

Zaida Lajunen

**ENDOSERVIKSIIN GASTRISEN TYYPIN
ADENOKARSINOOMA**

**- SUOMALAISEN AINEISTON ENSIKUVAUS
JA KARAKTERISAATIO**

Kevätlukukausi 2023

Zaida Lajunen

ENDOSERVIKSIN GASTRISEN TYYPIN ADENOKARSINOOMA

- SUOMALAISEN AINEISTON ENSIKUVAUS JA KARAKTERISAATIO

Biolääketieteen laitos, patologian yksikkö ja TYKS Naistentautien klinikka

Kevätlukukausi 2023

Vastuuhenkilöt: Ilmo Leivo, Titta Joutsiniemi, Marjut Haataja ja Sakari
Hietanen

Tiivistelmä

Endoserviksin gastrisen tyypin adenokarsinooma (GAS) on kohdunkaulan adenokarsinooman harvinainen alatyppi. Minimaalisen deviaation adenokarsinooma (MDA) on GAS:n spektrin hyvin erilaistunut tautimuoto. GAS määriteltiin omaksi tautientiteetikseen vasta WHO:n vuoden 2014 gynekologisten kasvainten luokituksessa.

GAS:n etiologia on toistaiseksi epäselvä. Yleisimmistä kohdunkaulan syövästä poiketen GAS:lla ei ole todettu olevan yhteyttä ihmisen papilloomavirusinfektioon (HPV). GAS ei myöskään välttämättä aiheuta papaseulonnessa näkyviä solumuutoksia ja sen aiheuttamat histologiset kudosuutoksetkin saattavat olla vähäisiä. Tauti voikin siis herkästi jäädä huomaamatta, tulla diagnosoiduksi väärin tai diagnoosi viivästyä. GAS on raportoitu olevan tavanomaista kohdunkaulan adenokarsinoomaa aggressiivisempi ja sen ennuste on tähän verrattuna huonompi.

Tutkimuksen tarkoituksena oli jäljittää kaikki Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin alueella todetut GAS- ja MDA- tapaukset, kuvata niille tyypilliset kliiniset ja histologiset piirteet sekä määrittää niiden immunohistokemialliset profiilit. Diagnooituja tapauksia löytyi yhteensä kuusi (N=6). Näistä kuudesta tapauksesta kolme edusti MDA:ta ja kolme GAS:n huonommin erilaistunutta tyyppiä. Tutkimusta varten kerättiin potilaiden aiemmat kliiniset tiedot ja patologian tutkimukset, sekä suoritettiin uusia immunohistokemiallisia värjäyksiä.

Jokaisella oli ollut gynekologisia oireita ennen taudin toteamista. Ennen diagnoosia otetut papanäytteet eivät viitanneet yhdelläkään potilaalla maligniin tautiin, mutta jokaiselle tehdyissä kuvantamistutkimuksissa oli poikkeavia tuloksia. Potilaista viisi oli hengissä seurannan päättyessä, kolme eli taudittomina, yhden tauti oli relapsoinut ja yhdellä oli vasta primaarihoidot käynnissä. Kaikki analysoidut kudoksenäytteet (5/6) olivat negatiivisia p16:n ja HPV-RNA:n suhteen. MUC6-värjäytyvyys oli positiivinen kaikilla tutkituilla, HIK-1083 ja PAX-8 olivat positiivisia kaikilla paitsi yhdellä tutkituista (3/4).

Tämän tutkimuksen suomalaisen aineiston tulokset vastaavat pitkälti aiempia kansainvälisiä havaintoja taudin kliinisten piirteiden ja immunohistokemian suhteen, joskin tutkimuksen potilaat olivat diagnosointihetkellä keskimäärin kansainvälistä

vertailuaineistoa vanhempiä. Tutkimuksen tulosten mukaan papanäytettä ei voida pitää luotettavana tutkimuksena GAS:n diagnostiikassa. Toisaalta taas kuvantamistutkimukset (UÄ, MRI ja TT) vaikuttavat olevan hyödyllisiä diagnostiikassa, vaikka ne eivät suoraan osoitakaan taudin olevan tyypiltään juuri GAS. Tutkimus osoittaa, että tapauksissa, joissa kohdunkaulansyöpä osoittautuu p16-negatiiviseksi, olisi syytä huomioida GAS-tapauksen mahdollisuus. Immunohistokemiallisina jatkotutkimuksina voidaan suositella MUC6-, HIK-1083- ja PAX8-värjäyksiä ja mikäli edes yksi näistä on positiivinen, tukee se GAS-diagnoosia. Yleisesti klinikon on tärkeä tiedostaa, että kaikki kohdunkaulan syövät eivät liity HPV-infektioon.

LYHENTEET:

GAS = gastrisen tyypin adenokarsinooma

MDA = minimaalisen deviaation adenokarsinooma

HPV = ihmisen papilloomavirus

hrHPV = korkean riskin HPV-tyyppi

Sisällys

1 Johdanto	2
1.1 Kohdunkaulan syöpä	2
1.2 Serviksin gastrisen tyyppin adenokarsinooman määritelmä ja yleisyys.....	3
1.2 Etiologia	3
1.3 Oireet ja taudinkuva	4
1.4 Diagnostiikka, hoito ja ennuste	4
1.4.1 Diagnostiikka	4
1.4.2 Hoito	5
1.4.3 Ennuste	5
1.5 Histologia ja immunoprofiili	6
1.5.1 Tyypillinen histologia	6
1.5.2 GAS:n immunoprofiili	6
2 Tutkimuksen merkitys ja tavoite	7
2.1 Tutkimuksen merkitys	7
2.2 Tutkimuksen tavoite	8
3 Aineisto ja menetelmät	9
3.1 Aineisto	9
3.2 Menetelmät	10
3.2.1 Kliiniset tiedot.....	10
3.2.2 Immunohistokemia.....	10
4 Tulokset	11
4.1 Kliiniset tulokset	12
4.2 Immunohistokemialliset tulokset	14
5 Pohdinta	22
Lähteet.....	26

1 JOHDANTO

1.1 KOHDUNKAULAN SYÖPÄ

Kohdunkaulan syöpä on maailman yleisin ja Suomen kolmanneksi yleisin gynekologinen syöpä. Maailman terveysjärjestö WHO:n arvion mukaan vuonna 2018 maailmassa kohdunkaulan syöpään sairastui noin 570 000 ja siihen kuoli yli 310 000 naista. Vuosittain Suomessa sairastuu kohdunkaulan syöpään noin 160–170 naista ja vuosittain siihen kuolee noin 50. (Käypä hoito -suositus, 2021)

Keskeisenä tekijänä kohdunkaulan syövän kehittymiselle pidetään ihmisen papilloomavirus (HPV)-infektiota, mutta syövän kehittymiseen vaaditaan muitakin tekijöitä. Tunnistettuja riskitekijöitä ovat esimerkiksi tupakointi, muut gynekologiset infektiot (erityisesti klamydia), yhdyntöjen varhainen aloitusikä, seksipartnerien runsas lukumäärä, immunosuppressio ja geneettiset tekijät. HPV:tä on useita eri tyyppisiä, joista kaikki eivät ole onkogeneenisia. HPV:n tyypit 16 ja 18 aiheuttavat yhdessä noin 70 % kohdunkaulan syövistä (Pakarinen et al, 2019). Kaiken kaikkiaan HPV-infektio on liitettävissä yli 99 prosenttiin kaikista kohdunkaulan syöpätapauksista (DeVita et al, 2014).

Kohdunkaulan syövät voidaan luokitella joko niiden alkuperän tai HPV-positiivisuuden suhteen. Noin 80–90 prosenttia kohdunkaulan syövistä on levyepiteeliperäisiä, eli ne ovat lähtöisin eksoserviksin levyepiteelisoluista. Nämä syövät alkavat usein kohdunkaulan transformaatioalueelta. Suurin osa lopuista kohdunkaulansyövistä on adenokarsinomia, jotka saavat alkunsa endoserviksin rauhasepiteelistä. Adenokarsinomien alatyypeistä tavallisen tyypin adenokarsinoma on yleisin, edustaen noin 80 prosenttia serviksin adenokarsinomista. Toiseksi yleisin yläkategoria ovat musinöosit adenokarsinomat, joissa esiintyy sekä HPV-positiivisia että -negatiivisia alatyyppejä. Yleisin näistä alatyypeistä on gastrisen tyypin adenokarsinoma. Syöpä saattaa myös olla levyepiteeli- ja adenokarsinoman yhdistelmä. Näiden lisäksi kohdunkaulaan voi kehittyä myös harvinaisempia maligniteetteja, kuten neuroendokriinisiä kasvaimia, melanoomia, sarkoomia ja lymfoomia. Näiden osuus on kuitenkin hyvin pieni (DeVita et al, 2014).

Kohdunkaulan syöpää seulotaan Suomessa 30–60-vuotiailta naisilta viiden vuoden välein papanäytteillä ja korkean riskin HPV:n testeillä. Lisäksi diagnoosi voidaan tehdä biopsiasta tai leikkauspreparaatista. (Käypä hoito -suositus, 2021)

1.2 SERVIKSIN GASTRISEN TYYPIN ADENOKARSINOOMAN MÄÄRITELMÄ JA YLEISYYS

Serviksin gastrisen tyypin adenokarsinooma (GAS) määriteltiin virallisesti omaksi tautientiteetikseen WHO:n gynekologisten kasvainten luokituksessa vuonna 2014. Tätä ennen tauti kulki nimikkeellä minimaalisen deviaation adenokarsinooma (MDA) tai vielä vanhemmalla nimikkeellä adenoma malignum. Nykyisin MDA:n katsotaan edustavan GAS:n spektrin parhaiten erilaistuneita tautimuotoja. GAS määritellään musinöösiksi adenokarsinoomaksi, jossa ilmenee gastrisen tyypin erilaistumista (Kurman, 2014). GAS:n esiintyvyydeksi on arvioitu lähteestä riippuen noin 10–25 % ja MDA:n noin 1 % kaikista kohdunkaulan adenokarsinoomista (Kurman, 2014; Pirog et al, 2019). Suomalaisia tutkimuksia aiheesta ei ole löydettävissä eikä GAS:n esiintyvyydelukuja Suomessa ole saatavilla.

1.2 ETIOLOGIA

GAS:n etiologiaa ei vielä tunneta. Huomattavaa kuitenkin on, että muista kohdunkaulan syövästä poiketen GAS ei yleensä liity ihmisen papilloomavirusinfektioon (HPV). Erityisesti korkean riskin HPV-infektioiden (hrHPV) on todettu yleensä olevan tärkeä tekijä kohdunkaulansyövän kehittymisessä, sekä levyepiteeli- että rauhasepiteeliperäisessä (Lima et al, 2017). Näin ei kuitenkaan ole GAS:n kohdalla. Nykykäsityksen mukaan GAS:n patogeneesi muistuttaakin enemmän mahasyövän syntyä kuin kohdunkaulan syöpien tyypillistä karsinogeneesiä (Kurman, 2014).

GAS:iin ei toistaiseksi ole varmuudella liitetty spesifejä geenimutaatioita. On kuitenkin todettu, että Peutz-Jeghers- syndroomaa sairastavilla naisilla on kohonnut riski sairastua GAS:iin (Lima et al, 2017). Peutz-Jeghers on autosomaalisesti dominantisti periytyvä harvinainen hamartomatoottinen polyypitauti (Banno et al, 2013). Peutz-Jeghersiin liittyy mutaatio *STK11*-tuumorisuppressorigeenissä kromosomissa 19 (Kurman, 2014). Myös HER-2-geenin monistumaa on kuvattu joissakin tapauksissa (Nakamura et al, 2020). On myös kuvattu tapauksia, joissa GAS on kehittynyt potilaille, joilla on aiemmin todettu

lobulaarista endoservikaalista glandulaarista hyperplasiaa (LEGH) (Kobara et al, 2020; McCluggage, 2013). On myös esitetty, että GAS voisi kehittyä gastrisen tyypin adenokarsinoma-in-situsta (AIS) (Talia et al, 2017).

