

A fertilitás megtartásának lehetőségei, feltételei és módjai korai petefészek-daganatok esetén

Szatmári Erzsébet dr. ■ Máté Szabolcs dr. ■ Sipos Norbert dr.
Szánthó András dr. ■ Silhavy Mihály dr. ■ Rigó János jr., dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

A szerzők célja, hogy a fellelhető szakirodalom alapján áttekintést adjanak a korai stádiumú petefészek-daganatok, azon belül is elsősorban a hámeredetű daganatok termékenységet megőrző kezelési lehetőségeiről, illetve azok onkológiai és szülészeti kimeneteléről. Korai stádiumú borderline, csírasejtes, valamint ivarléc-stroma sejtes petefészek-daganatok esetén régóta elfogadott, epithelialis ovariumcarcinoma esetén azonban csak néhány éve alkalmazott a termékenységet megőrző kezelés. Fertilitást megtartó sebészeti kezelés IA stádiumú, grade 1–2, kedvező szövettani altípusú ovariumcarcinoma esetén javasolható. IA stádium felett, illetve grade 3 vagy világos sejtes carcinoma esetén konzerváló műtét csak egyéni mérlegelés alapján ajánlható. Minden esetben javasolt a standard műtétnek megfelelő sebészeti stádiummeghatározást elvégezni. Fertilitást megőrző kezelés alkalmazása nem veszélyeztetheti az onkológiai kezelés hatékonyságát. Kellő körültekintéssel végezve, a fertilitást megtartó kezelések onkológiai megbízhatósága megegyezik a radikális műtétekével. A spontán teherbe esési ráta változó, de átlagosan kedvezőnek mondható. Kiemelten fontos a megfelelő betegtájékoztató. Fertilitást megtartó műtétet követően gyakori kontrollvizsgálatok szükségesek. A betegek korszerű ellátása centrumokban biztosítható. *Orv. Hetil.*, 2013, 154, 523–530.

Kulcsszavak: fertilitást megtartó kezelés, adnexectomia, petefészek-daganat, terhesség

Methods and conditions of fertility preservation in early-stage ovarian tumors

The aim of this study is to review the literature of fertility-sparing techniques and their safety in early-stage malignant ovarian tumors, especially in epithelial ovarian cancer. Fertility preservation is widely accepted in early-stage borderline, germ cell and sex cord-stromal tumors. Based on data from retrospective studies, fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer can be recommended in stage IA, grade 1–2 and favorable histologic type ovarian cancer. Above stage IA, or in grade 3, or in clear-cell tumors decision making process about fertility-sparing surgery should be individual. Correct surgical staging is mandatory and oncologic safety should be primary. In the group of carefully selected patients oncological outcomes are identical to those of radical surgery. Spontaneous pregnancy rates vary, but they are generally high. Adequate counseling with patients, detailed documentation and careful follow-up is of outstanding importance. In order to improve the quality of fertility preservation techniques, establishment of treatment centers is recommended. *Orv. Hetil.*, 2013, 154, 523–530.

Keywords: fertility preservation, fertility sparing surgery, ovariectomy, ovarian neoplasms, pregnancy

(Beérkezett: 2013. február 15.; elfogadva: 2013. március 7.)

Széles körben ismert, hogy a petefészekrák incidenciája az életkor előrehaladtával nő, valamint, hogy a fejlett országokban a nők gyermekvállalási szándéka egyre későbbi életkorra tolódik. Az onkológiai kezelések hatékonyságának növekedésével a daganatos betegek egyre nagyobb része sikeresen gyógyul betegségéből. A túlélők számának növekedésével, illetve a társadalmi elvárások következtében a modern onkoterápiában egyre nagyobb hangsúly kerül az életminőség megőrzésére és javítására. A fiatal nőbetegek életminőségét jelentősen meghatározza a fertilitási képesség. A fentieket együttesen tekintve véve a fertilitást megőrző kezelések iránti igények növekedése várható.

Fertilitást megtartó műtétet petefészek-daganatok esetén korábban csak korai stádiumú csírasejtes és ivarlécstroma sejtes tumorok, valamint borderline daganatok esetén alkalmaztak [1, 2, 3]. A nőgyógyászati onkológia csak egy-két évtizede kezdett el a petefészekrákos betegek termékenységet megőrző kezelési lehetőségével foglalkozni. Az alacsony esetszám és a prospektív, randomizált vizsgálatok végzésének etikai és technikai nehézségei miatt a kor szellemének megfelelő evidenciák még nem állnak rendelkezésünkre [4]. Ismereteink főleg retrospektív, kis esetszámú vizsgálatokból származnak, amelyek alapján fertilitást megőrző kezelés elsősorban IA stádiumú, jól differenciált és kedvező szövettani típusú (nem világos sejtes) carcinoma esetén javasolható [5, 6, 7, 8, 9].

Epidemiológia

A petefészekrák incidenciája Magyarországon 1100–1200/év. Általában az idősebb, postmenopausában lévő nők betegsége, azonban az esetek 3–17%-ában fiatal életkorban alakul ki [10]. Magyarországon 2010-ben 1104 új petefészekrákos beteget regisztráltak, és ebből 71 esetben a betegség 40 éves kor alatt került felismerésre (6,4%) (1. táblázat) [11].

