

Emmi Alarotu
Milja Arminen

Munasarjasyövän palliatiivisen hoidon kehitys TAYS:ssa vuosina 2009–2019

Lääketieteen ja terveysteknologian
tiedekunta
Syventävien opintojen kirjallinen työ
8/2022

TIIVISTELMÄ

Emmi Alarotu

Milja Arminen

Munasarjasyövän palliatiivisen hoidon kehitys TAYS:issa 2009–2019

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma

Syksy 2021

Avainsanat: munasarjasyöpä, munanjohdinsyöpä, peritoneaalikarsinoosi, palliatiivinen hoito

Gynekologisista syöivistä munasarjasyöpä on yleisin kuolemaan johtava syöpä (1,3,7,9). Sairaus on yleisin vaihdevuodet jo ohittaneilla naisilla, oireina vatsassa esiintyvä kipu ja turvotus. Monesti syöpä on diagnoosivaiheessa jo edennyt ja sen hoitona käytetään leikkausta ja platinapohjaista sytostaattihoidoa. Usein tauti kuitenkin uusiutuu ja tällöin johtaa kuolemaan. (6)

Tässä tutkimuksessa tutkitaan TAYS:issa hoidettuja munasarja-, munanjohdin- ja peritoneaalikarsinoomapotilaita, jotka ovat menehtyneet vuosina 2007–2008 ja 2017–2019. Kymmenen vuoden aikana TAYS:issa on kehitetty gynekologisten syöpäpotilaiden palliatiivista hoitoa, jotta syöpäpotilaat saisivat mahdollisimman hyvää terminaalivaiheen hoitoa. Tarkoituksena on selvittää kuinka palliatiivinen hoito ja hoitolinjaukset ovat muuttuneet TAYS:issa kyseisenä aikana.

Selvitimme kuinka laajasti palliatiivisia hoitopäätöksiä ja DNR-päätöksiä oli uudemmassa ja vanhemmassa kohortissa tehty. Kohorttien välillä oli tapahtunut huomattava muutos hoitopäätösten määrässä ja kirjaustavassa kymmenessä vuodessa. Palliatiivisten hoitopäätösten teko on selkeästi lisääntynyt kymmenessä vuodessa 18,8 %:sta 68,2 %:iin. Samassa ajassa DNR-päätösten teko on kasvanut 37,5 %:sta 86,4 %:iin. Myös aika viimeisestä sytostaattihoidosta kuolemaan oli kasvanut 41,1 päivästä 67,3 päivään.

SISÄLLYSLUETTELO

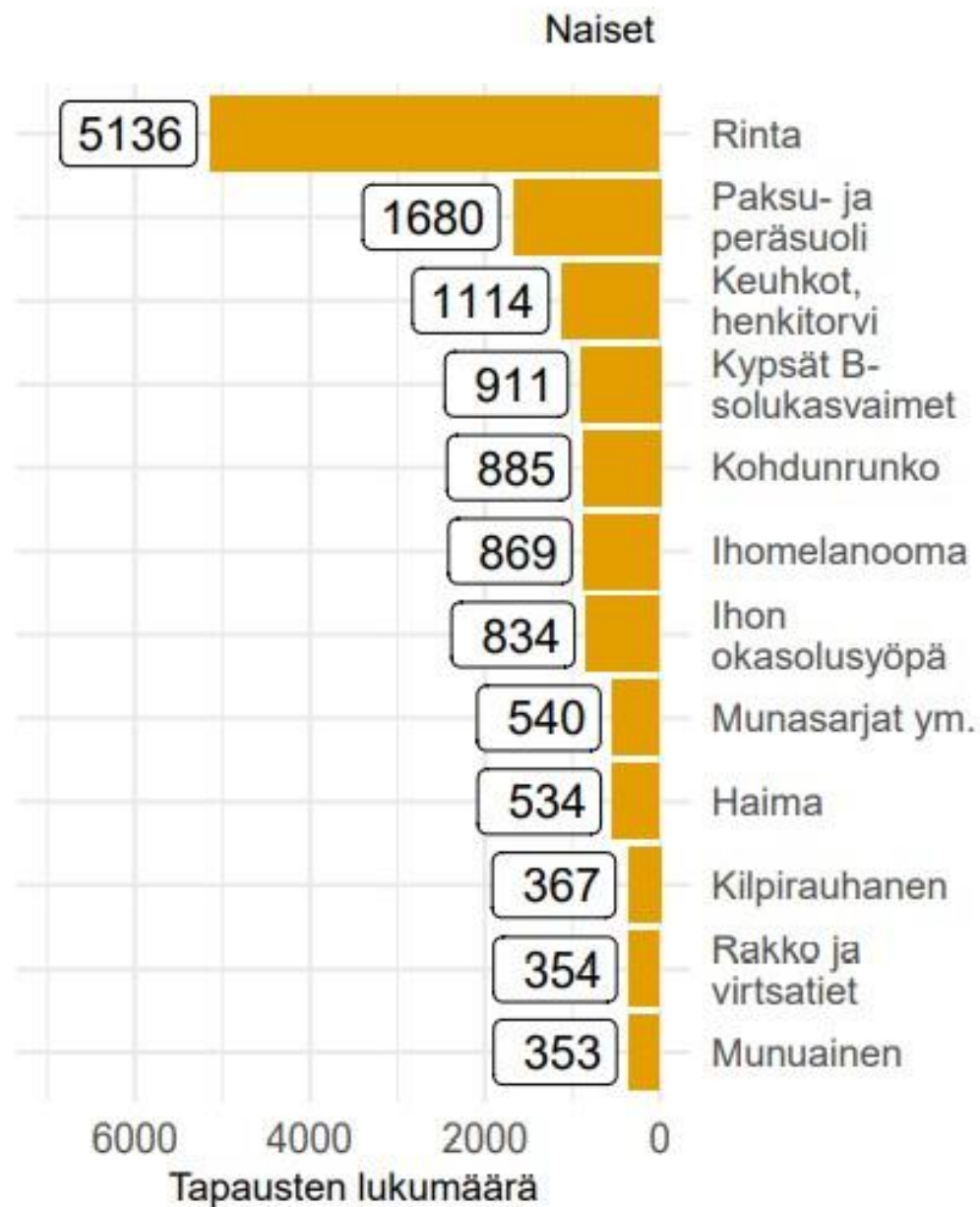
1. JOHDANTO	3
1.1. Munasarjasyöpä	3
1.1.1. Yleisesti	3
1.1.2. Oireet	6
1.1.3. Riskitekijät	6
1.1.4. Ennuste	7
1.1.5. Luokittelu	9
1.1.6. Diagnoosi	11
1.1.7. Hoito	11
1.2. Palliatiivinen hoito	13
1.2.1. Hoidon tavoitteet	13
1.2.2. Hoidon toteutus	13
1.3. Tutkimuksen tavoitteet	14
2. TUTKIMUSMETODIT	14
2.1. Aineisto	14
2.2. Tilastolliset menetelmät	15
2.3. Eettisyys	15
3. TULOKSET	16
4. POHDINTA	21
5. KIRJALLISUUS	23
6. KUVAT	26

