

Grzegorz Panek, Piotr Sobiczewski, Paweł Derlatka,
Jarosław Gmyrek, Izabela Ziółkowska-Seta

Received: 12.11.2006

Accepted: 04.12.2006

Published: 31.12.2006

Modern therapeutic modalities enabling preservation of procreative potential in women treated for genital malignancies

Współczesne możliwości oszczędzenia zdolności do rozrodu u kobiet leczonych z powodu nowotworów narządu rodneho

Современные возможности сохранения способности размножения у женщин, которые лечились в связи с новообразованиями в детородном органе

Correspondence to: Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, Centrum Onkologii

– Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Source of financing: Department own sources

Summary

Recent decade saw a significant progress in the diagnosis of prognostically important features of neoplasm, in particular those influencing critically the choice of techniques and protocols of oncological treatment. Principles of therapeutic approach to patients with genital malignancies, which were valid in the past, most often neither took into consideration the age of patients, nor was the issue of preservation of procreative functions considered as clinically important. In recent years, the situation in this area underwent a dramatic change. In patients of procreative age, the measure of therapeutic success is not as much standard parameters, e.g. long-term survival rate or recurrence risk, but rather overall quality of life and in particular preservation of ability to procreate. At present, in most locations of early-stage female genital malignancy, there is a possibility to spare procreative function. Based on reports in recent publications, we undertook a review of current views on management of malignancies of uterine cervix, uterine mucosa and ovary enabling preservation of procreative potential of women involved.

Key words: uterine cervix cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, sparing treatment, preservation of fertility

Streszczenie

Ostatnie dziesięciolecie to czas, w którym dokonał się znaczący postęp w rozpoznawaniu istotnych prognostycznie czynników charakteryzujących nowotwór, zwłaszcza tych, które w sposób znaczący wpływają na wybór metody leczenia onkologicznego. Obowiązujące w przeszłości zasady postępowania terapeutycznego stosowane w leczeniu nowotworów złośliwych narządu rodneho najczęściej nie uwzględniały wieku pacjentek i możliwości oszczędzenia funkcji rozrodczych jako istotnego klinicznie elementu. Sytuacja w tym zakresie uległa w ostatnich latach zasadniczej zmianie. U chorych w wieku rozrodczym miarą sukcesu terapeutycznego są obecnie nie tylko typowe parametry, jak odsetek wieloletnich przeżyć czy też ryzyko nawrotu, ale również jakość życia – w tym szczególnie zachowanie zdolności do rozrodu. Obecnie w większości lokalizacji wczesnych postaci nowotworów narządów płciowych kobięcych istnieje możliwość oszczędzenia zdolności do prokreacji. Bazując na doniesieniach współczesnego piśmiennictwa, dokonano przeglądu aktualnych stanowisk i opinii na leczenie nowotworów szyjki macicy, błony śluzowej macicy oraz jajnika z oszczędzeniem zdolność do rozrodu.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, rak błony śluzowej macicy, rak jajnika, leczenie oszczędzające, zachowanie płodności

Содержание

Последнее десятилетие это время, когда совершился значительный прогресс в распознавании существенных прогностических факторов характеризующих новообразования, особенно такие, которые значительным образом влияют на избрание метода онкологического лечения. Правила терапевтического поведения, которые раньше в обязательном порядке применялись при лечении злокачественных новообразований в детородном органе, очень часто не принимали во внимание возраст пациенток и возможность сохранения генеративных функций как существенного клинического элемента. В последние годы положение в этой области существенно изменилось. Свидетельством терапевтического успеха у больных в генеративном возрасте в настоящее время являются не только типичные параметры, как процент многолетней жизни или риск рецидива заболевания, но также качество жизни в том числе особенно сохранение способности к размножению. Теперь в большинстве случаев появления ранних видов новообразований в женских половых органах существует возможность сохранения способности воспроизведения потомства. На основании сообщений в современной литературе предмета в работе дается обозрение актуальных точек зрения и мнений относительно лечения новообразований в шейке матки, в слизистой оболочке матки, а также в яичнике при сохранении способности размножения.

Ключевые слова: рак шейки матки, рак слизистой оболочки матки, рак яичника, лечение консервативное, сохранение плодovitости

Treatment of genital tract malignancies in young women is an extremely important clinical problem. A serious sequel of oncological therapy, be it surgery or radiotherapy, is permanent damage of gonads with unavoidable loss of ability to procreate. Recent decade brought about a significant progress in the diagnosis of prognostically important features characterizing the neoplasm. Their precise determination enable definition of a subpopulation of patients with genital malignancies, who do not require total resection of their uterus or ovaries. Furthermore, safety of such policy has been confirmed both in the aspect of permanent cure rates and recurrence rates. The aim of this paper is to review current opinions concerning sparing treatment options for female genital malignancies with special emphasis on preservation of procreative potential.

CERVICAL CANCER

According to the National Tumour Registry, cervical cancer in Poland constitutes 7.6% of all malignant neoplasms in women⁽¹⁾. In spite of a general decrease in incidence of this malignancy, we are currently witnessing an increasing incidence of cervical cancer in younger age groups, particularly in women aged 20-39⁽¹⁾, particularly of the adenomatous type of this tumour. Recently, more and more papers appear, presenting treatment outcomes with special emphasis on preservation of fertility in patients with cervical cancer. Selection of treatment strategy depends mainly on clinical stage of the tumour and on the patient's age. In early clinical stages (I A to II A), the modality of choice is surgical treatment. An unquestionable advantage of this kind of ther-

Leczenie nowotworów narządów płciowych u młodych kobiet stanowi bardzo istotny problem kliniczny. Następstwem leczenia onkologicznego – chirurgii czy radioterapii, jest trwale uszkodzenie gonad z nieuchronną utratą zdolności do prokreacji. Ostatnie dziesięciolecie przyniosło znaczący postęp w rozpoznawaniu istotnych prognostycznie czynników charakteryzujących nowotwór. Precyzyjne ich określenie pozwoliło wyodrębnić subpopulację chorych na nowotwory narządu rodnegо, które nie wymagają całkowitego usunięcia macicy czy jajników. Co więcej, potwierdzono bezpieczeństwo takiego postępowania zarówno w aspekcie odsetka trwałych wyleczeń, jak i częstości nawrotów. Celem pracy jest przegląd współczesnych poglądów na leczenie oszczędzające nowotworów narządu rodnegо z uwzględnieniem zachowania zdolności do rozrodu.

RAK SZYJKI MACICY

Według Krajowego Rejestru Nowotworów rak szyjki macicy w Polsce stanowi 7,6% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe wśród kobiet⁽¹⁾. Pomimo tendencji spadkowej zachorowalności na raka szyjki macicy, w ostatnim czasie obserwuje się tendencję wzrostową zachorowań w coraz młodszych grupach wiekowych, szczególnie wśród kobiet pomiędzy 20. a 39. rokiem życia⁽¹⁾, zwłaszcza na gruczołową postać nowotworu. Ostatnio pojawia się coraz więcej prac przedstawiających wyniki leczenia z zachowaniem płodności u chorych na raka szyjki macicy. Wybór metody leczenia jest uzależniony przede wszystkim od stopnia klinicznego zaawansowania oraz wieku pacjentek. We wczesnych stopniach: od I A do II A, postępowaniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne. Jego niewątpliwą zaletą u mło-

apy is the possibility of sparing the ovaries and their endocrine function⁽²⁾. Management of an *adenocarcinoma in situ* (ACIS) was the subject of numerous studies, which served a basis for development of particular therapeutic protocols. Nevertheless, treatment of this form of tumour remains a controversial issue. Widely accepted therapeutic modalities include: electrosurgical resection of the entire zone of malignant transformation using a large loop or electrocoagulation⁽²⁾. In the past, ACIS was treated surgically by hysterectomy. At present, in view of the fact that in many women the neoplasm is detected at a reproductive age, more sparing techniques are preferred^(2,3). Choice of treatment option depends on the following factors: patient's age and her willingness to preserve fertility. It should be kept in mind, that ACIS may be multifocal in 5-15% of cases. It is recommended, that the depth of cut should not be less than 2 cm, while in the case of non-radical first surgery recommended is surgical coagulation or hysterectomy, keeping in mind guidelines listed below⁽⁴⁾.