A petefészek-daganatok osztályozása

Az ovariumtumoroknak három nagy csoportját különböztetjük el: csírasejtes, ivarléc- és stromaeredetű, valamint epithelialis daganatok. Az epithelialis ovariumcarcinoma további szövettani altípusokba sorolható: serosus, mucinosus, endometrioid, világos sejtes, transitionalis sejtes és kevert malignus Müller-tumorok. Az epithelialis daganatokon belül külön kategóriába sorolandó a borderline vagy más néven alacsony malignus potenciállal rendelkező ovariumtumor. Ezenfelül a petefészek-tumorok lehetnek jól (grade 1), közepesen (grade 2) és gyengén (grade 3) differenciáltak. A petefészek-tumorok stádiumbeosztása a FIGO szerinti osztályozás alapján történik. IA tumor esetén csak az egyik petefészekben van tumor, amely a tokot nem töri át. IB tumor esetén mindkét oldali petefészek érintett, de a tok ép. IC tumor esetén a

1. táblázat | 40 éves kor alatt diagnosztizált petefészekrákos esetek kormegoszlása Magyarországon 2010-ben [11]

Korcsoport (év)	Esetszám
10–14	1
15–19	1
20–24	8
25–29	12
30–34	18
35–39	31

daganat áttöri a tokot, vagy a hasúri folyadékban daganatsejtek találhatóak.

A stádiumon kívül a szövettani altípusnak és a differenciáltság fokának is kiemelt jelentősége van konzerváló műtét végezhetősége szempontjából.

A fertilitást megtartó műtét petefészek-daganatok esetén

Csírasejtes és ivarléc-stroma sejtes daganatok

A petefészek-daganatok elsődleges kezelése sebészi. A csírasejtes, illetve az ivarléc-stroma sejtes daganatok többnyire korai stádiumban kerülnek felfedezésre. Amennyiben a beteg fertilitását meg kívánja őrizni, elegendő az adnexectomia végzése, amelyet tokon túli terjedés esetén kemoterápiával kell kiegészíteni. A csírasejtes daganatok nagyon jól reagálnak kemoterápiára, ezért fertilitást megtartó kezelés akár előrehaladott stádiumban is végezhető [1].

Borderline tumorok

A borderline daganatok legtöbbször fiatal életkorban fordulnak elő és korai stádiumban kerülnek felfedezésre, ugyanakkor gyakran kétoldaliak. Borderline daganat esetén régóta elfogadott és alkalmazott kezelési mód a fertilitást megtartó műtét. Ez jelenthet cystectomiát, parciális petefészek-reszekciót, egyoldali oophorectomiát vagy egyoldali salpingo-oophorectomiát. Bár a borderline daganatok sejtjei definíciószerűen nem mutathatnak inváziót a környezetük felé, peritonealis metasztázisok előfordulhatnak. Amennyiben a peritonealis daganatsejtek nem mutatnak egyértelműen mikroinváziót, a konzervatív kezelés ezen esetekben is elfogadhatónak számít [12, 13, 14]. Az ajánlások szerint borderline daganat esetén is javasolt sebészeti staginget végezni, azaz a peritonealis mosófolyadékból és a csepleszből mintát venni [15].

A borderline petefészek-daganat szövettani diagnózisra fiatal betegek esetében sokszor egy egyszerű cystectomia során eltávolított mintából születik. Bár a kiújulás kockázata cystectomia esetén nagyobb, mint oophorectomia

esetén (34–36% vs. 5–20%) [16, 17, 18, 19], egyes szerzők – amennyiben a beteg szoros követése megvalósítható – a műtét kiterjesztését csak kiújulás gyanúja esetén javasolják, mert a fertilitás károsodásának veszélye így kisebb [16, 18]. Mások szerint az érintett oldali petefészek teljes eltávolítása javasolt, és csak abban az esetben megengedhető a cystectomy, ha az ellenoldali petefészek egy korábbi műtét kapcsán már eltávolításra került.

A kiújulás kockázata konzerváló műtét esetén egyes vizsgálatok szerint megegyezik a radikális műtét után észleltekkel (5% vs. 5%) [19], más vizsgálatok alapján pedig valamelyest nagyobb (5–6% vs. 15–20%) [16, 17], azonban a kiújult tumor prognózisa jó [16, 17, 18].

Epithelialis daganatok

Az epithelialis petefészek-daganatok elsődleges kezelése szintén sebészi, de minden esetben magában kell, hogy foglalja a sebészeti staginget. Standard kezelés során a méh- és kétoldali függelékeltávolításon túl az ascitesből vagy a peritonealis mosófolyadékából mintát kell venni, el kell távolítani a kismedencei és paraaorticus nyirokcsomókat és csepleszreszekciót kell végezni. Vizsgálatok alapján a látszólag korai stádiumú daganatok körülbelül 22%-a sebészeti staginget követően előrehaladott stádiumúnak bizonyul, emiatt fertilitást megtartó műtét esetén korrekt sebészi stádiummeghatározást kell végezni [5].

