



Hyvänlaatuisten munasarjamuutosten epidemiologiaa

Maarit Vuento, LT

Tays

SGY 18.4.2013 Hämeenlinna

Sidonnaisuudet

LT, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, gynekologisen onkologian suppea spesialiteetti

Päätoimi

- Gynekologisen onkologian vt. osastonylilääkäri, Tays, Naistentautien ja synnytysten vastuualue

Sivutoimet

- Yksityislääkäri – gynekologin vastaanotot Terveystalo, Tampere ja Pirkanmaan Syöpäyhdistyksen poliklinikka, Tampere

Luottamustoimet terveydenhuollon alalla

- Pohjoismaisen gynekologisen onkologian yhdistyksen (NSGO) hallituksen jäsen
- SGY:n gynekologisen onkologian (FIN-GOG) pienryhmän jäsen
- Suomen Kolposkopiayhdistyksen hallituksen jäsen

Toiminta terveydenhuollon ohjaukseen pyrkivissä hankkeissa

- Käypä hoito -ryhmien jäsen (Munasarjasyöpä, Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnytinten solumuutokset)

Muut sidonnaisuudet

- Luennoitsijana Bayer Oy:n järjestämissä naistentautien koulutustilaisuuksissa lääketieteen kandidaateille neljä kertaa 2011-2013 aikana
- Swedish Orphan Biovitrum (Sobi) Removab-asiantuntijaryhmän kokoukset kaksi kertaa
- Osallistunut ulkomaiseen kongressiin Taysin naistentautien ja synnytysten vastuualueen nimettynä virallisena edustajana (Biovitrum Oy, LEO Pharma Oy, MSD Oy, Roche Oy)



Epidemiologia

Sairauksien yleisyyttä väestössä tutkiva tieteenala

%

%

%

%

%

%

%

%

%

%

%

%

Hyvänlaatuisten munasarjamuutosten epidemiologiaa

Taustaa

Jaottelu

- Toiminnalliset munasarjakystat
- Hyvänlaatuiset munasarjakasvaimet
- Muut kasvainta muistuttavat muutokset

Yleisyys eri ikä- ja potilasryhmissä

Hyvänlaatuiset munasarjamuutokset

Taustaa

- Yleinen gynekologinen löydös, jota yleensä voidaan seurata
- Toisaalta voi vaatia kirurgista toimenpidettä oireiden (kivut, painontunne) lievittämiseksi, komplikaatioiden (vuoto, torsio) ehkäisemiseksi tai pahanlaatuisen muutoksen poissulkemiseksi
- Yleensä diagnosoidaan 20-40-vuotiailla, mutta esiintyy kaikenikäisillä
- Tarkkaa insidenssiä ei tiedetä
Jordan SJ et al, Obstet Gynecol 2007
- USA 2002: 44000 naista, sairaalahoito, primaarisyy hyvänlaatuinen munasarjakasvain ->
- Hoitokulut 264 milj \$US

Taustaa - Munasarjamuutokset

Toiminnalliset ja muut ei-neoplastiset kystat

Munasarjakasvaimet

- Hyvänlaatuiset 80%
- Rajalaatuiset (borderline) 5%
- Pahanlaatuiset 15%

Toiminnalliset munasarjakystat

Follikkelikysta (cysta follicularis)

- Kehittyy puhkeamattomasta munarakkulasta (häiriö hypotalamus-hypofyysi-ovario –akselin toiminnassa)
- Ohutseinäisiä, yksilokeroisia
- Yleensä 3-8 cm, harvoin yli 10 cm
- Usein oireettomia, isot voivat aiheuttaa painontunnetta
- Kystan sisäpinnan granuloosasolukon tuottama estrogeeni voi aiheuttaa oireita (vuotohäiriöt)

Toiminnalliset munasarjakystat

Keltarauhaskysta (cysta corporis lutei)

- Keltarauhanen runsasverisuoninen, rauhasen sisälle tapahtuva vuoto -> kysta
- Keltarauhaskysta, jos > 3 cm
- Usein oireettomia
- Tylppää, toispuoleista alavatsakipua
- Keltarauhaskystan ruptuura voi johtaa hemoperitoneumiin (potilaat, joilla hyytymishäiriö tai antikoagulanttihoito)