1.3 OIREET JA TAUDINKUVA

GAS ei välttämättä aiheuta kliinisiä oireita kuin vasta myöhäisessä vaiheessa. Oireita voivat olla esimerkiksi poikkeava limainen tai verisvetinen emätinvuoto, vatsakivut ja serviksin verenvuoto. Kirjallisuudessa on kuvattu vetisen vuodon voivan olla niin runsasta, että se voitaisiin sekoittaa jopa inkontinenssiin (Tondo-Steele & Book, 2020) . GAS on suhteellisen aggressiivinen ja voi invasoida lymfovaskulaaritalaan jo aikaisessa vaiheessa. GAS:n maligniteetti ei välttämättä korreloi histologisen kuvan kanssa, minkä vuoksi graduksen asettamista ei suositella (Li et al, 2010). GAS:ia esiintyy jo melko nuorilla potilailla verrattuna muihin kohdunkaulan syöpätyyppeihin. GAS:n keskimääräinen ilmenemiskä on 42 vuotta (Kurman, 2014), kun taas muun tyypin kohdunkaulan syöpiin sairastutaan keskimäärin 50-vuotiaana (Siegel et al, 2021).

1.4 DIAGNOSTIIKKA, HOITO JA ENNUSTE

1.4.1 Diagnostiikka

Gastrisen tyypin adenokarsinoman toteamiseen ei ole vakiintuneita diagnostisia testejä. GAS on suhteellisen vähän tutkittu ja huonohkosti tunnettu entiteetti. Jotta tautia edes osattaisiin epäillä, tulee hoitavalla klinikolla ja patologilla olla tietoa siitä (Lima et al, 2017). Esimerkiksi Duodecimin naistentautien tai syöpätautien oppikirjoissa GAS:ia ei mainita. Lisäksi niissä esitetään, ettei kohdunkaulan syöpää synny ilman onkogeenistä HPV-infektiota, joka ei GAS:n kohdalla pidä paikkaansa (Pakarinen et al, 2019; Grenman & Leminen, 2013). Tauti saattaaakin jäädä diagnosoimatta, diagnoosi saattaa olla väärä tai se voi viivästyä merkittävästi, mikä huonontaa potilaan ennustetta.

Kohdunkaulansyöpää ja sen esiasteita seulotaan papa-kokeella, mahdollisesti yhdistettynä hrHPV:n DNA:ta osoittavaan testiin (Käypä hoito -suositus, 2021). GAS:n diagnostiikkaa vaikeuttaa sen sijainti korkealla endoserviksissä ja se, että se aiheuttaa vain vähäisiä

sytologisia muutoksia. GAS ei assosioitu HPV-infektioon, joten seulonta GAS:n toteamiseksi ei ole tehokasta (Lima et al, 2017). HPV-rokotukset on otettu kansalliseen rokotusohjelmaan Suomessa vuonna 2013 (Virolainen-Julkunen, 2013). Rokotukset vähentävät HPV-infektioon liittyviä syöpätapauksia, ja sen seurauksena ei-HPV-assosioituneiden syöpien suhteellinen osuus kasvaa (Mikami, 2020). Joissakin tutkimuksissa on myös raportoitu GAS-tapausten absoluuttisen määrän kasvaneen (Li et al, 2010).

1.4.2 Hoito

GAS:iin ei ole vielä kehitetty spesifejä hoitoja, joten sen hoito on samankaltainen muiden serviksin adenokarsinoomien hoitojen kanssa. Näihin kuuluvat paikallinen tai radikaali operatiivinen hoito yhdistettynä tarpeen mukaan sädehoitoon ja sytostaatteihin. GAS:n on kuitenkin todettu olevan usein resistentti sädehoidolle ja sytostaateille (Kojima et al, 2018). Operatiivisessa hoidossa poistetaan taudin levinneisyyden perusteella ja mahdollisuuksien mukaan, potilaan lisääntymistoiveet huomioiden vain joko paikallisesti kohdunkaulaa tai laajemmin gynekologisia elimiä ja lähikudosta. Usein tehdään kuitenkin radikaali hysterektomia, eli poistetaan kohtu sivuelimineen ja ympäröivine imusolmukkeineen (Pakarinen et al, 2019)

1.4.3 Ennuste

GAS:n ennuste riippuu taudin levinneisyysasteesta. Yleisesti ottaen se on kuitenkin huonompi kuin kohdunkaulan tavanomaisen tyypin adenokarsinoomassa. Viisivuotisennusteessa tautivapaita GAS-potilaita on noin 30 %, kun tavanomaisen tyypin adenokarsinoomassa vastaava luku on 74 % (Kurman, 2014). Mikäli paikallinen tauti saadaan operatiivisesti täydellisesti poistettua potilas voi pysyä tautivapaana. Levinneessä taudissa ennuste on kuitenkin huono ja paikalliset residivit ovat tavallisia. GAS metastasoi useimmiten lantionalueen imusolmukkeisiin, parametrioihin, ovarioihin, peritoneumiin ja vaginaan, mutta metastaaseja on todettu myös esimerkiksi aivoissa ja keuhkoissa (Karamurzin et al, 2015).

1.5 HISTOLOGIA JA IMMUNOPROFIILI

GAS kehittyy korkealle endoserviksiin. Taudin histologia vaihtelee paljon. Erityisesti MDA-tapauksissa histologia saattaa erota normaalista kudoksesta niin vähän, että on haastavaa erottaa se terveestä kudoksesta. Kuitenkin huonommin erilaistuneissa GAS-muodoissa histologia voi olla hyvinkin poikkeava (Kurman, 2014). Tämä morfologinen variaatio vaikeuttaa entisestään taudin diagnostiikkaa.

1.5.1 Tyypillinen histologia

Tyypillinen histologinen yleisilme vaikuttaa enemmän gastrointestinaaliselta kuin gynekologiselta. Tyypillisessä histologiassa nähdään musiinia tuottavia rauhasia ja tuumorisoluja, jotka sisältävät runsaasti kirkasta, haalean eosinofiilistä tai vaahromaista solulimaa. Solujen rajat ovat usein selkeät. Myös intestinaalisia pikarisoluja ja neurosekretorisia granuloita voidaan havaita. Mitoosikuvioita voi olla jonkin verran (Kurman, 2014).

1.5.2 GAS:n immunoprofiili

Immunoprofiililla tarkoitetaan tässä yhteydessä GAS:lle tyypillisiä immunohistokemiallisia piirteitä, eli mitkä markerit ovat tyypillisesti negatiivisia ja mitkä positiivisia. GAS:n immunoprofiilin tunnistamisella voitaisiin määrittää ne immunohistokemialliset tutkimukset, joita epäillyistä tapauksista kannattaa patologian laboratoriossa tehdä. Näin diagnoosiin voitaisiin päästä varmemmin ja saataisiin selkeämpi käsitys GAS:n biokemiallisista ominaisuuksista.

GAS:n immunoprofiili on vielä vakiintumaton. HPV:n puuttumisen vuoksi tyypillistä on p16-negatiivisuus ja HPV-in-situ hybridisaation jääminen negatiiviseksi. P16 on tuumorisuppressori, jonka yliekspressio on tyypillistä HPV-positiivisissa gynekologisissa maligniteeteissa. P16 saattaa GAS:ssa kuitenkin olla myös paikallisesti positiivinen, vaikka kyseessä olisi HPV-negatiivinen GAS. HPV-in-situ-hybridisaatio osoittaa onko näytteessä HPV:n DNA:ta.

CEA (karsinoembryonaalinen antigeeni) on sikiöaikana luontaisesti ilmenevä antigeeni, jota aikuisiällä todetaan lähinnä vain gastrointestinaalisissa maligniteeteissa. Se on yleensä positiivinen GAS:ssa. (Park et al, 2011).

CK7 ja CK20 ovat sytokeratiineja, joista CK7 ilmenee yleisesti yksikerroksisessa rauhasepiteelissä ja CK20 intestinaalisen mukoosan epiteelissä ja pikarisoluissa. CK7 on yleensä GAS:ssa positiivinen, kun taas tilanne CK20:n suhteen vaihtelee, useimmiten se kuitenkin jää negatiiviseksi. CDX-2 (homeobox protein CDX2) ilmenee intestinaalisissa epiteelisoluissa ja sitä käytetään tärkeänä gastrointestinaalisena markkerina, jonka positiivisuus usein viittaa kolorektaalikarsinomaan. Se on useimmiten negatiivinen GAS:ssa, mutta saattaa myös olla positiivinen. P53 on tärkeä tuumorisuppressori ja solunjakautumisen säätelijä ja sen mutaatiot ovat tavallisia monissa syöpätyypeissä. Vimentini on välikokoinen filamentti, jota ekspressoidaan sidekudoksen stroomasoluissa ja joissakin ylemmän GI-kanavan maligniteeteissa. Sen positiivisuus kasvaimissa voi myös viitata tiettyihin syöpätyyppeihin tai EMT:hen (siirtymään epiteelistä mesenkyymiin). Soluproliferaatio Ki-67-värjäyksessä voi kasvaimissa olla matala tai koholla (Carleton et al, 2016)

Edellä mainittujen markkerien määritykset ovat laajassa kliinisessä käytössä olevia rutiininomaisia tutkimuksia. Kirjallisuudessa on esitetty mahdollisiksi erotusdiagnostisiksi markkereiksi lisäksi muun muassa PAX8:aa, MUC6:ta ja HIK-1083:a (Stolnicu et al, 2018). MUC6 (musiini 6) viittaa gastriseen limaan ja sen on todettu olevan usein positiivinen GAS-tapauksissa, joskin eri tutkimuksissa on saatu hyvin vaihtelevia prosenttiosuuksia 32 ja 100 prosentin väliltä. HIK-1083 on myös musiinimarkkeri, jonka on todettu olevan positiivinen noin 75 % GAS-tapauksista. PAX8:aa (paired-box containing genes) ilmennetään monien solulinjojen proliferaatiossa, sekä parenkyymielinten ja keskushermoston kehityksessä. Sen ilmentymishäiriöitä on kuvattu erityyppisissä maligniteeteissa. PAX8:n on havaittu olevan positiivinen noin 68–88 %:ssa GAS-tapauksissa. (Carleton et al, 2016)

2 TUTKIMUKSEN MERKITYS JA TAVOITE

2.1 TUTKIMUKSEN MERKITYS

GAS:ia on tutkittu globaalisti jonkin verran. Pubmed -tietokantaan tehdyssä haussa "minimal deviation adenocarcinoma" OR "gastric type adenocarcinoma" OR "adenoma malignum" löytyi vain 352 osumaa (haku 24.2.2023). Aiheesta ei löytynyt suomalaisia tutkimuksia. Suomenkielisissä oppikirjamateriaaleissa todetaan, että kohdunkaulan syöpien kehittymisen edellytyksenä on onkogeeninen HPV-infektio, vaikka näin ei GAS:n ja muutaman muun harvinaisemman kohdunkaulan syövän kohdalla ole (Pakarinen et al, 2019; Grenman & Leminen, 2013). Suomalaisille tutkimuksille GAS:sta, sekä HPV-negatiivisista kohdunkaulan syöivistä ylipäänsä, on siis tarvetta.

