



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ –
ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ –
ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ»

Διευθυντής ΠΜΣ : Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΟΓΚΟΥΣ
ΩΟΘΗΚΩΝ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ –
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

ΚΑΡΑΝΙΚΑΣ ΑΧΙΛΛΕΑΣ
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ

Σεπτέμβριος 2019

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

**1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)**

Αλέξανδρος Δαπόντε

Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Μαιευτική και
Γυναικολογική Κλινική Π.Γ.Ν.Λ., Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
Γνωστικό αντικείμενο: Γυναικολογική Ογκολογία,
Αναπαραγωγική Ιατρική, Κύηση Υψηλού Κινδύνου,
Ενδοσκοπική Χειρουργική

2^{ος} Εξεταστής

Αντώνιος Γκαράς

Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας,
Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Π.Γ.Ν.Λ.,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Γνωστικό αντικείμενο: Εμβρυομητρική Ιατρική, Παθολογία
Τραχήλου

3^{ος} Εξεταστής

Χριστίνα Μεσσήνη

Λέκτορας Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Μαιευτική και
Γυναικολογική Κλινική Π.Γ.Ν.Λ., Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Γνωστικό αντικείμενο: Αναπαραγωγική Ιατρική –
Εξωσωματική Γονιμοποίηση

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία αφιερώνεται και ιδιαίτερες ευχαριστίες αποδίδονται στην οικογένειά μου για την επιμονή και υπομονή τους στα εμπόδια της ζωής μου και γιατί με στερήθηκαν στη διάρκεια των πτυχιακών και μεταπτυχιακών μου σπουδών. Ιδιαίτερη ευγνωμοσύνη οφείλω στους γονείς μου οι οποίοι βρισκόταν για ακόμα μια φορά πνευματικά και φυσικά δίπλα μου με το σωστό τρόπο κατά την εκπόνηση αυτής της εργασίας, στη σύζυγό μου που με βοηθά να ορθοποδήσω στις αντιξοότητες της καθημερινότητας και να είμαι καλύτερος άνθρωπος αδιάκοπα από τότε που γνωριστήκαμε έως σήμερα, και στο γιο μου που μου προσφέρει ανιδιοτελώς το πιο σημαντικό δώρο: λαμπερά χαμόγελα, χαρούμενες φωνές και πανέμορφες μνήμες. Τέλος, ευχαριστώ θερμά όλους τους δασκάλους μου από τα παιδικά μου χρόνια μέχρι σήμερα, συμπεριλαμβανομένου και των καθηγητών αυτού του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών, που μου έδωσαν ο καθένας από ένα λιθαράκι στο οικοδόμημα της εκπαίδευσης και της διαμόρφωσης του χαρακτήρα μου.

Καρανίκας Αχιλλέας

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Όνοματεπώνυμο: Καρανίκας Αχιλλέας
Θέση Εργασίας: Ειδικευόμενος Ιατρός Μαιευτικής-Γυναικολογίας ΠΓΝΛ
Προσωπικές Πληροφορίες: Ημερομηνία Γέννησης 08/08/1984, Τόπος Γέννησης: Τρίκαλα
Τηλέφωνα: 2410551403, 6936787014
E-mail: Achilleas.Karanikas@outlook.com
Γλώσσες: Αγγλικά (2x Proficiency, IELTS), Γερμανικά (Zertifikat)
Άλλα Ενδιαφέροντα: Αθλητισμός, Μαθηματικά, Ηλεκτρονικά συστήματα, Η/Υ

Αριστούχος και μετέπειτα απόφοιτος της Ιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ) με ιδιαίτερη κλίση στις χειρουργικές ειδικότητες & τεχνικές. Ευρίσκομαι σε περιβάλλον επειγόντων περιστατικών τα τελευταία 7 χρόνια της εκπαίδευσης/εργασίας μου (ιδιωτικές κλινικές, ΤΕΠ χειρουργικής ΠΓΝΛ, Κ.Υ. Φαρκαδόνας, Μαιευτική & Γυναικολογική κλινική ΠΓΝΛ) με πολύ καλή ανταπόκριση - feedback και θεραπευτική παρέμβαση σε περιστατικά όλων των ειδικοτήτων. Ασκώ το ιατρικό επάγγελμα με αγάπη για την καθημερινή και διαρκή μάθηση από όπου και αν προέρχεται, άριστη συνεργασία σε όλους τους τομείς με συναδέλφους καθώς και ανωτέρους (καθηγητές & επιμελητές), συμπόνοια για τον άρρωστο και με κατανόηση ότι σε κάθε περιστατικό στόχος είναι η θεραπεία του αρρώστου και όχι της ασθένειας. Τέλος η απόκτηση δικής μου οικογένειας με τη γέννηση του γιου μου και την παρακολούθηση της εγκύου συζύγου μου, καθώς και το πολύ καλό κλίμα εμπιστοσύνης με γυναίκες ασθενείς στην καθημερινή γενική ιατρική άσκηση, με οδήγησαν στην απόφαση να ειδικευθώ ως γυναικολόγος-μαιευτήρας.

ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

04/2010 Πτυχίο BLS (Basic Life Support)
09/2014 Πτυχίο Ιατρικής ΑΠΘ (Λίαν Καλώς)
07/2015 Πτυχίο ATLS (Advanced Trauma Life Support)
10/2015 Πτυχίο BSS (Basic Surgery Skills)
06/2016 Πιστοποιητικό Ευδόκιμης Υπηρεσίας στη Γεν. Χειρουργική (παρακολούθηση στη Χειρουργική κλινική ΠΓΝΛ)
08/2017 Βεβαίωση Υπηρεσίας ως Αγροτικός Ιατρός του ΠΕΔΥ-ΚΥ-ΠΙ Διάσελου (ΚΥ Φαρκαδόνας)
05/2018 Πιστοποίηση θεωρητικής & πρακτικής εκπαίδευσης στο 8ο σεμινάριο περινεοτομής & αποκατάστασης κακώσεων περινέου και μετά από εξετάσεις πρόσκληση συμμετοχής στην Ελληνική Εταιρία Ουρογυναικολογίας

ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- Παρακολούθηση πλήρους γκάμας χειρουργείων και επιλεγόμενων μαθημάτων χειρουργικών ειδικοτήτων ως φοιτητής (θωρακοχειρουργική, αγγειοχειρουργική, χειρουργική ογκολογία, ακτινοθεραπευτική του όγκου, πλαστική χειρουργική)
- Ετήσια Εργασία (2014-15) ως ιατρός εφημεριών σε ιδιωτική ψυχιατρική κλινική
- Παρακολούθηση ημερίδων και ίδια εκπαίδευση στη χρήση υλικών και τεχνικών για την αντιμετώπιση τραυμάτων (χειρουργικών και μη)
- Παρακολούθηση αρκετών σεμιναρίων/συνεδρίων από τα φοιτητικά έτη έως και σήμερα (AVEM 2007, Εξελίξεις στην Καρδιολογία 2009, ΔΕΒΕ 2010, Πανελλήνιο συνέδριο Επείγουσας Προνοσοκομειακής Φροντίδας 2012, Πανελλήνιο συνέδριο ψυχικής υγείας στην ΠΦΥ 2013, Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής της Παχυσαρκίας 2015, Πολλαπλά Συνέδρια Γυναικολογίας & Μαιευτικής)
- Παρακολούθηση και συμμετοχή σε πληθώρα διαφορετικών χειρουργικών επεμβάσεων γενικής χειρουργικής (2015-2016)
- Ικανότατη εμπειρία στη διεκπεραίωση περιστατικών γενικής ιατρικής και χειρουργικής στην Πρωτοβάθμια αλλά και Δευτεροβάθμια Φροντίδα Υγείας με πλήρες πρόγραμμα εφημεριών κάθε μήνα στα ΤΕΠ χειρουργικής και στο Κ.Υ. Φαρκαδόνας κατά τα έτη 2015 έως 2017, αλλά και εθελοντικά ως φοιτητής ιατρικής.
- Εθελοντική εργασία ως ιατρός σε συγκεντρώσεις προσφύγων σε Τρίκαλα και Λάρισα (2016)
- Εκπαίδευση σε όλα τα τμήματα μέχρι σήμερα στη Μαιευτική & Γυναικολογική κλινική ΠΓΝΛ καθώς και συμμετοχή σε κάθε είδους γυναικολογικό και μαιευτικό χειρουργείο που προσφέρεται σε αυτή την κλινική (2017-2019)

**«ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΟΓΚΟΥΣ
ΩΟΘΗΚΩΝ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ –
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ»**

ΚΑΡΑΝΙΚΑΣ ΑΧΙΛΛΕΑΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2019

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- Επιβλέπων:** **Αλέξανδρος Δαπόντε**
Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Μαιευτική και
Γυναικολογική Κλινική Π.Γ.Ν.Α., Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
Γνωστικό αντικείμενο: Γυναικολογική Ογκολογία,
Αναπαραγωγική Ιατρική, Κύηση Υψηλού Κινδύνου,
Ενδοσκοπική Χειρουργική
- Σύμβουλος :** **Αντώνιος Γκαράς**
Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας,
Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Π.Γ.Ν.Α.,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Γνωστικό αντικείμενο: Εμβρυομητρική Ιατρική, Παθολογία
Τραχήλου
- Μέλος :** **Χριστίνα Μεσσήνη**
Λέκτορας Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Μαιευτική και
Γυναικολογική Κλινική Π.Γ.Ν.Α., Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Γνωστικό αντικείμενο: Αναπαραγωγική Ιατρική –
Εξωσωματική Γονιμοποίηση

Περίληψη

Ο καρκίνος του ενδομητρίου και των ωθηκών ευτυχώς δεν είναι συχνοί σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας όπου αναδύεται και το επιπλέον πρόβλημα της διατήρησης της γονιμότητας, αν συγκρίνουμε στατιστικά την εμφάνισή τους σε σχέση με μεγαλύτερες ηλικίες αλλά και με άλλους τύπους καρκίνου. Για τον καρκίνο του ενδομητρίου οι περισσότερες επιδημιολογικές έρευνες καταλήγουν ότι 2% έως 14% των περιπτώσεων αφορούν γυναίκες κάτω των 40 ετών και σχεδόν σε όλες αυτές τις περιπτώσεις (~90%) είναι αρχικού σταδίου και καλά διαφοροποιημένος. Προσοχή βέβαια χρειάζεται στην ανεύρεση παραγόντων εμφάνισής του σε τόσο νεαρή ηλικία (κληρονομικά σύνδρομα Lynch και HNPCC, χρόνια ανωθυλακιορρηξία, PCOS και άλλες καταστάσεις υπεροιστρογονικού περιβάλλοντος). Οι επιθηλιακοί όγκοι των ωθηκών (90% των ωθηκικών όγκων), παρότι σπανιότεροι σε σχέση με άλλους τύπους καρκίνου στο γυναικείο πληθυσμό, είναι εξαιρετικά θανατηφόροι, κυρίως λόγω της έλλειψης θορυβωδών συμπτωμάτων και της καθυστερημένης διάγνωσης. Σε ηλικία αναπαραγωγής από διάφορες μελέτες απαντάται στο 3% έως 17% του συνόλου των περιστατικών καρκίνου των ωθηκών, όμως σε σχέση με τον καρκίνο του ενδομητρίου βρίσκεται συχνότερα σε προχωρημένο στάδιο και έχει ως συνέπεια την απώλεια της γονιμότητας. Οι καρκίνοι ενδομητρίου και ωθηκών έχουν πολύ καλή πρόγνωση μόνο αν διαγνωσθούν στο στάδιο I (περιοριζόμενοι στο όργανο προέλευσης - πενταετής επιβίωση που αγγίζει ή και ξεπερνά το 90%) και για αυτό το στάδιο υπάρχει ελπίδα και έχουν αναπτυχθεί οι στρατηγικές διατήρησης της γονιμότητας, με επί μακρόν ορμονική θεραπεία (προγεστεροειδή) στον μεν καρκίνο του ενδομητρίου, και με συντηρητική του ωθηκικού ιστού χειρουργική επέμβαση στον δε καρκίνο της ωθήκης. Ξεχωριστά αναφέρονται οι μη-επιθηλιακοί όγκοι των ωθηκών (germ cell tumors, sex cord-stroma tumors) οι οποίοι παρότι είναι εξαιρετικά σπάνιοι, συχνά αφορούν τις αναπαραγωγικές ή και νεαρότερες ηλικίες. Η αντιμετώπισή τους ουσιαστικά υπαγορεύεται από την ιστολογική τους προέλευση/κατάταξη και φυσικά όπως και στους επιθηλιακούς από τη σταδιοποίηση και το βαθμό διαφοροποίησης του όγκου (stage, grade). Οι υψηλές δόσεις προγεστερόνης έχουν από 40ετίας μελετηθεί και έχουν δώσει πολύ καλά θεραπευτικά αποτελέσματα σε νεαρές ασθενείς με πρώιμο καρκίνο και άτυπη υπερπλασία του ενδομητρίου, σώζοντας τη γονιμότητά τους. Βέβαια πριν την έναρξη της θεραπείας τα κριτήρια ασφάλειας της συντηρητικής αυτής προσέγγισης είναι συγκεκριμένα: χρειάζεται μια καλά στοιχειοθετημένη «κλινική» σταδιοποίηση της νόσου, η οποία επιτυγχάνεται κυρίως με την αρχική βιοψία του ενδομητρίου (δίνει πληροφορίες για τον ιστολογικό τύπο και το βαθμό διαφοροποίησης του καρκίνου) και υποβοηθείται από τις απεικονιστικές και εργαστηριακές εξετάσεις (MRI, CT, TVUS, Ca-125 και άλλοι καρκινικοί δείκτες). Κύρια σημεία που πρέπει να αποκλεισθούν για να ξεκινήσει η ορμονική θεραπεία είναι η διήθηση του μυομητρίου >50% και η διήθηση λεμφαδένων ή παρακείμενων δομών (παραμήτρια, εξαρτήματα, κόλπος κλπ). Η οξείκη μεδροξυπρογεστερόνη

(MPA) και η οξεική μεγεστρόλη (MA) και τελευταία ο συνδυασμός τους με ενδομήτριες συσκευές αποδέσμευσης λεβονοργεστρέλης (LNG-IUDs) χρησιμοποιούνται σε σχήματα 6μηνης ή και παραπάνω καθημερινής χορήγησης, και σε περιπτώσεις πλήρους απάντησης στη θεραπεία, η οποία αποδεικνύεται μόνο με βιοψία ενδομητρίου, οι γυναίκες παροτρύνονται να επιτύχουν εγκυμοσύνη. Αυτό φαίνεται ότι επιτυγχάνεται σε μεγάλο βαθμό ακόμα και ένα ή δύο μήνες μετά την απόξεση και συνήθως χωρίς υποτροπές, αφού η ίδια η περίοδος της εγκυμοσύνης είναι μια ευνοϊκή για το ενδομήτριο κατάσταση. Οι τελευταίες έρευνες περιγράφουν επίσης πολύ αισιόδοξα αποτελέσματα τεκνοποίησης σε γυναίκες με προηγούμενη θεραπεία με προγεστεροειδή για καρκίνο του ενδομητρίου (Live Birth Rate έως και 40%) ειδικά όσων επέλεξαν μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Δεν πρέπει βέβαια να λησμονείται το γεγονός ότι σε αυτές τις ασθενείς η παρακολούθηση ακόμα και μετά την ολοκλήρωση του οικογενειακού προγραμματισμού τους πρέπει να είναι πιο εντατική και ότι κάποια στιγμή στο μέλλον θα χρειαστούν υστερεκτομή εφόσον το αίτιο που οδήγησε σε κακοήθεια στο ενδομήτριο παραμένει.

Σε αντίθεση με τον πρώιμο καρκίνο του ενδομητρίου, ο επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών είναι αμιγώς χειρουργικά θεραπεύσιμος, ακόμα και στα πρώιμα στάδια. Οι ασθενείς πρέπει να επιλέγονται πολύ προσεκτικά για διατήρηση γονιμότητας αφού ακόμα και όγκος φαινομενικά περιοριζόμενος στην ωοθήκη είναι επίφοβος για υποτροπές και μεταστάσεις αν δεν αντιμετωπισθεί ριζικά. Αυτό επιτάσσει πολλές βιοψίες και ακριβή χειρουργική σταδιοποίηση της νόσου κατά FIGO. Συνήθως η απλή κυστεκτομή ή η ετερόπλευρη εξαρτηματεκτομή είναι βιώσιμη λύση στο στάδιο IA και ίσως IB και IC, και βαθμό διαφοροποίησης 1 ή 2. Όμως από το στάδιο IC και από το grade 3 και πάνω κρίνεται συχνά επισφαλής η διατήρηση γονιμότητας, και οι γυναίκες αυτές θα χρειαστούν και επικουρική χημειοθεραπεία που είναι δυνητικά γοναδοτοξική. Ιδιαίτερη προσέγγιση και συμβουλευτική θα χρειαστούν οι φορείς μεταλλάξεων BRCA-1 και BRCA-2 ώστε να ολοκληρώσουν τον οικογενειακό προγραμματισμό τους πριν υποβληθούν σε προφυλακτική εξαρτηματεκτομή ή και υστερεκτομή, ή να κάνουν χρήση μιας μεθόδου κρυσταλλοποίησης της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Εκτός των φορέων αυτών των μεταλλάξεων, πολλές γυναίκες με καρκίνο των ωοθηκών είτε γιατί θέλουν να επισπεύσουν την τεκνοποίηση μετά την επέμβαση είτε γιατί θέλουν να την αναβάλλουν (π.χ. πολύ νεαρές ηλικίες) θα ψάξουν λύσεις στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Αυτές περιλαμβάνουν την διέγερση ωοθηκών, ωοληψία και κατάψυξη ωαρίων ή εμβρύων οι οποίες έχουν παραδοσιακά πολύ καλά αποτελέσματα, και την κατάψυξη ωοθηκικού ιστού ή οποία παραμένει ακόμα και σήμερα σε πειραματικό στάδιο και αμφιλεγόμενη, κυρίως λόγω του φόβου επανεμφύτευσης καρκινικών κυττάρων στην ασθενή. Όπως γίνεται κατανοητό, από τη διάγνωση του ωοθηκικού καρκίνου έως και την απόκτηση απογόνων μετά τη θεραπεία, το συνεχιζόμενο στρες με στοιχεία κατάθλιψης και αγχώδους διαταραχής είναι ακόμα μια πραγματικότητα που δεν πρέπει να υποτιμάται, αφού η ασθενής καλείται να ακολουθήσει μακρύ και δύσβατο δρόμο που περιλαμβάνει χειρουργικές και

χημειοθεραπευτικές παρεμβάσεις και πιθανώς επιπλέον επεμβάσεις της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Γι' αυτό το σκοπό έχουν διαμορφωθεί ειδικά ερωτηματολόγια τα οποία βοηθούν στην ανακάλυψη και έγκαιρη αντιμετώπιση τέτοιων διαταραχών.

Οι μη-επιθηλιακοί όγκοι των ωοθηκών είναι ευτυχώς εξαιρετικά σπάνιοι, όμως προτιμούν τις αναπαραγωγικές ή και πιο νεαρές ηλικίες. Ανάλογα με την ιστολογική τους προέλευση χωρίζονται αδρά σε δύο μεγάλες ομάδες: τους όγκους εκ γεννητικών κυττάρων (GCT) και τους όγκους στρώματος-γεννητικής ταινίας (SCST). Κύριοι εκπρόσωποι της 1^{ης} ομάδας είναι το δυσγερμίνωμα (ο συχνότερος), ο όγκος λεκιθικού ασκού και τα τερατώματα, ενώ της 2^{ης} ο κοκκιοκυτταρικός όγκος, οι όγκοι Sertoli-Leydig και οι όγκοι γεννητικής χορδής με δακτυλιοειδείς σωληνίσκους. Η τελική χειρουργική θεραπεία, η ενδεχόμενη ανάγκη χημειοθεραπείας και/ή λεμφαδεκτομής εξαρτάται απόλυτα από τον ιστολογικό τύπο, όμως λόγω της έλλειψης μεγάλων ερευνών από τη σπανιότητα αυτών των όγκων δεν έχουν διατυπωθεί εξειδικευμένα πρωτόκολλα (που να λαμβάνουν υπόψη και τη διατήρηση γονιμότητας) για τον κάθε τύπο ξεχωριστά. Σίγουρα χρειάζεται ιδιαίτερη σύνεση στην επιλογή θεραπείας καθώς και η κατηγορία των μη-επιθηλιακών όγκων εμπεριέχει εξαιρετικά κακοήθεις και ικανούς μεταστάσεων όγκους (κοκκιοκυτταρικός, λεκιθικού ασκού, σαρκώματα κ.α.)

Μελλοντικές προοπτικές στη διαχείριση του καρκίνου του ενδομητρίου και των ωοθηκών με διατήρηση γονιμότητας σε αυτούς αποτελούν:

- Η εξέταση για προγεστερονικούς υποδοχείς (PgR) στον καρκίνο του ενδομητρίου. Δεν αποτελεί ρουτίνα σήμερα στα περισσότερα κέντρα, καθώς με τα μέχρι τώρα δεδομένα η ύπαρξη PgR δεν διασφαλίζει την επιτυχή ορμονική θεραπεία, αλλά και η έλλειψή τους δεν καταδικάζει τις ασθενείς σε πτωχή απάντηση στα προγεστερινοειδή.
- Οι νέοι τύποι χημειοθεραπευτικών φαρμάκων και η πιο στοχευμένη ακτινοθεραπεία. Νέα σχήματα χημειοθεραπείας έχουν έρθει στο προσκήνιο με ειδικά πρωτόκολλα για την προστασία της γονιμότητας, ενώ αντίθετα η ακτινοθεραπεία φαίνεται προς το παρόν να χάνει έδαφος στο θέμα αυτό.
- Η in vitro ωρίμανση ωοθυλακίων. Αυτή η εργαστηριακή τεχνική αναμένεται στο μέλλον να καταργήσει την ανάγκη για επίπονες διαδικασίες διέγερσης των ωοθηκών και ωοληψίας. Σε συνδυασμό δε με την κατάψυξη ωοθηκικού ιστού, ίσως προσφέρει τη βέλτιστη και εξ ολοκλήρου εξωσωματική λύση διατήρησης γονιμότητας μετά από χειρουργική επέμβαση στις ωοθήκες.
- Η μεταμόσχευση μήτρας. Παρότι θεωρητικά υπόσχεται γονιμότητα σε υστερεκτομημένες γυναίκες, στην πράξη πολλά εμπόδια πρέπει να ξεπεραστούν (απόρριψη μοσχεύματος, μετακτινικές βλάβες, ανοσοκαταστολή, παθολογία κύησης) για να γίνει βιώσιμη εναλλακτική.

Λέξεις κλειδιά: Καρκίνος του Ενδομητρίου, Καρκίνος των Ωοθηκών, Διατήρηση Γονιμότητας, Συντηρητική Αντιμετώπιση Γυναικολογικού Καρκίνου, Υποτροπή Καρκίνου, Προγεστερινοειδή

Πίνακας Περιεχομένων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Εισαγωγή – Επιδημιολογικά Δεδομένα του Καρκίνου του Ενδομητρίου και των Ωοθηκών σε Αναπαραγωγικές Ηλικίες και συσχέτιση με τον Γενικό Πληθυσμό.....	11
--	-----------

1.1 Βασικά Στοιχεία Επιδημιολογίας του Καρκίνου του Ενδομητρίου σε Όλες τις Ηλικίες	11
1.2 Επιδημιολογία του Καρκίνου του Ενδομητρίου στην Αναπαραγωγική Ηλικία	12
1.3 Βασικά Στοιχεία Επιδημιολογίας του Επιθηλιακού Καρκίνου των Ωοθηκών σε Όλες τις Ηλικίες	13
1.4 Επιδημιολογία του Επιθηλιακού Καρκίνου των Ωοθηκών στην Αναπαραγωγική Ηλικία	15

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Διατήρηση Γονιμότητας σε Γυναίκες Αναπαραγωγικής Ηλικίας με Καρκίνο του Ενδομητρίου	18
--	-----------

2.1 Η Επιλογή των Ασθενών Αναπαραγωγικής Ηλικίας για Συντηρητική Αντιμετώπιση του Καρκίνου του Ενδομητρίου	18
2.2 Η Επιλογή Φαρμάκων, Δοσολογίας, Διάρκειας Θεραπείας και Πρωτοκόλλου Παρακολούθησης Ασθενών Αναπαραγωγικής Ηλικίας με Καρκίνο του Ενδομητρίου	22
2.3 Το Επίπεδο Ασφαλείας της Διατήρησης της Γονιμότητας στον Καρκίνο του Ενδομητρίου στην Αναπαραγωγική Ηλικία	25
2.4 Η Επίτευξη Εγκυμοσύνης και Τεκνοποίησης με ή χωρίς τη Βοήθεια της Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής σε Γυναίκες με Προηγηθείσα Συντηρητική Αντιμετώπιση του Καρκίνου του Ενδομητρίου	28

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Διατήρηση Γονιμότητας σε Γυναίκες Αναπαραγωγικής Ηλικίας με Καρκίνο των Ωοθηκών.....32

- 3.1 Η Επιλογή των Ασθενών Αναπαραγωγικής Ηλικίας και του Είδους της
Επέμβασης για την Αντιμετώπιση του Επιθηλιακού Καρκίνου των Ωοθηκών με
Ταυτόχρονη Διατήρηση της Γονιμότητας 32
- 3.2 Ο Ψυχολογικός Αντίκτυπος σε Ασθενείς Αναπαραγωγικής Ηλικίας με
Καρκίνο των Ωοθηκών 35
- 3.3 Η Επιλογή των Ασθενών Αναπαραγωγικής Ηλικίας και του Είδους της
Επέμβασης για την Αντιμετώπιση του Μη-Επιθηλιακού Καρκίνου των
Ωοθηκών με Ταυτόχρονη Διατήρηση της Γονιμότητας..... 36
- 3.4 Η Επίτευξη Εγκυμοσύνης και Τεκνοποίησης με ή χωρίς τη Βοήθεια της
Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής σε Γυναίκες με Όγκους των Ωοθηκών 43

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Ειδικά Θέματα και Μελλοντικές Προοπτικές στη Διατήρηση Γονιμότητας στον Καρκίνο του Ενδομητρίου και των Ωοθηκών.....48

- 4.1 Η Παρουσία Οιστρογονικών ή/και Προγεστερονικών Υποδοχέων (PgR)
στον Καρκίνο του Ενδομητρίου ως Προγνωστικός Παράγοντας Επιτυχούς
Ορμονικής Θεραπείας 48
- 4.2 Η Θέση της Επικουρικής Χημειοθεραπείας και Ακτινοθεραπείας μετά τις
Επεμβάσεις Διατήρησης Γονιμότητας στον Καρκίνο του Ενδομητρίου και των
Ωοθηκών..... 49
- 4.3 Μελλοντικές Προοπτικές Διατήρησης της Γονιμότητας στον
Γυναικολογικό Καρκίνο με την In Vitro Ωρίμανση Ωοθυλακίων 51
- 4.4 Μελλοντικές Προοπτικές Διατήρησης της Γονιμότητας στον
Γυναικολογικό Καρκίνο με τη Μεταμόσχευση Μήτρας 53

Σύνοψη ΜΔΕ56

Βιβλιογραφία61

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Εισαγωγή – Επιδημιολογικά Δεδομένα του Καρκίνου του Ενδομητρίου και των Ωοθηκών σε Αναπαραγωγικές Ηλικίες και συσχέτιση με τον Γενικό Πληθυσμό

1.1 Βασικά Στοιχεία Επιδημιολογίας του Καρκίνου του Ενδομητρίου σε Όλες τις Ηλικίες

Ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι ο συχνότερος γυναικολογικός καρκίνος στις δυτικές χώρες, με την μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων να αφορά τις μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς.

