



Trudnoća nakon konzervativnog hirurškog lečenja mucinoznog adenokarcinoma jajnika

Pregnancy after conservative surgical treatment of ovarian mucinous adenocarcinoma

Jelena Milošević, Marija Tasić, Vekoslav Lilić, Vladimir Antić,
Predrag Vukomanović, Sonja Pop-Trajković

Klinički centar Niš, Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Niš, Srbija

Apstrakt

Uvod. Epitelni ovarijalni karcinomi (EOK) čine 25% svih malignih oboljenja ženskog genitalnog trakta i najčešći su uzrok smrti među ženama obolelim od maligne bolesti genitalnog trakta. Prema dosadašnjim saopštenjima, bar 20% EOK dijagnostikuje se u stadijumu I bolesti. Usled tendencije da žene danas rađaju svoje prvo dete u poznijim reproduktivnim godinama i veće dostupnosti različitih dijagnostičkih metoda, dijagnoza EOK pre ostvarivanja reprodukcije postaje sve češća. Shodno tome, sve su veći zahtevi za hirurģijom očuvanja fertiliteta u ranim stadijumu EOK. **Prikaz bolesnice.** Prikazali smo slučaj ostvarivanja reprodukcije u 41. godini života nakon konzervativnog lečenja mucinoznog adenokarcinoma ovarijuma prema odluci bolesnice, suprotno lečenju koje je predložio Konzilijum za ginekologiju u odsustvu kompletnog hirurškog stadiranja. Prodiskutovani su kriterijumi za donošenje odluke o konzervativnom hirurškom lečenju EOK i razmotrena neophodnost kompletiranja hirurškog stadiranja kod bolesnica sa stadijumom I mucinoznog adenokarcinoma. **Zaključak.** Još uvek nisu precizno definisani slučajevi EOK kod kojih je moguće primeniti konzervativni hirurški tretman. Preduslov za donošenje ovakve odluke je adekvatno hirurško stadiranje. Kod mucinoznog adenokarcinoma stadijuma I bolesti, niskog gradusa tumora, mogla bi se razmotriti neophodnost kompletiranja hirurškog stadiranja.

Ključne reči:

jajnik, neoplazme; adenokarcinom; hirurgija, ginekološka, procedure; trudnoća; porođaj; lečenje, ishod.

Abstract

Background. Epithelial ovarian cancer (EOC) accounts for 25% of all malignancies in the female genital tract and it is the most common cause of death among women who develop gynecologic malignancies. According to recent reports at least 20% of EOC are diagnosed at stage I of the disease. Because women tend to give birth to their first child at an older age, and due to the usage of more sensitive diagnostic procedures, the diagnosis of EOC during reproductive age has become more frequent. Therefore, the demand for fertility-sparing surgery in early-stage of EOC is increased. **Case report.** We presented the case of accomplished reproduction at 41 after the conservative treatment of mucinous ovarian cancer. In the absence of a complete surgical staging, her decision was to spare her fertility capacities opposed to the treatment recommendations of the oncological council. The bottom-line of this report was to give its contribution to the ongoing controversies in the decision to recommend the conservative surgical treatment of the EOC and also to reveal the need of reconsideration of the necessity of a complete surgical staging in patients with stage I of mucinous ovarian cancer. **Conclusion.** The profile of EOC cases in which a conservative surgical approach is the appropriate one has not yet been defined. Correct surgical staging is still an indispensable guideline for that kind of clinical decision. In the case of stage I of mucinous ovarian cancer with the low tumor grade, the necessity of a complete surgical staging should be reconsidered.

Key words:

ovarian neoplasms; adenocarcinoma; gynecologic surgical procedures; pregnancy; delivery, obstetric; treatment outcome.

Uvod

Epitelni ovarijalni karcinomi (EOK) čine 25% svih malignih oboljenja ženskog genitalnog trakta i najčešći su uzrok smrti među ženama obolelim od maligne bolesti genitalnog

trakta¹. Među EOK, invazivni mucinozni adenokarcinom javlja se kod oko 10% obolelih². Prema dosadašnjim saopštenjima, bar 20% dijagnostikuje se u stadijumu I bolesti^{1,3}. Prema vodičima Internacionalne asocijacije za ginekologiju i akušerstvo (FIGO) standardni tretman žena sa EOK sastoji se

od kompletnog hirurškog stadiranja koje podrazumeva totalnu abdominalnu histerektomiju, bilateralnu salpingooforektomiju, disekciju pelvičnih i paraaortnih limfnih čvorova, infrakoličnu omentektomiju, multiplu pelvičnu citologiju ispiraka, multiple peritonealne biopsije i maksimalnu citoreduktivnu hirurgiju. Standardni hirurški postupak, međutim, bolesnicu u potpunosti lišava fertiliteta. Promene stava o radikalnoj onkološkoj hirurgiji, vođene su idejom da ne bi trebalo određivati koristi samo prema kontroli bolesti, već i prema kvalitetu života, a pre svega prema očuvanju fertiliteta mladih bolesnica sa karcinomom ovarijuma⁴. Zbog tendencije da žene danas rađaju svoje prvo dete u poznijim reproduktivnim godinama i veće dostupnosti različitih dijagnostičkih metoda, dijagnoza EOK pre ostvarivanja reprodukcije postaje sve češća. Shodno tome, sve su veći zahtevi za hirurrijom očuvanja fertiliteta u ranim stadijumima EOK.