1 Johdanto

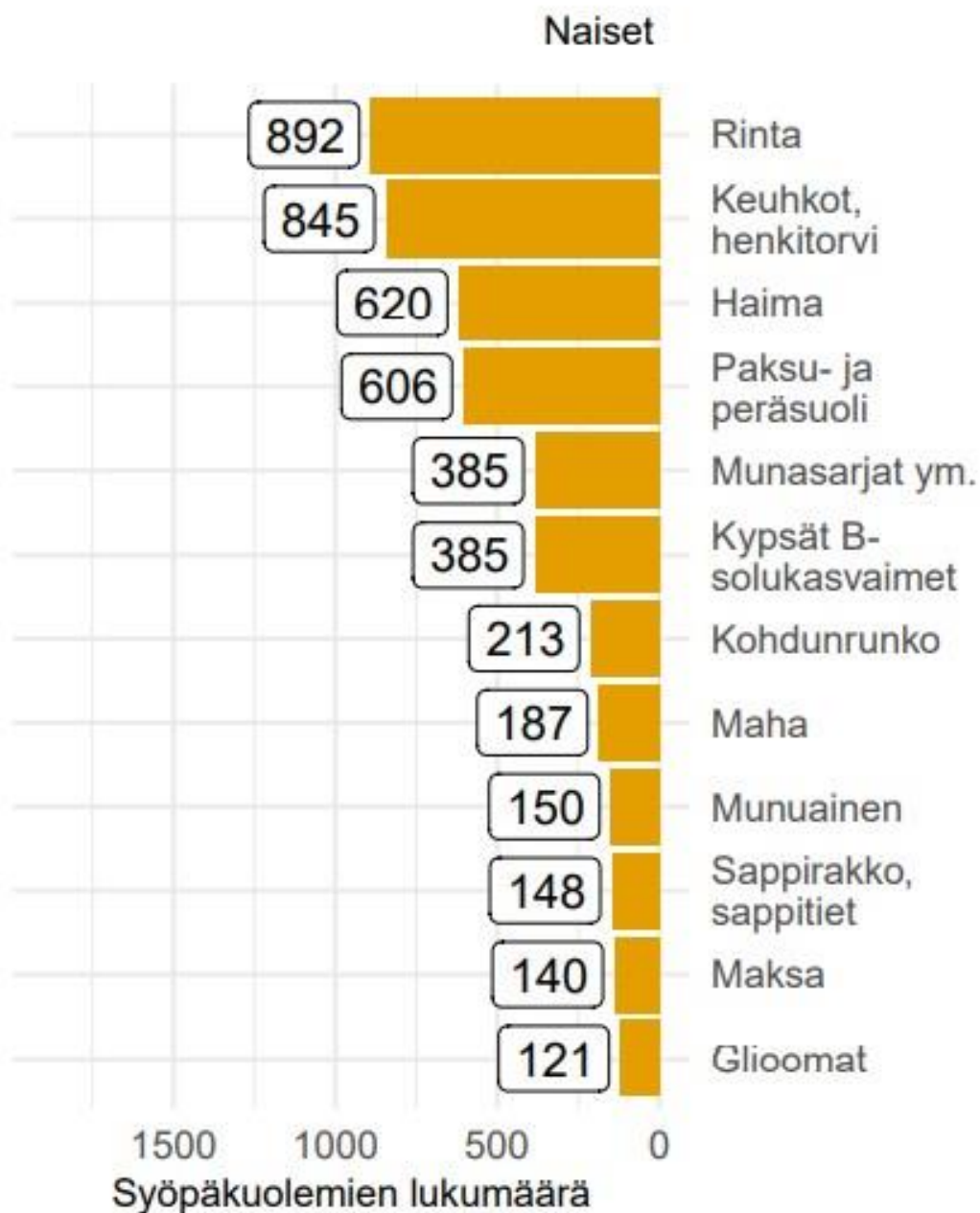
1.1 Munasarjasyöpä

1.1.1 Yleisesti

Munasarjasyövässä tietyt munasarjan solut muuttuvat epänormaaleiksi ja alkavat jakautua hallitsemattomasti muodostaakseen kasvaimen. Epiteliaalinen munasarjasyöpä on gynekologisista syövistä yleisin kuolemaan johtava syöpä. (1,3,7,9) Kaikista naisten syövistä munasarjasyöpä oli vuonna 2019 kahdeksanneksi yleisin (kuva 1), mutta kuolleisuudessa ne nousivat viidenneksi suurimmaksi kuolleisuuden aiheuttajaksi (kuva 2). Munasarjasyöpää tavataan kaikenikäisillä, mutta todennäköisyys sairastua kasvaa suuresti menopaussin ohittaneilla ja erityisesti 60 ikävuoden jälkeen. (2,7) Suurin syy munasarjasyövän huonoon ennusteeseen on myöhäinen diagnoosi, sillä munasarjasyöpään on vaikea yhdistää spesifejä oireita. Muita syitä huonoon ennusteeseen ovat syövän alttius levitä muualle elimistöön sekä taipumus uusiutua, jolloin resistenssi sytostaattihoitoon nousee. (3) Munasarjasyöpä leviää tyypillisesti ensin vastakkaiseen munasarjaan ja kohtuun ja tämän jälkeen vatsakalvon pinnoille. Harvinaisempia ovat kaukaisemmat metastaasit keuhkoissa, maksassa, pleurassa, lisämunuaisissa ja pernassa. (9)



Uusien syöpätapausten määrä naisilla yleisimmissä syöpätaudeissa vuonna 2019. Suomen Syöpärekisteri. 2019. Tapausten lukumäärä. [Taulukko]. Viitattu 6.9.2021. Suomen Syöpärekisteri, 2019. [Syöpa 2019 tilastoraportti.pdf \(syoparekisteri.fi\)](#) (kuva 1)



Syöpäkuolemien määrä naisilla eniten kuolemia aiheuttaneissa syöpätaudeissa vuonna 2019. Suomen Syöpärekisteri. 2019. Syöpäkuolemien lukumäärä. [Taulukko]. Viitattu 6.9.2021. Suomen Syöpärekisteri, 2019.

[Syöpa 2019 tilastoraportti.pdf \(syoparekisteri.fi\)](#) (kuva 2)

1.1.2 Oireet

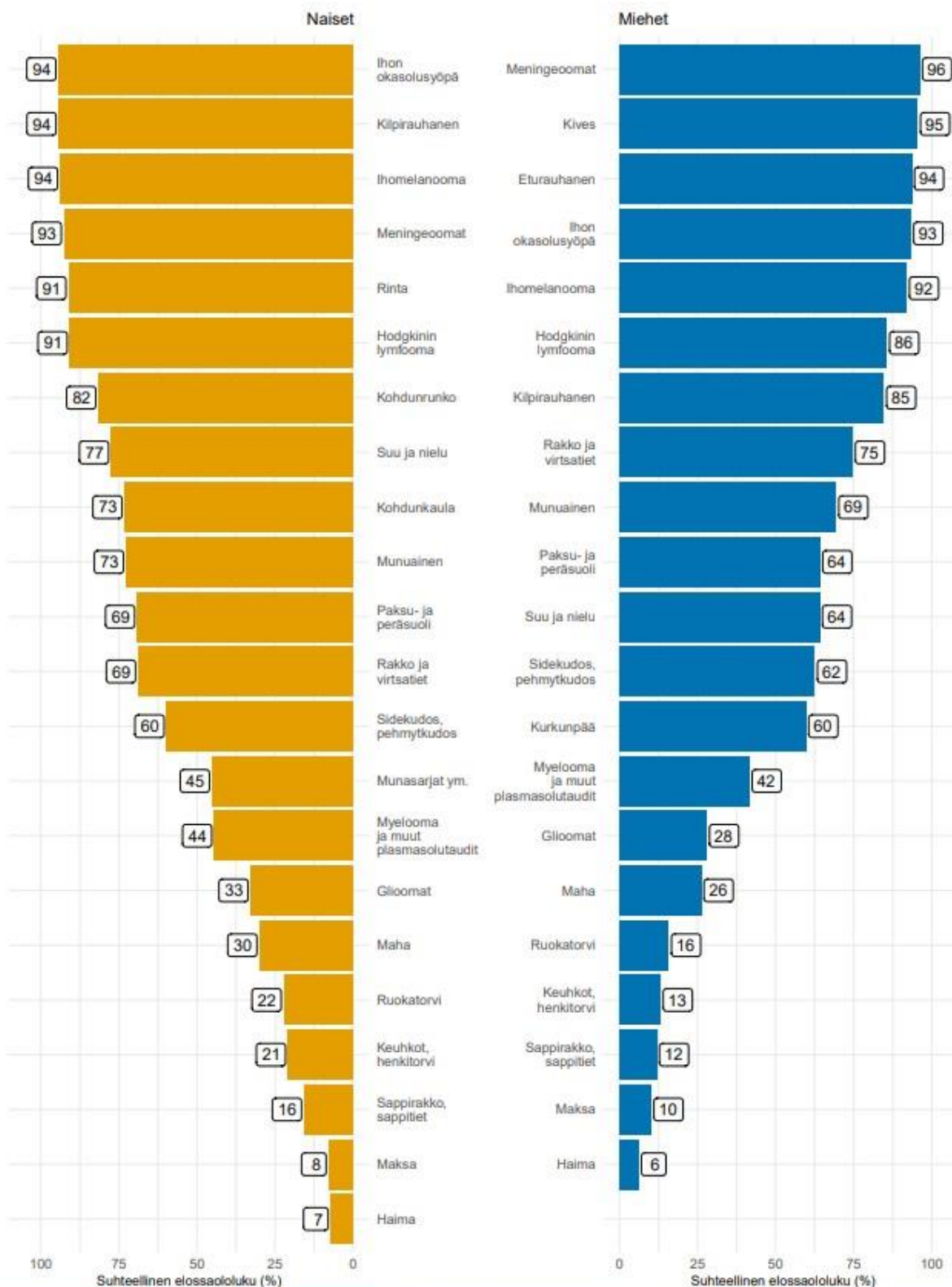
Munasarjasyövän oireet voivat olla hyvin huomaamattomat tai niitä ei ole ollenkaan. Usein selvien oireiden ilmetessä on kyse jo levinneestä syövästä. 70 % syöivistä diagnosoidaan edenneessä vaiheessa. (4) Diagnoosihetkellä yleisimmät oireet ovat vatsan turvotus, selkäkipu, virtsaamisvaikeudet ja väsymys (5,7). Muita oireita voivat olla jatkuvat vatsavaivat, kuukautiskierron epäsäännöllisyys ja ruokahaluttomuus. Joissain tapauksissa esiintyy myös painon laskua sekä kuumeilua. Jos pleuraonteloon on kertynyt nestettä, voi ensioireita olla myös hengenahdistus, yskä tai rintakipu. Kasvaimen kasvaessa voi esiintyä tihentynyttä virtsaamista, ummetusta, ilmavaivoja tai yhdyntäkipuja. (5)