Στις ΗΠΑ, από στατιστικά στοιχεία του National Cancer Institute μέχρι το έτος 2015, προκύπτει ότι ο καρκίνος του ενδομητρίου συνήθως διαγιγνώσκεται στις ηλικίες 55-64 ετών πρώτη φορά (34,2 %). Η πενταετής επιβίωση σε όλες τις ηλικίες ανέρχεται σε 82% ενώ σε ηλικίες μικρότερες των 40 ετών αντιστοιχεί σε περισσότερο από 93%. Είναι ο τέταρτος συχνότερος καρκίνος στον γυναικείο πληθυσμό και η έβδομη σε συχνότητα αιτία θανάτου από καρκίνο στον ίδιο πληθυσμό. Σίγουρη θεωρείται η ανοδική τάση του καρκίνου του ενδομητρίου τα τελευταία χρόνια, γεγονός το οποίο παρατηρείται σε λίγους ακόμη τύπους καρκίνου. Επίσης φαίνεται μια τάση να επηρεάζει δυσανάλογα περισσότερο τις γυναίκες της μαύρης φυλής σε αντιδιαστολή με όλους τους άλλους φυλετικούς υποπληθυσμούς.

Πιο συγκεκριμένα, ο καρκίνος του ενδομητρίου αυξήθηκε συνολικά 12% για τα έτη 1999-2015 (0,7% αύξηση ανά έτος) και η θνησιμότητα από τον καρκίνο του ενδομητρίου αυξήθηκε συνολικά 21% για τα έτη 1999-2016 (1,1% αύξηση ανά έτος). Το έτος 2015 καταγράφηκαν 53.911 νέα περιστατικά (27 περιπτώσεις ανά 100.000 γυναίκες) και 10.733 θάνατοι εξαιτίας του καρκίνου του ενδομητρίου (5 θάνατοι ανά 100.000 γυναίκες). Γενικά ο συχνότερος ιστολογικός τύπος ήταν το ενδομητριοειδές καρκίνωμα (68%). Όσον αφορά την πενταετή επιβίωση, σε αρχόμενο και εντοπισμένο καρκίνο του

ενδομητρίου αυτή ήταν πολύ υψηλή μετά τη θεραπεία (80% έως 90%), όμως σε εκτεταμένη διήθηση καθώς και σε απομακρυσμένες εντοπίσεις η πρόγνωση ήταν δραματικά χειρότερη (πενταετής επιβίωση κάτω από 30%). Στην Ευρώπη ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι επίσης ο συχνότερος γυναικολογικός καρκίνος με μεγαλύτερη επίπτωση στις ανεπτυγμένες χώρες. Το 2012 ο αριθμός των νεοδιαγνωσθέντων περιστατικών ανέρχονταν περίπου σε 100.000 (13,6 νέα περιστατικά ανά 100.000 γυναίκες) και ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου υπολογίστηκε 1,71%. Περισσότερο από 90% αυτών των γυναικών ήταν ηλικίας άνω των 50 ετών ενώ ο μέσος χρόνος διάγνωσης της νόσου ήταν τα 63 έτη. Με μια αδρή ταξινόμηση για την ευκολία της μελέτης των στατιστικών μεγεθών οι ιστολογικοί τύποι του καρκίνου του ενδομητρίου χωρίστηκαν σε δύο κατηγορίες. Ο «Τύπος I» αντιστοιχεί στις περιπτώσεις του ενδομητριοειδούς τύπου καρκίνου και είναι ο συχνότερος (80% έως 90%) και ο «Τύπος II» αναφέρεται στους μη-ενδομητριοειδείς ιστολογικούς τύπους καρκίνου (βλενωδής, αδιαφοροποίητος, clear-cell, καρκινοσάρκωμα κλπ) και αποτελεί μόνο το 10% έως 20%.

1.2 Επιδημιολογία του Καρκίνου του Ενδομητρίου στην Αναπαραγωγική Ηλικία

Από πολλές στατιστικές μελέτες (1980 έως 2019) σε διάφορα νοσηλευτικά ιδρύματα ανά τον κόσμο προκύπτει ότι 14% έως 25% των περιστατικών του καρκίνου του ενδομητρίου αφορά προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς. Στις περισσότερες από αυτές τις μελέτες, τίθεται αυθαίρετα ως όριο ηλικίας η οποία αναγνωρίζεται ως «αναπαραγωγική ηλικία» τα 40 έτη, γεγονός το οποίο δεν αντικατοπτρίζει απόλυτα τη σύγχρονη πραγματικότητα. Μόνο λίγες μελέτες θέτουν ως όριο αναπαραγωγικής ηλικίας τα 45 έτη, λαμβάνοντας υπόψη και το μέσο όρο έναρξης της εμμηνόπαυσης στο γυναικείο πληθυσμό (48 έως 50 έτη). Φυσικά το ποσοστό των γυναικών «αναπαραγωγικής ηλικίας» με καρκίνο του ενδομητρίου είναι πάντα αρκετά μικρότερο από το ποσοστό όλων των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών με καρκίνο του ενδομητρίου. Έχοντας υπόψη αυτόν τον διαχωρισμό των ομάδων πληθυσμού

γυναικών στις διάφορες έρευνες (κάτω των 40 και άνω των 40 ετών), καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι 2% έως 14% των καρκίνων του ενδομητρίου ανευρίσκεται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (κάτω των 40 ετών), με κυρίαρχη τιμή 5% στις περισσότερες αναφορές. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι περισσότερες από τις μισές γυναίκες αυτής της ηλικίας έχουν ανάγκη τη διατήρηση της γονιμότητάς τους και ζητούν εναλλακτικές – συντηρητικές μεθόδους θεραπείας.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, ο καρκίνος του ενδομητρίου στις ηλικίες κάτω των 40 ετών, είναι κυρίως (90%) καλά διαφοροποιημένος (grade 1), ενδομητριοειδούς τύπου, βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο (συνήθως IA) και έχει πολύ καλή πρόγνωση (πενταετής επιβίωση μετά από αρχική θεραπεία άνω του 93%). Ωστόσο η πενταετής επιβίωση μειώνεται δραματικά και σε αυτές τις μικρές ηλικίες όταν υπάρχει τοπική επέκταση άνω του μισού στο μυομήτριο (68% πενταετής επιβίωση) και απομακρυσμένες εντοπίσεις της νόσου (17% πενταετής επιβίωση).

Πρέπει βέβαια να τονισθεί η ισχυρή συσχέτιση εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου σε τόσο νεαρή ηλικία με τους παράγοντες εμφάνισής του. Πιο συγκεκριμένα, η μεγάλη πλειοψηφία των γυναικών κάτω των 40 ετών που εμφάνισαν καρκίνο του ενδομητρίου είχαν ιστορικό δυσλειτουργικών ωοθηκών, χρόνιας ανωοθυλακιορρηξίας, PCOS, υπογονιμότητας, παχυσαρκίας ή νοσογόνου παχυσαρκίας και λήψης οιστρογόνων χωρίς προγεστερόνη. Επίσης σε follow-up αυτών των ασθενών, και κυρίως αυτών που εμφάνισαν υποτροπή ή καρκίνο των ωοθηκών, συχνή ήταν και η διάγνωση συνδρόμου Lynch ή HNPCC.

1.3 Βασικά Στοιχεία Επιδημιολογίας του Επιθηλιακού Καρκίνου των Ωοθηκών σε Όλες τις Ηλικίες

Ο επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών (90% των περιπτώσεων καρκίνου των ωοθηκών) δεν είναι συχνή κακοήθεια. Περίπου 1 στις 70 γυναίκες παγκοσμίως θα εμφανίσουν αυτόν τον τύπο καρκίνου ενώ κατατάσσεται ως ο έβδομος κατά σειρά συχνότητας καρκίνος που εμφανίζεται στο γυναικείο πληθυσμό. Επίσης αποτελεί μόνο το ¼ (25%) των γυναικολογικών καρκίνων.

Όμως σίγουρα είναι ο πιο θανατηφόρος γυναικολογικός καρκίνος με φτωχή πρόγνωση η οποία κυρίως οφείλεται στο γεγονός ότι διαγιγνώσκεται σχετικά αργά και σε προχωρημένο στάδιο. Μόνο 15% των γυναικών με καρκίνο των ωοθηκών θα πάσχει από νόσο σταδίου I. Υπολογίζεται περίπου ότι 239.000 νέα περιστατικά καρκίνου των ωοθηκών θα εμφανιστούν και 152.000 γυναίκες θα χάσουν τη ζωή τους από αυτόν τον καρκίνο παγκοσμίως κάθε χρόνο. Η πιθανότητα μία γυναίκα να πεθάνει από καρκίνο των ωοθηκών ανέρχεται περίπου σε 1 στις 100.

Όσον αφορά την πενταετή επιβίωση, στις περισσότερες μελέτες για όλα τα στάδια της νόσου υπολογίζεται από 30% έως 45% γεγονός που προκαλεί μεγάλη ανησυχία και έντονες προσπάθειες έχουν γίνει στον τομέα της πρόληψης, ώστε να διαγιγνώσκεται ο καρκίνος των ωοθηκών νωρίτερα. Σε μία έρευνα αναφοράς [Parker SL et al., Cancer Statistics, CA Cancer J Clin 46 (1996) 5-27] η πενταετής επιβίωση για τα έτη 1986 έως 1991 ήταν 44% ενώ σε ασθενείς προχωρημένου σταδίου ήταν 23%. Από τότε μέχρι και σήμερα, ελάχιστη πρόοδος έχει επιτευχθεί με βάση τα νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα του NIH και NCBI της τάξης του 2% έως 4%.

Ο επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών είναι μια εξαιρετικά ετερογενής νόσος με πολλούς ιστολογικούς υποτύπους οι οποίοι διαφέρουν ως προς την κυτταρική προέλευση, την παθογένεια, τη βιολογική συμπεριφορά, την γενετική έκφραση και την πρόγνωση. Οι πιο κακοήθεις ωοθηκικοί καρκίνοι οι οποίοι ονομάζονται και κυσταδενοκαρκινώματα, αποτελούνται από πέντε κύριους ιστολογικούς τύπους οι οποίοι είναι κατά σειρά συχνότητας: υψηλού-βαθμού ορώδης (HGSOC: 70%), ενδομητριοειδής (ENOC: 10%), διαυγοκυτταρικοί (CCOC: 10%), βλεννώδης (MOC: 3%) και χαμηλού-βαθμού ορώδης (LGSOC: <5%). Ο μη-επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών από την άλλη αντιπροσωπεύει μικρό ποσοστό των όγκων της ωοθήκης (κάτω του 10%), αφορά κυρίως όγκους της γεννητικής ταινίας ή του στρώματος (sex cord/stroma tumors: 5%-6%), και όγκους εκ γεννητικών κυττάρων (germ cell tumors: 2%-3%), και θα αναφερθεί ξεχωριστά στο παρόν σύγγραμμα, καθώς παρότι εξαιρετικά σπάνιος, φαίνεται να αφορά συχνότερα τις ευαίσθητες ηλικίες όπου υπάρχει έντονη επιθυμία για διατήρηση της γονιμότητας.

1.4 Επιδημιολογία του Επιθηλιακού Καρκίνου των Ωοθηκών στην Αναπαραγωγική Ηλικία

Δύο δεδομένα των τελευταίων δεκαετιών έχουν αλλάξει τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του καρκίνου των ωοθηκών στις νεαρές ηλικίες. Πρώτον, περισσότερες νεαρές γυναίκες επισκέπτονται τον γυναικολόγο για διακολπικό υπερηχογράφημα (TVUS) και έτσι έχουν αυξηθεί τα ποσοστά διάγνωσης της νόσου σε πρωιμότερο στάδιο. Δεύτερον, οι γυναίκες πλέον αποκτούν παιδιά κατά μέσο όρο σε μεγαλύτερη ηλικία και άρα η επιθυμία για διατήρηση της γονιμότητας σε περίπτωση ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών είναι αυξημένη. Σύμφωνα με νεότερα δεδομένα, έως και περίπου 20% του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών διαγιγνώσκεται στο στάδιο I [Green JA et al., *Gynecol Oncol* 20 (2003) 235-7]. Παραδοσιακά 3% έως 17% της νόσου οποιοδήποτε σταδίου ανευρίσκεται σε γυναίκες κάτω των 40 ετών, ενώ 7% έως 8% του σταδίου I βρίσκεται σε γυναίκες κάτω των 35 ετών [DiSaia PJ et al., *Compr Ther* 16 (1990) 35-42]. Πολλές ελπίδες για συντηρητικότερη αντιμετώπιση και διατήρηση της γονιμότητας δημιουργούνται από το γεγονός ότι, ανεξαρτήτως ηλικίας, η πενταετής επιβίωση ασθενών με σταδίου I καρκίνου των ωοθηκών είναι πάρα πολύ καλή και αναφέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία από 76% έως 93%. Όμως λόγω των περιορισμένων ερευνών και του μικρού αριθμού περιστατικών που μελετήθηκαν (έλλειψη προοπτικών μελετών κοορτής) η ιατρική κοινότητα είναι ακόμα διστακτική να πει με σιγουριά ότι είναι απολύτως ασφαλής η διατήρηση της γονιμότητας ακόμα και σε καρκίνους σταδίου I.

Η ίδια η μορφολογία και η ανατομία του παρεγχυματώδους αυτού οργάνου – της ωοθήκης – προσφέρεται για πιθανή εκτομή ενός όγκου πρώιμου σταδίου στα υγιή όρια, αφήνοντας πίσω αρκετό ιστό και πιθανώς το έτερο υγιές εξάρτημα για επαρκή ωοθηκική λειτουργία και εφεδρεία. Όμως, έχοντας δεδομένα τα χαρακτηριστικά υψηλής κακοήθειας της νόσου, το ερώτημα που δημιουργείται είναι κατά πόσο είναι ασφαλές από άποψη υποτροπών, επέκτασης και μετάστασης της νόσου να αντιμετωπισθεί μια νέα γυναίκα με λιγότερο ριζική χειρουργική επέμβαση στα πλαίσια της διατήρησης της γονιμότητάς της. Οι καλύτεροι δείκτες που μας δίνουν το επίπεδο ασφαλείας σε αυτήν την περίπτωση είναι οι δείκτες πενταετούς ή και συνολικής

επιβίωσης μετά από τέτοιες επεμβάσεις σε σύγκριση με τους ίδιους δείκτες στον γενικό πληθυσμό μετά από ριζική χειρουργική επέμβαση σε καρκίνους σταδίου IA έως IC καθώς και οριακής κακοήθειας. Σίγουρα αναδεικνύεται μια τάση υποτροπών νωρίτερα και συχνότερα σε πιο συντηρητικά αντιμετωπισθείσες γυναίκες, αλλά έχοντας υπόψη και το όφελος της διατήρησης της γονιμότητας, αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική. Παρατίθενται τα αποτελέσματα μερικών τέτοιων ερευνών σε γυναίκες που υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση με διατήρηση γονιμότητας:

[Morice P et al.] στάδιο IA, grade 1 πενταετής επιβίωση 89%, στάδιο IA, grade 2 πενταετής επιβίωση 71%.

[Park JY et al.] στάδιο IA πενταετής επιβίωση 83%, συνολική επιβίωση 91%, στάδιο IC πενταετής επιβίωση 78%, συνολική επιβίωση 88%

[Schilder JM et al.] στάδιο IA έως IC πενταετής επιβίωση 98%, δεκαετής επιβίωση 93%

[Ditto A et al.] στα στάδια IA έως IC το διάστημα ελεύθερο νόσου δε διέφερε σημαντικά μεταξύ συντηρητικώς και ριζικά χειρουργηθέντων, όμως οι υποτροπές της νόσου εμφανίστηκαν νωρίτερα στην ομάδα διατήρησης της γονιμότητας (μέσος χρόνος 10,3 μήνες) από ότι στην ομάδα ολικής υστερεκτομής μετά των εξαρτημάτων (μέσος χρόνος 53,3 μήνες)

[Ahmed et al.] στάδιο IA πενταετής επιβίωση (χωρίς χημειοθεραπεία) 94%, στάδιο IB πενταετής επιβίωση 92%, στάδιο IC πενταετής επιβίωση 84%.

Μια από τις μεγαλύτερες (σε αριθμό περιστατικών, n=1186) έρευνες συνέκρινε τις γυναίκες κάτω των 50 ετών με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών σταδίου IA ή IC, χωρίζοντάς τες σε δύο ομάδες [Wright JD et al., Cancer 115 (2009) 4118-26]. Στην πρώτη (n=754, 64%) είχε διενεργηθεί εξαρτηματοεκτομή άμφω, και στην δεύτερη (n=432, 36%) διατηρήθηκε ωοθηκικός ιστός ή/και η μήτρα κατά την επέμβαση. Βρέθηκε ότι γυναίκες με χειρότερο ιστολογικό τύπο ή στάδιο (ενδομητριοειδής, διαυγοκυτταρικός, σταδίου IC), καθυστερημένης διάγνωσης ή οριακής ηλικίας για τεκνοποίηση συνήθως υποβαλλόταν σε ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων, ενώ αντίθετα γυναίκες νεαρότερης ηλικίας, με ορώδη ή βλενώδη ιστολογικό τύπο και σταδίου IA ήταν πιθανότερο να διατηρήσουν τη μήτρα και ωοθηκικό ιστό. Η διατήρηση των ωοθηκών δεν φάνηκε να επηρεάζει την επιβίωση (hazard ratio [HR], 0.69; 95% confidence interval [CI], 0.39-1.20) και ούτε η διατήρηση

της μήτρας φαίνεται να επηρέασε την επιβίωση (HR, 0.87; 95% CI, 0.62-1.22). Το συμπέρασμα ήταν ότι είναι δικαιολογημένη και ασφαλής η περιορισμένη επέμβαση που περιλαμβάνει διατήρηση μήτρας και εξαρτημάτων σε όλες τις νεαρές γυναίκες με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών σταδίου IA έως IC.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Διατήρηση Γονιμότητας σε Γυναίκες Αναπαραγωγικής Ηλικίας με Καρκίνο του Ενδομητρίου

2.1 Η Επιλογή των Ασθενών Αναπαραγωγικής Ηλικίας για Συντηρητική Αντιμετώπιση του Καρκίνου του Ενδομητρίου

Η παραδοσιακή αντιμετώπιση του καρκίνου του ενδομητρίου περιλαμβάνει τη λαπαροτομία και εκτέλεση ολικής υστερεκτομής μετά ή άνευ των εξαρτημάτων. Επίσης στον ίδιο χρόνο διενεργείται και η σταδιοποίηση της νόσου η οποία μπορεί, και μερικές φορές επιβάλλεται, να περιλαμβάνει κυτταρολογική εξέταση εκπλύματος περιτοναϊκής κοιλότητας ή ασκίτικού υγρού, αφαίρεση και ιστολογική εξέταση ύποπτων για διήθηση ή δείγματος παρακείμενων λεμφαδένων και ιστών καθώς και ταχεία ιστολογική εξέταση η οποία θα πρέπει να καθορίσει με ακρίβεια το βάθος διήθησης της νόσου στο μυομήτριο και τον τύπο της βλάβης. Με αυτήν την προσέγγιση το αποτέλεσμα είναι το βέλτιστο και η πρόγνωση άριστη, καθώς η πενταετής επιβίωση μετά από τέτοιου είδους χειρουργική επέμβαση ανέρχεται σε 93% σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, όπως προαναφέρθηκε.

Ωστόσο τα κοινωνικο-οικονομικά δεδομένα της σύγχρονης κοινωνίας έχουν αλλάξει, και με τη σειρά τους έχουν φέρει αλλαγές και στον οικογενειακό προγραμματισμό του ζευγαριού, με αποτέλεσμα πολλές γυναίκες να μην έχουν ολοκληρώσει την τεκνοποίηση έως την ηλικία των 35-40 ετών, ηλικία από την οποία αρχίζει ο καρκίνος και η άτυπη υπερπλασία του ενδομητρίου να κάνουν πιθανώς την εμφάνισή τους. Όπως γίνεται κατανοητό από αυτά τα νέα δεδομένα, η κλασική χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του ενδομητρίου δεν μπορεί να γίνει εύκολα αποδεκτή από μία νεαρή ασθενή, η οποία αναζητά εναλλακτικές μεθόδους συντηρητικής αντιμετώπισης της νόσου.

Δεν πρέπει όμως να παραβλέπεται το γεγονός ότι οι μέθοδοι συντηρητικής αντιμετώπισης, οι οποίες προς το παρόν περιλαμβάνουν μόνο την ορμονική θεραπεία (προγεστερόνη ή ανάλογα αυτής), παρότι έχουν φέρει αποτελέσματα ως ένα βαθμό, βρίσκονται ακόμα σε πολύ πρώιμο στάδιο, με τις περισσότερες έρευνες που έχουν διενεργηθεί να έχουν πολύ λιγότερες από 100 ασθενείς συνολικά και τα αποτελέσματά τους να διαφέρουν πολλές φορές δραματικά από ερευνητικό κέντρο σε ερευνητικό κέντρο όσον αφορά την εμφάνιση υποτροπής, την πενταετή επιβίωση, την επίτευξη εγκυμοσύνης και τεκνοποίησης και την τελική ανάγκη χειρουργικής επέμβασης. Ένας άλλος βασικός λόγος για τον οποίο πολλές έρευνες φαίνεται να εξάγουν διαφορετικά συμπεράσματα είναι και η μεγάλη ετερογένεια στη δεκτικότητα/απάντηση του εκάστοτε καρκίνου του ενδομητρίου στην ορμονική θεραπεία. Πιο συγκεκριμένα η ποσότητα των υποδοχέων οιστρογόνων και προγεστερόνης του όγκου φαίνεται να είναι καθοριστικής σημασίας για την έκβαση αυτής της θεραπείας. Έχουν αναφερθεί 26% έως 89% θετική ανταπόκριση σε όγκους που φέρουν αυτούς τους υποδοχείς, ενώ σε αντιδιαστολή μόνο 8% έως 17% σε όγκους στους οποίους λείπουν οι υποδοχείς αυτοί.

Όλοι οι ερευνητές όμως φαίνεται να συμφωνούν ότι πρωταρχικό μέλημα είναι η επαρκής και εκτεταμένη ενημέρωση των υποψήφιων προς ορμονική θεραπεία (counseling) για το σύνολο των κινδύνων και διαδικασιών που εμπεριέχει η συντηρητική αντιμετώπιση του καρκίνου του ενδομητρίου.