Toiminnalliset munasarjakystat

Teeka-luteiinikystat

- Harvinaisimpia toiminnallisista kystistä
- Syntyvät koriongonadotropiinin stimuloimina rypäleraskauden, istukkaperäisten kasvaimien, monisikiöraskauksien tai eksogeenisen ovarion hyperstimulaation (lapsettomuushoidot) yhteydessä
- Mola potilaista n. 15%:lla
- Yleensä molemminpuolisia
- Raskauden aikana todetaan 2. trimesterillä, jolloin β -hCG korkeimmillaan
- Voi liittyä androgeenierityksen nousu

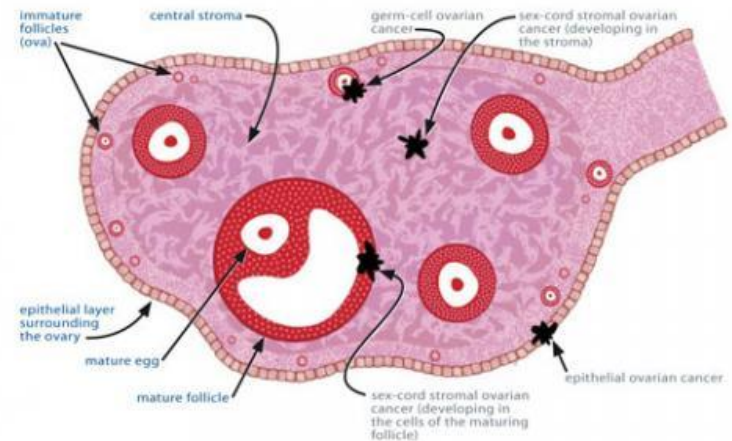
Toiminnalliset munasarjakystat

Cysta simplex

- Ovarioon tai tuubaan (cysta parovarialis) liittyvä yksilokeroinen, sileäseinämäinen kysta
- Kyseessä voi olla degeneroitunut funktionaalinen kysta tai Walthardin saarekkeesta, Wolfin tiehyen jäänteestä tai ovarion retentiokystasta alkunsa saanut tuumori

Taustaa - Munasarjakasvaimet

- Munasarjan kudostyypit
 - *Pintaepiteeli*
 - *Sukupiena*
 - *Strooma*
 - Kaikista näistä voi syntyä sekä hyvänlaatuisia että pahanlaatuisia kasvaimia
 - Osa epiteliaalisista munasarjakasvaimista lähtöisin tuubasta?!
- Kurman RJ, Human Pathol 2011



canceraustralia.gov.au

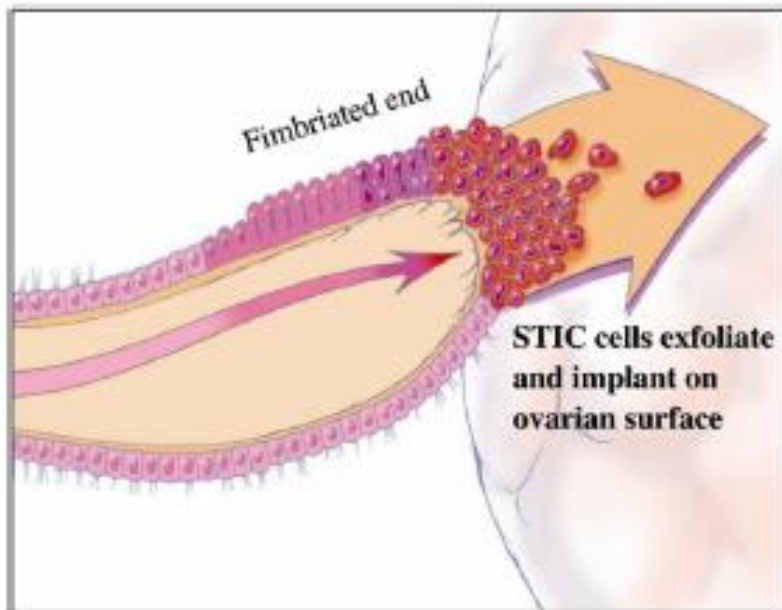


Fig. 3 Spread of STIC from the fimbria to the ovarian surface. (Reprinted with permission from: Kurman RJ, Shih IM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. Am J Surg Pathol 2010;34:433-43 [70].)