1.1.3 Riskitekijät

Suurimmat riskitekijät munasarjasyöväälle sairastumiseen ovat korkea ikä ja lähisukulaisella todettu rinta- tai munasarjasyöpä. (7) Munasarjasyöpää sairastavista potilaista 3,6 %:lla on BRCA1 -geenimutaatio ja 3,3 %:lla BRCA2 -geenimutaatio. Kokonaisuudessaan BRCA1 ja -2 mutaatioiden arvioidaan aiheuttavan noin 10-20 % munasarjasyöivistä (26), ja Lynchin oireyhtymän arvioidaan olevan osana 2 %:lla tapauksista (7). BRCA1 -mutaation kantajilla on 44 %:n riski sairastua munasarjasyöpään ennen 70 ikävuotta ja BRCA2 -mutaation kantajilla riski on 27 % (26). Muita riskitekijöitä sairastumiseen on useita, esimerkiksi pitkään käytetty hormonikorvaushoito, ylipaino (7), endometrioosi ja joidenkin lähteiden mukaan myös tupakointi (5). Sairastumisriskiä vähentävät pitkäaikainen yhdistelmäehkäisytablettien käyttö, monisyntyisyys, imetys, kohdunpoisto ja munanjohtimien poisto. (2,7)

1.1.4 Ennuste

Levinneen syövän ensilinjan hoitoon vastaa noin 80–90 % potilaista (14), mutta hyvästä primaarivasteesta huolimatta 80 %:a diagnoosivaiheessa levinneistä munasarjasyövistä uusiutuu kahdessa vuodessa taudin toteamisesta (2) ja lopulta niistä kehittyy sytostaatti-, eli platinaresistenttejä (7). Syövän uusiutuessa nopeasti platinapohjaisen ensihoidon jälkeen tai jopa sen aikana, on kyseessä platinaresistentti uusiutuma (25). Musinoosi karsinooma ja kirkassolukarsinooma ovat ennusteeltaan huonoimmat munasarjasyövän tyypit (14), mutta etenkin high grade- seröösien karsinooman diagnosointi tapahtuu usein vasta syövän ollessa levinnyt (stage III ei vatsaonteloon, lantion ulkopuolelle levinnyt tauti) ja tämä johtaa huonoon ennusteeseen (26). Myös leikkaustulos ja eli jäännöskasvaimen määrä on olennainen ennusteen määrittämiseksi (28) Viiden vuoden ennuste vaihtelee taudin levinneisyyden mukaan: lantioon rajoittuvan taudin (stage II) 5 vuoden ennuste on 70–80 %, vatsaontelon alueelle rajoittuvan (stage III) 30–40 % ja laajalle levinneessä (stage IV) taudissa noin 20 % (2). Kokonaisuudessaan 5 vuoden päästä diagnoosista noin 45 % potilaista on elossa (kuva 3).



Viiden vuoden suhteelliset elossaololuvut (%) vuosina 2017–2019 seuratuilla potilailla sukupuolittain ja syöpätaudeittain. Suomen Syöpärekisteri. 2019. Syöpäkuolemien lukumäärä. [Taulukko]. Viitattu 6.9.2021. Suomen Syöpärekisteri, 2019. [Syopa 2019 tilastoraportti.pdf \(syoparekisteri.fi\)](#) (kuva 3)

1.1.5 Luokittelu

Munasarjasyöpää on useaa eri tyyppiä, joissa jokaisessa ryhmässä on hyvälaatuisia, sekä pahanlaatuisia kasvaimia. Yleisimmin, eli noin 95 % tapauksista munasarjasyöpä alkaa epiteelisoluista. Noin 5 % tapauksista on itusolu- tai sukupienakasvaimia. Epiteeliaaliset kasvaimet jaetaan kahteen tyyppiin; tyyppiin I ja II. Tyyppin I syöpä kehittyy rajalaatuisista kasvaimista ja se voi pitää sisällään neljää eri syövän alatyyppeä, jotka ovat endometrioidi, musinoottinen, mikropapillaarinen tai low grade -seroosi. Tyyppi II kehittyy joko high grade -seroosiksi tai huonosti erilaistuneeksi, G3, syövän alatyypiksi. (1) Munasarjasyövä ovat monimuotoisia kasvaimia ja samassa kasvaimessa voi olla useita toisistaan poikkeavia solutyyppejä. Erilaisilla solutyypeillä voi olla erilainen vaste lääkehoitoihin tai niiden kyky muodostaa etäpesäkkeitä vaihtelee. Epiteeliaalisia kasvaimia on ryhdytty tästä syystä luokittelemaan ryhmiin, joista osa ilmentää verisuonikasvutekijäominaisuuksia, osa immunologisia ominaisuuksia ja osa molempia, tai sidekudosvälitteisiä kasvutekijöitä. (2)

Valtaosa epiteeliaalisesta munasarjasyövästä on high grade- seroosia karsinoomaa, joka käsittää noin 85–90 % seroosista karsinoomista. Tämä tyyppi ilmenee usein vanhemmilla potilailla ja on syynä suurimpaan osaan munasarjasyöpään liittyvistä kuolemista. Suurimman osan High grade- seroosista karsinoomista ajatellaan saavan alkunsa munajohdinten fimbrioiden puoleisen pään epiteelistä. High gradeseroosissa kasvaimissa on usein todettavissa mutaatioita TP53- reseptorissa tai toiminnan häiriötä P53- kasvunrajoitegeenin toiminnassa. (15)

Low grade- seroosi karsinooma käsittää noin 10–15 % seroosista karsinoomista ja noin 2 % kaikista munasarjojen karsinoomista. Potilaiden ikä on nuorempi kuin high grade- syövässä ja noin puolet potilaista on elossa vielä kymmenen vuoden päästä diagnoosista. Low grade- seroosin karsinooman ajatellaan saavan alkunsa jo olemassa olevasta kystadenomasta tai matalan maligniteetin (SBT) kasvaimesta. High grade- ja low grade- seroosit karsinoomat eivät siis ole eri luokituksen kasvaimia, vaan selvästi toisistaan eroavia syöpiä. Aikaisemmin seroosit karsinoomat luokiteltiin hyvin erilaistuneisiin, kohtalaisesti erilaistuneisiin ja huonosti erilaistuneisiin kasvaimiin. On myös havaittu tapauksia, joissa low grade- ja high grade-seroosit karsinoomat ovat ilmenneet samanaikaisesti tai low grade- seroosi on uusiutunut high grade- seroosina kasvaimena. (15)

Muita munasarjasyövän tyyppiejä ovat musinoosi, endometrioidi, kirkassolu ja seromusinoosi. Musinoosin tyyppin syövä ovat harvinaisempia ja kattavat vain noin 2–3 % kaikista munasarjasyövästä. Musinoosit munasarjasyövä diagnosoitetaan usein aikaisessa vaiheessa ja leikkaustulos on hyvä. Kuitenkin uusiutuvalla tai metastoituneella musinoosilla syövällä on huono ennuste. Kasvaimet tässä syövän tyyppissä ovat yksipuolisia, suuria, kystisiä kasvaimia, ne muodostuvat kystista ja rauhasista (14) ja ne ovat usein hyvin erilaistuneita (18). Endometrioidi tyyppi kattaa noin 10 % kaikista munasarjojen karsinoomista. Kasvaimet ovat usein toispuoleisia

ja ne ovat usein yhdistetty hyvään ennusteeseen (14). Kirkassolu karsinomia on noin 10 % kaikista munasarjojen karsinoomista. Aikaisessa vaiheessa todetuilla syövillä on suhteellisen hyvä ennuste, kun taas edenneillä syövillä ennuste on heikko, sillä kirkassolu karsinoomalla on tyypillisesti heikko vaste sytostaattihoidoihin.

