Munasarjamuutokset ja raskaus

Hope for two
the pregnant with cancer network

SGY Hämeenlinna
18.04.2013

Arto Leminen

Munasarjamuutokset ja raskaus

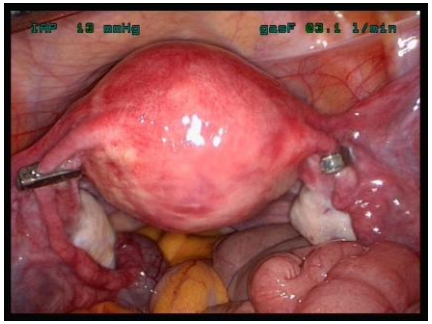
Luennon sisältö

- Yleisyyksiä ja luokitteluja
- Tutkimukset
- Hoito
- Kuinkas sitten kävikään
- THM

Fertiili-ikäiset naiset Suomessa 2011

Ikä	Määrä
15-19	160 535
20-24	162 626
25-29	167 897
30-34	165 536
35-39	155 863
40-44	166 939
45-49	185 618
YHTEENSÄ	1 155 013 *

Normaali munasarja



Ikäkausi	Koko (cm)	Tilavuus (cm^3)
Fertiili-ikä	1.5 x 2.0 x 3.5	10.5 (< 20)
Vaihdevuosi-ikä	0.5 x 0.7 x 1.5	0.5 (20. osa, < 10)

Kuivasaari-Pirinen P ym. Duod 2011

Oireeton potilas - yli 25 mm kysta

Ikäkausi	Esiintyvyys (%)
Fertiili-ikä	7.8
Vaihdevuosi-ikä - benigni poikkeavuus - maligni muutos	2.5-18 0.8-1.8 0.1

Borgfeldt ja Andolf . OG,2002
Modesitt ym . OG, 2003

Munasarjakasvaimet

- Kaikista 85% hyvän- ja 15% pahanlaatuisia
  - useimmiten toiminnallisia, 60-90% katoaa seurannassa: follikkeli- ja keltarauhaskysta
- Jako
  1. Fysiologiset = funktionaaliset = toiminnalliset
  2. Ei-fysiologiset = neoplastiset
- Alkuvaihe useimmiten oireeton
- Oireet: kiertymä, repeämä, verenvuoto -> kipu ja painontunne
- Naisista 10-15% joutuu leikkaushoitoon munasarjakasvaimen vuoksi

Munasarjakasvaimet (1)

Pintaepiteelin kasvaimet
1. Seroosit: cystadenoma, rajalaatuinen (RLK), syöpä
2. Musinoosit: cystadenoma, RLK, syöpä
3. Endometroidit: yleensä maligni
4. Kirkassoluiset: maligni
5. Transitionaalisten solujen kasvaimet: Brenner (be, ma)
6. Sekamuotoiset ja erilaistumattomat, yleensä maligni

Cystadenoomien osuus kaikista on 50%

Munasarjakasvaimet (2)

Sukupienan ja strooman kasvaimet = SPK (C56.92)
1. Granuloosa- ja stroomasolu: fibrooma, tekooma, GCT
2. Sertoli- ja stroomasolukasvaimet: androblastooma, S-L
3. Sukupienan kasvaimet – ”annular tubules”
4. Gynandroblastooma
5. Steroidisolukasvaimet: strooman luteooma, L, luokitt.
6. Luokittelemattomat kasvaimet

Munasarjakasvaimet (3)

Itusolukasvaimet = ISK (c56.91)
1. Dysgerminoma: maligni
2. Ruskuaispussin kasvain (ESS): maligni
3. Embryonaalinen karsinooma
4. Polyembryooma
5. Koriokarsinooma (ei-gestationaalinen)
6. Teratoomat: kypsä = dermoidi, epäkypsä = maligni
7. Gonadoblastooma

Kypsien teratoomien osuus kaikista on 15%

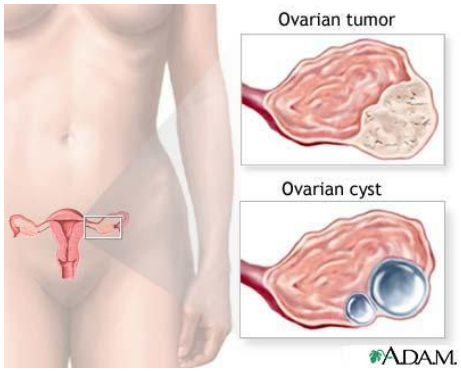
Munasarjakasvaimet (4)

