

Mitä yhteistä endometrioosilla ja syöpäriskillä?

Oskari Heikinheimo
Kätilöopiston
sairaala, HYKS



Endometrioosi ja syöpä - esityksen sisältö

- Mitä kohorttitutkimukset kertovat?
- Löytyykö havainnoille selityksiä?
- Endometriooma ja munasarjasyöpä
 - Yhteisiä patogeneettisiä mekanismeja?
- Kuinka em havaintoja tulisi soveltaa?

Endometrioosi ja syöpä

- Endometrioosin yhteys non-Hodgin lymfoomaan ja munasarjasyöpään raportoitu useassa tutkimuksessa
 - Brinton ym. Am J Obstet Gynecol, 1997, Ness ym. Epidemiology, 2000, Melin ym., Human Reproduction 2006
- Munasarjasyövässä erityisesti *clear cell* ja *endometrioidi* histologia
 - Endometrioidi ovariokarsinoma liittyy endometrioosiin 15-40%:ssa

Millaista dataa löytyy?

- Rekisteritutkimuksia Ruotsista
 - Brinton ym. 1997, Borgfeldt and Andolf, 2004, Melin ym. 2006 ja 2007
- Haastattelututkimus Iowasta
 - Olson ym. 2002
- Meta-analyysi infertiliteettipotilaiden syöpäriskeistä
 - Ness ym. 2000 ja 2002
- Kohorttitutkimuksia Japanista
 - Kobayashi ym. 2007

Tuoretta Ruotsalaista dataa

Melin ym. Human Reproduction 2006 ja 2007

- Rekisteritutkimus vuosilta 1969-2002
 - Sairaaloissa hoidettujen endometrioosipotilaiden (n~64.000) syöpäriskiä tutkittiin Ruotsin syöpärekisterin avulla
- **Syövän kokonaisilmaantuvuudessa ei eroa (SIR = 1.01).**
- Muutoksia joidenkin syöpien ilmaantuvuudessa

– Endokriiniset syövät	1.38
– Munasarjasyöpä	1.37
– Munuaissyöpä	1.36
– Kilpirauhassyöpä	1.33
– Aivokasvaimet	1.27
– Melanooma	1.23
– Rintasyöpä	1.08
– Kohdunkaula	0.71

Toimenpiteiden ja pariteetin vaikutus

Melin ym. 2006 ja 2007

- Munasarjasyövän riskiä lisäsivät
 - Munasarjan endometrioosi
 - Endometrioosi nuorella iällä
 - Pitkä 'endometrioosihistoria'
- Kohdunpoisto vähensi endometrioosipotilaiden munasarjasyövän riskiä
- Synnyttäneisyydellä ei vaikutusta eri syöpien ilmaantuvuuteen

Endometrioosin ja syövän yhteys - assosiaatio vaiko kausaaliteetti?

**Voidaanko muutokset useiden eri tyyppisten
maligniteettien esiintyvyydessä selittää
endometrioosilla**

VAI

**Löytyykö taustalta yhteisiä riski- ja / tai
suoja tekijöitä ??**

Endometrioosiin liittyviä poikkeamia

- **Endometrium ja endometrioosikudoksen lisääntynyt**
 - Invaasiokapasiteetti
 - Verisuonikasvutekijöiden tuotanto ja neoangiogeneesi
 - Estrogeenituotanto ja progesteroniresistenssi
 - Immunologiset muutokset
- **Vain endometriumiin / endometrioosikudokseen rajoittuvia vaiko kaikkien kudosten ominaisuus?**
 - Systeemivaikutukset mahdollisia

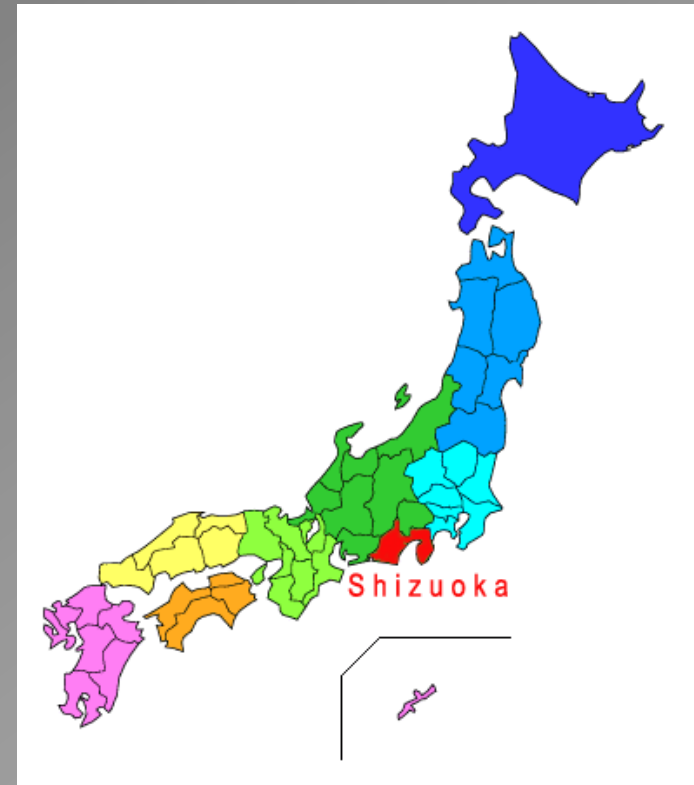
Endometrioosi ja munasarjasyöpä

- Yhteiset riskitekijät vaiko molekylaariset mekanismit?
 - Lapsettomuus riski molempiin
 - Pariteetilla ei vähentävää vaikutusta endometrioosipotilaiden ovariookarsinoomariskiin (Melin et al., 2007)

Endometriooma ja ovariokarsinooman riski

Kobayashi ym., Int J Gynecol Cancer, 2007; 17,37

- Kohottitutkimus
Shizuokasta, Japanista
- Ovariokarsinooman
seulontatutkimus
 - ~70.000 naista seulottiin
UÄllä 1985-95
 - ~6000 endometrioomaa
 - ~33% leikattiin
seuranta-aikana
 - Seuranta paikallisen
syöpärekisterin avulla ad
2002



Endometriooma ja ovariokarsinooman riski, jatk...

Kobayashi ym., Int J Gynecol Cancer, 2007; 17,37

- Endometrioomapotilailla yht 46 ovariokarsinoomaa 17 v seuranta-aikana (ts. 0.7% kaikista)
 - ~1/3 Kirkassolukarsinoomia, ~1/3 endometrioideja
 - Riski ↑ - SIR 8.95 (95% CI 4.12-20.9)
 - Riski ↑ kun ikä ↑
 - 30-39 v SIR 4.8, 40-49 v SIR 8.03
 - Leikkaushoidon vaikutusta ei raportoitu (?)
- Suositus - *'Advancing age of >40 years with ovarian endometriosis of >9cm is a risk group which should be managed extensively, including surgery.'*

Endometriosis associated ovarian carcinoma (EAOC)

Erzen ym. Gynecol Oncol 2001

- Case-control -tutkimus
 - 58 EAOC pt vs 232 ikävakiotua ovario-CA
- EAOC tapauksissa
 - Stage (FIGO ja TNM) ja gradus ↓
 - Endometrioidi ja kirkassolu karsinoomat ↑
 - Residuaalituumori ↓
 - Parempi survival (OR 2.89)
- *'EAOC deviates from the non-EAOC in many of its key biological characteristics'*

Endometriooma ja ovariokarsinooman riski - mikä voisi selittää?

- Yhteiset molekylaariset mekanismit
- Endometriooman vaikutus ympäröivään ovariokudokseen
 - Inflamaatio, neovaskularisaatio, immunologiset muutokset, paikallinen estrogeenisynteesi...
- Yhteiset riskitekijät
 - Infertiliteetti ja sen hoidot (?)
 - Erilainen ehkäisyn käyttöprofiili
- Väärä diagnoosi

Liittyykö endometrioosiin syövälle tyypillisiä geenivirheitä?

Mandai ym, Int J Clin Oncol 2009, Zafrakas ym, Int J Molec Medic
2008, Dinulescu ym, Nat Med 2005

• PUOLESTA

- p53
 - mutatoitunut ad 17%
ovariokarsinooman läheisessä
endometriomassa, 40-50%
EAOC kasvaimissa
- **PTEN & K-ras**
 - 'Forced K-ras expression' tai
PTEN deleetio hiiressä
→Ovarion endometrioosi
 - Molemmat mutaatiot
→Kirkassolu-karsinooma
 - Ihmisovarion kirkassolu ja
endometrioidi -karsinoomissa
em. mutaatiota <20%

• VASTAAN

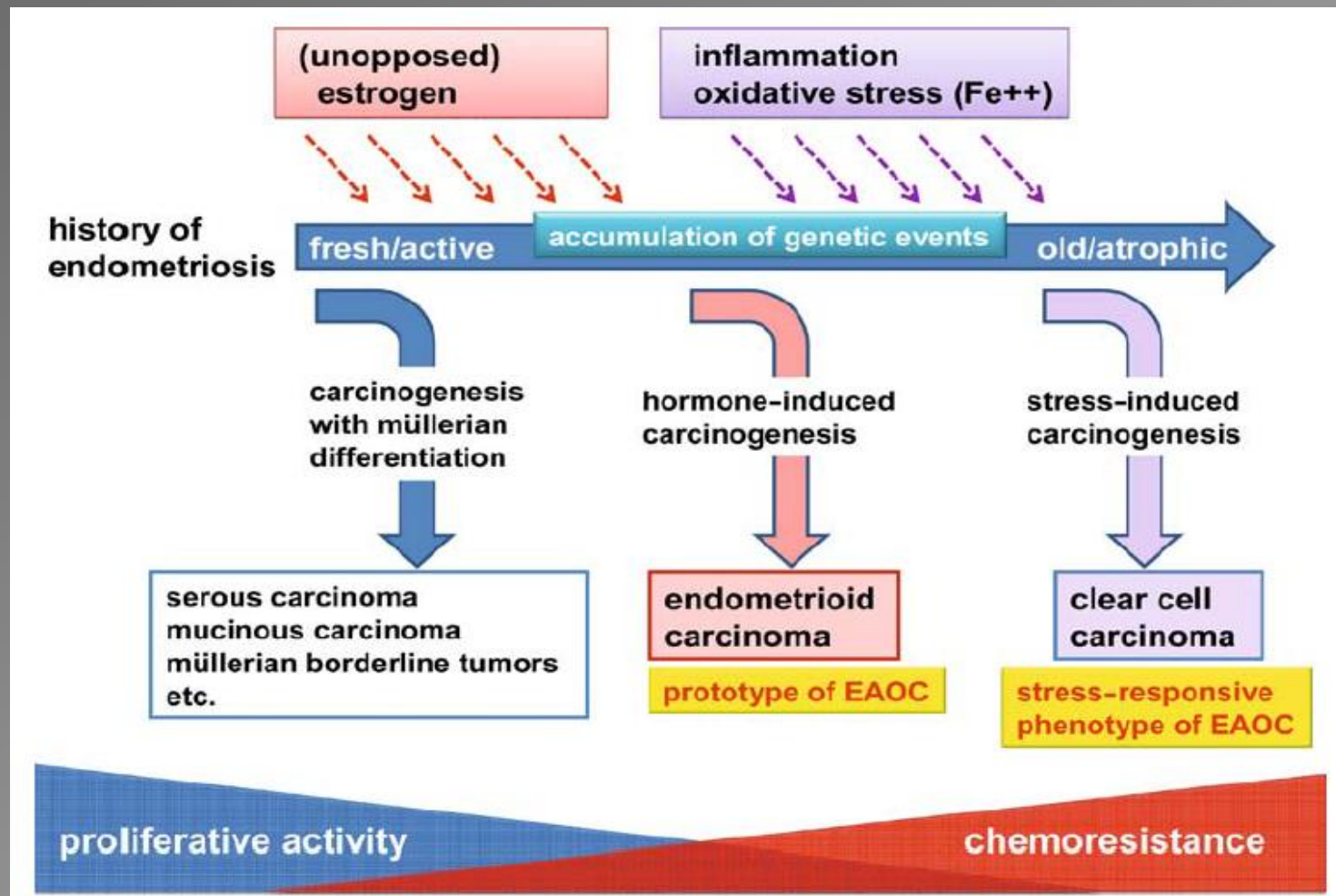
- Endometrioosman vs.
normaalin endometriumien
geeniarray ja telomeraasi-
aktiivisuus
 - *'normal genomic pattern
without gross
amplifications'*
 - *'ovarian endometriosis
represents a highly
differentiated tissue with
minimal or no malignant
potential'*

Endometrioosi ei ole aina samanlaista...

Mandai et al., 2009

- **Sytologista atypiaa**
 - ~2-20%:ssa 'normaalissa' endometrioosissa
 - ~60%:ssa maligniteettiin liittyvässä endometrioosissa
- **Atyyppiset alueet ~ pahanlaatuisen kasvaimen esiasteita ?**

Endometrioomasta karsinoomaksi - patogeneettinen mekanismi?



Yhteenveto

- **Endometrioosiin liittyy muutoksia joidenkin syöpätyyppien ilmaantuvuudessa**
- **Tutkimuksia osin vaikea tulkita**
 - Endometrioosin diagnostiikka, hoito kehittyneet
 - Monet syöpäriskeihin vaikuttavat asiat muuttuneet vuosien varrella
- **Endometrioosi on heterogeeninen sairaus**
 - Osin systeemisairaus?
- **Suomalaiset endometrioosin hoitolinjat linjassa kansainvälisten julkaisuiden kanssa**

Tulisiko endometrioosi-potilasta hoitaa ja seurata syöpäsilmillä?

- Endometrioosin ja syövän syy-seuraus -suhteesta ei näyttöä
 - Useita yhteisiä riskitekijöitä
 - Hoitojen vaikutusta syöpäinsidenssiin ei tunneta
- Endometrioosipotilaan yleisten suositusten mukainen seuranta tärkeää

ESHRE guideline on endometriosis and malignancy

<http://guidelines.endometriosis.org/index.html>

- *The guideline group is aware of publications linking endometriosis with certain gynaecological and non-gynaecological cancers.*
- *The associations are controversial and no data exist at present to inform clinicians regarding the best management of patients who might be at risk of developing such cancers.*
- *The guideline group will keep this area under review.*

KIITOS !

QuickTime™ ja
TIFF (LZW) pakkauksen purkuohjelma
tarvitaan elokuvan katseluun.