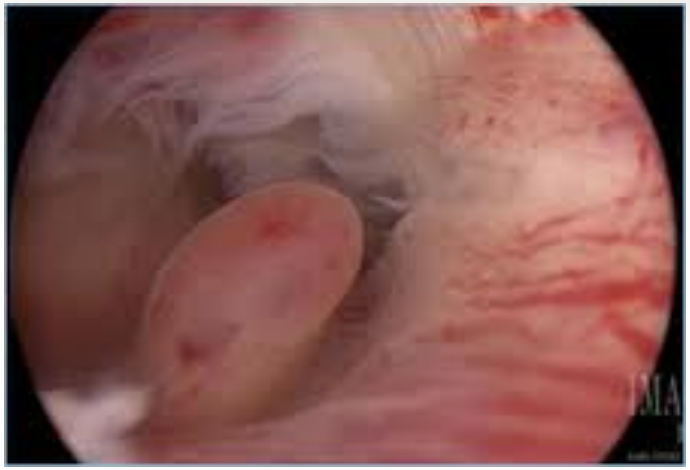
Endometriumpolyyppi:
Millon poistan?



Päivi Härkki

Dosentti, HYKS
Naistentautien ja synnytysten klinikka

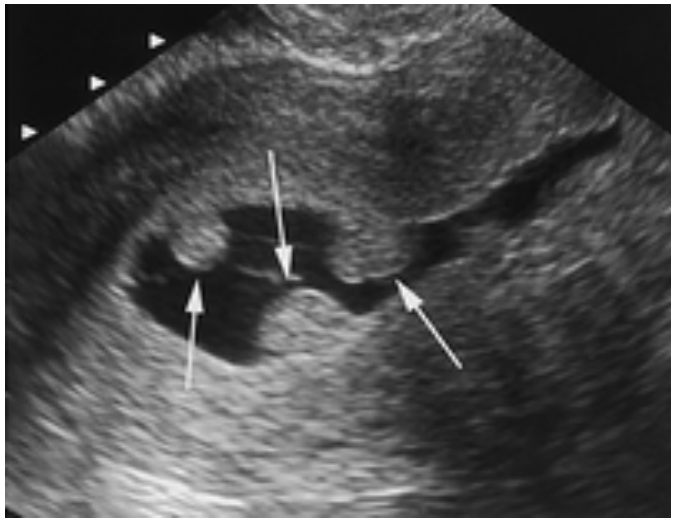
SGY 16.4.2015

Sidonnaisuudet 2013-2015

- Apulaisylilääkäri HYKS Naistentaudit ja synnytykset
- Naisten, lasten ja psykiatrian eettisen toimikunnan jäsen
- GKS:n puheenjohtaja
- Potilasvahinkolautakunnan asiantuntijalääkäri
- Yksityisvastaanotto: Adenova ja LaserTilkka
- Luentopalkkioita/asiantuntijalausuntoja: Bayer, Duodecim, Gedeon Richter Nordics AB
- Kongressimatkoja: Olympus

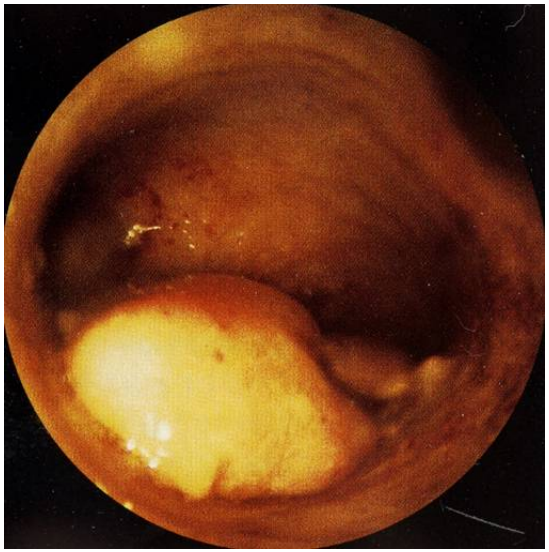
Sisältö

- Yleistä polyypeistä
- Polyypin dg
- Polyypin ca-riski
- Polyyppi ja vuoto
- Polyyppi ja infertiliteetti
- Tamoksifeeni ja polyyppi



Mikä polyyppi on? (Taylor et al, BJOG 2003)

- Polyyppi on hyvänlaatuinen limakalvon paikallinen liikakasvu
- Sisältää epiteelin peittämiä rauhasia, stroomaa ja verisuonia
- Mitoottinen aktiviteetti ja apoptoosi säätelevät endometriumia kierron aikana
- Bcl-2=apoptoosin estäjägeeni
- Alkukierrossa Bcl-2 ↑ ja PR ↓ mutta loppukierrossa ER ↑ polyypissa vs endometriumissa
- Bcl-2 estää polyypin surkastumista ja poistumista vuodon aikana



