



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΗΤΕΡΑΣ-ΠΑΙΔΙΟΥ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

“ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ & ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ”

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Π.ΔΡΑΚΑΚΗΣ



ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Γεώργιος Π. Παναγάκης

Μαιευτήρας – Χειρουργός Γυναικολόγος

ΘΕΜΑ

Διατήρηση γονιμότητας σε αρχόμενο καρκίνο ωοθηκών

ΑΘΗΝΑ 2022

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή κ.Πέτρο Δρακάκη για το πολύ ενδιαφέρον θέμα που μου ανέθεσε να αναπτύξω και για την ευκαιρία μέσα από το μεταπτυχιακό πρόγραμμα να ανακαλύψω τα μυστικά της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ.Νικόλαο Θωμάκο για τη βοήθεια όσον αφορά την εκπόνηση της πτυχιακής μου εργασίας αλλά και για όλες τις γνώσεις που μου προσέφερε στα χρόνια της ειδικότητάς μου στο ΓΝΑ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Επίκουρο Καθηγητή κ.Σοφοκλή Σταύρου για τη βοήθεια σε όλη τη διάρκεια των μαθημάτων αλλά και το συνεργάτη και φίλο Ακαδημαϊκό Υπότροφο κ. Χαράλαμπο Θεοφανάκη για την πολύτιμη παροχή βοήθειας στη συγγραφή της πτυχιακής.

Να σας έχει ο Θεός καλά.

Αφιερωμένο στη μητέρα μου που έφυγε νωρίς....

Περιεχόμενα	Σελ.
Περίληψη	6
Summary	7
Εισαγωγή	8
1. Επιδημιολογικά στοιχεία	9
2. Ψυχολογικός αντίκτυπος	11
3. Σκοπός – στόχοι	11
1. Έγκαιρη ανίχνευση	12
2. Σταδιοποίηση	16
2.1 Παράγοντες κινδύνου	22
2.2 Προστατευτικοί παράγοντες	25
2.3 Μηχανισμοί μετάστασης	29
3. Μέθοδοι διατήρησης της γονιμότητας και τύποι καρκίνου	31
3.1 Αποτελέσματα αντιμετώπισης του όγκου	31
3.2 Μέθοδοι διατήρησης της γονιμότητας	33
3.3 Όγκοι οριακής κακοήθειας	36
3.4 Όγκοι γεννητικών κυττάρων	37
3.5 Επιθηλιακοί όγκοι	39
4. Χειρουργική προσέγγιση	42
4.1 Κατάλληλη υποψήφια για θεραπεία που προστατεύει τη γονιμότητα	42
4.2 Χειρουργικές προσεγγίσεις διατήρησης της γονιμότητας	44
4.3 Ενδείξεις για τη διατήρηση της γονιμότητας	46
4.4 Επιθηλιακό καρκίνωμα των ωοθηκών	47
4.6 Διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα ωοθηκών	51
4.7 Όγκοι οριακής κακοήθειας	52

4.7.1 <u>Επιβίωση ασθενών μετά από FSS</u>	53
4.7.2 <u>Διφοτερόπλευροι όγκοι οριακής κακοήθειας</u>	54
5. Λαπαροσκοπική χειρουργική σε αρχόμενου σταδίου καρκίνο ωοθηκών	56
5.1 Υποτροπή σε ετερόπλευρη ωοθήκη	59
5.2 Μαιευτικά αποτελέσματα	60
6. Φαρμακευτική αγωγή για τη διατήρηση της γονιμότητας	62
6.1 Αγωνιστές ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης	62
6.2 Προγεστίνες	62
6.3 Ενδομήτρια συσκευή απελευθέρωσης λεβονοργεστρέλης	63
6.4 Συνδυαστική θεραπεία	64
7. Παρακολούθηση	66
7.1 Η σημασία της διεπιστημονικής φροντίδας	68
7.2 Εκβάσεις εγκυμοσύνης μετά από διατήρηση γονιμότητας	70
7.3 Μελλοντικές προοπτικές	73
Συμπεράσματα	75
Βιβλιογραφία	79

Συντομογραφίες

ART	Assisted Reproductive Technology	Τεχνολογία Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής
BOTs	Borderline Ovarian Tumors	Όγκοι Οριακής Κακοήθειας των Ωοθηκών
BRCA	Breast Cancer Gene	Ογκοκατασταλτικό Γονίδιο Καρκίνου του Μαστού
CA	Cancer Antigen	Καρκινικό Αντιγόνο
COH	Controlled Ovarian Hyperstimulation	Ελεγχόμενη Υπερδιέγερση των Ωοθηκών
EOC	Epithelial Ovarian Cancer	Καρκίνος των Ωοθηκών Επιθηλιακής Προέλευσης
FIGO	The International Federation of Gynecology and Obstetrics	Διεθνής Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής
FSS	Fertility Sparing Surgery	Χειρουργική Επέμβαση Διατήρησης της Γονιμότητας
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone	Ορμόνη Απελευθέρωσης Γοναδοτροπίνης
LNG-IUD	Levonorgestrel Intrauterine Device	Ενδομήτρια Συσκευή Απελευθέρωσης Λεβονοργεστρέλης
MA	Megestrol Acetate	Οξική Μεγεστρόλη
MPA	Medroxyprogesterone	Μεδροξυπρογεστερόνη
OC	Ovarian Cancer	Καρκίνος των Ωοθηκών
OCs	Oral Contraceptives	Από του Στόματος Χορηγούμενα Αντισυλληπτικά
PPV	Positive Predictive Value	Θετική Προγνωστική Αξία

ROCA	Risk of Ovarian Cancer Algorithm	Αλγόριθμος Εκτίμησης Κινδύνου Καρκίνου των Ωοθηκών
RRSO	Risk Reducing Salpingo-Oophorectomy	Σαλπινγοοθηκεκτομή Μείωσης του Κινδύνου
RS	Radical Surgery	Ριζική Χειρουργική Επέμβαση
TVS	Transvaginal Sonography	Διακολπικό Υπερηχογράφημα

Περίληψη

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι μια από τις πιο κοινές κακοήθειες του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος. Χάρη στις σύγχρονες και εξατομικευμένες θεραπείες, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία έχουν υψηλό ποσοστό επιβίωσης μετά την θεραπεία.

Σ' αυτή την ανασκόπηση εξετάζονται οι προσεγγίσεις που αποσκοπούν στη διατήρηση της γονιμότητας, όταν εντοπίζονται γυναικολογικοί όγκοι σε αρχόμενο στάδιο και υπογραμμίζονται οι εκβάσεις της εγκυμοσύνης.

Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed και Google Scholar για μελέτες στην αγγλική γλώσσα, από την έναρξη της ανασκόπησης έως τον Ιούνιο του 2022.

Οι χημειοθεραπευτικές και χειρουργικές προσεγγίσεις που προστατεύουν τη γονιμότητα (FSS), μετά από προσεκτική επιλογή των ασθενών, διατηρούν τη δυνατότητα να εκπληρώσουν την επιθυμία για τη δημιουργία οικογένειας, χωρίς να διακυβεύεται η μακροπρόθεσμη επιβίωση. Όμως, ενώ η μελλοντική διασφάλιση της γονιμότητας έχει καθοριστική σημασία για τις νεαρές γυναίκες με καρκίνο, τα ποσοστά επιτυχίας των επεμβάσεων διατήρησης της γονιμότητας δεν είναι υψηλά. Για ασθενείς με όγκους οριακής κακοήθειας, η FSS θα πρέπει να πραγματοποιείται, ακόμη και αν ανακαλυφθούν περιτοναϊκές εμφυτεύσεις κατά την αρχική επέμβαση.

Νέες γυναίκες με ενδομητριοειδές καρκίνωμα ωοθηκών σταδίου I, που υποβλήθηκαν σε FSS, εμφάνισαν σχετικά ικανοποιητική πρόγνωση, ίση με εκείνες που υποβλήθηκαν σε συμβατική ριζική χειρουργική επέμβαση. Σε ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνωμα ωοθηκών σταδίου IC2/IC3, η FSS δεν συσχετίστηκε με επιδείνωση της συνολικής επιβίωσης. Ωστόσο, το ποσοστό υποτροπής είναι σημαντικό. Σχετικά με την FSS για αρχόμενο καρκίνο των ωοθηκών, που πραγματοποιείται λαπαροσκοπικά, τα στοιχεία που υπάρχουν είναι ακόμη περιορισμένα.

Επιπλέον, καθώς τα δεδομένα σχετικά με τα ποσοστά εγκυμοσύνης και τα αποτελέσματα μετά από θεραπείες που προστατεύουν τη γονιμότητα είναι και αυτά περιορισμένα, είναι δύσκολο να παρέχονται με ακρίβεια συμβουλές στις ασθενείς, ώστε να τρέφουν ρεαλιστικές προσδοκίες.

Λέξεις - κλειδιά: Καρκίνος των ωοθηκών, Γονιμότητα, Διατήρηση της γονιμότητας, Χειρουργική που προστατεύει τη γονιμότητα

Summary

Ovarian cancer is one of the most common malignancies of the female reproductive system. Thanks to modern and personalized treatments, women of childbearing potential have a high survival rate after treatment.

This review examines approaches aimed at maintaining fertility, when tumors of gynecological interest are identified at an early stage and the outcomes of pregnancy are highlighted.

A literature search was conducted in the PubMed and Google Scholar databases for studies in English, from the beginning of the review until June 2022.

Chemotherapy and fertility sparing surgery (FSS), after careful selection of patients, retain the ability to fulfill the desire to start a family, without compromising long-term survival. But while ensuring future fertility is crucial for young women with cancer, the success rates of fertility maintenance surgeries are not high. For patients with marginal malignancies, FSS should be performed, even if peritoneal implants are discovered during the initial operation.

Young women with endometrial carcinoma of stage I, who underwent FSS, had a relatively good prognosis, equal to those who underwent conventional radical surgery. In patients with stage II ovarian epithelial carcinoma, FSS was not associated with deterioration in overall survival. However, the recurrence rate is significant. Regarding laparoscopic FSS for early ovarian cancer, the available data are still limited.

In addition, as data on pregnancy rates and results after fertility treatments are also limited, it is difficult to provide accurate advice to patients in order to meet realistic expectations.

Keywords: Ovarian cancer, Fertility, Fertility preservation, Fertility-sparing surgery

Εισαγωγή

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι ο πιο θανατηφόρος από όλες τις κακοήθειες του γυναικείου γεννητικού συστήματος. Στο παρελθόν, η επιβίωση, ο πρωταρχικός στόχος της θεραπείας του καρκίνου, έτεινε να επισκιάσει τις σκέψεις για τις προϋποθέσεις υπό τις οποίες θα επιτευχθεί η επιβίωση. Ωστόσο, υπήρξε σαφής βελτίωση στην πενταετή επιβίωση για τις ασθενείς σταδίου I από τα τέλη της δεκαετίας του 1980 και έτσι, τα ζητήματα που αφορούν στις γυναίκες που επιζούν μακροχρόνια αναγνωρίστηκαν και συζητούνται ευρύτερα. Τις τελευταίες δεκαετίες αυξάνεται η έμφαση στην προσαρμογή της θεραπείας, ώστε να υπάρχουν επιλογές που προφυλάσσουν τη γονιμότητα, χωρίς να διακυβεύονται τα αποτελέσματα της καταπολέμησης του όγκου σε γυναίκες που παρουσιάζουν κακοήθεια, όταν αυτή φαίνεται ότι περιορίζεται στην ωοθήκη. Ο καρκίνος των ωοθηκών ταξινομείται ιστολογικά σε διαφορετικούς υποτύπους με ποικίλες βιολογικές συμπεριφορές και προγνώσεις. Η συνηθέστερη ιστολογική ταξινόμηση είναι ο καρκίνος των ωοθηκών επιθηλιακής προέλευσης (EOC), που αντιπροσωπεύει το 90% των περιπτώσεων καρκίνου των ωοθηκών. Ο EOC διαγιγνώσκεται συχνότερα μετά την εμμηνόπαυση (μέση ηλικία 65 ετών), αν και ποσοστό μεταξύ 3 και 17% των περιπτώσεων διαγιγνώσκεται σε γυναίκες μικρότερες των 40 ετών (Kajiyama et al., 2019).

Σε ασθενείς που έχουν πρώιμη νόσο, περιορισμένη στη μία ή και στις δύο ωοθήκες, η χειρουργική σταδιοποίηση είναι απαραίτητη για την επιβεβαίωση του κλινικού σταδίου που θα καθοδηγήσει αργότερα την επικουρική θεραπεία (Pérez-Quintanilla et al., 2020).

Ωστόσο, η χειρουργική επέμβαση που προστατεύει τη γονιμότητα έχει ως αποτέλεσμα μια σταδιοποίηση που δεν είναι πλέον απόλυτα ακριβής και γι' αυτό από κλινική άποψη συνιστά μια πρόκληση, καθώς αυτό ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο υποτροπής. Σε μια σειρά που περιλάμβανε 118 γυναίκες με EOC που φαινόταν ότι είχαν νόσο περιορισμένη σε μία

ωοθήκη, μετά την πλήρη σταδιοποίηση, στο 2,5% των περιπτώσεων η ετερόπλευρη ωοθήκη βρέθηκε ότι είχε μικροσκοπική νόσο χωρίς εξάπλωση σε άλλες θέσεις (Cromi et al., 2014).

Έτσι, η εστίαση της ογκολογικής θεραπείας έχει επεκταθεί από την επιβίωση και μόνο, στην ποιότητα ζωής μετά την επιβίωση από καρκίνο. Η διατήρηση της γονιμότητας είναι ένας σημαντικός παράγοντας, στα πλαίσια της επίτευξης καλής ποιότητας ζωής στις νέες γυναίκες. Όμως, η επίδραση της χειρουργικής επέμβασης, ή οι γοναδοτοξικές επιδράσεις της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας, δε μηδενίζονται. Η γονιμότητα βρίσκεται σε υψηλό κίνδυνο στην περίπτωση της θεραπείας κακοηθειών του γυναικείου γεννητικού συστήματος, ιδίως του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, του ενδομητρίου και των ωοθηκών, ο οποίος συζητείται εδώ. Η τυπική θεραπεία γι' αυτούς τους τύπους καρκίνου περιλαμβάνει συχνά υστερεκτομή και αμφοτερόπλευρη σαλπινγγοωθηκτομή και, ανάλογα με το στάδιο, (επικουρική) θεραπεία με τη μορφή πυελικής ακτινοβολίας ή χημειοθεραπείας. Όμως, η χειρουργική επέμβαση για τη διατήρηση της γονιμότητας (fertility sparing surgery, FSS), στην οποία οι ωοθήκες, η μήτρα και ορισμένες φορές ο τράχηλος της μήτρας διατηρούνται (μερικώς), πραγματοποιείται σε επιλεγμένες περιπτώσεις, π.χ., σε γυναίκες με αντίστοιχους κακοήθεις όγκους, σε αρχόμενο στάδιο (Schuurman, et al., 2021).

Στη σημερινή κοινωνία, οι γυναίκες συχνά αναβάλλουν την τεκνοποίηση για πολιτισμικούς, οικονομικούς και επαγγελματικούς λόγους και στα τέλη της δεκαετίας των 30 ετών, έως τις αρχές των 40, επιχειρούν να κυφορήσουν για πρώτη φορά. Ως αποτέλεσμα, η ζήτηση για επιλογές που προστατεύουν τη γονιμότητα αυξάνεται από νεαρές γυναίκες που δεν έχουν ακόμη παιδιά, ενώ τίθεται διάγνωση καρκίνου, όπως αυτός των ωοθηκών, ο οποίος εξακολουθεί να είναι ο πιο θανατηφόρος από όλους τους γυναικολογικούς καρκίνους. Οι νεότερες γυναίκες είναι πιο πιθανό να διαγνωστούν αρχικά με νόσο σταδίου I, για την οποία τα ποσοστά 5ετούς επιβίωσης πλησιάζουν το 90%. Ως αποτέλεσμα, οι γυναικολογιο-ογκολόγοι αντιμετωπίζουν όλο και περισσότερο την πρόκληση του τρόπου διαχείρισης το πρώιμο στάδιο του καρκίνου των ωοθηκών σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που επιθυμούν μελλοντικά τη γονιμότητα (Cromi et al., 2014).

Επιπρόσθετα, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην ποιότητα ζωής (QoL) των ασθενών με καρκίνο. Όπως αποδεικνύεται από μελέτη (Wenzel et al., 2005) στην οποία γυναίκες επιβίωσαν από λέμφωμα, τροφοβλαστική νόσο της κύησης και καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, και οι οποίες δε μπόρεσαν να τεκνοποιήσουν μετά την αντικαρκινική θεραπεία, αλλά εξακολουθούσαν να επιθυμούν τη γονιμότητα, ένιωσαν έντονο συναίσθημα λύπης. Η επιθυμία για αναπαραγωγή είναι ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στη βελτίωση της ποιότητας της ζωής (Tomao et al., 2018). Αν και, σε σύγκριση με άλλους όγκους, η

γοναδοτοξικότητα που προέρχεται από τη χημειοθεραπεία ή/και την ακτινοθεραπεία, δεν αντιπροσώπευε την κύρια αιτία της υπογονιμότητας. Ειδικότερα, για τις γυναίκες με OC, μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολο να διατηρηθεί η αναπαραγωγική λειτουργία, επειδή οι ωοθήκες είναι η θέση του πρωτοπαθούς όγκου (Tomao et al., 2018).

1. Επιδημιολογικά στοιχεία

Ο καρκίνος των ωοθηκών αντιπροσωπεύει την όγδοη από τις κύριες αιτίες θανάτου γυναικών παγκοσμίως και είναι η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου από γυναικολογικό καρκίνο στις ανεπτυγμένες χώρες. Σύμφωνα με στατιστικά στοιχεία του 2018, υπολογίζονται 295.444 νέα κρούσματα και 187.799 θάνατοι ετησίως εξαιτίας αυτής της νόσου. Τα ποσοστά επίπτωσης ποικίλλουν ανά περιοχή και επίπεδο οικονομικής ανάπτυξης. Στις αναδυόμενες οικονομίες, το ποσοστό είναι 5,7 ανά 100.000 γυναίκες, ενώ στις ανεπτυγμένες χώρες, το ποσοστό είναι 7 ανά 100.000 γυναίκες (Ferlay et al., 2019) (Pérez-Quintanilla et al., 2020).

Από τις 113.520 γυναίκες που εκτιμήθηκε ότι θα λάβουν διάγνωση καρκίνου του γυναικείου γεννητικού συστήματος το 2020, το 21% θα ήταν νεότερες των 40 ετών (Siegel et al., 2020). Κάθε χρόνο, σε όλο τον κόσμο περισσότερες από 1.300.000 γυναίκες διαγιγνώσκονται με γυναικολογική κακοήθεια. Σχεδόν το 15% αυτών των γυναικών είναι μεταξύ 15 και 39 ετών (World Health Organization, 2020).

Στην Ευρώπη, η εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης είναι 222.700 νέες περιπτώσεις. Έτσι, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών που έχουν προσβληθεί από γυναικολογικούς όγκους είναι σε αναπαραγωγική ηλικία κατά τη διάγνωση και δεν έχουν εκπληρώσει την επιθυμία τους για δημιουργία οικογένειας (Tomao et al., 2018). Αυτή η ηλικιακή ομάδα αναφέρεται συχνά με τον όρο AYAs (Εφηβες και Νέες Ενήλικες, Adolescents and Young Adults), αν και τα όρια τόσο για την ελάχιστη όσο και για τη μέγιστη ηλικία των AYAs ποικίλλουν μεταξύ μελετών και χωρών. Σήμερα, το 80% των AYAs ασθενών με καρκίνο επιβιώνουν από τη νόσο τους, λόγω της βελτιωμένης, έγκαιρης ανίχνευσης και των προόδων στη θεραπεία πολλών τύπων καρκίνου (IKNL, 2020).

Ενώ ο καρκίνος των ωοθηκών (OC) είναι κατά κύριο λόγο ασθένεια των ηλικιωμένων, μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, εκτιμάται ότι στις δυτικές χώρες περίπου το 12% των περιπτώσεων θα διαγνωστεί σε γυναίκες μικρότερες των 45 ετών. Κάθε χρόνο στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ εμφανίζονται πάνω από 10.000 νέες περιπτώσεις κακοήθων νεοπλασμάτων των ωοθηκών σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Το συνολικό ποσοστό 5ετούς επιβίωσης για όλους τους OCs σε γυναίκες ηλικίας <44 ετών είναι 91,2% όταν ανευρίσκεται στα στάδια 1A και 1B (Cromi et al., 2014; Tomao et al., 2018).

Η Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας (American Society of Clinical Oncology, ASCO) έχει ορίσει τη γονιμότητα ως βασικό ζήτημα επιβίωσης από το 2006. Οι πιο πρόσφατες οδηγίες από την ASCO (Oktay et al., 2018) και η Αμερικανική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής (American Society of Reproductive Medicine, ASRM, 2018) προτρέπουν τους ογκολόγους να συζητήσουν τις επιλογές γονιμότητας πριν ξεκινήσει η θεραπεία, ως μέρος της συναίνεσης που πρέπει να επιτευχθεί, για εφαρμογή θεραπείας κατά του καρκίνου μετά από ενημέρωση. Ωστόσο, το 2016, μόνο το 5,5% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας με καρκίνο του πνεύμονα, του μαστού, του παχέος εντέρου ή του τραχήλου της μήτρας στις ΗΠΑ αξιολογήθηκαν ως προς τη διατήρηση της γονιμότητας και μόνο το 4,6% αυτών των ασθενών υποβλήθηκαν σε σειρά ενεργειών διατήρησης της γονιμότητας. Επιπλέον, η γεωγραφική θέση, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η φυλή, η ηλικία, το επίπεδο εκπαίδευσης και η ασφάλιση, έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν την πρόσβαση σε ειδικούς αναπαραγωγής ή χειρουργούς που προσφέρουν επεμβάσεις προστασίας της γονιμότητας. Ως αποτέλεσμα, η γονιμότητα δεν είναι μόνο ένα κεντρικό πρόβλημα επιβίωσης, αλλά και ένα ζήτημα ισότητας στην υγεία για τις νεαρές γυναίκες με καρκίνο και τους γιατρούς τους (Nitecki et al., 2020).

2. Ψυχολογικός αντίκτυπος

Όπως έχει ήδη αποδειχθεί, ο καρκίνος είναι μια ασθένεια που όχι μόνο προκαλεί βλάβες και σωματικούς περιορισμούς, αλλά προκαλεί επίσης ψυχολογικές αλλαγές με αρνητικές επιπτώσεις. Οι ασθενείς με καρκίνο έχουν υψηλό ποσοστό ψυχιατρικών διαταραχών και μη ειδικής ψυχολογικής δυσφορίας. Οι περισσότερες ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών (EOC) βιώνουν κάποιο επίπεδο συνεχιζόμενης ψυχολογικής δυσφορίας σε όλη τη διάρκεια της νόσου τους, με ιδιαίτερες ενδείξεις κατάθλιψης και άγχους. Οι γυναίκες με γυναικολογικό καρκίνο έχουν μεγαλύτερη τάση προς την κατάθλιψη, εξαιτίας πολλών αλλαγών στον γάμο, την εργασία ή την οικονομική τους κατάσταση. Επιπλέον, μια ριζική μείωση της ποιότητας ζωής βοηθά στην αύξηση μιας αγχώδους και καταθλιπτικής κατάστασης. Μάλιστα, οι γυναίκες που έχουν διαγνωσθεί με OC βιώνουν ως πρώτη ενόχληση τις αλλαγές στο σώμα τους, λόγω ριζικής χειρουργικής επέμβασης ή χορήγησης κυτταροτοξικών θεραπειών. Η ιδιαίτερη εικόνα που έχει πλέον το σώμα έχει συσχετιστεί σε σημαντικό βαθμό με την κόπωση και την υποχώρηση της σεξουαλικής λειτουργίας, ιδίως αν η γυναίκα βρισκόταν σε προεμμηνοπαυσιακό στάδιο κατά τη διάγνωση (Tomao et al., 2018).

3. Σκοπός - στόχοι

Αυτή η ανασκόπηση σκοπεύει στη σύνοψη των χειρουργικών τεχνικών και των επιλογών που προστατεύουν τη γονιμότητα, οι οποίες ισχύουν τώρα για νεαρές ασθενείς με OC αρχόμενου σταδίου, οι οποίες διατυπώνουν την επιθυμία διατήρησης της γονιμότητας, με την προϋπόθεση ότι παραμένει το επίπεδο ασφάλειας που παρέχει η αντιμετώπιση του όγκου (Pérez-Quintanilla et al., 2020). Επιμέρους στόχοι είναι η συζήτηση για την παροχή θεραπείας που προστατεύει τη γονιμότητα στην κατάλληλη υποψήφια, η επανεξέταση των χειρουργικών και χημειοθεραπευτικών προσεγγίσεων για τη διατήρηση της γονιμότητας και οι εκβάσεις τους. Ακόμη, συζητείται η παρακολούθηση και ο βαθμός επιτυχίας μιας κύησης, συνοπτικά (Nitecki et al., 2020).

1. Έγκαιρη ανίχνευση

Το σκεπτικό για την ανάγκη έγκαιρης ανίχνευσης του καρκίνου των ωοθηκών έχει μια πολύ σημαντική αιτιολόγηση. Ο καρκίνος των ωοθηκών που περιορίζεται στις ωοθήκες (στάδιο I) μπορεί να θεραπευτεί έως και στο 90% των ασθενών και όταν η νόσος περιορίζεται στην πύελο (στάδιο II), μπορεί να επιτευχθεί 5ετής επιβίωση στο 70% των περιπτώσεων. Αν όμως η ασθένεια εξαπλωθεί πέρα από την πύελο (στάδιο III-IV), το ποσοστό μακροχρόνιας επιβίωσης μειώνεται στο 20% ή λιγότερο. Το πρόβλημα είναι ότι μόνο το 20% των καρκίνων των ωοθηκών διαγιγνώσκονται στα στάδια I-II (Siegel et al., 2017).

Προσομοιώσεις σε υπολογιστή έδειξαν ότι η ανίχνευση προκλινικής νόσου σε πρώιμο στάδιο θα μπορούσε να βελτιώσει την επιβίωση κατά 10-30% και θα ήταν οικονομικά αποδοτική (Moss, et al., 2018).

Οι κλινικές απαιτήσεις για έγκαιρη διάγνωση είναι αυστηρές. Με δεδομένη την αναλογία μετεμμηνοπαυσιακού επιπολασμού 1:2.500, ο αποτελεσματικός προσυμπτωματικός έλεγχος απαιτεί υψηλή ευαισθησία για προκλινική νόσο στο $\geq 75\%$, αλλά και πολύ υψηλή ειδικότητα, $\geq 99,7\%$, για να είναι η προγνωστική αξία θετική (positive predictive value PPV) (Πίνακας 1), δηλ. στο 10%. Αυτό σημαίνει έναν αριθμό 10 επεμβάσεων προκειμένου να ανιχνευτεί μια περίπτωση καρκίνου των ωοθηκών. Η αύξηση της ειδικότητας, αντί να βελτιωθεί μόνο η ευαισθησία ή ο προσυμπτωματικός έλεγχος μόνο υποσυνόλων ασθενών υψηλού κινδύνου, θα έχει τη μεγαλύτερη επίδραση στη θετική αναλογία πιθανότητας (likelihood ratio, LR+) ενός αποτελέσματος εργαστηριακής δοκιμασίας (Elias et al., 2018).

Το μέσο ποσοστό 5ετούς επιβίωσης για τον OC είναι 47,4%, αλλά το στάδιο του καρκίνου κατά τη διάγνωση έχει ισχυρή επίδραση στη διάρκεια της επιβίωσης. Οι περισσότερες γυναίκες με Σταδίου I OC έχουν εξαιρετική πρόγνωση. Οι ασθενείς σταδίου I με

όγκους βαθμού I, έχουν 5ετή επιβίωση πάνω από 90%, όπως και οι ασθενείς στα στάδια IA και IB. Αυτά τα ποσοστά μειώνονται σημαντικά για τα άλλα στάδια: η Σταδίου II OC έχει ποσοστό 5ετούς επιβίωσης περίπου 70%, η Σταδίου III περίπου 39% και στο Στάδιο IV μόνο 17%. Άλλοι παράγοντες επηρεάζουν επίσης την πρόγνωση μιας γυναίκας, όπως η γενική υγεία, ο βαθμός του καρκίνου και του ιστοτύπου. Σε γυναίκες με νόσο σε απομακρυσμένη θέση, παρατηρήθηκε υψηλότερος κίνδυνος θνησιμότητας τα δύο πρώτα χρόνια μετά τη διάγνωση για βλεννώδες καρκίνωμα, διαυγοκυτταρικό και καρκινοσάρκωμα, σε σύγκριση με υψηλού βαθμού ορώδες. Η πιο εντυπωσιακή αναλογία κινδύνου παρατηρείται τον πρώτο χρόνο μετά τη διάγνωση βλεννώδους. Τόσο τα εντοπισμένα/περιφερειακά όσο και τα απομακρυσμένα ορώδη και ενδομητριοειδή καρκινώματα χαμηλού βαθμού, είχαν τις πιο ευνοϊκές εκβάσεις. Έτσι, είναι σαφές ότι διαφορετικοί καρκίνοι χρειάζονται διαφορετικές προσεγγίσεις. Επιπλέον, είναι σημαντικό να διακρίνονται τα μη επιθηλιακά νεοπλάσματα των ωοθηκών, επειδή οι κατευθυντήριες οδηγίες επιτρέπουν στους γυναικολόγους να πραγματοποιούν πιο συντηρητικές χειρουργικές επεμβάσεις (De Felice et al., 2018).

Επομένως, οι στρατηγικές έγκαιρης ανίχνευσης του καρκίνου των ωοθηκών, για να θεωρηθούν επιτυχημένες, θα πρέπει να συμβάλλουν στη διάγνωση περισσότερων επιθηλιακών καρκίνων των ωοθηκών υψηλού βαθμού, σε αρχόμενο στάδιο, και να βελτιώσουν έτσι τα αποτελέσματα, δηλαδή τη συνολική επιβίωση. Ωστόσο, και πάλι πρέπει να γίνουν δύο βασικές παραδοχές. Η πρώτη είναι να υποθέσει κανείς ότι οι υψηλού βαθμού επιθηλιακοί καρκίνοι των ωοθηκών που μέχρι στιγμής διαγιγνώσκονται σε προχωρημένο στάδιο, εάν εντοπιστούν νωρίτερα, θα έχουν την ίδια ευνοϊκή πρόγνωση με τους καρκίνους σταδίου I, οι οποίοι είναι ετερογενείς και περιλαμβάνουν νεοπλάσματα χαμηλού βαθμού και μη ορώδεις τύπους. Η δεύτερη είναι ότι, η αποτελεσματικότητα του προσυμπτωματικού ελέγχου πρέπει να ελέγχεται και από την άποψη της υποκειμενικότητας εξαιτίας της διάρκειάς του, έως ότου ολοκληρωθεί. Οποιαδήποτε διάγνωση που θα τεθεί νωρίτερα από όσο είναι εφικτό σήμερα, ανεξάρτητα από το αν επηρεάζει τη συνολική επιβίωση, θα προσθέσει στο συνολικό χρόνο επιβίωσης της ασθενούς ξεκινώντας από τη διάγνωση. Το ποσοστό επιβίωσης σε οποιαδήποτε δεδομένη χρονική στιγμή θα αυξάνεται, αλλά δεν θα υπάρχει πραγματική βελτίωση στο προσδόκιμο ζωής της ασθενούς. Σε αρκετές κλινικές δοκιμές έχουν εξεταστεί διαφορετικές στρατηγικές προσυμπτωματικού ελέγχου. Οι πιο αξιοσημείωτες είναι η “Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Screening Trial” (Κλινική Δοκιμή προσυμπτωματικού ελέγχου προστάτη, πνεύμονα, παχέος εντέρου και ωοθηκών, PLCO), η “Normal Risk Ovarian Screening Study” (Μελέτη προσυμπτωματικού ελέγχου ωοθηκών φυσιολογικού κινδύνου, NROSS) και η “United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening” [Συνεργατική Κλινική

Δοκιμή του Ηνωμένου Βασιλείου (Βρετανίας) για τον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου των ωοθηκών, UKCTOCS] (Elias et al., 2018).