2.2 TUTKIMUKSEN TAVOITE

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli kartoittaa Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin alueella diagnosoitujen GAS-tapausten kliinisiä, histologisia ja immunohistokemiallisia piirteitä. Diagnosoituja tapauksia löytyi seitsemän, joista yhden todettiin kuitenkin edustavan jotakin muuta kohdunkaulan syöpätyyppiä. Lisähakujenkin jälkeen tapausmääräksi jäi kuusi (N=6), joista kolme edusti hyvin erilaistunutta MDA:ta ja kolme GAS:n huonommin erilaistunutta varianttia.

Tutkimus toteutettiin retrospektiivisenä potilasrekisteritutkimuksena. Kudosnäytteet analysoitiin uudelleen kokeneen patologin toimesta ja kudosnäytteille tehtiin lisävärjäyksiä tarkemman immunohistologisen profiilin määrittelemiseksi. Tällaista deskriptiivistä dataa suomalaisista GAS- tai MDA-potilaista ei ole olemassa, emmekä tiedä miten maailmalla kuvatut löydökset pätevät suomalaisessa väestössä. GAS:n immunoprofiilin määrittäminen on tärkeää, jotta tulevaisuudessa diagnostiset kriteerit olisivat yhtenäisemmät ja potilaat voitaisiin tunnistaa entistä varhaisemmassa vaiheessa, antaen mahdollisuuden parempiin hoitotuloksiin.

Tutkimus toteutettiin gynekologian ja patologian yksiköiden yhteisprojektina. Tutkimuslupa saatiin Turku CRC:ltä keväällä 2020 (tutkimuslupapäätös T12/004/20).

3 AINEISTO JA MENETELMÄT

3.1 AINEISTO

Tutkimukseen otettiin mukaan kaikki Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin alueella todetut GAS – ja MDA – tapaukset, jotka täyttivät tutkimuskriteerit. GAS:in/MDA:n kriteereinä katsottiin olevan primaaristi serviksperäinen syöpä, jolla on näille taudeille tyypillinen histomorfologia yhdistettynä HPV-negatiivisuuteen. Tapauksia löytyi kuusi (N=6).

Tapaukset poimittiin ensin Auria tietopalveluiden haulla diagnoosikoodeilla ICD-koodi C53.02, C53.12, C53.09 vuosilta 2010–2020. Aurian haulla löytyi sata potilasta, joiden tiedot käytiin läpi manuaalisesti. Ensisijaisesti tutkimukseen poimittiin mukaan GAS-/MDA-diagnoosin saaneet potilaat, joita löytyi kuusi. Toissijaisesti päätettiin käydä läpi potilaat, joiden kasvainnäytteet olivat p16-negatiivisia ja potilaat, joiden kasvainnäytteille ei tätä värjäystä ollut tehty (N=39). Näiden potilaiden näytelasit tutkittiin, mutta yksikään tapaus ei osoittautunut GAS:ksi/MDA:ksi.

Lisäksi suoritettiin vielä manuaalinen haku patologian Qpati – tietokannan avulla ilman aikarajausta seuraavin hakusanayhdistelmin: diagnoosi: adenocarcinoma & elin: cervix, endocervix tai cervix uteri. Haut tuottivat yhteensä 179 potilasta, joista 77 oli Aurian listauksen ulkopuolisia. Näistä potilaista poimittiin jälleen p16-negatiiviset ja ne, joiden kasvainnäytteille kyseistä värjäystä ei ollut tehty. Jäljelle jäi 11 tapausta, joiden näytelasit käytiin läpi. Yksikään näistä ei sopinut GAS:ksi/MDA:ksi.

Yksi GAS-/MDA-diagnoosin alunperin saanut tapaus osoittautui edustavan todennäköisemmin jotakin muuta kohdunkaulansyövän alatyyppeä. Se osoittautui p16- ja hrHPV-positiiviseksi, ja lisäksi sen histomorfologia ei sopinut GASiin. Tapaus jätettiin tämän tutkimuksen ulkopuolelle.

Tutkimuksen aikana Naistenklinikassa todettiin yksi uusi GAS-potilastapaus, joka sisällytettiin mukaan tutkimukseen. Tällöin lopputuloksena oli tapausten kokonaismäärä kuusi.

Tutkimukseen sisällytettyjen kuuden potilaan maligniteetit oli diagnosoitu Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin alueella. Varhaisin tapaus oli diagnosoitu 90-luvulla ja tuorein 2020-luvulla. Potilaista viideltä oli kudospäätökset saatavilla, mutta varhaisimman tapauksen kudospäätöstä emme saaneet.

Edellä kuvatuista toimenpiteistä huolimatta on mahdollista, ettei kaikkia tapauksia löydetty. GAS-potilaiden löytämistä vaikeuttivat useat tekijät, kuten taudin harvinaisuus, taudin suhteellisen tuore määrittely omaksi tautientiteetikseen, potilastiedon arkistointitavan muutos paperisesta sähköiseen, useat tietojärjestelmät ja yhtenäisen tilastoinnin puute.

3.2 MENETELMÄT

Tutkimusta varten tehtiin kirjallisuuskatsaus, kliinisten tietojen keruu ja analysointi sekä immunohistokemiallisia värjäyksiä ja niiden analyysi. Saatuja tietoja analysoitiin laadullisesti, sillä pienen tapausmäärän vuoksi tilastollinen analysointi ei olisi antanut luotettavaa tieteellistä informaatiota. Tarvittavat laskennalliset suureet, kuten keskiarvoikä, määritettiin Excel-työkalulaskentaohjelmalla.

3.2.1 Kliiniset tiedot

Kliiniset tiedot poimittiin manuaalisesti TYKS:n Miranda-potilastietojärjestelmästä. Potilastiedoista kerättiin PAD-diagnoosi, kliininen diagnoosi, diagnosointipäivämäärä, ikä diagnosoihetkellä, mistä näytteestä diagnoosi tehtiin, kuvantamislöydökset diagnosoihetkellä ja niiden kehitys, syy hoitoon hakeutumiseen, oireet diagnosoihetkellä, gynekologinen status diagnosoihetkellä, operaatiot, operaatiotapa, liitännäishoidot, levinneisyys, syövän koko, määritetyt syöpämarkkerit, hoidon tulos, seuranta, seuranta-aika, tautivapaa aika, seuraava kontrolli, mahdollinen aiempi syöpä, aiemmat papatulokset, tupakointi, alkoholin käyttö, sukuhistoria syöpien suhteen, muu sairastavuus, BMI diagnosoihetkellä, potilaalla todettu geneettinen poikkeavuus, myöhempi syöpä, PAD-lausunto, histologinen kuvaus ja suoritettut immunohistokemialliset tutkimukset. Kaikista potilaista ei ollut kaikkia edellä mainittuja tietoja saatavilla.

3.2.2 Immunohistokemia

Kaikista paitsi yhdestä potilaasta oli kudospäätteet saatavilla parafiiniblokeissa. Niistä tehtiin uusia näytelaseja, joilla suoritettiin immunohistokemiallisia värjäyksiä TYKS:n patologian laboratoriossa. Näytteistä tehtiin ensin rutiininomaisemmat värjäykset p16,

HPV-ISH, CEA, vimentini, p53, ck-7, ck-20 ja cdx-2, mikäli niitä ei ollut vielä aiemmin määritetty. Näiden lisäksi tehtiin PAX8, MUC6 ja HIK-1083 värjäykset.

Negatiivisina normaalikudoskontrolleina käytettiin normaalia serviksin limakalvoa. PAX8 värjäyksissä normaalikudoskontrollina käytettiin myös tonsillakudosta, joka ilmentää isoformia PAX2. Isoformiepäspesifit PAX8 vasta-aineet tunnistavat molempien kudosten PAX-isoformit, jonka vuoksi tonsillakudosta käytetään patologian laboratorioissa PAX-8 värjäytyvyyden isoformispesifinä negatiivisena kontrollina (NordiQC Inc, 2021).

Viimeksi mainittujen tutkimusten värjäysreagenssien valmistajat on lueteltu alla olevassa taulukossa. Värjäyksissä noudatettiin valmistajien antamia protokollia. Näistä poikettiin vain tarvittaessa antigeenin paljastuskäsittelyn inkubaatioajan osalta.

Värjäysvoimakkuuksia tarkasteltiin soveltaen erilaisia inkubaatioaikoja ja konsentraatioita. Parhaiksi todettiin HIK-1083 30 minuuttia 1:50-laimennoksella, PAX-8 värjäyksessä 30 minuuttia 1:300-laimennoksella ja MUC6 värjäyksessä 30 minuuttia 1:50-laimennoksella.

TYKS:n patologian laboratorion käytössä olevissa immunovärjäyksissä käytettiin siellä rutiininomaisessa käytössä olevia vasta-aineita ja olosuhteita. Aiemmin suoritettujen värjäysten osalta nämä eivät välttämättä päde. Tätä tutkimusta ennen tehdyt immunovärjäykset on kuitenkin suoritettu kliinistä diagnostiikkaa varten VSSH:n patologian toimipisteiden tai sen hyväksymien yksityisten laboratorioiden toimesta käyttäen kunakin aikana yleisesti hyväksytyjä metodeja ja kontrolleja. Näin ollen ne on koettu luotettaviksi ja raportoitu tässä tutkimuksessa.

Taulukko 1: Immunohistokemiallisten vasta-aineiden valmistajat

ANTIGEENI	VALMISTAJA
MUC6	Cosmo Bio, Tokyo, Japan
HIK-1083	Cosmo Bio, Tokyo, Japan
PAX8	AbCam, Boston, MA, USA

4 TULOKSET

4.1 KLIINiset tulokset

Potilaiden keski-ikä diagnoosihetkellä oli 49,1 vuotta ja iän vaihteluväli oli 38–61 vuotta. Potilaista yksi tupakoi, mutta muut eivät. Merkittävää alkoholianamneesia ei ollut yhdelläkään potilaalla. Potilaiden keskimääräinen painoindeksi diagnoosihetkellä oli 26 ja sen vaihteluväli oli 21–31. Yhdellä potilaista oli ollut aiempi ei-gynekologinen maligniteetti, kilpirauhasen papillaarinen karsinoma, joka oli hoidettu resektiolla ilman liitännäishoitoja. Potilaiden sukuhistoriassa ei ollut 1. asteen sukulaisten gynekologisia maligniteetteja. Kahden potilaan 1. asteen sukulaisella oli ollut GI-peräinen maligniteetti, toisella heistä se oli suolistossa ja toisella ruokatorvessa. Potilailla ei ollut todettu geneettisiä poikkeavuuksia.

Potilaiden aiemmat papa-näytteet olivat olleet normaaleja. Juuri ennen syöpädiagnoosin toteamista otetuissa papa-näytteissä kolmella potilaalla oli todettavissa lieviä poikkeavuuksia, joko tulehduksellisia muutoksia tai adenoosia. Potilaille tehtiin erilaisia kuvantamistutkimuksia ennen diagnoosin asettamista ja myöhemmin seuranta-aikana. Tutkimukset käsittivät ultraäänen, magneettikuvauksen, PET-TT:n ja PET-MRI:n. Näitä tutkimuksia suoritettiin vaihtelevasti eri potilaille. Jokaisella potilaalla voitiin havaita normaalista poikkeavia kuvantamislöydöksiä, kuten poikkeava massa tai korostunut verisuonikkuus, jotka viittasivat maligniin tautiin.

