

A stylized illustration of a grand, classical building with red and orange columns and a purple roof. Two flags fly on tall poles in front of the building. In the foreground, there are people in period clothing, a red balloon, a bust on a pedestal, and a tree with pink flowers. The scene is set against a blue sky with green trees.

# Gynekologisk cancer

Onkologisk behandling

**Susanne Malander Överläkare, Docent**

VO Hematologi, Onkologi och Strålningsfysik

Gynsektionen

Skånes Universitetssjukhus Lund

Lunds Universitet

# Jäv

- Advisory board ASTRA-Zeneca
- Undervisning ASTRA- Zeneca
- Undervisning GSK

# Team work

**Diagnostik  
Kirurgi**



**Radioterapi  
Kemoterapi**

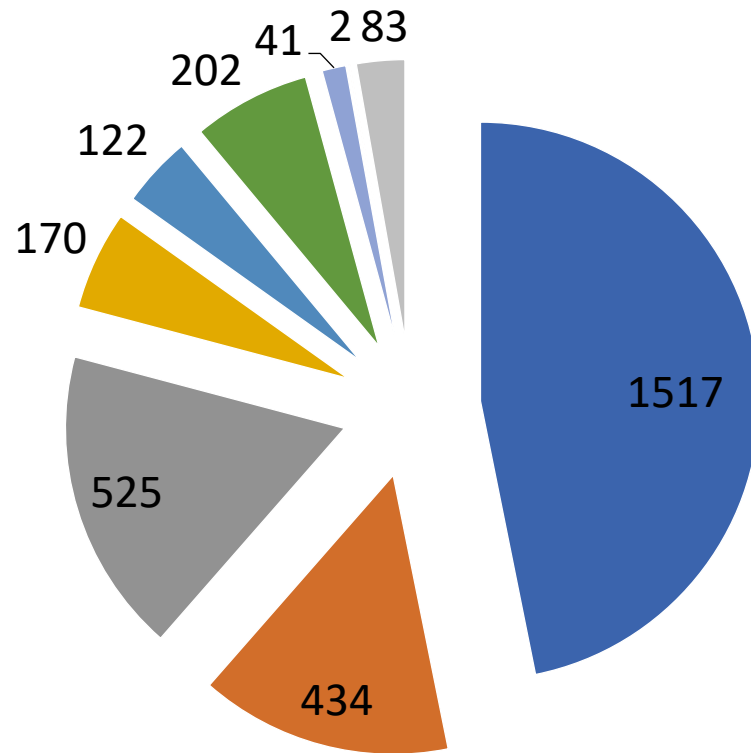
(cytostatika, antikroppar, immunterapi....)

*Hormonell terapi*



# Antal nya fall i Sverige 2022

Ovarial- tubar och primär peritonealcancer (undantag mesoteliom) handläggs på samma sätt



- Corpuscancer
- Ovarialcancer
- Cervixcancer
- Vulvacancer
- Uterus NUD
- Tubarcancer
- Vaginalcancer
- Placenta
- Ospec ställe

# Behandlingsbegrepp inom onkologin

- Adjuvant behandling: postoperativ förebyggande behandling när tumören är avlägsnad i sin helhet
- Kurativ behandling: behandling som avser att bota dvs helt avlägsna tumörsjukdomen
- Neoadjuvant behandling: behandling före den huvudsakliga behandlingen ex cytostatika före kirurgi eller före kurativ strålbehandling
- Palliativ behandling: förebygger och lindrar symtom behandlingen bör leda till att höja livskvaliteten
- Konsoliderande behandling: ökar chansen till bot eller förlänger tiden till sjukdomsprogress/återfall
- Konkomitant behandling: flera behandlingandlingsmodaliteter kombineras ex cytostatika och strålbehandling



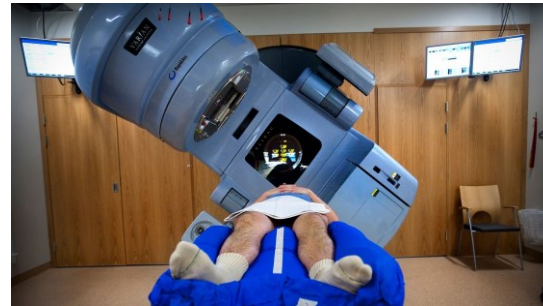
# (Gyn)Onkologisk behandling



Medicinsk behandling



Strålbehandling



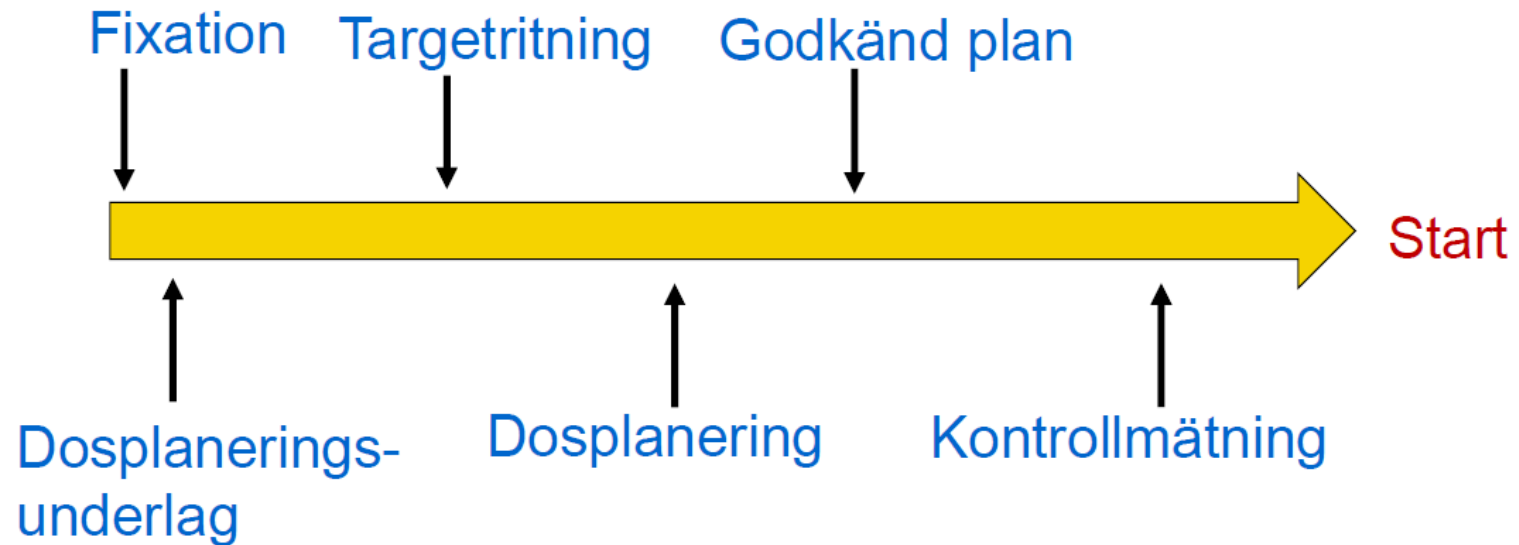
# Vad är strålbehandling

- Joniserande strålning orsakar dubbelsträngsbrott på DNA
  - indirekt via H<sub>2</sub>O-molekyler fria radikaler
  - direkt skada (ovanligare)
- Cancerceller saknar vissa reparationsvägar
- Friska celler kan reparera skador till en viss del
  - långtidsbiverkningar ex fibrosbildning
- Yttre/extern strålbehandling = strålning utifrån
- Brachyterapi = strålkällan förs in i patienten