Sekalaiset kasvaimet
1. Toiminnalliset kystat ja endometrioosi
2. Harvinaiset syövät: leukemia, lymfooma, plastosytooma
3. Etäpesäkkeet

Toiminnalliset kasvaimet

- **Follikkelikysta**
  - **ovulaatio ad 25 mm, retentoituu joskus**
- **Keltarauhanen /keltarauhaskysta**
  - **luteaalivaihe ad 30 mm, jää joskus puhkeamatta**
  - **alkuraskaudessa -> H 10-11**
- **Theka-luteiinikysta**
  - **munasarjojen kystinen reagointi hCG:lle**
  - **hyperstimulaatio, molat, monisikiöiset raskaudet**
  - **seuranta, poistuvat kun stimulaatio lakkaa**

Munasarjasyöpä



- Potilaista 93%:lla on jokin oire
- Stage I-II = ”early stages”
  - 90% ainakin yksi oire
  - osuus 20-25% kaikista syövistä
- 75% syövistä on kooltaan > 5 cm
- 1 : 100 munasarjasyövästä löytyy ”rutiinitutkimuksessa”

Bankhead ym 2005
Lataifeh ym 2005

Munasarjasyöpä Suomessa 2010

Ikä	Määrä
10-14	1
15-19	1
20-24	2
25-29	3
30-34	5
35-39	9
40-44	16
45-49	21
YHTEENSÄ	58/454 (12.7%)

4.6%

www.cancerregistry.fi

Raskaus

- Ihmisnaaraan eli naisen ”siunattu tila”, jossa hedelmöittynyttä muna-solua -> alkiota -> sikiötä kannetaan yleensä kohdussa 280 vrk/40 viikon ajan
- Positiivinen raskaustesti ennustaa 69% todennäköisyydellä täysi-aikaisen lapsen syntymää

Raskausennuste

Raskauden laji	%	N
Keskeytys	12	10 500
Tuulimunaraskaus	3-4	2500-3000
Kohdunulkoinen raskaus	1	830
Rypäleraskaus	1‰	70-80
Keskenmeno (< H22+6 / 500 g)	10-21	8300-17 400
Ennenaikainen synnytys	4	3000
Täysiaikainen synnytys	69	57 000
Kaikki raskaudet	100	83 400

Raskaudet Suomessa 2011

Ilmiö	Määrä / vuosi
Raskaudenkeskeytykset	10 490 = 9/1000
Trofoblastitaudit	70-80
Keskenmenot	12 800 (21%:lla synnyttäjistä)
Synnytykset - < 37	59 385 : lapsia 60.258 - 2983 (4.9%)
YHTEENSÄ	83 375

www.stakes.fi

RA hyvänlaatuiset munasarjakasvaimet

Tyyppi	%	FIN: N/vuosi
Dermoidikysta	25-37.4	15-25
Endometriooma	14.0	5-10
Keltarauhaskysta	12.1-14	5-10
Complex kysta	10.3	5-7
Hydrosalpinx	8.4	3-5