Tubal epithelium implants on ovulation site

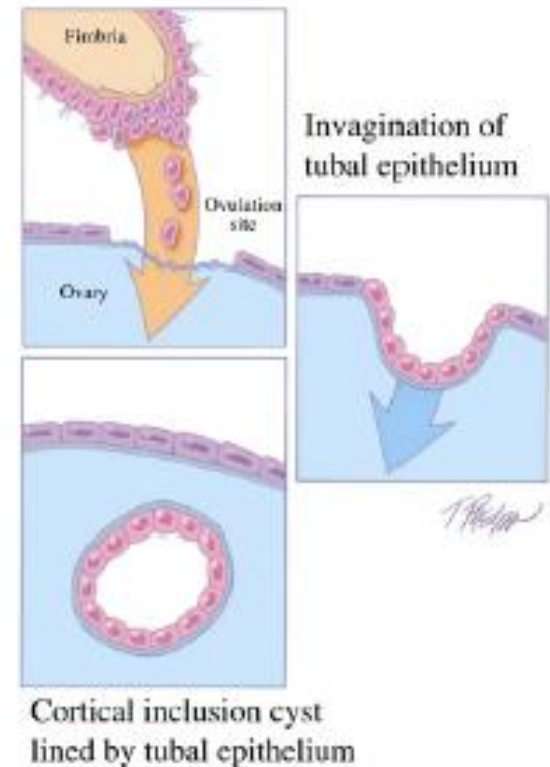


Fig. 7 Development of a cortical inclusion cyst from tubal epithelium. (Reprinted with permission from: Kurman RJ, Shih IM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. Am J Surg Pathol 2010;34:433-43 [70].)

Robert J Kurman, le-Ming Shih, Human Pathol 2011

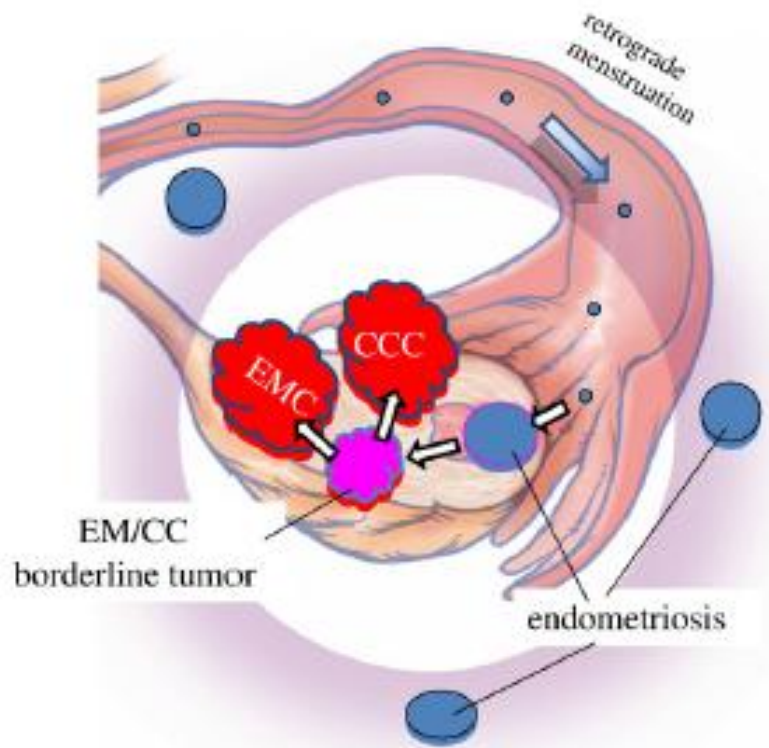


Fig. 9 Development of low-grade endometrioid (EM) and clear cell (CC) carcinoma from endometriosis by retrograde menstruation. (Reprinted with permission from: Kurman RJ, Shih IM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010;34:433-43 [70].)