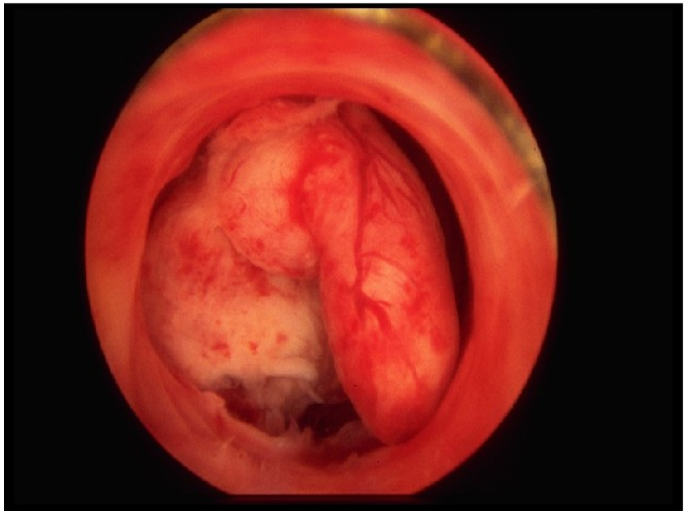
Polyyppien yleisyys

- polyypit harvinaisia nuorilla (<20v), huippu 40-50v
- ¼ naisista on polyyppi elämänsä aikana
- polyyppi 10% oireettomista premenopausaalisista naisista (Clevenger-Hoeft 1999)
- polyyppi tai myooma 35-50% vuotohäiriöisillä fertiili-ikäisillä naisilla (Clevenger-Hoeft 1999, DeWaay 2002, DeWit 2003)
- polyyppi 20% postmenopausaalisilla naisilla (Wethingtn et al 2011)
- postmenopaussissa polyypit aiheuttavat 20%:lle vuotohäiriöitä (Preutthipan 2005)
- polyyppi tai myoma 55% postmenopausaalisilla vuotohäiriöisillä naisilla (DeWit 2003)
- 1-3% postmenopausaalisista vuotohäiriöistä johtuu karsinomasta (DeWit 2003, Machtinger 2005)

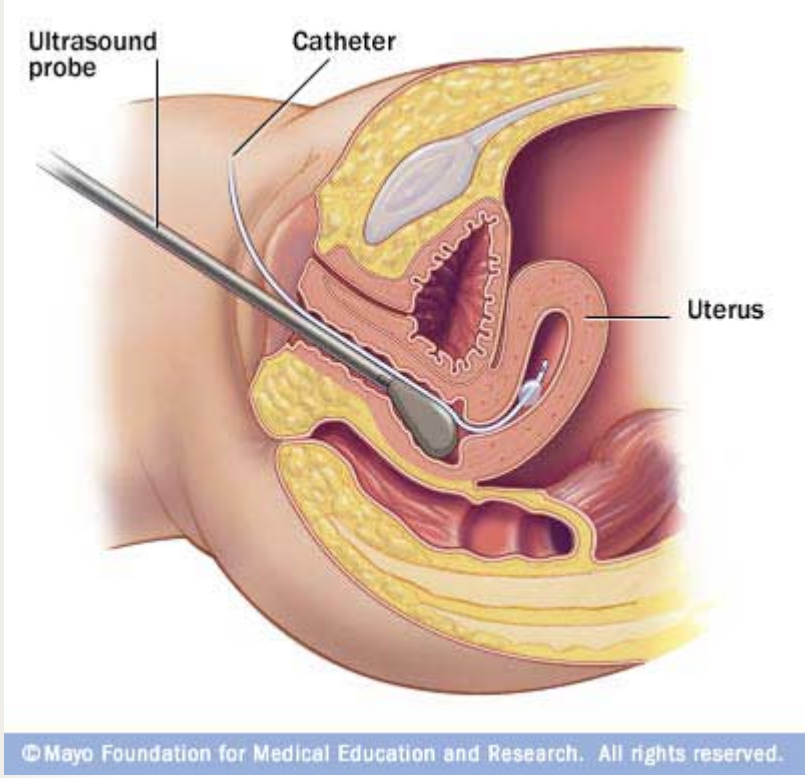
Polyypin luonnollinen kulku

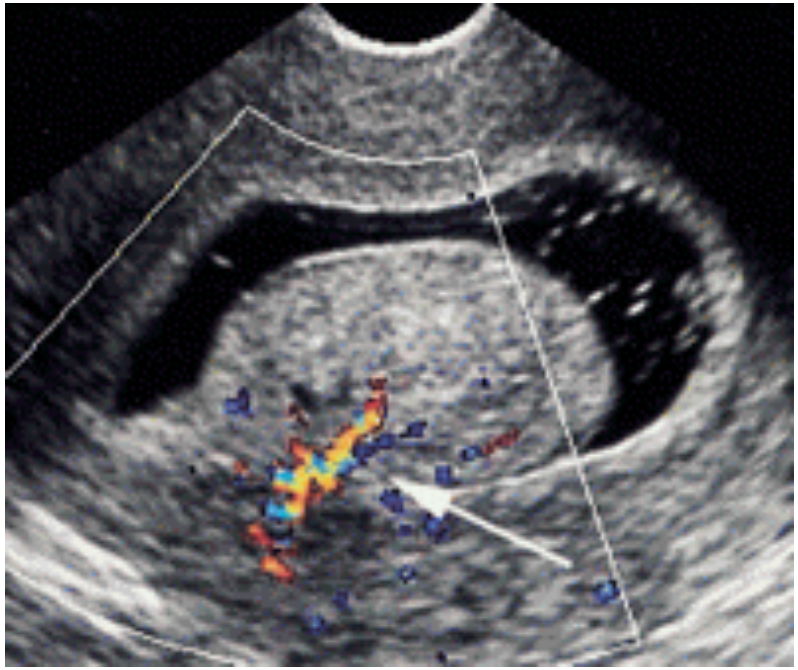
(DeWaay et al. Obstet Gynecol 2002;100:3-7)

- 64 oireetonta premenopausaalista naista seurattiin 2.5v
  - lähtötilanteessa 11% polyyppi (7/64)
  - lopussa 16% polyyppi (10/64)
  - 4/7 polyypista hävisi seurannassa
  - 3/7 persistoi
  - 7 uutta polyyppia seurannan aikana
  - hävinneet pienempiä 7mm (4-11mm) persistoivat 13mm (8-18mm)
- vuotohäiriöitä 2.5v kuluttua 70% (polyyppi) vs 32% (ei polyyppia)
- **Osa pienistä polyypeista häviää itsestään**