Το διακολπικό υπερηχογράφημα (Transvaginal Sonography, TVS) και ο δείκτης CA125 είναι τα δύο καλύτερα μελετημένα εργαλεία προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο των ωοθηκών. Ωστόσο, κανένα από τα δύο δεν είναι αρκετό για γενικό έλεγχο, όπως συνάγεται από την κλινική δοκιμή “PLCO Screening Trial”. Στην PLCO συμμετείχαν περισσότερες από 70.000 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μεταξύ 1993 και 2001 για να λάβουν τη συνήθη φροντίδα, ή 39.110 για να υποβληθούν σε ετήσιο προσυμπτωματικό έλεγχο με CA125 και TVS ή σε μεταγενέστερους γύρους της μελέτης, μόνο με CA125. Συνολικά, διαγνώστηκαν 388 καρκίνοι των ωοθηκών, αλλά 1080 γυναίκες υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση για ψευδώς θετικό αποτέλεσμα. Το 15% από αυτές αντιμετώπισε σημαντικές επιπλοκές. Επιπλέον, ο προσυμπτωματικός έλεγχος δεν συνέβαλε στη βελτίωση της επιβίωσης. Με διάμεση παρακολούθηση 14,7 ετών σε κάθε σκέλος της μελέτης, η αναλογία κινδύνου θανάτου από καρκίνο των ωοθηκών ήταν 1,06 (95% CI: 0,87–1,30) μεταξύ των δύο ομάδων (Elias et al., 2018).

Η αποτυχία της PLCO ανέδειξε την ανάγκη για μια στρατηγική προσυμπτωματικού ελέγχου δύο επιπέδων. Ο καρκίνος των ωοθηκών σχετίζεται με αύξηση του CA125 και η καλοήθης νόσος όχι. Ο αλγόριθμος εκτίμησης κινδύνου καρκίνου των ωοθηκών (Risk of Ovarian Cancer Algorithm, ROCA) βασίζεται στην αρχική τιμή CA125 κάθε γυναίκας για να προσδιοριστεί εάν υπήρξε σημαντική αύξηση. Τα τελευταία 17 χρόνια στη NROSS, ελήφθησαν 34.637 δείγματα από 5.729 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που διέτρεχαν συμβατικό κίνδυνο (conventional risk). Η αύξηση του CA125 που κρίθηκε από τη ROCA, προκάλεσε TVS και τα υπερηχογραφικά ευρήματα που ήταν συμβατά με καρκίνο οδήγησαν σε διερευνητική χειρουργική επέμβαση. Λιγότερο από το 0,9% αυτών των γυναικών έχουν παραπεμφθεί για υπερηχογράφημα μετά από κάθε ετήσιο προληπτικό/προσυμπτωματικό έλεγχο και το 2,6% για πολλά χρόνια κατά τη διάρκεια της μελέτης (Elias et al., 2018).

Στην UKCTOCS, >200.000 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μέσο κίνδυνο τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες: έλεγχου (101.359), ετήσιο TVS (50.639) και ετήσια CA125 με υπολογισμό του ROCA, που προτρέπει σε TVS (50.640) (Jacobs et al., 2016).

Τηρώντας τον αλγόριθμο, απαιτούνταν 3 έως 4 επεμβάσεις μόνο, για να ανιχνευθεί κάθε περίπτωση καρκίνου των ωοθηκών. Αν εξαιρεθούν οι ήδη υπάρχουσες περιπτώσεις και η πρωτοπαθής περιτοναϊκή νόσος, παρατηρήθηκε μείωση της θνησιμότητας κατά 20% (P=0,021). Τα στατιστικά όρια γύρω από την εκτίμηση της μείωσης της θνησιμότητας ήταν,

ωστόσο, ευρεία και θα απαιτηθεί πρόσθετη παρακολούθηση των συμμετεχόντων για την επικύρωση αυτής της εκτίμησης (Elias et al., 2018).

Η έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου των ωοθηκών παραμένει μια κρίσιμη ανάγκη για την υπηρεσία της δημόσιας υγείας. Το 2018, η Ειδική Ομάδα Προληπτικών Υπηρεσιών των ΗΠΑ (US Preventive Services Task Force, USPSTF) διατύπωσε συστάσεις και κατέληξε στο συμπέρασμα, με «μέτρια βεβαιότητα», ότι «το καθαρό ισοζύγιο του οφέλους και των βλαβών από τον προσυμπτωματικό έλεγχο είναι αρνητικό» και συνιστά ότι δεν χρειάζεται προσυμπτωματικός έλεγχος σε ασυμπτωματικές γυναίκες μέσου κινδύνου (US Preventive Services Task Force et al., 2018).

Για τις γυναίκες σε αυξημένο κίνδυνο από γενετικό αίτιο (δηλαδή φορείς μετάλλαξης στα BRCA1/2) που καθυστερούν την προφυλακτική αμφοτερόπλευρη σαλπινγοοθηκεκτομή, συνιστάται έλεγχος ανά εξάμηνο με CA125 και TVS. Δεν υπάρχουν όμως ακόμη οριστικά στοιχεία ότι με αυτή την στρατηγική εντοπίζεται νωρίτερα ο καρκίνος της σάλπιγγας ή των ωοθηκών, ή ότι βελτιώνονται τα αποτελέσματα (Rosenthal et al., 2017). Ανεξάρτητα από αυτό το πρόβλημα, εξακολουθούν να υπάρχουν δυνατότητες για τη βελτίωση της προσέγγισης του προσυμπτωματικού ελέγχου.

2. Σταδιοποίηση

Στον καρκίνο των ωοθηκών, οι ασθενείς επιλέγονται με βάση τους προγνωστικούς παράγοντες, οι οποίοι περιλαμβάνουν το στάδιο, τον ιστολογικό υπότυπο και τον βαθμό. Όμως, οι περισσότερες μελέτες έχουν πολύ μικρό αριθμό ασθενών που συμμετέχουν στο δείγμα, ώστε να επιτραπεί μια αξιόπιστη ανάλυση με δημιουργία υποομάδων. Στην ανασκόπηση των Schuurman, et al. (2021), η πλειοψηφία των ασθενών είχε διάγνωση επιθηλιακού καρκίνου ωοθηκών σταδίου 1A ή IB, με ποσοστό υποτροπής 9,9%. Η ενδοκοιλιακή διασπορά ή ο ασκίτης (στάδιο IC) αύξησαν σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής στο 15,4%. Σημειώνεται, σε πολλές μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση αυτή, δεν χρησιμοποιήθηκε η νέα ταξινόμηση σταδιοποίησης της FIGO που υποδιαιρεί περαιτέρω το στάδιο IC σε στάδια IC1, IC2 και IC3. Αυτή η διάκριση είναι σημαντική, καθώς οι Schuurman, et al. (2021) βρήκαν ποσοστό 38,1% υποτροπών στο στάδιο IC3, έναντι 12% στα στάδια IC1/2. Ο αριθμός των ασθενών που είχαν στη διάθεσή τους για να πραγματοποιήσουν ανάλυση ήταν μικρός ($n = 21$), έτσι η συζήτηση σχετικά με το εάν είναι ασφαλές να προσφερθεί FSS σε νεαρές γυναίκες σε στάδιο IC, συνεχίζεται. Με δεδομένη την τάση του καρκίνου των ωοθηκών να υποτροπιάζει διαπεριτοναϊκά, γίνεται η υπόθεση ότι ο βαθμός και το στάδιο, αλλά όχι η FSS, αυξάνουν τον κίνδυνο υποτροπής.

Η αντιμετώπιση του EOC απαιτεί επαρκή χειρουργική σταδιοποίηση. Κάθε ασθενής που υποβάλλεται σε χειρουργική παρέμβαση λόγω υποψίας για κακοήθεια πρέπει να είναι επαρκώς ενημερωμένη για την επέκταση της χειρουργικής επέμβασης, εάν τεκμηριωθεί κακοήθης νόσος στην ταχεία βιοψία κατά τη διάρκεια του χειρουργείου. Η σταδιοποίηση για τη χειρουργική επέμβαση βασίζεται σε δύο σημεία:

(I) Να παρέχει στοιχεία για μελλοντική επικουρική θεραπεία με διαφορετικές μεθόδους θεραπείας.

(II) Να οδηγήσει σε πλήρη κυτταρομείωση

(III) Να βελτιωθούν τα ποσοστά επιβίωσης και να μειωθούν αυτά της υποτροπής (Pérez-Quintanilla et al., 2020).

Για τον καρκίνο του επιθηλίου των ωοθηκών, της σάλπιγγας και του πρωτοπαθούς περιτοναϊκού καρκίνου χρησιμοποιούνται τα ακόλουθα στάδια:

Στάδιο I: ο καρκίνος εντοπίζεται στη μία ή και στις δύο ωοθήκες ή στις σάλπιγγες. Το στάδιο I χωρίζεται σε τρία επιμέρους στάδια: IA, IB και IC.

Στάδιο IA: ο καρκίνος εντοπίζεται μέσα σε μία μόνο ωοθήκη ή σάλπιγγα.

Στάδιο IB: εντοπίζεται και στις δύο ωοθήκες ή στις σάλπιγγες.

Στάδιο IC: εντοπίζεται στη μία ή και στις δύο ωοθήκες ή στις σάλπιγγες, αλλά συμβαίνει επιπλέον ένα από τα ακόλουθα :

IC1 ο όγκος διαρρήχθηκε κατά τη διάρκεια επέμβασης, ή

IC2 η κάψα (εξωτερικό κάλυμμα) της ωοθήκης διαρρήχθηκε πριν από τη χειρουργική επέμβαση, ή εντοπίστηκε καρκίνος στην επιφάνεια της ωοθήκης ή της σάλπιγγας,

IC3 τα καρκινικά κύτταρα βρίσκονται στο υγρό της περιτοναϊκής κοιλότητας ή σε πλύσεις του περιτοναίου.

Στάδιο II: ο καρκίνος εντοπίζεται στη μία ή και στις δύο ωοθήκες ή στις σάλπιγγες. Έχει όμως εξαπλωθεί σε άλλες περιοχές της πυέλου, ή ο πρωτοπαθής καρκίνος του περιτοναίου εντοπίζεται στο εσωτερικό της πυέλου. Το στάδιο II χωρίζεται σε επιμέρους στάδια, τα IIA και IIB.

Στάδιο IIA: από το σημείο που σχηματίστηκε για πρώτη φορά, ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί στη μήτρα και/ή στις σάλπιγγες και/ή στις ωοθήκες.

Στάδιο IIB: έχει εξαπλωθεί από την ωοθήκη ή τη σάλπιγγα, σε όργανα της περιτοναϊκής κοιλότητας (Adult Treatment Editorial Board, 2022).

Εικόνα 1. Διαφορετικά μεγέθη όγκου σε εκατοστά (cm), σε σύγκριση με το μέγεθος ενός μπιζελιού (1 cm), ενός φιστικιού (2 cm), ενός καρπού σταφυλιού (3 cm), ενός καρυδιού (4 cm), ενός λεμονιού (5 cm), ενός αυγού (6 cm), ενός ροδάκινου (7 cm) και ενός γκρέιπφρουτ (10 cm ή 4 ίντσες). Φαίνεται επίσης ένας χάρακας 10 cm και ένας χάρακας 4 ιντσών.

Πηγή: PDQ Adult Treatment Editorial Board. *PDQ Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment*. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated <April 7, 2022>. Available at: <https://www.cancer.gov/types/ovarian/patient/ovarian-epithelial-treatment-pdq>. Accessed <June 2022>.

Στάδιο III: ο καρκίνος εντοπίζεται στη μία ή και στις δύο ωοθήκες ή στις σάλπιγγες, ή είναι πρωτοπαθής καρκίνος του περιτοναίου και έχει εξαπλωθεί εκτός της πυέλου, σε άλλες θέσεις στην κοιλιά και/ή σε κοντινούς λεμφαδένες. Το στάδιο III χωρίζεται σε IIIA, IIIB και IIIC.

Στο στάδιο IIIA, ισχύει ένα από τα ακόλουθα:

Ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί μόνο στους οπισθοπεριτοναικούς λεμφαδένες, ή τα καρκινικά κύτταρα που μπορούν να φανούν μόνο με μικροσκόπιο, έχουν εξαπλωθεί στην επιφάνεια του περιτοναίου έξω από την πυέλο, όπως το επίπλουν.

Ο καρκίνος ενδέχεται να έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες.

Στάδιο IIIB: έχει εξαπλωθεί στο περιτόναιο, εκτός της πυέλου, όπως το επίπλουν. Ο καρκίνος στο περιτόναιο είναι μεγέθους $\leq 2\text{cm}$. Μπορεί επίσης να έχει εξαπλωθεί στους λεμφαδένες πίσω από το περιτόναιο.

Στάδιο IIIC: έχει εξαπλωθεί στο περιτόναιο, εκτός της πυέλου, όπως το επίπλουν. Ο καρκίνος στο περιτόναιο είναι $>2\text{cm}$. Μπορεί να έχει εξαπλωθεί στους λεμφαδένες πίσω από το περιτόναιο, ή στην επιφάνεια του ήπατος, ή του σπλήνα.

Στάδιο IV: ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος, εκτός της κοιλιάς. Χωρίζεται σε στάδιο IVA και IVB.

Στάδιο IVA: τα καρκινικά κύτταρα βρίσκονται σε επιπλέον υγρό που συσσωρεύεται γύρω από τους πνεύμονες.

Στάδιο IVB: έχει εξαπλωθεί σε όργανα και ιστούς έξω από την κοιλιά, όπως οι λεμφαδένες και η βουβωνική χώρα.

Οι καρκίνοι του επιθηλίου των ωοθηκών, της σάλπιγγας και ο πρωτογενής καρκίνος του περιτοναίου ομαδοποιούνται για θεραπεία, ως αρχόμενος ή προχωρημένος καρκίνος:

Οι καρκίνοι του επιθηλίου των ωοθηκών και των σαλπίγγων, σταδίου I, αντιμετωπίζονται ως αρχόμενοι καρκίνοι.

Οι καρκίνοι του επιθηλίου των ωοθηκών, της σάλπιγγας και ο πρωτοπαθής του περιτοναίου, σταδίου II, III και IV αντιμετωπίζονται ως προχωρημένοι καρκίνοι.

Οι καρκίνοι του επιθηλίου των ωοθηκών, της σάλπιγγας και του πρωτοπαθούς περιτοναϊκού καρκίνου μπορεί να υποτροπιάσουν μετά τη θεραπεία.

Ο καρκίνος μπορεί να επανέλθει στο ίδιο σημείο ή σε άλλα μέρη του σώματος. Ο επίμονος καρκίνος είναι ο καρκίνος που δεν υποχωρεί με τη θεραπεία (Adult Treatment Editorial Board, 2022).

Ο επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών (EOC) είναι σπάνιος, αλλά μπορεί να εμφανιστεί σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η διατήρηση της γονιμότητας είναι ένα σημαντικό ζήτημα υψηλής σημασίας για την ποιότητα ζωής σε νεαρές γυναίκες που παρουσιάζουν καρκίνο. Καθώς οι ιστολογικοί υπότυποι του EOC διαφέρουν ως προς την πιθανότητα κακοήθειας τους, δεν υπάρχει τρέχουσα διεθνής συναίνεση σχετικά με τα υποστάδια ή τους ιστολογικούς τύπους και βαθμούς στους οποίους η χειρουργική επέμβαση για τη διατήρηση της γονιμότητας (fertility-sparing surgery, FSS) θεωρείται εξίσου ασφαλής με τη ριζική χειρουργική επέμβαση (radical surgery, RS) για τη θεραπεία, ειδικά νεαρών γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν τον περιορισμό της πρακτικής της FSS σε ασθενείς σταδίου IA και με όγκους βαθμού 1 ή με μονόπλευρης εντόπισης όγκους βαθμού 1 ή 2 (Sato et al., 2010), ενώ άλλοι προτείνουν FSS σε όλες τις ασθενείς με όγκους σταδίου IA-IC. Η πραγματική επίδραση της FSS στην πρόγνωση των ασθενών παραμένει υπό συζήτηση, καθώς οι περισσότερες υποτροπές εντοπίζονται σε απομακρυσμένες θέσεις. Έχει προταθεί ότι η επιθετικότητα της νόσου, και όχι η διατήρηση της ωοθήκης και της μήτρας, είναι αυτό που τελικά επηρεάζει τον κίνδυνο μεταστάσεων απομακρυσμένες θέσεις (Johansen et al., 2020).

Οι περισσότερες μελέτες που αναφέρουν FSS για EOC, περιλάμβαναν μικρές κοόρτες, και παρ' όλο που έχουν γίνει ορισμένες μελέτες με συμμετοχή αρκετών ιατρικών κέντρων, υπάρχει έλλειψη προοπτικών μελετών (Sato et al., 2010; Bentivegna et al., 2015). Αυτό οφείλεται κυρίως στον πολύ μικρό αριθμό γυναικών που διαγιγνώσκονται με EOC παγκοσμίως, κατά τη διάρκεια της γόνιμης ηλικίας. Σημαντικές ελλείψεις των διαθέσιμων μελετών δημιουργούνται από τις δυσκολίες εύρεσης συγκρίσιμης ομάδας γυναικών που υποβάλλονται σε RS, ως μάρτυρες στην κάθε μελέτη και η έλλειψη λεπτομερών πληροφοριών σχετικά με τη χειρουργική σταδιοποίηση, την αξιολόγηση του βαθμού του όγκου και των ιστολογικών υποτύπων. Επιπλέον, αν και ο σκοπός της FSS είναι η διατήρηση της γονιμότητας, τα δεδομένα για την επιτυχή σύλληψη και πορεία της εγκυμοσύνης και επίσης για τη χρήση της τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) για τη θεραπεία της

υπογονιμότητας σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε FSS, για καρκίνο των ωοθηκών, δεν είναι αρκετά.

Οι Johansen et al. (2020) αναφέρουν μια προοπτική μελέτη για την FSS, έναντι της RS, για τη θεραπεία νεαρών γυναικών με EOC αρχόμενου σταδίου, με χρήση των μητρώων υγειονομικής περίθαλψης της Σουηδίας, που βασίζονται στον πληθυσμό.

Δεδομένου ότι η EOC είναι μια σχετικά ασυνήθιστη ασθένεια σε νεαρές γυναίκες, η προοπτική μελέτη βάσει πληθυσμού των Johansen et al. (2020) συμβάλλει στα διαθέσιμα δεδομένα, κάνοντας αναφορά τόσο στην ασφάλεια, όσο και στην αποτελεσματικότητα της FSS,. Το ποσοστό συνολικής επιβίωσης ήταν 92% στο σύνολο της κοόρτης των 83 γυναικών, το οποίο θα πρέπει να θεωρείται εξαιρετικό και εντός του αναμενόμενου εύρους. Το 5ετές ποσοστό επιβίωσης, ελεύθερης νόσου, ήταν 88% και το συνολικό ποσοστό υποτροπής 10% (8/83). Τα ποσοστά είναι σύμφωνα με δεδομένα που έχουν ήδη δημοσιευτεί (Bentivegna et al., 2015; Fruscio et al., 2016).

Μετά από FSS, το ποσοστό υποτροπής ήταν χαμηλότερο (6%) από ό,τι μετά από RS (13%), γεγονός που δείχνει ότι η πρόγνωση δεν φαίνεται να διακυβεύεται από την FSS. Αυτό είναι επίσης σύμφωνο με προηγούμενα δημοσιευμένα δεδομένα. Ωστόσο, το μεγαλύτερο ποσοστό υποτροπής μετά από RS θα μπορούσε να εξηγηθεί από τον μεγαλύτερο αριθμό όγκων με εξαιρετικά επιθετικό δυναμικό και όγκους IC σταδίου, στην ομάδα RS. Οι διαδικασίες σταδιοποίησης με λεμφαδενικούς καθαρισμούς και επικουρική χημειοθεραπεία, βρέθηκαν πιο συχνά στην ομάδα RS, κάτι που είναι εύλογο, λαμβάνοντας υπόψη την επιλογή αυτής της κοόρτης ανά ιστολογία και στάδιο. Σε συμφωνία με την πιθανότητα υψηλότερης υποτροπής για πιο προχωρημένα στάδια, το ποσοστό υποτροπής για το στάδιο IC2 ήταν 22%, αν και τα στοιχεία ήταν μικρά. Οι Kajiyama et al. (2014) ανέφεραν υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής εντοπιζόμενης στο περιτόναιο, σε ασθενείς στο στάδιο IC2 ή IC3, σε σύγκριση με ασθενείς σε στάδια IA και IC1, ανεξάρτητα από την πραγματοποίηση FSS. Σε άλλες μελέτες έχει βρεθεί ότι οι ασθενείς σε στάδιο IC2 ή IC3 βρίσκονταν σε σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής, σε σύγκριση με εκείνες σε IC1. Γυναίκες σε στάδιο IB ή IC είχαν διπλάσιες πιθανότητες να εμφανίσουν υποτροπή, από εκείνες σε IA. Επιπλέον, οι όγκοι βαθμού 3 έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με μεγάλες επιφυλάξεις στην πρόγνωση και υποτροπές σε απομακρυσμένες θέσεις (Bentivegna et al., 2015). Η RS δεν δίνει πιθανότητες μείωσης του κινδύνου υποτροπής αυτών των όγκων, όπως προτείνεται από ορισμένες μελέτες (Fruscio et al., 2016). Στη μελέτη των Johansen et al. (2020), υπήρχε μόνο μία υποτροπή που εντοπίστηκε σε ωοθήκη μετά από FSS, η οποία αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με χειρουργική επέμβαση. Άλλοι ερευνητές ανέφεραν υψηλότερο ποσοστό υποτροπής που απομονώθηκε στην ωοθήκη που διατηρήθηκε, αλλά η

πλειοψηφία είχε αντιμετωπιστεί με επιτυχία (Sato et al., 2010). Η υποτροπή στη διατηρημένη μήτρα σπάνια περιγράφεται. Θα μπορούσε λοιπόν να είναι μια επιλογή διατήρησης της μήτρας από γυναίκες που διατυπώνουν αυτή τη επιθυμία για τη γονιμότητά τους, δημιουργώντας τη δυνατότητα μελλοντικής εγκυμοσύνης με χρήση ωαρίων δότη ή κατεψυγμένων ωαρίων της ίδιας της γυναίκας.

Στη μελέτη κοόρτης των Johansen et al. (2020), στις έξι γυναίκες που διαγνώστηκαν με όγκους που είχαν δυνατότητα να γίνουν εξαιρετικά επιθετικοί και υποβλήθηκαν σε FSS, δεν υπήρξε υποτροπή. Ενώ, πέντε από τις 22 γυναίκες (23%) με όγκους αυτής της μορφής, οι οποίες υποβλήθηκαν σε RS, είχαν υποτροπή. Τα δεδομένα των Johansen et al. (2020) υποστηρίζουν το εύρημα που ήδη υπάρχει, ότι μια δυσοίωνη πρόγνωση μπορεί να σχετίζεται με το φυσικό ιστορικό της νόσου και με τον τύπο του καρκίνου, παρά με έναν συγκεκριμένο τύπο χειρουργικής επέμβασης (Fruscio et al., 2016). Ωστόσο, δεδομένου ότι οι περισσότερες ασθενείς που επιλέχθηκαν για FSS τείνουν να έχουν καλύτερη αρχική πρόγνωση από αυτές που έκαναν θεραπεία με RS, είναι δύσκολο να πραγματοποιηθούν έγκυρες συγκρίσεις. Είναι απαραίτητο να ληφθούν υπόψη οι διαφορές στην ιστολογία, το στάδιο και την ηλικία, καθώς και ο αριθμός των ασθενών στη μελέτη και η έλλειψη κατάλληλων τρόπων σύγκρισης (Sato et al., 2010; Bentivegna et al., 2015). Ωστόσο, οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ως τώρα ότι το στάδιο του όγκου είναι ένας κρίσιμος παράγοντας για την επιλογή ασθενών για FSS. Η πλήρης χειρουργική σταδιοποίηση, συμπεριλαμβανομένης της συστηματικής λεμφαδεκτομής, είναι επίσης σημαντική στο αρχικό στάδιο EOC. Είναι ενδιαφέρον ότι τέσσερις από τις έξι γυναίκες της κοόρτης των Johansen et al. (2020) που απεβίωσαν, διαγνώστηκαν με καρκίνο του βλεννογόνου, παρ' όλο που μόνο μία από αυτές τις γυναίκες πέθανε από EOC. Αν και δεν έχει αποδειχθεί, θα μπορούσε να είναι πιθανό, αυτές οι περιπτώσεις να είχαν μετάσταση στις ωοθήκες από μη διαγνωσμένο πρωτοπαθή καρκίνο του γαστρεντερικού ή του πνεύμονα, ή να ήταν σε πιο προχωρημένο στάδιο τη στιγμή της χειρουργικής επέμβασης.

2.1 Παράγοντες κινδύνου

Οι γυναίκες που έχουν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου των ωοθηκών διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών.

Οτιδήποτε αυξάνει τις πιθανότητες εκδήλωσης μιας ασθένειας, ονομάζεται παράγοντας κινδύνου. Το να υπάρχει ένας παράγοντας κινδύνου, δεν σημαίνει ότι θα εκδηλωθεί καρκίνος. Το να μην υπάρχουν παράγοντες κινδύνου, δεν σημαίνει ότι δεν θα εκδηλωθεί καρκίνος.

Οι παράγοντες κινδύνου για καρκίνο των ωοθηκών περιλαμβάνουν:

Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου των ωοθηκών σε συγγενή πρώτου βαθμού (μητέρα, κόρη ή αδελφή).

Κληρονομικές αλλαγές στα γονίδια BRCA1 ή BRCA2.

Άλλες κληρονομικές παθήσεις, όπως ο κληρονομικός μη-πολυποειδικός καρκίνος του παχέος εντέρου (hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC, που ονομάζεται επίσης σύνδρομο Lynch).

Ενδομητρίωση.

Μετεμμηνοπαυσιακή ορμονοθεραπεία.

Παχυσαρκία.

Αυξημένο ύψος σώματος.

Ηλικία

Η μεγάλη ηλικία είναι ο κύριος παράγοντας κινδύνου για τους περισσότερους καρκίνους. Η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου αυξάνεται όσο μεγαλώνει κανείς.

Η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου των ωοθηκών αυξάνεται με γραμμικό τρόπο από την ηλικία των 30 ετών έως την ηλικία των 50 ετών και συνεχίζει να αυξάνεται, αν και με βραδύτερο ρυθμό στη συνέχεια. Πριν από την ηλικία των 30 ετών, ο κίνδυνος ανάπτυξης επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών είναι απομακρυσμένος, ακόμη και σε οικογένειες κληρονομικού καρκίνου (Cancer Genetics Editorial Board, 2022).

Οικογενειακό ιστορικό που περιλαμβάνει κληρονομούμενα γονίδια

Ορισμένοι καρκίνοι των ωοθηκών, της σάλπιγγας και του πρωτοπαθούς περιτοναϊκού καρκίνου προκαλούνται από κληρονομικές γονιδιακές μεταλλάξεις.

Αν και οι αναπαραγωγικοί παράγοντες, οι δημογραφικοί παράγοντες και ο τρόπος ζωής επηρεάζουν τον κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών, ο μοναδικός μεγαλύτερος παράγοντας κινδύνου καρκίνου των ωοθηκών είναι το οικογενειακό ιστορικό της νόσου. Μια μεγάλη μετα-ανάλυση 15 δημοσιευμένων μελετών υπολόγισε μια αναλογία πιθανοτήτων 3,1 για τον κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών που σχετίζεται με τουλάχιστον ένα FDR με καρκίνο των ωοθηκών (Cancer Genetics Editorial Board, 2022).

Τα γονίδια στα κύτταρα φέρουν τις κληρονομικές πληροφορίες που λαμβάνονται από τους γονείς ενός ατόμου. Ο κληρονομικός καρκίνος των ωοθηκών αποτελεί περίπου το 20% όλων των περιπτώσεων καρκίνου των ωοθηκών. Υπάρχουν τρία κληρονομικά πρότυπα: ο

καρκίνος των ωοθηκών μόνο, ο καρκίνος των ωοθηκών και του μαστού και ο καρκίνος των ωοθηκών και του παχέος εντέρου.

Ο καρκίνος της σάλπιγγας και ο καρκίνος του περιτοναίου μπορεί επίσης να προκληθούν από ορισμένες κληρονομικές γονιδιακές μεταλλάξεις.

Υπάρχουν τεστ που μπορούν να ανιχνεύσουν γονιδιακές μεταλλάξεις. Αυτές οι γενετικές εξετάσεις γίνονται ορισμένες φορές για μέλη οικογενειών με υψηλό κίνδυνο καρκίνου (Screening and Prevention Editorial Board, 2021).

Αναπαραγωγικό ιστορικό

Η απουσία κύησης συσχετίζεται σταθερά με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών, συμπεριλαμβανομένων των φορέων παθογόνων παραλλαγών BRCA/BRCA2, ωστόσο μια μετα-ανάλυση εντόπισε μείωση κινδύνου μόνο σε γυναίκες με τέσσερις ή περισσότερες γεννήσεις ζωντανών γεννήσεων. Ο κίνδυνος μπορεί επίσης να αυξηθεί μεταξύ των γυναικών που έχουν κάνει χρήση φαρμάκων γονιμότητας, ιδίως εκείνων που δεν έχουν τεκνοποιήσει. Σε αρκετές μελέτες έχει αναφερθεί μείωση κινδύνου και έχει αποδειχθεί μετά την απολίνωση των σαλπίγγων σε φορείς BRCA1, με στατιστικά σημαντικά μειωμένο κίνδυνο 22% έως 80% μετά την επέμβαση. Ο θηλασμός για περισσότερους από 12 μήνες μπορεί επίσης να σχετίζεται με μείωση της καρκίνος των ωοθηκών μεταξύ φορέων παθογόνων παραλλαγών BRCA1/BRCA2. Από την άλλη πλευρά, αυξάνονται τα στοιχεία ότι η χρήση της HRT στην εμμηνόπαυση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών, ιδιαίτερα σε μακροχρόνιους χρήστες και χρήστες διαδοχικών προγραμμάτων οιστρογόνου-προγεστερόνης (Cancer Genetics Editorial Board, 2022).