Hyvänlaatuiset munasarjakasvaimet

Epiteliaaliset

Seroosi kystadenooma

- Morfologia muistuttaa munatorven rakennetta
- 25% hyvänlaatuisista munasarjakasvaimista (länsimaat 30-40%)
- 20%:ssa molemminpuolisia

Hyvänlaatuiset munasarjakasvaimet

Epiteliaaliset

Musinoosi kystadenooma

- Toiseksi yleisin munasarjakasvainten histologinen alatyyppe, usein isoja – harvoin molemminpuolisia (2-5%)
- Hyvänlaatuisissa pienempi lokeroiden määrä / tuumorin koko
- Kasvainsolut muistuttavat joko suoliston limaatuottavaa lieriöepiteeliä (gastrointestinaalinen tyyppi) tai kohdunkaulan epiteeliä (endokervikaalinen tai seromusinoosi tyyppi)

Hyvänlaatuiset munasarjakasvaimet

Epiteliaaliset

Endometrioidiset kasvaimet

- Kystadenooma, adenofibrooma
- Harvinaisia, alle 1% hyvänlaatuisista munasarjakasvaimista
- Peri- ja postmenopausaalisilla naisilla
- Mikäli myös endometrioosia, potilaat keskimäärin 5-10 vuotta nuorempia

Kirkassolukasvaimet

- Harvinaisia
- Voivat esiintyä endometrioosin yhteydessä

Hyvänlaatuiset munasarjakasvaimet

Epiteliaaliset

Välimuotoisen epiteelin kasvaimet

- Harvinaisia, n. 2%
- Yleensä hyvänlaatuisia
- Koostuvat virtsateiden uroteelia muistuttavasta solukosta
- Brennerin tuumori yleisin

Hyvänlaatuiset munasarjakasvaimet

Sukupiena-stroomasolukasvaimet

Tekoomat I. teekasolukasvaimet

- Hyvänlaatuisia
- Kiinteitä, kellertäviä (streoidituotanto -> oireet)
- 80% postmenopausaalisilla naisilla

Sertolin-Leydiginsolukasvaimet

- Useimpien käyttäytyminen hyvänlaatuista
- Voivat tuottaa androgeeneja tai estrogeeneja

(Granuloosasolukasvaimet)

- Pidetään alhaisen pahanlaatuisuusasteen kasvaimina

Hyvänlaatuiset munasarjakasvaimet

Itusolukasvaimet

Dermoidikysta

- Kypsä teratooma
- Yleisimpiä munasarjakasvaimia
- 8-14% molemminpuoleisia, keskim. 5-7 cm
- Keskim. kasvunopeus 1.8 mm/v
- Kaikenikäisillä – insidenssi huippu 10-20-v:lla
- Struma ovarii (suurin osa kilpirauhaskudosta)- yli 40-v:lla (Meigsin syndrooma)
- < 1%:ssa spontaani puhkeaminen
- 0.1-1.4%:ssa voi malignisoitua

Stany MP, Hamilton CA. Obstet Gynecol Clin N Am 2008

Muut itusolukasvaimet ovat pahanlaatuisia

Muut kasvainta muistuttavat muutokset

Endometriooma

- Patogeneesi? Endometriumien implantoituminen ovarioon
- Oireettomista naisista 2-22%:lla endometrioosia
- Dysmenorrheapotilaista 40-60%:lla
- Infertiliteettipotilaista 20-30%:lla
- Endometrioosipotilaista 17-44%:lla on endometriooma
- Endometriooma yleisempi vasemmassa ovariossa – sigma estää endometriumsolujen kiertoa?

