplatiinia sai 25 potilasta, joista neljä (16,0 %) sai allergisen reaktion, mikä on 12,5 % kaikista reaktion saaneista. Tutkimuksessa 26 potilasta sai dosetakseli-karboplatiini-yhdistelmää, joista neljä potilasta (12,5 %) sai allergisen reaktion, mikä on 15,4 % kaikista allergiareaktion saaneista. Syklofosfamidi-karboplatiinia (n = 4), sisplatiini-epidriamysiinia (n = 2), syklofosfamidi-sisplatiinia (n = 1) tai bleomysiini-etoposidi-sisplatiinia (n = 1) saaneista potilaista yhdelläkään ei ollut allergista reaktiota, tosin ryhmien koot ovat muihin ryhmiin verrattuna pieniä. Pearson Chi-Square –testillä ei ilmennyt tilastollisesti merkitsevää p-arvoa (p = 0,107). Allergisten reaktioiden esiintyvyys eri solunsalpaaja-ryhmissä on esitetty taulukossa 9.

Allergisia reaktioita oli eniten nuoremmassa ikäryhmässä; vuosina 2000–2004 leikatuista 34,3 %:lla (n = 12) ja vuosina 2005–2009 leikatuista 32,4 %:lla (n = 12). Vähiten allergisia reaktioita oli 2000–2004 leikattujen vanhemmassa ryhmässä (12,5 %) ja 2005–2009 leikattujen ryhmässä vastaava luku oli 26,3 % (n = 5). Tilastollisesti merkitseviä p-arvoja ei ollut.

**Taulukko 9: Allergiset reaktiot solunsalpaaja-ryhmittäin**

		Allerginen reaktio		Yhteensä	
		Ei	Kyllä		
Solunsalpaaja	Paklitakseli-Karboplatiini	Lukumäärä (n)	25	19	44
		% Käytetystä hoidosta	56,8%	43,2%	100,0%
		% Allergisista reaktioista	30,1%	59,4%	38,3%
	Dosetakseli-Karboplatiini	Lukumäärä (n)	22	4	26
		% Käytetystä hoidosta	84,6%	15,4%	100,0%
		% Allergisista reaktioista	26,5%	12,5%	22,6%
	Karboplatiini	Lukumäärä (n)	21	4	25
		% Käytetystä hoidosta	84,0%	16,0%	100,0%
		% Allergisista reaktioista	25,3%	12,5%	21,7%
	Gemsitabiini-Karboplatiini	Lukumäärä (n)	4	3	7
		% Käytetystä hoidosta	57,1%	42,9%	100,0%
		% Allergisista reaktioista	4,8%	9,4%	6,1%
	Bevasitumabi-Paklitakseli-Karboplatiini	Lukumäärä (n)	3	2	5
		% Käytetystä hoidosta	60,0%	40,0%	100,0%
		% Allergisista reaktioista	3,6%	6,3%	4,3%
	Syklofosfamidi-Karboplatiini	Lukumäärä (n)	4	0	4
		% Käytetystä hoidosta	100,0%	0,0%	100,0%
		% Allergisista reaktioista	4,8%	0,0%	3,5%
	Sisplatiini-Epiadriamysiini	Lukumäärä (n)	2	0	2
		% Käytetystä hoidosta	100,0%	0,0%	100,0%
% Allergisista reaktioista		2,4%	0,0%	1,7%	
Syklofosfamidi-Sisplatiini	Lukumäärä (n)	1	0	1	
	% Käytetystä hoidosta	100,0%	0,0%	100,0%	
	% Allergisista reaktioista	1,2%	0,0%	0,9%	
Bleomysiini-Etoposidi-Sisplatiini	Lukumäärä (n)	1	0	1	
	% Käytetystä hoidosta	100,0%	0,0%	100,0%	
	% Allergisista reaktioista	1,2%	0,0%	0,9%	
Yhteensä	Lukumäärä (n)	83	32	115	
	% Käytetystä hoidosta	72,2%	27,8%	100,0%	
	% Allergisista reaktioista	100,0%	100,0%	100,0%	