Cilj rada bio je da se prikazom ostvarivanja reprodukcije u 41. godini života nakon konzervativnog hirurškog lečenja mucinoznog adenokarcinoma ovarijuma, prema odluci bolesnice, suprotno predloženom tretmanu kompletnog hirurškog stadiranja, prodiskutuju kriterijumi za donošenje odluke o konzervativnom hirurškom tretmanu EOK i razmotri neophodnost kompletiranja hirurškog stadiranja kod bolesnica sa stadijumom I mucinoznog adenokarcinoma.

Prikaz bolesnice

Bolesnica, stara 41 godinu, upućena je iz Zdravstvenog centra u Knjaževcu zbog kontrole visokorizične trudnoće u Ginekološko-akušersku kliniku Kliničkog centra u Nišu.

Iz anamneze izdvajamo da je bolesnica u 36. godini života, nakon četiri godine bračne neplodnosti tokom kojih bračni par nije bio lečen, operisana 2004. godine u Odeljenju opšte hirurgije Zdravstvenog centra Knjaževac, kao hitan slučaj, zbog akutnog abdomena. Intraoperativni nalaz ukazivao je na torkvaciju cističnog tumora desnog ovarijuma koji je bio dimenzija 25 × 20 cm, mobilan, glatke površine, makroskopski intaktne kapsule. Uterus i leva adneksa bili su bez makroskopski vidljivih promena. Nije bilo slobodne tečnosti u trbuhu. Inspekcijom i palpacijom peritoneuma male karlice i trbušne duplje, omentuma i drugih organa trbušne duplje, nisu nađene patološke promene. Pri laparotomiji urađena je desnostrana adnektomija i operativni materijal poslat je na histopatološki pregled. Histopatološki nalaz odstranjene ciste desnog jajnika ukazivao je da se radilo o mucinoznom adenokarcinomu ovarijuma gradusa (G):1, NG:1.

Bolesnica je upućena Konzilijumu za ginekologiju Kliničkog centra Srbije decembra 2004. godine. Odluka Konzilijuma bila je da treba uraditi hiruršku radikalizaciju (histerektomija sa kontralateralnom adnektomijom, selektivna limfadenektomija i omentektomija) i sa definitivnim histopatološkim nalazom, radiografijom pluća, ultrazvučnim pregledom abdomena i karlice i sa laboratorijskim analizama, slučaj ponovo prikazati ovom konzilijumu. Ako se bolesnica ne odluči za ovu operaciju, sugerisan je intenzivan nadzor i redovna kontrola na dva meseca (CA-125, CA19-9, ultrazvučni pregled male karlice i abdomena, kompjuterizovana tomografija male karlice i, eventualno, magnetna rezonanca).

Bolesnica nije želela ponovnu operaciju, redovno se kontrolisala, svi nalazi bili su u granicama normale i nisu ukazivali na znakove lokalnog recidiva niti diseminacije osnovne bolesti, te je, posle tri godine redovnog javljanja Konzilijum odlučio da nema potrebe za njenim daljim javljanjem.

Nakon toga, došlo je do spontanog začeća i po dijagnostikovanju trudnoće, bolesnica je upućena u Ginekološko-akušersku kliniku Kliničkog centra u Nišu radi praćenja visokorizične trudnoće. Bolesnica je ambulantno kontrolisana. Čitav tok trudnoće bio je uredan, bez komplikacija. Vrednosti tumorskih markera CA-125 i CA19-9 bile su u granicama normale, iako se radilo o trudnoći. Ultrasonografski, levi jajnik bio je normalne veličine i ehostrukture. Biohemijski skrining testovi na hromozomopatije, ultrasonografski pregledi, nalaz kariograma nakon amniocenteze i svi testovi za ispitivanje stanja fetusa *in utero*, bili su u referentnim vrednostima.

