

Prawidłowa ciąża u pacjentki po operacji oszczędzającej płodność z powodu raka jajnika w stopniu IC i guza o granicznej złośliwości po stronie przeciwnej

Pregnancy after fertility sparing surgery of ovarian cancer stage IC and borderline tumour on contralateral side

Miłosz Wilczyński¹, Marian Szpakowski², Joanna Lutostawska³, Stanisław Łukaszek⁴, Marek Kucharski⁵, Jacek R. Wilczyński^{2,6}

¹Student Wydziału Lekarskiego, ITS w Klinice Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Klinika Chirurgii Ginekologicznej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;

kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Marian Szpakowski

³Klinika Perinatologii i Ginekologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;

kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Przemysław Oszukowski

⁴Kliniczny Zakład Patomorfologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;

kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Andrzej Kulig

⁵Oddział Położniczo-Ginekologiczny, SPZOZ w Rawie Mazowieckiej;

ordynator Oddziału: dr med. Marek Kucharski

⁶Klinika Ginekologii, Katedra Położnictwa i Ginekologii Operacyjnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi;

kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jacek R. Wilczyński

Przeгляд Menopauzalny 2010; 1: 48–51

Streszczenie

Częstość występowania surowiczego raka jajnika rośnie wraz z wiekiem, a największą zachorowalność notuje się w 7. dekadzie życia. Jednakże nowotwór ten jest stwierdzany również u kobiet w wieku reprodukcyjnym.

Operacje oszczędzające w raku jajnika są zazwyczaj stosowane w przypadku wysoko zróżnicowanych nowotworów złośliwych w stopniu IA wg FIGO. Obecność choroby w wyższych stadiach zaawansowania klinicznego wymaga zwykle radykalizacji zabiegu. Jednakże ze względu na chęć pacjentek do zachowania możliwości reprodukcyjnych podejmowane są próby przeprowadzania tego typu operacji również w takiej sytuacji. W niniejszej pracy prezentujemy przypadek 19-letniej pacjentki z surowiczym rakiem jajnika w stopniu IC i guzem typu *border-line* jajnika po przeciwnej stronie, u której została przeprowadzona oszczędzająca operacja oraz zastosowano 6 cykli leczenia chemicznego cisplatyną i paklitakselem. Pacjentka urodziła zdrowe dziecko po 43 mies. od zabiegu, a ponadto nie wykazano w tym czasie żadnych cech wznowy nowotworu.

Słowa kluczowe: rak jajnika, zabiegi oszczędzające płodność, ciąża

Summary

Serous ovarian cancer prevalence increases with age, and the highest morbidity is reached in women in their seventies. However, this neoplasm is also diagnosed in women in reproductive age.

Fertility sparing surgery is performed in women affected by early stage and low-grade ovarian cancer (IA according to FIGO). The patients' desire to have children forces surgeons to attempt conservative surgery in more advanced stages of ovarian cancer. We present a case of a 19-year-old patient who underwent conservative surgery because of IC epithelial ovarian cancer with borderline tumour on the contralateral ovary. The operation was followed by 6 cycles of adjuvant chemotherapy. 43 months after treatment the patient gave birth and in that time no evidence of recurrence was detected.

Key words: ovarian cancer, fertility sparing surgery, pregnancy

Adres do korespondencji:

Miłosz Wilczyński, Klinika Ginekologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, tel. +48 42 271 15 01, faks +48 42 271 12 21

Wstęp

Częstość występowania surowiczego raka jajnika rośnie wraz z wiekiem, a największa zachorowalność osiągnięta jest w 7. dekadzie życia. Jednakże nowotwór ten jest stwierdzany również u kobiet w wieku reprodukcyjnym. Szacuje się, iż 3–17% surowicznych raków jajnika jest diagnozowanych u pacjentek poniżej 40. r.ż. [1], w tym ok. 7–8% w I stopniu zaawansowania wg FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) przypada na grupę chorych mających mniej niż 35 lat [2, 3].