Έμφαση πρέπει να δοθεί στο γεγονός ότι προς το παρόν δεν υπάρχουν επιστημονικά τεκμηριωμένα πρωτόκολλα εφαρμογής συντηρητικής θεραπείας του καρκίνου του ενδομητρίου με προγεστερινοειδή. Επιπρόσθετα θα πρέπει να γίνει απόλυτα κατανοητό από την ασθενή ότι θα χρειαστεί να συμμετάσχει σε συχνότατες συνεδρίες επανεκτίμησης των αποτελεσμάτων της ορμονικής θεραπείας και θα πρέπει επίσης να ενημερωθεί και να προετοιμαστεί ψυχολογικά για το ενδεχόμενο αποτυχίας της συντηρητικής αντιμετώπισης και την πιθανή ανάγκη για απώλεια της γονιμότητάς της μετά από ολική υστερεκτομή στο μέλλον. Έχει ακόμα προταθεί η σύσταση ομάδας/συμβουλίου εάν πληρούνται οι προϋποθέσεις για την έναρξη ορμονικής θεραπείας του καρκίνου του ενδομητρίου, η οποία να περιλαμβάνει γυναικολόγο, ογκολόγο, ψυχολόγο και ειδικό στη χρήση μεθόδων και φαρμάκων αναπαραγωγικής ιατρικής. Τέλος, δεν πρέπει να παραβλέπεται και

η γενετική συμβουλευτική τέτοιων ασθενών, αφού έχει αποδειχτεί ότι 5% έως 9% αυτών των γυναικών που εμφάνισαν καρκίνο του ενδομητρίου σε ηλικία κάτω των 50 ετών φέρουν κάποια μετάλλαξη που σχετίζεται με τα σύνδρομα Lynch και HNPCC καθώς και άλλων σπανιότερων κληρονομικών συνδρόμων. Η ανεύρεση τέτοιου είδους μεταλλάξεων μπορεί να αλλάξει άρδην το πλάνο αντιμετώπισης της ασθενούς αλλά ακόμα και να σώσει τη ζωή κάποιου άλλου μέλους της οικογένειάς της.

Τα σημερινά κριτήρια για να μπορεί να προταθεί σε μια γυναίκα με καρκίνο του ενδομητρίου η εναλλακτική συντηρητική θεραπεία, φαίνεται να συνοψίζονται στα εξής:

- Η ισχυρή θέληση της γυναίκας να διατηρήσει τη γονιμότητά της και ικανότητά της να ανταπεξέλθει στην εκτενή παρακολούθηση της πορείας της νόσου και στις διαδικασίες της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής
- Ο καρκίνος να είναι «τύπου I» (ενδομητριοειδής)
- Το κλινικό στάδιο της νόσου να είναι IA (κατά FIGO)
- Ιστολογικά η νόσος να κατατάσσεται ως grade 1
- Ο καρκίνος να μην επεκτείνεται στον τράχηλο ή σε μεγάλο βάθος του μυομητρίου
- Απουσία διήθησης ή συμμετοχής λεμφαδένων
- Απουσία εξαρτηματικής μετάστασης ή ταυτόχρονης ύπαρξης καρκίνου των ωοθηκών
- Η ύπαρξη κατάλληλων προϋποθέσεων και υποδομών για τη διενέργεια της θεραπείας αλλά και της συστηματικής παρακολούθησης αυτών των ασθενών

Μια μεγάλη δυσκολία που συναντά ο κλινικός ιατρός πριν αποφασίσει να προσφέρει ως επιλογή την συντηρητική αντιμετώπιση του καρκίνου του ενδομητρίου, είναι η επιχείρηση «κλινικής σταδιοποίησης» της νόσου, τη στιγμή που το gold standard αποτελεί η χειρουργική σταδιοποίηση της νόσου κατά FIGO. Μη επεμβατικές ή ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές σταδιοποίησης της νόσου περιλαμβάνουν:

- Τη λήψη βιοψιών του ενδομητρίου. Αυτή μπορεί να γίνει είτε με τη χρήση pipelle στο ιατρείο είτε με την κλασσική διαγνωστική απόξεση

στην αίθουσα του χειρουργείου υπό αναισθησία. Η δεύτερη μέθοδος προτιμάται λόγω λήψης περισσότερου υλικού και επειδή μπορεί να αποβεί και θεραπευτική σε ορισμένες περιπτώσεις. Η ιστολογική εξέταση των ξεσμάτων ενδομητρίου αποτελεί τον ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα. Προσοχή όμως χρειάζεται να δοθεί και στο επίπεδο του εργαστηρίου. Δύο τουλάχιστον ανεξάρτητοι και έμπειροι παθολογοανατόμοι πρέπει να εξετάζουν το ιστολογικό παρασκεύασμα της διαγνωστικής απόξεσης λόγω της εξαιρετικής δυσκολίας ακριβούς προσδιορισμού του grading της νόσου.

- Τον έλεγχο καρκινικών δεικτών στον ορό. Μεγαλύτερο βάρος φαίνεται να δίνεται στα αυξημένα επίπεδα CA 125, ενδεικτικά προχωρημένης νόσου.
- Τις εξειδικευμένες απεικονιστικές εξετάσεις. Η μαγνητική τομογραφία σε συνδυασμό με τη χρήση ειδικών πρωτοκόλλων και παραμαγνητικής ουσίας (contrast enhanced MRI) φαίνεται να υπερτερεί των μεθόδων της διακολπικής υπερηχοτομογραφίας (TVUS) και της αξονικής τομογραφίας (CT). Ειδικότερα μας πληροφορεί για το βαθμό διείσδυσης της βλάβης στο μυομήτριο, την πιθανή επέκταση στον τράχηλο και τις πιθανές δευτεροπαθείς εντοπίσεις της νόσου (π.χ. διόγκωση παρακείμενων λεμφαδένων). Τέλος μεγάλος σκεπτικισμός επικρατεί σε ότι αφορά στη χρήση του υστεροσκοπίου, αφού έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο θετικής κυτταρολογικής περιτοναίου, και άρα και τον κίνδυνο διασποράς της νόσου.
- Την λαπαροσκόπηση. Σε περιπτώσεις υποψίας δευτεροπαθούς εντόπισης, η έμμεση επισκόπηση της κατώτερης κοιλίας και πυέλου καθώς και η ικανότητα λήψης βιοψιών λεμφαδένων, παραμητρίου, εξαρτημάτων και εκπλύματος περιτοναϊκής κοιλότητας είναι ζωτικής σημασίας για την σταδιοποίηση της νόσου και πολλές φορές αναγκαία για να ληφθεί η απόφαση για το είδος της θεραπείας.

2.2 Η Επιλογή Φαρμάκων, Δοσολογίας, Διάρκειας Θεραπείας και Πρωτοκόλλου Παρακολούθησης Ασθενών Αναπαραγωγικής Ηλικίας με Καρκίνο του Ενδομητρίου

Οι διαθέσιμες επιλογές φαρμάκων για τη συντηρητική αντιμετώπιση του καρκίνου του ενδομητρίου είναι πραγματικά περιορισμένες και περιλαμβάνουν κυρίως κάποια φαρμακοτεχνική μορφή με δράση προγεστερόνης. Από τριακονταετίας τα φαρμακευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται είναι υψηλές δόσεις από του στόματος οξεϊκής μεδροξυπρογεστερόνης (MPA) και οξεϊκής μεγεστρόλης (MA). Τελευταία μεγάλη έμφαση δίνεται στις ενδομήτριες συσκευές που απελευθερώνουν λεβονοργεστρέλη (LNG-IUDs), η χρήση των οποίων φαίνεται να επιδρά το ίδιο αποτελεσματικά στη νόσο. Ωστόσο και άλλα φάρμακα έχουν αναφερθεί ότι χρησιμοποιούνται είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με τα παραπάνω, όπως GnRH ανάλογα, υδροπρογεστερόνη, λετροζόλη, ταμιξιφαίνη καθώς και διφασικά αντισυλληπτικά δισκία. Για όλα αυτά τα σκευάσματα αξίζει να αναφερθεί ότι δεν υπάρχει ακόμα κάποια μεγάλη προοπτική μελέτη η οποία να συγκρίνει την αποτελεσματικότητά τους, και αυτός είναι ένας από τους κύριους λόγους μεγάλης ετερογένειας στα διάφορα πρωτόκολλα θεραπείας που χρησιμοποιούνται.

Προς στιγμήν τα δεδομένα δύο ερευνών αναφοράς στη σύγκριση MPA και MA φαίνεται να εξάγουν διαφορετικά και αντικρουόμενα συμπεράσματα. Στην πρώτη [Koskas M. et al., Fertil Steril 101 (2014) 785-794] φαίνεται να συσχετίζεται η χρήση MPA με μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής σε σχέση με τη χρήση MA, ενώ αντίθετα στη δεύτερη [Park JY et al., Eur J Cancer 49 (2013) 868-874] η χρήση MPA συνδέεται ισχυρά με την μείωση εμφάνισης υποτροπών. Και οι δύο αυτές έρευνες όμως φαίνεται να συμφωνούν ότι η απάντηση στη θεραπεία με MPA και MA είναι παρόμοια.

Όσον αφορά στη χρήση LNG-IUDs, πρόσφατες έρευνες ανέδειξαν συγκρίσιμα αποτελέσματα με αυτά των σκευασμάτων προγεστερόνης, και επί του παρόντος είναι σε εξέλιξη μια πολυκεντρική μελέτη στην Κορέα (KCOG2009) η οποία θα αναλύει τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα προσθήκης LNG-IUD μαζί με MPA ή MA για τη συντηρητική αντιμετώπιση του καρκίνου του ενδομητρίου.

Ο καθορισμός της δοσολογίας της προγεστερόνης (MPA ή MA) πάσχει και αυτός από την έλλειψη μεγάλων και προοπτικών ερευνών, με αποτέλεσμα να έχουν κατά καιρούς προταθεί δόσεις MPA από 100 έως 1200 mg/d ή δόσεις MA από 40 έως 600 mg/d. Για την MA συγκεκριμένα έχει μελετηθεί η δοσοεξαρτώμενη και χρονοεξαρτώμενη αποτελεσματικότητά της [Eftekhar et al., *Int J Gynecol Cancer* 19 (2009) 249-252] και βρέθηκε ότι ο διπλασιασμός της δόσης από 160 σε 320 mg/d σε συνδυασμό με το διπλασιασμό του χρονικού διαστήματος της θεραπείας από 3 σε 6 μήνες διπλασίασε και το ποσοστό των απαντητριών στη θεραπεία από 28% σε 56%. Όμως δεν είναι ξεκάθαρο εάν σε αυτή την αύξηση έπαιξε τον κυριότερο ρόλο η δόση του φαρμάκου ή το χρονικό διάστημα της θεραπείας. Η συνιστώμενη δόση σήμερα στη διεθνή βιβλιογραφία κυμαίνεται για την MPA από 400 έως 600mg/d και για την MA από 160 έως 320mg/d. Η τοξικότητα από τη λήψη υψηλών δόσεων προγεστερόνης δε φαίνεται να αναφέρεται συχνά στις έρευνες. Μέχρι στιγμής μόνο 3 περιστατικά από την Ιαπωνία είναι γνωστά με grade 3 τοξικότητα (2 περιστατικά με αύξηση βάρους σώματος και 1 περιστατικό με ηπατική δυσλειτουργία). Δεν έχει αναφερθεί κανένα περιστατικό μέχρι στιγμής με σοβαρή τοξικότητα και θάνατο ασθενούς, όπως π.χ. θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Όπως σε όλα τα θεραπευτικά πρωτόκολλα που περιλαμβάνουν τη χρήση κάποιου φαρμάκου, έτσι και στην περίπτωση της προγεστερόνης έναντι στον καρκίνο του ενδομητρίου πρέπει να επιτευχθεί μια ισορροπία μεταξύ της δόσης, του σχήματος και της διάρκειας της θεραπείας. Και πάλι λόγω της μεγάλης ετερογένειας των μεθόδων και των πρωτοκόλλων χορήγησης προγεστερόνης σε κάθε έρευνα, η απαιτούμενη διάρκεια θεραπείας για να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα (πλήρης απάντηση) ήταν από 4 μήνες έως 1 χρόνος. Ωστόσο υπάρχει ισχυρή ένδειξη στα συμπεράσματα των ερευνών αυτών ότι ένα εύλογο χρονικό διάστημα θεραπείας θα πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 6 μήνες.

Το ζήτημα της παρακολούθησης (follow-up) των ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με προγεστερόνη αποτελεί ακόμα ένα πεδίο συζητήσεων και αντιπαραθέσεων. Προφανώς το ζητούμενο είναι από τη μία να μη μείνουν αδιάγνωστες περιπτώσεις προοδευτικής νόσου σε ασθενείς που δεν απαντούν στη θεραπεία (poor responders – φτωχές απαντήτριες) και από την

άλλη να οριστεί η χρονική στιγμή από την έναρξη της θεραπείας κατά την οποία θα διενεργηθεί η επαναληπτική διαγνωστική απόξεση η οποία θα έχει τη μεγαλύτερη πιθανότητα να αναδείξει πλήρεις απαντήτριες στα προγεστερινοειδή (complete responders – πλήρεις απαντήτριες). Ως «πλήρη απάντηση» ορίζεται η απουσία κάθε μορφής υπερπλασίας του ενδομητρίου. Έχουν προταθεί τα διαστήματα των 2 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας και των 6 μηνών μετά, για λήψη βιοψιών και απεικονιστικές εξετάσεις στα πλαίσια της παρακολούθησης της πορείας της νόσου όσο η ασθενής λαμβάνει καθημερινά προγεστερόνη. Τελευταία φαίνεται να υπερισχύει μόνο το διάστημα των 6 μηνών μετά την έναρξη προγεστερόνης για διενέργεια επαναληπτικής διαγνωστικής απόξεσης, ενόσω όμως στο ενδιάμεσο χρονικό διάστημα η ασθενής επισκέπτεται συχνά τον ιατρό για απεικονιστικούς ελέγχους και πιθανή λήψη βιοψίας ripelle αν υπάρχει ένδειξη υποτροπής. Σε περίπτωση πλήρους απάντησης στη θεραπεία, συστήνεται φυσικά στην ασθενή να γίνει προσπάθεια για επίτευξη εγκυμοσύνης άμεσα ή προγραμματίζεται ακόμα και μόλις ένα μήνα μετά την απόξεση η εμβρυομεταφορά. Η εγκυμοσύνη είναι μια ευνοϊκή για το ενδομήτριο κατάσταση, και μέχρι να επιτευχθεί συστήνεται ξανά παρακολούθηση της ασθενούς ανά εξάμηνο χωρίς όμως διενέργεια διαγνωστικής απόξεσης. Κατά το χρονικό αυτό διάστημα το ιστορικό ανώμαλων μηνομητρορραγιών και η βιοψία ripelle στο χώρο του ιατρείου βοηθούν στην ανίχνευση τυχόν πρώιμης υποτροπής του καρκίνου του ενδομητρίου ή της άτυπης υπερπλασίας του ενδομητρίου.

Υπάρχει όμως και μια μικρή ομάδα γυναικών που για διάφορους λόγους δεν επιθυμούν άμεσα εγκυμοσύνη μετά τη θεραπεία. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορούν να χορηγηθούν μικρότερες δόσεις από του στόματος προγεστερόνης με κυκλικό σχήμα ή προτείνεται η τοποθέτηση ενδομήτριας συσκευής LNG-IUD, η οποία όπως προαναφέρθηκε βρέθηκε να έχει συγκρίσιμα αποτελέσματα και να μειώνει το ποσοστό υποτροπών της νόσου. Τέλος, μετά την επίτευξη εγκυμοσύνης, τοκετού και ολοκλήρωσης του οικογενειακού προγραμματισμού συστήνεται απόλυτα ο προγραμματισμός διενέργειας υστερεκτομής (μετά ή άνευ εξαρτημάτων). Η ασθενής είναι απαραίτητο να ενημερωθεί για την παθοφυσιολογία της νόσου, με έμφαση στο γεγονός ότι το υπεροιστρογονικό περιβάλλον το οποίο δημιουργήσε

ευνοϊκές συνθήκες για την ανάπτυξη καρκίνου του ενδομητρίου (παχυσαρκία, PCOS, ανωθυλακιορρηξία) παραμένει και αντιμετωπίζεται οριστικά μόνο με χειρουργική επέμβαση. Επιπρόσθετα πρέπει να δηλώσει εγγράφως τη συγκατάθεσή της για το είδος του χειρουργείου που επιθυμεί, αφού της περιγραφούν αναλυτικά τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα διατήρησης ή μη των εξαρτημάτων (από τη μία πρώιμη εμμηνόπαυση και από την άλλη πιθανότητα για ανάπτυξη καρκίνου των ωοθηκών στο μέλλον).

2.3 Το Επίπεδο Ασφαλείας της Διατήρησης της Γονιμότητας στον Καρκίνο του Ενδομητρίου στην Αναπαραγωγική Ηλικία

Μια ακόμη παράμετρος, η διασαφήνιση της οποίας έχει γίνει το επίκεντρο όλων των συναφών ερευνών στη διατήρηση της γονιμότητας στον καρκίνο του ενδομητρίου, είναι το επίπεδο ασφαλείας της συντηρητικής-φαρμακευτικής αντιμετώπισής του. Κύριες πτυχές αυτού του επιπέδου ασφαλείας οι οποίες μελετώνται είναι το ποσοστό υποτροπής, ταυτόχρονης παρουσίας πιθανού καρκίνου των ωοθηκών ή μεταστάσεων στις ωοθήκες καθώς και η θνητότητα και η επιβίωση με τα πρωτόκολλα που ακολουθούνται στη συντηρητική θεραπεία.

Έχει αναφερθεί ήδη ότι από μόνη της η ανάπτυξη καρκίνου του ενδομητρίου σε τόσο νεαρές ηλικίες αυξάνει την πιθανότητα ο καρκίνος να αναπτύχθηκε στα πλαίσια κάποιου κληρονομικού συνδρόμου (Lynch, HNPCC) αλλά και την πιθανότητα ανάπτυξης παράλληλα ωοθηκικού καρκίνου ή μετάστασης στις ωοθήκες. Παρόλα αυτά, οι περισσότεροι ερευνητές φαίνεται να συμφωνούν ότι ο καρκίνος του ενδομητρίου σταδίου IA και grade 1 (ο οποίος είναι απαραίτητη προϋπόθεση για συντηρητική αντιμετώπιση) σπάνια παρουσιάζεται με μετάσταση ή σύγχρονο ωοθηκικό καρκίνωμα (~5%). Δυστυχώς στις περισσότερες έρευνες δε λαμβάνεται υπόψη το στάδιο του καρκίνου του ενδομητρίου αλλά κυρίως μετράται η επίπτωση οποιουδήποτε σταδίου αυτού με ταυτόχρονη παρουσία καρκίνου του ωοθηκών, η οποία κυμαίνεται από 10% έως 29,4%. Σε μία πολυκεντρική μελέτη [Walsh C. et al., *Obstet Gynecol* 106 (2005) 693-699] βρέθηκε ότι από τις 102 γυναίκες με καρκίνο του ενδομητρίου οι οποίες μελετήθηκαν, ταυτόχρονη παρουσία

καρκίνου των ωοθηκών ή μετάστασης στις ωοθήκες αναγνωρίστηκε στο 25% αυτών. Ωστόσο, στην ίδια έρευνα, από τις 26 γυναίκες οι οποίες σταδιοποιήθηκαν κλινικά ως σταδίου IA και grade 1 και αντιμετωπίστηκαν με προγεστερινοειδή, μόνο μία γυναίκα (3,8%) αναγνωρίστηκε να πάσχει ταυτόχρονα και από καρκίνο της ωοθήκης, ενώ η συντηρητική θεραπεία σε αυτή τη γυναίκα ήταν προηγουμένως αποτυχημένη. Σε μια άλλη παρόμοια έρευνα [Glitsch et al., *Obstet Gynecol* 85 (1995) 504-508] οι νεαρές γυναίκες που έφεραν συνύπαρξη καρκίνου ενδομητρίου και ωοθηκών ήταν 11% (4/37). Υπάρχουν όμως και αντικρουόμενα δεδομένα από κάποιες μελέτες, ίσως λόγω του μικρού αριθμού των περιστατικών σε αυτές, οι οποίες αναφέρουν μηδενική συνύπαρξη αυτών των δύο ειδών καρκίνων ακόμα και μετά από χειρουργική & ιστολογική σταδιοποίηση της νόσου [Song. T et al., *Gynecol Oncol* 131 (2013) 624-628]. Συμπερασματικά, ο κλινικός ιατρός ο οποίος θα σκεφτεί τη συντηρητική θεραπεία του καρκίνου του ενδομητρίου, θα πρέπει να λάβει σοβαρά υπόψη, να ενημερώσει επαρκώς την ασθενή και να είναι σε επαγρύπνηση για το ενδεχόμενο ύπαρξης κακοήθειας και στις ωοθήκες. Ένα σύγχρονο θέμα το οποίο συζητάται σήμερα λόγω της μεγάλης διάδοσης και ανάπτυξης νέων τεχνικών, είναι η ανάγκη ή όχι λαπαροσκοπικής επέμβασης σε αυτές τις νεαρές ασθενείς, η οποία εκτός από τη βοήθεια που προσφέρει στην ελάχιστη επεμβατική σταδιοποίηση της νόσου, μπορεί να αναδείξει πολύ ευκολότερα ταυτόχρονη ύπαρξη καρκίνου των ωοθηκών ή μετάσταση με λήψη βιοψιών. Είναι γεγονός ότι έχουν βρεθεί – κυρίως ενδοπαρεγχυματικά – καρκινώματα ωοθήκης με τη βοήθεια της λαπαροσκόπησης σε περιπτώσεις όπου οι άλλες μέθοδοι απέτυχαν να τα αναγνωρίσουν (MRI, TVUS κλπ). Επίσης έχουν βρεθεί (πολύ λίγοι βέβαια) αρχόμενοι ή οριακής κακοήθειας καρκίνοι των ωοθηκών μετά από ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων σε πτωχές απαντήτριες στη συντηρητική θεραπεία. Παρότι λοιπόν κάποια μεγάλα ερευνητικά κέντρα τα οποία έχουν συστηματικά μελετήσει τη διατήρηση της γονιμότητας στον καρκίνο του ενδομητρίου, έχουν υιοθετήσει ως ρουτίνα τη διενέργεια λαπαροσκόπησης [Singorelli et al., Laurelli et al.], η σύσταση που επικρατεί είναι να συζητηθεί εκτενώς το ενδεχόμενο λαπαροσκοπικής επέμβασης με την ασθενή και να χρησιμοποιείται μόνο επί έντονης αμφιβολίας στην κλινική σταδιοποίηση της νόσου.

Η υποτροπή του καρκίνου του ενδομητρίου μετά από συντηρητική αντιμετώπιση είναι αδιαμφισβήτητα συχνή, ανέρχεται σε 30% έως 40% και ο μέσος χρόνος εμφάνισής της είναι περίπου 15 μήνες μετά από πλήρη απάντηση στη θεραπεία (εύρος 4 έως 66 μήνες). Όλα τα δεδομένα από τις έρευνες μέχρι στιγμής, δείχνουν ότι σε πολλές γυναίκες πριν ολοκληρώσουν τον οικογενειακό προγραμματισμό τους ο καρκίνος στο ενδομήτριο θα επανεμφανιστεί. Παρόλα αυτά, πολύ υποσχόμενες δείχνουν να είναι οι μέθοδοι κυκλικής χορήγησης χαμηλών δόσεων προγεστερόνης μετά την πλήρη απάντηση καθώς και της επαναληπτικής θεραπείας με υψηλές δόσεις προγεστερόνης σε προηγουμένως πλήρεις απαντήτριες σε αυτή την προσέγγιση. Μέχρι στιγμής σε καμία έρευνα δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θανάτων σε πλήρεις απαντήτριες με επανειλημμένες υποτροπές της νόσου, και πολλές γυναίκες ολοκλήρωσαν τον οικογενειακό τους προγραμματισμό αφού προηγουμένως είχαν υποβληθεί σε πολλαπλές επαναληπτικές θεραπείες με προγεστερινοειδή. Βέβαια αυτές οι γυναίκες δεν παύουν να έχουν ανάγκη από στενή και συχνή παρακολούθηση καθώς και υστερεκτομή μετά το πέρας του τελευταίου τοκετού τους.

Τι γίνεται όμως με την επιβίωση των νεαρών αυτών ασθενών που λαμβάνουν συντηρητική θεραπεία για αντιμετώπιση του καρκίνου του ενδομητρίου; Όπως ήδη προαναφέρθηκε, αυτές οι γυναίκες είναι σε ευνοϊκότερη θέση, λόγω κυρίως του χαμηλού σταδίου και grading της νόσου (πάνω από 93% πενταετής επιβίωση). Ένα ειδικότερο θέμα όμως είναι η πιθανή συνύπαρξη καρκίνου των ωοθηκών, κατά πόσο αυτή επηρεάζει τα ποσοστά επιβίωσης και κατά πόσο είναι επιβεβλημένη η αφαίρεση των εξαρτημάτων μετά την ολοκλήρωση του οικογενειακού προγραμματισμού αυτών των γυναικών. Σε μεγάλη στατιστική ανάλυση του 2016 η οποία χρησιμοποίησε τα δεδομένα της παγκόσμιας βάσης δεδομένων για τον καρκίνο μελετήθηκαν οι νεαρές γυναίκες κάτω των 50 ετών με ενδομητριοειδές καρκίνωμα σταδίου I οι οποίες τελικά αντιμετωπίστηκαν με υστερεκτομή. Η μεγάλη αυτή έρευνα κοορτής μελέτησε συνολικά 15.648 γυναίκες, εκ των οποίων 1.121 (7,2%) διατήρησαν τις ωοθήκες τους (απλή υστερεκτομή άνευ εξαρτημάτων) ενώ 14.528 (92,8%) υπεβλήθησαν σε ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων. Στα συμπεράσματά της περιλαμβάνονταν και η μη ύπαρξη συσχέτισης στατιστικά σημαντικής της διατήρησης ωοθηκών και του ποσοστού επιβίωσης.