Nair U ym. Curr Obstet Gynecol, 2005
Annanmäki T ym. Duod, 2004

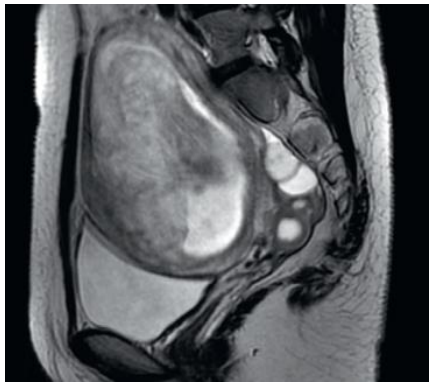
RA pahanlaatuiset kasvaimet

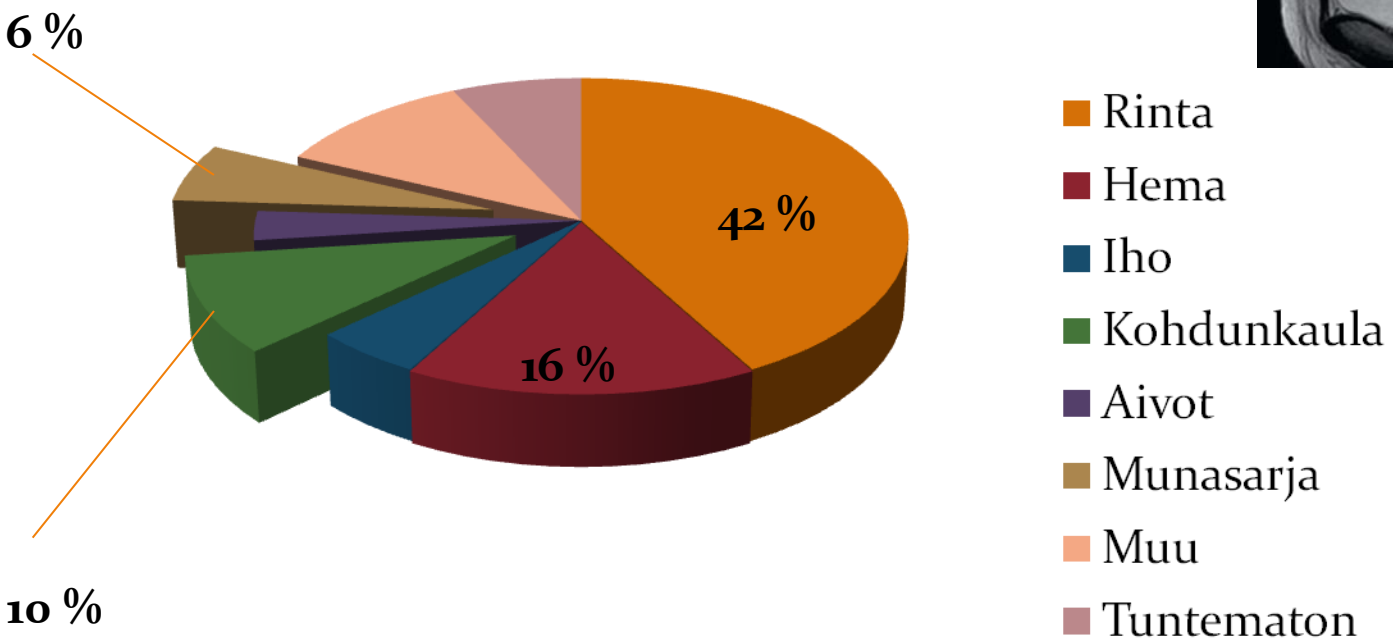
Syöpä	/raskaus	FIN: N/vuosi
Melanooma	1:1000	3-8
Kohdunkaula	1:2000	< 1
Rinta (3% kaikista)	1:3000	13-20
Lymfooma	1:4000	2
Kilpirauhanen		
→ Munasarjasyöpä	1:10 000	5-6 (< 1)
CRC	1:13 000	4-6
Leukemia	1:80 000	< 1

Penheroudakis G ym . Ann Oncol 2010
Halmesmäki E ja Puistola U. Duod, 2012

www.cancerandpregnancy.com (CPR)

- Perustettu 1996
- Ilmoitettu 231 potilasta (syksy 2012)





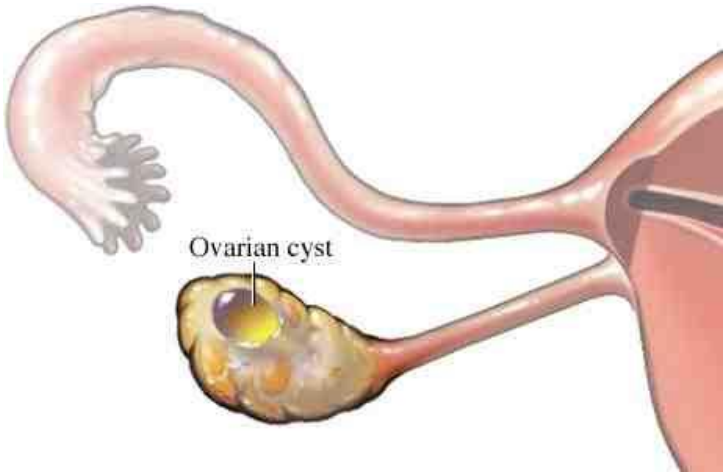
Munasarjakasvain - tutkimukset

Tutkimus	Herkkyys (%)	Tarkkuus (%)	RA käyttö
Palpaatio	45	90	±
KK	86-91	68 -88	+
MRI	91	73	+ (T1)
TT	90	75	-
PET	67	75	-
CA125 > 35	78	79	±