Radykalną i zarazem zalecaną metodą leczenia pacjentek ze złośliwym, surowiczym rakiem jajnika w stadium zaawansowania wyższym niż IA G1 jest wycięcie macicy, jajników, jajowodów, sieci większej na granicy z poprzecnicą, wyrostka robaczkowego, a ponadto: pobranie wycinków z powierzchni przepony i z otrzewnej (jamy brzusznej, miednicy), biopsja węzłów chłonnych miednicznych/okołoaortalnych, płukanie jamy otrzewnej oraz usunięcie wszystkich widocznych makroskopowo ognisk guza o wielkości powyżej 1 cm. W niektórych przypadkach wymagana jest pooperacyjna chemioterapia i czasami zabieg typu *second-look* lub wtórna cytoredukcja [4]. Jednakże wiele młodych kobiet pragnie zachować płodność. U pacjentek ze stopniem IA G1 powszechnie stosuje się zabiegi oszczędzające, polegające na zachowaniu macicy i chociaż części jajnika [5]. Po operacji wymagany jest długi okres kontrolnych badań wykluczających obecność wznowy. U chorych z wyższymi stopniami raka jajnika stoimy przed dylematem, czy postąpić radykalnie, czy też zdecydować się na postępowanie oszczędzające.

W niniejszej pracy prezentujemy przypadek pacjentki z surowiczym rakiem jajnika w stopniu IC oraz guzem typu *border-line* w jajniku po przeciwnej stronie, poddanej leczeniu chirurgicznemu i chemioterapii, która 43 mies. po operacji urodziła zdrowe dziecko.

Opis przypadku

W listopadzie 2003 r. do Kliniki Chirurgii Ginekologicznej ICZMP została przyjęta 19-letnia pacjentka z powodu bólów podbrzusza oraz 6-miesięcznego okresu wtórnego braku miesiączki. Podczas badania ginekologicznego zlokalizowano dwa ruchome guzy jajników leżące w zatoce Douglasa. Wykonane badania ultrasonograficzne wykazały obecność przestrzeni płynowych – w prawym jajniku o średnicy 60 × 38 mm i w lewym 81 × 65 mm. Wynik badania nie wskazywał na obecność patologicznego unaczynienia, ognisk litych lub brodawek w guzach. Ze względu na niepodejrzany obraz zmian nie oznaczono stężenia Ca-125. Pacjentka została zakwalifikowana do zabiegu laparoskopowego usunięcia zmian. Po wprowadzeniu kamery stwierdzono, że jajnik prawy zawierał gładkościenną torbiel,

natomiast jajnik lewy był całkowicie zajęty przez torbielowaty guz, na powierzchni którego były widoczne brodawkowate wyrośla, niewidoczne w badaniu USG. Na podstawie oceny klinicznej zdecydowano o wykonaniu cystektomii prawostronnej i lewostronnej adnektomii, usuwając zmiany w endobagu. W badaniu doraźnym patomorfolog opisał zmiany jako guzy o raczej granicznej złośliwości, nie mógł jednak wykluczyć wyższego zaawansowania zmian (brak możliwości precyzyjnej śródoperacyjnej oceny dużych guzów). Zdecydowano o konwersji do laparotomii i rozszerzeniu zakresu operacji. Dokonano resekcji sieci większej oraz usunięto wyrostek robaczkowy. Ponadto pobrano wymazy oraz popłuczyny z jamy otrzewnej. Nie uwidoczniono makroskopowych wszczepów guza w jamie brzusznej. Ze względu na młody wiek i plany rozrodcze pozostawiono ok. 1/2 objętości jajnika prawego, prawy jajowód i macicę. Ostateczne, pooperacyjne rozpoznanie histopatologiczne wykazało ogniska inwazji zrębu jajnika prawego, co skutkowało rozpoznaniem raka (*cystadenocarcinoma papillare serosum*), natomiast zmiana po lewej stronie była guzem o granicznej złośliwości (*adenoma papillare serosum casus limitans – surface papilloma*). Wymazy oraz popłuczyny z jamy otrzewnej nie wykazały obecności komórek nowotworowych. Ze względu na obecność brodawkowatych zmian na guzie nowotwór sklasyfikowano jako stopień IC wg FIGO.