Az ellenoldali, egyébként épnek imponáló petefészekből történő mintavétel ugyanakkor vitatott. A biopszia vagy ékreszekció, valamint a következményes összenövés károsítja az ovarium állományát és a petevezeték, ráadásul negatív szövettani eredmény esetén sem zárható ki biztosan egy megbívó malignus folyamat. Amennyiben azonban a műtét során az ellenoldali petefészek szerkezete károsnak imponál vagy azt ciszta destrualja, ajánlott a szövettani mintavétel vagy a cystectomy elvégzése.

Mivel az egyidejűleg fennálló endometriumcarcinoma lehetősége csak szövettani vizsgálattal zárható ki, ezért fertilitást megőrző műtét során javasolt frakcionált abráziót is végezni. A szimultán endometriumcarcinoma kockázata különösen nagy, 14% endometrioid petefészekrák esetén [20].

Onkológiai kimenetel

A szakirodalomban csak néhány nagyobb esetszámú tanulmány található, amely epithelialis petefészekrák miatt végzett fertilitást megtartó műtétek eredményeit vizsgálja. Ezek retrospektív, többnyire multicentrikus vizsgálatok: egy olasz vizsgálat (*Zanetta és mtsai*) 56 esetet [9], egy amerikai vizsgálat (*Schilder és mtsai*) 52 esetet [8], egy francia tanulmány (*Morice és mtsai*) 34 esetet [6], valamint egy koreai (*Park és mtsai*) [20] és egy japán

tanulmány (*Satoh és mtsai*) [7] 62, illetve 211 esetet vizsgált (2. táblázat).

A fertilitást megőrző műtétek eredményei IA stádiumú, jól differenciált és kedvező szövettani típusú petefészek-daganat esetén az összes tanulmány szerint elérik a radikális műtétek hatékonyságát, biztonságosságát. Azonban IA stádiumú, grade 3-as tumorok esetén, a legtöbb ajánlás szerint, nem javasolt fertilitást megőrző kezelést végezni [21, 22, 23, 24]. IC stádium vagy világos sejtes carcinoma esetén megoszlanak a vélemények azzal kapcsolatban, hogy végezhető-e konzerváló műtét. Az eredmények nem egyértelműek, nagyobb esetszámra, további vizsgálatokra van szükség (3. táblázat).

Az ESMO (European Society for Medical Oncology) ajánlásával [5] ellentétben *Satoh és mtsai* szerint az IA stádiumú világos sejtes carcinoma, valamint az IC stádiumú, de egyébként kedvező szövettani típusú carcinoma inkább közepes, mint magas kockázatúnak tekinthető kiújulás szempontjából, és megbízható stádiummeghatározás esetén javasolható a fertilitást megőrző kezelés, amit kemoterápiával ki kell egészíteni [7] (4. táblázat). Ugyanakkor *Morice és mtsainak* tanulmánya alapján, ellentétben más tanulmányok eredményeivel, \geq IC stádiumú daganat esetén fertilitást megőrző kezelés nem javasolt. Összesen három betegnél találtak IC stádiumú petefészekrákot, de kemoterápiás kezelés ellenére is recidíva alakult ki [6].

Satoh és mtsai voltak az elsők, akik 2010-ben megkíséreltek felállítani egy kritériumrendszert fertilitást megtartó műtét végezhetőségével kapcsolatosan I. stádiumú epithelialis petefészekrák esetén [7]. A kritériumok megfogalmazása során a stádiumon kívül a differenciáltság fokát és a szövettani altípust is figyelembe vették (5. táblázat).

Prognózis tumorkiújulás esetén

Marpeau és mtsai megvizsgálták, hogy milyen prognózisra lehet számítani fertilitást megtartó kezelést követően kiújult epithelialis petefészekdaganatok esetén [25]. Több nagy vizsgálat [6, 8, 9] adatait összesítették és azt találták, hogy a kiújulási arány 14% volt. A kiújulásig eltelt idő medián értéke 10 hónap (2–78 hónap) volt. Az ellenoldali petefészek 74%-ban volt érintett kiújulás során, és 34%-ban izoláltan csak az ellenoldali petefészekben alakult ki recidíva. Extrapelvicus recidíva 26%-ban alakult ki. Izolált petefészek-recidíva esetén a betegek 25%-a halt meg a sebészi és kemoterápiás kezelés ellenére. Amennyiben a kiújulás nem csak az ellenoldali petefészeket érintette, a betegek 67%-a meghalt, és további 13%-ban perzisztált a tumor. Az utánkövetési idő medián értéke a kiújulástól számítva 21 hónap (10–260 hónap) volt.

Satoh és mtsai vizsgálatában 8,5%-ban lépett fel recidíva [7]. A kiújulásig eltelt idő medián értéke 21 hónap (1–83 hónap) volt. Kiújulás során 44%-ban volt érintett a visszahagyott ovarium. A recidíva 28%-ban izoláltan