STAGE I A2 CERVICAL CANCER

Cervical cancer at this stage is diagnosed based on microscopic study of excised cone of uterine cervix. If there is no infiltration of vascular space and cancer-free surgical margins are unequivocally confirmed, this scope of treatment is considered sufficient. In the case of infiltration of lymph vessels, management of choice is surgery, consisting in extension of scope of procedure by laparoscopic biopsy of ilio-obturator lymph nodes.

STAGE I B AND II A CERVICAL CANCER

Standard method in the treatment of cervical cancer at this stage is radical surgery consisting in excision of uterus, adnexa, parametrium, vaginal cuff and pelvic lymph nodes. Currently, in young women, increasingly often we consider fertility-sparing treatment in selected cases. In recent literature, there is a spurt of interest in radical trachelectomy in the treatment of early-stage cervical cancer. As may be deduced from the literature⁽⁴⁻⁶⁾, recurrence rate after trachelectomy is 0-8% and is similar to that after radical hysterectomy, consideration of trachelectomy in selected cases seems justified. The following types of trachelectomy are referred to in the literature: radical abdominal trachelectomy and laparoscopic trachelectomy (abdominal and vaginal).

Radical abdominal trachelectomy

In 1997, Smith et al. were the first to describe 2 patients with cervical cancer, who underwent radical abdominal trachelectomy⁽⁷⁾. In the next year, Shepherd et al.⁽⁸⁾ reported on a pilot study including 10 cases, emphasizing the fact, that radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy may be as effective therapeutic modality

dych kobiet jest możliwość zachowania jajników z ich funkcją hormonalną⁽²⁾. Postępowanie w przypadku raka gruczołowego *in situ* (*adenocarcinoma in situ*, ACIS) jest przedmiotem licznych badań, na podstawie których opracowano odpowiednie protokoły terapeutyczne. Leczenie tej postaci nowotworu pozostaje sprawą kontrowersyjną. Do powszechnie uznanych metod terapeutycznych należą: wycięcie elektrochirurgiczne strefy przekształceń z zastosowaniem dużej pętli lub konizacja⁽²⁾. W przeszłości ACIS leczono chirurgicznie, usuwając macicę. Obecnie jednak, z uwagi na fakt, że u wielu kobiet nowotwór ten rozpoznawany jest w wieku rozrodczym, preferowane są bardziej oszczędzające metody leczenia^(2,3). Wybór metody terapeutycznej zależy od następujących czynników: wieku chorej i chęci zachowania płodności. Należy pamiętać o tym, że ACIS występuje wielogniskowo w około 5-15% przypadków. Zaleca się, aby głębokość zastosowanego cięcia nie była mniejsza niż 2 cm, natomiast wobec braku radykalności w pierwszym zabiegu, wskazane jest wykonanie konizacji chirurgicznej lub usunięcie macicy, z uwzględnieniem zaleceń podanych poniżej⁽⁴⁾.

RAK SZYJKI MACICY W STOPNIU I A2

Raka szyjki macicy w tym stopniu zaawansowania rozpoznajemy na podstawie badania mikroskopowego usuniętego stożka szyjki macicy. W przypadkach bez naciekania przestrzeni naczyniowej i potwierdzenia wolnych marginesów chirurgicznych leczenie o takim zakresie uznane jest za wystarczające. Postępowaniem z wyboru w przypadku zajęcia naczyń chłonnych jest leczenie chirurgiczne, które polega na rozszerzeniu operacji o laparoskopową biopsję węzłów chłonnych biodrowo-zasłonowych.

RAK SZYJKI MACICY W STOPNIACH I B I II A

Chociaż metodą standardową w leczeniu raka szyjki macicy w tych stopniach zaawansowania jest radykalna chirurgia, polegająca na usunięciu macicy, przydatków, przymacicz, mankietu pochwy oraz węzłów chłonnych miednicy, to jednak coraz częściej rozważa się w nich zastosowanie leczenia oszczędzającego płodność u młodych kobiet, w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach.

W ostatnim czasie coraz więcej uwagi poświęca się radykalnej trachelektomii w leczeniu wczesnej postaci raka szyjki macicy. Ponieważ, jak wynika z piśmiennictwa⁽⁴⁻⁶⁾, odsetek nawrotów po trachelektomii waha się od 0 do 8% i jest porównywalny z częstością nawrotów po radykalnej histerektomii, rozważenie terapii z zastosowaniem trachelektomii jest coraz częściej celowe. W literaturze spotykane są następujące rodzaje trachelektomii: radykalna trachelektomia brzuszna oraz trachelektomia laparoskopowa (brzuszna i pochwowa).

as hysterectomy m. Wertheim. Ungar et al.⁽⁵⁾ presented treatment outcome in 33 patients with stage IA2-IB cervical cancer. They confirmed similar effectiveness of radical abdominal trachelectomy and radical hysterectomy.

Laparoscopic abdominal trachelectomy

Detailed description of radical abdominal trachelectomy and laparoscopic lymphadenectomy in a 32-y.o. patient with cervical cancer was provided by Hatami et al.⁽⁶⁾ Based on microscopic examination of cervical cone, she was diagnosed with an ACIS invading vascular space. After 1-year follow-up, the patient remains recurrence-free, but currently does not attempt to conceive. The authors emphasize, that this therapeutic option should be considered cautiously and only in women who will procreate.

Vaginal laparoscopic trachelectomy

An analysis of treatment outcome in 16 patients with cervical cancer, who underwent laparoscopic vaginal trachelectomy with pre- or postoperative chemotherapy is presented by Shen et al.⁽⁹⁾ Mean age of these patients was 29 y. At 13 months' follow-up, recurrence was seen in one case only (6%). The authors highlight the need for a very careful selection of patients for such a sparing treatment and obligatory consideration of all risk factors for tumour recurrence. An analysis of 75 women with cervix cancer treated by radical vaginal trachelectomy, thereof 50 subsequently became pregnant, were presented by Plante et al.⁽¹⁰⁾ All these pregnancies took place in 31 women. Mean age of these patients was 32 y. Significant role of vaginal laparoscopic trachelectomy, both in preservation of fertility and ultimate outcome of treatment of the underlying disease has been emphasized also by Krauss et al.⁽¹¹⁾ Roy et al.⁽¹²⁾ presented an analysis of 37 patients treated by the above mentioned technique. They obtained 13 pregnancies without compromising late outcomes of oncological treatment. The same investigators⁽¹²⁾ presented their results with 30 patients with early-stage cervical cancer. At 18 months' follow-up, they noticed 1 recurrence and 6 pregnancies. They too emphasize the need for a very careful selection of patients for this treatment modality. Several reports appeared recently, concerning the use of neoadjuvant chemotherapy in clinical stages I B2 and II A, designed to improve surgical conditions and possibly – to make feasible fertility-sparing procedures⁽¹³⁾. In this setting, neoadjuvant chemotherapy uses the following agents: paclitaxel, ifosfamide and cisplatin⁽¹³⁾.

ENDOMETRIAL CANCER AND ATYPICAL ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

Complex atypical hyperplasia

Combined endometrial hyperplasia and atypia is a condition predisposing for the development of uterine body

Radykalna trachelektomia brzuszna

W 1997 Smith i WSP. po raz pierwszy opisali dwie chore na raka szyjki macicy, u których zastosowano brzuszną radykalną trachelektomię⁽⁷⁾. W następnym roku Shepherd i wsp.⁽⁸⁾ w badaniu pilotowym przedstawili 10 przypadków, zwracając uwagę na fakt, że przeprowadzenie radykalnej trachelektomii i limfadenektomii miedniczej może być równie skuteczną metodą leczenia jak histerektomia sposobem Wertheima. Ungar i wsp.⁽⁵⁾ przedstawili wyniki leczenia 33 chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IA2-IB. Autorzy ci potwierdzili również podobną skuteczność radykalnej trachelektomii brzusznej i radykalnej histerektomii.