Δυστυχώς ακόμα μέχρι σήμερα, παρά τα καθυστερημένα αυτά δεδομένα, στην πλειοψηφία των νεαρών γυναικών με καρκίνο του ενδομητρίου, τελικά αφαιρούνται και τα εξαρτήματα.

2.4 Η Επίτευξη Εγκυμοσύνης και Τεκνοποίησης με ή χωρίς τη Βοήθεια της Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής σε Γυναίκες με Προηγηθείσα Συντηρητική Αντιμετώπιση του Καρκίνου του Ενδομητρίου

Έχοντας πλέον ως δεδομένο τα μεγάλα ποσοστά επιτυχίας της συντηρητικής αντιμετώπισης του καρκίνου του ενδομητρίου σε νεαρές γυναίκες (περίπου 75% ή 3 στις 4 γυναίκες στις περισσότερες έρευνες), η έμφαση δίνεται στον τελικό σκοπό, δηλαδή την επιθυμία αυτών των γυναικών να τεκνοποιήσουν επιτυχώς και με υψηλά επίπεδα ασφαλείας. Στο τελευταίο αυτό θέμα της ασφάλειας βοηθά και η ίδια η εγκυμοσύνη εάν επιτευχθεί, η οποία είναι μία κατάσταση ορμονικής αλλαγής που βάζει φρένο στην ανεξέλεγκτη επίδραση των οιστρογόνων στο ενδομήτριο, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει στην υποτροπή. Πολύ συχνά μετά από πλήρη απάντηση στη φαρμακευτική θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του ενδομητρίου, οι γυναίκες που επιθυμούν να αποκτήσουν άμεσα ένα παιδί θα επιλέξουν την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, αφού σχετικά συχνά συνυπάρχει και υπογονιμότητα που ταλαιπωρεί αυτά τα ζευγάρια. Μάλιστα συγκεκριμένη έρευνα που αφορούσε γυναίκες οι οποίες έλαβαν προγεστερινοειδή (MPA ή MA) για αντιμετώπιση αρχόμενου καρκίνου του ενδομητρίου έδειξε ότι μεγαλύτερο ποσοστό των γυναικών οι οποίες υπεβλήθησαν σε εμβρυομεταφορά πέτυχε τελικά να τεκνοποιήσει (Live Birth Rate 39,4%) σε αντιδιαστολή με το ποσοστό αυτών που κατάφεραν να τεκνοποιήσουν με φυσιολογική σύλληψη αμέσως μετά τη θεραπεία (Live Birth Rate 14,9%) [Gallos ID et al., Am J Obstet Gynecol 207 (2012) 266e1-266e12]

Δεν πρέπει να ξεχνάμε όμως το γεγονός ότι πολλές από αυτές τις γυναίκες υποβάλλονται σε μια νέα σειρά φαρμακευτικών σχημάτων στα πλαίσια της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής τα οποία έχουν ενοχοποιηθεί πολλάκις στο παρελθόν ότι αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης οιστρογονοεξαρτώμενων τύπων καρκίνου (FSH, GnRH αγωνιστές κ.α.). Προς το παρόν, οι

περισσότερες έρευνες στον τομέα της ωοθηκικής διέγερσης σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία για πρώιμου σταδίου καρκίνο του ενδομητρίου, παρότι περιορισμένες, φαίνεται να εξάγουν ενθαρρυντικά και καθησυχαστικά συμπεράσματα. Σε τρεις τέτοιου είδους έρευνες [Matthens et al. 2012, Fujimoto et al. 2014, Zaprdiel et al. 2016] η φαρμακευτική διέγερση των ωοθηκών δε βρέθηκε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής καρκίνου του ενδομητρίου (σε σχέση πάντα με την πιθανότητα υποτροπής στο γενικό πληθυσμό). Παρόλα αυτά, και λόγω της ανησυχίας που δημιουργεί σε αυτόν τον υποπληθυσμό γυναικών η λήψη φαρμάκων με δράση γοναδοτροπινών, έχουν αναπτυχθεί στρατηγικές διατήρησης χαμηλών επιπέδων οιστρογόνων κατά την ωοθηκική διέγερση (controlled ovarian hyperstimulation – COH). Αξίζει να αναφερθεί εδώ ότι αυτές οι στρατηγικές πρωτοαναπτύχθηκαν για την προστασία ασθενών με ιστορικό καρκίνου του μαστού και για την μείωση των περιστατικών με σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS), και περιλαμβάνουν τη χορήγηση αναστολέων αρωματάσης σε συνδυασμό με έναν GnRH ανταγωνιστή, αντί της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG).

Ένα ακόμη εμπόδιο που καλούνται να υπερπηδήσουν οι γυναίκες με καρκίνο του ενδομητρίου είναι η μειωμένη απάντηση του ενδομητρίου τους στα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή λόγω της προηγούμενης θεραπείας με υψηλές δόσεις προγεστερόνης, των επανειλημμένων αποξέσεων καθώς και της ίδιας της καρκινωματώδους κατάστασης του ενδομητρίου. Το πάχος του ενδομητρίου αναγνωρίζεται ως η σημαντικότερη παράμετρος δεκτικότητας του ενδομητρίου για εμφύτευση και επίτευξη εγκυμοσύνης, και η διακολπική υπερηχοτομογραφία (TVUS) είναι απαραίτητη για τη διαρκή επανεκτίμηση αυτού κατά τις διαδικασίες της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Δεν είναι λίγοι οι ερευνητές που στα συμπεράσματά τους δίνουν μεγάλη έμφαση στην ισχυρή συσχέτιση του πάχους του ενδομητρίου (συνήθως πάνω από 5mm) και της επιτυχίας της εμβρυομεταφοράς. Εκτός της λέπτυνσης του ενδομητρίου, οι πολλαπλές αποξέσεις επιπρόσθετα μπορούν να προκαλέσουν ενδομητρίτιδα και ενδομητρικές συμφύσεις. Η εξωγενής χορήγηση προγεστερινοειδών για μακρύ χρονικό διάστημα έχει δυστυχώς και αυτή δυσμενή αποτελέσματα στην ιστοβιοχημεία του ενδομητρίου. Έχουν αναφερθεί αύξηση του ποσοστού

απύρηνων κυττάρων, μείωση των φυσιολογικών αδενικών κυττάρων και κυτταροπλασματική μεταπλασία στο ενδομήτριο σε ασθενείς με επί μακρόν συνεχιζόμενη λήψη υψηλών δόσεων προγεστερόνης για την αντιμετώπιση του καρκίνου του ενδομητρίου. Στις περισσότερες μελέτες, η μεγαλύτερη διάρκεια τέτοιας θεραπείας με υψηλές δόσεις προγεστερόνης που έχει καταγραφεί σε συνδυασμό με επίτευξη τελικά τεκνοποίησης, ήταν 24 μήνες. Πέρα από αυτό το χρονικό διάστημα, όσες γυναίκες συνέχιζαν τη θεραπεία δεν κατάφεραν να τεκνοποιήσουν, ακόμη και αν ήταν πιο νεαρής ηλικίας. Είναι λοιπόν απαραίτητο ο κλινικός ιατρός να λαμβάνει υπόψη του τον αριθμό αποξέσεων που έχει υποστεί μια γυναίκα, τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ενδομητρίου στον οιστρογονοεξαρτώμενο αυτόν καρκίνο και τη διάρκεια της θεραπείας με προγεστεροειδή όταν πρόκειται να προχωρήσει στο στάδιο της εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Όλα αυτά τα ιδιαίτερα προβλήματα των νεαρών γυναικών με καρκίνο του ενδομητρίου, οδηγούν φυσικά πολύ συχνά τον ειδικό της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής να επιλέξει τη μέθοδο της κατάψυξης ωαρίων ή εμβρύων και εμβρυομεταφορά σε επόμενο κύκλο («κατεψυγμένος» κύκλος). Επόμενο είναι οι ασθενείς αυτές να αναζητούν πληροφορίες για τις πιθανότητες επιτυχίας και το επίπεδο ασφαλείας αυτών των τεχνικών. Πρόσφατα η ASRM (American Society for Reproductive Medicine) ανασκόπησε τα δεδομένα γονιμοποίησης, επίτευξης εγκυμοσύνης και τελικά τεκνοποίησης μετά από ταχεία κατάψυξη (vitrification – υαλοποίηση) και κρυοσηντήρηση ωαρίων/εμβρύων καθώς και επαναθέρμανση αυτών. Τα αποτελέσματα σε γενικές γραμμές ήταν παρόμοια με αυτά που εξήχθησαν με τη γονιμοποίηση φρέσκων ωαρίων με IVF ή ICSI και άμεση εμβρυομεταφορά («φρέσκος» κύκλος). Επίσης δεν εμφανίστηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα χρωμοσωμικές ανωμαλίες, δυσπλασίες εμβρύων καθώς και αναπτυξιακές διαταραχές σε σχέση με τους φρέσκους κύκλους αλλά και με το γενικό πληθυσμό. Έτσι από το 2014 η υαλοποίηση ωαρίων έπαψε πλέον να θεωρείται «πειραματικού» σταδίου και προστέθηκε στις επίσημες συστάσεις του ACOG (American College of Obstetricians & Gynecologists) ως εναλλακτική λύση, αν και επισημαίνεται η ανάγκη διεξαγωγής περισσότερων ερευνών σύγκρισης κατεψυγμένων και φρέσκων κύκλων.

Η κατάψυξη και μετέπειτα αυτομεταμόσχευση ωθηκικού ιστού από την άλλη παραμένει σε πειραματικό στάδιο και διερευνάται η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά της. Έως το 2016, 60 γεννήσεις νεογνών επιτευχθήκαν μετά από αυτή τη μέθοδο συντήρησης ωθηκικού ιστού, και μάλιστα σε ένα περιστατικό είχε καταψυχθεί ωθηκικός ιστός κατά τη διάρκεια της εφηβείας. Τα πλεονεκτήματα αυτής της μεθόδου είναι φανερά: ικανότητα άμεσης έναρξης πιθανής ογκολογικής θεραπείας, πλήρους επαναφοράς ωθηκικής λειτουργίας σε χρόνο που θα επιλέξει η ασθενής και εξάλειψη της άμεσης ανάγκης για διέγερση των ωθηκών, πριν την επιθυμία τεκνοποίησης. Όμως πολλοί ερευνητές κρούουν τον κώδωνα του κινδύνου για το ρίσκο επαναμεταμόσχευσης πιθανής κακοήθειας ή προδιάθεσης σε αυτή. Επιπρόσθετα, μέχρι στιγμής με τις παρούσες τεχνικές δεν υπάρχει 100% επιβεβαίωση ότι η ωθηκική λειτουργία θα επανέλθει με την αυτομεταμόσχευση ωθηκικού ιστού. Συμπερασματικά, η κατάψυξη ωθηκικού ιστού θα πρέπει να προτείνεται ως εναλλακτική μόνο όταν θεωρείται απολύτως απαραίτητη (πολύ νεαρές ηλικίες, μη αποδεκτή επιλογή η δωρεά σπέρματος σε έλλειψη συντρόφου κλπ). Καταλήγοντας, συμπεραίνουμε ότι τα συνολικά ποσοστά εγκυμοσύνης και τεκνοποίησης σε γυναίκες που έλαβαν προγεστερόνη ως θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του ενδομητρίου είναι σαφώς ικανοποιητικά, ειδικά αυτών στις οποίες ακολουθήθηκαν κύκλοι IVF/ICSI μετά από πλήρη απάντηση. Σίγουρα υπάρχει ανάγκη για μεγαλύτερες και προοπτικές μελέτες για να επιβεβαιωθούν αυτά τα ευρήματα, και σίγουρα υπάρχει ανάγκη για επαγρύπνηση του κλινικού ιατρού στα εξειδικευμένα θέματα που αφορούν αυτές τις γυναίκες (υποτροπή, δεκτικότητα του ενδομητρίου, follow-up μετά από αποτυχημένες προσπάθειες εμβρυομεταφοράς κ.α.) μέχρι την επίτευξη του τελικού στόχου που είναι η ολοκλήρωση του οικογενειακού προγραμματισμού τους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Διατήρηση Γονιμότητας σε Γυναίκες Αναπαραγωγικής Ηλικίας με Καρκίνο των Ωοθηκών

3.1 Η Επιλογή των Ασθενών Αναπαραγωγικής Ηλικίας και του Είδους της Επέμβασης για την Αντιμετώπιση του Επιθηλιακού Καρκίνου των Ωοθηκών με Ταυτόχρονη Διατήρηση της Γονιμότητας

Η στρατηγική αντιμετώπισης του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών, με βάση τις οδηγίες της FIGO, περιλαμβάνει την πλήρη χειρουργική σταδιοποίηση της νόσου με ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων αμφοτερόπλευρα, αφαίρεση ή δειγματοληψία πυελικών και παραορτικών λεμφαδένων, κυτταρολογική εξέταση εκπλύματος περιταναϊκά ή ασκίτικου υγρού καθώς και πολλαπλές βιοψίες όπου αυτό είναι δυνατό από το μείζον επίπλουν, το περιτόναιο, τους συνδέσμους της μήτρας, των ωοθηκών και τα παραμήτρια. Συστήνεται δηλαδή η μέγιστη κυτταρομειωτική επέμβαση η οποία θα ακολουθηθεί και από κύκλους χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας σε συνεννόηση με ογκολόγο ή μετά από ανασκόπηση του περιστατικού στο ογκολογικό συμβούλιο. Αυτή η επιθετική στρατηγική έρχεται όπως είναι φυσικό να αντιπαρατεθεί στην αντίστοιχη επιθετικότητα της νόσου η οποία όπως προαναφέρθηκε είναι η πιο θανατηφόρα από τις υπόλοιπες γυναικολογικές κακοήθειες.

Ωστόσο, ιδιαίτερα τις τελευταίες δύο δεκαετίες, δίνεται και από τη FIGO και από την ESGO/ESMO ιδιαίτερη σημασία στην ποιότητα ζωής μετά την επέμβαση (QoL, Quality of Life) και αυτό σε νεαρές γυναίκες κάτω των 40 έως 45 ετών μεταφράζεται από τη μία ως διατήρηση γονιμότητας, δηλαδή διατήρηση τουλάχιστον ενός από τα δύο εξαρτήματα ή τουλάχιστον αρκετού ωοθηκικού ιστού και της μήτρας και από την άλλη ως διατήρηση της ωοθηκικής – οιστρογονικής λειτουργίας των ωοθηκών και αποφυγή πρόωρης εμμηνόπαυσης. Παρότι σε πιο καλοήθεις όγκους (π.χ. τεράτωμα) και σε

οριακής κακοήθειας όγκους η διατήρηση της μιας ή και των δύο ωοθηκών θεωρείται πια αυτονόητη, ο ρόλος της συντηρητικότερης χειρουργικής επέμβασης στον επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών δεν έχει απολύτως διευκρινιστεί, ακόμα και σε πρώιμου σταδίου νόσο.

Σύμφωνα με τις παρούσες διαθέσιμες οδηγίες σε Ευρώπη και Αμερική, μπορεί να επιχειρηθεί συντηρητική χειρουργική προσέγγιση σε γυναίκες που επιθυμούν να διατηρήσουν τη γονιμότητά τους για οποιοδήποτε grade (1 έως 3) στα στάδια IA έως IC (όπου ο όγκος περιορίζεται στις ωοθήκες), αν και χρειάζεται πρώτα εκτενέστατη ενημέρωση αυτών των ασθενών για τους κινδύνους υποτροπής, κρυφών μεταστάσεων και πιθανής ανάγκης για επικουρική χημειοθεραπεία μετά την επέμβαση, καθώς και γραπτή συναίνεση. Επίσης δεν έχει πλήρως εξακριβωθεί αν η επέμβαση διατήρησης ωοθηκικού ιστού είναι ασφαλής σε ασθενείς υψηλού ρίσκου (διαυγοκυτταρικός ιστολογικός τύπος, στάδιο > IAG3). Ειδικότερα στα τελευταία κριτήρια ESMO & ESGO η συντηρητική επέμβαση αναγνωρίζεται και συστήνεται ως ασφαλής στο στάδιο IA μόνο για τα grade 1 και 2, ενώ στο στάδιο IC μόνο στο βλεννώδη, ορώδη, ενδομητριοειδή και μικτό ιστολογικό τύπο. Στις μεγαλύτερες από άποψη αριθμού περιστατικών έρευνες όπως προαναφέρθηκε [Wright JD et al., Fruscio et al.] βρέθηκε σημαντική διαφορά στην επιβίωση από το στάδιο IC και από το grade 3 και πάνω, σε σχέση με τα χαμηλότερα στάδια και βαθμούς διαφοροποίησης του ωοθηκικού καρκίνου. Όμως η επιβίωση αυτού του σταδίου (IC) σε σχέση με τον πληθυσμό των γυναικών οι οποίες υποβλήθηκαν σε πιο ριζική χειρουργική θεραπεία δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά με τον πληθυσμό αυτών που διατήρησαν τη γονιμότητά τους. Μια άλλη παράμετρος η οποία συζητάται στα πλαίσια της ασφάλειας είναι η μακροσκοπικά ορθή κρίση του χειρουργού και αφαίρεση στα πρώιμα στάδια του ωοθηκικού καρκίνου στα υγιή όρια.

Παθολογοανατομικές έρευνες έχουν δείξει ότι το ρίσκο μικροσκοπικής παρουσίας καρκίνου στην πάσχουσα ή την υγιή πλευρά μετά την επέμβαση ήταν χαμηλό (0% έως 2,5%) [Tomao F et al., Crit Rev Oncol Hematol 97 (2016) 206-219] [Benjamin I et al., Gynecol Oncol 72 (1999) 288-291].

Ειδικά θέματα τα οποία αξίζει να αναφερθούν, είναι ο ενδομητριοειδής ιστολογικός τύπος, η ανεύρεση του οποίου στην ωοθήκη απαιτεί και άμεσο προγραμματισμό λήψης βιοψίας του ενδομητρίου, και ο βλεννώδης

ιστολογικός τύπος, στον οποίο συστήνεται στον ίδιο χρόνο του χειρουργείου διενέργεια σκωληκοειδεκτομής για να διευκρινιστεί η πιθανή εντερική προέλευση του όγκου. Επίσης, ο ρόλος της λαπαροσκόπησης είναι ακόμη υπό συζήτηση αν και έχει περιγραφεί από πολλούς συγγραφείς ως ισοδύναμη τεχνική με την λαπαροτομία στα πρώιμα στάδια καρκίνου των ωοθηκών. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται φυσικά σε περιπτώσεις όγκων μέγιστης διαμέτρου άνω των 10 cm, αφού η λαπαροσκόπηση σε αυτές τις περιπτώσεις έχει συνδυαστεί με μεγαλύτερη πιθανότητα ρήξης των κυστικόμορφων όγκων και διασποράς του καρκίνου (88% έναντι μόλις 9% στην ανοιχτή επέμβαση). Τέλος, η επικουρική μη-γοναδοτοξική χημειοθεραπεία η οποία κερδίζει ολοένα έδαφος, έχει βελτιώσει την επιβίωση και έχει αποδεδειγμένα καθυστερήσει εμφάνιση υποτροπών σε νεαρές ασθενείς με νόσο σταδίου IC [Colombo N et al., J Natl Cancer Inst 95 (2003) 125-132]. Αυτή η εξέλιξη, σε συνδυασμό με την πρόσφατη παρατήρηση ότι οι περισσότερες υποτροπές της νόσου σε αυτό το στάδιο δεν είναι ωοθηκικής προέλευσης (δηλαδή δεν προέρχονται από τον εναπομείναντα ωοθηκικό ιστό μετά την επέμβαση και χαρακτηρίζονται ως «εξω-ωοθηκικής προέλευσης»), έχει ανοίξει νέους ορίζοντες στην διατήρηση της γονιμότητας στο στάδιο IC ωοθηκικού καρκίνου.

Μια ακόμη ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών οι οποίες χρήζουν ανάλογα ιδιαίτερης συμβουλευτικής προσέγγισης είναι οι φορείς μεταλλάξεων BRCA-1 και BRCA-2. Η κατακόρυφη αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών σε αυτές τις ασθενείς είναι καλά τεκμηριωμένη και επιβεβαιωμένη από πολλαπλές έρευνες. Υπό τις παρούσες συνθήκες, η οδηγία που επικρατεί είναι οι φορείς αυτών των μεταλλάξεων αν είναι δυνατόν να ολοκληρώσουν τον οικογενειακό τους προγραμματισμό στα 35 έως 40 έτη αν φέρουν BRCA-1 μετάλλαξη και στα 40 έως 45 έτη αν φέρουν BRCA-2 μετάλλαξη, πριν υποβληθούν σε προληπτική εξαρτηματοεκτομή αμφοτερόπλευρα. Δεν συστήνεται φυσικά η προληπτική ταυτόχρονη υστερεκτομή αν δεν συντρέχει άλλη παθολογία από τη μήτρα ή τον τράχηλο. Η υπόθεση ότι οι φορείς αυτών των μεταλλάξεων θα συσχετίζεται και με υπογονιμότητα και πιθανή πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια, παρότι λογική, δεν έχει αποδειχθεί στην πράξη. Ο κλινικός ιατρός πάραυτα συστήνεται να έχει σοβαρά υπόψη του αυτή την πιθανότητα, και δεν θα ήταν εσφαλμένο να

ενημερώσει και να συστήσει σε αυτές τις γυναίκες μετά τη διάγνωση της μετάλλαξης μέτρηση αντιμυλλέριας ορμόνης (AMH) και αριθμού ωοθυλακίων (AFC) για την εκτίμηση της ωοθηκικής εφεδρείας και λειτουργίας. Σε περιπτώσεις καθυστέρησης/αναβολής του οικογενειακού προγραμματισμού (έλλειψη συντρόφου, μη αποδεκτή η δωρεά σπέρματος, κοινωνικοί λόγοι κλπ), η κρυσυντήρηση ωαρίων θα μπορούσε να συσταθεί σε αυτές τις ασθενείς, φυσικά σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών και με επαρκή ωοθηκική εφεδρεία. Από την άλλη, όπως είναι λογικό, δε συστήνεται η κρυσυντήρηση ωοθηκικού ιστού λόγω της υψηλής πιθανότητας κακοήθους εξαλλαγής μετά την αυτομεταμόσχευση, αν και στην βιβλιογραφία αναφέρονται δύο περιστατικά με BRCA μεταλλάξεις όπου κρυσυντηρήθηκε ωοθηκικός ιστός στην εφηβεία, και αργότερα τεκνοποίησαν επιτυχημένα.

3.2 Ο Ψυχολογικός Αντίκτυπος σε Ασθενείς Αναπαραγωγικής Ηλικίας με Καρκίνο των Ωοθηκών

Έχουν πολύ καλά μελετηθεί οι ψυχολογικές αλλαγές με αρνητικό αντίκτυπο που φέρει ως συνέπεια ο καρκίνος γενικά, πέρα από τις βλάβες και τις φυσικές αναπηρίες που προκαλεί. Το εύρος του αντίκτυπου αυτού κυμαίνεται από σοβαρές ψυχικές διαταραχές έως μη-ειδικό ψυχολογικό στρες. Οι περισσότερες νεαρές ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών έχουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της αποθεραπείας τους κάποιου βαθμού συνεχιζόμενο στρες, συνηθέστερα με στοιχεία κατάθλιψης και αγχώδους διαταραχής. Σε μία έρευνα του 2002 [Wenzel LB et al.] αποδείχθηκε η μεγάλη τάση προς κατάθλιψη που έχουν οι γυναίκες με γυναικολογικό καρκίνο, κυρίως λόγω των μεγάλων και απότομων αλλαγών στο γάμο, την εργασία και την οικονομική τους κατάσταση μετά τη διάγνωση και θεραπεία. Αυτή η μεγάλη τάση προς αγχώδεις και καταθλιπτικές διαταραχές είναι και ένας από τους κύριους λόγους που έχει αναδειχθεί η ποιότητα ζωής (QoL) ως μείζον θέμα στη γυναικολογία. Η ριζικότητα των χειρουργικών επεμβάσεων και η μετέπειτα χορήγηση κυτταροτοξικών παραγόντων είναι από τις πρώτες κιόλας μεγάλες αλλαγές που θα υποστούν στο σώμα τους αυτές οι ασθενείς. Ειδικά στις προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες, η χαμηλή αυτοπεποίθηση λόγω των

αλλαγών αυτών στο σώμα τους έχουν ισχυρά συνδεθεί με εύκολη κόπωση και φτωχή σεξουαλική λειτουργία. Επίσης τα σεξουαλικά προβλήματα μπορεί να αναδύονται δευτερευόντως από την ίδια τη χειρουργική επέμβαση, την τεχνητή εμμηνόπαυση, τη χημειοθεραπεία ή και την κακή ψυχολογική αντιμετώπιση από το σύντροφο. Οι γυναίκες πολύ συχνά παραπονιούνται για δυσπαρεύνεια, μειωμένη libido ή άλλες σεξουαλικές δυσλειτουργίες οι οποίες δεν πρέπει να λογίζονται ως αμελητέες από τον θεράποντα ιατρό. Είναι ζωτικής σημασίας σε πρώτο χρόνο να υπάρξει ενδιαφέρον και να αναγνωριστούν οι ασθενείς υψηλού κινδύνου να αναπτύξουν σεξουαλικά και ψυχολογικά/ψυχιατρικά προβλήματα, με τη χρήση διαθέσιμων ερωτηματολογίων τα οποία διασαφηνίζουν τη σεξουαλική και ψυχολογική λειτουργία πριν τη διάγνωση του καρκίνου και τις αλλαγές που έχει επιφέρει η νόσος στην κοινωνική ζωή, τη σεξουαλική υγεία και τη σχέση με το σύντροφο (Brief Index of Sexual Functioning of Women or The Female Sexual Function Index).