SIS (saline infusion sonography) = kohtuontelon keittosuolaruiskutus



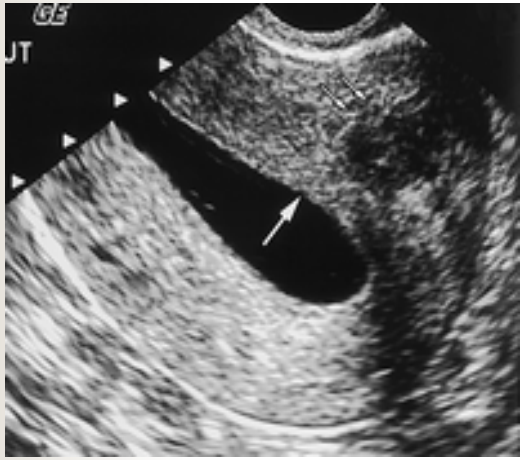


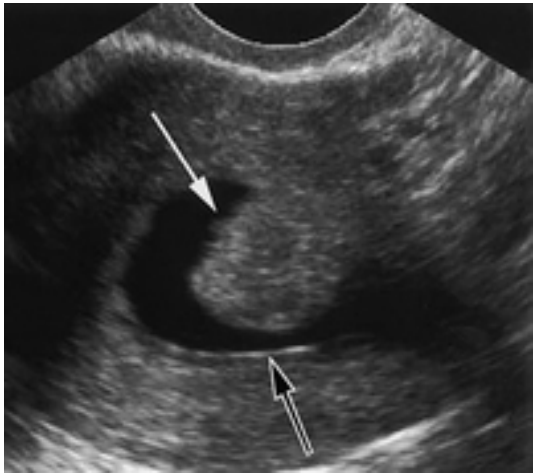
SIS polyypin diagnostiikassa

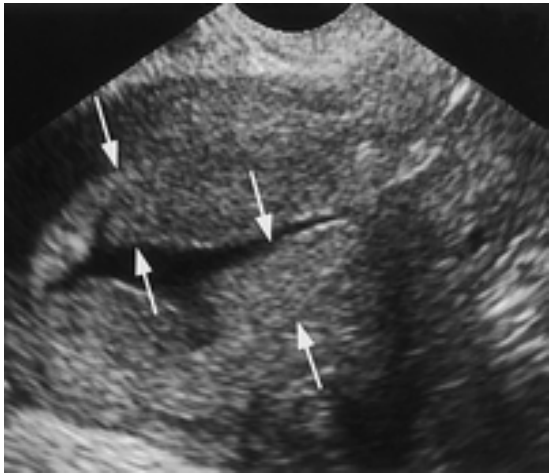
(Kroon et al. BJOG 2003;110:938-47)

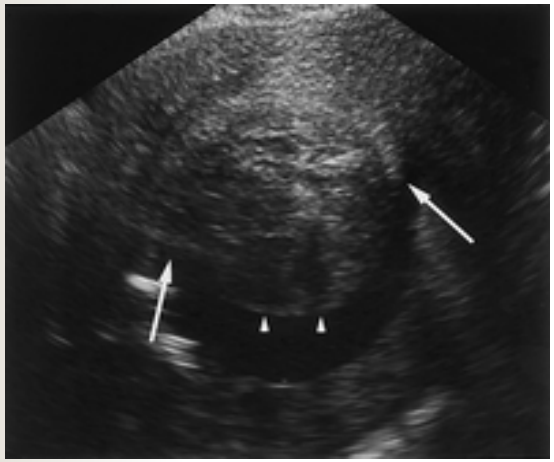
- SIS vs hysteroskopia/hysterektomia vuotopotilaiden kohtuontelon muutosten selvittämiseksi
- meta-analyysi: 24 artikkelia ja 2278 potilasta
- SIS onnistui 95% pre- ja 87% postmenopausaalisilla
- polyypeissa SIS:n sensitiviteetti (herkkyys) 88% ja spesifisiteetti (tarkkuus) 73%
- SIS:n lisäksi suositellaan biopsiaa, jolloin sensitiviteetti 97% ja spesifisiteetti 94%
- 7% muutoksista ei löydy SIS:llä
- **SIS + biopsia suositeltava ja halpa**

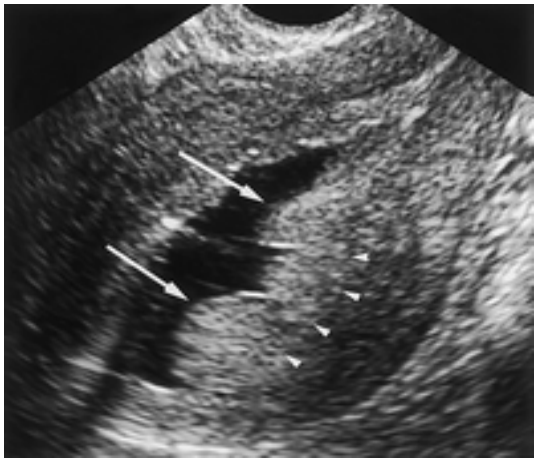
normaali, polyyppi, hyperplasia simplex, myoma, atyyppinen hyperplasia, carsinoma

