



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»**

Διεύθυνση Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου



**«ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ»**

*Μεταπτυχιακή εργασία
Ιωάννη Ρήγου*

**Γ΄ Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Νοσοκομείο «Αττικόν»**

Διευθύντρια: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου



ΑΘΗΝΑ 2018

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΓΥΝΑΙΚΕΥΤΙΚΗ -ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Π. Γ. Ν «Αττικόν»

Διευθύντρια: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

**«ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ»**

*Μεταπτυχιακή εργασία
Ιωάννη Ρήγου*

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

Διεύθυνση Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

Αφιέρωση.....

Στη σύζυγο μου και στο γιο μου που μου δίνουν δύναμη καθημερινά

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1.Ευχαριστίες

2.Βιογραφικό σημείωμα

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.

3.1. Εμβρυολογία έξω και έσω γεννητικών οργάνων

3.2. Ανατομία έξω γεννητικών οργάνων θήλεος

3.3.Ανατομία έσω γεννητικών οργάνων θήλεος.

3.4.Φυσιολογία του γυναικείου γεννητικού συστήματος.

4. Καλοήθεις παθήσεις έσω γεννητικών οργάνων.

4.1. Σώματος μήτρας και ενδομητρίου.

4.2. Τραχήλου μήτρας.

4.3. Ωοθηκών και σαλπίγγων.

5. Κακοήθεις παθήσεις έσω γεννητικών οργάνων.

5.1. Μήτρας- Ενδομητρίου.

5.2. Ωοθηκών.

5.3.Τραχήλου.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.

6.Διατήρηση γονιμότητας στον γυναικολογικό καρκίνο.

6.1.Εισαγωγικό μέρος.

6.2. Διατήρηση γονιμότητας στον καρκίνο της ωοθήκης.

6.3.Διατήρηση γονιμότητας στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

6.4. Διατήρηση γονιμότητας στον καρκίνο του ενδομητρίου.

7. Συμπεράσματα.

8. Περίληψη/ Abstract.

9.Βιβλιογραφία.

1. Ευχαριστίες

Ευχαριστώ θερμά την τριμελή μου επιτροπή αποτελούμενη από τον επιβλέποντα καθηγητή Χαράλαμπο Χρέλια, τον διευθυντή του Προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών «Παθολογία της κύησης» και téως διευθυντή της Γ' Μαιευτικής Γυναικολογικής κλινικής, καθηγητή Νικόλαο Παπαντωνίου και τον ομότιμο Καθηγητή Μαιευτικής – Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Κασσάνο Δημήτριο για την αμέριστη βοήθεια και τις πολύτιμες συμβουλές τους κατά την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Ευχαριστώ ξεχωριστά τον Καθηγητή κ. Νικόλαο Παπαντωνίου που μου έδωσε τη δυνατότητα να συμμετέχω στο ΠΜΣ και με τον οποίο είχα τη χαρά και τη τιμή να συνεργαστώ τα τελευταία έτη, χαρίζοντάς μου μια πολύτιμη εμπειρία που δεν θα ξεχνώ ποτέ στα μελλοντικά μου βήματα. Θα ήταν παράλειψη να μην αναφερθώ στον αναπληρωτή καθηγητή Χαράλαμπο Χρέλια και τον αναπληρωτή καθηγητή και διευθυντή της Μονάδας Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, Χαράλαμπο Συριστατίδη για όλα τα χρόνια της άψογης συνεργασίας μας, την καθοδήγηση τους και την υπομονή τους σε όλο το διάστημα της συνεργασίας μας.

Ευχαριστώ θερμά τα Μέλη της Συντονιστικής Επιτροπής τους Ομότιμους Καθηγητές κκ. Εμμανουήλ Σαλαμαλέκη και Δημήτριο Κασσάνο, τον Συντονιστή του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Δρ. Ιωάννη Γραμματικάκη και το λοιπό προσωπικό του Μεταπτυχιακού Προγράμματος και της Γ' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Π.Γ.Ν. «Αττικόν», η συνεργασία μαζί τους ήταν εποικοδομητική και χρήσιμη τόσο για τη συγγραφή και επιμέλεια της εργασίας, όσο και για το χρόνο που μου αφιέρωσαν και τα δημιουργικά ερεθίσματα που μου παρείχαν ο καθένας ξεχωριστά.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω τους ιατρούς της Γυναικολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου Μεταξά, κ. Ντερτίμα Βασίλειο, κ. Καλινόγλου Νικόλαο, κ. Παπαθεοδώρου Δημήτριο και ιδιαίτερα τον εκπαιδευτή μου κ. Βοργιά Γεώργιο για τη θεωρητική και πρακτική εκπαίδευση που μου προσέφεραν στο εξειδικευμένο κομμάτι της Γυναικολογικής Ογκολογίας καθώς και για την αγάπη που μου μεταλαμπάδευσαν για αυτήν.

Τέλος θέλω να ευχαριστήσω την αξιολάτρευτη σύζυγο μου, Στελίνα που χάρη στην υποστήριξη, κατανόηση και αγάπη της όλα μου τα όνειρα γίνονται με τον καιρό πραγματικότητα.

2. Βιογραφικό σημείωμα

ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ	
Όνοματεπώνυμο	Ρήγος Ιωάννης
Τόπος και ημερομηνία γέννησης	Αθήνα, Ελλάδα, 18 Νοεμβρίου 1982
Διεύθυνση	Αφροδίτης 11, Χαϊδάρι
Τηλέφωνο επικοινωνίας	6938201060
Email	ioannisrigos@yahoo.com
Οικογενειακή κατάσταση	Παντρεμένος με έναν γιο
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ	
Πτυχίο	Αντικείμενο: Ιατρικής
	Τμήμα/Ίδρυμα: Ιατρική Σχολή/ ΕΚΠΑ
	Ημερομηνία λήψης: 2006
Υπ. Διδάκτορας	Αντικείμενο : Η επίδραση του τραυματισμού ενδομητρίου πριν από κατεψυγμένο κύκλο σε γυναίκες με ιστορικό επανειλημμένων αποτυχιών εμφύτευσης.
	Τμήμα/Ίδρυμα : Ιατρική Σχολή, Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών, Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικών», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Ιατρική Ειδικότητα	Μαιευτική Γυναικολογία
	Ημερομηνία κτήσης τίτλου ειδικότητας: 28 Σεπτεμβρίου 2016
ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ	
Σεπτέμβριος 2018- Σήμερα	Επιμελητής Γυναικολογικού τμήματος Ευρωκλινικής Αθηνών
Αύγουστος 2017- Αύγουστος 2018	Επικουρικός ιατρός (Επιμελητής) Μαιευτικής Γυναικολογικής κλινικής Τζανείου Νοσοκομείου Πειραιά
21/10/2014 - Ιούλιος 2017	Ειδικευόμενος Μαιευτικής Γυναικολογίας, Γ Μαιευτική Γυναικολογική κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αττικό Νοσοκομείο
23/09/2011 - 08/05/2014	Ειδικευόμενος Γυναικολογίας, Γυναικολογική κλινική Ειδικού Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Πειραιά ΜΕΤΑΞΑ

10/12/2010 - 09/09/2011	Ιατρός στο Κέντρο Υγείας Αστακού Αιτωλοακαρνανίας
24/02/2009 - 14/06/2010	Ειδικευόμενος γενικής χειρουργικής, Α' Χειρουργική κλινική Ειδικού Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Πειραιά ΜΕΤΑΞΑ
ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ – ΠΟΣΤΕΡ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ	
1	Rigos I., Basios G., Salamalekis G., Vrantza T., Siristatidis C. The combination of endometrial injury and freeze all strategy in women with a history of repeated implantation failure: A pilot study. SSRHR International Meeting, Hot Topics in Reproductive Medicine, 3-5/11/2017, Heraklion Crete
2	Michalitsi V., Vaidakis D., Sioutis D., Rigos I., Minkof T., Papaioannou G., Papantoniou N. Basic fetal biometry: factors that influence learning curves. 27 th Congress of EFSUMB, EUROSON 2015, 6-8/11/2015, Athens
3	Brozou M., Skarpas P., Rigos I., Panagiotidis I., Papantoniou N. Case report of a patient with a Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP). 13 th National Conference of Obstetrics and Gynecology. 28-31 May 2015, Volos, Greece
4	Vorgias G., Korompelis P., Kalinoglou N., Sarris G., Papatheodorou D., Kantzou I., Pateraki E., Spaliaras D., Markouizou A., Rigos I., Dertimas V. Is post-surgical radiotherapy necessary after total abdominal hysterectomy in patients with Endometrial cancer of intermediate risk? 7 th National Conference of Gynecologic Oncology. Athens, 25 – 27 January 2013.
5	Rigos I., Papatheodorou D., Dimopoulos A., Vorgias G., Stefanou P., Dertimas V., Kalinoglou N. Bartholin Gland adenocarcinoma- a case report. 7 th National Conference of Gynecologic Oncology. Athens, 25 – 27 January 2013.
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ	
1	Siristatidis C. , Vaidakis D. , Rigos I. , Chrelas G. , Papantoniou N. Leiomyomas and infertility. Minerva Ginecol. 2016 Jun;68(3):283-96. Epub 2016 Jan 29.
2	Belmpa M., Vrantza T., Salamalekis G., Rigos I., Basios G., Salloum I., Alexiou E., Siristatidis C. The administration of low molecular weight heparine and prednisolone in Assisted Reproduction. A promising method in subfertile women with repeated implantation failures. Adol. Gynec. Reprod. Menop. April- June 2017. Volume 29. No 2
3	Rigos I., Basios G., Salamalekis G., Vrantza T., Siristatidis C. The combination of endometrial injury and freeze all strategy. A new promising technique in women with a history of repeated implantation failure in Assisted Reproduction. Adol. Gynec. Reprod. Menop. January- March 2017. Volume 29. No 1
4	Siristatidis C., Rigos I., Pergialiotis V., Karageorgiou V., Christoforidis N., Daskalakis G., Bettocchi S., Makrigiannakis A. Endometrial injury for patients with endometriosis and polycystic ovary syndrome undergoing medically assisted reproduction: current data and a protocol. Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation. 2018; 20180040

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

2017	• Seminar of Laparoscopy in Gynecology • Ultrasound embryo evaluation in 1st and 3rd trimester • IVF family planning : versus or plus? 4th Cochrane Workshop of the Cochrane collaboration- Cochrane gynecology and fertility group • 2nd scientific seminar: Laparoscopy in Gynecologic Oncology • 15th European seminar of colposcopy and cervical pathology
2016	• Laparoscopy in Gynecologic Oncology • 6th theoretical seminar in Colposcopy • 3rd HPV conference of the Greek HPV society • 10th Symposium of the 3rd Department of Obstetrics and Gynecology, University General Hospital Attikon, concerning “ Screening in Obstetrics” • Facts and Fiction in ART : an evidence based approach • Major Surgical approaches after adjuvant therapy in cervical cancer • Psychological and sexual problems of modern women • Fertility preservation in gynecological cancer • Antiangiogenic therapy in gynecological cancer • Poor response in controlled ovarian stimulation. Recent data • Analgesia and Anesthesia in obstetrics • Consultation in pediatric and adolescent gynecology
2015	• 19 International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO 2015) • 11th daily seminar concerning “Perinatal health problems”. 3rd Pediatric department and 3rd department of Obstetrics and Gynecology, University General Hospital Attikon. • Fertility preservation in breast cancer • Round table “ Gynecologic Oncology» • Pelvic organ prolapse. Diagnostic management and surgical treatment • Prenatal diagnosis procedures • Intrauterine therapy procedures • STIs in Gynecology and Obstetrics
2014	• 2nd Conference of fertility preservation in women with gynecological cancer • 12th European seminar of colposcopy and cervical pathology • Consultation in pediatric and adolescent gynecology • Recent data on Gestational diabetes mellitus

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΑ ΠΡΟΣΩΝΤΑ

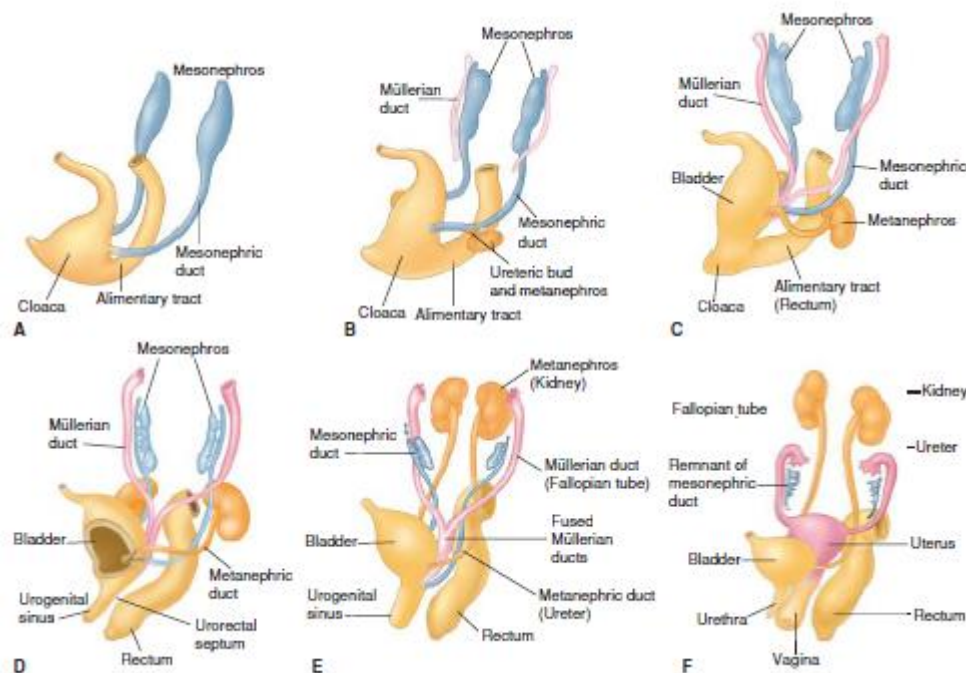
Υψηλή γνώση Μαιευτικής Γυναικολογίας, με εμπειρία εκπαίδευσης στη Γυναικολογική Ογκολογία, κολποσκόπηση και παθολογία τραχήλου, Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή και Μ/Γ υπέρηχο.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1 ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΕΣΩ ΚΑΙ ΕΞΩ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ.

Γενικά

Από εμβρυολογικής πλευράς, τα τμήματα του γεννητικού συστήματος διακρίνονται στους γεννητικούς αδένες, τους πόρους του Wolf (μεσонеφρικούς), τους πόρους του Muller (παρανεφρικούς), τον ουρογεννητικό κόλπο και τα έξω γεννητικά όργανα (γεννητικό φύμα). Το γεννητικό και το ουροποιητικό σύστημα προέρχονται από την ίδια μοίρα του βλαστικού δέρματος, έτσι ώστε τα τμήματα του ενός να χρησιμοποιούνται και από το άλλο σύστημα και αντίστροφα. Η εξέλιξη του γεννητικού συστήματος εξαρτάται από την παρουσία του Y φυλετικού χρωμοσώματος. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η καλή λειτουργία του ορχικού ιστού. Οι όρχεις παράγουν ανδρογόνα και τον παράγοντα αναστολής των πόρων του Muller (Mullerian Inhibitor Factor- MIF). Κατά την απουσία του Y φυλετικού χρωμοσώματος δεν υπάρχουν όρχεις, συνεπώς απουσιάζουν τα ανδρογόνα και ο MIF, δεν αναπτύσσονται οι πόροι του Wolf, δεν γίνεται αρρενοποίηση των έξω γεννητικών οργάνων και δεν αναστέλλεται η ανάπτυξη των πόρων του Muller, επομένως το άτομο θα έχει γεννητικά όργανα θήλεος.

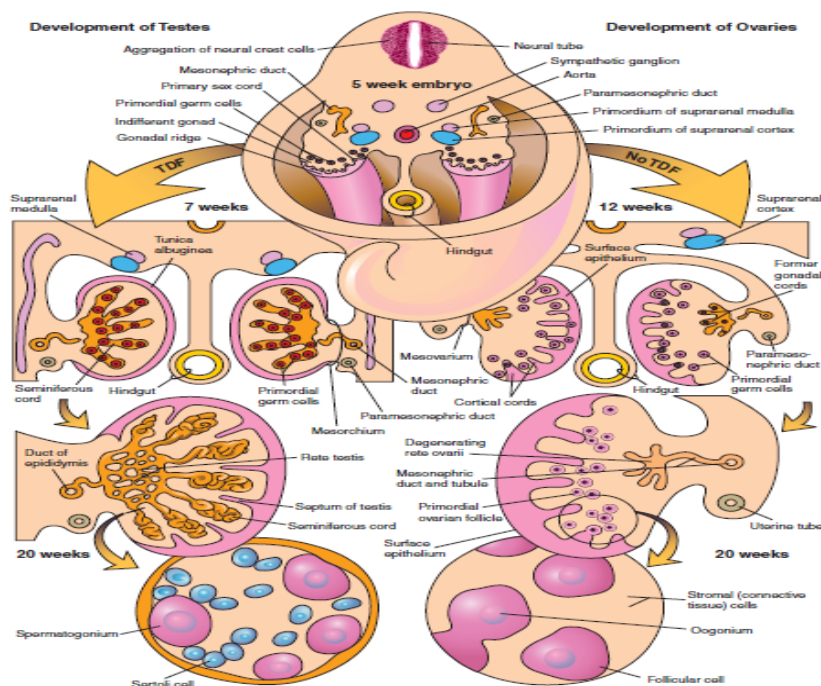


Εικόνα 1: Εμβρυολογία γεννητικού συστήματος. Bradshaw KB: Anatomical disorders. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, et al. (eds): Williams Gynecology, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2012

Η εμβρυολογική εξέλιξη της ωοθήκης

Οι γονάδες αναπτύσσονται σε δύο φάσεις. Η πρώτη ονομάζεται αδιαφοροποίητη και αρχίζει μεταξύ 5ης και 7ης εμβρυικής εβδομάδας, όπου οι αδένες είναι αδιαφοροποίητοι και κοινοί και στα δυο φύλα. Ο διαχωρισμός του φύλου στην φάση αυτή δεν είναι εφικτός ούτε μακροσκοπικά, ούτε με τομές στις γονάδες εκτός μόνο από την ανεύρεση φυλετικής χρωματίνης στους πυρήνες των κυττάρων της μέλλουσας ωοθήκης.

Στο αρχικό στάδιο αυτό της ανάπτυξης των γονάδων εμφανίζεται πάχυνση της ενδιάμεσης μοίρας του μέσου βλαστικού δέρματος, η γεννητική ταινία, η οποία βρίσκεται μεταξύ του μεσόνεφρου και της ρίζας του μεσεντερίου. Στην 6η περίπου εμβρυική εβδομάδα αρχίζει η πρώτη εγκατάσταση γεννητικών κυττάρων στην γεννητική ταινία, τα οποία προέρχονται από το τοίχωμα του λεκιθικού ασκού. Συγχρόνως το επιθήλιο της γεννητικής ταινίας αναπτύσσεται και ονομάζεται βλαστικό, ενώ κύτταρα από αυτό προχωρούν μέσα στο μεσέγχυμα. Έτσι σχηματίζεται στην έσω επιφάνεια του μεσόνεφρου ο αδιαφοροποίητος γεννητικός αδένας. Μετά την εξαφάνιση του μεσόνεφρου, ο γεννητικός αδένας και συγκεκριμένα η ωοθήκη φαίνεται να κρέμεται από μια πτύχωση του περιτοναίου η οποία θα αποτελέσει το μεσοωοθήκιο. Η ωοθήκη στο έμβρυο αναγνωρίζεται μετά την 10η εβδομάδα. Αμέσως μετά αναγνωρίζεται και ο χαρακτηριστικός φλοιός της. Στο δεύτερο αυτό στάδιο (στάδιο της διαφοροποιημένης γονάδας) μέσα στην ωοθήκη αναπτύσσεται ένα δίκτυο κυτταρικών δοκίδων που προσχωρούν σε βάθος και ονομάζονται γεννητικές ή μυελώδεις δοκίδες. Μεταξύ τους εμπλέκονται τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα. Οι δοκίδες στην συνέχεια διαχωρίζονται σε αθροίσματα κυττάρων, τα πρωτογενή ωοθυλάκια, τα οποία περιέχουν από ένα ωογόνιο κύτταρο. Το κύτταρο αυτό προέρχεται από το αρχέγονο γεννητικό κύτταρο. Το βλαστικό επιθήλιο, η επιτολής δηλαδή στιβάδα του αμετάπλαστου γεννητικού αδένος, αυξάνεται παραπέρα ώστε στο τέλος του τρίτου μήνα, η ωοθήκη αποτελείται από δοκίδες επιθηλιακών κυττάρων, ωάρια και αγγειοφόρο συνδετικό ιστό.



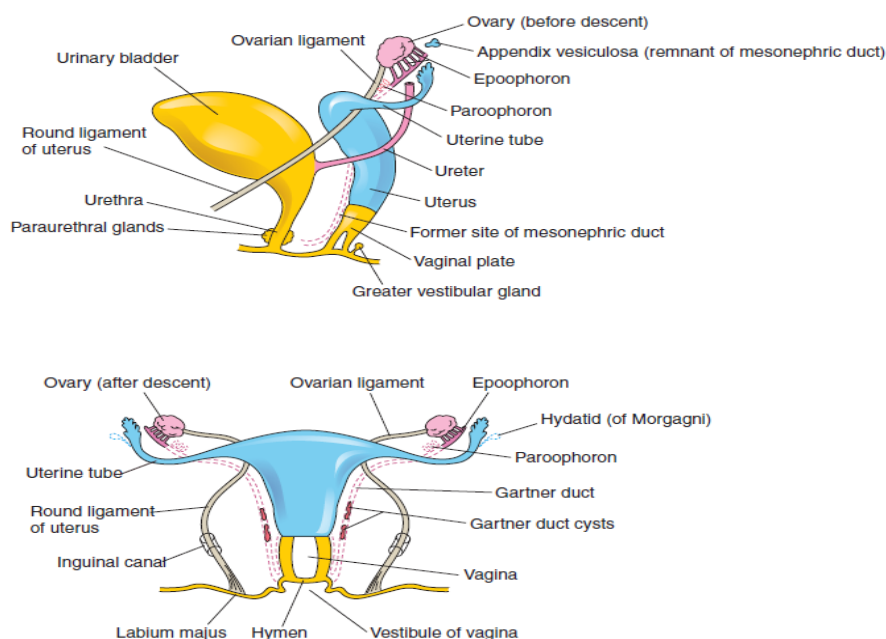
Εικόνα 2: η εμβρυολογική εξέλιξη της ωοθήκης. Moore KL, Persaud TVN: The Developing Human: Clinically Oriented Embryology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003

Η εμβρυολογική εξέλιξη της μήτρας και των σαλπίνγων

Κατά το στάδιο της αδιαφοροποίητης γονάδας στα θήλεα έμβρυα σχηματίζεται στην εξω επιφάνεια του μεσονέφρου και ο πόρος του Muller. Γύρω στο τέλος του 3ου εμβρυικού μήνα το διάφραγμα αυτό διαλύεται από κάτω προς τα πάνω και δημιουργείται μια ενιαία κοιλότητα, το μεγαλύτερο τμήμα της οποίας αντιστοιχεί στην κοιλότητα της μήτρας. Το τελικό άκρο του σωλήνα αυτού καταλήγει στον ουρογεννητικό κόλπο, ενώ το κεφαλικό ελεύθερο τμήμα σχηματίζει τους ωαγωγούς (σαλπινγες).

Η εμβρυολογική εξέλιξη του κόλπου (κόλπου)

Οι απόψεις για την εμβρυολογική ανάπτυξη του κόλπου δίστανται. Είναι γεγονός ότι οι πόροι του Muller και ο ουρογεννητικός κόλπος συμβάλλουν μαζί στον σχηματισμό του κόλπου. Η ανάπτυξη του κόλπου στο θήλυ έμβρυο φαίνεται να αρχίζει γύρω στην 12η εβδομάδα, με την μετατροπή του ραχιαίου τμήματος του πόρου του Muller σε συμπαγή και με την σύγχρονη ανάπτυξη του επιθηλίου του ουρογεννητικού κόλπου από το ραχιαίο τοίχωμα του. Μετά την επιθηλιοποίηση αυτή, σχηματίζεται μια χορδή, η οποία παρεκτοπίζει προς τα πάνω το επιθήλιο του πόρου του Muller. Έτσι σχηματίζεται η καταβολή της μελλοντικής κοιλότητας του κόλπου. Η κολπική αυτή ταινία συνεχίζει να αυξάνεται με βραδύ ρυθμό ώσπου το έμβρυο να φθάσει ~ 125 χιλιοστά. Με την παραπέρα ανάπτυξη του επιθηλίου, αρχίζει η αποφολίδωση των κεντρικών κυττάρων και ο σχηματισμός ενός νέου αυλού. Ο σχηματισμός του αυλού αυτού ξεκινά ουραία και συνεχίζει κεφαλικά. Ο κόλπος έχει πλέον σχηματισθεί όταν το μήκος του εμβρύου είναι στα 162 χιλιοστά. Στη φάση αυτή διαχωρίζεται από τον αυλό του τραχήλου μόνο με μια σειρά κυττάρων.



Εικόνα 3: η εμβρυολογική εξέλιξη μήτρας, ωαγωγών και κόλπου από έμβρυο 12 εβδομάδων ως τη γέννηση. Moore KL, Persaud TVN: The Developing Human: Clinically Oriented Embryology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003

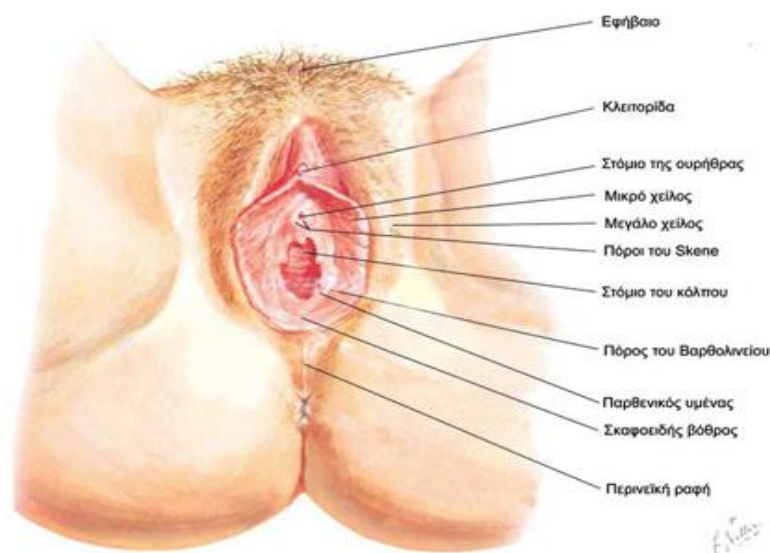
Η εμβρυολογική εξέλιξη των έξω γεννητικών οργάνων

Περί την 4η εμβρυική εβδομάδα αναπτύσσεται το γεννητικό φύμα. Αυτό προέρχεται από το αμαρικό φύμα, ένα μικρό έπαρμα, προερχόμενο από την προς τα εμπρός ένωση των αμαρικών πτυχών. Το γεννητικό φύμα στο θήλυ έμβρυο παραμένει μικρό και σχηματίζει την κλειτορίδα. Εκατέρωθεν αυτού αναπτύσσονται και τα γεννητικά ογκώματα που αργότερα εξελίσσονται στα μικρά και μεγάλα χείλη του αιδοίου αντίστοιχα.

3.2. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΕΞΩ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ ΘΗΛΕΟΣ

Έξω γεννητικά όργανα

Το αιδοίο αποτελείται από το εφήβαιο, τα μεγάλα και τα μικρά χείλη, την κλειτορίδα, τον πρόδομο του κολεού, τους βολβούς του προδόμου, τους Bartholin's αδένες και τους paraurethral αδένες.



Εικόνα 4: Έξω γεννητικά όργανα γυναικείου αναπαραγωγικού (τροποποιημένη από Atlas of Human Anatomy, 5th edition, Frank H. Netter)

Το **εφήβαιο** ή όρος της Αφροδίτης παριστά έπαρμα του δέρματος με λιπώδες υπόστρωμα κείμενο έμπροσθεν της ηβικής σύμφυσης. Στην ένηβο γυναίκα καλύπτεται από χαρακτηριστικό τρίχωμα.

Τα **μεγάλα χείλη του αιδοίου** παριστούν δύο επιμήκεις πτυχές του δέρματος με λιπώδη και συνδετικό ιστό. Εξορμώνται από το εφήβαιο και καταλήγουν όπισθεν στην ραφή του περινέου. Αντιστοιχούν στο όσχεο του άνδρα. Το δέρμα αποτελείται εκ των έξω προς τα έσω από την επιδερμίδα, το χόριο και στρώμα λείων μυϊκών ινών. Το χόριο περιέχει τους θυλάκους των τριχών, ιδρωτοποιούς και σμηγματογόνους αδένες. Στα μεγάλα χείλη καταλήγουν οι στρογγυλοί σύνδεσμοι της μήτρας.

Τα **μικρά χείλη**, κείμενα έσωθεν των μεγάλων χειλέων, παριστούν δύο δερματικές πτυχές. Έμπροσθεν σχηματίζουν την πόσθη και τον χαλινό της κλειτορίδας ενώ όπισθεν τον χαλινό των μικρών χειλέων. Συνίστανται από λεπτό δέρμα με σμηγματογόνους αδένες και παρουσιάζουν πολυπληθή φλεβικά δίκτυα.

Η **κλειτορίδα** αντιστοιχεί στο ανδρικό πέος και αποτελείται από τα δυο σκέλη, το σώμα και την βάλανο. Τα σκέλη με μέρος του σώματος αποτελούν την κεκρυμμένη μοίρα της κλειτορίδας, ενώ το υπόλοιπο του σώματος μαζί με την βάλανο την ελεύθερη μοίρα, η οποία έχει μήκος περί τα 2 cm. Αποτελείται από δυο σηραγγώδη σώματα, τα οποία περιέχουν στυτικό ιστό. Η βάλανος περιέχει εξειδικευμένες νευρικές απολήξεις για την σεξουαλική διέγερση.

Ο **πρόδομος του κολεού** εκτείνεται μεταξύ της κλειτορίδας και του χαλινού των μικρών χειλέων. Σε αυτόν εκβάλλουν η ουρήθρα, ο κόλπος και τα στόμια των παρακειμένων αδένων. Στο κάτω μέρος υπάρχει ο σκαφοειδής βόθρος. Το κάτω στόμιο του κόλπου, που εκβάλλει στον πρόδομο, αποφράσσεται από τον παρθενικό υμένα. Ο παρθενικός υμένας παριστά ένα ινώδες πέταλο με ελαστικές ίνες και επαλείφεται από πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο. Ανάλογα με το σχήμα και την υφή του διακρίνεται σε μηνοειδή, δακτυλιοειδή, δίθυρο, ηθμοειδή, κροσσωτό κλπ. Τα υπολείμματα του παρθενικού υμένα μετά την πρώτη συνουσία, ιδίως όμως μετά από τοκετό, αποτελούν τα μύρτα.

Οι **βολβοί του προδόμου** αντιστοιχούν στα σηραγγώδη σώματα της ουρήθρας του άνδρα, βρίσκονται στα πλάγια του κόλπου και περιέχουν πυκνά φλεβικά δίκτυα, τα οποία προκαλούν διόγκωση των βολβών κατά την συνουσία.

Οι **βαρθολίνειοι αδένες** είναι μικρού μεγέθους στρογγυλοί αδένες στα πλάγια του στομίου του κόλπου, κάτω από το πίσω μέρος των μικρών χειλέων. Αντιστοιχούν στους αδένες του Cowper του άνδρα και εκκρίνουν βλέννη για την εφύγρανση του κόλπου κατά την συνουσία.

Οι **παραουρηθρικοί αδένες** εκβάλλουν στο στόμιο της ουρήθρας και οι μεγαλύτεροι από αυτούς (αδένες του Skene) στον πρόδομο του κολεού.

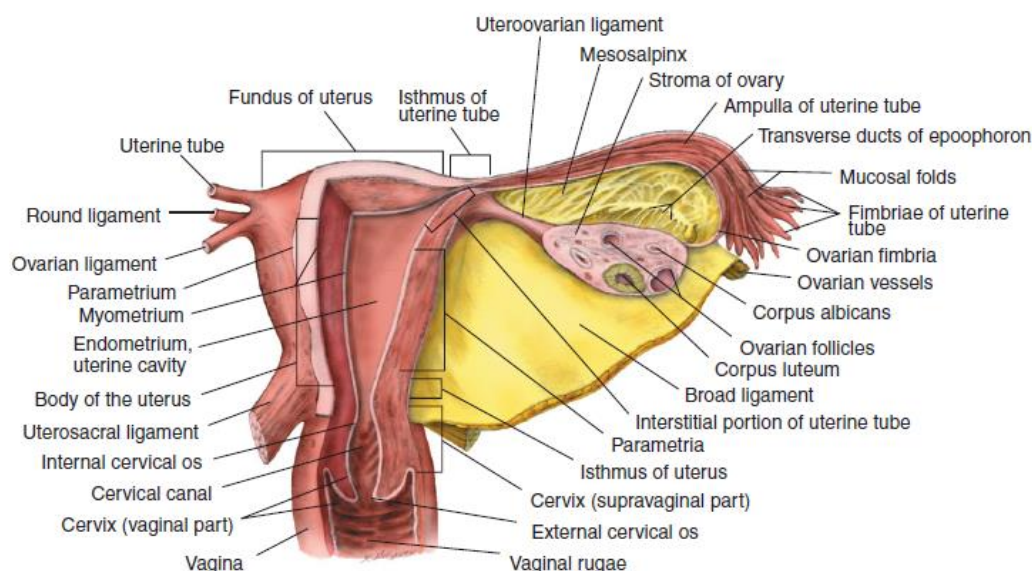
3.3. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΕΣΩ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ ΘΗΛΕΟΣ

Στα έσω γεννητικά όργανα της γυναίκας ανήκουν ο κόλπος, η μήτρα, οι σάλπιγγες και οι ωοθήκες. Η σάλπιγγα και η σύστοιχη ωοθήκη αποτελούν το εξάρτημα .

Ο **κόλπος ή κολεός** παριστά ινομυώδη διατατό σωλήνα, μήκους 8-9 εκ. και εκτείνεται από τον πρόδομο μέχρι τον τράχηλο της μήτρας. Το τοίχωμα του κόλπου αποτελείται από τέσσερις στιβάδες, οι οποίες εκ των έσω προς έξω είναι:

1. το ινώδες στρώμα, που προέρχεται από την πυελική περιτονία
2. το μυϊκό από μυϊκές και ελαστικές ίνες
3. το συνδετικό, που περιέχει αιμοφόρα αγγεία και
4. η έσω στοιβάδα, που συνίσταται από πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο.

Το τοίχωμα του κόλπου παρουσιάζει πτυχές για να διατείνεται κατά την συνουσία. Το άνω μέρος, το οποίο περιβάλλει τον τράχηλο της μήτρας, σχηματίζει τον πρόσθιο, οπίσθιο και πλάγιους θόλους. Ο οπίσθιος θόλος είναι βαθύτερος.



Εικόνα 5: έσω γεννητικά όργανα γυναικείου γεννητικού συστήματος. Clemente CD: Anatomy: A Regional Atlas of the Human Body, 3 rd ed. Baltimore-Munich, Urban & Schwarzenberg, 1987

Η **Μήτρα** είναι κοίλο μυώδες όργανο μήκους 7-8 εκ., σχήματος αχλαδιού και προέρχεται από την συνένωση των δύο πόρων του Muller. Έχει ιδιαίτερα παχύ μυϊκό τοίχωμα, ώστε να διατείνεται κατά την κύηση. Διακρίνεται στον τράχηλο, στον ισθμό και στο σώμα της μήτρας. Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες το μέγεθος της μήτρας είναι μικρότερο, ενώ η ενδοκολπική μοίρα του τραχήλου, προϋούσης της ηλικίας, σχεδόν εξαφανίζεται.

Ο **Τράχηλος της μήτρας** έχει μήκος 2-3 εκ. και διακρίνεται στην υπερκολπική και στην ενδοκολπική μοίρα, η οποία προβάλλει μέσα στον κόλπο, σχηματίζοντας τους θόλους. Η ενδοκολπική μοίρα καλύπτεται από πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο, ενώ ο ενδοτραχηλικός αυλός από κυλινδρικό, που καταδύεται σε πτυχές ή κρυπτές με εκκριτική δραστηριότητα και παράγει κυρίως βλέννη από τους τραχηλικούς αδένες. Η τραχηλική βλέννη προφυλάσσει, ως πώμα, από την είσοδο μικροβίων στην μήτρα και στις σάλπιγγες και χρησιμεύει για την παραλαβή και ενεργοποίηση των σπερματοζωαρίων κατά την σεξουαλική επαφή. Το έξω στόμιο του τραχήλου έχει διάμετρο 4 χιλ. περίπου και είναι στρόγγυλο στις άτοκες, ενώ έχει διάμετρο 6 χιλ. περίπου και είναι εγκάρσιως ερρηγμένο στις πολύτοκες.

Ο **ισθμός της μήτρας** παριστά μία στενή μοίρα του σώματος, η οποία αντιστοιχεί έσωθεν μεν στο έσω τραχηλικό στόμιο, έξωθεν δε στην ανάκαμψη του περιτοναίου από την ουροδόχο κύστη στην μήτρα (κυστεομητρική πτυχή). Προϋούσης της κύησης ο ισθμός διατείνεται και σχηματίζει το κατώτερο τμήμα της μήτρας, το οποίο στο τέλος της κύησης έχει έκταση περίπου 7 εκ.

Το σώμα της μήτρας: από το άνω τμήμα της μήτρας, που ονομάζεται πυθμένας, εκπορεύονται οι στρογγυλοί σύνδεσμοι που καταλήγουν στα μεγάλα χείλη του αιδοίου και αμέσως πίσω οι σάλπιγγες που φέρονται προς τα πίσω και πλάγια και καταλήγουν με το κροσσώτο τους άκρο στην οπίσθια πλευρά των πλατειών συνδέσμων. Παράλληλα και πίσω από τις σάλπιγγες πορεύονται οι ίδιοι σύνδεσμοι των ωοθηκών. Το σώμα αποτελείται από παχύ μυϊκό τοίχωμα, που περικλείει την ενδομητρική κοιλότητα, η οποία έχει σχήμα τριγωνικό με την βάση του προς τον πυθμένα. Στις γωνίες της βάσης ευρίσκονται τα σαλπιγγικά στόμια. Το τμήμα της κοιλότητας που αντιστοιχεί στο σαλπιγγικό στόμιο καλείται κέρας της μήτρας.

Από το εξωτερικό προς το εσωτερικό τοίχωμα διακρίνονται ο ορογόνος χιτώνας, το μυομήτριο (διακρίνεται σε τρεις στοιβάδες) και το ενδομήτριο.

Οι στοιβάδες του μυομητρίου είναι η εξωτερική που αποτελείται από κάθετες και εγκάρσιες λείες μυϊκές ίνες που αρχίζουν από τον πυθμένα και φθάνουν έως τον τράχηλο, η μέση που αποτελείται από αγκυλωτές ίνες που φθάνουν μέχρι το έσω τραχηλικό στόμιο και η εσωτερική, η οποία αποτελείται από κάθετες και αγκυλωτές ίνες.

Το ενδομήτριο αποτελείται από πολύστοιβο κυλινδρικό επιθήλιο και από το στρώμα που περιέχει αδένες, τριχοειδή, αιμοφόρα αγγεία και λεμφαγγεία. Το ενδομήτριο με την επίδραση ορμονών υφίσταται μεταβολές κατά την διάρκεια του κύκλου και αποπίπτει κατά την εμμηνορροία.

Σύνδεσμοι της μήτρας

1. Οι στρογγυλοί σύνδεσμοι, οι οποίοι φέρονται από τα πλάγια του πυθμένα της μήτρας προς τα μεγάλα χείλη του αιδοίου.
2. Οι πλατεείς σύνδεσμοι, οι οποίοι είναι πτυχές του περιτοναίου και εκτείνονται από την πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια της μήτρας προς τα πλάγια στο πυελικό περιτόναιο.
3. Οι ιερομητρικοί σύνδεσμοι, που εκφύονται από το οπίσθιο κάτω τοίχωμα της μήτρας και καταφύονται στον ιερόν οστών.
4. Οι εγκάρσιοι σύνδεσμοι (σύνδεσμοι του McKenrodt), οι οποίοι εκφύονται από τα πλάγια του τράχηλου της μήτρας και καταφύονται στα τοιχώματα της πυέλου.

Οι **σάλπιγγες ή ωαγωγοί** είναι δύο λεπτοί μυϊκοί σωλήνες μήκους 10-12 cm που εξορμώνται από τον πυθμένα της μήτρας και φθάνουν μέχρι τις ωοθήκες. Διακρίνονται τέσσερα τμήματα στην σάλπιγγα:

1. το μητριαίο τμήμα
2. ο ισθμός
3. η λήκυθος
4. ο κώδων

Η σάλπιγγα βρίσκεται στο άνω χείλος του μεσοσαλπιγγίου, το οποίο αποτελεί μέρος του πλατέος συνδέσμου της μήτρας και καλύπτεται κατά συνέπεια από το περιτόναιο (ορογόνος χιτώνας). Εσωτερικά υπάρχει ο μυϊκός χιτώνας, ενώ ο αυλός καλύπτεται από μονόστοιβο κροσσώτο επιθήλιο. Ο μυϊκός χιτώνας είναι παχύτερος στην περιοχή του ισθμού και λεπτότερος στην λήκυθο και το κωδωνικό τμήμα. Το επιθήλιο της σάλπιγγας

αποτελείται από κροσσωτά, εκκριτικά, στυλοειδή και εφεδρικά κύτταρα. Τα κροσσωτά κύτταρα χρησιμεύουν για την μεταφορά των γαμετών και του γονιμοποιημένου ωαρίου, ενώ τα εκκριτικά για την ανάπτυξη του γονιμοποιημένου ωαρίου στην λήκυθο. Η διάμετρος του αυλού της σάλπιγγας στον ισθμό και το μητριαίο τμήμα είναι 5 χιλ. περίπου, ενώ στην λήκυθο περίπου 1 εκ..

Οι **ωοθήκες** αποτελούν τους γεννητικούς αδένες της γυναίκας, όπως οι όρχεις στον άνδρα, και βρίσκονται εκατέρωθεν της μήτρας. Έχουν σχήμα αμυγδάλου, μήκους 3-4 εκ. και πάχους 1-3 εκ.. Η στήριξη της ωοθήκης επιτελείται από τον κρεμαστήρα και τον ίδιο σύνδεσμο αυτής. Οι ωοθήκες αποτελούνται εκ των έξω προς τα έσω από:

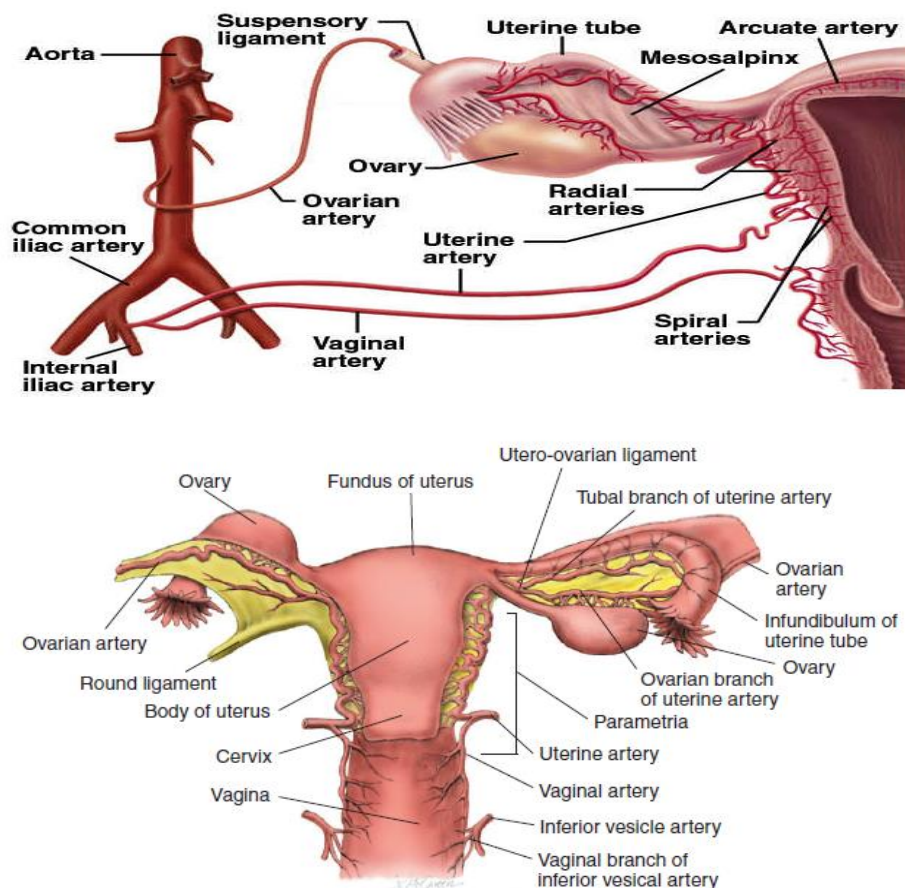
1. το βλαστικό επιθήλιο, που καλύπτει την επιφάνεια της και αποτελείται από ένα στοιχείο πλατέων κυττάρων
2. την φλοιώδη μοίρα, που είναι μία λεπτή ζώνη από συνδετικό ιστό (στρώμα) όπου υπάρχουν τα ωοθυλάκια σε διάφορα στάδια ανάπτυξης
3. την μυελώδη μοίρα, στο κέντρο της ωοθήκης, η οποία αποτελείται από συνδετικό ιστό, αιμοφόρα και λεμφικά αγγεία, νεύρα και εμβρυϊκά υπολείμματα.

Αιμάτωση και νεύρωση έσω γεννητικών οργάνων

Η **μήτρα** αιματώνεται από την αριστερή και δεξιά μητριαία αρτηρία. Ανιόντες κλάδοι της μητριαίας αρτηρίας αναστομώνονται με κλάδους της ωοθηκικής αρτηρίας, ενώ κατιόντες κλάδοι πορεύονται κατά μήκος του πλάγιου χείλους του τραχήλου και αναστομώνονται με κλάδους της κολεϊκής αρτηρίας. Η μήτρα αιματώνεται επίσης από λεπτούς κλάδους της κάτω επιγάστριας αρτηρίας οι οποίοι πορεύονται διαμέσου των στρογγύλων συνδέσμων. Οι φλέβες της μήτρας διαμορφώνουν πλέγματα μέσα στον πλατύ σύνδεσμο που αναστομώνονται με το αιμορροϊδικό και το μητροκολεϊκό φλεβώδες πλέγμα και απάγουν το αίμα κυρίως στην έσω λαγόνιο και λιγότερο στην ωοθηκική φλέβα. Η λεμφική αποχέτευση του σώματος και του πυθμένα της μήτρας ακολουθεί τρεις κατευθύνσεις α) κατά μήκος του κρεμαστήρα συνδέσμου της ωοθήκης προς τους παραορτικούς λεμφαδένες β) κατά μήκος των στρογγύλων συνδέσμων στους επιπολής βουβωνικούς λεμφαδένες και γ) μέσω των πλατέων συνδέσμων στους λεμφαδένες στο ύψος του διχασμού των κοινών λαγονίων αγγείων, όπου καταλήγει και μέρος της λέμφου του τραχήλου της μήτρας. Τα λεμφαγγεία του τραχήλου της μήτρας απάγουν τη λέμφο στους έσω ,έξω και κοινούς λαγονίους λεμφαδένες. Η νεύρωση της μήτρας γίνεται από το μητροκολεϊκό πλέγμα. Το ωοθηκικό συμπαθητικό πλέγμα δίνει επίσης νευρικές ίνες στον πυθμένα της μήτρας [1] .