# Tillvägagångssätt

- Dosplanerare + leg sjukhusfysiker + gynekolog + strålsköterska





# Hur vet man att dosen hamnar på rätt ställe varje gång

- Dosplaneringsunderlag
  - CT, MR, PET-CT
  - Patienten i behandlingsposition och fixerad "bekvämt"
    - Fasta kuddar, vacuumpåsar, masker etc
- Kontrollbilder varje dag som granskas

## Specifikt för gynekologisk cancer

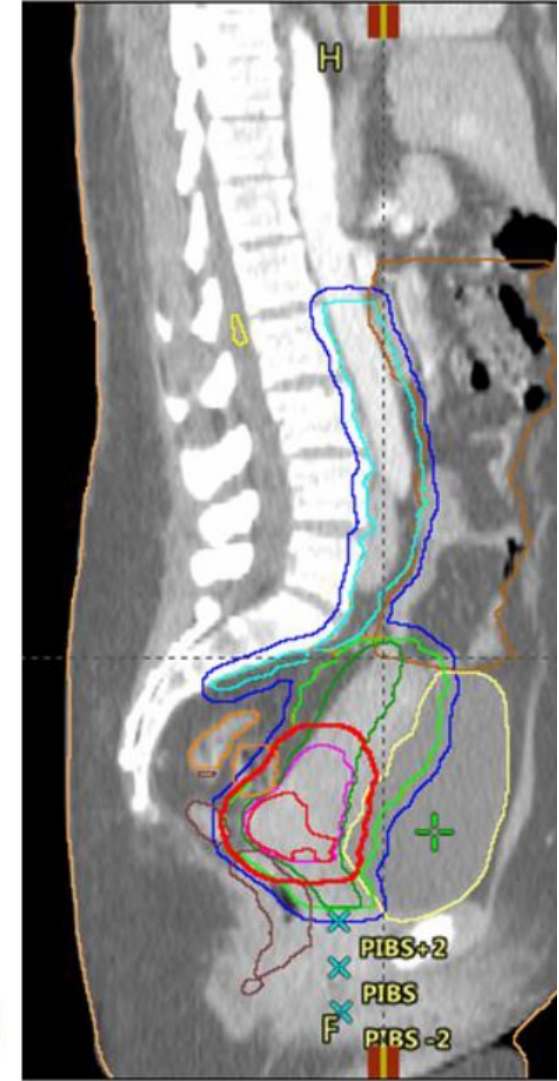
- Ska urinblåsan vara tom eller full?
- Laxering?
- Markör vagina, ljumskärr, annat?



# Exempel på targetritning

- Marginaler bestäms utifrån organets
  - ✓ Rörlighet
  - ✓ Strålkänslighet
  - ✓ Placering i kroppen- riskorgan
- Riskorgan vid gynekologisk cancer:
  - Urinblåsa
    - ✓ Tarm
    - ✓ Höftled
    - ✓ Ryggmärg
    - ✓ *Ovarier*

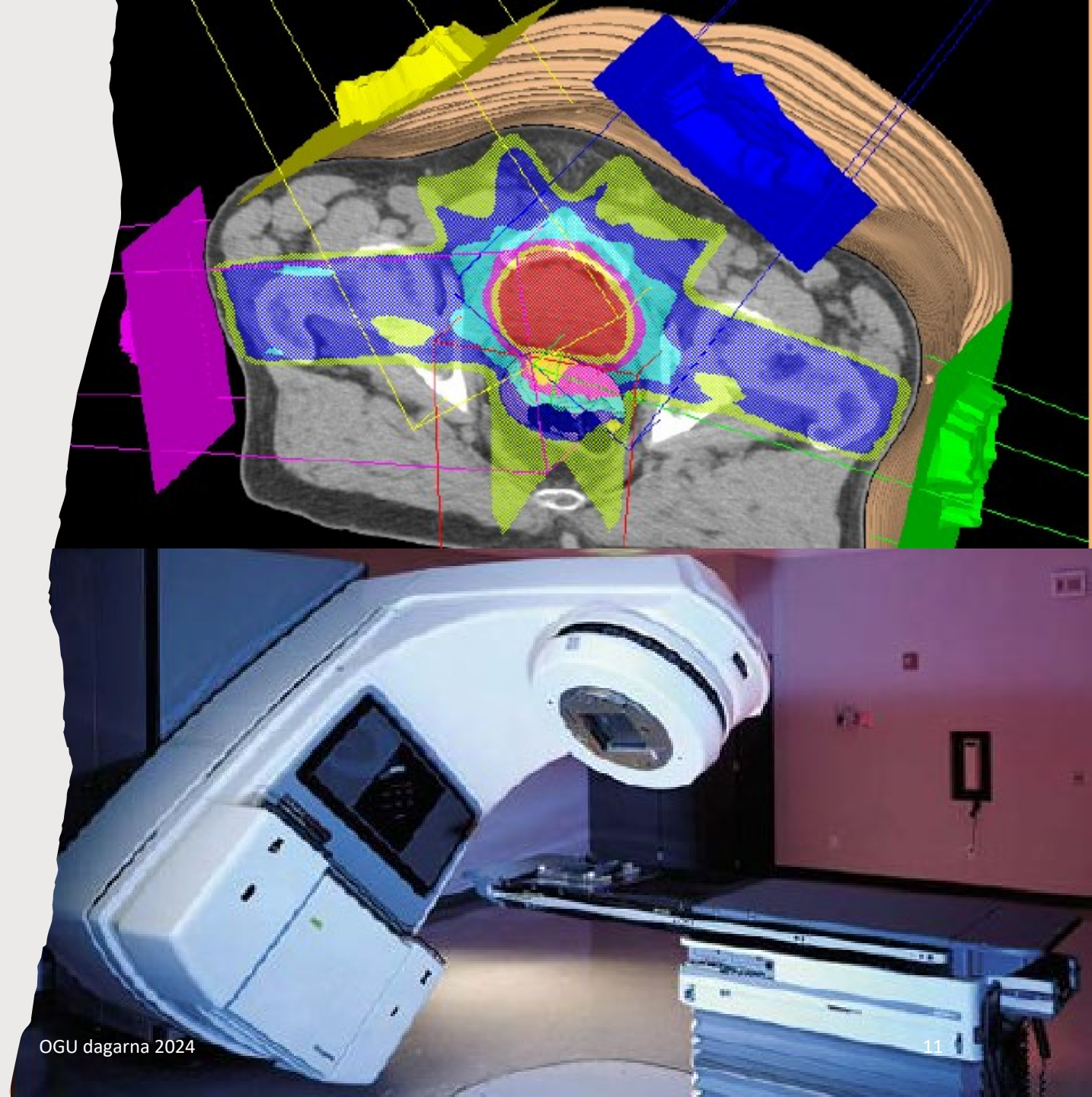
- Bladder
- BODY
- Bowel outer ext
- CouchInterior1
- CouchSurface1
- CTV-E
- CTV-N1
- CTV-N2
- FemoralHead\_L
- FemoralHead\_R
- ITV 45
- ITV-T LR
- Kidney L
- Kidney R
- MR CTV-T\_HR
- MR CTV-T\_LR
- MR GTV-N1
- MR GTV-N2
- MR GTV-T
- PTV\_45(-LN)
- PTV\_45(-LN+5)
- PTV\_45.0
- PTVN1\_55.0
- PTVN2\_57.5
- Rektum
- Sigmoid
- Spinal cord
- Z\_bladder
- Z\_bowelbag
- Z\_homogen<103%
- Z\_Kidney R
- Z\_rectum