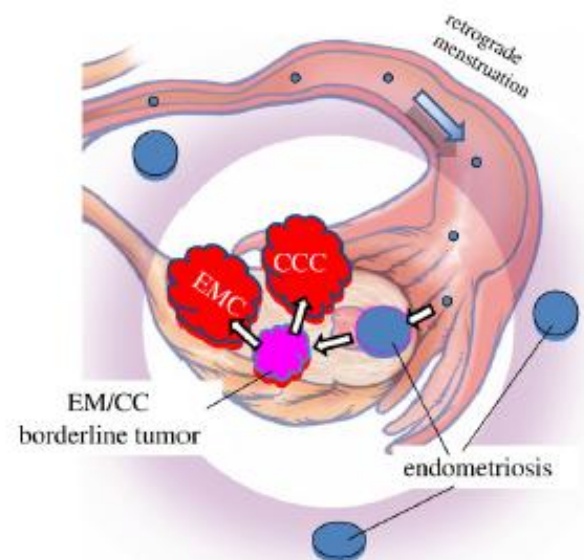


Fig. 9 Development of low-grade endometrioid (EM) and clear cell (CC) carcinoma from endometriosis by retrograde menstruation. (Reprinted with permission from: Kuman RJ, Shih IM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. Am J Surg Pathol 2010;34:433-43 [70].)

Muut kasvainta muistuttavat muutokset

Tuubo-ovariaaliabscesssi

- PID:n,
- Inflammatoriseen suolistosairauteen liittyvä tai
- Maligniteettiin liittyvän suoliperforaation komplikaatio

Yleisyys - Munasarjakystat

- Oireettomista fertiili-ikäisistä naisista 7,8 %:lta löytyy yli 2,5 cm:n kokoinen munasarjakysta
Borgfeldt ja Andolf 1999
- Oireettomista vaihdevuosi-ikäisistä naisista kysta löydetään 2,5-18 %:lta
Modesitt ym. 2003, Castillo ym. 2004

Yleisyys - Munasarjamuutokset

- Vaihdevuosi-ikäisten naisten seulonta-aineistossa kohdun sivuelimen hyvänlaatuinen poikkeavuus todettiin 0,8-1,8 %:lla ja pahanlaatuinen muutos 0,1 %:lla

Myers ym. 2006

Multimodaaliseulonta (UKCTOCS)

Menon et al. Lancet Oncol 2009;10:327-40

Kaikkiaan lisätutkimuksia tehtiin

- MMS-ryhmästä 4 355:lle (8.7 %)
- USS-ryhmästä 5 779:lle (12.0 %)

Kliinisiin jatkotutkimuksiin

- MMS-ryhmästä 167 naista (0.3 %)
- USS-ryhmästä 1 894 naista (3.9 %)

Operoitiin

- 97 naista (0.2 %) MMS-ryhmästä
- 845 naista (1.8 %) USS-ryhmästä

Multimodaaliseulonta (UKCTOCS)

Menon et al. Lancet Oncol 2009;10:327-40



	MMS	USS	Overall
Total surgeries	97	845*	942
Denied access to notes	0	1	1
Diagnostic laparoscopy, ovary normal, not removed	6	34†	40
Normal ovaries	0	15	15
Benign ovarian neoplasm	40	732	772
Ovarian neoplasm of uncertain behaviour (ICD-10 D39.1)	1‡	5	6
Primary peritoneal cancer (ICD-10 C48.2)	1	1	2
Other non-ovarian cancer	45	7¶	11
Metastatic ovarian cancer	3	5**	8
Non-epithelial neoplasm of ovary (ICD-10 C56)	0	1	1
Primary borderline epithelial neoplasm of ovary (ICD-10 C56)	8	20	28
Primary invasive epithelial neoplasm of ovary (ICD-10 C56)	32	23	55
Primary invasive epithelial neoplasm of fallopian tube (ICD-10 C57.0)	2	1	3
Total malignant neoplasms of ovary (ICD-10 C56) and fallopian tube (ICD-10 C57.0)	42	45	87
Screen-negative cancers within 1 year of screen			
Borderline epithelial neoplasm of ovary (ICD-10 C56)	1	0	1
Primary invasive epithelial neoplasm of ovary (ICD-10 C56)	4	8	12
Total malignant neoplasm of ovary (ICD-10 C56) and fallopian tube (ICD-10 C57.0)	5	8	13

*One participant refused access to notes, at the time of writing there is no ONS registration of a cancer for this case.
 †One woman was diagnosed with ovarian cancer at a second operation undertaken 22 months after the prevalence screen.
 ‡Patient developed postmenopausal bleeding while waiting for a repeat CA125 test and was diagnosed to have synchronous endometrial cancer and ovarian granulosa cell tumour.
 §Two endometrial cancers, one stomach cancer, one follicular lymphoma.
 ¶Three endometrial cancers, one cervical cancer, one anal cancer, one lymphoma, and one multiple myeloma.
 ||One pancreatic cancer, one colorectal cancer, and one cancer of the appendix.
 **Three breast cancers, one endometrial cancer, and one cancer of the appendix.