Η **ωοθήκη** αιματώνεται από την ωοθηκική αρτηρία που είναι κλάδος της κοιλιακής αορτής και εκφύεται λίγο κάτω από την νεφρική αρτηρία. Κατεβαίνει μπροστά από τον ψοίτη μυ και στο ύψος των έξω λαγονίων αγγείων εισέρχεται στον κρεμαστήρα σύνδεσμο της ωοθήκης, πορευόμενη προς τα κάτω και εντός μέσα από τα πέταλα του πλατέως συνδέσμου στο μεσοωοθήκιο όπου αναστομώνεται με τον ωοθηκικό κλάδο της μητριαίας αρτηρίας. Περίπου δέκα κλάδοι φεύγουν από αυτό το αναστομωτικό δίκτυο, εισέρχονται στην πύλη της ωοθήκης και διανέμονται στον φλοιό και την μυελώδη μοίρα της. Η φλεβική αποχέτευση της ωοθήκης πραγματοποιείται συνήθως από μια μονήρη ωοθηκική φλέβα. Η δεξιά ωοθηκική φλέβα εκβάλλει απευθείας στην κάτω κοίλη φλέβα ,κάτω από τις νεφρικές

,ενώ η αριστερή εκβάλλει στην αριστερή νεφρική φλέβα. Η ωθητική αρτηρία και φλέβα πορεύονται επί τα εντός του ουρητήρα στο ύψος των κάτω πόλων των νεφρών. Στη συνέχεια πορεύονται μπροστά από τον ουρητήρα στο ύψος της μέσης και της κατώτερης οσφυϊκής χώρας και τελικά στην πύελο πορεύονται επί τα εκτός του ουρητήρα. Τα λεμφαγγεία της ωθήκης διέρχονται από το ωθητικό στρώμα και σχηματίζουν μεγαλύτερα στελέχη, τα οποία δημιουργούν ένα δίκτυο στην περιοχή της ωθητικής πύλης. Τέσσερα με οχτώ απαγωγά κανάλια εισέρχονται στο μεσοωθητικό και σχηματίζουν το υποωθητικό λεμφικό πλέγμα μαζί με τα 20 λεμφαγγεία των ωαγωγών και του πυθμένα της μήτρας. Στη συνέχεια τα λεμφαγγεία ελαττώνονται σε μέγεθος και αριθμό και εισέρχονται στον κρεμαστήρα σύνδεσμο όπου πορεύονται μαζί με τα ωθητικά αγγεία. Τα λεμφαγγεία εκβάλουν στους παραορτικούς λεμφαδένες στο ύψος του κάτω πόλου των νεφρών. Ωστόσο επικουρικά λεμφαγγεία παρακάμπτουν το υποωθητικό πλέγμα και διαμέσου του πλατέως συνδέσμου καταλήγουν στους έσω και έξω λαγόνιους λεμφαδένες, η ακόμη και σε αρκετές περιπτώσεις διαμέσου των στρογγύλων συνδέσμων στους βουβωνικούς λεμφαδένες. Η ωθήκη νευρώνεται από το ωθητικό πλέγμα, που προέρχεται από το συμπαθητικό πλέγμα και από παρασυμπαθητικές ίνες του Ι3 και Ι4 ιερού νεύρου. Τα ωθητικά νεύρα πορεύονται μαζί με τα ωθητικά αγγεία και λεμφαγγεία, και διαμέσου του κρεμαστήρα συνδέσμου φτάνουν στην ωθητική πύλη, από όπου και διανέμονται στην ωθήκη [2].



Εικόνα 6: Αγγείωση έσω γεννητικών οργάνων. Clemente CD: Anatomy: A Regional Atlas of the Human Body, 3 rd ed. Baltimore-Munich, Urban & Schwarzenberg, 1987

Ο **κόλπος** αιματώνεται από κλάδους της έσω λαγονίου αρτηρίας. Το πυκνό φλεβικό δίκτυο του κόλπου αναστομώνεται με φλεβικά δίκτυα της πυέλου και των έξω γεννητικών οργάνων και αποχετεύει στην έσω λαγόνια φλέβα. Τα λεμφαγγεία των ανώτερων τριών τεταρτημορίων του κόλπου εκβάλλουν στους έσω και έξω λαγόνιους λεμφαδένες. Τα νεύρα προέρχονται από το υπογάστριο νευρικό πλέγμα.

3.4.ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.

Το **ορμονικό σύστημα** της γυναίκας περιλαμβάνει, όπως και του άνδρα 3 κατηγορίες ορμονών: α) την εκλυτική ορμόνη της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LHRH) που εκκρίνεται από τον υποθάλαμο, β) τις ορμόνες της πρόσθιας υπόφυσης: ωοθυλακιότροπο (FSH) και ωχρινοτρόπο (LH) ορμόνη, που εκκρίνονται με την επίδραση της LHRH γ) τις ορμόνες των ωοθηκών: οιστρογόνα και προγεστερόνη, που εκκρίνονται με την επίδραση των γοναδοτρόπων ορμονών της υπόφυσης. Μετά τον υποθάλαμο και την υπόφυση, ο βασικότερος παράγοντας που παίρνει μέρος στην αναπαραγωγική λειτουργία της γυναίκας, είναι οι ωοθήκες. Οι ωοθήκες σχηματίζονται από τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα, από μεσонеφρικές καταβολές και από περιοχή του περιτοναϊκού επιθηλίου. Η λειτουργία των ωοθηκών είναι πεπερασμένη, δηλαδή αρχίζει με την ήβη και τελειώνει με την εμμηνόπαυση και η δράση τους είναι κυκλική, εκτός από την περίοδο της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας. Οι ωοθήκες παράγουν ωάρια (ωογένεση) και ορμόνες.

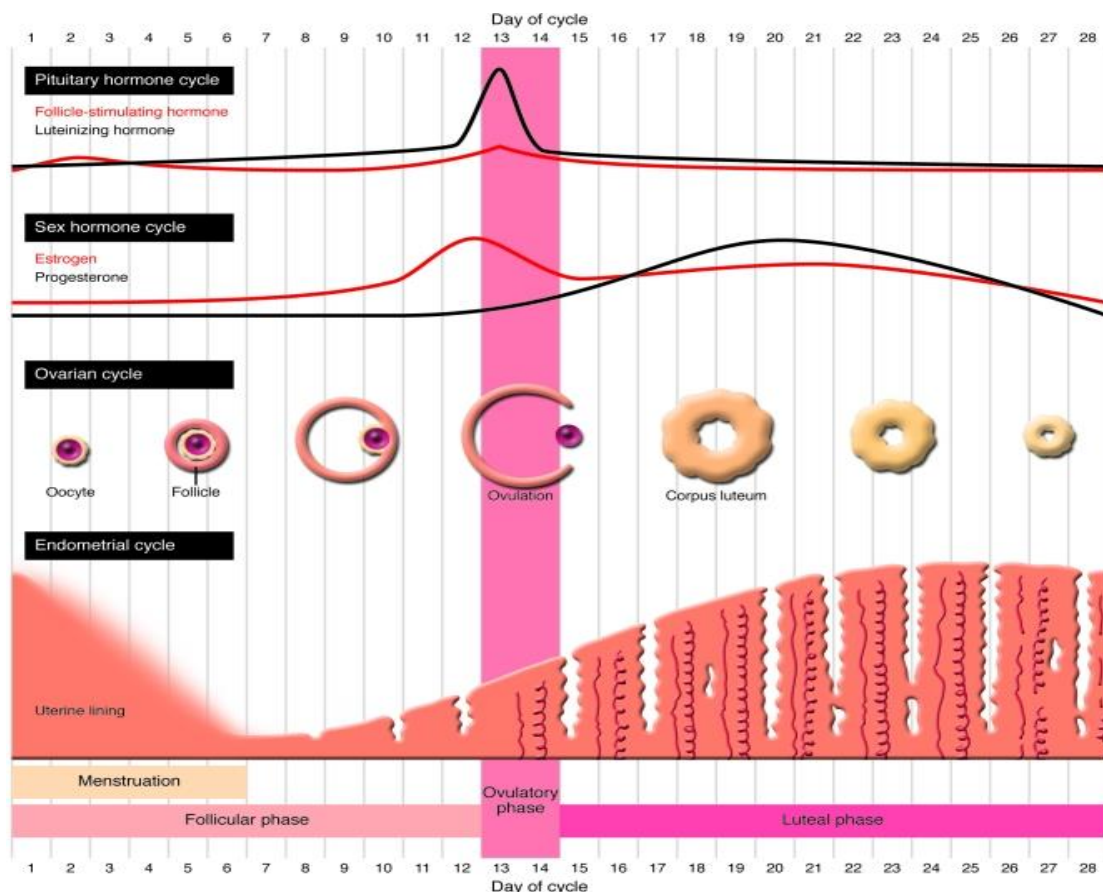
Ο **ωοθηκικός κύκλος** της γυναίκας ρυθμίζεται από την λειτουργία του υποθαλάμου, της υπόφυσης και των ωοθηκών.

Ωοθήκες: από την εμβρυική ζωή της γυναίκας στην ωοθήκη βρίσκονται περίπου 150.000 άωρα ωοθυλάκια. Τα κάθε ωοθυλάκιο αποτελείται από ένα ωάριο που περιβάλλεται από επιθηλιακά κύτταρα και λέγεται πρωτογενές. Η έκκριση της θυλακιότροπου ορμόνης (FSH) έχει ως αποτέλεσμα την μεταμόρφωση των ωοθυλακίων. Το ωοθυλάκιο με μια σειρά από αλλαγές μετατρέπεται στο ώριμο γραφιανό ωοθυλάκιο. Συνήθως σε ένα κύκλο ωριμάζει ένα μόνο ωοθυλάκιο. Κατά την ωοθυλακιόρρηξη βγαίνει από μέσα το ωάριο. Αυτό συμβαίνει περιοδικά, 14 ημέρες πριν από την πρώτη ημέρα της επόμενης εμμηνόρρυσιας. Σε όλη την αναπαραγωγική ηλικία της γυναίκας μεταβάλλονται σε γραφιανά 400-500 πρωτογενή ωοθυλάκια. Κατά την διάρκεια του ωοθυλακικού κύκλου οι ορμόνες της ωοθήκης (οιστρογόνα και προγεστερόνη) επηρεάζουν την απελευθέρωση των γοναδοτροπινών από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Ο κύκλος της περιόδου είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης των ορμονών των ωοθηκών και του ενδομητρίου της μήτρας. Φυσιολογικά η περίοδος διακόπτεται μόνο από την εγκυμοσύνη ή από κάποια σοβαρή ασθένεια. Οι παραγόμενες από την ωοθήκη ορμόνες είναι στεροειδείς, δηλαδή χημικά ανήκουν στην ομάδα των στερολών. Στην ίδια ομάδα ανήκουν η χοληστερόλη, η βιταμίνη D και τα χολικά οξέα. Στεροειδείς ορμόνες παράγει επίσης ο φλοιός των επινεφριδίων και ο πλακούντας.

Οι ωοθήκες παράγουν:

- Οιστρογόνα, από το ωοθυλάκιο που ωριμάζει
- Προγεστερόνη, που η έκκριση της αρχίζει λίγο πριν την ωοθηλακιορρηξία από κύτταρα του ωοθυλάκιου, που ωχρινοποιούνται και από το ωχρό σωματίο
- Ανδρογόνα, από τη μυελώδη ουσία και από το ωοθυλάκιο
- Κυβερνίνες, που είναι πεπτιδικές ουσίες και δρουν πάνω στις ίδιες ωοθήκες
- Ριλαξίνη, στη διάρκεια της εγκυμοσύνης
- Άλλους ενδοθηλικούς παράγοντες

Γεννητικός κύκλος είναι το διάστημα από την αρχή της μίας περιόδου μέχρι την αρχή της επόμενης. Ο γεννητικός κύκλος χωρίζεται σε 2 φάσεις: α) την παραγωγική φάση και β) την εκκριτική φάση. Η ωοθηλακιορρηξία γίνεται στην μέση περίπου του γεννητικού κύκλου σε σταθερό κύκλο 28 ημερών. Εάν δεν γίνει ωοθηλακιορρηξία, τότε έχουμε μόνο παραγωγική φάση σε όλη την διάρκεια του κύκλου γιατί δεν δημιουργείται το ωχρό σωματίο. Το ωχρό σωματίο είναι υπεύθυνο για την παραγωγή της προγεστερόνης και των οιστρογόνων. Η παραγωγή της προγεστερόνης είναι υπεύθυνη για τα χαρακτηριστικά της εκκριτικής φάσης του γεννητικού κύκλου. Επομένως στην περίπτωση που δεν συμβεί ωοθηλακιορρηξία ο κύκλος λέγεται μονοφασικός.



Εικόνα 7: οι φάσεις του γεννητικού κύκλου. Aitken, R. J., Baker, M. A., Doncel, G. F., Matzuk, M. M., Mauck, C. K., & Harper, M. J. K. (2008). As the world grows: contraception in the 21st century. *The Journal of Clinical Investigation*, 118(4), 1330–1343.
<https://doi.org/10.1172/JCI33873>

A. Παραγωγική φάση: Τα παραγόμενα στο ωοθυλάκιο οιστρογόνα ασκώντας την μιτωτική τους δράση στα κοκκώδη κύτταρα προκαλούν τον πολλαπλασιασμό τους. Έτσι, αυξάνονται οι υποδοχείς της FSH, όχι όμως μόνο λόγω της αύξησης των κοκκωδών κυττάρων, αλλά και διότι η ίδια η FSH, σε συνεργασία με τα οιστρογόνα, προκαλεί τον πολλαπλασιασμό των υποδοχέων της FSH στην επιφάνεια των κοκκωδών κυττάρων. Αυτό έχει ως συνέπεια την εντονότερη αρωματοποίηση των παραγομένων από τα κύτταρα της θήκης ανδρογόνων και επομένως την παραγωγή όλο και μεγαλύτερων ποσοτήτων οιστρογόνων, που με την σειρά τους προκαλούν περισσότερες διαιρέσεις των κοκκωδών κυττάρων. Αυτή η συνεργασία των κυττάρων της θήκης και των κοκκωδών κυττάρων στην παραγωγή των οιστρογόνων είναι γνωστή ως θεωρία των δύο κυττάρων. Τέλος, τα οιστρογόνα, σε συνδυασμό με την FSH, προκαλούν την εμφάνιση στα κοκκώδη κύτταρα υποδοχέων LH, ώστε να μπορέσουν αυτά να απαντήσουν στην προωοθυλακιορρηκτική αύξηση της LH.

Εκτός από την τοπική τους δράση στην ωοθήκη, τα οιστρογόνα έχουν και κεντρική δράση στην υπόφυση. Συγκεκριμένα, τα οιστρογόνα σε συνεργασία με την ινχιπίνη, μία μη στεροειδή ουσία που παράγεται από τα κοκκώδη κύτταρα των ωοθυλακίων, ασκούν αρνητική παλίνδρομη δράση στην έκκριση της FSH από την υπόφυση, προκαλώντας έτσι την ελάττωση της. Έτσι, το ωοθυλάκιο, που στην αρχή του κύκλου είναι περισσότερο ώριμο βιοχημικά και παράγει μεγαλύτερα ποσά οιστρογόνων, αφ' ενός μεν αυξάνει την δεσμευτική του ικανότητα για την FSH, ώστε να μπορέσει να αναπτυχθεί και να καταστεί το επικρατούν ωοθυλάκιο, αφ' ετέρου δε μέσω της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης στην υπόφυση προκαλεί την ελάττωση της παραγόμενης FSH.

Με την ελάττωση της FSH σταματά η υποστήριξη της στα λιγότερα ανεπτυγμένα ωοθυλάκια, διακόπτεται η παραγωγή οιστρογόνων σε αυτά και παύει τόσο ο πολλαπλασιασμός των κοκκωδών κυττάρων όσο και η λειτουργία τους. Το αποτέλεσμα όλων αυτών είναι να οδηγούνται τα ωοθυλάκια αυτά σε ατρησία και εκφύλιση.

Όταν τα επίπεδα των οιστρογόνων φθάσουν στην μέγιστη τιμή τους και παραμένουν σε αυτά για 14-24 ώρες, η δράση που ασκούν στον υποθάλαμο και στην υπόφυση από αρνητική γίνεται θετική, με συνέπεια την μαζική έκκριση της LH. Το αποτέλεσμα αυτής είναι η τελική ωρίμανση του ωαρίου και η πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας.

Β.Ωοθυλακιορρηξία: Βασικό ρόλο στην τελική ωρίμανση του ωαρίου και στην ρήξη του ωοθυλακίου παίζει το μεσοκυκλικό κύμα της LH. Το μεσοκυκλικό κύμα της LH οφείλεται στην θετική παλίνδρομη δράση που ασκεί η εκκριτική αιχμή των παραγομένων από την ωοθήκη οιστρογόνων και ιδιαίτερα της οιστραδιόλης. Η δράση αυτή των οιστρογόνων ασκείται στην υπόφυση προκαλώντας αύξηση των υποδοχέων της GnRH. Έτσι, ευαισθητοποιείται η υπόφυση στην δράση της GnRH, για να προκληθεί στην συνέχεια η μεσοκυκλική αιχμή των Συνθετικών Ωοθυλακιωτρόπων ορμονών. Αναφέρεται χαρακτηριστικά ότι η θετική παλίνδρομη αλληλορρύθμιση ενεργοποιείται όταν τα οιστρογόνα υπερβούν τα 200 pg/ml σε διάρκεια περίπου 50 ωρών. Σε αντίθετη περίπτωση δεν γίνεται ωοθυλακιορρηξία και το ωοθυλάκιο παραμένει άτρητο, ο δε κύκλος ονομάζεται μονοφασικός. Η LH ασκεί πολλαπλές επιδράσεις στο ωοθυλάκιο με τελικό αποτέλεσμα την ωοθυλακιορρηξία, που συμβαίνει 10-12 ώρες μετά την εκκριτική της αιχμή.

Περίπου 48 ώρες πριν από την αιχμή της, η LH, επιδρώντας στα κοκκώδη κύτταρα μέσω των υποδοχέων της, προκαλεί την παραγωγή προγεστερόνης. Στην φάση αυτή τα επίπεδα της

προγεστερόνης είναι χαμηλότερα από τα επίπεδα στα οποία φθάνει κατά την διάρκεια της ωχρινικής φάσης. Στην φάση αυτή επίσης η προγεστερόνη διευκολύνει την θετική παλίνδρομη ανταπόκριση της LH. Επιπλέον, η προγεστερόνη φαίνεται να παίζει ρόλο στην μεσοκυκλική αιχμή της FSH, η οποία εξασφαλίζει τον απαραίτητο αριθμό υποδοχέων της LH. Η προοδευτική αύξηση της προγεστερόνης πιθανόν να προκαλεί τον τερματισμό της έκκρισης της LH με μηχανισμό αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης. Τέλος, πιθανόν να αυξάνει και την ελαστικότητα του τοιχώματος του ωοθυλακίου.

Η LH επιδρά στο ωάριο και προκαλεί την ολοκλήρωση της μείωσης του. Η διαδικασία αυτή αρχίζει κατά την ενδομήτρια ζωή, όπου τα αρχέγονα ωοθυλάκια, τα οποία έχουν διπλοειδή αριθμό χρωματοσωμάτων, εισέρχονται στην πρόφαση της πρώτης μειωτικής διαίρεσης. Η εξέλιξη της διαδικασίας αυτής αναστέλλεται στο στάδιο αυτό, όπου και παραμένει μέχρι την φάση της ωοθυλακιόρρηξης. Η αναστολή αυτή φαίνεται να οφείλεται στον αναστολέα της ωρίμανσης των ωαρίων, ο οποίος παράγεται από τα κοκκώδη κύτταρα καθώς και από τα κύτταρα του ωοφόρου δίσκου και του ακτινωτού στεφάνου. Ο αναστολέας αυτός διαμέσου των σχισμοειδών συνάψεων εισέρχεται στο ωάριο και ασκεί την δράση του. Με την επίδραση της LH οι σχισμοειδείς συνάψεις απενεργοποιούνται και ξαναρχίζει η μειωτική διαίρεση. Το αποτέλεσμα είναι τα χρωματοσώματα του ωαρίου να μειώνονται σε 23, ενώ τα υπόλοιπα να αποβάλλονται και να αποτελούν το πρώτο πολικό σωματίδιο.

Επίσης, η LH επιδρά στο σύστημα της κυκλοοξυγενάσης των κοκκωδών κυττάρων και προκαλεί την παραγωγή ιντερλευκινών και προσταγλανδινών. Οι ουσίες αυτές διεγείρουν την σύνθεση πρωτεολυτικών ενζύμων, όπως της κολλαγονάσης και του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και της πλασμίνης. Επιπλέον, οι ουσίες αυτές σε συνεργασία με την LH προκαλούν την παραγωγή συσπαστικών ουσιών, οι οποίες προκαλούν σύσπαση των λείων μυϊκών ινών που ευρίσκονται στην έξω θήκη και περιβάλλουν το ωοθυλάκιο. Η πίεση αυτή μεταφέρεται μέσω του ωοθυλακικού υγρού στο τοίχωμα του ωοθυλακίου, το οποίο ρήγνυται στα σημεία που έχει διαβρωθεί από τα πρωτεολυτικά ένζυμα.

Ο ρόλος της μεσοκυκλικής αιχμής της FSH δεν είναι απολύτως γνωστός. Φαίνεται ότι παίζει ρόλο στην απόσπαση του ωαρίου μαζί με τα κοκκώδη κύτταρα, που το περιβάλλουν, από την υπόλοιπη μάζα των κοκκωδών κυττάρων. Η απόσπαση αυτή έχει μεγάλη σημασία καθώς έτσι αναστέλλεται η επίδραση του ανασταλτικού παράγοντα της ωρίμανσης του ωοθυλακίου. Η FSH επίσης συμβάλλει στην δημιουργία ενός παράγοντα που ενεργοποιεί την μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη, η οποία στην συνέχεια ασκεί πρωτεολυτική δράση στο τοίχωμα του ωοθυλακίου. Τέλος, η σημαντικότερη επίδραση της FSH είναι η δημιουργία αυξημένου αριθμού υποδοχέων LH στα κοκκώδη κύτταρα, που είναι απαραίτητη για την ομαλή λειτουργία του ωχρού σωματίου.

Τα ωοθυλάκια που έγιναν άτρητα, πριν μετατραπούν σε στρωματικό ιστό, παράγουν ανδρογόνα κάτω από την επίδραση της LH. Η παραγωγή των ανδρογόνων αυξάνει προοδευτικά και στο μέσον του κύκλου εμφανίζει αιχμή. Η αύξηση αυτή της παραγωγής των ανδρογόνων έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς έτσι αφ' ενός μεν εξασφαλίζεται η ατρησία των λιγότερο ωρίμων ωοθυλακίων αφ' ετέρου δε προκαλείται διέγερση της libido και αύξηση της σεξουαλικής δραστηριότητας.

Τέλος, η ωοθυλακιόρρηξη σηματοδοτεί την λήξη της πρώτης φάσης του κύκλου και την έναρξη της δεύτερης ή εκκριτικής φάσης.

Γ. Εκκριτική φάση: Το ωοθυλάκιο μετά την ωοθυλακιωρηξία μετατρέπεται σε ωχρό σωματίο. Αρχικά πληρούται με αίμα και στην συνέχεια με μία λιποειδή κίτρινη ουσία, η οποία καταλαμβάνει το εσωτερικό του.

Κατά την διάρκεια της ωοθυλακικής ανάπτυξης τα κοκκώδη κύτταρα συνθέτουν στεροειδή από την αρωματοποίηση που υφίστανται τα ανδρογόνα, τα οποία παράγονται στα κύτταρα της θήκης, καθώς τα κύτταρα αυτά δεν έχουν την ικανότητα να συνθέσουν χοληστερόλη, η οποία είναι η πρόδρομη ουσία των στεροειδών. Με την ρήξη του ωοθυλακίου τα κοκκώδη κύτταρα αποκτούν την ικανότητα σύνθεσης στεροειδών, χρησιμοποιώντας την χοληστερόλη του πλάσματος. Συγκεκριμένα, μετά την απελευθέρωση του ωαρίου, μεταξύ των κοκκωδών κυττάρων εισχωρούν νεόπλαστα αιμοφόρα αγγεία σχηματίζοντας έτσι ένα πυκνό αγγειακό δίκτυο. Μέσω του δικτύου αυτού προσάγεται η χοληστερόλη, η οποία χρησιμοποιείται στην παραγωγή των οιστρογόνων και της προγεστερόνης από το ωχρό σωματίο.

Κατά την ωχρινική φάση το σημαντικότερο γεγονός είναι η αύξηση της έκκρισης προγεστερόνης από τα κύτταρα της έσω θήκης και της ωχρινοτρόπου στοιβάδας. Η τιμή της προγεστερόνης αυξάνει σταδιακά φθάνοντας τα 25 ng/ml περίπου την 22η ημέρα του κύκλου. Η αύξηση αυτή συνοδεύεται από αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος λόγω της κεντρικής δράσης της προγεστερόνης στο θερμορρυθμιστικό κέντρο του εγκεφάλου.

Η προγεστερόνη δρα τοπικά και κεντρικά αναστέλλοντας την παραγωγή άλλων ωοθυλακίων. Εκτός από την δράση της αυτή η προγεστερόνη επιδρά και στα περιφερικά όργανα-στόχος και κυρίως στη μήτρα. Συγκεκριμένα, επιδρά στο ενδομήτριο, προκειμένου να το προετοιμάσει και να το καταστήσει δεκτικό για την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου.

Καθώς η προγεστερόνη αυξάνει, η LH και η FSH του πλάσματος ελαττώνονται. Αν δεν επέλθει γονιμοποίηση, η FSH θα αρχίσει να αυξάνει περίπου δύο ημέρες πριν από την εμφάνιση της επομένης εμμήνου ρύσεως. Η αύξηση της FSH στο τέλος της ωχρινικής φάσης είναι αποτέλεσμα της μειωμένης παραγωγής προγεστερόνης και οιστρογόνων από το εκφυλισμένο ωχρό σωματίο.

Η λειτουργική ζωή του ωχρού σωματίου διαρκεί περίπου 14 ημέρες. Μετά το διάστημα αυτό το ωχρό σωματίο, εφ' όσον δεν υπάρξει γονιμοποίηση, εκφυλίζεται και αντικαθίσταται από ουλώδη ανάγγειο ιστό, που ονομάζεται λευκό σωματίο. Σε ορισμένες περιπτώσεις δυνατόν το ωχρό σωματίο να μετατραπεί σε αιμορραγικό ωχρό σωματίο. Σε περίπτωση κύησης, το ωχρό σωματίο παραμένει βιολογικά ενεργό για περίπου 6-8 εβδομάδες κάτω από την επίδραση της χοριακής Συνθετικής Ωοθυλακιωτρόπου ορμόνης, που παράγεται από την συγκυτιοτροφολάστη του κυήματος. Σε αυτήν την περίπτωση, το ωχρό σωματίο ονομάζεται ωχρό σωματίο της κύησης και συνεχίζει να παράγει προγεστερόνη. Μετά το χρονικό αυτό διάστημα την υποστήριξη της κύησης αναλαμβάνει ο πλακούντας.

Μεταβολές στη μήτρα

1. Παραγωγική και εκκριτική φάση

Οι στεροειδείς ορμόνες που παράγονται από το ωοθυλάκιο και το ωχρό σωματίο εκτός από τις κεντρικές τους δράσεις έχουν και δράση στα περιφερικά όργανα-στόχος και ιδιαίτερα στην μήτρα.

Στην αρχή κάθε κύκλου, κατά την παραγωγική φάση, τα οιστρογόνα που παράγονται από το αναπτυσσόμενο ωοθυλάκιο επιδρούν στην βασική στοιβάδα του ενδομητρίου και προκαλούν την δημιουργία της λειτουργικής στοιβάδας η οποία είχε αποπέσει στην προηγούμενη έμμηνο ρύση. Με τη επίδραση των οιστρογόνων τα διάμεσα κύτταρα της βασικής στοιβάδας του ενδομητρίου αναπαράγονται, ενώ τα επιθηλιακά κύτταρα αναπτύσσονται προκαλώντας τελικά την επιθηλιοποίηση του ενδομητρίου. Με την αυξημένη επίδραση των οιστρογόνων τα κύτταρα του ενδομητρίου πολλαπλασιάζονται ταχέως. Στην φάση αυτή παρατηρείται επίσης αύξηση του τόνου και της συσταλτικότητας του μυομητρίου, ενώ οι μυϊκές ίνες που περιβάλλουν το τραχηλικό στόμιο παρουσιάζουν κάποιο βαθμό χάλασης. Τέλος, κατά την περίοδο αυτή η αύξηση του μεσοκυττάριου υγρού προσδίδει στην μήτρα οιδηματώδη όψη.

Στην εκκριτική φάση, αμέσως μετά την ωορρηξία, παρουσιάζεται αυξημένη εκκριτική δραστηριότητα που οφείλεται στην επίδραση της προγεστερόνης. Οι αδένες επιμηκύνονται και παρουσιάζουν ελικοειδή πορεία, ενώ το καλυπτήριο επιθήλιο καθίσταται υψηλότερο και οι πυρήνες του παρουσιάζουν μετακινήσεις λόγω της εναπόθεσης γλυκογόνου.

Μία εβδομάδα μετά την ωορρηξία το ενδομήτριο φθάνει στο μεγαλύτερο σημείο της ανάπτυξης και της εκκριτικής του δραστηριότητας. Το πάχος του ενδομητρίου στην φάση αυτή είναι περίπου 5-7 mm και η επιφάνεια του παρουσιάζεται ανώμαλη. Οι λείες μυϊκές ίνες του μυομητρίου εμφανίζονται χαλαρές, σε αντίθεση με αυτές του τραχήλου που παραμένουν σε σύσπαση.

Εφ' όσον επιτευχθεί γονιμοποίηση η εξέλιξη του ενδομητρίου εξακολουθεί προκειμένου να μετατραπεί σε φθαρτό. Εάν δεν υπάρξει γονιμοποίηση, αρχίζει η υποστροφή του ενδομητρίου, κατά την οποία το ενδομήτριο χάνει την ορμονική υποστήριξη του και αποπίπτει προκαλώντας την εμφάνιση της εμμήνου ρύσεως.

Τέλος, ιδιαίτερη σημασία εμφανίζει η επίδραση των οιστρογόνων στην τραχηλική βλέννη. Συγκεκριμένα, εκτός από την χάλαση του τραχηλικού στομίου, τα οιστρογόνα προκαλούν αύξηση του ύψους των κυττάρων των ενδοτραχηλικών αδένων και του συνολικού αριθμού των ενδοτραχηλικών κρυπτών. Η τραχηλική βλέννη αυξάνει σε ποσότητα, αποκτά διαύγεια και κρυσταλλώνεται στα χαρακτηριστικά φύλλα πτέρης, επιτρέποντας την διόδο των σπερματοζωαρίων.

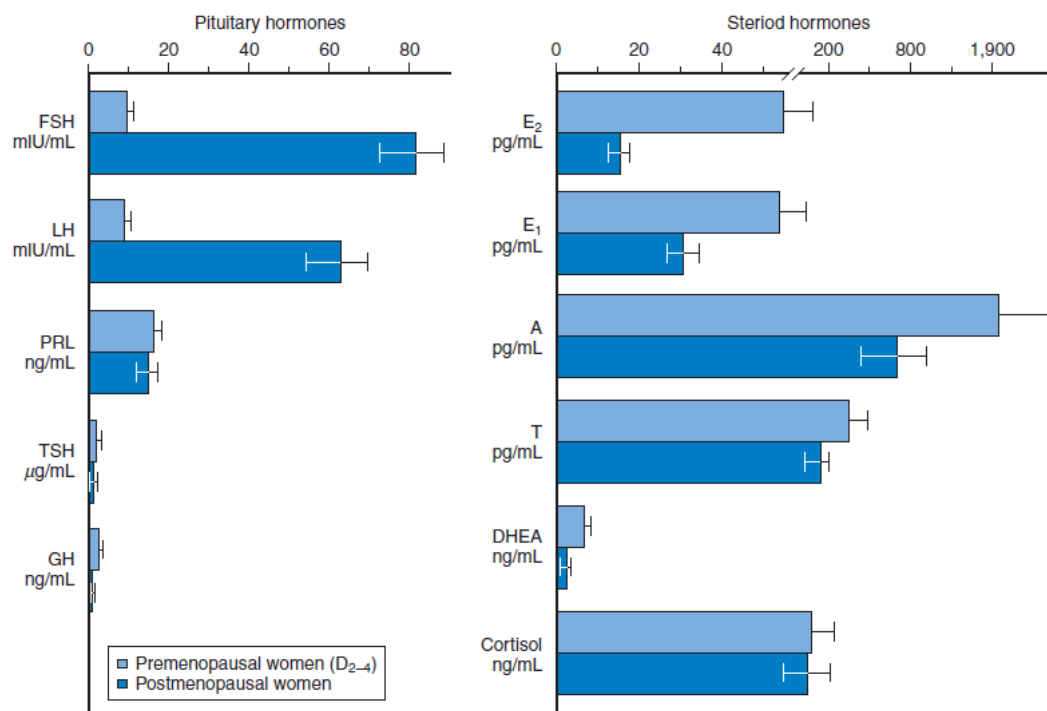
2. Έμμηνος ρύση

Ως έμμηνος ρύση χαρακτηρίζεται η αιμορραγική φάση των κυκλικών μεταβολών που συμβαίνουν στο ενδομήτριο της γυναίκας από την ήβη μέχρι την εμμηνόπαυση.

Η διάρκεια της εμμήνου ρύσεως για τις περισσότερες γυναίκες είναι περίπου 3-5 ημέρες. Παρ' όλο που υπάρχουν διαφορές μεταξύ των γυναικών όσον αφορά στην συχνότητα εμφάνισης της εμμηνορρυσίας, φαίνεται ότι αυτή είναι σταθερή για την κάθε γυναίκα. Η ποσότητα του εμμηνορρυσιακού υλικού ποικίλει από 50-300 ml και είναι περισσότερη στην δεύτερη ημέρα της εμμηνορρυσίας. Παρ' όλα αυτά η ποσότητα του αίματος που περιέχεται στο εμμηνορρυσιακό δεν υπερβαίνει τα 30-50 ml.

Εμμηνόπαυση: Όταν η γυναίκα φτάσει στην ηλικία, κατά μέσον όρο, των 45-50 χρονών, οι γενετήσιοι κύκλοι βαθμιαία γίνονται ακανόνιστοι και πολλοί από αυτούς δεν συνοδεύονται από ωορρηξία. Μετά από λίγους μήνες ως λίγα χρόνια οι κύκλοι σταματούν οριστικά. Η

διακοπή αυτή ονομάζεται εμμηνόπαυση. Αίτιο της εμμηνόπαυσης είναι η εξάντληση των ωοθηκών. Με άλλα λόγια, στη διάρκεια της αναπαραγωγικής περιόδου της γυναίκας με κάθε γενετήσιο κύκλο πολλά πρωτογενή 17 ωοθυλάκια εξελίσσονται σε κυστικά και τελικά όλα σχεδόν τα ωάρια είτε εκφυλίζονται είτε βγαίνουν από τις ωοθήκες με την ωορρηξία. Έτσι σε ηλικία 45 περίπου ετών έχουν απομείνει πολύ λίγα πρωτογενή ωοθυλάκια για να διεγερθούν, ενώ και η παραγωγή οιστρογόνων από τις ωοθήκες ελαττώνεται καθώς ο αριθμός των πρωτογενών ωοθυλακίων πλησιάζει στο μηδέν. Για λίγο διάστημα μετά την εμμηνόπαυση εξακολουθούν να παράγονται οιστρογόνα σε ποσότητες μικρότερες από τις κρίσιμες, αλλά σε λίγα χρόνια όταν μετατραπούν σε άτρητα και τα τελευταία πρωτογενή ωοθυλάκια που έχουν απομείνει, η παραγωγή οιστρογόνων από τις ωοθήκες σχεδόν μηδενίζεται.



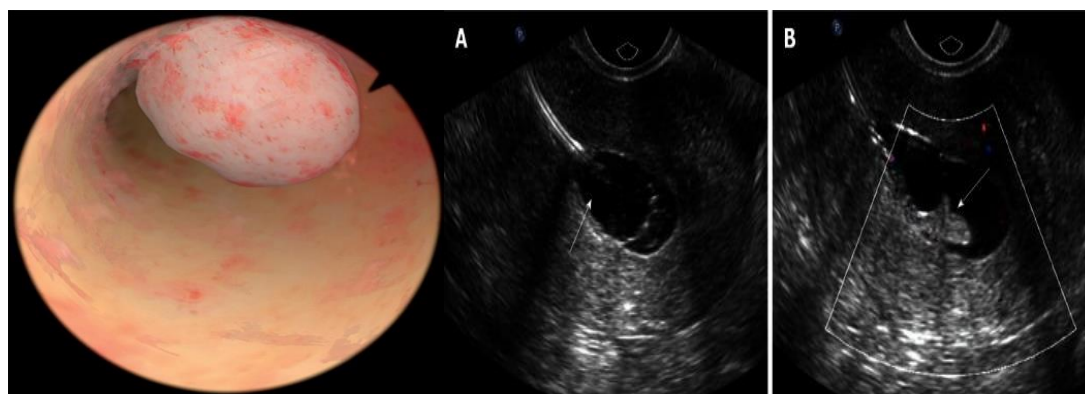
Εικόνα 8: ορμονικές μεταβολές στην εμμηνόπαυση. A, androstendione; DHEA, dehydroepiandrosterone; E₁, estrogen; E₂, estradiol; FSH, follicle-stimulating hormone; GH, growth hormone; LH, luteinizing hormone; PRL, prolactin; T, testosterone; TSH, thyroidstimulating hormone. Από Yen SSC. *The biology of menopause. J Reprod Med* 18:287, 1977

4. ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΕΣΩ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ.

4.1. Καλοήθειες παθήσεις σώματος μήτρας και ενδομητρίου

Η μήτρα αποτελεί το κύριο αναπαραγωγικό όργανο της γυναίκας που μπορεί να παρουσιάσει τόσο καλοήγη όσο και, σπανιότερα, κακοήγη παθολογία που εκδηλώνεται με διάφορα συμπτώματα και μπορεί να διαγνωσθεί σχετικά εύκολα με την κλινική εξέταση, τις απεικονιστικές μεθόδους (υπερηχογράφημα και μαγνητική τομογραφία) και την υστεροσκοπική εξέταση με ή χωρίς λήψη βιοψίας.

Οι **πολύποδες του ενδομητρίου** είναι μία καλοήθης νεοπλασία του ιστού του ενδομητρίου που αναπτύσσεται στο εσωτερικό περίβλημα της μήτρας, το ενδομήτριο. Συνήθως συνδέονται με τη μήτρα με έναν λεπτό μίσχο, αλλά ορισμένες φορές μπορεί να έχουν πλατιά βάση και πρόκειται για μία εξαιρετικά συχνή αλλοίωση (ανευρίσκεται στο 10% των γυναικών που υποβάλλονται σε υστερεκτομή), η οποία εμφανίζεται κυρίως σε γυναίκες ηλικίας 40-60 ετών. Ο καλοήθης αυτός όγκος μπορεί να αντιδρά ή όχι στις ωοθηκικές ορμόνες, όπως ακριβώς συμβαίνει και με τον φυσιολογικό ιστό του ενδομητρίου. Στις περισσότερες περιπτώσεις αναπτύσσεται στον πυθμένα της μήτρας, χωρίς όμως να αποκλείεται η εμφάνισή του σε οποιοδήποτε σημείο της κοιλότητας του ενδομητρίου ή και στον ισθμό του τραχήλου. Συνήθως πρόκειται για μονήρη βλάβη, αλλά στο 20% των περιπτώσεων αναπτύσσονται πολλαπλοί πολύποδες. Οι πολύποδες του ενδομητρίου είναι καλοήθης νεοπλασία, ωστόσο οι γυναίκες που έχουν πολύποδες έχουν διπλάσια πιθανότητα να αναπτύξουν καρκίνο ενδομητρίου σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Συνήθως είναι ασυμπτωματικοί, ή μπορεί να ευθύνονται για ανώμαλη αιμορραγία της μήτρας, ή να αποτελούν τυχαίο εύρημα στο κολπικό υπερηχογράφημα, ή στην υστεροσαλπιγγιογραφία. Οι ενδομητρικοί πολύποδες ποικίλλουν σε σχήμα, μέγεθος και αριθμό και αρκετές φορές συνοδεύονται από ενδομητρική υπερπλασία, από την οποία πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκονται (όπως για παράδειγμα από την λεγόμενη πολυποειδή υπερπλασία του ενδομητρίου). Πολύποδες που παρατηρούνται στην εκκριτική φάση του κύκλου δεν χρειάζονται θεραπεία. Αντίθετα, οι επίμονοι βλεννώδεις ή ινώδεις πολύποδες εξαιρούνται με τεχνικές υστεροσκοπικής χειρουργικής. Η σχέση τους με την υπογονιμότητα αμφισβητείται. Ο ενδομητρικός πολύποδας, εάν είναι μικρότερος των 2 εκ., δεν φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά τα ποσοστά κύησης, ίσως όμως αυξάνει την πιθανότητα απώλειας κύησης [3].



Εικόνα 9: υστεροσκοπική και υπερηχογραφική εικόνα πολύποδα ενδομητρίου. Sujatha, V. V., & Babu, S. C. (2009). Giant ovarian serous cystadenoma in a postmenopausal woman: a case report. *Cases Journal*, 2(1), 7875. <https://doi.org/10.4076/1757-1626-2-7875>

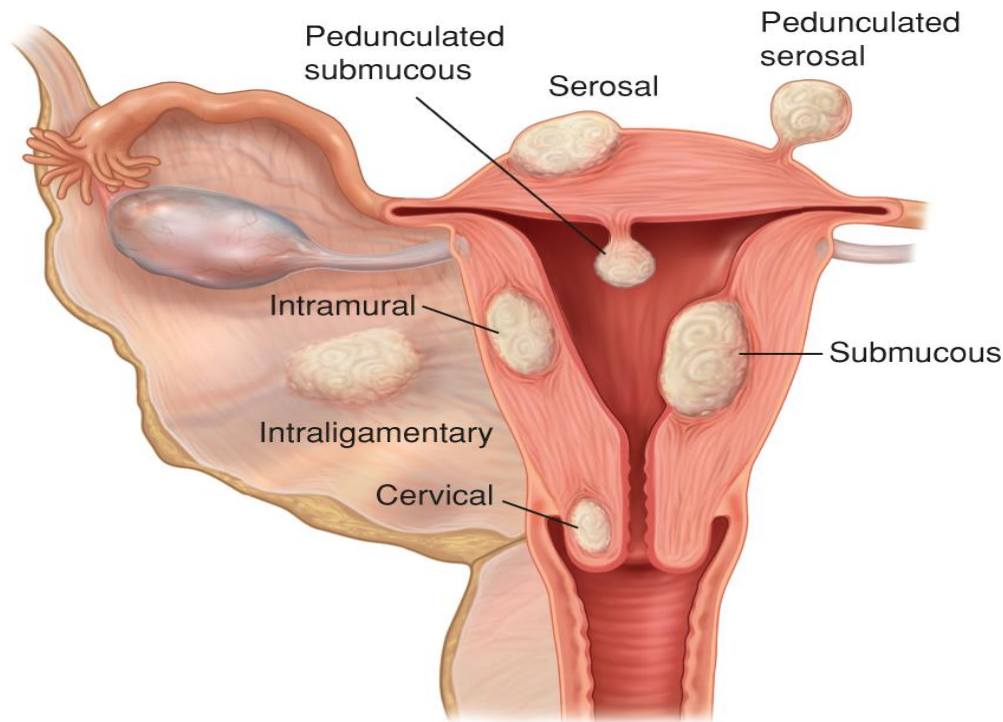
Υπερπλασία του ενδομητρίου είναι η παθολογική αύξηση του πάχους του ενδομητρίου πέραν των φυσιολογικών διακυμάνσεων. Ως ανώτερα φυσιολογικά όρια έχουν θεσπιστεί τα 15 χιλ. για τη γυναίκα αναπαραγωγικής ηλικίας και τα 5 χιλ. για τις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η υπερπλασία του ενδομητρίου δεν είναι μια ενιαία μορφολογική οντότητα, αλλά αποτελείται από διάφορους τύπους αλλοιώσεων των αδένων και του στρώματος του ενδομητρίου. Οι τύποι αυτοί αποτελούν ένα ευρύ φάσμα προκαρκινικών αλλοιώσεων που αρχίζει από την απλή υπερπλασία χωρίς ατυπία, μέχρι τη σύνθετη άτυπη υπερπλασία με δυνατότητα εξέλιξης σε διηθητικό καρκίνωμα ενδομητρίου [4]. Η υπερπλασία προκαλεί συνήθως παθολογικές αιμορραγίες μήτρας όπως

1. παρατεταμένη περίοδο
2. αιμορραγία με την περίοδο
3. αίμα μετά τη σεξουαλική επαφή
4. ανώμαλη αιμορραγία στη μέση του κύκλου
5. αίμα μετά την εμμηνόπαυση κλπ.

Η διάγνωση γίνεται με μεγάλη αξιοπιστία με το διακολπικό υπερηχογράφημα όπου ανευρίσκεται πεπαχυμένο ενδομήτριο. Ανάλογα με την περίπτωση, την ηλικία της ασθενούς και το βασικό σύμπτωμα (αιμορραγία, υπογονιμότητα κλπ) εξατομικεύεται και το είδος της αντιμετώπισης. Μετά την διαγνωστική απόξεση ή υστεροσκοπική αφαίρεση της βλάβης, τη βιοψία και την ακριβή ιστολογική ταυτοποίηση προσδιορίζεται επακριβώς το πλάνο παρακολούθησης της ασθενούς.

Τα **ινομυώματα** είναι καλοήθεις όγκοι στη μήτρα οι οποίοι σχηματίζονται από λεία μυϊκά κύτταρα της μήτρας και εμφανίζονται στο 5- 25% των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία. Σε γυναίκες με προβλήματα υπογονιμότητας τα ινομυώματα είναι πιο συχνά. Παρόλα αυτά, τα περισσότερα ινομυώματα δεν επηρεάζουν τη γονιμότητα και μπορούν να αγνοηθούν [5]. Τα ινομυώματα ανάλογα με τη θέση στην οποία αναπτύσσονται κατατάσσονται σε 3 τύπους [6,7] (με βάση τη στοιβάδα της μήτρας στην οποία αναπτύσσονται):

- υποβλεννογόνιο: αναπτύσσεται ακριβώς κάτω από το ενδομήτριο δηλαδή μέσα στην κοιλότητα της μήτρας
- ενδοτοιχωματικό: αναπτύσσεται μέσα στο μυομήτριο
- υπορογόνιο: αναπτύσσεται κάτω από τον ορογόνο της μήτρας



Source: Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JJ, Halvorson LM, Bradshaw KD, Cunningham FG: *Williams Gynecology, 2nd Edition*: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Εικόνα 10: Ταξινόμηση ινομυωμάτων. Από Williams Gynecology, 2nd edition

Παρότι η ακριβής αιτία των ινομυωμάτων είναι ασαφής, η ανάπτυξή τους φαίνεται ότι ελέγχεται από γονίδια για την κυτταρική ανάπτυξη, όπως άλλωστε συμβαίνει με όλους τους όγκους. Η ανάπτυξη των ινομυωμάτων επίσης επηρεάζεται από τις αναπαραγωγικές ορμόνες, τα οιστρογόνα και την προγεστερόνη.