### 3.4.2.7 Muut haittavaikutukset

Koko aineistosta yleisimpinä solunsalpaajien sivuvaikutuksina olivat ruuansulatuskanavan oireet (35,7 %, n = 41) ja lisäksi 23,5 %:lla (n = 27) esiintyi pahoinvointia tai oksentelua. Myös tuki- ja liikuntaelimestön oireet olivat yleisiä (26,1 %, n = 30). Tajunnantason muutoksia tai sekavuutta ilmeni 3,5 %:lla (n = 4), huimausta 14,8 %:lla (n = 17), sydänperäisiä sivuvaikutuksia 13,0 %:lla (n = 15), turvotuksia 10,4 %:lla (n = 12), iho-oireita 13,0 %:lla (n = 15), suunlimakalvon muutoksia 8,7 %:lla (n = 10), hyytymishäiriötä 7,8 %:lla (n = 9), maksa-arvojen nousua yhdellä (0,9 %) potilaalla, kreatiniini-pitoisuuden nousua 4,3 %:lla (n = 5), muita munuais- tai virtsatieoireita 7,8 %:lla (n = 9) ja verenpaineen muutoksia 5,2 %:lla (n = 6).

Verrattaessa ryhmiä keskenään, tuki- ja liikuntaelinhaittoja, turvotusta, iho- ja suun limakalvo-oireita esiintyi nuoremmista ryhmissä vanhempia enemmän. Tajunnantason laskua ja sekavuutta esiintyi vain vuosina 2005–2009 leikattujen  $\geq 75$ -vuotiaiden ryhmässä. Verenpaineen muutoksia, munuais- ja virtsatieoireita, pahoinvointia ja muita ruuansulatuskanavan oireita ilmeni melko tasaisesti jokaisessa ryhmässä. Yleistilan laskua esiintyi jokaisessa ryhmässä, ja eniten sitä oli vuosina 2005–2009 leikatuilla  $\geq 75$ -vuotiailla (57,9 %, n = 11). Hyytymishäiriöitä esiintyi kaikissa ikäryhmissä vuosina 2005–2009 leikattujen  $\geq 75$ -vuotiaiden ryhmää lukuun ottamatta. Kreatiniini-pitoisuuden nousua ei esiintynyt vuosina 2000–2004 leikattujen  $\geq 75$ -vuotiaiden ryhmässä.

### 3.4.3 Annosreduktiot

Koko aineiston potilaista 31,3 %:lla (n = 36) solunsalpaaja-annosta redusointiin hoidon aikana. Annoksen alentamisen yleisin syy oli myelosuppressio eli luuytimen lamaantuminen (41,7 %, n = 15). Muina syinä olivat kreatiniini-pitoisuuden nousu (13,9 %, n = 5), vakava infektio tai yleistilan lasku (8,3 %, n = 3) ja yhden potilaan kohdalla neuropatia (2,8 %). Reduktion syy ei ollut kirjattuna potilaskertomuksiin 10,4 %:lla (n = 12) potilaista.

Annosreduktion esiintyvyys oli koko aineistossa varsin tasaista (29,7–36,8 %). Eniten annosreduktiota tehtiin vuosina 2005–2009 leikattujen  $\geq 75$ -vuotiaiden ryhmässä. Myelosuppressio oli yleisin reduktion syy kaikissa ryhmissä vuosina 2005–2009 leikattujen 65–74-vuotiaiden ryhmää lukuunottamatta, jossa yleisin syy oli kreatiniini-pitoisuuden nousu (18,2 %, n = 2), mutta reduktion syy ei ollut tiedossa kuudella (54,5 %) ryhmän potilaista. Reduktion syy ei ollut tiedossa myöskään puolella (n = 4) vuosina 2000–2004 leikattujen  $\geq 75$ -vuotiaiden ryhmän potilaista.

Mainittakoon, että kahden potilaan kohdalla tietoa annosreduktiosta ei ollut käytössä ja molemmat potilaat kuuluivat ryhmään vuosina 2005–2009 leikatut 65–74-vuotiaat. Fisherin exact –testillä tulos oli tilastollisesti merkitsevä ( $p = 0,047$ ).

#### **3.4.4 Hoidon muutokset**

Tutkimuksen potilaista 30,4 %:lla ( $n = 35$ ) tehtiin muutos solunsalpaajahoidossa. Yleisin hoidon muutoksen syy oli vakava allerginen reaktio (42,9 %,  $n = 15$ ). Muita syitä olivat hankala sivuvaikutus (37,1 %,  $n = 13$ ) ja infektio tai yleistilan lasku (14,3 %,  $n = 5$ ). Kahdella potilaalla potilaskertomukseen ei ollut kirjattu hoidon muutoksen syytä ja yhdeltä potilaalta tieto puuttui kokonaan.