Table 3: Histology in women who underwent surgery as a result of screening (screen positives)

Yleisyys eri ikä- ja potilasryhmissä

Lapset ja nuoret

- Yleisin munasarjamuutos on kysta
- Yleisin hyvänlaatuinen kasvain on dermoidi kysta, joita 67% - bilateraalisia 25%
- Teini-ikäisillä munasarjakasvainten insidenssi n. 2.6/100 000 – vain 1% maligneja

Cartault A et al. Endocr Dev 2012

- Itusolutuumoreiden insidenssi (1985-2002 USA)
 - *< 1/1 000 000 imeväisikäiset*
 - *8/1 000 000 10-14-v:lla*

Schultz KA et al. Clin Obstet Gynecol 2006

Yleisyys eri ikä- ja potilasryhmissä

Munasarjamuutokset raskauden aikana

- Vanhempien raporttien mukaan insidenssi 1/2300 raskautta
- Uudemmat tutkimukset: 4%:lla sivuelinlöydöksiä
- Suurin osa funktionaalisia kystia, jotka häviävät spontaanisti 16 h mennessä
- Hyvänlaatuisista kasvaimista yleisimpiä dermoidi kysta ja seroosi kystadenooma, yhteensä > 50%
- Raskauden aikana munasarjakasvaimista maligneja 1%

Leiserowitz GS et al. Gynecol Oncol 2006

Yleisyys eri ikä- ja potilasryhmissä

Munasarjamuutokset section yhteydessä

- 43 adnexmuutosta, todettu ja poistettu section yhteydessä
- Kypsä kystinen teratoma (34.9%)
- Musiini kystadenoma (16.3%)
- Seroosi kysta tai kystadenoma (14.0%).
- Muita: endometriooma (11.6%), luteooma (7.0%), paraovarian cysts (4.7%), corpus luteum kysta (2.3%), fibrooma (2.3%), inclusio kysta (2.3%), seromusinoosi kysta (2.3%) and **borderline** seroosi kystadenoma (2.3%)
- Hobeika EM et al. Eur J Obstet Gynecol & Reprod Biol 2008 Sep, 140(1):124-5.

Yleisyys eri ikä- ja potilasryhmissä

Leikkauspotilaat

THL Tilastoraportti 5/2011

- Toimenpiteelliset hoitojaksot 2009
- Päätoimenpiteen mukaan (LA..., munasarjat)
 - *3844 potilasta - keski-ikä 43 vuotta*
 - *4001 hoitojaksoa*
- Munasarjoihin kohdistunut hoitojakso 37. sijalla
- Yleisin polvi ja sääri (42310 hoitojaksoa)

Yleisyys eri ikä- ja potilasryhmissä

Leikkauspotilaat

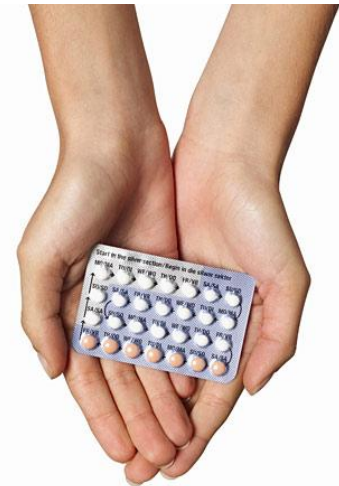
- Postmenopausaaliset potilaat
- 100 peräkkäistä TAH+BSO
- 200 adneksin histopatologinen tutkimus
 - *Ovariopatologiaa löytyi 31% (62/200)*
 - *91% hyvänlaatuisia*
 - *4% rajalaatuisia*
 - *5% pahanlaatuisia*