Myers ym 2006

Kaikukuvauslöydös - benigni

- Yksilokeroinen, kaiuton kysta
- Sileät seinämät
- Koko < 10 cm
- (Ei virtauksia)



Kaikukuvauslöydös - maligni

- Mukana kiinteitä osia
  - nodulaariset, papillaariset
- Useat lokerot, väliseinä > 2-3 mm
- Askites
- Puoliero: toinen > 2 x
- RMI > 200
- (Todettava virtaus)
- (Nopea kasvu)

Kaikukuvaus löydös - PAD

Löydös	Syöpäriski
Yksilokeroinen kysta	0-3
Monilokeroinen kysta	8
Kystissolidi muutos	36
Kiinteä	39

Granberg S ym. GO 1989

Riskiluokitus

Low risk (LR)	IR	HR
Koko ≤ 5 cm	Koko 5-10 cm	Koko ≥ 10 cm
Kystinen	Kystinen tai kystissolidi	Kystissolidi tai solidi
Yksilokeroi-nen	Yksi tai useampi lokero	Monilokeroinen
Sileä seinämä	Paksu ± nodu-laarinen /papil-rinen seinämä	Nodulaarinen / papillaarinen seinämä

Husseinzadeh N ym. Am J Perinatol 2012

Kasvainmerkkiaineet

Markkeri	CA125	HE4	TATI	AFP	hCG	Inhibiini B ja AMH
Seroosi	++	+	-	-	±	-
Musinoosi	++	-	+	-	-	-
Dysgerminoma	+	?	-	+	+	-
GCT	+	?	-	-	-	++

Kasvainmerkkiaineet - raskausaika

- Määritykset voivat olla epäluotettavia, koska raskaus muuttaa arvoja: CA125 ↑, HE4 ↓
- RMI-arvo vääristyy: kaikki potilaat premenopausaalisia, arvo tulee vain kk löydöksestä

Markkeri	Muutos	Erityistä
AFP	Nousee	
AMH	Ei muutosta	
CA125	Nousu ad 35%	Korkein 1. trimesteri
Inhibiini B	Ei muutosta	
LD	Ei muutosta	