Kaikilla potilailla oli ollut gynekologisia oireita ennen taudin diagnosoimista. Yleisin oire oli poikkeava emätinvuoto, jota esiintyi jokaisella potilaalla. Vuotoa oli kuvailtu poikkeavan vetiseksi, limaiseksi, veriseksi tai näiden yhdistelmiksi. Vuodon määrä oli runsaahko tai runsas. Yhdellä potilaalla oli tämän lisäksi alavatsakipuja.

Yhdellä potilaalla kyseessä oli paikallinen tauti. Kolmella potilaalla oli diagnosointihetkellä histologisesti todettavaa invasiivista kasvua lymfovaskulaaritilaan. Neljällä potilaista tauti oli metastasoinut. Metastaaseja oli todettu pelvisissä, para-iliakaalisissa ja para-aortalissa imusolmukkeissa, vaginassa, endometriumissa, myometriumissa, parametrioissa, keuhkoissa, luissa ja pernassa.

Neljältä potilaalta oli määritetty seerumin CEA-12-5 diagnostisten tutkimusten yhteydessä, kun epäily maligniteetista oli herännyt. Jokaisella näistä potilaista CEA-12-5 arvo oli viitearvojen yläpuolella. Kaikilla näistä neljästä potilaasta oli tauti ehtinyt metastasoida.

Primaarivaiheessa operoitiin kuratiivisella tavoitteella neljä potilasta. Näille potilaille tehtiin radikaali hysterektomia, eli heiltä poistettiin kohtu lisäelimineen ja vartijaimusolmukkeet. Tarpeen mukaan lisäksi poistettiin syöpää sisältäviä muita kudoksia, kuten esimerkiksi ureterit. Näistä potilaista kolme sai leikkauksen jälkeen lantion ulkopuolisen kemosaädehoiton sytostaattiherkistyksellä, ja yksi ei tarvinnut mitään liittämissä hoitoja. Yhdelle tehtiin diagnostinen laparoskopia, mutta taudin todettiin jo edenneen inoperaabeliksi. Tältä potilaalta löytyi metastaaseja useasta elimestä. Tämä potilas sai sädehoitoa ja sytostaatteja usealla yhdistelmällä ilman vastetta, ja lopulta päädyttiin palliatiiviseen hoitolinjaan. Potilas menehtyi seurannassa. Yhdelle potilaalle annettiin primaarivaiheessa säde- ja sytostaattihoido. Tauti saatiin tällä puoleksi vuodeksi inaktiiviksi, mutta seurannassa todettiin, että tauti oli jälleen aktivoitunut. Syöpäpesäkkeitä oli laajalti vatsaontelossa ja potilaalle suoritettiin eksenteraatioleikkaus.

Seuranta-aika päättyi 5/2021. Seuranta-ajan päättyessä potilaista oli elossa viisi, ja yksi potilas, jonka tautia ei pystytty operoimaan, kuoli seuranta-aikana. Kolme potilaista oli elossa ilman merkkiä taudista ja heidän tautivapaa aikansa vaihteli kolmesta vuodesta ja neljästä kuukaudesta 26 vuoteen ja neljään kuukauteen. Yhden potilaan tauti oli uusiutunut ja hänellä oli käynnissä uusi hoitajakso. Yhdellä potilaalla oli vasta primaarihoidot meneillään. Yhdelläkään tautivapaalla potilaalla ei seurannassa ollut todettu muita maligniteetteja.

Taulukko 2: Kliiniset esitiedot. * = diagnoosihetkellä, **= kilpirauhasen papillaarinen mikrokarsinooma ***= ruokatorvikarsinooma ****=suolistokarsinooma N/A = ei tietoa

	1	2	3	4	5	6
Ikä *	38	45	61	46	48	57
BMI *	22	29	21	31	25	28,5
Tupakka *	ei	kyllä	ei	ei	ei	ei
Alkoholi	kohtuu	kohtuu	kohtuu	kohtuu	kohtuu	kohtuu
Aiempi syöpä	kyllä**	ei	ei	ei	ei	ei
Syöpä 1. asteen sukulaisella	N/A	ei	ei	kyllä***	ei	kyllä****
Aiempi papa, vuosi	normaali 2016	normaali 2018	normaali N/A	normaali 2018	N/A	normaali 2019
Aiempi HPV-status	negatiivine n 2017	positiivine n 2018	negatiivine n 2019	N/A	negatiivine n 2001	negatiivine n N/A

Taulukko 3: Syövän kliiniset tiedot. *=diagnoosia edeltävä tutkimus

	1	2	3	4	5	6
Papa*	HSIL, tulehdus	adenoosi	lievä muutos	normaali	normaali	normaali
Kliininen löydös*	poikkeava	poikkeava	poikkeava	poikkeava	poikkeava	poikkeava
Kuvantaminen*	poikkeava	poikkeava	poikkeava	poikkeava	N/A	poikkeava
Oireet	vuoto	vuoto	vuoto, kipu	vuoto	vuoto	vuoto
CEA 12-5*	20	95	166	N/A	N/A	118
Levinneisyys	metastaasit	metastaasit	metastaasit	paikallinen	metastaasit	metastaasit
Operaatio	radikaali	eksentraatio	inoperaabeli	radikaali	radikaali	radikaali
Liitännäishoidot	sytostaatti & sädehoito	sytostaatti & sädehoito	sytostaatti & sädehoito	ei	sytostaatti & sädehoito	sytostaatti & sädehoito

Taulukko 4: Seurantatiedot

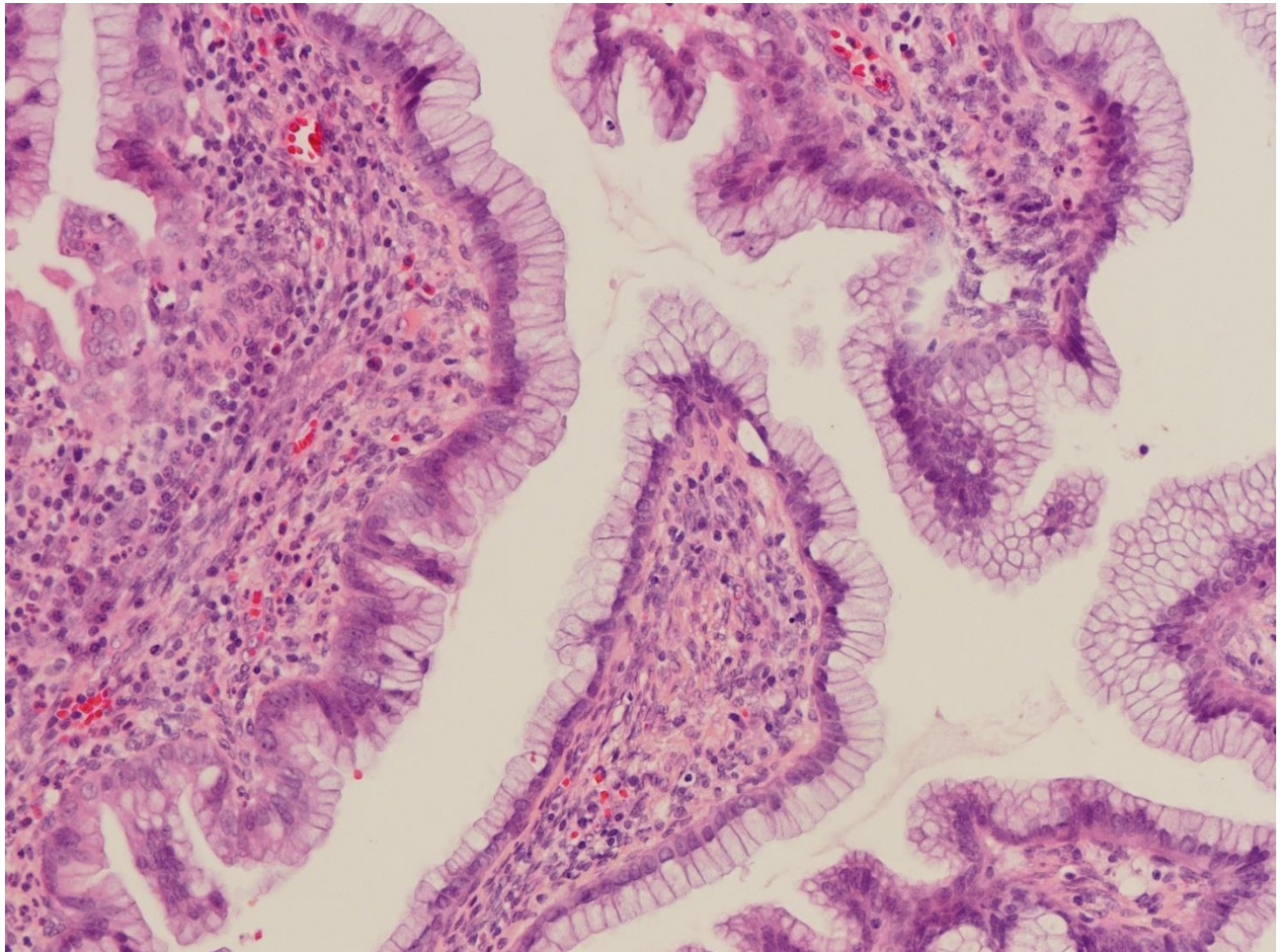
	1	2	3	4	5	6
Primaaritulos	Tautivapaa	Tauti inaktivoitunut	Ei vastetta	Tautivapaa	Tautivapaa	Käynnissä
Progressio	ei	kyllä	kyllä	ei	ei	käynnissä
Tautivapaa-aika	3 v 4 kk	ei	ei	6 v 1 kk	26 v 4 kk	ei
Seurannan tulos	Tautivapaa seurannassa	Elossa taudin kanssa	Exitus	Tautivapaa seurannat päättyneet	Tautivapaa seurannat päättyneet	Primaarihoidot käynnissä
Myöhempi syöpä	ei	ei	ei	ei	ei	ei

4.2 IMMUNOHISTOKEMIAALLISET TULOKSET

Jokaisen potilaan syöpäkudosta sisältävästä histologisesta näytteestä löytyi patologisten anatomien lausunto sisältäen sanallisen makroskooppisen ja mikroskooppisen kuvauksen. Kasvainten histologia vaihteli lausuntojen perusteella minimaalisesti atyyppisen karsinooman (Kuva 1) ja huonosti erilaistuneen karsinooman välillä. Tumia kuvailtiin pieniksi, paikoin hyperkromaattisiksi ja pinoutuviksi ja yhdellä potilaalla atyyppisiksi. Mitoosikuvioita oli nähtävissä runsaimmillaankin vain vähän.

Rauhasrakenteet olivat musinoottisia ja atyyppista limaa tuottavia ja lieriöepiteeli oli

verraten säännöllistä. Rauhaset olivat asettuneet pitkittäin kaulakanavan suuntaan. Kahden potilaan näytteissä kasvaimen stroomaa kuvattiin fibroottiseksi, muutoin stroomareaktiota kuvailtiin vähäiseksi tai kohtalaiseksi. Kuvaukset sopivat edustamaan gastrisen tyypin adenokarsinooman diagnostisia kriteereitä.