### Intensy Modulated RadioTherapy:IMRT

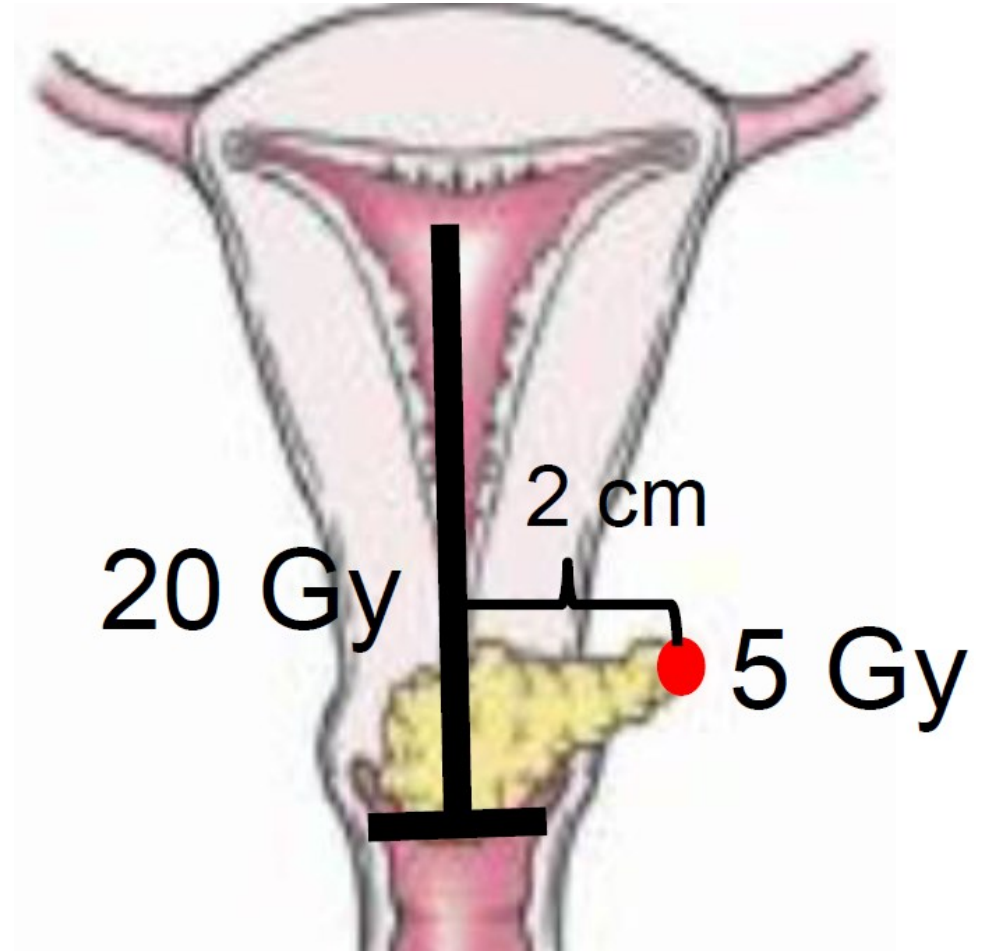
IMRT gör det möjligt att med hög precision anpassa stråldosen till tumörens form och specifika strålningskänslighet. Genom IMRT minskas även risken för att frisk vävnad skadas.

- Fördelen med IMRT är att strålfälten mer exakt kan anpassas till tumörens utbredning även om tumörens utbredning är oregelbunden, genom flera anpassade fält
- Detta medför i sin tur att man i en större omfattning kan undvika att bestråla kringliggande vävnad



# Brachyterapi

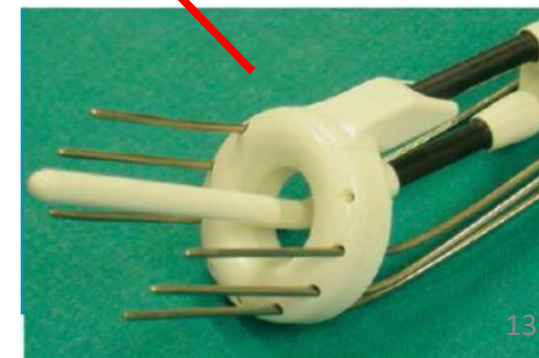
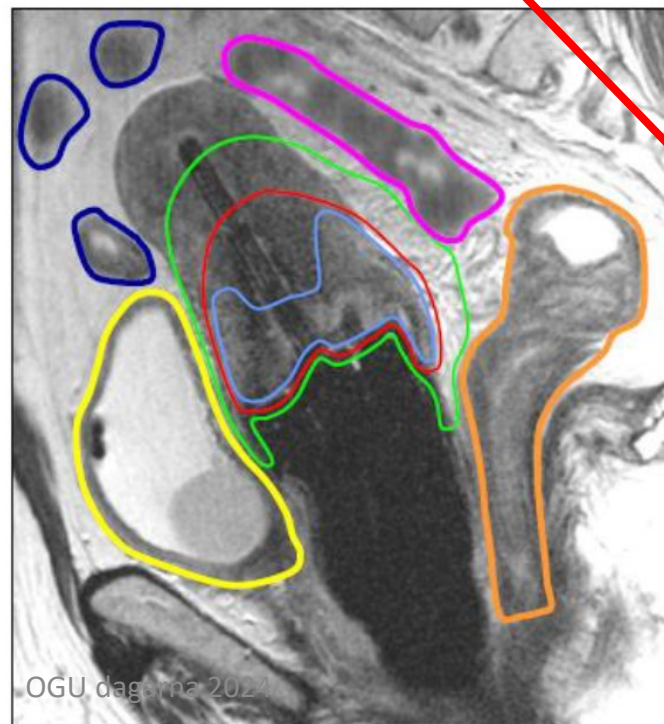
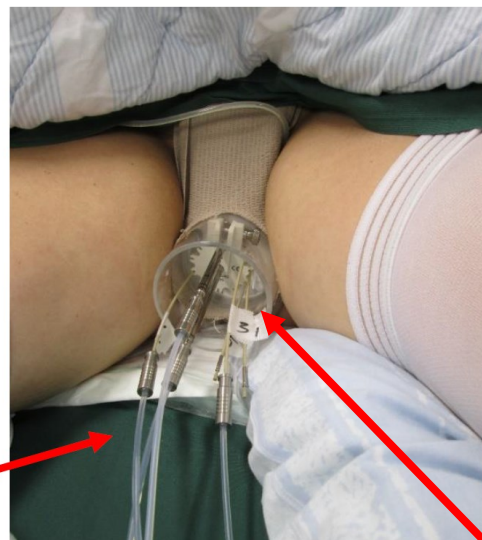
- Stråldosen levereras *nära* eller *i* tumören
- Hög stråldos till begränsat område och snabbt dosfall= mindre biverkningar än om samma dos givits med extern behandling (Inversa kvadratlagen, dosen faller med kvadraten på avståndet)