Η αποφυγή παραγόντων κινδύνου και η αύξηση των προστατευτικών παραγόντων μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη του καρκίνου.

Η αποφυγή παραγόντων κινδύνου για καρκίνο μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη ορισμένων μορφών καρκίνου. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν το κάπνισμα, το υπερβολικό βάρος και τη μη αρκετή άσκηση. Η αύξηση των προστατευτικών παραγόντων όπως η διακοπή του καπνίσματος και η άσκηση μπορεί επίσης να βοηθήσει στην πρόληψη ορισμένων μορφών καρκίνου (Screening and Prevention Editorial Board, 2021).

Οι ακόλουθοι είναι παράγοντες κινδύνου για καρκίνο των ωοθηκών, της σάλπιγγας και του πρωτοπαθούς περιτοναϊκού καρκίνου:

Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου των ωοθηκών, της σάλπιγγας και του πρωτοπαθούς περιτοναϊκού καρκίνου

Μια γυναίκα της οποίας η μητέρα ή η αδερφή είχαν καρκίνο των ωοθηκών, έχει αυξημένο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών. Μια γυναίκα με δύο ή περισσότερες συγγενείς με καρκίνο των ωοθηκών, έχει επίσης αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο των ωοθηκών.

Κληρονομικός κίνδυνος

Ο κίνδυνος καρκίνου των ωοθηκών αυξάνεται σε γυναίκες που έχουν κληρονομήσει ορισμένες αλλαγές στα γονίδια BRCA1, BRCA2 ή άλλα γονίδια.

Ο κίνδυνος καρκίνου των ωοθηκών είναι επίσης αυξημένος σε γυναίκες που έχουν ορισμένα κληρονομικά σύνδρομα, τα οποία περιλαμβάνουν:

Οικογενές σύνδρομο καρκίνου των ωοθηκών, ειδικό της θέσης.

Οικογενές σύνδρομο καρκίνου μαστού/ωοθηκών.

Κληρονομικό μη-πολυποειδικό ορθοκολικό καρκίνο (HNPCC, σύνδρομο Lynch).

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης

Υπάρχει ελαφρώς αυξημένος κίνδυνος καρκίνου των ωοθηκών σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT) μετά την εμμηνόπαυση. Υπάρχει επίσης αυξημένος κίνδυνος καρκίνου των ωοθηκών σε γυναίκες που χρησιμοποίησαν πρόσφατα HRT, ακόμη και αν τη χρησιμοποιούσαν για λιγότερο από 5 χρόνια. Ο κίνδυνος καρκίνου των ωοθηκών είναι ο ίδιος για την HRT μόνο με οιστρογόνα ή με συνδυασμό οιστρογόνου και προγεστίνης. Όταν διακόπτεται η HRT, ο κίνδυνος καρκίνου των ωοθηκών μειώνεται με την πάροδο του χρόνου. Ο κίνδυνος καρκίνου των ωοθηκών δεν επηρεάζεται από την ηλικία της γυναίκας όταν κάνει HRT.

Βάρος και ύψος

Το υπερβολικό βάρος ή η παχυσαρκία συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών. Η παχυσαρκία συνδέεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο θανάτου από καρκίνο των ωοθηκών. Το να είσαι ψηλός μπορεί επίσης να συνδέεται με μια ελαφρά αύξηση του κινδύνου καρκίνου των ωοθηκών.

Ενδομητρίωση

Οι γυναίκες που έχουν ενδομητρίωση έχουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών.

2.2 Προστατευτικοί παράγοντες

Οι παρακάτω είναι προστατευτικοί παράγοντες για τον καρκίνο των ωοθηκών, της σάλπιγγας και του πρωτοπαθούς περιτοναϊκού καρκίνου:

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Η λήψη από του στόματος αντισυλληπτικών μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών. Όσο περισσότερο χρησιμοποιούνται από του στόματος αντισυλληπτικά, τόσο μικρότερος μπορεί να είναι ο κίνδυνος. Η μείωση του κινδύνου μπορεί να διαρκέσει έως και 30 χρόνια αφού μια γυναίκα σταματήσει να παίρνει από του στόματος αντισυλληπτικά.

Η λήψη από του στόματος αντισυλληπτικών αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβων αίματος. Αυτός ο κίνδυνος είναι υψηλότερος σε γυναίκες που καπνίζουν επίσης.

Σαλπινγική απολίνωση

Ο κίνδυνος καρκίνου των ωοθηκών είναι μειωμένος σε γυναίκες που έχουν απολίνωση των σαλπίγγων (χειρουργική επέμβαση για το κλείσιμο και των δύο σαλπίγγων).

Γέννηση

Οι γυναίκες που έχουν γεννήσει έχουν μειωμένο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν έχουν γεννήσει. Η γέννηση περισσότερων από ένα παιδιών μειώνει περαιτέρω τον κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών.

Σαλπινγεκτομή

Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η σαλπινγεκτομή (χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση μιας ή και των δύο σαλπίγγων) συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών. Όταν αφαιρούνται και οι δύο σάλπιγγες, ο κίνδυνος καρκίνου των ωοθηκών μειώνεται περισσότερο από ό,τι όταν αφαιρείται η μία σάλπιγγα.

Θηλασμός

Ο θηλασμός συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών. Όσο περισσότερο θηλάζει μια γυναίκα, τόσο μειώνεται ο κίνδυνος καρκίνου των ωοθηκών. Οι γυναίκες που θηλάζουν για τουλάχιστον 8 έως 10 μήνες έχουν τη μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου για καρκίνο των ωοθηκών.

Σαλπυγοωοθηκεκτομή

Ορισμένες γυναίκες που έχουν υψηλό κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών μπορεί να επιλέξουν να κάνουν σαλπυγοωοθηκεκτομή μείωσης του κινδύνου (χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση των σαλπίγγων και των ωοθηκών όταν δεν υπάρχουν σημεία καρκίνου). Αυτό περιλαμβάνει γυναίκες που έχουν κληρονομήσει ορισμένες αλλαγές στα γονίδια BRCA1 και BRCA2 ή έχουν ένα κληρονομικό σύνδρομο (Screening and Prevention Editorial Board, 2021).

Είναι πολύ σημαντικό να γίνει αξιολόγηση κινδύνου καρκίνου και συμβουλευτική πριν ληφθεί αυτή η απόφαση. Μεταξύ αρκετών παραγόντων, μπορούν να συζητηθούν οι ακόλουθοι:

Υπογονιμότητα.

Πρώιμη εμμηνόπαυση: η πτώση των επιπέδων οιστρογόνων που προκαλείται από την αφαίρεση των ωοθηκών μπορεί να προκαλέσει πρόωρη εμμηνόπαυση. Τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης μπορεί να επιδεινωθούν και περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

Εξάψεις.

Νυχτερινές εφιδρώσεις.

Δυσκολία στον ύπνο.

Αλλάζει η διάθεση.

Μειωμένη σεξουαλική ορμή.

Καρδιακή ασθένεια.

Ξηρότητα κόλπου.

Συχνουρία.

Οστεοπόρωση (μειωμένη οστική πυκνότητα).

Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να μην είναι ίδια σε όλες τις γυναίκες. Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (hormone replacement therapy, HRT) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μείωση αυτών των συμπτωμάτων.

Χειρουργικό ιστορικό

Η αμφοτερόπλευρη απολίνωση των σαλπίγγων και η υστερεκτομή σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών, συμπεριλαμβανομένων των φορέων παθογόνων παραλλαγών BRCA1/BRCA2. Ο κίνδυνος καρκίνου των ωοθηκών μειώνεται περισσότερο από 90% σε γυναίκες με τεκμηριωμένες παθογόνες παραλλαγές BRCA1 ή BRCA2 που

επέλεξαν σαλπυγοωθηκεκτομή μείωσης του κινδύνου (RRSO). Στον ίδιο πληθυσμό, η ωθηκεκτομή μειώνοντας τον κίνδυνο είχε επίσης ως αποτέλεσμα σχεδόν 50% μείωση του κινδύνου επακόλουθου καρκίνου του μαστού. Άλλοι δεν έχουν δείξει κανένα όφελος για τους φορείς BRCA1. Επιπλέον, πολλές από τις μελέτες παραμένουν ανεπαρκείς για να αποδεικνύουν οφέλη (Cancer Genetics Editorial Board, 2022).

Κίνδυνος καρκίνου των ωοθηκών στο περιτόναιο: Οι γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε σαλπυγοωθηκεκτομή μείωσης του κινδύνου, συνεχίζουν να έχουν μικρό κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών στο περιτόναιο (λεπτό στρώμα ιστού που καλύπτει το εσωτερικό της κοιλιάς). Αυτό είναι σπάνιο, αλλά μπορεί να συμβεί εάν τα καρκινικά κύτταρα των ωοθηκών είχαν ήδη εξαπλωθεί στο περιτόναιο πριν από τη χειρουργική επέμβαση ή αν παραμείνει κάποιος ιστός των ωοθηκών μετά την επέμβαση (Screening and Prevention Editorial Board, 2021).

Δεν είναι σαφές εάν οι ακόλουθοι παράγοντες επηρεάζουν τον κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών, της σάλπιγγας και του πρωτοπαθούς καρκίνου του περιτοναίου:

Διατροφή

Μελέτες διατροφικών παραγόντων δεν έχουν βρει ισχυρή σχέση με τον καρκίνο των ωοθηκών.

Αλκοόλ

Μελέτες δεν έχουν δείξει σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και του κινδύνου καρκίνου των ωοθηκών.

Ασπιρίνη και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Ορισμένες μελέτες ασπιρίνης και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) έχουν βρει μειωμένο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών και άλλες όχι (Screening and Prevention Editorial Board, 2021).

Θεραπεία υπογονιμότητας

Συνολικά, μελέτες σε γυναίκες που χρησιμοποιούν φάρμακα γονιμότητας δεν έχουν βρει σαφή στοιχεία για αυξημένο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών. Ο κίνδυνος διηθητικού καρκίνου των ωοθηκών μπορεί να είναι υψηλότερος σε γυναίκες που δεν μείνουν έγκυες μετά τη λήψη φαρμάκων γονιμότητας.

Κλινικές δοκιμές

Οι κλινικές δοκιμές πρόληψης του καρκίνου χρησιμοποιούνται για τη μελέτη τρόπων μείωσης του κινδύνου ανάπτυξης ορισμένων τύπων καρκίνου. Ορισμένες δοκιμές πρόληψης του καρκίνου διεξάγονται με υγιή άτομα που δεν είχαν καρκίνο, αλλά έχουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο. Άλλες δοκιμές πρόληψης διεξάγονται με άτομα που είχαν καρκίνο και προσπαθούν να αποτρέψουν έναν άλλο καρκίνο του ίδιου τύπου, ή να μειώσουν τις πιθανότητες να αναπτύξουν έναν νέο τύπο καρκίνου. Άλλες δοκιμές γίνονται με υγιείς εθελοντές που δεν είναι γνωστό ότι έχουν παράγοντες κινδύνου για καρκίνο.

Ο σκοπός ορισμένων κλινικών δοκιμών πρόληψης του καρκίνου είναι να ανακαλύψουν εάν οι ενέργειες που κάνουν οι άνθρωποι μπορούν να αποτρέψουν τον καρκίνο. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, την άσκηση, τη διακοπή του καπνίσματος ή τη λήψη ορισμένων φαρμάκων, βιταμινών, μετάλλων ή συμπληρωμάτων διατροφής (Screening and Prevention Editorial Board, 2021).

Από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά

Η χρήση των OCs για 4 ή περισσότερα χρόνια σχετίζεται με περίπου 50% μείωση του κινδύνου καρκίνου των ωοθηκών στο γενικό πληθυσμό.[65,82] Η πλειοψηφία των μελετών, αν και όχι όλες, υποστηρίζουν επίσης ότι οι OCs λειτουργούν προστατευτικά σε φορείς παθογόνων παραλλαγών των BRCA/BRCA2.[70,83-86] Μια μετα-ανάλυση 18 μελετών συμπεριλαμβανομένων 13.627 φορέων παθογόνων παραλλαγών BRCA ανέφερε σημαντικά μειωμένο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών (SRR, 0,50; 95% CI, 0,33-0,75) που σχετίζεται με τη χρήση OC (Cancer Genetics Editorial Board, 2022). [20]

2.3 Μηχανισμοί μετάστασης

Οι μηχανισμοί μετάστασης της νόσου δεν είναι ακόμη σαφείς. Ο EOC εξαπλώνεται μέσω τριών διαφορετικών οδών: κατά συνέχεια ιστού, λεμφογενώς και αιματογενώς. Η περιτοναϊκή διήθηση από τον καρκίνο των ωοθηκών πραγματοποιείται με την άμεση επέκταση της θέσης του πρωτοπαθούς όγκου προς τα παρακείμενα όργανα, όπως η κύστη και το λεπτό έντερο, ή με το περιτοναϊκό υγρό που μεταφέρει κακοήθη κύτταρα (6). Περιτοναϊκές μεταστάσεις στα κλινικά στάδια (CS) I/II έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία με την αναγνώριση κακοήθων κυττάρων. Κακοήθη κύτταρα βρέθηκαν σε έως και 22% των υγρών ασκίτη ή περιτοναϊκών εκπλυμάτων, στο 9% των βιοψιών διαφράγματος και στο 8% των περιτοναϊκών βιοψιών (Pérez-Quintanilla et al., 2020).

Πιστεύεται ότι τα καρκινικά κύτταρα ακολουθούν την πορεία των λεμφαγγείων που συνοδεύουν τις ωοθηκικές αρτηρίες και τη φλέβες, από τους συνδέσμους της πυέλου προς τους

παρααορτικούς λεμφαδένες. Ωστόσο, είναι σύνηθες να αναγνωρίζονται μεταστάσεις στους λεμφαδένες της πύελου. Αυτά τα καρκινικά κύτταρα έχουν διαφορετική διαδρομή μετάδοσης, πιθανότατα ακολουθώντας τα παραμήτρια αγγεία που εντοπίζονται στον πλατύ σύνδεσμο, έως ότου να φτάσουν στα μητριαία αγγεία και, από εκεί, προς τα λαγόνια αγγεία. Η συχνότητα των μεταστάσεων στους λεμφαδένες στο κλινικό στάδιο I/II είναι 4,0% για καλά διαφοροποιημένους όγκους (βαθμός 1), 16,5% για όγκους βαθμού 2 και 20% για όγκους που δεν έχουν διαφοροποιηθεί αρκετά. Οι μεταστάσεις στους λεμφαδένες είναι σπάνιες σε βλενωδές EOC και, για το λόγο αυτό, δεν απαιτείται εκτομή των πυελικών λεμφαδένων, ως μέρος της σταδιοποίησης στο βλενωδή τύπο της νόσου πρώιμου σταδίου (Salgado-Ceballos et al., 2017).

Όσον αφορά τον εντοπισμό, σε ετερόπλευρο EOC, οι πυελικοί και οι ετερόπλευροι παρααορτικοί λεμφαδένες ήταν θετικοί στο 16,1% και στο 18,0% των περιπτώσεων, αντίστοιχα (Pérez-Quintanilla et al., 2020).

Με τις καθιερωμένες χειρουργικές μεθόδους, οι ορμονικές και αναπαραγωγικές λειτουργίες επηρεάζονται σημαντικά σε προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς. Για το λόγο αυτό, αναζητούνται συνεχώς λιγότερο ριζικές θεραπευτικές επιλογές γι' αυτή την ομάδα ασθενών.

Τα κύρια χαρακτηριστικά για τον ορισμό των υποψηφίων ασθενών γι' αυτές τις λιγότερο ριζικές επεμβάσεις είναι τα ακόλουθα:

(I) Ασθενείς με υποψία κλινικής νόσου σταδίου I που εντοπίστηκε με αξονική τομογραφία.

(II) Ασθενείς ηλικίας κάτω των 40 ετών κατά τη διάγνωση.

(III) Ασθενείς που επιθυμούν να διατηρήσουν τη γονιμότητα, πριν αναζητήσουν χειρουργική θεραπεία (Pérez-Quintanilla et al., 2020).

Εάν οι ασθενείς πληρούν τα παραπάνω κριτήρια, είναι απαραίτητο να ενημερωθούν για τους κινδύνους από τη θεραπεία για τη διατήρηση της γονιμότητας.

Η χειρουργική θεραπεία συνίσταται σε ετερόπλευρη σαλπυγγοωθηκεκτομή και αξιολόγηση του περιτοναίου, η οποία περιλαμβάνει βιοψίες, κυτταρολογική εξέταση ασκίτη ή εκπλύματος περιτοναίου, ψηλάφηση και συστηματική εξέταση ολόκληρης της άνω και κάτω κοιλίας, πυελική και παρα-αορτική λεμφαδενεκτομή, καθώς και επιπλεκτομή (Pérez-Quintanilla et al., 2020).

Η κύρια απαίτηση για την επιλογή μιας λιγότερο επεμβατικής θεραπείας για τη διατήρηση της γονιμότητας είναι να υπάρχει εκ των προτέρων καλή πρόγνωση της νόσου, η οποία να υπερβαίνει το 95% του ποσοστού 5ετούς επιβίωσης (Hanatani et al., 2020).

Η Ομάδα Εργασίας για τη Γονιμότητα, της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Γυναικολογικής Ογκολογίας, συνιστά χειρουργική επέμβαση για τη διατήρηση της γονιμότητας μόνο για ασθενείς με EOC πρώιμου σταδίου (εκτός από διανυγοκυτταρικό καρκίνωμα) (Pérez-Quintanilla et al., 2020).

3. Μέθοδοι διατήρησης της γονιμότητας και τύποι καρκίνου

Υπάρχουν διάφορες τεχνικές για τη διατήρηση της γονιμότητας σε περίπτωση ανάγκης ριζικής χειρουργικής επέμβασης.

3.1 Αποτελέσματα αντιμετώπισης του όγκου

Σε μια συστηματική ανασκόπηση που περιλάμβανε 1.150 γυναίκες με EOC, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με συντηρητική χειρουργική επέμβαση, 139 (12%) είχαν υποτροπή, με 124 περιπτώσεις νόσου σταδίου I, 14 περιπτώσεις νόσου σταδίου II και 1 περίπτωση νόσου σταδίου III (Bentivegna et al., 2016).

Σύμφωνα με μια μελέτη με χρήση της Εθνικής Βάσης Δεδομένων για τον Καρκίνο των ΗΠΑ (National Cancer Database of the United States of America, NCDB), δεν υπήρχε διαφορά που να σχετίζεται με τον κίνδυνο θανάτου μεταξύ της τυπικής χειρουργικής επέμβασης και της θεραπείας διατήρησης γονιμότητας. Το 2020, οι Crafton et al. διεξήγαγαν μια αναδρομική μελέτη κοορτής από δύο πηγές δεδομένων (SEER/NCDB) σε 9.017 γυναίκες και ανέφεραν παρόμοια ευρήματα. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χειρουργική επέμβαση διατήρησης γονιμότητας φαινόταν να είναι ασφαλής για ορισμένες γυναίκες με EOC, αλλά σχετιζόταν με πρόβλημα επιβίωσης μεταξύ των γυναικών με EOC προχωρημένου σταδίου (Pérez-Quintanilla et al., 2020).

Σε μια μελέτη από τη Δανία και σε μια άλλη μελέτη από την Ολλανδία που δημοσιεύθηκαν το 2019, 393 (31,8%) ασθενείς από μια σειρά 1.234 γυναικών με κλινικό

στάδιο I EOC είχαν υπερεκτιμηθεί ως προς το στάδιο και είχαν πιο εκτεταμένη χειρουργική θεραπεία. Από τους παραπάνω ασθενείς, η μικροσκοπική κακοήθης εξάπλωση και στις δύο ωοθήκες ήταν μόλις 0,8%, στην επιφάνεια των ωοθηκών ήταν 5,8% και στο έκπλυμα περιτοναϊκής κοιλότητας ήταν 10% (Pérez-Quintanilla et al., 2020).

Δεν είναι ακόμη γνωστό εάν η διέγερση των ωοθηκών αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής του EOC. Επομένως, συνιστάται ο περιορισμός του αριθμού των κύκλων. Η πρώτη γραμμική χημειοθεραπείας περιλαμβάνει ταξάνες και θεραπεία με βάση την πλατίνα. Η Επιτροπή Κατευθυντήριων Οδηγιών Πρακτικής της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας προσδιόρισε ότι οι γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με υψηλότερη δόση (>5 g/m²) χημειοθεραπευτικών έχουν υψηλότερο κίνδυνο (πάνω από 70%) να αναπτύξουν βλάβη αποθέματος των ωοθηκών. Οι αλκυλιωτικοί παράγοντες προκαλούν βλάβη στα ωοκύτταρα μέσω ρήξεων DNA μονής αλυσίδας και κατευθύνονται προς τα κύτταρα σε κάθε στάδιο του κυτταρικού κύκλου, επηρεάζοντας κυρίως τα αρχέγονα ωοθυλάκια (Sonigo et al., 2019)

Έως τώρα, οι ανταγωνιστές και οι αγωνιστές GnRH χρησιμοποιούνται για την αποφυγή της πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας. Τα πιο σημαντικά στοιχεία που δημοσιεύθηκαν είναι σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που είχαν υψηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης μετά τη θεραπεία. Η κρυοσυντήρηση ωαρίων θα μπορούσε να είναι μια επιλογή για γυναίκες κάτω των 40 ετών που είναι φορείς παθολογικής μετάλλαξης σε κληρονομούμενα γονίδια υψηλού κινδύνου, όπως το BRCA1, και θα υποβληθούν σε ωοθηκεκτομή για τον περιορισμό του κινδύνου (Pérez-Quintanilla et al., 2020).

3.2 Μέθοδοι διατήρησης της γονιμότητας

Υπάρχουν πολλές επιλογές διατήρησης της γονιμότητας. Στην περίπτωση ασθενούς που χρειάζεται ογκολογική θεραπεία (ριζική χειρουργική επέμβαση ή χημειοθεραπεία), μπορούν να ληφθούν υπόψη τα ακόλουθα:

Κρυοσυντήρηση εμβρύου

Από την πρώτη περίπτωση που καταγράφηκε το 1983, η κρυοσυντήρηση εμβρύου είναι μια αποδεδειγμένη μέθοδος διατήρησης της γονιμότητας. Σε γυναίκες με OC, αυτή η διαδικασία μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο εάν δεν υπάρχει επείγουσα θεραπευτική ανάγκη, καθώς απαιτούνται συνήθως τουλάχιστον 2-3 εβδομάδες για την ολοκλήρωση των

διαδικασιών. Δεν συνιστάται η διέγερση των ωοθηκών, μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας, λόγω της αποδεδειγμένα πτωχής απόκρισης των ωοθηκών. Πράγματι, αποτελεσματικά είναι τα πρωτόκολλα πρόκλησης ωορρηξίας από την τρίτη ημέρα του κύκλου ή αυτό με χορήγηση υποδόριας ένεσης γοναδοτροπινών για 8-14 ημέρες. Γι' αυτή τη διαδικασία, απαιτείται ένας άνδρας ως σύντροφος, ή ένας άνδρας ως δότης γαμετών (Tomao et al., 2018; Pérez-Quintanilla et al., 2020).

Κρυοσυντήρηση ωαρίων

Η κρυοσυντήρηση ωαρίων μπορεί να αποτελεί επιλογή για γυναίκες κάτω των 40 ετών με μετάλλαξη στο BRCA ή σε άλλα γονίδια υψηλού κινδύνου, τα οποία κληρονομούνται και σχετίζονται με τον καρκίνο των ωοθηκών, όπως το RAD51C και για ασθενείς με μονόπλευρο OC, ο οποίος αντιμετωπίζεται με ετερόπλευρη εξαρτηματοεκτομή. Η κρυοσυντήρηση του ωοθηκικού ιστού δεν συνιστάται σε ασθενείς με EOC που έλαβαν συντηρητική θεραπεία, λόγω του αυξημένου κινδύνου κακοήθους μετασχηματισμού (Pérez-Quintanilla et al., 2020).

Τα ωάρια θα μπορούσαν να ανακτηθούν κατά τη διάρκεια της μονόπλευρης ωοθηκεκτομής. Η ελεγχόμενη υπερδιέγερση των ωοθηκών (controlled ovarian hyperstimulation, COH) δεν ενδείκνυται σε περίπτωση πρόωμης παρέμβασης ούτε σε προεφηβικές ασθενείς, και επίσης δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με καρκίνο κοκκιωδών κυττάρων λόγω του γρήγορου ορμονοεξαρτώμενου πολλαπλασιασμού. Τα ωάρια μπορούν να αποκτηθούν ανώριμα ή ώριμα (Tomao et al., 2018).

Η κρυοσυντήρηση ωαρίων, ακολουθούμενη από ετερότοπη ή ορθότοπη εμφύτευση, είναι μια τεχνική που μπορεί να προσφερθεί σε ασθενείς που δεν έχουν φτάσει στην εφηβεία ή που είναι έφηβες. Η διατήρηση του ωοθηκικού ιστού δεν αποτελεί επιλογή σε γυναίκες με EOC ή σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου που σχετίζεται με την έκφραση των γονιδίων BRCA1 και BRCA2 (Pérez-Quintanilla et al., 2020).

Τα ανώριμα ωάρια ανακτώνται χωρίς την ανάγκη διέγερσης και στη συνέχεια ωριμάζουν *in vitro* είτε πριν από την κατάψυξη, είτε μετά την απόψυξη. Επιπλέον, τα ανώριμα ωάρια είναι πιο ανθεκτικά στον κρυοτραυματισμό από τα ώριμα ωάρια, καθώς δεν περιέχουν άτρακτο μετάφασης. Οι Rienzi et al. (2012) έδειξαν ότι για να επιτευχθεί επιτυχής γέννηση ζώντος μέσω κρυοσυντήρησης ωαρίων, απαιτούνται τουλάχιστον οκτώ ωάρια για ασθενείς ηλικίας <38 ετών και περισσότερα από οκτώ ωάρια σε ασθενείς ηλικίας >38 ετών. Σε σύγκριση με την κρυοσυντήρηση εμβρύου, η κατάψυξη ωαρίων εξακολουθεί να σχετίζεται με χαμηλότερα

ποσοστά εγκυμοσύνης (4,6%-12% έναντι 30%-40%). Σ' αυτή την περίπτωση, δεν απαιτείται σύντροφος (Tomao et al., 2018).

Κρυοσυντήρηση ωοθηκών

Η κρυοσυντήρηση ωοθηκών ακολουθούμενη από ετερότοπη ή ορθότοπη εμφύτευση, είναι μια πειραματική τεχνική που μπορεί να προσφερθεί σε ασθενείς που χρειάζονται έγκαιρη θεραπεία και σε αυτές που έχουν ορμονοευαίσθητους όγκους, καθώς δεν απαιτείται διέγερση των ωοθηκών. Είναι επίσης η μόνη λύση που προσφέρεται σε προεφηβικές ασθενείς. Η διατήρηση του ωοθηκικού ιστού δεν αποτελεί επιλογή για γυναίκες με OC ή με υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν OC (ασθενείς φορείς BRCA1-2). Ωστόσο, έχει υποτεθεί ότι εάν ο ιστός των ωοθηκών καταψυχθεί όταν η γυναίκα είναι πολύ μικρή και διατρέχει πολύ χαμηλό κίνδυνο OC, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο κρυοσυντήρησης του ωοθηκικού ιστού (Tomao et al., 2018).

Ωστόσο, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η χειρουργική επέμβαση δεν είναι η μόνη επέμβαση που βλάπτει τη γονιμότητα σε γυναίκες με OC, καθώς υπάρχει η επιβλαβής επίδραση της χημειοθεραπείας (Tomao et al., 2018).

Το πιο αποτελεσματικό χημειοθεραπευτικό σχήμα για τον επιθηλιακό OC είναι ένας συνδυασμός πλατίνας και ταξάνης. Οι αλκυλιωτικοί παράγοντες είναι γοναδοτοξικοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες και έχουν συσχετιστεί πιο σταθερά με ωοθηκική ανεπάρκεια με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Η Επιτροπή Κατευθυντήριων Οδηγιών για την κλινική πρακτική της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας δήλωσε ότι οι γυναίκες που λαμβάνουν υψηλές δόσεις ($>5 \text{ g/m}^2$) αλκυλιωτικών παραγόντων έχουν υψηλό κίνδυνο (πάνω από 70%) να αναπτύξουν μόνιμη αμηνόρροια (Loren et al., 2013).

Οι αλκυλιωτικοί παράγοντες καθορίζουν τη βλάβη των ωοκυττάρων μέσω μονόκλωνων θραυσμάτων του DNA και στοχεύουν τα κύτταρα σε κάθε στάδιο του κυτταρικού κύκλου, κατά προτίμηση σε αρχέγονα ωοθυλάκια. Ο αντίκτυπος στη γονιμότητα των ταξανών και της πλατίνας, είναι ένα ενδιάμεσο επίπεδο κινδύνου (30%-70%) αμηνόρροιας, ενώ τα πρωτόκολλα που περιέχουν αντιμεταβολίτες και ανθρακυκλίνες σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο (λιγότερο από 30%). Η ακτινοβολία προορίζεται για OC ανθεκτικά στη χημειοθεραπεία. Χαμηλότερες δόσεις ακτινοθεραπείας χρησιμοποιούνται για OCs, με αποτέλεσμα τον θάνατο των γεννητικών κυττάρων στην ετερόπλευρη ωοθήκη, στην περίπτωση της μονόπλευρης ωοθηκεκτομής. Τα γεννητικά κύτταρα είναι τα πιο ευαίσθητα κύτταρα του σώματος στην χημειοθεραπεία. Ο λόγος για αυτήν την υψηλή ευαισθησία θεωρείται ότι σχετίζεται με την παρουσία ενός ανάντη (upstream) μορίου TAp63, ενός κύριου μορίου της αποπτωτικής οδού.

Ο TAp63, ως φύλακας (guardian) των γεννητικών κυττάρων, αποφασίζει την τύχη των κυττάρων ανάλογα με την ένταση της βλάβης του DNA. Θεωρείται ότι αυτό είναι ένα μοναδικό φαινόμενο στα γυναικεία γεννητικά κύτταρα, που προστατεύουν τη μετάδοση γενετικού υλικού από γενιά σε γενιά. Το c-Abl, ένα μόριο σε ανάντη πορεία από χημική άποψη, έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζει το TAp63. Μέσω της κατανόησης της ακριβούς οδού η οποία οδηγεί σε θάνατο των γεννητικών κυττάρων και της στόχευσης της οδού, τα γεννητικά κύτταρα μπορούν να προστατευθούν από τις εκτός στόχου επιδράσεις της χημειοθεραπείας. Η ανάπτυξη γονιμοποιητικών παραγόντων έχει μελετηθεί από καιρό, για την προστασία των ωαρίων από τη χημειοθεραπεία. Γι' αυτή τη λειτουργία χρησιμοποιούνται ανταγωνιστές και αγωνιστές της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (GnRH). Ο ρόλος της προσωρινής καταστολής των ωοθηκών με GnRHα κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας έχει μελετηθεί με ακρίβεια τα τελευταία χρόνια, αλλά έχουν αποδοθεί αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα δείχνουν τον αντίκτυπο αυτής της στρατηγικής σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, ο οποίος είναι η σημαντική μείωση του κινδύνου πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας που προκαλείται από τη θεραπεία και τα υψηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης σε ασθενείς που λαμβάνουν GnRHα κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας (Tomao et al., 2018).