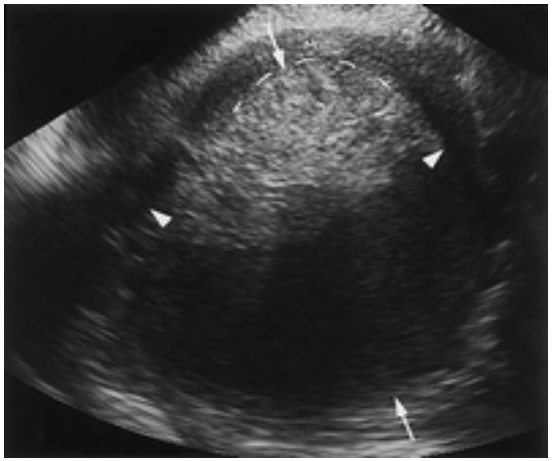




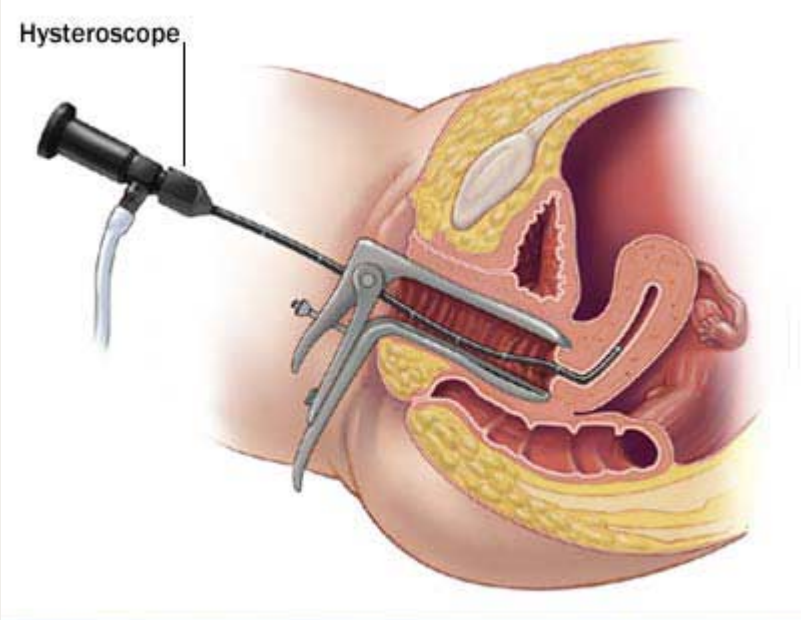




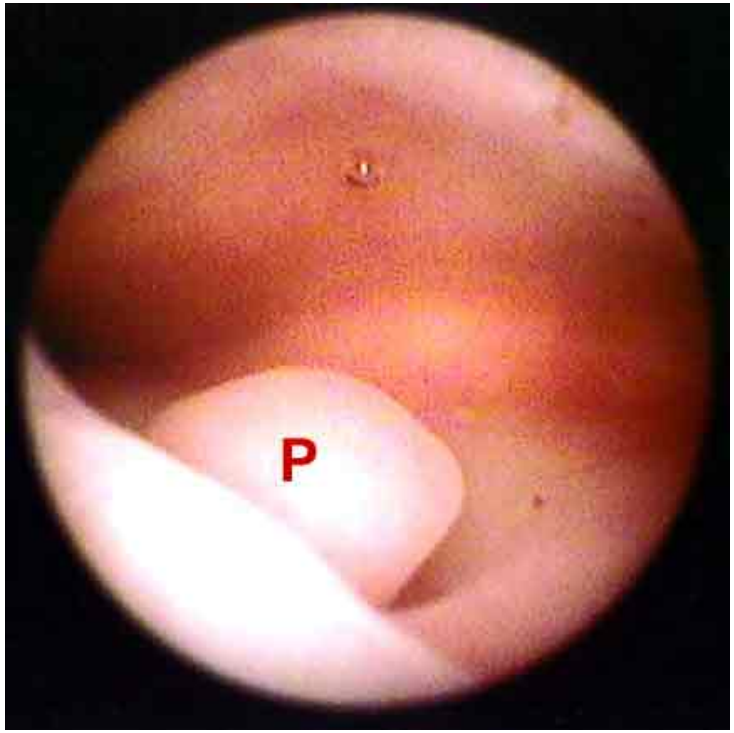




Hysteroskopia



©Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.



Diagnostinen hysteroskopia

(De Wit et al. Eur J Obstet Gynencol Reprod Biol 2003)

- retrospektiivisesti analysoitiin oireisia 18-85v (n=1045)
- diagnostinen hysteroskopia 1993-1999
- premenop: 58% normaali, 20% myoma, 14% polyyppi
- postmenop: 33% normaali, 14% myoma, 41% polyyppi
- 0.7% (7/1045) ca (2 hysteroskopiassa, 5 PAD:ssa)
- 2% (3/150) ca polyypissa
- dg-hysteroskopia hyvä toteamaan kohtuontelon poikkeavuudet, mutta huono toteamaan premalignin/ malignin muutoksen
- **Suositus: 1. UÄ+SIS, 2. hysteroskopia + biopsia**

Polyyppi ja kaavinta

(Epstein et al. Acta Obstet Gynecol 2001;80:1131-36)

- 105 vuotohäiriöistä postmenopausaalista naista, endometrium >5mm
- Diagnostinen hysteroskopia, kaavinta+biopsiapihti ja uusi hysteroskopia+tarvittaessa muutoksen resektio
- 83% (87/105) dg.hysteroskopiassa endometriummuutos
- kaavinnan jälkeisessä hysteroskopiassa muutos jäljellä 87% (75/86)
- Kaavinta ei löytänyt 58% polyypeista, 50% hyperplasioista, 11% ca:sta
- **Kaavinta ei riitä polyypin diagnoosiin tai poistoon**

Postmenopausaalinen vuotohäiriö ja karsinoma

- 1-10% vuotohäiriön takana on ca menopaussissa (DeWit 2003, Machtinger 2005)
- endometriumin raja-arvo menopaussissa 5mm (Smith-Bindman 1998)
- endometriumin paksuus on 10mm polyypissa, 14mm hyperplasioissa, 20 mm ca:ssa
- endo <5mm + vuoto + ei HRT: ca 1%:ssa
- endo < 5mm + vuoto + HRT: ca 0.1%:ssa
- pkl:lla otettu imunäyte (pipelle) luotettava ca:n diagnoosissa (Stovall et al. 1991)

EMAS clinical guide: Assessment of the endometrium in peri and postmenopausal women

(Dreisler E et al. Maturitas 2013;75:181-90)

- UÄ ja endometriumbiopsia ensisijaisia
- Endometriumin raja-arvo 4mm postmenopaussissa/ vuodon jälkeen HT:ssa
- SIS ja biopsia
- Hysteroskopiassa parempi näkymä ja ohjattu biopsia, toissijainen tutkimus, mahdollinen ca-solujen leviäminen vain korkealla paineella eikä vaikuta taudin ennusteeseen
- Vuodon uusiutuessa suositellaan hysteroskopiaa
- Oireettomille naisille biopsia vain jos riskiryhmässä: obeesi, diabetes, RR, PCO, syöpäsuku

Polyypin ca-riski

(Machtinger et al. Int J Gynecol Cancer 2005;15:325-8.)