2. táblázat | Multicentrikus vizsgálatok onkológiai eredményei

Szerző	Stádium	Összesetszám	Esetszám stádium szerint	Összes recidíva száma	Recidíva száma stádium szerint	Recidíva helye	Össz-halálozás	Halálozás stádium szerint	Utánkövetési idő (hó)
Zanetta és mtsai, 1997 [9]	IA, G1 IA, G2 IA, G3 IB IC	56	24 8 4 1 19	5	1 3 1 0 0	Petefészek (1) Agy Tüdő Lép	3	0 2 1 0 0	34–175
Schilder és mtsai, 2002 [8]	IA IC	52	42 10	5	4 1	Petefészek (3) Tüdő Peritoneum	2	2 0	6–426
Morice és mtsai, 2005 [6]	IA, G1 IA, G2 IA, G3 IC, G1 IC, G3 IIA, G2	34	13 14 3 2 1 1	11	2 4 1 2 1 1	Petefészek (9) Nyirokcsomó Sebvonal	4	1 1 0 0 1 1	11–224
Park és mtsai, 2008 [20]	IA, G1 IA, G2 IA, G3 IB, G1 IC, G1 IC, G2 IC, G3 IIB, G1 IIIA, G1 IIIC, G3	62	29 3 4 2 15 2 4 1 1 1	11	1 0 4 0 1 1 2 0 1 1	Petefészek (5) Nyirokcsomó Peritoneum Máj Tüdő Cseplesz Sebvonal Vékonybél	6	0 0 2 0 1 0 1 0 1 1	6–205
Satoh és mtsai, 2010 [7]	IA, G1 IA, G2 IA, G3 IA, cc* IC, G1 IC, G2 IC, G3 IC, cc*	211	95 13 3 15 65 2 3 15	18	5 0 2 0 5 0 1 5	Petefészek (8) Tüdő Hasfal Nyirokcsomó Peritoneum Máj	5	1 0 0 0 2 0 1 1	3–270

*clear cell/világos sejt carcinoma

csak az ellenoldali petefészekben alakult ki. Ezen esetekben második műtéti kezelés történt, ismételt kiújulás nem volt. Amennyiben a kiújulás nem csak az ellenoldali petefészeket érintette, a betegek 38%-a meghalt, míg a betegek másik 38%-ánál perzisztált a daganat. Az utánkövetési idő medián értéke a kiújulástól számítva 34 hónap (1–231 hónap) volt.

A fenti adatok alapján az derül ki, hogy tumorkiújulás esetén nagyarányú a túlélés, amennyiben recidíva izoláltan csak az ellenoldali petefészekben alakul ki. Extraovariális kiújulás esetén azonban kedvezőtlen a prognózis.

Szövetteni mintavétel az ellenoldali petefészekből konzerváló műtét során

Tekintettel arra, hogy a megőrzött ellenoldali petefészek az esetek felében-kétharmadában érintett tumorkiújulás során, felmerül a kérdés, hogy érdemes-e az ellenoldali petefészekből szövetteni mintát venni rejtett laesio kizárása céljából. *Zanetta*, valamint *Morice és mtsai* tanul-

mánya szerint, amennyiben biopszia is történt a contralateralis, egyébként épnék látszó petefészekből, egyetlen alkalommal sem találtak tumort [6, 9]. *Marpeau*, valamint *Satoh és mtsai* vizsgálata alapján, amennyiben recidíva izoláltan csak az ellenoldali petefészekben alakul ki, egy második műtét elvégzését követően jó prognózisra lehet számítani [7, 25]. Ezek alapján, a sérülés és következményes összenövések, illetve a meddőség veszélye miatt vitatható a rutinbiopszia végzése az ellenoldali ovariumból.

Szülészeti kimenetel

Teherbe esési arányok

A sikeres teherbe esési ráta fertilitást megtartó és szisztémás kezelést követően összesen 30%. Azonban, ha csak azokat a nőket vesszük számításba, akik valóban próbálkoznak a teherbe eséssel, akkor a teherbe esési ráta 66–100% közötti, és csak ritkán van szükség asszisztált reprodukciós kezelésre [3] (6. táblázat).

3. táblázat | Prognózis fertilitást megtartó műtetet követően

Szerző	Ötéves kiújulásmentes túlélés (%)	Ötéves túlélés (%)
IA stádium		
Schilder [8]	94	98
Park [20]	83	91
Morice [6]	78	87
Satoh [7]	97,8	100
IC stádium		
Park [20]	78	88
Satoh/kedvező hisztológia* [7]	92,1	96,9
Satoh/világos sejtes carcinoma [7]	66	93,3
Világos sejtes carcinoma		
Park [20]	50	75
Satoh/IA [7]	100	100
Satoh/IC [7]	66	93,3

*Nem világos sejtes carcinoma (serosus, mucinosus, endometrioid).

Adjuváns kemoterápia indikációja és termékenységet befolyásoló hatásai

Korai stádiumú petefészekrák esetén az adjuváns kemoterápia szükségességéről megoszlanak a vélemények [1, 26, 27]. A legerősebb prognosztikai faktornak a tumor differenciáltsága számít. Az ESMO ajánlása szerint kiújulás szempontjából alacsony, közepes és magas kockázatú csoportokat lehet megkülönböztetni. Az alacsony kockázati csoportba az IA-IB, grade 1-es tumorok, a közepes kockázati csoportba az IA-IB, grade 2-es tumorok és a magas kockázati csoportba az IB, grade 2-3, az IC, illetve a világos sejtes tumorok tartoznak. Közepes és nagy kockázati csoportba tartozás esetén javasolt a kemoterápia [5].