Είναι σαφές ότι η επιλογή της διενέργειας χειρουργικής επέμβασης με προστασία της γονιμότητας, πρέπει να λαμβάνει υπόψη τον τύπο του όγκου και το στάδιο (Tomao et al., 2018).

Για το λόγο αυτό, αναφέρονται τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις μεθόδους διατήρησης της γονιμότητας στους όγκους των ωοθηκών, σύμφωνα με τον ιστολογικό τύπο, ως εξής:

3.3 Όγκοι οριακής κακοήθειας

Οι όγκοι οριακής κακοήθειας των ωοθηκών (borderline ovarian tumors, BOTs) αποτελούν το 10-20% των επιθηλιακών όγκων των ωοθηκών και συνήθως διαγιγνώσκονται κατά τη διάρκεια των ετών με αναπαραγωγική ικανότητα. Το ποσοστό επιβίωσης είναι περίπου 99%, με επιβίωση 70 μηνών ελεύθερων νόσου, σε περιπτώσεις όγκων σταδίου I. Το ποσοστό επιβίωσης σε περιπτώσεις όγκων σταδίου III είναι περίπου 89%. Ενώ ορισμένοι ερευνητές συνιστούν αμφοτερόπλευρη σαλπινγγοωοθηκεκτομή ως αρχική θεραπεία για BOT αρχόμενου σταδίου, άλλοι έχουν επίσης αναφέρει εξαιρετικά αποτελέσματα με πιο συντηρητικές

θεραπείες, οι οποίες περιλαμβάνουν την κυστεκτομή ή την ετερόπλευρη σαλπινγγοωθηκεκτομή (Patrono et al., 2013).

Οι BOTs εμφανίζονται συνήθως σε νεότερες γυναίκες και σε αρχόμενα στάδια και έχουν πολύ καλύτερη πρόγνωση. Περίπου το ένα τρίτο των BOTs εμφανίζονται σε γυναίκες μικρότερες των 40, ετών και η συντηρητική χειρουργική επέμβαση είναι εύλογη για γυναίκες που επιθυμούν να διατηρήσουν τη γονιμότητα. Ενώ τα ποσοστά υποτροπής για χειρουργικές επεμβάσεις που προστατεύουν τη γονιμότητα είναι περίπου 13-30%, η πλειονότητα των υποτροπών είναι οριακής ιστολογίας, ιδιαίτερα για ορώδεις BOTs και δεν επηρεάζουν σημαντικά την επιβίωση. Σε μια μετα-ανάλυση 120 μελετών, το ομαδοποιημένο ποσοστό υποτροπής με κακοήθεια ήταν 1,6%, με ποσοστό θνησιμότητας 0,5% (Nitecki et al., 2020).

Η FSS συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής, αλλά όχι με αυξημένη θνησιμότητα. Παράγοντες που σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής μετά από συντηρητική χειρουργική επέμβαση για BOT σε αρχόμενο στάδιο περιλαμβάνουν ηλικία <30 ετών, την αμφοτερόπλευρη εμφάνιση και τον τύπο της επέμβασης (κυστεκτομή, έναντι εξαρτηματοεκτομής). Το ιστολογικό πρότυπο μικροθηλώδους καρκίνου, το στάδιο και η παρουσία διηθητικών εμφυτεύσεων είναι παράγοντες κινδύνου που έχουν επίσης αναγνωριστεί. Τα δεδομένα που υπάρχουν ήδη στη βιβλιογραφία υποδηλώνουν ότι δεν είναι σαφές εάν οι τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, αλλά υπογραμμίζεται ότι οι περισσότερες υποτροπές (11/12) ήταν BOT και αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με χειρουργική επέμβαση (Tomao et al., 2018).

3.4 Όγκοι γεννητικών κυττάρων

Οι κακοήθεις όγκοι γεννητικών κυττάρων των ωοθηκών (MOGCTs, malignant ovarian germ cell tumours) είναι σπάνιοι καρκίνοι, αποτελώντας το 3-5% των όγκων των ωοθηκών. Όμως, επηρεάζουν περισσότερο τις νεότερες γυναίκες, καθώς το 83% των περιπτώσεων εμφανίζονται σε γυναίκες κάτω των 40 ετών. Για το λόγο αυτό, η διατήρηση της γονιμότητας είναι μια σημαντική πτυχή στη διαχείριση αυτών των νεοπλασμάτων. Χάρη στην ταχεία ανάπτυξη και τα πρώιμα συμπτώματα που προκαλούνται από τη διάταση της κάψας, τη νέκρωση και την αιμορραγία, ο όγκος διαγιγνώσκεται συχνά στο στάδιο I, σε αντίθεση με τον επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών. Η ετερόπλευρη σαλπινγγοωθηκεκτομή με χειρουργική σταδιοποίηση, είναι η θεραπεία εκλογής σε πρώιμο στάδιο MOGCT με κάθετη μέση τομή, προσεκτική διερεύνηση κοιλίας με επιθεώρηση και ψηλάφηση όλων των περιτοναϊκών επιφανειών, πολλαπλές βιοψίες περιτοναίου, επιπλεκτομή, χωρίς διαφορά επιβίωσης μετά από

ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη σαλπινγοωθηκεκτομή, όταν ο MOGCT περιορίζεται σε μία ωθήκη. Η αμφοτερόπλευρη νόσος είναι ασυνήθιστη και δεν συνιστάται βιοψία στη μακροσκοπικά φυσιολογική ωθήκη, λόγω του κινδύνου επιπλέον συμφύσεων και εξασθένησης του αποθέματος των ωθηκών (Tomao et al., 2018).

- Καθαρό δυσгерμίνωμα: αρκετοί συγγραφείς προτείνουν θεραπεία που προστατεύει τη γονιμότητα για όλα τα στάδια με επιβίωση ελεύθερη νόσου σε 10 χρόνια >90% και συνολική επιβίωση 100% (Tomao et al., 2018).

- Όγκοι του λεκιθικού σάκου (YST, yolk sac tumors) (μη δυσгерμινωματώδεις όγκοι): για πρώιμο στάδιο, η χειρουργική επέμβαση για τη διατήρηση της γονιμότητας είναι εφικτή, σε περίπτωση υψηλότερου σταδίου, η χημειοθεραπεία τυπικής δόσης βλεομυκίνης, ετοποσίδης και σισπλατίνης (BEP) μετά από χειρουργική επέμβαση για τη διατήρηση της γονιμότητας έχει συσχετιστεί με ευνοϊκά συνολικά ποσοστά επιβίωσης και κανέναν εμφανή συμβιβασμό των ποσοστών γονιμότητας. Η άλφα-φετοπρωτεΐνη ορού (AFP) είναι ένας αξιόπιστος δείκτης για τη διάγνωση και μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη λήψη κλινικών αποφάσεων μετά από χειρουργική επέμβαση ή για διαχείριση προχωρημένης νόσου. Παρ' όλο που τρεις κύκλοι BEP είναι η τυπική επικουρική θεραπεία μετά από συντηρητική χειρουργική επέμβαση για YST πρώιμου σταδίου, ορισμένες ασθενείς μπορούν επίσης να παρακολουθούνται προσεκτικά χωρίς θεραπεία εάν η AFP μετά την επέμβαση μειώνεται σταθερά (Tomao et al., 2018).

- Άωρο τεράτωμα ωθηκών (μη δυσгерμινωματώδεις όγκοι) σταδίου I: από ορισμένους ερευνητές έχει προταθεί η επικουρική χημειοθεραπεία μετά από χειρουργική επέμβαση που προστατεύει τη γονιμότητα, αλλά αρκετές μελέτες προτείνουν μια προσέγγιση με BEP μόνο σε περίπτωση υποτροπής. Η αναπαραγωγική λειτουργία, από την άλλη πλευρά, έχει αναφερθεί ότι είναι σχετικά καλή, με περισσότερο από το 80% των ασθενών να διατηρούν την αναπαραγωγική λειτουργία μετά από χημειοθεραπεία και χειρουργική επέμβαση. Η κρυσταλλοποίηση ωαρίων θα μπορούσε να προταθεί σε όλες τις έφηβες ασθενείς και σε όλες όσες δεν έχουν ακόμη προγραμματίσει εγκυμοσύνη και θα μπορούσε επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο COH μετά από 12 μήνες από την αξονική τομογραφία (Tomao et al., 2018).

Κακοήθεις όγκοι του στρώματος της γεννητικής ταινίας

Οι όγκοι αυτοί είναι σπάνιοι και περιλαμβάνουν όγκους κοκκιωδών κυττάρων (πιο συχνό) και όγκους κυττάρων Sertoli-Leydig. Συνήθως συνδέονται με καλή πρόγνωση. Οι

περισσότερες από τις ασθενείς με κοκκιώδεις όγκους παρουσιάζουν νόσο σε πρώιμο στάδιο. Η ασθένεια είναι τυπικά «νωθρή» και δεν προκαλεί πόνο (indolent). Ασθενείς με αυτούς τους όγκους, σταδίου IA ή IC, που επιθυμούν να διατηρήσουν τη γονιμότητά τους, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με χειρουργική επέμβαση που προστατεύει τη γονιμότητα. Αν και η πλήρης σταδιοποίηση συνιστάται για όλες τις ασθενείς, η λεμφαδενεκτομή μπορεί να παραλειφθεί για το στάδιο IA ή IC. Για ασθενείς που επιλέγουν χειρουργική επέμβαση διατήρησης γονιμότητας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ολοκλήρωσης της χειρουργικής επέμβασης μετά την ολοκλήρωση της τεκνοποίησης. Για ασθενείς με όγκους σταδίου I, υψηλού κινδύνου (ρήξη όγκου, στάδιο IC, πτωχά διαφοροποιημένος όγκος και μέγεθος όγκου >10-15 cm), θα πρέπει να ενδείκνυται η παρακολούθηση ή το ενδεχόμενο χορήγησης χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα. Ασθενείς με χειρουργικά ευρήματα όγκου σταδίου I, χαμηλού κινδύνου (δηλαδή χωρίς χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου), θα πρέπει να παρακολουθούνται. Τα επίπεδα ινχμπίνης μπορούν να παρακολουθούνται επίσης, εάν αρχικά ήταν αυξημένα (Tomao et al., 2018).

3.5 Επιθηλιακοί όγκοι

Η τυπική θεραπεία για ασθενείς σταδίου I-II EOC σύμφωνα με τη Διεθνή Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής (FIGO), βασίζεται στην ολική υστερεκτομή, την αμφοτερόπλευρη σαλπινγοωθηκτομή, την περιτοναϊκή δειγματοληψία, την επιπλεκτομή, την πυελική και την παρααορτική λεμφαδενεκτομή. Σύμφωνα με τις διαθέσιμες οδηγίες, σε γυναίκες που επιθυμούν να διατηρήσουν τη γονιμότητα, μπορεί να πραγματοποιηθεί συντηρητική χειρουργική επέμβαση, για όλους τους βαθμούς στο στάδιο IA ή IC. Η προσέγγιση αυτή είναι υπό συζήτηση για ασθενείς υψηλού κινδύνου (διαυγοκυτταρικός τύπος, στάδιο > ή ισοδύναμο του IAG3) (Fruscio et al., 2013). Στις κατευθυντήριες οδηγίες των ESMO και ESGO, μια συντηρητική προσέγγιση περιορίζεται σε G1-2 IA και IC EOC σε ετερόπλευρο εντοπισμό, στην περίπτωση βλεννώδους, ενδομητριοειδούς ή μικτού ιστολογικού τύπου. Στη μεγαλύτερη διαθέσιμη αναδρομική σειρά που περιλαμβάνει 1.189 ασθενείς με πρώιμο EOC, 432 από τις οποίες έλαβαν συντηρητική θεραπεία, το στάδιο IC και ο βαθμός διαφοροποίησης ήταν οι μόνοι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης. Οι Fruscio et al. (2013), σε μια αναδρομική μελέτη σε 240 ασθενείς με κακώθες EOC σε αρχόμενο στάδιο που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με χειρουργική επέμβαση διατήρησης της γονιμότητας, επιβεβαίωσαν ότι ο χαμηλός βαθμός διαφοροποίησης (G3), ήταν ο μόνος προγνωστικός παράγοντας για την επιβίωση, που σχετίζεται με σημαντικά υψηλότερο ποσοστό υποτροπής

σε απομακρυσμένη θέση. Ωστόσο, οι ασθενείς με G3 όγκους, που αναλύθηκαν στην ίδια μελέτη, έχουν συγκρίσιμη πρόγνωση όσον αφορά το ελεύθερο νόσου διάστημα και τη συνολική επιβίωση, σε σύγκριση με ασθενείς με G3 νεοπλασία που συμπεριλήφθηκαν στη δοκιμή ICON1/ACTION, όπου καταγράφεται ότι όλες οι γυναίκες υποβλήθηκαν σε ριζική χειρουργική επέμβαση. Ορισμένες μελέτες έχουν πράγματι δείξει ότι στην περίπτωση των ετερόπλευρων ωοθηκών που δεν έχουν υποστεί μακροσκοπική βλάβη, ο κίνδυνος μικροσκοπικής προσβολής ήταν 0-2,5%. Στην περίπτωση του ενδομητριοειδούς τύπου, συστήνεται βιοψία ενδομητρίου, ενώ σε βλενωδεις όγκους, δεν συνιστάται σκωληκοειδεκτομή για τον αποκλεισμό της εντερικής προέλευσης του όγκου, εφόσον η σκωληκοειδής απόφυση είναι μακροσκοπικά φυσιολογική. Όσον αφορά τη χειρουργική επέμβαση, η λαπαροσκοπική προσέγγιση έχει περιγραφεί ως εφικτή τεχνική από αρκετούς ερευνητές. Ωστόσο, όγκοι μεγαλύτεροι από 10 cm πιθανώς συσχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο ρήξης και διασποράς καρκινικών κυττάρων, που μπορεί να συμβεί στο 88% μέσω της λαπαροσκόπησης, σε σύγκριση με 9% με τη λαπαροτομία. Σε μια ανάλυση των Bentivegna et al., (2016), έχει παρατηρηθεί ότι οι περισσότερες υποτροπές που συμβαίνουν μετά από μια συντηρητική χειρουργική προσέγγιση εντοπίζονται εκτός των ωοθηκών, υποδηλώνοντας ότι η διατήρηση μιας ωοθήκης δεν είναι απαραίτητα η αιτία της υποτροπής.

Επιπλέον, η επικουρική θεραπεία σε πρώιμο στάδιο EOC βελτιώνει την επιβίωση και καθυστερεί την υποτροπή σε ασθενείς με στάδιο IC, όπως αποδείχθηκε από μια πολυκεντρική ανοιχτή τυχαιοποιημένη μελέτη, σε 477 ασθενείς. Η μελέτη έδειξε ότι η ομάδα που έλαβε επικουρική χημειοθεραπεία αμέσως μετά την επέμβαση, είχε καλύτερη συνολική επιβίωση και μεγαλύτερο διάστημα ελεύθερο νόσου (Tomao et al., 2018).

Διαφορετικά, για υγιείς ασθενείς με μεταλλαγμένο BRCA γονίδιο, με αυξημένο κίνδυνο για OC, υιοθετούνται άλλες θεραπευτικές επιλογές (Tomao et al., 2018).

Οι φορείς μετάλλαξης θα πρέπει να φέρουν σε πέρας την τεκνοποίηση και στη συνέχεια να υποβληθούν σε αμφοτερόλευρη εξαρτηματεκτομή στην ηλικία των 35-40 ετών περίπου, αν πρόκειται για μετάλλαξη του BRCA1 και στην ηλικία των 45-50 ετών, αν πρόκειται για μετάλλαξη του BRCA2. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, δεν συνιστάται προφυλακτική υστερεκτομή. Έτσι, γι' αυτή την ομάδα ασθενών, η γονιμότητα θα μπορούσε να επηρεαστεί από δύο διαφορετικούς παράγοντες: τις θεραπείες για ενδεχόμενο καρκίνου και τις στρατηγικές πρόληψης. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η φορεία μεταλλάξεων BRCA, ειδικά στο BRCA1, μπορεί να συσχετιστεί με μειωμένο απόθεμα ωοθηκών, υπογονιμότητα και πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια που μπορεί να οδηγήσει σε στειρότητα και πρώιμη εμμηνόπαυση. Από την άλλη μεριά, υπάρχουν αντικρουόμενα κλινικά δεδομένα τα οποία δε δείχνουν κάποια σημαντική

διαφορά μεταξύ των φορέων BRCA και των μη φορέων. Παρ' όλ' αυτά, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο αρνητικός αντίκτυπος της φορείας μιας μετάλλαξης στο BRCA, κυρίως του BRCA1 όπως ειπώθηκε, αλλά και του BRCA2, στην απόδοση της αναπαραγωγικής λειτουργίας των γυναικών. Λόγω της έλλειψης μελετών σε θέματα αναπαραγωγής, με ασθενείς που έχουν καρκίνο του μαστού με μετάλλαξη στο BRCA, ως ερευνητική προτεραιότητα θα πρέπει να τίθενται η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των διαφορετικών στρατηγικών για τη διατήρηση της γονιμότητας και ο στόχος μιας επιτυχούς εγκυμοσύνης μετά τη διάγνωση. Προσεγγίζοντας αυτή την ομάδα ασθενών, ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν τη διενέργεια μέτρησης αντι-μυλλερίου ορμόνης και μέτρησης ωοθυλακίων με άντρο (antral follicle count AFC), προκειμένου να αξιολογηθεί το απόθεμα των ωοθηκών. Αυτό σημαίνει ότι οι νεαρές ενήλικες με μετάλλαξη BRCA θα πρέπει να λαμβάνουν συμβουλές σχετικά με την πιθανότητα μείωσης του αποθέματος των ωοθηκών (Tomao et al., 2018).

Σε περιπτώσεις που επιδιώκεται η διατήρηση γονιμότητας, η κρυσυντήρηση ωαρίων θα μπορούσε να είναι μια επιλογή για γυναίκες με μετάλλαξη στο BRCA, που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση όχι στα 40 έτη και μετά, αλλά νωρίτερα, όταν το απόθεμα των ωοθηκών και η ποιότητά του είναι καλύτερα (Tanbo et al., 2015).

Αντίθετα, η κρυσυντήρηση ιστού ωοθηκών δεν συνιστάται, λόγω αυξημένου κινδύνου κακοήθους εξαλλαγής. Ωστόσο, στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί δύο γεννήσεις ζώντων, μετά από ανεπίπλεκτη κύηση, σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού με μεταλλαγμένο BRCA, που υποβλήθηκαν σε κρυσυντήρηση ωοθηκικού ιστού. Η πρώτη ήταν 16 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, με προηγούμενη αποβολή. Η δεύτερη συνέβη με την αποκατάσταση της λειτουργίας των ωοθηκών 5 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, ακολουθούμενη από αυθόρμητη εγκυμοσύνη 3 μήνες αργότερα (Tomao et al., 2018).

Η προφυλακτική σαλπινγεκτομή (RRS, risk-reducing salpingectomy) με καθυστερημένη ωοθηκεκτομή (DO, delayed oophorectomy), διατηρώντας τον φυσικό ωοθυλακικό κύκλο, είναι μια άλλη επιλογή προφυλακτικής θεραπείας. Ωστόσο, αυτή η χειρουργική στρατηγική εξακολουθεί να μην συνιστάται ως η κύρια προσέγγιση (Tomao et al., 2018).

Καρκινοσαρκώματα: οι κακοήθεις μικτοί μυλλεριανοί όγκοι (MMMTs, Malignant Mixed Mullerian Tumours) είναι σπάνιοι όγκοι, με πρόγνωση που δεν είναι καλή. Οι ασθενείς με MMMT δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση διατήρησης γονιμότητας, ανεξάρτητα από την ηλικία (Tomao et al., 2018).

4. Χειρουργική προσέγγιση

Ο στόχος της συντηρητικής και λειτουργικής χειρουργικής σε ογκολογικό περιβάλλον είναι η διατήρηση της λειτουργικότητας ενός οργάνου και η αποφυγή της ριζικής εκτομής όταν είναι δυνατόν. Αυτή η προσέγγιση χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στην ογκολογική γυναικολογική χειρουργική, όπου η FSS στοχεύει στη διατήρηση του ιστού των ωοθηκών και της μήτρας. Επιπλέον, η FSS μπορεί να βελτιώσει τη σεξουαλική λειτουργία και την ψυχολογική ευζωία των ασθενών, τα οποία επηρεάζονται αρνητικά μετά τη διάγνωση και τη θεραπεία του καρκίνου. Η κρυοσυντήρηση μπορεί επίσης να είναι μια επιλογή πριν από τη χειρουργική επέμβαση, εάν ο κίνδυνος βλάβης των γονάδων είναι υψηλός (Canlorbe et al., 2021).

Οι καρκίνοι των ωοθηκών ταξινομούνται σε επιθηλιακό (συμπεριλαμβανομένων οριακών όγκων ωοθηκών (borderline ovarian tumors, BOTs) και κακοήθων όγκων ωοθηκών) και σε μη επιθηλιακό καρκίνο. Αν και οι περισσότεροι ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών θα υποβληθούν σε ριζική χειρουργική επέμβαση (χαρακτηρίζεται ως «χρυσό πρότυπο») σε ασθενείς με πρώιμο στάδιο νόσου, BOT ή μη επιθηλιακό όγκο, θα μπορούσε να προσφερθεί FSS ανάλογα με τους ιστολογικούς υποτύπους και τους προγνωστικούς παράγοντες (Canlorbe et al., 2021).

4.1 Κατάλληλη υποψήφια για θεραπεία που προστατεύει τη γονιμότητα

Αν και ο καρκίνος των ωοθηκών διαγιγνώσκεται συχνότερα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, περίπου το 12% των ασθενών θα διαγνωστούν στα αναπαραγωγικά τους χρόνια (SEER, 2022), ενώ τα ποσοστά χειρουργικών επεμβάσεων που προφυλάσσουν τη γονιμότητα αυξάνονται (Crafton et al., 2020). Οι κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN συμβουλεύουν τη

διατήρηση τουλάχιστον της μήτρας και της μίας ή και των δύο ωοθηκών. Αυτό μπορεί να ληφθεί υπόψη για ασθενείς με εμφανή νόσο σε αρχόμενο στάδιο και/ή όγκους χαμηλού κινδύνου, οι οποίες επιθυμούν να διατηρήσουν τη γονιμότητα. Για παράδειγμα, οι όγκοι των γεννητικών κυττάρων των ωοθηκών εμφανίζονται συνήθως σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και, όποτε είναι εφικτό, η χειρουργική επέμβαση που προστατεύει τη γονιμότητα θεωρείται ως πρότυπο για την αντιμετώπιση, επειδή αυτοί οι όγκοι είναι εξαιρετικά χημειοευαίσθητοι. Επιπλέον, η χειρουργική επέμβαση που προστατεύει τη γονιμότητα είναι δυνατή για ένα υψηλό ποσοστό νεαρών ασθενών με όγκους γεννητικών – στρωματικών κυττάρων, καθώς περίπου το 57% διαγιγνώσκεται στο στάδιο IA και έχει ευνοϊκή πρόγνωση. Περίπου το ένα τρίτο των όγκων κοκκιωδών κυττάρων των ενηλίκων (ο πλέον κοινός όγκος γεννητικών – στρωματικών κυττάρων των ωοθηκών) διαγιγνώσκονται κατά τη διάρκεια των αναπαραγωγικών ετών, 97% βρίσκονται στο στάδιο I, και δεν υπάρχουν πειστικά στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι η χειρουργική επέμβαση που προστατεύει τη γονιμότητα θέτει σε κίνδυνο τα αποτελέσματα (Nitecki et al., 2020).

Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν νόσο σε πρώιμο στάδιο η οποία σχετίζεται με εξαιρετική πρόγνωση (SEER, 2022). Η διατήρηση της γονιμότητας στον επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών αρχόμενου σταδίου είναι γενικά αποδεκτή ως ασφαλής επιλογή, όπως αποδεικνύεται από μεγάλη αναδρομική μελέτη κοόρτης, στην οποία η χειρουργική επέμβαση με σκοπό τη διατήρηση της γονιμότητας δεν συσχετίστηκε με χειρότερη συνολική επιβίωση (Crafton et al., 2020). Ωστόσο, εξακολουθεί η συζήτηση σχετικά με τον καρκίνο σε αρχόμενο στάδιο, του επιθηλίου των ωοθηκών με νόσο σταδίου IC, ή με χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου, όπως βαθμού 3 ή καθαρή ιστολογία κυττάρων. Για παράδειγμα, μια μελέτη που χρησιμοποιεί δεδομένα επιτήρησης, επιδημιολογίας και τελικών αποτελεσμάτων (SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results) έδειξε ότι τα σταδίου IC καρκινώματα ορωδών και διαυγών κυττάρων συσχετίστηκαν με επιδείνωση της συνολικής επιβίωσης (Crafton et al., 2020).

Επιπλέον, σε μια μετα-ανάλυση με τη συμμετοχή 545 ασθενών (Bentivegna, et al. 2015) και παλαιότερα σε μια ιαπωνική μελέτη με τη συμμετοχή πολλών ιατρικών κέντρων εκφράστηκαν ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια της διατήρησης της γονιμότητας σε γυναίκες με όγκους βαθμού 3 (Sato et al., 2010).

Οι γυναίκες που εξετάζουν και επιδιώκουν θεραπεία που προστατεύει τη γονιμότητα για αρχόμενους γυναικολογικούς καρκίνους, θα πρέπει να λαμβάνουν διεξοδικά συμβουλές σχετικά με τους κινδύνους για την εγκυμοσύνη και τα αποτελέσματα που σχετίζονται με τη θεραπεία τους. Ωστόσο, η καταγραφή δεδομένων ακριβείας για τα ποσοστά εγκυμοσύνης και

γεννήσεων ζώντων είναι δύσκολη, επειδή οι μελέτες συχνά αναφέρονται σε ετερογενείς μεθόδους θεραπείας. Επιπλέον, είναι σημαντικό να δίνεται προσοχή κατά την ερμηνεία των ποσοστών εγκυμοσύνης και γεννήσεων ζώντων με βάση απόπειρες εγκυμοσύνης, καθώς μπορεί να υπάρχουν σημαντικοί κλινικοί λόγοι για τους οποίους, μια ασθενής που επέλεξε τη χειρουργική επέμβαση που προστατεύει τη γονιμότητα, δεν προσπάθησε να συλλάβει αργότερα, όπως η υποτροπή της νόσου. Επιπλέον, πολλές μελέτες δεν κάνουν διάκριση μεταξύ γυναικών που δεν μπόρεσαν να συλλάβουν και εκείνων που επέλεξαν να μην επιχειρήσουν εγκυμοσύνη. Τέλος, σε πολλές μελέτες δεν είναι σαφές εάν οι συλλήψεις ήταν αυθόρμητες ή επιτεύχθηκαν με τη χρήση τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Nitecki et al., 2020).

Σε άλλες μελέτες με συμμετοχή πολλών κέντρων, ωστόσο, δε βρέθηκε ότι οι χειρουργικές επεμβάσεις που προφυλάσσουν τη γονιμότητα επηρέασαν την έκβαση της καταπολέμησης του όγκου, ακόμη και σε γυναίκες με χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου όπως η νόσος σταδίου IC, ιστολογία διαυγών κυττάρων ή υψηλού βαθμού παθολογίας. Ως τώρα, οι κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN δεν συνιστούν χειρουργική επέμβαση διατήρησης της γονιμότητας για οποιονδήποτε ασθενή με διανυγές καρκίνωμα (Nitecki et al., 2020).

4.2 Χειρουργικές προσεγγίσεις διατήρησης της γονιμότητας

Η αμφοτερόπλευρη σαλπυγγοωθηκτομή αποτελεί μέρος της πρότυπης φροντίδας για τη χειρουργική αντιμετώπιση καρκίνου των ωοθηκών και του ενδομητρίου. Ωστόσο, ορισμένες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας μπορεί να είναι υποψήφιες για διατήρηση των ωοθηκών. Στους περισσότερους επιθηλιακούς καρκίνους των ωοθηκών αρχόμενου σταδίου, είναι πιθανόν ασφαλές να διατηρηθεί η ετερόπλευρη ανεπηρέαστη ωοθήκη. Στην περίπτωση μονόπλευρων όγκων των ωοθηκών με οριακή κακοήθεια, είναι σημαντικό να ληφθούν υπόψη τα ογκολογικά αποτελέσματα της κυστεκτομής έναντι της ωοθηκτομής, ως επέμβαση διατήρησης των ωοθηκών. Αν και η κυστεκτομή των ωοθηκών φαίνεται από ορισμένες αναδρομικές μελέτες ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής σε σύγκριση με την ωοθηκτομή, πολλοί ερευνητές συνδυάζουν την ωοθηκτομή και την κυστεκτομή στις αναλύσεις τους για «χειρουργικές επεμβάσεις διατήρησης της γονιμότητας», καθιστώντας αυτό το ερώτημα δύσκολο να απαντηθεί με δεδομένα υψηλής ποιότητας (Nitecki et al., 2020).

Η αναγνώριση των επιπτώσεων της διατήρησης των ωοθηκών από γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με καρκίνο του ενδομητρίου, με δεδομένο τον κίνδυνο σύγχρονης εκδήλωσης καρκίνου των ωοθηκών ή μετάστασης στις ωοθήκες, διευκολύνει την κοινή λήψη αποφάσεων. Για νεαρές γυναίκες με καρκίνο του ενδομητρίου, υπάρχει αυξημένος αριθμός δημοσιεύσεων που υποστηρίζουν την ασφαλή από ογκολογική άποψη διατήρηση των

ωοθηκών. Σε μια μελέτη στη National Cancer Database, οι Wright et al. (2016) εντόπισαν μια ομάδα 15.648 νεαρών γυναικών με καρκίνο του ενδομητρίου σε αρχόμενο στάδιο, χαμηλού βαθμού, και διαπίστωσαν ότι η διατήρηση των ωοθηκών δεν επηρέασε αρνητικά την επιβίωση.

Επιπλέον, ομάδα Γυναικολογικής Ογκολογίας από την Κορέα έδειξε ότι μεταξύ των γυναικών με καρκίνο του ενδομητρίου, σταδίου I-II, η διατήρηση των ωοθηκών δεν είχε καμία επίδραση στα ποσοστά υποτροπής ή επιβίωσης. Σε μια πληθυσμιακή μελέτη που χρησιμοποιεί τη βάση δεδομένων SEER, οι Matsuo et al. (2016) εντόπισαν 86.005 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε χειρουργική σταδιοποίηση χαμηλού βαθμού ενδομητριοειδούς αδενοκαρκινώματος, σταδίου I, μεταξύ 1983 και 2012. Σ' αυτό τον πληθυσμό, η διατήρηση των ωοθηκών συσχετίστηκε με βελτιωμένη μακροπρόθεσμη συνολική επιβίωση, ειδικά από καρδιαγγειακή νόσο.