Trachelektomia laparoskopowa brzuszna

Szczegółowy opis zastosowania radykalnej brzusznej trachelektomii i laparoskopowej limfadenektomii u 32-letniej pacjentki z rozpoznaniem rakiem szyjki macicy podała Hatami i wsp.⁽⁶⁾ U kobiety na podstawie badania stożka z części pochwowej potwierdzono ACIS (*adenocarcinoma in situ*) z podejrzeniem inwazji przestrzeni naczyniowej. W rocznej obserwacji pacjentka pozostaje bez nawrotu choroby, obecnie nie podejmuje próby zajścia w ciążę. Autorzy zwracają uwagę na fakt, że powyższe leczenie przy tym rozpoznaniu powinno być dokładnie rozważone jedynie u kobiet planujących potomstwo.

Trachelektomia laparoskopowa pochwowa

Analizę wyników leczenia 16 chorych na raka szyjki macicy, u których przeprowadzono laparoskopową trachelektomię pochwową wraz z przed- lub pooperacyjną chemioterapią, zaprezentowali Shen i wsp.⁽⁹⁾ Średnia wieku wynosiła 29 lat. W 13-miesięcznym okresie obserwacji u 1 pacjentki stwierdzono nawrót choroby (6%). Badacze podkreślili konieczność bardzo starannego doboru chorych do leczenia oszczędzającego i rozważenie czynników ryzyka nawrotu procesu nowotworowego. Analizę 75 przypadków chorych na raka szyjki macicy, leczonych z zastosowaniem radykalnej trachelektomii pochwowej, w których uzyskano 50 ciąż przedstawiła Plante i wsp.⁽¹⁰⁾ Powyższą liczbę ciąż uzyskano u 31 kobiet. Średnia wieku chorych wynosiła 32 lata. Znaczącą rolę laparoskopowej trachelektomii pochwowej zarówno w aspekcie zachowania płodności, jak i efektów leczenia choroby podstawowej podkreślili także Krauss i wsp.⁽¹¹⁾ Roy i wsp. przedstawiła analizę 37 pacjentek leczonych powyższą metodą⁽¹²⁾. Uzyskano 13 ciąż bez pogorszenia odległych wyników leczenia. Ci sami badacze⁽¹²⁾ zaprezentowali wyniki leczenia 30 chorych na raka szyjki macicy we wczesnym stopniu zaawansowania. W 18-miesięcznym okresie obserwacji stwierdzono 1 nawrót choroby, uzyskano 6 ciąż. Po raz kolejny autorzy zwrócili szczególną uwagę na potrzebę bardzo dokładnej selekcji pacjentek do tego typu leczenia.

W ostatnim czasie pojawiają się również doniesienia na temat zastosowania chemioterapii neoadiuwantowej

cancer. Recently published data indicate, that nearly 30% of women with histologically verified hyperplasia with atypia, will experience malignant transformation⁽¹⁴⁾. It was also stated, that 25% of women operated on for complex endometrial hyperplasia with atypia, microscopic examination of excised surgical specimens revealed the presence of cancer⁽¹⁵⁾. In women of procreative age, factors predisposing for pathologic overgrowth of endometrium include: primary ovulation disorders, hormone-secreting tumours and side-effects of hormonal therapy (e.g. stimulation of ovulation)⁽¹⁵⁾.

The recommended treatment of complex atypical hyperplasia consists in hysterectomy. In premenopausal women, who want to preserve their procreative potential, hormonal therapy is a viable option. In this setting, the most frequently used hormonal therapy protocols include: medroxyprogesterone acetate (20-40 mg/d), megestrol acetate (80-160 mg/d) or GnRH analogs⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Endometrial biopsy is recommended to assess the effectiveness of hormonal therapy. In the case of failure, the only option is hysterectomy.

In Poland, there are over 3000 new cases of endometrial cancer diagnosed annually⁽¹⁾. Although the peak incidence of this tumour corresponds to the 7th decade, in about 5% of cases it is detected in women under 40. Standard management protocol in women with a diagnosed endometrial cancer consists in surgical excision of uterus and adnexa with intraoperative lymph node biopsy (surgical staging). Location of endometrial cancer and uterine anatomy preclude surgical excision and simultaneous sparing of procreative function. An additional unfavourable factor in young women with endometrial cancer is a frequently preexisting primary infertility.

Hormonal therapy with gestagens is the only way of conservative management of these patients. Choice of agent and dosage are similar to those used in complex atypical hyperplasia of endometrium. Optimal candidates for conservative treatment are women of procreative age, who have fulfilled yet their procreative plans, are not burdened by a many years' long history of infertility, have a highly differentiated endometrial cancer (low grade, G1) and are at an early clinical stage (I A). Before initiating treatment, it is indispensable to perform an utterly careful diagnostic work-up, including guided hysteroscopic biopsy and pelvic MR, in order to exclude myometrial invasion. Detection of persistent tumour after 3 months of gestagen therapy or earlier signs of progression of the neoplastic process, are an indication for immediate institution of radical treatment^(16,17). Until now over 100 cases of young women (median age 29 y.) treated with gestagens for G-1 endometrial cancer have been reported in the literature worldwide. During post-treatment follow-up, 56 live births without tumour progression had been observed⁽¹⁷⁾.

Due to anatomical conditions and tumour biology, endometrial cancer is not an ideal model to test the role

w stopniu zaawansowania I B2, II A mającej na celu stworzenie warunków operacyjnych, dających ewentualną szansę na leczenie oszczędzające płodność⁽¹³⁾. W chemioterapii neoadiuwantowej stosowane są następujące leki: paklitaksel, ifosfamid, cisplatylna⁽¹³⁾.

RAK TRZONU MACICY I HIPERPLAZJA Z ATYPIĄ BŁONY ŚLUZOWEJ MACICY

Hiperplazja złożona z atypią błony śluzowej macicy

Hiperplazja złożona z atypią błony śluzowej macicy jest patologią predysponującą do powstania raka trzonu macicy. Współczesne dane dowodzą, że u około 30% kobiet z potwierdzoną hiperplazją z atypią dochodzi do transformacji w raka⁽¹⁴⁾. Stwierdzono również, że u 25% pacjentek operowanych z powodu hiperplazji złożonej z atypią badanie mikroskopowe usuniętej macicy wykazało obecność raka⁽¹⁵⁾. U kobiet w wieku rozrodczym czynnikami predysponującymi do wystąpienia patologicznego przerostu błony śluzowej macicy są pierwotne zaburzenia owulacji, guzy hormonalnie czynne czy też efekty uboczne zastosowanej hormonoterapii (np. stymulacja owulacji)⁽¹⁵⁾.

Zalecany sposób leczenia atypowej hiperplazji złożonej jest wycięcie macicy. U chorych w wieku przedmenopauzalnym pragnącym zachować potencjał do rozrodu możliwe jest zastosowanie hormonoterapii. Najczęściej stosowane programy hormonoterapii to: octan medroksyprogesteronu w dawce 20-40 mg/dobę, octan megestrolu 80-160 mg/dobę czy też analogi GnRH⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. W celu oceny skuteczności hormonoterapii wykonuje się biopsję *endometrium*. W przypadku braku skuteczności hormonoterapii zaleca się przeprowadzenie operacji wycięcia macicy.