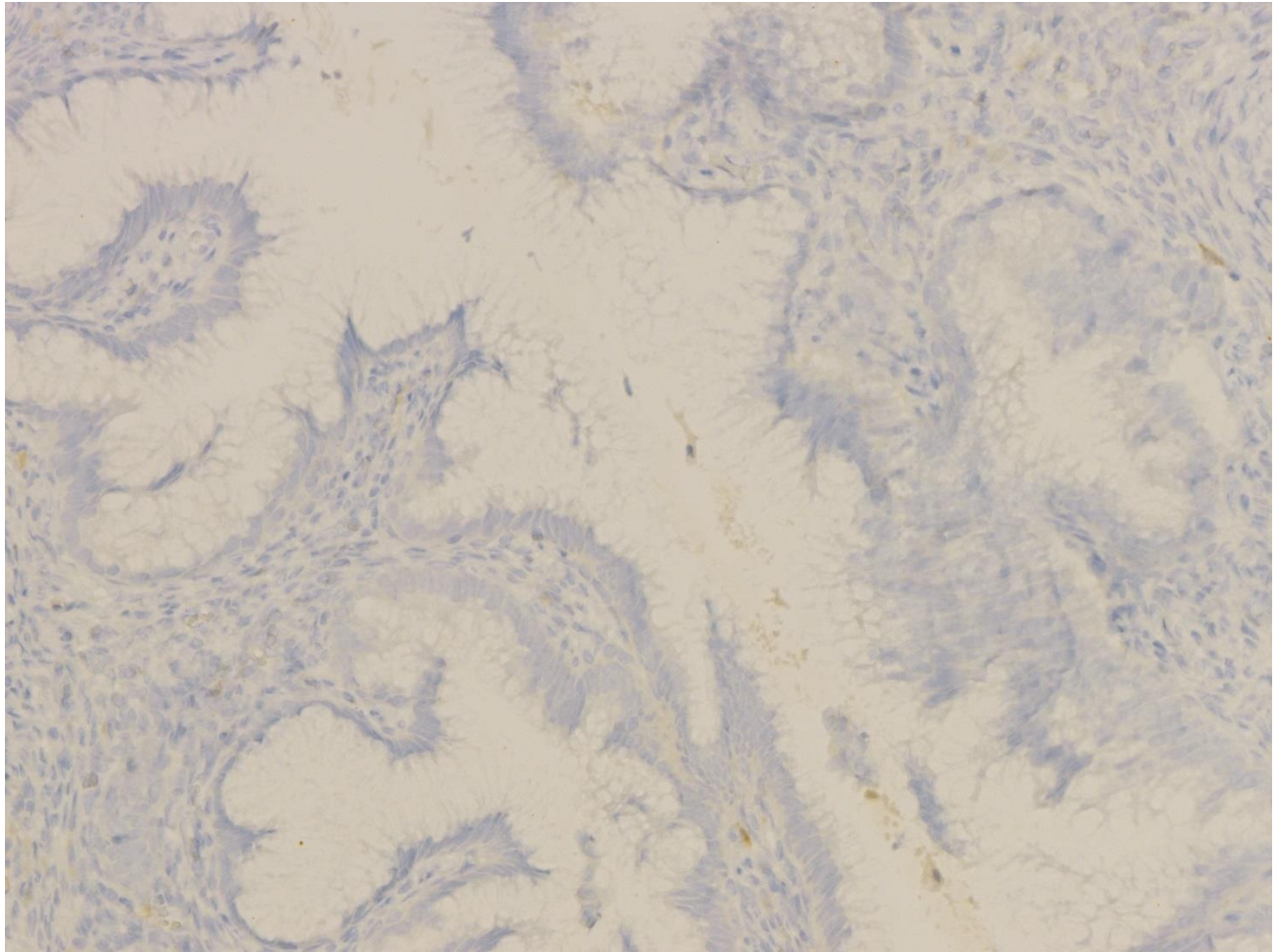


Kuva 1. GAS-kasvaimessa on korkea lieriöepiteeli, jossa vain vähäistä tuma-atypiaa. HE-värjäys. x 25.

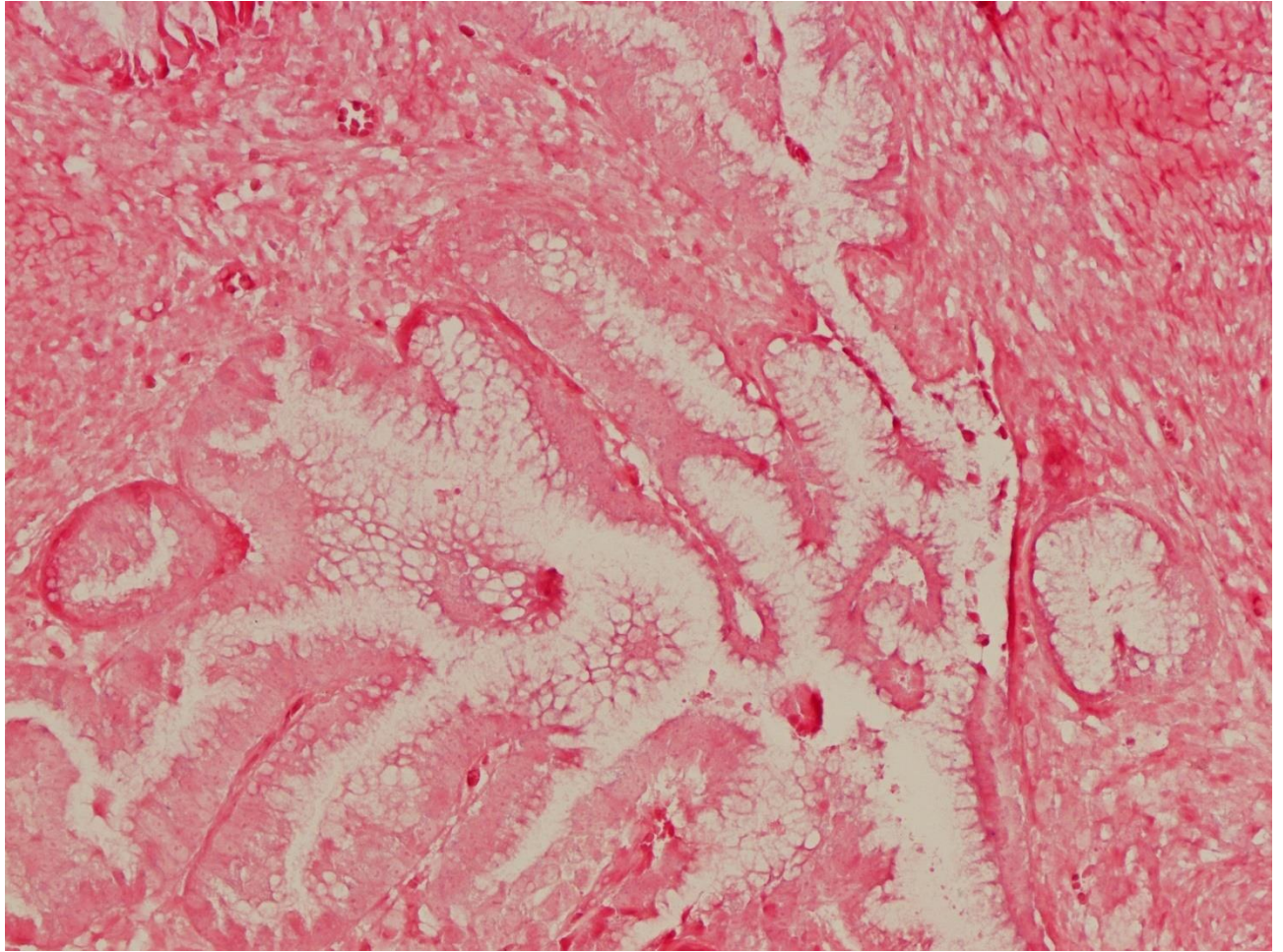
Jokaisen potilaan, jolta kudospätemateriaalia oli käytettävissä (5/6), kasvainsolut olivat negatiivisia p16:ta suhteen (Kuva 2). HPV-RNA-in-situ-hybridisaation tulos oli jokaisen kohdalla negatiivinen (Kuva 3). CEA oli positiivinen (Kuva 4) neljällä potilaalla, mutta yhdellä se jäi negatiiviseksi. Vimentiini oli negatiivinen niillä neljällä potilaalla, joiden värjäystulos on olemassa. Ki-67 oli korkea kolmella potilaalla ja matala yhdellä. Korkean rajana pidettiin yli 15 prosenttia. P53:n ekspressio oli kolmella potilaalla villityyppinen ja yhdellä yliekspressoitunut, ja yhdellä värjäys jäi negatiiviseksi. CK7 oli positiivinen niillä kolmella potilaalla, joilta määrittäminen oli tehty.

CK20 oli negatiivinen neljällä potilaalla ja yhdellä se jäi raja-arvoiseksi. CDX-2 oli positiivinen niillä kolmella potilaalla, joilta se tutkittiin.

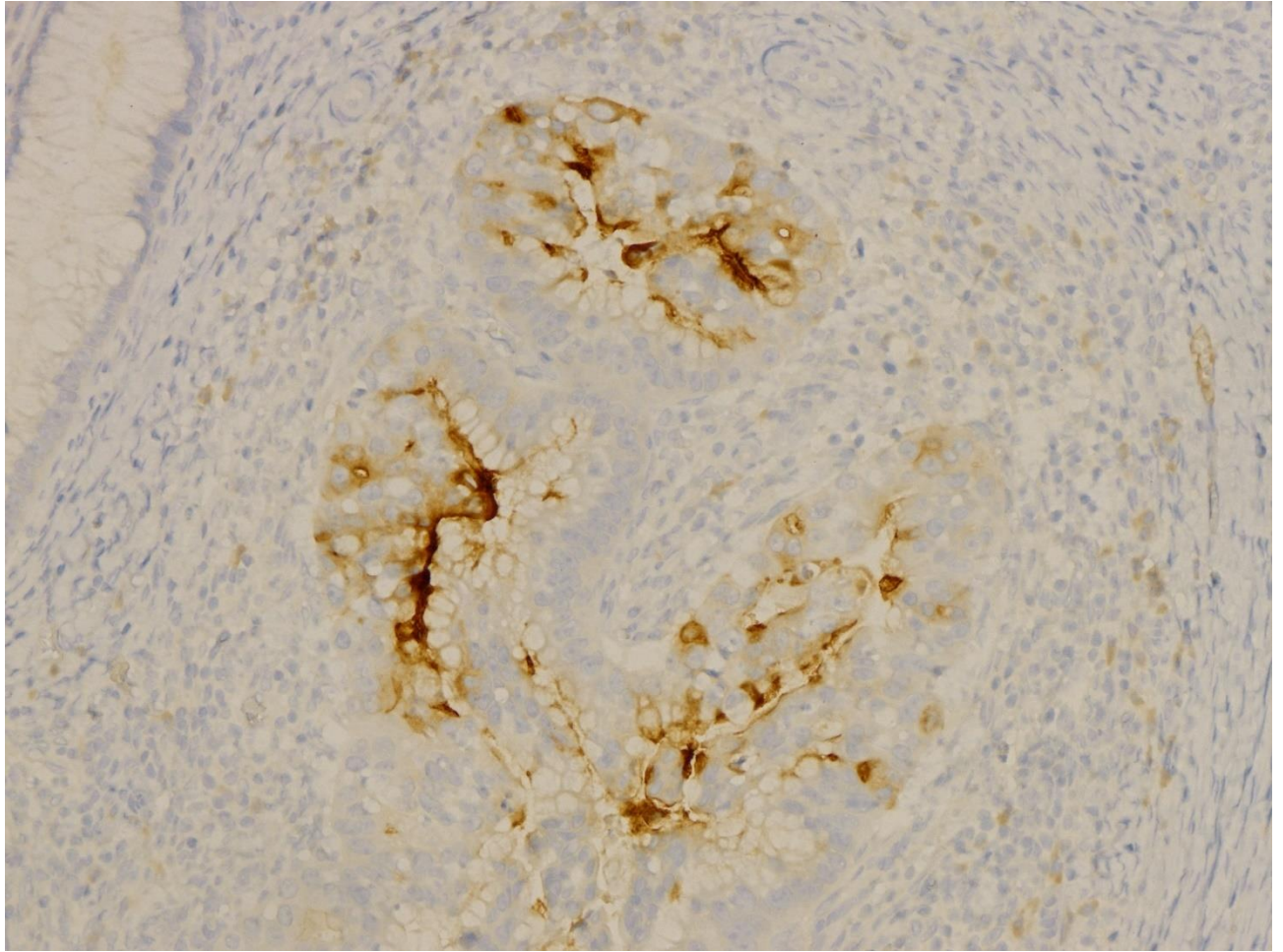
HIK-1083, MUC6 ja PAX-8 värjäykset voitiin tehdä neljän potilaan kudospäätteistä. HIK-1083 oli positiivinen kolmella (Kuva 5) ja negatiivinen yhdellä. MUC6 oli positiivinen kaikilla (Kuva 6). PAX-8 oli positiivinen kolmella neljästä potilaasta. Potilaskohtaiset tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa.