Satoh és mtsai vizsgálatában 211 beteg közül 125 (59,2%) beteg kapott platinaalapú adjuváns kemoterá-

4. táblázat | Multicentrikus japán vizsgálat eredményei (Satoh és mtsai, 2010) [7]

Stádium	Szöveti típus vagy differenciáltság	Ötéves kiújulásmentes túlélés (%)	Ötéves túlélés (%)
IA	Kedvező hisztológia*	97,8	100
IA	Világos sejtes tumor	100	100
IA	Grade 3	33,3	100
IC	Kedvező hisztológia*	92,1	96,9
IC	Világos sejtes tumor	66,0	93,3
IC	Grade 3	66,7	66,7

*Nem világos sejtes carcinoma (serosus, mucinosus, endometrioid).

5. táblázat | Satoh által javasolt kritériumrendszer [7]

	Kedvező szövettani típus (nem világos sejtes carcinoma)	Világos sejtes carcinoma	Grade 3
IA	Fertilitást megtartó műtét	Fertilitást megtartó műtét + kemoterápia	Nem végezhető fertilitást megtartó műtét
IC	Megfontolandó a fertilitást megtartó műtét + kemoterápia	Nem végezhető fertilitást megtartó műtét	Nem végezhető fertilitást megtartó műtét

piát. Az IA stádiumú betegek csoportjában (126 beteg) az ötéves túlélés 100%-os volt. Ebben a csoportban a betegeknek csak 40,7%-a kapott adjuváns kemoterápiát, ezért IA stádiumú, kedvező szövettani típusú daganatok esetén a fertilitást megőrző műtét adjuváns kemoterápia nélkül is biztonságosnak tekinthető. Ami a reprodukív funkciókat illeti, a betegek 96,8%-ánál állt vissza a rendszeres menstruációs ciklus. A platinaalapú kemoterápiában részesült betegek közül 5%-ban alakult ki amenorrhoea kettő-hat kemoterápiás ciklust követően. 84 nullipara beteg közül 45-en estek teherbe (53,6%) és 56

6. táblázat | Multicentrikus vizsgálatok szülészeti eredményei

Szerző	Esetszám	Kemoterápiában részesült	IVF	Teherbe esettek száma	Terhességek száma	Szülésszám
Zanetta és mtsai, 1997 [9]	56	n.a.	0	20	27	17
Schilder és mtsai, 2002 [8]	52	20 (12 platinaszármazék) (3 cyclophosphamid) (5 melphalan)	0	17	32	26
Morice és mtsai, 2005 [6]	34	10 (10 platinaszármazék)	n.a.	9	10	6
Park és mtsai, 2008 [20]	62	48 (48 platinaszármazék)	n.a.	15	24	22
Satoh és mtsai, 2010 [7]	211	125 (125 platinaszármazék)	5	55	76	66

n.a.: nincs adat

gyermek született. Összesen 55-en estek teherbe és 53-an szültek. Öt betegnél volt szükség meddőségi kezelésre [7].

Kemoterápiás kezelés során, különösen alkilálószer alkalmazása esetén, a petefészek állománya károsodhat, így fennáll a korai petefészek-kimerülés – szekunder amenorrhoea, infertilitás – kockázata [28]. Egyes tanulmányok szerint a GnRH-analógokkal történő szimultán kezelés protektív hatással bír a kemoterápiás szerekkel szemben. Ezzel ellentétben, egy vizsgálat alapján GnRH-kezelés után ugyan könnyebben helyreállnak a spontán menstruációs ciklusok, de a reprodukív kimenetel nem javul [29].

Petefészek-cryopraeservatio

Az egészséges petefészek megőrzésére alternatív megoldást biztosíthatnak a jelenleg még kezdeti fázisban lévő újabb eljárások, úgymint a petefészek-cryopraeservatio, majd reimplantáció [30, 31, 32, 33, 34]. Petefészek-cryopraeservatio 14–40 éves korú nőknél jön szóba, akik olyan onkológiai kezelésben kell, hogy részesüljenek, amely a petefészeket károsíthatja [35]. Sajnos a sikeres terhességek száma egyelőre alacsony, a szakirodalom alapján mostanáig körülbelül 20 élveszületés történt a világon petefészekszövet-cryopraeservatiót követően. A petefészek-cryopraeservatio előnye az oocyta- vagy embriocryopraeservatióval szemben, hogy nem késlelteti a kemoterápia megkezdését, mert nem igényel ovulációindukciós kezelést. Ovulációindukciós kezelés következtében a kemoterápia legkevesebb két hetet késhet, ráadásul hormonérzékeny daganatok esetén petefészek-stimuláció nem alkalmazható. A petefészek-cryopraeservatióval kapcsolatban fontos szempont a malignus sejtek reimplantációjának elkerülése. A malignus sejtek kimutatására több lehetőség is felmerült, úgymint a graft immunhisztokémiai vizsgálata vagy a xenograft immundeficiens egérbe történő beültetése, ezek azonban még kísérleti stádiumban lévő eljárások [3, 4, 32]. Németországi, osztrák és svájci meddőségi és onkológiai centrumok együttműködésével 2006-ban létrejött a FertiPROTEKT hálózat, amely fertilitást megőrző kezelésekkel foglalkozik. A FertiPROTEKT kizárja azon betegeket a petefészek-cryopraeservatióból, akiknél nagy a malignus sejtek reimplantációjának kockázata, így bizonyos hematológiai betegségek és petefészekrák esetén az eljárást nem alkalmazzák [36].