W Polsce każdego roku rozpoznawanych jest ponad 3000 nowych przypadków raka błony śluzowej macicy⁽¹⁾. Mimo że szczyt zachorowań na ten nowotwór przypada na 7. dekadę życia, to w około 5% przypadków rozpoznawany jest u kobiet poniżej 40 lat. Standardowym postępowaniem leczniczym u pacjentek z rozpoznaniem raka błony śluzowej macicy jest operacja wycięcia macicy z przydatkami, z rozszerzeniem o *staging* chirurgiczny (najczęściej węzłowy). Lokalizacja anatomiczna raka *endometrium* i budowa macicy uniemożliwiają przeprowadzenie operacji oszczędzającej zdolność do rozrodu. Dodatkowym czynnikiem obciążającym młode chore na raka błony śluzowej macicy jest rozpoznana już niepłodność. Terapia hormonalna z zastosowaniem gestagenów jest praktycznie jedyną metodą postępowania zachowawczego stosowanego u kobiet z rakiem *endometrium*. Wybór leków oraz dawki nie różnią się od tych stosowanych w przypadku atypowej hiperplazji złożonej. Optymalne kandydatki do leczenia zachowawczego to kobiety w wieku rozrodczym, które nie zrealizowały planów macierzyńskich, nieobciążone

and place of oncological treatment in ensuring favourable oncologic and functional outcomes. In spite of many limitations, in individual cases it is possible to institute gestagen therapy enabling control of the neoplastic process with concomitant sparing of procreative function. In the case of late-stage tumours, hopes for effective procreation are placed on oocyte and embryo cryopreservation techniques and their subsequent implantation in substitute mothers^(18,19). This novel technique is still in the experimental phase and requires solving of several medical, ethical and legal issues before its wider application.

BORDERLINE OVARIAN TUMOURS

Borderline-grade ovarian tumours have been listed as a separate group of neoplasms in the WHO classification system as early as 1973. The main diagnostic criterion for borderline tumour is lack of destructive stromal infiltration; besides, there is multilayered pattern of epithelial cells, altered mitotic activity and nuclear atypia similar to that seen in malignant tumours⁽²⁰⁻²²⁾.

In most cases prognosis is excellent and in about 80% of cases the neoplasm is detected at clinical stage I. If the disease is limited to ovaries only, 5-years' survival rate is over 90% and accounting for all other clinical stages – it is still about 87%⁽²³⁾. In 20-30% of patients, localized lesions may be found beyond the reproductive system, usually in the form of implants within the abdominal cavity. In this setting, the 5-years' survival rate is 45-71%⁽²²⁾. The cornerstone of treatment of borderline tumours is surgical excision. In perimenopausal patients and in cases, where preservation of fertility is not an issue, standard treatment consists in radical hysterectomy with adnexectomy and surgical staging. In young women, who do wish to preserve their fertility, sparing treatment options are indicated. This consists in unilateral adnexectomy or enucleation of cyst^(23,24). Unilateral adnexectomy is a procedure ensuring superior effectiveness of treatment and should be preferred in the case of unilateral lesions. If both ovaries are invaded, sparing treatment consisting in cyst enucleation is warranted, providing that gross total excision of lesions is feasible. Concomitant carrying out of surgical-pathological staging of the disease is indicated, including omentectomy, lavage of peritoneal cavity and peritoneal biopsy⁽²⁵⁻²⁷⁾. Cyst enucleation is preferable over adnexectomy from the point of view of fertility preservation, as it enables sparing a greater mass of ovarian tissue⁽²⁸⁾. Cyst enucleation is a procedure which still gives a chance for pregnancy in women with unilateral adnexa – a consequence of past gynaecological procedures. Excision of ovarian cysts is increasingly frequently performed by laparoscopic technique, which, in this setting requires the use of the “endo-bag” equipment, enabling safe cyst removal without spillage of its content all over peritoneal cavity. Qualification for such

wieloletnim wywiadem niepłodności, z rozpoznaniem nowotworu endometrium o wysokim stopniu dojrzałości histologicznej (G1), w stopniu klinicznego zaawansowania I A. W ocenie przed leczeniem niezbędne jest przeprowadzenie niezwykle starannej diagnostyki z zastosowaniem histeroskopowej biopsji celowanej i badania MR miednicy w celu wykluczenia naciekania błony mięśniowej macicy. Stwierdzenie przetrwałego nowotworu po 3-miesięcznej terapii gestagenowej lub wcześniejsze objawy progresji procesu nowotworowego stanowią wskazanie do natychmiastowego wszczęcia leczenia radykalnego^(16,17). Dotychczas w piśmiennictwie światowym opisano ponad 100 przypadków młodych kobiet (mediana wieku 29 lat) leczonych gestagenami z powodu raka *endometrium* (g1). W okresie obserwacji po leczeniu odnotowano 56 żywych urodzeń przy braku progresji nowotworu⁽¹⁷⁾.

Z uwagi na warunki anatomiczne, a także swą biologię rak błony śluzowej macicy nie jest optymalnym modelem ilustrującym możliwości leczenia onkologicznego zapewniającego dobry wynik onkologiczny i czynnościowy. Mimo tych ograniczeń w indywidualnych przypadkach, możliwe jest zastosowanie terapii gestagenowej umożliwiającej opanowanie procesu nowotworowego z jednoczesnym oszczędzeniem zdolności do rozrodu. W przypadku nowotworów o wyższym stopniu zaawansowania nowe możliwości posiadania potomstwa stwarzają techniki krioprezewacji oocytów i embriónów z następową implantacją u matek zastępczych^(18,19). Ta nowatorska technika ma nadal charakter eksperymentalny i wymaga rozwiązania wielu problemów medycznych, etycznych i prawnych, zanim znajdzie szersze zastosowanie.

GUZY JAJNIKA O GRANICZNEJ ZŁOŚLIWOŚCI

Guzy o granicznej złośliwości zostały wyszczególnione w klasyfikacji WHO jako oddzielna grupa nowotworów w 1973 roku. Podstawowym kryterium rozpoznania guza granicznego jest brak destrukcyjnego naciekania podścieliska, ponadto stwierdza się nawarstwianie komórek nabłonka, zmiany aktywności mitotycznej i atypię jądrową zbliżoną do guza złośliwego⁽²⁰⁻²²⁾. Rokowanie u większości pacjentek jest bardzo dobre, a nowotwór u około 80% chorych wykrywany jest w I stopniu klinicznego zaawansowania. Przeżycia 5-letnie w przypadkach choroby ograniczonej do jajników wynoszą ponad 90%, natomiast włączając pozostałe stopnie zaawansowania około 87%⁽²³⁾. U 20-30% pacjentek stwierdza się zmiany zlokalizowane również poza narządem rodzimym, najczęściej w formie wszczepów w obrębie jamy brzusznej, a przeżycia 5-letnie wynoszą wówczas od 45 do 71%⁽²²⁾.

Podstawową metodą leczenia guzów o granicznej złośliwości jest chirurgia. U chorych w wieku okołomeno-

procedures must take into account size of the tumour and its character. In the case of tumours over 5-6 cm in diameter, the risk of accidental rupture of cyst is increased and might require the use of larger bags and trocars of over 15 mm, or performance of formal laparotomy.

Surgical management of borderline malignancy tumours should be individually tailored, particularly in young women with late-stage tumours. Presence of non-invasive metastases outside the genital system does not disqualify the patient from sparing treatment options, if fertility is to be preserved. In such patients, it is possible to perform sparing surgery, e.g. unilateral adnexectomy, enucleation of cyst or partial resection of the ovary, as well as excision of all macroscopic tumour foci located outside the reproductive organs, most often within the omentum and pelvic peritoneum.

Sparing treatment is a standard in young women, when preservation of reproductive function is an issue. This approach enables 20-50% of women to get pregnant, either naturally or with medical support^(28,29). Recurrences after sparing therapy are more frequent than in patients, who underwent radical surgical therapy^(29,30). Local recurrence after cyst enucleation is seen in about 15-20% of patients, particularly after cyst enucleation. Recurrences are located within preserved ovaries and their microscopic appearance is consistent with borderline tumour. Close monitoring of these patients enables an earlier detection and more effective surgical treatment^(25,30).

OVARIAN CANCER

Recently, we are witnessing an increasing incidence of ovarian cancer. In Poland, 3267 new cases have been registered in 2002, thereof nearly 30% have been detected in stages I and II⁽¹⁾. Incidence of ovarian cancer increases with age. Peak incidence is in 6th and 7th decades, but nearly 15% of diagnoses of ovarian cancer concerns women under 40^(1,31) and 8% of ovarian cancer cases is diagnosed in patients under 35^(31,32).