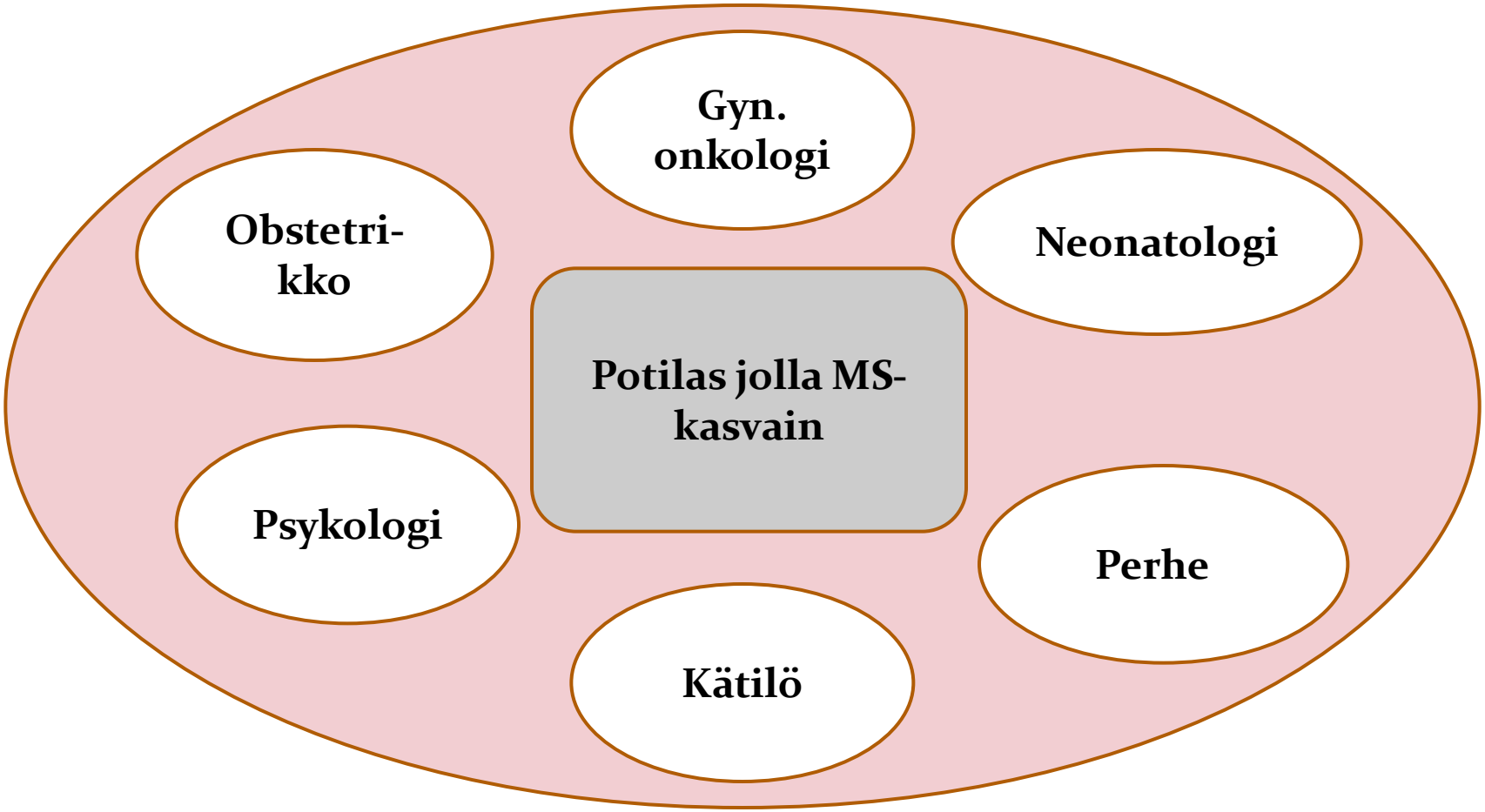
Sileny NH ym. BMC Medicine 2012

Diagnostiikan vaikeus

- RA sivuelinmassa – laparotomia, N = 130[1]
  - 6.1% maligni tai rajalaatuinen, KK ei apua
- RA sivuelinmassa > 4 cm – laparotomia, N = 125[2]
  - 111 (89.3%) benigni vaikutelma
  - 14 (10.75) maligniepäily, yksi syöpä (7%)
- Doppler ei anna lisävalaistusta

[1]Whitecar MP ym. Am J Obstet Gynecol 1999
[2] Bromley B, Benacerraf B. J Ultras Med 1997

Hoitopäätös - moniammatillisuus



Hoitopäätökseen vaikuttavat tekijät

- Raskauden kesto diagnoosihetkellä
- Suunnitellun ensileikkauksen laajuus
- Levinneisyysaste
- Potilaan toiveet

Hoitopäätökset

Päätös	Hyödyt	Haitat
AAP / välitön synnytys	Välitön / oikea hoito	Sikiön menetys, ennenaikaisuus
Odotus (elinkelpoisuus)	EA ja hoidon sivuvaikutusten välttyminen	Ennusteen heikkeneminen (?)
Solunsalpaajat	Äiti hoidossa	Vaikutukset sikiöön

Minig L ym. Clin Transl Oncol 2013

Leikkaus raskauden aikana

- Kun akuutit kasvaimeen liittyvät ongelmat raskauden aikana = merkittävät kivut, torsio, repeämä -> leikkaus ”at any gestational age”
- Laparoskopia mahdollinen 1. trimesterissä, muulloin suositellaan laparotomiaa
  - tilaongelmat, kohtuvaurion riski, hypercarbia

Laparoskopia raskauden aikana

- LS (kystan poisto tai USO) 1-2. trimesterissä, N = 9
- Laparoskopian aikainen HR, RI ja PI
  - HR väheni leikkauksen keston mukaan
  - RI ja PI ei muutoksia
  - ei vaikutusta raskauden kulkuun
- Ei RCT, hatarat johtopäätökset tapaussarjoista