Ledare till strålkällan



## **Akuta strålbiverkningar:**

veckor -månader

- Inflammation
- Slemhinnor
- Benmärg
- Tarm
- Hud
- Övergående eller utvecklas till sena-

## **Sena strålbiverkningar:**

kommer efter flera år

- Fibros
- Beror till en del på försämrad genomblödning
- Kan påverka alla organ i området
- Kroniska

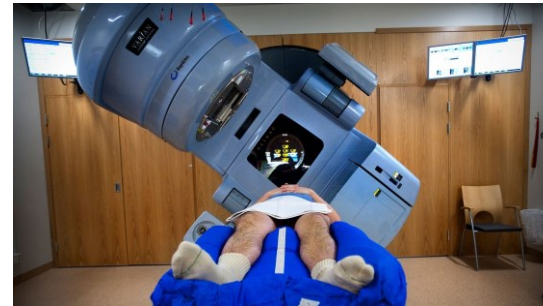
# (Gyn)Onkologisk behandling



Medicinsk behandling



Strålbehandling



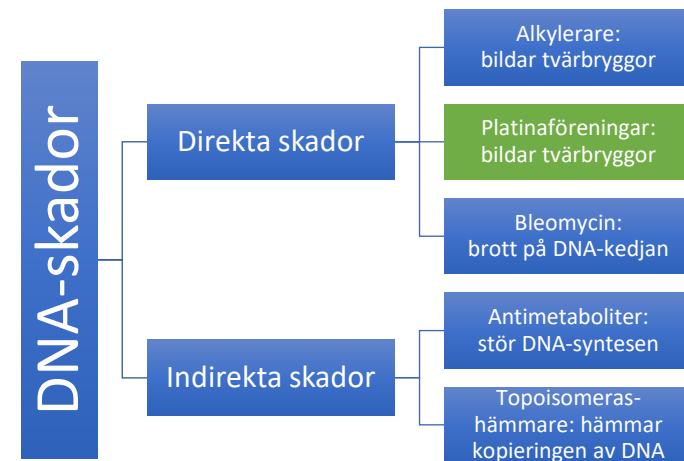
# Medicinsk onkologisk behandling

Cytostatika :  
DNA-skadande,  
mitoshämmare

Målstyrd  
behandling



# Cisplatin



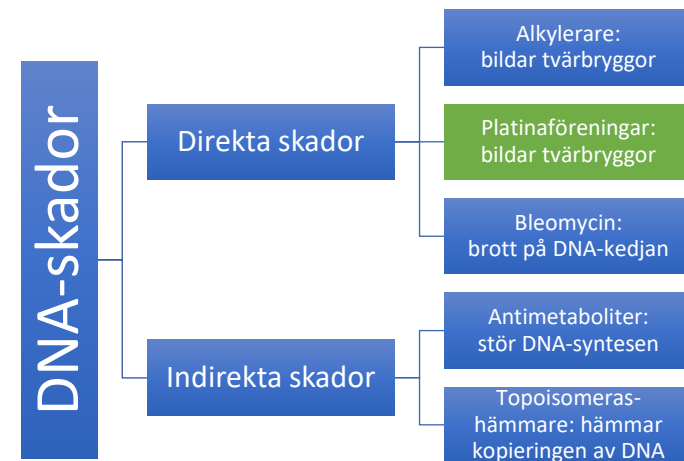
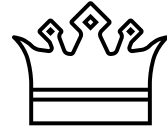
## Indikationer

- **Cervixcancer, icke-epitelial ovarialcancer, huvud- och halscancer, testikelcancer**

## Biverkningar

- Högemetogent
- Nefrotoxiskt
- Kontrollera vätskebalansen
- Ska inte kombineras med aminoglykosid
- Ototoxiskt
- Frikostig hörselkontroll

# Karboplatin



## Indikationer

- **Ovarialcancer, corpuscancer, cervixcancer, huvud- och halscancer, bröstcancer**

## Biverkningar

- Inte lika toxiskt för hörselorgan och njurar som cisplatin
- Allergiska reaktioner, framför allt vid upprepade behandling

# Paklitaxel

Mitoshämmare

Vinca-alkaloider

Taxaner

## Indikationer

- **Ovarialcancer, endometriecancer, cervixcancer** bröstcancer

## Biverkningar

- Premedicinering med betametason, antihistamin
- Tryck över bröstet, ont i ländryggen, rodnad (obs ! ej allergisk reaktion)
- Allergiska reaktioner
- Neutropeni
- Neuropatier (cremofor- lösningsmedlet i infusionen)
  - ✓ Stickningar, domning, fumlighet, muskelsmärta

## Akuta biverkningar

- Cytostatika påverkar alla kroppens celler i olika grad
- Celler som delar sig snabbt påverkas mest
  - Benmärgspåverkan
  - Alopeci
  - Slemhinnor: mukosit, illamående, diarré

## Sena biverkningar

- Infertilitet (spermie /äggnedfrysning)
- Sekundära maligniteter (

# Målstyrd behandling: Fyra huvudgrupper

1



## Antikroppar

Stora molekyler som riktar sig mot proteiner på tumörcellernas utsida eller som finns fritt i blodet

De generiska namnen slutar ofta på -mab

2



## Små, designade molekyler

Riktar sig mot proteiner inuti tumörcellerna

De generiska namnen slutar ofta på -ib eller -nib



## CAR-T-celler

Genetiskt modifierade T-celler

(3)