Standard management of ovarian cancer consists in primary surgical excision, encompassing hysterectomy, adnexectomy, omentectomy, appendectomy, biopsy of ilio-obturator and periaortal lymph nodes and sampling of peritoneal fluid for cytological examination (if absent – peritoneal lavage, smear and sampling of peritoneal membrane). Initial surgery is supplemented by chemotherapy using paclitaxel and platinum derivatives. In young, nulliparous women in early clinical stage of the disease and wishing to preserve their ability to procreate, radicality of surgery may be limited to unilateral adnexectomy with an adequate surgical staging.

Results of studies recruiting patients with borderline ovarian cancer and those with germ-cell ovarian tumours treated by sparing surgery with preservation of procreative functions were very good⁽³³⁻³⁵⁾ and encouraged wider application of this therapeutic strategy in women with

pauzalnym oraz w tych przypadkach, w których nie wchodzi w grę zachowanie płodności, standardowym postępowaniem jest całkowite usunięcie macicy z przydatkami, sieci oraz *staging* chirurgiczny. U kobiet młodych pragnących zachować płodność wskazane jest leczenie oszczędzające, które może polegać na jednostronnym usunięciu przydatków, lub wyluszczenie torbieli^(23,24). Jednostronne usunięcie przydatków jest zabiegiem zapewniającym większą skuteczność leczenia i powinno być preferowane w przypadku zmian jednostronnych. Jeżeli zmiany występują w obu jajnikach, można podjąć próbę leczenia oszczędzającego i wyluszczenia torbieli pod warunkiem, że możliwe jest całkowite makroskopowe usunięcie zmian. Wskazane jest jednocześnie wykonanie chirurgiczno-patologicznej oceny zaawansowania choroby, obejmującej usunięcie sieci, *washing* i biopsję otrzewnej⁽²⁵⁻²⁷⁾. Wyluszczenie torbieli jest preferowane z punktu widzenia zachowania płodności, ponieważ pozwala pozostawić większą masę tkanki jajnikowej⁽²⁸⁾. Jest to także zabieg dający szansę na zajście w ciążę kobietom, które mają wyłącznie jedno przydatki wskutek przebytych wcześniej operacji ginekologicznych. Operacje usunięcia torbieli jajników coraz częściej wykonywane są metodą laparoskopową, co wymaga dodatkowo zastosowania worków endo-bag pozwalających na bezpieczne wydobycie torbieli bez rozlania treści w obrębie otrzewnej. Kwalifikacja do takich zabiegów powinna uwzględniać wielkość guza i jego charakter. W przypadku guzów o średnicy powyżej 5-6 cm ryzyko akcydentalnego pęknięcia torbieli jest wyższe i może wymagać zastosowania worków o większej średnicy oraz trokarów 15 mm albo wykonania laparotomii. Postępowanie chirurgiczne w guzach o granicznej złośliwości powinno być zindywidualizowane, zwłaszcza u kobiet młodych z nowotworem w wyższych stopniach zaawansowania. Obecność wszczepów poza narządem rodnym o charakterze nieinwazyjnym nie decyduje o braku możliwości na leczenie oszczędzające, jeżeli w grę wchodzi zachowanie płodności. U takich chorych możliwe jest wykonanie operacji oszczędzającej, np. usunięcia jednostronnego przydatków, wyluszczenia torbieli lub częściowej resekcji jajnika oraz usunięcia wszystkich makroskopowych ognisk nowotworu zlokalizowanych poza narządem rodnym, najczęściej w sieci i otrzewnej miednicy.

Leczenie oszczędzające jest standardem u kobiet młodych, jeśli w grę wchodzi zachowania funkcji rozrodczych, i pozwala w około 20-50% uzyskać ciążę w sposób samoistny lub wspomagany^(28,29). Nawroty po leczeniu oszczędzającym występują częściej niż u chorych, które przeżyły radykalne leczenie chirurgiczne^(29,30). Wznowy miejscowe po wyluszczeniu torbieli obserwuje się u około 15-20% pacjentek, zwłaszcza po wyluszczeniu torbieli. Nawroty są zlokalizowane w obrębie pozostawionych jajników, mają utkanie histologiczne guza granicznego, a przy ścisłej obserwacji takich chorych są

early-stage ovarian cancer. Several earlier publications indicate, that unilateral adnexectomy with preservation of reproductive function in young women with stage I ovarian cancer provides satisfactory results⁽³⁶⁻³⁹⁾.

Survival rates in women with early-stage ovarian cancer are in the 80-95% range⁽⁴⁰⁾. Earlier studies^(41,42) did not reveal any difference in 5-year survival rates in women treated sparingly as compared with the group of patients undergoing radical surgery. Other investigators obtained a 98% 5-year survival rate and a 93% 10-year survival rate in stage I ovarian cancer patients treated sparingly⁽³⁷⁾. In a multicentre trial published in 2005, Morice et al. proved, that 5-year survival for the whole group of women treated conservatively was 84% (stage IA – 30 pts; stage IC – 3 pts; stage II A – 1 pt), while for stage IA patients only this was 87%. Therefore these authors conclude, that sparing treatment should not be instituted in clinical stages past IA⁽³⁶⁾.

In a large-scale study including 84 patients with stage I disease treated sparingly, Zanetta et al.⁽³⁵⁾ noticed only 5 recurrences (6%), as compared with a control group treated radically, where 5 recurrences among 43 patients have been noticed (12%). None of the patients undergoing radical surgery has had tumour foci in the contralateral ovary⁽³⁵⁾. In past retrospective studies, prevalence of metastases to the contralateral ovary ranged from 7 to 33%, but, as a rule, these studies included patients with more advanced disease and those harboring visible lesions in the contralateral ovary^(35,36). A review of recent literature revealed, that only 3 out of 118 patients with stage I disease (2.5%) have documented neoplastic lesions in grossly intact contralateral ovary. Due to low risk of microscopic lesions in the contralateral ovary, there is no need for its histological verification. Recurrence rate within the residual ovary is estimated at 7%^(35,36).

Institution of adjuvant chemotherapy in stage I patients after unilateral adnexectomy depends on the type and histological grade of the tumour. Adjuvant chemotherapy does not influence survival in patients with well-differentiated stage I A ovarian cancer, but contrariwise it

również wcześniej wykrywane i mogą być skutecznie leżone chirurgicznie^(25,30).

RAK JAJNIKA

W ostatnich latach obserwuje się tendencję wzrostową zachorowalności na raka jajnika. W Polsce w 2002 zanotowano 3267 nowych przypadków tego nowotworu, z czego tylko około 30% rozpoznano w I i II stopniu zaawansowania⁽¹⁾. Częstość występowania raka jajnika wzrasta wraz z wiekiem. Chociaż szczyt zachorowań przypada na 6.-7. dekadę życia, to jednak około 15% jego rozpoznań dotyczy kobiet poniżej 40. roku życia^(1,31), a 8% raków jajnika w pierwszym stopniu zaawansowania jest diagnozowanych u chorych poniżej 35. roku życia^(31,32). Standardem postępowania w tym nowotworze jest pierwotny zabieg operacyjny, obejmujący usunięcie macicy z przydatkami, sieci większej, wyrostka robaczkowego, biopsję węzłów biodrowo-zasłonowych oraz okołoaortalnych, jak również pobranie płynu do badania cytologicznego, a przy jego braku pobranie popłuczyn i wykonanie licznych wymazów, a także pobranie wycinków z otrzewnej. Uzupełnieniem pierwotnej chirurgii jest chemioterapia z zastosowaniem paklitakselu oraz pochodnych platyny. U młodych, nieposiadających dzieci kobiet, z wczesnym stopniem zaawansowania choroby oraz chcących zachować zdolność do prokreacji, radykalność zabiegu może być zmniejszona do jednostronnego usunięcia przydatków z adekwatnym *stagingiem* chirurgicznym.