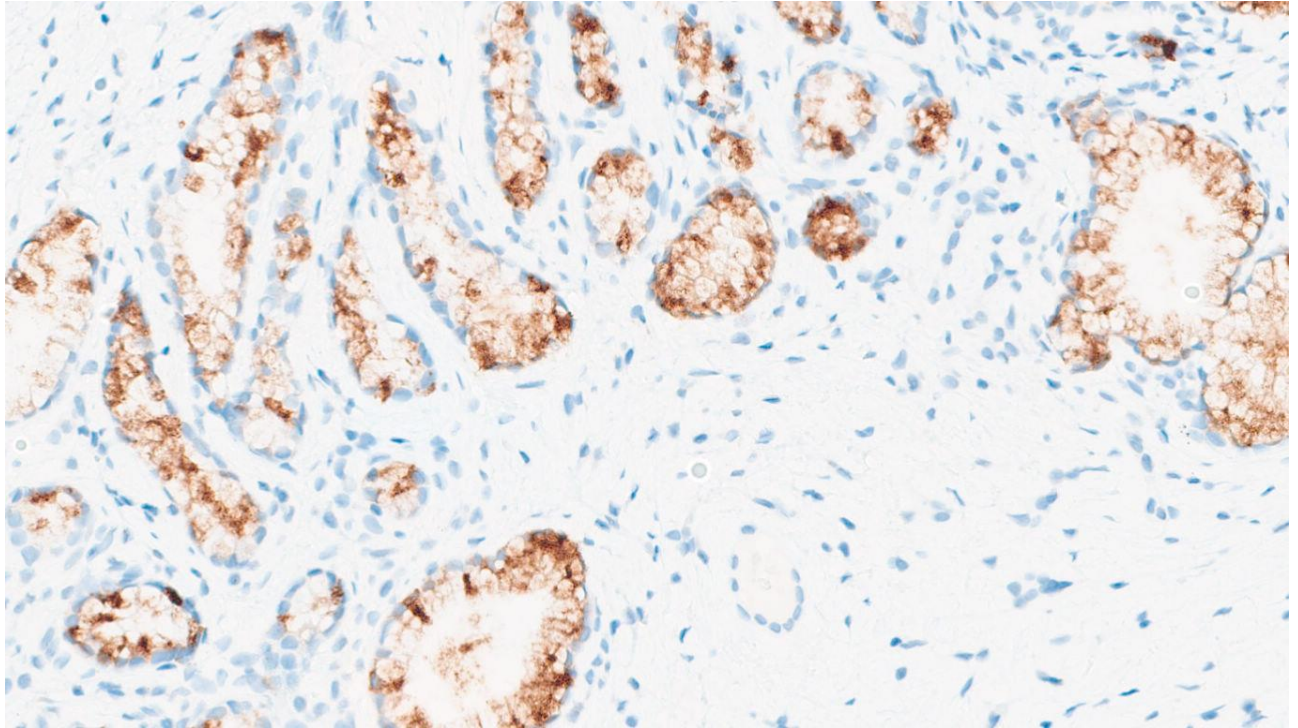
Kuva 2. Immunohistokemiallinen p16-värjäys. Kasvainkudoksessa ei ole värjäytyvyyttä. x 20.



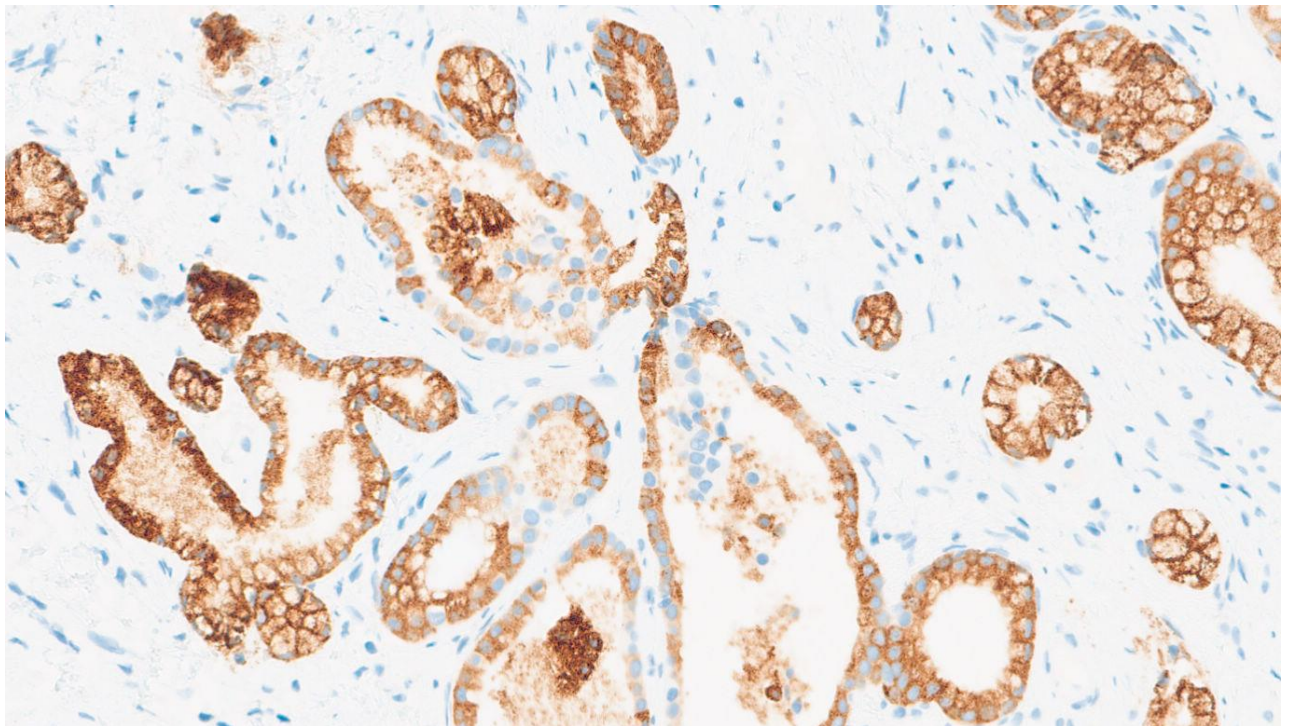
Kuva 3. HPV-RNA-in-situ-hybridisaatio. Kasvainkudoksessa ei ole värjättyvyyttä. x 20.



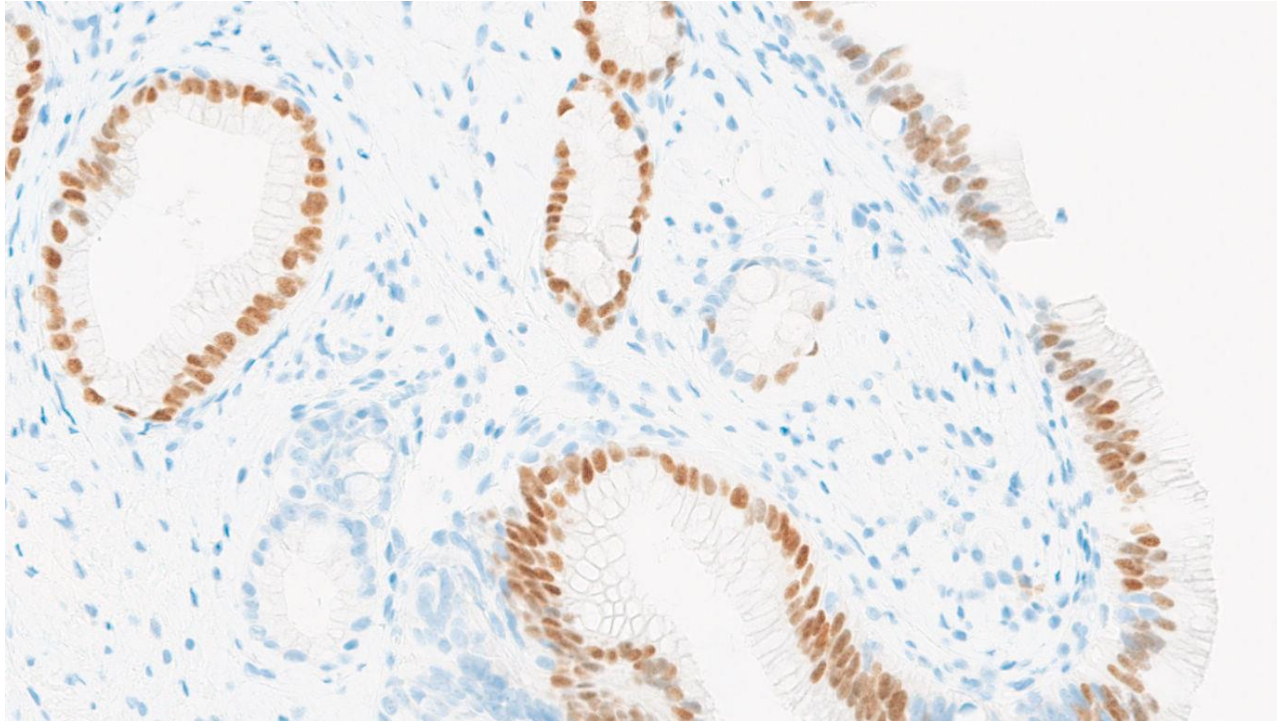
Kuva 4. Immunohistokemiallinen CEA-värjäys. Positiivisuutta nähdään kasvainrauhasissa. x 20.



Kuva 5. Immunohistokemiallinen HIK-1083-värjäys. Positiivisuutta nähdään kasvainrauhaisissa. x 20.