## Antikropp-drog-konjugat (ADC)

Dödar cancerceller inifrån medan friska celler

som saknar tumörytantigenet som antikroppen binder till skonas

# Bevacizumab

---

Blockerar tillväxtfaktorn VEGF

---

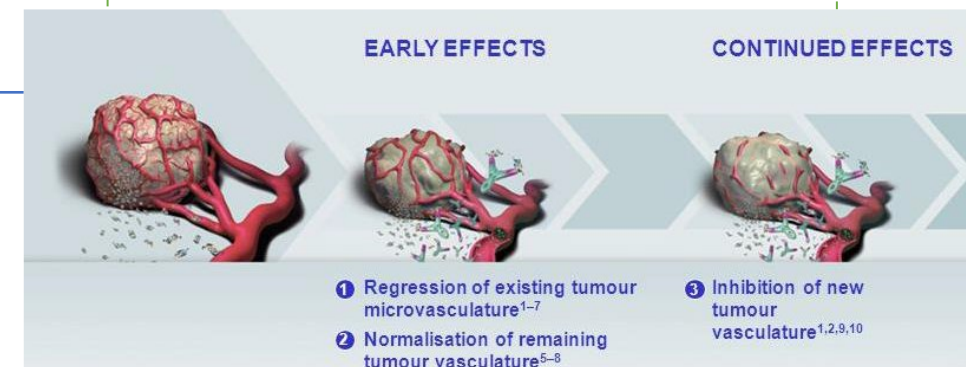
Hämmar angiogenes (kärlnybildning)

---

Många cancerformer, **ovarialcancer**,  
**recidiverande cervixcancer**  
(koloncancer, lungcancer)

## Biverkningar

- Tarmperforation 3-6%
- Hypertension 20%
- Proteinuri 7%
- Blödningar/blodpropp 4-8%



# Immunterapi

Immunförsvaret känner igen allt som är kroppseget

Om något främmande dyker upp går immunförsvaret till attack

Immunförsvaret kan attackera tumörer, men efter ett tag stänger tumören av immunförsvaret

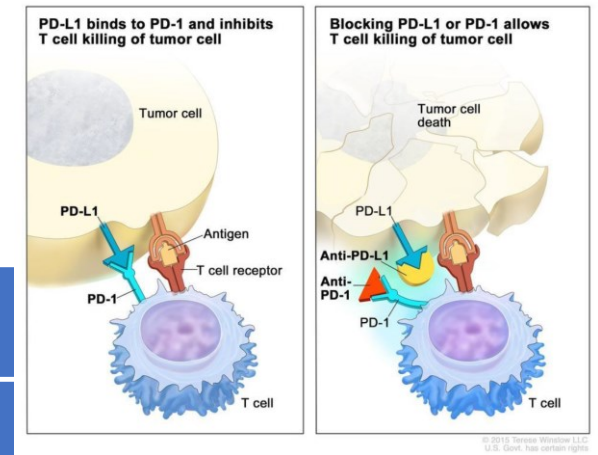
Avstängningsknappar på T-cellerna: PD-1 (Programmed death 1)

PD-1-hämmare sätter sig som en kåpa över avstängningsknappen PD-1 och då fortsätter T-cellen att vara aktiv

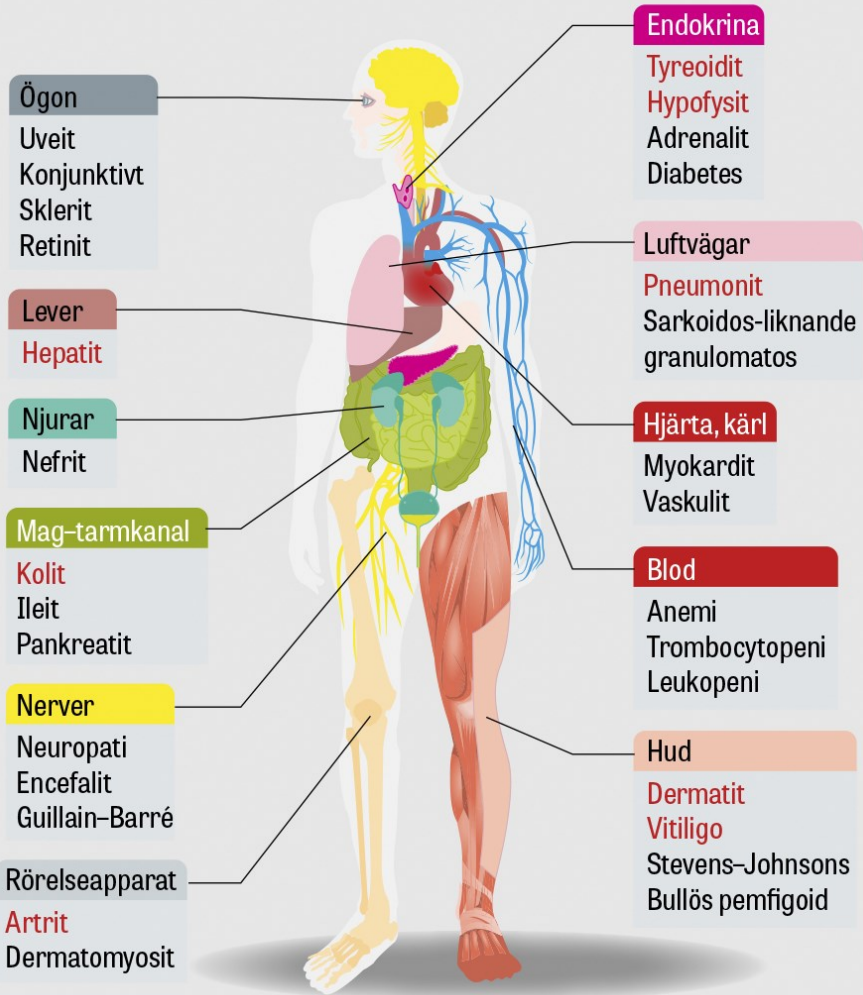
PDL1 (PDL2) –hämmare (verkar perifert på tumörcellen)

CTLA 4-hämmare (verkar centralt på T-cellen)

Antikropparna bryter interaktionen mellan tumörcellen och TK-cellernas (CD8+) inhibitoriska interaktion via PD-L1 – PD-1 receptorn



**FIGUR 1.** Översikt över de organ som kan drabbas av immunrelaterade biverkningar i samband med onkologisk behandling med immunkontrollpunkts-hämmare