Στην πλειοψηφία τους τα ινομυώματα είναι μικρά και δεν προκαλούν καθόλου συμπτώματα [6,7]. Στις περισσότερες γυναίκες ανιχνεύονται με την κλινική αμφίχειρη εξέταση ή με το υπερηχογράφημα. Η βασική εξέταση μέσω της οποίας γίνεται η διάγνωση είναι το διακολπικό υπερηχογράφημα αν και σε περίπτωση πολύ μεγάλων ινομυωμάτων βοηθά και το εξωτερικό υπερηχογράφημα κάτω κοιλίας. Σε περίπτωση πολλαπλών ινομυωμάτων μπορεί να ακολουθήσει μαγνητική τομογραφία για την ακριβή χαρτογράφηση των ινομυωμάτων, με κύριο σκοπό να σχεδιαστεί ιδανικά η χειρουργική επέμβαση όταν αυτή κριθεί απαραίτητη. Η πλειοψηφία των γυναικών δεν παρουσιάζει κάποιο σύμπτωμα, κι έτσι η διάγνωση τίθεται τυχαία στον ετήσιο γυναικολογικό έλεγχο. Όταν παρουσιάζονται συμπτώματα, το πιο συχνό είναι οι αιμορραγίες, είτε αυτές αφορούν μεγαλύτερη ποσότητα ή διάρκεια κατά τις ημέρες της περιόδου (μηνορραγίες), είτε αιμορραγίες εκτός περιόδου (μητρορραγίες). Αν η απώλεια αίματος είναι μεγάλη μπορεί να προκύψει αναιμία. Άλλα συμπτώματα που μπορεί να παρουσιαστούν είναι ο πόνος χαμηλά στην κοιλιά κατά την περίοδο, η δυσπαρευνία (πόνος κατά τη σεξουαλική επαφή), το αίσθημα βάρους, ενώ σε περίπτωση που τα ινομυώματα πιέζουν τα γύρω όργανα μπορεί να εμφανιστούν διαταραχές ούρησης (συχνουρία ή δυσκολία στην ούρηση) ή δυσκοιλιότητα. Κάποια από τα ινομυώματα τέλος είναι αιτία υπογονιμότητας και αποβολών.

Τα ινομυώματα που δεν προκαλούν συμπτώματα, είναι μικρά, και δεν βρίσκονται σε θέση που να επηρεάζουν τη γονιμότητα αντιμετωπίζονται κατά κανόνα με απλή

παρακολούθηση. Συνήθως πραγματοποιούμε συχνότερα υπερηχογραφήματα κατά το πρώτο έτος διάγνωσης, και αν οι διαστάσεις των ινομυωμάτων είναι σχετικά σταθερές, ακολουθεί τακτική παρακολούθηση μία φορά το χρόνο κατά το ετήσιο checkup. Η απόφαση για χειρουργική αντιμετώπιση των ινομυωμάτων εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, σημαντικότεροι των οποίων είναι η ηλικία της ασθενούς, η γενική της κατάσταση και η εντόπιση των ινομυωμάτων.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση κρίνεται απαραίτητη στις εξής περιπτώσεις [7] :

- Όταν τα ινομύματα προκαλούν αιμορραγίες κατά την περίοδο σε βαθμό που προκύπτει αναιμία
- Όταν κάποιο ινομύωμα αυξηθεί σε διαστάσεις αρκετά και σε μικρό χρονικό διάστημα (θα πρέπει σε αυτή την περίπτωση να αποκλειστεί η πιθανότητα κακοήθειας)
- Υπογονιμότητα ή ιστορικό αποβολών, σε περίπτωση που έχουν αποκλειστεί άλλα αίτια, και γενικά σε ινομύματα που προβάλλουν στο κέντρο της μήτρας (ενδομήτριο)
- Αιμορραγίες εκτός περιόδου
- Χρόνιο άλγος χαμηλά στην κοιλιά που οφείλεται σε πιεστικά φαινόμενα από τα ινομύματα

Η αντιμετώπιση των ινομυωμάτων είναι κατά κανόνα χειρουργική. Υπάρχει η δυνατότητα χρήσης φαρμάκων που σταματούν την περίοδο για ένα διάστημα 6 μηνών προκαλώντας ένα είδος τεχνητής εμμηνόπαυσης, αλλά η αποτελεσματικότητά τους αφορά μόνο το διάστημα αυτό, καθώς τα ινομύματα μικραίνουν μεν αρχικά, αυξάνονται δε ξανά, σε διαστάσεις μετά τους 6 αυτούς μήνες, ενώ σε επιλεγμένες περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθούν πριν από το χειρουργείο [8, 9, 10]. Στη σημερινή εποχή με την εξέλιξη της τεχνολογίας, η μέθοδος εκλογής τόσο για την αφαίρεση των ινομυωμάτων, όσο και για την αφαίρεση ολόκληρης της μήτρας (ολική υστερεκτομή) ή την αφαίρεση τμήματος της μήτρας με διατήρηση του τραχήλου (υφολική υστερεκτομή) είναι η λαπαροσκόπηση [11]. Σε κάποιες όμως περιπτώσεις, όταν το μέγεθος της μήτρας είναι υπερβολικά αυξημένο, ή ο αριθμός των ινομυωμάτων είναι εξαιρετικά υψηλός, καθώς και σε περιπτώσεις που η λαπαροσκόπηση αντενδείκνυται, η ινομυωματαεκτομή ή αντίστοιχα η αφαίρεση της μήτρας πρέπει να πραγματοποιηθεί με ανοιχτό χειρουργείο (λαπαροτομία). Στην περίπτωση ινομυωμάτων μικρών διαστάσεων που προβάλλουν στην κοιλότητα της μήτρας η ενδεδειγμένη επέμβαση για την αφαίρεσή τους είναι η υστεροσκόπηση [11]. Τέλος, υπάρχουν, αλλά χρησιμοποιούνται πολύ λιγότερο, εναλλακτικές μέθοδοι όπως η ρομποτική αφαίρεση ινομυωμάτων, ή ο εμβολισμός των αγγείων της μήτρας [12].

Η **αδενομύωση** είναι μια κοινή πάθηση που συχνά διαγιγνώσκεται στις γυναίκες μέσης ηλικίας και γυναίκες που είχαν προηγούμενη χειρουργική επέμβαση στη μήτρα. Πρόκειται για μια καλοήγη παθολογική κατάσταση κατά την οποία τα αδενικά κύτταρα που επενδύουν την κοιλότητα της μήτρας (το ενδομήτριο) αναπτύσσονται μέσα στο μυϊκό της τοίχωμα (το μυομήτριο) [13]. Η μορφή της αδενομύωσης μπορεί να είναι είτε διάχυτη ή γενικευμένη, που αφορά όλη την μήτρα, είτε περιορισμένη ή εστιασμένη, που αφορά πιο συγκεκριμένα σημεία.

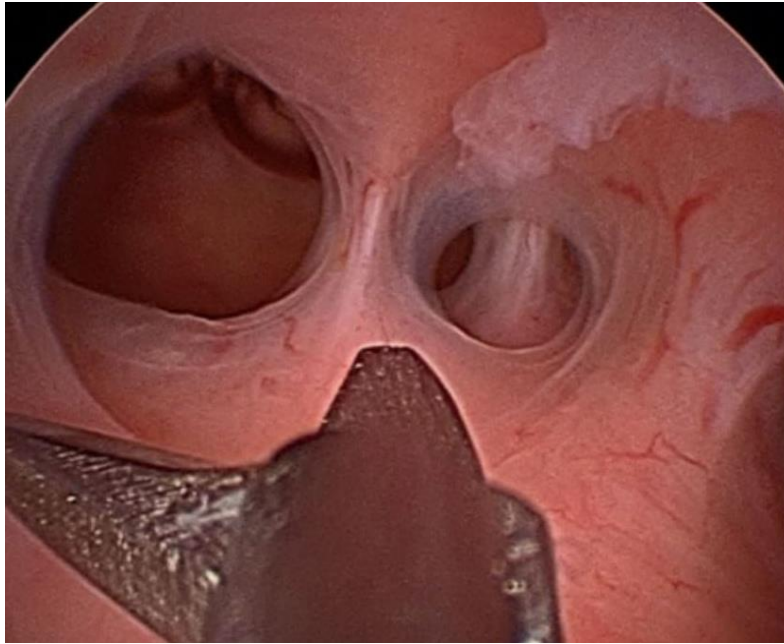
Τα κύρια συμπτώματα που προκαλεί η αδενομύωση είναι βαριά ή παρατεταμένη αιμορραγία κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου, πόνο κατά τη σεξουαλική επαφή, αιμορραγία μεταξύ των περιόδων, χρόνιο πυελικό πόνο, δυσμηνόρροια και υπογονιμότητα.

Η παθολογία της μήτρας που χαρακτηρίζεται ως αδеноμύωση υπερηχογραφικά συγχέεται εύκολα με τα ινομυώματα καθώς συνυπάρχει σε ποσοστό περίπου 25%. Επιπλέον, ο απεικονιστικός έλεγχος δυσχεραίνεται επειδή η αδеноμύωση μπορεί να σχηματίσει ένα μεγάλο σύμπλεγμα με αποτέλεσμα να μπερδεύεται με ινομυώματα. Η κύρια υπερηχογραφική διαφορά μεταξύ του αδеноμύωματος και του ινομυώματος έγκειται στο αγγειακό σύστημα - το οποίο παρατηρείται καλύτερα χρησιμοποιώντας υπερηχογραφήματα Doppler. Στο ινομύωμα, τα αγγεία οριοθετούν τη μάζα, ενώ στο αδеноμύωμα, τα αγγεία διαχέονται μέσα στη μάζα. Το παραπάνω γεγονός καθιστά τη διάγνωσή της εξαιρετικά δύσκολη και στηρίζεται στην κλινική συμπτωματολογία, στο διακολπικό υπερηχογράφημα και στη μαγνητική τομογραφία. Η τελευταία κρίνεται ως η καλύτερη στην ανίχνευση της αδеноμύωσης αλλά συγχρόνως και η ακριβότερη [14].

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της αδеноμύωσης γίνεται με λαπαροσκοπική αδеноμυωματοεκτομή και με υστερεκτομή ή μερική υστερεκτομή [13, 15]. Η λαπαροσκοπική αδеноμυωματοεκτομή αποτελεί μία ελάχιστα επεμβατική χειρουργική προσέγγιση κατά την οποία πραγματοποιείται βαθιά τομή εντός της κοιλότητας της μήτρας με αποτέλεσμα την αφαίρεση της αδеноμύωσης που έχει ταξινομηθεί είτε ως εστία είτε ως αδеноμύωμα. Χρησιμοποιώντας αυτή την τεχνική, ο χειρουργός είναι σε θέση να βλέπει και να απομακρύνει κάθε επιβλαβώς αναπτυσσόμενο ιστό εντός της μήτρας, ανακουφίζοντας έτσι τα συμπτώματα της αδеноμύωσης, διατηρώντας παράλληλα την μήτρα άθικτη. Από την άλλη η ολική ή υφολική υστερεκτομή είναι μια χειρουργική τεχνική στην οποία αφαιρείται η μήτρα ή μέρος της μήτρας. Θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και μόνο σε περιπτώσεις σοβαρής διάχυτης αδеноμύωσης και σε περίπτωση που η ασθενής δεν ενδιαφέρεται για τη μελλοντική τους γονιμότητα. Δεν πρέπει να διεξάγεται σε περιπτώσεις που η ασθενής έχει εστία αδеноμύωσης ή αδеноμύωμα.

Το **σύνδρομο Asherman** περιγράφει την ανάπτυξη συμφύσεων στο εσωτερικό της κοιλότητας της μήτρας μετά από ενδομήτριες λοιμώξεις ή μετά από απόξεση ενδομητρίου. Οι συμφύσεις αυτές μπορούν να προκαλέσουν υπογονιμότητα, καθ'έξιν αποβολές, έκτοπη κύηση, ή απόφραξη της έμμηνου ρύσεως και πυελικό πόνο.

Το σύνδρομο Asherman θεραπεύεται υστεροσκοπικά. Πραγματοποιούνται προεγχειρητικές απεικονιστικές εξετάσεις, όπως μια υστεροσαλπιγγογραφία (HSG), για να καθοριστεί η έκταση των συμφύσεων. Στη συνέχεια εφαρμόζεται η υστεροσκοπική χειρουργική για την λύση των διαφραγμάτων - συμφύσεων, συνήθως με τη χρήση υστεροσκοπικού ψαλιδιού. Ταυτόχρονα πραγματοποιείται και λαπαροσκόπηση κατά τη διάρκεια της υστεροσκόπησης για να επιτευχθεί μια οπτική της κοιλιακής χώρας και της μήτρας και για να διασφαλιστεί ότι δεν υφίσταται διάτρηση της μήτρας [16]. Μετεγχειρητικά, οι ασθενείς συνήθως παρακολουθούνται στο νοσοκομείο για μερικές ώρες και μπορούν να επιστρέψουν στις κανονικές καθημερινές τους δραστηριότητες μέσα σε 24 ώρες. Επίσης, χορηγείται ένας κύκλος θεραπείας με οιστρογόνα για να ενισχυθεί η εκ νέου ανάπτυξη της επιφάνειας της μήτρας.



Εικόνα 11: Επεμβατική υστεροσκόπηση για λύση συμφύσεων σε σύνδρομο Asherman.
Προσωπικό αρχείο

4.2. Καλοήθεις παθήσεις τραχήλου

Οι **κύστες Naboth** είναι συχνές και άνευ σημασίας. Οφείλονται σε απόφραξη των πόρων των τραχηλικών αδένων (στη ζώνη μετάπλασης) που συνεπάγεται την άθροιση βλεννώδους περιεχομένου.

Οι **πολύποδες τραχήλου** είναι συνήθως μισχωτά μορφώματα, που προέρχονται από τον ενδοτράχηλο. Είναι αποτέλεσμα τοπικής υπερπλασίας του κυλινδρικού επιθηλίου και του στρώματος που καλύπτουν ένα έπαρμα μεταξύ δύο κρυπτών του τραχηλικού σωλήνα. Το κυλινδρικό επιθήλιο που καλύπτει τον πολύποδα μπορεί να υποστεί πλακώδη μετάπλαση ή να εξελκωθεί. Πιο σπάνια, οι πολύποδες προέρχονται από το πλακώδες επιθήλιο, οπότε η εμφάνισή τους μοιάζει με την επιφάνεια του κολπικού επιθηλίου. Είναι τα συχνότερα καλοήθη νεοπλασμάτα του τραχήλου της μήτρας των ενήλικων γυναικών. Μπορεί να αποκαλυφθούν τυχαία στη γυναικολογική εξέταση, αλλά μπορεί να ευθύνονται για αυτόματη αιμόρροια ή αιμόρροια μετά από επαφή. Λόγω της μικρής πιθανότητας κακοήθους εξαλλαγής (1.7%), οι πολύποδες αφαιρούνται πάντα. Η αφαίρεση γίνεται υστεροσκοπικά ή με απόξεση ενδοτράχηλου.

Τα **ινομυώματα** στον τράχηλο είναι σπάνια. Η συμπτωματολογία εξαρτάται από το μέγεθός τους και την πιθανή εκφύλισή τους. Σπάνια, αν αποφράσσουν το τραχηλικό στόμιο μπορεί να ευθύνονται για δυσχέρεια στην άνοδο των σπερματοζωαρίων και υπογονιμότητα. Πίεση σε παρακείμενα όργανα θα προκληθεί σε μεγάλο μέγεθός τους. Η χειρουργική εξαίρεσή τους μπορεί να αποδειχθεί δύσκολη και αυτή θα επιλεγεί κυρίως σε συμπτωματολογία (π.χ. αιμόρροια) ή λόγω συνεπειών του μεγέθους ή της θέσης τους. Στην κύηση, ως οιστρογονοεξαρτώμενα, μπορεί να παρουσιάσουν αύξηση του μεγέθους τους με συνέπεια επαπειλούμενη δυστοκία. Σε αυτή την περίπτωση επιλέγεται η καισαρική τομή. Ωστόσο, μελέτες υποστηρίζουν ότι τα περισσότερα ινομυώματα δεν μεγαλώνουν στη διάρκεια της κύησης. Αν μεγαλώσουν, αυτό είναι πιθανότερο να συμβεί στο πρώτο τρίμηνο [17, 18]. Η

επιδίωξη της αφαίρεσής τους μετά τον τοκετό ή την καισαρική τομή, σε συνθήκες αυξημένης αιμάτωσης, μπορεί να αποβεί μια δραματική επέμβαση και θα πρέπει να αποφεύγεται.

Η **αδένωση** υπήρξε «κλασικό» εύρημα σε γυναίκες που οι μητέρες τους έλαβαν σκεύασμα διαιθυλστυλβεστρόλης (diethylstilbestrol-DES) στη διάρκεια της κύησης. Οφείλεται σε έντονη υπερπλαστική ανταπόκριση του κυλινδρικού επιθηλίου του ενδοτραχήλου στο προηγούμενο σκεύασμα, που συνεπάγεται την αναστροφή του κυλινδρικού επιθηλίου σε μεγάλη έκταση του εξωτραχήλου. Η πιθανότητα εξαλλαγής σε αδenoκαρκίνωμα ή συνύπαρξης με αυτό απαιτεί τη συστηματική παρακολούθηση με κυτταρολογικό και κολποσκοπικό έλεγχο και ιστολογική εξέταση της βλάβης.

Τα **κονδυλώματα** ανήκουν στα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα και εμφανίζουν μεγάλη συχνότητα. Εδώ και αρκετά χρόνια, είναι γνωστό ότι οι τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες και ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας σχετίζονται ισχυρά με ορισμένους τύπους του ιού των ανθρώπινων κονδυλωμάτων (human papillomavirus-HPV 16, 18, 31, 33 κ.ά). Τα οξυτενή κονδυλώματα οφείλονται στον HPV των τύπων 6 και 11. Έχουν λευκωπή χροιά και παρουσιάζουν ποικιλία μεγέθους και αριθμού εντοπίσεων. Έχουν συνήθως πολυεστιακό χαρακτήρα και μπορεί να συνδυάζονται με αντίστοιχες βλάβες του κόλπου και του αιδοίου [19]. Είναι συχνά ασυμπτωματικά και ανιχνεύονται στη γυναικολογική και κυρίως στην κολποσκοπική εξέταση μετά από επίθεση οξικού οξέος. Ο κυτταρολογικός και κολποσκοπικός έλεγχος που θα προηγηθεί, μαζί με τη βιοψία και την ιστολογική εξέταση θα μας διευκρινίσουν αν υπάρχουν νεοπλασματικές αλλοιώσεις στο έδαφος των κονδυλωμάτων.

4.3. Καλοήθεις παθήσεις ωοθηκών και σαλπίγγων.

Οι καλοήθεις αλλοιώσεις των ωοθηκών περιλαμβάνουν τις διάφορες **λειτουργικές κύστες** και τους διάφορους καλοήθεις όγκους των ωοθηκών. Στις λειτουργικές κύστες διακρίνουμε τις **ωοθυλακικές κύστες** και τις κύστες ωχρού σωματίου. Οι πρώτες μπορεί να σχηματιστούν όταν δεν συμβαίνει ωορρηξία. Μια κύστη ωοθυλακίου σχηματίζεται συνήθως κατά το χρόνο της ωορρηξίας και μπορεί να αυξηθεί σε διάμετρο περίπου 2-3 εκατοστά. Συνήθως, αυτές οι κύστες δεν δημιουργούν κανένα σύμπτωμα και εξαφανίζονται από μόνες τους μέσα σε λίγες εβδομάδες. Η ρήξη όμως αυτού του τύπου της κύστης μπορεί να δημιουργήσει έντονο πόνο στην πλευρά της ωοθήκης επί της οποίας εμφανίζεται η κύστη και εμφανίζεται στη μέση του έμμηνου κύκλου, κατά τη διάρκεια της ωορρηξίας.

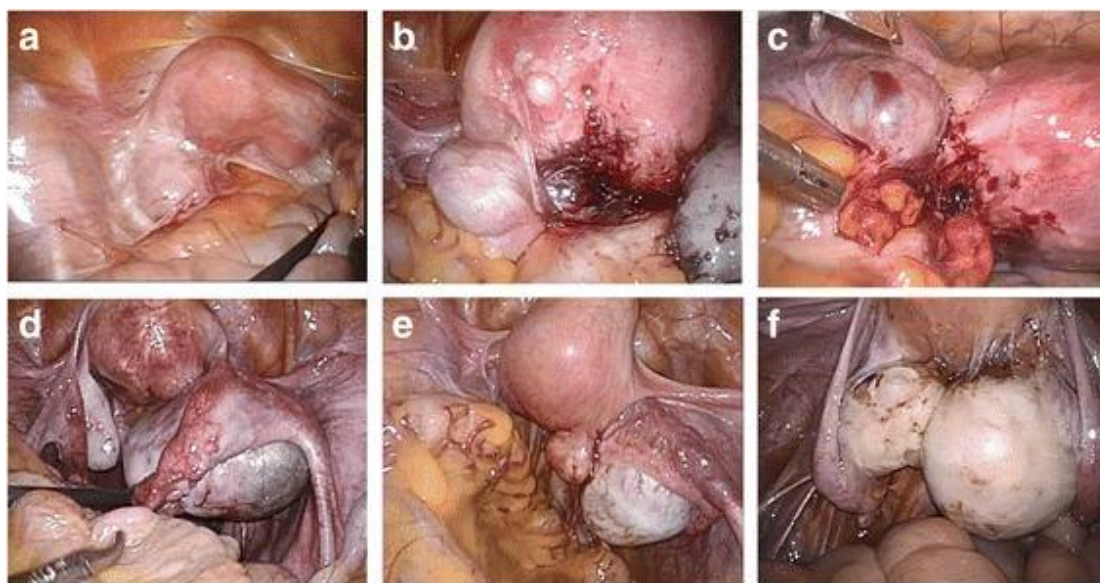
Οι **κύστες ωχρού** εμφανίζονται μετά από ωοθηλακιορρηξία, όταν ένα ωάριο έχει απελευθερωθεί από το ωοθυλάκιο. Ύστερα το ερρηγμένο ωοθυλάκιο μετατρέπεται σε ένα ωχρο σωματίο και σε περίπτωση που δεν συμβεί εγκυμοσύνη, το ωχρο σωματίο εξαφανίζεται. Μπορεί, ωστόσο, να γεμίσει με υγρό ή το αίμα και να εμμένει στην ωοθήκη. Συνήθως, αυτή η κύστη βρίσκεται μόνο στη μία πλευρά και δεν παράγει κανένα σύμπτωμα εκτός αν διατείνοντας την ωοθήκη προκαλέσει ρήξη του τοιχώματος και αιμοπεριτόναιο.

Η **αιμορραγική κύστη** παρατηρείται σε γυναίκες προεμμηνοπαυσιακής ηλικίας και συνήθως είναι το αποτέλεσμα αιμορραγίας εντός του ωχρού σωματίου ή εντός της ωοθυλακικής κύστης. Συνήθως υποχωρεί εντός 8 εβδομάδων, όμως ορισμένες φορές

μπορεί να επιμείνει. Η διαχείριση τους εξαρτάται από το μέγεθος της κύστης και την ηλικία της γυναίκας [20]

Οι περισσότερες λειτουργικές κύστεις σπάνια ξεπερνούν τα 5εκ. σε διάμετρο με τις περισσότερες να είναι > 1,5εκ και συνήθως απορροφούνται από μόνες τους σε διάστημα μερικών εβδομάδων έως δύο μηνών. Οι λειτουργικές κύστεις είναι σπάνιες μετά την εμμηνόπαυση.

Η ενδομητρίωση, δηλαδή η παρουσία ενδομητρικού ιστού έξω από τη μήτρα εκδηλώνεται συνήθως με **ενδομητρίωματα ωοθηκών**, τα οποία είναι αμφοτερόπλευρα σε ποσοστό 50%. Η διαφορική διάγνωση του ενδομητρίωματος περιλαμβάνει την αιμορραγική κύστη, τη δερμοειδή κύστη και το ωοθηκικό νεόπλασμα. Σπάνια επί εδάφους ενδομητρίωματος μπορεί να αναπτυχθεί κακόηθες νεόπλασμα, όπως ενδομητριοειδές ή διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα και σπανιότερα σάρκωμα. Γι' αυτό τον λόγο ταχεία αύξηση του μεγέθους του ή ανάδειξη συμπαγών στοιχείων με αγγείωση σε μια ενδομητριοειδή κύστη πρέπει να αξιολογούνται με προσοχή. Προσβάλλει τις γυναίκες κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας και μπορεί να προκαλέσει χρόνιο πυελικό άλγος που συνδέεται με την έμμηνο ρύση (δυσμηνόρροια) και υπογονιμότητα. Ενδομητριοειδείς κύστεις, συχνά είναι γεμάτες με σκούρο, κόκκινο-καφέ αίμα και λόγω του χρώματος του αίματος εντός των κύστεων αυτών αναφέρονται ως "σοκολατοειδείς κύστεις" [21].



Εικόνα 12: ενδομητρίωματα ωοθηκών. Sujatha, V. V., & Babu, S. C. (2009). Giant ovarian serous cystadenoma in a postmenopausal woman: a case report. *Cases Journal*, 2(1), 7875. <https://doi.org/10.4076/1757-1626-2-7875>

Τα καλοήγη ωοθηκικά νεοπλάσματα κατατάσσονται σε όγκους των επιθηλιακών κυττάρων, όγκους από αρχέγονα γεννητικά κύτταρα και όγκους της γεννητικής ταινίας.

Από τους όγκους επιθηλιακής προέλευσης, οι συχνότεροι ιστολογικοί τύποι είναι το ορώδες και το βλεννώδες κυσταδένωμα.

Τα **ορώδη κυσταδενώματα** αποτελούν το 20% των ορώδων ογκών. Μακροσκοπικά είναι κυστικοί όγκοι, ετερόπλευροι, που συχνά αποκτούν μεγάλες διαστάσεις. Έχουν μια η περισσότερες κοιλότητες πληρούμενες από ορώδες υγρό και τοίχωμα από ινώδη ιστό. Η εσωτερική επιφάνεια των κύστεων επαλείφεται από ορώδους τύπου επιθήλιο, ψηλό και κροσσωτό. Συχνά παρατηρούνται θηλές με ινώδες στρώμα που επαλείφονται από μονόστιβο επιθήλιο.



Εικόνα 13: ορώδες κυσταδενώμα ωοθήκης. Sujatha, V. V., & Babu, S. C. (2009). Giant ovarian serous cystadenoma in a postmenopausal woman: a case report. *Cases Journal*, 2(1), 7875. <https://doi.org/10.4076/1757-1626-2-7875>

Τα **βλεννώδη κυσταδενώματα** αναπτύσσονται ετερόπλευρα σε 95% των περιπτώσεων. Είναι κυστικοί όγκοι που είναι δυνατόν να λάβουν μεγάλες διαστάσεις (διάμετρο 15-30 εκ.). Συνήθως οι όγκοι είναι πολύχωροι, χωρίς θηλές και με βλεννώδες περιεχόμενο. Οι κύστεις αυτές επαλείφονται από ένα στοίχο υψηλών βλεννοπαραγωγών κυττάρων.

Ο **όγκος Brenner** των ωοθηκών είναι ένα σχετικά ασυνήθιστο νεόπλασμα. Η μέση ηλικία κατά την εμφάνιση είναι τα 50 έτη, ενώ το 71% των ασθενών είναι άνω των 40 ετών. Αποτελεί το 1,4-2,5% όλων των όγκων των ωοθηκών και έχει μια προτίμηση στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Συνήθως είναι καλοήθεις ενώ σε λιγότερο από 5% μπορεί να είναι οριακής κακοήθειας [22].

Οι καλοήθεις **όγκοι εκ γεννητικών κυττάρων** αποτελούν το 95% των όγκων εκ γεννητικών κυττάρων. Είναι συχνοί όγκοι (20-25% ωθηκικών νεοπλασμάτων). Στη μεγάλη πλειοψηφία τους είναι ώριμα κυστικά τερατώματα. Οι **δερμοειδείς κύστες ή ώριμα κυστικά τερατώματα** εμφανίζονται περίπου από τα 10 έως τα 30 έτη και αποτελούν συνήθως τυχαίο εύρημα. Προέρχονται από εμβρυικά κύτταρα που έχουν εγκλωβισθεί στην ωθήκη, και γι' αυτό ανευρίσκονται μέσα στις κύστες αυτές τρίχες, νύχια, δόντια, λίπος, οστίτης ιστός κ.α. Συνήθως δεν έχουν την παραμικρή συμπτωματολογία όμως μπορεί να εμφανιστούν και με ήπιο, ή έντονο κοιλιακό άλγος όταν προκληθεί συστροφή τους (τότε χρειάζεται επείγοντως χειρουργική επέμβαση για να μην νεκρωθεί η ωθήκη). Είναι πολύ συχνός όγκος (5-25% όλων των ωθηκικών νεοπλασμάτων) και συχνά εμφανίζονται και στις δύο ωθήκες (20%). Μπορεί να ποικίλλουν σε μέγεθος από 0,5-40 εκατοστά. Πρέπει πάντα να αφαιρούνται για τον αποκλεισμό ύπαρξης κάποιας κακοήθειας, με λαπαροσκοπική, ή ρομποτική χειρουργική προσέγγιση, με στόχο τη διατήρηση του μεγαλύτερου μέρους της ωθήκης της γυναίκας, ώστε να μην υπάρχουν προβλήματα υπογονιμότητας στο μέλλον. Η υπερηχογραφική εικόνα αυτού του τύπου κύστης μπορεί να ποικίλει λόγω του φάσματος των περιεχομένων, αλλά μια αξονική τομογραφία και μαγνητική τομογραφία (MRI) μπορεί να δείξει την παρουσία του λίπους ή άλλων στοιχείων. Αυτές οι κύστες μπορεί να περιστραφούν (μια κατάσταση γνωστή ως συστροφή ωθήκης) και να θέσουν σε κίνδυνο την παροχή αίματος της ωθήκης προκαλώντας έντονο κοιλιακό πόνο.



Εικόνα 14: Ώριμο κυστικό τεράτωμα. Από Qiao's Pathology: Ovarian Dermoid Cyst (Mature Cystic Teratoma)

Οι **στρωματικοί όγκοι - όγκοι γεννητικής ταινίας**, προέρχονται ιστολογικά από μεσεγχυματικά κύτταρα του ωθηκικού στρώματος και από κύτταρα της γεννητικής ταινίας. Οι συχνότεροι καλοήθεις όγκοι αυτής της κατηγορίας είναι τα **ινώματα** και τα **θηκώματα**. Είναι όγκοι ορμονικά δραστήριοι και παράγουν κυρίως οιστρογόνα και σπανίως ανδρογόνα. Η υφή του είναι συμπαγής και αναπτύσσονται σε ευρύ φάσμα ηλικιών (μεταξύ 40-70 έτη) και περί την ήβη. Η παραγωγή οιστρογόνων προκαλεί υπερπλασία στο ενδομήτριο. Όταν

είναι ορμονικά ανενεργά τα θηκώματα ονομάζονται ινώματα. Τα ινώματα είναι παραδόξως είναι δυνατόν να προκαλέσουν παραγωγή ασκτικού ή/και υπεζωκοτικού υγρού. Σπάνια οι όγκοι γεννητικής ταινίας έχουν μορφολογία εμβρυικού όρχεως και παράγουν ανδρογόνα, ονομάζονται δε *όγκοι Sertoli- Leydig*.

Το ενδοκολπικό υπερηχογράφημα ειδικά το τρισδιάστατο είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της διάγνωσης των παθήσεων των εξαρτημάτων. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να είναι χρήσιμη η αξονική τομογραφία (CT) και η μαγνητική τομογραφία (MRI). Οι μάζες με ύποπτα υπερηχογραφικά ή απεικονιστικά χαρακτηριστικά (σύνθετες κύστεις) με ταυτόχρονη παρουσία υγρού και στερεού περιεχομένου, παρουσία διαφραγμάτων με αγγείωση, προσεκβολές ανώμαλου σχήματος, απαιτούν χειρουργική επέμβαση. Αντιθέτως σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας κύστεις με λεπτό τοίχωμα διαστάσεων >8εκ χωρίς ύποπτα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά δεν χρειάζονται περαιτέρω εκτίμηση εκτός εάν εμμένουν για διάστημα άνω των των τριών μηνών.

5. ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΕΣΩ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ

5.1. Κακοήθη νεοπλάσματα μήτρας- ενδομητρίου

Τα **σαρκώματα της μήτρας** αποτελούν ένα ευρύ φάσμα νεοπλασμάτων μεσεγγυματογενούς προέλευσης. Σε μια αδρή διαίρεση μπορεί να τα ταξινομήσουμε σε αμιγείς μεσεγγυματικούς όγκους και σε μικτούς επιθηλιακούς-μεσεγγυματικούς όγκους. Η κάθε κατηγορία μπορεί να χωριστεί σε «ομόλογους» και «ετερόλογους» όγκους ανάλογα με το βαθμό της μεσεγγυματικής διαφοροποίησης. Στην πράξη όμως η πλειοψηφία των σαρκωμάτων ανήκει στα λειομυοσαρκώματα (ΛΣ), στα σαρκώματα του στρώματος του ενδομητρίου (ΣΣΕ) (αμιγείς μεσεγγυματικοί όγκοι) και στα καρκινοσαρκώματα (ΚΣ) (ή μικτούς μεσοδερμικούς όγκους του Müller) [23]. Στη βιβλιογραφία ανευρίσκεται και πληθώρα άλλων κατηγοριών σαρκωμάτων, όπως αδενοσάρκωμα, αγγειοσάρκωμα, οστεοσάρκωμα, χονδροσάρκωμα, αδιαφοροποίητο σάρκωμα μήτρας κ.ά., στα οποία λόγω της σπανιότητάς τους δε θα γίνει ξεχωριστή αναφορά στην παρούσα εργασία.

Τα **λειομυοσαρκώματα** περιγράφονται συνήθως μαζί με τα λειομύματα, αν και η εξαλλαγή ενός λειομύματος είναι εξαιρετικά σπάνια ενώ η πιθανότητα ανεύρεσης ΛΣ κατά την επέμβαση για κλινική ένδειξη λειομύματος είναι μικρότερη του 1% [24]. Τα ΛΣ σε αντιδιαστολή με τα ινομύματα είναι μονήρεις όγκοι σε ποσοστό έως και 75%, όχι σαφώς περιγεγραμμένοι και με χαρακτηριστική γκριζο-κίτρινη μακροσκοπική επιφάνεια διατομής. Ουσιαστικά τα στοιχεία που θα θέσουν τη διάγνωση ενός ΛΣ είναι είτε η ύπαρξη >10 μιτώσεων/ 10 οπτικά πεδία χωρίς συνυπάρχουσα θρομβωτική νέκρωση αλλά με διάχυτη μετρίου έως σοβαρού βαθμού ατυπία είτε η ύπαρξη θρομβωτικής νέκρωσης ανεξαρτήτως μιτώσεων και βαθμού κυτταρικής ατυπίας [23]. Η διάγνωση ενός ΛΣ συνοδεύεται από την πτωχότερη πρόγνωση, όπως φάνηκε σε μια μελέτη 249 ασθενών, στην οποία αποδείχθηκε πως ο ιστολογικός τύπος, μαζί με το στάδιο και τον αριθμό των μιτώσεων, αποτελούν ανεξάρτητες προγνωστικές παραμέτρους [25]. Μια σπάνια παραλλαγή είναι το μυξοειδές ΛΣ, το οποίο χαρακτηρίζεται από μυξοειδές υπόστρωμα με διηθητική ανάπτυξη αλλά χωρίς ιδιαίτερη κυτταρική ατυπία και χαμηλή μιτωτική δραστηριότητα [26].

Ο μέσος όρος ηλικίας διάγνωσης του ΛΣ είναι τα 50 έτη, και πιθανολογείται ως αιτιολογικός παράγων κάποια γενετική προδιάθεση, δεδομένης της υψηλότερης συχνότητας στο μαύρο

πληθυσμό [27]. Κάποιες εργασίες το κατατάσσουν ως το πιο συχνό είδος σαρκώματος [28], ενώ άλλες το φέρνουν σε δεύτερη θέση μετά το ΚΣ [27, 29, 30]. Συνολικά πάντως φαίνεται πως αντιπροσωπεύει το ένα τρίτο όλων των σαρκωμάτων [23]. Τα συμπτώματα δεν είναι ειδικά και συνήθως αφορούν σε μηνομητρορραγίες, άτυπα ενοχλήματα υπογαστρίου, αίσθημα βάρους στο υπογάστριο και ψηλαφητή μάζα, με μέση διάρκεια συμπτωμάτων πέντε μήνες πριν τη διάγνωση [31]. Υπάρχει μια καθιερωμένη εντύπωση πως ένα ταχέως αναπτυσσόμενο ινομύωμα είναι κατά πάσα πιθανότητα ΛΣ. Μια παλαιότερη μελέτη καταρρίπτει την εντύπωση αυτή. Μεταξύ 371 γυναικών οι οποίες υποβλήθηκαν σε ερευνητική λαπαροτομία με την κλινική αυτή ένδειξη, μόνο σε μία περίπτωση επιβεβαιώθηκε η προεγχειρητική υποψία [32]. Στα ΛΣ η διαγνωστική απόξεση αποβαίνει σε ποσοστά 25–50% ψευδώς αρνητική, επειδή οι όγκοι αυτοί πολύ συχνά δεν εκτείνονται μέχρι το ενδομήτριο [24]. Τα περισσότερα ΛΣ διαγιγνώσκονται μετά την υστερεκτομή, κατά την παθολογοανατομική εξέταση του παρασκευάσματος. Άμεσο επακόλουθο αυτού του γεγονότος είναι στην πλειονότητα των περιπτώσεων να μην υπάρχουν λεμφαδένες για την πλήρη σταδιοποίηση του όγκου αν και αυτό δε θεωρείται ζωτικής σημασίας από κάποιους συγγραφείς [33]. Τα ΛΣ μεθίστανται σε επιχώριους λεμφαδένες και αιματογενώς στους πνεύμονες, στο ήπαρ, στον εγκέφαλο, στους νεφρούς και στα οστά. Οι υποτροπές στα στάδια I και II είναι αιματογενείς σε ποσοστό 57% και ενδοπυελικές σε ποσοστό 20%. Η πρόγνωση των ΛΣ είναι εξαιρετικά πτωχή [34]. Η σταδιοποίηση και ο βαθμός διαφοροποίησης δε φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο, αλλά η πρόγνωση φαίνεται να εξαρτάται από το μέγεθος του όγκου, τον αριθμό των μετώσεων που παρατηρούνται, την ύπαρξη ή όχι νεκρώσεων και τη διήθηση ή όχι αγγείων [23, 33].

Τα **ενδομητρικά στρωματικά σαρκώματα** παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια και η παθολογική ανατομική αποτελεί πεδίο αντιπαραθέσεων και διαφοροποιήσεων. Παραδοσιακά υπήρχε η κατάταξη στην κατηγορία χαμηλής κακοήθειας με λίγες μετώσεις και στην κατηγορία υψηλής κακοήθειας με πολλές (>10) μετώσεις / 10 οπτικά πεδία [35]. Αυτός ο διαχωρισμός αμφισβητείται τα τελευταία χρόνια και υποστηρίζεται στη βιβλιογραφία πως τα υψηλού και τα χαμηλού βαθμού ΕΣΣ αποτελούν δύο διαφορετικές οντότητες και προτείνεται η αντικατάσταση του όρου υψηλού βαθμού ΕΣΣ από τη διατύπωση «αδιαφοροποίητα» ή «κακής διαφοροποίησης σαρκώματα μήτρας» [36]. Η διαφορά έγκειται στη μεγάλη διαφορά στην πρόγνωση που εμφανίζουν οι δύο αυτές κατηγορίες. Το ενδιαφέρον χαρακτηριστικό των ΕΣΣ εντοπίζεται στο ότι περίπου το 75% των σαρκωμάτων της κατηγορίας αυτής παρουσιάζεται σε νέες γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση [23]. Σύμφωνα με την μελέτη των Reich et al. 2005, διαφαίνεται η γενετική προδιάθεση στην ογκογένεση του ΕΣΣ [37]. Στη μεγάλη αυτή ομάδα γυναικών, ο μέσος όρος ηλικίας εμφάνισης της νόσου ήταν τα 42 έτη, ενώ 50% των ασθενών ανέφεραν μακροχρόνια λήψη ορμονικής θεραπείας. 47% ανέφεραν εμφάνιση καρκίνου τουλάχιστον σε ένα μέλος της οικογένειας, ενώ 25% των γυναικών ανέφερε την ύπαρξη οικογενών καρκίνων. Οι παρατηρήσεις αυτές ίσως συνδυάζονται και με τη γενικότερη επισήμανση πως εμφανίζονται υψηλότερα ποσοστά σαρκωμάτων της μήτρας σε γυναίκες που λαμβάνουν ταμοξιφαίνη, καθώς και σε γυναίκες με BMI >27, ενώ το ποσοστό σε καπνίστριες είναι χαμηλότερο [27]. Οι παρατηρήσεις αυτές αν και δεν μπορούν να αξιολογηθούν μέχρι σήμερα, υποδεικνύουν μια πιθανή συσχέτιση με το μεταβολισμό των οιστρογόνων. Το κύριο σύμπτωμα των ΕΣΣ είναι οι διαταραχές της εμμηνόρρυσιας και ιδιαίτερα η εμφάνιση υπερμηνόρροιας [23]. Εξαιτίας της μεγάλης ομοιότητας των ΕΣΣ υψηλής διαφοροποίησης με το φυσιολογικό ενδομήτριο, πολλές φορές είναι δύσκολο έως αδύνατο να διαγνωστούν τα νεοπλάσματα αυτά σε υλικό διαγνωστικής απόξεσης. Συνήθως η διάγνωση τίθεται στο

παρασκεύασμα της ολικής υστερεκτομής και μάλιστα μετά από ειδικές χρώσεις ανοσοϊστοχημείας (θετικές χρώσεις για ακτίνη και δεσμίνη, αρνητικές για πρωτεΐνη S-100 [38]. Δυστυχώς φαίνεται πως ούτε οι απεικονιστικές μέθοδοι όπως το υπερηχογράφημα και η μαγνητική τομογραφία προσφέρουν στη διαφορική διάγνωση της νόσου, επειδή παρόμοια ευρήματα εμφανίζονται και σε άλλες παθήσεις της μήτρας όπως στο καρκίνωμα του ενδομητρίου ή ακόμη σε μεγάλα υποβλεννογόνια λειομυώματα με μυξωματώδη και αιμορραγική εκφύλιση [38]. Οι παρατηρήσεις πως ποσοστό μέχρι και 33% των ασθενών με χαμηλής κακοήθειας ΕΣΣ εμφανίζουν λεμφαδενικές μεταστάσεις, απλώς τονίζουν ακόμη περισσότερο τις δυσκολίες στην αντιμετώπιση της ομάδας αυτής των σαρκωμάτων [39].

Τα **καρκινοσαρκώματα** είναι κακοηθέστατοι μικτοί μεσοδερμικοί όγκοι του Müller οι οποίοι διαγιγνώσκονται σπανιότατα πριν την ηλικία των 40 ετών. Μακροσκοπικά πρόκειται συνήθως για μεγάλους, αιμορραγικούς, πολυποειδείς όγκους που πληρούν την ενδομήτρια κοιλότητα και που συχνά προβάλλουν δια του τραχηλικού στομίου [23]. Μικροσκοπικά παρουσιάζουν στοιχεία τόσο καρκινώματος όσο και σαρκώματος σε διαφορετικές αναλογίες. Αυτό μπορεί να δημιουργήσει προβλήματα στη διαφορική διάγνωση, ειδικά σε περιπτώσεις που η διάγνωση πρέπει να τεθεί σε ξέσματα ενδομητρίου. Στις περισσότερες εργασίες υποστηρίζεται πως μάλλον πρόκειται για καρκινώματα με σαρκωματώδη εξαλλαγή, παρά για αληθείς μικτούς όγκους. Το στοιχείο αυτό έχει σημασία και στη θεραπεία, επειδή συστήνεται πρόσφατα η αντιμετώπιση των ΚΣ όπως στην περίπτωση του αδενοκαρκινώματος του ενδομητρίου [29]. Το ΚΣ σε αντίθεση με τα ΛΣ και τα ΕΣΣ, εμφανίζεται σε μεγαλύτερες ηλικίες, ξεκινώντας από την ηλικία των 50 ετών και αυξάνεται προοδευτικά μέχρι την ηλικία των 75 ετών [27, 30]. Το γεγονός αυτό φαίνεται πως ευθύνεται για την πολύ χειρότερη πρόγνωση που εμφανίζουν οι ασθενείς με ΚΣ στις στατιστικές, δεδομένου πως η ομάδα αυτή περιλαμβάνει μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς [28]. Αναφέρθηκε παραπάνω πως το κυριότερο σύμπτωμα είναι η μητρορραγία και πως τα νεοπλάσματα της ομάδας αυτής προβάλλουν συχνά από το τραχηλικό στόμιο. Η σαφής κακοήθης ιστολογική εικόνα που παρουσιάζουν τα ΚΣ, αυξάνει και την ευαισθησία της διαγνωστικής απόξεσης, η οποία κυμαίνεται από 91-95% [30]. Αυτό το υψηλό ποσοστό είναι ενθαρρυντικό, αφού η ύπαρξη προεγχειρητικής διάγνωσης επιτρέπει το σωστό χειρουργικό σχεδιασμό. Αυτός είναι απαραίτητος, αφού περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών με στάδιο κλινικής νόσου I-II, τελικώς έχουν νόσο σταδίου III. Οι συνηθέστερες θέσεις μετάστασης είναι τα παραμήτρια, οι πυελικοί και παρα-αορτικοί λεμφαδένες και το περιτόναιο, ενώ σε προχωρημένα στάδια, το ποσοστό προσβολής του μείζονος επιπλόου και μεταστατικών εστιών στους πνεύμονες φθάνει το 37% [30].

ESS /LMS/Adenosarcoma FIGO 2009 staging

FIGO Stages	Definition
	Primary tumor cannot be assessed
I	No evidence of primary tumor
IA	Tumor limited to the uterus
IB	Tumor 5 cm or less in greatest dimension
II	Tumor more than 5 cm
	Tumor extends beyond the uterus, within the pelvis
IIA	Tumor involves adnexa
IIB	Tumor involves other pelvic issues
III**	Tumor infiltrates abdominal tissues (not just protruding into the abdomen)
IIIA	One site
IIIB	More than one site
IVA	Tumor invades bladder or rectum

Εικόνα 15: Σταδιοποίηση των σαρκωμάτων κατά FIGO. Dittrich, C., Kosty, M., Jezdic, S., Pyle, D., Berardi, R., Bergh, J., ... Yarden, Y. (2016). ESMO / ASCO Recommendations for a Global Curriculum in Medical Oncology Edition 2016. *ESMO Open*, 1(5), e000097. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2016-000097>

Σήμερα, υπάρχουν αρκετές αμφισβητήσεις σχετικά με τη ριζικότητα της απαιτούμενης επέμβασης, αλλά όλοι υπογραμμίζουν την αναγκαιότητα προσπέλασης της κοιλιάς με μέση κάθετη τομή [40] και συμφωνούν πως για τα ΛΣ και τα ΕΣΣ η ολική υστερεκτομή με αμφοτερόπλευρη εξαρτηματοεκτομή είναι αρκετή, ενώ για τα ΚΣ η επέμβαση πρέπει να είναι πιο εκτεταμένη με επιπλοεκτομή, λεμφαδενικές βιοψίες και εκπλύσεις της περιτοναϊκής κοιλότητας [40].