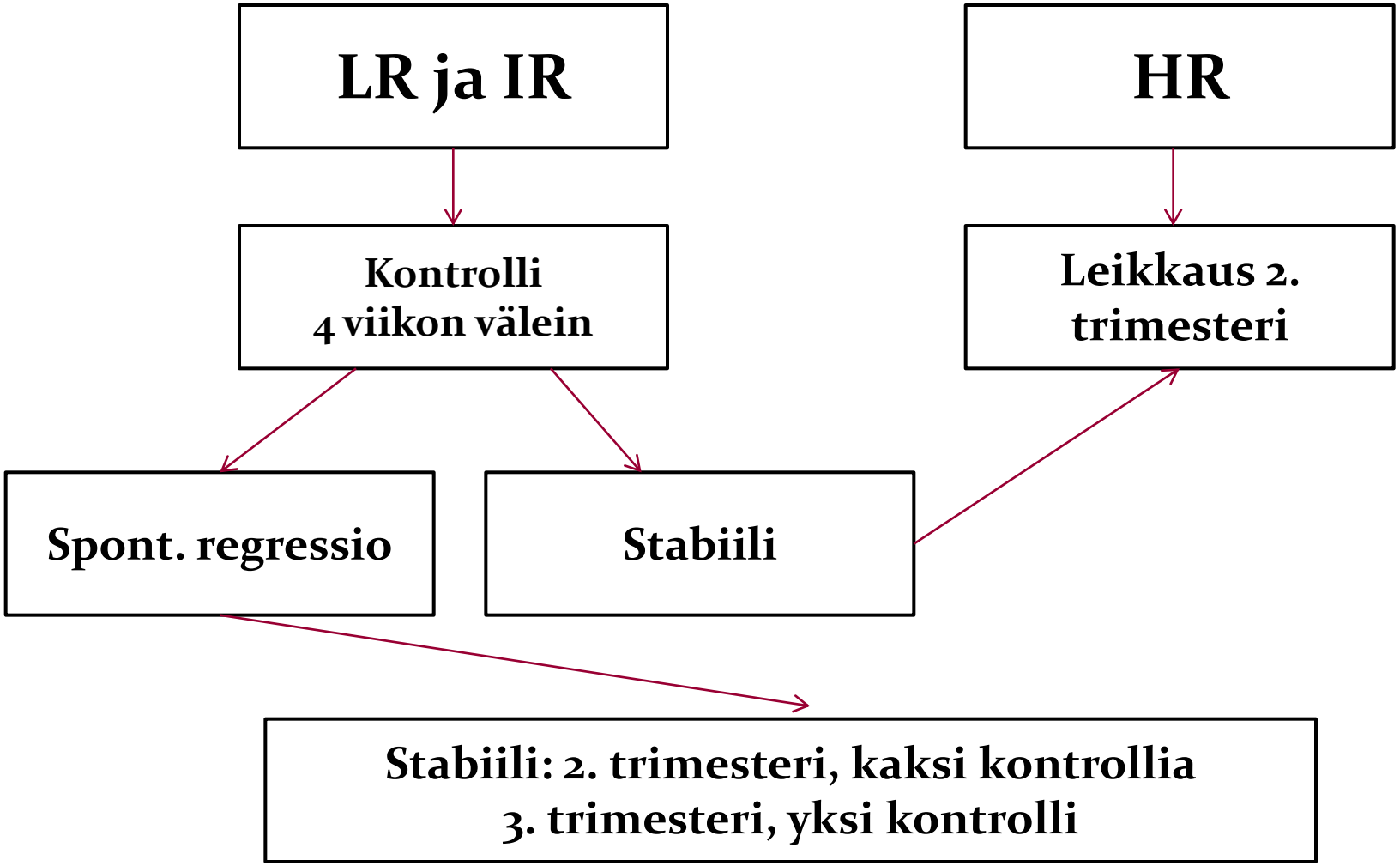
Candiani M ym. J Minim Inv Gynecol 2012
Bunyavejchevin S and Phupong V. Cochrane Database Syst Rev 2013

Simplex kysta: hoito ilman raskautta

Koko	Kontrolli / hoito
< 5 cm	-
5-7 cm	12 kk, ei muutosta: -
7-10	6 kk, ei muutosta -> 12 kk Pysyvä muutos = leikkaus
> 10 cm / kystaoireet	Leikkaus