3.3 Η Επιλογή των Ασθενών Αναπαραγωγικής Ηλικίας και του Είδους της Επέμβασης για την Αντιμετώπιση του Μη-Επιθηλιακού Καρκίνου των Ωοθηκών με Ταυτόχρονη Διατήρηση της Γονιμότητας

Οι μη-επιθηλιακοί όγκοι των ωοθηκών μπορούν να θεωρηθούν σπάνιοι όγκοι, αν αναλογιστούμε ότι γενικά ο καρκίνος των ωοθηκών αντιπροσωπεύει περίπου το 25% των γυναικολογικών όγκων και στη μεγάλη πλειοψηφία τους ανήκουν στους επιθηλιακούς καρκίνους (περίπου 90%). Μόνο 10% των όγκων της ωοθήκης ανήκουν στους μη-επιθηλιακούς και μπορούν να χωριστούν αδρά σε δύο μεγάλες ομάδες: τους όγκους εκ γεννητικών κυττάρων (Germ Cell Tumors – GCT) και τους όγκους στρώματος-γεννητικής ταινίας (Sex Cord-Stromal Tumors – SCST). Οι όγκοι εκ γεννητικών κυττάρων προέρχονται από τα πρωτόγονα γεννητικά κύτταρα τα οποία μεταναστεύουν στις γονάδες κατά την έκτη εβδομάδα της ενδομήτριας ζωής του εμβρύου, και οι κυριότερες κατηγορίες αυτών είναι τα δυσγερμινώματα, οι όγκοι λεκιθικού ασκού, τα τερατώματα, τα εμβρυικά καρκινώματα, τα χοριοκαρκινώματα και οι

μικτές μορφές. Το σημαντικό στοιχείο αυτών των όγκων είναι ότι σε ποσοστό 70% διαγιγνώσκονται σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 30 ετών (η επίπτωσή τους εμφανίζει κορυφή στο ηλικιακό γκρουπ 15-19 ετών) καθιστώντας έτσι τη διατήρηση γονιμότητας επιβεβλημένη κατά τη θεραπεία αυτών των γυναικών. Οι όγκοι στρώματος-γεννητικής ταινίας προέρχονται από κύτταρα του στρώματος της ωοθήκης (ανάμεσα στα ωοθυλάκια) και συνήθως αφορούν εξαλλαγή εμβρυικών κυττάρων γεννητικής ταινίας ή μεσεγχυματικών κυττάρων. Οι κύριες κατηγορίες αυτών είναι οι αμιγώς στρωματικοί όγκοι (θηκώματα, ινώματα, Leydig, όγκοι στεροειδών κυττάρων), οι αμιγώς γεννητικής ταινίας όγκοι (κοκκιοκυτταρικοί, Sertoli) και οι μικτοί όγκοι (γυνανδροβλάστωμα, Sertoli-Leydig). Η επίπτωση των στρωματικών-γεννητικής ταινίας όγκων, σε αντίθεση με τους όγκους εκ γεννητικών κυττάρων, κατανέμονται σχεδόν ισόποσα σε όλες τις ηλικίες, με μια μικρή ίσως προτίμηση σε μεγαλύτερες γυναίκες 50 έως 80 ετών.

Η σταδιοποίηση των μη-επιθηλιακών όγκων σε γενικές γραμμές είναι παρόμοια με τη σταδιοποίηση των επιθηλιακών όγκων της ωοθήκης κατά FIGO, δηλαδή χειρουργική και ιστολογική, με τη λαπαροτομία να έχει θέση στις πιο κακοήθεις μορφές και τη λαπαροσκόπηση στις πιο καλοήθεις μορφές. Η σπανιότητα των περιστατικών μη-επιθηλιακών καρκίνων της ωοθήκης καθιστά την εξειδικευμένη ανάπτυξη πρωτοκόλλων σταδιοποίησης εξαιρετικά δύσκολη και περιορισμένη. Γι' αυτό στις περισσότερες των περιπτώσεων, επί άγνωστης συμπεριφοράς του όγκου συστήνεται λήψη εκπλύματος περιτοναϊκής κοιλότητας, επιπλεκτομή και λήψη βιοψιών από το περιτόναιο, τις παρακολικές αύλακες και άλλων ύποπτων εστιών κατά την σταδιοποιητική επέμβαση. Η λεμφαδενεκτομή γενικά κρίνεται απαραίτητη μόνο σε εμφανείς μακροσκοπικά ή ψηλαφητικά μεταστάσεις σε αυτούς. Σε αντίθεση με τους επιθηλιακούς όγκους της ωοθήκης όμως, καταγράφεται μια τάση μειωμένης έκτασης της χειρουργικής επέμβασης και λιγότερο επιθετικών ογκολογικών παρεμβάσεων με στόχο τη διατήρηση της γονιμότητας, αφού ο μη-επιθηλιακός τύπος ωοθηκικού καρκίνου έχει με τη σειρά του την τάση να εμφανίζεται σε γυναίκες που πληρούν τα κριτήρια συντηρητικών επεμβάσεων χωρίς να επηρεάζεται υπερβολικά η συνολική επιβίωσή τους (νεαρή ηλικία, ισχυρή θέληση για διατήρηση της γονιμότητας, συχνότερα καλοήθεις όγκοι, περιορισμένοι στη μία ωοθήκη κλπ). Παρόλα αυτά, οι επεμβάσεις διατήρησης

γονιμότητας θα πρέπει να προσφέρονται ως επιλογή σε γυναίκες που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν στο μέλλον και έχουν αρκετές πιθανότητες να το επιτύχουν (γενικά γυναίκες κάτω των 40 ετών), σε ασθενείς που μπορούν να ανταπεξέλθουν στην ανάγκη στενής παρακολούθησης και αφού έχουν κατανοήσει και συναινέσει στους πιθανούς κινδύνους συντηρητικής επέμβασης, και τέλος όταν η ιστολογική εξέταση και η σταδιοποίηση διεγχειρητικά το επιτρέπουν.

Παρακάτω θα αναφερθούν οι συχνότεροι τύποι μη-επιθηλιακών όγκων ωθήκης που ανευρίσκονται στις αναπαραγωγικές ηλικίες και οι ιδιαιτερότητες αντιμετώπισής τους με ταυτόχρονη διατήρηση της γονιμότητας.

- **Δυσγερμίνωμα:** Είναι ο πιο συχνός όγκος εκ γεννητικών κυττάρων και συνήθως παρουσιάζεται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Πιο συχνά διαγιγνώσκεται σε πρώιμο στάδιο (στάδιο IA ~70%, στάδιο IB ~10%, στάδιο II-III ~15%, στάδιο IV ~5%). Η θεραπεία του στο στάδιο IA είναι συντηρητικά χειρουργική και περιορίζεται σε κυστεκτομή ή ετερόπλευρη σαλπινγεκτομή και ωθηκεκτομή ενώ η πλήρης σταδιοποίηση δεν έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει σημαντικά. Η επικουρική χημειοθεραπεία δεν είναι απαραίτητη στα πρώιμα στάδια και έτσι η μεγάλη πλειονότητα των ασθενών με δυσγερμίνωμα είναι εξαιρετικοί υποψήφιοι για διατήρηση της γονιμότητας. Η έτερη μη πάσχουσα ωθήκη σπάνια εμπλέκεται στη νόσο (10% έως 20%) και δεν θα πρέπει να αφαιρείται ή να λαμβάνονται βιοψίες αν είναι μακροσκοπικά φυσιολογική. Στη σπάνια περίπτωση όπου και οι δύο ωθήκες φέρουν δυσγερμίνωμα, αφαιρείται το εξάρτημα με το μεγαλύτερο όγκο και γίνεται προσπάθεια για απλή κυστεκτομή στην έτερη ωθήκη. Οι μακροπρόθεσμοι δείκτες επιβίωσης μετά τη χειρουργική επέμβαση είναι άριστοι (αγγίζουν το 100%) και οι υποτροπές δυσγερμινώματος ανέρχονται μόλις σε 15% έως 25%, ενώ η χειρουργική αντιμετώπιση των υποτροπών έχει επιτυχή έκβαση σε επίσης υψηλό ποσοστό (90%). Όσον αφορά τα πιο προχωρημένα δυσγερμινώματα (στάδια IB, IC, II, III και IV) περιγράφεται στη βιβλιογραφία ότι πρέπει να γίνεται η βέλτιστη προσπάθεια για διατήρηση της γονιμότητας, η οποία περιλαμβάνει τη μέγιστη κυτταρομειωτική επέμβαση αλλά με διατήρηση της μήτρας και του ενός

εξαρτήματος όπου αυτό είναι δυνατό. Ωστόσο, συχνά στα προχωρημένα στάδια οι ασθενείς πρέπει να λάβουν και επικουρική χημειοθεραπεία μετά την επέμβαση με βάση τα παράγωγα πλατίνας (συνήθως συνδυασμός Μπλεομυκίνης – Ετοποσίδης – Σισπλατίνης – εν συντομία “BEP”), ενώ η ακτινοθεραπεία δε φαίνεται να έχει εδώ θέση, μιας που μπορεί πολύ συχνά να οδηγήσει σε πρώιμη ωθηκική ανεπάρκεια και άρα απώλεια της γονιμοποιητικής ικανότητας.

- *Όγκος Λεκιθικού Ασκού:* Είναι ο δεύτερος σε συχνότητα όγκος εκ γεννητικών κυττάρων και η μέση ηλικία εμφάνισής του είναι εξαιρετικά χαμηλή – περίπου 18 ετών. Είναι εξαιρετική επιθετική κακοήθεια με μεγάλη τάση μετάστασης σε άλλα ενδοπεριτοναϊκά όργανα. Στο παρελθόν είχε υπολογιστεί η πενταετής επιβίωση μόλις στο 15%, όμως η διαχείριση αυτού του τύπου κακοήθειας και τα αποτελέσματα μετά τη θεραπεία έχουν αλλάξει τα τελευταία χρόνια, κυρίως με νεότερα χημειοθεραπευτικά σχήματα που έχουν βελτιώσει την συνολική επιβίωση. Σήμερα είναι ευρέως αποδεκτή η επέμβαση διατήρησης γονιμότητας και έχει σχεδόν την ίδια αποτελεσματικότητα με τις ριζικότερες χειρουργικές επεμβάσεις, αρκεί να ακολουθήσει έγκαιρη χημειοθεραπευτική παρέμβαση μετεγχειρητικά με νεότερα σχήματα, κυρίως BEP. Φυσικά απαραίτητη προϋπόθεση είναι η αφαίρεση όλης της ορατής βλάβης και ο ενδελεχής έλεγχος και λήψη βιοψιών διεγχειρητικά. Σε μια πρόσφατη μεγάλη πολυκεντρική έρευνα [Sato et al., European Journal of Cancer 51 (2015) 340-51] όπου μελετήθηκαν 211 ασθενείς με όγκο λεκιθικού ασκού, παρατηρήθηκε ότι η χημειοθεραπεία με BEP είχε ως αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση της πενταετούς επιβίωσης σε οποιοδήποτε στάδιο της νόσου (93,6% έναντι 74,6%, $p < 0,001$).
- *Ανώριμο Τεράτωμα:* Είναι ένας πολύ σπάνιος όγκος (αντιπροσωπεύει το 1% όλων των τερατωμάτων) και εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά στα 20 πρώτα χρόνια ζωής της γυναίκας. Η θεραπεία του εξαρτάται από τον ιστοπαθολογικό τύπο και το βαθμό διαφοροποίησης (grade). Ο βαθμός διαφοροποίησης είναι ευθέως ανάλογος της συνολικής επιβίωσης όταν διαγιγνώσκεται το ανώριμο τεράτωμα. Όλες όμως οι

ασθενείς με ανώριμο τεράτωμα δικαιούνται την επέμβαση διατήρησης της γονιμότητας. Πιο συγκεκριμένα, ασθενείς σταδίου IA και grade 1 αντιμετωπίζονται με ετερόπλευρη εξαρτηματοεκτομή και πλήρη σταδιοποίηση, χωρίς επικουρική χημειοθεραπεία. Στα υπόλοιπα υψηλότερα στάδια και grade τα στοιχεία που υποστηρίζουν ή απορρίπτουν την ανάγκη να ακολουθήσει χημειοθεραπεία μετά την επέμβαση είναι αντικρουόμενα από τις ελάχιστες μελέτες που έχουν εκπονηθεί για το ανώριμο τεράτωμα. Μερικές υποδεικνύουν ως gold standard να ακολουθήσει σχήμα BEP χημειοθεραπείας, ενώ άλλες υποστηρίζουν ότι η χημειοθεραπεία έχει θέση μόνο σε ενδεχόμενη υποτροπή.

- *Κοκκιοκυτταρικός Όγκος:* Αν και γενικά σπάνιος ωοθηκικός όγκος (2% έως 5% όλων των ωοθηκικών καρκίνων) είναι ο συχνότερος στρωματικός όγκος (70% αυτής της κατηγορίας). Διαχωρίζεται σε δύο κύριες κατηγορίες – ιστολογικούς τύπους: ενήλικου τύπου και νεανικού τύπου, και η ονομασία αυτή αντανακλά την επίπτωση στις αντίστοιχες ηλικιακές ομάδες (ο ενήλικος τύπος κοκκιοκυτταρικού καρκίνου εμφανίζεται συχνότερα στην περιεμμηνοπαυσιακή και μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία και ο νεανικός τύπος σε μέση ηλικία 20 ετών). Δυστυχώς ο καρκίνος αυτός διαγιγνώσκεται συχνότερα σε προχωρημένο στάδιο (>IA) και η θεραπεία πολύ συχνά επιβάλλεται να είναι η ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων με πλήρη σταδιοποίηση, ανεξάρτητα από την επιθυμία διατήρησης της γονιμότητας. Η λεμφαδενεκτομή δε συνίσταται αν δεν υπάρχουν εμφανώς διηθημένοι λεμφαδένες, αφού έχει αποδειχτεί ότι δε βελτιώνει τη συνολική επιβίωση. Πιο συντηρητική χειρουργική επέμβαση μπορεί να επιχειρηθεί μόνο σε σταδίου IA και grade 1 κοκκιοκυτταρικό όγκο, και περιλαμβάνει την εξαρτηματοεκτομή μαζί με πλήρη σταδιοποίηση και απαραίτητα την ταυτόχρονη λήψη βιοψιών του ενδομητρίου για να αποκλειστεί ο καρκίνος του ενδομητρίου. Ο καρκίνος αυτός συχνά εκκρίνει οιστρογόνα (~75%) και έτσι προάγεται η υπερπλασία και ο καρκίνος και του ενδομητρίου. Στο στάδιο IA, με τα μέχρι τώρα δεδομένα, η πιθανότητα να εμπλέκονται και τα δύο εξαρτήματα στη νόσο είναι εξαιρετικά χαμηλή (~2%) και έτσι δε συστήνεται η

αμφοτερόπλευρη εξαρτηματοεκτομή. Επίσης σε αυτό το στάδιο δεν είναι απαραίτητο να ακολουθήσουν κύκλοι χημειοθεραπείας. Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι ο κοκκιοκυτταρικός όγκος σταδίου IA δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως αν χρειάζεται δεύτερη ριζικότερη χειρουργική επέμβαση μετά την ολοκλήρωση του οικογενειακού προγραμματισμού.

- *Όγκοι Sertoli-Leydig*: Είναι σπάνιοι όγκοι (0,5% όλων των καρκίνων των ωοθηκών), συνήθως ανδρογονοπαραγωγοί (παρουσιάζονται με κλινική αρρενοποίηση – κλειτοριδομεγαλία, δασυτριχισμό, ακμή, ατροφία μαστών, διαταραχές κύκλου κλπ) και συχνότερα απαντώνται στην τρίτη δεκαετία νεαρών γυναικών. Ιστολογικά διαχωρίζονται αδρά σε καλής, μέτριας και χαμηλής διαφοροποίησης και η επέμβαση διατήρησης γονιμότητας θα εξαρτηθεί όχι μόνο από το στάδιο αλλά και από τον συγκεκριμένο ιστολογικό τύπο όγκου. Άρα γυναίκες με καλής διαφοροποίησης, σταδίου IA και μη επιθετικού ιστολογικού τύπου θα είναι υποψήφιας για διατήρηση της γονιμότητας, και ευτυχώς συχνότατα οι όγκοι αυτοί πληρούν αυτές τις προϋποθέσεις.
- *Όγκος Γεννητικής Χορδής με Δακτυλιοειδείς Σωληνίσκους*: Είναι και αυτός ένας από τους πολύ σπάνιους όγκους της ωοθήκης (μόλις 6% των όγκων στρώματος-γεννητικής ταινίας) και γι' αυτό η παρούσα γνώση που αφορά τους όγκους αυτούς είναι περιορισμένη. Ανευρίσκεται σε συνδυασμό με το σύνδρομο Peutz-Jeghers ή και μόνος του. Στην πρώτη περίπτωση πρόκειται σχεδόν πάντα για καλοήγη όγκο ενώ ο σποραδικός τύπος αναφέρεται ότι μόνο στο 20% των περιπτώσεων είναι κακοήθης αλλά περιορίζεται σχεδόν πάντα στη μία ωοθήκη. Παρότι η βιβλιογραφία για αυτόν τον όγκο είναι περιορισμένη και δεν υπάρχει ομοφωνία στο ζήτημα της θεραπείας του, τα δεδομένα δείχνουν ότι οι γυναίκες που τον εμφανίζουν είναι εξαιρετικές υποψήφιας για συντηρητική επέμβαση διατήρησης της γονιμότητας (μέση ηλικία εμφάνισης 30 έως 40 έτη). Η λεμφαδεκτομή, η επικουρική χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία φαίνεται ότι δεν προσφέρουν στη συνολική επιβίωση, και σε περίπτωση ανάγκης διατήρησης της γονιμότητας, χρησιμοποιούνται μόνο όταν τεκμηριώνεται η ύπαρξη μεταστάσεων και υποτροπών.

Μία καίρια διαφορά της αντιμετώπισης των μη-επιθηλιακών όγκων των ωοθηκών σε αντιδιαστολή με τον επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών είναι η ανάγκη διενέργειας ευρείας πυελικής λεμφαδενεκτομής. Όσον αφορά τους όγκους εκ γεννητικών κυττάρων, το 2008 μελετήθηκαν 613 ασθενείς στις οποίες είχε διενεργηθεί πυελική λεμφαδενεκτομή, και η ανεύρεση λεμφαδενικών μεταστάσεων ανερχόταν σε 18,1% συνολικά, και αφορούσε κυρίως δυσγερμινώματα (28%) και μικτούς όγκους (16%), ενώ στους προγνωστικούς παράγοντες διήθησης των λεμφαδένων περιλαμβάνονταν και άλλες παράμετροι εκτός από τον ιστολογικό τύπο, όπως η πιο προχωρημένη ηλικία, η φυλή, ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου και η ίδια η έκταση της λεμφαδενεκτομής [Kumar S. et al., *Gynecologic Oncology* 110 (2008) 125-32]. Σε μια άλλη έρευνα έγινε σύγκριση της πενταετούς επιβίωσης σε δύο ομάδες γυναικών. Στην πρώτη, 493 γυναίκες με όγκους γεννητικών κυττάρων που περιοριζόταν στη μία ωοθήκη υπεβλήθησαν σε λεμφαδενεκτομή ενώ στη δεύτερη σε 593 ασθενείς δεν έγινε λεμφαδενεκτομή και βρέθηκε ότι η πενταετής επιβίωση δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά με την πρώτη ομάδα [Madhi H. et al., *British Journal of Cancer* 105 (2011) 493-7]. Σε μια παλιότερη και μικρότερη μελέτη (102 γυναίκες με καρκίνο εκ γεννητικών κυττάρων), παρατηρήθηκε ότι η λεμφαδενεκτομή ήταν σημαντικά συνδεδεμένη με την πιθανότητα υποτροπής του όγκου. Ωστόσο, με την προσθήκη της μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας στην ανάλυση, αυτή η σύνδεση εξαφανίστηκε, γεγονός που αποτελεί ένδειξη ότι η πρόγνωση αυτής της ασθένειας δεν εξαρτάται σημαντικά από την πιθανή μετάσταση στους λεμφαδένες. Για τους όγκους στρώματος-γεννητικής ταινίας τα πράγματα φαίνεται να είναι πιο ξεκάθαρα. Το 2009 μελετήθηκαν 262 ασθενείς με στρωματικούς όγκους της ωοθήκης, και από τις 59 στις οποίες έγινε λεμφαδενεκτομή, καμία δεν παρουσίασε στην ιστολογική εξέταση διηθημένους λεμφαδένες [Brown J. et al., *Gynecologic Oncology* 113 (2009) 86-90]. Πρόσφατα, σε μία μεγαλύτερης κλίμακας έρευνα, μελετήθηκαν 1156 ασθενείς, εκ των οποίων 572 υπεβλήθησαν σε πυελική λεμφαδενεκτομή και παρατηρήθηκε ότι μόνο 3% αυτών έφεραν μεταστάσεις στους λεμφαδένες [Nasioudis D. et al., *Gynecologic Oncology* 117 (2017) 243-7]. Συμπερασματικά, παρότι για τους σπάνιους μη-επιθηλιακούς όγκους δεν υπάρχουν ακόμα διεθνή πρωτόκολλα ισχυρής ένδειξης διενέργειας

λεμφαδενεκτομής ή όχι, δεν θα ήταν λάθος να επιχειρηθεί λεμφαδενεκτομή σε σε προχωρημένα δυσγερμινώματα, μικτούς όγκους και όγκους άγνωστης συμπεριφοράς.

3.4 Η Επίτευξη Εγκυμοσύνης και Τεκνοποίησης με ή χωρίς τη Βοήθεια της Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής σε Γυναίκες με Όγκους των Ωοθηκών

Στον επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών είναι γεγονός ότι οι περισσότερες γυναίκες διαγιγνώσκονται δυστυχώς σε προχωρημένο στάδιο και κακό βαθμό διαφοροποίησης του όγκου, καθιστώντας σε αυτές τις ασθενείς μη βιώσιμη την επιλογή διατήρησης της γονιμότητάς τους. Οι περισσότερες έρευνες που μελετούν το τελικό επιθυμητό αποτέλεσμα στον επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, δηλαδή την απόκτηση παιδιών (pregnancy rate, live birth rate), επικεντρώνονται φυσικά στη μελέτη αυτών που πάσχουν από σταδίου I (IA έως IC) και grade 1 ή 2 (σπανιότερα και 3) νόσο. Μεγάλη σημασία δίνεται στην σωστή συμβουλευτική αυτών των ασθενών, αφού ακόμα και στα πρώιμα αυτά στάδια καρκίνου πρέπει να είναι εκτενέστατη και να τονιστούν οι κίνδυνοι τους οποίους διατρέχουν, όπως την πιθανότητα η χειρουργική σταδιοποίηση ή επανασταδιοποίηση να αποβεί απαγορευτική για τη διατήρηση της γονιμότητας, την πιθανότητα γοναδοτοξικότητας από ενδεχόμενη επικουρική χημειοθεραπεία, το ενδεχόμενο να χρειαστούν πολλές φορές επίπονες τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής για να σωθεί η γονιμότητα, και τα ενδεχόμενα υποτροπών και επαναληπτικής επέμβασης (second-look) στο μέλλον. Όμως αδιαμφισβήτητα τα υψηλά ποσοστά επιβίωσης μετά από συντηρητική επέμβαση όπως προαναφέρθηκε, καθιστούν την προσπάθεια διατήρησης της γονιμότητας με κάθε διαθέσιμο μέσο επιβεβλημένη, και το επόμενο σκαλοπάτι που καλούνται να διαβούν αυτές οι ασθενείς είναι ο προγραμματισμός εγκυμοσύνης υπό τη στενή ιατρική παρακολούθηση (follow-up) που επιβάλλεται μετά την αρχική αντιμετώπιση της νόσου. Ευτυχώς τα μέχρι στιγμής στοιχεία αναδεικνύουν ποσοστά τεκνοποίησης, επιπλοκών της κύησης αλλά και υπογονιμότητας μετά τη συντηρητική χειρουργική θεραπεία του πρώιμου επιθηλιακού ωοθηκικού καρκίνου που

προσομοιάζουν με τα ποσοστά στον υγιή γενικό πληθυσμό. Στην πιο πρόσφατη έρευνα από την Κίνα, 5 στους 13 ασθενείς (38,5%) οι οποίες επιθυμούσαν εγκυμοσύνη αμέσως μετά την αρχική θεραπεία, τελικά πέτυχαν να τεκνοποιήσουν. Αυτό το ποσοστό θεωρείται ικανοποιητικό και ήταν παρόμοιο με προηγούμενες έρευνες που μελέτησαν το live birth rate σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών. Επίσης μελετήθηκε η πιθανή επίδραση της επικουρικής χημειοθεραπείας (την οποία έλαβαν 3 γυναίκες) και βρέθηκε ότι δε σχετίζεται με πιθανές εμβρυϊκές ανωμαλίες και επιπλοκές της κύησης [Jin Yin et al., Journal of Ovarian Research 12 (2019) 44]. Άλλη μια πρόσφατη έρευνα [Xuan Jiang et al., World Journal of Surgical Oncology 15 (2017) 154] έδωσε πάρα πολύ υποσχόμενα δεδομένα και στο θέμα της επιβίωσης αλλά και στον τοκετό ζώντων εμβρύων σε ασθενείς με καρκίνο ωοθήκης. Από τις 34 ασθενείς που επιχείρησαν να πετύχουν εγκυμοσύνη, καταγράφηκαν 32 εγκυμοσύνες και 28 ζώντα νεογνά. Μόνο 5 γυναίκες απέτυχαν και διαγνώστηκαν τελικά με υπογονιμότητα, 2 γυναίκες απέβαλλαν και σε 1 σημειώθηκε ενδομήτριος θάνατος εμβρύου. Καμία από αυτές δε χρειάστηκε μετέπειτα ριζικότερη επέμβαση και δεν καταγράφηκε θάνατος στην ομάδα των 34 ασθενών που προσπάθησαν για εγκυμοσύνη.