Ο **καρκίνος του ενδομητρίου** είναι ο πλέον συχνός καρκίνος των οργάνων του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος. Στην Ευρώπη, 1 έως 2 κάθε 100 εκατό γυναίκες θα αναπτύξουν καρκίνο του ενδομητρίου σε κάποια στιγμή της ζωής τους. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, πάνω από 88.000 γυναίκες διαγιγνώσκονται με καρκίνου του ενδομητρίου κάθε χρόνο. Αυτός ο αριθμός αυξάνεται στην πλειονότητα των Ευρωπαϊκών χωρών. Είναι η έβδομη πλέον κοινή αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες της Δυτικής Ευρώπης. Ο καρκίνος του ενδομητρίου εμφανίζεται συνήθως σε γυναίκες που είναι άνω των 50 ετών και επομένως βρίσκονται στην εμμηνόπαυση. Εν τούτοις, άνω του 25% των περιπτώσεων μπορεί να εμφανιστεί και πριν από την εμμηνόπαυση [41]. Κατά τη διάγνωση, περίπου το 75% των γυναικών έχουν καρκίνο που περιορίζεται στη μήτρα (στάδιο I). Για αυτές τις γυναίκες, η πρόγνωση είναι καλή και το 5ετές ποσοστό επιβίωσης είναι 90%.

Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου [42] είναι:

- ✓ Ηλικία: ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου μεγαλώνει όσο η γυναίκα μεγαλώνει σε ηλικία
- ✓ Γενετικά αίτια: οι γυναίκες με κληρονομικό μη-πολυποδισιακό σύνδρομο καρκίνου του παχέος εντέρου, γνωστού επίσης ως συνδρόμου HNPCC ή συνδρόμου Lynch, έχουν υψηλό ρίσκο να αναπτύξουν καρκίνο του ενδομητρίου σε κάποια στιγμή της ζωής τους. Πρόκειται για κληρονομούμενο σύνδρομο που οφείλεται στη μετάλλαξη ενός γονιδίου και ενοχοποιείται για το 5% των καρκίνων του ενδομητρίου.
- ✓ Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του ενδομητρίου: οι γυναίκες που έχουν συγγενή πρώτου βαθμού (μητέρα, αδελφή ή κόρη) που έχει εμφανίσει καρκίνο του ενδομητρίου, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του ενδομητρίου
- ✓ Ατομικό ιστορικό καρκίνου των ωοθηκών
- ✓ Ατομικό ιστορικό καρκίνου του μαστού. Για τις γυναίκες με ιστορικό καρκίνου του μαστού, αυξάνεται επίσης ο κίνδυνος, εάν η ασθενής έχει λάβει θεραπεία με ταμοξιφαίνη. Η ταμοξιφαίνη είναι μία ουσία με αντι-οιστρογονική δράση και, κανονικά θα έπρεπε να αναμένεται μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου. Εν τούτοις, επειδή επιδρά διεγερτικά στο ενδομήτριο, μπορεί να ευνοήσει την ανάπτυξη ή την εξέλιξη καρκίνου του ενδομητρίου. Συνολικά, για τις γυναίκες με καρκίνο του μαστού, όπου ενδείκνυται η χρήση ταμοξιφαίνης, το όφελος από τη λήψη ταμοξιφαίνης αντισταθμίζει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου.
- ✓ Ατομικό ιστορικό συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών: αυτό το σύνδρομο συνοδεύεται από υψηλότερα επίπεδα παραγωγής οιστρογόνων και χαμηλότερα επίπεδα παραγωγής προγεστερόνης από το σύνθητες και, επομένως, αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου.
- ✓ Ατομικό ιστορικό υπερπλασίας του ενδομητρίου: η υπερπλασία του ενδομητρίου οδηγεί σε πολλαπλασιασμό των κυττάρων του ενδομητρίου. Τα κύτταρα είναι φυσιολογικά αλλά μπορεί αργότερα να εξελιχθούν σε καρκινικά. Ο κίνδυνος καρκινικής εξαλλαγής είναι πολύ χαμηλός στην απλή ή ήπια υπερπλασία, αλλά υψηλός στην σύνθετη άτυπη υπερπλασία.
- ✓ Έκθεση σε οιστρογόνα χωρίς ή με ανεπαρκή ποσότητα προγεστερόνης, ειδικά κατά τη διάρκεια θεραπειών που περιέχουν μόνον οιστρογόνα και όχι προγεστερόνη, μετά την εμμηνόπαυση
- ✓ Υπερβάλλον βάρος και παχυσαρκία: το υπερβάλλον βάρος και η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου διότι μεταβάλλει το επίπεδο των οιστρογόνων και των επιδράσεών τους.
- ✓ Διαβήτης: Οι γυναίκες με διαβήτη διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου, διότι ο διαβήτης μεταβάλλει το επίπεδο των οιστρογόνων και των επιδράσεών τους
- ✓ Υπέρταση: Έχει υποστηριχθεί ότι η υπέρταση συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου, αλλά ο παθογενετικός μηχανισμός δεν είναι ακόμα σαφής
- ✓ Γεωγραφικοί παράγοντες: Οι γυναίκες που ζουν τη Βόρεια Αμερική ή στην Ευρώπη διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου
- ✓ Ατεκνία: Οι γυναίκες που δεν είχαν καμία εγκυμοσύνη διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου. Από την άλλη πλευρά, οι γυναίκες

που απέκτησαν ένα παιδί ή περισσότερα διατρέχουν μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου. Αυτή ισχύει ειδικά στην περίπτωση γυναικών με 5 ή περισσότερα παιδιά

- ✓ Ο μεγαλύτερος αριθμός των εμμηνορρυσιακών κύκλων κατά τη διάρκεια της ζωής αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου.

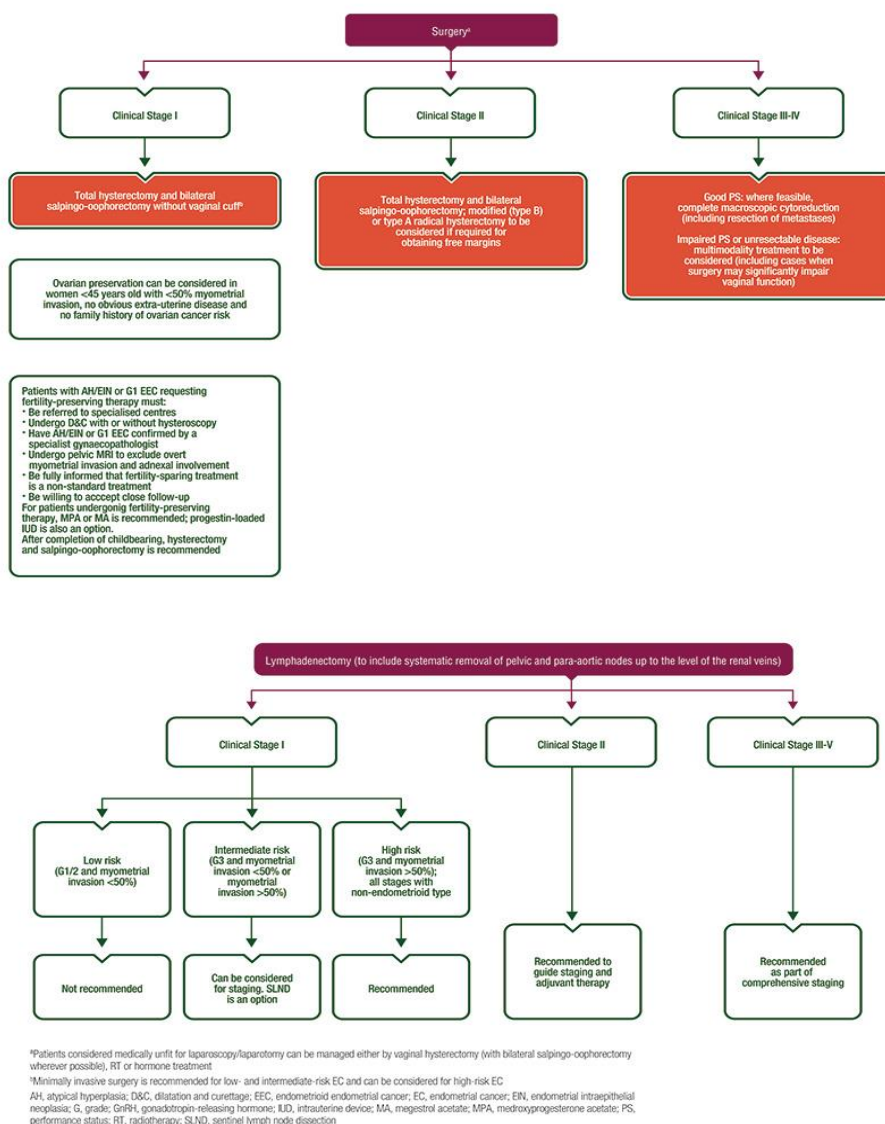
Το ενδομητριοειδές αδενοκαρκίνωμα, ο συνηθέστερος ιστολογικός τύπος (80%), αναπτύσσεται κυρίως σε έδαφος αδενωματώδους υπερπλασίας του ενδομητρίου. Υπάρχουν ωστόσο και λιγότερο συχνοί ιστολογικοί τύποι όπως το ορώδες θηλώδες και το διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα, οι οποίοι αναπτύσσονται επί ατροφικού ενδομητρίου και είναι χαμηλότερης διαφοροποίησης και επιθετικότεροι στην συμπεριφορά. Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών προσέρχεται με κλινική συμπτωματολογία κολπικής αιμόρροιας, ένα θορυβώδες σύμπτωμα που χρήζει διερεύνησης σε γυναίκες εμμηνοπαυσιακής ηλικίας [43, 44]. Καθώς ο καρκίνος του ενδομητρίου δίδει σύντομα συμπτωματολογία οι περισσότερες ασθενείς τη στιγμή της διάγνωσης ανήκουν σε αρχικό στάδιο (στάδιο I-5 ετής επιβίωση 96%). Σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο μειώνεται αντίστοιχα και το προσδόκιμο επιβίωσης (στάδιο IV-5ετής επιβίωση <25%). Στη διαχείριση 23 των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και ακολούθως στην διάγνωση του καρκίνου του ενδομητρίου βασικό ρόλο κατέχει η προσεκτική φυσική εξέταση, το ιστορικό για συμπτώματα και συνοδά νοσήματα, γενική αίματος, βιοχημικός έλεγχος, ακτινογραφία θώρακος, το ca 125 καθώς και το υπερηχογράφημα και πρωτίστως το ενδοκοιλιακό. Εμφανίζει μεγάλη ευαισθησία στην ακριβή εκτίμηση του πάχους του ενδομητρίου, ενώ προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για την δομή του ενδομητρίου. Ασθενείς με παθολογικά ευρήματα στο υπερηχογράφημα πρέπει να διερευνηθούν περαιτέρω με απόξεση ή υστεροσκόπηση και βιοψία. Επί ενδείξεων χρήσιμο ρόλο κατέχουν η αξονική (καταδεικνύει μεταστάσεις και διήθηση) και μαγνητική τομογραφία (καταδεικνύει διήθηση, επέκταση στον τράχηλο, μεταστάσεις), η κυστεοσκόπηση, η κολονοσκόπηση και η πυελογραφία [43, 44, 45].

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του ενδομητρίου είναι χειρουργική [46] / παθολογοανατομική και βασίζεται στα τροποποιημένα κριτήρια της FIGO 2009.

Στάδιο	Ορισμός
Στάδιο I	Ο όγκος εντοπίζεται στη μήτρα και δεν έχει επεκταθεί εκτός αυτής. Το στάδιο I διαιρείται στα στάδια IA και IB, σύμφωνα με το βάθος επέκτασης του όγκου στη μήτρα
Στάδιο IA	Ο όγκος είτε περιορίζεται στο ενδομήτριο ή έχει διηθήσει λιγότερο από 50% του πάχους του μυός της μήτρας
Στάδιο IB	Ο όγκος έχει διηθήσει περισσότερο από 50% του πάχους του μυός της μήτρας
Στάδιο II	Ο όγκος βρέθηκε στη μήτρα και έχει εξαπλωθεί στον τράχηλο. Από το 2009 και μετά το στάδιο II του καρκίνου του ενδομητρίου δεν χωρίζεται πια σε στάδιο IIA και IIB
Στάδιο III	Ο όγκος έχει επεκταθεί εκτός της μήτρας και του τραχήλου σε άλλο τμήμα (ή τμήματα) των γυναικείων γεννητικών οργάνων (κόλπος, ωοθήκες, σάλπιγγες ή ιστούς γύρω από τη μήτρα) ή στους λεμφαδένες σε αυτήν την περιοχή. Το στάδιο III διαιρείται στα στάδια IIIA, IIIB, IIIC1 και IIIC2, (διαίρεση βασισμένη στα όργανα στα οποία έχει επεκταθεί ο όγκος)
Στάδιο IIIA	Ο όγκος έχει διηθήσει την εξωτερική μεμβράνη της μήτρας (που ονομάζεται ορογόνο) ή τη σάλπιγγα (ες) ή τις ωοθήκες
Στάδιο IIIB	Ο όγκος έχει διηθήσει τον κόλπο ή το παραμήτριο, τους ιστούς που περιβάλλουν τον τράχηλο
Στάδιο IIIC1	Καρκινικά κύτταρα βρέθηκαν στους πνευμονικούς λεμφαδένες
Στάδιο IIIC2	Καρκινικά κύτταρα βρέθηκαν στους παρασπονδιακούς λεμφαδένες
Στάδιο IV	Ο όγκος έχει εξαπλωθεί στην ουροδόχο κύστη ή στο έντερο ή σε άλλα όργανα στο σώμα (μετάσταση). Το στάδιο IV διαιρείται στα στάδια IVA και IVB
Στάδιο IVA	Ο όγκος έχει διηθήσει το βλεννογόνο της ουροδόχου κύστης ή το βλεννογόνο του εντέρου
Στάδιο IVB	Βρέθηκαν καρκινικά κύτταρα στους λεμφαδένες στη βουβωνική χώρα ή στην κοιλιά ή σε απομακρυσμένα όργανα, όπως το συκώτι ή οι πνεύμονες

Εικόνα 16: Σταδιοποίηση Ca ενδομητρίου 2009. Colombo, N., Creutzberg, C., Amant, F., Bosse, T., González-Martín, A., Ledermann, J., ... ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. (2016). ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *International Journal of Gynecological Cancer : Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 26(1), 2–30. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000609>

Οι προγνωστικοί παράγοντες του καρκίνου του ενδομητρίου περιλαμβάνουν την ηλικία, τον ιστολογικό τύπο, την διαφοροποίηση, την διήθηση του μυομητρίου, την διήθηση των λεμφαγγείων, την παρουσία υποδοχέων προγεστερόνης και οιστρογόνων, την ατυπία των πυρήνων, το μέγεθος του όγκου, το είδος της θεραπείας και την κυτταρολογική των εκπλύσεων της περιτοναϊκής κοιλότητας. Ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας είναι η χειρουργική επέμβαση. Η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία που εφαρμόζονται μετά τη χειρουργική επέμβαση ονομάζονται επικουρικές θεραπείες [44, 45]. Του χειρουργείου προηγείται μια προεγχειρητική αξιολόγηση για κάθε ασθενή. Η χειρουργική αντιμετώπιση μπορεί να είναι ανέφικτη για ένα ποσοστό 5-10% των ασθενών με καρκίνο του ενδομητρίου λόγω των ιατρικών αντενδείξεων και των κινδύνων που προκύπτουν από την αναισθησία.



Εικόνα 17: αλγόριθμος αντιμετώπισης καρκίνου ενδομητρίου ανά στάδιο. Colombo, N., Creutzberg, C., Amant, F., Bosse, T., González-Martín, A., Ledermann, J., ... ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. (2016). ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *International Journal of Gynecological Cancer : Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 26(1), 2–30. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000609>

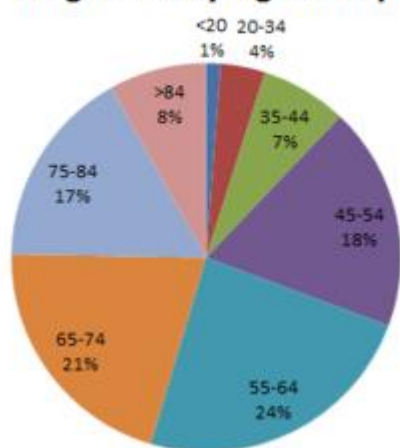
Το ορώδες-θηλώδες καρκίνωμα και το διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα είναι καρκίνοι που είναι πιο επιθετικοί, αλλά λιγότερο συχνόι μεταξύ των καρκίνων του ενδομητρίου. Απαιτούν πλήρη σταδιοποίηση με αφαίρεση της μήτρας, των ωοθηκών, των σαλπίγγων των ωοθηκών, των πυελικών και παρααορτικών λεμφαδένων, καθώς και αφαίρεση της σκωληκοειδούς απόφυσης και του επιπλόου. Θα πρέπει να προτείνεται επικουρική χημειοθεραπεία βασισμένη στην πλατίνα, για το πρώιμο στάδιο (στάδιο I και II) της νόσου.

Χημειοθεραπεία βασισμένη στην πλατίνη προτείνεται, επίσης, και για ασθενείς με στάδιο III και IV νόσου. Τα ίδια σχήματα χημειοθεραπείας που συνήθως εφαρμόζονται για τον επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών μπορούν να χρησιμοποιηθούν και σε ασθενείς με προχωρημένο ή σε υποτροπή ορώδεις-θηλώδεις ή διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα της μήτρας. Τα ορώδη-θηλώδη καρκινώματα του ενδομητρίου δεν θεωρείται ότι ανταποκρίνονται σε ορμονοθεραπεία.

5.2. Κακοήγη νεοπλάσματα ωοθηκών

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι ο έβδομος πιο συχνός καρκίνος και η έβδομη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες στον κόσμο. Η παγκόσμια επίπτωσή του παρουσιάζει μεγάλη γεωγραφική διακύμανση. Οι αναπτυσσόμενες χώρες έχουν την μικρότερη επίπτωση. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, εκτιμάται ότι το 2008, διαγνώστηκαν συνολικά 45.300 γυναίκες με καρκίνο της ωοθήκης. Η συνολική πιθανότητα για μία γυναίκα στην Ευρωπαϊκή Ένωση να αναπτύξει καρκίνο των ωοθηκών κατά τη διάρκεια της ζωής της κυμαίνεται μεταξύ 0,64% και 1.6%. Περίπου οι μισές γυναίκες που διαγιγνώσκονται με καρκίνο της ωοθήκης είναι άνω των 60 ετών. Οι δύο κύριοι υπότυποι του σπάνιου μη επιθηλιακού καρκίνου, ωστόσο, εμφανίζονται νωρίτερα στη ζωή. Οι όγκοι από γεννητικά κύτταρα διαγιγνώσκονται κυρίως τις δύο πρώτες δεκαετίες της ζωής, ενώ οι στρωματικοί όγκοι είναι πιο συχνόι στις ενήλικες γυναίκες (ο κοκκιοκυτταρικός καρκίνος των ενηλίκων έχει μέση ηλικία διάγνωσης τα 50 έτη, το 90% του νεανικού τύπου αναπτύσσεται σε κορίτσια προεφηβικής ηλικίας και ο καρκίνος από κύτταρα Sertoli-Leydig παρουσιάζεται κυρίως σε γυναίκες κάτω των 40 ετών) [47, 48].

**Percentage of Ovarian Cancer Cases
Diagnosed by Age Group**



Εικόνα 18: Επίπτωση καρκίνου ωοθήκης ανά ηλικία. Survival rates based on SEER incidence and NCHS mortality statistics, as cited by the National Cancer Institute in SEER Stat Fact Sheets — Cancer of the Ovary Archived 2014-07-06 at the Wayback Machine.

Οι έξι βασικοί ιστολογικοί τύποι του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών [49] περιγράφονται παρακάτω:

- Τα **ορώδη καρκινώματα** αντιπροσωπεύουν περίπου το 80-85% του συνόλου των καρκινωμάτων των ωοθηκών στις δυτικές χώρες. Τα περισσότερα ορώδη καρκινώματα είναι υψηλού βαθμού κακοήθειας. Χαμηλού βαθμού ορώδη καρκινώματα είναι σπάνια. Μέχρι και το 95 % των ασθενών με στάδιο της νόσου III–IV κατά FIGO έχουν ορώδη καρκινώματα, ενώ τα ορώδη καρκινώματα του σταδίου I κατά FIGO είναι πολύ ασυνήθιστα. Τα χαμηλού βαθμού και υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδη καρκινώματα θεωρούνται διαφορετικά είδη όγκων.

- Τα **ενδομητριοειδή καρκινώματα** αντιπροσωπεύουν περίπου το 10% όλων των καρκινωμάτων των ωοθηκών. Τα περισσότερα καρκινώματα του τύπου αυτού είναι σταδίου I ή II κατά FIGO.

- Τα **διαυγοκυτταρικά καρκινώματα** αποτελούν περίπου το 5% του συνόλου των καρκινωμάτων των ωοθηκών. Είναι συχνά μόνο στις Γιαπωνέζες. Τα περισσότερα καρκινώματα αυτού του τύπου είναι σταδίου I ή II κατά FIGO και είναι οι πιο κοινοί όγκοι μεταξύ των όγκων σταδίου I κατά FIGO.

- Τα **βλεννώδη καρκινώματα** αποτελούνται από δύο υποομάδες. Ο εντερικού τύπου βλεννώδης όγκος είναι ο πιο κοινός. Ο ενδοτραχηλικός (οροβλεννώδης ή Mullerian) βλεννώδης όγκος είναι συνήθως ένας οριακός όγκος και είναι παρόμοιος με τον οριακό ορώδη όγκο.

- Τα **καρκινώματα μεταβατικών κυττάρων** είναι συχνά και τα περισσότερα αντιστοιχούν σε υψηλού βαθμού κακοήθειας όγκους με ιστολογικά χαρακτηριστικά παρόμοια με εκείνα που παρατηρούνται στα ορώδη καρκινώματα.

- **Πλακώδη καρκινώματα**

Ο μη επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών αποτελείται, επίσης, από μια ετερογενή ομάδα κακοήθων όγκων. Χαρακτηριστικά, όλοι είναι σπάνιοι όγκοι. Αναγνωρίζονται 6 βασικοί ιστοπαθολογικοί τύποι, συχνά με πολλές διαφορετικές υποκατηγορίες:

- Οι **όγκοι εκ γεννητικών κυττάρων** προέρχονται από τα ωοκύτταρα που βρίσκονται στην ωοθήκη. Συνολικά, οι όγκοι εκ γεννητικών κυττάρων αποτελούν μόνο το 5% όλων των όγκων των ωοθηκών, αλλά αποτελούν περισσότερο από το 75 % του συνόλου των κακοήθων όγκων των ωοθηκών που διαγιγνώσκονται σε κορίτσια πριν την εφηβεία.

- Οι **στρωματικοί όγκοι** προκύπτουν από το στρώμα των ωοθηκών ή από τις γεννητικές χορδές. Οι στρωματικοί όγκοι αποτελούν μέχρι και το 5 % όλων των όγκων των ωοθηκών και το 7 % του συνόλου των κακοήθων ωοθηκικών όγκων. Αναπτύσσονται κυρίως σε ενήλικες γυναίκες. Οι όγκοι αυτοί συνήθως παράγουν ορμόνες που προκαλούν διακριτά κλινικά συμπτώματα όπως η αρρενοποίηση, η υπερπλασία του ενδομητρίου, η οποία μπορεί να προκαλέσει ακανόνιστη έμμηνου ρύση ή μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία. Έχουν αναγνωριστεί διάφοροι τύποι όγκων από στρωματικά κύτταρα. Ο πιο κοινός τύπος των κακοήθων όγκων στην ομάδα των όγκων των στρωματικών κυττάρων είναι οι όγκοι των κοκκιωδών κυττάρων. Οι όγκοι αυτοί μπορεί να εμφανιστούν σε ενήλικες, αλλά είναι πιο συχνοί σε νεαρές ηλικίες, δηλαδή στις γυναίκες κάτω των 20 ετών. Συχνά, σε αυτή την ηλικιακή ομάδα παρουσιάζονται με σημεία πρόωρης σεξουαλικής ανάπτυξης (πρόωρη έναρξη της εφηβείας). Η ανοσοϊστοχημεία μπορεί να βοηθήσει στη διαφοροποίηση αυτών

των όγκων από άλλους τύπους όγκων των ωοθηκών καθώς αυτοί οι όγκοι τυπικά εκφράζουν τις πρωτεΐνες CD99 και melanA (στην ενήλικη μορφή) καθώς και α-ινχιμπίνη και καρλετινίνη (στην ενήλικη και νεανική μορφή). Οι όγκοι από τα κύτταρα Sertoli, τα κύτταρα Leydig και οι μεικτοί τύποι (Sertoli-Leydig) αποτελούν μια υποκατηγορία των όγκων από στρωματικά κύτταρα που μπορεί τυπικά να παράγουν αντρικές ορμόνες. Οι όγκοι των κυττάρων Leydig (που ονομάζονται επίσης και hilus cell όγκοι) είναι πάντοτε καλοήθεις και, τυπικά, παρουσιάζουν αρρενοποίηση λόγω της έκκρισης ανδρογόνων. Οι όγκοι των κυττάρων Sertoli-Leydig παρουσιάζονται επίσης σε νεότερες ασθενείς και μπορεί να παράγουν ορμόνες. Σε αυτούς τους όγκους η ανοσοϊστοχημεία μπορεί να βοηθήσει στην ταυτοποίηση τους, δεδομένου ότι τυπικά εκφράζουν την ειδική πρωτεΐνη α-ινχιμπίνη και κυτταροκερατίνη χαμηλού μοριακού βάρους.

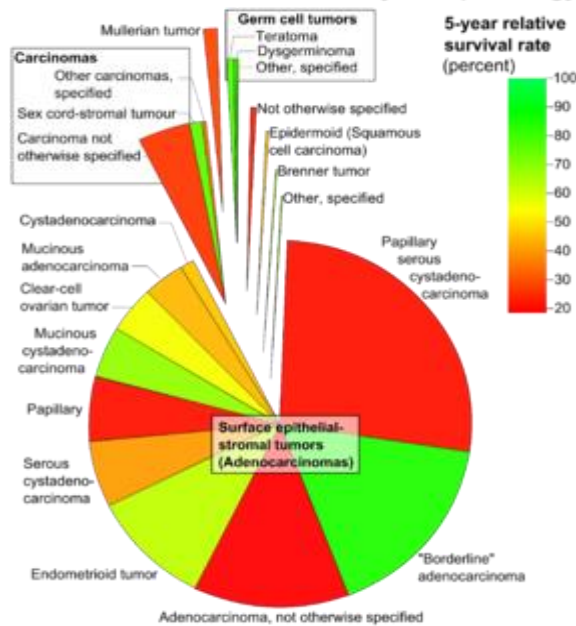
- Τα **καρκινোসαρκώματα** αποτελούν το 2 έως 4% όλων των όγκων των ωοθηκών. Τυπικά, αυτοί οι όγκοι αποτελούνται από κακοήγη κύτταρα που προέρχονται από το επιθήλιο καθώς και από το στρώμα των ωοθηκών.

- Οι **μικροκυτταρικοί και νευροενδοκρινείς όγκοι** της ωοθήκης αποτελούνται χαρακτηριστικά από κύτταρα που είναι μικρότερα από τα φυσιολογικά κύτταρα. Οι νευροενδοκρινείς όγκοι των ωοθηκών αποτελούνται από κύτταρα που εμφανίζονται συνήθως στο ενδοκρινικό και το νευρικό σύστημα. Αυτή η κατηγορία των όγκων, η οποία επίσης αποτελείται από διάφορους υπότυπους, αποτελεί περίπου το 1 % όλων των καρκίνων των ωοθηκών και κάθε υπότυπος έχει χαρακτηριστική κλινική εικόνα. Αυτοί οι όγκοι είναι σπάνιοι, αλλά οι περισσότεροι από αυτούς είναι πολύ επιθετικοί ιδίως όταν διαγιγνώσκονται σε στάδιο μεγαλύτερο από I κατά FIGO.

- **Πλακώδες καρκίνωμα** που αναπτύσσεται μέσα σε δερμοειδή κύστη/ τεράτωμα. Είναι ένας κακοήθης όγκος που αναπτύσσεται μέσα σε μία δερμοειδή κύστη. Αυτή η λεγόμενη «κακοήθης εξαλλαγή» είναι ασυνήθιστη και συμβαίνει μόνο σε 1 έως 2 % των δερμοειδών κύστεων. Οι όγκοι εμφανίζονται συνήθως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και συνήθως διαγιγνώσκονται σε προχωρημένο στάδιο όταν το μεγάλο μέγεθος του όγκου προκαλεί δυσφορία ή όταν η συστολή του όγκου προκαλεί πόνο. Η διάγνωση τίθεται συνήθως όταν μία ασθενής υποβάλλεται σε χειρουργική επέμβαση για μια υποτιθέμενη δερμοειδή κύστη.

- **Όγκος struma ovarii** (καρκινοειδές strumal) είναι ένας κακοήθης όγκος που αναπτύσσεται μέσα σε ένα τεράτωμα και αποτελείται περισσότερο από 50% από ιστό που τυπικά βρίσκεται στο θυρεοειδή αδένα. Ο όγκος struma ovarii είναι πολύ ασυνήθιστος και συνήθως διαγιγνώσκεται ως τυχαίο εύρημα σε γυναίκες 50 έως 60 ετών. Πολύ σπάνια κάνει μεταστάσεις. Πολύ σπάνια, ο όγκος των ωοθηκών αντιπροσωπεύει μια μετάσταση από τον πρωτοπαθή όγκο του θυρεοειδούς και αυτή η πιθανότητα θα πρέπει να διερευνηθεί σε ασθενείς που παρουσιάζουν όγκο struma ovarii.

Incidence of ovarian cancers by histopathology



Εικόνα 19: επίπτωση ιστολογικών τύπων καρκίνου ωοθήκης. Kosary, Carol L. (2007). "Chapter 16: Cancers of the Ovary"(PDF). In Baguio, RNL; Young, JL; Keel, GE; Eisner, MP; Lin, YD; Horner, M-J. *SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: US SEER Program, 1988–2001, Patient and Tumor Characteristics*. SEER Program. NIH Pub. No. 07-6215. Bethesda, MD: National Cancer Institute. pp. 133–144

Έχει ταυτοποιηθεί ένας αριθμός παραγόντων κινδύνου κάποιοι εκ των οποίων είναι ειδικοί για συγκεκριμένους υπότυπους καρκίνου της ωοθήκης. Σε πολλές περιπτώσεις, ωστόσο, κανένας από τους παράγοντες δεν είναι εμφανώς παρών. Ένας παράγοντας κινδύνου αυξάνει τον κίνδυνο να προκύψει καρκίνος, αλλά δεν είναι ούτε απαραίτητος ούτε αρκετός για να προκαλέσει καρκίνο. Ένας παράγοντας κινδύνου δεν αποτελεί αιτία από μόνος του. Ως και το 90% όλων των περιπτώσεων των ωοθηκικών καρκίνων είναι σποραδικοί καρκίνοι της ωοθήκης. Αυτό σημαίνει ότι δε σχετίζονται με κληρονομικές γενετικές μεταλλάξεις. Ο κίνδυνος ανάπτυξης μιας σποραδικής μορφής καρκίνου της ωοθήκης σχετίζεται κυρίως, με τον συνολικό αριθμό των κύκλων ωορρηξίας που έχουν λάβει χώρα στις ωοθήκες κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας μιας γυναίκας. Πιστεύεται πως η επαναλαμβανόμενη διέγερση των ωοθηκικών ιστών κατά τη διάρκεια των κύκλων ωορρηξίας, αυξάνει τον κίνδυνο βλάβης του DNA των κυττάρων, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε καρκίνο.

Σύμφωνα με αυτή την αντίληψη, οι παράγοντες κινδύνου [48, 50] για αυτόν τον τύπο ωοθηκικού καρκίνου είναι:

- ✓ Η Γήρανση. Πιστεύεται ότι καθώς μια γυναίκα μεγαλώνει, οι αλλαγές στο DNA μέσα στους ωοθηκικούς ιστούς μπορεί να συσσωρευτούν, αυξάνοντας τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών. Συνολικά η επίπτωση του καρκίνου της ωοθήκης αυξάνεται κάθε δεκαετία. Ο μέσος όρος της ηλικίας των γυναικών που διαγιγνώσκονται με καρκίνο της ωοθήκης είναι περίπου τα 60 έτη. Η επίπτωση μειώνεται ελαφρώς μετά την ηλικία των 80 ετών.
- ✓ Το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου ωοθήκης ή καρκίνου μαστού είναι ένας άλλος σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου των ωοθηκών. Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι ως και 10% των ασθενών με καρκίνο της ωοθήκης

έχουν κληρονομήσει μία γενετική μετάλλαξη που μπορεί να προκαλέσει καρκίνο στην ωοθήκη. Για τον επιθηλιακό ωοθηκικό καρκίνο, ορισμένοι υπότυποι συνδέονται με γνωστές μεταλλάξεις, για παράδειγμα με τις μεταλλάξεις που καλούνται BRCA1 και BRCA2. Αυτές οι μεταλλάξεις συνδέονται επίσης με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού [51]. Γενικά, υποτίθεται ότι η γυναίκα που έχει μία συγγενή πρώτου βαθμού (μητέρα, κόρη ή αδερφή) με καρκίνο της ωοθήκης διατρέχει 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της ωοθήκης. Ο κίνδυνος αυξάνει παραπάνω όταν υπάρχουν πάνω από μία πρώτου βαθμού συγγενείς με ιστορικό καρκίνου της ωοθήκης. Οι Ιουδαίες της καταγωγής Ασkenάζι, οι οποίες έχουν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου της ωοθήκης ή του μαστού, έχουν ιδιαίτερως αυξημένη πιθανότητα να φέρουν μια κληρονομική μετάλλαξη που προδιαθέτει για καρκίνο των ωοθηκών. Μεταξύ όλων των ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών, ως και το 40 % των Εβραίων Ασkenάζι έχουν την BRCA1 ή BRCA2 μετάλλαξη, ενώ στο συνολικό πληθυσμό των γυναικών με καρκίνο των ωοθηκών είναι μόνο 10%. Γενικά, για γυναίκες που φέρουν τη μετάλλαξη BRCA1, ο εκτιμώμενος δια βίου κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών κυμαίνεται μεταξύ 26 και 54%, και για εκείνες που φέρουν τη μετάλλαξη BRCA2 αυτός ο κίνδυνος κυμαίνεται μεταξύ 10 και 23%.

- ✓ Ατομικό ιστορικό καρκίνου του μαστού πριν την ηλικία των 50 ή οικογενειακό ιστορικό (ευρύτερο από του πρώτου βαθμού συγγενείς) καρκίνου της ωοθήκης, του μαστού, του ενδομητρίου ή του εντέρου, επίσης συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της ωοθήκης.
- ✓ Ο αριθμός των παιδιών που έχει γεννήσει μία γυναίκα. Οι άτεκνες γυναίκες διατρέχουν δύο φορές υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο της ωοθήκης σε σχέση με εκείνες που έχουν γεννήσει παιδιά. Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών μειώνεται με κάθε γέννηση ζώντος παιδιού. Ωστόσο, πέρα από τον αριθμό των 5 γεννήσεων ζώντων παιδιών, ο κίνδυνος δεν μειώνεται περαιτέρω.
- ✓ Φυλή: Οι Καυκάσιες γυναίκες έχουν 30 με 40% υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης καρκίνου των ωοθηκών από τις μαύρες ή ισπανόφωνες γυναίκες. Αυτή η φυλετική διαφορά δεν είναι κατανοητή. Πιστεύεται ότι οι διαφορές στη μητρότητα και στη συχνότητα γυναικολογικών χειρουργικών παρεμβάσεων μεταξύ των φυλών μπορεί να παίζει ένα ρόλο.
- ✓ Συγκεκριμένα φάρμακα γονιμότητας φαίνεται να παίζουν κάποιον ρόλο στην πρόκληση καρκίνου των ωοθηκών, αλλά τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι θεραπείες ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, όταν δίνονται για περιόδους μεγαλύτερες από 10 χρόνια, μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών. Τα στοιχεία, όμως, θα πρέπει να επιβεβαιωθούν.

Παράγοντες που συνδέονται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών είναι:

- ✓ Ισχυρό αναπαραγωγικό ιστορικό
- ✓ Ο θηλασμός έχει μια προστατευτική επίδραση στην ανάπτυξη του καρκίνου των ωοθηκών. Αυτό θεωρείται ότι σχετίζεται με το γεγονός ότι ο θηλασμός καταστέλλει την ωορρηξία, μειώνοντας έτσι τον αριθμό των κύκλων ωορρηξίας κατά τη διάρκεια της ζωής.
- ✓ Τα από του στόματος αντισυλληπτικά καταστέλλουν την ωορρηξία και ως εκ τούτου ασκούν μια προστατευτική επίδραση. Η μακροχρόνια χρήση των από του

στόματος αντισυλληπτικών μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών έως και κατά 50%. Επιπλέον, η προστασία διαρκεί για περισσότερο από 30 χρόνια μετά την τελευταία χρήση του αντισυλληπτικού.

- ✓ Γυναικολογικά χειρουργεία. Τόσο η απολίνωση των σαλπίγγων όσο και η υστερεκτομή, σχετίζονται με μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών. Η αιτιολογία δεν είναι πλήρως κατανοητή, αλλά πιστεύεται ότι αυτές οι χειρουργικές επεμβάσεις διαταράσσουν την παροχή αίματος στις ωοθήκες, διαταράσσοντας επίσης τη λειτουργία τους, μειώνοντας έτσι τον αριθμό των κύκλων ωορρηξίας κατά τη διάρκεια της ζωής και τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών.

Ο επιθηλιακός καρκίνος της ωοθήκης αφορά στο 90-95% των περιπτώσεων συμπεριλαμβανομένου των όγκων ενδιάμεσης κακοήθειας [48]. Το υπόλοιπο ποσοστό αφορά κακοήθεις όγκους γεννητικής ταινίας-στρώματος και όγκους εκ γεννητικών κυττάρων. 10-15% των επιθηλιακών κακοήθων νεοπλασμάτων της ωοθήκης έχουν ιστολογικά και βιολογικά χαρακτηριστικά μεταξύ καλοήθους κυστικού όγκου και διηθητικού καρκινώματος. Αυτά τα νεοπλάσματα καλούνται όγκοι χαμηλού δυναμικού κακοήθειας ή όγκοι οριακής κακοήθειας. Έχουν παράγοντες κινδύνου ίδιους με αυτούς του διηθητικού καρκίνου των ωοθηκών, με την διαφορά πως δεν θεωρούνται κομμάτι κληρονομικών συνδρόμων. Αν και μπορούν να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε ηλικία, συνήθως οι ασθενείς βρίσκονται στο ηλικιακό φάσμα των 40 ετών, δηλαδή 15 χρόνια νεότερες από τον μέσο όρο εμφάνισης του διηθητικού καρκίνου της ωοθήκης. Ιστοπαθολογικά διακρίνονται από τις καλοήθεις κύστες των ωοθηκών διότι κατέχουν δύο από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά, πυρηνική ατυπία, κυτταρικό πλειομορφισμό, μιτωτική δραστηριότητα. Αντίθετα με τον διηθητικό επιθηλιακό καρκίνο χαρακτηρίζονται από απουσία στρωματικής διήθησης. Παρά ταύτα 10% των όγκων αυτών διαθέτει περιοχές μικροδιήθησης, που χαρακτηρίζονται ως τοπικές όταν είναι διαμέτρου μικρότερης των 3 χιλιοστών και αφορούν ποσοστό μικρότερο του 5% του όγκου.

Η διάγνωση των όγκων των ωοθηκών γίνεται είτε τυχαία, όταν η γυναίκα πηγαίνει στον γυναικολόγο για προληπτική εξέταση, οπότε συνήθως είναι και στα αρχικά στάδια, είτε σε προχωρημένα στάδια λόγω της μεγέθυνσης του όγκου, των ενδοπεριτοναϊκών μεταστάσεων και της ύπαρξης ασκίτη. Οι ασθενείς βιώνουν συμπτώματα μη ειδικά. Τα συχνότερα από αυτά είναι η συνεχώς αυξανόμενη διάταση της κοιλιακής χώρας, το αίσθημα κορεσμού, η συχνουρία και ο πυελικός πόνος. Επισπρόσθετα το αίσθημα κόπωσης, η δυσπεψία, η ανορεξία και το άλγος ράχης μπορεί να παρατηρηθούν. Σπανίως εμφανίζεται ανώμαλη κολπική έκκριση. Συχνά ναυτία, έμετοι και συμπτωματολογία εντερικής απόφραξης μπορεί να είναι παρόντα [52, 54].

Με την αμφίχειρη κλινική εξέταση, ο γιατρός αξιολογήσει την παρουσία μάζας, καθώς και το μέγεθος και την πιθανή σύνδεσή της με παρακείμενους ιστούς. Σε προχωρημένα στάδια της νόσου, οι γιατροί θα ψάξουν σημεία παρουσίας ασκίτη, απόφραξης του εντέρου, υπεζωκοτικής συλλογής, και διογκωμένων λεμφαδένων ή συμπαγών οργάνων (π.χ. ήπαρ) λόγω μεταστάσεων.

Στον εργαστηριακό έλεγχο διάγνωσης και διερεύνησης της νόσου πρέπει να περιλαμβάνεται η γενική εξέταση αίματος και ο πλήρης βιοχημικός έλεγχος. Αυτό είναι σημαντικό αν σκεφτεί κανείς πως 20-25% των ασθενών παρουσιάζουν θρομβοκυττάρωση ενώ συχνό εύρημα είναι και η υπονατρίαζία. Το καρκινοεμβρυικό αντιγόνο ορού και το CA

125 , είναι αυξημένο στο 95% των ασθενών με κακοήθεις μη βλεννώδεις όγκους. Οι όγκοι εκ γεννητικών κυττάρων εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG), α-φetoπρωτεΐνης (AFP) και γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH). Αυτοί οι δείκτες προσδιορίζονται στο αίμα όταν η διάγνωση αυτού του τύπου καρκίνου έχει ήδη τεθεί. Στους όγκους των ωοθηκών που εκκρίνουν ανδρογόνα και κορτιζόλη, οι οποίοι παρουσιάζονται με σημάδια αρρενοποίησης ή συνδρόμου Cushing, οι ουσίες αυτές μπορεί να μετρηθούν και να είναι χρήσιμες , ιδιαίτερα κατά την παρακολούθηση. Η οιστραδιόλη και η τεστοστερόνη μπορεί να είναι χρήσιμες στην παρακολούθηση των κοκκιοκυτταρικών όγκων (οιστραδιόλη) και των όγκων εκ κυττάρων Sertoli- Leydig (τεστοστερόνη). Η Ινχιμπίνη είναι μια ορμόνη που εκκρίνεται από τους κοκκιοκυτταρικούς όγκους και μπορεί να μετρηθεί ως δείκτης για την ασθένεια. Η ειδική νευρωνική ενολάση (NSE) είναι μια πρωτεΐνη που μπορεί να είναι αυξημένη σε ορισμένους νευροενδοκρινείς όγκους των ωοθηκών [53].

Από τον απεικονιστικό έλεγχο [55], η υπερηχογραφία αποτελεί σημαντικό στοιχείο της διάγνωσης και της διερεύνησης της νόσου. Σε γενικές γραμμές, οι κακοήθεις μάζες είναι πολύχρωμες, συμπαγείς ή μεικτής σύστασης και ηχογένειας, μεγάλου μεγέθους (>5 εκατοστών) και φέρουν διαφραγμάτια ή/και θηλωματώδεις προσεκβολές στο εσωτερικό τους, ενώ συχνή είναι η παρουσία νεοαγγείωσης στο Doppler. Η χρησιμότητα του υπερηχογραφήματος, και κυρίως του διακολπικού περιορίζεται στην αρχικού σταδίου νόσο. Στην περαιτέρω διερεύνηση σημαντική είναι η συμμετοχή της αξονικής και της μαγνητικής τομογραφίας. Ο κύριος ρόλος της αξονικής τομογραφίας είναι στην προεγχειρητική αξιολόγηση της ασθενούς με προχωρημένη νόσο. Δύναται να ανιχνεύσει μεταστάσεις στο ήπαρ, το περιτόναιο και αλλαχού στην άνω κοιλία και έτσι να καθοδηγήσει το κυτταρομειωτικό χειρουργείο. Σημαντική γνώση στο σημείο αυτό αποτελεί το γεγονός πως η αξονική τομογραφία δεν δύναται να ανιχνεύσει περιτοναϊκή νόσο διαμέτρου μικρότερης των 1 -2 εκατοστών.

Ένα ακόμη χρήσιμο εργαλείο στην διαγνωστική προσπέλαση του ωοθηκικού καρκίνου είναι η παρακέντηση πιθανά παρούσας ασκτικής συλλογής. Συστήνεται βέβαια να αποφεύγεται όταν πρόκειται για διαγνωστικούς σκοπούς τόσο λόγω των μη ειδικών ευρημάτων καθώς και λόγω της πιθανότητας μετάστασης στο σημείο εισόδου της βελόνης στο κοιλιακό τοίχωμα.

Ο στόχος του προεγχειρητικού αυτού ελέγχου είναι διπλός, αφενός να αποφευχθεί μία μη απαραίτητη χειρουργική επέμβαση, αφετέρου να εξασφαλιστούν οι κατάλληλες συνθήκες, ώστε το χειρουργείο να οδηγήσει στον επιδιωκόμενο στόχο, όπως θα αναλυθεί στη συνέχεια. Η χειρουργική επέμβαση δύναται να αποφευχθεί όταν το μόρφωμα της ωοθήκης είναι λειτουργικό (π.χ. κυστικό ωοθυλάκιο, αιμορραγούν ωχρο σώματιο) που υποχωρεί μόνο του ή όταν πρόκειται για εκτεταμένους ενδοπεριτοναϊκούς μεταστατικούς όγκους (π.χ. του στομάχου ή του μαστού) που εμφανίζονται με την ίδια κλινική εικόνα με τον καρκίνο των ωοθηκών και που οι ασθενείς δεν έχουν να ωφεληθούν κάτι από τη χειρουργική επέμβαση.