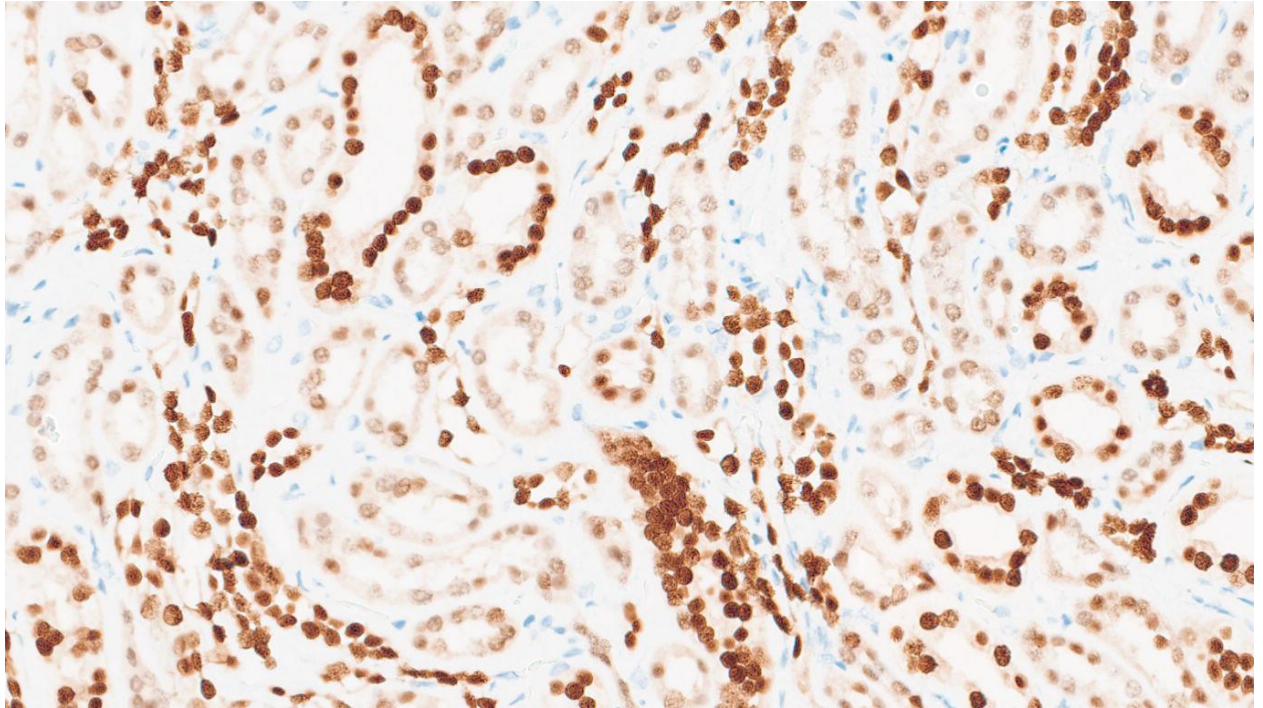


Kuva 6. Immunohistokemiallinen MUC6-värjäys. Positiivisuutta nähdään kasvainrauhaisissa. x 20.

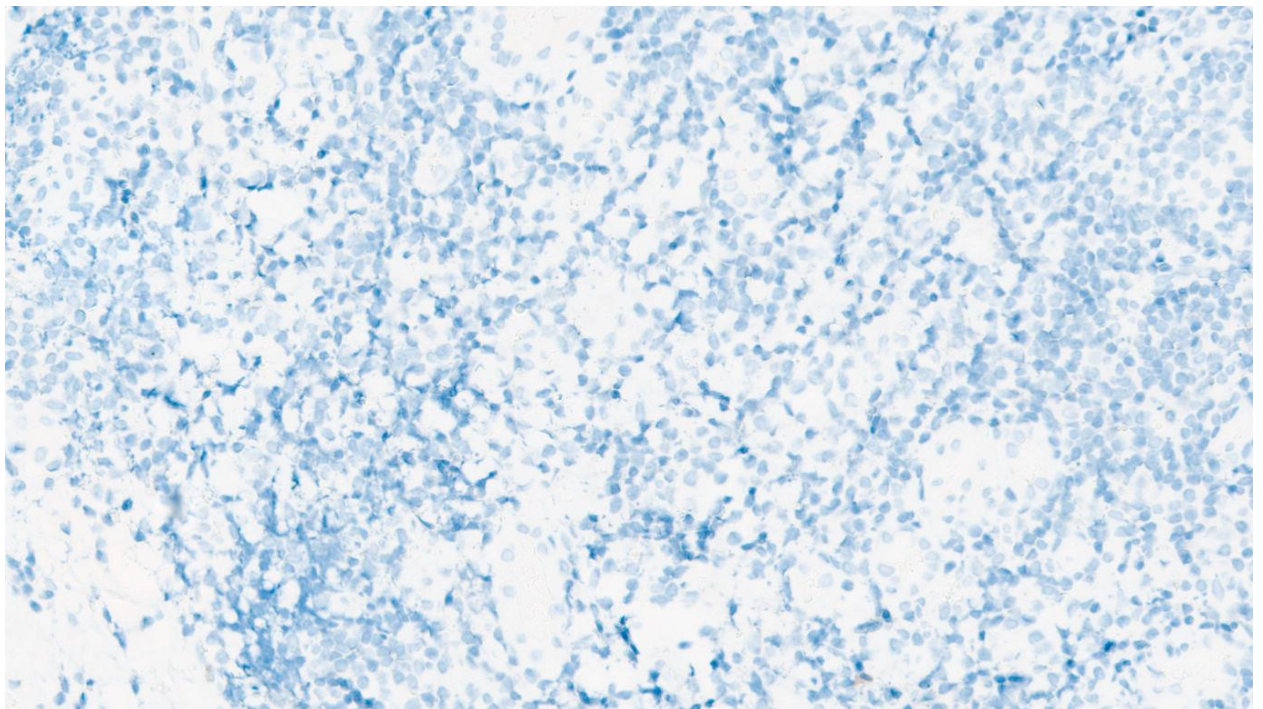


Kuva 7. Immunohistokemiallinen PAX-8-värjäys AbCamin vasta-aineella. Positiivisuutta nähdään kasvainrauhasissa. x 20.

PAX-8 värjäyksissä käytettiin kahta eri vasta-ainetta, joita molempia oli käytetty aiemmassa kirjallisuudessa. Ensimmäiseksi käytetty Proteintechin polyklonaalinen PAX-8-vasta-aine värjäsi GAS:n kasvainrauhasten lisäksi myös tonsillakudosta, jonka tiedetään sisältävän PAX-2:ta mutta ei PAX-8:aa. Tämän vuoksi tonsillakudosta käytetään PAX-8:n suhteen negatiivisena kontrollina. Tulos viittaa siihen, että Proteintechin PAX-8 vasta-aine ristireagoi myös PAX-2:n kanssa, eikä siis ole monospesifi. AbCamin PAX-8 vasta-aineella GAS:in kasvainrauhaset värjäytyivät positiivisesti (Kuva 7) samaan tapaan kuin edellä mutta tonsillakudos jäi negatiiviseksi (Kuva 8b). Tämän löydöksen pohjalta on ilmeistä, että GAS-kudokset sisältävät spesifisti PAX-8:aa.



Kuva 8a.



Kuva 8b.

Kuva 8a ja 8b. Tonsillakudosta käytetään PAX-8 immunovärjäyksissä negatiivisena standardikontrollina. a) Proteintechin PAX-8 vasta-aineella värjätty tonsillakudos. Ristireaktiosta johtuva positiivinen värjäystulos. b) AbCamin PAX-8 vasta-aineella värjätty tonsillakudos. Odotettu negatiivinen tulos.

GAS-diagnoosiin viittaa, että joku/jotkin HIK-1083-, MUC 6- ja PAX-8-värjäyksistä antaa/antavat positiivisen värjäystuloksen.

Taulukko 5: Immunohistokemiallisten värjäysten tulokset. +/- = välimuotoinen, N/A = ei tehty, WT = villityyppinen

Värjäys	1	2	3	4	5	6
P16	negatiivinen	negatiivinen	negatiivinen	negatiivinen	N/A	negatiivinen
HPV-ISH	negatiivinen	negatiivinen	negatiivinen	negatiivinen	N/A	negatiivinen
CEA	positiivinen	positiivinen	positiivinen	negatiivinen	N/A	positiivinen
Vimentini	negatiivinen	negatiivinen	N/A	negatiivinen	N/A	negatiivinen
P53	WT	WT	WT	negatiivinen	N/A	yliekspressio
Ki-67	20%	>50%	40%	1%	N/A	N/A
CK-7	positiivinen	N/A	positiivinen	positiivinen	N/A	N/A
CK-20	negatiivinen	välimuotoinen	negatiivinen	negatiivinen	N/A	negatiivinen
Cdx-2	N/A	positiivinen	heikko positiivinen	N/A	N/A	heikko positiivinen
MUC6	positiivinen	positiivinen	positiivinen	N/A	N/A	positiivinen
HIK-1083	positiivinen	positiivinen	negatiivinen	N/A	N/A	positiivinen
PAX8	positiivinen	positiivinen	positiivinen	N/A	N/A	negatiivinen

5 POHDINTA

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli kartoittaa VSSHP:n alueen gastrisen tyypin adenokarsinomatapausten kliinisiä ja immunohistokemiallisia piirteitä ja verrata niitä kansainvälisessä kirjallisuudessa esitettyihin tuloksiin.

Aineiston potilaat olivat saaneet gastrisen tyypin adenokarsinooman diagnoosin keskimäärin vanhempina (keski-ikä diagnoosihetkellä 49 vuotta) verrattuna tausta-aineistoon (42 vuotta). Sairastumisikä oli siis lähempänä keskimääräistä ikää saada ylipäänsä jonkin kohdunkaulan syöpätyypin diagnoosi.

Yhdellä potilaalla oli aiemmin todettu HPV-infektio, mutta kasvainkudoksesta ei kuitenkaan voitu osoittaa HPV:n RNA:ta tai p16-positiivisuutta. Vain yksi potilaista tupakoi. Vain yksi potilasta oli ylipainoinen diagnoosin aikaan. Klassiset

kohdunkaulansyövän riskitekijät eivät siis näiden potilaiden kohdalla olleet merkittäviä, joka täsmää kirjallisuuden tietojen kanssa, joskaan potilaista ei ollut saatavilla tietoa aiemmista gynekologisista infektiosta tai seksuaalikäyttäytymisestä.

Viideltä potilaalta oli käytettävissä tieto aiemmin otetuista papa-näytteistä, ja nämä olivat kaikki luokitukseltaan normaaleja. Juuri ennen syövän histologista diagnoosia otetuista papa-näytteistä kolme oli ollut normaaleja ja kolmessa oli ollut lieviä tulehdusmuutosta tai adenoosia. Yhdelläkään potilaalla syöpädiagnoosia ei olisi saatu kiinni pelkistä papa-näytteistä. Viiden potilaan kuvantamistulokset (UÄ, MRI, PET-TT tai PET-MRI) diagnoosin ajankohtana olivat saatavilla ja nämä kaikki olivat normaalista poikkeavia viitaten tuumoriverisuonitukseen tai muuten malignisuspekteihin muutoksiin.

Tämän tutkimuksen potilaiden kohdalla normaali papa-löydös syövän läsnäolosta huolimatta on samansuuntainen kirjallisuudessa esitettyjen havaintojen kanssa, osoittaen että perinteisestä papa-näytteestä ei juuri ole hyötyä GAS:n havaitsemisessa. Normaali papa-näytteen tulos saattaa jopa johtaa oikean diagnoosin viivästymiseen, mikäli sen perusteella lopetetaan potilaan tutkimukset. Kuitenkin eri kuvantamismetodeilla saatiin malignisuspekti löydös jokaiselta potilaalta, jolta tieto kuvantamisesta oli käytettävissä. Jokaisella näistä potilaista oli myös gynekologisia oireita ja poikkeava löydös gynekologisessa statuksessa. Tämä tulos osoittaa, että poikkeava löydös gynekologisessa statuksessa yhdistettynä gynekologiseen oireeseen voisi olla hyödyllinen indikaatio kuvantamistutkimuksille papa-statuksesta riippumatta.

Hoitotuloksia ei voida tämän aineiston pienuuden vuoksi luotettavasti vertailla. Kahta tapausta lukuun ottamatta tapauksemme ovat vielä varsin tuoreita, eikä merkitsevää seuranta-aikaa ole ehtinyt kertyä.