Megbeszélés

A petefészek-daganatok standard műtéti kezelése – hysterectomia, kétoldali adnexectomia, mintavétel a peritonealis mosófolyadékából, csepleszreszekció, lymphadenectomia – a termékenység elvesztésével jár.

Korai stádiumú csírasejtes és ivarléc-stroma sejtes daganatok esetén a fertilitás megtartása érdekében elegendő egyoldali adnexectomiát végezni, azonban a stádium

meghatározása céljából a műtét során ilyenkor is el kell végezni a csepleszreszekciót és a peritonealis mosófolyadékából mintát kell venni. Tokon túli terjedés esetén a kezelést kemoterápiával kell kiegészíteni.

A borderline malignitású epithelialis tumorok esetén is elfogadott a konzerváló sebészi kezelés. A műtét során mintát kell venni a peritonealis mosófolyadékából, és a csepleszreszekció is megfontolandó. A borderline tumorok inkább fiatal életkorban alakulnak ki és gyakran egy szimpla cystectomia kapcsán kerülnek felfedezésre. Ellentmondások a vélemények azzal kapcsolatban, hogy amennyiben az érintett petefészek nem került teljesen eltávolításra, szükséges-e kiegészítő műtétet végezni. Cystectomia esetén a kiújulás kockázata magasabb, mint adnexectomia esetén, ezért a cystectomia vagy a részleges ovariumreszekció csak abban az esetben elfogadható, ha a másik petefészek már valamilyen korábbi betegség miatt eltávolításra került, illetve, ha a beteg szoros utánkötése megvalósítható. A kiújulás kockázata 5–20%, azonban a kiújult tumor prognózisa jó [16, 17, 18].

Ellentétben a csírasejtes, ivarléc-stroma sejtes és borderline típusú daganatokkal, epithelialis petefészekcarcinoma esetén csak az utóbbi időben kezdenek ismertté válni a fertilitást megtartó kezelések eredményei. Retrospektív vizsgálatok alapján a konzerváló műtét véghezvitelét a stádiumon kívül a szövettani altípus és a tumor differenciáltsági foka határozza meg. Korai stádiumú ovariumcarcinoma esetén végzett konzerváló műtét során sem nélkülözhető a korrekt stádiummeghatározás, azaz a peritonealis mosófolyadékából történő mintavétel, a kismencedei lymphadenectomia és a csepleszreszekció [5].

IA stádiumú, kedvező szövettani altípusú (serosus, mucinosus, endometrioid) és jól differenciált epithelialis carcinoma esetén a fertilitást megtartó műtét eléri a standard kezelés onkológiai hatékonyságát [1]. Az ötéves kiújulásmentes túlélés 78–97,8%-nak, míg az ötéves túlélés 87–100%-nak bizonyul [6, 7, 8, 20].

Megoszlanak a vélemények azzal kapcsolatban, hogy IC stádiumú daganat, kedvezőtlen szövettani altípusú világos sejtes carcinoma vagy grade 3-as tumor esetén végezhető-e konzerváló kezelés. A legnagyobb esetszámú vizsgálatot *Satoh és mtsai* végezték a témában, ennek alapján az IC stádiumú, ám kedvező szövettani altípusba tartozó daganatok esetén 96,9% volt az ötéves túlélés, míg világos sejtes carcinoma esetén, amennyiben a műtét IA stádiumban történt, az ötéves túlélés 100% volt [7]. *Morice*, valamint *Marpeau és mtsai* szerint ugyanakkor IC stádium vagy világos sejtes carcinoma esetén magas a kiújulási ráta és alacsony az ötéves túlélési arány, ezért ezekben az esetekben nem javasolják a konzerváló kezelést [6, 25]. Grade 3-as tumor esetén *Satoh és mtsai* vizsgálatában magas volt a kiújulási ráta az IA és az IC stádiumban egyaránt, ezért nem javasolják a konzerváló műtétet. Más vizsgálatokban az alacsony esetszám miatt nem lehetett következtetést levonni a grade 3-as tumor

rokkal kapcsolatban. Ezek alapján IC stádiumú vagy világos sejtes, illetve grade 3-as tumor esetén fertilitást megtartó műtét csak egyéni mérlegelés alapján javasolható és adjuváns kezelés indokolt.

Szintén vitatható kérdés, hogy fertilitást megtartó műtét során szükséges-e szövettani mintát venni az ellenoldali petefészekből, mivel az az esetek több mint 50%-ában szolgál a kiújulás helyéül [21, 25]. Ugyanakkor egy kisméretű szövettani minta negatív eredménye esetén sem lehet biztosan kizárni egy megbúvó daganatot, és a mintavételi eljárás a megmaradt ép petefészekállományt csökkenti, roncsolja, ez pedig rontja a fertilitási képességet.

Fertilitást megtartó műtétet tervezetten egyoldali, korai petefészek-daganat esetén végeznek. Csak néhány olyan eset ismert, amikor feltételezetten egyoldali tumor miatt végzett műtét során az ellenoldali ovariumból cisztát távolítottak el, majd a szövettani vizsgálat carcinomát igazolt (ST IB). Nem áll rendelkezésre adat arról, hogy történt-e adjuváns kezelés, azonban kiújulás nem volt [9, 20].