Οι προγνωστικοί παράγοντες που η παρουσία (ή η απουσία) τους επηρεάζει την απόκριση στη θεραπεία, είναι κοινοί με τους άλλους καρκίνους (στάδιο, γενική κατάσταση ασθενούς, διαφοροποίηση κυττάρων κ.λπ.), αλλά στους όγκους των ωοθηκών μεγάλη σημασία έχει το μέγεθος της υπολειπόμενης νόσου μετά το χειρουργείο και το είδος των χρησιμοποιούμενων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Υπολειπόμενη νόσος είναι αυτό που

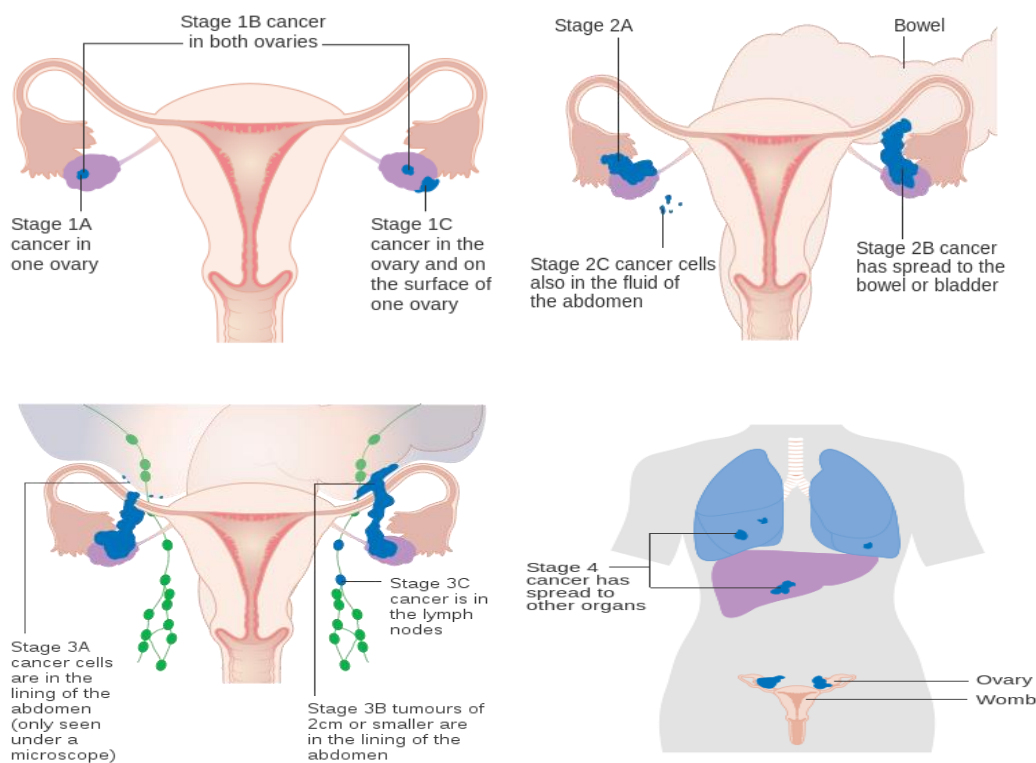
απομένει στην κοιλιά της ασθενούς στο τέλος του χειρουργείου και μετριέται σε εκατοστά ανά εστία νόσου [54].

Από το παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι στη θεραπεία των κακοήθων όγκων των ωοθηκών, η χειρουργική επέμβαση έχει κυρίαρχο ρόλο, μολονότι στο 90% των ασθενών μόνη της δεν επαρκεί, αλλά χρειάζεται και χημειοθεραπεία. Η χειρουργική επέμβαση γενικότερα είναι απαραίτητη για τη διάγνωση της νόσου, τη σταδιοποίησή της, την εκτίμηση των προγνωστικών παραγόντων και τη δημιουργία προϋποθέσεων για την αποτελεσματική δράση της συστηματικής αγωγής.

ΣΤΑΔΙΟ	ΟΡΙΣΜΟΣ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ
Στάδιο I	Ο όγκος είναι περιορισμένος στις ωοθήκες	Πρώιμη νόσος
Στάδιο IA	Ο όγκος περιορίζεται στο εσωτερικό της μιας ωοθήκης: δεν υπάρχει όγκος στην εξωτερική πλευρά της ωοθήκης και η κάψα γύρω από την ωοθήκη είναι άθικτη. Δεν υπάρχει ασκίτης που περιέχει κακοήγη κύτταρα.	
Στάδιο IB	Υπάρχει ανάπτυξη του όγκου και στις δύο ωοθήκες, αλλά οι όγκοι περιορίζονται στο εσωτερικό των ωοθηκών. Δεν υπάρχει όγκος στις εξωτερικές πλευρές των ωοθηκών και οι κάψες που περιβάλλουν τις ωοθήκες είναι ανέπαφες. Δεν υπάρχει ασκίτης που περιέχει κακοήγη κύτταρα .	
Στάδιο IC	Υπάρχει ανάπτυξη του όγκου σε μία ή και στις δύο ωοθήκες (στάδιο IA ή το στάδιο IB), και υπάρχει ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα στοιχεία: - ανάπτυξη του όγκου στην εξωτερική πλευρά της μιας ή και των δύο ωοθηκών - ανάπτυξη του όγκου διαμέσου της κάψας της μιας ή και των δύο ωοθηκών, ή ρήξη της κάψας κατά την επέμβαση - Ασκίτης με κακοήγη κύτταρα - περιτοναϊκό έκπλυμα θετικό για παρουσία κακοηθών κυττάρων	
Στάδιο II	Ο όγκος περιλαμβάνει μία ή και τις δύο ωοθήκες και έχει επεκταθεί πέρα από τηνωοθήκη, στα όργανα της πυέλου.	
Στάδιο IIA	Ο όγκος περιλαμβάνει μία ή και τις δύο ωοθήκες και έχει επεκταθεί στη μήτρα και/ή τις σάλπιγγες.	Προχωρημένη νόσος
Στάδιο IIB	Ο όγκος περιλαμβάνει μία ή και τις δύο ωοθήκες και έχει επεκταθεί σε πυελικούς ιστούς εκτός από την μήτρα και τις σάλπιγγες.	
Στάδιο IIC	Ο όγκος περιλαμβάνει μία ή και τις δύο ωοθήκες και έχει επεκταθεί στη μήτρα ή τις σάλπιγγες (στάδιο IIA) ή σε άλλα όργανα της πυέλου (στάδιο IIB). Επιπλέον, υπάρχει ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: - Ανάπτυξη του όγκου στην εξωτερική πλευρά της μίας ή και των δύο ωοθηκών - Ανάπτυξη του όγκου διαμέσου της κάψας του ενός ή και των δύο ωοθηκών - Ασκίτης με κακοήγη κύτταρα - Περιτοναϊκό έκπλυμα θετικό για παρουσία κακοηθών κυττάρων.	

Στάδιο III	Ο όγκος περιλαμβάνει μία ή και τις δύο ωοθήκες. Με γυμνό μάτι, η ανάπτυξη του όγκου φαίνεται να περιορίζεται στην πύελο , αλλά η ιστοπαθολογική εξέταση δείχνει ότι έχει επεκταθεί πέρα από τη πύελο προς ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: - Το περιτόναιο εκτός της πυέλου - Τους λεμφαδένες στην περιοχή της πυέλου - Τα επιφανειακά στρώματα του ήπατος - Το λεπτό έντερο ή το επίπλουν	Προχωρημένη νόσος
Στάδιο IIIA	Ο όγκος περιλαμβάνει μία ή και τις δύο ωοθήκες. Με γυμνό μάτι, η ανάπτυξη του όγκου φαίνεται να περιορίζεται στην πύελο , αλλά η ιστοπαθολογική εξέταση δείχνει την ανάπτυξη του όγκου-στο μικροσκοπικό επίπεδο-στο λεπτό έντερο ή στο μεσεντέριο , ή στις περιτοναϊκές μεμβράνες έξω από την πύελο (συμπεριλαμβανομένου του επιπλόου). Δεν υπάρχει διήθηση λεμφαδένων .	
Στάδιο IIIB	Ο όγκος περιλαμβάνει μία ή και τις δύο ωοθήκες. Η παθολογοανατομική εξέταση των βιοψιών από τις περιτοναϊκές μεμβράνες εκτός πυέλου δείχνει μεταστάσεις μικρότερες από 2 cm σε διάμετρο. Δεν υπάρχει όγκος διήθηση λεμφαδένων .	
Στάδιο IIIC	Ο όγκος περιλαμβάνει τη μία ή και τις δύο ωοθήκες. Η ανάπτυξη του όγκου προκάλεσε μεταστάσεις στην περιτοναϊκή μεμβράνη μεγαλύτερες από 2 εκατοστά σε διάμετρο και / ή έχει εξαπλωθεί σε λεμφαδένες της πυέλου .	
Στάδιο IV	Ο όγκος περιλαμβάνει τη μία ή και τις δύο ωοθήκες και έχει προκαλέσει - Ηπατική μετάσταση στους εν τω βάθει ιστούς του ήπατος (παρεγχυματική μετάσταση) - Μετάσταση σε όργανα σε απόσταση από την πύελο - Υγρό γύρω από τους πνεύμονες (υπεζωκοτική συλλογή) που περιέχει κακοήγη κύτταρα	

Εικόνα 20: Σταδιοποίηση καρκίνου ωοθήκης κατά FIGO 2014. Dittrich, C., Kosty, M., Jezdic, S., Pyle, D., Berardi, R., Bergh, J., ... Yarden, Y. (2016). ESMO / ASCO Recommendations for a Global Curriculum in Medical Oncology Edition 2016. *ESMO Open*, 1(5), e000097. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2016-000097>



Εικόνα 21: Σχηματική αναπαράσταση σταδιοποίησης καρκίνου ωοθήκης. Cancer and its management (7th edition), Tobias J. and Hochhauser D., Wiley-Blackwell, 2015

Οι ασθενείς που πάσχουν από κακοήθεις όγκους των ωοθηκών άλλοτε βρίσκονται σε αρχικά στάδια (Στάδια I και II) και άλλοτε σε προχωρημένα (Στάδια III και IV), άλλοτε είναι αναπαραγωγικής ηλικίας με επιθυμία διατήρησης της αναπαραγωγικής ικανότητάς τους και άλλοτε μεγάλης ηλικίας. Γίνεται, λοιπόν, αντιληπτό ότι ο ιατρός, λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω και βασιζόμενος στα υπάρχοντα δεδομένα, θα πρέπει να εξατομικεύσει τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών, χωρίς όμως να επιβαρύνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητά τους.

Στα αρχικά στάδια η χειρουργική επέμβαση ονομάζεται επέμβαση σταδιοποίησης και έχει σαν στόχο να ταξινομηθεί η ασθενής στο πραγματικό στάδιο στο οποίο ανήκει και όχι σε αυτό που μακροσκοπικά φαίνεται ότι ανήκει. Η επέμβαση αυτή [55, 56] περιλαμβάνει:

- ✓ ολική κοιλιακή υστερεκτομή
- ✓ αμφοτερόπλευρη σαλπινγοωθηκεκτομή
- ✓ επιπλοεκτομή
- ✓ εκτίμηση του πυελικού, παραορτικού και οπισθοπεριτοναϊκού χώρου
- ✓ λήψεις βιοψιών από το περιτόναιο
- ✓ περιτοναϊκή έκπλυση (χρησιμοποιείται φυσιολογικός ορός για την πλύση της κοιλιακής κοιλότητας και, στη συνέχεια, εξετάζεται για την παρουσία κακοήθων κυττάρων)

Σε επιλεγμένους ασθενείς, μπορεί να πραγματοποιηθεί η λεγόμενη χειρουργική επέμβαση με διατήρηση της γονιμότητας. Αυτό σημαίνει ότι μία ωοθήκη και σάλπιγγα καθώς και η μήτρα διατηρούνται. Η χειρουργική επέμβαση με διατήρηση της γονιμότητας μπορεί να εξετάζεται σε ασθενείς οι οποίες επιθυμούν να διατηρήσουν την ικανότητα να συλλάβουν και να γεννήσουν παιδιά, αρκεί να παρέχεται ολοκληρωμένη χειρουργική σταδιοποίηση, τα

διατηρούμενα όργανα να είναι υγιή και η ασθενής να ενημερώνεται κατάλληλα. Η χειρουργική επέμβαση με διατήρηση της γονιμότητας μπορεί να θεωρηθεί ως η μόνη θεραπεία για ορισμένους τύπους καρκίνου των ωοθηκών, όπως οι όγκοι εκ γεννητικών κυττάρων.

Γνωρίζοντας το πραγματικό στάδιο της νόσου γνωρίζουμε την πρόγνυσή της και μπορούμε να επιλέξουμε την κατάλληλη μετεγχειρητική αγωγή. Είναι προφανές ότι αυτό εξαρτάται από τις γνώσεις και τη χειρουργική ικανότητα του χειρουργού, διότι οι βιοψίες λαμβάνονται από την άνω κοιλία και τους λεμφαδένες.

Η καλή σταδιοποίηση [55] είχε σαν αποτέλεσμα η πενταετής επιβίωση του Σταδίου Ι από 60% που ήταν παλαιότερα, να ανέλθει πάνω από 90% και τούτο διότι παλαιότερα στο Στάδιο Ι συμπεριλαμβάνονταν και μεγαλύτερα στάδια με μεγαλύτερη θνητότητα, καθώς επίσης διότι πολλές εξ αυτών των ασθενών δεν έκαναν μετεγχειρητικά χημειοθεραπεία, μια και πίστευαν ότι ανήκουν στο Στάδιο Ι. Εάν η ασθενής επιθυμεί τη διατήρηση της γονιμότητάς της, είναι δυνατόν να παραμείνει η μήτρα και το άλλο εξάρτημα (σάλπιγγα και ωοθήκη), αλλά υπό προϋποθέσεις, όπως να είναι Σταδίου Ια με όγκο καλής διαφοροποίησης (G1) ή οριακής κακοήθειας και αφού έχει υποβληθεί σε επέμβαση σταδιοποίησης.

Στα προχωρημένα στάδια της νόσου γίνεται επέμβαση ογκομείωσης [52, 56]. Πρόκειται για εκτεταμένη και επίπονη εγχείρηση, με στόχο την εξαίρεση των ωοθηκικών όγκων, της μήτρας, του επιπλόου και των διογκωμένων πυελικών και παραορτικών λεμφαδένων και όλων των μακροσκοπικών εστιών της νόσου (πλήρης ογκομείωση – υπολειπόμενη νόσος μηδέν). Εάν αυτό δεν είναι εφικτό, η χειρουργική επέμβαση στοχεύει στην εξαίρεση όλων των εμφυτεύσεων με διάμετρο μεγαλύτερη του 1 εκ. (επιτυχής ογκομείωση – υπολειπόμενη νόσος <1 εκ.). Για να επιτευχθεί αυτό, πολύ συχνά πρέπει να γίνει εντερεκτομή, σπληνεκτομή, εξαίρεση εστιών από το ήπαρ ή εξαίρεση του περιτοναίου του διαφράγματος κ.λπ. Ως εκ τούτου οι επεμβάσεις αυτές γίνονται από εξειδικευμένους γυναικολόγους-ογκολόγους. Η διενέργεια αυτών των μεγάλων χειρουργικών επεμβάσεων οφείλεται στο γεγονός ότι οι μελέτες που έχουν γίνει δείχνουν ότι η επιβίωση των ασθενών εξαρτάται από το μέγεθος της νόσου που περέμεινε στην κοιλία όταν τελείωσε το χειρουργείο.

Τα τελευταία χρόνια, στις περιπτώσεις όπου η ογκομείωση (κυτταρομείωση κατ' άλλους) είναι πλήρης ή οι υπολειπόμενες εστίες νόσου έχουν μέγεθος το πολύ 2-3 χιλιοστά, δοκιμάζεται η εφαρμογή υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας (HIPEC – Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy). Αναμένονται τα αποτελέσματα διεθνών μελετών για να γίνει γνωστό εάν αυτή η θεραπευτική μέθοδος θα καθιερωθεί. Μετά τη χειρουργική επέμβαση ακολουθεί πάντοτε χημειοθεραπεία.

Μερικές φορές, λόγω της έκτασης της νόσου ή της κακής γενικής κατάστασης της ασθενούς, δεν είναι εφικτή η επιτυχής χειρουργική ογκομείωση. Σ' αυτές τις περιπτώσεις γίνονται αρχικά 3 χημειοθεραπευτικά σχήματα και, αν η νόσος αποκριθεί (μειωθεί) γίνεται η χειρουργική επέμβαση και ακολουθεί πάλι χημειοθεραπεία. Αυτή η ογκομείωση, επειδή γίνεται ενδιάμεσα της χημειοθεραπείας, ονομάζεται ενδιάμεση ογκομείωση.

Η επιλογή των ασθενών που θα υποβληθούν σε ογκομείωση εξ αρχής ή ενδιάμεσα είναι κάτι που μόνο εξειδικευμένος γυναικολόγος-ογκολόγος μπορεί να το αποφασίσει. Ο στόχος

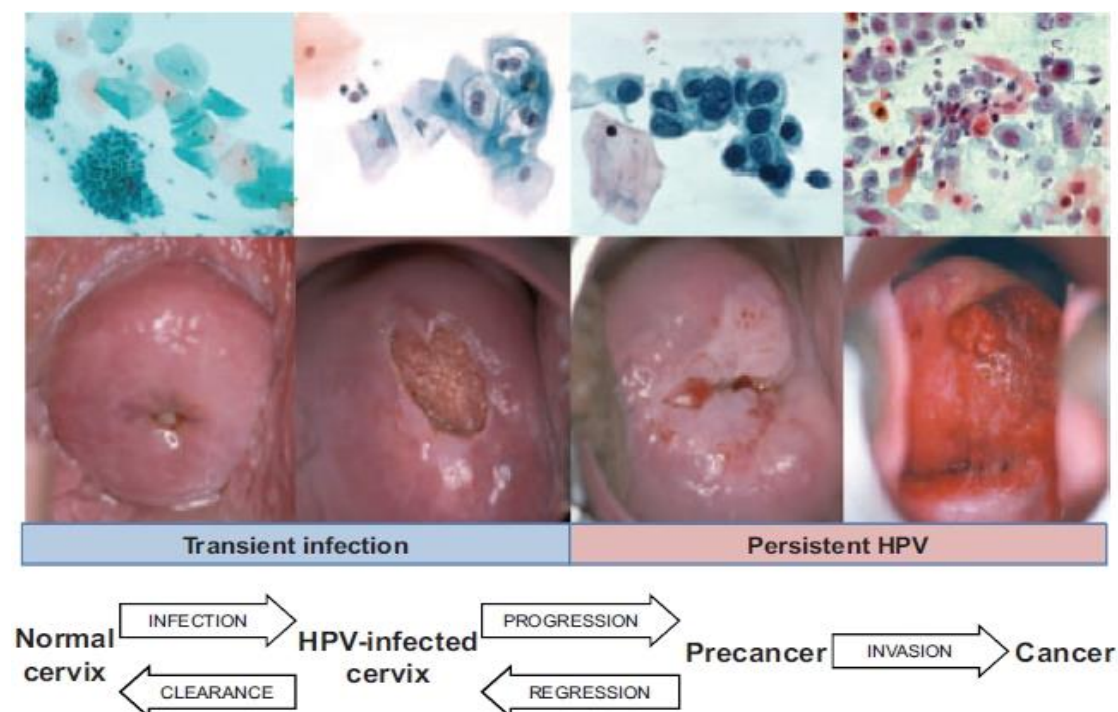
πάντα μίας χειρουργικής επέμβασης για τους κακοήθεις όγκους των ωοθηκών είναι η πλήρης ή η επιτυχής ογκομείωση.

Σ' ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών, ιδίως στα προχωρημένα στάδια, η νόσος υποτροπιάζει. Σ' αυτές τις περιπτώσεις και έπειτα από σοβαρή μελέτη του κάθε περιστατικού, αποφασίζεται εάν η ασθενής θα ξαναχειρουργηθεί και εν συνεχεία αν θα κάνει χημειοθεραπεία ή αν θα ξανακάνει χημειοθεραπεία χωρίς χειρουργείο.

Οι χειρουργικές επεμβάσεις για την αντιμετώπιση των κακοήθων όγκων των ωοθηκών, λόγω της μεγάλης έκτασής τους, αλλά και της επιβαρυνμένης κατάστασης των ασθενών, έχουν μερικές φορές επιπλοκές για τις οποίες πρέπει να ενημερώνονται προεγχειρητικά οι ασθενείς. Όσον αφορά την επιβίωση των ασθενών, αυτή εξαρτάται από τους προγνωστικούς παράγοντες που προαναφέρθηκαν.

5.3. Κακοήθη νεοπλάσματα τραχήλου

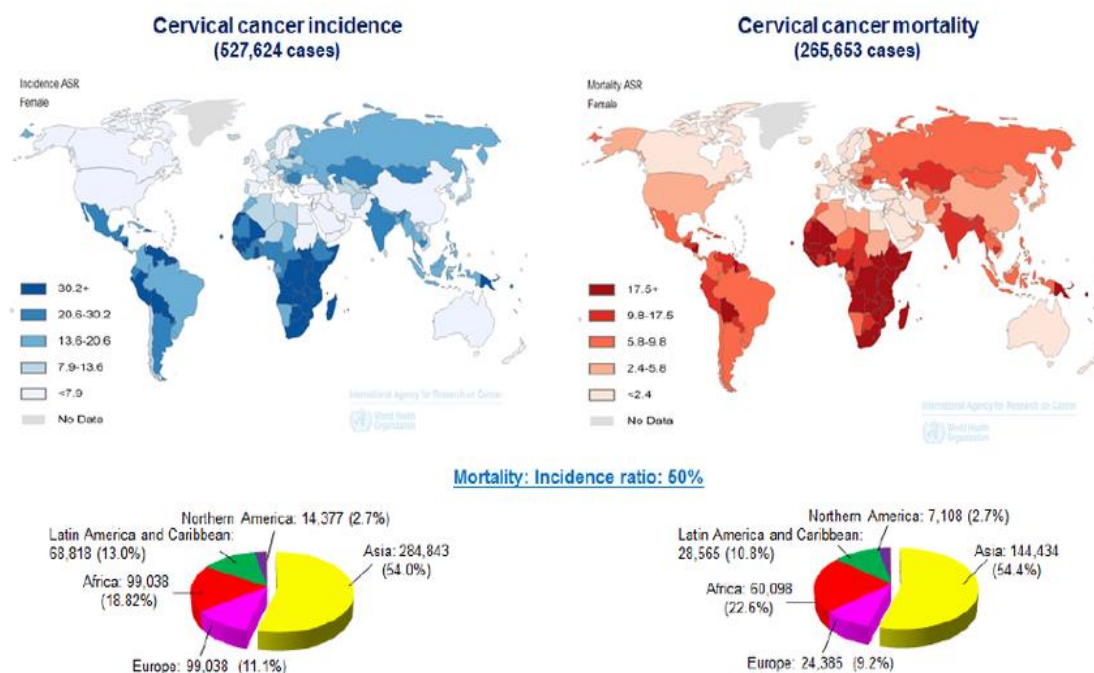
Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, 2014), ο παθολογικός και ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός των κυττάρων που λαμβάνει χώρα στη ζώνη μετάπλασης του τραχήλου της μήτρας, χαρακτηρίζεται ως καρκίνος του τραχήλου της μήτρας. Ο κυριότερος λόγος που προκαλείται αυτή η κακοήθης αλλαγή των κυττάρων του τραχήλου της μήτρας είναι η ενσωμάτωση του γονιδιώματος του ιού HPV στον πυρήνα αυτών των κυττάρων. Τα κύτταρα αυτά καθίστανται με αυτόν τον τρόπο καρκινικά και αντί να πεθάνουν στο συνήθη χρόνο που αποίππτουν τα φυσιολογικά κύτταρα, πολλαπλασιάζονται ταχύτατα και συσσωρεύονται σε ένα σημείο, με αποτέλεσμα τη δημιουργία όγκου.



Εικόνα 22: Εξέλιξη καρκινογένεσης στον τράχηλο της μήτρας. Schiffman, M., & Wentzensen, N. (2010). From human papillomavirus to cervical cancer. *Obstetrics and Gynecology*, 116(1), 177–185. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e4629f>

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο τρίτος πιο συχνός καρκίνος στις γυναίκες. Στην Ευρώπη, 10,6 ανά 100.000 γυναίκες είχαν διαγνωστεί με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας το 2008. Αυτό αντιστοιχεί στο περίπου 4% του συνόλου των καρκίνων που διαγιγνώσκονται στις γυναίκες. Σχεδόν το 1% όλων των γυναικών θα αναπτύξουν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας κατά τη διάρκεια ζωής τους στην Ευρώπη [57]. Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι τώρα είναι διαθέσιμο το εμβόλιο για την προστασία από τις συχνότερες μορφές ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV), που εμπλέκεται στον καρκίνο του τραχήλου, η επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας πιθανότατα θα μειωθεί στο μέλλον.

Ο κίνδυνος για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι υψηλότερος στην Ανατολική Ευρώπη (κυρίως στη Σερβία, τη Ρουμανία, τη Βουλγαρία και τη Λιθουανία), λόγω της έλλειψης οργανωμένων προγραμμάτων πληθυσμιακού προσυμπτωματικού ελέγχου. Δυστυχώς, η κατάσταση είναι δραματική σε αναπτυσσόμενες χώρες, όπου εμφανίζεται το 85% των νέων περιπτώσεων [58]. Λόγω της συχνής μη προσβασιμότητας στον προσυμπτωματικό έλεγχο και τη θεραπεία, το ποσοστό θνησιμότητας είναι 10 φορές υψηλότερο στις αναπτυσσόμενες χώρες από ότι στις ανεπτυγμένες χώρες. Επιπλέον, επί του παρόντος, το κόστος της πρόληψης εμβολιασμού είναι τέτοιο ώστε κατά πάσα πιθανότητα θα παραμείνει διαθέσιμο για τις περισσότερες γυναίκες σε πολλά μέρη του κόσμου.



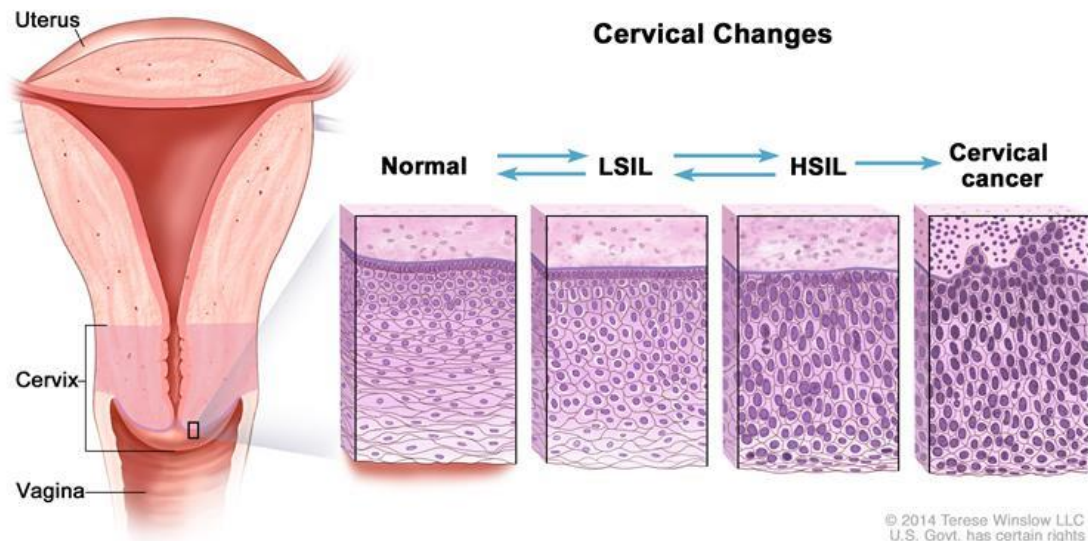
Εικόνα 23: Παγκόσμια επίπτωση καρκίνου τραχήλου. Jung, H. S., Rajasekaran, N., Ju, W., & Shin, Y. K. (2015). Human Papillomavirus: Current and Future RNAi Therapeutic Strategies for Cervical Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, 4(5), 1126–1155. <https://doi.org/10.3390/jcm4051126>

Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου όταν η λοίμωξη με HPV είναι παρούσα είναι η ανοσοκαταστολή, όπως η ανοσοανεπάρκεια, που προκαλείται από την μόλυνση με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), οι θεραπείες με φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, το κάπνισμα, η κακή διατροφή (π.χ. η χαμηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών), ο ακανόνιστος ύπνος και έλλειψη άσκησης [57, 59]. Να σημειωθεί ότι υπάρχουν και συνεργικοί παράγοντες κινδύνου, που μπορεί να μην προκαλούν αυξημένο κίνδυνο από μόνοι τους, αλλά συνδέονται με πραγματικούς παράγοντες κινδύνου. Για παράδειγμα, η ορμονική αντισύλληψη είναι πιο συχνή σε γυναίκες με πρώιμη έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας, ενώ η ζωή σε μια αναπτυσσόμενη χώρα είναι ένας σαφής παράγοντας κινδύνου λόγω της μη διενέργειας τακτικών γυναικολογικών εξετάσεων και προσυμπτωματικού ελέγχου [60].

Η έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου του τραχήλου μπορεί εύκολα να γίνει με την εξέταση των κυτταρολογικών επιχρισμάτων από την επιφάνεια του τραχήλου της μήτρας, που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της γυναικολογικής εξέτασης. Όταν ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας ανιχνευθεί έγκαιρα, η θεραπεία του είναι απλή και αποτελεσματική. Ως εκ τούτου, ο κύριος παράγοντας κινδύνου απειλής της ζωής από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας συνίσταται στην έλλειψη τακτικών γυναικολογικών εξετάσεων και τεστ Παπανικολάου.

Οι γυναίκες ηλικίας κάτω των 21 ετών δεν χρήζουν προπληθυσμιακού ελέγχου, ενώ για τις γυναίκες 21 έως 29 ετών συστήνεται προπληθυσμιακός έλεγχος με κυτταρολογία ανά τριετία. Οι γυναίκες 30 έως 65 ετών πρέπει να ελέγχονται με κυτταρολογία και Hpv dna test (co testing) κάθε πέντε έτη ή με κυτταρολογία μόνη της κάθε τρία έτη. Οι γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών με στοιχεία επαρκούς ελέγχου που ήταν αρνητικός και που δεν φέρουν ιστορικό CIN2+ τα τελευταία 20 έτη δεν χρειάζονται πλέον προπληθυσμιακό έλεγχο [61].

Σημαντικό σημείο στην ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας διαδραματίζουν οι προδιηθητικές καταστάσεις. Η φλεγμονή μετά την προσβολή από τον hpn ξεκινά πάντα από την βασική στιβάδα του μεταπλαστικού επιθηλίου. Όταν η βλάβη δεν επεκτείνεται κάτω από την βασική μεμβράνη χαρακτηρίζεται ως ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία τραχήλου. Στο CIN 1 οι αλλοιώσεις αφορούν στο κατώτερο 1/3 του επιθηλίου (LGSIL), ενώ στο CIN2-3 οι αλλοιώσεις αφορούν στα 2/3 και 3/3 του επιθηλίου αντίστοιχα (HGSIL).



Εικόνα 24: Εξέλιξη της HPV αλλοίωσης. National Cancer Institute 2014

Η κλινική του εικόνα ποικίλει από ασυμπτωματικές ασθενείς (προδιηθητικές καταστάσεις και νόσος αρχικού σταδίου), έως κολπική αιμόρροια μετά από σεξουαλική επαφή ή αυτόματα. Σε προχωρημένη νόσο προστίθεται δύσοσμη κολπική υπερέκκριση. Σε παραμελημένες περιπτώσεις, μπορεί να υπάρχει επίσης διόγκωση των βουβωνικών λεμφαδένων και συμπτώματα από το ουροποιητικό σύστημα λόγω απόφραξης των ουρητήρων ή/και απώλεια βάρους [60].

Ιστολογικά η τραχηλική νεοπλασία προέρχεται συχνότερα από το πλακώδες επιθήλιο και μάλιστα από το πλακώδες μεταπλασθέν κυλινδρικό επιθήλιο. Τα καρκινώματα εκ πλακώδους επιθηλίου αποτελούν το 75% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας και ξεκινούν μέσα στα επίπεδα λεπτά πλακώδη κύτταρα. Τα αδenoκαρκινώματα και τα αδenoπλακώδη καρκινώματα ευθύνονται για το 20% των διηθητικών καρκινωμάτων. Τα αδenoκαρκινώματα προκύπτουν από τα αδενικά κύτταρα του ενδοτραχήλου, ενώ τα αδenoπλακώδη αποτελούνται από μικτά κακοήγη πλακώδη επιθηλιακά και αδενικά στοιχεία και, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, είναι γνωστό ότι έχουν χειρότερη πρόγνωση από τα πλακώδη και τα αδenoκαρκινώματα. Τέλος ακολουθούν τα μικροκυτταρικά νευροενδοκρινή καρκινώματα με ποσοστό μικρότερο του 5%. Όπως οι πλακώδεις αλλοιώσεις, έτσι και οι αδενικές σχετίζονται με την HPV λοίμωξη.

Η διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας βασίζεται στις παρακάτω εξετάσεις:

- ✓ Κλινική εξέταση. Αυτό περιλαμβάνει αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση για να εκτιμηθεί η θέση και μέγεθος του όγκου και κατά πόσο έχει επεκταθεί και σε άλλα όργανα στην πύελο. Με την αμφίχειρη εξέταση ενδέχεται να διαπιστωθεί μήτρα αυξημένων διαστάσεων (από την επέκταση της νόσου), αιματόμητρα ή πυόμητρα, σκληρό και χοντρό ορθοκολπικό διάφραγμα, ενώ είναι πιθανή και η ψηλάφηση διηθημένων παραμητρίων, διηθημένου πλάγιου πυελικού τοιχώματος και ιερομητρικών συνδέσμων. Ο γιατρός επισκοπεί άμεσα τον τράχηλο της μήτρας μετά από την εισαγωγή ενός κολποσκοπίου στον κόλπο. Σε υγιείς γυναίκες χωρίς εμφανή νόσο, ο γιατρός παίρνει κυτταρολογικό επίχρισμα από την επιφάνεια του τραχήλου

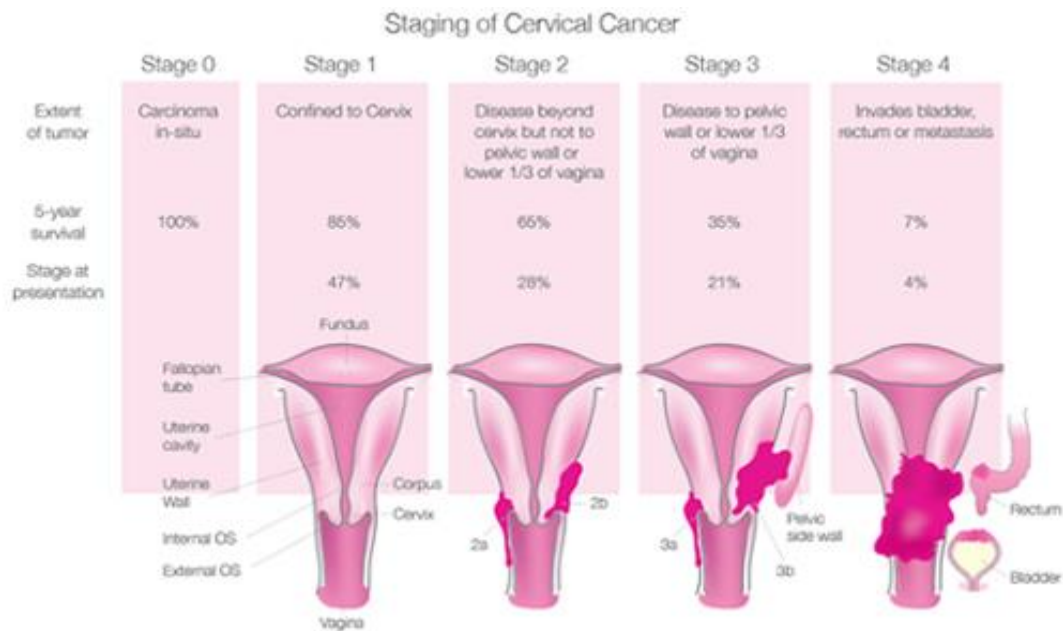
της μήτρας για να εξεταστεί στο μικροσκόπιο. Εάν η εξέταση είναι δύσκολη, ή υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με την έκταση του όγκου, η εξέταση αυτή δύναται να γίνει με αναισθησία.

- ✓ Το τεστ Παπανικολάου. Οι προκαρκινικές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας μπορεί να υπάρχουν για πολλά χρόνια χωρίς να προκαλούν συμπτώματα. Η αργή ανάπτυξή τους παρέχει μια μεγάλη ευκαιρία για έγκαιρη ανίχνευση και εύκολη θεραπεία. Ο τράχηλος επισκοπείται και είναι ορατός κατά την γυναικολογική εξέταση, έτσι ώστε ο γιατρός να μπορεί να λάβει εύκολα επιχρίσματα από την επιφάνειά του για κυτταρολογική εξέταση των κυττάρων που αποβάλλονται από την επιφάνεια του τραχήλου της μήτρας. Τα κύτταρα του επιχρίσματος εξετάζονται στο εργαστήριο, επιτρέποντας την έγκαιρη διάγνωση μίας προκαρκινικής βλάβης, δηλαδή μίας ανωμαλίας των κυττάρων της επιφάνειας του τραχήλου της μήτρας, που ονομάζεται δυσπλασία, η οποία με την πάροδο των ετών μπορεί να εξελιχθεί σε καρκίνο.
- ✓ Κολποσκόπηση. Η κολποσκόπηση είναι μια διαδικασία κατά την οποία ο ασθενής ξαπλώνει στο εξεταστήριο, όπως κατά τη διάρκεια εξέτασης της πυέλου. Εισάγεται στον κόλπο ένας διαστολέας για να βοηθήσει το γιατρό να έχει εικόνα του τραχήλου. Με τη χρήση ενός μικροσκοπίου που επιτρέπει να εξεταστεί ο τράχηλος σε μεγέθυνση και με ακρίβεια, εφαρμόζεται ένα ελαφρύ διάλυμα οξικού οξέος και Lugol έτσι ώστε οι οποιοσδήποτε παθολογικές περιοχές να είναι ορατές πιο εύκολα. Όταν παρατηρείται μια ανώμαλη περιοχή στον τράχηλο, λαμβάνεται βιοψία.
- ✓ Ιστοπαθολογική εξέταση: επιβεβαιώνει τη διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και δίνει περισσότερες πληροφορίες για τα χαρακτηριστικά των προκαρκινικών βλαβών (CIN 1 έως 3) και του καρκίνου.
- ✓ Εξετάσεις αίματος και ούρων για να επαληθευθεί η γενική υγεία και να διαγνωσθούν πιθανά αδιάγνωστα προβλήματα, όπως η αναιμία, η ηπατική ή η νεφρική δυσλειτουργία, η λοίμωξη του ουροποιητικού, κλπ.
- ✓ Παρακλινικός απεικονιστικός έλεγχος. Η *αξονική τομογραφία* και η *μαγνητική τομογραφία* χρησιμοποιούνται για να απεικονίσουν την πιθανή εξάπλωση του όγκου στην πύελο και τους λαγόνιους και παρααορτικούς λεμφαδένες. Στα πλεονεκτήματα της μαγνητικής τομογραφίας στην εκτίμηση της νόσου, περιλαμβάνονται η μέτρηση του μεγέθους του όγκου, η απεικόνιση των ορίων του όγκου και η απεικόνιση πιθανής διήθησης της κύστης, του ορθού και των παραμητρίων, ενώ η αξονική τομογραφία πλεονεκτεί στην ανάδειξη της λεμφαδενικής συμμετοχής και των απομακρυσμένων μεταστάσεων. Τέλος πρέπει να αναφερθεί πως ο απεικονιστικός έλεγχος δεν επηρεάζει την σταδιοποίηση της νόσου, αλλά είναι χρήσιμος στον σχεδιασμό εξατομικευμένης θεραπείας. Βασική συμπληρωματική εξέταση περιλαμβάνει *ακτινογραφία θώρακος*, *ενδοφλέβια πυελογραφία* προκειμένου να εξετασθεί το ουροποιητικό σύστημα. Σημαντικό ρόλο στην διερεύνηση της νόσου κατέχουν και επεμβατικές εξετάσεις όπως η *κολονοσκόπηση* και η *κυστεοσκόπηση*.

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου είναι κλινική [62]

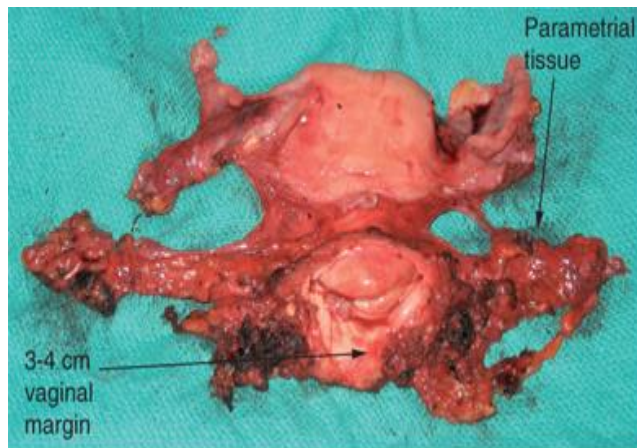
Στάδιο I	Το πρώτο στάδιο του διηθητικού καρκίνου, ακόμα και όταν δεν είναι ακόμα μακροσκοπικά ορατό, αλλά έχει αποδειχθεί στο εργαστήριο μετά από μικροσκοπική εξέταση βιοψιών* ότι έχει βάθος μέσα στο στρώμα, δηλαδή τον ιστό κάτω από το επιφανειακό στρώμα του τραχήλου. Σε ότι αφορά το βάθος, η βλάβη δεν εκτείνεται πέραν από καθεαυτό τον τράχηλο, δηλαδή δεν διηθεί τον κόλπο ή το παραμήτριο. Σύμφωνα με τις διαστάσεις της βλάβης και την μακροσκοπική προβολή της (δηλαδή την ορατότητα κατά την εξέταση με γυμνό οφθαλμό), μπορούμε να διακρίνουμε πολλά επιμέρους στάδια.	
Στάδιο IA	Μικροσκοπικά διηθητικός καρκίνος, ο οποίος δεν είναι μακροσκοπικά ορατός και έχει ανάπτυξη μικρότερη των 5 χιλιοστών μέσα στο στρώμα και έχει εξαπλωθεί λιγότερο από 7 χιλιοστά σε βάθος.	
Στάδιο IA1	Ενδομητρίϊκη διήθηση* μικρότερη από 3 χιλιοστά σε βάθος και πλευρική εξάπλωση μικρότερη από 7 χιλιοστά.	
Στάδιο IA2	Ενδομητρίϊκη διήθηση μεταξύ 3 και 5 χιλιοστών σε βάθος και πλευρική εξάπλωση μικρότερη από 7 χιλιοστά.	
Στάδιο IB	Μακροσκοπικά ορατός καρκίνος ή μικροσκοπικά διηθητικός καρκίνος μεγαλύτερος του σταδίου IA2.	
Στάδιο IB1	Βλάβη μικρότερη από 4 εκ. στη μεγαλύτερη διάμετρο.	
Στάδιο IB2	Βλάβη μεγαλύτερη από 4 εκ. στη μεγαλύτερη διάμετρο.	
Στάδιο II	Καρκίνος που έχει επεκταθεί μέσα στους ιστούς πέρα από τη μήτρα, αλλά όχι μέχρι τα οστά της πυέλου ή το χαμηλότερο τρίτο του κόλπου.	
Στάδιο IIA	Μακροσκοπικά ορατός (με γυμνό οφθαλμό) καρκίνος, που επεκτείνεται πέρα από τον τράχηλο χωρίς επέκταση στο παραμήτριο.	
Στάδιο IIA1	Η μακροσκοπικά ορατή βλάβη, που είναι μικρότερη από 4 εκ. στη μεγαλύτερη διάμετρο.	
Στάδιο IIA2	Η μακροσκοπικά ορατή βλάβη που είναι μεγαλύτερη από 4 εκ. στη μεγαλύτερη διάμετρο.	
Στάδιο IIB	Μακροσκοπικά ορατός καρκίνος με επέκταση μέσα στο παραμήτριο.	
Στάδιο III	Καρκίνος που επεκτείνεται στο τοίχωμα της πυέλου, στα οστά και/ή στο κατώτερο τρίτο του κόλπου και/ή συμπίπτει τον έναν ή και τους δύο ουρητήρες*.	
Στάδιο IIIA	Δεν υπάρχει επέκταση στο πλαϊνό τοίχωμα της πυέλου, αλλά εμπλέκεται το κατώτερο τρίτο του κόλπου.	
Στάδιο IIIB	Καρκίνος που επεκτείνεται στο τοίχωμα της πυέλου και/ή συμπίπτει έναν ή και τους δύο ουρητήρες.	
Στάδιο IV	Προχωρημένος μεταστατικός καρκίνος.	
Στάδιο IVA	Διήθηση στα παρακείμενα όργανα της πυέλου (ουροδόχο κύστη, ορθό) και/ή επέκταση πέραν από τον πραγματικό πύελο, δηλαδή μέσα στην κοιλία ή στην βουβωνική χώρα.	
Στάδιο IVB	Με απομακρυσμένες μεταστάσεις, π.χ. στους πνεύμονες ή στο ήπαρ.	

Εικόνα 25: σταδιοποίηση καρκίνου τραχήλου κατά FIGO. Marth, C., Landoni, F., Mahner, S., McCormack, M., Gonzalez-Martin, A., Colombo, N., & ESMO Guidelines Committee. (2017). Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, 28(suppl_4), iv72-iv83.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdx220>



Εικόνα 26: Σχηματική αναπαράσταση σταδίων καρκίνου τραχήλου και 5ετούς πρόγνωσης αυτών. WHO (2015). World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC 2015. Available from www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb4/index.php

Η θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας εξαρτάται από το στάδιο της νόσου και την επιθυμία για διατήρηση γονιμότητας. Παρακάτω περιγράφονται μόνο οι θεραπευτικές επιλογές ασθενών που δεν επιθυμούν διατήρηση της γονιμότητάς τους. Σε ασθενείς σταδίου IA1 συστήνεται απλή υστερεκτομή αν έχει ολοκληρώσει η ασθενής τον αναπαραγωγικό της κύκλο ή κωνοειδής εκτομή. Σε ασθενείς σταδίου IA1 με διήθηση αγγείων –λεμφαγγείων (LVSI) συστήνεται τροποποιημένη ριζική υστερεκτομή και πυελική λεμφαδενεκτομή. Και στις δύο προηγούμενες περιπτώσεις εάν η ασθενής δεν είναι υποψήφια για χειρουργείο εναλλακτική επιλογή αποτελεί η ενδοκοιλιακή βραχυθεραπεία. Σε ασθενείς σταδίου IA2 συστήνεται ριζική υστερεκτομή και πυελική λεμφαδενεκτομή. Ασθενείς σταδίου IB1 και μερικές ασθενείς σταδίου IB2 αντιμετωπίζονται με ριζική υστερεκτομή και πυελική λεμφαδενεκτομή ή χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς με όγκο σταδίου IB2 αντιμετωπίζονται με χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Για τα στάδια που ακολουθούν μέχρι σταδίου IVa συστήνεται χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία ή σπανίως πυελική εξεντέρωση, ενώ στους ασθενείς σταδίου IVB προσφέρεται παρηγορητική χημειοθεραπεία και/ή παρηγορητική ακτινοθεραπεία [63, 64, 65].