Επίσης, οι νεαρές ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για τον πιθανό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου, των ωοθηκών ή του ενδομητρίου και των ωοθηκών, ως αποτέλεσμα του συνδρόμου Lynch, επειδή η ασφάλεια της διατήρησης της γονιμότητας στο πλαίσιο των γενετικών καρκινικών συνδρόμων δεν είναι γνωστή (Nitecki et al., 2020).

Ο κίνδυνος υποτροπής είναι χαμηλός, 8% και 10% στο κλινικό στάδιο IA και IC, αντίστοιχα. Έχει προταθεί η ολοκλήρωση της χειρουργικής επέμβασης αφού οι ασθενείς επιτύχουν τους στόχους γονιμότητας τους (Pérez-Quintanilla et al., 2020).

Οι οδηγίες του NCCN (National Comprehensive Cancer Network) υποστηρίζουν χειρουργικές επεμβάσεις που προστατεύουν τη γονιμότητα και εκτελούνται από γυναικολόγο ογκολόγο μόνο για κλινικό στάδιο IA, με βάση επιστημονικά αποδεικτικά στοιχεία αποτελεσματικής αντιμετώπισης του όγκου. Σε νεαρές ασθενείς με EOC σε πρώιμο στάδιο, η διατήρηση της ενδοκρινικής λειτουργίας μπορεί να είναι πιο σημαντική από τη διατήρηση της αναπαραγωγικής λειτουργίας. Γι' αυτό συνιστάται η επαρκής συμβουλευτική και η καθυστέρηση της οριστικής χειρουργικής αντιμετώπισης με στενή παρακολούθηση. Η αξιολόγηση και η παροχή συμβουλών γενετικού κινδύνου θα πρέπει επίσης να εφαρμοστούν για τον εντοπισμό φορέων της μετάλλαξης BRCA ή άλλων κληρονομικών γονιδίων καρκίνου που σχετίζονται με τον EOC (Armstrong et al., 2021).

4.3 Ενδείξεις για τη διατήρηση της γονιμότητας

- ❖ Όγκος που περιορίζεται στη μια ωθήκη.
- ❖ Ιστολογικοί βαθμοί διαφοροποίησης 1 ή 2.
- ❖ Κλινικό στάδιο IA και IC κατά FIGO, όγκων βλεννώδους, ορώδους, ενδομητριοειδούς ή μικτού ιστολογικού τύπου.
- ❖ Γυναίκες κάτω των 40 ετών.
- ❖ Απαιτείται σύσταση στα πλαίσια Ογκολογικού Συμβουλίου, αποτελούμενο από γυναικολόγους, ογκολόγους, παθολόγους, ογκολόγους, ειδικούς αναπαραγωγής και συμβούλους γενετικής για τη θεραπεία (Pérez-Quintanilla et al., 2020).

Κλινικό στάδιο IC

Πριν από τη δημοσίευση της τρέχουσας ταξινόμησης κατά FIGO το 2018, οι ασθενείς σε κλινικό στάδιο IC ομαδοποιήθηκαν με διάφορα χαρακτηριστικά που επηρεάζουν τα ποσοστά επιβίωσης. Το 2014, οι Kajiyama et al. (2014) δημοσίευσαν μια πολυκεντρική μελέτη που περιλάμβανε 94 ασθενείς με νόσο κλινικού σταδίου I που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με χειρουργική επέμβαση διατήρησης γονιμότητας για τον εντοπισμό προγνωστικών παραγόντων που σχετίζονται με την υποτροπή. Ανέφεραν ότι υπήρξαν συνολικά 14 υποτροπές (14,9%) και ότι 11 ασθενείς πέθαναν λόγω υποτροπής της νόσου. Το ποσοστό επιβίωσης 5ετίας χωρίς νόσο ήταν 84,3%. Οι ασθενείς με κλινικό στάδιο IC αξιολογήθηκαν ανεξάρτητα. Η μελέτη δεν ανέφερε σημαντική διαφορά στην ελεύθερη νόσου επιβίωση, σε γυναίκες με νόσο IA και IC βαθμού 1, με $P=0,8658$ (βλεννώδης έναντι διαυγοκυτταρικού) και $P=0,0951$ (βλεννώδη έναντι άλλων). Ασθενείς με κλινικό στάδιο IC και βαθμούς διαφοροποίησης 2 και 3, είχαν υποτροπή της νόσου 100% σε διαυγοκυτταρικό καρκίνο ωθήκης, 10% σε βλεννώδεις όγκους και 37,5% σε όγκους οποιουδήποτε άλλου ιστολογικού τύπου. Για ασθενείς με όγκους βαθμού 2 και 3 εκτιμήθηκε πτωχότερη πρόγνωση από τις ασθενείς με όγκους βαθμού 1 ($P=0,0004$) (Pérez-Quintanilla et al., 2020).

4.4 Επιθηλιακό καρκίνωμα των ωθηκών

Το επιθηλιακό καρκίνωμα των ωθηκών (EOC) είναι ο πιο κοινός ιστολογικός υπότυπος καρκίνου των ωθηκών. Οι περισσότερες ασθενείς είναι μετεμμηνοπαυσιακές και παρουσιάζουν νόσο προχωρημένου σταδίου (στάδιο III-IV). Ωστόσο, σχεδόν το 10% όλων των ασθενών με επιθηλιακό καρκίνωμα ωθηκών είναι μικρότερες των 40 ετών και μπορεί να μην έχουν ολοκληρώσει την τεκνοποίηση. Λαμβάνοντας υπόψη την πρόοδο των

απεικονιστικών τεχνικών και το γεγονός ότι οι γυναίκες καθυστερούν την τεκνοποίηση, ο αριθμός των άτοκων ασθενών που διαγιγνώσκονται με καρκίνο των ωοθηκών σε αρχόμενο στάδιο, αναμένεται να αυξηθεί. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες η έννοια της χειρουργικής επέμβασης που προστατεύει τη γονιμότητα, που συνήθως ορίζεται ως η διατήρηση της μήτρας με ή χωρίς διατήρηση της ετερόπλευρης ωοθήκης, εφαρμόστηκε στη διαχείριση επιθηλιακών όγκων αρχόμενου σταδίου. Η FSS προσφέρεται συνήθως σε ασθενείς με επιθηλιακούς όγκους χαμηλού βαθμού και νόσο σταδίου IA. Δεδομένου ότι οι ασθενείς σε στάδιο IC έχουν υψηλότερο ποσοστό υποτροπής, ορισμένοι χειρουργοί δεν θεωρούν σωστό να προσφέρουν FSS, ειδικά σε περιπτώσεις όγκων βαθμού 2 ή βαθμού 3. Όπως είδαμε, με βάση το νέο σχήμα σταδιοποίησης, το στάδιο IC υποδιαιρείται περαιτέρω σε στάδιο IC1 (διεγχειρητική διαρροή όγκου), IC2 (όγκος στην επιφάνεια των ωοθηκών) και στάδιο IC3 (θετικές περιτοναϊκές πλύσεις ή ασκίτης). Οι ασθενείς με στάδιο IC2 ή IC3 έχουν υψηλότερο ποσοστό υποτροπής σε σύγκριση με εκείνες με IC1 ή στάδιο IA (Suh et al., 2013).

Αυτό το υψηλότερο ποσοστό υποτροπής λαμβάνεται υπόψη και σύμφωνα με τις συνδυασμένες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές, η χειρουργική επέμβαση που προστατεύει τη γονιμότητα μπορεί να προσφερθεί με ασφάλεια σε ασθενείς με χαμηλό βαθμό και των όγκων σταδίου IA και IC1 (Colombo et al., 2019).

Τα στοιχεία για την ασφάλεια της FSS από ογκολογική άποψη σ' αυτή την υποομάδα υψηλού κινδύνου (IC2/IC3) είναι σπάνια και προέρχονται από μικρές αναδρομικές μελέτες.

Στη μεγαλύτερη ομάδα νεαρών προεμμηνοπαυσιακών ασθενών με επιθηλιακό καρκίνωμα ωοθηκών σταδίου IC2 ή IC3 σύμφωνα με τη Διεθνή Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής (FIGO), η χειρουργική επέμβαση διατήρησης γονιμότητας δεν συσχετίστηκε με επιδείνωση της συνολικής επιβίωσης, ακόμη και μετά τον έλεγχο για την ενδεχόμενη ύπαρξη μειζόνων συγχυτικών παραγόντων. Πραγματοποιήθηκε επίσης συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και έδειξε ποσοστό υποτροπής 19,3%, με διάμεσο χρόνο υποτροπής τους 19 μήνες (Nasioudis et al., 2022).

Οι ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνωμα ωοθηκών σταδίου IC2 και IC3 έχουν υψηλότερο ποσοστό υποτροπής, σε σύγκριση με εκείνες με νόσο σταδίου IA ή IC1. Με δεδομένη την έλλειψη περισσότερων στοιχείων σχετικά με την παρεχόμενη από την FSS ασφάλεια σε αυτή την υποομάδα, υπάρχει ασυμφωνία στις συστάσεις θεραπείας. Στις κατευθυντήριες οδηγίες του Εθνικού Ολοκληρωμένου Δικτύου για τον Καρκίνο (National Comprehensive Cancer Network), διατυπώνεται η πρόταση ότι η FSS μπορεί να προσφερθεί σε όλες τις ασθενείς με σταδίου IA και IC επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, που έχουν κάνει συναντήσεις συμβουλευτικής οι οποίες κρίθηκαν επαρκείς. Αντίθετα, σύμφωνα με τις συνδυασμένες

κατευθυντήριες οδηγίες από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ιατρικής Ογκολογίας (European Society of Medical Oncology) και την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Γυναικολογικής Ογκολογίας (European Society for Gynecologic Oncology guidelines), η χειρουργική επέμβαση που προφυλάσσει τη γονιμότητα είναι αποδεκτή για ασθενείς με ορώδες, ενδομητριοειδές ή επεκτατικό βλεννώδες καρκίνωμα των ωοθηκών σταδίου IA/IC1, μετά από εκτενή συμβουλευτική των ασθενών (Nasioudis et al., 2022).

Ενώ οι ασθενείς με νόσο σταδίου IC2/IC3 που υποβάλλονται σε FSS έχουν υψηλότερο ποσοστό υποτροπής σε σύγκριση με εκείνες με νόσο σταδίου IA ή IC1, ένα βασικό ερώτημα είναι εάν η FSS έχει ανεξάρτητο αρνητικό αντίκτυπο στα αποτελέσματα, από ογκολογική άποψη. Στην κοόρτη των Nasioudis et al. (2022), η FSS δεν φαίνεται να μεταβάλλει την πρόγνωση για ασθενείς με νόσο σταδίου IC2/IC3. Δυστυχώς, με δεδομένη την σπανιότητα αυτής της εκδοχής, κλινικά, οι περισσότερες αναδρομικές μελέτες που διερευνούν την ασφάλεια των FSS δεν περιλαμβάνουν ομάδα σύγκρισης ή δεν εκτελούν υποανάλυση αποκλειστικά σε ασθενείς με νόσο σταδίου IC2/IC3, λόγω του μικρού αριθμού ασθενών. Σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη, οι Fruscio et al. (2013) αναγνώρισαν 240 ασθενείς (47 από αυτές σε στάδιο IC2/IC3) με επιθηλιακό καρκίνωμα ωοθηκών που υποβλήθηκαν σε FSS σε δύο τριτοβάθμια κέντρα και με σχετική μακροχρόνια παρακολούθηση (9 χρόνια). Είναι ενδιαφέρον ότι με πολυμεταβλητή ανάλυση, ο βαθμός όγκου (βαθμός 3 έναντι βαθμού 1 ή 2) αλλά όχι το υποστάδιο (IC/II vs IA/IB), συσχετίστηκε με λιγότερο χρόνο επιβίωσης χωρίς υποτροπές.

Αντίθετα, σε μια άλλη πολυκεντρική αναδρομική μελέτη, που περιλάμβανε 94 ασθενείς (51 με νόσο IC σταδίου), τόσο το υποστάδιο IC2/IC3 όσο και ο όγκος βαθμού 3 συσχετίστηκαν με λιγότερο χρόνο επιβίωσης χωρίς υποτροπή. Οι Satoh et al. (2010) διεξήγαγαν μια πολυκεντρική αναδρομική μελέτη και εντόπισαν 85 ασθενείς με νόσο σταδίου IC. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χειρουργική επέμβαση που προστατεύει τη γονιμότητα μπορεί να προσφερθεί μόνο σε άτομα με ευνοϊκή ιστολογία (βαθμοί 1 ή 2, μη διαυγοκυτταρικοί όγκοι), καθώς αυτή η υποομάδα είχε 5ετή επιβίωση χωρίς υποτροπή σε ποσοστό 92,1% και τα αποτελέσματα δεν διέφεραν ανάλογα με το υποστάδιο.

Είναι ενδιαφέρον ότι, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης, πέντε ασθενείς εμφάνισαν υποτροπή όγκου εντός 6 μηνών από τη χειρουργική επέμβαση και με βάση δεδομένα από τέσσερις περιπτώσεις, όλες είχαν εξω-ωοθηκική υποτροπή. Αν και δεν ήταν διαθέσιμες λεπτομέρειες σχετικά με τις διαδικασίες σταδιοποίησης που πραγματοποιήθηκαν, θα μπορούσε κανείς να υποστηρίξει ότι η νόσος σταδίου III C1 κρυφής νόσου μπορεί να ήταν παρούσα. Επιπλέον, μεταξύ των ασθενών που παρουσίασαν υποτροπή,

η πλειονότητα δεν υποβλήθηκε σε λεμφαδενική δειγματοληψία/ανατομή, ακόμη και σε ασθενείς με όγκους υψηλού βαθμού (8/9, 90%). Για 3 ασθενείς (όλες με όγκους υψηλού βαθμού), οι λεμφαδένες ήταν το αποκλειστικό σημείο υποτροπής. Οι διαφορές στην πληρότητα των διαδικασιών σταδιοποίησης που πραγματοποιήθηκαν μπορεί επίσης να ευθύνονται για τη διαφορά στο ποσοστό υποτροπών που παρατηρήθηκε μεταξύ των τεσσάρων μελετών που ανέφεραν τουλάχιστον 10 ασθενείς (10% έως 33%) (Fruscio et al., 2013; Satoh et al., 2010). Αυτά τα ευρήματα υπογραμμίζουν την ύψιστη σημασία της κατάλληλης σταδιοποίησης, που περιλαμβάνει πλύσεις, ολική επιπλεκτομή και πολλαπλές βιοψίες περιτοναίου και λεμφαδενικό καθαρισμό για ασθενείς με όγκους υψηλού βαθμού όταν πραγματοποιούνται χειρουργικές επεμβάσεις που προστατεύουν τη γονιμότητα. Η ταυτοποίηση ασθενών με νόσο σταδίου III C1 δεν έχει μόνο προγνωστική αξία, αλλά μπορεί να αλλάξει τις συστάσεις επικουρικής θεραπείας και θεραπείας συντήρησης.

Επιπλέον, δεδομένου ότι η διέγερση των ωοθηκών δεν συνιστάται σε ασθενείς με ιστορικό επιθηλιακού καρκινώματος των ωοθηκών, η έγκαιρη παραπομπή σε ειδικό γονιμότητας για την αξιολόγηση του αποθεματικού των ωοθηκών της ασθενούς και της πιθανότητας μελλοντικής αυθόρμητης εγκυμοσύνης, έχει καθοριστική σημασία. Αυτές οι πληροφορίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατά την παροχή συμβουλών σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής. Θα πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης (πρόωρος τοκετός και ποσοστό αποβολών) είναι συγκρίσιμα με το γενικό πληθυσμό και δεν πρέπει να αποθαρρύνουν τις ασθενείς από το να επιδιώξουν τη διατήρηση της γονιμότητας (Nasioudis et al., 2022).

Σε μια μεγάλη ομάδα νεαρών προεμμηνοπαυσιακών ασθενών με επιθηλιακό καρκίνωμα ωοθηκών σταδίου FIGO IC2 ή IC3, η διενέργεια χειρουργικής επέμβασης που προστατεύει τη γονιμότητα δεν είχε αρνητικό αντίκτυπο στη συνολική επιβίωση. Ως εκ τούτου, θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο χειρουργικής επέμβασης για τη διατήρηση της γονιμότητας για προσεκτικά επιλεγμένες ασθενείς με νόσο σταδίου IC2/IC3 μετά από εκτεταμένη συμβουλευτική, ειδικά για ασθενείς με όγκους χαμηλού βαθμού. Ωστόσο, με βάση τα αποτελέσματα από την ανάλυση της βάσης δεδομένων και τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την υποστήριξη χειρουργικών επεμβάσεων που προστατεύουν τη γονιμότητα για ασθενείς με όγκους υψηλού βαθμού και νόσο σταδίου IC2/IC3. Δυστυχώς, οι περισσότερες μελέτες δεν ανέφεραν την κατανομή του βαθμού και της ιστολογίας του όγκου μεταξύ ασθενών με νόσο σταδίου IC2/IC3, επομένως οι (Nasioudis et al., 2022) δε μπόρεσαν να υπολογίσουν το ποσοστό υποτροπής του όγκου με βάση τον βαθμό όγκου. Προτείνουν διεθνή συνεργασία με τη δημιουργία ενός διεθνούς

μητρώου που συλλέγει λεπτομερή δεδομένα για ασθενείς με χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση που προστατεύει τη γονιμότητα.

Η χειρουργική επέμβαση που προστατεύει τη γονιμότητα δεν σχετίζεται με μικρότερη συνολική επιβίωση για ασθενείς με νόσο σταδίου IC2/IC3, σε σύγκριση με τη ριζική χειρουργική επέμβαση. Ωστόσο, μια στις πέντε ασθενείς θα παρουσιάσει υποτροπή όγκου σε διάμεσο χρόνο 19 μηνών. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χειρουργικής επέμβασης που προφυλάσσει τη γονιμότητα για ασθενείς με τις οποίες διεξάγεται προσεκτικά συμβουλευτική μετά από επαρκή σταδιοποίηση (Nasioudis et al., 2022).

Χαμηλής διαφοροποίησης ορώδες καρκίνωμα ωοθηκών, βαθμού 3: το 2016, οι Ghezzi et al. δημοσίευσαν μια από τις πιο εκτεταμένες αναδρομικές σειρές EOC, που περιλαμβάνει 1.189 ασθενείς με πρώιμο κλινικό στάδιο της νόσου και 432 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε συντηρητική θεραπεία. Το κλινικό στάδιο IC και το ιστολογικό βαθμού 3, ήταν οι μόνοι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης.

Οι Fruscio et al. (2013), σε μια αναδρομική μελέτη, βρήκαν υψηλότερο ποσοστό απομακρυσμένης υποτροπής σε ασθενείς με ορώδεις όγκους υψηλού βαθμού κακοήθειας, χαμηλής διαφοροποίησης (Pérez-Quintanilla et al., 2020).

4.5 Διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα ωοθηκών

Ο διαυγοκυτταρικού τύπου καρκίνος ωοθηκών έχει συσχετιστεί με πτωχότερη πρόγνωση, λόγω της σχετικής αντίστασής του στη θεραπεία πρώτης γραμμής, με βάση την πλατίνα. Το 2008, οι Kajiyama et al. συνέκριναν δύο ομάδες ασθενών με καρκίνωμα διαυγών κυττάρων στο κλινικό στάδιο I. Δεκαέξι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με χειρουργική επέμβαση σταδιοποίησης που προστατεύει τη γονιμότητα και 205 υποβλήθηκαν σε ριζική χειρουργική επέμβαση. Η συνολική επιβίωση και τα ποσοστά επιβίωσης ελεύθερης νόσου δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Οι ασθενείς με διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα που υποβλήθηκαν σε FSS, δεν εμφάνισαν διαφορές στη συνολική επιβίωση, ούτε στην ελεύθερη νόσου επιβίωση, σε σύγκριση με άλλους ιστολογικούς τύπους. Παρά τον μικρό αριθμό ασθενών που συμπεριλήφθηκαν, οι ερευνητές πρότειναν ότι η θεραπεία που προστατεύει τη γονιμότητα θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε διαυγοκυτταρικούς όγκους. Το 2017 δημοσιεύθηκε μια αναδρομική μελέτη από τους Nasioudis et al. (2017) με βάση τις στατιστικές του SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) για τη διερεύνηση των αποτελεσμάτων για τη διατήρηση της μήτρας και των ωοθηκών, στα κλινικά στάδια IA και

IC, σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με διανυκοκυτταρικό καρκίνωμα ωοθήκης. Συμπεριλήφθηκαν 741 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Σύμφωνα με τις διαθέσιμες πληροφορίες, το ποσοστό διατήρησης της μήτρας ήταν 14,5% (96/663), ενώ το ποσοστό διατήρησης των ωοθηκών ήταν 28,1% (71/253). Το ποσοστό συνολικής 5ετούς επιβίωσης ήταν 90,8% για τις γυναίκες που δεν υποβλήθηκαν σε υστερεκτομή, σε σύγκριση με 87,7% για τις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε υστερεκτομή (P=0,290). Ομοίως, τα ποσοστά συνολικής 5-ετούς επιβίωσης στην ομάδα διατήρησης ωοθηκών και αμφοτερόπλευρης ωοθηκεκτομής ήταν 92,6% και 85%, αντίστοιχα (P=0,060). Μετά την προσαρμογή της ανάλυσης για το κλινικό στάδιο της νόσου (IA έναντι IC), η διατήρηση της μήτρας και των ωοθηκών δεν συσχετίστηκε με μειωμένη γενική ή ειδική θνησιμότητα που σχετίζεται με τον καρκίνο.

Οι Yoshihara et al., το 2019, αξιολόγησαν προγνωστικούς παράγοντες σε 103 γυναίκες με διανυκοκυτταρικό καρκίνωμα σταδίου I και πραγματοποίησαν επεμβάσεις διατήρησης γονιμότητας σε 21 ασθενείς. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι τα κλινικά στάδια IC2 και IC3 ήταν οι μόνοι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες που συσχετίστηκαν με την υποτροπή της νόσου, χωρίς διαφορές στην υποτροπή ή την επιβίωση μεταξύ των γυναικών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ριζική χειρουργική επέμβαση ή θεραπεία διατήρησης γονιμότητας (Pérez-Quintanilla et al., 2020).

4.6 Όγκοι οριακής κακοήθειας

Οι BOTs αντιπροσωπεύουν το 14% όλων των πρωτοπαθών όγκων των ωοθηκών. Οι δύο πιο συνηθισμένοι ιστολογικοί τύποι είναι οι ορώδεις και οι βλενωδείς όγκοι. Περίπου το ένα τρίτο των BOTs εμφανίζονται σε γυναίκες κάτω των 40 ετών, που δεν έχουν ολοκληρώσει την οικογένειά τους. Αυτή η ομάδα ασθενών έχει, συνήθως, καλή πρόγνωση, καθώς οι ασθενείς στο St I έχουν ποσοστό 5ετούς επιβίωσης 99%, ενώ ο κίνδυνος υποτροπής μετά από χειρουργείο διατήρησης γονιμότητας είναι 7-30% (Pérez-Quintanilla et al., 2020).

Μια συστηματική ανασκόπηση περισσότερων από 120 αναδρομικών μελετών ανέφερε την αποτελεσματικότητα της συντηρητικής αντιμετώπισης σε όγκους οριακής κακοήθειας (Skirnisdóttir et al., 2008). Γυναίκες με BOTs σταδίου I μπορούν να αντιμετωπιστούν με κυστεκτομή ή ετερόπλευρη εξαρτηματεκτομή, με ποσοστά υποτροπής 13% σε παρακολούθηση 3-6 ετών, κίνδυνο 1,6% για διηθητική νόσο, θνησιμότητα 0,5% και επιβίωση ελεύθερη νόσου στους 70 μήνες περίπου 89%. Οι Delle Marchette et al. (2019), το 2018, ανέφεραν ποσοστό υποτροπής 33,5% μετά από παρακολούθηση 13,5 ετών και απέδωσαν αυτό

το υψηλό ποσοστό υποτροπής στη μακροχρόνια παρακολούθηση, ενώ τα πιο σημαντικά αποτελέσματα ήταν εκείνα που σχετίζονται με ποσοστό κήσεων της τάξεως του 82,5%.

Η διάγνωση των όγκων οριακής κακοήθειας μπορεί να είναι τυχαίο εύρημα κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης για καλοήθεις όγκους ωοθηκών και απαιτείται εμπειρία και εκπαίδευση στη γυναικολογική ογκολογία για τη σταδιοποίηση κατά τη διάρκεια του χειρουργείου. Τα αναπαραγωγικά αποτελέσματα είναι υψηλότερα σε όγκους οριακής κακοήθειας από ό,τι σε EOC αρχόμενου σταδίου (Pérez-Quintanilla et al., 2020).

Ο BOT επηρεάζει κατά κύριο λόγο νεότερες γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, για τις οποίες η γονιμότητα αποτελεί μείζον ζήτημα. Ωστόσο, η τρέχουσα τυπική θεραπεία του BOT αποτελείται από ολική κοιλιακή υστερεκτομή και αμφοτερόπλευρη σαλπυγγοωθηκεκτομή, περιτοναϊκή κυτταρολογία, επιπλεκτομή και πολλαπλές περιτοναϊκές βιοψίες. Η επικουρική θεραπεία δεν είναι συνήθως απαραίτητη, εκτός εάν ανιχνευθούν διηθητικές περιτοναϊκές εμφυτεύσεις. Ενώ η πρόγνωση του BOT είναι εξαιρετική, μπορεί να εμφανιστούν όψιμες υποτροπές (μετά από 5 ή 10 χρόνια). Η FSS σε ασθενείς με BOT συνίσταται για τη διατήρηση της μήτρας και τουλάχιστον μέρους μιας ωοθήκης (Canlorbe et al., 2021).

Το 2013, οι Daraï et al. (2013) διεξήγαγαν μια ανασκόπηση για να αναλύσουν τα αποτελέσματα της FSS (σαλπυγγοωθηκεκτομή ή κυστεκτομή) σε ασθενείς με BOT. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος υποτροπής ήταν υψηλότερος μετά από FSS, σε σύγκριση με την τυπική θεραπεία. Παγκόσμια, ο κίνδυνος υποτροπής εκτιμάται στο 13% (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (CI), 10-16%). Το ποσοστό υποτροπής συσχετίστηκε με τον τύπο της FSS που πραγματοποιήθηκε με υψηλότερο κίνδυνο (μεταξύ 10 και 42%), που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κυστεκτομή (Daraï et al., 2013). Ωστόσο, ορισμένοι ερευνητές αναφέρουν παρόμοια ποσοστά υποτροπής για κυστεκτομή και σαλπυγγοωθηκεκτομή. Οι Palomba et al. (2007, 2010) διεξήγαγαν μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή σε 32 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκόπηση για αμφοτερόπλευρο ορογόνο BOT. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: με αμφοτερόπλευρη κυστεκτομή ή μονόπλευρη σαλπυγγοωθηκεκτομή στη μεγαλύτερη βλάβη και ετερόπλευρη κυστεκτομή. Δεν βρήκαν διαφορά μεταξύ των διαδικασιών, όσον αφορά τα σωρευτικά ποσοστά υποτροπής, με παρακολούθηση 81 μηνών. Ωστόσο, αν και το αθροιστικό ποσοστό εγκυμοσύνης και η αθροιστική πιθανότητα μιας πρώτης εγκυμοσύνης ήταν υψηλότερα στην ομάδα ασθενών που έκαναν αμφοτερόπλευρη κυστεκτομή (Palomba et al., 2007), ο χρόνος μέχρι την πρώτη υποτροπή ήταν μικρότερος και το ποσοστό ριζικής θεραπείας της υποτροπής ήταν υψηλότερο σ' αυτή την ομάδα (Palomba et al., 2010). Οι Canlorbe et al. (2021) προτείνουν ότι οι ασθενείς

με αμφοτερόπλευρο ορογόνο BOT που επιθυμούν να συλλάβουν θα πρέπει να υποβληθούν σε αμφοτερόπλευρη κυστεκτομή, εάν είναι τεχνικά εφικτό.

Η βέλτιστη θεραπεία με FSS για τις γυναίκες με BOT θα ήταν επομένως η μονόπλευρη εξαρτηματοεκτομή, η οποία σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής. Γυναίκες με αμφοτερόπλευρους ορώδεις όγκους και/ή με μία μόνο ωοθήκη (προηγούμενο ιστορικό εξαρτηματοεκτομής) μπορούν να υποβληθούν σε αρχική κυστεκτομή και, σε περίπτωση υποτροπής του BOT στην υπόλοιπη ωοθήκη, θα μπορούσε να γίνει και άλλη κυστεκτομή για τη διατήρηση της γονιμότητας. Σ' αυτή την περίπτωση, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί μια πλήρης προεγχειρητική διαδικασία, η οποία περιλαμβάνει:

(1) Απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) για την αξιολόγηση πιθανού υγιούς λειτουργικού ιστού των ωοθηκών.

(2) Μια διαβούλευση με θέμα τη γονιμότητα, για να συζητηθεί εάν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί μια προεγχειρητική τεχνική διατήρησης της γονιμότητας (Canlorbe et al., 2021).

4.7.1 Επιβίωση ασθενών μετά από FSS

Η FSS σχετίζεται με υψηλότερο ποσοστό υποτροπής σε σύγκριση με τη ριζική θεραπεία, αλλά δεν επηρεάζει τα ποσοστά επιβίωσης, επειδή οι περισσότερες υποτροπές είναι επίσης οριακές και μπορούν να αντιμετωπιστούν με νέα χειρουργική επέμβαση.

Ωστόσο, μια σημαντική πρόκληση είναι να εντοπιστούν οι γυναίκες που διατρέχουν κίνδυνο επεμβατικής υποτροπής, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα.

Ένα μοτίβο μικροθελώδους καρκίνου και ο βλενωδής υπότυπος βρέθηκε ότι σχετίζονται με υψηλότερο ρυθμό εξέλιξης σε διηθητική νόσο μετά από FSS, σε μια μεγάλη σειρά γυναικών με σταδίου I BOT (Uzan et al., 2014).

Μια πρόσφατη μελέτη των Jia et al. (2020) συνέκρινε την FSS (είτε αμφοτερόπλευρη κυστεκτομή, είτε μονόπλευρη ωοθηκεκτομή/κυστεκτομή) και τη ριζική χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρο ορογόνο BOT που επέλεξαν μόνες τους μία από τις τρεις ομάδες θεραπείας, μετά από προεγχειρητική συμβουλευτική. Οι ερευνητές ανέφεραν ότι με προεγχειρητική τιμή καρκινικού αντιγόνου (CA)-125 >300 U/mL, η διατήρηση της γονιμότητας και το μικροθελώδες μοτίβο συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με φτωχή επιβίωση ελεύθερη νόσου, σε πολυπαραγοντική ανάλυση (Jia et al., 2020). Δεκατέσσερις ασθενείς (15%) παρουσίασαν διηθητική υποτροπή, η οποία συσχετίστηκε σημαντικά με μικροθελώδες πρότυπο ($p = 0,006$) (Jia et al., 2020). Ωστόσο, είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι μόνο 41 ασθενείς (43,6%) αυτής της σειράς έλαβαν πλήρη σταδιοποίηση κατά την αρχική τους

επέμβαση άμεσα, χωρίς δεύτερη σκέψη, κάτι που σημαίνει ότι το στάδιο FIGO και ο αριθμός των ασθενών με εξωωθηκικές εμφυτεύσεις ενδέχεται να είχαν υποτιμηθεί.