- 438 operatiivista hysteroskopia polyypin takia
- dg: UÄ ja hysteroskopia
- 1996-2004 aikana 21-86 vuotiaille
- atyyppinen .hyperplasia tai ca **4.3%** oireisilla vs **0.5%** oireettomilla naisilla
- **0.4%** (1/237) premenopausaalisista atyypp.hyperplasia vs **5%** (10/201) postmenopausaalisista premaligni/maligni
- **oireetonta polyyppia ei tarvitse poistaa**

Oireiden ja menopaussin vaikutus PAD:hen

(Machtinger et al 2005)

PAD	PRE	PRE	PRE	POST	POST	POST	ALL
	Sym	Asym	Total	Sym	Asym	Total	
Polyp	104	73	177(75%)	57	92	149(74%)	326(74%)
Function	31	15	46(19%)	7	4	11(6%)	57(13%)
Other	6	3	9(4%)	9	13	22(11%)	31(7%)
S.Hyper	1	3	4(2%)	5	4	9(5%)	13(3%)
A.Hyper	1		**1(0.4%)**	3	1	**4(2%)**	5(1%)
Ca			**0(0%)**	6		**6(3%)**	6(1%)
total	143	94	237	87	114	201	438

Pitääkö kaikki endometriumpolyypit poistaa?

Härkki P, Fraser J, Heikkinen A-M, Jalkanen J, Kauko M, Mäkinen J, Sjöberg J, Tomás E. Suomen Lääkärilehti 2007;62:2043-9

- GKS:n kirjallisuuskatsaus
- Premenopausaalisen naisen polyypin ca-riski olematon
- Premenopausaalisen naisen vuotava polyyppi tai >2cm polyyppi lapsettomuuspotilaalta kannattaa poistaa
- Vuotava polyyppi postmenopausaalisella naisella poistettava, ca-riski 7%
- Oireetonta polyyppia postmenopausaalisella naisella ei tarvitse poistaa
- Tamoksifeenipotilaan polyyppi kannattaa poistaa

Polyyppien maligniteettiriski:

Meta-analyysi 1980-2010

Lee et al. Obstet Gynecol 2010;116:1197-1205.

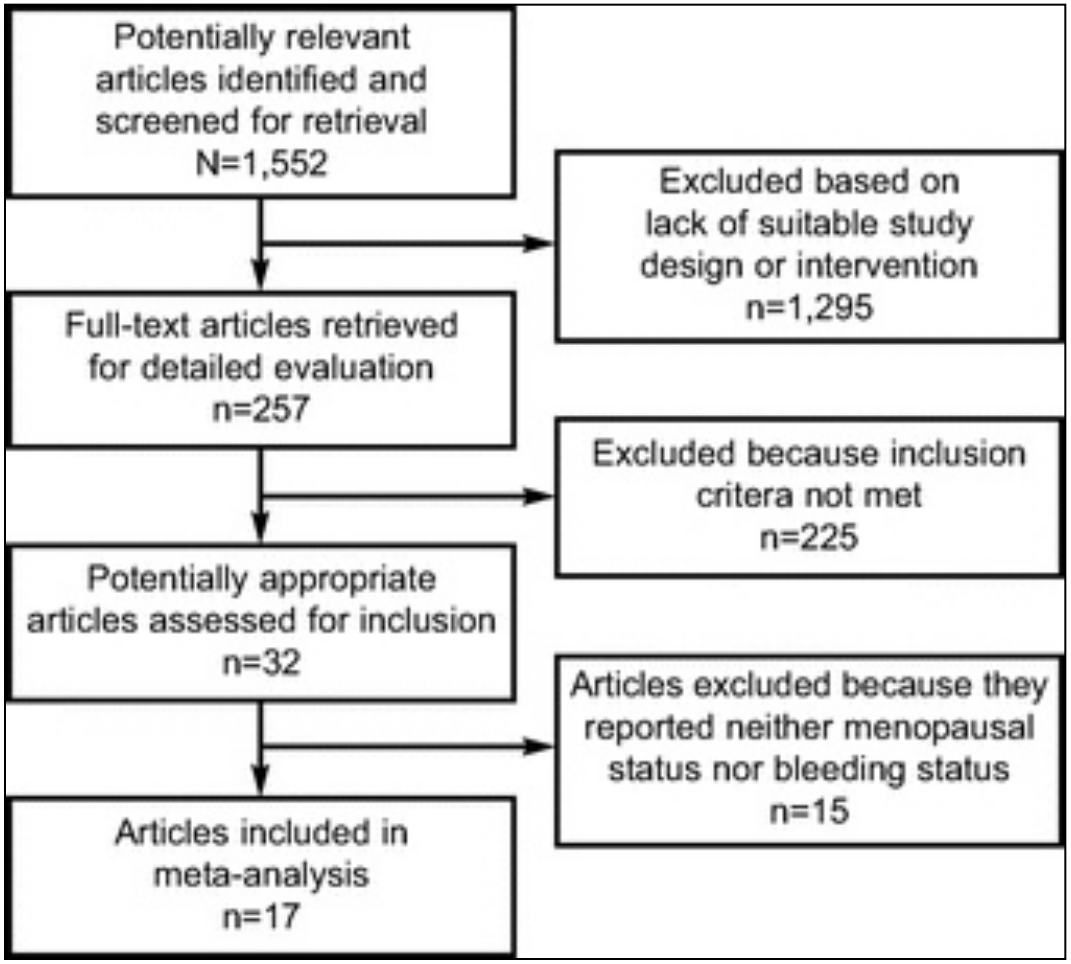


Table 1. Study Characteristics

Reference (Lead Author)	Year	Country	Patients (n)	Patients With Malignant Polyps (n)
Anasasiadis43	1999	Greece	126	11
Orvieto33	1999	Israel	146	4
Goldstein19	2002	United States	61	7
Ben-Arie14	2003	Israel	420	27
Savelli31	2003	Itlay	509	20
Shushan30	2004	Israel	300	4
Martinez34	2004	Spain	1,822	16
Fernandez-Parra38	2006	Spain	653	10
Antunes42	2006	Brazil	455	18
Lieng35	2007	Norway	411	14
Dreisler39	2008	Denmark	48	3
Rahimi32	2009	Italy	694	54
Baiocchi41	2009	Italy	1,242	60
Domingues40	2009	Portugal	481	22
Ferrazzi37	2009	Italy	1,922	64
Wang29	2009	China	766	29
Gregoriou36	2009	Greece	516	14
Total			10,572	377