Στην κλινική πράξη, πολλές φορές θα χρειαστεί να αναβληθεί ο οικογενειακός προγραμματισμός μιας ασθενούς με καρκίνο των ωοθηκών, ενώ άλλες φορές μια γυναίκα μπορεί να αποφασίσει να επισπεύσει την εγκυμοσύνη αμέσως μετά τη θεραπεία είτε λόγω ηλικίας είτε λόγω συνυπάρχουσας ανεξήγητης υπογονιμότητας του ζεύγους. Οι διαθέσιμες λύσεις σε αυτές τις περιπτώσεις αναζητούνται φυσικά στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και περιλαμβάνουν:

- *Κατάψυξη εμβρύων:* Αποτελεί κοινά αποδεκτή λύση όταν είναι εφικτή, αφού τα ικανοποιητικά της αποτελέσματα έχουν αποδειχθεί από το 1983, οπότε και καταγράφηκε η πρώτη εγκυμοσύνη μετά από κρυοσυντήρηση εμβρύων. Στην περίπτωση όμως του ωοθηκικού καρκίνου, πολλές προϋποθέσεις πρέπει να πληρούνται για να επιλεχθεί αυτή η μέθοδος διατήρησης γονιμότητας. Αρχικά θα πρέπει η χειρουργική επέμβαση να είναι ασφαλές να αναβληθεί για τουλάχιστον δύο έως τρεις εβδομάδες, διάστημα στο οποίο λαμβάνουν χώρα οι διαδικασίες έως την ωοληψία. Επίσης θα πρέπει η ασθενής να έχει

σύντροφο ή να αποδέχεται τη δωρεά σπέρματος. Τέλος, δε συστήνεται η διέγερση των ωοθηκών αν η ασθενής λαμβάνει ή πρόκειται να λάβει χημειοθεραπεία λόγω της τεκμηριωμένα φτωχής απάντησης των ωοθηκών αλλά και της υψηλότερης γοναδοτοξικότητας των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων σε ωριμότερες μορφές των ωοθυλακίων. Τα πρωτόκολλα διέγερσης των ωοθηκών από την τρίτη μέρα του κύκλου ή με χορήγηση ενδομυϊκά υψηλών δόσεων γοναδοτροπίνης για 8 έως 14 ημέρες είναι εξίσου αποτελεσματικά. Μετά την ωοληψία τα ωάρια εξετάζονται, διενεργείται IVF ή ICSI και τα έμβρυα κρυσσοσυντηρούνται μέχρι την ολοκλήρωση της θεραπείας και την εμβρυομεταφορά.

- *Κατάψυξη ωαρίων:* Όπως και στην κρυσσοσυντήρηση εμβρύων, απαιτείται και στην κατάψυξη ώριμων ωαρίων κάποιο πρωτόκολλο διέγερσης των ωοθηκών (π.χ. καθημερινές ενέσεις γοναδοτροπινών) και ωοληψία υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση. Στα πλεονεκτήματα αυτής της μεθόδου συγκαταλέγονται η διατήρηση γονιμότητας σε περίπτωση έλλειψης συντρόφου ή μη αποδεκτής δωρεάς σπέρματος και η δυνατότητα λήψης ανώριμων ωαρίων διεγχειρητικά για μελλοντική *in vitro* ωρίμανση, αν και αυτή βρίσκεται ακόμα σε πειραματικό στάδιο. Αξίζει να σημειωθεί ότι η κατάψυξη ωαρίων ακόμη μέχρι σήμερα σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά επίτευξης εγκυμοσύνης σε σχέση με την κατάψυξη εμβρύων (4,6% έως 12% έναντι 30% έως 40%).
- *Κατάψυξη ωοθηκικού ιστού:* Είναι μια μέθοδος η οποία έχει το μεγάλο πλεονέκτημα ότι μπορεί να προσφερθεί στη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών στις οποίες είναι δυνατόν να διατηρηθεί τουλάχιστον ένα μέρος της μιας ωοθήκης (μικρές – εφηβικές ηλικίες, με ή χωρίς σύντροφο και σε περιπτώσεις όπου η ωοθηκική διέγερση είναι απαγορευτική όπως σε ορμονοεξαρτώμενους όγκους). Συνήθως μετά την αναθέρμανση του ωοθηκικού ιστού ακολουθεί ετερότοπη ή ορθότοπη αυτομεταμόσχευσή του, γεγονός που καθιστά αυτή τη μέθοδο επίφοβη σε περιπτώσεις όπου το αίτιο του καρκίνου υποβόσκει εντός της ωοθήκης (π.χ. BRCA μεταλλάξεις). Όμως η *in*

vitro ωρίμανση των ωαρίων μπορεί να προσφέρει στο μέλλον λύση και σε αυτό το πρόβλημα. Συνήθως λαμβάνεται διεγχειρητικά (ή και λαπαροσκοπικά) ωοθηκικός φλοιός 0,5 έως 2 cm και καταψύχεται (υαλοποίηση). Ιδανικά ασθενείς κάτω των 40 ετών επιλέγονται για κατάψυξη ωοθηκικού ιστού λόγω καλύτερης ωοθηκικής εφεδρείας. Πρέπει όμως να ενημερωθούν οι υποψήφιος ασθενείς ότι η μέθοδος αυτή, αν και έχει καλά υποσχόμενα αποτελέσματα ήδη, βρίσκεται ακόμη σε πειραματικό στάδιο.

Στους μη-επιθηλιακούς καρκίνους των ωοθηκών δύο βασικά δεδομένα διέπουν την επιτυχημένη ή αποτυχημένη προσπάθεια εγκυμοσύνης και τεκνοποίησης. Από τη μία η ασφάλεια της διατήρησης της γονιμότητας με συντηρητικές επεμβάσεις δεν έχει πλήρως εξακριβωθεί λόγω κυρίως της σπανιότητας της νόσου και της έλλειψης μεγάλων ερευνών, και αυτό αυξάνει την πιθανότητα διενέργειας ριζικότερης χειρουργικής επέμβασης στην πράξη. Από την άλλη οι όγκοι αυτοί εμφανίζονται κατεξοχήν σε νεαρές ηλικίες προστάζοντας πολλές φορές τη διατήρηση της γονιμότητας. Οι παρακάτω έρευνες αναφοράς στη διεθνή βιβλιογραφία είναι ενδεικτικές ως προς την επίτευξη εγκυμοσύνης/τεκνοποίησης μετά από αρχική θεραπεία μη-επιθηλιακών όγκων:

[Zanetta G. et al., Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 19 (2001) 1015-20] 169 γυναίκες με καρκίνο εκ γεννητικών οργάνων μελετήθηκαν. 138 αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά και 128 διατήρησαν τον εμμηνορυσιακό τους κύκλο μετά την επέμβαση. Τελικά σημειώθηκαν 55 εγκυμοσύνες από 32 ασθενείς.

[Tangir J. et al., Obstetrics and Gynecology 101 (2003) 251-7] 106 γυναίκες με μη-επιθηλιακό καρκίνο μελετήθηκαν, εκ των οποίων 64 αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά, 32 διατήρησαν τον εμμηνορυσιακό τους κύκλο και σε 29 ασθενείς σημειώθηκαν συνολικά 38 εγκυμοσύνες.

[Low JJ et al., Cancer 89 (2000) 391-8] 74 ασθενείς με καρκίνο εκ γεννητικών κυττάρων αντιμετωπίστηκαν όλες συντηρητικά και σημειώθηκαν 19 εγκυμοσύνες.

[Iavazzo et al., The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynecology 35 (2015) 331-5] Από 350 ασθενείς με κοκκιοκυτταρικό καρκίνο των ωοθηκών, μόνο σε 171 (περίπου 50%) ήταν βιώσιμη η επέμβαση διατήρησης

γονιμότητας. Επίσης μόνο 15 ασθενείς πέτυχαν εγκυμοσύνη μετά την επέμβαση.

Φαίνεται λοιπόν ότι το επιθυμητό τελικό αποτέλεσμα – δηλαδή η επίτευξη εγκυμοσύνης και απόκτηση παιδιού – εξαρτάται απόλυτα από τον ιστολογικό τύπο και την προέλευση του μη-επιθηλιακού όγκου, εκτός από τα υπόλοιπα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά (στάδιο, grade).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Ειδικά Θέματα και Μελλοντικές Προοπτικές στη Διατήρηση Γονιμότητας στον Καρκίνο του Ενδομητρίου και των Ωοθηκών

4.1 Η Παρουσία Οιστρογονικών ή/και Προγεστερονικών Υποδοχέων (PgR) στον Καρκίνο του Ενδομητρίου ως Προγνωστικός Παράγοντας Επιτυχούς Ορμονικής Θεραπείας

Σε αρκετές έρευνες στον πρώιμο καρκίνο του ενδομητρίου έγινε προσπάθεια να αναγνωρισθεί κατά πόσο οι οιστρογονικοί ή/και προγεστερονικοί υποδοχείς του καρκίνου του ενδομητρίου (Progesterone Receptors - PgR) μπορούν να προβλέψουν την επιτυχή ή μη έκβαση της θεραπείας με προγεστερινοειδή. Στην έρευνα του κ. Duska που έχει αναφερθεί ήδη, η παρουσία ή απουσία αυτών των υποδοχέων ήταν ανάλογη μεταξύ καλών και πτωχών απαντητριών. Ωστόσο άλλες έρευνες έχουν αναδείξει ότι η απάντηση στη θεραπεία με προγεστερινοειδή ήταν στατιστικά σημαντικά εξαρτημένη από την παρουσία ή όχι των PgR. Σε μία παλιότερη εξειδικευμένη έρευνα πάνω στους υποδοχείς στεροειδών [Ehrlich CE et al., Am J Obstet Gynecol. 158 (1988) 796-807] βρέθηκε ότι 60% των ασθενών που ήταν PgR-θετικοί είχαν καλή απάντηση στη θεραπεία με προγεστερόνη σε σχέση με μόνο 18% των ασθενών που ήταν PgR-αρνητικοί. Κατά τον ίδιο τρόπο, σε μια άλλη έρευνα [Ingram SS et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys. 17 (1989) 21-27] αναδείχθηκε η απουσία PgR στον καρκίνο του ενδομητρίου ως ο πλέον σημαντικός παράγοντας υποτροπής της νόσου. Τέλος, σε μια μικρότερης κλίμακας έρευνα όπου μελετήθηκαν μόλις 9 ασθενείς [Yamazawa K et al., Hum Reprod. 22 (2007) 1953-1958] βρέθηκε ότι όλες οι ασθενείς με πλήρη απάντηση εκφράζουν PgR σε σύγκριση με μόνο 50% PgR-αρνητικών ασθενών.

Συμπερασματικά, δεν φαίνεται να υπάρχει απόλυτη ανάγκη για έλεγχο ρουτίνας της έκφρασης PgR στο ενδομήτριο πασχόντων από καρκίνο του ενδομητρίου. Επίσης η προσπάθεια ορμονικής θεραπείας σε γυναίκες PgR-αρνητικές δε θα πρέπει να αναβάλλεται αφού με τα μέχρι στιγμής στοιχεία το 50% εξ αυτών θα ανταποκριθεί. Ο ακριβής μελλοντικός ρόλος της εξέτασης PgR σε αυτές τις ασθενείς αναμένεται να προσδιορισθεί με περισσότερες και μεγαλύτερης έκτασης μελέτες.

4.2 Η Θέση της Επικουρικής Χημειοθεραπείας και Ακτινοθεραπείας μετά τις Επεμβάσεις Διατήρησης Γονιμότητας στον Καρκίνο του Ενδομητρίου και των Ωοθηκών

Οι ανεπιθύμητες δράσεις των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων στην ωοθηκική λειτουργία είναι διαφόρου βαθμού και τύπου ανάλογα με την ηλικία της ασθενούς, τους κύκλους χημειοθεραπείας, τη δόση, τον τύπο και τον τρόπο δράσης του φαρμάκου. Οι κύριοι τύποι χημειοθεραπευτικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στους γυναικολογικούς καρκίνους σε όλες τις ηλικίες είναι: αλκυλιωτικοί παράγοντες (κυκλοφωσφαμίδη και ισοφωσφαμίδη), παράγωγα πλατίνας (σισπλατίνη και καρβοπλατίνη), ταξάνες (πακλιταξέλη), ανθρακυκλίνες (δοξορουμπικίνη) και αντιμεταβολίτες (γемσιταμπίνη και 5-φθοριουρακίλη). Οι αλκυλιωτικοί παράγοντες είναι υψηλά γοναδοτοξικοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες. Εκτός των κυττάρων τις κακοήθειας έχουν ως στόχο τα ωοθυλάκια όλων των σταδίων ωρίμανσής τους, οδηγώντας σε ωοθυλακική ατρησία, ωοθηκική ανεπάρκεια και μη αναστρέψιμη αμηνόρροια με μεγάλη συχνότητα (πάνω από 70% πιθανότητα) και έτσι δεν προσφέρονται για να χορηγηθούν σε καρκινοπαθείς που θέλουν να διατηρήσουν τη γονιμότητά τους. Τα παράγωγα πλατίνας και οι ταξάνες έχουν χαρακτηριστεί ως μετρίου κινδύνου για μόνιμη βλάβη και αμηνόρροια (30% έως 70%) ενώ τα διαθέσιμα πρωτόκολλα χημειοθεραπείας με αντιμεταβολίτες και ανθρακυκλίνες έχουν συσχετισθεί με χαμηλότερο κίνδυνο γοναδοτοξικότητας (λιγότερο από 30%) και έχουν προταθεί όταν η χημειοθεραπεία κρίνεται απαραίτητη σε νεαρές γυναίκες που πρόκειται να κρυσυντηρήσουν ωάρια ή ωοθηκικό ιστό στο μέλλον. Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν έχουν μελετηθεί όλοι οι

πιθανοί συνδυασμοί χημειοθεραπευτικών παραγόντων ως προς τη γοναδοτοξικότητα, αν και σε γενικές γραμμές θεωρείται ότι η προσθήκη δευτέρου φαρμάκου την αυξάνει. Ως παράδειγμα αναφέρεται ότι έχει βρεθεί πως η προσθήκη μιας ανθρακυκλίνης μαζί με ταξάνη αυξάνει την επίδραση στις ωοθήκες και ο συνδυασμός κρίνεται υψηλού κινδύνου για πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια. Επίσης τα δεδομένα από την επίδραση της χημειοθεραπείας στη γονιμότητα στον γυναικολογικό καρκίνο είναι λιγοστά λόγω του συνδυασμού μικρού αριθμού νεαρών ασθενών – μεγάλου αριθμού ριζικών χειρουργικών επεμβάσεων σε αυτόν τον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών.

Η ακτινοθεραπεία στην πύελο και την κατώτερη κοιλία, εκτός από το υψηλό ρίσκο μόνιμης δευτεροπαθούς αμηνόρροιας, μπορεί να προκαλέσει βλάβες στη μήτρα και τα μητριαία αγγεία, καθιστώντας αδύνατη την εγκυμοσύνη και τελικά την τεκνοποίηση. Παρότι σήμερα η ακτινοθεραπεία φαίνεται κατά κύριο λόγο στη γυναικολογία να περιορίζεται σε προχωρημένου σταδίου νόσους και μεγάλης έκτασης όγκους, νέες τεχνικές – στερεοτακτικές θεραπείες ακρίβειας (π.χ. ακτινοθεραπεία πρωτονίων) μπορούν θεωρητικά να βοηθήσουν τον ακτινοθεραπευτή να προστατεύσει τα έσω γεννητικά όργανα της γυναίκας από υψηλές δόσεις ακτινοβολίας, και άρα να ελαχιστοποιήσει την πιθανότητα απώλειας της γονιμότητας. Η ιονίζουσα ακτινοβολία που χρησιμοποιείται μπορεί να προκαλέσει αμεσότητα βλάβη στις αλυσίδες DNA στο ωοθυλάκιο, και να οδηγήσει τελικά σε ωοθυλακική ατροφία και μείωση έως και εξάλειψη της ωοθηκικής εφεδρείας. Γενικά τα ωοκύτταρα είναι εξαιρετικά ακτινοευαίσθητα. Η δόση ακτινοβολίας που προκαλεί στειρότητα (ορίζεται ως η δόση με την οποία συμβαίνει πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια αμέσως μετά την ακτινοθεραπεία σε 97,5% των ασθενών) βρέθηκε να βαίνει μειούμενη με την αύξηση της ηλικίας της ασθενούς, από 20,3 Gy στη γέννηση σε 14,3 Gy στα 30 έτη. Δόσεις πάνω από 6 Gy σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες 40 ετών και άνω θεωρείται σχεδόν σίγουρο ότι θα οδηγήσουν σε αμηνόρροια. Από αυτά τα δεδομένα φαίνεται ότι η ακτινοβολία σε γυναίκες με καρκίνο των ωοθηκών που θέλουν να διατηρήσουν τη γονιμότητά τους δεν είναι βιώσιμη επιλογή. Στον καρκίνο του ενδομητρίου, αν και στη διατήρηση γονιμότητας θεωρείται πολύ αμφιλεγόμενη τεχνική, θα μπορούσε με νεότερες πιο στοχευμένες τεχνικές ακτινοβολίας και πιθανώς με την χειρουργική

μετεμφύτευση των ωοθηκών σε υψηλότερη θέση στην κοιλία να χρησιμοποιηθεί η ακτινοθεραπευτική. Η ακτινοβολήση όμως και της μήτρας δεν είναι ελεύθερη επιβάρυνσης της γονιμότητας. Έχει συνδεθεί με υπογονιμότητα και επιπλοκές της κύησης όπως αυτόματες εκβολές, πρόωρο τοκετό, ανώμαλες προβολές, ανώμαλες προσφύσεις του πλακούντα και χαμηλό βάρος νεογνού. Πιστεύεται ότι όλες αυτές οι επιπλοκές οφείλονται στη μυομητρική ίνωση, στις βλάβες της αγγείωσης/αιμάτωσης της μήτρας και σε βλάβες στο ενδομήτριο. Μάλιστα έχει βρεθεί ότι η έκθεση της μήτρας σε ακτινοβολία στην εφηβική ή παιδική ηλικία έχει χειρότερες επιπτώσεις από ότι στην ενήλικη μήτρα. Επίσης δεν πρέπει να λησμονείται και η επίδραση της ακτινοβολίας στην περιοχή του κρανίου, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε δευτεροπαθή αμηνόρροια και υπογονιμότητα, αφού διαταράσσεται ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες.

Συνοψίζοντας, στον καρκίνο του ενδομητρίου και των ωοθηκών όταν επιθυμούμε ταυτόχρονη διατήρηση γονιμότητας, φαίνεται ότι αργά αλλά σταθερά κερδίζουν έδαφος οι συμπληρωματικές χημειοθεραπευτικές παρεμβάσεις, ενώ η ακτινοθεραπεία φαντάζει απαγορευτική όσο τα όργανα-στόχος του ακτινοβοληθέντος πεδίου εμφανίζουν με μεγάλη συχνότητα επιπλοκές που επιβαρύνουν την γονιμοποιητική ικανότητά τους.

4.3 Μελλοντικές Προοπτικές Διατήρησης της Γονιμότητας στον Γυναικολογικό Καρκίνο με την In Vitro Ωρίμανση Ωοθυλακίων

Παρότι στον τομέα της γυναικολογικής (χειρουργικής ή μη) ογκολογίας έχουν γίνει τεράστια βήματα, ιδίως στο ζήτημα της διατήρησης της γονιμότητας σε γυναίκες με καρκίνο, στον τομέα της αναπαραγωγικής ιατρικής οι πιο δημοφιλείς και επιτυχημένες μέθοδοι διατήρησης της γονιμότητας εξακολουθούν ακόμη και σήμερα να είναι η κατάψυξη ωαρίων και εμβρύων, οι οποίες απαιτούν καθυστέρηση των εκάστοτε ογκολογικών θεραπειών, για να επιτευχθεί ορμονική διέγερση των ωοθηκών και λήψη ώριμων Metaphase-II (MII) ωαρίων. Αυτή όμως μπορεί να μην είναι μια αποδεκτή επιλογή, όπως σε περιπτώσεις καρκίνου σε προεφηβική ηλικία, πολύ επιθετικούς τύπους καρκίνου και ανάγκη άμεσης χημειοθεραπευτικής παρέμβασης. Βέβαια

υπάρχει σήμερα και η επιλογή κατάψυξης ωοθηκικού ιστού, όμως η αυτομεταμόσχευση αυτού κρύβει τον κίνδυνο επανεισαγωγής καρκινικών κυττάρων στην ασθενή, όπως προαναφέρθηκε.

Η *in vitro* ανάπτυξη και ωρίμανση ωοθυλακίων (*in vitro* maturation – IVM) η οποία άρχισε να μελετάται την τελευταία δεκαετία έχει τη δυναμική να προσφέρει μια σωτήρια επιλογή διατήρησης της γονιμότητας σε κορίτσια και πολύ νεαρές γυναίκες με καρκίνο των ωοθηκών αλλά και σε άλλους καρκίνους. Αυτή η τεχνική έχει το μεγάλο πλεονέκτημα ότι εξαφανίζει την ανάγκη για ορμονική διέγερση των ωοθηκών *in vivo*, και φυσικά παρακάμπτει την ανάγκη για αυτομεταμόσχευση ωοθηκικού ιστού εξαλείφοντας τον κίνδυνο να επανεισέλθουν καρκινικά κύτταρα στην ασθενή. Από έρευνες σε ποντικούς και άλλα μεγαλύτερα θηλαστικά αναπτύχθηκαν επιτυχώς *in vitro* συστήματα καλλιέργειας ωοθυλακίων τα οποία απέδωσαν ώριμα ωάρια, έτοιμα προς εξωσωματική γονιμοποίηση και μετέπειτα εμβρυομεταφορά. Ωστόσο, η μεταφορά αυτών των συστημάτων στον άνθρωπο αποδεικνύεται μέχρι και σήμερα μεγάλη πρόκληση, και πιο συγκεκριμένα είναι εξαιρετικά δύσκολες όλες οι *in vitro* διαδικασίες για την ανάπτυξη των προκοιλοτικών ωοθυλακίων προς μειωτικά ικανά ανθρώπινα ωάρια στο στάδιο της μετάφασης II.