Hoidon muutokset olivat yleisiä kaikissa tutkimuksen ryhmissä. Vuosina 2000–2004 leikattujen nuoremmasta ryhmästä muutoksia tehtiin yhdeksälle potilaalle (25,7 % ryhmästä ja kaikista hoidon muutoksista). Vanhemmassa ryhmässä muutoksia tehtiin viidelle (14,3 % ryhmästä, 20,8 % kaikista hoidon muutoksista). Vuosina 2005–2009 leikattujen potilaiden nuoremmassa ikäryhmässä muutoksia tehtiin 13 henkilölle (35,1 % ryhmästä, 37,1 % kaikista hoidon muutoksista) ja vanhemmassa ikäryhmässä kahdeksalle potilaalle (42,1 % ryhmästä, 22,9 % kaikista hoidon muutoksista). Vuosina 2005–2009 leikattujen nuoremmassa ryhmässä yleisin syy hoidon muutokseen oli vakava allerginen sivuvaikutus (69,2 %), muissa ryhmissä yleisin syy oli hankala sivuvaikutus. Kahdella potilaalla hoidon muutoksen syytä ei ollut tiedossa. Tilastollisesti merkitseviä p-arvoja ei ollut. Hoidon muutoksen syyt ovat esitetty taulukossa 10.

**Taulukko 10: Hoidon muutoksen syyt**

		Muutoksen syy				Yhteensä
		Ei tiedossa	Vakava allerginen reaktio	Hankala sivuvaikutus	Infektio tai yleistilan lasku	
65-74v. 2000–2004	Lukumäärä (n)	0	3	4	2	9
	% ryhmästä	0,0%	33,3%	44,4%	22,2%	100,0%
	% muutoksen syystä	0,0%	20,0%	30,8%	40,0%	25,7%
≥ 75v. 2000–2004	Lukumäärä (n)	0	1	3	1	5
	% ryhmästä	0,0%	20,0%	60,0%	20,0%	100,0%
	% muutoksen syystä	0,0%	6,7%	23,1%	20,0%	14,3%
65-74v. 2005–2009	Lukumäärä (n)	1	9	3	0	13
	% ryhmästä	7,7%	69,2%	23,1%	0,0%	100,0%
	% muutoksen syystä	50,0%	60,0%	23,1%	0,0%	37,1%
≥ 75v. 2005–2009	Lukumäärä (n)	1	2	3	2	8
	% ryhmästä	12,5%	25,0%	37,5%	25,0%	100,0%
	% muutoksen syystä	50,0%	13,3%	23,1%	40,0%	22,9%
Yhteensä	Lukumäärä (n)	2	15	13	5	35
	% ryhmästä	5,7%	42,9%	37,1%	14,3%	100,0%
	% muutoksen syystä	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

## 4 POHDINTA

### 4.1 Tulosten vertailu aiempiin tutkimuksiin

Tutkimuksessa potilaat jaettiin neljään ryhmään leikkauspäivän iän ja leikkausvuoden mukaan. Nuoremmat ikäryhmät olivat suhteellisen samankokoiset sekä keski-ikä ja mediaanin suhteen toisiaan hyvin vastaavat. Vanhemmassa ikäryhmässä vuosina 2005–2009 leikattujen ryhmä oli hieman verrokkaa pienempi, mutta keski-ikä ja mediaani-ikä mukaan varsin lähellä vuosina 2000–2004 leikattujen ryhmää. Pitkäaikaissairauksista eniten oli sydän- ja verisuonisairauksia ja niiden esiintyvyys oli suurempaa vanhemmissa ikäryhmissä. Nuoremmassa ryhmässä tauteja esiintyi alle puolella ryhmien potilaista. Sydän- ja verisuonisairauksien ja ikäryhmän välillä ei kuitenkaan todettu tilastollisesti merkitsevää eroa. Diabetes oli kymmenellä potilaalla. Taudin esiintyvyys oli suurinta tutkimuksen vanhemmissa ikäryhmissä. Vertailtaessa diabeteksen esiintymistä ikäryhmittäin ei todettu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä. Tosin diabetesta sairastavien potilaiden määrä oli tutkimuksessa suhteellisen vähäinen.