3.6%

Table 2. Menopausal Status and Risk of Malignancy

Reference (Lead Author)	Postmenopausal	Premenopausal	Relative Risk	95% Confidence Interval
Dreisler39	3/24 (12.5)	0/24 (0)	7.00	0.38–128.61
Fernandez-Parra38	10/375 (2.67)	0/277 (0)	15.28	0.91–263.84
Rahimi32	32/241 (13.28)	22/453 (4.86)	2.73	1.62–4.60
Ben-Arie14	22/218 (10.09)	5/184 (2.72)	3.71	1.43–9.61
Savelli31	18/317 (5.68)	2/192 (1.04)	5.45	1.28–23.35
Baiocchi41	49/585 (8.38)	11/657 (1.67)	5.00	2.62–9.53
Anasasiadis43	11/75 (14.67)	0/51 (0)	15.74	0.95–261.22
Shushan30	2/90 (2.22)	2/210 (0.95)	2.33	0.334–16.31
Lieng35	9/204 (4.41)	5/207 (2.42)	1.83	0.62–5.36
Antunes42	14/326 (4.29)	4/129 (3.10)	1.39	0.47–4.13
Martinez34	14/994 (1.41)	2/828 (0.24)	5.83	1.33–25.58
Wang29	16/104 (15.38)	13/662 (1.96)	7.83	3.88–15.81
Gregoriou36	14/393 (3.56)	2/123 (1.63)	2.19	0.50–9.51
Total	214/3,946 (5.42)	68/3,997 (1.70)		
M-H pooled RR			3.86	2.93–5.11

M-H, Mantel-Haenszel; RR, relative risk.
Data are n/N (%) unless otherwise specified.
Heterogeneity $\chi^2 = 14.86$ ($P = .249$). I^2 (variation in RR attributable to heterogeneity) = 19.3%. Test of RR = 1: z = 9.51, $P < .01$.

5.4% **1.7%** **RR 3.8**

Table 3. Bleeding Status and Risk of Malignancy

Reference (Lead Author)	Symptomatic Uterine Bleeding	Asymptomatic	Relative Risk	95% Confidence Interval
Dreisler39	1/9 (11.11)	2/39 (5.13)	2.17	0.22–21.36
Domingues40	21/181 (11.60)	1/175 (0.57)	30.30	2.76–149.32
Fernandez-Parra38	10/470 (2.13)	0/183 (0)	8.20	0.48–139.28
Ferrazzi37	46/1,152 (3.99)	18/770 (2.34)	1.71	1.00–2.92
Orvieto33	3/51 (5.88)	1/95 (1.05)	5.59	0.60–52.36
Goldstein19	4/42 (9.52)	3/19 (15.79)	0.60	0.15–2.44
Ben-Arie14	12/188 (6.38)	15/214 (7.01)	0.91	0.44–1.90
Savelli31	11/274 (4.01)	9/235 (3.83)	1.05	0.44–2.49
Baiocchi41	39/397 (9.82)	21/845 (2.49)	3.96	2.36–6.63
Shushan30	4/227 (1.76)	0/73 (0)	2.92	0.16–53.62
Lieng35	9/282 (3.19)	5/129 (3.88)	0.82	0.28–2.41
Martinez34	12/998 (1.20)	4/824 (0.49)	2.48	0.80–7.65
Wang29	23/426 (5.40)	6/340 (1.76)	3.06	1.26–7.43
Total	195/4,697 (11.11)	85/3,941 (5.13)		
D+L pooled RR			1.976	1.245–3.137

D+L, DerSimonian and Laird; RR, relative risk.
Data are n/N (%).
Heterogeneity $\chi^2=27.58$ ($P=.006$). I^2 (variation in RR attributable to heterogeneity)=56.5%. Test of RR=1: z=2.89, $P=.004$.

11.1% **5.1%** **RR 2**

Uudet artikkelit polyypin ca-riskistä

- Meta-analyysi: Lee et al 2010 (n=10572)
  - premaligni muutos/ca polyypissa **5.4%** postmenopaussissa vs **1.7%** premenopaussissa (RR 3.9 95% CI 2.9-5.1)
  - premaligni muutos/ca polyypissa **4.2%** vuotajilla vs **2.2%** ei-vuotajilla (RR 2.0 95% CI 1.2-3.1)
  - ca polyypissa **4.5%** vuotavilla postmenopausissa vs **1.5%** vuotamattomilla postmenopaussissa (RR 3.4 95% CI 1.5-7.8)
- Review: Lieng et al 2010 (n=9266)
  - premaligni muutos 0.8% (0.2-23.8%)
  - ca polyypissa 3.1% (0-12.9%)
  - suurin riski postmenopausaalisella vuotavalla naisella
  - ca-riski olematon premenopausaalisella naisella
  - polyypin poisto ei vaikuta kk-vuodon määrään, mutta paransi elämänlaatua

Polyypin ca-riski jatkuu

- Wethington et al. Ann Surg Oncol 2011 (n=1011, 24-90 vuotta)
  - premaligni muutos 0.5%, ca 1.3%
  - premaligni/ca premenopaussissa vuotajilla 1.0% vs ei-vuotajilla 0.9%
  - premaligni/ca postmenopausissa vuotajilla **3.8%** vs ei-vuotajilla 1.9%
- Costa-Paiva et al. Menopause 2011 (n=87, 25-83 vuotta)
  - premaligni muutos 1.6%, ca 2.5%
  - polyypin ca-riskit
    - ikä >60v RR 1.05 95% CI 1.01-1.09*
    - postmenopausaali vuoto RR 3.73 95% CI 1.75-7.97*
    - obesiteetti RR 2.0 95% CI 1.02-3.93*
    - polyypin koko > 15mm RR 2.41 95% CI 0.98-5.93
    - RR-tauti RR 2.08 95% CI 0.98-4.38

