

# Onko munasarjalähtöistä karsinoomaa olemassakaan?

Uusimman morfologisen ja molekulaarisen tiedon valossa alkaa näyttää siltä, että epiteliaalisten munasarjasyöpien eli karsinoomien lähtökohta on muualla kuin munasarjassa tai että ainakin taudin varhaiskehitys tapahtuu munasarjan ulkopuolella. Toki munasarjoissa edelleen havaitaan karsinomia, mutta uuden ajattelumallin mukaan ne olisivat luonteeltaan toissijaisia prosesseja. Akateemisen mielenkiinnon ohella tällä näkökulman muutoksella on ratkaiseva merkitys munasarjakarsinooman ehkäisyyn ja varhaisdiagnoosin kehittämiseksi. Uusi tieto munasarjakarsinooman patogeneesistä avaa myös mahdollisuuksia uudentyypisille, nykyistä tehokkaammille ja paremmin siedetyille leikkauksen jälkeisille hoidoille.

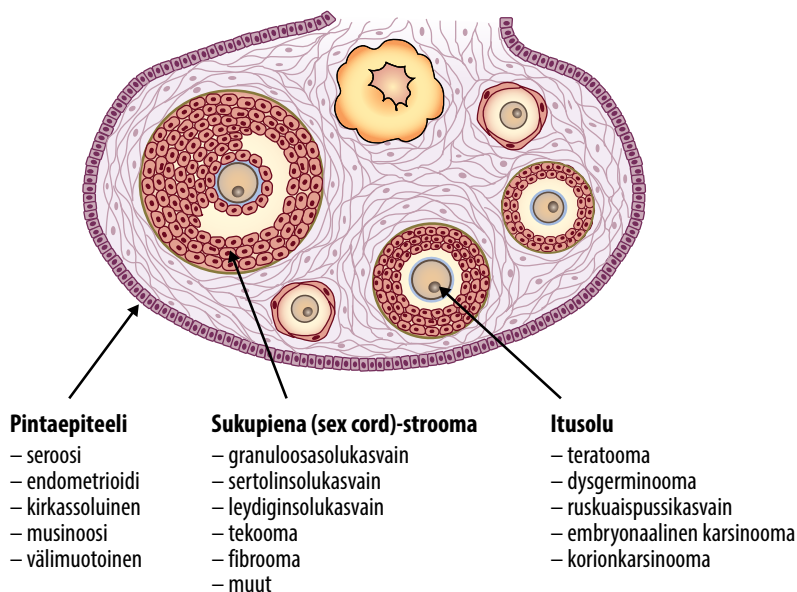
**Munasarjakarsinooman maine** on aiheellisesti huono. Munasarjaan rajoittuvan taudin hoidoksi riittää usein kirurginen poisto, jolloin ennustekin on hyvä. Munasarjakarsinooma on alkuvaiheessa kuitenkin useimmiten oireeton, ja toteamishetkellä noin 75 % niistä on levinnyt munasarjan ulkopuolelle, jolloin parantava hoito on harvoin mahdollista. Suurin osa munasarjakarsinoomaan sairastuneista naisista kuoleekin tautiinsa.

Käsitys munasarjakarsinooman luonteesta on perustunut seuraavien – nykyään suurelta osin virheelliseksi osoittautuneiden – perusoletusten varaan: 1. Taudin alkuperä on munasarjan pintaepiteelissä tai kortikaalisella alueella olevissa ovulaation jälkeisissä inkluusiokystoissa (KUVA 1) 2. kasvaimet noudattavat seuraavaa sekvenssiä: hyvänlaatuiset (kystadenoomat) → rajalaatuiset (borderline) →

hyvin erilaistuneet pahanlaatuiset → huonosti erilaistuneet pahanlaatuiset kasvaimet ja 3. histologiset alatyypit (KUVA 2) edustavat yhden ja saman taudin variantteja, joiden eroilla ei ole suurta merkitystä taudin ehkäisyä, seulontaa, diagnostiikkaa ja hoitoa ajatellen.

Vuosikymmenien ajan munasarjakarsinooman ongelmaa on yritetty ratkaista etsimällä seulontamenetelmiä, joiden avulla löydetäisiin munasarjasta syövän esiaste tai havaittaisiin karsinooma oireettomassa vaiheessa, kun se vielä on paikallinen. Kaikukuvaukseen tai biomerkkiaineisiin (erityisesti CA125) perustuvia eteneviä ja kontrolloituja tutkimuksia on toistaiseksi valmistunut kolme. Niistä suurimmassa, brittiläisessä tutkimuksessa (UKCTOCS) seurattiin yli 200 000:ta naista (1), ja lopullisia tuloksia odotetaan vuoden 2014 aikana.

Eturauhassyövän seulonnassa käytetyn PSA:n kaltaista riittävän herkkää ja spesifistä biologista merkkiainetta ei ole löytynyt, ja kuvantamiseen perustuvat seulontamenetelmät ovat osoittautuneet liian karkeiksi: väärin positiivisten ja intervallisyöpien määrä on suuri, eikä seulonnalla ole ollut vaikutusta munasarjakarsinooman ilmaantuvuuteen tai tautiin kuolleisuuteen (2, 3). Varhaisen diagnoosin kehittämisen lisäksi ratkaisua on levinneissä tautitapauksissa etsitty uusista lääkeaineista. Platinajohdosten (1970-luku) ja taksaanien (1990-luku) käyttöönotot merkitsivät selviä edistysaskeleita potilaiden hoidossa. Toistaiseksi tutkituilla kohdennetuilla hoidoilla on parhaimmillaan saavutettu vain muutamien kuukausien pidennys taudittomaan elinaikaan. Viiden vuoden elossaolo-osuuteen ne eivät ole vaikuttaneet.



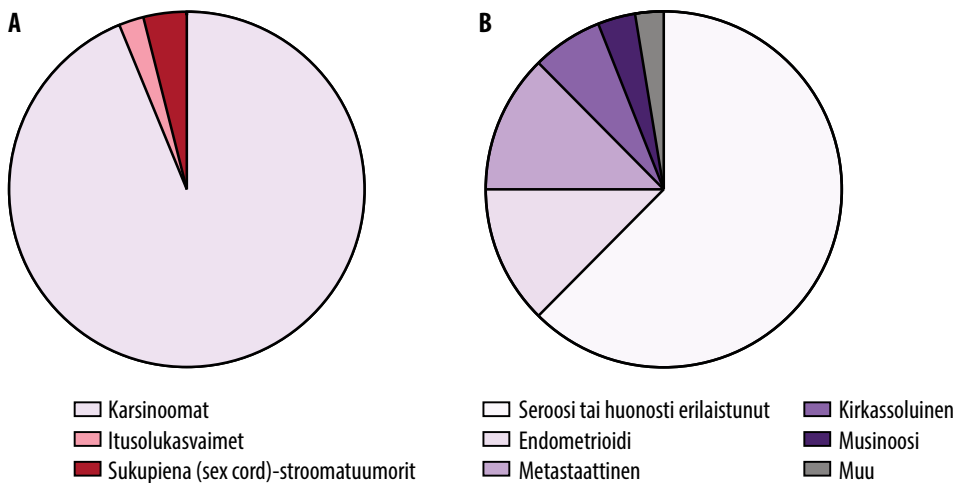
**KUVA 1.** Tähänastinen hypoteesi munasarjassa olevien kasvainten kudosalkuperästä. Munasarjassa on rakenteellisesti kolme eri osaa: pintaepiteeli, hormonaalisesti aktiivinen sukupiena (sex cord) ja strooma sekä munasolut. Kaikista näistä voi syntyä hyvän- ja pahanlaatuisia kasvaimia. Toisinaan epiteliaalisen kasvaimen morfologia ja kliininen käyttäytyminen sijoittuvat hyvän- ja pahanlaatuisen väliin, jolloin kasvain luokitellaan rajalaatuiseksi.

Epiteliaalisten munasarjakasvainten etiologia on tuntematon. Niin sanotun Fathallan hypoteesin mukaan ovulaatioon liittyvä trauma ja pintasolukon uudistuminen voisivat olla syöpää aiheuttava tekijä. Yhdistelmäehkäisy-pillereiden käytön kesto (ovulaation esto) ja synnytysten määrä korreloivatkin käänteisesti riskiin sairastua munasarjasyöpään. Toisen teorian mukaan kuukautisten loppumisen jälkeen suuret gonadotropiinipitoisuudet olisivat syynä munasarjasyöpään. Munasarjasyöpäsoluista löytyy useasti estrogeenireseptoreita, ja yli kymmenen vuoden ajan jatkuneeseen hormonikorvaushoitoon liittyy suurentunut munasarjasyövän riski, mikä tukee ajatusta syövän hormonaalisesta taustasta. Sterilointi ja kohdunpoisto vähentävät sairastumisriskiä, minkä perusteella on esitetty, että kohdun ja munanjohtimien kautta munasarjan pinnalle voisi päästä karsinogeneeneja. Lähisukulaisilla erityisesti nuorella iällä esiintyneet munasarja- tai rintasyövät ovat selviä munasarjasyövän riskitekijöitä. Myös perinnölliseen paksusuolisyöpään eli Lynchin oireyhtymään sekä viallisen *BRCA1*- tai *BRCA2*-geenin kantajuuteen

liittyy huomattavasti suurentunut munasarjasyövän riski, ensimmäiseen noin viisin- ja jälkimmäiseen noin kymmenkertainen.

### Munasarjakarsinooma – yksi tauti vai monta tautia?

Vajaat kymmenen vuotta sitten muun muassa gynekologinen patologi Robert Kurman esitti histopatologisten ja molekyylogeneettisten tutkimusten perusteella, että munasarjakarsinoomaa olisi kahta päätyyppiä (**TAULUKKO**): Tyypin I karsinoomat (noin 30 % karsinoomista) ovat toteamishetkellä tyypillisesti paikallisia ja esiintyvät usein yhdessä rajalaatuisten ja hyvänlaatuisenkin muutoksen kanssa. Tämä sopii karsinooman patogeneesissä sekvenssiin, jossa kystadenoomaa seuraa rajalaatuinen kasvain (4). Näissä karsinoomissa *p53*-kasvainsuppressorigeeni on säännönmukaisesti normaali. Tyypin II karsinoomat (noin 70 % karsinoomista) eivät kehity rajalaatuista kasvaimista, ja niiden esiaste on ollut tuntematon. Tähän ryhmään kuuluvat yleisin munasarjasyöpä eli huonosti erilaistunut (high-grade)



**KUVA 2. A)** Pahanlaatuisena pidettävien munasarjakasvainten suhteellinen osuus nykyisten alatyypien mukaan. Munasarjan pahanlaatuisista kasvaimista ehdoton enemmistö (92–96 %) on karsinomia. **B)** Karsinoomista suurin osa on alatyypiltään serooseja (munajohtimen limakalvon kaltaisia) tai huonosti erilaistuneita. Endometrioidit (kohdun limakalvon kaltaiset) ja kirkassoluiset (hypersekretorista kohdun limakalvoa eli niin sanottua Arias-Stellan muutosta muistuttavat) karsinoomat ovat yleisempiä kuin musinoosit (suoliston tai kohdunkaulan lieriöepiteelin kaltaiset) karsinoomat, joista merkittävä osa on luonteeltaan metastaattisia (emokasvain paksusuoleessa, umpilisäkkeessä tai ylävatsan gastrointestinaalisissa elimissä).

seroosi karsinooma, huonosti erilaistunut endometrioidi karsinooma, erilaistumaton karsinooma ja karsinosarkooma (KUVA 2). Tyyppin II karsinoomissa kasvainsuppressorigeeni *p53* on säännönmukaisesti mutatoitunut tai muuten inaktivoitunut, mutta tyyppin I karsinoomille ominaiset mutaatiot ovat niissä harvinaisia. Tyyppin II karsinoomille on ominaista genomien epätasapaino, levinneisyys toteamishetkellä, aggressiivinen taudinkulku ja suuri tautikuolleisuus.

Jako kahteen päätyyppiin (I ja II) kuvastaa hyvin munasarjakarsinoomien kliinistä kuvaa. Histologiset alatyypit, kuten hyvin erilaistunut (low-grade) seroosi, huonosti erilaistunut seroosi, endometrioidi ja musinoosinen karsinooma kuitenkin poikkeavat toisistaan riskitekijöiden, patogeneesin ja kliinisen käytäytymisen osalta (TAULUKKO) (5), ja esimerkiksi huonosti erilaistuneesta seroosisista karsinoomasta näyttäisi vielä olevan monia eri alamuotoja (6). Todellisuudessa munasarjassa voi siis olla useita (ainakin 5–6) eri karsinomia, jotka tulisi erottaa toisistaan tutkimuksessa, diagnostiikassa ja hoidossa (KUVA 3).

## Munasarjakarsinoomasta munanjohtinkarsinoomaksi

Rintasyövän ohella BRCA-oireyhtymään (perinnöllinen *BRCA1*- tai *BRCA2*-geenin mutaatio) liittyy merkittävästi suurentunut – nimenomaan huonosti erilaistuneen seroosin – munasarjasyövän riski, minkä takia viallisen geenin kantajille on suositeltu munasarjojen ja munanjohtimien poistoa hedelmällisen iän jälkeen. Seroosin huonosti erilaistuneen karsinooman esiasteiden jäljille päästiin, kun tutkittiin histopatologisesti erityisen tarkasti BRCA-potilailta ehkäisevästi poistettuja munasarjoja ja munanjohtimia. Munanjohtimen munasarjanpuoleisesta päästä (fimbrioista eli munanjohtimen ripsuista), mutta ei munasarjasta, löytyi usein invasiivisen syövän esiaste, seroosi munanjohtimen epiteelisisäinen karsinooma (KUVA 4) (serous tubal intraepithelial carcinoma, STIC) (7).

Sittemmin myös osassa sporadisista munasarjan ja vatsantalon huonosti erilaistuneista serooseista karsinoomista on munanjohtimesta löytynyt vastaavanlainen esiaste (8).

**TAULUKKO.** Tyypin I ja II munasarjakarsinomat.

	Histologia	Esiaste	Levinneisyys	Ennuste
Tyypin I	Seroosi, hyvin erilaistunut	Kystadenooma → rajalaatuinen kasvain	Useimmiten	Hyvä (Viiden vuoden elosaolo-osuus yli 70 %)
	Endometrioidi, hyvin erilaistunut	Epätyypillinen endometriooosi tai rajalaatuinen kasvain	Useimmiten paikallinen (I vaiheen)	Hyvä (Viiden vuoden elosaolo-osuus yli 70 %)
	Kirkassoluinen	Epätyypillinen endometriooosi tai rajalaatuinen kasvain	Useimmiten paikallinen (I vaiheen)	Hyvä (Viiden vuoden elosaolo-osuus yli 70 %) Levinneessä taudissa erittäin huono
	Musinoosi	Kystadenooma → rajalaatuinen kasvain	Useimmiten	Hyvä (Viiden vuoden elosaolo-osuus yli 70 %) Levinneessä taudissa erittäin huono
Tyypin II	Seroosi, huonosti erilaistunut (transitiosellulaarinen)	STIC	Useimmiten levinnyt	Huono (Viiden vuoden elosaolo-osuus alle 20 %)
	Endometrioidi huonosti erilaistunut	Epätyypillinen endometriooosi	Useimmiten levinnyt	Huono
	Erilaistumaton ja karsinosarkooma	?	Useimmiten levinnyt	Huono

STIC = munanjohtimen seroosi karsinooma in situ

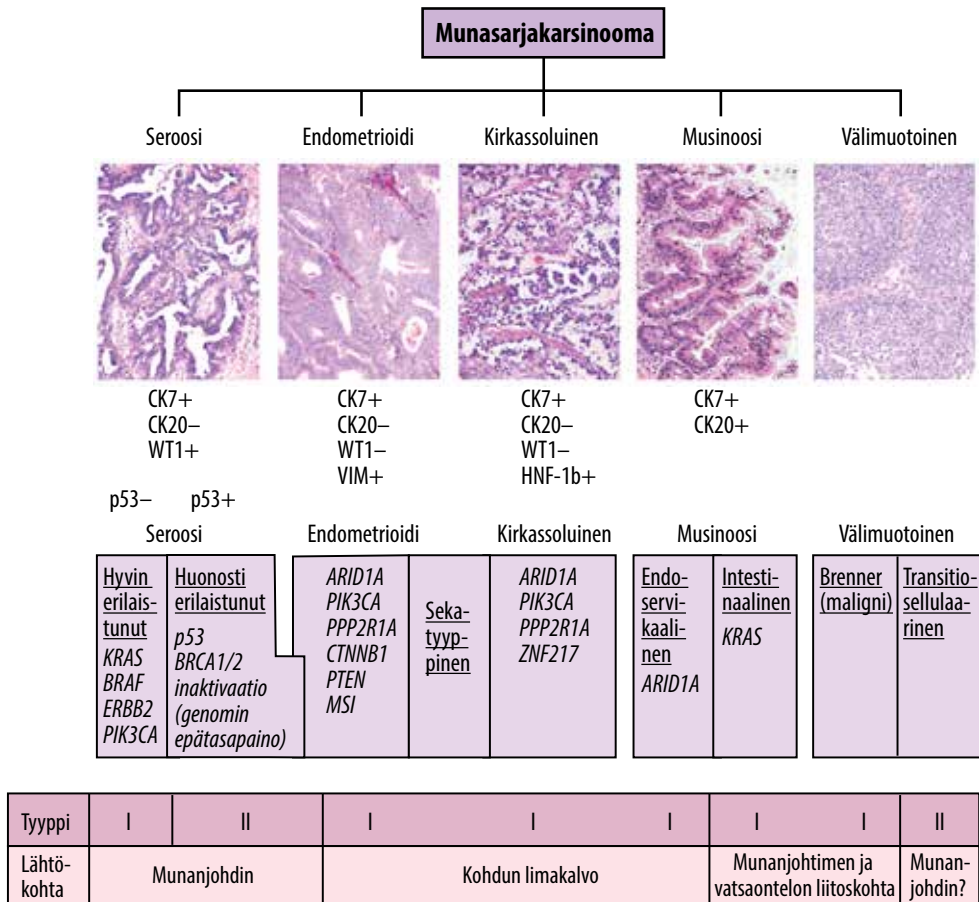
Diagnoosihetkellä huonosti erilaistunut seroosi karsinooma koostuu usein munasarjan ja munanjohtimen muodostamasta kasvainpaketista, jossa erillisiä kudskomponentteja on vaikea tunnistaa. Tämä voi omalta osaltaan vaikeuttaa lähtökudoksen tunnistamista. Vastaavanlaista syövän esiastetta ei ole löytynyt munanjohtimesta esimerkiksi endometrioidin tai kirkassoluisen karsinooman yhteydessä.

### Endometriooisiin liittyvä munasarjakarsinooma

Endometriooisissa kohdun limakalvon kaltaista kudosta esiintyy kohtuontelon ulkopuolella. Munasarjan lisäksi endometriooisia esiintyy yleisesti myös pinnallisesti vatsaontelossa sekä syvällä pehmytkudoksissa, erityisesti rektovaginaalitallassa. Endometriooisin käsitteen luonut gynekologi John A. Sampson esitti jo lähes 90 vuotta sitten, että endometriooisi syntyisi kuukautisvuodosta munanjohtimien kautta vatsaonteloon (retrogradinen menstuaatio) (9). Uusin tutkimus tukee ajatusta siitä, että endometriooisin perimmäinen syy onkin po-

tilaan kohdun limakalvo, joka poikkeaa monin tavoin endometriooisia sairastamattomien naisten limakalvosta (10). Sampson totesi myös, että endometrioidin alatyypin munasarjakarsinooma ja endometriooisi esiintyvät usein yhdessä (11). Endometrioidien, kirkassoluisten ja endoservikaalista tyyppiä olevien kasvainten reuna-alueelta löytyy hyvin usein (61–78 %) (12, 13) endometriooisia, johon liittyy soluatypiaa. Varsinkin iäkkäämpien naisten endometriooisi on osoittautunut klonaaliseksi taudiksi eli kasvaimen liittyväksi prosessiksi, josta löytyy samoja geneettisiä muutoksia (esimerkiksi alleelin menetys kromosomissa 10q, ARID1A-mutaatio, PTEN-inaktivaatio) kuin endometrioideista, kirkassoluisista ja endoservikaalista tyyppiä olevista karsinoomista (14). Endometriooisia ja erityisesti sen epätyypillistä muotoa onkin pidettävä endometrioidin, kirkassoluisen ja endoservikaalista tyyppiä olevan munasarjakarsinooman esiasteena.

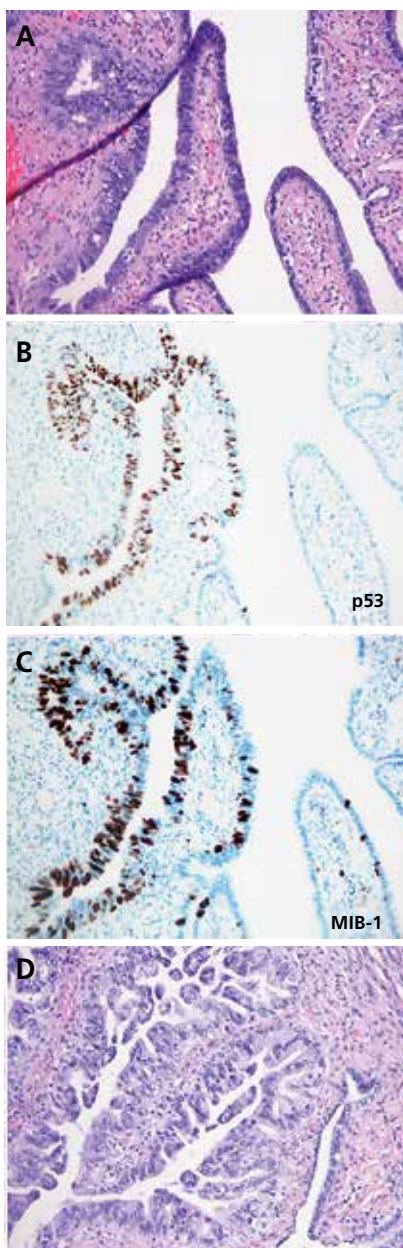
Endometriooisia sairastaa 4–8 % hedelmällisessä iässä olevista naisista. Vain pienellä osalla heistä tautia komplisoi munasarjakarsi-



**KUVA 3.** Epiteliaalisen munasarjasyövän alatyypit. Munasarjakarsinoma on viittä päätyyppiä, jotka erottuvat toisistaan morfologian ja immunohistokemiallisen profiilin perusteella. Kasvainten geneettinen profilointi on muokannut käsityksiämme alatyypeistä ja niiden välisistä suhteista. Seroosia karsinoma onkin kahta tyyppiä (hyvin ja huonosti erilaistunut), joiden patogeneesi on toisistaan poikkeava (tyypin I ja tyypin II karsinoma). Huonosti erilaistuneena endometrioidina karsinoomana pidetty tauti muistuttaa molekulaarisesti ja kliiniseltä käyttäytymiseltään huonosti erilaistunutta seroosia karsinoma. Hyvin erilaistunut endometrioidi, kirkassoluinen ja endoserviksin kaltainen musinoosi karsinoma näyttävät muodostavan tyypin I karsinoomiin kuuluvan perheen, jolle on ominaista yhteinen alkuperä (endometriooma tai kohdun limakalvo) ja osittain samanlainen molekulaarinen profiili. Suuri osa välimuotoisina pidetyistä karsinoomista (paitsi pahanlaatuinen Brennerin tuumori) on molekulaarisesti samankaltaisia huonosti erilaistuneen seroosin karsinooman kanssa ja edustaneekin yhtä sen varianttia. Musinoosin karsinooman ja pahanlaatuisen Brennerin tuumorin lähtökohdaksi on esitetty munanjohtimen ja vatsaontelon liitoskohtaa (18).  
CK = sytokeratiini, WT1 = Wilmsin kasvaintekijä 1, VIM = vimentini, HNF-1β = maksan tumatekijä 1β

nooma, sillä heidän riskinsä sairastua tyypin II munasarjakarsinomaan on noin kolminkertainen (15). Suurimmalla osalla potilaisista endometrioidi "sammuu" ja munasarjaan jää jäljelle inaktiivinen ja tulehtunut kystinen muutos, jossa on jäljellä vain vähäinen määrä endometrioidia limakalvoa. Tutkimuksen kannalta keskeisiä kysymyksiä ovat: Mitkä

ovat ne (epi)geneettiset avainmuutokset, jotka ohjaavat endometrioidin pahanlaatuisuuteen johtavaan kehitykseen? Olisiko tätä riskiä mahdollista jotenkin pienentää? Voitaisiinko munasarjojen endometrioidi-tyyppien tunnistaa morfologisesti tai molekulaarisesti ne, joihin liittyy suurentunut pahanlaatuistumisriski?



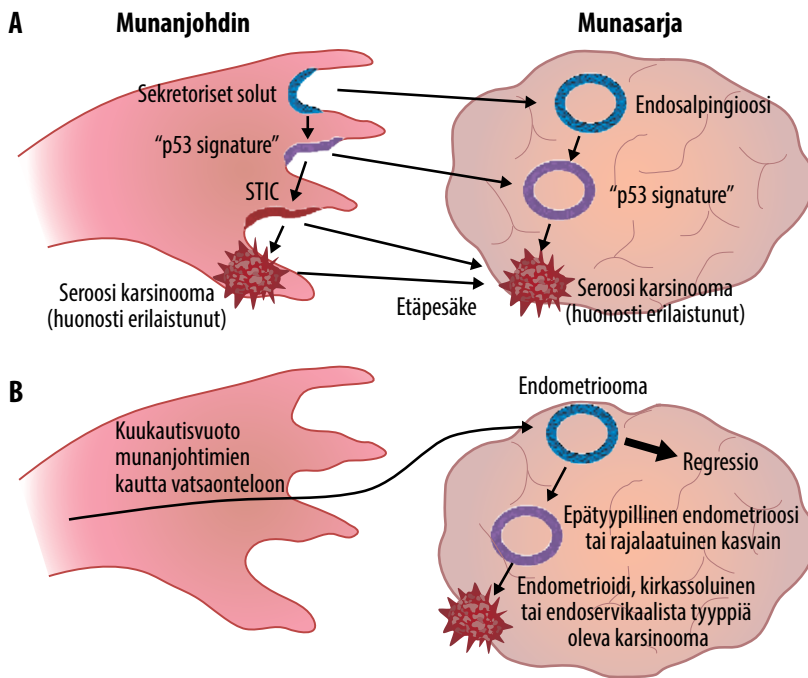
**KUVA 4.** Munarjohtimen seroosille karsinomialle in situ on ominaista tumakoon suureneminen, kromatiinin voimakas värjäytyminen, tumajyväsien korostuminen, mitoosikuviot sekä apoptoottiset kappaleet ja epiteelin mahdollinen kerrostuminen (A). Diagnoosikriteereihin kuuluvat myös immunohistokemiallisesti havaittava *p53*-kasvainsuppressorigeenin poikkeavuus, runsaasti positiivisia tumia (B) sekä solusyklissä olevien solujen suurentunut määrä: MIB-1-soluproliferaatiovärjäyksessä paikallinen positiivisuus, yli 10 % soluista (C). Munarjohtimessa alkavan syöpäsolujen invaasion yhteydessä karsinoomaa todetaan usein jo muissakin elimissä, kuten munasarjassa ja vatsaontelossa (D).

## Kuinka munasarjassa todettavan syövän ongelma ratkaistaan?

Munasarjakarsinoomaa ehkäistään jo nyt tehokkaasti. Yhdistelmäehkäisytablettien suhteellisen lyhytkestoinenkin käyttö (3–5 vuotta) vähentää elinaikaisen munasarjakarsinoomariskin jopa puoleen. Ilman nykyistä ehkäisykäytäntöä munasarjakarsinooma olisi toiseksi yleisin naisten syöpätauti. Ehkäisytablettien suojaavan vaikutuksen mekanismi on epäselvä, mutta ovulaation eston lisäksi hormoni-tasapainon muuttuminen keltarauhashormonivoittoisemmaksi voi olla merkityksellistä. Ovulaatioteoriaa vastaan puhuu sekin, että pelkkää keltarauhashormonia sisältävien ehkäisytablettien on todettu vaikuttavan suojaavasti (5).

Munasarjakarsinooman organisoitu seulon-taohjelma ei nykyisin ole mahdollinen, mutta rutiinimainen gynekologinen tutkimus ja sen yhteydessä tarvittaessa tehtävä alavatsan kaihakuvaus ovat itse asiassa munasarjasyövän opportunistista seulon-taa. Tyypin II karsinoomien (esimerkiksi huonosti erilaistuneen seroosin karsinooman) osalta tällä seullonnalla tuskin on kovin suurta merkitystä, mutta tyypin I karsinoomien osalta tilanne on toinen: jokainen (oireettomana) todettu ja hoidettu hyvän- tai rajalaatuinen kasvain tai endometrio-oma todennakoisesti pienentää potilaan karsinoomariskiä. Opportunistisen seullonnan merkitystä vähentää tyypin I karsinoomien suhteellinen harvinaisuus (20–30 %) sekä toisaalta se, että koska niiden ennuste on keskimääräistä selvästi parempi, niiden täydellinenkin eliminointi vähentäisi munasarjakarsinoo-makuolemia korkeintaan 10 %:lla.

Koska tyypin II munasarjakarsinooma (erityisesti huonosti erilaistunut seroosi) on munasarjasyövästä yleisin ja tappavin, läpimurto munasarjasyövän ongelmassa edellyttää nimenomaan tämän alatyypin toimivaa preventiota, varhaisdiagnoosi-ikkua ja tehokasta hoitoa. Tunnettujen mutaatioiden äärimmäisen herkkään toteamiseen perustuvan menetelmän avulla pystyttiin urauurtavassa tutkimuksessa (16) rutiinimaisesti kohdun-kaulasta otetuista papanäytteistä havaitsemaan



**KUVA 5.** Tyypin I ja II karsinoomien patogeneesi. **A)** Poikkeama *p53*-geenissä johtaa munanjohdinten fimbriapään sekretorisissa soluissa syntyvään klonaaliseen muutokseen. *BRCA1*- ja *BRCA2*-geenien inaktivaation lisäksi muut geneettiset muutokset johtavat pintakarsinooman (STIC eli seroosi munanjohdinten karsinooma in situ) kautta invasiiviseen huonosti erilaistuneeseen seroosiin (tyypin II) karsinoomaan. Munanjohdinten seroosi epiteeli (endosalpingioosi) tai invasiivisen syövän esiasteet voivat siirtua munasarjan pintaan, jolloin karsinogeneesin viime vaiheet voivat tapahtua munasarjassa. **B)** Munasarjan endometriosisin (endometriooma) patogeneesin kannalta oleellista on kohdun poikkeavan limakalvon kiinnittyminen munasarjaan. Useimmiten prosessi surkastuu ja jättää jäljelle arpisen ja tulehtuneen kystarakenteen, mutta epätyypillisen endometriosisin tai rajalaatuisen endometrioidin kasvaimen kautta voi syntyä endometrioidi, kirkassoluinen tai endoservikaalista tyyppiä oleva karsinooma.

41 % munasarjasyövästä ja 100 % kohtusyövästä. Munasarjakarsinooman osoittautuminen munanjohdin- ja kohtuperäiseksi avaa täysin uusia näköaloja varhaisen diagnostiikan kehittämiseksi.

Syöpäkudoksesta tehtyjen koko genomin tai eksomin kattavien analyysien perusteella (16) kullekin munasarjakarsinoomalle ominaiset mutaatiot ja signaalitiet on luultavasti jo tunnistettu, mutta karsinogeneesin kannalta keskeiset epigeneettiset muutokset (esimerkiksi DNA:n metylaatio) ovat suurelta osin hämärän peitossa. Mutaatioiden toteamiseen perustuva varhaisdiagnostiikka edellyttäisi tietoa tunnistettujen geneettisten tapahtumien järjestyksestä ja tuloksellinen terapeutinen interventio tietoa kuvattujen muutosten biologisesta painoarvosta. **KUVASSA 3** esitetty muna-

sarjakarsinoomien kategorisointi ei varmasti ole lopullinen totuus. Esimerkiksi kirkassoluisesta ja huonosti erilaistuneesta seroosista karsinoomasta näyttäisi vielä olevan eri alamuotoja (6). Munasarjakarsinooman ongelman ratkaisussa ei päästä eteenpäin ilman aiheeseen liittyvää perus- ja translationaalista tutkimusta.

Munanjohdin on joko suorasti (seroosi karsinooma) tai epäsuorasti (endometriosisiin liittyvät uudiskasvaimet) munasarjakarsinooman kannalta keskeinen elin (**KUVA 5**), ja munasarjan sijasta ehkäisevien toimenpiteiden tulisikin kohdistua munanjohdimeen. Äskettäin päivitetystä munasarjasyövän Käypä hoito -suosituksesta (17) suositellaankin munanjohdinten poiston liittämistä rutiiniluonteisiin kohdunpoistoleikkauksiin. Naisille,

## YDINASIAIAT

- » Munasarjan epiteliaalisen syövän varhaisdiagnostiikka toimii epätydyttävästi, eikä parantavaa hoitoa ole olemassa.
- » Yhden munasarjakarsinoman sijaan munasarjassa esiintyy ainakin 5–6 etiologialtaan ja patogeenisiltään erillistä tautia, mikä tulisi huomioida taudin diagnostiikkaa ja hoitoa kehitettäessä.
- » Useimmiten karsinoman esiaste näyttäisi olevan munanjohtimessa eikä munasarjassa.
- » Osa munasarjakarsinomista kehittyy endometrioosista, erityisesti sen epätyypillisestä muodosta.
- » Munasarjakarsinoman osoittautuminen alkuperältään munasarjan ulkopuoliseksi avaa uusia mahdollisuuksia taudin ehkäisyyn ja varhaisdiagnostiikkaan.

joiden munasarjasyövän riski on suurentunut (perinnöllisen paksusuolisyöpä- sekä *BRCA1*- tai *BRCA2*-geenin kantajat) suositellaan sekä munasarjojen että munanjohtimien poistoa. Munanjohtimien tai niiden fimbrioiden poistamiseen perustuvan sterilisaation hyötyjä ja haittoja sekä kustannuksia tulisi selvittää.

Histologisesta alatyypistä riippumatta ensimmäistä vaihetta pidemmälle levinneen munasarjakarsinoman leikkauksenjälkeinen hoito perustuu taksaanin ja platinan yhdistelmään, jonka teho on tyyppin II karsinomissa

alkuvaiheessa usein hyvin voimakas, mutta tyyppin I karsinomissa usein huonompi. Potilaat pitäisi tulevaisuudessa valita kohdennettuja hoitoja testaaviin klinisiin tutkimuksiin histologisen alatyypin ja kasvaimessa todetun molekulaarisen profiilin perusteella. Tällaiset kolmannen vaiheen tutkimukset ovat mahdollisia ainoastaan laajojen kansainvälisten konsortioitten puitteissa.

## Lopuksi

Munasarjakarsinoma on osoittautunut vaikeasti ratkaistavaksi kliiniseksi ongelmaksi. Varhaisdiagnostiikka toimii epätydyttävästi ja parantavaa hoitoa ei ole olemassa. Karsinogeneesin kannalta ratkaisevat vaiheet näyttävät tapahtuvan munasarjan ulkopuolella. Eri yhteyksissä ja tässäkin katsauksessa puhutaan kuitenkin edelleen ”munasarjakarsinomasta”. Terminologiaa tärkeämpää on se, että uuden ajattelutavan myötä avautuu aikaisemmasta poikkeavia mahdollisuuksia sekä taudin ehkäisemiseen että varhaiseen diagnosointiin. Munasarjassa olevaa karsinomaa tutkittaessa tulee huomioida se, että kyse ei ole yhdestä sairaudesta vaan heterogeenisestä tautiryhmästä. ■

**RALF BÜTZOW, dosentti, osastonylilääkäri**  
Meilahden patologian laboratoriot, patologian ja genetiikan vastuualue,  
HUSLAB ja Haartman-instituutti, Helsingin yliopisto  
HUS Naistensairaala, tutkimuslaboratorio,  
Biomedicum Helsinki

**SIDONNAISUUDET**

Ei sidonnaisuuksia

## Summary

**Does carcinoma originating in the ovary exist?**

According to the latest morphological and molecular knowledge it seems that the origin of epithelial ovarian cancers, i.e. carcinomas resides elsewhere than in the ovary, or that at least the early development of the disease takes place outside the ovary. According to the new scientific thought, tumors observed in the ovaries would be secondary processes by nature. Change of the viewpoint plays a crucial role in the development of prevention and early diagnosis of ovarian carcinoma. The new knowledge of the pathogenesis of ovarian carcinoma also opens possibilities for more effective post-operative treatments.



## KIRJALLISUUTTA

1. Sharma A, Apostolidou S, Burnell M, ym. Risk of epithelial ovarian cancer in asymptomatic women with ultrasound-detected ovarian masses: a prospective cohort study within the UK collaborative trial of ovarian cancer screening (UKCTOCS). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:338-44.
2. Buys SS, Partridge E, Black A, ym. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011;305:2295-303.
3. Kobayashi H, Yamada Y, Sado T, ym. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:414-20.
4. Shih I, Kurman R. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004;164:1511-8.
5. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch* 2012;460:237-49.
6. The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA). Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011;474:609-15.
7. Piek JM, van Digest PJ, Zweemer RP, ym. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol* 2001;195:451-6.
8. Tang S, Onuma K, Deb P, ym. Frequency of serous tubal intraepithelial carcinoma in various gynecologic malignancies: a study of 300 consecutive cases. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31:103-10.
9. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422.
10. May KE, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers. *Hum Reprod Update*. 2011;17, 637-53.
11. Sampson JA. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg* 1925;10:1-72.
12. Fukunaga M, Nomura K, Ishikawa E, Ushigome S. Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumours. *Histopathology* 1997;30:249-55.
13. Ogawa S, Kaku T, Amada S, ym. Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol* 2000;77:298-304.
14. Munksgaard PS, Blaakaer J. The association between endometriosis and ovarian cancer: a review of histological, genetic and molecular alterations. *Gynecol Oncol* 2012;124:164-9.
15. Munksgaard PS, Blaakaer J. The association between endometriosis and gynecological cancers and breast cancer: a review of epidemiological data. *Gynecol Oncol* 2011;123:157-63.
16. Kinde I, Bettgowda C, Wang Y, ym. Evaluation of DNA from the Papanicolaou test to detect ovarian and endometrial cancers. *Sci Transl Med* 2013;5:167ra4.
17. Munasarjasyöppä [verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2012 [päivitetty 26.4.2012]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
18. Seidman JD, Yemelyanova A, Zaino RJ, Kurman RJ. The fallopian tube-peritoneal junction: a potential site of carcinogenesis. *Int J Gynecol Pathol* 2011;30:4-11.