Tutkimus koskee Taysin Naistentautien ja synnytysten vastualueella vuosina 2000–2004 ja 2005–2009 hoidettuja munasarjasyöpöpotilaita, joina ajanjaksoina hoitokäytännöt eivät ole olleet täysin yhteneväisiä. Uusin munasarjasyöpön Käypä hoito – suositus on päivitetty vuonna 2012, mutta myös vuonna 2001 julkaistu Käypä hoito – suositus toteaa paklitakseli-karboplatiini-yhdistelmän ensisijaiseksi solunsalpaajahoidoksi. Epäyhteneväiset hoitokäytännöt näkyvät sekä iän että leikkausvuoden mukaan jaetuissa ryhmissä. Vuosina 2000–2004 leikattujen ryhmissä 65–74-vuotiaiden ryhmästä 31,4 % sai Käypä hoidon mukaan ensisijaista solunsalpaajayhdistelmää ja vanhemmasta ryhmästä vain yksi potilas (4,2 %), kun vuosina 2005–2009 leikatuista verrokeista enemmistö (nuoremmassa ryhmässä 59,5 % ja vanhemmassa 52,6 %) sai ensisijaiseksi luokiteltua solunsalpaajayhdistelmää. Tutkimuksessa myös standardihoidon (6-9 solunsalpaajasykliä) toteutuminen oli yleisempää nuoremmassa ikäryhmissä vanhempiin ryhmiin verrattuna. Tutkimus viittaisi siihen, että nuoremmat ikäryhmät saivat useammin Käypä hoito – suosituksen mukaista hoitoa, mutta  $\geq 75$ -vuotiaiden ryhmissä, etenkin vuosina 2000–2004 leikattujen ryhmässä, hoidon toteutumisessa olisi suurempaa vaihtelua hoitokäytännöissä muihin ryhmiin verrattuna.

Tutkimusaineistossa valtaosa oli epiteeliaalisia munasarjasyöpiä, ja niistä eniten seroosia-tyyppiä (74,8 %). Seroosi munasarjasyöpä oli yleisin muoto kaikissa tutkimusryhmissä. Syöpien levinneisyys oli 62,6 %:lla luokkaa III eli diagnoosivaiheessa kasvainta oli todettavissa vatsakalvossa lantion ulkopuolella tai alueellisissa imusolmukkeissa.

Koko aineistossa reilut puolet potilaista saatiin tautivapaiksi ja hoito katsottiin onnistuneeksi. Tulos on hieman alempi muihin lähteisiin verrattuna, joiden mukaan 70–80 % potilaista saadaan solunsalpaajahoidolla tautivapaiksi (2). Hoidon onnistuminen oli yleisempää standardin mukaista hoitoa (6-9 solunsalpaajasykliä) kuin standardista poikkeavaa hoitoa (< 6 tai >9 solunsalpaajasykliä) saaneilla. Vuosina 2005–2009 leikattujen potilaiden vanhemmassa ikäryhmässä hoidon onnistuminen oli suurinta (77,8 %). Hoidon onnistuminen oli heikointa vuosina 2000–2004 leikattujen vanhemmassa ikäryhmässä, jossa tulosta saattaa selittää varsin vaihtelevat hoitokäytännöt. Paklitakseli-karboplatiini-yhdistelmän käyttö oli vanhemmissa ryhmissä nuorempia vähäisempää, mutta hoitovaste yhdistelmää saaneilla iäkkäillä oli hyvä ( $\geq 70$  %:lla hoito onnistunut) ja nuorempia ikäryhmiä yleisempää. Kun paklitakseli-karboplatiinia annettiin standardin mukaisesti 6-9 sykliä, hoidon onnistuminen lisääntyi kaikissa tutkimusryhmissä. Tarkasteltaessa standardihoidon ja hoidon onnistumisen yhteyttä paklitakseli-karboplatiinia saaneilla, saatiin tilastollisesti merkitsevä tulos vuosina 2000–2004 leikattujen nuoremmissä ikäryhmässä, jossa ensisijaisen suosituksen mukaisen hoidon saaneista 85,7 %:lla hoidolla oli onnistunut lopputulos.