Polypektomia ja vuotohäiriö

Review: Nathani et al. 2006, Review: Lieng et al 2010)

- Nathani: 1966-2004, 249 artikkelista mukaan 10, 617 naista
  - Polyypin poisto vuotohäiriöiden takia
  - Pre- ja postmenopausaalisia +/- tamoksifeeni
  - Komplikaatioita 0.8%: perforaatio, infektio, vuoto
  - Premaligni/maligni pad 0-2%
  - Vuotohäiriö parani 75-100%
  - Seuranta 2-52 kk
- Lieng: 1950-2010, 29 artikkelia, 1007 naista
  - Polyypin poisto vuotojen takia
  - Potilaan kokemus: vuotohäriö helpotti 75-100%
  - RCT: eri eroa vuotomäärässä (Pbac) polyypin kanssa tai sen poiston jälkeen

Polyypin vaikutus fertiliteettiin

- Polyyppi noin 1-10(25)% subfertiilillä potilaalla
- Polyyppi laskee HOXA-pitoisuutta ja huonontaa endometriumin vastaanottokykyä
- Polyyppi voi muuttaa endometriumia vuotamalla tai tarjoamalla epäedullisen implantaatiopaikan
- Polyyppi voi aiheuttaa paikallisen inflammatorisen reaktion, progesteroniresistenssin, nostaa plasman ja endometriumin glykodeliinipitoisuutta periovulatorisesti
- Polyypit lisäävät kohtuontelon aktivoituja syöttösoluja, jotka erittävät histamiinia, PG, leukotrieeneja, sytokiineja, MMP

Polyypin paikan merkitys

(Yanaihara et al. Fertil Steril 2008)

- N=230, polyypin poisto, 6 kk seuranta
- Yleisyys: uterotubaarijunktio 8%, takaseinä **32%,** etuseinä 15%, lateraali seinä 9%, multippelit **35%**
- Uterotubaarijunktion polyypin poisto, PR **57%**
- Takaseinän polyypin poisto, PR 29%
- Etuseinän polyypin poisto, PR 15%
- Lateraaliseinän polyypin poisto, PR 19%
- Multippelien polyyppien poisto, PR 40%
- **Haitallisimpia ovat multippelit ja takaseinäpolyypit sekä lähellä tuba-aukkoa olevat polyypit**

Polyypin poisto ennen FSH+IUI

Pérez-Medina et al. Hum Reprod 2005

- 215 polyyppinaista, <40v, >2v infertiliteetti, **RCT**
- I: n=107, polyypin poisto pkl:lla, PR 63.5%
- II: n=108, pelkkä dg hysteroskopia ja PAD, PR 28.2%
- 4 FSH+IUI hoitoa
- polyypin poistoryhmässä 65% raskauksista spontaaneja ennen FSH-hoitoa
- polyypin koko ja raskaus polypektomian jälkeen
  - 3-5mm PR 62%, 5-10mm PR 56%, 11-20mm PR 62%, 21-24mm 61%
- **Polyypin poisto 2-kertaisti raskausluvut eikä polyypin koolla ollut merkitystä**

Polyyppi ja IVF/ICSI

- Mastrominas 1996
  - IVF +/- alle 2cm polyyppi: PR sama
  - >2cm polyyppin poiston jälkeen IVF PR ↑
- Lass 1999
  - IVF +/- alle 2cm polyyppi: PR sama, keskenmeno hieman ↓
- Isikoglu 2006
  - ICSI +/- alle 1.5cm polyyppi: PR sama

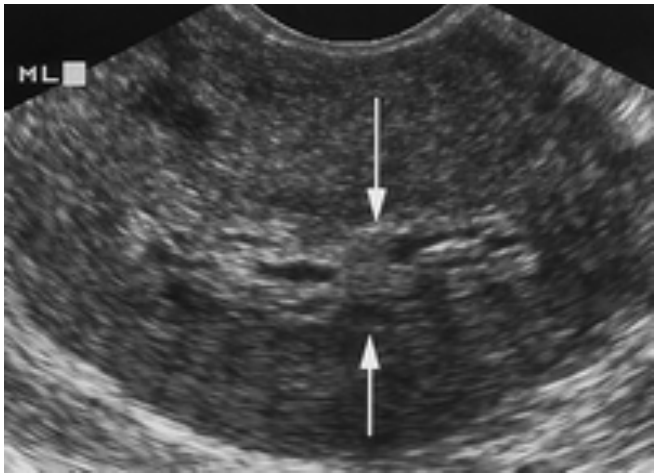
Meta-analyysi polyypeista subfertiliteetissä

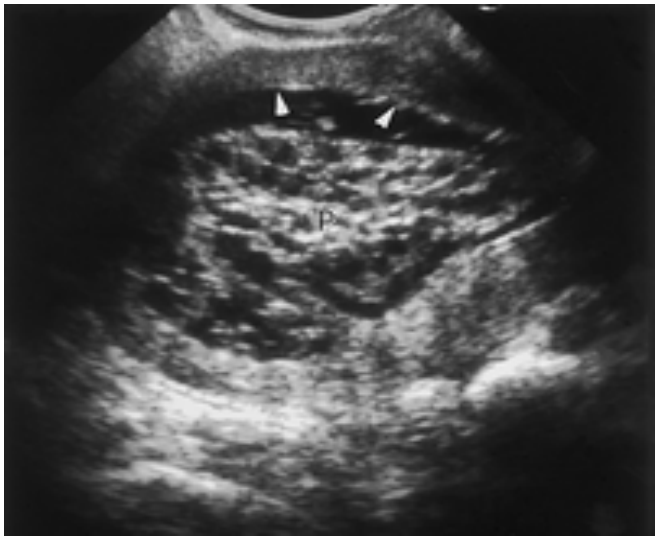
(Afifi et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010, Lieng et al AOGS 2010)