Immunohistokemiallinen p16-värjäys jäi odotetusti negatiiviseksi kaikissa tapauksissa, joissa se suoritettiin. Myöskään HPV:n DNA:ta ei voitu osoittaa niissä näytteissä, joissa HPV-ISH tehtiin. Nämä tulokset tukevat epäilyjä siitä, että GAS:n tautimekanismi on HPV:stä riippumaton. P16 on hyvä määrittää kaikilta kohdunkaulan syöpäpotilailta ja negatiivisen tuloksen pitää ohjata huomioimaan GAS:n mahdollisuus.

MUC6 oli positiivinen jokaisella tutkitulla potilaalla, HIK-1083 kaikilla paitsi yhdellä ja PAX8 kaikilla paitsi yhdellä. Näitten värjäysten negatiiviset tulokset olivat keskenään

eri potilailla. Nämä tulokset vastaavat aiemmin kirjallisuudessa kuvattuja tukien ajatusta näiden tutkimusten hyödyllisyydestä GAS:n diagnostiikassa. On huomionarvoista, että mikään immunovärjäyksistä MUC6, HIK-1083 tai PAX-8 ei yksinään yllä riittävälle diagnostisen varmuuden tasolle, mutta yhdistettynä kolmen markkerin värjäyspaneeliksi saadaan tyydyttävä diagnostinen tarkkuus GAS:n suhteen.

Potilaan 4 kohdalla tauti oli toteamishetkellä hyvin paikallisesti rajoittunut, ja hän on ollut remissiossa jo 9 vuotta. Potilaan kasvaimen immunohistokemiallinen profiili vastaa muiden potilaiden kasvaimia, mutta solunjakautumista kuvaava Ki-67 jäi huomattavasti matalammaksi kuin muilla potilailla. Tämä osaltaan sopii potilaan rauhalliseen taudinkulkuun. Tältä potilaalta ei valitettavasti saatu tehtyä HIK-1083, MUC6 eikä PAX-8 värjäyksiä. Harmillisesti vanhimman tapauksen, 90-luvulla diagnosoidun potilas 5:en kudoksenäytteitä ei ollut saatavilla. Tämän potilaan tautivapaa aika on jo lähes 30 vuotta, joten hänen immunohistokemiallisten tulostensa vertaaminen aggressiivisempiin tapauksiin olisi voinut antaa mielenkiintoista tietoa.

Työssä todettiin kaupallisen Proteintechin polyklonaalisen PAX-8 vasta-aineen positiivinen ristireaktio kontrollikudoksessa, joka tiedetään negatiiviseksi PAX-8 suhteen. Abcamin vasta-aineella tätä ristireaktiota ei esiintynyt. On mahdollista, että tämä ristireaktio-ongelma saattaa koskea muitakin markkinoilla olevia PAX-8 vasta-aineita. Tuloksemme Proteintechin PAX-8 vasta-aineella herättävät epäilyksiä joidenkin kirjallisuudessa esitettyjen tällä vasta-aineella saatujen immunohistokemiallisten tulosten paikkansapitävyydestä ja kyseistä vasta-ainetta käyttäneiden tutkimusten uudelleen arviointi voisi olla aiheellista. Proteintechin vasta-ainetta on käytetty esimerkiksi Stolnicu et al, (2018) laajassa alkuperäisartikkelissa ”Diagnostic Algorithmic Proposal Based on Comprehensive Immunohistochemical Evaluation of 297 Invasive Endocervical Adenocarcinomas”. Tulos edellyttää huolellisuutta PAX-8:n vasta-aineiden käytössä humaanikudoksissa.

Yleisesti tutkimuspotilaiden kliiniset esitiedot, taudinkuva sekä immunohistokemialliset profiilit vastasivat hyvin kirjallisuudessa esitettyjä. GAS:n diagnostiikka on monitahoista, eikä diagnoosia voida tehdä yhden tutkimuksen tai immunohistologisen ominaisuuden perusteella. GAS-diagnoosin asettamisessa on selkeästi hyötyä

immunovärjäyspaneelistä, joka sisältää HIK-1083-, MUC 6- ja PAX-8-värjäykset. Mikäli joku/jotkut näistä värjäyksistä antavat positiivisen tuloksen, se viittaa GAS:iin. Suhteellisesta harvinaisuudestaan huolimatta GAS:ia esiintyy näinkin pienessä potilasotannassa useampia tapauksia. Potilasta hoitavalla klinikolla ja kudospäätteitä tutkivalla patologilla tulee olla valmiudet epäillä tätä entiteettiä ja teettää tarvittavat tutkimukset taudin tunnistamiseksi.

Tämän tutkimuksen vahvuuksia on, että immunohistokemiallisissa tutkimuksissa on käytetty TYKS:n patologian yksikön akkreditoitua laboratoriota. Uusien vasta-aineiden käytön sisäänajon on suorittanut sairaalan solubiologi, joka tekee päätoimisesti juuri tätä työtä. Potilastapaukset on poimittu TYKS-patologian osaston qPati-tietokannasta, joka on suunniteltu kattavien ja detaloitujen hakujen tekemiseen. Haun suorittaminen oli kuitenkin tavallista työläämpää, koska taudin harvinaisuuden vuoksi nimikettä ei vielä oltu vakinaistettu qPati:in. Potilaista oli saatavilla kattavat kliiniset esitiedot potilastietojärjestelmästä, mutta epäyhtenäinen tiedon keruu ja kirjaus tuottivat haasteita.

Tämän tutkimuksen heikkoutena voidaan pitää rajallista tapausmäärää. Se edustaa kuitenkin kaikkia VSSHP:n alueella vuosina 2010-2020 diagnosoituja GAS-tapauksia. Niukka potilasmäärä luonnollisesti rajoittaa johtopäätösten ja laajempien yleistysten tekoa. Kyseessä on suhteellisen harvinainen tautientiteetti, jonka WHO on määritellyt vasta vuonna 2003. Laajemman aineiston keräämiseksi tulisi poimia kaikki aiemmatkin VSSHP:n tapaukset ja mieluiten laajentaa otanta koko Suomen alueelle. Yleisesti olisi aiheellista tutkia mikä altistaa GAS:lle, miten sitä voisi ehkäistä ja miten taudin hoitoa voitaisiin kehittää. Tätäkin ajatellen taudin entistä spesifimmän immunoprofiilin tutkiminen ja kuvaaminen olisi hyödyllistä.

6 KIITOKSET

Kiitokset FM Minnamaija Lintuselle immunohistologisista värjäyksistä!

LÄHTEET

Banno K, Kisu I, Yanokura M, Masuda K, Ueki A, Kobayashi Y, Hirasawa A, and Aoki D: Hereditary gynecological tumors associated with Peutz-Jeghers syndrome. *Oncol Lett* 6:1184-1188, (2013).

Carleton C, Hoang L, Sah S, Kiyokawa T, Karamurzin YS, Talia KL, Park KJ, McCluggage WG: A Detailed Immunohistochemical Analysis of a Large Series of Cervical and Vaginal Gastric-type Adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 40:636-44, (2016).

DeVita Jr VT, Lawrence T, and Rosenberg S: Cancer of the cervix, vagina, and vulva. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 10th ed. Wolters Kluwer Health, Philadelphia, PA (2014).

Grenman S, and Leminen A. Kohdunkaulansyöpä, 629-633. In: *Syöpätaudit*, Ed Joensuu H, Roberts P, Kellokumpu-Lehtinen PL, Jyrkkiö S, Kouri M, and Lyly T. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki (2013).

Karamurzin YS, Kiyokawa T, Parkash V, Jotwani AR, Patel P, Pike MC, Soslow RA, Park KJ: Gastric-type Endocervical Adenocarcinoma: An Aggressive Tumor With Unusual Metastatic Patterns and Poor Prognosis. *Am J Surg Pathol* 39:1449-57, (2015).

Kobara H, Miyamoto T, Otsuki T, Ohya A, Shiozawa T: Worsening cytology and lesion enlargement are useful indicators for malignant transformation of lobular endocervical glandular hyperplasia during follow-up: A case report. *Gynecol Oncol Rep* 11:32:100571, (2020).

Kojima A, Shimada M, Mikami Y, Nagao S, Takeshima N, Sugiyama T, Teramoto N, Kiyokawa T, Kigawa J, and Nishimura R: Chemoresistance of gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix: A study of the Sankai gynecology study group. *Int J Gynecol Cancer* 28:99–196, (2018).

Kurman RJ: Tumours of the utrine cervix, pp.169-206. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. 4th ed. International Agency for Research on Cancer Lyon, France, (2014).

Käypä hoito -suositus: Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttinten solumuutokset. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, (2021). www.kaypahoito.fi

Li G, Jiang W, Gui S, Xu C: Minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 110:89-92, (2010).

Lima PC, Teixeira J, Aires GN, and Andrade LA: Endocervical gastric-type adenocarcinoma, an unrelated HPV tumour: Difficulties in screening and diagnosis. *BMJ Case Rep.* Apr 11;2017, doi: 10.1136/bcr-2017-219724 (2017).

McCluggage WG: Premalignant lesions of the lower female genital tract: cervix, vagina and vulva. *Pathology* 45:214-28, (2013).

Mikami Y: Gastric-type mucinous carcinoma of the cervix and its precursors - historical overview. *Histopathology* 76:102-111, (2020).

Nakamura A, Yamaguchi K, Minamiguchi S, Murakami R, Abiko K, Hamanishi J, Kondoh E, Baba T, Mandai M, Matsumura N: Mucinous adenocarcinoma, gastric type of the uterine cervix: clinical features and HER2 amplification. *Med Mol Morphol* 52:52-59, (2019).

NordiQC Inc: Immunohistochemical Quality Control Validation, PAX 8 Assessment Run 62, (2021).

Pakarinen P, Jakobsson M, and Mäenpää J: Pahanlaatuiset Kasvaimet, pp.216–226. In: *Naistentaudit ja Synnytykset*, Ed. Tapanainen J, Heikinheimo O, Mäkikallio K and Aaltonen R. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki (2019).

Park KJ, Kiyokawa T, Soslow RA, Lamb CA, Oliva E, Zivanovic O, Juretzka MM, Pirog EC: Unusual endocervical adenocarcinomas: an immunohistochemical analysis with molecular detection of human papillomavirus. *Am J Surg Pathol* 35:633–646, (2011).

Pirog EC, Park KJ, Kiyokawa T, Zhang X, Chen W, Jenkins D, and Quint W: Gastric-type adenocarcinoma of the cervix: Tumor with wide range of histologic appearances. *Adv Anat Pathol* 26:1-12, (2019).

Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, and Jemal A: Cancer statistics, 2021. *Ca Cancer J Clin* 71:7–33, (2021).

Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, Patel P, Chiriboga L, Terinte C, Pesci A, Aviel-Ronen S, Kiyokawa T, Alvarado-Cabrero I, Pike MC, Oliva E, Park KJ, Soslow RA: Diagnostic algorithmic proposal based on comprehensive immunohistochemical evaluation of 297 invasive endocervical adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 42:989-1000, (2018).

Talia KL, Stewart CJR, Howitt BE, Nucci MR, McCluggage WG: HPV-negative gastric type adenocarcinoma in situ of the cervix: A spectrum of rare lesions exhibiting gastric and intestinal differentiation. *Am J Surg Pathol* 41:1023-1033, (2017).

Tondo-Steele KE, Book NM: The importance of considering a wide range of differential diagnoses for patients presenting with complaints of urinary incontinence: A case report. *Case Rep Womens Health* 26:1-3, (2020).

Virolainen-Julkunen AR: HPV-rokotukset. STM:n asetus 410/2013. Sosiaali-ja terveystieteiden ministeriö, (2013).