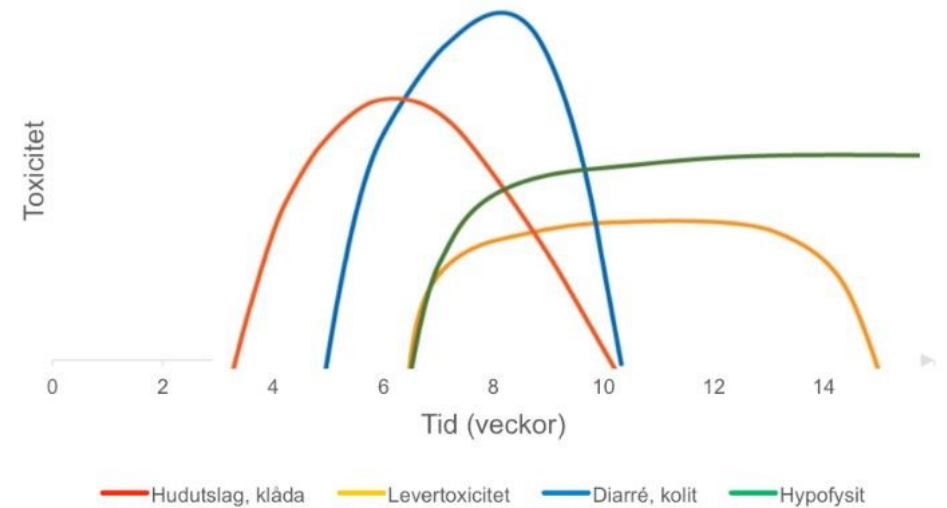


► Biverkningar i röda bokstäver betraktas som vanliga och förekommer hos minst 5 procent av patienter som behandlas med någon av regimerna.

Läkartidningen 50-52/2021

# Biverkningar immunterapi

- Icke-specifik immunaktivering
- Patofysiologin bakom immunrelaterade biverkningar är inte till fullo förstådd men hela immunoterapigruppens biverkningar är likartade
- Överaktivering av immunförsvaret
- Många olika organ kan drabbas
- Kan komma sent (månader)
- Vanligast
  - ✓ Trötthet (de flesta)
  - ✓ Klåda och utslag
  - ✓ Påverkan på sköldkörteln
- Allvarliga
  - ✓ Kolit
  - ✓ Hepatit
  - ✓ Hypofysit



Figur 1. Toxicitet vid immunbehandling med checkpointhämmare.



# Översikt ”små molekyler” Riktat sig mot proteiner inuti tumörcellerna

Läkemedel	Målprotein	Indikation
Olaparib, niraparib	PARP	<b>Höggradig ovarialcancer</b> , bröstcancer, prostatacancer
Krizotinib	ALK	ALK-positiv icke småcellig lungcancer
Vemurafenib, trametinib	BRAF, MEK	Malignt melanom <b>Låggradig serös ovarialcancer</b>
Everolimus, temsirolimus	mTOR	Bröstcancer, lymfom ??
Ibrutinib, idelalisib	BTK, PI3K	B-cellslymfom, kronisk lymfatisk leukemi
Bortezomib, karfilzomib, ixazomib	Proteasomen	Multipelt myelom
<b>Palbociklib</b> , abemaciklib, ribociklib	CDK	<b>Sarkom</b> , bröstcancer
Lenvatinib	RTK	<b>Endometrie cancer</b>
Venetoclax	BCL2	Lymfom, kronisk lymfatisk leukemi

# Polyadiposribospolymeras (PARP)

---

PARP är ett enzym (katalytiskt protein) som är involverat i reparationen av skadat DNA och behövs för att celler skall kunna dela- och föröka sig

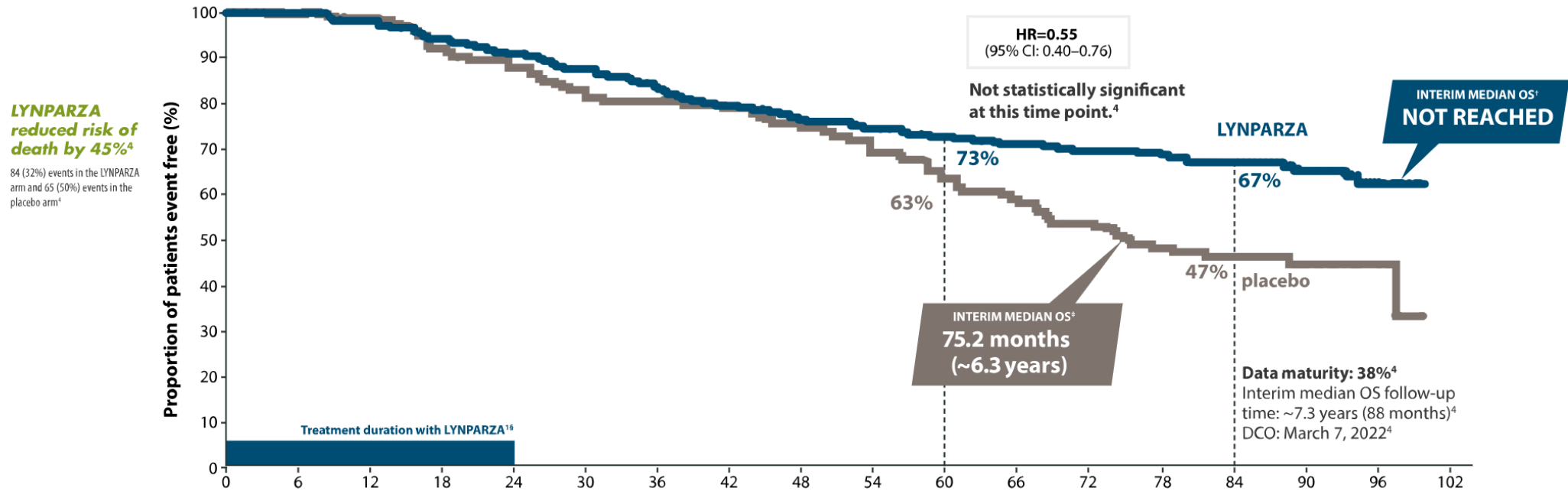
För normala celler → PARP-aktivitet behövs för friska vävnader

**PARP-hämmare, förhindrar cancerceller från att reparera sig**

# SOLO-1: Overall Survival

**INTERIM OVERALL SURVIVAL DATA** Prespecified descriptive interim analysis in patients with a BRCAm<sup>4</sup>

**Interim Overall Survival: At 7 years, approximately two-thirds (67%) of patients were alive with LYNPARZA and 47% were alive with placebo<sup>4</sup>**



Number of patients at risk at DCO: March 7, 2022

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102
<b>LYNPARZA</b>	260	252	246	236	227	214	203	194	185	177	170	165	159	157	153	79	21	0
<b>Placebo</b>	131	128	125	114	108	100	97	92	87	80	73	67	60	54	52	21	6	0

# Hormoner, antihormoner

- Medoxyprogesteron: påverkar PR som i sin tur aktiverar/hämmer gener (PR-A, PR-B) inblandade i tillväxt/adesion/differentiering
  - Hormonberoende endometrioid endometrie cancer
- Letrozol: hämmar aromatas
  - Låggradig serös ovarialcancer, leiomyosarkom
- Anastrozol: hämmar aromatas
  - Låggradig serös ovarialcancer, leiomyosarkom
- (Tamoxifen: blockerar östrogenreceptorn
  - Låggradig serös cancer