- Ei varmaa näyttöä polyypin merkityksestä
- Polyypin koon merkitys epäselvä
- Seurantatutkimuksissa spontaaniraskaudet lisääntyvät polypektomian jälkeen
- Polyyppi kannattanee poistaa ennen lapsettomuushoitoa
- Jos polyyppi todetaan vasta stimulaation aikana, jatko yksilöllinen: alkion siirto polyypin kanssa tai polyypin poiston jälkeen

Tamoksifeenin (Tx) endometrium vaikutukset

- atrofia (60-70%)
- kystinen atrofia
- hyperplasiat (2-10%)
- **polyypit (8-36%)**
- endometriumin karsinooma (1.6/1000)
- kohtusarkoma 0.2/1000)





Tamoksifeeni ja endometrium

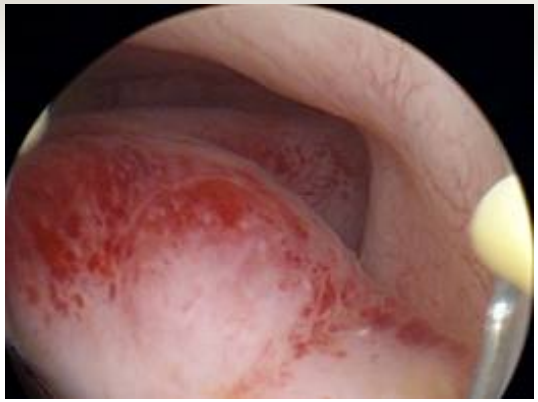
- Tx:n hyöty rintasyövän uusiutumisen ehkäisyssä ylittää sen aiheuttaman endometriumsyövän riskin nousun
- Ennen Tx-hoidon aloitusta oireettomilla rintasyöpäpotilailla
  - 15-21% poikkeava endometrium
  - 2-4% atyyppinen muutos ja näillä naisilla suurentunut riski endometriumca:aan !!!! (Lahti 1993, Cohen 2004, McGurgan 2006, ACOG 2014)
- Endometriumpatologian riskitekijöitä
  - Korkea menopaussi-ikä, ylipaino, vuotohäiriö, paksu endometrium, aik. HT, Tx >2v, kumulatiivinen Tx-annos, rintasyövän kesto
- Poikkeava endometrium 25 % oireettomalla ja 75-93% oireisella Tx-potilaalla (Cohen 2004)
- Kohtusyövän riski RR 2.53 verrattuna rintasyöpänaisiin ilman Tx (>50v RR 4.01 ja <50v RR 1.21) (ACOG 2014)

Tx potilaan seuranta – ACOG 2014

- Tx käyttöä voidaan jatkaa ad 10v
- Tx käyttäville kerrottava hälyttävät vuoto-oireet
- Premenopaussissa endometriumca-riski ei koholla, ei rutiini UÄ-seurantaa
- Postmenopaussissa endometriumca-riski koholla
- Oireeettomille postmenopausaalisille ei rutiini UÄ-seurantaa
- Vuoto-oireisille UÄ/hysteroskopia ja biopsia
- High-risk Tx käyttäjille mahdollisesti UÄ-seuranta

Tamoksifeeni ja polyyppi

(Cohen 2004)



- Tamoksifeenia (Tx) käyttävien potilaiden polyypeissa ER matala, PR ja Bcl-2 korkea (apoptoosi huonontunut)
- Tx-polyppien histologia poikkeava
  - Fibroosia, rauhashyperplasiaa, musinoottinen metaplasia, stroman decidualisaatio ja ödema
- Useita ja kookkaita jättipolyyppeja 0.3-11cm
- Polyyppi yleisempi vuotavalla Tx-käyttäjällä kuin oireettomalla
- Polyypin maligni transformaatio 3-10% postmenopaussissa
- Ca ei korreloi polyypin kokoon tai Tx-hoidon kestoon

Tx-polyypin dg ja hoito

- UÄ ja SIS herkästi, pipelle endometriumca:n poissulkuun
- UÄ vs hysteroskopia Tx-polyypin dg:ssa (Gao 2011)
  - UÄ: spesifiteetti 64.6%, sensitiviteetti 81.8%, PPV 72.9%, NPV 73.7%
  - Dg-hysteroskopia: spes 100%, sens 98.1%, PPV 100%, NPV 97.8%
- Polyypin poisto hysteroskoopilla
- Polyypin poiston yhteydessä tehty endometriumablatio vähensi polyypin uusiutumista (Gao 2012, Zhu 20139)
- Mirena polyypin poiston jälkeen, meta-analyysi, n=359 (Fu 2014)
  - Polyypin uusiutuminen OR 0.18*, Endometrium atrofia OR 0.24,

  Endometrium hyperplasia OR 0.20, Rintaca residiivi OR 1.75, Rintaca kuolema OR 1.22
- Mirena vs placebo endometriumilla Tx potilailla (Shi 2014)
  - RCT: Polyyppi OR 0.22*, Endometrium hyperplasia OR 0.13*

POLYYPPIEN HOITOSUOSITUS

- Alle 1 cm polyypeista osa häviää itsestään
- Vuotoja aiheuttava polyyppi poistetaan premenopausaaliselta naiselta
- Polyypin ca-riski olematon premenopausaalisella naisella (oireeton sekä oireellinen)
- Vuotava polyyppi poistetaan postmenopausaaliselta naiselta
- Oireetonta polyyppia ei välttämättä tarvitse poistaa postmenopausaaliselta naiselta
- Lapsettomuuspotilaan polyyppi kannattanee poistaa ennen
- hoitoja
- Tamoksifeenipotilaan polyypit poistettava