Εικόνα 27: Χειρουργικό παρασκεύασμα ριζικής υστερεκτομής τύπου 3. (B.Y. Karlan, R.E. Bristow, A.J. Li: Gynecologic oncology- Clinical practice and Surgical atlas)

Στο σημείο αυτό αξίζει να γίνει αναφορά στους τύπους της υστερεκτομής που αφορούν την χειρουργική θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η κλασσική ταξινόμηση κατά Piver - Rutledge [66] περιλαμβάνει:

- ✓ Απλή υστερεκτομή (τύπου 1) – αφορά την εξαίρεση του σώματος της μήτρας, την διατήρηση των παραμητρίων και των παρακόλπιων, την απολίνωση των μητριάων αγγείων στο ύψος του ισθμού της μήτρας, την διατομή των ιερομητρικών συνδέσμων στο ύψος του ισθμού, την διατήρηση του κόλπου και την διατήρηση του ουρητήρα και της κύστης.
- ✓ Η τροποποιημένη ριζική υστερεκτομή (τύπου 2) περιλαμβάνει την εξαίρεση του σώματος της μήτρας, την εξαίρεση των παραμητρίων και των παρακόλπιων μεταξύ του ουρητήρα και της μήτρας, την απολίνωση των μητριάων αγγείων στο επίπεδο του ουρητήρα, την διατομή των ιερομητρικών συνδέσμων στο μέσο μεταξύ μήτρας και ορθού, την εξαίρεση 1-2 εκατοστών κόλπου και την διατήρηση του ουρητήρα και της κύστης
- ✓ Η ριζική κοιλιακή υστερεκτομή (τύπου 3) περιλαμβάνει την εξαίρεση του σώματος της μήτρας, την εξαίρεση των παραμητρίων και παρακολπίων ευρύτερα των μητριάων αγγείων, την απολίνωση των μητριάων αγγείων στο σημείο της έκφυσης τους από την έσω λαγόνιο, την πλήρη εξαίρεση των ιερομητρικών συνδέσμων, την εξαίρεση κόλπου μεγαλύτερου των 2 εκατοστών και την διατήρηση του ουρητήρα και της κύστης
- ✓ Η ριζική υστερεκτομή τύπου 4 αφορά επιλέον της τύπου 3, εκτεταμένη αφαίρεση περι- ουρητηρικών ιστών και παρακολπίου
- ✓ Η ριζική υστερεκτομή τύπου 5 αφορά τμηματική εξεντέρωση (αφαίρεση τμήματος της ουροδόχου ή του ουρητήρα).

Η ριζική υστερεκτομή τύπου 4 και 5 δεν χρησιμοποιούνται πλέον ενώ το 2008 οι Querleu & Morrow [67] δημοσίευσαν την ως σήμερα χρησιμοποιούμενη ταξινόμηση της ριζικής υστερεκτομής.

Classification of Radical Hysterectomy		
	Extent of Resection	Ureter
A- Minimum resection of paracervix	Paracervix is transected medial to ureter , but lateral to the cervix; uterosacral and vesicouterine ligaments are not transected at a distance from the uterus; vagina resection, generally at minimum, without removal of the paracolpos.	Palpation or direct visualisation without freeing from bed
B Transection of paracervix at the ureter	Paracervix is transected at the level of the ureteral tunnel; partial resection of uterosacral and vesicouterine ligaments; no resection of caudal (deep) neural component of the paracervix (caudal to the deep uterine vein); vaginal resection at least 10 mm of the vagina from the cervix or tumor	Unroofing and rolled laterally
B1	As described above	
B2	As described above and with additional removal of the lateral lymph nodes	
C- Transection of paracervix at junction with internal iliac vascular system	Transection of the uterosacral ligaments at the rectum; transection of the vesicouterine ligaments at the bladder; resection 15-20 mm of the vagina from the tumor or cervix and corresponding paracolpos.	Completely mobilised
C1	With autonomic nerve sparing/preservation	
C2	Without autonomic nerve sparing/preservation	
D- laterally extendend resection		Completely mobilised
D1	Resection of the paracervix at the pelvic side , with vessels arising from internal iliac system, exposing the roots of the sciatic nerve	
D2	Resection of the paracervix at the pelvic side, with hypogastric vessels plus adjacent fascial or muscular structures (laterally extended endopelvic resection)	

Εικόνα 28: Ταξινόμηση ριζικής υστερεκτομής κατά Querleu – Morrow, Querleu, D., & Morrow, C. P. (2008). Classification of radical hysterectomy. *The Lancet Oncology*, 9(3), 297–303. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70074-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70074-3)

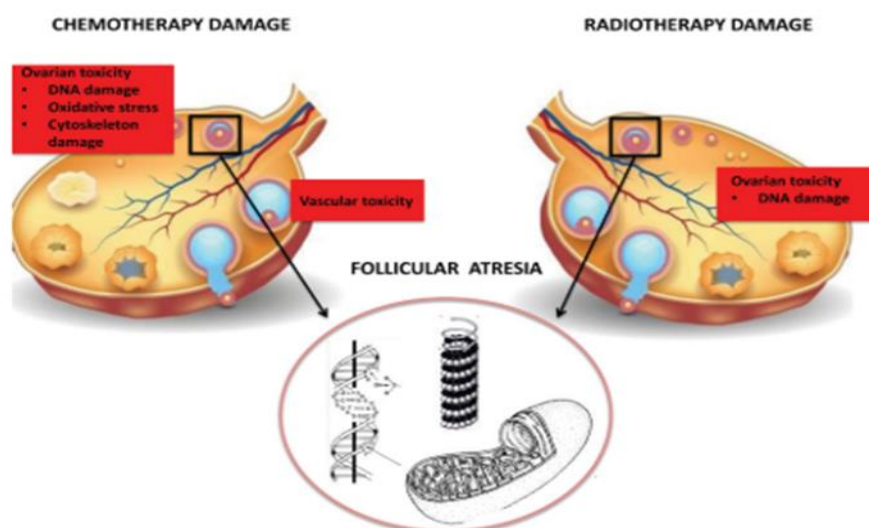
Η παρακολούθηση των ασθενών μετά από χειρουργείο (ριζική υστερεκτομή) είτε ακτινοθεραπεία περιλαμβάνει στενή παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία, κάθε 3 μήνες για τα δύο πρώτα χρόνια με κλινική εξέταση-κολποσκόπηση, λήψη τεστ Παπανικολάου από το κολπικό κολόβωμα, SCC, CEA και άλλους καρκινικούς δείκτες αν ήταν αυξημένοι πριν από τη θεραπεία, γενική εξέταση αίματος και βιοχημικό προφίλ. Ανά εξάμηνο πρέπει να πραγματοποιείται ακτινογραφία θώρακος, αξονική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας και σε κάποιες περιπτώσεις ενδοφλέβια πυελογραφία. Μετά τα δύο πρώτα έτη και ώσπου να συμπληρωθούν πέντε έτη από τη θεραπεία, οι εξετάσεις του τριμήνου πραγματοποιούνται ανά εξάμηνο και του εξαμήνου ανά έτος. Μετά την πενταετία ο έλεγχος γίνεται ετησίως [65]. Αξίζει στο σημείο αυτό να σημειωθεί πως μετά από ριζική υστερεκτομή το 80% των υποτροπών λαμβάνει χώρα τα πρώτα 2 έτη.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

6.ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΤΟ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ.

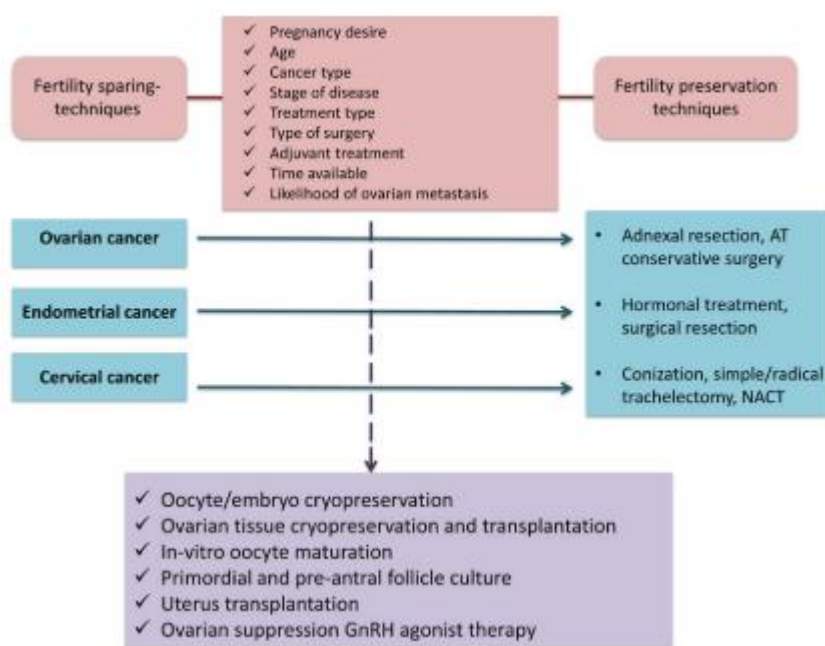
6.1.Εισαγωγικό μέρος

Ο συνολικός κίνδυνος καρκίνου σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 39 ετών εκτιμάται ότι είναι ένας στους 39. Από όλες τις περιπτώσεις γυναικολογικού καρκίνου, στις νέες γυναίκες εμφανίζεται το 2% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου, το 5% των καρκίνων του ενδομητρίου και το 12% περίπου των καρκίνων των ωοθηκών [68]. Τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης κυμαίνονται από 46% στον καρκίνο των ωοθηκών έως περισσότερο από 80% στον ενδομητρικό καρκίνο και πάνω από το 90% σε περιπτώσεις οριακών ωοθηκικών όγκων [69, 70]. Η υπογονιμότητα μετά από θεραπεία του καρκίνου έχει αναγνωριστεί ως κύριο μέλημα όσον αφορά την ποιότητα ζωής (QoL) σε ασθενείς με καρκίνο [71, 72]. Ως αποτέλεσμα των βελτιωμένων μακροπρόθεσμων ποσοστών επιβίωσης στο νέο πληθυσμό, όλες οι πτυχές της ποιότητας ζωής έχουν μεγάλη σημασία. Επιπλέον, λόγω του ότι οι σημερινές κοινωνικές τάσεις καθυστερούν, ένας αυξανόμενος αριθμός γυναικών που παρουσιάζουν καρκίνο σε νεαρή ηλικία μπορεί να μην έχουν ακόμα εκπληρώσει τα οικογενειακά τους σχέδια και θα ενδιαφέρονται να υποβληθούν σε θεραπείες που θα διατηρήσουν τις πιθανότητές τους να αποκτήσουν παιδιά το μέλλον [73]. Οι περισσότερες ογκολογικές θεραπείες έχουν επιβλαβείς επιδράσεις στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα, ιδιαίτερα αυτές που περιλαμβάνουν χημειοθεραπεία με παράγοντες υψηλής γοναδοτοξικότητας ή η ακτινοθεραπεία σε ένα πεδίο που εμπεριέχει τις ωοθήκες, τη μήτρα και τον κόλπο, τα οποία μπορεί να υποστούν βλάβη και να καταστραφούν από την άμεση ακτινοβολία [74]. Η επανάληψη των εμμηνορροϊκών κύκλων δείχνει ότι διατηρείται κάποια ωοθηκική λειτουργία, αλλά δεν εγγυάται γονιμότητα και η πρώιμη έναρξη της εμμηνόπαυσης σε γυναίκες που έχουν προηγουμένως θεραπευθεί για καρκίνο είναι ένα κοινό εύρημα [74, 75, 76].



Εικόνα 29: Βλάβη στις ωοθήκες από ακτινοβολία και χημειοθεραπεία. De Felice, F., Marchetti, C., Di Pinto, A., Musella, A., Palaia, I., Porpora, M. G., ... Tomao, F. (2018). Fertility

Η χειρουργική επέμβαση είναι σήμερα η πιο αποτελεσματική θεραπεία για τον καρκίνο και τελικά μέχρι το 100% των ασθενών μπορεί να θεραπευθεί όταν επιτευχθεί πλήρης απομάκρυνση του όγκου. Η χειρουργική επέμβαση μπορεί επίσης να ενδείκνυται για τη θεραπεία της προδιηθητικής νόσου του τραχήλου ή του ενδομητρίου σε γυναίκες ασθενείς, ως προφύλαξη από καρκίνο. Η κωνοειδής εκτομή, για παράδειγμα, μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη εξάλειψη της νόσου αλλά μπορεί να προκαλέσει υπογονιμότητα επηρεάζοντας την κανονική λειτουργία του τραχήλου και την αδενική έκκριση. Η στειρότητα που προκαλείται από αυτές τις μορφές παρέμβασης μπορεί να ξεπεραστεί με θεραπείες που περιλαμβάνουν τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως ενδομήτρια σπερματέγχυση ή γονιμοποίηση *in vitro*, εξωσωματική γονιμοποίηση. Στην γυναικολογική ογκολογική χειρουργική, η προοδευτική ανάπτυξη των τεχνικών διατήρησης της γονιμότητας έχει επιτύχει το στόχο της διατήρησης των αναπαραγωγικών οργάνων. Η επιβίωση όμως δεν πρέπει να διακυβεύεται και έτσι οι ενδείξεις περιορίζονται σε ασθενείς νεαρής ηλικίας με την επιθυμία να διατηρηθεί η γονιμότητα που παρουσιάζουν ένα καλά διαφοροποιημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, των ωοθηκών ή του ενδομητρίου σε αρχικά στάδια ή με χαμηλό κακόηθες δυναμικό. Οι επιλογές για τη διατήρηση της γονιμότητας περιλαμβάνουν θωράκιση για τη μείωση της βλάβης της ακτινοβολίας, διατήρηση της γονιμότητας όταν υποβάλλονται σε κυτταροτοξικές θεραπείες, την κρυοσυντήρηση, τις τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και χειρουργικές επεμβάσεις που προστατεύουν τη γονιμότητα. Η ριζική κολπική τραχηλεκτομή με λαπαροσκοπική λεμφαδενοεκτομή είναι μια ογκολογικά ασφαλής διαδικασία διατήρησης της γονιμότητας. Έχει γίνει αποδεκτή παγκοσμίως ως χειρουργική θεραπεία μικρών πρώτων σταδίων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Επιλεγμένες περιπτώσεις πρώιμου σταδίου ωοθηκικού καρκίνου μπορούν να αντιμετωπιστούν με μονόπλευρη εξαρτηματεκτομή. Η υστεροσκοπική εκτομή και η θεραπεία με προγεστερόνη χρησιμοποιούνται σε νεαρές γυναίκες που έχουν καρκίνο του ενδομητρίου για να διατηρήσουν τη γονιμότητα και να αποφύγουν τη χειρουργική εμμηνόπαυση. Η κατάλληλη επιλογή ασθενών και η προσεκτική παρακολούθηση της ογκολογικής, ψυχολογικής, αναπαραγωγικής και μαιευτικής φροντίδας είναι υποχρεωτική [77].



Εικόνα 30: Τεχνικές διατήρησης γονιμότητας στο γυναικολογικό καρκίνο. De Felice, F., Marchetti, C., Di Pinto, A., Musella, A., Palaia, I., Porpora, M. G., ... Tomao, F. (2018). Fertility preservation in gynaecologic cancers. *Ecancermedicalscience*, 12, 798. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2018.798>

6.2. Διατήρηση γονιμότητας στον καρκίνο της ωοθήκης.

Ο καρκίνος των ωοθηκών θεραπεύεται χειρουργικά με υστερεκτομή και αμφοτερόπλευρη σαλπιγγο-ωοθηκεκτομή, αλλά η διατήρηση της γονιμότητας είναι δυνατή σε καρκίνους γεννητικών κυττάρων, όγκους οριακής κακοήθειας, στρωματικούς όγκους γεννητικής ταινίας και σε πρώιμους επιθηλιακούς καρκίνους των ωοθηκών.

ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΩΟΘΗΚΩΝ

Οι περισσότερες περιπτώσεις επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών διαγιγνώσκονται σε προχωρημένο στάδιο, καθιστώντας τον τον πιο θανατηφόρο από όλες τις γυναικολογικές κακοήθειες. Η βασική θεραπεία συνίσταται στην αμφοτερόπλευρη σαλπιγγο-ωοθηκεκτομή, στην υστερεκτομή, στην επιπλεκτομή καθώς και στην πυελική και παρααορτική λεμφαδενοδεκτομή [78].

Σε γυναίκες που παρουσιάζουν πρώιμο επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών (στάδιο IA κατά FIGO), οι οποίες επιθυμούν να διατηρήσουν τη γονιμότητα, η διατήρηση της γονιμότητας είναι δυνατή για μια περιορισμένη ομάδα ασθενών με ασθένεια αρχικού σταδίου και ευνοϊκή ιστολογία. Από το 2008, οι κατευθυντήριες γραμμές του Αμερικανικού Κολλεγίου Μαιευτικής και Γυναικολογίας (ACOG) και η Ευρωπαϊκή Κοινωνία για την Ιατρική Ογκολογία

(ESMO) συνιστούν τη διατήρηση της γονιμότητας για τον **επιθηλιακό καρκίνο ωοθήκης σταδίου IA, καλής ή μέτριας διαφοροποίησης με ιστολογία μη διαυγών κυττάρων** [79, 80, 81].

Μαζί με τη συντηρητική χειρουργική επέμβαση, διεξάγεται λεπτομερής χειρουργική σταδιοποίηση, συμπεριλαμβανομένης της πυελικής και της παρααορτικής λεμφαδενεκτομής, πολλαπλών περιτοναϊκών βιοψιών και επιπλεκτομής. Η διεγχειρητική ρήξη της κάψας του όγκου λαμβάνεται επίσης ως ασθένεια σταδίου IC, ακόμη και όταν ο όγκος περιορίζεται σε μία ωοθήκη σύμφωνα με την FIGO και συνεπώς όλες οι προσπάθειες πρέπει να γίνουν κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης για την απελευθέρωση του όγκου χωρίς ρήξη της κάψας του. Υπάρχουν ποικίλες αναφορές σχετικά με τον κίνδυνο ρήξης της κάψας του όγκου και την επιβίωση των ασθενών, ορισμένες από τις οποίες ανέφεραν φτωχότερη επιβίωση μετά από ρήξη της κάψας του όγκου, ενώ άλλες αντιτίθενται [82, 83, 84, 85]

Εάν η αντίθετη ωοθήκη εμφανίζεται μακροσκοπικά φυσιολογική, οι περισσότεροι συγγραφείς αποθαρρύνουν τη δειγματοληψία αυτής λόγω της βλάβης του αποθεματικού των ωοθηκών και της πρόκλησης πρόσθετων συμφύσεων με την εκτέλεση των βιοψιών [86]. Σε περιπτώσεις επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών με αμφοτερόπλευρη συμμετοχή των ωοθηκών, δεν πρέπει να εφαρμόζεται συντηρητική προσέγγιση [87].

Η λαπαροσκοπική χειρουργική στη διατήρηση της γονιμότητας έχει αποδειχθεί να είναι μια εφικτή προσέγγιση στους καρκίνους FIGO σταδίου IA και το ποσοστό τριετούς επιβίωσης είναι περίπου 95% [89].

Έχουν αναφερθεί συντηρητικές χειρουργικές επεμβάσεις που διεξάγονται για **νόσο σταδίου IC και κακής διαφοροποίησης**, αλλά τα διαθέσιμα στοιχεία για την επιλογή ασθενών για τη διατήρηση της γονιμότητας με ασθένεια υψηλότερου σταδίου και δυσμενή ιστολογία περιορίζονται σε αναδρομικές μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών και δεν υπάρχουν ακόμα συστηματικές ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας [81]. Έτσι, ο θεράπων γυναικολόγος θα πρέπει να συζητήσει λεπτομερώς με την ασθενή και τους συγγενείς, εξηγώντας τους πιθανούς ογκολογικούς κινδύνους και τα αναμενόμενα οφέλη, προτού αποφασίσει τη θεραπεία διατήρησης της γονιμότητας για επιθηλιακούς καρκίνους των ωοθηκών κακής διαφοροποίησης (grade 3) και διαυγοκυτταρικού ιστολογικού τύπου.

Μετά τη χειρουργική επέμβαση για τη γονιμότητα, εάν ο ασθενής χρειάζεται επικουρική χημειοθεραπεία όπως στον καρκίνο σταδίου IC και τον καρκίνο grade 3, αυτό υπονομεύει περαιτέρω τη γονιμότητά του λόγω της χημειο-επαγόμενης γοναδοτοξικότητας. Ο υπόλοιπος ωοθηκικός ιστός μπορεί να προστατευθεί σε κάποιο βαθμό με αρνητική ανατροφοδότηση χρησιμοποιώντας GnRH ανάλογα ή από του στόματος αντισυλληπτικά.

Η χρήση επικουρικής χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα έχει προταθεί και για ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών υψηλού κινδύνου (IA Grade 2 ή υψηλότερο) καθώς και για διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα μετά από χειρουργική επέμβαση διατήρησης της γονιμότητας [89, 90].

Ασθενείς με κληρονομικά σύνδρομα που τα κάνουν πιο ευαίσθητα στους καρκίνους του μαστού και των ωοθηκών δεν είναι επίσης κατάλληλα για τη διατήρηση της γονιμότητας. Όταν η μήτρα διατηρείται στη χειρουργική επέμβαση για την αποφυγή της γονιμότητας, είναι υποχρεωτική η βιοψία του ενδομητρίου ειδικά στον ενδομητριοειδή καρκίνο των ωοθηκών όπου υπάρχει πιθανότητα 15% να συνυπάρχει ενδομήτριος καρκίνος. Δεν

απαιτείται σφηνοειδής εκτομή από την ετερόπλευρη ωθήκη, αλλά εάν υπάρχει όγκος στην ετερόπλευρη ωθήκη, θα πρέπει να αφαιρεθεί.

Μερικοί συγγραφείς έχουν προτείνει την προσθήκη τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με τη χρήση ωθηκικής διέγερσης με γοναδοτροπίνες για την ανάκτηση ωαρίων μετά την εκτέλεση μονόπλευρης ωθηκεκτομής. Αυτές οι διαδικασίες αποσκοπούν στη διασφάλιση του δυναμικού γονιμότητας με την κρυοσυντήρηση των εμβρύων ή των ωοκυττάρων για μελλοντική χρήση. Ο ασθενής, στη συνέχεια, μπορεί να υποβληθεί σε εξαρτηματεκτομή της εναπομείνουσας ωθήκης σε μια επόμενη χειρουργική επέμβαση [91]. Η μείωση του αποθεματικού των ωθηκών μπορεί να είναι ανησυχητική για τις γυναίκες με προηγούμενες χειρουργικές επεμβάσεις των ωθηκών [92, 93]. Μέχρι σήμερα, τα δεδομένα για τα ποσοστά υποτροπής του καρκίνου των ωθηκών μετά από γοναδοτροπική διέγερση είναι ανεπαρκή. Ωστόσο, τα στοιχεία για τις γυναίκες με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωθηκών ως αποτέλεσμα των μεταλλάξεων BRCA είναι καθησυχαστικά και δεν έχει παρατηρηθεί κανένας συσχετισμός μεταξύ της γοναδοτροπικής διέγερσης των ωθηκών και καρκίνου των ωθηκών σε αυτούς τους ασθενείς [95].

Η κρυοσυντήρηση ωθηκικού ιστού σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο των ωθηκών ή όγκο οριακής κακοήθειας είναι εξαιρετικά αμφιλεγόμενη, αλλά έχει περιγραφεί από ορισμένους συγγραφείς [96]. Καθώς η αυτομεταμόσχευση του ανακτηθέντος ωθηκικού ιστού δεν είναι εφικτή λόγω του κινδύνου επανεισαγωγής κακοηθών κυττάρων, συζητήθηκαν εναλλακτικές λύσεις, όπως η καλλιέργεια και η ωρίμανση ωοκυττάρων που αποκτήθηκαν από τον ιστό *in vitro*, μια διαδικασία που βρίσκεται ακόμη υπό ανάπτυξη και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στο μέλλον [97].

Όσον αφορά την ποιότητα ζωής, τα διαθέσιμα στοιχεία δε δείχνουν σημαντικές διαφορές στη σεξουαλική ικανοποίηση ή τις σεξουαλικές ανησυχίες σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση διατήρησης γονιμότητας σε σύγκριση με γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε ριζική χειρουργική επέμβαση [98].

ΟΓΚΟΙ ΤΩΝ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Οι κακοήθεις **όγκοι των γεννητικών κυττάρων** των ωθηκών είναι σπάνιοι (3-5% των ωθηκικών όγκων), αλλά είναι οι συνηθέστεροι ιστοί ωθηκών σε πολύ νεαρές γυναίκες (<20 ετών) [98]. Η πλειοψηφία των ασθενών με κακοήγη όγκο γεννητικών κυττάρων της ωθήκης διαγιγνώσκονται με νόσο του σταδίου I ως αποτέλεσμα του ταχέως αυξανόμενου χαρακτήρα αυτού του τύπου όγκου. Τα συνολικά ποσοστά επιβίωσης σε περιπτώσεις όγκων γεννητικών κυττάρων είναι ενθαρρυντικά και η χειρουργική επέμβαση για τη γονιμότητα δεν σχετίζεται με την επιδείνωση της έκβασης [99, 100, 101].

Οι όγκοι γεννητικών κυττάρων των ωθηκών είναι σχετικά ετερογενείς, και εμφανίζουν μεγάλες διαφορές στη διαχείρισή τους. Σε περιπτώσεις ανώριμου τερατώματος, τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης στα στάδια I και II έχουν περιγραφεί ως υψηλότερα από 93%, με μεγαλύτερα ποσοστά υποτροπής σε περιπτώσεις όγκων grade 2-3 και όγκων προχωρημένου σταδίου [102, 103].

Στους **όγκους λεκιθικού ασκού** μετά από χειρουργική επέμβαση διατήρησης γονιμότητας και επικουρικής χημειοθεραπείας, η πενταετής επιβίωση έχει βρεθεί ότι είναι > 90% και έχει

προταθεί η μέθοδος διατήρησης της γονιμότητας ανεξάρτητα από το στάδιο του καρκίνου [104, 105, 106].

Στο **δυσγερμίνωμα**, η δεκαετής επιβίωση χωρίς υποτροπή ασθένειας ήταν > 90%, με συνολική επιβίωση περίπου 100% [100, 107]. Λόγω αυτού του εξαιρετικού μακροπρόθεσμου αποτελέσματος, αρκετοί συγγραφείς υποδεικνύουν τη θεραπεία διατήρησης της γονιμότητας σε όλα τα στάδια του καρκίνου των ωοθηκών [108].

Η συνήθης θεραπεία των όγκων των γεννητικών κυττάρων των ωοθηκών συνίσταται σε μονόπλευρη εξαρτηματοεκτομή, λήψη βιοψιών από το περιτόναιο και επιπλεκτομή [109]. Ωστόσο, ορισμένοι συγγραφείς περιέγραψαν λιγότερο επεμβατικές χειρουργικές τεχνικές που περιελάμβαναν μονόπλευρη εξαρτηματοεκτομή, κυτταρολογία περιτοναϊκού υγρού και λήψη βιοψιών περιτοναίου σε περιπτώσεις δυσγερμονώματος και ανώριμου τερατώματος περιορισμένου στην ωοθήκη [103, 107]. Σε όγκους λεκιθικού ασκού, ωστόσο, η πλήρης σταδιοποίηση έχει συσχετιστεί με ένα ευνοϊκό αποτέλεσμα ως αποτέλεσμα επικουρικής θεραπείας σε προχωρημένα στάδια [104, 106].

Η αμφοτερόπλευρη νόσος είναι ασυνήθιστη σε περιπτώσεις όγκων γεννητικών κυττάρων και εάν η αντίθετη ωοθήκη εμφανίζεται μακροσκοπικά φυσιολογική, δεν συνιστάται βιοψία αυτής λόγω του κινδύνου πρόσθετων συμφύσεων και εξασθένησης του αποθεματικού των ωοθηκών [110, 111]. Μετά τη χειρουργική επέμβαση διατήρησης γονιμότητας, η χημειοθεραπεία με μπλεομυκίνη, ετοποσίδη και σισπλατίνη (BEP) έχει συσχετιστεί με τη βελτίωση της επιβίωσης χωρίς υποτροπή. Ωστόσο, πρόσφατα προτάθηκε μια προσέγγιση επιτήρησης για το 50% των ασθενών με όγκους πρώιμου σταδίου I [112]. Σε περιπτώσεις όγκων λεκιθικού ασκού σταδίου I, οι ασθενείς με χειρουργική επέμβαση (με χημειοθεραπεία περιορισμένη μόνο στις περιπτώσεις υποτροπής) εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά υποτροπής αλλά καμία διαφορά στη συνολική επιβίωση, εξοικονομώντας έτσι το 77% των ασθενών από τη λήψη χημειοθεραπείας [113]. Ωστόσο, σε περιπτώσεις όγκων λεκιθικού ασκού υψηλότερου σταδίου, η χημειοθεραπεία με κανονική δόση BEP έχει συσχετιστεί με ευνοϊκά συνολικά ποσοστά επιβίωσης και χωρίς εμφανή μεταβολή των ποσοστών γονιμότητας [114]. Σε πρώιμο στάδιο δυσγερινώματος, η χημειοθεραπεία συνιστάται μόνο σε περιπτώσεις υποτροπής, σύμφωνα με αρκετούς συγγραφείς [100, 107].

Σε ασθενείς με ανώριμο τεράτωμα ωοθηκών, σταδίου I, grade 2-3, η επικουρική χημειοθεραπεία έχει προταθεί από ορισμένους συγγραφείς, ενώ τα αποτελέσματα αρκετών μελετών υποδηλώνουν ότι μια προσεκτική προσέγγιση με χημειοθεραπεία μόνο σε καταστάσεις υποτροπής σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να είναι καταλληλότερη [115, 116, 117]. Αυτό είναι σημαντικό επειδή οι επιζώντες καρκίνου των γεννητικών κυττάρων που έλαβαν θεραπεία με χημειοθεραπεία έχουν δείξει σχετικά υψηλά ποσοστά δευτερογενούς κακοήθειας σχετιζόμενης με τη χημειοθεραπεία αργότερα στη ζωή. Η αναπαραγωγική λειτουργία, από την άλλη πλευρά, έχει αναφερθεί ότι είναι σχετικά καλή, με το περισσότερο από 80% των ασθενών να διατηρούν την αναπαραγωγική τους λειτουργία μετά από χημειοθεραπεία και χειρουργική επέμβαση [108]. Η τεχνική της εξωσωματικής γονιμοποίησης σε ασθενείς μετά από θεραπεία με όγκους γεννητικών κυττάρων έχει περιγραφεί σε λίγες μόνο περιπτώσεις [118]. Συνολικά η βαθμολογία της ποιότητας ζωής σε επιζήσαντες από όγκους γεννητικών κυττάρων είναι καλή, με τη διατήρηση της γονιμότητας να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο [119].

ΟΓΚΟΙ ΟΡΙΑΚΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ

Οι οριακοί όγκοι των ωοθηκών (BOTs) περιλαμβάνουν 10-20% επιθηλιακών όγκων των ωοθηκών. Σε μια μελέτη, μεταξύ των ασθενών ηλικίας κάτω των 40 ετών, το ένα τρίτο των περιπτώσεων καρκίνου των ωοθηκών είχε όγκους οριακής κακοήθειας των ωοθηκών [120]. Τα ποσοστά επιβίωσης είναι περίπου 99%, με 70-μηνών επιβίωση χωρίς νόσο σε περιπτώσεις όγκων του σταδίου I, και ποσοστό επιβίωσης σε περιπτώσεις όγκων του σταδίου III να είναι περίπου 89% [121].

Λόγω της σχετικά νεαρής ηλικίας εμφάνισης και της καλής πρόγνωσης της νόσου, η συντηρητική χειρουργική επέμβαση μπορεί να πραγματοποιηθεί στους περισσότερους ασθενείς με όγκο οριακής κακοήθειας. Συνήθως, πραγματοποιείται εξαρτηματεκτομή στην πάσχουσα πλευρά, αφού η κυστεκτομή του όγκου έχει συσχετιστεί με υψηλότερα ποσοστά υποτροπής [121]. Στην περίπτωση αμφοτερόπλευρων όγκων, μπορεί να διεξαχθεί μονόπλευρη εξαρτηματεκτομή και αντίθετη κυστεκτομή σε γυναίκες που επιθυμούν να διατηρήσουν το αναπαραγωγικό δυναμικό. Παρόλο που τα αποτελέσματα γονιμότητας είναι αβέβαια, έχουν περιγραφεί προγνώσεις παρόμοιες με εκείνες των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ριζικό χειρουργείο [122, 123]. Η χειρουργική σταδιοποίηση και οι ιστολογικοί υποτύποι των BOT δεν είχαν καμία επίδραση στην εμφάνιση υποτροπής [124]. Μολονότι συνοδεύεται από καλή πρόγνωση συνολικά, έχει αναφερθεί υψηλότερο επίπεδο θανατηφόρου υποτροπής σε περιπτώσεις μικροθηλώδη ορώδη όγκο οριακής κακοήθειας [125].

Γενικά, η συντηρητική θεραπεία των BOT σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά υποτροπής σε σύγκριση με τη ριζική θεραπεία [126]. Ωστόσο, μετά από μια περίοδο παρακολούθησης επτά ετών η θνησιμότητα έχει αναφερθεί ότι είναι πολύ χαμηλή και οι περισσότεροι συγγραφείς θεωρούν τη συντηρητική χειρουργική επέμβαση ως ασφαλή [127]. Σε μια πρόσφατη μελέτη σε 59 ασθενείς σχετικά με τις επεμβάσεις διατήρησης της γονιμότητας σε περιπτώσεις προχωρημένων καρκινικών όγκων (FIGO στάδια IC- III), συμπεραίνεται ότι η χειρουργική επέμβαση διατήρησης γονιμότητας δεν σχετίζεται με υποτροπή ή θνησιμότητα [128].

Μετά από συντηρητική θεραπεία των BOT, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο μειωμένου αποθεματικού των ωοθηκών μετά από επαναλαμβανόμενη συντηρητική χειρουργική επέμβαση ωοθηκών ή εξαρτηματεκτομής. Η κρυσταλλοποίηση των ωαρίων για μελλοντική χρήση μπορεί να είναι μια επιλογή για πολλές από αυτές τις γυναίκες που δεν έχουν την πρόθεση να επιχειρήσουν βραχυπρόθεσμα μια εγκυμοσύνη [92]. Λόγω της περιορισμένης διαθέσιμης ποσότητας δεδομένων δεν είναι σαφές εάν η διέγερση των ωοθηκών επηρεάζει τον χρόνο υποτροπής [129, 130].

Σε in vitro μοντέλα δεν βρέθηκαν επιβλαβή αποτελέσματα της διέγερσης με FSH ή οιστραδιόλη (E2) σε κύτταρα BOT [131].

Μετά την συντηρητική χειρουργική θεραπεία των ασθενών με BOT, έχει αναφερθεί μια καλή ποιότητα ζωής και σεξουαλικής λειτουργία. Η χειρουργική επέμβαση για τη γονιμότητα δεν συνδέεται με υψηλότερη ποιότητα ζωής, αλλά οι ασθενείς μετά από αυτή τη χειρουργική εμφάνισαν σεξουαλική δραστηριότητα υψηλότερου επιπέδου από ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ριζική θεραπεία [132].

6.3. Διατήρηση γονιμότητας στον καρκίνο του τραχήλου.

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί το 1,5% όλων των νέων κρουσμάτων καρκίνου στο γυναικείο πληθυσμό. Το 2015, 12.900 ασθενείς με μέση ηλικία 49 ετών είχαν πρόσφατα διαγνωστεί καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στις ΗΠΑ. Από αυτούς, το 38,5% ήταν κάτω των 45 ετών [69, 133]. Οι διαφορετικές προσεγγίσεις σχετικά με τη χειρουργική μείωσης της γονιμότητας σε περιπτώσεις καρκίνου του τραχήλου της μήτρας συνοψίζονται στον πίνακα που ακολουθεί.

Διάγνωση	Τύπος χειρουργείου	Περιγραφή	Μαιευτικό αποτέλεσμα	Ογκολογικό αποτέλεσμα	Ποιότητα ζωής
Στάδιο Ια1	Ευρύ LLETZ ή κωνοειδής εφόσον επιβεβαιωθούν αρνητικό LVSI και χειρουργικά όρια	Πλήρης αφαίρεση της ζώνης μετάπτωσης	Όχι αλλαγή στα ποσοστά γονιμότητας. OR 1.7 για πρόωρο τοκετό και 2.69 για PPROM (συσχέτιση με το μέγεθος του κώνου). Καμμία διαφορά στο νεογνικό αποτέλεσμα	Παρόμοια ογκολογικά αποτελέσματα σε σχέση με την ολική υστερεκτομή	Καμμία μεταβολή στην ποιότητα ζωής ή τη σεξουαλική ζωή
Στάδιο Ια2, Ιβ1 <2 εκ.	Κωνοειδής εκτομή και λαπαροσκοπική πυελική λεμφαδενεκτομή	Κωνοειδής εκτομή και λαπαροσκοπική πυελική λεμφαδενεκτομή	Αυτόματη σύλληψη σε ποσοστά 47%. 14.7% των νεογνών γεννήση <32 εβδ.	Ποσοστά πενταετούς διαστήματος ελευθέρου νόσου 97%	Καμμία μεταβολή στην ποιότητα ζωής ή τη σεξουαλική ζωή
Στάδιο Ια2, Ιβ1	Ριζική τραχηλεκτομή (κοιλιακά, κολπικά, λαπαροσκοπικά ή ρομποτικά)	Εκτομή τραχήλου, παραμητρίου και πυελικών λεμφαδένων με διατήρηση σώματος μήτρας και ωοθηκών	Ποσοστά αυτόματης κύησης > 60% ασθενών. πρόωροι τοκετοί με 28% των νεογνών <32 εβδ.	Ποσοστά υποτροπής και θνησιμότητας παρόμοια με της ριζικής υστερεκτομής. Μακροπρόθεσμη επιβίωση 98.4%. χαμηλά ποσοστά υποτροπής (4.5%)	Παρόμοια ποιότητα ζωής με ριζική υστερεκτομή. Χωρίς διαφορά στη σεξουαλική ή ικανοποίηση. Μακροπρόθεσμες επιπλοκές στην ουροδόχο (40%) και λεμφοίδη

					μα (10%)
Στάδιο Ιβ1>2 εκ.	Νεοεπικουρικ ή ΧΜΘ ακολουθούμε νη από ριζική τραχηλεκτομή	3 κύκλοι πακλιταξέλης, σισπλατίνης και ιφωσφαμίδης ακολουθούμε νοι από ριζική τραχηλεκτομή	86% γέννηση ζώντος νεογνού και 86% ποσοστά αυτόματης σύλληψης	7.6% ποσοστό υποτροπής με 90% επιβίωση	Έλλειψη στοιχείων

Σε περιπτώσεις μικροδιήθησης (<3 χιλ.), στο στάδιο FIGO ΙΑ1, το καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας μπορεί να αντιμετωπιστεί με απλή εξαγωγή μεγάλου κώνου της ζώνης μετάπτωσης (LLETZ), χωρίς να επηρεάζεται περαιτέρω η γονιμότητα. Το έσω όριο του κώνου απέχει 1 εκατοστό από το έσω τραχηλικό στόμιο. Σε σύγκριση με αυτή την προσέγγιση, η υστερεκτομή δεν έχει συσχετιστεί με βελτιωμένους ρυθμούς επιβίωσης εάν δεν επιβεβαιωθεί καμία λεμφαγγειακή διήθηση (LVSI) και τα όρια εκτομής του κώνου είναι αρνητικά [134]. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να εφαρμοστεί στο μικροδιηθητικό πλακώδες καρκίνωμα καθώς και στο αδενοκαρκίνωμα, με παρόμοια αποτελέσματα [135]. Η μετα-ανάλυση από την Kyrgiou έδειξε ότι η κωνοειδής εκτομή με νυστέρι για τον πρώιμο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού, πρόωρης ρήξης των μεμβρανών, χαμηλού βάρους γέννησης και ποσοστού καισαρικής τομής [136].

Σε ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε στάδια FIGO ΙΑ2-ΙΒ1 που επιθυμούν να διατηρήσουν τη γονιμότητα τους, η ριζική τραχηλεκτομή με πλήρη πυελικό λεμφαδενικό καθαρισμό (εφόσον επιβεβαιωθεί ιστολογική των λεμφαδένων) είναι η θεραπεία επιλογής [137, 138]. Η ριζική τραχηλεκτομή αφαιρεί τον τράχηλο με το παραμήτριο και τα άνω 2 εκ. του κολπικού κολοβώματος διατηρώντας τη μήτρα και τις ωοθήκες ώστε να επιτρέψει τη μελλοντική εγκυμοσύνη. Ράμμα περίδεσης τοποθετείται στο επίπεδο του ισθμού χρησιμοποιώντας μόνιμα ράμματα για την πρόληψη της ανεπάρκειας του τραχήλου της μήτρας. Αυτή η χειρουργική επέμβαση βασίζεται στην παρατήρηση ότι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας εξαπλώνεται νωρίς στο παραμήτριο και στον παρακείμενο κόλπο και πολύ σπάνια στον ισθμό της μήτρας. Αυτό καθιστά δυνατή την αφαίρεση του τραχήλου της μήτρας, του παραμητρίου και του άνω κόλπου και τη διατήρηση της μήτρας για να επιτρέψουν τη σύλληψη. Προεγχειρητικά, πρέπει να προηγηθεί εξέταση υπό αναισθησία της ασθενούς. Κατά την διεγχειρητική προσέγγιση πρέπει να εκτιμηθεί η εκτός μήτρας διασπορά της νόσου στους λεμφαδένες καθώς και να διασφαλιστούν ικανοποιητικά όρια υγιούς στρώματος. Η διαπίστωση διασποράς της νόσου εκτός μήτρας ή διήθησης του κεφαλικού τμήματος του παρασκευάσματος καθιστά απαραίτητη περισσότερο ριζική χειρουργική αντιμετώπιση ή συμπληρωματική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Η διεγχειρητική εκτίμηση της κατάστασης των τοπικοπεριοχικών λεμφαδένων περιλαμβάνει την εξαίρεση των έξω και έσω λαγόνιων λεμφαδένων καθώς και αυτών του θυροειδούς βόθρου. Η εξέταση αυτών μπορεί να πραγματοποιηθεί με την διενέργεια επαναλαμβανόμενων ταχείων βιοψιών ή, όπως όλο και πιο συχνά συμβαίνει πλέον σε αρκετά κέντρα με χαρτογράφηση του λεμφαδένα φρουρού. Με την τελευταία μέθοδο είναι περισσότερο πιθανή η ανεύρεση μικρομεταστάσεων, οι οποίες με την κλασική μέθοδο των ταχείων βιοψιών θα διέλαθαν της προσοχής [138]. Η ριζική τραχηλεκτομή περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Dargent το 1994 [139] και

αντιπροσωπεύει την πλέον καθιερωμένη χειρουργική διαδικασία για τη διατήρηση της γονιμότητας στις γυναίκες με καρκίνο τραχήλου. Η ίδια διαδικασία έχει αναφερθεί για τη θεραπεία καρκινωμάτων των πλακωδών κυττάρων και των αδενοκαρκινωμάτων, με παρόμοια αποτελέσματα [140].



Εικόνα 31: Ριζική τραχηλεκτομή (Abu-Rustum, N. R., Sonoda, Y., Black, D., Levine, D. A., Chi, D. S., & Barakat, R. R. 2006. Fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for cervical carcinoma: Technique and review of the literature. *Gynecologic Oncology*, 103(3), 807–813. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.05.044>)

Ως παραλλαγές στην τεχνική της ριζικής τραχηλεκτομής, έχουν περιγραφεί η κολπική, λαπαροσκοπική, κοιλιακή και ρομποτικά υποβοηθούμενη τραχηλεκτομή [138].

Σήμερα η ριζική τραχηλεκτομή είναι μια καλά εδραιωμένη και ασφαλής διαδικασία διατήρησης γονιμότητας για τον πρώιμο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε γυναίκες ηλικίας κάτω των σαράντα με έντονη επιθυμία να διατηρήσουν τη μήτρα τους. Ο ασθενής αξιολογείται προεγχειρητικά με μαγνητική τομογραφία για να διαπιστωθούν οι διαστάσεις του όγκου και το βάθος διήθησης. Ο ιδανικός υποψήφιος για την επέμβαση πρέπει να έχει όγκο μικρότερο από 2 εκ. χωρίς βαθιά διήθηση του στρώματος του τραχήλου της μήτρας και μετάσταση στους λεμφαδένες. Ο ασθενής ενημερώνεται για τα ογκολογικά και μαιευτικά προβλήματα μετά τη διαδικασία συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου μόνιμης στειρότητας. Ως εκ τούτου είναι απαραίτητη γραπτή συγκατάθεση, λεπτομερούς ενημερωμένης ασθενούς. Οι συνηθέστερες επιπλοκές μετά τη διαδικασία είναι η ακανόνιστη αιμορραγία, η δυσμηνόρροια, η ισθμική στένωση, η αμηνόρροια και σπάνια η δυσπαρευνία [141].

Η ιστοπαθολογική εξέταση είναι σημαντική για την εξέταση του τύπου, του βαθμού κυτταρικής διαφοροποίησης, του μεγέθους, του βάθους διήθησης και του βαθμού συμμετοχής του λεμφαγγειακού χώρου στην νόσο. Δεν υπάρχει αμφιβολία, πως ο ιστοπαθολογικοί τύποι του αδενοκαρκινώματος και του αδενοπλακώδους καρκινώματος σχετίζονται με υψηλότερο ποσοστό υποτροπής από το πλακώδες καρκίνωμα. Στις μεγαλύτερες σειρές περιστατικών που έχουν δημοσιευθεί ως σήμερα, δεν έχει βρεθεί σημαντική διαφορά στην πρόγνωση της θεραπείας διατήρησης γονιμότητας σε αρχικού σταδίου όγκους διαφορετικών ιστολογικών τύπων. Τα μικροκυτταρικά νευροενδοκρινή

καρκινώματα αποκλείονται από τις μεθόδους διατήρησης γονιμότητας λόγω της εξαιρετικά επιθετικής συμπεριφοράς αυτού του ιστοπαθολογικού τύπου.

Τα μακροχρόνια ογκολογικά αποτελέσματα της ριζικής τραχηλεκτομής δεν φαίνεται να διαφέρουν σε σύγκριση με τη ριζική υστερεκτομή και έχει αναφερθεί μακροχρόνιο ποσοστό επιβίωσης 98,4% και ποσοστό υποτροπής μόνο 4,5% [142, 143]. Οι περιεγχειρητικές επιπλοκές ήταν επίσης παρόμοιες σε σύγκριση με τη ριζική υστερεκτομή [138]. Η περαιτέρω ανάπτυξη μη επεμβατικών ανοσολογικών μεθόδων για την ταυτοποίηση των λεμφαδένων σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου πρώιμου σταδίου μπορεί να βελτιώσει τη μελλοντική επιλογή ασθενών για αυτό το είδος χειρουργικής επέμβασης διατήρησης της γονιμότητας [144].

Μετά την τραχηλεκτομή, πάνω από το 60% των δειγμάτων ιστών έχουν δείξει την απουσία υπολειμματικού όγκου [145]. Συνεπώς, η χρήση κωνοειδής εκτομή σε συνδυασμό με λαπαροσκοπική λεμφαδενεκτομή έχει επίσης περιγραφεί ως κατάλληλη διαδικασία σε επιλεγμένους ασθενείς που παρουσιάζουν καρκίνο του τραχήλου αρχικού σταδίου (FIGO IA2 και IB1) με όγκο <20 χιλ. Οι γυναίκες που αντιμετωπίστηκαν με αυτόν τον τρόπο κατάφεραν να συλλάβουν στο 47% των περιπτώσεων και η πενταετής επιβίωση χωρίς ασθένεια αναφέρθηκε στο 97% [146, 147]. Ωστόσο, αν και τα δεδομένα είναι ελπιδοφόρα, ο αριθμός των δημοσιευμένων περιπτώσεων είναι ακόμη μικρός και απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για την εφαρμογή αυτής της τεχνικής ως κλινικής ρουτίνας.