Annaiah TK et al. J Obstet Gynaecol 2012

Yleisyys eri ikä- ja potilasryhmissä

E-pillereiden käyttäjät

- **Ns. korkea-annoksisten e-pillereiden käyttäjillä vähemmän kystia ei-käyttäjiin verrattuna: 1.7% vs. 20%**
A cooperative study. JAMA 1974; 228: 68-9
- **Matala-annoksisilla e-pillereillä ei vaikutusta kystamuodostukseen**
Maguire K, Westhoff C. AJOG 2011
- **Cochrane katsauksen mukaan (8 RCT, 686 naista) e-pillereiden käytöstä ei hyötyä toiminnallisten kystien hoidossa**
Cochrane Database Syst Rev 2011 Sep 7; (9)



Yleisyys eri ikä- ja potilasryhmissä

E-pillereiden käyttäjät

- Hyvänlaatuiset munasarjakasvaimet e-pillereiden käyttäjillä harvinaisempia kuin ei-käyttäjillä (OR 0.79; 95% CI 0.60-1.05) Westhoff et al. Am J Epidemiol 2000
 - *Riskin pieneneminen todettiin sekä nykyisillä että aiemmin e-pillereitä käyttäneillä*
 - *Riski pieneni käyttöajan myötä (> 24 kk käyttäneillä)*
 - *Suurin riskin pieneneminen endometrioosi potilailla*
- Endometriooman koko pienenee matala-annoksisilla e-pillereillä Harada T et al. Fertil Steril 2008

Yleisyys eri ikä- ja potilasryhmissä

Hormonikierukan käyttäjät

- 10-12%:lla todetaan toiminnallisia munasarjakystia
Mirena summary of product characteristics, August 2010
- Viiden vuoden käytön aikana 2.5%:lle kehittyi (15/678 naista) munasarjakysta
Cox et al. J Fam Plann Reprod Health care 2002
- Suomalaisessa tutkimuksessa 12%:lle tuli kysta (3-7 cm) 12 kk kuluessa hormonikierukan laitosta
Pakarinen P et al. Contraception 1996



Yleisyys - suojatekijöitä

Raskaus



- Täysiaikainen raskaus pienentää sekä musiinien että seroosien munasarjakasvainten riskiä, OR 0.65 (95% CI 0.43-0.97)
- Raskauksien määrällä ei vaikutusta
Jordan et al. Obstet Gynecol 2007

Yleisyys - riskitekijöitä

Ylipaino

- Nykyinen ylipaino lisää seroosien hyvänlaatuisten munasarjakasvainten riskiä OR 1.93 (95% CI 1.30-2.88)
- Ylipaino 20-v:na -> OR 4.38 (95% CI 1.88-10.20)

Tupakointi

- Musiinien kasvainten riski OR 3.25 (95% CI 1.97-5.34)
- Riski suurenee tupakoinnin määrän myötä

Kohdunpoisto

- Seroosien kasvainten riski nousee, OR 2.75 (95% CI 1.90-3.96)

Jordan et al. Obstet Gynecol 2007

Yleisyys - riskitekijöitä

- Tutkijoiden riskilaskelmien mukaan
 - *n. 20% hyvänlaatuisista **musiineista** munasarjakasvaimista voi liittyä **tupakointiin** ja*
 - *n. 17% hyvänlaatuisista **seroosseista** munasarjakasvaimista **obesiteettiin***
Jordan et al. Obstet Gynecol 2007



Yleisyys - suojatekijöitä

- *USA: 44 000 hyvänlaatuista munasarjakasvainta/vuosi (2/3 seroosia, 1/3 musiineja)*
 - Tutkijoiden riskilaskelmien mukaan
 - *-> 8000 kasvainta/vuosi estettäisiin tupakoinnin ja ylipainon ehkäisyllä*
- Jordan et al. Obstet Gynecol 2007



Kiitos!



Lähteitä

- **Bützow R, Stenbäck F. Gynekologinen ja varhaislapsuuden patologia kirjassa Patologia. Duodecim 2012.**
- **Prat J. Ovarian serous and mucinous epithelial-stromal tumors in Pathology of the female reproductive tract, chapter 24.**
- **Prat J. Ovarian endometrioid, clear cell, Brenner and rare epithelial-stromal tumors in Pathology of the female reproductive tract, chapter 25.**
- **Stany MP, Hamilton CA. Benign disorders of the ovary. Obstet Gynecol Clin N Am 2008; 35: 271-84.**