Ο κίνδυνος υποτροπής είναι χαμηλότερος σε ασθενείς με βλεννώδη BOT, αλλά, όταν εμφανίζεται υποτροπή, τείνει να είναι πιο διηθητικός. Οι γυναίκες με βλεννώδη BOT θα πρέπει να υποβληθούν σε αρχική μονόπλευρη σαλπινγοοθηκεκτομή, ενώ η κυστεκτομή είναι μια αποδεκτή επιλογή για γυναίκες με ορώδη BOT, η οποία εμπεριέχει χαμηλότερο κίνδυνο θανατηφόρου υποτροπής, απουσία άλλων παραγόντων υψηλού κινδύνου (Canlorbe et al., 2021).

4.7.2 Αμφοτερόπλευροι όγκοι οριακής κακοήθειας

Για τις γυναίκες με αμφοτερόπλευρους BOTs των ωθηκών (σταδίου IB), η εξαρτηματοεκτομή με ετερόπλευρη κυστεκτομή ήταν οι συνήθεις χειρουργικές προσεγγίσεις, όταν επιθυμούν διατήρηση της γονιμότητας. Το 2006, οι Yokoyama et al. αξιολόγησαν την υπερσυντηρητική αντιμετώπιση με αμφοτερόπλευρη κυστεκτομή σε ασθενείς με BOTs και παρατήρησαν καλύτερα αποτελέσματα γονιμότητας (n=32). Κατά την παρακολούθηση στους 81 μήνες, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά υποτροπής μεταξύ των ασθενών που είχαν υπερσυντηρητική αντιμετώπιση και των ασθενών που υποβλήθηκαν σε μονόπλευρη ωθηκεκτομή, σε συνδυασμό με ετερόπλευρη κυστεκτομή (60% έναντι 59%). Η υποτροπή στην ομάδα με συντηρητική διαχείριση εμφανίστηκε νωρίτερα από την ομάδα της αμφοτερόπλευρης κυστεκτομής (16 έναντι 48 μηνών) και οι πολλαπλές υποτροπές ήταν πιο πιθανές στην ομάδα με συντηρητική διαχείριση (23% έναντι 0%). Σε καμία από τις περιπτώσεις δεν καταγράφηκε υποτροπή διηθητικού καρκίνου. Τα αποτελέσματα γονιμότητας ήταν καλύτερα μετά από αμφοτερόπλευρη κυστεκτομή, παρά μετά από μονόπλευρη ωθηκεκτομή και ετερόπλευρη κυστεκτομή (ποσοστό εγκυμοσύνης: 93% έναντι 53%) (Yokoyama et al., 2006).

Σε μια αναδρομική σύγκριση 143 ασθενών με BOTs σταδίου I, οι οποίες υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σαλπινγοοθηκεκτομή και 47 που υποβλήθηκαν σε κυστεκτομή, σε ποσοστό 7% έναντι του 23%, υποτροπίασαν με δεύτερο όγκο οριακής κακοήθειας, αντίστοιχα. Το ποσοστό κακοήθους υποτροπής σ' αυτή τη μελέτη ωστόσο, ήταν χαμηλό, στο 1%. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN συνιστούν μονόπλευρη σαλπινγοοθηκεκτομή έναντι κυστεκτομής, για ετερόπλευρους BOTs και αμφοτερόπλευρη σαλπινγοοθηκεκτομή για αμφοτερόπλευρους BOTs. Δεδομένου του χαμηλού ποσοστού κακοήθους υποτροπής, είναι λογικό να εξετάζεται το ενδεχόμενο ωθηκεκτομής στη μία πλευρά και κυστεκτομής από την άλλη, ή αμφοτερόπλευρων κυστεκτομών (μια πολύ συντηρητική προσέγγιση), για ασθενείς με

αμφοτερόπλευρους BOTs, οι οποίες επιθυμούν μελλοντικά τη γονιμότητα (Nitecki et al., 2020).

5. Λαπαροσκοπική χειρουργική σε αρχόμενου σταδίου καρκίνο ωοθηκών

Μια σημαντική πτυχή που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι η χειρουργική προσέγγιση, είτε με λαπαροτομία, είτε με λαπαροσκόπηση. Για να αποφασίσει ο χειρουργός ποια είναι η καλύτερη προσέγγιση, είναι σημαντικό να γνωρίζει τις ενδείξεις συγκεκριμένων επιπλοκών. Η λαπαροτομία μειώνει τη συχνότητα ρήξης του όγκου και διασποράς καρκινικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης (κατά 88% με τη λαπαροσκόπηση έναντι 9% με λαπαροτομία), ειδικά σε όγκους μεγαλύτερους από 10cm. Ο κίνδυνος αυτής της επιπλοκής με λαπαροσκόπηση μειώνεται με τη χρήση προστατευτικού ενδοκοιλιακού σάκου. Η λαπαροσκόπηση έχει ως αποτέλεσμα λιγότερες περιτοναϊκές συμφύσεις από τη λαπαροτομία, ένα σημαντικό ζήτημα που επηρεάζει την πιθανότητα επιτυχούς εγκυμοσύνης. Οι

περισσότερες πληροφορίες σχετικά με αυτούς τους δύο τύπους χειρουργικής διαχείρισης προέρχονται από μικρές σειρές περιπτώσεων μεμονωμένων ιδρυμάτων. Υπάρχει μόνο μία πολυκεντρική μελέτη σχετικά με τη σύγκριση λαπαροσκόπησης και λαπαροτομίας, η οποία δημοσιεύτηκε από τους Ghezzi et al. (2016). Στη μελέτη συμμετείχαν 65 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση διατήρησης γονιμότητας και τη λαπαροσκοπική σταδιοποίηση. Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάστηκαν όσον αφορά το διάστημα ελεύθερο νόσου και τη συνολική επιβίωση, δεν ελήφθησαν οριστικά αποτελέσματα σε σχέση με το ποσοστό γονιμότητας και απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να διευκρινιστεί αυτό το σημείο (Ghezzi et al., 2016; Depoers et al., 2019).

Η συσσωρευμένη εμπειρία δείχνει ότι τα ογκολογικά αποτελέσματα μετά από συντηρητική θεραπεία με διατήρηση της μήτρας και της ετερόπλευρης ωοθήκης, είναι καθυστερημένα και παρόμοια με την τυπική σταδιοποίηση και δείχνουν αποδεκτά ποσοστά υποτροπής. Ωστόσο, δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που να συγκρίνουν την παραδοσιακή ολοκληρωμένη σταδιοποίηση με τη χειρουργική επέμβαση διατήρησης γονιμότητας και είναι απίθανο να διεξαχθεί κάποια τέτοια κλινική δοκιμή. Οι μελέτες που αφορούν στη θεραπεία διατήρησης γονιμότητας τα τελευταία 20 χρόνια, συχνά περιορίζονται λόγω αναδρομικής φύσης, μικρού μεγέθους δείγματος, σύντομων ή άγνωστων περιόδων παρακολούθησης, έλλειψης στρωματοποίησης ανά ιστολογικό τύπο και ταξινόμηση. Τα στοιχεία είναι ακόμη πιο ελάχιστα και προβληματικά για λαπαροσκοπικές επεμβάσεις διατήρησης γονιμότητας. Σε αντίθεση με τον καρκίνο του ενδομητρίου και του τραχήλου της μήτρας, η ευρεία αποδοχή και υιοθέτηση της λαπαροσκοπικής σταδιοποίησης του αρχόμενου καρκίνου των ωοθηκών (EOC) ήταν πολύ πιο αργή και οι ελάχιστα επεμβατικές χειρουργικές τεχνικές εξακολουθούν να πραγματοποιούνται μόνο σε μεγάλα εξειδικευμένα ογκολογικά κέντρα (Cromi et al., 2014).

Τα πλεονεκτήματα της λαπαροσκοπικής προσέγγισης περιλαμβάνουν μικρότερη απώλεια αίματος, λιγότερες μέρες νοσηλείας, ταχύτερη αποκατάσταση, μικρότερη πιθανότητα επιμόλυνσης του χειρουργικού πεδίου και χαμηλότερο ποσοστό συμφύσεων. Επιπλέον, η αποφυγή της ουλής από τη μέση υπερυπομφάλιο τομή, από την ξιφοειδή απόφυση έως το ηβικό, που μπορεί να αλλάξει την αντίληψη του ατόμου για την εικόνα του σώματος, με αρνητικό αντίκτυπο στην αυτοεκτίμηση ή την αυτοπεποίθηση, μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντική για τις νέες ασθενείς με EOC (Cromi et al., 2014).

Καθώς πρωτοπόροι της χειρουργικής άρχισαν να συγκεντρώνουν επαρκή δεδομένα για την υποστήριξη των ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών στην αντιμετώπιση του EOC, εμφανίζονται μελέτες κούρτης, στις οποίες έχουν συμπεριληφθεί ασθενείς που έλαβαν

συντηρητική θεραπεία. Ωστόσο, δε γίνεται να συναχθεί ως συμπέρασμα η απουσία κακοήθους νόσου και η έκβαση της γονιμότητας, λόγω του μικρού αριθμού ασθενών. Η ανάλυση των επιδράσεων της θεραπείας σ' αυτή την υποομάδα παρουσιάζει δυσκολία (Cromi et al., 2014).

Η μελέτη και η βιβλιογραφική ανασκόπηση των Cromi et al. (2014) εντόπισε αποδεικτικά στοιχεία, τα οποία είναι λίγα ακόμη αλλά αυξάνονται. Αυτά δείχνουν ότι η λαπαροσκοπική χειρουργική προσέγγιση διατήρησης της γονιμότητας μπορεί να προσφερθεί σε επιλεγμένες γυναίκες με EOC, ως αποδεκτή εναλλακτική λύση, σε σχέση με τη λαπαροτομία.

Η ανοιχτή χειρουργική επέμβαση διατήρησης γονιμότητας φαίνεται ότι έχει παρόμοια ογκολογικά αποτελέσματα, με εκείνα μετά από πλήρη χειρουργική σταδιοποίηση. Μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας εντόπισε 15 μελέτες με συνολικά 918 γυναίκες νεαρής ηλικίας με EOC, οι οποίες υποβλήθηκαν σε FSS. Τα αποτελέσματα έδειξαν 11,9% πιθανότητα υποτροπής και 5,2% πιθανότητα θανάτου από τη νόσο, τα οποία είναι συγκρίσιμα με αυτά μαρτύρων, μετά από πλήρη σταδιοποίηση. Στο σύνολο των 918 γυναικών, υπήρξαν 242 εγκυμοσύνες από 177 γυναίκες, με αποτέλεσμα 215 γεννήσεις ζώντων, ενώ το ποσοστό αποβολών ήταν περίπου 10%. Αν και αυτά τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά, σειρές περισσότερων από 20 ασθενείς δείχνουν υποτροπιάζουσα νόσο που εμφανίζεται περιορισμένη στη διατηρημένη ωοθήκη, στο 4,8% των περιπτώσεων. Επιπλέον, τα διαθέσιμα δεδομένα για τα αποτελέσματα της υγείας των ασθενών θα πρέπει να εξετάζονται υπό το πρίσμα ορισμένων περιορισμών. Πρώτον, υπάρχει έλλειψη προοπτικών δεδομένων. Δεύτερον, δεν είναι γνωστό εάν ο ιστολογικός υπότυπος, η γονιδιακή μετάλλαξη BRCA ή άλλοι παράγοντες επηρεάζουν την πρόγνωση γι' αυτές τις ασθενείς, με πρώιμο στάδιο της νόσου, όταν αντιμετωπίζονται συντηρητικά. Τρίτον, η καταλληλότητα της διενέργειας επεμβάσεων διατήρησης γονιμότητας για όγκους σταδίου IC, βαθμού 3 ή σε επιλεγμένες περιπτώσεις με νόσο που εκτείνεται πέρα από τις ωοθήκες, συζητείται έντονα. Τέλος, σε αρκετές σειρές, τα ποσοστά εγκυμοσύνης δεν υπολογίζονται με τον αριθμό των γυναικών που προσπαθούν να συλλάβουν, ως παρονομαστή (Cromi et al., 2014).

Η ελάχιστα επεμβατική χειρουργική προσφέρει πολλά καθιερωμένα πλεονεκτήματα στην καρκινοπαθή που χρειάζεται χειρουργική επέμβαση: λιγότερη αιμορραγία, λιγότερο τραύμα, μικρότερο κίνδυνο τομής και μετεγχειρητικής λοίμωξης και ταχύτερη, λιγότερο επώδυνη ανάρρωση. Εκτός από αυτά τα σαφώς καθορισμένα πλεονεκτήματα, η λαπαροσκοπική σταδιοποίηση μπορεί να προσφέρει αναπαραγωγικά οφέλη σε γυναίκες που αναζητούν τη διατήρηση της γονιμότητας στο πλαίσιο καρκινωμάτων των ωοθηκών που περιορίζονται σε μεγάλο βαθμό σε μία ωοθήκη, αλλά αυτό δεν έχει αποδειχθεί. Μια

λαπαροσκοπική προσέγγιση έχει υποδειχθεί ως προτιμότερη από τη λαπαροτομία για χειρουργικές επεμβάσεις που συντηρούν τη γονιμότητα λόγω μειωμένου σχηματισμού πρόσφυσης μετά από λαπαροσκόπηση και αποφυγής λαπαροτομίας, που είναι γνωστό ότι μειώνει τη γονιμότητα. Οι μετεγχειρητικές συμφύσεις μπορεί να επηρεάσουν δυσμενώς τη γονιμότητα παραμορφώνοντας την ανατομία των εξαρτημάτων και παρεμποδίζοντας τη μεταφορά γαμετών και εμβρύων. Μέχρι σήμερα, δεν έχουν δημοσιευθεί συγκριτικές μελέτες λαπαροσκόπησης έναντι ανοιχτής χειρουργικής σε γυναίκες που υποβάλλονται σε διαδικασίες εξοικονόμησης γονιμότητας για γυναικολογικό καρκίνο, επομένως τα πιθανά οφέλη στην αναπαραγωγική λειτουργία συνάγονται μόνο από πολλαπλές παρατηρήσεις σε μη ογκολογικούς ιατρικούς τομείς (Cromi et al., 2014).

Επιπλέον, οι κίνδυνοι μετάστασης στις θέσεις των trokars, διασποράς καρκινικών κυττάρων και διεγχειρητικής ρήξης του όγκου, που σχετίζονται με τη λαπαροσκοπική σταδιοποίηση, είναι ακόμα υπό συζήτηση. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι αυτοί οι κίνδυνοι μπορεί να μην αντισταθμίζουν τα σαφώς καθορισμένα οφέλη μιας ελάχιστα επεμβατικής προσέγγισης στο πλαίσιο της προσεκτικής επιλογής ασθενών και της προεγχειρητικής αξιολόγησης. Ωστόσο, τα ζητήματα της ογκολογικής ασφάλειας γίνονται ακόμη πιο κρίσιμα στο πλαίσιο μιας χειρουργικής επέμβασης διατήρησης γονιμότητας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε υποσταδιοποίηση. Οι Hu et al. (2011) σε μια αναδρομική σειρά 94 γυναικών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία διατήρησης γονιμότητας για EOC διαπίστωσαν ότι μια λαπαροσκοπική προσέγγιση δεν επηρέασε τη συνολική και την ελεύθερη νόσου επιβίωση.

Οι μελέτες που εξετάζουν την υποτροπή σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική σταδιοποίηση διατήρησης γονιμότητας είναι λίγες. Σε αρκετές σειρές ασθενών, τα ογκολογικά αποτελέσματα των γυναικών που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση διατήρησης γονιμότητας δεν περιγράφονται χωριστά από εκείνα ολόκληρης της κοορτής, αποτρέποντας έτσι οποιαδήποτε εκτίμηση κινδύνου. Αφού ο αριθμός των ασθενών με αρχόμενου σταδίου καρκίνο ωοθηκών σε αναπαραγωγική ηλικία είναι μικρός, οι κλινικές αποφάσεις για τη χειρουργική προσέγγιση σ' αυτό τον πληθυσμό θα πρέπει να λαμβάνονται από αναφορές σειρών περιστατικών. Καθώς όλο και περισσότερα αντικαρκινικά κέντρα προσφέρουν λαπαροσκοπική σταδιοποίηση του EOC, τα δεδομένα του υποπληθυσμού των γυναικών που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για τη διατήρηση της γονιμότητας, θα αναφέρονται χωριστά (Cromi et al., 2014).

Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών που δεν προσπαθούν να πετύχουν τεκνοποίηση μετά από χειρουργείο διατήρησης της γονιμότητας είναι ένα σταθερό εύρημα στις μελέτες σχετικά

μ' αυτό το θέμα. Για τις ασθενείς με κακοήθεις όγκους γεννητικών κυττάρων, η μικρότερη μέση ηλικία κατά τη διάγνωση και η πρόβλεψη καλής έκβασης μετά τη διατήρηση της γονιμότητας, είναι οι πιο πιθανοί λόγοι για την αναβολή της τεκνοποίησης. Οι γυναίκες που δεν επιλέγουν να επιδιώξουν την τεκνοποίηση μετά από συντηρητική χειρουργική αντιμετώπιση καρκινωμάτων των ωοθηκών, θέτει άλλα ζητήματα, πιο περίπλοκα. Η έντονη επιθυμία της ασθενούς να διατηρήσει το δυναμικό γονιμότητας είναι ένα κρίσιμο σημείο στην επιλογή των ασθενών για τη διενέργεια FSS. Αν και δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι οι επιλογές διατήρησης της γονιμότητας που εφαρμόζονται ως τώρα διακυβεύουν άμεσα την επιτυχία της θεραπείας του καρκίνου, οι νεαρές γυναίκες θα πρέπει να γνωρίζουν ότι, ως συμβατική αποδεκτή θεραπεία, παραμένει η τελική σταδιοποίηση. Εξακολουθούν να υπάρχουν ερωτήματα σχετικά με την αποδοχή των συντηρητικών επιλογών, όταν η γονιμότητα δεν αποτελεί άμεση ανησυχία (Cromi et al., 2014).

5.1 Υποτροπή σε ετερόπλευρη ωοθήκη

Τα επιστημονικά στοιχεία είναι περιορισμένα σχετικά με την υποτροπή στην ετερόπλευρη ωοθήκη, δεδομένου ότι μόνο το ποσοστό επιβίωσης μπορεί να συγκριθεί μεταξύ θεραπείας διατήρησης γονιμότητας και ριζικής θεραπείας σε μια σειρά περιστατικών. Γενικά, για ένα σταδίου IA EOC, ο κίνδυνος υποτροπής στην εναπομείνουσα ωοθήκη είναι 6% έως 13%. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι σε ετερόπλευρη ωοθήκη χωρίς μακροσκοπική νόσο, ο κίνδυνος μικροσκοπικής νόσου είναι 0 έως 2,5% (Pérez-Quintanilla et al., 2020).

Μια ανασκόπηση επτά άρθρων που επικεντρώθηκαν στο πρότυπο της υποτροπής, έδειξε ότι το ποσοστό επιβίωσης χωρίς νόσο μετά από χημειοθεραπεία ήταν 82,1% για ασθενείς με υποτροπή στην ετερόπλευρη ωοθήκη, έναντι 19,2% (10/52) για ασθενείς με άλλες υποτροπές. Άλλες μελέτες έχουν επίσης βρει ότι οι ασθενείς με ετερόπλευρη μόνον υποτροπή των ωοθηκών έχουν καλύτερα αποτελέσματα, από ασθενείς με υποτροπή σε άλλα σημεία. Το πρότυπο της υποτροπής είναι ένας ουσιαστικός παράγοντας που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την επιλογή των ασθενών για συντηρητική θεραπεία. Οι υποτροπές μετά από θεραπεία που προστατεύει τη γονιμότητα σε EOC αναφέρονται σε εκτεταμένο εύρος (5-29%), ανάλογα με τη δημοσιευμένη σειρά, με ποσοστά 5ετούς συνολικής επιβίωσης 94% (Kajiyama et al., 2019; Ghezzi et al., 2016).

Η πρόγνωση των ασθενών που είχαν υποτροπή της νόσου μετά από χειρουργική επέμβαση διατήρησης γονιμότητας σε EOC είναι η ίδια, όπως σε ασθενείς με υποτροπή μετά τη λήψη μιας συστηματικής θεραπείας, ειδικά σε περιπτώσεις υποτροπιάζουσας απομακρυσμένης μεταστατικής νόσου. Σε μελέτη με τη συμμετοχή 913 ασθενών και

διαπιστώθηκε ότι το 11,3% των ασθενών είχαν υποτροπές σε παρακολούθηση 6 ετών: η υποτροπή στο κλινικό στάδιο IB/IC ήταν σχεδόν διπλάσια από την υποτροπή στο κλινικό στάδιο IA, και ο κίνδυνος υποτροπής ήταν τέσσερις φορές υψηλότερος σε νόσο βαθμού 2/3, σε σχέση με νόσο βαθμού 1. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των υποτροπών σε στάδιο IC βαθμού 1 και σε στάδιο IA βαθμού 1 (Pérez-Quintanilla et al., 2020).

5.2 Μαιευτικά αποτελέσματα

Προς το παρόν, υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τα ογκολογικά αποτελέσματα των θεραπειών που προστατεύουν τη γονιμότητα και των ριζικών θεραπειών στα πρώιμα στάδια του EOC, που δείχνουν συνολικά ποσοστά επιβίωσης μεγαλύτερα από 90% και ποσοστά επιβίωσης χωρίς νόσο από 70 έως 88%. Όσον αφορά τα αναπαραγωγικά αποτελέσματα, οι βιβλιογραφικές αναφορές είναι λίγες, με τα ποσοστά γονιμότητας να ανέρχονται στο 56% σε EOC αρχόμενου σταδίου και στο 82,5% σε όγκους οριακής κακοήθειας (Kajiyama et al., 2014; Bentivegna et al., 2016).

Οι περισσότερες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με όγκους από γεννητικά κύτταρα, που κάνουν και χημειοθεραπεία εκτός από τη θεραπεία που προστατεύει τη γονιμότητα, μπορούν να αναμένουν ότι θα συλλάβουν αυθόρμητα. Τα ποσοστά αμηνόρροιας μετά την ολοκλήρωση της χειρουργικής επέμβασης και της χημειοθεραπείας, έχει αναφερθεί ότι είναι λιγότερο από 3%. Σε ανασκόπηση με συμμετοχή 658 ασθενών, διαπιστώθηκε ότι, σε γυναίκες που προσπάθησαν να συλλάβουν μετά από χειρουργική επέμβαση που προστατεύει τη γονιμότητα, το ποσοστό εγκυμοσύνης κυμαινόταν από 66% σε 95%, το οποίο εμφανίζει συνέπεια με αυτά άλλων μελετών (Eskander et al., 2011).

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για τις γυναίκες με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, οι οποίες υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για τη διατήρηση της γονιμότητας, ως προς την επιτυχή σύλληψη. Φαίνεται ότι υπάρχει υψηλό ποσοστό επιτυχούς σύλληψης, από 66% έως 100%, που δεν υποδηλώνει σημαντική βλάβη ως αποτέλεσμα της χειρουργικής επέμβασης που προστατεύει τη γονιμότητα. Σε μία από τις μεγαλύτερες ανασκοπήσεις που έχουν δημοσιευτεί μέχρι σήμερα, οι Eskander et al. (2011) διαπίστωσαν ότι σε 328 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση διατήρησης της γονιμότητας που αναφέρεται στη βιβλιογραφία, υπήρχαν 119 εγκυμοσύνες και ποσοστό 96% γεννήσεων ζώντων. Παρόμοιο είναι το ποσοστό εγκυμοσύνης ασθενών με οριακής κακοήθειας όγκους της ωοθήκης (Nitecki et al., 2020).

Σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών, είναι σημαντικό να εξετάζεται εάν χορηγήθηκε χημειοθεραπεία ή όχι. Σε πρόσφατη πληθυσμιακή μελέτη με δεδομένα από τρία κρατικά

μητρώα καρκίνου, διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες που συνέλαβαν περισσότερο από 1 χρόνο μετά τη χημειοθεραπεία, διέτρεχαν τον ίδιο κίνδυνο να έχουν πρόωρο βρέφος ή βρέφη με χαμηλό βάρος γέννησης, με γυναίκες χωρίς ιστορικό καρκίνου (Hartnett et al., 2018).

Όμως, γυναίκες οι οποίες συνέλαβαν σε διάστημα μικρότερο του 1 χρόνου μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας, παρουσίασαν διπλάσιο κίνδυνο πρόωρου τοκετού και χαμηλού βάρους γέννησης. Ενώ η αναμονή 12 μηνών μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας μπορεί να είναι επωφελής, η πιθανότητα επιτυχούς εγκυμοσύνης μειώνεται με την ηλικία (Nitecki et al., 2020).

6. Φαρμακευτική αγωγή για τη διατήρηση της γονιμότητας

6.1 Αγωνιστές ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης

Οι αγωνιστές της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (Gonadotropin-releasing hormone, GnRH), έχει υποτεθεί ότι επιτυγχάνουν «ηρεμία» (ή αδράνεια, quiescence) των ωοθηκών» και έτσι παρέχουν προστασία κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας. Άλλες προτεινόμενες θεωρίες για τον μηχανισμό δράσης της GnRH περιλαμβάνουν τη μειωμένη αιμάτωση της μήτρας και των ωοθηκών, την αυξημένη παραγωγή 1-φωσφορικής σφινγγοσίνης (sphingosine-1-phosphate) και την προστασία βλαστικών κυττάρων που είναι πιθανόν ότι προκαλούν γερμίνωμα. Τυχαιοποιημένες δοκιμές έχουν διεξαχθεί κυρίως σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που κάνουν χημειοθεραπεία, με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μια μελέτη σε ασθενείς με λέμφωμα ήταν η μόνη που δεν όρισε την πρόωρη (premature) ωοθηκική ανεπάρκεια χρησιμοποιώντας το ιστορικό εμμήνου ρύσεως, το οποίο αναγνωρίζεται ως πτωχή αντιπροσωπευτική ένδειξη για τη γονιμότητα. Η μελέτη των Nitecki et al. (2020) έδειξε ότι

μετά από μια διάμεση παρακολούθηση 5 ετών, η GnRH δεν ήταν αποτελεσματική για να προληφθεί η πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια ή για να βελτιωθούν τα ποσοστά εγκυμοσύνης. Ένας περιορισμός αυτών των κλινικών δοκιμών είναι ότι λίγες έχουν αξιολογήσει το ποσοστό γεννήσεων ζώντων ως τελικό σημείο, το οποίο είναι πιο σχετικό για την καθιέρωση του ρόλου της θεραπείας με αγωνιστή GnRH για τη διατήρηση της γονιμότητας. Οι μετα-αναλύσεις έχουν δείξει ευνοϊκές επιδράσεις της GnRH στην καταστολή των ωοθηκών κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, αλλά τέτοιες συγκεντρωτικές αναλύσεις υπόκεινται σε αμφιβολίες ως προς τη μεθοδολογία τους. Καθώς λοιπόν τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα, η ASCO δεν θεωρεί ότι η χορήγηση αγωνιστών GnRH συνιστά αποδεδειγμένη μέθοδο διατήρησης της γονιμότητας (Oktay et al., 2018).

7. Παρακολούθηση

Οι περισσότερες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με όγκους γεννητικών κυττάρων που λαμβάνουν χημειοθεραπεία εκτός από τη θεραπεία που προστατεύει τη γονιμότητα, μπορούν να αναμένουν ότι θα συλλάβουν αυθόρμητα. Στην πραγματικότητα, τα ποσοστά αμηνόρροιας μετά την ολοκλήρωση της χειρουργικής επέμβασης και της χημειοθεραπείας έχει αναφερθεί ότι είναι λιγότερο από 3%. Από ανασκόπηση με συμμετοχή 658 ασθενών διαπιστώθηκε ότι μεταξύ των γυναικών που προσπάθησαν να συλλάβουν μετά από χειρουργική επέμβαση που προστατεύει τη γονιμότητα, το ποσοστό εγκυμοσύνης κυμαινόταν από 66% σε 95%, που είναι συνεπές με άλλες μελέτες (Nitecki et al., 2020).

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τις μαιευτικές εκβάσεις των γυναικών με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για τη διατήρηση της γονιμότητας. Ωστόσο, φαίνεται ότι υπάρχει υψηλό ποσοστό επιτυχούς σύλληψης, από 66% έως 100%, που δεν υποδηλώνει σημαντική βλάβη ως αποτέλεσμα της

χειρουργικής επέμβασης που προστατεύει τη γονιμότητα. Σε μία από τις μεγαλύτερες ανασκοπήσεις που έχουν δημοσιευτεί μέχρι σήμερα, οι Eskander et al. (2011) διαπίστωσαν ότι μεταξύ 328 γυναικών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση διατήρησης της γονιμότητας που αναφέρεται στη βιβλιογραφία, υπήρχαν 119 εγκυμοσύνες και ποσοστό 96% γεννήσεων ζώντων. Παρόμοιο είναι το ποσοστό εγκυμοσύνης μεταξύ των ασθενών με οριακούς όγκους της ωοθήκης (Nitecki et al., 2020).

Η τακτική παρακολούθηση, αρχικά κάθε 3 μήνες, με εξέταση της πυέλου και του καρκινικού αντιγόνου CA-125, μπορεί να ανιχνεύσει αξιόπιστα την υποτροπή της νόσου σε γυναίκες με καρκίνο των ωοθηκών, στις οποίες περιλαμβάνονται οι γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση για τη διατήρηση της γονιμότητας. Ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών σταδίου I, όγκους στρωματικών – γεννητικών κυττάρων σε αρχόμενο στάδιο και κακοήθεις όγκους ωοθηκών από γεννητικά κύτταρα, έχουν εξαιρετική πρόγνωση και είναι απίθανο να υποτροπιάζουν. Ασθενείς με όγκους οριακής κακοήθειας, οι οποίες υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση που διατηρεί τη γονιμότητα, ωστόσο, έχουν έως και 30% πιθανότητα υποτροπής, αν και η συχνότητα κακοήθους μετασχηματισμού είναι χαμηλή. Σε έναν μη επιλεγμένο πληθυσμό γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, η πιθανότητα διάγνωσης ωοθηκική μάζα στο υπερηχογράφημα κυμαίνεται από 8% έως 35% και το πιο συνηθισμένο εύρημα είναι μια απλή κύστη (Smith-Bindman et al., 2019). Σε γυναίκες με ιστορικό χειρουργικής επέμβασης για τη διατήρηση της γονιμότητας, η πιθανότητα να είναι κακοήθης μια νέα εξαρτηματική μάζα πριν γίνουν εξετάσεις, είναι φυσικά μεγαλύτερη και η απόφαση να προχωρήσουν σε χειρουργική επέμβαση απαιτεί σκέψη για να διαπιστωθεί κατά πόσον μπορεί να επιτευχθεί εξισορρόπηση του κινδύνου που ενέχει η συνεχιζόμενη επιτήρηση μιας ύποπτης μάζας, με την πιθανότητα σύλληψης. Η παρουσία καλοήθους παθολογίας των ωοθηκών σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας μπορεί επίσης να αυξήσει την τιμή του CA-125, περιπλέκοντας περαιτέρω την ερμηνεία των απεικονιστικών ευρημάτων (Nitecki et al., 2020).