Μεγάλο βήμα προς τα εμπρός στο θέμα της *in vitro* ωρίμανσης ανθρώπινων ωοθυλακίων έγινε με αμερικάνικη έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2015 [Xiao S. et al., *Scientific Reports* 5:17323] η οποία περιλάμβανε 44 νεαρές καρκινοπαθείς κάτω των 30 ετών. Τα άωρα ωοθυλάκια τα οποία ελήφθησαν από αυτές τις ασθενείς υπέστησαν *in vitro* ωρίμανση δύο σταδίων σε μια προσπάθεια να «προσομοιωθεί» το πραγματικό δυναμικό περιβάλλον ανάπτυξής τους στον οργανισμό. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι γυναίκες οι οποίες είχαν υποβληθεί σε χημειο- ή ακτινο-θεραπεία είχαν μικρότερο αριθμό διαθέσιμων ωοθυλακίων, γεγονός που αποδεικνύει την μέχρι ένα βαθμό γοναδοτοξικότητα αυτών των θεραπειών. Στο πρώτο στάδιο, τα ωοθυλάκια αναπτύχθηκαν με κατάλληλα καλλιεργητικά υλικά σε ένα τρισδιάστατο (όχι σε επίπεδη επιφάνεια) αλγινικό υλικό με βάση μια υδρογέλη μέχρι το αρχόμενο κοιλοτικό στάδιο. Αυτό το περιβάλλον του πρώτου σταδίου προσομοιάζει το πραγματικό περιβάλλον των ωοθηκών και επιτρέπει την αλληλεπίδραση με τα κύτταρα της κοκκώδους στιβάδας τους. Στο δεύτερο στάδιο, μεταφέρθηκαν τα ωοθυλάκια με άντρο σε χαμηλής πρόσφυσης αντικειμενοφόρες πλάκες (*low-*

attachment plates). Έτσι δημιουργήθηκε ένα δεύτερο απαραίτητο περιβάλλον, το οποίο προσομοιάζει με την πιο χαλαρή περιμελωδή περιοχή της ωοθήκης, και παρατηρήθηκε ότι όλα τα ωοθυλάκια συνέχισαν να αναπτύσσονται περαιτέρω, και 4 στα 20 (20%) παρήγαγαν ωάρια στο στάδιο της μετάφασης II, τα οποία απώθησαν και το πρώτο πολικό σωματίο. Βέβαια αυτή είναι μια επίπονη και χρονοβόρα διαδικασία (περίπου δύο μήνες καλλιέργειας και παρακολούθησης των ωοθυλακίων σε δύο διαφορετικές συνθήκες) και επίσης προς το παρόν υπάρχουν και ηθικά διλήματα και νομοθεσία ιατρικής δεοντολογίας που αποτρέπουν τη γονιμοποίηση και εμφύτευση γονιμοποιημένων ωαρίων που προήλθαν από in vitro ωρίμανση. Όμως αδιαμφισβήτητα τα οφέλη αυτής της τεχνικής στο μέλλον θα είναι τεράστια και θεωρητικά θα φέρουν τη βέλτιστη λύση κατάψυξης ωοθηκικού ιστού και σε δεύτερο χρόνο εξωσωματικής γονιμοποίησης εξ ολοκλήρου in vitro.

4.4 Μελλοντικές Προοπτικές Διατήρησης της Γονιμότητας στον Γυναικολογικό Καρκίνο με τη Μεταμόσχευση Μήτρας

Όλες οι στρατηγικές διατήρησης γονιμότητας σε καρκινοπαθείς νεαρές γυναίκες επικεντρώνονται ως επί το πλείστον σε πρώιμου σταδίου όγκους, στους οποίους η ολική αφαίρεση των αναπαραγωγικών οργάνων (μήτρα, σάλπιγγες, ωοθήκες) δεν είναι απαραίτητη ή η διατήρησή τους κρίνεται ασφαλής. Στα υπόλοιπα προχωρημένα στάδια καρκίνου η εξαρτηματοεκτομή και η υστερεκτομή στις πάσχουσες είναι τεκμηριωμένα επιβεβλημένα για να διατηρηθούν οι ίδιες στη ζωή. Οι μόνες μέχρι στιγμής επιλογές μητρότητας στο μέλλον για τις γυναίκες που έχουν υποστεί υστερεκτομή συγκεκριμένα, είναι η υιοθεσία ή η παρένθετη μητρότητα μετά από κατάψυξη δικών τους ωαρίων ή εμβρύων, γονιμοποίηση in vitro (IVF ή ICSI) και εμβρυομεταφορά σε άλλη γυναίκα που έχει συναινέσει να κυοφορήσει και να παραδώσει για υιοθεσία το νεογνό αμέσως μετά τον τοκετό.

Μια δημοσίευση του 2015 από τη Σουηδία [Brännström M. et al., Lancet 385 (2015) 607-616] έφερε επανάσταση και νέες ελπίδες σε γυναίκες που δεν έχουν μήτρα είτε από καλοήθεις είτε από κακοήθεις παθήσεις. Μία 35χρονη

γυναίκα με σύνδρομο Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (συγγενής απλασία/αγενεσία της μήτρας) έλαβε μόσχευμα μήτρας μετά από επιτυχή επέμβαση μεταμόσχευσης στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο Sahlgrenska στο Γκέτεμποργκ της Σουηδίας. Η δότρια ήταν μία 61 ετών υγιής γυναίκα η οποία είχε στο παρελθόν δύο φυσιολογικούς τοκετούς και ανάρρωσε χωρίς επιπλοκές μετά την αφαίρεση του μητριάου μοσχεύματος. Πριν τη μεταμόσχευση η 35χρονη είχε κρυσυντηρήσει επιτυχώς 11 έμβρυα. Η πρώτη έμμηνος ρύση στην λήπτρια μετά τη μεταμόσχευση συνέβη 43 ημέρες μετά την επέμβαση και συνέχισε έπειτα να έχει κανονικό κύκλο μέσου όρου 32 ημερών. Ένα έτος μετά τη μεταμόσχευση μεταφέρθηκε ένα και μόνο έμβρυο στη λήπτρια μήτρας, το οποίο είχε ως αποτέλεσμα με αυτήν την πρώτη προσπάθεια, επίτευξη εγκυμοσύνης. Φυσικά σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης η 35χρονη λάμβανε τριπλό ανοσοκατασταλτικό σχήμα (τακρόλιμους, αζαθειοπρίνη και κορτικοστεροειδή) και εμφάνισε ένα επεισόδιο ήπιας απόρριψης το οποίο αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με κορτικοστεροειδή (ενώ είχε άλλα δύο παρόμοια επεισόδια προ εγκυμοσύνης). Η ανάπτυξη του εμβρύου και οι ροές στις μητριάδες και τις ομφαλικές αρτηρίες ήταν φυσιολογικά καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όμως στην ηλικία κύησης 31 εβδομάδων και 5 ημερών διαγνώστηκε με προεκλαμψία και εισήχθη στο νοσοκομείο όπου 16 ώρες αργότερα υπεβλήθη σε καισαρική τομή λόγω παθολογικού καρδιοτοκογραφήματος. Η λήπτρια μήτρας τελικά απέκτησε ένα άρρεν ζων νεογνό με φυσιολογικό για την ηλικία κύησης βάρος (1775 γρ.) και με APGAR σκορ 9, 9 και 10. Αυτή ήταν η πρώτη παγκοσμίως γέννηση ζώντως νεογνού μετά από μεταμόσχευση μήτρας, και απέδειξε ότι είναι δυνατό να αποκτηθεί τέκνο μετά από δωρεά μητριάου μοσχεύματος. Μια πιο ρεαλιστική όμως ματιά σε αυτό το report από τη Σουηδία, αναδεικνύει τα πολλά εμπόδια που πρέπει να προσπεραστούν στο μέλλον για να θεωρηθεί βιώσιμη, ασφαλής και αποδεκτή η μεταμόσχευση μήτρας με σκοπό την εγκυμοσύνη και τεκνοποίηση της λήπτριας. Οι μεγάλες δόσεις ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων που χρειάζονται οι λήπτριες μοσχευμάτων σήμερα δεν είναι ελεύθερες άλλων δυσμενών συνεπειών, όπως η πιθανή ταχεία υποτροπή ή εμφάνιση καρκίνου και οι ευνοϊκές συνθήκες για ανάπτυξη λοιμώξεων. Επίσης η πυελική ακτινοθεραπεία που πιθανώς να είναι αναγκαία για την επίτευξη ανοσοκαταστολής, όπως προαναφέρθηκε δεν είναι απόλυτα

συμβατή ακόμα με τη διατήρηση της γονιμότητας, και μπορεί επιπρόσθετα να επιφέρει μετακινικές βλάβες στα πολύτιμα αγγεία της μήτρας. Τέλος, ακόμα και σε άριστη χειρουργική τεχνική με άριστο χειρουργικό αποτέλεσμα, η κύηση σε μεταμοσχευμένη μήτρα πάντα θα είναι υψηλού κινδύνου και το ρίσκο προεκλαμψίας και ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης θα παραμένει υψηλό, προσθέτοντας έναν ακόμα μεγάλο παράγοντα κινδύνου στις ήδη πολύπαθες γυναίκες. Άρα ενδεχομένως η μεταμόσχευση μήτρας να αποτελέσει ρεαλιστική λύση στο απώτερο μέλλον, οπότε ίσως νεότερα στοχευμένα φαρμακευτικά σκευάσματα ή άλλου είδους θεραπείες από τη μία να μπορούν εξαλείψουν τον κίνδυνο απόρριψης μοσχεύματος και από την άλλη να προλάβουν την εμφάνιση προεκλαμψίας.

Σύνοψη ΜΔΕ

Στο παρόν σύγγραμμα έγινε μια προσπάθεια να αναφερθούν οι τρόποι αντιμετώπισης του καρκίνου του ενδομητρίου και ωοθηκών σε αναπαραγωγικές ηλικίες, με όλες τις προκλήσεις και τα διλήμματα που καλείται να προσπεράσει ο ειδικός γυναικολόγος στο εγχείρημά του για διατήρηση της γονιμότητας στον ευαίσθητο αυτό πληθυσμό. Τα κύρια σημεία-κλειδιά της διατήρησης γονιμότητας στον καρκίνο του ενδομητρίου και των ωοθηκών συνοψίζονται παρακάτω:

- Προϋποθέσεις εφαρμογής της θεραπείας του καρκίνου του ενδομητρίου με προγεστερινοειδή είναι η ισχυρή επιθυμία για διατήρηση γονιμότητας, ο ενδομητριοειδής τύπος, το στάδιο IA κατά FIGO, ο βαθμός διαφοροποίησης grade 1, το βάθος διήθησης ενδομητρίου <50%, η απουσία μεταστάσεων, συμμετοχής λεμφαδένων ή ωοθηκών στη νόσο και η δυνατότητα συμμόρφωσης της ασθενούς στη συστηματική θεραπεία και παρακολούθηση.
- Χρειάζονται περισσότερες, μεγαλύτερες και αναδρομικές έρευνες πάνω στη συντηρητική αντιμετώπιση του καρκίνου του ενδομητρίου με προγεστερινοειδή οι οποίες θα οδηγήσουν σε πιο σαφή, ασφαλή και τεκμηριωμένα πρωτόκολλα εφαρμογής αυτής της θεραπείας ακόμα και στο επίπεδο του ιατρού. Φυσικά όλες οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν για τα αυτά τα δεδομένα και να κατανοήσουν ότι η χειρουργική επέμβαση μπορεί να είναι απαραίτητη στο μέλλον.
- Μη επεμβατικές ή ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές σταδιοποίησης του καρκίνου του ενδομητρίου περιλαμβάνουν τη λήψη βιοψιών ενδομητρίου (προτιμάται η διαγνωστική απόξεση), η εξέταση αυτών από δύο τουλάχιστον ανεξάρτητους και έμπειρους παθολογοανατόμους, οι ειδικές απεικονιστικές εξετάσεις (προτιμάται η contrast enhanced MRI από τη CT και τον TVUS), ο έλεγχος καρκινικών δεικτών (κυρίως Ca-125) και υπό αμφιβολίας επαρκούς σταδιοποίησης η λαπαροσκόπηση.
- Τα συχνότερα σκευάσματα προγεστερινοειδών που χρησιμοποιούνται σήμερα στην καταπολέμηση του πρώιμου καρκίνου του ενδομητρίου είναι η οξείκη μεδροξυπρογεστερόνη (MPA) και η οξείκη μεγεστρόλη (MA), ενώ

σημαντικός φαίνεται ότι θα είναι στο μέλλον και ο ρόλος των ενδομητρίων συσκευών αποδέσμευσης λεβονοργεστρέλης (LNG-IUDs). Για την MPA προτείνονται δόσεις 400 έως 600 mg/d και για την MA 160 έως 320 mg/d ενώ ένα εύλογο χρονικό διάστημα θεραπείας θεωρούνται οι 6 μήνες.

- Οι υποτροπές του καρκίνου του ενδομητρίου μετά από πλήρη απάντηση και η ευκολία αντιμετώπισής τους, η ταυτόχρονη παρουσία καρκίνου στις ωοθήκες και η επιβίωση (πενταετής, συνολική) θεωρούνται οι καλύτεροι δείκτες ασφαλείας της συντηρητικής αντιμετώπισης στην ερευνητική μεθοδολογία. Οι υποτροπές παρότι συχνές (30% έως 40%) έχει αποδειχθεί ότι αντιμετωπίζονται εύκολα με το ίδιο πρωτόκολλο χορήγησης προγεστερόνης ή καθυστερούν κατά πολύ να εμφανιστούν με συντηρητικές κυκλικές δόσεις προγεστερόνης. Η συνύπαρξη σε αυτές τις νεαρές ηλικίες και τα πρώιμα στάδια καρκίνου ενδομητρίου και ωοθηκών είναι μικρή (~5%) αλλά πρέπει πάντα να διερευνάται. Η πενταετής επιβίωση είναι εξαιρετική στο στάδιο IA – πάνω από 93%.
- Η εγκυμοσύνη και η τεκνοποίηση μετά από επιτυχημένη θεραπεία του καρκίνου του ενδομητρίου με προγεστερινοειδή φαίνεται να επιτυγχάνεται χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα ή επιπλοκές και σε ποσοστό παρόμοιο με το γενικό πληθυσμό. Δεν πρέπει η θεραπεία αυτή να συνεχίζεται πάνω από 2 έτη λόγω της δυσμενούς επίδρασης στη δεκτικότητα του ενδομητρίου για εμφύτευση του εμβρύου. Η καλύτερη εξέταση καλής δεκτικότητας του ενδομητρίου είναι το διακολπικό υπερηχογράφημα (επιθυμητό πάχος ενδομητρίου >5mm)
- Στην περίπτωση υποβοηθούμενης αναπαραγωγής μετά την ορμονική θεραπεία του καρκίνου του ενδομητρίου, έχει μελετηθεί και έχει βρεθεί ότι τα σκευάσματα με δράση γοναδοτροπινών που χρησιμοποιούνται είναι ασφαλή και δεν αυξάνουν τις υποτροπές. Παρόλα αυτά υπάρχουν και ειδικά πρωτόκολλα (controlled ovarian hyperstimulation – COH) με διατήρηση χαμηλών επιπέδων οιστρογόνων. Επίσης σε σύγκριση με την εμβρυομεταφορά στον ίδιο κύκλο με την ωοληψία (φρέσκος κύκλος) αποδείχθηκε ότι η κατάψυξη ωαρίων/εμβρύων και εμβρυομεταφορά σε μελλοντικό κύκλο (κατεψυγμένος κύκλος) είναι το ίδιο αποτελεσματική.

- Ο καρκίνος των ωθηκών είναι αμιγώς χειρουργικά θεραπεύσιμος, και όταν αναφερόμαστε στη «συντηρητική» αντιμετώπισή του με σκοπό τη διατήρηση της γονιμότητας εννοούμε την απλή κυστεκτομή ή την ετερόπλευρη ωθηκεκτομή/εξαρτηματεκτομή. Αυτή η προσέγγιση είναι ασφαλής μόνο στο στάδιο IA και grade 1 ή 2 της νόσου. Από το στάδιο IC και το βαθμό διαφοροποίησης 3 και άνω καθώς και σε πολύ επιθετικές μορφές (π.χ. διαυγοκυτταρικός τύπος) είναι αμφιλεγόμενη η διατήρηση ωθηκικού ιστού και μήτρας ή και απαγορευτική σε πολύ προχωρημένα στάδια. Η επικουρική μη-γοναδοτοξική χημειοθεραπεία έχει βελτιώσει την επιβίωση και στηρίζει το εγχείρημα της διατήρησης γονιμότητας στον ωθηκικό καρκίνο.
- Στον ενδομητριοειδή ιστολογικό τύπο καρκίνου των ωθηκών θα χρειαστεί και λήψη βιοψίας ενδομητρίου για αποκλεισμό τυχόν κακοήθειας στο ενδομήτριο, ενώ στον βλεννώδη τύπο συστήνεται και η σκωληκοειδεκτομή για να διευκρινιστεί η πιθανή εντερική προέλευση του όγκου.
- Οι φορείς μεταλλάξεων BRCA-1 θα πρέπει να παροτρύνονται να ολοκληρώσουν τον οικογενειακό προγραμματισμό τους στα 35 έως 40 έτη, ενώ οι φορείς BRCA-2 στα 40 έως 45 έτη, και έπειτα συστήνεται προγραμματισμός προληπτικής εξαρτηματεκτομής. Τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας πρέπει επίσης να εξεταστούν για αυτές τις μεταλλάξεις.
- Οι μη-επιθηλιακοί όγκοι των ωθηκών είναι εξαιρετικά σπάνιοι (10% των όγκων της ωθήκης) αλλά συχνά προτιμούν τις νεαρές ηλικίες. Κύριοι εκπρόσωποι αυτών είναι οι όγκοι γεννητικών κυττάρων (GCT) και οι όγκοι γεννητικής ταινίας – στρώματος (SCST). Λόγω της σπανιότητάς τους είναι πολύ δύσκολη η σταδιοποίηση, η πρόγνωση και η αντιμετώπισή τους βάσει σαφώς καθορισμένων πρωτοκόλλων.
- Όσον αφορά τους όγκους εκ γεννητικών κυττάρων, το δυσγερμίνωμα ευτυχώς συχνότερα (70%) ανευρίσκεται σε πρώιμο στάδιο, αντιμετωπίζεται συνήθως με απλή κυστεκτομή, μόσο σε 10%-20% εμπλέκονται και τα δύο εξαρτήματα, έχει άριστους δείκτες επιβίωσης μετεγχειρητικά και σε περίπτωση προχωρημένου σταδίου η επικουρική χημειοθεραπεία με BEP έχει άριστα αποτελέσματα. Ο όγκος λεκιθικού ασκού, παρότι εξαιρετικά επιθετικός, τα τελευταία χρόνια με την

επακόλουθη χημειοθεραπεία με BEP έχει και αυτός άριστα ποσοστά επιβίωσης (>93%) με διατήρηση της γονιμότητας. Στο ανώριμο τεράτωμα και άλλους εξαιρετικά σπάνιους όγκους εκ γεννητικών κυττάρων με σταδιοποιητική επέμβαση σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικά σχήματα μετέπειτα έχει βελτιωθεί επίσης τα τελευταία χρόνια η επιβίωση.

- Από τους στρωματικούς όγκους, μεγάλη πρόκληση αναδεικνύεται ότι είναι ο κοκκιοκυτταρικός όγκος. Ο νεανικός τύπος εμφανίζεται κατά μέσο όρο σε ηλικία 20 ετών και δυστυχώς συχνά σε προχωρημένο στάδιο (>IA), καθιστώντας την ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων μονόδρομο. Η εκκρίση οιστρογόνων συχνά από τον όγκο αυτό (75%) δημιουργεί την ανάγκη λήψης βιοψίας ενδομητρίου ακόμα και στο πρώιμο στάδιο IA, το οποίο είναι και το μόνο που πιθανώς να επιτρέπει την συντηρητική επέμβαση με διατήρηση της γονιμότητας.
- Η ευρεία πυελική λεμφαδενεκτομή δε συνίσταται γενικά σε μη-επιθηλιακούς όγκους ωοθήκης σε νεαρές ηλικίες χωρίς ευρήματα διεγχειρητικά λεμφαδενικής διήθησης. Δεν θα ήταν λάθος να επιχειρηθεί σε πολύ προχωρημένα δυσγερμινώματα, μικτούς όγκους και όγκους άγνωστης συμπεριφοράς.
- Οι πιο πρόσφατες έρευνες δίνουν πολύ αισιόδοξα δεδομένα στο θέμα της επίτευξης εγκυμοσύνης και τεκνοποίησης μετά από επιτυχή θεραπεία καρκίνου των ωοθηκών. Σχεδόν οι μισές γυναίκες που προσπαθούν άμεσα να αποκτήσουν παιδί το καταφέρνουν σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα μετεγχειρητικά με τη βοήθεια και της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα/σχήματα δε φαίνονται να συσχετίζονται με αύξηση χρωμοσωμικών ανωμαλιών ή άλλων επιπτώσεων στους απογόνους.
- Η κατάψυξη ωαρίων, εμβρύων και ωοθηκικού ιστού είναι μέθοδοι σωτήριες για τη διατήρηση της γονιμότητας σε ογκολογικούς ασθενείς (και στον καρκίνο των ωοθηκών). Προσοχή χρειάζεται στις δύο πρώτες να επιλεχθεί ο σωστός χρόνος διέγερσης ωοθηκών και ωοληψίας, ενώ σε δεύτερο χρόνο θα γίνει IVF ή ICSI και εμβρυομεταφορά.
- Ο ψυχολογικός αντίκτυπος σε νεαρές γυναίκες με ωοθηκικό καρκίνο δεν πρέπει να λογίζεται ως αμελητέος σε σχέση με το σωματικό πρόβλημα. Ο

επιθυμητός στόχος της ποιότητας ζωής (QoL) και της διατήρησης της γονιμότητας προϋποθέτει και την αντιμετώπιση δυσλειτουργιών της κοινωνικής και σεξουαλικής ζωής της γυναίκας. Ειδικά ερωτηματολόγια έχουν αναπτυχθεί και η έγκαιρη χρήση τους έχει διαγνώσει και τελικά μειώσει τα αποδεδειγμένα σε αυτές τις ασθενείς επεισόδια αγχώδους διαταραχής και κατάθλιψης.

- Η εξέταση για προγεστερονικούς υποδοχείς (PgR) στον καρκίνο του ενδομητρίου δεν συστήνεται να αποτελεί εξέταση ρουτίνας, καθώς με τα μέχρι τώρα δεδομένα η ύπαρξη PgR δεν διασφαλίζει την επιτυχή ορμονική θεραπεία, αλλά και η έλλειψη αυτών δεν καταδικάζει τις ασθενείς σε πτωχή απάντηση (οι μισές θα έχουν θετική ανταπόκριση).
- Οι νέοι τύποι χημειοθεραπευτικών φαρμάκων και οι νέοι συνδυασμοί αυτών φαίνεται να κερδίζουν έδαφος στη διατήρηση της γονιμότητας στον γυναικολογικό καρκίνο. Αντίθετα η ακτινοθεραπεία δεν χρησιμοποιείται όταν θέλουμε να διατηρήσουμε τη γονιμότητα, παρά μόνο όταν είναι απολύτως απαραίτητη και με ειδικές προϋποθέσεις (ovarian transposition, στοχευμένη ακτινοθεραπεία πρωτονίων)
- Η *in vitro* ωρίμανση ωοθυλακίων φαίνεται πολύ υποσχόμενη να εξαλείψει κάποια στιγμή στο μέλλον την ανάγκη για την επίπονη διαδικασία ωοθηκικής διέγερσης και ωοληψίας. Θεωρητικά από τον ωοθηκικό ιστό που θα λαμβάνεται διεγχειρητικά, τα ωάρια θα ωριμάζουν προς MII και θα γονιμοποιούνται εξ ολοκλήρου *in vitro* λίγο πριν την εμβρυομεταφορά. Σήμερα η μέθοδος βρίσκει πολλά ηθικά και τεχνικά εμπόδια.
- Η μεταμόσχευση μήτρας παρότι θεωρητικά υπόσχεται γονιμότητα σε υστερεκτομημένες γυναίκες, στην πράξη πολλά εμπόδια πρέπει να ξεπεραστούν (απόρριψη μοσχεύματος, μετακτινικές βλάβες, ανοσοκαταστολή, παθολογία κύησης) για να καταστεί βιώσιμη εναλλακτική.

Βιβλιογραφία

- [1] **Crissman JD, Azoury RS, Barners AE, Schellhas HF.** Endometrial cancer in women 40 years age or younger. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 699-704.
- [2] **Gallup DG, Stock RJ,** Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol.* 1984 Sep;64(3):417-20
- [3] **Smedley H, Sikora K.** Age as a prognostic factor in epithelial ovarian carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985 Aug;92(8):839-42.
- [4] **R.J. Kurman, P.E. Kaminski, H.J. Norris,** The behavior of endometrium hyperplasia: a long term study of untreated hyperplasia in 170 patients, *Cancer* 56 (1985) 403-412.
- [5] **DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, et al.** Risk factors and recurrence patterns in stage I EC. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151:1009-1015.
- [6] **Creasman WT, Morrow CP, Homesley HD, et al.** Surgical pathologic spread patterns of EC. *Cancer.* 1987;60:2035-2041.
- [7] **Ehrlich CE, Young PC, Stehman FB, et al.** Steroid receptors and clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158:796-807.
- [8] **Ingram SS, Rosenman J, Health R, et al.** The predictive value of PgR levels in EC. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17:21-27.
- [9] **DiSaia PJ.** Fertility-sparing treatment of patients with ovarian cancer. *Compr Ther.* 1990 Nov;16(11):35-42.
- [10] **T. Kaku, K. Matsuo, N. Tsukamoto, T. Shimamoto, K. Sugihara, N. Tsuruchi, N. To, T. Kamura, T. Saito, M. Imachi, H. Nakano,** Endometrial carcinoma in women aged 40 years or younger: a Japanese experience, *Int. J. Gynecol. Cancer* 3 (1993) 147-153.
- [11] **Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM.** Effect of radiation on the human reproductive system. *Environ Health Perspect.* 1993 Jul;101 Suppl 2:109-16.
- [12] **Taylor JF, Rosen RC, and Leiblum SR** (1994) Self-report assessment of female sexual function: psychometric evaluation of the Brief Index of Sexual Functioning for Women. *Arch Sex Behav* 23(6) 627–643
- [13] **Rodriguez M, Nguyen HN, Averette HE, Steren AJ, Penalver MA, Harrison T, Sevin BU.** National survey of ovarian carcinoma XII. Epithelial ovarian malignancies in women less than or equal to 25 years of age. *Cancer.* 1994 Feb 15;73(4):1245-50.
- [14] **Ahmed FY, Wiltshaw E, A'Hern RP, Nicol B, Shepherd J, Blake P, Fisher C, Gore ME.** Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol.* 1996 Nov;14(11):2968-75
- [15] **G. Gitsch, E. Hanzal, D. Jensen, H.F. Hacker,** Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger, *Obstet Gynecol.* 1995;85:504-508.
- [16] **Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA.** Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin.* 1996 Jan-Feb;46(1):5-27
- [17] **T.C. Randall, R.J. Kurman,** Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40, *Obstet. Gynecol.* 90 (1997) 434-440.
- [18] **W. Creasman, F. Odicino, P. Maisonneuve, J. Benedet, J. Shepherd, M. Sideri, S. Pecorelli,** Carcinoma of the corpus uteri, *J. Epidemiol. Biostat.* 3 (1998) 35-61.
- [19] **E.R. Evans-Metcalf, S.E. Brooks, F.R. Reale, S.P. Baker,** Profile of women 45 years of age and younger with endometrial cancer, *Obstet. Gynecol.* 91 (1998) 349-354.