(18) Seromusinooseja kasvaimia on kolmenlaisia: Seromusinoosi kystadenooma/adenofibrooma, matalan maligniteetin seromusinoosi kasvain (SMBT) ja seromusinoosi karsinooma. (18) Seromusinoosit kystadenoomat ovat benignejä, eli hyvänlaatuisia kasvaimia ja ne kattavat noin 1 % kaikista ovarioden hyvänlaatuisista epiteliallisista kasvaimista (16).

1.1.6 Diagnoosi

Munasarjasyövän diagnoosi perustuu kliiniseen tutkimukseen, kuvantamistutkimuksiin ja kasvainmerkkiaineiden määrittämiseen. Lopullinen histologinen diagnoosi varmistuu vasta leikkauksessa. (8) Oireiden ilmaannuttua ensisijaisia tutkimuksia ovat vaginaalinen kaikututkimus ja vatsan kaikututkimus (2,9). Tutkimuksessa pyritään löytämään mahdollinen kasvainmassa, suurentuneet munasarjat, kiinnikkeitä, epäsäännöllisyyttä tai kyhmyjä. Menopausin ohittaneilla naisilla tunnistettavissa olevat munasarjat ovat jo syy tarkempaan tutkimukseen (9). Tietokonetomografiatutkimuksen avulla voidaan selvittää taudin levinneisyys ja sitä voidaan täydentää magneettikuvauksella ja positroniemissiotietokonetomografialla (2,5). Kasvainmerkkiaineita voidaan käyttää taudin diagnosoimiseen, mutta merkkiaineiden ilmaantuessa tauti on jo edenneessä vaiheessa, eivätkä nämä tutkimukset edesauta varhaisdiagnostiikkaa (2). Usein testataan kasvainmerkkiaine CA 125, mutta testi ei ole spesifi, sillä se voi nousta myös benigneissä tilanteissa (7). Potilaan ollessa alle 50-vuotias, on erotusdiagnostiikassa toisinaan hyötyä merkkiaineesta HE4, jolla syöpä voidaan erottaa endometrioomasta tai muista hyvänlaatuisista tiloista. Joissain kasvaimissa voidaan nähdä myös merkkiaineiden CEA ja CA19-9 ilmaantuvuutta. (2) Jos potilaalla epäillään munasarjakasvainta eikä sitä ole voitu todeta edellä mainituilla tekniikoilla, on vatsaontelon tähystys, eli laparaskopia, yksinkertainen tutkimuskeino. Laparaskopiassa voidaan myös arvioida levinneisyys ja mahdollisuudet kasvaimen laajaan poistoon. (8)

1.1.7 Hoito

Potilaalla pyritään tekemään primaarileikkaus mahdollisimman pian diagnoosin jälkeen, jonka avulla voidaan selvittää syövän leviämistapa tarkemmin ja poistaa kasvainsolukko mahdollisimman tarkasti (9). Leikkauksen tavoitteena on kaiken näkyvän kasvainmassan poisto mahdollisuuksien mukaan (28). Primaarileikkaus sisältää kohdun, munasarjojen ja munanjohtimien poiston sekä vatsan alueen ja aortan viereisten imusolmukkeiden poiston. Näiden lisäksi paikalliselta näyttävään munasarjasyövän levinneisyysselvityksenä tehdään vatsapaidan ja umpilisäkkeen poisto mahdollisten metastaasien vuoksi. (9) Primaarileikkauksessa otetaan myös sytologinen näyte vatsaontelosta sekä biopsiat lantion vatsapaidasta. Laajalle levinneessä syövässä tehdään radikaalimpi leikkaus, jossa tehdään laajoja vatsakalvon resektioita, sekä etäpesäkkeiden poistoja. Mahdollista on tehdä myös pallean vatsakalvon poisto, maksan kapselinalaisten pesäkkeiden ja sappirakon poisto, pernan ja haiman hännän poisto ja laajat suoliresektiot. (28) .

Potilaat saavat sytostaattihoitoa tyypillisesti primaarileikkauksen jälkeen suonensisäisesti (7). Jos syöpä on hyvin erilaistunut ja se rajoittuu vain munasarjoihin, voidaan solunsalpaajahoidosta pidättäytyä (25). Munasarjasyövän valtatyyppissä, huonosti erilaistuneessa seroosissa munasarjasyövässä potilaat saavat aina liitännäishoitona sytostaattihoidon. Levinneessäkin taudissa yli 80 % potilaista vastaa hoitoon (2,7). Munasarjasyövän sytostaattihoidon standardi on platinan ja taksaanin yhdistelmähoito ja se toteutetaan pääosin kahden solunsalpaajan, karboplatiinin ja paklitaxelin yhdistelmänä (24), mutta joissain tapauksissa voidaan käyttää vain yhtä solunsalpaajaa, esimerkiksi karboplatiinia, mikäli potilas on kovin iäkäs tai huonokuntoinen. Solunsalpaajia annetaan useimmiten kuuden solunsalpaajakuurin linjana kolmen viikon välein. (25) Jos diagnoosivaiheessa epäillään, ettei levinnyttä munasarjasyöpää pystytä leikkaamaan primaarileikkauksessa optimaalisesti (näkyvää, makroskooppista tautia ei jää näkyviin), voidaan hoito aloittaa neoadjuvanttisytostaattihoidolla (NACT) eli platinan ja taksaanin yhdistelmällä. Jos NACT:lla saadaan vastetta, voidaan syöpäleikkaus tehdä sytostaattihoitojen aikana. Tällöin leikkausta kutsutaan intervallileikkaukseksi ja sen vaikuttavuus ennusteen suhteen arvioidaan olevan yhtä hyvä kuin primaarileikkauksen. (2)

Muita munasarjasyövän hoitoon käytettäviä lääkkeitä ovat endoteelitekijän vasta-aine, bevasitumabi, sekä PARP-inhibiittorit, joiden teho perustuu yksisäikeisen DNA:n korjaamiseen tarkoitetun PARP-entsyymin estoon. Bevasitumabin käyttö voidaan aloittaa jo sytostaattihoidon aikana ja sen käyttöä jatketaan sytostaattihoidon jälkeen ylläpitohoitona. Suurin etu sen käytöstä on erityisesti platinaresistentin syövän hoidossa, sillä sen on todettu kaksinkertaistuvan taudin etenemättömyysajan pelkkään solunsalpaajahoitoon verrattuna. (24) Sen suurimpia haittavaikutuksia on mm. verenpaineen nousu, haavojen parantumisen heikentyminen ja fistelimuodostus. PARP-inhibiittorilääkitykseen vastaa parhaiten potilaat, jotka kantavat BRCA1- tai BRCA2-geenin mutaatiota tai heillä on somaattinen mutaatio tuumorissa. (24) Suomessa käytössä olevat PARP-inhibiittorit, olaparibi ja niraparibi, ovat täsmälääkkeitä, jotka toimivat hyvin syöpäkasvaimissa, joissa on homologisen rekombinaation (2-juosteisen DNA-vaurion korjausmekanismin häiriö) johtuen joko BRCA1- tai BRCA2-geenin mutaatiosta tai muista homologisen rekombinaation säätelygeenien toimimattomuudesta (24, 27). Molemmista PARP-inhibiittoreista on näyttöä platinaherkän munasarjasyövän hoidossa sekä ensilinjan, että uusiutuneen taudin ylläpitoahoidossa. PARP-inhibiittorien myötä erityisesti BRCA1 ja -2 mutaatiopositiivisen munasarjasyövän ennuste on parantunut (27).