Februara 2009. godine bolesnica je porođena carskim rezom u 39. gestacijskoj nedelji. Novorođenče je bilo vitalno, bez anomalija i deformiteta, muškog pola, telesne mase 3 750 g, dužine 54 cm, ocenjeno Apgar skorom 9 po rođenju. U toku carskog reza, utvrđeno je da je preostali levi jajnik makroskopski normalnog oblika, veličine i površine, slobodan. Inspekcijom i palpacijom organa male karlice i trbušne duplje, nisu nađene patološke promene. Poslat je na citološki pregled ispirak iz okoline levog jajnika i taj nalaz bio je uredan.

Diskusija

Hirurgija očuvanja fertiliteta, sa konzerviranjem tkiva ovarijuma i uterusa, preporučuje se za mlade bolesnice sa neepitelnim karcinomom ovarijuma (posebno za tumore porekla germinativnih ćelija) i sa *borderline* epitelnim tumorima ovarijuma^{5,6}. Međutim, kod mladih bolesnica sa invazivnim EOK uloga hirurgije očuvanja fertiliteta nije precizno definisana. Prema dosadašnjim saopštenjima bar 20% EOK dijagnostikuje se u stadijumu I bolesti^{1,3}, oko 3–17% EOK pogađa žene mlađe od 40 godina⁷, a oko 7–8% EOK stadijuma I otkriveno je kod žena mladih od 35 godina⁸. Najvažniji prognostički faktori za predikciju progresije bolesti i stopu preživljavanja jesu stadijum bolesti i gradus tumora⁷. Kao klinički i histopatološki prognostički faktori za EOK navode se i starost bolesnice, ćelijski tip tumora, ruptura tumora, ascites i prisustvo priraslica⁹. U više studija histološki gradus tumora potvrđen je kao nezavisan prognostički faktor^{10–12}.

Hirurgija očuvanja fertiliteta rezervisana je prevashodno za mlade žene sa invazivnim EOK u stadijumu IA^{13,14}. Međutim, ima studija koje nalaze da je ovo bezbedno i za više stadijume bolesti^{4,15}. Park i sar.⁴ smatraju da je ovo bezbedna opcija i u tretmanu bolesnica sa stadijumom IA-IC, gradusa 1 i 2 invazivnih EOK u cilju očuvanja reproduktivne funkcije, ukoliko se sprovede kompletno hirurško stadiranje i postoperativna adjuvantna hemoterapija kod bolesnica sa faktorima visokog rizika. Međutim, u studiji Lhommé i sar.¹⁶, u svim slučajevima sa stadijumom bolesti većim od IA došlo je do

relapsa, pa oni smatraju da konzervativna hirurgija za bolesnice sa EOK može biti razmotrena samo kod mladih bolesnica u stadijumu IA bolesti, tumorskog gradusa 1¹⁶.

Kompletno hirurško stadiranje smatra se vrlo značajnim za lečenje karcinoma ovarijuma zato što pomaže u determinisanju pravog stadijuma bolesti. Kompletno hirurško stadiranje pri inicijalnoj prezentaciji bolesti, međutim, sprovodi se kod veoma malog broja ovih bolesnica. U velikoj studiji Lin i sar.¹⁷ koja je obuhvatila bolesnice lečene zbog prisustva *borderline* tumora jajnika, samo 12% njih bilo je inicijalno kompletno hirurški stadirano. U slučaju koji smo prikazali, takođe, nije bilo urađeno kompletno hirurško stadiranje. Glavni razlozi za nekompletno stadiranje uključuju: odsustvo sumnje na malignitet, nedostatak iskustva hirurga, kao i nedostupnost adekvatne i pravovremene histopatološke evaluacije. Mucinozni tumori često sadrže benigne, *borderline* i maligne elemente, što doprinosi da češće budu subdijagnostikovani u odnosu na serozne tumore¹⁸. Histološki tipovi EOK razlikuju se u riziku od ekstraovarijalnih i metastaza u limfne čvorove. Za razliku od seroznih karcinoma, mucinozni adenokarcinomi uglavnom se prezentuju kao tumori niskog stadijuma bolesti i sa povoljnom prognozom. Onkološki konzilijum našoj bolesnici preporučio je radikalizaciju hirurškog zahvata, iako se radilo o gradusu 1 tumora, verovatno usled odsustva inicijalnog hirurškog stadiranja.

Da li je kompletno hirurško stadiranje uvek neophodno? U studiji Cho i sar.¹⁹ utvrđeno je da su morbiditet i incidenција postoperativnih komplikacija bili viši kod kompletno stadiranih, nego nekompletno stadirane bolesnice. Histološki

podtip tumora trebalo bi da utiče na procedure koje zahteva hirurško stadiranje. Incidencija metastaza u limfnim čvorovima kod bolesnica u stadijumu I mucinoznog adenokarcinoma iznosila je 3%, u poređenju sa 27% kod onih sa seroznim adenokarcinomom²⁰. U studiji Cho i sar.¹⁹ koja se odnosi na mucinozne adenokarcinome stadijuma I, među bolesnicama koje nisu bile inicijalno hirurški stadirane 5,9% njih bilo je supstadirano u odnosu na peritonealnu citologiju, a nije bilo supstadiranih u pogledu prisustva okultnih limfnodusnih metastaza. Oni su, takođe, utvrdili da nema značajnih razlika u rekurentnosti, periodu bez bolesti i ukupnom preživljavanju u odnosu na kompletnost stadiranja kod bolesnica sa mucinoznim adenokarcinomom u stadijumu I bolesti i da bi, verovatno, moglo biti izostavljeno kod ovih bolesnica¹⁹.

Zaključak

Sve su veći zahtevi za primenom hirurgije očuvanja fertiliteta u ranim stadijumima epitelih ovarijalnih karcinoma. Još uvek nisu precizno definisani slučajevi kod kojih je moguće primeniti konzervativno hirurško lečenje. Preduslov za donošenje ovakve odluke je adekvatno hirurško stadiranje. Kod mucinoznog adenokarcinoma stadijuma I, niskog gradusa tumora, mogla bi se razmotriti neophodnost kompletiranja hirurškog stadiranja.

L I T E R A T U R A

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56(2): 106–30.
2. McGuire V, Jessor CA, Whitemore AS. Survival among U.S. women with invasive epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 84(3): 399–403.
3. Green JA. Early ovarian cancer-time for a rethink on stage? *Gynecol Oncol* 2003; 90(2): 235–7.
4. Park JY, Kim DY, Sub DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer: oncologic safety and reproductive outcomes. *Gynecol Oncol* 2008; 110(3): 345–53.
5. 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.
6. Morice P, Camatte S, El Hassan J, Pautier P, Duvillard P, Castaigne D. Clinical outcomes and fertility after conservative treatment of ovarian borderline tumors. *Fertil Steril* 2001; 75(1): 92–6.
7. Duska LR, Chang YC, Flynn CE, Chen AH, Goodman A, Fuller AF, et al. Epithelial ovarian carcinoma in the reproductive age group. *Cancer* 1999; 85: 2623–9.
8. DiSaia P. Fertility-sparing treatment of patients with ovarian cancer. *Compr Ther* 1990; 16: 35–42.
9. Trope C, Kaern J, Hogberg T, Abeler V, Hagen B, Kristensen G, et al. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument. *Ann Oncol* 2000; 11: 281–8.
10. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelid P, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001; 357: 176–82.
11. Skirnisdottir I, Seidal T, Sorbe B. A new prognostic model comprising p53, EGFR, and tumor grade in early stage epithelial ovarian carcinoma and avoiding the problem of inaccurate surgical staging. *Int J Gynaecol Cancer* 2004; 14(2): 259–70.
12. Paramasivam S, Tripcony L, Crandon A, Quinn M, Hammond I, Marsden D, et al. Prognostic importance of preoperative CA-125 in International Federation of Gynecology and Obstetrics stage I epithelial ovarian cancer: an Australian multicenter study. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 5938–42.
13. Morice P, Leblanc E, Rey A, Baron M, Querlen D, Blanchot J, et al. Conservative treatment in epithelial ovarian cancer: results of a multicentre study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer) and SFOG (Société Française d'Oncologie Gynécologique). *Hum Reprod* 2005; 20: 1379–85.
14. Morice P, Wicart-Poque F, Rey A, El-Hassan J, Pautier P, Lhomme C, et al. Results of conservative treatment in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 2412–8.
15. Schilder JM, Thompson AM, De Priest PD, Ueland FR, Cibul ML, Kryscio RJ, et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol* 2002; 87: 1–7.
16. Lhomme C, Morice P, Pautier P, Wicart-Poque F, Rey A, El Hassan J, et al. Results from conservative surgery in patients with epithelial ovarian cancer (EOC). *Eur J Cancer* 2001; 37: S318.

17. *Lin PS, Gershenson DM, Bevers MW, Lucas KR, Burke TW, Silva EG.* The current status of surgical staging of ovarian serous borderline tumors. *Cancer* 1999; 85: 905–11.
18. *Medeiros LR, Rosa DD, Edelweiss MI, Stein AT, Bozzetti MC, Zelmanowicz A,* et al. Accuracy of frozen-section analysis in the diagnosis of ovarian tumors: a systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 192–202.
19. *Cho YH, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, Kim YT,* et al. Is complete surgical staging necessary in patients with stage I mucinous epithelial ovarian tumors? *Gynecol Oncol* 2006; 103: 878–82.
20. *Di Re F, Fontaneli R, Raspagliesi F, Di Re E.* Pelvic and paraaortic lymphadenectomy in cancer of the ovary. *Baillières Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 131–42.

Primljen 9. IV 2009.
Prihvaćen 2. VI 2009.