- [20] **S.M. Jacques, F. Qureshi, A. Munkarah, W.D. Lawrence**, Interinstitutional surgical pathology review in gynecologic oncology. II. Endometrial cancer in hysterectomy specimens, *Int. J. Gynecol. Pathol.* 17 (1998) 42-45.
- [21] **C. Bergeron, F.F. Nogales, M. Masseroli, V. Abeler, P. Duvillard, E. Muller-Holzner, H. Pickartz, M. Wells, A.** multicentric, European study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens, *Am. J. Surg. Pathol.* 23 (1999) 1102-1108.
- [22] **S. Vinker, A. Shani, M. Open, E. Fenig, R. Dgani**, Conservative treatment of adenocarcinoma of the endometrium in young patients. Is it appropriate? *Eur. J. Obstet. Gynecol.* 83 (1999) 63-65.
- [23] **Vasen H, Watson P, Mecklin J-P, et al.** New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology.* 1999;116:1453-1456.
- [24] **Duska LR, Chang YC, Flynn CE, Chen AH, Goodman A, Fuller AF, Nikrui N.** Epithelial ovarian carcinoma in the reproductive age group. *Cancer.* 1999 Jun 15;85(12):2623-9.
- [25] **D. Bafaloukos, G. Aravantinos, G. Samonis, G. Katsifis, C. Bakoyiannis, D. Skarlos, P. Kosmidis,** Carboplatin, methotrexate and 5-fluorouracil in combination with medroxyprogesterone acetate (JNF-M) in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Hellenic cooperative oncology group study, *Oncology* 56 (1999) 198-201.
- [26] **Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, et al.** Radiologic staging in patients with EC: a metaanalysis. *Radiology.* 1999;212:711-718.
- [27] **J.T. Thigpen, M.F. Brady, R.D. Alvarez, M.D. Adelson, H.D. Homesley, A. Manetta, J.T. Soper, F.T. Given,** Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the gynecologic oncology group, *J. Clin. Oncol.* 17 (1999) 1736-1744.
- [28] **Benjamin I, Morgan MA, Rubin SC.** Occult bilateral involvement in stage I epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1999 Mar;72(3):288-91
- [29] **Frei KA, Kinkel K, Bonel HM, et al.** Prediction of deep myometrial invasion in patients with EC: clinical utility of contrast-enhanced MR imaging-a meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology.* 2000;216:444-449.
- [30] **Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington GA.** Pregnancy outcomes in females after treatment for childhood cancer. *Epidemiology.* 2000 Mar;11(2):161-6.
- [31] **Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, Hacker NF.** Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer.* 2000; 89: 391-8.
- [32] **Rosen R, Brown C, and Heiman J, et al** (2000) The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function *J Sex Marital Ther* 26(2) 191–208
- [33] **Duska LR, Garrett A, Rueda BR, et al.** EC in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol.* 2001;83:388-393.
- [34] **Zanetta G, Bonazzi C, Cantu M, Binidagger S, Locatelli A, Bratina G, et al.** Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2001; 19: 1015-20.
- [35] **Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H, et al.** Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Lett.* 2001;167:39-48.
- [36] **Wenzel LB, Donnelly JP, and Fowler JM, et al** (2002) Resilience, reflection, and residual stress in ovarian cancer survivorship: a gynecologic oncology group study. *Psychooncology* 11(2) 142–153

- [37] **Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, et al.** Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol.* 2002 Oct;87(1):1-7
- [38] **Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, Korach Y, Segal Y, Zmira N, Koupolovic J, Ben-Baruch G.** Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2003;102:718-25.
- [39] **Colombo N, Guthrie D, Chiari S, Parmar M, Qian W, Swart AM, Torri V, Williams C, Lissoni A, Bonazzi C.** International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Jan 15;95(2):125-32.
- [40] **Tangir J, Zelterman D, Ma W, Schwartz PE.** Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstetrics and gynecology.* 2003; 101: 251-7.
- [41] **Green JA.** Early ovarian cancer--time for a rethink on stage? *Gynecol Oncol.* 2003 Aug;90(2):235-7.
- [42] **Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC, Sun CC, Levenback C.** Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol.* 2004 Oct;95(1):133-8
- [43] **Larsen EC, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Loft A, Müller J, Andersen AN.** Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004 Jan;83(1):96-102.
- [44] **Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, et al.** Coexisting ovarian malignancy in young women with EC. *Obstet Gynecol.* 2005;106:693-699.
- [45] **Wallace WH, Thomson AB, and Saran F, et al (2005)** Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62(3) 738–744
- [46] **Hampel H, Frankel W, Panescu J, et al.** Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res.* 2006;66:7810-7817.
- [47] **Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ.** Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006 Mar-Apr;56(2):106-30.
- [48] **Smith HO, Berwick M, and Verschraegen CF, et al (2006)** Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors. *Obstet Gynecol* 107 1075–1085
- [49] **Blumenfeld Z.** How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryos oocytes, or ovaries. *Oncologist.* 2007; 12:1044-54.
- [50] **Lee NK, Cheung MK, Shin JY, et al.** Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol.* 2007;109:655-662.
- [51] **Gershenson DM (2007)** Management of ovarian germ cell tumors *J Clin Oncol* 25 2938–2943
- [52] **Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, et al.** Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol.* 2007;25:2798-2803.
- [53] **Liavaag AH, Dørum A, and Fosså SD, et al (2007)** Controlled study of fatigue, quality of life, and somatic and mental morbidity in epithelial ovarian cancer survivors: how lucky are the lucky ones? *J Clin Oncol* 25 2049
- [54] **de La Motte RT, Pautier P, and Duvillard P, et al (2008)** Survival and reproductive function of 52 women treated with surgery and bleomycin, etoposide, cisplatin (BEP) chemotherapy for ovarian yolk sac tumor. *Ann Oncol* 19 1435–1441
- [55] **Kumar S, Shah JP, Bryant CS, Imudia AN, Cote ML, Ali-Fehmi R, et al.** The prevalence and prognostic impact of lymph node metastasis in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecologic oncology.* 2008; 110: 125-32.

- [56] **Chiva L, Lapuente F, González-Cortijo L, Carballo N, García JF, Rojo A, Gonzalez-Martín A.** Sparing fertility in young patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;111:S101-4.
- [57] **Bakkum-Gamez JN, Gonzalez-Bosquet J, Laack NN, Mariani A, Dowdy SC.** Current issues in the management of endometrial cancer. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83:97-112
- [58] **Park JY, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH.** Outcomes of fertility-sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer: oncologic safety and reproductive outcomes. *Gynecol Oncol.* 2008 Sep;110(3):345-53
- [59] **Wright JD, Buck AM, Shah M, Burke WM, Schiff PB, Herzog TJ.** Safety of ovarian preservation in premenopausal women with endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:1214-9.
- [60] **Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Hanprasertpong J.** Fertility sparing in EC. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;67:250-268.
- [61] **Leitao MM Jr, Kehoe S, Barakat RR, et al.** Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 2009;113:105-108.
- [62] **Signorelli M, Caspani G, Bonazzi C, et al.** Fertility-sparing treatment in young women with EC or atypical complex hyperplasia: a prospective single-institution experience of 21 cases. *BJOG.* 2009;116:114-118.
- [63] **Knopman JM, Noyes N, Talebian S, Krey LC, Grifo JA, Licciardi F.** Women with cancer undergoing ART for fertility preservation: a cohort study of their response to exogenous gonadotropins. *Fertil Steril.* 2009; 91:1476-8.
- [64] **Hahn HS, Yoon SG, Hong JS.** Conservative treatment with progestin and pregnancy outcomes in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2009; 19: 1068-73.
- [65] **Signorelli M1, Caspani G, Bonazzi C, Chiappa V, Perego P, Mangioni C.** Fertility-sparing treatment in young women with endometrial cancer or atypical complex hyperplasia: a prospective single-institution experience of 21 cases. *BJOG.* 2009 Jan;116(1):114-8
- [66] **Eftekhar Z, Izadi-Mood N, Yarandi F, et al.** Efficacy of megestrol acetate (megace) in the treatment of patients with early endometrial adenocarcinoma: our experiences with 21 patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19:249-252.
- [67] **Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M.** Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril.* 2009;91:694-7.
- [68] **Zivanovic O, Carter J, Kauff ND, Barakat RR.** A review of the challenges faced in the conservative treatment of young women with endometrial carcinoma and risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2009;115:504-9.
- [69] **Wright JD, Shah M, Mathew L, Burke WM, Culhane J, Goldman N, Schiff PB, Herzog TJ.** Fertility preservation in young women with epithelial ovarian cancer. *Cancer.* 2009 Sep 15;115(18):4118-26.
- [70] **Wo JY and Viswanathan AN (2009)** Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73(5) 1304–1312
- [71] **Morice P, Uzan C, Gouy S, Pautier P, Lhomme C, Duvillard P.** Results of conservative treatment of epithelial ovarian tumor. *Gynecol Oncol.* 2009 Mar;112(3):673-4
- [72] **Brown J, Sood AK, Deavers MT, Milojevic L, Gershenson DM.** Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecologic oncology.* 2009; 113: 86-90.
- [73] **Noyes N, Labella PA, Grifo J, Knopman JM.** Oocyte cryopreservation: a feasible fertility preservation option for reproductive age cancer survivors. *J Assist Reprod Genet.* 2010;27:495-9.
- [74] **Mao Y, Wan X, Chen Y, Lv W, Xie X** Outcomes of conservative therapy for young women with early endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril.* 2010; 93: 283-5.

- [75] **Oktem O and Urman B** (2010) Options of fertility preservation in female cancer patients *Obstet Gynecol Surv* 65(8) 531–542
- [76] **Trimbos B, Timmers P, and Pecorelli S, et al** (2010) Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 102(13) 982–987
- [77] **Erkanli S, Ayhan A.** Fertility-sparing therapy in young women with EC: 2010 update. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20:1170-1187.
- [78] **Eskander RN, Randall LM, Berman ML, Tewari KS, Disaia PJ, Bristow RE.** Fertility preserving options in patients with gynecologic malignancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205:103-10
- [79] **Vicus D, Beiner ME, and Clarke B, et al** (2011) Ovarian immature teratoma: treatment and outcome in a single institutional cohort. *Gynecol Oncol* 123 50–53.
- [80] **Minig L, Franchi D, Boveri S, et al.** Progestin intrauterine device and GnRH analogue for uterus-sparing treatment of endometrial precancers and well-differentiated early endometrial carcinoma in young women. *Ann Oncol.* 2011;22:643-649.
- [81] **Mahdi H, Swensen RE, Hanna R, Kumar S, Ali-Fehmi R, Semaan A, et al.** Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary. *British journal of cancer.* 2011; 105: 493-7.
- [82] **Perri T, Korach J, Gotlieb WH, et al.** Prolonged conservative treatment of EC patients: more than 1 pregnancy can be achieved. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21:72-78.
- [83] **Kalogiannidis I, Agorastos T.** Conservative management of young patients with endometrial highly-differentiated adenocarcinoma. *J Obstet Gynaecol.* 2011; 31: 13-7.
- [84] **Kim MK, Seong SJ, Lee TS, et al.** Treatment with medroxyprogesterone acetate plus levonorgestrel-releasing intrauterine system for early-stage EC in young women: single-arm, prospective multicenter study: Korean gynecologic oncology group study (KGOG2009). *Jpn J Clin Oncol.* 2012;42:1215-1218.
- [85] **Matthews ML, Hurst BS, Marshburn PB, Usadi RS, Papadakis MA, Sarantou T.** Cancer, fertility preservation, and future pregnancy: a comprehensive review. *Obstet Gynecol Int* 2012;2012:953937.
- [86] **Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, et al.** Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for EC and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207:266.e1-266.e12.
- [87] **Carneiro MM, Lamaita RM, Ferreira MCF, Silva-Filho AL.** Safe Fertility-Preserving Management in Endometrial Cancer: Is It Feasible? Review of the Literature *J Gynecol Surg* 2012; 28: 399-404.
- [88] **Gracia CR, Sammel MD, and Freeman E, et al** (2012) Impact of cancer therapies on ovarian reserve *Fertil Steril* 97(1) 134–140
- [89] **Bovicelli A, D’Andrilli G, Giordano A, et al.** Conservative treatment of early EC. *J Cell Physiol.* 2013;228:1154-1158.
- [90] **Ichinose M, Fujimoto A, Osuga Y, et al.** The influence of infertility treatment on the prognosis of EC and atypical complex endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23:288-293.
- [91] **Park JY, Kim DY, Kim JH, et al.** Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with EC (KGOG 2002). *Eur J Cancer.* 2013;49:868-874.
- [92] **Park JY, Lee SH, Seong SJ, et al.** Progestin re-treatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin. *Gynecol Oncol.* 2013;129:7-11.
- [93] **Park JY, Seong SJ, Kim TJ, et al.** Pregnancy outcomes after fertility-sparing management in young women with early EC. *Obstet Gynecol.* 2013;121:136-142.

- [94] **Cobo A, Garcia-Velasco JA, Domingo J, Remohí J, Pellicer A.** Is vitrification of oocytes useful for fertility preservation for age-related fertility decline and in cancer patients? *Fertil Steril.* 2013;99:1485-95.
- [95] **Darai E, Fauvet R, and Uzan C, et al** (2013) Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. *Hum Reprod Update* 19 151–166
- [96] **Kim MK, Seong SJ, Song T, Kim ML, Yoon BS, Jun HS, Lee GH, Lee YH.** Comparison of dilatation & curettage and endometrial aspiration biopsy accuracy in patients treated with high-dose oral progestin plus levonorgestrel intrauterine system for early-stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013 Sep;130(3):470-473
- [97] **Song T, Seong SJ, Bae DS, Suh DH, Kim DY, Lee KH, Lim MC, Lee TS.** Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary in young women: a Korean Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2013 Dec;131(3):624-628
- [98] **Hubbs JL, Saig RM, Abaid LN, et al.** Systemic and local hormone therapy for endometrial hyperplasia and early adenocarcinoma. *Obstet Gynecol.* 2013;121:1172-1180.
- [99] **Sun C, Chen G, Yang Z, Jiang J, Yang X, Li N, Zhou B, Zhu T, Wei J, Weng D, Ma D, Wang C, Kong B.** Safety of ovarian preservation in young patients with early-stage endometrial cancer: a retrospective study and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013;100:782-7.
- [100] **Ferlay J, Steliarova-Foucher E, and Lortet-Tieulent J, et al** (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 49(6) 1374–1403
- [101] **Loren AW, Mangu PB, and Beck LN, et al** (2013) Fertility preservation for patients with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update *J Clin Oncol* 31(19) 2500–2510
- [102] **Fruscio R, Corso S, Ceppi L, Garavaglia D, Garbi A, Floriani I, Franchi D, Cantù MG, Bonazzi CM, Milani R, Mangioni C, Colombo N.** Conservative management of early-stage epithelial ovarian cancer: results of a large retrospective series. *Ann Oncol.* 2013 Jan;24(1):138-44
- [103] **ASRM - The Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine, SART - Society for Assisted Reproductive Technology.** Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril.* 2013;99:37-43.
- [104] **ASRM - Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine** Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2014;101:1237-43
- [105] **ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists.** Oocyte cryopreservation. *ACOG: Committee Opinion No. 584.* *Obstet Gynecol* 2014;123:221–2.
- [106] **Fujimoto A, Ichinose M, Harada M, Hirata T, Osuga Y, Fujii T.** The outcome of infertility treatment in patients undergoing assisted reproductive technology after conservative therapy for endometrial cancer. *J Assist Reprod Genet.* 2014; 31: 1189-94.
- [107] **Imbert R, Moffa F, Tsepelidis S, Simon P, Delbaere A, Devreker F, Dechene J, Ferster A, Veys I, Fastrez M, Englert Y, Demeestere I.** Safety and usefulness of cryopreservation of ovarian tissue to preserve fertility: a 12-year retrospective analysis. *Hum Reprod.* 2014;29:1931-40.
- [108] **Whyte JS, Hawkins E, and Rausch M, et al** (2014) In vivo oocyte retrieval in a young woman with ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 124 484–486
- [109] **Chahvar ST, Al-Shawaf T, Tranquilli AL.** Pharmacologic ovarian preservation in young women undergoing chemotherapy. *Curr Med Chem.* 2014;21:223-9.
- [110] **Koskas M, Uzan J, Luton D, et al.** Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2014;101:785-794.
- [111] **Ditto A, Martinelli F, Lorusso D, Haeusler E, Carcangiu M, Raspagliesi F.** Fertility sparing surgery in early stage epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2014 Oct;25(4):320-7

- [112] **Xiao S, Zhang J, Romero MM, Smith KN, Shea LD, Woodruff TK.** In vitro follicle growth supports human oocyte meiotic maturation. *Sci Rep.* 2015 Nov 27;5:17323
- [113] **Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A.** Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65:87-108.
- [114] **Iavazzo C, Gkegkes ID, Vrachnis N.** Fertility sparing management and pregnancy in patients with granulosa cell tumour of the ovaries. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology.* 2015; 35: 331-5.
- [115] **Pfeifer S, Goldberg J, and Lobo R, et al** (2014) Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion *Fertil Steril* 101(5) 1237–1243
- [116] **von Wolff M, Dittrich R, Liebenthron J, Nawroth F, Schüring AN, Bruckner T, Germeyer A.** Fertility-preservation counselling and treatment for medical reasons: data from a multinational network of over 5000 women. *Reprod Biomed Online.* 2015;31:605-12.
- [117] **Gressel GM, Parkash V, Pal L.** Management options and fertility-preserving therapy for premenopausal endometrial hyperplasia and early-stage endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131:234-9.
- [118] **Salama M, Woodruff TK.** New advances in ovarian autotransplantation to restore fertility in cancer patients. *Cancer Metastasis Rev.* 2015;34:807-22.
- [119] **Park JY, Nam JH.** Progestins in the fertility-sparing treatment and retreatment of patients with primary and recurrent endometrial cancer. *Oncologist.* 2015; 20: 270-8.
- [120] **Satoh T et al.,** Administration of standard-dose BEP regimen (bleomycin+etoposide+cisplatin) is essential for treatment of ovarian yolk sac tumour. *Eur J Cancer.* 2015 Feb;51(3):340-51
- [121] **Ditto A, Martinelli F, Bogani G, Lorusso D, Carcangiu M, Chiappa V, Reato C, Donfrancesco C, De Carrillo KJ, Raspagliesi F.** Long-term safety of fertility sparing surgery in early stage ovarian cancer: comparison to standard radical surgical procedures. *Gynecol Oncol.* 2015 Jul;138(1):78-82.
- [122] **Rodolakis A, Biliatis I, Morice P, Reed N, Mangler M, Kesic V, Denschlag D.** European Society of Gynecological Oncology Task Force for Fertility Preservation: Clinical Recommendations for Fertility-Sparing Management in Young Endometrial Cancer Patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;25:1258-65.
- [123] **Brännström M, Diaz-Garcia C, and Johannesson L, et al** (2015) Livebirth after uterus transplantation *Lancet* 385(9968) 607–616
- [124] **De Felice F and Marchetti C** (2015) Risk-reducing surgery in BRCA 1/2 mutation carriers: a point of view. *Oncotarget* 6(37) 39391–39392
- [125] **Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA Jr, Peccatori FA, Costa M, Revelli A, Salvagno F, Gennari A, Ubaldi FM, La Sala GB, De Stefano C, Wallace WH, Partridge AH, Anserini P.** Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med.* 2016;14:1.
- [126] **Paluch-Shimon S, Cardoso F, and Sessa C, et al** (2016) Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol* 27(Suppl 5) v103–v110
- [127] **Bogani G, Dowdy SC, Cliby WA, Ghezzi F, Rossetti D, Frigerio L, Mariani A.** Management of endometrial cancer: issues and controversies. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2016;37:6-12
- [128] **Druckemiller S, Goldman KN, Labella PA, Fino ME, Bazzocchi A, Noyes N.** Successful Oocyte Cryopreservation in Reproductive-Aged Cancer Survivors. *Obstet Gynecol.* 2016;127:474-80.
- [129] **Wright JD, Jorge S, Tergas AI, Hou JY, Burke WM, Huang Y, Hu JC, Ananth CV, Neugut AI, Hershman DL.** Utilization and Outcomes of Ovarian Conservation in Premenopausal Women With Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol.* 2016;127:101-8.
- [130] **Zapardiel I, Cruz M, Diestro MD, Requena A, Garcia-Velasco JA.** Assisted reproductive techniques after fertility-sparing treatments in gynaecological cancers. *Hum Reprod Update.* 2016; 22:281-305.

- [131] **Inoue O, Hamatani T, Susumu N, Yamagami W, Ogawa S, Takemoto T, Hirasawa A, Banno K, Kuji N, Tanaka M, Aoki D.** Factors affecting pregnancy outcomes in young women treated with fertility-preserving therapy for well-differentiated endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;14:2.
- [132] **Colombo N. et al.,** ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016 Jan;27(1):16-41
- [133] **Tomao F, Peccatori F, and Del Pup L, et al** (2016) Special issues in fertility preservation for gynecologic malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 97 206–219
- [134] **Nasioudis D, Kanninen TT, Holcomb K, Sisti G, Witkin SS.** Prevalence of lymph node metastasis and prognostic significance of lymphadenectomy in apparent early-stage malignant ovarian sex cord-stromal tumors. *Gynecologic oncology.* 2017; 145: 243-7.
- [135] **S. Jane Henley, MSPH et al.,** Uterine Cancer Incidence and Mortality — United States, 1999–2016 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018 Dec 7; 67(48): 1333–1338
- [136] **Vitale SG, Petrosino B, and La Rosa VL, et al** (2016) Comment on “Differences in psychophysical well-being and signs of depression in couples undergoing their first consultation for assisted reproduction technology (ART): an Italian pilot study” *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 211 210–211
- [137] **de la Noval BD** (2016) Potential implications on female fertility and reproductive lifespan in BRCA germline mutation women. *Arch Gynecol Obstet* 294(5) 1099–1103
- [138] **Vitale SG, La Rosa VL, and Rapisarda AMC, et al** (2017) The importance of fertility preservation counseling in patients with gynecologic cancer *J Reprod Infertil* 18(2) 261–263
- [139] **Vitale SG La Rosa VL, and Rapisarda AM, et al** (2017) Comment on “Anxiety and depression in patients with advanced ovarian cancer: a prospective study” *Psychosom Obstet Gynaecol* 38(1) 83–84
- [140] **Jiang X, Yang J, Yu M, Xie W, Cao D, Wu M, Pan L, Huang H, You Y, Shen K.** Oncofertility in patients with stage I epithelial ovarian cancer: fertility-sparing surgery in young women of reproductive age. *World J Surg Oncol.* 2017 Aug 15;15(1):154.
- [141] **Francesca De Felice et al.,** Fertility preservation in gynaecologic cancers. *Ecancermedicalsecience.* 2018 Jan 16;12:798
- [142] **Ray-Coquard I, Morice P, and Lorusso D, et al** (2018) Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 29(Supplement_4) iv1–iv18
- [143] **Thomakos N, Malakasis A, Machairiotis N, Zarogoulidis P, Rodolakis A.** Fertility Sparing Management in Non-Epithelial Ovarian Cancer. Which Patients, What Procedure and What Outcome? *J Cancer.* 2018 Nov 24;9(24):4659-4664
- [144] **Kim MJ, Choe SA, Kim MK, Yun BS, Seong SJ, Kim YS.** Outcomes of in vitro fertilization cycles following fertility-sparing treatment in stage IA endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Oct;300(4):975-980
- [145] **Yin J, Wang Y, Shan Y, Li Y, Jin Y, Pan L.** Pregnancy and oncologic outcomes of early stage low grade epithelial ovarian cancer after fertility sparing surgery: a retrospective study in one tertiary hospital of China. *J Ovarian Res.* 2019 May 14;12(1):44