1.2 Palliatiivinen hoito

1.2.1 Hoidon tavoitteet

Palliatiivisella hoidolla tarkoitetaan parantumattomasti sairaan aktiivista oireenmukaista hoitoa siinä vaiheessa, kun sairauden etenemiseen ei enää voida vaikuttaa. Palliatiivisen hoidon tarkoituksena on kärsimyksen ja kivun lievitys sekä elämänlaadun pitäminen mahdollisimman hyvänä. (10) Hyvä elämänlaatu on moninainen käsite ja palliatiivisessa hoidossa kärsimystä pidetään monella tapaa elämänlaatua heikentävänä tekijänä, joka käsittää niin fyysisen, psyykkisen kuin sosiaalisenkin näkökulman (12). Täytyy kuitenkin muistaa, että kuolema on elämään kuuluva normaali tapahtuma (10). Usein hoito ajoittuu kuoleman välittömään läheisyyteen ja saattohoito on osa palliatiivista hoitoa (12). On kuitenkin tutkittu, että palliatiivisen hoidon ottaminen osaksi jo aikaista syövän hoitoa parantaa syöpäpotilaan elämänlaatua. Syöpäpotilas pärjää paremmin syövän oireiden kanssa ja ymmärtää etenevää sairauttaan, pystyy hyväksymään sairautta paremmin ja ymmärtää sairauden etenemisen. (20) Myös eliniän ennuste on parantunut, kun palliatiivinen hoito integroidaan osaksi syövän hoitoa varhain (21). Potilaan läheisten tukeminen ja huomioiminen on tärkeä osa hoidon toteutusta. Palliatiivinen hoito kuuluu kaikille, jotka sairastavat kuolemaan johtavaa tai henkeä uhkaavaa sairautta. (10) Palliatiivinen hoitolinjaus kirjataan potilaan tietoihin ICD-10 koodilla Z51.5, joka kattaa palliatiivisen hoidon ja saattohoidon (11).

1.2.2 Hoidon toteutus

Palliatiivista hoitoa annetaan munasarjasyöpäpotilaille koko sairastamisen ajan, sillä potilaalla voi jo diagnoosihetkellä olla palliatiivista toimenpiteitä vaativia vaivoja. Näihin toimenpiteisiin kuuluvat mm. suolitukoksen, askiteksen, pleuranesteen ja virtsatietukoksen hoitoa. (12) Palliatiivisen hoitoa koskevat asiat ja siihen liittyvät toiveet tulisi käydä läpi jo hoidon aikaisessa vaiheessa (19). Kivun hoito kuuluu tärkeänä osana syövän palliatiiviseen hoitoon. Usein aloitetaan vahva opioidilääkitys ja sen lisäksi tulehduskipulääke ja tarvittaessa neuropaattisen kivun lääke. Kipulääkityksen vastetta ja haittavaikutuksia täytyy arvioida säännöllisesti. (11) Kivunhoidon lisäksi myös psyykkinen tuki potilaalle ja omaisille on tärkeää (19). Optimaalisin oirehoito saavutetaan aikaisen palliatiivisen hoidon ja aikaisen syöpähoitojen yhdistelmästä. Aikainen palliatiivisen hoidon aloitus voi johtaa parempiin hoitotuloksiin ja se voi parantaa elämänlaatua läpi sairauden. (13)

1.3 Tutkimuksen tavoitteet

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää palliatiivisen hoidon laadun kehitys TAYS:issa vuosien 2008–2019 välillä

2 Tutkimusmenetelmät

2.1 Aineisto

Tutkimusaineisto muodostuu TAYS:issa hoidetuista 38:sta munasarja-, munanjohdin- ja peritoneaalikarsinoomapotilaasta, jotka ovat menehtyneet vuosina 2007–2008 ja 2017–2019 munasarjasyöpään. Saimme hakukriteerien mukaiset potilaspoiminnot sähköisestä potilastietokannasta. Hakukriteereinä oli munasarja-, munanjohdin- tai peritoneaalikarsinoosi (ICD-10 diagnoosikoodit C56-C57) ja kuolinaika vuosina 2007–2008 tai vuosina 2017–2019. Potilaiden tiedot kerättiin sähköisistä potilaskertomuksista. Vanhassa kohortissa potilaita oli 16 ja uudessa kohortissa 22. Yksi potilas rajautui aineistosta pois kuolinsyyn ollessa jokin muu kuin munasarjasyöpä.

Potilaiden kliiniset tiedot ja seurantatiedot poimittiin sähköisestä sairaskertomuksesta, josta selvitettiin myös seuraavia aikamääreitä: aika viimeisestä sytostaatista kuolemaan, aika palliatiivisen hoitopäätöksen tekopäivästä kuolemaan, aika diagnoosin ja kuoleman välillä. Sairaskertomuksesta poimittiin tieto, onko potilaille tehty DNR-päätös tai virallinen merkintä palliatiivisesta hoitolinjauksesta.

2.2 Tilastolliset menetelmät

Vertasimme tilastollisin analyysin, onko tutkimuskohorteissa eri ajanjaksoina tapahtunut muutosta palliatiivisten hoitopäätösten määrässä, ajassa viimeisen sytostaatti-infuusion ja kuoleman välillä, DNR-päätösten määrässä ja palliatiivisen hoidon pituudessa. Tilastollisina menetelminä käytimme Khiin neliö -testiä ja Fisherin testiä.

Lisäanalyysia mahdollisten sekoittavien tekijöiden vaikutuksen selvittämiseksi tehtiin useampia. Selvitimme korrelaatiota viimeisen sytostaatin ja kuoleman välisen aikamuuttujan sekä potilaan iän, vakavien perussairauksien, sytostaattilinjojen määrän ja sairastettujen päivien välillä. Tilastollisina menetelminä käytimme Spearmanin ja Pearsonin korrelaatiotestiä. Lisäksi selvitimme, oliko palliatiivisen hoitopäätöksen saaneilla potilailla eroa potilaisiin, joille palliatiivista hoitopäätöstä ei annettu. Tämän teimme vertailemalla palliatiivisen hoitopäätöksen saaneiden ikää, sairastettua aikaa, sekä oliko potilailla vakavia sairauksia heihin, joille palliatiivista hoitopäätöstä ei ollut tehty. Palliatiivisen hoitopäätöksen tekemisen perusteella jaoimme aineiston vielä alaryhmiin ja teimme uudelleen samat testit, selvittääksemme vaikuttiko palliatiivisen hoitopäätöksen saaneet potilaat ominaisuuksiltaan erilaisilta kuin ne potilaan, joille palliatiivisen hoitopäätöksen linjausta ei ollut tehty. Tilastollisina menetelminä käytimme Khiin neliö -testiä ja Fisherin testiä.

Aineiston käsittelyyn käytettiin IBM SPSS Statistics 26 -ohjelmaa sekä graafien luomiseen Microsoft Excel -ohjelmaa.

2.3 Eettisyys

Tutkimuksessa käsiteltiin menehtyneiden potilaiden sähköisiä potilaskertomuksia. Tutkimukseen ei tarvittu eettisen toimikunnan lupaa. Tietoja käsiteltiin luottamuksellisesti ja salassapitovelvollisuutta noudattaen.

3 Tulokset

Aineistomme koostui kahdesta kohortista. Vanhassa kohortissa potilaita on 16 ja uudessa kohortissa 22. Keskimääräinen sairastumisikä vanhassa kohortissa oli 65,8 ja uudessa kohortissa 70,4. Vanhassa kohortissa keski-ikä kuolinhetkellä oli 69,9 ja uudessa kohortissa 73,4. Diagnooseina kaikilla vanhan kohortin potilailla on C56.71 eli seroosi epiteliaalinen munasarjasyöpä. Uudessa kohortissa diagnooseja oli 19 koodilla C56.71, 1 koodilla C56.00 eli munasarjasyöpä ilman histologista vahvistusta, 1 koodilla C56.72 eli musinoosi epiteliaalinen munasarjasyöpä ja 1 koodilla C56.98 eli munasarjasyöpä muu tai epämääräinen histologia.