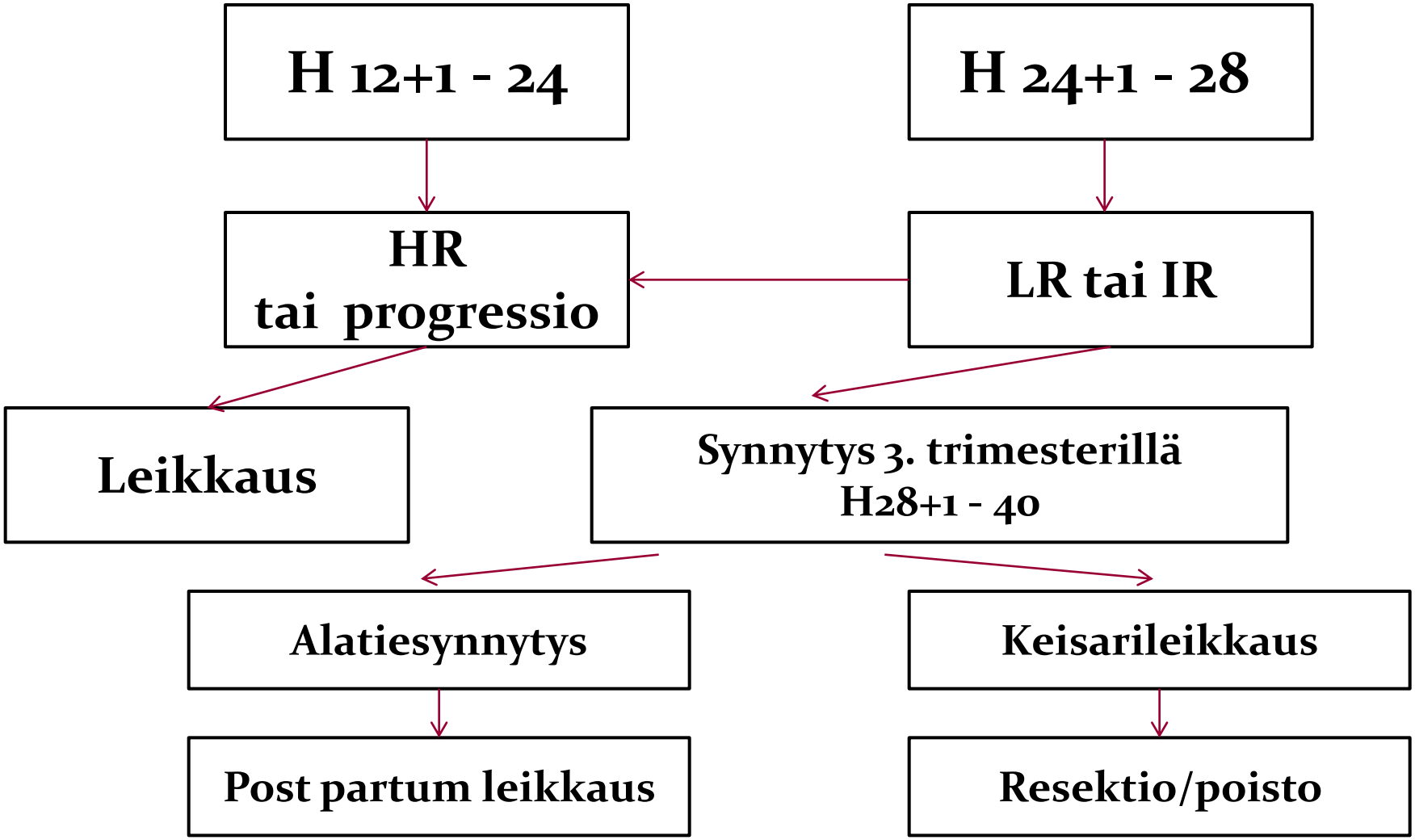
Kuivasaari-Pirinen P ym. Duod 2011

Hoitokaavio: 1. trimesteri (H -> 12)



Husseinzadeh N. Am J Perinatol 2012

Hoitokaavio: 2. trimesteri (H12+1 – 28)