Μετά από χειρουργική θεραπεία διατήρησης γονιμότητας σε ασθενείς με EOC, είναι απαραίτητη η εντατική παρακολούθηση από γυναικολόγο-ογκολόγο. Η παρακολούθηση περιλαμβάνει κλινική εξέταση και καρκινικούς δείκτες, όπως το Ca-125, το CA19-9, το CEA, το CA15-3 και το HE-4, κάθε 4-6 μήνες για τα πρώτα 2 χρόνια και στη συνέχεια κάθε 6 μήνες έως 1 χρόνο, επί έως και 5 χρόνια. Δεδομένης της ηλικίας κατά την αρχική διάγνωση, κάθε νεαρή ασθενής με EOC θα πρέπει να αξιολογείται για κληρονομικά γονίδια υψηλού κινδύνου που σχετίζονται με τον καρκίνο των ωοθηκών, συμπεριλαμβανομένων των BRCA1 και BRCA2. Συνιστάται η πλήρης χειρουργική επέμβαση (υστερεκτομή και αμφοτερόπλευρη

σαλιπγοωθηκεκτομή) σε φορείς BRCA, όταν η ασθενής έχει ολοκληρώσει τη δημιουργία οικογένειάς. Ορισμένες δημοσιεύσεις διαφωνούν με αυτή την πρόταση, καθώς είναι χαμηλή η συχνότητα υποτροπής (Pérez-Quintanilla et al., 2020).

Τα δεδομένα γονιμότητας και μαιευτικής σε μελέτη των Johansen et al. (2020) είναι αξιόπιστα και δείχνουν ότι η ικανότητα σύλληψης διατηρείται με τη χρήση FSS, υποστηρίζοντας αυτή τη συντηρητική θεραπεία ως επιλογή για νεαρές γυναίκες με EOC σταδίου I. Επιπλέον, όλες οι γυναίκες συνέλαβαν φυσιολογικά και τα μαιευτικά τους αποτελέσματα δεν επηρεάστηκαν. Το ποσοστό σύλληψης ήταν 25% (9/36), εντός των αναφερόμενων ορίων 13–65%. Δυστυχώς, το ποσοστό εγκυμοσύνης δεν μπορούσε να υπολογιστεί σε αυτή τη μελέτη, καθώς δεν είχαμε πληροφορίες για γυναίκες με ενεργό επιθυμία εγκυμοσύνης που προσπάθησαν να συλλάβουν κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης. Ωστόσο, τα δεδομένα από την Q-IVF θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτης επιθυμίας για γονιμότητα όταν υπήρχε υπογονιμότητα στις γυναίκες αυτής της κοόρτης. Η χρήση της θεραπείας ART στην κοόρτη FSS των Johansen et al. (2020) ήταν μόνο 3% (1/36). Οι Satoh et al. (2010) ανέφεραν ότι η χρήση της θεραπείας ART ήταν 9% σε παρόμοιο πληθυσμό. Όπως και στην προηγούμενη μελέτη των Johansen et al. (2020) για την FSS, για τη θεραπεία νεαρών γυναικών με μη επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, ο χρόνος παρακολούθησης ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στη κοόρτη των γυναικών που γέννησαν μετά από FSS, σε σύγκριση με εκείνες που δεν το έκαναν (75 έναντι 56 μηνών, αντίστοιχα, $p = 0,04$). Μια πιθανή εξήγηση μπορεί να βρίσκεται στο γεγονός ότι οι γυναίκες μπορεί να αναβάλουν την τεκνοποίηση λόγω φόβου υποτροπής ή ίσως λόγω μη ενεργού επιθυμίας για εγκυμοσύνη, παρ' όλο που είχαν περάσει σχεδόν 5 χρόνια από την επέμβαση. Ο μέσος χρόνος από τη θεραπεία του καρκίνου έως την εγκυμοσύνη που βρέθηκε στη μελέτη των Johansen et al. (2020) ήταν 34 μήνες. Ο χρόνος έως την εγκυμοσύνη δεν έχει αναφερθεί προηγουμένως σε καμία από τις διαθέσιμες μελέτες για την EOC.

Ένας περιορισμός στη μελέτη των Johansen et al. (2020) είναι προφανώς ο χαμηλός αριθμός ασθενών νεαρής ηλικίας που έχουν διαγνωστεί με EOC πρώιμου σταδίου. Ωστόσο, τα κύρια πλεονεκτήματα της μελέτης των Johansen et al. (2020) είναι η χρήση μιας κοόρτης με πλήρη, δια βίου και πανεθνική κάλυψη και η πρόσβαση σε προοπτικά και διαδοχικά συγκεντρωμένα δεδομένα υψηλής ποιότητας, τα οποία έχουν επικυρωθεί για ογκολογικά, γονιμότητας και μαιευτικά αποτελέσματα. Με στόχο να είναι πλήρη, τα δεδομένα συμπληρώθηκαν με πληροφορίες από τα ιατρικά αρχεία και το Εθνικό Μητρώο Θανάτων για να εξασφαλιστεί η δια βίου παρακολούθηση. Λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με σημαντικές προγνωστικές μεταβλητές όπως το στάδιο του όγκου (IC substage), ο βαθμός και η

χειρουργική διαδικασία ήταν σχεδόν 100% πλήρεις στη μελέτη των Johansen et al. (2020), με την ανασκόπηση της παθολογίας από ειδικούς και τη διεπιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε σε υψηλό ποσοστό περιπτώσεων. Είχαμε επίσης μια ομάδα σύγκρισης γυναικών που υποβλήθηκαν σε RS. Οι ερευνητικές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη των Johansen et al. (2020), έχουν προηγουμένως επικυρωθεί για τη διερεύνηση των αποτελεσμάτων μετά από FSS σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία για μη επιθηλιακούς τύπους καρκίνου των ωοθηκών στη Σουηδία.

Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των 65 μηνών (19–114) μπορεί να θεωρηθεί αρκετά μεγάλος ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος υποεκτίμησης του αριθμού των υποτροπών ή των συνολικών ποσοστών επιβίωσης. Ο διάμεσος χρόνος υποτροπής ή θανάτου στην κοόρτη ήταν 21 (4,5–43) και 36 μήνες (28–72), αντίστοιχα. Αν και το μέγεθος του δείγματος δεν επέτρεπε την ανάλυση υποομάδας σύμφωνα με τους ιστοπαθολογικούς υποτύπους, τα λεπτομερή δεδομένα από τη μελέτη των Johansen et al. (2020) θα μπορούσαν να είναι χρήσιμα για μελλοντική μετα-ανάλυση και μπορεί να προσθέσουν περαιτέρω πολύτιμες πληροφορίες.

7.1 Η σημασία της διεπιστημονικής φροντίδας

Η διεπιστημονική, με επίκεντρο την ασθενή φροντίδα, είναι αναπόσπαστο κομμάτι της βελτιστοποίησης των ογκολογικών αποτελεσμάτων, της γονιμότητας και της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με ιστορικό πρώιμου γυναικολογικού καρκίνου. Η συνεργασία μεταξύ γυναικολόγων ογκολόγων, αναπαραγωγικών ενδοκρινολόγων και ειδικών της ιατρικής μητέρας-εμβρύου μπορεί να διευκολύνει και να ενισχύσει τον σχεδιασμό της θεραπείας (Nitecki et al., 2020).

Όλες οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με πρόσφατα διαγνωσμένο γυναικολογικό καρκίνο πρώιμου σταδίου, που είναι υποψήφιες για θεραπείες που προστατεύουν τη γονιμότητα, θα πρέπει να παραπέμπονται σε αναπαραγωγικούς ειδικούς έγκαιρα κατά τη διάρκεια του σχεδιασμού της θεραπείας. Η έγκαιρη παραπομπή επιτρέπει στην ασθενή να μάθει για το δυναμικό γονιμότητάς της και τους παράγοντες που την επηρεάζουν, όπως η ηλικία, ο αποθεματικό των ωοθηκών, του αναπαραγωγικού ιστορικού και της κατάστασης γονιμότητας του στενού συντρόφου της. Οι μέθοδοι διατήρησης της γονιμότητας περιλαμβάνουν την κρυοσυντήρηση ωαρίου ή εμβρύου και την κρυοσυντήρηση ιστού ωοθηκών, αν και η τελευταία έχει πολύ περιορισμένο ρόλο στις γυναικολογικές κακοήθειες, λόγω ανησυχιών για επανεισαγωγή κακοήθειας με επανεμφύτευση μοσχεύματος στο μέλλον. Επιπλέον, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε και να επανεξετάζουμε με τις ασθενείς ότι η πρόσβαση σε τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στις Ηνωμένες Πολιτείες μπορεί

να περιορίζεται από το κόστος και την ασφαλιστική κάλυψη. Η ASRM (Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine) εκτιμά ότι ένας μέσος κύκλος εξωσωματικής γονιμοποίησης έχει κόστος \$12.400 και πολλές γυναίκες θα χρειαστούν πολλαπλούς κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης για να συλλάβουν. Επιπλέον, με εξαίρεση 16 πολιτείες που έχουν εντολές ασφαλιστικής κάλυψης για θεραπείες στειρότητας ή διατήρησης της γονιμότητας μέσω ιδιωτικών ασφαλιστικών εταιρειών, δεν υπάρχει ομοσπονδιακή ασφαλιστική κάλυψη για φροντίδα υπογονιμότητας. Ακόμη και όταν τα ασφαλιστικά προγράμματα παρέχουν κάλυψη θεραπείας, τα οφέλη ποικίλλουν πολύ μεταξύ των διαφορετικών συμβολαίων και η περίθαλψη δεν είναι καθόλου δωρεάν, περιορίζοντας την πρόσβαση σε πολλές γυναίκες. Η διερεύνηση αυτών των παραγόντων μπορεί να επηρεάσει τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τις επιλογές θεραπείας του όγκου, στις οποίες περιλαμβάνεται η απόφαση για την καταλληλότητα της επιδίωξης μιας διαχείρισης που προστατεύει τη γονιμότητα. Αυτή η κοινή λήψη αποφάσεων με τις ασθενείς παρέχει επίσης μια ευκαιρία για συζήτηση των πιθανών κινδύνων για τη γονιμότητα που σχετίζονται με θεραπείες, καθώς και εναλλακτικού σχεδιασμού, σε περίπτωση που η συντηρητική αντιμετώπιση δεν είναι επιτυχής. Η εγκαθίδρυση μιας σχέσης με έναν ειδικό στην αναπαραγωγή από νωρίς διευκολύνει επίσης τη διαχείριση μετά τη θεραπεία (Nitecki et al., 2020).

Η συμβουλευτική πριν από τη σύλληψη με έναν ειδικό μητρικής-εμβρυϊκής ιατρικής είναι ένα άλλο σημαντικό συστατικό της διεπιστημονικής φροντίδας. Οι ειδικοί της μητρικής-εμβρυϊκής ιατρικής μπορούν να συμβουλεύουν ασθενείς σχετικά με τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης που σχετίζονται με τη θεραπεία του καρκίνου, να παρέχουν προληπτική καθοδήγηση σχετικά με πιθανά προβλήματα και επιπλοκές που μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και να διαμορφώνουν στρατηγικές για τη μείωση του κινδύνου. Μπορούν επίσης να κάνουν συστάσεις και να βοηθήσουν στη διαχείριση ταυτόχρονων συννοσηροτήτων για τη βελτιστοποίηση της κατάστασης της υγείας πριν από τη σύλληψη (Nitecki et al., 2020).

7.2 Εκβάσεις εγκυμοσύνης μετά από διατήρηση γονιμότητας

Οι γυναίκες κάτω των 45 ετών θα αντιπροσωπεύουν περίπου το 10% των 21.750 εκτιμώμενων νέων περιπτώσεων καρκίνου των ωοθηκών το 2020 (National Cancer Institute, 2022).

Καθώς ο τοκετός καθυστερεί ολοένα και περισσότερο, η πιθανότητα μια γυναίκα να διαγνωστεί με καρκίνο των ωοθηκών και να έχει μια τρέχουσα ή μελλοντική επιθυμία να

συλλάβει αυξάνεται επίσης και η χειρουργική επέμβαση που προστατεύει τη γονιμότητα θεωρείται ασφαλής για προσεκτικά επιλεγμένες γυναίκες με καρκίνο των ωοθηκών σε πρώιμο στάδιο (Nitecki et al., 2021). Ενώ μια προσέγγιση θεραπείας που προστατεύει τη γονιμότητα επηρεάζει θετικά την ποιότητα ζωής, οι επιζώσες από καρκίνο έχουν λιγότερες πιθανότητες να συλλάβουν από τις συνομήλικές τους, ακόμη και όταν η ικανότητά τους να το κάνουν διατηρείται (Anderson et al., 2018) και αυτό μπορεί να σχετίζεται με φόβο εγκυμοσύνης και δυσμενείς μαιευτικές εκβάσεις.

Μελέτες παρατήρησης που εξέτασαν μαιευτικά αποτελέσματα μετά από χειρουργική επέμβαση που προστατεύει τη γονιμότητα για καρκίνο των ωοθηκών, ανέφεραν βασικά μαιευτικά δεδομένα σε λίγες εγκυμοσύνες και χωρίς ομάδες ελέγχου, και τα συμπεράσματα από συστηματικές ανασκοπήσεις που συγκεντρώνουν αυτά τα δεδομένα είναι παρόμοια περιορισμένα (Eskander et al., 2011; Gerstl et al., 2019). Ορισμένες βασισμένες σε πληθυσμό μελέτες κατέδειξαν αυξημένους κινδύνους πρόωρου τοκετού, χαμηλού βάρους γέννησης, και καισαρικής τομής μετά από ογκολογική θεραπεία, αλλά άλλες έδειξαν μόνο μερικές ή καμία από αυτές τις επιδράσεις. Επιπλέον, δεν είναι σαφές σε ποιο βαθμό αυτές οι μελέτες μπορούν να επεκταθούν σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών, καθώς η πλειονότητα αυτών των μελετών αναλύει από κοινού όλους τους καρκίνους που πλήττουν την ικανότητα αναπαραγωγής ή περιλαμβάνει λίγες περιπτώσεις καρκίνου των ωοθηκών, ενώ άλλες δεν διαστρωματώνονται κατά τύπο καρκίνου ή εστιάζουν σε επιζώσες από καρκίνους που υπέστησαν στην παιδική ηλικία. Αυτές οι μελέτες μπορεί επίσης να είναι δύσκολο να ερμηνευθούν, υπό το φως μεθοδολογικών περιορισμών όπως ο ανεπαρκής ορισμός της «κύησης μετά από καρκίνο» και η συμπερίληψη των ασθενών που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή στην περίοδο μετά τον τοκετό (Nitecki et al., 2021).

Σ' αυτή τη βασισμένη στον πληθυσμό μελέτη, οι Nitecki et al. (2021) βρήκαν ότι οι γυναίκες που συνέλαβαν τουλάχιστον 3 μήνες μετά FSS για καρκίνο ωοθηκών σταδίου IA ή IC, δεν είχαν αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού, τοκετό μικρού βρέφους για την ηλικία κύησης, καισαρική τομή, νεογνική νοσηρότητα ή σοβαρή μητρική νοσηρότητα σε σύγκριση με τους αντίστοιχους μάρτυρες. Η διαστρωμάτωση των ασθενών με βάση το χρόνο από τη διάγνωση έως τη σύλληψη και από τη λήψη χημειοθεραπείας, δεν επηρέασε σημαντικά το ποσοστό των ανεπιθύμητων μαιευτικών συμβάντων. Οι εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες έχουν υπογραμμίσει τη σημασία της συζήτησης για τη διατήρηση της γονιμότητας με νεαρές καρκινοπαθείς για τουλάχιστον μια δεκαετία., αλλά τα δεδομένα σχετικά με τα μαιευτικά αποτελέσματα μετά από χειρουργική επέμβαση που προστατεύει τη γονιμότητα ήταν

περιορισμένα. Η μελέτη των Nitecki et al. (2021) παρέχει ενθαρρυντικά στοιχεία ότι η εγκυμοσύνη μετά από χειρουργική επέμβαση που προστατεύει τη γονιμότητα σε καρκίνο ωοθηκών σταδίου IA ή IC είναι γενικά ασφαλής.

Προηγούμενες αναφορές έχουν αντικρουστεί ως προς το εάν ένα ιστορικό καρκίνου σχετίζεται με πρόωρο τοκετό, αν και η δυνατότητα εφαρμογής των αποτελεσμάτων τους στον πληθυσμό της μελέτης των Nitecki et al. (2021) δεν είναι σαφής, καθώς δεν ταξινομήθηκαν ανά τύπο καρκίνου. Δεδομένης της σπανιότητας του καρκίνου των ωοθηκών, ακόμη και μελέτες που επικεντρώθηκαν σε ασθενείς με καρκίνους της αναπαραγωγής περιλάμβαναν λίγες ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών που συνέλαβαν. Μια συστηματική ανασκόπηση των μαιευτικών αποτελεσμάτων μετά από καρκίνους αναπαραγωγής έδειξε ότι οι περισσότερες μελέτες ήταν σειρές περιπτώσεων με λίγες γεννήσεις (n=1–19) και πάνω από το ένα τρίτο των μελετών δεν σχολίασαν τη βιωσιμότητα ή την ηλικία κύησης κατά τη γέννηση. Σε άλλη μελέτη, οι γυναίκες με ιστορικό καρκίνου της αναπαραγωγής είχαν μεγαλύτερο απόλυτο κίνδυνο πρόωρου τοκετού σε σύγκριση με τους αντίστοιχους μάρτυρες, αλλά αυτή η διαφορά μπορεί να οφείλεται στο 28% των επιζώντων από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που γέννησαν πρόωρα. Επιπλέον, οι Nitecki et al. (2021) συμπεριέλαβαν μόνο περιπτώσεις που συνέλαβαν μετά τη θεραπεία τους σε αντίθεση με προηγούμενες αναφορές που περιλάμβαναν ασθενείς που είχαν διαγνωστεί με καρκίνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μια ομάδα που είναι πιθανόν ότι βρίσκεται σε υψηλότερο κίνδυνο για ανεπιθύμητες μαιευτικές εκβάσεις, ιατρογενείς ή άλλες. Ως εκ τούτου, τα αποτελέσματα των Nitecki et al. (2021) μπορεί να ισχύουν περισσότερο για γυναίκες που σκέφτονται την εγκυμοσύνη μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας για τον καρκίνο των ωοθηκών. Ωστόσο, με βάση το διάστημα εμπιστοσύνης γύρω από την εκτίμηση των Nitecki et al. (2021) για τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού, δε μπορούν να αποκλείσουν τον διπλασιασμό του κινδύνου πρόωρου τοκετού σε περιπτώσεις καρκίνου των ωοθηκών, σε σύγκριση με τις μάρτυρες.

Τα αποτελέσματα των Nitecki et al. (2021) διαφέρουν από προηγούμενα δεδομένα που υποδηλώνουν πιθανή αύξηση των νεογνικών επιπλοκών μετά από θεραπεία για καρκίνο των ωοθηκών. Αυτές οι επιπλοκές συχνά προκαλούνται από πρόωρο τοκετό και τα παρόμοια ποσοστά πρόωρου τοκετού μεταξύ των περιπτώσεων και των μαρτύρων στη μελέτη των Nitecki et al. (2021) μπορεί να εξηγήσουν την παρόμοια ποσοστά νεογνικής νοσηρότητας.

Τα δεδομένα που καθοδηγούν τον χρόνο εγκυμοσύνης μετά τη θεραπεία του καρκίνου είναι σπάνια. Έχει προταθεί ότι οι καρκινοπαθείς και ιδιαίτερα εκείνες που έκαναν χημειοθεραπεία αναβάλλουν τη σύλληψη για 12-24 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, με πιθανή βλάβη στα ωάρια και παρατεταμένη ανοσοκαταστολή που θα μπορούσε

να προδιαθέσει τις ασθενείς σε πρόωρο τοκετό, ένα μικρό βρέφος για την ηλικία κύησης και αποβολή. Στη μελέτη των Nitecki et al. (2021), δεν βρέθηκε ότι οι λήπτες χημειοθεραπείας ή όσες γέννησαν εντός ενός έτους από τη διάγνωση είχαν υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, αν και αυτές οι αναλύσεις περιορίζονται από το μέγεθος του δείγματος και αυτά τα σημαντικά ερωτήματα θα πρέπει να διερευνηθούν σε μελλοντικές μελέτες με μεγαλύτερους χρόνους παρακολούθησης.

Επιπλέον, υπάρχουν πληθυσμοί που αυτό το σύνολο δεδομένων δεν μπορεί να αντιμετωπίσει. Τα δεδομένα μας δεν παρέχουν πληροφορίες για γυναίκες που προσπάθησαν να συλλάβουν αλλά δεν μπόρεσαν, αλλά τα τρέχοντα στοιχεία δείχνουν ότι η πλειονότητα των γυναικών που προσπαθούν να συλλάβουν μετά από χειρουργική επέμβαση που προστατεύει τη γονιμότητα, είναι σε θέση. Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση βρέθηκε ότι από 614 ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, το 50% προσπάθησε να συλλάβει, και από τις προσπάθειες αυτές, το 79% (242) ήταν επιτυχείς, με ποσοστό γεννήσεων ζώντων 76%-96%, σύμφωνα με άλλες συστηματικές ανασκοπήσεις (Eskander et al., 2011; Gerstl et al., 2019).

Τα δεδομένα των Nitecki et al. (2021) δεν εξηγούν, ωστόσο, γιατί ένα σημαντικό μέρος των γυναικών δεν επιχειρεί εγκυμοσύνη μετά από χειρουργική επέμβαση που προστατεύει τη γονιμότητα (Anderson et al., 2018). Επιπλέον, τα δεδομένα αφορούν μόνο γυναίκες που γέννησαν μετά από 20 εβδομάδες κύησης, εξαιρώντας εκείνες που ενδέχεται να έχουν υποφέρει από αποβολή σε μικρότερες ηλικίες κύησης.

Αυτά τα δεδομένα μπορεί να καθησυχάσουν τις ασθενείς που εξετάζουν το ενδεχόμενο χειρουργικής επέμβασης για τη διατήρηση της γονιμότητας, ότι η εγκυμοσύνη μετά από θεραπεία καρκίνου των ωοθηκών δεν σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά πρόωρου τοκετού, νεογνική νοσηρότητα, καισαρική τομή ή σοβαρή νοσηρότητα της μητέρας (Nitecki et al., 2021).

7.3 Μελλοντικές προοπτικές

In vitro ανάπτυξη ωοθυλακίων

Ο μεγαλύτερος κίνδυνος που σχετίζεται με την αυτομεταμόσχευση autotransplantation κρυοσυντηρημένου ωοθηκικού ιστού είναι η πιθανότητα επανεμφύτευσης και διάδοσης του όγκου, επίσης στην ετερόπλευρη μεταμόσχευση ωοθηκών που θα μπορούσε και αυτή να περιέχει καρκινικά κύτταρα. Η δυνατότητα χρήσης ωοθυλακίων *in vitro* θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει μια ευκαιρία διατήρησης της γονιμότητας σε νεαρές ασθενείς με OC. Πρόσφατα, ώριμα ωοθυλάκια ανθρώπου καλλιεργήθηκαν με επιτυχία *in vitro* για να παράγουν

ωοκύτταρα σταδίου μετάφρασης II που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για εξωσωματική γονιμοποίηση (Xiao et al., 2015; Kim et al., 2016).

Αυτή η τεχνική δεν απαιτεί ορμονική διέγερση και μπορεί να προσφερθεί και σε προεφηβικές ασθενείς (Tomao et al., 2018).

In vitro ωρίμανση ωοθυλακίων

Μια μελλοντική δυνατότητα για νεαρές καρκινοπαθείς θα μπορούσε να είναι η ωοθυλακική ωρίμανση in vitro. ~~Στην πραγματικότητα~~, ένα μέρος των κύστεων του φλοιού των ωοθηκών από ασθενείς με καρκίνο, θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί με φωσφατάση και ομόλογο αναστολέα τενσίνης ή ενεργοποιητή AKT, καθορίζοντας in vitro την ωρίμανση των ωοθυλακίων (Tomao et al., 2018).

Αυτά τα ωοθυλάκια μπορούν να διατηρηθούν για μελλοντική χρήση [76].

Προστασία έναντι βλάβης των γεννητικών κυττάρων με χρήση παραγόντων που προστατεύουν τη γονιμότητα

Οι χειρουργικές προσεγγίσεις που περιορίζουν τη γονιμότητα σε ασθενείς με OC πρώιμου σταδίου, που περιγράφονται πιο πάνω, έχουν ορισμένους περιορισμούς, όπως το κόστος, το χρόνο, την προσβασιμότητα σε ειδικά κέντρα και τη γοναδοτοξικότητα που σχετίζεται με τις επεμβάσεις. Επομένως, προκύπτει η ανάγκη λήψης ανοσοενισχυτικών που μπορούν να αναστείλουν ή να μειώσουν τις παρενέργειες διαφόρων αντικαρκινικών φαρμάκων, με στόχο την προστασία της δεξαμενής των αδρανών (dormant) ωοθυλακίων (Tomao et al., 2018).

Ορισμένα μόρια δραστικών ουσιών έχουν ήδη μελετηθεί εκτενώς για να αναλάβουν αυτό τον ρόλο, για παράδειγμα, η 1-φωσφορική σφινγωσίνη (S1P, sphingosine-1-phosphate), η μεσυλική ιματινίμπη, η αμφοστίνη, η ταμοξιφαίνη και οι ανταγωνιστές και αγωνιστές της GnRH. Υπάρχουν αναδυόμενες μελέτες για τον προστατευτικό ρόλο της μελατονίνης για τη γονιμότητα. Αυτό που συμβαίνει είναι ότι η μελατονίνη μειώνει τις δυσμενείς επιπτώσεις της χημειοθεραπείας αφαιρώντας το ανιόν υπεροξειδίου, το υπεροξείδιο του υδρογόνου και τη ρίζα υπεροξυλίου (Tomao et al., 2018).

Ωστόσο, είναι απαραίτητο να εξεταστούν παράγοντες και να αναπτυχθούν νέοι και αποτελεσματικοί εμβρυοπροστατευτικοί παράγοντες, για τη διατήρηση του αποθέματος των ωοθηκών για ασθενείς με OC (Tomao et al., 2018).

Συμπεράσματα

Η έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου των ωοθηκών θα μπορούσε να μειώσει τη θνησιμότητα κατά 10-30%. Με δεδομένο τον χαμηλό επιπολασμό του καρκίνου των ωοθηκών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (1:2500), ο αποτελεσματικός προσυμπτωματικός έλεγχος απαιτεί υψηλή ευαισθησία (>75%) και εξαιρετικά υψηλή ειδικότητα (99,7%). Οι κλινικές δοκιμές υποδεικνύουν ότι η καλύτερη εξειδίκευση επιτυγχάνεται με στρατηγικές δύο σταδίων, στις οποίες η αύξηση του CA125 ορού ενεργοποιεί τη διακολπική υπερηχογραφία για την ανίχνευση κακοήθους μάζας στην πύελο, αν και τα στοιχεία για τέτοιες προσεγγίσεις που βελτιώνουν τη συνολική επιβίωση, είναι περιορισμένα. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος μπορεί να βελτιωθεί συνδυάζοντας το CA125 με νέους βιοδείκτες, όπως αυτοαντισώματα, DNA όγκου στην κυκλοφορία (circulating tumor DNA, ctDNA) ή microRNA. Για την ανίχνευση προμεταστατικών καρκίνων των ωοθηκών που προέρχονται από περιφερική θέση στη

σάλπιγγα, θα απαιτηθούν πιο ευαίσθητες προσεγγίσεις στη διαγνωστική απεικόνιση (Elias et al., 2018).

Με δεδομένο τον χαμηλό επιπολασμό του καρκίνου των ωοθηκών ακόμη και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (1:2500), μια αποτελεσματική στρατηγική προσυμπτωματικού ελέγχου απαιτεί υψηλή ευαισθησία (>75%) και εξαιρετικά υψηλή ειδικότητα (99,7%).

Οι κλινικές δοκιμές προσυμπτωματικού ελέγχου στις ΗΠΑ και τη Βρετανία υποδεικνύουν επαρκή εξειδίκευση, χρησιμοποιώντας μια στρατηγική δύο σταδίων αύξησης των επιπέδων CA-125, με επακόλουθη αξιολόγηση και προτεραιοποίηση με διακολπικό υπερηχογράφημα.

Πρόσθετοι βιοδείκτες πρωτεΐνης ενδέχεται να παρέχουν μόνο μια μέτρια βελτίωση με το CA125 και μόνο, αλλά υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις για τη δυνατότητα αυτοαντισωμάτων, ctDNA και microRNA στο αίμα ή τη συλλογή υγρού από τη σάλπιγγα, τη μήτρα ή τον τραχήλο, για να συμπληρώσουν το CA-125.

Θα απαιτηθεί πιο ευαίσθητη απεικόνιση για την ανίχνευση βλαβών αρχόμενου σταδίου στην ωοθήκη και ιδιαίτερα στη σάλπιγγα (Elias et al., 2018).