Wyniki badań u pacjentek z nowotworami jajnika o granicznej złośliwości, jak również z nowotworami germinalnymi jajnika leczonych oszczędzającą chirurgią z zachowaniem zdolności do prokreacji były bardzo dobre⁽³³⁻³⁵⁾ i zachęcają do wprowadzenia tej metody we wczesnych stopniach zaawansowania raka jajnika. Kilka wcześniejszych publikacji udowodniło, że jednostronne usunięcie przydatków u młodych kobiet z rakiem jajnika w I stopniu zaawansowania z zachowaniem funkcji rozrodczych daje zadawalające wyniki⁽³⁶⁻³⁹⁾.

Authors <i>Autorzy</i>	Number of patients <i>Liczba pacjentek</i>	Recurrence <i>Nawroty</i>	Pregnancy <i>Ciąża</i>	Pregnancy resulting in full-term delivery <i>Ciąża zakończona porodem o czasie</i>	Deaths <i>Zgony</i>
Zanetta et al. ⁽³⁵⁾ <i>Zanetta i wsp. 2001⁽³⁵⁾</i>	84	5	33	22	3
Raspagliesi et al. ⁽³⁸⁾ <i>Raspagliesi i wsp. 1997⁽³⁸⁾</i>	10	0	3	3	0
Morice et al. ⁽³⁶⁾ <i>Morice i wsp. 2001⁽³⁶⁾</i>	34	10	10	7	4
Colombo et al. ⁽⁴¹⁾ <i>Colombo i wsp. 1994⁽⁴¹⁾</i>	24	3	7	6	2

Table 1. Outcome of sparing treatment in women with ovarian cancer

Tabela 1. Wyniki oszczędzającego leczenia u pacjentek z rakiem jajnika

does improve survival in patients with non-differentiated or moderately differentiated stage I A tumors^(40,42,43). Patients in the stage IC and those with clear-cell ovarian cancer have a poor prognosis and all should undergo adjuvant chemotherapy^(41,44).

In young women, sparing surgical treatment enables preservation of fertility and endocrine function. Among 84 patients analyzed by Zanetta et al.⁽³⁵⁾, 25 women became pregnant 33 times, thereof 22 pregnancies resulted in full-term child-birth (17 vaginal deliveries and 4 caesarean sections). Raspagliesi et al.⁽³⁸⁾ noted 3 pregnancies and 9 normally menstruating women among 10 patients treated sparingly.

Results of sparing therapies are presented in the table 1. Patients with stage II and stage III ovarian cancer managed sparingly constitute an extremely small subgroup (isolated cases in a few studies only). Therefore, it is impossible to draw any clear-cut conclusions based on available material concerning these patients.

Prognosis in early-stage ovarian cancer is significantly better than in late-stage disease. We must remember though, that not all early-stage patients will be cured even after radical surgery with subsequent chemotherapy. Studies ICON1 and Action⁽⁴²⁾ enrolling 925 patients, revealed a 76% 5-year disease-free survival rate and a 82% overall 5-year survival in patients undergoing surgery and adjuvant chemotherapy. After sparing treatment, recurrence rate was 11.8% and mortality rate – 5.9%.

Excision of the residual ovarian tissue after cessation of procreative activity still remains a matter of debate. In patients with recurrence diagnosed long time after primary sparing treatment, this strategy appears justified. Young women should undergo genetic study which may determine objectively their individual risk. Every case should be considered on an individual basis and treatment tailored accordingly.

Sparing treatment is a viable option in young women with early-stage ovarian cancer, who wish to maintain their procreative potential. Survival of patients thus treated is similar to the outcome of women subjected to radical surgery.

Przeżycia kobiet z wczesnym stopniem zaawansowania raka jajnika mieszczą się w granicach od 80 do 95%⁽⁴⁰⁾. Wcześniejsze badania nie wykazały^(41,42) różnic w przeżyciach 5 letnich u chorych leczonych oszczędzająco w porównaniu z grupą pacjentek operowanych radykalnie. Inni badacze wykazali 98% przeżyć 5-letnich oraz 93% przeżyć 10-letnich u kobiet leczonych oszczędzająco w I stopniu zaawansowania raka jajnika⁽³⁷⁾. Natomiast w opublikowanym w 2005 roku wielośrodkowym badaniu Morice i wsp. 5-letnie przeżycia dla całej grupy leczonej oszczędzająco wynosiły 84% (30 chorych w I A stopniu zaawansowania, 3 chore w I C oraz jedna chora w II A), a dla pacjentek w I A stopniu zaawansowania 87%. Dlatego też autorzy wnioskowali, że leczenie oszczędzające nie powinno być stosowane w stopniach wyższych od I A⁽³⁶⁾.

W dużym badaniu Zanetty i wsp.⁽³⁵⁾, obejmującym 84 chore w pierwszym stopniu zaawansowania, leczone oszczędzająco, zaobserwowano tylko 5 wznów (6%) w porównaniu z grupą kontrolną leczoną radykalnie, w której stwierdzono 12% wznów (5 wznów na 43 pacjentki). Żadna chora z grupy leczonej radykalnie nie miała ognisk nowotworu w drugim jajniku⁽³⁵⁾. W starszych retrospektywnych badaniach odsetek przerzutów do drugiego jajnika wynosił od 7 do 33%, obejmowały one również chore bardziej zaawansowane oraz ze zmianami makroskopowymi w drugim jajniku^(35,36). W przeglądzie literatury ostatnich lat na 118 pacjentek w I stopniu zaawansowania tylko 3 z nich (2,5%) w makroskopowo niepodejrzanym jajniku miały udokumentowane zmiany nowotworowe. Ze względu na niski procent prawdopodobieństwa zmian mikroskopowych w drugim jajniku przy jego prawidłowym wyglądzie, nie ma konieczności jego weryfikacji histopatologicznej. Wznowa w pozostawionym jajniku występuje w ok. 7% przypadków^(35,36). Stosowanie adiuwantowej chemioterapii u pacjentek po jednostronnym usunięciu przydatków w I stopniu zaawansowania zależy od typu oraz zróżnicowania histologicznego guza. Uzupełniająca chemioterapia nie wpływa na przeżycia chorych z dobrze zróżnicowanym rakiem jajnika w stopniu I A, natomiast (dla kontrastu) chemioterapia poprawia przeżycia pacjentek z niezróżnicowanym i średnio zróżnicowanym rakiem jajnika w stopniu I A^(40,42,43). Chore w I C stopniu zaawansowania oraz z typem jasnokomórkowym nowotworu jajnika mają złe rokowanie i powinny być leczone uzupełniającą chemioterapią^(41,44).

Chirurgiczne leczenie oszczędzające u młodych kobiet pozwala na zachowanie płodności i zabezpieczenie funkcji endokrynnych. Spośród 84 pacjentek obserwowanych przez Zanettę i wsp.⁽³⁵⁾ stwierdzono 33 ciąży u 25 kobiet, w tym 22 porody o czasie (17-PSN; 4-CC). Raspagliesi i wsp.⁽³⁸⁾ zanotowali 3 ciąży u 9 pacjentek regularnie miesiączkujących na 10 chorych leczonych oszczędzająco. Wyniki leczenia oszczędzającego przedstawiono w tabeli 1.

BIBLIOGRAPHY:

PIŚMIENNICTWO:

1. Zatoński W., Tyczyński J.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 1996 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie. Zakład Epidemiologii Nowotworów. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 1999.
2. Krivak T.C.: Adenocarcinoma in situ; a systematic review of therapeutic options and predictors of persistent or recurrent disease. *Obstet. Gynecol. Survey* 2001; 56: 576-575.
3. Tay E.H., Yews W.S., Ho T.H.: Management of adenocarcinoma in situ (ACIS) of the cervix – a clinical dilemma. *Singapore Med. J.* 1999; 40: 36-39.