IA stádiumú, kedvező szövettani altípusú, jól differenciált carcinoma esetén nincs szükség adjuváns kezelésre fertilitást megtartó műtét esetén sem, így a reprodukció eredmények kiválóak, a teherbe esési ráta 66–100% [3, 6, 7]. IA stádium felett, grade 3-as vagy világos sejtes daganat esetén azonban indokolt mielőbb megkezdeni az adjuváns kemoterápiát. A kemoterápiás szerek az ép petefészeket károsítják, emiatt gyakori a korai petefészek-kimerülés és a következményes infertilitás. Az ép petefészek-állomány megőrzésére megoldást jelenthet a petefészek-cryopraeservatio és -reimplantáció, ez azonban még kezdeti fázisban lévő eljárás. Az egyéb reprodukciós technikák, úgymint az oocytá- vagy embriócryopraeservatio a petesejtnyerést megelőzően ovuláció-indukciós kezelést tesznek szükségessé, ami késleltetheti az adjuváns kezelés elindítását, illetve hormonérzékeny daganatok esetén nem javasolt alkalmazásuk.

Termékenységet megőrző kezelés után nagyon gondos utánpótlás szükséges, így javasolt legalább három éven keresztül, háromhavonta kontrollvizsgálatot végezni (fizikális vizsgálat, tumormarkerezint-mérés – elsősorban CA125 –, szükség esetén képalkotó vizsgálat) [5, 15]. A családtervezés lezárását követően javasolt a fertilitást megtartó műtét komplettálása, azaz a bent hagyott méh és adnexum eltávolítása. Ez különösen fontos lehet olyan esetben, ahol genetikai predispozíció valószínűsíthető a betegség hátterében. Ugyanakkor a fertilitás megőrzésén túl, a női nemi hormonok szervezetre gyakorolt protektív hatásának biztosítása céljából is előnyös, ha működő petefészekszöve van egy fiatal nőnek. Ezért megfontolandó a tünet- és rizikómentes betegek esetén a szülést követően legalább 40 éves korig várni a megmaradt méh és ellenoldali petefészek eltávolításával.

Ugyan az epithelialis carcinoma több mint 90%-ban 40 éves kor után alakul ki, mégis Magyarországon 2010-

ben 71 nőbetegnél diagnosztizáltak a betegséget a reprodukció életkorban [11]. Egyre általánosabb az a jelenség, hogy a nők életkora az első szülés idején meghaladja a 30 évet. Nem alaptalan tehát az elvárás, hogy bővítsük ismereteinket a témában és törekedjünk lehetőség szerint megővni fiatal betegeink fertilitási képességét. Azonban a fertilitás megőrzése nem történhet az onkológiai kezelés terhére. Továbbá kiemelten fontos a betegek teljes körű tájékoztatása és a részletes írásos dokumentálás, illetve a betegek szoros utánpótlása. Tekintettel arra, hogy az évente elvégzett, fertilitást megtartó műtétek száma Magyarországon és más európai országokban is alacsony, annak érdekében, hogy ezeket a műtéteket megfelelő jártassággal rendelkező szakorvosok végezhessék, centrumok kialakítása javasolt [37].

Irodalom

- [1] Morice, P., Denschlag, D., Rodolakis, A., et al.: Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology: Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2011, 21, 951–963.
- [2] Ayhan, A., Celik, H., Taskiran, C., et al.: Oncologic and reproductive outcome after fertility-saving surgery in ovarian cancer. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 2003, 24, 223–232.
- [3] Fotopoulou, C., Braicu, I., Sebouli, J.: Fertility-sparing surgery in early epithelial ovarian cancer: a viable option? *Obstet. Gynecol. Int.*, 2012, 2012, 238061.
- [4] Lee, S. J., Schover, L. R., Partridge, A. H., et al.: American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients. *J. Clin. Oncol.*, 2006, 24, 2917–2931.
- [5] Colombo, N., Peiretti, M., Parma, G., et al.: ESMO Guidelines Working Group: Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 2010, 21 (Suppl. 5), v23–v30.
- [6] Morice, P., Leblanc, E., Rey, A., et al.: GCCLCC and SFOG: 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, 1379–1385.
- [7] Satoh, T., Hatae, M., Watanabe, Y., et al.: Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *J. Clin. Oncol.*, 2010, 28, 1727–1732.
- [8] Schilder, J. M., Thompson, A. M., DePriest, P. D., 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.
- [9] Zanetta, G., Chiari, S., Rota, S., et al.: Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1997, 104, 1030–1035.
- [10] Chan, J. K., Urban, R., Cheung, M. K., et al.: Ovarian cancer in younger vs older women: a population based analysis. *Br. J. Cancer*, 2006, 95, 1314–1320.
- [11] Nemzeti Rákregiszter, 2010-ben felfedezett és bejelentett új rosszindulatú daganatok (nők, országos összesítés, korcsoport szerint) <http://www.oncol.hu/rakreg/stat/> [Hungarian]
- [12] Ferrero, A., Strada, I., Di Marcoberardino, B., et al.: Clinical significance of microinvasion in borderline ovarian tumors and its impact on surgical management. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2012, 22, 1158–1162.

