

<https://helda.helsinki.fi>

Endometrioosi ja syöpä : Lisääkö endometrioosi syövän myöhemmän kehittymisen riskiä vai suojaako se siltä?

Saavalainen, Liisu

2021

Saavalainen , L , Lassus , H , Härkki , P , Tiitinen , A , Pukkala , E & Heikinheimo , O 2021 , ' Endometrioosi ja syöpä : Lisääkö endometrioosi syövän myöhemmän kehittymisen riskiä vai suojaako se siltä? ' , Duodecim , Vuosikerta. 137 , Nro 3 , Sivut 263-270 . < <https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo16052.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/341086>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Liisu Saavalainen, Heini Lassus, Päivi Härkki, Aila Tiitinen, Eero Pukkala ja Oskari Heikinheimo

Lisääkö endometrioosi syövän myöhemmän kehittymisen riskiä vai suojaako se siltä?

Endometrioosi ja syöpä

Aiempien tutkimusten mukaan endometrioosia sairastavien naisten kokonaissyöpäriski ei poikkea muista samanikäisistä naisista. Munasarjasyöpää, kilpirauhassyöpää ja ihomelanoomaa on todettu hieman useammin ja kohdunkaulasyöpää esiastemuutoksineen hieman harvemmin kuin muilla naisilla. Uuden suomalaistutkimuksen perusteella näyttää siltä, että suurentunut munasarjasyöpäriski liittyy vain munasarjan endometrioosiin.

Endometrioosi eli kohdun limakalvon sirottumatauti on naisen lantion alueen pitkäaikainen tulehduksellinen sairaus, jota esiintyy 4–10 %:lla hedelmällisessä iässä olevista naisista. Suomessa jopa 200 000 naisen arvioidaan sairastavan endometrioosia. Taudin tyypioireita ovat vaikeat kuukautiskivut, pitkäaikaiset vatsan alueen kivut ja osalla vaikeus tulla raskaaksi. Kohdun limakalvon eli endometriumien kaltaista kudosta sijaitsee kohdun ulkopuolella, yleisimmin vatsakalvon pinnalla (noin 40 %), munasarjassa (40 %) tai syvällä kudoksen sisällä (5 %), esimerkiksi kohdun ja peräsuolen välisessä tilassa (1).

Endometrioosipesäkkeiden synty

Endometrioosin syntymekanismia on aiemmin käsitelty Aikakauskirjassa kattavasti (2). Kuukautisten aikana valtaosalla naisista verta ja kohdun limakalvon soluja päätyy vatsaonteloon. Tavallisesti vatsakalvon valkosolut poistavat vatsaonteloon joutuneet solut, mutta endometrioosia sairastavilla naisilla näiden solujen poistuminen on häiriintynyt.

Kohdun limakalvon solut ja verestä vapautuva rauta aiheuttavat oksidatiivisen stressin, ja vatsakalvolle syntyy tulehdusreaktio. Aktivoituneita makrofageja ja monosyyttejä on enem-

män, tiettyjä T- ja B-lymfosyyttejä vähemmän ja luonnollisten tappajasolujen aktiivisuus on vähentynyt. Näitä soluja paikalle houkuttelevien sytokiinien, muun muassa tuumorinekroositekijä alfan (TNF- α) sekä interleukiinien 6 ja 8 (IL-6 ja -8) pitoisuudet on endometrioosia sairastavien naisten vatsaonteloneesteessä todettu suuremmiksi kuin endometrioosia sairastamattomien. Sytokiinipitoisuus näyttää kuvaavan myös endometrioositaudin vaikeutta (3).

Endometrioosia sairastavien kohdun limakalvolta peräisin olevat solut pystyvät kiinnittymään ja lisääntymään vatsakalvolla sekä luomaan oman verenkiertonsa ja hermotuksensa. Ne kykenevät kasvamaan invasiivisesti vieraisen terveen kudoksen sisälle ja välttämään elimistön normaalin puolustusreaktion, osin erittämiensä immuunivastetta muovaavien proteiinien välityksellä. Oksidatiivinen stressi ja vapaat radikaalit tehostavat solujen adheesiota ja lisääntymistä.

Endometrioosikudoksesta erittyvien kasvutekijöiden, kuten verisuonikasvutekijöiden, lisääntynyt ilmentyminen ruokkii edelleen kasvua sekä uudisverisuonituksen ja hermotuksen syntyä. Suurentunut transformoivan kasvutekijä beetan (TGB- β) pitoisuus vatsaonteloneesteessä houkuttelee paikalle myös fibroblasteja suosien endometrioosipesäkkeiden fibrotisointumista (4,5).

TAULUKKO 1. Suomalaisnaisten sairastumisriski ja viimeaikainen ulkomainen tutkimusnäyttö endometrioosin aiheuttamasta suojasta tai riskistä tiettyjen syöpien osalta.