BRCA-geeniä oli testattu koko aineistossa vain neljällä uuden kohortin potilailla, joista jokainen testattiin negatiiviseksi. Syövän levinneisyys oli vanhassa kohortissa tiedossa 12 potilaalla, joista jokaiselle oli levinneisyydeksi määritelty stage III. Uudessa kohortissa 10 potilaalta selkeä levinneisyyden tarkempi määrittely puuttui kokonaan (mainittu sanallisesti tekstissä), loppuista 12 potilaasta kahdella syövän levinneisyys oli stage I, seitsemällä stage III ja kolmella stage IV. Primaarileikkauksia oli vanhassa kohortissa tehty 14:lle (87,5 %) potilaalle, joista kolmen leikkaustulos oli R1, muut eivät ole tiedossa. Uudessa kohortissa primaarileikkaus oli tehty 15:lle (68,2 %) potilaalle, joista R0 tuloksia saatiin kahdelle potilaalle, R1 tuloksia kahdelle, R2 tuloksia kolmelle ja loppujen kahdeksan potilaan leikkaustulos ei ollut tiedossa. Sytostaatteja vanhassa kohortissa sai 13 (81,3 %) potilasta ja yhdeltä potilaalta tiedot sytostaattihoidoista puuttuivat. Uudessa kohortissa sytostaatteja sai 14 (63,6 %) potilasta. Sytostaattihoitolinjojen lukumäärän mediaani on 3. Molemmissa kohorteissa, vanhassa sekä uudessa, keskimääräinen sytostaattilinjojen lukumäärä on 3,1. DNR-päätöksiä kohorteissa oli tehty yhteensä 25. Vanhassa kohortissa DNR-päätöksiä oli tehty 6 (37,5 %) ja uudessa kohortissa 19 kertaa (86,4 %). Vanhemmassa kohortissa palliatiivisia hoitopäätöksiä oli tehty 3 (18,8 %). Nämä kaikki hoitopäätökset oli tehty suullisesti eli potilaskertomuksissa oli maininta asiasta, mutta ei virallista kirjausta koodilla Z51.5. Uudessa kohortissa palliatiivisia hoitopäätöksiä oli tehty 15 (68,2 %) ja nämä kaikki oli kirjattu koodilla Z51.5. Varsinaisen diagnoosin teko koodilla Z51.5 oli lisääntynyt 100 %. Muita syöpiä oli uudessa kohortissa kuudella potilaalla. Suurin osa syövistä oli rintasyöpiä (5), ja yhdellä potilaalla oli aikaisemmin todettu tyvisolusyöpä. Vakavia perussairauksia sairasti suuri osa kohorttien potilaista ja näihin sairauksiin lukeutuu mm. korkea verenpaine, sydämen vajaatoiminta, sepelvaltimotauti ja 2-tyypin diabetes. Vanhassa kohortissa perussairauksia sairasti 11 (68,8 %) ja uudessa kohortissa 17 (77,3 %). Yllä kuvatut tutkimuspotilaiden tiedot on koottu taulukkoon 1.

Taulukko 1

	Vanha kohortti (n=16)	Uusi kohortti (n=22)	P-arvo
Ikä kuolinhetkellä	69,9 (sd=10,01)	73,4 (sd=12,26)	0,303
Sairastumisikä	65,8 (sd=11,99)	70,4 (sd=11,43)	0,240
Diagnoosi			1,000
C56.71	16 (100,0 %)	19 (86,4 %)	
C56.00	0 (0,0 %)	1 (4,5 %)	
C56.72	0 (0,0 %)	1 (4,5 %)	
C56.98	0 (0,0 %)	1 (4,5 %)	
BRCA	0	0	0,124
Stage			0,038
I	0	2 (9,1 %)	
II	0	0	
III	12 (75,0 %)	7 (31,8 %)	
IV	0	3 (13,6 %)	
Ei tietoa	4 (25,0 %)	10 (45,5 %)	
Primaarileikkaus	14	15	0,254
Leikkaustulos			0,262
R0	0	2 (9,1 %)	
R1	3 (18,8 %)	2 (9,1 %)	
R2	0	3 (13,6 %)	
Ei tietoa	13 (81,2 %)	15 (68,2 %)	
Sytostaatit	13	14	0,143
Sytostaattilinjojen määrä			0,364
1	3 (23,1 %)	5 (35,7 %)	
2	3 (23,1 %)	1 (7,1 %)	
3	2 (15,4 %)	3 (21,4 %)	
4	2 (15,4 %)	3 (21,4 %)	
5	0	0	
6	1 (7,7 %)	1 (7,1 %)	
7	0	0	
8	1 (7,7 %)	0	
9	0	1 (7,1 %)	
Ei tietoa	1 (7,7 %)	0	
DNR-päätös	6	19	0,004
Palliativinen hoitopäätös	3	15	0,004
Muita syöpiä	0	6	0,030
Vakavia perussairauksia	11	17	0,713

Vertasimme kaikkia palliativisen hoitopäätöksen saaneita toisiinsa (Taulukko 2), josta selvisi, ettei merkittäviä eroja potilasryhmien väliltä löytynyt. Teimme saman vertailun myös kohorttien kesken (Taulukko 3). Kohorttien erottelu ei vaikuttanut jo aikaisemmin saatuun tulokseen.

Taulukko 2

	Palliatiivinen hoitopäätös (n=18)	Ei palliatiivista hoitopäätöstä (n=20)	P-arvo
Ikä	70,8 (sd=9,04)	73,1 (sd=11,4)	0,492
Perussairaudet	14	14	0,719
Sairastettu aika (kk)	105,7 (sd=132,6)	113,5 (sd=156,9)	0,870
Muita syöpiä	5	1	0,083
Stage			0,261
I	1 (5,6 %)	1 (5,0 %)	
II	0	0	
III	7 (38,9 %)	12 (60,0 %)	
IV	3 (16,7 %)	0	
Ei tiedossa	7 (38,9 %)	7 (35,0 %)	
Primaarileikkaus tehty	12	17	0,260

Taulukko 3

	Kohortti 1 Palliatiivinen hoitopäätös (n=15)	Ei palliatiivista hoitopäätöstä (n=7)	P- arvo	Kohortti 2 Palliatiivinen hoitopäätös (n=3)	Ei palliatiivista hoitopäätöstä (n=13)	P-arvo
Ikä	74,9 (sd=11,6)	70,1 (sd=6,0)	0,326	64,3 (sd=5,5)	71,2 (sd=10,5)	0,303
Perussairaudet	12	5	1,000	2	9	1,000
Sairastettu aika (kk)	115,4 (sd=143,4)	53,0 (sd=59,1)	0,286	57,0 (sd=37,1)	146,0 (sd=184,2)	0,4305
Muita syöpiä	5	1	0,616	0	0	
Stage			0,601			0,529
I	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)		0	0	
II	0	0		0	0	
III	4 (57,1 %)	3 (42,9 %)		3 (25,0 %)	9 (75,0 %)	
IV	3 (100 %)	0 (0,0 %)		0	0	
Ei tiedossa	7 (70,0 %)	3 (30,0 %)		0 (0,0 %)	4 (100,0 %)	
Primaarileikkaus tehty	9	6	0,350	3	11	1,000

Aineistosta laskimme sairastetun ajan kuukausina ja ajat viimeisestä sytostaatista ja palliatiivisesta hoitopäätöksestä kuolemaan päivinä. Sairastettu aika, eli aika diagnoosista kuolemaan oli lyhentynyt 50,5 kuukaudesta 37,2 kuukauteen, eli noin 13 kuukautta. Aika viimeisestä sytostaatista kuolemaan oli pidentynyt 41,1 päivästä 67,3 päivään, eli noin 26 vuorokautta. Aika palliatiivisen hoitopäätöksen tekemisestä kuolemaan oli lyhentynyt kohorttien välillä 20 vuorokaudesta 14,6 vuorokauteen. (Taulukko 4)

Taulukko 4

	Vanha kohortti	Uusi kohortti
Sairastettu aika (kk)	ka 50,5 mediaani 22,5 sd 66,7 min 0 max 204	ka 37,2 mediaani 21,5 sd 49,2 min 0 max 189
Aika viimeisestä sytostaatista exitukseen (vrk)	ka 41,1 mediaani 19 sd 77,6 min 3 max 285	ka 67,3 mediaani 46,5 sd 61,5 min 2 max 178
Palliativisen hoidon pituus (vrk)	ka 20,0 mediaani 6 sd 28,7 min 1 max 53	ka 14,6 mediaani 4 sd 31 min 0 max 124

Korrelaatiota testattiin Spearmanin ja Pearsonin korrelaatiokertoimien avulla viimeisen sytostaatin ja kuoleman välisen aikamuuttujan ja potilaan iän, sytostaattilinjojen, vakavien perussairauksien ja sairastettujen päivien välillä (taulukko 5) sekä palliativisen hoitopäätöksen ja kuoleman välisen aikamuuttujan ja potilaan iän, sytostaattilinjojen, vakavien perussairauksien ja sairastettujen päivien välillä. (Taulukko 6) Tilastollisesti merkitsevää ($p < 0.05$) korrelaatiota ei löytynyt edellä mainittujen muuttujien välillä (-0,76–0,531).

Taulukko 5

Korrelaatio viimeisen sytostaatin ja exituksen välisen aikamuuttujan ja potilaan iän, sytostaattilinjojen, vakavien perussairauksien ja sairastettujen päivien välillä

	p-arvo	Korrelaatio	Potilasmäärä
Ikä kuolinhetkellä	0,319	0,199	27
Sairastettu aika (vrk)	0,072	0,351	27
Sytostaattilinjojen määrä	0,787	-0,056	26
Vakavia perussairauksia	0,708	-0,760	27

Taulukko 6

Korrelaatio palliatiivisen hoidon pituuden ja kuoliniän, sairastetun ajan, sytostaattilinjojen ja vakavien perussairauksien välillä

	p-arvo	Korrelaatio	Potilasmäärä
Ikä kuolinhetkellä	0,160	-0,345	18
Sairastettu aika (vrk)	0,286	0,266	18
Sytostaattilinjojen määrä	0,706	-0,116	18
Vakavia perussairauksia	0,838	0,052	18

4 Pohdinta

Potilasryhmät ovat lähtötiedoiltaan melko samanlaisia ja hyvin verrattavissa toisiinsa. Uuden ja vanhan kohortin välillä potilaiden sairastumisiässä ($p=0,754$) ja iässä kuolinhetkellä ($p=0,943$) ei ollut merkittäviä eroja. Myös diagnoosikoodit olivat suurilta osin samanlaiset eli edustivat muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta alatyyppejä high grade seröosi karsinooma. BRCA geeniä ei todettu positiiviseksi yhdelläkään testatuista tutkimuksen potilaista. Vakavia perussairauksia esiintyi potilailla uudessa ja vanhassa kohortissa prosentuaalisesti lähes yhtä paljon. Eroa ryhmien välillä oli vain syövän levinneisyydessä ja muiden syöpien määrässä. Muita syöpiä oli vain uudessa kohortissa joista 5 oli rintasyöpiä ja yksi tyvisolusyöpiä.

Hoidon toteutuksessa ryhmät erosivat toisistaan. Primaarileikkauksia tehtiin uudessa kohortissa 19,3 % vähemmän kuin vanhassa. Syynä tähän voi olla tarkempi potilasvalinta leikkauksia suunnitellessa. Osalle potilaista tehtiin lääkehoitopäätös ilman leikkausta. Vanhassa kohortissa leikkaustulosten määrittely poikkesi nykyisestä tavasta huomattavasti. Vanhassa kohortissa 78,6 % leikkauksista määrittely puuttui kokonaan, ja muissa tapauksissa leikkaustuloksen määrittely tehtiin sanallisesti. Uudessa kohortissa määrittely puuttui 53,3 %:a, muissa tapauksissa leikkaustulos oli ilmoitettu asteikolla R0-R2. (R0 = Näkyvää kasvainta ei ollenkaan, R1 = Jäännöskasvaimen määrä alle 10 mm, R2 = Jäännöskasvaimen määrä yli 10 mm) Sytostaatteja annettiin 15,2 % vähemmän uudessa kohortissa kuin vanhassa. Tämän uskomme johtuvan paremmasta hoidon arvioinnista potilaan kuntoon nähden. Suuri osa potilaista, jotka eivät saaneet sytostaatteja, oli arvioitu liian huonokuntoisiksi. Sytostaattilinjoja kohorteissa oli keskimäärin kuitenkin yhtä paljon. Sairastetun ajan kokonaispituuden mediaani on laskenut 22,5 kuukaudesta 21,5 kuukauteen. Sairastetun ajan hajonta kohorteissa on suuri. Molemmissa kohorteissa minimi on nolla eli potilas kuoli diagnoosipäivänä ja maksimi vanhassa kohortissa on 204 kuukautta ja uudessa 189 kuukautta. Kohorttien välillä sairastettu aika ei siis todellisuudessa poikennut huomattavasti. Aika viimeisestä sytostaatista kuolemaan on noussut merkittävästi palliatiivisen hoidon kehityksen myötä (keskiarvojen erotus 26,2 vuorokautta). Eroa on todellisuudessa enemmän, sillä vanhan kohortin maksimi, 285 vuorokautta, nostaa vanhan kohortin keskiarvoa.

Palliatiivisen hoitopäätöksen saaneista ei löydetty eroa suhteessa potilaisiin, joille palliatiivista hoitopäätöstä ei ollut tehty. Kun verrattiin yhdistettyä aineistoa, potilasryhmät olivat hyvin samanlaiset, eikä tilanne muuttunut, kun aineisto analysoitiin tutkimuskohortteihin jaettuna. Tästä poikkeaa vain perussairauksien määrä vanhemmassa kohortissa, mutta se selittyy kohortin palliatiivisen hoitopäätöksen saaneiden potilaiden huomattavan pienellä määrällä. ($n=3$) Tästä voidaan päätellä, että parannus palliatiivisen hoidon laadussa on siis seurausta paremmin toteutetusta hoidosta, ei potilaiden välisistä eroista.

Uudessa kohortissa DNR päätösten määrä oli 1,3 kertainen vanhaan kohorttiin verrattuna ja palliatiivisten hoitopäätösten määrä uudessa kohortissa oli 2,63

kertainen verrattuna vanhaan kohorttiin. DNR päätöksissä ja palliatiivisissa hoitopäätöksissä on siis havaittu huomattava nousu palliatiivisen hoidon kehitysprosessin ja omaan hoitotahtoon kohdistuvan tietoisuuden parantumisen myötä. Palliatiivisen hoidon pituuden keskiarvo on lyhentynyt 20,0 päivästä 14,6 päivään. Vanhassa kohortissa palliatiivinen hoitopäätös oli tehty vain kolmelle potilaalle, joten keskiarvot eivät kuvaa hoidon todellista kehitystä. Palliatiivisen hoidon kehitystä kuvaa myös päätösten yhtenäinen linja kirjauksen suhteen. Vanhassa kohortissa ei diagnoosikoodia Z51.5 käytetty yhdelläkään potilaalla. Uudessa kohortissa diagnoosikoodia Z51.5 käytettiin jokaisen palliatiivisen hoitopäätöksen kirjauksessa.

Lisäanalyysit teimme selvittääksemme sekoittavien tekijöiden vaikutusta viimeisen sytostaatin ja kuoleman väliseen aikamuuttuun sekä palliatiivisen hoidon pituuteen. Sytostaatin ja kuoleman välisen aikamuuttujan sekoittavat tekijät saatiin rajattua pois, sillä korrelaatiota ei löytynyt. Poikkeuksena erottui kuitenkin vakavia perussairauksien vaikutus viimeisen sytostaatin ja kuoleman väliseen aikaan. Korrelaatio näiden kahden välillä oli selvästi negatiivinen. Negatiivinen korrelaatio siis tarkoittaisi, että vakavat perussairaudet lyhentäisivät aikaa viimeisen sytostaatin ja kuoleman välillä. Korrelaatio oli odotettavissa, mutta sen korkea p-arvo (0.708) vähentää testin luotettavuutta. Korkeaan p-arvoon voi kuitenkin vaikuttaa mm. potilaiden pieni määrä ja aikamuuttujan suuri hajonta. Palliatiivisen hoidon ja mahdollisten sekoittavien tekijöiden välillä ei löytynyt tilastollisesti merkitsevää korrelaatiota.

Tutkimustulosten yleistettävyyks on rajattua suhteellisen pienen otoskoon ja rajatun aineiston takia. Pieni otoskoko lisää sattuman vaikutusta tuloksiin ja vaikuttaa tilastollisten testien luotettavuuteen. Yksittäiset poikkeavat arvot voivat vääristää saatua tulosta ja heikentää todellista kehitystä kuvaavia arvoja. Rajattu aineisto estää tulosten yleistämisen muille osastoille tai alueellisesti.

Tutkimuksesta saatiin hyvin tietoa munasarjasyöpäpotilaiden hoidon tilastoista ja hoidon kehittymisestä kymmenen vuoden aikana. Tutkimus tuotti vastaukset tutkimuksen keskeisiin kysymyksiin ja tutkimuksesta saatiin myös tilastollisesti merkittäviä tuloksia. Aineisto kuvasi palliatiivisten hoitopäätösten määrän ja hoidon laadun paranemisen pienestä otoskoosta huolimatta hyvin. Tutkimuksen tavoitteet saatiin täytettyä ja tuloksista voidaan päätellä, että palliatiivisen hoidon kehittämishanke on edennyt onnistuneesti.