RA Munasarjasyöpä

- Leikkausajoitus H 16-20
- USO + ROM + biopsiat + huuhde/askites
- Epiteliaaliset syövät (ei IAG1)
  - solunsalpaajahoito normaalein annoksin
  - kokemukset: platinat, taksaanit (92% ”healthy child”)
  - viimeinen annos 4 viikkoa ennen synnytystä
  - levinneisyysleikkaus synnytyksen jälkeen

Halmesmäki E, Puistola U. Duod 2012
Zagouri F ym. Oncology 2012

RA Munasarjasyöpä

- RLK, ISK, SPK: USO + ROM + biopsiat + huuhde/askites
  - RLK, maligni teratooma st I G1 ja DG st I: ei muuta hoitoa
  - muut: solunsalpaajahoito, ei etoposidia
  - synnytyksen jälkeen restaging

www.cancerinpregnancy.org

MSS - hoitopäätökset

TM	St I LR	St I HR St II	St III-IV
1.	S ≥ H34 + FS	1) CS ≥ H34 + FS + CT 2) CT x 6 + CS + H34 + CT 3) PDS + CT	PDS + CT
2.	S ≥ H34 + FS	1) CS ≥ H34 + FS + CT 2) NACT x 3-4 + CS + DS	1) NACT x 3-4 + CS + DS 2) CX + PDS + CT
3.	S ≥ H34 + FS	CS ≥ H34 ?FS + CT	CS + PDS + CT

LR = IA-B G1-2, ei kirkassolu
HR = IA-B G3, I A-B ks, IC

Minig L ym 2013

RA solunsalpaajahoidot

Syöpä	Raskaus -	Raskaus +
EMSS	PK	PK
ISK, SPK	BEP / BEK	PK BVP / BVK

www.cancerinpregnancy.org

Kuinkas sitten kävikään – RA leikkaukset

- Leikkaukset raskauden aikana
- Katsausartikkeli, 54 julkaisua
  - App 24, CC 9, *LS 9*, *AdnMass* 5, muut 7
- N = 12 452
- Äitikuolleisuus 0.006%
- Keskenmeno 5.8%
- Synnytyksen käynnistyminen 3.5 %
- EA synnytys 8.2%

Cohen-Kerem ym. Am J Surgery 2005

Kuinkas sitten kävikään - MSS

- N = 41 vuosina 1990-2012
- AAP 19%
- EA SCIT 22%
- TA SCIT 41%
- TA synn 17%
- MS 30 kk

Histologia	N	%
RLK	12	29.3
EMSS	13	31.7
ISK	10	24.4
SPK	3	7.3
Metastaasit	2	4.9
MS koriokarsinooma	1	2.4

Gui T ym. Clin Transl Oncol 2012

Kuinkas sitten kävikään - MSS

- CPR, N = 11 löytyi keskimäärin H16+3[1]
  - yhdelle (9%) AAP
  - syntymä keskimäärin H 38
- Kiinalainen aineisto, N = 22[2]
  - seitsemälle (32%) AAP
  - yhdeksällä oli (41%) ISK
  - 73% stage I
  - ei lääkehoitoja
  - yksi lapsen kuolema (PTB -EAS)

[1]Cardonick E ja Iacobucci A. Lancet Oncol 2010
[2]Zhao AY ym. Int J Gynecol Cancer 2006

Kuinkas sitten kävikään - MSS

- RPBC, Florida, vuodet 1998-2007
- N=3212 syöpäpotilasta (raskauteen jatkuva, raskauden aikainen tai 30 vrk synn. jälkeen[1]
  - LBW, PTB ja SGA riski lisääntynyt

Syöpä	LBW (< 2500 g)	PTB (< H37)	SGA (< 10. pers)
Munasarja	1.60 (1.00-2.57)	1.57 (1.04-2.37)	0.72 (0.41-1.27)

[1]Mogos MF et al. Int J Gynecol Cancer 2013

Take home messages

- Useimmiten sattumalöydös
- Muutoksen laadun (riskitaso) arviointi kaikukuvauksella ja/tai MRI:llä
- Hoitopäätös riskitason ja raskauden keston mukaan
- Leikkaus on turvallinen eikä sitä pidä pantata – toisaalta ei hätää, ”take time”

Take home messages

- **Solunsalpaajahoito turvallinen 2-3. kolmanneksella**
- **Pyrittävä välttämään ennenaikaisuutta**
- **Äidin ennuste samanlainen kuin ei-raskaana olevilla**