Syöpä	Suomalaisnaisten riski sairastua syöpään 70 ikävuoteen mennessä (%) ¹	Endometrioosipotilaan riskikerroin-, riskitiheys- tai vakioitu ilmaantuvuussuhde	Ulkomainen tutkimusnäyttö vuosilta 2010–2019 ²
Munasarjasyöpä	0,7	1,3–1,9	Kaksi meta-analyysiä (40,41) Kolmetoista isoa kohorttitutkimusta (42–54) Yksi yhdistetty tapaus-verrokkitutkimusten analyysi (55)
Ihomelanooma	1,4	1,6	Kaksi isoa kohorttitutkimusta (43,56)
Kilpirauhassyöpä	0,9	1,3	Yksi iso kohorttitutkimus (57)
Non-Hodgkin-lymfooma	0,03	1,0	Yksi iso kohorttitutkimus (43)
Kohdunrunkosyöpä	1,2	Erisuuntaisia	Seitsemän isoa kohorttitutkimusta (51,53,54,58–61)
Rintasyöpä	8,5	Erisuuntaisia	Seitsemän isoa kohorttitutkimusta (43,53,54,58,60–62)
Kohdunkaulasyöpä	0,4	0,6	Yksi iso kohorttitutkimus (61)

¹Syöpärekisterin tieto vuosilta 2013–2017

²Taulukon kirjallisuusluettelo [INTERNETOHEISAINESTONA](#).

Poikkeava hormoniaineenvaihdunta, endometrioosipesäkkeiden itsenäinen kyky erittää estrogeenia, estrogeeniaineenvaihdunnan häiriintyminen ja progesteroniresistenssi vaikuttavat mikroympäristöön, mikä suosii endometrioosin kasvua. Kuukautiskierron hormonaalisiin muutoksiin reagoiva endometrioosikudos aiheuttaa paikallisen ja yleisen tulehdustilan sekä johtaa vatsaontelon kiinnikkeiden muodostumiseen.

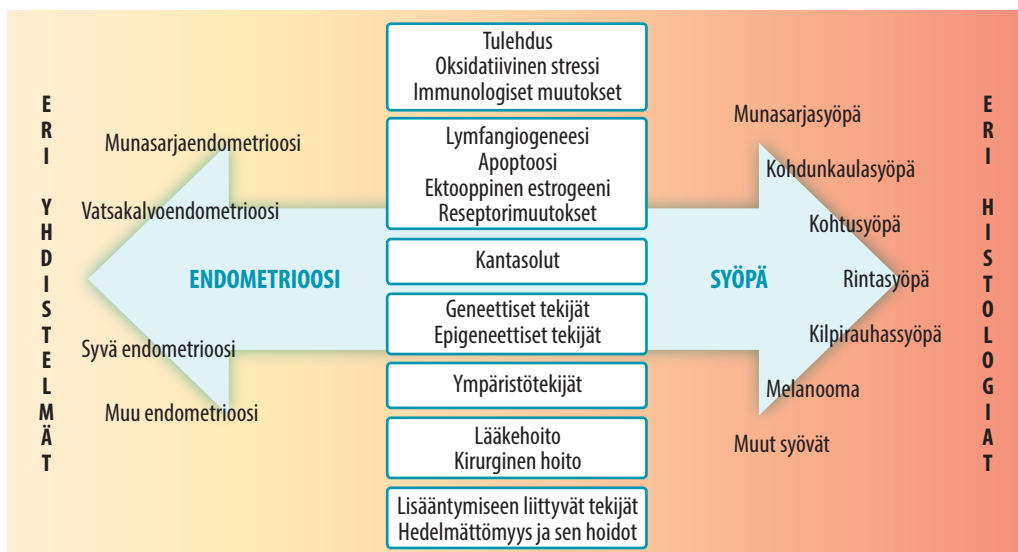
Ovulaatiolla on keskeinen merkitys munasarjan endometrioosikystien eli endometrioosien synnyssä. Syvällä sijaitseva endometrioosi aiheuttaa arpimaisia, sidekudoksellisia pesäkkeitä, jotka voivat kasvaa myös peräsuolen seinämään tai virtsanjohtimiin. Endometrioosin eri tautimuotoja esiintyy usein yhtä aikaa.

On mahdollista, että endometrioosin eri muodoilla on erilaiset syntymekanismit. Esimerkiksi syvä endometrioosi saattaa syntyä jo sikiökaudella tai varhain syntymän jälkeen, kun kohdun limakalvon kantasoluja päätyy vatsaonteloon ja syvemmälle kudoksiin, mistä ne aktivoituvat murrosiän alkaessa (6). Muun muassa erilaisten ympäristötekijöiden mahdollisia vaikutuksia endometrioosin kehittymiseen jo sikiökaudella tutkitaan aiempaa enemmän.

Mahdollisia selittäviä mekanismeja endometrioosin ja syövän yhteydelle

Vuosikymmenien ajan on tiedetty tulehdustilojen liittyvän syöpien syntyyn (7). Endometrioosissa esiintyy sekä akuuttia että pitkäaikaista tulehdusta. Endometrioosiin liittyvät immunologiset ja hormonaaliset muutoksetkin voivat altistaa syövän syntymiselle. Endometrioosipesäkkeet tuottavat itsenäisesti estrogeenia, joka edelleen edistää solujen kasvua ja lisääntymistä (2). Keltarauhashormonireseptoreita on endometrioosikudoksessa vähemmän, ja niiden alatyypin jakauma on erilainen kuin normaalissa kohdun limakalvossa, mikä selittää heikentyneen vasteen keltarauhashormoniin (5).

Geneettiset ja epigeneettiset muutokset poikkeavat eri endometrioosimuodoissa ja voivat olla avain näiden eri muotojen syntyyn. Syövässä todettuja geenimutaatioita on löydetty myös endometrioosikudoksesta (6,8). On myös mahdollista, että endometrioosin ja syövän yhteiset riski- ja suojaitekijät tai endometrioosin lääke- tai kirurgiset hoidot selittävät osan endometrioosipotilailla todetuista poikkeavista syöpäriskeistä. Endometrioosipotilaita myös tutkittaneen muuta naisväestöä enemmän,



KUVA 1. Endometriooosiin ja syöpään vaikuttavia tekijöitä.

mikä diagnosoinnin lisääntymisen kautta saattaa aiheuttaa harhan hitaasti kehittyvien syöpien ilmaantuvuuden lisääntymisestä.

Väestötason tutkimukset endometriooosin ja syövän yhteydestä

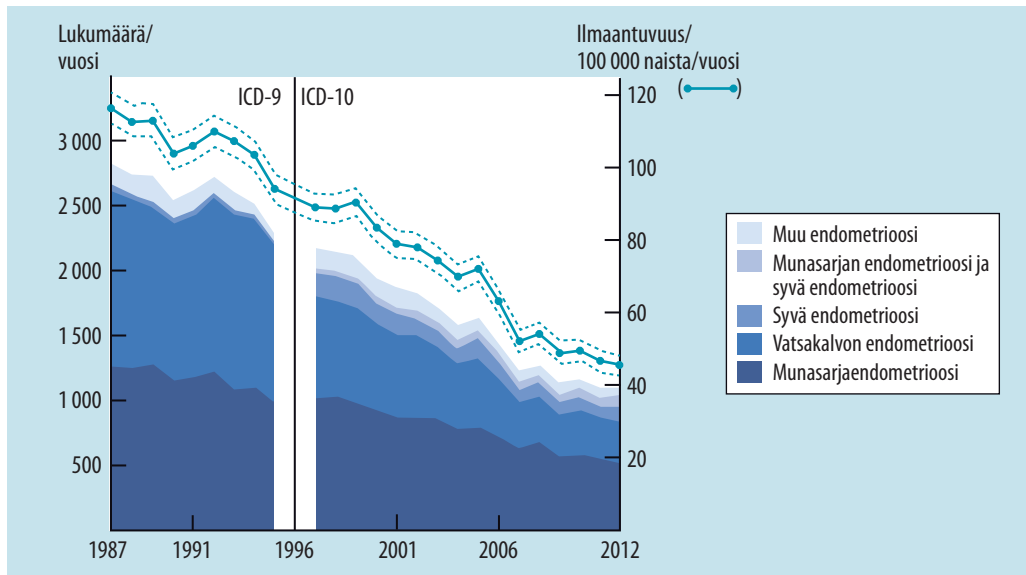
Endometriooosin ja syöpien yhteyttä on tutkittu lukuisissa kohorttitutkimuksissa Pohjois-Amerikassa, Euroopassa, Aasiassa ja Australiassa aineistoissa, joissa endometriooosidiagnoosin asettaminen vaihtelee itse ilmoitetusta histologisesti varmistettuun tautiin (**TAULUKKO 1**). Tutkimuksia vaikeuttavat erilaiset sekoittavat tekijät, jotka vaihtelevat eri endometriooosimuotojen ja eri syöpätautien välillä (**KUVA 1**). Osin ristiriitaiset tutkimustulokset saattavat kuvastaa puutteellisia mahdollisuuksia ottaa huomioon mahdollisia sekoittavia tekijöitä kuten painoa, tupakointia, synnyttäneisyyttä ja hormonihoitoja. Aiempaa tutkimustietoa siitä, eroavatko syöpäriskit eri endometriooosimuotojen välillä, ei ole.

Suomalaisaineisto. Selvitimme endometriooosin vaikutusta riskiin sairastua syöpiin sekä erityisesti sitä, eroaako syöpäriski eri endometriooosimuotojen välillä. Aineistossamme endometriooosidiagnoosi oli tehty leikkauksessa

49 956 naiselle Suomessa vuosina 1987–2012. Jaoimme kohortin leikkauksessa tehdyn diagnoosin mukaisesti munasarjaendometriooosia (46 %), vatsakalvoendometriooosia (40 %) ja syvää endometriooosia (5 %) sairastaviin. Syväle endometriooosille määriteltiin oma koodinsa vasta 1990-luvun puolivälissä. Siksi tämän ryhmän seuranta-aika oli lyhyin (9).

Endometriooosin diagnostiikassa ja leikkaushoidossa tapahtui muutoksia 27 vuoden seuranta-aikana (**KUVA 2**). Potilaiden ikä ensimmäisen leikkauksen aikaan nuoreni 39 vuodesta 34 vuoteen. Tämä nuorentuminen kertoo hoitoviiveen lyhenemisestä ja siitä, että endometriooosi tunnetaan paremmin. Samalla leikkausten lukumäärä väheni liki kolmasosaan. Suurista avoleikkauksista siirryttiin kohdistetumpiin tähystystoimenpiteisiin: kohdunpoistojen osuus pieneni 38 %:sta 19 %:iin ja tähystysleikkausten osuus suureni 35 %:sta 84 %:iin. Leikkaushoidon yleisen vähenemisen lisäksi näyttää siltä, että Suomessa hoito on kehittynyt kansainvälisten hoitosuosituksen mukaisesti: leikkauksia ei tehdä vain diagnosoinnin takia ja lääkehoito on ensisijainen hoito.

Leikkauksessa asetettu endometriooosidiagnoosi oli tekemämme luotettavuusarvion perusteella hyvä. Diagnoosi oli vuosina



KUVA 2. Ensimmäistä kertaa leikkauksessa todettu endometriooosi lukumäärinä eri tyyppien mukaan (sinisen eri sävyt) ja ilmaantuvuutena sataatuhatta naista kohti (yhtenäinen viiva, katkoviivalla merkitty 95 %:n luottamusväli) Suomessa kansainvälisen tautiluokituksen mukaisesti (vuosina 1987–1995 ICD-9:n ja vuosina 1997–2012 ICD-10:n mukaan) (9).

1987–1995 lähes puolella sivudiagnosoi eli mahdollisesti sattumalta tehty, kun taas vuosina 1996–2012 alle joka kolmannella. Koko endometriooositautin yleisyys ei vaikuta vähentyneen. Leikkaukseen valikoituu vain osa endometriooosia sairastavista, eikä taudin todellista yleisyyttä suomalaisessa väestössä ollut tässä tutkimuksessa mahdollista arvioida.

Endometriooosiin liittyvää syöpäriskiä kuvattiin vakioitun ilmaantuvuussuhteen (VIS) avulla, joka laskettiin jakamalla endometriooosinlaisilla todettujen uusien syöpätapausten lukumäärä odotetulla syöpätapausmäärällä, joka esiintyi samankokoisissa ja -ikäisessä naisväestössä vastaavalla tarkastelujaksolla. Tiedot haettiin Syöpärekisteristä, ja seuranta-aika oli keskimäärin 16,8 vuotta (TAULUKKO 2) (10–12).

Endometriooosidiagnoosin jälkeinen syöpien ilmaantuvuus

Aiemmissä tutkimuksissa ei ole todettu eroa endometriooosia sairastavien ja väestön syöpäriskissä, kun kaikkien syöpien ilmaantuvuudet on laskettu yhteen. Yksittäisten syöpien osalta näyttöä ilmaantuvuuden muuttumisesta on sel-

vimmin munasarjasyövästä. Muiden syöpien yhteys endometriooosiin on heikko tai ristiriitainen (13).

Munasarjasyövän riski endometriooosia sairastavalla naisella on arvioitu puolitoistakertaiseksi verrattuna taustaväestöön sekä kaksin- tai kolminkertaiseksi endometrioidin ja kirkassoluisen munasarjasyövän osalta. Munasarjasyöpäriskiä näyttävät lisäävän endometriooosin kesto, endometriooosin toteaminen vanhemmalla iällä ja synnyttämättömyys. Endometriooosiin liittyvän munasarjasyövän ennuste on aiemmissä tutkimuksissa ollut parempi, mikä liittyy syövän toteamiseen varhaisemmassa levinneisyysasteessa (14).

Endometriooosia pidetäänkin munasarjasyövän riskitekijänä, ja aiheesta on julkaistu aiemmin katsaus Aikakauskirjassa (15). Munasarjasyöpää sairastavilla endometriooosia ja sen poikkeavaa, atyyppistä, muotoa todetaan noin kolmanneksella endometrioidia tai kirkassoluista munasarjasyöpää sairastavista. Endometriooosikudoksessa ja siihen liittyvässä munasarjasyöpäkudoksessa on osoitettu olevan samanlaisia molekulaarisia muutoksia, kuten *ARID1A*-, *PIK3CA*-, *PTEN*-mutaatioita.

TAULUKKO 2. Endometriosisdiagnoosin leikkauksessa saaneiden naisten syöpäriski Suomessa. Valikoitujen syöpien tai esiasteiden havaitut lukumäärät, vakioidut ilmaantuvuussuhteet (VIS) ja 95 % luottamusväli (lv) koko endometriosisikohortille, todellinen ero syöpätapausten lukumäärässä kymmenen vuoden aikana tuhannessa leikkauksessa endometriosisdiagnoosin saaneiden naisen joukossa sekä endometriosisimuoto, jonka osalta ilmaantuvuussuhde oli myös tilastollisesti merkitsevä (10,11).

Syöpä tai esiastemuutos	Havaitut	VIS (95 %:n lv)	Muutos syöpätapaussissa/10 v/1 000 naista	Merkittävä endometriosisimuoto
Kaikki syövät	3 619	0,98 (0,95 –1,01)	–	–
Kohdunkaulan levyepiteelisyöpä ¹	8	0,46 (0,20–0,91)	–0,2	Vatsakalvo
Munasarjasyöpä ²	129	1,76 (1,47–2,08)	+1,0	Munasarja
Rintasyöpä	1 555	0,99 (0,94–1,03)	–	–
Suu- ja nielusyövät	31	0,60 (0,41–0,85)	–0,2	Munasarja
Haimasyöpä	62	0,76 (0,58–0,96)	–0,2	–
Kilpirauhassyöpä	179	1,43 (1,23–1,64)	+0,6	Munasarja, vatsakalvo
Melanooma	156	1,03 (0,87–1,19)	–	–
Non-Hodgkin-lymfooma	135	1,06 (0,89–1,25)	–	–
Kohdunkaulan esiastemuutokset ^{2,3}	221	0,81 (0,71–0,92)	–1,0	Munasarja
In situ -rintasyöpä	170	1,25 (1,07–1,44)	+0,4	Munasarja, vatsakalvo
Basaliooma	908	1,18 (1,10–1,25)	+1,6	Munasarja, vatsakalvo

¹Seuranta loppui kohdunpoistoon.

²Seuranta loppui munasarjanpoistoon.

³In situ -muutos 1960-luvun puolivälistä, dysplasia gravis vuodesta 1998 lähtien (määritelty CIN III:ksi vuodesta 1991 lähtien). CIN = cervical intraepithelial neoplasia

Omassa tutkimuksessamme munasarjasyövän ilmaantuvuus oli suurentunut samaan tapaan kuin aiemmissa tutkimuksissa (VIS 1,76; 95 %:n luottamusväli 1,47–2,08). Uusi löydös oli se, että riski liittyi vain munasarjaendometriosisiin (VIS 2,6) ja siinäkin erityisesti endometrioidiin (VIS 4,72; 2,75–7,56) ja kirkassoluisen (VIS 10,1; 5,50–16,9) munasarjasyöpään. Vatsakalvoendometriosisin yhteydessä vain endometrioidin munasarjasyövän ilmaantuvuus oli suurentunut (VIS 2,03; 1,05–3,54). Koko endometriosisikohortissa todettiin hieman suurentunut (VIS 1,37; 1,02–1,80) seerosin munasarjasyövän ilmaantuvuus.

Kohdunrunkosyöpä. Aiempien tutkimusten ristiriitaiset tulokset endometriosisipotilaiden kohdunrunkosyövän ilmaantuvuudesta kuvastanevat vaikeutta huomioida kaikkia merkittäviä sekoittavia tekijöitä väestötason riskejä laskettaessa.

Endometriosisilla ja kohdunrunkosyöväällä on useita yhteisiä riskitekijöitä: endometriosisiin liittyvä lisääntynyt estrogeenialistutus, kuukautisten alkaminen varhain ja synnyttämättömyys (16). Toisaalta suojaavia tekijöitä ovat aiemmissa tutkimuksissa todettu endometriosisipo-

tilaiden tavanomaista pienempi painoindeksi sekä lisääntyneet kohdun, munasarjojen ja munanjohtimien poistot (17,18). Riskiltä suojaavat myös endometriosisin lääkehoidot – ehkäisytabletit ja hormonikierukka (19,20).

Suuressa tuoreessa tanskalaisessa väestötason rekisteritutkimuksessa todettiin kohdunrunkosyövän suurentunut ilmaantuvuus (21). Omassa tutkimuksessamme kohdunrunkosyövän ilmaantuvuus oli sen sijaan voimakkaasti pienentynyt muuhun väestöön verrattuna. Kun seuranta lopetettiin kohdunpoistoon, ero katosi. Suomessa on seuranta-aikana tehty huomattavasti muita Pohjoismaita enemmän kohdunpoistoja, mikä on osaltaan vähentänyt kohtusyövän ilmaantuvuutta (22). On myös todennäköistä, että Suomessa on pidempään käytetty esimerkiksi kohdunrunkosyövän ilmaantuvuutta vähentävää hormonikierukkaa endometriosisin hoidossa (23).

Kohdunkaulasyöpä ja muut papilloomavirus (HPV) -taustaiset syövät. Kohdunkaulasyövän ilmaantuvuuden on aiemmassa ruotsalaisessa sekä uudessa laajassa skotlantilaisessa rekisteritutkimuksessa todettu pienentyneen (24,25). Skotlantilaistutkimuksessa naisia, joil-

Ydinasiat

- ▶ Endometrioosi näyttää lisäävän tai vähentävän vain harvojen syöpien riskiä endometrioosin vuoksi leikatuilla naisilla.
- ▶ Todellinen väheneminen tai lisääntyminen syöpätapausten lukumäärässä on hyvin pieni.
- ▶ Munasarjasyöpäriski liittyy nimenomaan munasarjaendometrioosiin.

la oli kirurgisesti todettu endometrioosi, verrattiin naisiin, joille oli tehty sterilisaatiotoimenpide tähytysleikkauksessa ja joiden osalta oli todennettu, ettei endometrioosia ole. Omassa tutkimuksessa kohdunkaulan levyepiteelisyövän ilmaantuvuus oli puolittunut, erityisesti vatsakalvon endometrioosin yhteydessä. Tämä ei selittänyt lisääntyneellä papanäytteiden otolla, sillä myös kohdunkaulan esiastemuutosten ilmaantuvuuden todettiin lievästi vähentyneen.

Suun ja nielun alueen syöpien ilmaantuvuuden totesimme vähentyneen, mikä oli uusi löydös. Endometrioosia sairastavien seksuaalikäyttäytyminen, tupakointi tai alkoholin käyttö saattavat poiketa muusta naisväestöstä, mikä voi selittää näiden HPV-infektioon liittyvien syöpien ilmaantuvuuden vähenemistä. On myös mahdollista, että jokin monimutkaisempi immunologinen mekanismi selittää asiaa.

Rintasyöpä. Endometrioosipotilaiden rintasyövän ilmaantuvuuden on lukuisissa eri tutkimuksissa todettu joko lisääntyneen tai vähentyneen. Osassa niistä tutkimuksista, joissa eroa ei ole todettu, on pystytty huomioimaan rintasyövän histologia, hedelmättömyys ja aika suhteessa menopausiin. Omassa tutkimuksessa rintasyövän ilmaantuvuus ei kokonaisuudessaan eronnut suomalaisesta naisväestöstä. Kuitenkin alle 40-vuotiaiden leikkauksessa endometrioosidiagnoosin saaneiden naisten osalta ilmaantuvuus oli jonkin verran lisääntynyt (VIS 1,39; 1,13–1,69).

Endometrioosipotilaat käyvät useammin lääkärissä, ja onkin todennäköistä, että heille tehdään enemmän rintojen kuvantamistutkimuksia ja heiltä löydetään enemmän muu-

toksia kuin muilta samanikäisiltä naisilta. Tätä tukee se, että nuorilta endometrioosipotilailta löydetty rintasyövät olivat poikkeuksellisen usein paikallisia syöpiä. Rintasyöpäseulonnan alkaessa eli 50–59-vuotiailla todettiin 10 % vähentynyt rintasyövän ilmaantuvuus. Tämä voi selittyä 30 % lisääntyneellä rinnan in situ -muutosten ilmaantuvuudella 40–59-vuotiaiden ikäryhmässä ja näiden muutosten hoidolla (12).

Suomalaisen naisen todennäköisyys sairastua rintasyöpään alle 40-vuotiaana on 0,5 %, josta vain noin kymmenesosan arvellaan selittyvän geneettisillä tekijöillä (26,27). Muita endometrioosipotilaille tyypillisiä ja nuorten naisten rintasyöpäriskiä vähäisesti lisääviä tekijöitä ovat pieni painoindeksi sekä ehkäisytablettien, keltarauhashormonin ja hormonikierukan käyttö (28,29). Riskiä puolestaan vähentävät tulehduskipulääkkeiden käyttö ja munasarjojen tai kohdun poisto (30,31). Valitettavasti emme rekisteritutkimuksessa pystyneet huomioimaan, eroavatko edellä mainitut tekijät rintasyöpään sairastuneilla muista endometrioosia sairastavista.

Ihomelanooma. Melanooman lisääntynyt ilmaantuvuus endometrioosia sairastavilla on todettu muun muassa ruotsalais- ja ranskalais-tutkimuksissa (32,33). Endometrioosin ja melanooman yhteisen syntymekanismin on esitetty voivan olla geneettinen. Endometrioosipotilaiden iho esimerkiksi palaa herkemmin kuin verrokinaisten (34). Omassa tutkimuksessa endometrioosipotilaiden ihomelanooma oli yhtä yleinen kuin väestössä.

Kilpirauhassyöpä. Ruotsalaisessa väestötason rekisteritutkimuksessa kilpirauhassyöpiä ilmaantui tavanomaista enemmän endometrioosia sairastaville naisille (32). Sen sijaan ranskalaisessa postmenopausaalissa syöpäpotilaita koskeneessa tutkimuksessa endometrioosia ei todettu edeltävänä tekijänä kilpirauhassyöpäpotilailta sen useammin kuin muita syöpiä sairastavillakaan (35). Omassa tutkimuksessa endometrioosipotilaiden kilpirauhassyövän ilmaantuvuus oli hieman lisääntynyt (VIS 1,43; 1,23–1,64).

Estrogeenin osuutta kilpirauhassyövän synnyssä on epäilty, sillä kilpirauhassyöpä on naisilla kolme kertaa yleisempi kuin miehillä. Kilpi-

rauhassyöpää sairastavilla naisilla onkin todettu poikkeavuuksia estrogeeniaineenvaihdunnassa ja muutoksia mahdollisissa karsinogeenisissa estrogeeni-DNA-addukteissa, joskaan estrogeenihoidon sinänsä ei ole osoitettu liittyvän kilpirauhassyöpään (36,37). Endometriooasia sairastaville tehdään tavanomaista useammin ja nuorempina kohdunpoistoleikkauksia, joiden on todettu liittyvän suurentuneeseen kilpirauhas-syöpäriskiin (38,39). Nämä tekijät samoin kuin endometriosispotilaiden yleisempi diagnosointi saattavat selittää myös omassa tutkimuksessamme todetun ilmaantuvuuden lisääntyminen.

Muut syövät. Omassa tutkimuksessamme totesimme uutena havaintona haimasyövän ilmaantuvuuden hieman pienentyneeksi endometriooasia sairastavilla naisilla (VIS 0,76; 0,58–0,96). Lisääntyneen estrogeeninerityksen on todettu sekä kokeellisesti että väestötutkimuksissa estävän haimasyövän kasvua. Haimasyövän ilmaantuvuuden vähentyminen on havaittu myös runsaiden kuukautisten hoitoon käytetyn hormonikierukan käyttäjillä (20). Riskitekijöistä tupakoinnin yleisyyden ei tiedetä eroavan endometriooasia sairastavien ja sairastamattomien välillä. Toisaalta muut elämäntavat, esimerkiksi pienempi painoindeksi tai mahdollisesti vähäisempi alkoholin käyttö saattavat selittää osan löydöksestä.

Endometriooasia sairastavien voidaan olettaa käyvän muuta väestöä säännöllisemmin lääkärillä, mikä saattaisi selittää esimerkiksi basalirooman jonkin verran lisääntyneen ilmaantuvuuden omassa aineistossamme.

LIISU SAAVALAINEN, LT, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, osastonlääkäri

HEINI LASSUS, dosentti, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, osastonlääkäri

PÄIVI HÄRKKI, dosentti, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, apulaisylilääkäri

Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen sairaala

AILA TIITINEN, emeritaprofessori, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri

Helsingin yliopisto

EERO PUKKALA, professori, epidemiologi

Tampereen yliopisto ja Suomen Syöpärekisteri

OSKARI HEIKINHEIMO, professori, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, osastonylilääkäri

Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen sairaala

Mitä kertoisin syöpäriskistä potilaalle?

Endometriooasi ei nykytutkimuksen valossa lisää kokonaissyöpäriskiä. Joidenkin syöpien ilmaantuvuus on todettu pienemmäksi ja joidenkin suuremmaksi kuin muun samanikäisen naisväestön. Koska syöpien ilmaantuvuus hedelmällisessä iässä on pieni, jää absoluuttinen vaikutus – todettujen syöpätapausten lukumäärän väheneminen tai lisääntyminen – pieneksi (**TAULUKKO 2**).

Munasarjasyöpää todetaan vain yksi ylimääräinen tapaus tuhatta endometriooasin vuoksi leikattua naista kohden kymmenen vuoden aikana. Riski painottuu munasarjaendometriooasiin sekä endometrioidiin ja kirkassoluiseen munasarjasyöpään. Muiden syöpien osalta todetut pienentyneet tai suurentuneet syöpäriskit ovat käytännön merkityksiltään vielä vähäisempiä ja saattavat selittyä sekoittavilla tekijöillä.

Lopuksi

Monet munasarjasyöpäriskiä vähentävistä keinoista liittyvät endometriooasin suositeltuihin hoitoihin, joiden käyttöön endometriooasia sairastavaa potilasta tulisikin kannustaa aina kun raskaus ei ole toiveena. Lisäksi endometriooman leikkaushoitoon päädyttäessä mietitään aina tapauskohtaisesti, tulisiko koko munasarja poistaa, esimerkiksi silloin, kun menopaussi on jo lähellä tai hedelmällisyyden säilyttämistä ei enää tavoitella. ■

SIDONNAISUUDET

Liisu Saavalainen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astellas Pharma)

Heini Lassus: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Tesaro)

Päivi Härkki: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Gedeon Richter Nordics AB)

Aila Tiitinen: Ei sidonnaisuuksia

Eero Pukkala: Ei sidonnaisuuksia

Oskari Heikinheimo: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Bayer AG, Exeltis, Gedeon Richter, MSD/Merck, Sandoz), muut sidonnaisuudet (O Heikinheimo Consulting Oy, osakeomistus)

VASTUUTOIMITTAJA

Hanna Savolainen-Peltonen

KIRJALLISUUTTA

1. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *NEJM* 2020;382:1244–56.
2. Huhtinen K, Perheentupa A, Putanen M, ym. Endometriosisin patogeneesistä. *Duodecim* 2011;127:1827–35.
3. Reis FM, Petraglia F, Taylor RN. Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis. *Hum Reprod Update* 2013;19:406–18.
4. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M, ym. Transforming growth-factor-beta activity is increased in peritoneal-fluid from women with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1994;83:287–92.
5. Patel BG, Lenk EE, Lebovic DI, ym. Pathogenesis of endometriosis: interaction between endocrine and inflammatory pathways. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;50:50–60.
6. Gordts S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertil Steril* 2017;108:872–85.
7. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860–7.
8. Lac V, Verhoef L, Aguirre-Hernandez R, ym. Iatrogenic endometriosis harbors somatic cancer-driver mutations. *Hum Reprod* 2019;34:69–78.
9. Saavalainen L, Tikka T, But A, ym. Trends in the incidence rate, type and treatment of surgically verified endometriosis – a nationwide cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018;97:59–67.
10. Saavalainen L, Lassus H, But A, ym. Risk of gynecologic cancer according to the type of endometriosis. *Obstet Gynecol* 2018;131:1095–102.
11. Saavalainen L, Lassus H, But A, ym. A nationwide cohort study on the risk of non-gynecological cancers in women with surgically verified endometriosis. *Int J Cancer* 2018;143:2725–31.
12. Saavalainen L, Lassus H, But A, ym. A cohort study of 49 933 women with surgically verified endometriosis: Increased incidence of breast cancer below the age of 40. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019;98:1113–9.
13. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, ym. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Human Reproduction Update* 2015;21:500–16.
14. Kim HS, Kim TH, Chung HH, ym. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2014;110:1878–90.
15. Lassus H, Pasanen A, BützoWR. Onko endometriosisi munasarjasyövän esiaste? *Duodecim* 2015:1777–84.
16. Dossus L, Allen N, Kaaks R, ym. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2010;127:442–51.
17. Falconer H, Yin L, Altman D. Association between tubal ligation and endometrial cancer risk: A Swedish population-based cohort study. *Int J Cancer* 2018;143:16–21.
18. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, ym. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet* 2014;384:755–65.
19. Allen N, Peto R, Beral V, ym. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2015;16:1061–70.
20. Soini T, Hurskainen R, Grenman S, ym. Cancer risk in women using the Levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol* 2014;124:292–9.
21. Mogensen JB, Kjaer SK, Mellemkjaer L, ym. Endometriosis and risks for ovarian, endometrial and breast cancers: A nationwide cohort study. *Gynecol Oncol* 2016;143:87–92.
22. Brummer T, Härkki P, Heikinheimo O. Muuttuva kohdunpoisto. *Duodecim* 2011;127:1823–5.
23. Härkki P, Heikkilä AM, Setälä ML. Endometriosisin nykyhoito. *Duodecim* 2011;127:1837–47.
24. Melin A, Sparen P, Persson I, ym. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod* 2006;21:1237–42.
25. Saraswat L, Ayansina D, Cooper KG, ym. Impact of endometriosis on risk of further gynaecological surgery and cancer: a national cohort study. *BJOG* 2018;125:64–72.
26. Suomen Syöpärekisteri. Syöpätilastoso-vellus. Tautitilastot 2017. www.syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/.
27. Narod SA. Breast cancer in young women. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9:460–70.
28. Morch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, ym. Contemporary hormonal contracep-tion and the risk of breast cancer. *NEJM* 2017;377:2228–39.
29. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, ym. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:1931–43.
30. Cairat M, Fournier A, Murphy N, ym. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and breast cancer risk in a European prospective cohort study. *Int J Cancer* 2018;143:1688–95.
31. Robinson WR, Nichols HB, Tse CK, ym. Associations of premenopausal hyster-ectomy and oophorectomy with breast cancer among black and white women: The Carolina Breast Cancer Study 1993–2001. *Am J Epidemiol* 2016;184:388–99.
32. Melin A, Sparen P, Bergqvist A. The risk of cancer and the role of parity among women with endometriosis. *Hum Reprod* 2007;22:3021–6.
33. Farland LV, Lorrain S, Missmer SA, ym. Endometriosis and the risk of skin cancer: a prospective cohort study. *Cancer Causes Control* 2017;28:1011–9.
34. Kvaskoff M, Han J, Qureshi AA, ym. Pigmentary traits, family history of melanoma and the risk of endometriosis: a cohort study of US women. *Int J Epidemiol* 2014;43:255–63.
35. Braganza MZ, de Gonzalez AB, Schonfeld SJ, ym. Benign breast and gynecologic conditions, reproductive and hormonal factors, and risk of thyroid cancer. *Cancer Prevent Research* 2014;7:418–25.
36. Zahid M, Goldner W, Beseler CL, ym. Un-balanced estrogen metabolism in thyroid cancer. *Int J Cancer* 2013;133:2642–9.
37. La Vecchia C, Ron E, Franceschi S, ym. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer - III. Oral contraceptives, menopausal replacement therapy and other female hormones. *Cancer Causes Control* 1999;10:157–66.
38. Altman D, Yin L, Falconer H. Long-term cancer risk after hysterectomy on benign indications: Population-based cohort study. *Int J Cancer* 2016;138:2631–8.
39. Luoto R, Grenman S, Salonen S, ym. Increased risk of thyroid cancer among women with hysterectomies. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:45–8.