Pacjentka została skierowana na chemioterapię; otrzymała 6 cykli leczenia złożonego z cisplatyny i paklitakselu. Miesiąc po zakończeniu terapii powróciła do Kliniki w celu dokonania operacji typu *second-look*. Przeprowadzona laparotomia nie wykazała żadnych makroskopowych zmian, a pobrane wymazy oraz popłuczyny z jamy otrzewnej ponownie nie wykazały obecności komórek atypowych. Wycinki z fragmentu prawego jajnika i pobrane przyczepki sieciowe esicy były wolne od raka. Stężenie Ca-125 wynosiło 11,4 j.m./ml. Po przebytych zabiegach pacjentka była pod kontrolą poradni Regionalnego Ośrodka Onkologicznego oraz rejonowej poradni ginekologicznej.

Pacjentka w ciąży 34 mies. po pierwszej operacji zaszła samoistnie w ciążę, której przebieg był niepowikłany. Do tego czasu oraz w ciąży nie stwierdzono żadnych cech wznowy, a stężenia Ca-125 pozostawały w normie. Pacjentka urodziła zdrowe dziecko siłami natury w 39. tyg. ciąży. Po ok. 5,5 roku od operacji pacjentka ponownie zgłosiła się z powodu narastających dolegliwości bólowych w podbrzuszu. Po wykonaniu badania USG zdecydowano się na laparoskopię diagnostyczną, podczas której potwierdzono obecność łagodnej endometrialnej torbieli pozostawionego jajnika. Wyłuszczone ją i pobrano wycinki oraz popłuczyny z jamy otrzewnej, których ocena histopatologiczna nie wykazała zmian. Wynik stężenia Ca-125 był w granicach normy.

Dyskusja

Rokowanie w przypadku wystąpienia raka jajnika jest zazwyczaj korzystniejsze wśród kobiet przed 40. r.ż. Jest to spowodowane głównie tym, że częściej występują u nich nowotwory złośliwe we wczesnym stopniu klinicznym oraz guzy typu *border-line* [6]. Ze względu na ten fakt oraz chęć posiadania dziecka przez pacjentki wdrożono schematy postępowania oszczędzającego. Dotychczas opublikowano w piśmiennictwie pojedyncze prace kazuistyczne opisujące udane próby zajścia w ciążę u kobiet po leczeniu raka jajnika w stopniu IC [7]. Ponadto, zostały przeprowadzone badania porównujące obie metody operacyjne, oszczędzającą oraz radykalną, wśród pacjentek, u których stwierdzono nowotwory złośliwe w stopniach klinicznych od IA do IC [8, 9]. Morice i wsp. [5] stwierdzili, że zabiegi zachowujące płodność kobiet są możliwe tylko w stopniu IA. Wniosek ten został sformułowany po obserwacji grupy 34 pacjentek, wśród których 24 zostały całkowicie wyleczone i 9 z nich urodziło zdrowe dzieci. Wszystkie chore ujęte w projekcie badawczym, z rozpoznaniem klinicznym raka jajnika IC wg FIGO, miały wznowy. Inni autorzy, którzy przeprowadzili analogiczne badania, doszli do odmiennych konkluzji. Schilder i wsp. [10] osiągnęli zadowalające rezultaty w przypadkach leczenia raka jajnika w stopniu od IA do IC. Przeżycia 5-letnie w grupie 52 pacjentek wyniosły 98%, natomiast 10-letnie – 93%. Warto zaznaczyć, że 17 spośród 24 kobiet doczekało się dziecka. Podobne wyniki zostały uzyskane przez Marchetti i wsp. [11] w grupie 40 chorych. Podawane w ich publikacji przeżycia 5-letnie to 89,2%, a 10-letnie – 83,3%, ponadto 12 pacjentek zaszło w ciążę. Równie zachęcające i optymistyczne wnioski wyciągnięto podczas badań Colombo i wsp. [12], w których kobiety ze stopniem IC stanowiły 43% badanych. Autorzy tych prac stwierdzają, iż zabiegi oszczędzające mogą być zakończone sukcesem nawet u tego typu pacjentek.

Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych we wczesnych stadiach raka jajnika występują sporadycznie. Cass i wsp. [13] stwierdzili, iż częstość przerzutów u pacjentek z rakiem jajnika w I stopniu wg FIGO wynosiła ok. 15%. Wynika z tego, iż szczególnie podczas operacji oszczędzających należy dokonać kompletnej oceny zaawansowania choroby, obejmującej próbkową limfadenektomię (*sampling*) węzłów chłonnych okołoaortalnych/miednicznych oraz zebranie wymazów i popłuczyn z jamy otrzewnej. Procedury te mogą zaważyć na sukcesie klinicznym. Niestety, w opisywanym przez autorów niniejszej pracy przypadku dopiero ostateczne pooperacyjne badanie histopatologiczne wykazało obecność inwazji zrębu jajnika. Z powodu doraźnej oceny guza jako zmiany o wysokim prawdopodobieństwie granicznej złośliwości odstąpiono od limfadenektomii.

Bardzo ważną kwestią w przypadku operacji zachowujących płodność u kobiet z rakiem jajnika jest kontrola

stanu chorej w ciągu długiego okresu po przeprowadzeniu zabiegu. Zanotowane w wielu pracach przypadki wznowy nowotworu świadczą o tym, że leczenie operacyjne i chemioterapia I rzutu nie zawsze są skuteczne. Kontrola zazwyczaj obejmuje okresowe badania kliniczne, ocenę markerów nowotworowych oraz diagnostykę obrazową (USG, TK). Wykazano ogromną przydatność oznaczenia stężenia markera Ca-125 w monitorowaniu stanu pacjentek. Uważa się, że szybsza normalizacja jego poziomu sprzyja dłuższym przeżyciom i rzadszym wznowom [14]. Warto wspomnieć, iż niektórzy autorzy zalecają następowe profilaktyczne usunięcie macicy z przydatkami u kobiet, które już doczekały się dzieci. Ma to na celu zmniejszenie ryzyka związanego z powstaniem wznowy po usuniętym uprzednio raku jajnika [15].

Do niedawna panował pogląd, że chemioterapia powinna być zalecana chorym na raka jajnika, począwszy od stopnia IC wg FIGO [16], ze względu na to, że stosowanie jej w przypadku stopnia IA bądź IB nie daje zauważalnych korzyści. Świadczyły o tym m.in. badania opublikowane przez GICOG, podczas których nie stwierdzono znamienych różnic w całkowitych przeżyciach u pacjentek ze wczesnym stopniem raka jajnika (w st. IA–IB, G2–G3) poddanych lub niepoddanych chemioterapii [17]. Jednakże w 2004 r. na podstawie metaanalizy publikacji z okresu 1965–2004 Elit i wsp. [18] stwierdzili, iż optymalne leczenie chirurgiczne bez następowej chemioterapii wydaje się wystarczające tylko w przypadku zmian w stopniu IA i IB, G1 pod warunkiem dokonania dokładnej ich weryfikacji przez doświadczonego histopatologa. Należy pamiętać, że niskie zróżnicowanie guza (G2–G3) powinno również być czynnikiem decydującym o zastosowaniu chemioterapii. Dotychczas nie objęto badaniami na tyle dużej grupy pacjentek z małym zaawansowanym rakiem jajnika, aby rozwiać istniejące wątpliwości co do wyboru leczenia chemioterapią czy też zrezygnowania z niej w przypadkach bardziej zaawansowanej choroby niż w stopniu IA–IB. Do tej pory miały miejsce dwie próby odpowiedzi na to pytanie. Badania EORTC-ACTION i ICON-1 [19, 20] objęły pacjentki w stopniu klinicznym od I do II (w tym przypadki raka jasnokomórkowego). U pacjentek, u których zastosowano chemioterapię adiuwantową, stwierdzono lepsze wyniki przeżycia całkowitego (OS) oraz dłuższy okres od operacji do wznowy (RFS). W tym świetle zastosowanie leczenia chemicznego w opisywanym w pracy przypadku wydaje się stosowne. Niestety, po chemioterapii występuje w ok. 20–50% przypadków wtórny brak miesiączki wywołany przedwczesnym wygasaniem czynności jajnika (POF), co jest zależne od wieku pacjentki, długości leczenia i zastosowanej dawki [7]. Spontaniczne zajścia w ciążę u kobiet po operacjach usunięcia zmian złośliwych występują w ok. 5–28% [21]. Ze względu na możliwość wystąpienia POF stosuje się w niektórych przypadkach przed operacją pierwotną alternatywne metody zachowania płodności (oprócz

zachowania fragmentu jajnika podczas zabiegu), jak zamrażanie komórek jajowych lub tkanki jajnika. Metody te jednak wydają się mieć małą skuteczność [21].

Piśmiennictwo

1. Smedley H, Sikora K. Age as a prognostic factor in epithelial ovarian carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 839-42.
2. Scully RE. Recent progress in ovarian cancer. *Hum Pathol* 1970; 1: 73-98.
3. DiSaia PJ. Fertility-sparing treatment of patients with ovarian cancer. *Comprehens Ther* 1990; 16: 35-42.
4. Markowska J. Leczenie operacyjne raka jajnika. W: Markowska J. Ginekologia onkologiczna. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner. Wrocław 2006; 880-93.
5. Morice P, Leblanc E, Rey A, et al. Conservative treatment in epithelial ovarian cancer: results of a multicentre study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer) and SFOG (Societe Francaise d'Oncologie Gynecologique). *Hum Reprod* 2005; 20: 1379-85.
6. Carter J, Fowler J, Carlson J, et al. Borderline and invasive epithelial ovarian tumors in young women. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 752-6.
7. Battaglia F, Plotti F, Zullo MA, et al. Successful pregnancy after conservative surgery for stage IC ovarian cancer with serous borderline tumor on contralateral ovary. *Gyn Oncol* 2006; 100: 612-4.
8. Gonzalez-Lira G, Escudero-De Los Rios P, Salazar-Martinez E, et al. Conservative surgery for ovarian cancer and effect on fertility. *Int J Gyn Obstet* 1997; 56: 155-62.
9. Zanetta G, Chiari S, Rota S, et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1030-5.
10. Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gyn Oncol* 2002; 87: 1-7.
11. Marchetti M, Padovan P, Fracas M. Malignant ovarian tumors: conservative surgery and quality of life in young patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19: 297-301.
12. Colombo N, Chiari S, Maggioni A, et al. Controversial issues in the management of early epithelial ovarian cancer: conservative surgery and role of adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 47-51.
13. Cass I, Li AJ, Runowicz CD, et al. Patterns of lymph node metastases in clinically unilateral stage I invasive epithelial ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 56-61.
14. Rocconi RP, Matthews KS, Kemper MK, et al. The timing of normalization of CA-125 levels during primary chemotherapy is predictive of survival in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 242-5.
15. Di Saia PJ. Conservative management of the patient with early gynecologic cancer. *CA Cancer J Clin* 1989; 39: 135-54.
16. NIH Consensus Conference. Ovarian cancer screening, treatment, follow-up. *JAMA* 1995; 6: 491-7.
17. Bolis G. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: Results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chromic phosphate (32P). GICOG: Gruppo Interregional Collaborativo in Ginecologia Oncologica. *Ann Oncol* 1995; 6: 887-93.
18. Elit L, Chambers A, Fyles A, et al. Systematic review of adjuvant care for women with stage I ovarian carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 1926-35.
19. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 113-25.
20. Colombo N, Guthrie D, Chiari S, et al. International collaborative ovarian neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 125-32.
21. Lobo RA. Potential options for preservation of fertility in women. *N Engl J Med* 2005; 353: 64-73.