Σε περιπτώσεις πιο προχωρημένης νόσου με όγκο μεγέθους > 2 εκ, η αρχική νεοεπικουρική χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από ριζική τραχηλεκτομή και λεμφαδενεκτομή έχει προταθεί από ορισμένους συγγραφείς [148, 149]. Η προσέγγιση αυτή έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με υψηλά ποσοστά γονιμότητας και χωρίς διαφορές στην ογκολογική έκβαση σε σύγκριση με την άμεση τραχηλεκτομή χωρίς χημειοθεραπεία [150]. Λόγω των ελάχιστων αναφερόμενων περιπτώσεων και των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων παρακολούθησης, αυτή η διαδικασία θα πρέπει να θεωρηθεί πειραματική.

Σε επιλεγμένες περιπτώσεις όπου η ακτινοθεραπεία ή η χημειοθεραπεία είναι απαραίτητες, οι ωοθήκες μπορούν να προστατευθούν με μετάθεση ωοθηκών για απομακρυνθούν από το πεδίο της ακτινοβολίας [151, 152, 153]. Ωστόσο, ανάλογα με τη δόση ακτινοβολίας και τη διασπορά της ακτινοβολίας, η αποτελεσματικότητα αυτής της διαδικασίας έχει αναφερθεί ότι είναι περίπου 50% [154, 155]. Εάν απαιτούνται τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και χρειαστεί εξωσωματική γονιμοποίηση, οι ωοθήκες είναι συχνά δύσκολες στην πρόσβαση για τη λήψη των ωαρίων. Συνεπώς η διέγερση των ωοθηκών σε συνδυασμό με την επακόλουθη κρυοσυντήρηση των ωοκυττάρων ή των εμβρύων πριν από την αγωγή για τον καρκίνο συστήνεται σε τέτοιες περιπτώσεις [95, 156, 157]. Ωστόσο, ακόμη και αν η ωοθηκική λειτουργία διατηρηθεί ή τα ωοκύτταρα ή τα έμβρυα έχουν κρυοσυντηρηθεί, η ακτινοβολήση της μήτρας μπορεί να προκαλέσει μη αναστρέψιμη βλάβη. Παρόλο που έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καλής μαιευτικής έκβασης μετά τη διατήρηση της γονιμότητας σε γυναίκες με ακτινοβολημένη μήτρα [158], αναμένονται ανεπιτυχή αποτελέσματα.

Εάν δεν είναι εφικτή η κρυοσυντήρηση ωοκυττάρων ή εμβρύων, η αναδυόμενη τεχνική της κρυοσυντήρησης του ωοθηκικού ιστού για μεταγενέστερη επαναμεταμόσχευση μπορεί να χρησιμεύσει ως βιώσιμο εργαλείο για τη διατήρηση της γονιμότητας σε γυναίκες με καρκίνο. Έχουν περιγραφεί ετερότοπες και ορθότοπες θέσεις μεταμόσχευσης, με επανάκτηση της λειτουργίας των ωοθηκών [159, 160, 161, 162]. Μέχρι τώρα περισσότερα

από 60 παιδιά έχουν γεννηθεί παγκοσμίως μετά από μεταμόσχευση ωοθηκικού ιστού [162, 163].

Σε περιπτώσεις κρυοσυντήρησης ωοθηκικού ιστού, έχουν ανακύψει ανησυχίες σχετικά με τον κίνδυνο επανεμφάνισης καρκινικών κυττάρων κατά την επαναμεταμόσχευση, εφόσον υπάρχουν στον κρυοσυντηρημένο ιστό. Η μετάσταση των ωοθηκών έχει αναφερθεί σε 6% των ασθενών με αδenoκαρκίνωμα του τραχήλου και 1% των ασθενών με καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων [164]. Παρόλα αυτά, από πέντε δημοσιευμένες περιπτώσεις επαναμεταμόσχευσης του ωοθηκικού ιστού σε γυναίκες με προγενέστερο καρκίνωμα του τραχήλου δεν προέκυψαν υποτροπές [95, 160].

Για τις γυναίκες που υποβάλλονται σε ριζική χειρουργική επέμβαση με υστερεκτομή η πιθανότητα τοκετού είναι δυνατή μόνο μέσω της μεταμόσχευσης της μήτρας. Τα επιτυχημένα αποτελέσματα έχουν ληφθεί από μια σουηδική ομάδα η οποία έχει πρωτοπορήσει σε αυτό το σχέδιο εδώ και πολλά χρόνια [165] και αυτές οι διαδικασίες αναμένεται να επεκταθούν σε πολλά αμερικανικά κέντρα στο μέλλον [166].

Τα δεδομένα για τις τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής μετά από καρκίνο είναι σπάνια. Σε μία μελέτη αναφέρθηκε ένας επιπολασμός υπογονιμότητας 13,5% μεταξύ ασθενών με προηγούμενη κοιλική τραχηλεκτομή [167]. Από αυτούς, ο τραχηλικός παράγοντας υπογονιμότητας βρέθηκε σε περίπου 40% των περιπτώσεων, υποδηλώνοντας την αναγκαιότητα της ενδομήτριας σπερματέγχυσης ως προσέγγιση θεραπείας πρώτης γραμμής. Σε άλλες σειρές περιπτώσεων που αναφέρθηκαν, το 80% των γυναικών συνέλαβαν μετά από μεταγενέστερες του χειρουργείου θεραπείες γονιμότητας [167].

Δεν υπάρχουν ακόμη διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για την παρακολούθηση των ασθενών μετά από ριζική τραχηλεκτομή. Οι περισσότεροι συγγραφείς προτείνουν έλεγχο κάθε 3-6 μήνες για τα δύο πρώτα έτη και κάθε 6 μήνες για τα επόμενα 3 έτη. Τυπικά περισσότερες από το 75% των υποτροπών θα λάβουν χώρα τα 2-3 πρώτα χρόνια μετά την αρχική θεραπεία, υπάρχουν όμως και αναφορές για υποτροπή στην 7ετία. Για αυτό το λόγο ο έλεγχος πρέπει να συνεχίζεται ετησίως μετά τα 5 πρώτα χρόνια.

Ο πιο αποδεκτός τρόπος επανελέγχου είναι η φυσική εξέταση η οποία περιλαμβάνει έλεγχο εξέταση με κολποδιαστολέα, αμφίχειρη γυναικολογική και εξέταση από το ορθό. Επιπλέον θεωρείται πως προσφέρει θετικά στην ανίχνευση των επιπλοκών η κυτταρολογική εξέταση, η κολποσκόπηση και η λήψη βιοψιών από τον ενδοτράχηλο. Αρκετοί συγγραφείς εφαρμόζουν την πραγματοποίηση μαγνητικής τομογραφίας στους 6, 12 και 18 μήνες ενώ άλλοι μόνο κατόπιν ενδείξεων. Η PET CT έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση των υποτροπών της νόσου και είναι πολλά υποσχόμενη απεικονιστική μέθοδος για την παρακολούθηση των ασθενών.

Όσον αφορά στην ποιότητα ζωής, σε σύγκριση με τις γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε ριζική υστερεκτομή και είχαν τουλάχιστον μία ωοθήκη, οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε ριζική τραχηλεκτομή είχαν παρόμοια σεξουαλική ικανοποίηση και ποιότητα ζωής μετά τη χειρουργική επέμβαση [168]. Ωστόσο, μια άλλη ομάδα μελέτης ανέφερε χαμηλή σεξουαλική ικανοποίηση κατά το πρώτο έτος μετά τη χειρουργική επέμβαση σε σύγκριση με υγιή άτομα και ασθενείς μετά από απλή κοιλιακή υστερεκτομή. Ωστόσο, αυτή η επίδραση μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου και μετά από ένα χρόνο αυτοί οι ασθενείς είχαν παρόμοια σεξουαλική ικανοποίηση (αλλά με συνεχή μείωση της ποιότητας ζωής) σε σύγκριση με τους υγιείς ασθενείς [169]. Αυτά τα αποτελέσματα συμφωνούν με αυτά μιας

άλλης μελέτης που αναφέρει προβλήματα κένωσης της ουροδόχου κύστης σε περισσότερο από 40% και το λεμφοίδημα σε περισσότερο από το 10% των περιπτώσεων, αντικατοπτρίζοντας χαμηλότερη ποιότητα ζωής σε ασθενείς μετά από κοιλιακή ή κοιλιακή ριζική τραχηλεκτομή σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες [170]. Η κωνοειδής εκτομή με νυστέρι σε συνδυασμό με λαπαροσκοπική λεμφαδενεκτομή από την άλλη πλευρά, δεν συνδέονται με μειωμένη σεξουαλική ικανοποίηση και ποιότητα ζωής [171].

6.3. Διατήρηση γονιμότητας στον καρκίνο του ενδομητρίου

Ο καρκίνος του ενδομητρίου (ΚΕ) είναι η πιο κοινή γυναικολογική κακοήθεια στις ανεπτυγμένες χώρες, με εκτιμώμενες 142.200 νέες περιπτώσεις το 2008 και ποσοστό εμφάνισης 12.9 ανά 100.000 γυναίκες. Είναι η τρίτη πιο συχνή αιτία θανάτου από γυναικολογικό καρκίνο, με ποσοστό θνησιμότητας 2.4 ανά 100.000 [173]. Στις ΗΠΑ εκτιμάται ότι 52.630 διαγνώστηκαν με καρκίνο ενδομητρίου και 8.590 γυναίκες πέθαναν από την ασθένεια το 2014 [174]. Παρόλο που η πλειοψηφία των γυναικών που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο ενδομητρίου είναι μετεμμηνοπαυσιακές, εκτιμάται ότι 15% -25% των γυναικών θα διαγνωσθούν πριν από την εμμηνόπαυση [174, 175, 176, 177, 178, 179, 180]. Το 10% θα είναι ηλικίας 45 ετών και το 4% θα είναι ηλικίας 40 ετών [181].

Η τυπική θεραπεία για τον καρκίνο ενδομητρίου περιλαμβάνει ολική υστερεκτομή και αμφοτερόπλευρη σαλπιγγοωθηκτομή με ή χωρίς πυελική και παρααορτική λεμφαδενεκτομή. Οι νεότερες γυναίκες τείνουν να διαγιγνώσκονται με ασθένεια πρώιμου σταδίου καλής διαφοροποίησης και έχουν εξαιρετική πρόγνωση με πενταετή και δεκαετή επιβίωση χωρίς νόσο σε ποσοστά έως 99,2% και 98% αντίστοιχα [182, 183, 184]. Επιπλέον, η πρόγνωση τείνει να είναι περισσότερο ευνοϊκή για γυναίκες ηλικίας 45 ετών σε σύγκριση με γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, των οποίων το πενταετές διάστημα επιβίωσης χωρίς νόσο για ασθένειες πρώιμου σταδίου και καλής διαφοροποίησης να είναι μόνο 86% [182, 183, 185]. Δεδομένων των εξαιρετικών ογκολογικών αποτελεσμάτων που σχετίζεται με τον πρώιμο ΚΕ στις νέες γυναίκες, έχει αναγνωριστεί η σημασία της βελτίωσης της ποιότητας ζωής και της διατήρησης της γονιμότητας, διατηρώντας παράλληλα ένα εξαιρετικό διάστημα ελεύθερο νόσου. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό καθώς ένας αυξανόμενος αριθμός γυναικών επιλέγει να αναβάλει την τεκνοποίηση έως αργότερα στη ζωή. Μια στις 12 γυναίκες εκτιμάται ότι εγκυμονεί μετά την ηλικία των 35 ετών σήμερα, σε σύγκριση με μόνο μία στις 100 το 1970 [186]. Ως εκ τούτου, η χειρουργική θεραπεία του ενδομήτριου καρκίνου μπορεί να μην είναι επιθυμητή από γυναίκες που δεν έχουν ολοκληρώσει την τεκνοποίηση. Οι δυνατότητες διατήρησης της γονιμότητας έχουν εξεταστεί όλο και περισσότερο.

Ορισμένες ομάδες συγγραφέων έχουν περιγράψει τη σκοπιμότητα και την ασφάλεια της ορμονοθεραπείας για διατήρηση της γονιμότητας σε αρχικά στάδια ΚΕ [187, 188, 189, 190, 191].

Παρά το γεγονός ότι η ορμονοθεραπεία αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1961, δεν υπάρχει μια σύγχρονη οδηγία που να τυποποιεί τη συντηρητική διαχείριση των περιστατικών με

αρχόμενο ΚΕ. Συγκεκριμένα, υπάρχουν διάφορες προσεγγίσεις στην αρχική αξιολόγηση των νέων γυναικών με ΚΕ. Ο βέλτιστος φαρμακευτικός παράγοντας, η δοσολογία και η διάρκεια της θεραπείας είναι ασαφείς. Οι τρόποι παρακολούθησης και η συχνότητα μετά τη θεραπεία δεν είναι επίσης τυποποιημένες. Μια νέα υβριδική προσέγγιση που συνδυάζει την τοπική υστεροσκοπική εκτομή του όγκου σε συνδυασμό με ορμονική θεραπεία εισήχθη πρόσφατα με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αλλά μόνο περιορισμένα στοιχεία είναι διαθέσιμα, περιπλέκοντας περαιτέρω τη λήψη αποφάσεων [192, 193, 194]. Η μη χειρουργική θεραπεία επίσης, εκτός από τον κίνδυνο απώλειας ενός προχωρημένου σταδίου ΚΕ, ενέχει και τον κίνδυνο απώλειας ενός σύγχρονου καρκίνου των ωοθηκών σε πρώιμο στάδιο. Επιπλέον, η ανάπτυξη του ΚΕ σε νεαρή ηλικία μπορεί να είναι αποτέλεσμα του συνδρόμου Lynch. Επειδή η παθογένεση είναι λιγότερο πιθανό να σχετίζεται κυρίως με μια ανισορροπία ορμονών και η ορμονοθεραπεία μπορεί συνεπώς να είναι αναποτελεσματική, η αναγνώριση των ασθενών με σύνδρομο Lynch είναι κρίσιμη.

Επιλογή και αξιολόγηση ασθενών κατάλληλων για συντηρητική θεραπεία

Παρόλο που η πλειονότητα των νεαρών γυναικών που έχουν διαγνωστεί με ΚΕ έχουν νόσο πρώιμου σταδίου, παραμένει μη αμελητέος ο κίνδυνος νόσου που εκτείνεται πέρα από τη μήτρα με την αναφερθείσα επίπτωση της νόσου σταδίου III ή IV να κυμαίνεται από 10,5% ως 29,5% [177, 178, 181]. Επιπλέον, φαίνεται ότι υπάρχει υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης συγχρόνου καρκίνου ωοθηκών μεταξύ των νέων γυναικών με ΚΕ, που κυμαίνεται από 5% έως 29%, σε σύγκριση με το συνολικό κίνδυνο 5% σύγχρονων ωοθηκικών και ενδομητρικών κακοηθειών μεταξύ όλων των γυναικών που έχουν διαγνωστεί με ΚΕ [195, 196, 197]. Συγκεκριμένα, οι Gitsch et al. [198] παρατήρησαν σημαντικά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σύγχρονων ωοθηκικών κακοηθειών σε γυναίκες ηλικίας < 45 ετών με ΚΕ (29,4%) σε σύγκριση με παλαιότερους συγγραφείς (4,6%). Οι Walsh et al. [195] ανέφεραν ότι στο 25% των νέων γυναικών με ΚΕ στην ομάδα τους βρέθηκαν να συνυπάρχουν καρκίνοι ωοθηκών. Ως εκ τούτου, η σωστή επιλογή ασθενών για τη συντηρητική αντιμετώπιση του ΚΕ είναι κρίσιμης σημασίας.

Βασικές παράμετροι για την αξιολόγηση των γυναικών για συντηρητική αντιμετώπιση περιλαμβάνουν το βαθμό διαφοροποίησης της νόσου, το βάθος διήθησης του μυομητρίου και την παρουσία εξαρτηματικών μαζών. Η διεξοδική αξιολόγηση πριν από τη θεραπεία για αυτές τις παραμέτρους είναι απαραίτητη. Η διαγνωστική απόξεση συνίσταται για την καλύτερη αξιολόγηση του βαθμού διαφοροποίησης, καθώς φαίνεται να συμφωνεί περισσότερο με το βαθμό διαφοροποίησης μετά από υστερεκτομή σε σύγκριση με απλή δειγματοληψία ενδομητρίου [199]. Επιπλέον, έχει προταθεί ότι η διαγνωστική απόξεση μπορεί να προσφέρει μεγαλύτερη μείωση του φορτίου της νόσου σε σύγκριση με τη βιοψία του ενδομητρίου [200].

Αν και διάφορες μέθοδοι για την αξιολόγηση της διήθησης του μυομητρίου έχουν προταθεί, όπως ο διακολλικός υπέρηχος και η αξονική τομογραφία (CT), η μαγνητική τομογραφία (MRI) αυξημένης αντίθεσης χρησιμοποιείται περισσότερο για την εκτίμηση του βάθους της διήθησης του μυομητρίου. Σε μια μετα-ανάλυση που συγκρίνει τη χρησιμότητα της αξονικής τομογραφίας, του υπερηχογραφήματος και της MRI, το εύρος ευαισθησίας που αναφέρθηκε από διαφορετικές μελέτες ήταν 40-100% για τη CT, 50-100% για το υπερηχογράφημα, σε σύγκριση με 80-100% για MRI αυξημένης αντίθεσης [201]. Οι Sironi et al. [202] αξιολόγησαν τις διαγνωστικές επιδόσεις της μαγνητικής τομογραφίας στην έκταση της μυομετρικής διήθησης σε ασθενείς με ΚΕ σταδίου I. Η ευαισθησία της MRI για να

προσδιοριστεί ότι ο όγκος ήταν περιορισμένος στο ενδομήτριο ήταν 57%, με ειδικότητα 96%. Η ευαισθησία και η ειδικότητα ήταν 74% για τον προσδιορισμό της παρουσίας επιφανειακής διήθησης μυομητρίου (< 50% τοιχώματος του μυομητρίου). Η μαγνητική τομογραφία είχε ευαισθησία 88% και ειδικότητα 85% για τον προσδιορισμό βαθιάς διήθησης μυομητρίου (> 50% τοιχώματος του μυομητρίου) .

Η MRI μπορεί επίσης να παρέχει πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση των λεμφαδένων καθώς και τη διήθηση του τραχήλου της μήτρας [203]. Επιπλέον, η μαγνητική τομογραφία είναι συνήθως αποδεκτή ως η επόμενη βέλτιστη μελέτη απεικόνισης μετά από την υπερηχογραφία για τον χαρακτηρισμό μίας εξαρτηματικής μάζας. Δεδομένου του φαινομενικά αυξημένου ποσοστού σύγχρονων κακοηθειών των ωοθηκών μεταξύ των νεαρών γυναικών με ΚΕ και του ότι ο απεικονιστικός έλεγχος και το CA 125 έχουν περιορισμένη ευαισθησία στην ανίχνευση σύγχρονων βλαβών, με έως και 15% των ασθενών με ΚΕ να έχουν αδιάγνωστη εξαρτηματική συμμετοχή [195], μερικοί γυναικολογικοί ογκολόγοι εκτελούν διαγνωστική λαπαροσκόπηση κατά τη στιγμή της αρχικής αξιολόγησης [204, 205].

Τέλος, η αξιολόγηση πριν από τη θεραπεία πρέπει να περιλαμβάνει αξιολόγηση για κληρονομικά γυναικολογικά καρκινικά σύνδρομα όπως το σύνδρομο Lynch. Επιπλέον, είναι σημαντικό οι γυναίκες να ενημερώνονται ότι μια αρνητική γενετική αξιολόγηση δεν αποκλείει τον κίνδυνο επικείμενης ή μακροπρόθεσμης ωοθηκικής κακοήθειας.

Οι ιδανικοί υποψήφιοι για συντηρητική διαχείριση του ΚΕ είναι νέες γυναίκες με πρώιμο στάδιο νόσου, καλής διαφοροποίησης χωρίς διήθηση του μυομητρίου, οι οποίες επιθυμούν να διατηρήσουν το αναπαραγωγικό τους δυναμικό και είναι σε θέση να κατανοήσουν και να δεχτούν τους κινδύνους που σχετίζονται με την απόκλιση από την πρότυπη θεραπευτική προσέγγιση. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι υπάρχουν μερικές ενθαρρυντικές αναφορές για συντηρητική αντιμετώπιση ΚΕ σταδίου ΙΑ, grade 2-3 χωρίς διήθηση του μυομητρίου [206, 207, 208, 209, 210]. Τα δεδομένα όμως είναι λίγα και η συντηρητική διαχείριση νόσου υψηλότερου σταδίου θα πρέπει να εξετάζεται με προσοχή.

Φαρμακευτικά σχήματα, δοσολογία και διάρκεια θεραπείας

Δεν υπάρχει κοινή συμφωνία όσον αφορά στον ιδανικό παράγοντα προγεστερόνης, τη δόση ή τη διάρκεια της θεραπείας. Τα δύο συνηθέστερα σχήματα είναι η **οξική μεδροξυπρογεστερόνη (MPA)** στα 500-600 mg ημερησίως και η **οξική μεγεστρόλη (MA)** στα 160 mg ημερησίως [211, 212]. Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, οι Gunderson et al. [213] ανέφεραν ότι στο σύνολο των ασθενών, το 49% έλαβε MPA, το 25% MA και το 19% υποβλήθηκε σε θεραπεία με **ενδομήτρια συσκευή λεβονοργεστρέλης (LNG-IUD)**, αν και δεν πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ των τύπων προγεσταγόνου. Τα στοιχεία που υποστηρίζουν την ανωτερότητα της MPA έναντι της MA δημοσιεύτηκαν πρόσφατα από τους Park et al. [212] ο οποίος πρότεινε ότι αν και τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο παραγόντων, η MA συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής. Παρομοίως, σε μία σειρά περιπτώσεων ΚΕ καλής διαφοροποίησης και σύνθετης άτυπης υπερπλασίας που δημοσιεύθηκε, παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης στη MPA σε σύγκριση με τη MA.

Ευρύ φάσμα των δόσεων MA και MPA έχει προτεθεί που κυμαίνεται από 10 mg έως 400 mg ημερησίως για την MA και από 2,5 mg έως 800 mg ημερησίως για την MPA [211]. Οι

Ushijima et al. [214] παρατήρησαν καλύτερη ανταπόκριση με MPA στα 600 mg σε σύγκριση με 200 mg ή 400 mg ημερησίως και άλλες ερευνητικές ομάδες υιοθέτησαν αυτό το σχήμα υψηλής δόσης MPA με παρόμοια αποτελέσματα [215, 216, 217, 218, 219]. Οι Eftekhar et al. [220] χρησιμοποίησαν πρωτόκολλο αύξησης της δόσης που περιελάμβανε τη χρήση MA σε δόση έναρξης 160 mg ημερησίως για 3 μήνες, ενώ οι ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν έλαβαν διπλάσια δόση για επιπλέον μία ή δύο τρίμηνες περιόδους και παρατηρήθηκε πλήρης ανταπόκριση στο 86% των ασθενών με μέση διάρκεια θεραπείας 9 μηνών. Αν και τα ποσοστά απόκρισης στα προγεστερινοειδή είναι σημαντικά, οι υψηλές τους δόσεις φέρουν επίσης τους κινδύνους παρενεργειών και επιπλοκών, με υψηλότερη πιθανότητα μη συμμόρφωσης στη θεραπεία. Η επιλογή του προγεσταγόνου, της δόσης και της οδού χορήγησης θα πρέπει να εξατομικευθεί ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι κίνδυνοι όπως η θρομβοφλεβίτιδα, η αύξηση του βάρους, οι πονοκέφαλοι, οι διαταραχές ύπνου, οι αλλαγές στη διάθεση και στη λίμπιντο και οι κράμπες στα κάτω άκρα [221, 222]. Μια εναλλακτική λύση στη συστηματική χορήγηση προγεσταγόνου που μπορεί να μειώσει τους κινδύνους αυτούς είναι το ενδομήτριο σπείραμα λεβονοργεστρέλης. Το IUD λεβονοργεστρέλης δεν έχει μελετηθεί τόσο καλά όσο οι από του στόματος προγεστερόνες, αλλά έχουν αναφερθεί πλήρη ποσοστά ανταπόκρισης από 40% έως 100% στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καλά διαφοροποιημένο, πρώιμο στάδιο ΚΕ [223, 224, 225]. Καμία από αυτές τις μελέτες δεν ανέφεραν δυσκολίες σχετικές με την παρακολούθηση των ασθενών που έφεραν IUD, αντανakλώντας το γεγονός ότι η βιοψία του ενδομητρίου μπορεί ακόμη να πραγματοποιηθεί με χρήση Pipelle με το IUD στη θέση του.

Όταν εξετάζονται όλες οι επιλογές θεραπείας με προγεσταγόνα, η ελάχιστη διάρκεια της θεραπείας που απαιτείται για την επίτευξη ύφεσης της νόσου φαίνεται να είναι 3 μήνες [226, 227, 228] με τη μέση διάρκεια της θεραπείας που απαιτείται για την ύφεση της νόσου να είναι 4-6 μήνες [229, 230, 231, 232, 233]. Επιπλέον, οι παχύσαρκοι και οι ανωθυλακιορρηκτικοί ασθενείς τείνουν να είναι πιο ανθεκτικοί στη θεραπεία και σε αυτούς πρέπει να εξεταστούν μεγαλύτερες διάρκειες θεραπείας [212].

Παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία

Η στενή παρακολούθηση για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία είναι υψίστης σημασίας. Ωστόσο, δεν υπάρχει ένα ενιαίο τυποποιημένο πρωτόκολλο παρακολούθησης. Είναι σημαντικό να επιβεβαιωθεί η ύφεση της νόσου τόσο από ογκολογική όσο και από αναπαραγωγική σκοπιά. Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχει καθολικά αποδεκτός ορισμός της πλήρους ύφεσης της νόσου, ενώ ορισμένοι ερευνητές θεωρούν ότι η απλή υπερπλασία ή / και η σύνθετη υπερπλασία χωρίς ατυπία στις βιοψίες παρακολούθησης είναι πλήρης ύφεση, ενώ άλλες όχι. Παρόλο που η μείωση του πάχους του ενδομητρίου στο διακολπικό υπερηχογράφημα έχει συνδεθεί με ευνοϊκή ανταπόκριση στη θεραπεία [214], η τεκμηρίωση με απόξεση ενδομητρίου ή απλή λήψη ενδομητρικής βιοψίας, παραμένει το τυπικό κριτήριο για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Έχουν αναφερθεί διάφορα χρονικά διαστήματα παρακολούθησης, που κυμαίνονται από βιοψία ενδομητρίου κάθε μήνα [219, 234] ως κάθε 6-7 μήνες, [235, 236, 237, 238, 239] ωστόσο, το διάστημα των 3 μηνών είναι η πιο συχνή προσέγγιση [240]. Οι 3 μήνες θεραπείας φαίνεται να είναι το ελάχιστο που απαιτείται για την απόκριση στη νόσο [227, 228, 241] και μια πρώτη δειγματοληψία παρακολούθησης στους 3 μήνες θα παρέχει τη βέλτιστη παρακολούθηση.

Εντούτοις, μπορεί να απαιτείται εξατομίκευση για κάθε ασθενή, δεδομένης της μικρής διάρκειας των δεδομένων και της έλλειψης συναίνεσης για το διάστημα παρακολούθησης.

Η διάρκεια που θα παραμείνει ο καρκίνος κάθε γυναίκας σε ύφεση μετά από τη θεραπεία με προγεσταγόνα δεν μπορεί να προβλεφθεί και, ως εκ τούτου, οι γυναίκες που επιτυγχάνουν πλήρη υποχώρηση της νόσου θα πρέπει να συμβουλευούνται να επιδιώξουν αμέσως κύηση εάν είναι επιθυμητό. Δεδομένου ότι συνθήκες όπως το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών είναι παράγοντες κινδύνου τόσο για ΚΕ όσο και για υπογονιμότητα, είναι επίσης λογικό να εξεταστεί η έγκαιρη παραπομπή σε έναν αναπαραγωγικό ενδοκρινολόγο. Οι γυναίκες που δεν σχεδιάζουν να επιχειρήσουν εγκυμοσύνη αμέσως μετά την επίτευξη πλήρους ύφεσης θα πρέπει να τοποθετούνται σε θεραπεία συντήρησης με προγεσταγόνα. Η θεραπεία συντήρησης με κυκλική χορήγηση προγεστερόνης χαμηλής δόσης ή με ενδομήτριο σπείραμα λεβονοργεστρέλης έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής μετά από πλήρη ανταπόκριση μεταξύ νεαρών γυναικών με ΚΕ που υποβάλλονται σε θεραπεία διατήρησης γονιμότητας [212, 214, 227]. Οι γυναίκες με υποτροπή της νόσου μετά από 6-9 μήνες θεραπείας [191] πρέπει να ενημερώνονται για τη μικρότερη πιθανότητα ανταπόκρισης στη συνεχιζόμενη θεραπεία και την ανάγκη να εξεταστεί μια πιο οριστική προσέγγιση.

Παρακολούθηση μετά από επιτυχή θεραπεία

Η παρακολούθηση μετά από επιτυχή απόκριση στη θεραπεία είναι απαραίτητη, δεδομένου του κινδύνου επανεμφάνισης του ΚΕ καθώς και του κινδύνου σύγχρονου καρκίνου ωοθήκης. Παρόλο που η υποτροπή ΚΕ τείνει να περιορίζεται στη μήτρα στην πλειονότητα των περιπτώσεων διατήρησης της γονιμότητας, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εξωμήτριας εξάπλωσης ακόμη και σε ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία [189, 190]. Η παρακολούθηση θα πρέπει να πραγματοποιείται κάθε 3- 6 μήνες μετά την πλήρη ανταπόκριση και θα πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον μια λεπτομερή εξέταση της πυέλου, δειγματοληψία ενδομητρίου ιστού, το CA 125 και την απεικόνιση, όπως το διακολπικό υπερηχογράφημα, η μαγνητική τομογραφία και / ή η αξονική τομογραφία, για την αξιολόγηση των εξαρτημάτων [212, 242, 243, 244].

Ογκολογικά αποτελέσματα

Η πλειονότητα των νεαρών γυναικών με πρώιμο ΚΕ καλής διαφοροποίησης που επιθυμούν τη διατήρηση της γονιμότητας, ανταποκρίνονται στη θεραπεία με προγεστίνη. Το φάσμα των ποσοστών ανταπόκρισης που δημοσιεύονται στη βιβλιογραφία ποικίλλει, με μερικές μελέτες να αναφέρουν ποσοστά ανταπόκρισης μεταξύ 42% και 62% [225, 233, 242] και άλλες να αναφέρουν υψηλότερα ποσοστά 78% -100% [227, 230, 231, 245, 246, 247]. Παράγοντες που θα μπορούσαν να ευθύνονται για αυτές οι διαφορές περιλαμβάνουν

1) διαφορές στη διάρκεια της θεραπείας, καθώς οι μεγαλύτερες διάρκειες θεραπείας θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης [229], και

2) διαφορές στους ορισμούς της "πλήρους απάντησης". Μερικές μελέτες καθορίζουν την απόλυτη ανταπόκριση όταν δεν υπάρχει υπολειμματική ασθένεια στην βιοψία ενδομητρίου, ανεξάρτητα από το αν υπάρχει υποτροπή της νόσου σε μια μελλοντική βιοψία παρακολούθησης.

Η διάρκεια της θεραπείας που απαιτείται για την ύφεση του ΚΕ κυμαίνεται από 1 μήνα έως 17 μήνες και ο πιο κοινός εκτιμώμενος μέσος χρόνος απόκρισης είναι 4-6 μήνες [191, 229, 230, 231, 232, 233]. Αν και η έλλειψη ανταπόκρισης εντός 2 μηνών από την έναρξη της θεραπείας με προγεστίνη έχει προταθεί ως ένδειξη χαμηλότερης πιθανότητας να επιτευχθεί πλήρης ύφεση [214], υπάρχουν όλο και περισσότερες ενδείξεις ότι η μεγαλύτερη θεραπεία με προγεστερόνες (διάρκεια θεραπείας 6-12 μήνες) είναι εφικτή και οδηγεί σε υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης χωρίς αλλαγή των κλινικών / ογκολογικών αποτελεσμάτων [218, 229].

Παρόλο που το ποσοστό σύγχρονου καρκίνου ωθήκης σε γυναίκες ηλικίας < των 45 ετών με ΚΕ έχει αναφερθεί ότι κυμαίνεται από 5% έως 29% [195], σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, ο αναφερόμενος ρυθμός ήταν μόνο 3,6% μεταξύ των γυναικών που επέλεξαν θεραπεία διατήρησης γονιμότητας. Δεδομένου ότι αυτή η μετα-ανάλυση περιελάμβανε περιπτώσεις σύνθετης άτυπης υπερπλασίας ενδομητρίου, το ποσοστό 3,6% μπορεί να είναι μια υποεκτίμηση του κινδύνου μεταξύ εκείνων που διαγνώστηκαν με ΚΕ [211]. Παρόλα αυτά, η διαφυγή της διάγνωσης του καρκίνου ωθήκης ή η μετάσταση του ΚΕ στις ωθήκες στο πλαίσιο της συντηρητικής αντιμετώπισης του ΚΕ συνεπάγεται αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας. Συνεπώς η λεπτομερής αξιολόγηση των εξαρτημάτων είναι κρίσιμη και, όπως προαναφέρθηκε, ορισμένοι χειρουργοί υποστηρίζουν τη διαγνωστική λαπαροσκόπηση πριν την έναρξη της θεραπείας με προγεστερινοειδή για να αξιολογήσουν την εκτός μήτρας ασθένεια και την σύγχρονη κακοήθεια των ωθηκών [204, 205].

Είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε ότι η συντηρητική θεραπεία, αν και είναι αρχικά επιτυχής στην πλειονότητα των γυναικών, είναι ένα προσωρινό μέτρο. Ο κίνδυνος επανεμφάνισης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας είναι υψηλός, ακόμη και μεταξύ των γυναικών που έχουν ταχεία πλήρη ανταπόκριση, καθώς και μεταξύ εκείνων που λαμβάνουν θεραπεία με προγεστερόνη. Τα ποσοστά επανεμφάνισης του ΚΕ κυμαίνονται από 24% έως 40,6% και παρόλο που οι περισσότερες υποτροπές εμφανίζονται εντός των πρώτων 3 ετών επιτυχημένης συντηρητικής θεραπείας, οι υποτροπές μπορεί να εμφανιστούν σε μόλις 2 μήνες και έως 30 έτη μετά τη θεραπεία [211, 212, 229]. Ωστόσο, οι περισσότερες υποτροπές φαίνεται να περιορίζονται στη μήτρα. Μέχρι σήμερα, στην βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί μόνο επτά ασθενείς με αρχική ανταπόκριση σε προγεσταγόνα που εμφάνισαν προχωρημένη νόσο τη στιγμή της επανεμφάνισης του ΚΕ [189, 214, 248, 249, 250, 251, 252].

Η τυπική θεραπεία για υποτροπιάζουσα νόσο μετά από θεραπεία διατήρησης γονιμότητας είναι υστερεκτομή, η οποία αποκλείει τη μελλοντική γονιμότητα. Καθώς ορισμένες γυναίκες μπορεί να εξακολουθούν να επιθυμούν να διατηρήσουν το αναπαραγωγικό τους δυναμικό παρά την υποτροπή τους, μπορεί να εξεταστεί η επανάληψη της συντηρητικής θεραπείας. Ωστόσο, τα δεδομένα που υποστηρίζουν την επανάληψη της θεραπείας με προγεσταγόνα είναι ακόμη περιορισμένα. Το 2013, οι Park et al. [253] παρατήρησαν ποσοστό ανταπόκρισης 85% μετά από δεύτερη θεραπευτική αγωγή με προγεστίνη, με διαρκές πλήρες ποσοστό ανταπόκρισης 85% σε διάστημα μέσης παρακολούθησης 52 μηνών. Όλοι οι ασθενείς, εκτός από έναν, ήταν απαλλαγμένοι από ασθένεια στο τέλος της μελέτης (ένας ασθενής υποβλήθηκε στον τρίτο κύκλο θεραπείας με προγεστίνη για ασθένεια με πολλαπλές παθήσεις). Οι λίγες άλλες δημοσιευμένες μελέτες σχετικά με τα αποτελέσματα επαναλαμβανόμενης θεραπείας εξοικονόμησης γονιμότητας ανέφεραν παρόμοια ευρήματα [187, 214, 220, 229, 230], τα οποία υποδηλώνουν ότι η επανάληψη της

προγεστερόνης στο πλαίσιο της αρχικής πλήρους απόκρισης μπορεί να είναι εφικτή και ασφαλής, αν και προσωρινή.

Μεταξύ των γυναικών που δεν επιτυγχάνουν πλήρη απόκριση και υποβάλλονται σε οριστική χειρουργική αντιμετώπιση, οι περισσότερες θα έχουν χαμηλή διαφοροποίηση ΚΕ στην τελική παθολογία [212, 229]. Ωστόσο, η θεραπεία με προγεστερόνη δεν αποκλείει την ανάπτυξη πιο επιθετικών ιστολογικών τύπων, και χειρότερης διαφοροποίησης [223, 246, 248].

Λίγοι αξιόπιστοι παράγοντες πρόβλεψης της επιτυχίας της θεραπείας της νόσου έχουν εντοπιστεί [212, 217]. Ο δείκτης μάζας σώματος $>25 \text{ kg / m}^2$ έχει βρεθεί ότι σχετίζεται όχι μόνο με υψηλότερο κίνδυνο αποτυχίας της θεραπεία με προγεστερόνη αλλά και με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής μετά από πλήρη απόκριση. Αυτό το εύρημα υπογραμμίζει τη σημασία της μείωσης βάρους σε νέους ασθενείς με ΚΕ που επιθυμούν συντηρητική αντιμετώπιση, καθώς η νόσος τους είναι πιθανόν εξαρτώμενη από την ορμόνη. Πρόσθετοι ανεξάρτητοι παράγοντες πρόβλεψης χαμηλότερου κινδύνου υποτροπής περιλαμβάνουν την επιτυχή επακόλουθη εγκυμοσύνη, τη χρήση θεραπείας με προγεστίνη συντήρησης και τη χρήση της MPA [212].

Αναπαραγωγικά αποτελέσματα

Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση μεταξύ 280 γυναικών που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά για ΚΕ, 86 γυναίκες πέτυχαν εγκυμοσύνη (34,8%), με 89 συνολικές ζώντες γεννήσεις [240]. Μια άλλη μελέτη ανέφερε ποσοστό γέννησης ζώντος νεογνού 28% [211]. Ωστόσο, αν και όλες οι γυναίκες που περιλαμβάνονται σε αυτές οι ανασκοπήσεις επιθυμούσαν να διατηρήσουν το αναπαραγωγικό τους δυναμικό, δεν προσπάθησαν όλες για εγκυμοσύνη κατά τις αντίστοιχες περιόδους μελέτης. Ίσως τα πιο λεπτομερή αποτελέσματα της εγκυμοσύνης μετά από τη θεραπεία με προγεστίνη αναφέρθηκαν από τους Park et al [254] το 2013. Μεταξύ των 141 ασθενών με πλήρη ανταπόκριση στην θεραπεία με προγεστίνη, οι μισοί προσπάθησαν να συλλάβουν σε διάμεσο χρόνο 5 μηνών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Η εγκυμοσύνη και τα ποσοστά ζώντων γεννήσεων ήταν 73% και 66%, αντίστοιχα, για εκείνες που επιχείρησαν την εγκυμοσύνη. Ωστόσο, αν συμπεριληφθούν και οι ασθενείς που δεν επιχείρησαν εγκυμοσύνη, το ποσοστό ζωντανών γεννήσεων ήταν 26%, 88 το οποίο είναι παρόμοιο με άλλες αναφορές [211].

Οι τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) συνδέονται με υψηλότερο ποσοστό ζωντανών γεννήσεων σε σύγκριση με την αυτόματη σύλληψη σε νέες γυναίκες με ΚΕ. Τα χαμηλότερα ποσοστά αυτόματης γονιμοποίησης θα μπορούσαν να αντικατοπτρίζουν την παρουσία παραγόντων κινδύνου ΚΕ που σχετίζονται επίσης με τη στειρότητα, όπως η παχυσαρκία, το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών και η χρόνια ανωορρηξία. Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση, το ποσοστό των ζωντανών γεννήσεων στις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε ART ήταν σημαντικά υψηλότερο από το ποσοστό μεταξύ των υπολοίπων γυναικών που υποτίθεται ότι έχουν επιχειρήσει φυσικά την κύηση (39,4% έναντι 14,9%, αντίστοιχα, $P = 0,001$). Επίσης, παρόλο που στην ανάλυση αυτή περιελήφθηκαν και οι δύο περιπτώσεις ΚΕ και σύνθετης άτυπης υπερπλασίας, ο συνδυασμένος ρυθμός ζωντανών γεννήσεων φαίνεται να είναι συγκρίσιμος μεταξύ των δύο ομάδων (28% έναντι 26,3%) [254].

Μετά από πλήρη ύφεση της νόσου που έχει αποδειχθεί με βιοψία, οι αναπαραγωγικοί ενδοκρινολόγοι χρησιμοποίησαν τα κλασσικά πρωτόκολλα γονιμοποίησης in vitro για διέγερση των ωοθηκών στην πλειονότητα των περιπτώσεων [210, 255, 256, 257]. Η ασφάλεια των φαρμάκων είναι αμφισβητήσιμη, καθώς η σχέση μεταξύ χρήσης και κινδύνου ΚΕ είναι ασαφής [258, 259, 260, 261, 262]. Σε μια προσπάθεια να μειωθούν τα αποτελέσματα της έκθεσης του ενδομητρίου σε οιστρογόνα, οι Juretzka et al. χρησιμοποίησαν ένα σπείραμα προγεστερόνης κατά τη διάρκεια της ωοθηκικής διέγερσης. Προς αυτή την κατεύθυνση, οι Azim και Oktay [263] πρότειναν το 2007 μια ωοθηκική διέγερση με πρωτόκολλο βασιζόμενο στη χρήση λετροζόλης, ενός αναστολέα αρωματάσης, σε συνδυασμό με γοναδοτροπίνες, το οποίο συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα οιστρογόνων σε σύγκριση με τους κλασσικούς κύκλους διέγερσης και με καλά αναπαραγωγικά αποτελέσματα.

Οριστική θεραπεία

Οι γυναίκες που αποτυγχάνουν της συντηρητικής θεραπείας εξαιτίας της εξέλιξης της νόσου ή της έλλειψης ύφεσης της νόσου θα πρέπει να υποβληθούν σε οριστική θεραπεία που περιλαμβάνει υστερεκτομή, αμφοτερόπλευρη εξαρτηματεκτομή ή / και λεμφαδενεκτομή. Η οριστική χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να εξετάζεται εάν δεν παρατηρηθεί καμία υποχώρηση της νόσου εντός 6-9 μηνών από την έναρξη της θεραπείας, καθώς η πιθανότητα επιτυχίας με περαιτέρω θεραπεία είναι χαμηλή. Ακόμη και αν η συντηρητική θεραπεία είναι αρχικά επιτυχής με αποδεδειγμένη ύφεση της νόσου με βιοψία, το 40,6% των ατόμων που ανταποκρίνονται θα υποτροπιάσει, ακόμη και αν έχει χρησιμοποιηθεί θεραπεία συντήρησης [211, 212]. Επομένως, μόλις οι γυναίκες οι οποίες έχουν υποβληθεί επιτυχώς σε θεραπεία με προγεστερόνες έχουν ολοκληρώσει τον αναπαραγωγικό τους κύκλο, πρέπει να υποβληθούν σε οριστική χειρουργική επέμβαση. Επίσης, λαμβάνοντας υπόψη τα περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της επαναχορήγησης προγεστερόνης στη ρύθμιση της υποτροπιάζουσας νόσου [229, 230, 253, 264], όσες εμφανίζουν υποτροπή θα πρέπει επίσης να υποβληθούν σε υστερεκτομή, αμφοτερόπλευρη εξαρτηματεκτομή ή / και λεμφαδενεκτομή.

Προστασία των ωοθηκών στην οριστική χειρουργική θεραπεία

Η διατήρηση των ωοθηκών σε νεαρές γυναίκες με πρώιμο ΚΕ καλής διαφοροποίησης έχει μελετηθεί μέσω της βάσης δεδομένων του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (NCI SEER database) [265]. Ανάμεσα σε 3.269 γυναίκες ηλικίας 45 ετών, 12% είχαν διατήρηση ωοθηκών. Σε ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο, η διατήρηση των ωοθηκών δεν είχε καμία επίδραση στην ειδική για τον καρκίνο ή στη συνολική επιβίωση. Ομοίως, το 2013, οι Sun et al. [266] διαπίστωσαν ότι η διατήρηση των ωοθηκών δεν επηρέασε αρνητικά τη συνολική επιβίωση σε μια μελέτη κοόρτης 166 νέων γυναικών από την Κίνα με ΚΕ. Παρόλα αυτά, είναι σημαντικό να αναγνωριστεί ότι η διατήρηση των ωοθηκών φέρει έναν πιθανώς απειλητικό για τη ζωή κίνδυνο απώλειας σύγχρονου ή μεταστασικού καρκίνου ωοθήκης [177, 178, 195, 267, 268], ακόμη και αν εμφανίζονται οι ωοθήκες καλοήθεις κατά τη διάρκεια του διεγχειρητικού ελέγχου. Στην πραγματικότητα, μεταξύ όλων των σύγχρονων περιπτώσεων ΚΕ και καρκίνου ωοθηκών περίπου το 15% μπορεί να έχει μακροσκοπικά κανονικές ωοθήκες κατά τη στιγμή της χειρουργικής επέμβασης [195].

Μη ορμονική συντηρητική θεραπεία

Η **φωτοδυναμική θεραπεία** (PDT) εισήχθη πρόσφατα ως μια νέα μέθοδο θεραπείας για την πρώιμη φάση ΚΕ [269] και έχει προηγουμένως αναφερθεί ως θεραπεία οισοφαγικού, ενδοβρογχικού, ουροδόχου κύστης, αιδοίου, κολπικού καρκίνου και προκαρκινικών αλλοιώσεων [270, 271, 272, 273, 274, 275, 276]. Η PDT χρησιμοποιεί μια μη τοξική φωτοευαίσθητη ένωση (παράγοντας φωτοευαισθητοποίησης), η οποία μετά από επιλεκτική έκθεση στο φως ενός συγκεκριμένου μήκους κύματος παράγει ενεργό οξυγόνο που είναι τοξικό για τα γύρω καρκινικά κύτταρα. Η επιλογή του συγκεκριμένου φωτοευαίσθητου παράγοντα και το αντίστοιχο μήκος κύματος εξαρτάται από την απόσταση που το φως χρειάζεται να ταξιδέψει για να στοχεύσει τον καρκίνο. Το 2013, οι Choi et al δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας ομάδας 16 νέων ασθενών με ΚΕ που επιθυμούσαν τη διατήρηση της γονιμότητας και οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με PDT. Μεταξύ αυτών, η PDT χρησιμοποιήθηκε ως κύρια θεραπεία σε έντεκα ασθενείς και ως δευτερογενής θεραπεία για υποτροπή μετά από αποτυχημένη ορμονοθεραπεία σε πέντε ασθενείς. Το αρχικό ποσοστό απόκρισης ήταν 75% (12/16) και το ποσοστό επανεμφάνισης ήταν 33% (4 / 12). Από τους τέσσερις ασθενείς που υποτροπίασαν, δύο επιλέχθηκαν για να υποβληθούν σε οριστική χειρουργική θεραπεία και δύο σε συνεχιζόμενες PDT με πλήρη ανταπόκριση (ένας ασθενής μετά από μία επιπλέον συνεδρία PDT και ένας μετά από δύο συνεδρίες). Το ποσοστό εγκυμοσύνης ήταν 57%. Η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρήθηκε ήταν το ήπιο αγγειοίδημα του προσώπου στο 25% των ασθενών, το οποίο αντιμετωπίστηκε συντηρητικά. Αναγνωρίζοντας ότι αυτή είναι μια ενιαία έκθεση, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η PDT θα μπορούσε ενδεχομένως να είναι μια αποτελεσματική μέθοδος συντηρητικής θεραπείας για γυναίκες ευαίσθητοποιημένες να ακολουθήσουν θεραπεία διατήρησης γονιμότητας [269].