4. Koliopoulos G., Sotiriadis A., Kyrgiou M. i wsp.: Conservative surgical methods for FIGO stage IA2 squamous cell cervical carcinoma and their role in preserving women's fertility. *Gynecol. Oncol.* 2004; 93: 469-473.
 5. Ungar L., Palfalvi L., Hogg R. i wsp.: Abdominal radical trachelectomy: a fertility preserving option for women with early cervical cancer. *BJOG* 2005; 112: 366-369.
 6. Hatami M., Del Priore G., Chudnoff S.G. i wsp.: Preserving fertility in invasive cervical adenocarcinoma by abdominal radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy. *Arc. Iran Med.* 2006; 9: 413-416.
 7. Smith J.R., Boyle D.C., Corless D.J. i wsp.: Abdominal radical trachelectomy: a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1997; 104: 1196-1200.
 8. Shepherd J.H., Crawford R.A., Oram D.H.: Radical trachelectomy: a way to preserve fertility in the treatment of early cervical cancer. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998; 105: 912-916.
 9. Shen K., Lang J.H., Yang J.X. i wsp.: Analysis of 16 patients with early cervical cancer treated by laparoscopic vaginal radical trachelectomy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2006; 41: 222-225.
 10. Plante M., Renaud M.C., Hoskins I.A. i wsp.: Vaginal radical trachelectomy: a valuable fertility – preserving option in the management of early – stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 2005; 98: 3-10.
 11. Krauss T., Huschmand Nia A., Viereck V. i wsp.: New developments in the treatment of cervical cancer. *Onkologie* 2001; 24: 340-345.
 12. Roy M., Plante M.: Pregnancies after radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer. *Am. J. Obstet. Gynaecol.* 1998; 179: 1491-1496.
 13. Zanetta G., Fei F., Mangioni C.: Chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide and cisplatin for the treatment of squamous cell cervical cancer: The experience of Monza. *Semin. Oncol.* 2000; 27 (supl. 1): 23-27.
 14. Kurman R.J., Kaminski P.F., Norris H.J.: The behaviour of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56: 403-412.
 15. Tavassoli F.A., Kraus F.T.: Endometrial lesions in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Am. J. Clin. Pathol.* 1978; 70: 770-779.
 16. Gotlieb W.H., Beiner M.E., Shalmon B. i wsp.: Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet. Gynecol.* 2003; 102: 718-725.
 17. Gershenson D.M.: Fertility-sparing surgery for malignancies in women. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2005; 34: 43-47.
 18. Juretzka M.M., O'Hanlan K.A., Katz S.L. i wsp.: Embryo cryopreservation after diagnosis of stage IIB endometrial cancer and subsequent pregnancy in a gestational carrier. *Fertil. Steril.* 2005; 83: 1041.
 19. Ravel A., Safran A., Benshushan A. i wsp.: In vitro maturation and fertilization of oocytes from an intact ovary of a surgically treated patient with endometrial carcinoma: case report. *Hum. Reprod.* 2004; 19: 1608-1611.
 20. Ronetti B.M., Kajdacsy-Balla A., Glicks C.B. i wsp.: Mucinous borderline ovarian tumours: point of general agreement and persistent controversies regarding nomenclature, diagnostic criteria and behaviour. *Hum. Pathol.* 2004; 35: 949-960.
 21. Seidman J.D., Soslow R.A., Vang R. i wsp.: Borderline ovarian tumours: diverse contemporary viewpoints on terminology and diagnostic criteria with illustrative images. *Hum. Pathol.* 2004; 35: 918-933.
- Pacjentki z zaawansowanym rakiem jajnika w stopniu II i III, leczone oszczędzająco, stanowiły bardzo nieliczną grupę (pojedyncze przypadki w zaledwie kilku badaniach). Dlatego też nie udało się postawić konstruktywnych wniosków dotyczących tych chorych. Rokowanie dla wczesnych stopni zaawansowania raka jajnika jest zdecydowanie lepsze w porównaniu z zaawansowanym procesem. Musimy zdawać sobie sprawę z faktu, że nie wszystkie pacjentki z wczesnym stopniem zaawansowania będą wyleczone, nawet po radykalnej chirurgii z uzupełniającą chemioterapią. W badaniach ICON 1 i Action⁽⁴²⁾ obejmujących 925 kobiet 5-letni czas wolny od choroby zaobserwowano u 76%, natomiast 5-letnie całkowite przeżycia u 82% chorych z uzupełniającą chemioterapią, po poprzedniej chirurgii. Wznowy po oszczędzającym leczeniu rozpoznano w 11,8% przypadków, podczas gdy zgony stanowiły 5,9%. Usunięcie pozostawionej tkanki jajnikowej po zakończeniu okresu prokreacji nadal pozostaje dyskusyjne. U pacjentek, u których stwierdzono nawrót choroby, ale nie w krótkim czasie po pierwotnym leczeniu oszczędzającym, to postępowanie wydaje się być celowe. Kobiety w młodym wieku powinny mieć wykonane badania genetyczne, które bardziej klarownie określą indywidualne ryzyko. Każdy przypadek powinien być rozważony osobno. Leczenie oszczędzające jest rozsądną alternatywą postępowania u młodych kobiet – we wczesnych stopniach zaawansowania raka jajnika, pragnących zachować zdolności prokreacji. Przeżycia chorych tak leczonych są porównywalne z wynikami leczenia pacjentek poddanych radykalnej chirurgii.
-
22. Bell D.A., Langacre T.A., Prat J. i wsp.: Serous borderline (low malignant potential, atypical proliferative) ovarian tumours: workshop perspective. *Hum. Pathol.* 2004; 35: 934-948.
 23. Bostwick G., Tazelaar H.D., Ballon S. i wsp.: Ovarian epithelial tumours of borderline malignancy – a clinical and pathologic study of 109 cases. *Cancer* 1986; 58: 2052-2065.
 24. Limh-Tan S.K., Cajigas H.E., Scully R.E.: Ovarian cystectomy for serous borderline tumours: a follow up study of 35 cases. *Obstet. Gynecol.* 1988; 72: 775-780.
 25. Seidman J.D., Kurman R.J.: Treatment of micropapillary serous ovarian carcinoma (the aggressive variant of serous borderline tumours). *Cancer* 2002; 95: 675-676.
 26. Gotlieb W.H., Flicker S., Davidson B. i wsp.: Borderline tumours of the ovary: fertility treatment, conservative management and pregnancy outcome. *Cancer* 1998; 82: 141-146.
 27. Heintz A.P., Odicino F., Maisonneuve P. i wsp.: Carcinoma of the ovary. *J. Epidemiol. Biostatistic* 2001; 6: 113-114.
 28. Beiner M.E., Gotlieb W.H., Davidson B. i wsp.: Infertility treatment after conservative management of borderline ovarian tumours. *Cancer* 2001; 92: 320-325.
 29. Tinelli R., Tinelli A., Tinelli F. i wsp.: Conservative surgery for borderline ovarian tumours: a review. *Gynecol. Oncol.* 2006; 100: 185-191.