---

Diagnos via kvinnoklinik

Remiss till Nationellt centra (Lund, Linköping, Sahlgrenska, Solna)

nMDK ons kl 15:00

Primärbehandling kirurgi i majoriteten av fallen: vulvaresektion, sentinel node, körtelutrymning

# Vulvacancer

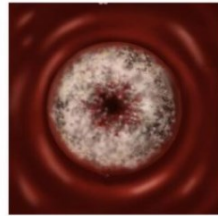
- **Adjuvant postoperativ strålbehandling:** Snäv marginal: strålbehandling övervägs för att minska risken för lokalt återfall där hänsyn tas till riskfaktorer som marginalens storlek, LVSI, tumörstorlek, invasionsdjup
- **Primär kurativ strålbehandling:** lokalt avancerad icke-operabel vulvacancer
  - d.v.s. primär, kurativt syftande radiokemoterapi är aktuellt
  - när tumören inte bedöms operabel p.g.a. storlek, utbredning, regionala lymfkörtelmetastaser (inguinalt och pelvint) och närhet till riskorgan
- **Behandling av sprid sjukdom eller recidiv:** Reoperation, excentration..., rebestrålning om det är möjligt ev cytostatika

**Körtelmetastaser i ljumskarna – viktigaste prognostiska faktorn! N- : 75% 5års överlevnad N+: 35% 5års överlevnad**

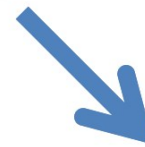
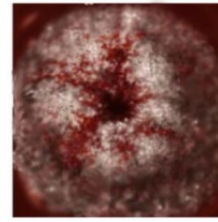
# Cervixcancer

Kirurgisk behandling:

- Hysterektomi
- Körtelutrymning



**IA**  
**IB1-2**  
**IIA1**



**IB3**  
**IIA2**  
**IIB**  
**III**  
**IVA**









# Framtiden

---



Terapeutiska vacciner



Konkomitant immunterapi som tillägg  
till radiokemoterapi



Neoadjuvant cytostatika före  
radiokemoterapi

## Kirurgisk behandling (robotassisterad):

- Hysterektomi
- Bilateral salpingofoektomi
- Sentinel nodes, körtelutrymning
- Omentresketion

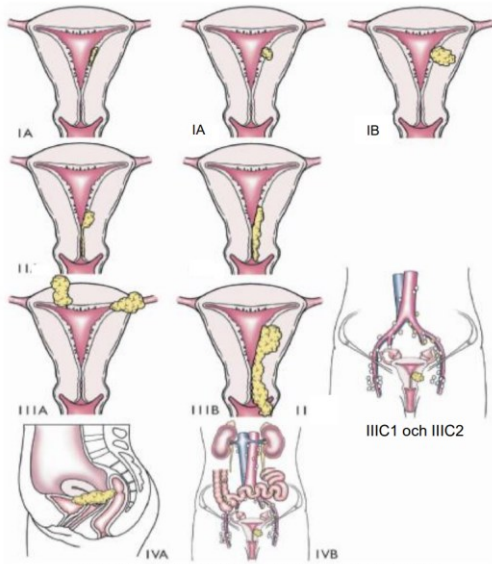


Fig. 1. Carcinoma of the corpus uteri. Staging uterine cancer. Primary tumor and metastases (FIGO).

## Adjuvant postoperativ behandling

Stadium I-II, endometrioid – kontroller

Stadium I-II icke endometrioid – paklitaxel/karboplatin x 4

Stadium IIIB och IIIC – paklitaxel/karboplatin x 4 + extern strålbehandling

Stadium III A och IV – paklitaxel/karboplatin x 4-6

Avancerad sjukdom eller interkurrent sjukdom som hindrar anestesi : en el flera hormonspiraler, peroralt gestagen, Immunterapi

Fertilitetsparande handläggning – få patienter medoxypogesteron 200mg x 1-2

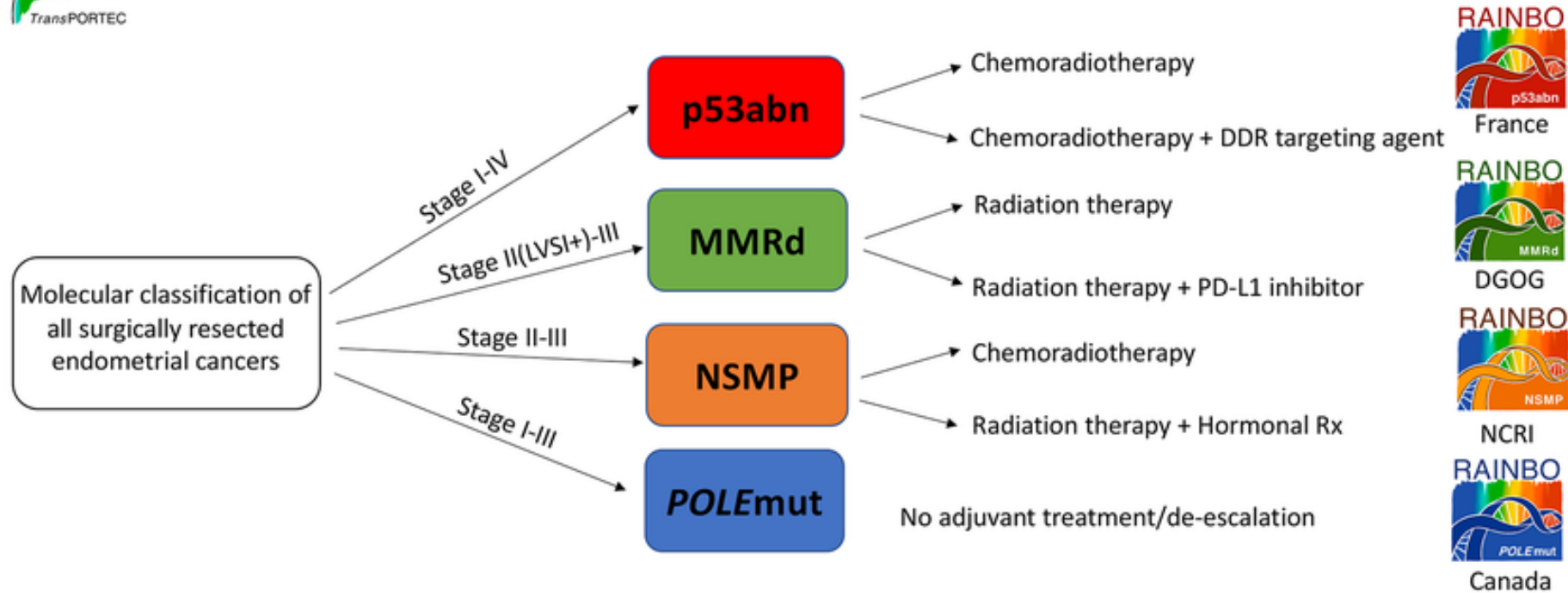
# ProMisE=Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer

NSMP=no specific molecular profile

	POLE muterade	dMMR/MSI high	NSMP/p53 wt	p53 abnormal
Prevalens %	5-15	25-30	30-40	5-15
Ytterligare molekylär profil	MSS, mycket låga copy number avvikelser	låga copy number avvikelser	MSS, låga copy number avvikelser	MSS höga copy number avvikelser
Vanligaste histopatologi	Endometrioid	Endometrioid	Låggradiga, ofta ER/PR +	Alla subtyper
Kliniska faktorer	Lägre BMI, tidigt stadium	Högre BMI, ibland Lynch syndrom	Högre BMI	Lägre BMI, avancerat stadium
Prognos	Utmärkt	Intermediär	Intermediär	Dålig
Diagnostiskt test	Genpanel	IHC MMR proteiner, genpanel	IHC med p53 wt, genpanel	IHC p53 abn, genpanel
Klinisk betydelse	Avstå adjuvant kemo i tidiga stadier?	Ca 50% svarar på immunterapi		



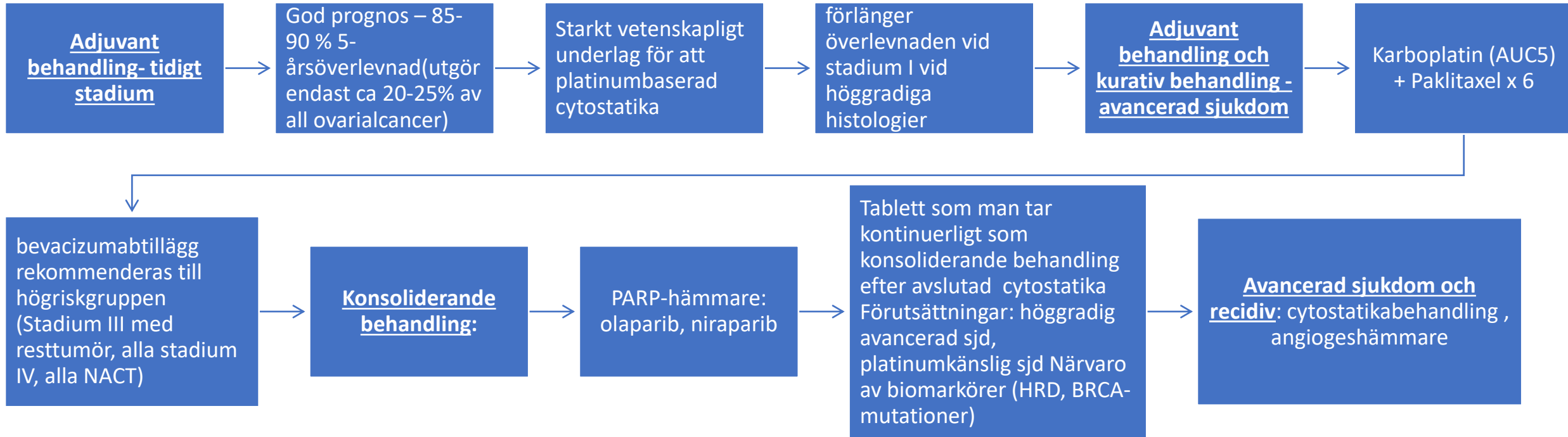
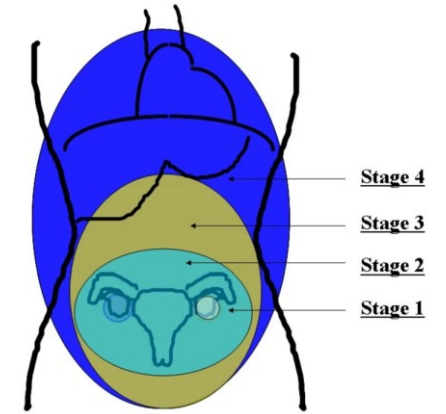
# TransPORTEC RAINBO Umbrella Trial



DDR- DNA damage response  
 PD-L1 inhibitor- immune checkpoint blockade therapy

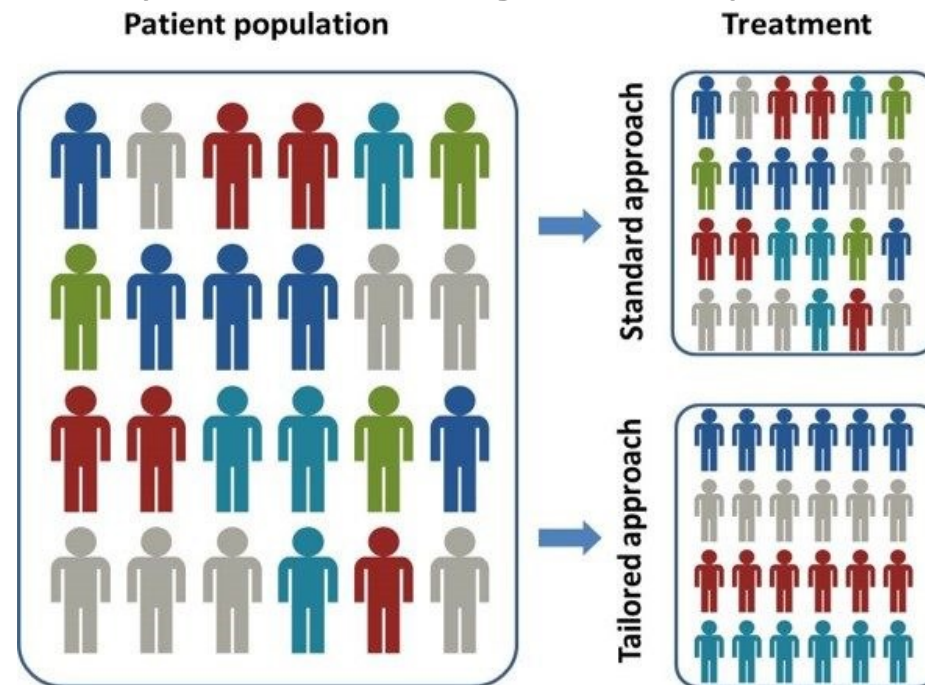
## Kirurgisk behandling:

- Bilateral salpingofoektomi
- Hysterektomi
- Körtelutrymning (förmodat st I)
- Omentresektion
- Tarmresektion vb
- All makroskopisk synlig tumör extirperas



# Medicinsk onkologi nu och ännu mer i framtiden

- Individualiserad behandling där biomarkörer (t ex BRCA HRD, dMMR) styr behandlingsval → precisionsmedicin



# Take home messages

- **Strålbehandling: effektiv, exakt, resurskrävande kräver noggrannhet högt säkerhetstänk, biverkningar kan komma sent (efter flera år)**
- **Immunterapi: cervix cancer, endometriecancer**
- **PARP- hämmare- ovarialcancer**
- **Målriktad beh – rätt behandling till rätt tumör i rätt patient**
- **Nya typer behandling ger andra panorama av biverkningar som vi måste lära oss behärska**





<https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/vardprogram/>



Tack