Χειρουργική θεραπεία διατήρησης της γονιμότητας

Κάποιοι ερευνητές πρότειναν υστεροσκοπική χειρουργική εκτομή της βλάβης ακολουθούμενη από προγεσταγόνα ως εναλλακτική συντηρητική προσέγγιση σε νεαρές γυναίκες με ΚΕ [192, 193, 194]. Το 2009, οι Mazzon et al. [194] δημοσίευσαν μια σειρά με έξι ασθενείς με στάδιο ΙΑ καρκίνου ενδομητρίου, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε συντηρητική ρεζεκτοσκοπική θεραπεία χρησιμοποιώντας μια τεχνική τριών σταδίων που αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 2005. Πρώτα αφαιρέθηκε ο όγκος, κατόπιν αφαιρέθηκε το ενδομήτριο πλησίον του όγκου και τέλος αποκόπηκε το μυομήτριο που βρίσκεται κάτω από τον όγκο. Όταν η τελική παθολογία επιβεβαίωσε τον ΚΕ σταδίου Ι χωρίς διήθηση μυομητρίου, οι ασθενείς στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε θεραπεία με προγεσταγόνα για 6 μήνες. Δεν υπήρχαν επιπλοκές που να σχετίζονται με την υστεροσκοπική χειρουργική επέμβαση και όλες οι γυναίκες είχαν πλήρη υποχώρηση της νόσου μετά από θεραπεία 3 μηνών. Είναι σημαντικό ότι δεν υπήρξαν υποτροπές μετά από διάμεση παρακολούθηση 50,5 μηνών. Τέσσερις από τις έξι ασθενείς είχαν επιτυχημένες εγκυμοσύνες χωρίς τη χρήση ART, σε διάμεσο χρόνο 24 μηνών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας και δύο έκαναν ενεργό προσπάθεια εγκυμοσύνης κατά τη δημοσίευση της μελέτης [193]. Το 2011, οι Laurelli et al. [192] δημοσίευσαν μια μελέτη 14 ασθενών με ΚΕ σταδίου ΙΑ που χρησιμοποίησαν μια παρόμοια προσέγγιση συνδυασμένης χειρουργικής υστεροσκόπησης και ορμονοθεραπείας. Παρόμοια με τους Mazzon et al., δεν παρατηρήθηκαν περι-εγχειρητικές επιπλοκές και όλες

οι ασθενείς είχαν αρχική ανταπόκριση στη θεραπεία. Μόνο μία γυναίκα παρουσίασε υποτροπή της νόσου 5 μήνες μετά την υστεροσκοπική εκτομή και στη συνέχεια αντιμετωπίστηκε με υστερεκτομή. Σε μια μέση παρακολούθηση 40 μηνών, όλες οι ασθενείς ήταν ζωντανές χωρίς καμία ένδειξη ασθένειας. Από τις τρεις ασθενείς που προσπάθησαν να συλλάβουν, η ART δεν χρησιμοποιήθηκε και υπήρξε μία ζωντανή γέννηση. Παρόλο που αυτές οι προκαταρκτικές αναφορές είναι ελπιδοφόρες, απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες για την περαιτέρω αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της συνδυασμένης θεραπείας υστεροσκοπικής εκτομής και προγεστίνης ως επιλογή για τη διατήρηση της γονιμότητας των νέων γυναικών με ΚΕ.

7. Συμπεράσματα

Πρέπει να καθοριστεί η πραγματική αποτελεσματικότητα των διαφόρων στρατηγικών για τη διατήρηση της γονιμότητας των γυναικολογικών κακοηθειών. Δεδομένου ότι η κύρια αιτία της υπογονιμότητας συνίσταται στη χειρουργική αφαίρεση των αναπαραγωγικών οργάνων, η διαμόρφωση της χειρουργικής προσέγγισης είναι η πιο επιθυμητή διαδικασία.

Η κρυοσυντήρηση εμβρύων και ωοκυττάρων θεωρείται συνήθης πρακτική και είναι ευρέως διαθέσιμη στους περισσότερους όγκους. Αυτές οι διαδικασίες μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν σε γυναικολογικούς καρκίνους, όπως για παράδειγμα σε περιπτώσεις διατήρησης μήτρας. Άλλες στρατηγικές διαφύλαξης της γονιμότητας θα πρέπει να θεωρούνται πειραματικές και θα πρέπει να προορίζονται αποκλειστικά για ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία σε εξειδικευμένα κέντρα με την απαραίτητη τεχνογνωσία.

Παρόλο που οι ασθενείς και οι γιατροί πρέπει να επικεντρωθούν αρχικά στη διάγνωση του καρκίνου, ο ασθενής και η οικογένειά του θα πρέπει να ενημερώνονται εκτενώς για τη διατήρηση της γονιμότητας. Πρέπει να εξηγηθούν οι κίνδυνοι συντηρητικής θεραπείας σε σχέση με τα μειονεκτήματα της πιο ριζικής θεραπείας. Η ασθενής θα πρέπει να συνειδητοποιήσει ότι επιλέγοντας θεραπεία που προστατεύει τη γονιμότητα, εμφανίζει έναν μικρότερο αλλά όχι σαφώς καθορισμένο κίνδυνο υποτροπής. Επιπλέον, οι ασθενείς και οι γιατροί πρέπει να αξιολογήσουν τις ρεαλιστικές πιθανότητες επίτευξης της σύλληψης με βάση την ηλικία του ασθενούς, καθώς και το οικογενειακό ιστορικό και την αξιολόγηση της γονιμότητας.

Μια πολυεπιστημονική ομάδα (γυναικολόγοι, ογκολόγοι, ακτινοθεραπευτές, παθολόγοι, ογκολόγοι, αναπαραγωγικοί ενδοκρινολόγοι και περιγεννητικοί) θα πρέπει να αποτελεί το πρότυπο. Ως εκ τούτου, η παρουσία ενός ψυχολόγου είναι σημαντική για τη μετάδοση των σωστών πληροφοριών σε ασθενείς με γυναικολογικό καρκίνο που επιθυμούν να διατηρήσουν την αναπαραγωγική τους ικανότητα.

8. Περίληψη

Εισαγωγή: Οι γυναικολογικές κακοήθειες είναι σχετικά συχνές στον γυναικείο πληθυσμό, με εκτιμώμενη παγκόσμια συχνότητα εμφάνισης 222.700 νέων περιπτώσεων στην Ευρώπη. Αν και ο καρκίνος γενικά επηρεάζει τον ηλικιωμένο πληθυσμό, ένας σημαντικός αριθμός γυναικών αναπτύσσει καρκίνο σε νεαρή ηλικία. Την τελευταία δεκαετία, το 20% των ασθενών είχε μια πρώτη εγκυμοσύνη μετά από 40 χρόνια, με αποτέλεσμα μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου πριν από την τεκνοποίηση. Τα μακροπρόθεσμα ποσοστά επιβίωσης μετά τον γυναικολογικό καρκίνο, ειδικά σε νέους ασθενείς, αυξάνονται και όλες οι πτυχές της ποιότητας ζωής, συμπεριλαμβανομένης της διατήρησης της γονιμότητας, έχουν μεγάλη σημασία.

Μεθοδολογία: Διεξήχθη έρευνα σε Medline, Pubmed, Medscape και Elsevier προκειμένου να βρεθούν αναφορές περιπτώσεων, μελέτες κοόρτης, προοπτικές ή αναδρομικές μελέτες, συστηματικές ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας και μετα-αναλύσεις, χρησιμοποιώντας τις λέξεις-κλειδιά “endometrial cancer”, “ovarian cancer”, “cervical cancer”, “gynecologic cancer”, “malignancy”, “fertility sparing”, “conservative treatment”, “IVF”, “assisted reproduction”.

Αποτελέσματα: Οι χειρουργικές τεχνικές που αποσκοπούν στη διατήρηση της γονιμότητας έχουν αναπτυχθεί για τις γυναίκες που παρουσιάζουν γυναικολογικό καρκίνο που βρίσκεται σε πρώιμα στάδια. Οι ενδείξεις για τη χειρουργική διατήρησης της γονιμότητας περιορίζονται γενικά σε γυναίκες που εμφανίζουν όγκο χαμηλού βαθμού διαφοροποίησης σε πρώιμα στάδια ή με χαμηλό κακόηθες δυναμικό. Μέχρι τώρα, η χρήση τεχνικών διατήρησης γονιμότητας σε επιλεγμένους ασθενείς δεν φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά τη συνολική επιβίωση και τα αποτελέσματα σχετικά με τη γονιμότητα που αναφέρθηκαν είναι ευνοϊκά. Ακόμα περισσότερα δεδομένα σχετικά με προχωρημένα στάδια ή υψηλότερους βαθμούς κακοήθειας και μεγαλύτερες περίοδοι παρακολούθησης απαιτούνται. Αρκετές τρέχουσες θεραπείες διατήρησης γονιμότητας μπορούν να οδηγήσουν σε υπογονιμότητα και οι τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι απαραίτητες σε αυτές τις περιπτώσεις. Η συνολική ποιότητα ζωής ήταν ικανοποιητική σε ασθενείς με καρκίνο μετά από χειρουργική επέμβαση που εξασφάλιζε τη γονιμότητα.

Συμπεράσματα: Οι χειρουργικές επεμβάσεις διατήρησης γονιμότητας είναι ένα βιώσιμο εργαλείο που επιτρέπει σε νέες ασθενείς με καρκίνο να εκπληρώσουν τον οικογενειακό προγραμματισμό τους χωρίς να βλάπτουν τα ογκολογικά αποτελέσματα. Οι ασθενείς με καρκίνο της αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να υποβάλλονται σε συμβουλευτική γονιμότητας για να αναλύσουν αυτό το ευαίσθητο θέμα.

Λέξεις κλειδιά: “endometrial cancer”, “ovarian cancer”, “cervical cancer”, “gynecologic cancer”, “malignancy”, “fertility sparing”, “conservative treatment”, “IVF”, “assisted reproduction”.

8. Abstract

Background: Gynaecologic malignancies are relatively frequent in the female population, with a global estimated incidence of 222,700 new cases in Europe. Although cancer in general affects aged population, a significant number of women develop cancer at younger age. In the last decade, 20% of patients had a first pregnancy after 40 years, resulting in a higher risk of cancer incidence before childbearing. Long-term survival rates after gynecological cancer, especially in young patients are increasing and all quality-of-life aspects, including preservation of fertility have become of major importance.

Methods: A research was performed in Medline, Pubmed, Medscape and Elsevier in order to find case reports, cohort studies, prospective or retrospective studies, systematic reviews of the literature and metaanalysis, using the keywords “endometrial cancer”, “ovarian cancer”, “cervical cancer”, “gynecologic cancer”, “malignancy”, “fertility sparing”, “conservative treatment”, “IVF”, “assisted reproduction”.

Results: Surgical techniques aimed at preserving fertility have been developed for women presenting with gynecological cancer found at early stages. Indications for fertility-sparing surgery are in general restricted to women presenting with a low-grade tumor in early stages or with low malignant potential. Until now, the use of fertility-sparing techniques in selected patients does not seem to affect overall survival negatively and fertility outcomes reported are favorable. Still larger amounts of data concerning advanced stages or higher grades of malignancy and longer follow-up periods are needed. Several current oncofertility treatments may result in subfertility and assisted reproduction techniques are indicated in these cases. Overall quality of life has been satisfactory in cancer patients after fertility-sparing surgery.

Conclusions: Fertility-sparing surgery is a viable tool to enable young patients with cancer to fulfill their family planning without impairment of oncological outcome. Cancer patients of reproductive age should undergo fertility counseling to analyze this sensitive subject.

Keywords: “endometrial cancer”, “ovarian cancer”, “cervical cancer”, “gynecologic cancer”, “malignancy”, “fertility sparing”, “conservative treatment”, “IVF”, “assisted reproduction”

9. Βιβλιογραφία

1. Gray H. Anatomy, Descriptive and Surgical, The Unabridged Gray's Anatomy. Philadelphia: Running Press; 1999
2. Chung KW. Gross Anatomy. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000
3. Lass, A., Williams, G., Abusheikha, N., & Brinsden, P. (1999). The effect of endometrial polyps on outcomes of in vitro fertilization (IVF) cycles. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 16(8), 410–415. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10478319>
4. Travaglino, A., Raffone, A., Saccone, G., Mollo, A., De Placido, G., Insabato, L., & Zullo, F. (2018). Endometrial hyperplasia and risk of coexistent cancer: WHO vs EIN criteria. *Histopathology*. <https://doi.org/10.1111/his.13776>
5. WISE, L. A., & LAUGHLIN-TOMMASO, S. K. (2016). Epidemiology of Uterine Fibroids. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 59(1), 2–24. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000164>
6. Donnez, J., & Dolmans, M.-M. (2016). Uterine fibroid management: from the present to the future. *Human Reproduction Update*, 22(6), 665–686. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw023>
7. Mariara, C., Obura, T., Hacking, N., & Stones, W. (2017). One year symptom severity and health-related quality of life changes among Black African patients undergoing uterine fibroid embolisation. *BMC Research Notes*, 10(1), 240. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2558-0>
8. Lewis, T. D., Malik, M., Britten, J., San Pablo, A. M., & Catherino, W. H. (2018). A Comprehensive Review of the Pharmacologic Management of Uterine Leiomyoma. *BioMed Research International*, 2018, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2018/2414609>
9. Bedaiwy, M. A., Janiszewski, P., Singh, S. S., & CAPTURE Steering Committee. (2018). A Patient Registry for the Management of Uterine Fibroids in Canada: Protocol for a Multicenter, Prospective, Noninterventional Study. *JMIR Research Protocols*, 7(11), e10926. <https://doi.org/10.2196/10926>
10. Stewart, E. A., Lytle, B. L., Thomas, L., Wegienka, G. R., Jacoby, V., Diamond, M. P., ... Myers, E. R. (2018). The Comparing Options for Management: PATient-centered REsults for Uterine Fibroids (COMPARE-UF) registry: rationale and design. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 219(1), 95.e1-95.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.05.004>
11. Dubuisson, J. (2018). The current place of mini-invasive surgery in uterine leiomyoma management. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.10.004>
12. Duvnjak, S., Ravn, P., Green, A., & Andersen, P. E. (2017). Uterine fibroid embolization with acrylamido polyvinyl microspheres: prospective 12-month clinical and MRI follow-up study. *Acta Radiologica*, 58(8), 952–958. <https://doi.org/10.1177/0284185116679458>
13. Donnez, J., Donnez, O., & Dolmans, M.-M. (2018). Introduction. *Fertility and Sterility*, 109(3), 369–370. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.035>
14. Karamanidis, D., Nicolaou, P., Chrysafis, I., Georgopoulos, A., Tarres, E., & Koutsougeras, G. (2018). OC01. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 52(4), 555–555. <https://doi.org/10.1002/uog.19201>

15. Tsui, K.-H., Lee, W.-L., Chen, C.-Y., Sheu, B.-C., Yen, M.-S., Chang, T.-C., & Wang, P.-H. (2014). Medical treatment for adenomyosis and/or adenomyoma. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 53(4), 459–465. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2014.04.024>
16. Conforti, A., Alviggi, C., Mollo, A., De Placido, G., & Magos, A. (2013). The management of Asherman syndrome: a review of literature. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 11(1), 118. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-118>
17. Parazzini, F., Tozzi, L., & Bianchi, S. (2016). Pregnancy outcome and uterine fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 34, 74–84. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.11.017>
18. Styer, A. K., Jin, S., Liu, D., Wang, B., Polotsky, A. J., Christianson, M. S., ... National Institute of Child Health and Human Development Reproductive Medicine Network. (2017). Association of uterine fibroids and pregnancy outcomes after ovarian stimulation–intrauterine insemination for unexplained infertility. *Fertility and Sterility*, 107(3), 756–762.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.012>
19. Lynde, C., Vender, R., Bourcier, M., & Bhatia, N. (2013). Clinical features of external genital warts. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 17 Suppl 2, S55-60. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24388559>
20. Graham, L. (2008). ACOG releases guidelines on management of adnexal masses. *American Family Physician*, 77(9), 1320–1323. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18540500>
21. Chapron, C., Vercellini, P., Barakat, H., Vieira, M., & Dubuisson, J.-B. (n.d.). Management of ovarian endometriomas. *Human Reproduction Update*, 8(6), 591–597. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12498427>
22. Albu, D. F., Albu, C. C., Gogăna, A. M., Albu, Ș. D., Mogoantă, L., Edu, A., ... Văduva, C. C. (2016). Borderline Brenner tumors associated with ovarian cyst - case presentation. *Romanian Journal of Morphology and Embryology = Revue Roumaine de Morphologie et Embryologie*, 57(2 Suppl), 893–898. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27833989>
23. Hendrickson MR, Longacre TA, Kempson RL. Pathology of Uterine Sarcomas. In: Coukos G, Rubin SC (editors). *Cancer of the Uterus*. New York: Marcel Dekker; 2005. p. 149-194.
24. Leibsohn, S., d'Ablaing, G., Mishell, D. R., & Schlaerth, J. B. (1990). Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 162(4), 968-74; discussion 974-6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2327466>
25. Gadducci, A., Sartori, E., Landoni, F., Zola, P., Maggino, T., Cosio, S., ... Cristofani, R. (2002). The prognostic relevance of histological type in uterine sarcomas: a Cooperation Task Force (CTF) multivariate analysis of 249 cases. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 23(4), 295–299. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12214727>
26. Busca, A., & Parra-Herran, C. (2017). Myxoid Mesenchymal Tumors of the Uterus. *Advances In Anatomic Pathology*, 24(6), 354–361. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000164>
27. Brooks, S. E., Zhan, M., Cote, T., & Baquet, C. R. (2004). Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989–1999. *Gynecologic Oncology*, 93(1), 204–208. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.12.029>

28. Nordal, R. R., & Thoresen, S. O. (1997). Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, 33(6), 907–911. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9291814>
29. Kanjeekal, S., Chambers, A., Fung Kee Fung, M., & Verma, S. (2005). Systemic therapy for advanced uterine sarcoma: A systematic review of the literature. *Gynecologic Oncology*, 97(2), 624–637. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.01.041>
30. Arrastia, C. D., Fruchter, R. G., Clark, M., Maiman, M., Remy, J. C., Macasaet, M., ... Marzec, T. (1997). Uterine carcinosarcomas: incidence and trends in management and survival. *Gynecologic Oncology*, 65(1), 158–163. <https://doi.org/10.1006/gyno.1997.4629>
31. Juhasz-Böss, I., Gabriel, L., Bohle, R. M., Horn, L. C., Solomayer, E.-F., & Breitbach, G.-P. (2018). Uterine Leiomyosarcoma. *Oncology Research and Treatment*, 41(11), 680–686. <https://doi.org/10.1159/000494299>
32. Parker, W. H., Fu, Y. S., & Berek, J. S. (1994). Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstetrics and Gynecology*, 83(3), 414–418. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8127535>
33. Bobiński, M., Krackowski, J. J., Witt, E., Wertel, I., Polak, G., Kotarski, J., & Bednarek, W. (n.d.). Management of uterine leiomyosarcoma. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, 69(6), 799–803. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28214818>
34. Oláh, K. S., Dunn, J. A., & Gee, H. (1992). Leiomyosarcomas have a poorer prognosis than mixed mesodermal tumours when adjusting for known prognostic factors: the result of a retrospective study of 423 cases of uterine sarcoma. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 99(7), 590–594. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1326319>
35. Chang, K. L., Crabtree, G. S., Lim-Tan, S. K., Kempson, R. L., & Hendrickson, M. R. (1990). Primary uterine endometrial stromal neoplasms. A clinicopathologic study of 117 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, 14(5), 415–438. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2327549>
36. Conklin, C. M. J., & Longacre, T. A. (2014). Endometrial Stromal Tumors. *Advances In Anatomic Pathology*, 21(6), 383–393. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000046>
37. Reich, O., & Regauer, S. (2005). Endometrial stromal sarcoma--observational evidence of a genetic background? *European Journal of Gynaecological Oncology*, 26(3), 288–290. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15991528>
38. Gandolfo, N., Gandolfo, N. G., Serafini, G., & Martinoli, C. (2000). Endometrial stromal sarcoma of the uterus: MR and US findings. *European Radiology*, 10(5), 776–779. <https://doi.org/10.1007/s0033000051003>
39. Riopel, J., Plante, M., Renaud, M.-C., Roy, M., & Têtu, B. (2005). Lymph node metastases in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Gynecologic Oncology*, 96(2), 402–406. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.10.021>
40. Benoit, L., Arnould, L., Cheynel, N., Goui, S., Collin, F., Fraisse, J., & Cuisenier, J. (2005). The role of surgery and treatment trends in uterine sarcoma. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 31(4), 434–442. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2005.01.010>
41. Renaud, M.-C., & Le, T. (2018). No. 291-Epidemiology and Investigations for Suspected Endometrial Cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 40(9), e703–e711. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.07.005>

42. Raglan, O., Kalliala, I., Markozannes, G., Cividini, S., Gunter, M. J., Nautiyal, J., ... Kyrgiou, M. (2018). Risk Factors for Endometrial Cancer: An umbrella review of the literature. *International Journal of Cancer*. <https://doi.org/10.1002/ijc.31961>
43. Emons, G., Steiner, E., Vordermark, D., Uleer, C., Bock, N., Paradies, K., ... Erdogan, S. (2018). Interdisciplinary Diagnosis, Therapy and Follow-up of Patients with Endometrial Cancer. Guideline (S3-Level, AWMF Registry Nummer 032/034-OL, April 2018) – Part 1 with Recommendations on the Epidemiology, Screening, Diagnosis and Hereditary Factors of Endometrial Cancer. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 78(10), 949–971. <https://doi.org/10.1055/a-0713-1218>
44. Braun, M. M., Overbeek-Wager, E. A., & Grumbo, R. J. (2016). Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *American Family Physician*, 93(6), 468–474. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26977831>
45. Suri, V., & Arora, A. (2015). Management of Endometrial Cancer: A Review. *Reviews on Recent Clinical Trials*, 10(4), 309–316. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26411949>
46. Gasparri, M. L., Caserta, D., Benedetti Panici, P., Papadia, A., & Mueller, M. D. (2018). Surgical staging in endometrial cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2792-4>
47. La Vecchia, C. (2017). Ovarian cancer. *European Journal of Cancer Prevention*, 26(1), 55–62. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000217>
48. Webb, P. M., & Jordan, S. J. (2017). Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 41, 3–14. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.08.006>
49. Meinhold-Heerlein, I., & Hauptmann, S. (2014). The heterogeneity of ovarian cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 289(2), 237–239. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-3114-3>
50. Rooth, C. (2013). Ovarian cancer: risk factors, treatment and management. *British Journal of Nursing*, 22(Sup17), S23–S30. <https://doi.org/10.12968/bjon.2013.22.Sup17.S23>
51. Weiderpass, E., & Tyczynski, J. E. (2015). Epidemiology of Patients with Ovarian Cancer with and Without a BRCA1/2 Mutation. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 19(6), 351–364. <https://doi.org/10.1007/s40291-015-0168-x>
52. Doubeni, C. A., Doubeni, A. R., & Myers, A. E. (2016). Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. *American Family Physician*, 93(11), 937–944. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27281838>
53. Zhang, W., Lei, P., Dong, X., & Men, X. (2014). Advances in tumor markers of ovarian cancer for early diagnosis. *Indian Journal of Cancer*, 51(7), 72. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.154049>
54. Davidson, B., & Tropé, C. G. (2014). Ovarian cancer: diagnostic, biological and prognostic aspects. *Women's Health (London, England)*, 10(5), 519–533. <https://doi.org/10.2217/whe.14.37>
55. Javadi, S., Ganeshan, D. M., Qayyum, A., Iyer, R. B., & Bhosale, P. (2016). Ovarian Cancer, the Revised FIGO Staging System, and the Role of Imaging. *American Journal of Roentgenology*, 206(6), 1351–1360. <https://doi.org/10.2214/AJR.15.15199>
56. Eisenhauer, E. A. (2017). Real-world evidence in the treatment of ovarian cancer. *Annals of Oncology*, 28(suppl_8), viii61–viii65. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx443>

57. Franco, E. L., Duarte-Franco, E., & Ferenczy, A. (2001). Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne*, 164(7), 1017–1025. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11314432>
58. Capote Negrin, L. G. (2015). Epidemiology of cervical cancer in Latin America. *Ecancermedicalscience*, 9, 577. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2015.577>
59. Chelimo, C., Woules, T. A., Cameron, L. D., & Elwood, J. M. (2013). Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. *Journal of Infection*, 66(3), 207–217. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.10.024>
60. Juckett, G., & Hartman-Adams, H. (2010). Human papillomavirus: clinical manifestations and prevention. *American Family Physician*, 82(10), 1209–1213. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21121531>
61. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. (2012). ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. *Obstetrics and Gynecology*, 120(5), 1222–1238. <https://doi.org/http://10.1097/AOG.0b013e318277c92a>
62. Tsikouras, P., Zervoudis, S., Manav, B., Tomara, E., Iatrakis, G., Romanidis, C., ... Galazios, G. (n.d.). Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. *Journal of B.U.ON. : Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, 21(2), 320–325. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27273940>
63. Roque, D. R., Wysham, W. Z., & Soper, J. T. (2014). The Surgical Management of Cervical Cancer. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 69(7), 426–441. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000089>
64. Cervical cancer. (2016). *The Nurse Practitioner*, 41(9), 23–24. <https://doi.org/10.1097/01.NPR.0000496979.46379.e6>
65. Nobbenhuis, M. A. E., Balasubramani, L., Kolomainen, D. F., & Barton, D. P. J. (2012). Surgical management and follow-up of patients with cervical cancer: Survey of gynaecological oncologists in the UK. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 32(6), 576–579. <https://doi.org/10.3109/01443615.2012.694510>
66. Piver, M. S., Rutledge, F., & Smith, J. P. (1974). Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstetrics and Gynecology*, 44(2), 265–272. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4417035>
67. Querleu, D., & Morrow, C. P. (2008). Classification of radical hysterectomy. *The Lancet Oncology*, 9(3), 297–303. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70074-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70074-3)
68. Feichtinger, M., & Rodriguez-Wallberg, K. A. (2016). Fertility preservation in women with cervical, endometrial or ovarian cancers. *Gynecologic Oncology Research and Practice*, 3, 8. <https://doi.org/10.1186/s40661-016-0029-2>
69. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/, based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015
70. Chhabra, S., & Kutchi, I. (2013). Fertility preservation in gynecological cancers. *Clinical Medicine Insights. Reproductive Health*, 7, 49–59. <https://doi.org/10.4137/CMRH.S10794>
71. Rosen, A., Rodriguez-Wallberg, K. A., & Rosenzweig, L. (2009). Psychosocial Distress in Young Cancer Survivors. *Seminars in Oncology Nursing*, 25(4), 268–277. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2009.08.004>

72. Howard-Anderson, J., Ganz, P. A., Bower, J. E., & Stanton, A. L. (2012). Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *Journal of the National Cancer Institute*, 104(5), 386–405. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr541>
73. Oktay, K., & Rodriguez-Wallberg, K. (2014). Fertility preservation during cancer treatment: clinical guidelines. *Cancer Management and Research*, 6, 105. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S32380>
74. Rodriguez-Wallberg, K. A. (2012). Principles of cancer treatment: impact on reproduction. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 732, 1–8. https://doi.org/10.1007/978-94-007-2492-1_1
75. Thibaud, E., Rodriguez-Macias, K., Trivin, C., Esp  rou, H., Michon, J., & Brauner, R. (1998). Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood. *Bone Marrow Transplantation*, 21(3), 287–290. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1701075>
76. Rodriguez-Macias Wallberg, K. A., Keros, V., & Hovatta, O. (2009). Clinical aspects of fertility preservation in female patients. *Pediatric Blood & Cancer*, 53(2), 254–260. <https://doi.org/10.1002/pbc.21995>
77. Martinez, A., Poilblanc, M., Ferron, G., De Cuypere, M., Jouve, E., & Querleu, D. (2012). Fertility-preserving surgical procedures, techniques. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 26(3), 407–424. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2012.01.009>
78. Redman, C., Duffy, S., Bromham, N., Francis, K., & Guideline Development Group. (2011). Recognition and initial management of ovarian cancer: summary of NICE guidance. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 342(apr21 1), d2073. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2073>
79. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2007). ACOG Practice Bulletin No. 83: Management of Adnexal Masses. *Obstetrics & Gynecology*, 110(1), 201–214. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000263913.92942.40>
80. Aebi, S., Castiglione, M., & ESMO Guidelines Working Group. (2008). Epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 19(Supplement 2), ii14–ii16. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn073>
81. Menczer, J. (2013). Conservative fertility-sparing surgical treatment of invasive epithelial ovarian cancer: when is it acceptable? *The Israel Medical Association Journal : IMAJ*, 15(2), 116–120. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23516776>
82. Vergote, I., De Brabanter, J., Fyles, A., Bertelsen, K., Einhorn, N., Sevelde, P., ... Trop  , C. G. (2001). Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet (London, England)*, 357(9251), 176–182. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03590-X)
83. Higashi, M., Kajiyama, H., Shibata, K., Mizuno, M., Mizuno, K., Hosono, S., ... Kikkawa, F. (2011). Survival impact of capsule rupture in stage I clear cell carcinoma of the ovary in comparison with other histological types. *Gynecologic Oncology*, 123(3), 474–478. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.08.036>
84. Bakkum-Gamez, J. N., Richardson, D. L., Seamon, L. G., Aletti, G. D., Powless, C. A., Keeney, G. L., ... Cliby, W. A. (2009). Influence of Intraoperative Capsule Rupture on Outcomes in Stage I Epithelial Ovarian Cancer. *Obstetrics & Gynecology*, 113(1), 11–17. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181917a0c>

85. Paulsen, T., Kærn, J., & Tropé, C. (2011). Improved 5-year disease-free survival for FIGO stage I epithelial ovarian cancer patients without tumor rupture during surgery. *Gynecologic Oncology*, 122(1), 83–88. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.02.038>
86. Bentivegna, E., Fruscio, R., Roussin, S., Ceppi, L., Satoh, T., Kajiyama, H., ... 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. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.008>
87. Morice, P., Leblanc, E., Rey, A., Baron, M., Querleu, D., Blanchot, J., ... GCCLCC and SFOG. (2005). Conservative treatment in epithelial ovarian cancer: results of a multicentre study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer) and SFOG (Société Française d'Oncologie Gynécologique). *Human Reproduction (Oxford, England)*, 20(5), 1379–1385. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh777>
88. Ghezzi, F., Cromi, A., Fanfani, F., Malzoni, M., Ditto, A., De Iaco, P., ... Scambia, G. (2016). Laparoscopic fertility-sparing surgery for early ovarian epithelial cancer: A multi-institutional experience. *Gynecologic Oncology*, 141(3), 461–465. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.03.030>
89. Ditto, A., Martinelli, F., Bogani, G., Lorusso, D., Carcangiu, M., Chiappa, V., ... Raspagliesi, F. (2015). Long-term safety of fertility sparing surgery in early stage ovarian cancer: comparison to standard radical surgical procedures. *Gynecologic Oncology*, 138(1), 78–82. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.05.004>
90. Fruscio, R., Corso, S., Ceppi, L., Garavaglia, D., Garbi, A., Floriani, I., ... Colombo, N. (2013). Conservative management of early-stage epithelial ovarian cancer: results of a large retrospective series. *Annals of Oncology*, 24(1), 138–144. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds241>
91. Alvarez, M., Solé, M., Devesa, M., Fábregas, R., Boada, M., Tur, R., ... Barri, P. N. (2014). Live birth using vitrified–warmed oocytes in invasive ovarian cancer: case report and literature review. *Reproductive BioMedicine Online*, 28(6), 663–668. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.02.010>
92. Druckenmiller, S., Goldman, K. N., Labella, P. A., Fino, M. E., Bazzocchi, A., & Noyes, N. (2016). Successful Oocyte Cryopreservation in Reproductive-Aged Cancer Survivors. *Obstetrics & Gynecology*, 127(3), 474–480. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001248>
93. Rodriguez-Wallberg, K. A., & Oktay, K. (2012). Fertility preservation and pregnancy in women with and without BRCA mutation-positive breast cancer. *The Oncologist*, 17(11), 1409–1417. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0236>
94. Perri, T., Lifshitz, D., Sadetzki, S., Oberman, B., Meirow, D., Ben-Baruch, G., ... Korach, J. (2015). Fertility treatments and invasive epithelial ovarian cancer risk in Jewish Israeli BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Fertility and Sterility*, 103(5), 1305–1312. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.02.011>
95. Donnez, J., & Dolmans, M.-M. (2017). Fertility Preservation in Women. *New England Journal of Medicine*, 377(17), 1657–1665. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1614676>
96. Abir, R., Ben-Aharon, I., Garor, R., Yaniv, I., Ash, S., Stemmer, S. M., ... Fisch, B. (2016). Cryopreservation of in vitro matured oocytes in addition to ovarian tissue freezing for fertility preservation in paediatric female cancer patients before and after cancer

- therapy. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 31(4), 750–762.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dew007>
97. Chan, J. L., Letourneau, J., Salem, W., Cil, A. P., Chan, S.-W., Chen, L.-M., & Rosen, M. P. (2015). Sexual satisfaction and quality of life in survivors of localized cervical and ovarian cancers following fertility-sparing surgery. *Gynecologic Oncology*, 139(1), 141–147. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.07.105>
 98. Smith, H. O., Berwick, M., Verschraegen, C. F., Wiggins, C., Lansing, L., Muller, C. Y., & Qualls, C. R. (2006). Incidence and Survival Rates for Female Malignant Germ Cell Tumors. *Obstetrics & Gynecology*, 107(5), 1075–1085.
<https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000216004.22588.ce>
 99. Chan, J. K., Tewari, K. S., Waller, S., Cheung, M. K., Shin, J. Y., Osann, K., & Kapp, D. S. (2008). The influence of conservative surgical practices for malignant ovarian germ cell tumors. *Journal of Surgical Oncology*, 98(2), 111–116.
<https://doi.org/10.1002/jso.21079>
 100. Mangili, G., Sigismondi, C., Gadducci, A., Cormio, G., Scollo, P., Tateo, S., ... Lorusso, D. (2011). Outcome and Risk Factors for Recurrence in Malignant Ovarian Germ Cell Tumors. *International Journal of Gynecological Cancer*, 21(8), 1414–1421.
<https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182236582>
 101. Park, J.-Y., Kim, D.-Y., Suh, D.-S., Kim, J.-H., Kim, Y.-M., Kim, Y.-T., & Nam, J.-H. (2015). Outcomes of pediatric and adolescent girls with malignant ovarian germ cell tumors. *Gynecologic Oncology*, 137(3), 418–422. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.03.054>
 102. Weinberg, L. E., Lurain, J. R., Singh, D. K., & Schink, J. C. (2011). Survival and reproductive outcomes in women treated for malignant ovarian germ cell tumors. *Gynecologic Oncology*, 121(2), 285–289. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.01.003>
 103. Jorge, S., Jones, N. L., Chen, L., Hou, J. Y., Tergas, A. I., Burke, W. M., ... Wright, J. D. (2016). Characteristics, treatment and outcomes of women with immature ovarian teratoma, 1998–2012. *Gynecologic Oncology*, 142(2), 261–266.
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.05.024>
 104. Nawa, A., Obata, N., Kikkawa, F., Kawai, M., Nagasaka, T., Goto, S., ... Nakashima, N. (2001). Prognostic factors of patients with yolk sac tumors of the ovary. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 184(6), 1182–1188.
<https://doi.org/10.1067/mob.2001.113323>
 105. Kang, H., Kim, T.-J., Kim, W. Y., Choi, C. H., Lee, J.-W., Kim, B.-G., & Bae, D.-S. (2008). Outcome and reproductive function after cumulative high-dose combination chemotherapy with bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) for patients with ovarian endodermal sinus tumor. *Gynecologic Oncology*, 111(1), 106–110.
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.05.033>
 106. de La Motte Rouge, T., Pautier, P., Duvillard, P., Rey, A., Morice, P., Haie-Meder, C., ... Lhomme, C. (2008). Survival and reproductive function of 52 women treated with surgery and bleomycin, etoposide, cisplatin (BEP) chemotherapy for ovarian yolk sac tumor. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 19(8), 1435–1441. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn162>
 107. Vicus, D., Beiner, M. E., Klachook, S., Le, L. W., Laframboise, S., & Mackay, H. (2010). Pure dysgerminoma of the ovary 35 years on: a single institutional experience. *Gynecologic Oncology*, 117(1), 23–26. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.12.024>
 108. Brewer, M., Gershenson, D. M., Herzog, C. E., Mitchell, M. F., Silva, E. G., & Wharton, J. T. (1999). Outcome and Reproductive Function After Chemotherapy for Ovarian

- Dysgerminoma. *Journal of Clinical Oncology*, 17(9), 2670–2670.
<https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.9.2670>
109. Pectasides, D., Pectasides, E., & Kassanos, D. (2008). Germ cell tumors of the ovary. *Cancer Treatment Reviews*, 34(5), 427–441.
<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2008.02.002>
 110. Kurman, R. J., & Norris, H. J. (1977). Malignant germ cell tumors of the ovary. *Human Pathology*, 8(5), 551–564. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/198350>
 111. Gershenson, D. M. (2007). Management of ovarian germ cell tumors. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25(20), 2938–2943. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.10.8738>
 112. Billmire, D. F., Cullen, J. W., Rescorla, F. J., Davis, M., Schlatter, M. G., Olson, T. A., ... Frazier, A. L. (2014). Surveillance After Initial Surgery for Pediatric and Adolescent Girls With Stage I Ovarian Germ Cell Tumors: Report From the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, 32(5), 465–470.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.1006>
 113. Park, J.-Y., Kim, D.-Y., Suh, D.-S., Kim, J.-H., Kim, Y.-M., Kim, Y.-T., & Nam, J.-H. (2016). Outcomes of Surgery Alone and Surveillance Strategy in Young Women With Stage I Malignant Ovarian Germ Cell Tumors. *International Journal of Gynecological Cancer : Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 26(5), 859–864.
<https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000702>
 114. Satoh, T., Aoki, Y., Kasamatsu, T., Ochiai, K., Takano, M., Watanabe, Y., ... Yoshikawa, H. (2015). Administration of standard-dose BEP regimen (bleomycin+etoposide+cisplatin) is essential for treatment of ovarian yolk sac tumour. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, 51(3), 340–351.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.12.004>
 115. Cushing, B., Giller, R., Ablin, A., Cohen, L., Cullen, J., Hawkins, E., ... Castleberry, R. P. (1999). Surgical resection alone is effective treatment for ovarian immature teratoma in children and adolescents: a report of the pediatric oncology group and the children's cancer group. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 181(2), 353–358. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10454682>
 116. Mangili, G., Scarfone, G., Gadducci, A., Sigismondi, C., Ferrandina, G., Scibilia, G., ... Lorusso, D. (2010). Is adjuvant chemotherapy indicated in stage I pure immature ovarian teratoma (IT)? A multicentre Italian trial in ovarian cancer (MITO-9). *Gynecologic Oncology*, 119(1), 48–52. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.05.035>
 117. Vicus, D., Beiner, M. E., Clarke, B., Klachook, S., Le, L. W., Laframboise, S., & Mackay, H. (2011). Ovarian immature teratoma: Treatment and outcome in a single institutional cohort. *Gynecologic Oncology*, 123(1), 50–53.
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.06.037>
 118. Kitajima, Y., Endo, T., Hayashi, T., Ishioka, S., Baba, T., Honnma, H., & Saito, T. (2007). A successful IVF-pregnancy in a patient who underwent conservative surgery followed by a regimen of cisplatin, vinblastine and peplomycin to treat an advanced ovarian mixed germ cell tumour: a case report. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 22(3), 850–852. <https://doi.org/10.1093/humrep/del413>
 119. Champion, V., Williams, S. D., Miller, A., Reuille, K. M., Wagler-Ziner, K., Monahan, P. O., ... Gynecologic Oncology Group. (2007). Quality of life in long-term survivors of

- ovarian germ cell tumors: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology*, 105(3), 687–694. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.01.042>
120. Skirnisdottir I, Garmo H, Wilander E, Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960–2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2008;123:1897–901
 121. Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Mangioni C. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2001; 19:2658–64
 122. Faluyi O, Mackean M, Gourley C, Bryant A, Dickinson HO. Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(9). Art. No.: CD007696. doi:10.1002/14651858.CD007696.pub2
 123. Vasconcelos, I., & de Sousa Mendes, M. (2015). Conservative surgery in ovarian borderline tumours: a meta-analysis with emphasis on recurrence risk. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, 51(5), 620–631. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.01.004>
 124. Uzan, C., Muller, E., Kane, A., Rey, A., Gouy, S., Bendiffallah, S., ... Morice, P. (2014). Prognostic factors for recurrence after conservative treatment in a series of 119 patients with stage I serous borderline tumors of the ovary. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 25(1), 166–171. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt430>
 125. Vasconcelos, I., Darb-Esfahani, S., & Sehouli, J. (2016). Serous and mucinous borderline ovarian tumours: differences in clinical presentation, high-risk histopathological features, and lethal recurrence rates. *BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 123(4), 498–508. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13840>
 126. Fauvet, R., Boccara, J., Dufournet, C., David-Montefiore, E., Poncelet, C., & Daraï, E. (2004). Restaging surgery for women with borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Cancer*, 100(6), 1145–1151. <https://doi.org/10.1002/cncr.20098>
 127. Suh-Burgmann, E. (2006). Long-term outcomes following conservative surgery for borderline tumor of the ovary: a large population-based study. *Gynecologic Oncology*, 103(3), 841–847. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.05.014>
 128. Helpman, L., Beiner, M. E., Aviel-Ronen, S., Perri, T., Hogen, L., Jakobson-Setton, A., ... Korach, J. (2015). Safety of ovarian conservation and fertility preservation in advanced borderline ovarian tumors. *Fertility and Sterility*, 104(1), 138–144. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.03.038>
 129. Denschlag, D., von Wolff, M., Amant, F., Kesic, V., Reed, N., Schneider, A., & Rodolakis, A. (2010). Clinical recommendation on fertility preservation in borderline ovarian neoplasm: ovarian stimulation and oocyte retrieval after conservative surgery. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 70(3), 160–165. <https://doi.org/10.1159/000316264>
 130. 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. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms047>
 131. Basille, C., Olivennes, F., Le Calvez, J., Beron-Gaillard, N., Meduri, G., Lhommé, C., ... Morice, P. (2006). Impact of gonadotrophins and steroid hormones on tumour cells

- derived from borderline ovarian tumours. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 21(12), 3241–3245. <https://doi.org/10.1093/humrep/del301>
132. Farthmann, J., Hasenburg, A., Weil, M., Fotopoulou, C., Ewald-Riegler, N., du Bois, O., ... du Bois, A. (2015). Quality of life and sexual function in patients with borderline tumors of the ovary. A substudy of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) study group ROBOT study. *Supportive Care in Cancer : Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 23(1), 117–123. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2330-0>
 133. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2016). Cancer statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 66(1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>
 134. Wright, J. D., NathavithArana, R., Nathavithrana, R., Lewin, S. N., Sun, X., Deutsch, I., ... Herzog, T. J. (2010). Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. *Obstetrics and Gynecology*, 115(3), 585–590. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181d06b68>
 135. Spoozak, L., Lewin, S. N., Burke, W. M., Deutsch, I., Sun, X., Herzog, T. J., & Wright, J. D. (2012). Microinvasive adenocarcinoma of the cervix. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 206(1), 80.e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.07.029>
 136. Kyrgiou, M., Koliopoulos, G., Martin-Hirsch, P., Arbyn, M., Prendiville, W., & Paraskevidis, E. (2006). Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 367(9509), 489–498. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68181-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68181-6)
 137. Marchiole, P., Benchaib, M., Buenerd, A., Lazlo, E., Dargent, D., & Mathevet, P. (2007). Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): a comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH). *Gynecologic Oncology*, 106(1), 132–141. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.03.009>
 138. Gien, L. T., & Covens, A. (2010). Fertility-sparing options for early stage cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 117(2), 350–357. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.01.039>
 139. Dargent DBJ, Remy I. Pregnancies following radical trachelectomy for invasive cervical cancer. Society of Gynecologic Oncologists—Abstracts. *Gynecol Oncol*. 1994;52:105–8
 140. Helpman, L., Grisaru, D., & Covens, A. (2011). Early adenocarcinoma of the cervix: Is radical vaginal trachelectomy safe? *Gynecologic Oncology*, 123(1), 95–98. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.06.024>
 141. Abu-Rustum, N. R., Sonoda, Y., Black, D., Levine, D. A., Chi, D. S., & Barakat, R. R. 2006. Fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for cervical carcinoma: Technique and review of the literature. *Gynecologic Oncology*, 103(3), 807–813. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.05.044>
 142. XU, L., SUN, F.-Q., & WANG, Z.-H. (2011). Radical trachelectomy versus radical hysterectomy for the treatment of early cervical cancer: a systematic review. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 90(11), 1200–1209. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2011.01231.x>
 143. Zapardiel, I., Cruz, M., Diestro, M. D., Requena, A., & Garcia-Velasco, J. A. (2016). Assisted reproductive techniques after fertility-sparing treatments in gynaecological cancers. *Human Reproduction Update*, 22(3), 281–305. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv066>
 144. Hoogendam, J. P., Zweemer, R. P., Hobbelink, M. G. G., van den Bosch, M. A. A. J., Verheijen, R. H. M., & Veldhuis, W. B. (2016). 99mTc-Nanocolloid SPECT/MRI Fusion

- for the Selective Assessment of Nonenlarged Sentinel Lymph Nodes in Patients with Early-Stage Cervical Cancer. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 57(4), 551–556. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.164780>
145. Shepherd, J., Spencer, C., Herod, J., & Ind, T. (2006). Radical vaginal trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer-cumulative pregnancy rate in a series of 123 women. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 113(6), 719–724. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00936.x>
 146. Fagotti, A., Gagliardi, M. L., Moruzzi, C., Carone, V., Scambia, G., & Fanfani, F. (2011). Excisional cone as fertility-sparing treatment in early-stage cervical cancer. *Fertility and Sterility*, 95(3), 1109–1112. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.11.010>
 147. Maneo, A., Sideri, M., Scambia, G., Boveri, S., dell'Anna, T., Villa, M., ... Landoni, F. (2011). Simple conization and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage IB1 cervical cancer. An Italian experience. *Gynecologic Oncology*, 123(3), 557–560. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.08.009>
 148. Bader, A. A., Winter, R., & Tamussino, K. F. (2006). Re: Plante M., Lau S., Brydon L., Swenerton K., Leblanc R., Roy M. Neoadjuvant chemotherapy followed by vaginal radical trachelectomy in bulky stage IB1 cervical cancer: Case report. *Gynecol Oncol* 2006;101:367–70. *Gynecologic Oncology*, 103(1), 374. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.06.007>
 149. Robova, H., Halaska, M. J., Pluta, M., Skapa, P., Matecha, J., Lisy, J., & Rob, L. (2014). Oncological and pregnancy outcomes after high-dose density neoadjuvant chemotherapy and fertility-sparing surgery in cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 135(2), 213–216. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.08.021>
 150. Pareja, R., