

Riitta Koivisto-Korander ja Ralf Bützow

Malignisoitunut munasarjan dermoidikysta

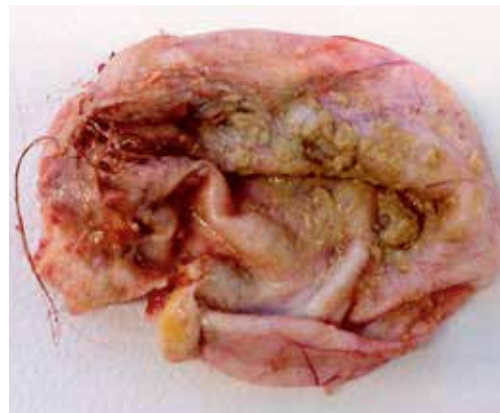
Munasarjan itusoluperäinen kypsä kystinen teratooma eli dermoidikysta on yleinen hyvänlaatuinen munasarjakasvain, joka malignisoituu harvoin. Malignisoitunut dermoidikysta todetaan useimmiten noin 50-vuotiaalla naisella joko leikkauksessa tai sen jälkeen. Taudin harvinaisuuden takia hoitolinjaukset perustuvat takautuviin tapaussarjoihin.

Munasarja koostuu useasta solutyypistä (itusoluista, niitä ympäröivästä hormonaalisesti aktiivisesta sukupie-nasta ja stroomasta sekä munasarjan pinnan epiteelistä ja mesoteelistä), joista kaikista voi syntyä sekä hyvänlaatuisia että syöpäkasvaimia. Malignisoituneet itusolukasvaimet (esimerkiksi dysgerminooma, ruskuaispussikasvain, raskauteen liittymätön istukkasyöpä, epäkypsä teratooma) ovat harvinaisia (3 % munasarjasyövistä). Hyvänlaatuinen itusolukasvain (kypsä teratooma) taas on yksi yleisimmistä munasarjojen kasvaimista: jopa 25 % kaikista ja 60 % alle 40-vuotiaiden naisten munasarjakasvaimista on kypsiä teratoomia (1,2).

Vallitsevan teorian mukaan teratoomat saisivat alkunsa varhaisista itusoluista, jotka alkavat jakautua ilman hedelmöitymistä (partenogeneettinen teoria). Teratoomat koostuvat solukosta, joka edustaa yhtä tai useampaa alkiokerrosta (ektodermi, mesodermi, endodermi).

Kypsässä teratoomassa kudokset ovat erilaistuneita ja niiden morfologia vastaa aikuis-tyyppisiä kudoksia. Useimmiten kypsä teratooma on rakenteeltaan kystinen, ja sen sisäpinnalla on sarveistuvaa ihoa ja seinämässä ihon apuelimiä (esimerkiksi karvafollikkeleita, talirauhasia) ja tästä syystä kasvainta on kutsutaan dermoidikystäksi (KUVA 1) (3). Mukana on usein myös muun muassa rasvaa, rustoa, luuta, hampaita, kilpirauhaskudosta ja keskushermostomaista kudosta.

Malignilla eli epäkypsällä teratoomalla tarkoitetaan kasvainta, joka sisältää epäkypsää ja vain osin erilaistunutta sikiötyypistä kudosta. Toisaalta mikä tahansa kypsän teratooman kudokomponentti voi malignisoitua (malignisoitunut dermoidikysta), jolloin syntyvä kasvain on morfologisesti identtinen muualla elimistössä syntyvän vastaavanlaisen syövän kanssa (esimerkiksi sarkooma, melanooma, levyepiteeli-, adeno- ja kilpirauhaskarsinooma) (TAULUKKO 1) (1,3,4,5,6). Malignisoituminen tapahtuu ainoastaan 1–2 %:ssa tapauksista (2). On arvioitu, että malignisoituneita munasarjan dermoidikystia on 1,5–2,3 % kaikista munasarjasyövistä (1). Suomen Syöpärekisteri tilastoiti 481 uutta munasarjasyöpätapausta vuonna 2013 (7).



KUVA 1. Munasarjan hyvänlaatuinen kypsä teratooma eli dermoidikysta.

TAULUKKO 1. Malignisoituneiden dermoidikystien histologinen jakauma (1,3,4,5,6).

Levyepiteelikarsinomia n. 75–90 %
 Adenokarsinomia n. 7–25 %
 Muut: sarkoomia, melanomia,
 neuroendokriinisia karsinomia n. 2–22 %

Kliininen kuva

Potilaiden keski-ikä on noin 50 vuotta, mutta malignisoituneita dermoidikystoja on kuvattu jopa alle 20-vuotiailla naisilla (2,8). Oireet ovat epäspesifisiä (vatsanturvotus, kipu) eivätkä eroa hyvänlaatuisen dermoidikystan tai muun munasarjakasvaimen aiheuttamista oireista (2,5). Joskus potilas joutuu hakeutumaan hoitoon akuutin, voimakkaan vatsakivun takia, jolloin syynä on joko kasvaimen repeytyminen tai kiertyminen (1,8).

Useimmiten sekä kliiniset että kuvantamiseen liittyvät löydökset vastaavat dermoidikystaa, ja vain harvoin herää epäily muutoksen pahanlaatuisesta luonteesta. Mikäli syöpäepäily herää (esimerkiksi potilaan iän perusteella), potilas on leikattava kiireellisesti, ja edeltävästi tulisi tehdä koko vartalon tietokonetomografia ja tarvittaessa lantion magneettikuvaus (MK). Syöpää puoltavia kuvantamislöydöksiä ovat kasvaimen koko yli 9–10 cm, pehmytkudosten tehostuminen, kasvaimen kasvu kapselin läpi sekä kiinnittyminen vieruskudoksiin tai muu leviäminen (esimerkiksi kaukoetäpesäkkeet) (9,10). Lisäksi kasvainmerkkiaineista esimerkiksi SCC-, CA 12-5-, CA 19-9- ja CEA-pitoisuudet voivat olla suurentuneet (1,2,8,11) (TAULUKKO 2).

TAULUKKO 2. Tekijät, joiden tulisi herättää epäily malignisoituneesta dermoidikystasta (10,12,13).

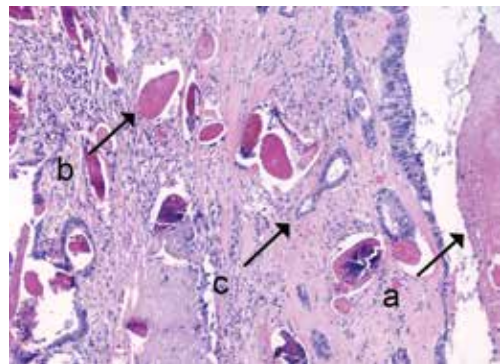
Potilaan ikä yli 40 vuotta
 Kasvaimen koko
 Poikkeavat kuvantamislöydökset (kaikukuvaus, TT, MK)
 Kasvainmerkkiaineet

Potilastapaus

Potilas on 40-vuotias aiemmin terve nainen, jonka kuu-kautiskierto on ollut säännöllinen, ja hän on synnyttänyt kahdesti. Gynekologinen tarkastus oli ollut normaali noin kaksi vuotta aiemmin. Suvussa ei ole esiintynyt erityisen runsaasti syöpää.

Potilas hakeutui tutkimuksiin lisääntyneen yskän ja vatsan turvotuksen takia. Kuvantamistutkimuksissa havaittiin vatsaontelossa kookas, noin 32 cm:n kokoinen kystissolidi kasvain, joka vaikutti munasarjaperäiseltä. Lisäksi vatsaontelossa näkyi tiiviyyttä vatsapaidassa ja askitesta. Merkkiaineen CA 12-5 pitoisuus oli 75 kU/l (viitealue alle 35 kU/l). Gynekologisessa tutkimuksessa todettiin askitesta ja vatsaontelon täyttävä kasvain, jonka kaikukuvauslöydös vastasi munasarjan dermoidikystaa.

Leikkauksessa vatsaontelosta poistettiin useita litroja askitesnestettä ja limaista eritettä (yhteensä noin 14 litraa). Koko vatsaontelon täyttävä kasvain (noin 40 cm) oli lähtöisin oikeasta munasarjasta ja oli kiinnittynyt vatsapaitaan, vatsaontelon seinämiin sekä ohutsuolenliepeeseen. Leikkauksessa poistettiin oikean munasarjan kasvain sekä oikea munanjohdin. Kasvain puhkesi irrottelun aikana. Kasvaimen poiston jälkeen vatsaontelon tarkastelussa todettiin limaa sisältäviä rakkuloita turpealla ja punoittavalla vatsakalvolla. Koska löydös herätti epäilyn pseudomyksoomatyyppisestä tilanteesta, liittänoistimenpiteinä poistettiin iso vatsapaita, makroskooppisesti normaali umpilisäke sekä vatsaontelon rakkulaisia muutoksia. Kohtua ja normaalia vasenta munasarjaa ja munanjohdinta ei poistettu. Kasvain painoi 3,7 kg. Vatsaonteloon jäi ainoastaan oikeaan palleakaareen kiinniketyypistä muutosta.



KUVA 2. Malignisoituneen dermoidikystan morfologia (HE-värjäys). Kasvaimen liittyvän kystarakenteen sisällä on keratiinimassaa (a). Kystojen sisäpinnalla on paikoitellen hiuksia, ja histologisesti todetaan karvojen poikkileikkauksia (b). Kystan sisäpinnalla ja arpisen seinämän keskellä (c) nähdään gastrointestinaalista tyyppiä (sytkeratiini 20+, sytkeratiini 7-, CDX2+) olevaa invasiivista adenokarsinomiaa.

Histopatologisessa tutkimuksessa oikeasta munasarjasta löytyi dermoidikysta ja muutokset, jotka sopivat sekä hyvin erilaistuneeseen musinoosiseen neoplasiaan että huonosti erilaistuneeseen adenokarsinomaan (KUVA 2). Vatsaontelonäytteissä todettiin limaa ja tulehdusta, mikä sopi niin sanottuun pseudomyksoomatilanteeseen. Jatkoselvityksissä esimerkiksi umpilisäkkeestä, suolistosta tai ylävatsan elimistä ei löytynyt primaariseksi sopivaa kasvainta, ja prosessia päädyttiin pitämään munasarja-alkuisena: dermoidikystassa tapahtunut malignisoituminen.

Toisessa vaiheessa potilaalta poistettiin vatsakalvo, suprakolinen vatsapaita, oikean puoleinen paksusuoli, sappirakko, kohtu, vasen munasarja ja munanjohdin sekä vatsaontelo huuhdeltiin 41-asteisella mitomysiinilla (niin sanottu HIPEK-toimenpide) 90 minuutin ajan. Leikkauksessa limakasvainta löytyi oikeanpuoleisen paksusuolen, oikeanpuoleisen palleakaaren, maksan, mahalaukun, ohutsuolen, kohdun, vasemman munasarjan ja peräsuolen pinnalta. Leikkauksessa ei jäänyt jäännöskasvainta.

Potilas toipui leikkauksesta hyvin ja kotiutui 14. leikkauksen jälkeisenä päivänä. Potilaille aloitettiin estrogeenikorvaushoito. HIPEK-leikkauksessa otetut kudokset edustivat ainoastaan hyvin erilaistunutta musinoosista neoplasiaa. Koska potilaan oikean munasarjan primaarikasvaimessa oli huonosti erilaistunut adenokarsinoma, potilas sai kuuden kuukauden oksaliplatiinikapesitabiiniliitännäishoidon.

Hoidoilla on saavutettu täydellinen vaste (viisi kuukautta viimeisestä hoidosta), ja potilas käy seurannassa sekä onkologeilla että suolikirurgilla.

Hoito

Malignisoituneen dermoidikystan hoitosuosituksena on radikaalikirurgia, jotta taudin todellinen levinneisyys olisi tiedossa jatkohoitoja suunniteltaessa (1,2,5,8). Radikaalileikkaus tehdään kuten epiteliaalisessa munasarjasyövässä, eli avoleikkauksessa keskiviillosta vatsaontelon tarkastuksen ja huuhteiden oton jälkeen poistetaan kohtu, munasarjat, munanjohdot, infarakolinen eli iso vatsapaita, umpilisäke, lantion ja para-aortaalitalan imusolmukkeet sekä otetaan kudokset vatsakalvolta. Mikäli potilas on nuori, hedelmällisessä iässä oleva nainen ja tauti on rajoittunut ainoastaan toiseen munasarjaan (levinneisyysaste IA), voidaan harkita säästävää, vain toisen munasarjan ja munanjohdot poistavaa leikkausta muun levinneisyyskartoituksen lisäksi (14).