- [13] Nam, J. H.: Borderline ovarian tumors and fertility. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2010, 22, 227–234.
- [14] Song, T., Choi, C. H., Kim, H. J., et al.: Oncologic and reproductive outcomes in patients with advanced-stage borderline ovarian tumors. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2011, 156, 204–208.
- [15] National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
- [16] De Iaco, P., Ferrero, A., Rosati, F., et al.: Behaviour of ovarian tumors of low malignant potential treated with conservative surgery. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2009, 35, 643–648.
- [17] Morice, P., Camatte, S., El Hassan, J., et al.: Clinical outcomes and fertility after conservative treatment of ovarian borderline tumors. *Fertil. Steril.*, 2001, 75, 92–96.
- [18] Yinon, Y., Beiner, M. E., Gotlieb, W. H., et al.: Clinical outcome of cystectomy compared with unilateral salpingo-oophorectomy as fertility-sparing treatment of borderline ovarian tumors. *Fertil. Steril.*, 2007, 88, 479–484.
- [19] Park, J. Y., Kim, D. Y., Kim, J. H., et al.: Surgical management of borderline ovarian tumors: The role of fertility-sparing surgery. *Gynecol. Oncol.*, 2009, 113, 75–82.
- [20] Park, J. Y., Kim, D. Y., Sub, D. S., et al.: Outcomes of fertility-sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer: oncologic safety and reproductive outcomes. *Gynecol. Oncol.*, 2008, 110, 345–353.
- [21] Colombo, N., Parma, G., Lapresa, M. T., et al.: Role of conservative surgery in ovarian cancer: the European experience. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2005, 15 (Suppl. 3), 206–211.
- [22] Kajiyama, H., Shibata, K., Mizuno, M., et al.: Long-term survival of young women receiving fertility-sparing surgery for ovarian cancer in comparison with those undergoing radical surgery. *Br. J. Cancer*, 2011, 105, 1288–1294.
- [23] Wright, J. D., Shah, M., Mathew, L., et al.: Fertility preservation in young women with epithelial ovarian cancer. *Cancer*, 2009, 115, 4118–4126.
- [24] Schlaerth, A. C., Chi, D. S., Poyner, E. A., et al.: Long-term survival after fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2009, 19, 1199–1204.
- [25] Marpeau, O., Schilder, J., Zafrani, Y., et al.: Prognosis of patients who relapse after fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 2008, 15, 478–483.
- [26] Simpkins, F., Abu Shahim, F., Bakkum-Gamez, J. N., et al.: Recurrence in ovarian carcinoma stage I A/B grade 1 and 2 with and without chemotherapy. *J. Clin. Oncol. (Meeting abstracts)*, 2007, 25 (18 Suppl.), 5565.
- [27] Trimbos, J. B., Parmar, M., Vergote, I., et al.: International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2003, 95, 105–112.
- [28] Matthews, M. L., Hurst, B. S., Marshburn, P. B., et al.: Cancer, fertility preservation, and future pregnancy: a comprehensive review. *Obstet. Gynecol. Int.*, 2012, 2012, 953937.
- [29] Bedaiwy, M. A., Abou-Setta, A. M., Desai, N., et al.: Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.*, 2011, 95, 906–914.
- [30] Dittrich, R., Lotz, L., Keck, G., et al.: Live birth after ovarian tissue autotransplantation following overnight transportation before cryopreservation. *Fertil. Steril.*, 2012, 97, 387–390.
- [31] Grynberg, M., Poulain, M., Sebag-Peyrelevade, S., et al.: Ovarian tissue and follicle transplantation as an option for fertility preservation. *Fertil. Steril.*, 2012, 97, 1260–1268.
- [32] Kolp, L. A., Hubayter, Z.: Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue: a procedure with promise, risks, and a need for a registry. *Fertil. Steril.*, 2011, 95, 1879–1886.
- [33] Müller, A., Keller, K., Wacker, J., et al.: Retransplantation of cryopreserved ovarian tissue: the first live birth in Germany. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 2012, 109, 8–13.
- [34] Von Wolff, M., Donnez, J., Horvath, O., et al.: Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy – a technique in its infancy but already successful in fertility preservation. *Eur. J. Cancer*, 2009, 45, 1547–1553.
- [35] Lawrenz, B., Jauckus, J., Kupka, M. S., et al.: Fertility preservation in >1,000 patients: patient's characteristics, spectrum, efficacy and risks of applied preservation techniques. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2011, 283, 651–656.
- [36] Von Wolff, M., Dian, D.: Fertility preservation in women with malignant tumors and gonadotoxic treatments. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 2012, 109, 220–226.
- [37] Kesic, V., Rodolakis, A., Denschlag, D., et al.: Fertility preserving management in gynecologic cancer patients: the need for centralization. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2010, 20, 1613–1619.

(Szatmári Erzsébet dr.,
Budapest, Baross u. 27., 1088
e-mail: szatmari.erszebet@noil.sote.hu)

Tisztelt Olvasóink!

A 2012-ben megjelent *Orvosi Hetilap* számainak tartalomjegyzéke
ingyenesen letölthető honlapunkról: www.orvosihetilap.com