5 Kirjallisuus

1. Definition. Ovarian cancer. Med gen.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/?term=ovarian+cancer>
2. Puistola U. Munasarjasyöpä. Lääkärilehden katsausartikkeli. 20.4.2018
<https://www.laakarilehti.fi/tieteessa/katsausartikkeli/munasarjasyopa/?public=4da715f54f7454ef093a086da339e839>
3. Dumont S, Jan Z, Heremans R, ym. Organoids of epithelial ovarian cancer as an emerging preclinical in vitro tool: a review. PMC. 8.12.2019.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6839218/>
4. Keyvani V, Farshchian M, Esmaeili S, ym. Ovarian cancer stem cells and targeted therapy. PMC. 6.12.2019.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6896744/>
5. Chun C. What are the first symptoms of ovarian cancer? Medical news today. 15.6.2018.
<https://www.medicalnewstoday.com/articles/322144>
6. Jayson G, Kohn E, Kitchener H, ym. Ovarian cancer. The Lancet. 11–17 October 2014.
<https://www-sciencedirect-com.libproxy.tuni.fi/science/article/pii/S0140673613621467?via%3Dihub>
7. Doubeni C, Doubeni A, Meyers A. Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. Am Fam Physician, 2016;93:937-944
<https://www.aafp.org/afp/2016/0601/p937.html>
8. Grenman S, Leminen A. Syöpätaudit, Munanjohdinsyövän yleisyys, oireet ja hoito. 2013 <https://www.kaikkisyovasta.fi/tietoa-syovasta/syopataudit/munasarjasyopa/>
9. Roett M, Evans P. Ovarian Cancer: An Overview. Am Fam Physician, 2009;80:609-616 <https://www.aafp.org/afp/2009/0915/p609.html>
10. Kuolevan potilaan oireiden hoito. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim ja Tarnanen K, Saarto T, Laukkala T. 4.10.2019
<https://www.kaypahoito.fi/khp00072>

11. Palliatiivinen hoito ja saattohoito. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Palliatiivisen Lääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä, 4.10.2019 <https://www.kaypahoito.fi/hoi50063#readmore>
12. Saarto T, Hänninen J, Antikainen R, ym. Palliatiivinen hoito, 30.11.2015
13. Hardiman L. The Case for Early Palliative Care in the Treatment of Ovarian Cancer. Journal of the advanced practitioner in oncology
[The Case for Early Palliative Care in the Treatment of Ovarian Cancer \(nih.gov\)](#)
14. Kossai M, Leary A, Scoazec J, ym. Ovarian Cancer: A Heterogenous Disease. Karger, 2018
[Ovarian Cancer: A Heterogeneous Disease - FullText - Pathobiology 2018, Vol. 85, No. 1-2 - Karger Publishers](#)
15. Ramalingam P. Morphologic, Immunophenotypic, and Molecular Features of Epithelial Ovarian Cancer. Cancer network, 16.4.2016 [Morphologic, Immunophenotypic, and Molecular Features of Epithelial Ovarian Cancer | Cancer Network](#)
16. Nagamine M, Mikami Y. Ovarian Seromucinous Tumors: Pathogenesis, Morphologic Spectrum, and Clinical Issues. [Diagnostics \(Basel\)](#). 2020 Feb; 10(2): 77. doi: [10.3390/diagnostics10020077](https://doi.org/10.3390/diagnostics10020077) [Ovarian Seromucinous Tumors: Pathogenesis, Morphologic Spectrum, and Clinical Issues \(nih.gov\)](#)
17. Kurnit K, Coleman R, Westin S. Using PARP Inhibitors in the Treatment of Patients With Ovarian Cancer. *Curr Treat Options Oncol*, 2018 Nov 15;19(12):1. doi: [10.1007/s11864-018-0572-7](https://doi.org/10.1007/s11864-018-0572-7). [Using PARP Inhibitors in the Treatment of Patients With Ovarian Cancer - PubMed \(nih.gov\)](#)
18. Kurman R, Shih I. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis. [Am J Pathol](#). 2016 Apr; 186(4): 733–747. Doi: [10.1016/j.ajpath.2015.11.011](https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.11.011)
[The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis \(nih.gov\)](#)
19. Doubeni CA, Doubeni AR, Myers AE. Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. *Am Fam Physician*. 2016 Jun 1;93(11):937-44. PMID: 27281838.
<https://www.aafp.org/afp/2016/0601/p937.html>
20. Yoong J, Park ER, Greer JA, et al. Early Palliative Care in Advanced Lung Cancer: A Qualitative Study. *JAMA Intern Med*. 2013;173(4):283–290.

doi:10.1001/jamainternmed.2013.1874

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/1566605>

21. Bhattacharya, P., Dessain, S.K. & Evans, T.L. Palliative Care in Lung Cancer: When to Start. *Curr Oncol Rep* 20, 90 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0731-9> <https://link.springer.com/article/10.1007/s11912-018-0731-9>
22. Falchetta F, Bizzaro F, D'agostini E, ym. Modeling Cytostatic and Cytotoxic Responses to New Treatment Regimens for Ovarian Cancer. *AACR*, 12/2017,
DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1099 [Modeling Cytostatic and Cytotoxic Responses to New Treatment Regimens for Ovarian Cancer | Cancer Research \(aacrjournals.org\)](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-1099)
23. Kosowska A, Garczorz W, Klych-Ratuszny A, ym. Sitagliptin Modulates the Response of Ovarian Cancer Cells to Chemotherapeutic Agents. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec; 21(23): 8976, doi: [10.3390/ijms21238976](https://doi.org/10.3390/ijms21238976) [Sitagliptin Modulates the Response of Ovarian Cancer Cells to Chemotherapeutic Agents \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33011111/)
24. Mäenpää J. Munasarjasyövän uusien lääkehoitojen mahdollisuudet. *Duodecim*, 2018;134(12):1297-304 [Munasarjasyövän uusien lääkehoitojen mahdollisuudet \(duodecim lehti.fi\)](https://duodecim.fi/artikkelit/munasarjasyov%C3%A4n-uusien-l%C3%A4%C3%A4kehoitojen-mahdollisuudet)
25. Grenman S, Leminen A. Munasarjasyövän solunsalpaajahoito. *Gynekologiset syövät*, 2013. [Munasarjasyövän solunsalpaajahoito - Duodecim Oppiportti](https://www.duodecim.fi/oppiportti/2013/05/munasarjasyov%C3%A4n-solunsalpaajahoito)
26. Lisio M-A, Fu L, Gouyeneche A, ym. High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints. 2019 Feb; 20(4): 952. doi: [10.3390/ijms20040952](https://doi.org/10.3390/ijms20040952). [High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30611111/)
27. DiSilvestro P, Colombo N, Scambia G, et al. Efficacy of Maintenance Olaparib for Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer With a BRCA Mutation: Subgroup Analysis Findings From the SOLO1 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Aug 4;38(30):3528-3537. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00799>
28. Puistola U, Anttila M, Pääkkö E. Munasarjasyövän leikkaushoidon suunnittelu. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*. 2018;134(12):1289-94. [Munasarjasyövän leikkaushoidon suunnittelu \(duodecimlehti.fi\)](https://duodecim.fi/artikkelit/munasarjasyov%C3%A4n-leikkaushoidon-suunnittelu)

6. Kuvat

1. Suomen Syöpärekisteri. 2019. Tapausten lukumäärä. [Taulukko]. Viitattu 6.9.2021. Suomen Syöpärekisteri, 2019. [Syopa 2019 tilastoraportti.pdf \(syoparekisteri.fi\)](#)
2. Suomen Syöpärekisteri. 2019. Syöpäkuolemien lukumäärä. [Taulukko]. Viitattu 6.9.2021. Suomen Syöpärekisteri, 2019. [Syopa 2019 tilastoraportti.pdf \(syoparekisteri.fi\)](#)
3. Suomen Syöpärekisteri. 2019. Syöpäkuolemien lukumäärä. [Taulukko]. Viitattu 6.9.2021. Suomen Syöpärekisteri, 2019. [Syopa 2019 tilastoraportti.pdf \(syoparekisteri.fi\)](#)