Myös aiemmissa tutkimuksissa platina-paklitakseli-yhdistelmähoidon on todettu olevan käyttökelpoinen ja siedetty myös vanhemmissa ikäryhmissä, mutta hoidosta on luovuttu herkemmin kesken hoidon nuorempiin ikäryhmiin verrattuna (11), ja iäkkäillä potilailla solunsalpaajan aloitusannos saattoi usein jäädä alle standardiannoksen (12). Kreikkalaisessa tutkimuksessa käytetyin solunsalpaajayhdistelmä oli paklitakseli-karboplatiini, mutta  $\leq 70$ -vuotiaiden ryhmän potilaat saivat vanhempaa ryhmää useammin paklitakselin sisältävää kombinaatiohoitoa ( $\leq 70$ -vuotiaista potilaista 94,8 % ja  $> 70$ -vuotiaista 73,2 %) ja vanhemmat potilaat nuoria useammin karboplatiini-monoterapiaa (13). Myös tässä tutkimuksessa karboplatiini-monoterapian käyttö oli  $\geq 75$ -vuotialla potilailla nuorempia yleisempää (taulukko 2). Uyarin amerikkalaisen tutkimuksen mukaan erittäin iäkkäiden on epätodennäköisempää saada leikkaushoitoa ja yhdistelmäsolunsalpaajahoidoa huolimatta siitä, että kirurgisella sytoreduktiolla on suurin vaikutus eloonjäämiseen. Tutkimuksessa oli 131 potilasta, joista 90 oli 70–79-vuotiaita ja 41  $> 80$ -vuotiaita. Nuoremmissä ryhmästä 80 potilasta (89 %) leikattiin ja vanhemmissa ryhmästä 25 (61 %). Platina-paklitakseli-hoitoa sai nuoremmissä ikäryhmästä 90 % ja vanhemmissa vain 41 %. (14)



Omassa tutkimuksessa lisäsykliä antamisen syyn kirjaamisessa potilaskertomuksiin oli usein puutteita. Potilas saatettiin todeta tautivapaaksi ja silti antaa muutama lisäsykli solunsalpaajaa, useimmiten pelkällä karboplatiinilla, tai lisäsykliä indikaatiota ei ollut lainkaan perusteltu. Tämän vuoksi osa potilaista olisi voinut kuulua standardihoidolla tautivapaiksi saatujen ryhmään, jos lisäsyklejä ei olisi annettu. Tämä voi luoda virhettä tutkimuksen tuloksiin.

Potilaskertomuksissa oli puutteita myös munasarjasyövän erilaistuneisuuden kirjaamisen suhteen; tieto puuttui kymmeneltä. Kaikissa ryhmissä erilaistuneisuusaste oli yleisimmin luokkaa 3. Erilaistuneisuusasteen 1 matalaa määrää (7,0 %) tutkimuksessa selittänee se, että leikkaushoito voidaan katsoa rajoittuneessa, hyvin erilaistuneessa munasarjasyövässä riittäväksi hoidoksi ja solunsalpaajahoidon ei tarvita, poikkeuksena kirkassolukarsinoomat (2). Tämä tutkimus käsitteli vain leikattuja ja ensilinjan solunsalpaajahoidon saaneita munasarjasyöpäpotilaita.

Aiemmissä tutkimuksissa arviot iän merkityksestä ennusteeseen ovat olleet ristiriitaisia. Eisenhauerin ja kumppaneiden amerikkalaisessa retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa, jossa oli yhteensä 292 ensisijaisena hoitona platina-taksaani solunsalpaajahoidon saanutta munasarjasyöpäpotilasta,  $\geq 65$  vuoden iästä huolimatta potilailla oli samanlaiset hoitovasteet, tautivapaat elinajat ja kokonaiseloonjäämisennuste kuin nuoremmissä ikäryhmässä. Tutkimuksessa ei katsottu iän liittyvän itsenäisesti heikentyneeseen selviytymiseen syövästä. (15) Myöskään kreikkalaisessa retrospektiivisessä tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin iän yhteyttä solunsalpaajahoidon siedettävyyteen ja vasteeseen, ei iän katsottu olevan yhteydessä tautivapaaseen elinaikaan tai kokonaiseloonjäämisennusteeseen. Tutkimuksen kaikki potilaat oli leikattu ja potilaista 106 (23 %) oli yli 70-vuotiaita. (13) Toisessa amerikkalaisessa tutkimuksessa vuodelta 2007 puolestaan todettiin iän olevan itsenäinen ennustetekijä luokan III:n munasarjasyöpäpotilailta. Retrospektiivisessä tutkimuksessa kerättiin tiedot 1 895 potilasta. Kaikki potilaat oli leikattu ja he olivat saaneet ensilinjan solunsalpaajahoidon kuusi sykliä platina/paklitakseli-hoidon. Tutkimuksen mukaan kohonnut ikä oli yhteydessä myös lisääntyneeseen taudin progressio- ja kuoleman riskiin. (16)