30. Maneo A., Vignali M., Chiari M.: Are borderline tumours of the ovary safely treated by laparoscopy? *Gynecol. Oncol.* 2004; 94: 387-339.
31. Duska L.R., Chang Y., Flynn C.E. i wsp.: Epithelial ovarian cancer in the reproductive age group. *Cancer* 1999; 85: 2623-2629.
32. Rodriguez M., Nguyen H.N., Averette H.E. i wsp.: National survey of ovarian carcinoma XII. Epithelial ovarian malignancies in women less than or equal to 25 years of age. *Cancer* 1994; 73: 1245-1250.
33. DiSaia P.J.: Fertility-sparing treatment of patients with ovarian cancer. *Comprehens. Ther.* 1990; 16: 35-42.
34. Low J.J., Perrin L.C., Crandon A.J., Hacker N.F.: Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumours. *Cancer* 2000; 89: 391-398.
35. Zanetta G., Bonazzi C., Cantu M. i wsp.: Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumours. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1015-1020.
36. Morice P., Camatte S., El Hassan J. i wsp.: Clinical outcomes and fertility after conservative treatment of ovarian borderline tumours. *Fertil. Steril.* 2001; 75: 92-96.
37. Miyazaki T., Tomoda Y., Ohta M. i wsp.: Preservation of ovarian function and reproductive ability in patients with malignant ovarian tumours. *Gynecol. Oncol.* 1988; 30: 329-341.
38. Raspagliesi F., Fontanelli R., Paladini D., di Re E.M.: Conservative surgery in high-risk epithelial ovarian carcinoma. *J. Am. Col. Surg.* 1997; 185: 457-460.
39. Gonzalez-Lira G., Escudero-De Los Rios P., Salazar-Martinez E., Lazcano-Ponce E.C.: Conservative surgery for ovarian cancer and effect on fertility. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1997; 56: 155-162.
40. Piver M.S., Barlow J.J., Lele S.B.: Incidence of subclinical metastasis in stage I and II ovarian carcinoma. *Obstet. Gynecol.* 1978; 52: 100-104.
41. Colombo N., Chiari S., Maggioni A. i wsp.: Controversial issues in the management of early epithelial ovarian cancer: conservative surgery and role of adjuvant therapy. *Gynecol. Oncol.* 1994; 55: 457-451.
42. Trimbos J.B., Parmar M., Vergote I. i wsp.: International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 95: 105-112.
43. Williams T.J., Dockerty M.B.: Status of the contralateral ovary in encapsulated low grade malignant tumours of the ovary. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1976; 143: 763-766.
44. Young R.C.: Three cycles versus six cycles of adjuvant paclitaxel (taxol)/ carboplatin in early stage ovarian cancer. *Semin. Oncol.* 2000; 27: 8-10.



Skrócona informacja o leku:

Caelyx™ koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. **Skład:** Preparat liposomowy, zawiera chlorowodorek dokсорubicyny zamknięty w liposomach, których powierzchnia pokryta jest metakopolietylenoglikolem (MPEG) oraz substancje pomocnicze. **Wskazania:** Monoterapia raka piersi u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony mięśnia sercowego; leczenie zaawansowanego raka jajnika u pacjentek, u których chemioterapia 1 rzutu związkami platyny zakończyła się niepowodzeniem. **Dawkowanie:** *Rak piersi lub rak jajnika:* Dożylnie w dawce 50 mg/m² pc. co 4 tygodnie do czasu progresji choroby, tak długo jak pacjent toleruje leczenie. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, karmienie piersią. Bezpieczeństwo i skuteczność u pacjentów w wieku poniżej 18 lat nie zostały określone. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Zaleca się, aby wszyscy pacjenci byli rutynowo poddawani czestemu badaniu EKG. Przed rozpoczęciem leczenia preparatem oraz okresowo podczas leczenia powinny być stosowane echokardiograficzny pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory serca, lub lepiej arteriografia metodą wielobrzmową. Każdorazowo w przypadku podejrzenia kardiomiopatii zaleca się rozważenie wykonania biopsji mięśnia sercowego. Ocena czynności lewej komory jest uznawana za obowiązkową przed każdym dodatkowym podaniem preparatu, które przekracza skumulowaną dawkę 450 mg antracyklin/m² pc. w ciągu życia. Należy zachować ostrożność stosując preparat u pacjentów z niewydolnością serca. Należy wykazać ostrożność u pacjentów otrzymujących inne antracykliny. Przed rozpoczęciem leczenia preparatem należy dokonać oceny czynności wątroby stosując standardowe kliniczne testy laboratoryjne. Każdy pacjent otrzymujący dokсорubicynę musi pozostawać pod kontrolą hematologiczną. **Ciąża:** O ile nie jest to absolutnie niezbędne, nie należy stosować preparatu w czasie ciąży. Kobiętom w wieku rozrodczym należy zalecić, aby unikały zajścia w ciążę w czasie gdy one lub ich partnerzy są leczeni preparatem oraz przez 6 m-cy po jego zakończeniu. **Działania niepożądane:** Najczęściej obserwowanym w badaniach klinicznych był rumień dłoni i podszewy (Palmar-Plantar Erythrodysesthesia - PPE) -44,0% - 46,1%. **Pacjentki z rakiem jajnika:** Działania niepożądane obserwowane u ≥ 5% pacjentów: osłabienie, rumień, zmęczenie, gorączka, słabość, zaburzenia błony śluzowej, bóle, bóle brzucha, anoreksja, zaparcia, biegunka, niestrawność, owrzodzenie ust, zapalenie błony śluzowej, zapalenie jamy ustnej, nudności, wymioty, leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, zaburzenia czucia, senność, zapalenie gardła, łysienie, suchość skóry, PPE, zmiany pigmentacji, wysypka, odbarwienie skóry. Działania niepożądane obserwowane u 1% – 5% pacjentów: ból głowy, reakcje alergiczne, dreszcze, zakażenia, bóle w klatce piersiowej, bóle pleców, złe samopoczucie, rozszerzenie naczyń, zaburzenia sercowo-naczyniowe, kandydoza jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie przelyku, nudności i wymioty, zapalenie żołądka, utrudnienie polykania, suchość jamy ustnej, wzdęcia, zapalenie dżiąseł, niedokrwistość niedobarwliwa, obrzęki obwodowe, zmniejszenie masy ciała, odwodnienie, wyniszczenie, ból mięśni, zawroty głowy, bezsenność, niepokój, neuropatia, depresja, nadciśnienie, zaburzenia oddychania, narastający kaszel, wysypka pęcherzykowa, świąd, złuszczające zapalenie skóry, zmiany skórne, wysypka guzkowo-plamkowa, potliwość, trądzik, półpasiec, owrzodzenie skóry, zapalenie spojówek, zaburzenia smaku, zakażenia układu moczowego, bolesne oddawanie moczu i zapalenie pochwy. **Pacjentki z rakiem piersi:** Działania niepożądane obserwowane u ≥ 5% pacjentów: osłabienie, rumień, zmęczenie, gorączka, słabość, zaburzenia błony śluzowej, bóle, bóle brzucha, anoreksja, zaparcia, biegunka, niestrawność, owrzodzenie ust, zapalenie błony śluzowej, zapalenie jamy ustnej, nudności, wymioty, leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, zaburzenia czucia, senność, zapalenie gardła, łysienie, suchość skóry, PPE, zmiany pigmentacji, wysypka, odbarwienie skóry. Działania niepożądane obserwowane u 1% – 5%: ból piersi, kurcze nóg, obrzęki, obrzęki nóg, neuropatia obwodowa, bóle w obrębie jamy ustnej, arytmia komorowa, zapalenie mieszków włosowych, ból kości, bóle mięśniowo-szkieletowe, trombocytopenia, opryszczka warg pochodzenia nieherpetycznego, zakażenia grzybicze, krwawienie z nosa, zakażenia górnych dróg oddechowych, wykwyty pęcherzowe, zapalenie skóry, wysypka rumieniowa, choroby paznokci, łuskowata skóra, łzawienie i niewyraźne widzenie. Częstość klinicznie istotnych odchyłań parametrów laboratoryjnych (stopień III lub IV) w tej grupie była mała i dotyczyła podwyższenia stężenia bilirubiny całkowitej, oraz aktywności AspAT i AlAT. **Wszystkie grupy pacjentów:** reakcje związane z wlewem: reakcje nadwrażliwości, reakcje rzekomoanafilaktyczne, skurcz oskrzeli, skrócony oddech, obrzęk twarzy, uderzenia krwi do głowy, niedociśnienie, rozszerzenie naczyń, pokrzywka, ból pleców, ból w klatce piersiowej, ból głowy, dreszcze, gorączka, nadciśnienie, częstoskurcz, niestrawność, nudności, zawroty głowy, zaburzenia oddychania, zapalenie gardła, wysypka, świąd, potliwość, reakcje w miejscu wstrzyknięcia i interakcje z innymi lekami. **Podmiot odpowiedzialny:** SP Europe 73, rue de Stalle, B-1180 Bruksela Belgia, Pozwolenie EU/1/96/011/001-004. **Przed przepisaniem należy zapoznać się z zatwierdzoną charakterystyką produktu leczniczego.**