Ydinasiat

- ▶ Vain 1–2 % munasarjan hyvänlaatuisista dermoidikystista malignisoituu.
- ▶ Syövästä noin 75–90 % on levyepiteelikarsinomia.
- ▶ Diagnoosiin päästään useimmiten vasta leikkauksen aikana tai sen jälkeen.
- ▶ Ennuste on huonompi kuin epiteliaalisissa munasarjasyövässä.
- ▶ Hoito perustuu radikaalikirurgiaan.
- ▶ Liitännäissolunsalpaajahoidot valitaan malignisoituneen solutyypin mukaisesti.

Koska diagnoosiin on hankala päästä ennen leikkausta ja joskus myös leikkauksen aikana tehdyssä jääleiketutkimuksessa, leikkaus voidaan joutua tekemään kaksiportaisesti (2). Laparoskopia tulee kysymykseen ainoastaan pienen volyymin taudissa tai mikäli levinneisyysleikkaus tehdään primaarikasvaimen poiston jälkeen. Niin hyvänlaatuisissa kuin malignisoituneissakin dermoidikystissa laparoskooppisen tekniikan käyttöä rajoittavat sekä kasvaimen koko että sisältö (rusto, luu, hammas).

Malignisoituneen dermoidikystan harvinaisuuden ja taudin heterogeenisuuden vuoksi kontrolloituja hoitoon liittyviä tutkimuksia ei ole olemassa. Leikkauksen jälkeisiä liitännäishoitoja on suositeltu jopa taudeissa, joissa leviämistä munasarjan ulkopuolelle ei ole voitu todeta (1). Solunsalpaajahoidot määräytyvät useimmiten malignisoituneen solutyypin mukaisesti. Tyypillisesti liitännäishoitona on käytetty platinajohdossolunsalpaajien yhdistelmiä (sisplatiini tai karboplatiini), koska 75 %:ssa tapauksista kyseessä on levyepiteelikarsinoma. Lantion ulkoisen sädehoidon sekä kemosädehoidon asema malignisoituneen dermoidikystan hoidossa on epäselvä (2,15).

Ennuste, uusiutuminen ja seuranta

Malignisoituneen dermoidikystan ennuste on epiteliaalista munasarjasyöpäkin huonompi. Ennusteeseen vaikuttavat ratkaisevasti taudin

levinneisyys, jäännöskasvain leikkauksessa ja potilaan ikä.

Kahdenkymmenen potilaan takautuvassa tutkimuksessa ensimmäisen vuoden elossaolo-osuudet olivat: levinneisyysaste I (kasvain rajoittuu munasarjoihin) 100 %, II (kasvain on toisessa tai molemmissa munasarjoissa sekä lantion alueella) 75 %, III (kasvainta on toisessa tai molemmissa munasarjoissa sekä vatsakalvossa lantion ulkopuolella tai vatsakalvontakaisessa tilassa imusolmukkeissa) 50 % ja IV (kaukaiset etäpesäkkeet) 0 % (5). Kolmenkymmenenseitsemän potilaan tapaussarjassa, jossa oli ainoastaan munasarjan dermoidikystaan kehittyneitä levyepiteelikarsinomia, viiden vuoden elossaolo-osuudet olivat: levinneisyysaste I 95 % ja II 80 %. Lisäksi levinneisyysasteen III potilaista 92 % oli kuollut 20 kuukauden aikana diagnoosista (4). Kahdessa

16 ja 18 potilaan takautuvassa tutkimuksessa viiden vuoden elossaolo-osuus oli 51–67 % ja taudin uusiutumisen mediaani-aika seitsemän kuukautta (1,6).

Suomalaisen hoitosuosituksen mukaan potilasta suositellaan seurattavan polikliinisin tarkastuksin kolmen vuoden ajan malignisoituneen dermoidikystan (suuren riskin tauti) hoidon jälkeen. Tämän jälkeen seurantaa jatketaan kahden vuoden ajan oirepoliklinikassa (16,17).