Γίνεται σαφές ότι απαιτείται συμβουλευτική από ειδικούς για να βοηθήσει τις ασθενείς να λάβουν την απόφαση που αλλάζει τη ζωή τους, εάν θα υποβληθούν ή όχι σε FSS. Ωστόσο, είναι δύσκολο να υπάρχουν πάντα ειδικοί επιστήμονες για να καλύψουν τα περιστατικά σε οποιοδήποτε γεωγραφικό σημείο, καθώς η πάθηση είναι σπάνια. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, μια ασθένεια είναι σπάνια εάν ο αριθμός των προσβεβλημένων ατόμων είναι μικρότερος από 5 ανά 10.000. Για να παρασχεθεί φροντίδα σε ασθενείς με σπάνιες ασθένειες, πρέπει να επιλυθούν προβλήματα που απορρέουν από τον μικρό αριθμό ασθενών, την έλλειψη επικυρωμένων επιλογών θεραπείας, τη διασπορά των ασθενών σε μια χώρα και την περιορισμένη κλινική εμπειρία. Αν και ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, ο καρκίνος των ωοθηκών και ο καρκίνος του ενδομητρίου δεν πληρούν τα επίσημα κριτήρια μιας σπάνιας νόσου, η φροντίδα για τις AYA με γυναικολογικό καρκίνο και η επιθυμία διατήρησης της γονιμότητας είναι μια μοναδική κατάσταση, στην οποία αντιμετωπίζονται τα ίδια προβλήματα που περιγράφονται σε σπάνιες ασθένειες. Η εξατομικευμένη ιατρική στην ογκολογική φροντίδα είναι μια ταχέως αναπτυσσόμενη προσέγγιση κατά την οποία, με βάση τα ειδικά χαρακτηριστικά της κακοήθειας, παρέχεται εξατομικευμένη θεραπεία. Τα ειδικά για την ασθενή χαρακτηριστικά είναι εξίσου σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη, για μια συγκεκριμένη θεραπεία. Οι AYA μπορεί να αντιμετωπίσουν κοινωνικές προκαταλήψεις, και έχουν τις δικές τους ξεχωριστές προσωπικές πεποιθήσεις και προτιμήσεις. Το αποτέλεσμα μιας διαδικασίας κοινής λήψης αποφάσεων είναι σημαντικό για την εξατομικευμένη φροντίδα. Οι αποφάσεις

για τη γονιμότητα δεν είναι δύσκολες μόνο για την ασθενή, αλλά και για τον θεράποντα γυναικολόγο. Επομένως, η διαχείριση αυτών των ασθενών θα πρέπει να περιλαμβάνει μια (έμπειρη) διεπιστημονική ομάδα. Είναι γενικά αποδεκτό ότι η έκθεση ενός ειδικού γιατρού σε ένα σπάνιο πρόβλημα υγείας ή γενικότερα την κατάσταση που αυτό δημιουργεί, σχετίζεται με τη γνώση και την ποιότητα της περίθαλψης. Η συμμετοχή σε κλινικές δοκιμές ή μελέτες με εγγραφή ασθενών είναι απαραίτητη, καθώς αυτός είναι ο μόνος τρόπος αξιολόγησης και βελτίωσης της ποιότητας της περίθαλψης. Η διεθνής συνεργασία θα διευκολύνει την αύξηση του αριθμού των ασθενών που συμμετέχουν σε έρευνες και την ανάπτυξη κατευθυντήριων οδηγιών (Schuurman, et al., 2021).

Τα δεδομένα που συλλέγονται καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της λαπαροσκοπικής σταδιοποίησης του EOC για τη διατήρηση της γονιμότητας, αν και το μέγεθος του δείγματος των ασθενών είναι πολύ μικρό και η διάρκεια της παρακολούθησης είναι ακόμα πολύ μικρή για να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να προσδιοριστεί εάν η λαπαροσκόπηση επηρεάζει το αναπαραγωγικό αποτέλεσμα και την ογκολογική ασφάλεια σε αυτό τον εξειδικευμένο πληθυσμό. Μόνο τα αποτελέσματα προοπτικής συλλογής δεδομένων θα παρέχουν στους ογκολόγους και τις καρκινοπαθείς ασθενείς πολύτιμες πληροφορίες για τη λήψη συγκεκριμένων αποφάσεων σχετικά με τις επιλογές που προστατεύουν τη γονιμότητα (Cromi et al., 2014).

Στην προοπτική έρευνα των Johansen et al. (2020), χρησιμοποιώντας δεδομένα μητρώου υγειονομικής περίθαλψης με βάση τον πληθυσμό σε εθνικό επίπεδο, η θεραπεία του EOC σταδίου I με FSS σε γυναίκες γόνιμης ηλικίας δεν συσχετίστηκε με επιδείνωση των αποτελεσμάτων επιβίωσης, σε σύγκριση με εκείνη των γυναικών που υποβλήθηκαν σε RS. Οι γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με RS είχαν μεγαλύτερη επιβάρυνση από προγνωστικούς παράγοντες κατά τη στιγμή της διάγνωσης, όπως όγκους IC σταδίου και ιστολογικούς υποτύπους υψηλής επιθετικότητας. Οι υποτροπές ήταν γενικά σπάνιες στην κοόρτη, αλλά το ποσοστό υποτροπής ήταν υψηλότερο στην ομάδα RS και σε γυναίκες με όγκο σταδίου IC ή με ιστολογικούς υποτύπους με πιο επιθετική συμπεριφορά, γεγονός που δείχνει ότι τα χαρακτηριστικά της νόσου μπορεί να είναι πιο σημαντικά για την πρόγνωση από τη χειρουργική προσέγγιση. Η γονιμότητα διατηρήθηκε μετά από FSS και τα μαιευτικά αποτελέσματα δεν επηρεάστηκαν. Η FSS μπορεί επομένως να είναι μια επιλογή για γυναίκες σε γόνιμη ηλικία με EOC αρχόμενου σταδίου, μετά από διαβούλευση με ένα διεπιστημονικό γυναικολογικό συμβούλιο και συζητήσεις με τις ασθενείς και τις οικογένειές τους (Johansen et al., 2020).

Για ασθενείς με BOT, η FSS δίνει καλά αποτελέσματα γονιμότητας και δεν επηρεάζει την επιβίωση. Θα πρέπει επομένως να προσφέρεται σε νεαρές γυναίκες με επιθυμία να συλλάβουν, ακόμη και αν ανακαλυφθούν περιτοναϊκές εμφυτεύσεις κατά την αρχική επέμβαση. Στην περίπτωση επίμονης υπογονιμότητας, η ART μπορεί να ξεκινήσει σε ασθενείς με στάδιο I BOT, αν και ο αριθμός των κύκλων διέγερσης θα πρέπει να είναι περιορισμένος.

Σε ασθενείς με EOC, η FSS θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μόνο σε επαρκώς σταδιοποιημένες ασθενείς, με ορώδεις, βλενώδεις ή ενδομητριοειδείς όγκους σταδίου IA, βαθμού 1 και με στενή γυναικολογική παρακολούθηση. Η FSS θα μπορούσε επίσης να προσφερθεί σε ασθενείς με νόσο σταδίου IC, βαθμού 1.

Για γυναίκες με ορώδεις, βλενώδεις ή ενδομητριοειδείς EOC όγκους, υψηλού βαθμού FIGO σταδίου IA, ή χαμηλού βαθμού FIGO σταδίου IC1 ή IC2, θα μπορούσε να προσφερθεί αμφοτερόπλευρη σαλπυγγοωθηκεκτομή και διατήρηση της μήτρας, για να επιτραπεί η εγκυμοσύνη με δωρεά ωαρίων.

Τέλος, η FSS έχει μεγάλο ρόλο να παίζει σε ασθενείς με μη επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών (Canlorbe et al., 2021).

Οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να συζητούν για τη θεραπεία διατήρησης της γονιμότητας, με κάθε γυναίκα κάτω των 40 ετών, με όγκους ωοθηκών και υψηλή υποψία κακοήθειας (Kajiyama et al., 2019; Oktay et al., 2018; Bentivegna et al., 2016).

Η πλήρης σταδιοποίηση και η τακτική παρακολούθηση από ογκολόγους (γυναικολόγους και παθολόγους) είναι υποχρεωτικές, επειδή το στάδιο και τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του όγκου είναι ζωτικής σημασίας για την επιλογή των ασθενών που θα λάβουν θεραπεία που διατηρεί τη γονιμότητα (Oktay et al., 2018; Bentivegna et al., 2016).

Μπορεί να πραγματοποιηθεί συντηρητική θεραπεία σε ασθενείς σταδίου IA και IC, βαθμού 1 και 2, σύμφωνα με το νέο σύστημα σταδιοποίησης κατά FIGO (Oktay et al., 2018; Bentivegna et al., 2016).

Η θεραπεία διατήρησης της γονιμότητας θα μπορούσε πιθανότατα να εξεταστεί για διαυγοκυτταρικά καρκινώματα σταδίου IA, αλλά θα πρέπει να συνεχίσει να αντενδείκνυται για το στάδιο IC2/C3, λόγω υψηλού κινδύνου υποτροπής (Prodromidou et al., 2021).

Η κρυσυντήρηση ωοθηκών είναι μια ασφαλής, αλλά πειραματική μέθοδος, και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με όγκους οριακής κακοήθειας ή νόσο κλινικού σταδίου IA.

Νέες γυναίκες με EOC αρχόμενου σταδίου, πρέπει να ληφθούν υπόψη για FSS (Oktay et al., 2018). Το αρχόμενο στάδιο EOC σε νεαρές γυναίκες είναι σπάνιο. Από την άλλη πλευρά, συναντάται όλο και πιο συχνά, οι γυναίκες να καθυστερούν την τεκνοποίηση. Γίνεται

απαραίτητο να ληφθούν περισσότερες πληροφορίες από προοπτικές κλινικές μελέτες σ' αυτό τον πληθυσμό, για τη βελτίωση των θεραπευτικών επιλογών διατήρησης της γονιμότητας (Kajiyama et al., 2019).

Με βάση την τρέχουσα βιβλιογραφία και τις διεθνείς οδηγίες, θα πρέπει να προσφέρεται μια τεχνική διατήρησης της λειτουργίας των ωοθηκών με συντηρητική χειρουργική θεραπεία (Colombo et al., 2019)

Βιβλιογραφία

Anderson, R. A., Brewster, D. H., Wood, R., Nowell, S., Fischbacher, C., Kelsey, T. W., & Wallace, W. (2018). The impact of cancer on subsequent chance of pregnancy: a population-based analysis. *Human reproduction (Oxford, England)*, 33(7), 1281–1290.

Armstrong, D. K., Alvarez, R. D., Bakkum-Gamez, J. N., Barroilhet, L., Behbakht, K., Berchuck, A., Chen, L. M., Cristea, M., DeRosa, M., Eisenhauer, E. L., Gershenson, D. M., Gray, H. J., Grisham, R., Hakam, A., Jain, A., Karam, A., Konecny, G. E., Leath, C. A., Liu, J., Mahdi, H., ... Engh, A. M. (2021). Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 19(2), 191–226.

Bentivegna, E., Fruscio, R., Roussin, S., Ceppi, L., Satoh, T., Kajiyama, H., Uzan, C., Colombo, N., Gouy, S., & Morice, P. (2015). Long-term follow-up of patients with an isolated

ovarian recurrence after conservative treatment of epithelial ovarian cancer: review of the results of an international multicenter study comprising 545 patients. *Fertility and sterility*, 104(5), 1319–1324.

Bentivegna, E., Gouy, S., Maulard, A., Pautier, P., Leary, A., Colombo, N., & Morice, P. (2016). Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer: a systematic review of oncological issues. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 27(11), 1994–2004.

Canlorbe, G., Chabbert-Buffet, N., & Uzan, C. (2021). Fertility-Sparing Surgery for Ovarian Cancer. *Journal of clinical medicine*, 10(18), 4235.

Colombo, N., Sessa, C., du Bois, A., Ledermann, J., McCluggage, W. G., McNeish, I., Morice, P., Pignata, S., Ray-Coquard, I., Vergote, I., Baert, T., Belaroussi, I., Dashora, A., Olbrecht, S., Planchamp, F., Querleu, D., & ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group (2019). ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 30(5), 672–705.

Crafton, S. M., Cohn, D. E., Llamocca, E. N., Loudon, E., Rhoades, J., & Felix, A. S. (2020). Fertility-sparing surgery and survival among reproductive-age women with epithelial ovarian cancer in 2 cancer registries. *Cancer*, 126(6), 1217–1224.

Cromi, A., Bogani, G., Uccella, S., Casarin, J., Serati, M., & Ghezzi, F. (2014). Laparoscopic fertility-sparing surgery for early stage ovarian cancer: a single-centre case series and systematic literature review. *Journal of ovarian research*, 7, 59.

Gunderson, C. C., Fader, A. N., Carson, K. A., & Bristow, R. E. (2012). Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecologic oncology*, 125(2), 477–482. [Abstract only]

Daraï, E., Fauvet, R., Uzan, C., Gouy, S., Duvillard, P., & Morice, P. (2013). Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. *Human reproduction update*, 19(2), 151–166.

De Felice, F., Marchetti, C., Di Pinto, A., Musella, A., Palaia, I., Porpora, M. G., Muzii, L., Tombolini, V., Panici, P. B., & Tomao, F. (2018). Fertility preservation in gynaecologic cancers. *Ecancermedicalscience*, 12, 798.

Delle Marchette, M., Ceppi, L., Andreano, A., Bonazzi, C. M., Buda, A., Grassi, T., Giuliani, D., Sina, F., Lamanna, M., Bianchi, T., Lissoni, A. A., Landoni, F., Valsecchi, M. G., & Fruscio, R. (2019). Oncologic and fertility impact of surgical approach for borderline ovarian tumours treated with fertility sparing surgery. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*, 111, 61–68.

Depoers, C., Martin, F. A., Nyangoh Timoh, K., Morcet, J., Proisy, M., Henno, S., Lavoue, V., & Arnaud, A. P. (2019). A Preoperative Scoring System for Adnexal Mass in Children and Adolescents to Preserve Their Future Fertility. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 32(1), 57–63.

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(2):103–110.

Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org (2018). Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: an Ethics Committee opinion. *Fertility and sterility*, 110(3), 380–386.

Elias, K. M., Guo, J., & Bast, R. C., Jr (2018). Early Detection of Ovarian Cancer. *Hematology/oncology clinics of North America*, 32(6), 903–914.

Eskander, R. N., Randall, L. M., Berman, M. L., Tewari, K. S., Disaia, P. J., & Bristow, R. E. (2011). Fertility preserving options in patients with gynecologic malignancies. *American journal of obstetrics and gynecology*, 205(2), 103–110.

Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International journal of cancer*, 144(8), 1941–1953.

Fruscio, R., Ceppi, L., Corso, S., Galli, F., Dell'Anna, T., Dell'Orto, F., Giuliani, D., Garbi, A., Chiari, S., Mangioni, C., Milani, R., Floriani, I., Colombo, N., & Bonazzi, C. M. (2016). Long-term results of fertility-sparing treatment compared with standard radical surgery for early-stage epithelial ovarian cancer. *British journal of cancer*, 115(6), 641–648.

Fruscio, R., Corso, S., Ceppi, L., Garavaglia, D., Garbi, A., Floriani, I., Franchi, D., Cantù, M. G., Bonazzi, C. M., Milani, R., Mangioni, C., & Colombo, N. (2013). Conservative management of early-stage epithelial ovarian cancer: results of a large retrospective series. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 24(1), 138–144.

Gerstl, B., Sullivan, E., Vallejo, M., Koch, J., Johnson, M., Wand, H., Webber, K., Ives, A., & Anazodo, A. (2019). Reproductive outcomes following treatment for a gynecological cancer diagnosis: a systematic review. *Journal of cancer survivorship: research and practice*, 13(2), 269–281.

Ghezzi, F., Cromi, A., Fanfani, F., Malzoni, M., Ditto, A., De Iaco, P., Uccella, S., Gallotta, V., Raspagliesi, F., & Scambia, G. (2016). Laparoscopic fertility-sparing surgery for early ovarian epithelial cancer: A multi-institutional experience. *Gynecologic oncology*, 141(3), 461–465. [Abstract only].

Greenwald, Z. R., Huang, L. N., Wissing, M. D., Franco, E. L., & Gotlieb, W. H. (2017). Does hormonal therapy for fertility preservation affect the survival of young women with early-stage endometrial cancer?. *Cancer*, 123(9), 1545–1554.

Hanatani, M., Yoshikawa, N., Yoshida, K., Tamauchi, S., Ikeda, Y., Nishino, K., Niimi, K., Suzuki, S., Kawai, M., Kajiyama, H., & Kikkawa, F. (2020). Impact of age on clinicopathological features and survival of epithelial ovarian neoplasms in reproductive age. *International journal of clinical oncology*, 25(1), 187–194.

Hartnett, K. P., Mertens, A. C., Kramer, M. R., Lash, T. L., Spencer, J. B., Ward, K. C., & Howards, P. P. (2018). Pregnancy after cancer: Does timing of conception affect infant health?. *Cancer*, 124(22), 4401–4407.

Hu, J., Zhu, L. R., Liang, Z. Q., Meng, Y. G., Guo, H. Y., Qu, P. P., Ma, C. L., Xu, C. J., & Yuan, B. B. (2011). Clinical outcomes of fertility-sparing treatments in young patients with epithelial ovarian carcinoma. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 12(10), 787–795.

Jacobs, I. J., Menon, U., Ryan, A., Gentry-Maharaj, A., Burnell, M., Kalsi, J. K., Amso, N. N., Apostolidou, S., Benjamin, E., Cruickshank, D., Crump, D. N., Davies, S. K., Dawnay, A., Dobbs, S., Fletcher, G., Ford, J., Godfrey, K., Gunu, R., Habib, M., Hallett, R., ... Skates, S. J. (2016). Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 387(10022), 945–956.

Jia, S. Z., Xiang, Y., Yang, J. J., Shi, J. H., Jia, C. W., & Leng, J. H. (2020). Oncofertility outcomes after fertility-sparing treatment of bilateral serous borderline ovarian tumors: results of a large retrospective study. *Human reproduction (Oxford, England)*, 35(2), 328–339.

Johansen, G., Dahm-Kähler, P., Staf, C., Flöter Rådestad, A., & Rodriguez-Wallberg, K. A. (2020). A Swedish Nationwide prospective study of oncological and reproductive outcome

following fertility-sparing surgery for treatment of early stage epithelial ovarian cancer in young women. *BMC cancer*, 20(1), 1009.

Kajiyama, H., Mizuno, M., Shibata, K., Yamamoto, E., Kawai, M., Nagasaka, T., & Kikkawa, F. (2014). Recurrence-predicting prognostic factors for patients with early-stage epithelial ovarian cancer undergoing fertility-sparing surgery: a multi-institutional study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 175, 97–102. [Abstract only].

Kajiyama, H., Shibata, K., Suzuki, S., Ino, K., Yamamoto, E., Mizuno, K., Sakakibara, K., Matsuzawa, K., Takeda, A., Kinoshita, Y., Kawai, M., Nagasaka, T., Nawa, A., & Kikkawa, F. (2008). Is there any possibility of fertility-sparing surgery in patients with clear-cell carcinoma of the ovary?. *Gynecologic oncology*, 111(3), 523–526.

Kajiyama, H., Suzuki, S., Yoshikawa, N., Kawai, M., Mizuno, K., Yamamuro, O., Nagasaka, T., Shibata, K., & Kikkawa, F. (2019). Fertility-sparing surgery and oncologic outcome among patients with early-stage ovarian cancer ~propensity score- matched analysis~. *BMC cancer*, 19(1), 1235.

Kim, S. Y., & Lee, J. R. (2016). Fertility preservation option in young women with ovarian cancer. *Future oncology (London, England)*, 12(14), 1695–1698.

Loren, A. W., Mangu, P. B., Beck, L. N., Brennan, L., Magdalinski, A. J., Partridge, A. H., Quinn, G., Wallace, W. H., Oktay, K., & American Society of Clinical Oncology (2013). Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31(19), 2500–2510.

Matsuo, K., Machida, H., Shoupe, D., Melamed, A., Muderspach, L. I., Roman, L. D., & Wright, J. D. (2016). Ovarian Conservation and Overall Survival in Young Women With Early-Stage Low-Grade Endometrial Cancer. *Obstetrics and gynecology*, 128(4), 761–770.

Mitsuhashi, A., Habu, Y., Kobayashi, T., Kawarai, Y., Ishikawa, H., Usui, H., & Shozu, M. (2019). Long-term outcomes of progestin plus metformin as a fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer patients. *Journal of gynecologic oncology*, 30(6), e90.

Moss, H. A., Berchuck, A., Neely, M. L., Myers, E. R., & Havrilesky, L. J. (2018). Estimating Cost-effectiveness of a Multimodal Ovarian Cancer Screening Program in the United States: Secondary Analysis of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *JAMA oncology*, 4(2), 190–195.

Nasioudis, D., Chapman-Davis, E., Frey, M. K., Witkin, S. S., & Holcomb, K. (2017). Could fertility-sparing surgery be considered for women with early stage ovarian clear cell carcinoma?. *Journal of gynecologic oncology*, 28(6), e71.

Nasioudis, D., Heyward, Q. D., Ko, E. M., Haggerty, A. F., Cory, L., Giuntoli Ii, R. L., Kim, S. H., & Latif, N. A. (2022). Fertility-sparing surgery for patients with stage IC2 or IC3 epithelial ovarian carcinoma: any evidence of safety?. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 32(2), 165–171.

National Cancer Institute: Surveillance, epidemiology, and end results program (2022). *Cancer stat facts: ovarian cancer*. Accessed May 25, 2022. Available online: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>

Nitecki, R., Clapp, M. A., Fu, S., Lamiman, K., Melamed, A., Brady, P. C., Kaimal, A., Del Carmen, M. G., Woodard, T. L., Meyer, L. A., Giordano, S. H., Ramirez, P. T., & Rauh-Hain, J. A. (2021). Outcomes of the First Pregnancy After Fertility-Sparing Surgery for Early-Stage Ovarian Cancer. *Obstetrics and gynecology*, 137(6), 1109–1118.

Nitecki, R., Woodard, T., & Rauh-Hain, J. A. (2020). Fertility-Sparing Treatment for Early-Stage Cervical, Ovarian, and Endometrial Malignancies. *Obstetrics and gynecology*, 136(6), 1157–1169.

Oktay, K., Harvey, B. E., & Loren, A. W. (2018). Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update Summary. *Journal of oncology practice*, 14(6), 381–385.

Oktay, K., Harvey, B. E., Partridge, A. H., Quinn, G. P., Reinecke, J., Taylor, H. S., Wallace, W. H., Wang, E. T., & Loren, A. W. (2018). Fertility Preservation in Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36(19), 1994–2001.

Palomba, S., Falbo, A., Del Negro, S., Rocca, M., Russo, T., Cariati, F., Annunziata, G., Tolino, A., Tagliaferri, P., & Zullo, F. (2010). Ultra-conservative fertility-sparing strategy for bilateral borderline ovarian tumours: an 11-year follow-up. *Human reproduction (Oxford, England)*, 25(8), 1966–1972.

Palomba, S., Zupi, E., Russo, T., Falbo, A., Del Negro, S., Manguso, F., Marconi, D., Tolino, A., & Zullo, F. (2007). Comparison of two fertility-sparing approaches for bilateral borderline ovarian tumours: a randomized controlled study. *Human reproduction (Oxford, England)*, 22(2), 578–585.

Park, J. Y., Lee, S. H., Seong, S. J., Kim, D. Y., Kim, T. J., Kim, J. W., Kim, J. H., Kim, Y. M., Kim, Y. T., Bae, D. S., & Nam, J. H. (2013). Progestin re-treatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin. *Gynecologic oncology*, 129(1), 7–11. [Abstract only]

Patrono, M. G., Minig, L., Diaz-Padilla, I., Romero, N., Rodriguez Moreno, J. F., & Garcia-Donas, J. (2013). Borderline tumours of the ovary, current controversies regarding their diagnosis and treatment. *Ecancermedicalscience*, 7, 379.

PDQ Adult Treatment Editorial Board. *PDQ Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment*. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated <April 7, 2022>. Available at: <https://www.cancer.gov/types/ovarian/patient/ovarian-epithelial-treatment-pdq>. Accessed <June 2022>.

PDQ Screening and Prevention Editorial Board. *PDQ Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Prevention*. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated <August 23, 2021>. Available at: <https://www.cancer.gov/types/ovarian/patient/ovarian-prevention-pdq>. Accessed <June 2022>.

PDQ Cancer Genetics Editorial Board. *PDQ Genetics of Breast and Gynecologic Cancers*. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated <April 20, 2022>. Available at: <https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-ovarian-genetics-pdq>.

Accessed < June 2022>. [PMID: 26389210]

Pérez-Quintanilla, M., Del Real-Ordoñez, S., Gallardo-Alvarado, L., & Cantu-de Leon, D. (2020). Fertility-sparing treatment for epithelial ovarian cancer: a literature review. *Chinese clinical oncology*, 9(4), 48.

Prodromidou, A., Theofanakis, C., Thomakos, N., Haidopoulos, D., & Rodolakis, A. (2021). Fertility sparing surgery for early-stage clear cell carcinoma of the ovary; A systematic review and analysis of obstetric outcomes. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 47(6), 1286–1291.

Rienzi, L., Cobo, A., Paffoni, A., Scarduelli, C., Capalbo, A., Vajta, G., Remohí, J., Ragni, G., & Ubaldi, F. M. (2012). Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study. *Human reproduction (Oxford, England)*, 27(6), 1606–1612.

Rosenthal, A. N., Fraser, L., Philpott, S., Manchanda, R., Burnell, M., Badman, P., Hadwin, R., Rizzuto, I., Benjamin, E., Singh, N., Evans, D. G., Eccles, D. M., Ryan, A., Liston,

R., Dawney, A., Ford, J., Gunu, R., Mackay, J., Skates, S. J., Menon, U., ... United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study collaborators (2017). Evidence of Stage Shift in Women Diagnosed with Ovarian Cancer During Phase II of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35(13), 1411–1420.

Ruiz, M. P., Huang, Y., Hou, J. Y., Tergas, A. I., Burke, W. M., Ananth, C. V., Neugut, A. I., Hershman, D. L., & Wright, J. D. (2017). All-cause mortality in young women with endometrial cancer receiving progesterone therapy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 217(6), 669.e1–669.e13.

Salgado-Ceballos, I., Ríos, J., Pérez-Montiel, D., Gallardo, L., Barquet-Muñoz, S., Salcedo-Hernández, R., Pérez-Plasencia, C., Herrera, L. A., & Cantú de León, D. F. (2017). Is lymphadenectomy necessary in mucinous ovarian cancer? A single institution experience. *International journal of surgery (London, England)*, 41, 1–5.

Satoh, T., Hatae, M., Watanabe, Y., Yaegashi, N., Ishiko, O., Kodama, S., Yamaguchi, S., Ochiai, K., Takano, M., Yokota, H., Kawakami, Y., Nishimura, S., Ogishima, D., Nakagawa, S., Kobayashi, H., Shiozawa, T., Nakanishi, T., Kamura, T., Konishi, I., & Yoshikawa, H. (2010). Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(10), 1727–1732.

Schuurman, T., Zilver, S., Samuels, S., Schats, W., Amant, F., van Trommel, N., & Lok, C. (2021). Fertility-Sparing Surgery in Gynecologic Cancer: A Systematic Review. *Cancers*, 13(5), 1008.

SEER Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Access: Available online: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>

Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2017). Cancer Statistics, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians*, 67(1), 7–30.

Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2020). Cancer statistics, 2020. *CA: a cancer journal for clinicians*, 70(1), 7–30.

Skírnisdóttir, I., Garmo, H., Wilander, E., & Holmberg, L. (2008). Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *International journal of cancer*, 123(8), 1897–1901.

Smith-Bindman, R., Poder, L., Johnson, E., & Miglioretti, D. L. (2019). Risk of Malignant Ovarian Cancer Based on Ultrasonography Findings in a Large Unselected Population. *JAMA internal medicine*, 179(1), 71–77.

Sonigo, C., Beau, I., Binart, N., & Grynberg, M. (2019). The Impact of Chemotherapy on the Ovaries: Molecular Aspects and the Prevention of Ovarian Damage. *International journal of molecular sciences*, 20(21), 5342.

Suh, D. H., Kim, T. H., Kim, J. W., Kim, S. Y., Kim, H. S., Lee, T. S., Chung, H. H., Kim, Y. B., Park, N. H., & Song, Y. S. (2013). Improvements to the FIGO staging for ovarian cancer: reconsideration of lymphatic spread and intraoperative tumor rupture. *Journal of gynecologic oncology*, 24(4), 352–358.

Tanbo, T., Greggains, G., Storeng, R., Busund, B., Langebrekke, A., & Fedorcsak, P. (2015). Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue after treatment for malignant disease - the first Norwegian results. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 94(9), 937–941.

The Netherlands Cancer Registry, the Netherlands Comprehensive Cancer Organisation (IKNL) (2020). Available online: <https://www.iknl.nl/netherlands-cancer-registry>.

Tomao, F., Di Pinto, A., Sassu, C. M., Bardhi, E., Di Donato, V., Muzii, L., Petrella, M. C., Peccatori, F. A., & Panici, P. B. (2018). Fertility preservation in ovarian tumours. *Ecancermedicalscience*, 12, 885.

US Preventive Services Task Force, Grossman, D. C., Curry, S. J., Owens, D. K., Barry, M. J., Davidson, K. W., Doubeni, C. A., Epling, J. W., Jr, Kemper, A. R., Krist, A. H., Kurth, A. E., Landefeld, C. S., Mangione, C. M., Phipps, M. G., Silverstein, M., Simon, M. A., & Tseng, C. W. (2018). Screening for Ovarian Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 319(6), 588–594.

Uzan, C., Nikpayam, M., Ribassin-Majed, L., Gouy, S., Bendifallah, S., Cortez, A., Rey, A., Duvillard, P., Darai, E., & Morice, P. (2014). Influence of histological subtypes on the risk of an invasive recurrence in a large series of stage I borderline ovarian tumor including 191 conservative treatments. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 25(7), 1312–1319.

Wenzel, L., Dogan-Ates, A., Habbal, R., Berkowitz, R., Goldstein, D. P., Bernstein, M., Kluhsman, B. C., Osann, K., Newlands, E., Seckl, M. J., Hancock, B., & Cella, D. (2005). Defining and measuring reproductive concerns of female cancer survivors. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, (34), 94–98.

World Health Organization (2020). *International Agency for Research on Cancer (IARC), Global Cancer Observatory (GCO)*. Available online: <https://gco.iarc.fr>.

Wright, J. D., Jorge, S., Tergas, A. I., Hou, J. Y., Burke, W. M., Huang, Y., Hu, J. C., Ananth, C. V., Neugut, A. I., & Hershman, D. L. (2016). Utilization and Outcomes of Ovarian Conservation in Premenopausal Women with Endometrial Cancer. *Obstetrics and gynecology*, 127(1), 101–108.

Xiao, S., Zhang, J., Romero, M. M., Smith, K. N., Shea, L. D., & Woodruff, T. K. (2015). In vitro follicle growth supports human oocyte meiotic maturation. *Scientific reports*, 5, 17323.

Yang, B. Y., Gulinazi, Y., Du, Y., Ning, C. C., Cheng, Y. L., Shan, W. W., Luo, X. Z., Zhang, H. W., Zhu, Q., Ma, F. H., Liu, J., Sun, L., Yu, M., Guan, J., & Chen, X. J. (2020). Metformin plus megestrol acetate compared with megestrol acetate alone as fertility-sparing treatment in patients with atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated endometrial cancer: a randomised controlled trial. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 127(7), 848–857.

Yoshihara, M., Kajiyama, H., Tamauchi, S., Suzuki, S., Takahashi, K., Matsui, S., & Kikkawa, F. (2019). Prognostic factors and effects of fertility-sparing surgery in women of reproductive age with ovarian clear-cell carcinoma: a propensity score analysis. *Journal of gynecologic oncology*, 30(6), e102.

Yokoyama, Y., Moriya, T., Takano, T., Shoji, T., Takahashi, O., Nakahara, K., Yamada, H., Yaegashi, N., Okamura, K., Izutsu, T., Sugiyama, T., Tanaka, T., Kurachi, H., Sato, A., Tase, T., & Mizunuma, H. (2006). Clinical outcome and risk factors for recurrence in borderline ovarian tumours. *British journal of cancer*, 94(11), 1586–1591.