Ikäkkäiden munasarjasyöpäpotilaiden hoidon toteutumisesta ja siedettävyydestä neuropaattisia sivuvaikutuksia lukuun ottamatta on vain vähän kliinistä tutkimusnäyttöä. Aiemman tutkimuksen mukaan  $> 70$ -vuotiaiden ja tätä nuorempien munasarjasyöpäpotilaiden välillä ei ole todettu eroa hoitotoleranssissa, hoitovasteessa, etenemisvapaassa elinajassa tai eloonjäämisennusteessa. (3) Eisenhauerin ja kumppaneiden amerikkalaisessa tutkimuksessa 8 potilaan platina-annosta jouduttiin

muuttamaan luuydinlaman vuoksi, ainoastaan yksi potilas oli  $\geq 65$ -vuotias. Tosin syynä  $\geq 65$ -vuotiaiden matalaan luuydinlaman määrään epäiltiin keskimääräistä alemmaa platina-hoitoannosta nuorempaan ryhmään verrattuna. Neurotoksisuuden ei katsottu tutkimuksessa lisääntyvän iän myötä. (15) Tulee kuitenkin huomioida, että tässä tutkimuksessa 65–74-vuotiaat laskettiin nuorempaan ikäryhmään. Omassa tutkimuksessa hoitoannoksen pienennyksen selkeästi yleisin syy kaikissa tutkimuksen ryhmissä oli luuydinlama (41,7 %). Eniten annosreduktioita oli vuosina 2005–2009 leikattujen vanhemmassa ikäryhmässä, mutta muutoksia tehtiin varsin tasaisesti kaikissa tutkimuksen ryhmissä. Hoidon muutoksen syyn kirjaamisessa potilaskertomukseen oli selkeitä puutteita, hoidon muutoksen syy ei ollut kirjattuna 10,4 %:lla. Tiedot olivat puutteelliset etenkin vuosina 2000–2004 leikattujen vanhemmassa ikäryhmässä ja vuosina 2005–2009 leikattujen nuoremmassa ikäryhmässä; tieto puuttui yli puolelta. Puutteelliset tiedot voivat aiheuttaa virhettä tutkimuksen tuloksiin.

Kreikkalaisessa tutkimuksessa toksisuuden mittareina käytettiin neutropeniaa, anemiaa, trombosytopeniaa, allergiaa, munuaishaittoja, neurotoksisuutta ja neutropeeniä infektioita. Tutkimuksessa yleisin haitta oli neutropenia (71,5 %  $\leq 70$ -vuotiaiden ryhmässä ja 74,3 %  $> 70$ -vuotiaiden ryhmässä). Merkitsevää eroa ryhmien välillä ei löytynyt, vaikeita allergisia haittoja lukuun ottamatta. Tapauksia oli kaksi yli 70-vuotiaiden ikäryhmässä, kun nuoremmassa ikäryhmässä yksikään potilas ei saanut allergista reaktiota. (13) Omassa tutkimuksessa osastojaksoja oli yli 60 %:lla potilaista solunsalpaajahoidon sivuvaikutusten vuoksi. Yleisintä se oli vuosina 2000–2004 leikattujen nuoremmassa ikäryhmässä. Infektioiden esiintyminen solunsalpaajahoidon aikana oli nuoremmassa ryhmässä yleisempää. Anemiaa oli 18,2 %:lla aineiston potilaista ja se oli useimmiten vaikeaa muotoa. Anemiaa esiintyi eniten nuoremmassa ryhmässä. Tulos oli tilastollisesti merkitsevää. Tilastollisesti merkitsevää tulos oli myös vertailtaessa neutropenian esiintymistä ryhmien välillä. Samoin kuin kreikkalaisessa tutkimuksessa neutropenia oli yleistä myös tässä tutkimuksessa, sitä esiintyi yli puolella tutkimuksen potilaista ja lähes kaikilla se luokiteltiin vaikeaksi. Eniten neutropeniaa oli vuosina 2005–2009 leikattujen vanhemmassa ikäryhmässä, jossa myös valkosolukasvutekijöiden käyttö oli runsainta. Neutropenian vaikeaa muotoa oli runsaasti myös tutkimuksen nuorissa ikäryhmissä, joissa valkosolukasvutekijöiden käyttö oli myös yleistä. Valkosolukasvutekijöiden käyttö oli yleisempää 2005–2009 leikatuilla potilailla, joista yli puolet potilaista sai kasvutekijöitä. Vuosina 2000–2004 leikattujen potilaiden ikäryhmien välillä oli selkeä ero, nuoremmasta ryhmästä 40 % sai kasvutekijöitä ja vanhemmasta ikäryhmästä vain 12,5 %. Tosin vuosina 2000–2004 leikattujen potilaiden vanhemmassa ikäryhmässä myös neutropenian esiintyminen oli muuta aineistoa huomattavasti vähäisempää johtuen todennäköisesti siitä, että ryhmän potilaista yli puolet (n=13, 54 %) sai pelkkää

karboplatiini-hoitoa. Allergiset reaktiot olivat yleisimpiä paklitakseli-karboplatiinihoitoa saaneilla ja eniten niitä esiintyi nuoremmista ikäryhmissä. Haittavaikutuksista eniten oli ruuansulatuskanavan haittoja ja niitä esiintyi tasaisesti kaikissa tutkimusryhmissä.

Etenkin vaikeiden hematologisten sivuvaikutusten ja allergisten reaktioiden runsaaseen esiintymiseen nuoremmista ikäryhmissä yhtenä syynä voi olla, että nuoremmista ikäryhmissä hoitokäytännöt olivat vanhempiin ikäryhmiin verrattuna useammin hoitosuosituksen mukaisia. Näin ollen hoito on ollut aggressiivisempää ja altistanut enemmän solunsalpaajahoidojen sivuvaikutuksille. Tuloksista ei voi siis päätellä, että nuorempi ikä olisi riskitekijä hoidon haittavaikutuksille.

## **4.2 Tutkimuksen heikkoudet ja vahvuudet**

Tutkimuksen rajoituksiksi voidaan laskea retrospektiivinen tutkimusasetelma, valikoitunut aineisto ja se, että tiedot mahdollisista sekoittavista tekijöistä ovat puutteelliset. Heikkoutena voidaan pitää myös sitä, että aineistosta on rajattu pois neoadjuvanttihoitoa saaneet potilaat, koska heidän ei katsottu olevan vertailukelpoisia muun aineiston kanssa. Tutkimus ei myöskään huomioi uusintaleikkauksen tai hoitajakson pituuden merkitystä hoitovasteeseen, mikä saattaa luoda virhettä tulkittaessa vastetta solunsalpaajahoidolle. Osittain epäyhtenäiset hoitokäytännöt ja kirjaustavat saattavat aiheuttaa virhettä aineistoon ja tuloksiin. Hoidon sivuvaikutusten, mahdollisten muutosten ja niiden syiden kirjaamisessa potilaskertomukseen oli selkeitä puutteita. Vaikka tutkimuksen ryhmät olivat verrattain samankokoisia, jäivät tutkimusryhmien koot suhteellisen pieniksi.

Tutkimuksen vahvuuksiksi voidaan lukea, että se on tehty yhden henkilön toimesta ja potilasaineisto on hoidettu yhdessä sairaalassa. Tutkimuksen ryhmät olivat suhteellisen samankokoisia, keski-ikä ja mediaanin suhteen toisiaan vastaavia eli ne olivat vertailukelpoisia keskenään. Lisäksi väestön ikääntymisen ja elinajanodotteen nousemisen vuoksi aihe on ajankohtainen ja merkittävä.

### **4.3 Jatkotutkimusten tarve**

Aiemmat tutkimukset ovat nostaneet esiin, että tulisi olla paremmat parametrit mittaamaan solunsalpaajien mahdollisia toksisia vaikutuksia ja hoidosta selviytymistä iäkkäillä potilailla. Tulisi tehdä kokonaisvaltainen geriatrinen arvio todellisten haittojen arvioimiseksi. (3) Tässä tutkimuksessa hoidon siedettävyyttä arvioidaan ainoastaan solunsalpaajien haittavaikutusten, vakavien allergisten reaktioiden, osastohoitojaksojen ja hoidon vaihdon perusteella. Nämä muuttujat eivät ole riittävän kattavia arvioimaan hoitojen todellisia haittoja etenkin iäkkäillä potilailla. Siten jatkotutkimukset, joissa selvitetään myös elämänlaatu hoitojen aikana, ovat tarpeellisia.