Lopuksi

Vaikka munasarjan dermoidikysta malignisoituu ainoastaan 1–2 %:ssa tapauksista, on kliinikon hyvä tiedostaa malignisoitumisen mahdollisuus ja siihen viittaavat löydökset. Munasarjan ulkopuolelle levinneen taudin ennuste on huono. ■

RIITTA KOIVISTO-KORANDER, LT, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, gynekologisen onkologian lisäkoulutus
HYKS Naistentaudit ja synnytykset

RALF BÜTZOW, dosentti, osastonylilääkäri
HUSLAB Patologia ja Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Riitta Koivisto-Korander: Asiantuntijapalkkio (GlaxoSmithKline), luentopalkkio (SOBI), koulutus- ja kongressikulut (LeoPharma, Roche, SOBI, Olympus, GlaxoSmithKline, Astra)

Ralf Bützow: Ei sidonnaisuuksia

SUMMARY

Malignized dermoid cyst of the ovary

Mature germ cell derived cystic teratoma of the ovary, i.e. dermoid cyst, is a common ovarian neoplasm, seldom progressing to malignancy. Malignized dermoid cyst is most commonly diagnosed in a woman of approx. 50 years of age, either during or after an operation. Owing to the rarity of the disease, the lines of treatment are based on retrospective series of cases.

KIRJALLISUUTTA

1. Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Malignant transformation of mature cystic teratoma of the ovary: experience at a single institution. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;141:173–8.
2. Hackethal A, Brueggmann D, Bohlmann MK, Franke FE, Tinneberg HR, Münstedt K. Squamous-cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary: systematic review and analysis of published data. *Lancet Oncol* 2008;9:1173–80.
3. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, toim. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4. painos. Lyon: IARC, WHO 2014.
4. Kikkawa F, Ishikawa H, Tamakoshi K, Nawa A, Suganuma N, Tomoda Y. Squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary: a clinicopathologic analysis. *Obstet Gynecol* 1997;89:1017–21.
5. Sakuma M, Otsuki T, Yoshinaga K, ym. Malignant transformation arising from mature cystic teratoma of the ovary: a retrospective study of 20 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:766–71.
6. Koc S, Tapisiz OL, Turan T, ym. Malignant transformation of mature cystic teratoma of the ovary: a case series. *J Exp Ther Oncol* 2015;11:11–6.
7. Suomen syöpärekisterin tilastot [verkko-tietokanta]. www.cancer.fi/syoparekisteri/tilastot.
8. Rim SY, Kim SM, Choi HS. Malignant transformation of ovarian mature cystic teratoma. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:140–4.
9. Lai PF, Hsieh SC, Chien JC, Fang CL, Chan WP, Yu C. Malignant transformation of an ovarian mature cystic teratoma: computed tomography findings. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271:355–7.
10. Park SB, Kim JK, Kim KR, Cho KS. Preoperative diagnosis of mature cystic teratoma with malignant transformation: analysis of imaging findings and clinical and laboratory data. *Arch Gynecol Obstet* 2007;275:25–31.
11. Ulker V, Numanoglu C, Akbayir O, ym. Malignant transformation arising from mature cystic teratoma of the ovary: a report of six cases. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38:849–53.
12. Mori Y, Nishii H, Takabe K, ym. Preoperative diagnosis of malignant transformation arising from mature cystic teratoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2003;90:338–41.
13. Park CH, Jung MH, Ji YI. Risk factors for malignant transformation of mature cystic teratoma. *Obstet Gynecol Sci* 2015;58:475–80.
14. Gainford MC, Tinker A, Carter J, ym. Malignant transformation within ovarian dermoid cysts: an audit of treatment received and patient outcomes. An Australia New Zealand Gynaecological Oncology Group (ANZGOG) and Gynaecologic Cancer Intergroup (GCIg) study. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:75–81.
15. Dos Santos L, Mok E, Iasonos A, ym. Squamous cell carcinoma arising in mature cystic teratoma of the ovary: a case series and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2007;105:321–4.
16. FIGOG gynekologisten syöpien kelpohoitosuositukset. Suomen Gynekologiyhdistys 2014. <http://gynekologiyhdistys.fi/pienryhmat/onkologia/>.
17. Vuento M. Kuinka gynekologisen syövän seuranta tulisi järjestää? *Suom Lääkäril* 2014;69:3273–8.