### **4.4 Yhteenveto**

Tässä tutkimuksessa iäkkäät potilaat saivat muita harvemmin ensisijaista ja standardin mukaista hoitoa, mutta saadessaan sitä, hoito oli tehokasta ja se pystyttiin yleensä toteuttamaan onnistuneesti. Hoidon onnistuminen oli yleisempää standardin mukaisesti 6-9 solunsalpaajasykliä saaneilla potilailla kaikissa tutkimusryhmissä. Aiempien tutkimusten mukaisesti myös tässä tutkimuksessa neutropenia oli yleistä ja sitä esiintyi yli puolella tutkimuksen potilaista. Allergiset reaktiot olivat yleisimpiä paklitakseli-karboplatiini-hoitoa saaneilla ja eniten niitä esiintyi nuoremmissa ikäryhmissä, joissa yhdistelmän käyttö oli vanhempia ikäryhmiä yleisempää. Tämän tutkimuksen perusteella hoidon onnistuminen ei ole vanhemmissa ikäryhmissä nuorempiin verrattuna heikompaa, kun hoitolinjat ovat yhdenmukaiset.

## 5 LÄHTEET

1. Suomen Syöpärekisteri. [siteerattu 14.6.2015] Saatavilla: [www.cancer.fi/syoparekisteri/](http://www.cancer.fi/syoparekisteri/)
2. Grenman S, Leminen A. Munanjohdinsyöpä ja munasarjan kasvaimet. Kirjassa: Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen P-L, toim. Syöpätaudit. Kustannus Oy Duodecim 2013, s. 642-653.
3. Freyer G, Tinker AV, Gynecologic Cancer InterGroup. Clinical trials and treatment of the elderly diagnosed with ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:776-781.
4. Winter WE 3<sup>rd</sup>, Maxwell GT, Tian C, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007;25:3621-3627.
5. Suh DH, Kang S, Lim MC, et al. Management of the elderly patient with gynecologic cancer: report of the 2011 workshop in geriatric gynecologic oncology. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:161-169.
6. Wright J, Doan T, McBride R, et al. Variability in chemotherapy delivery for elderly women with advanced stage ovarian cancer and its impact on survival. *Br J Cancer* 2008;98:1197-1203.
7. Munasarjasyöpä [verkkodokumentti]. Käypä hoito –suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2012 [viitattu 8.1.2014] Saatavilla Internetissä: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
8. Aapro MS, Kohne CH, Cohen HJ, et al. Never too old? Age should not be a barrier to enrollment in cancer clinical trials. *Oncologist* 2005;10:198-204.
9. Elonen E, Bono P. Solunsalpaajat. Kirjassa: Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen P-L, toim. Syöpätaudit. Kustannus Oy Duodecim 2013, s. 190-206.
10. Kataja V. Neurologiset oireyhtymät syöpätaudeissa. Kirjassa: Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen P-L, toim. Syöpätaudit. Kustannus Oy Duodecim 2013, s. 981-982.
11. Hilpert F, du Bois A, Greimel ER, et al. Feasibility, toxicity and quality of life of the first-line chemotherapy with platinum/paclitaxel in elderly patient aged  $\geq 70$  years with advanced ovarian cancer - a study by the AGO OVAR Germany. *Annals of Oncology* 2007;18:282-287.
12. Moore KN, Frank SG, Alward EK, et al. Adjuvant chemotherapy for the “oldest old” ovarian cancer patients. *Cancer* 2009;115:1472-80.
13. Efstathiou E, Dimopoulos MA, Bozas G, et al. Advanced Epithelial Ovarian Cancer in the Elderly: Chemotherapy Tolerance and Outcome. *Anticancer Research* 2007;27:611-618.
14. Uyar D, Frasure HE, Markman M, et al. Treatment patterns by decade of life in elderly women ( $\geq 70$  years of age) with ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2005;98:403-408.

**15.** Eisenhauer EL, Tew WP, Levine DA, et al. Response and outcomes in elderly patients with stage IIIC-IV ovarian cancer receiving platinum –taxane chemotherapy. *Gynecologic Oncology* 2007;106:381-387.

**16.** Winter WE III, Maxwell GL, Tian C, et al. Prognostic Factors for Stage III Epithelial Ovarian Cancer: A Gynecologic oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;24:3621-3627.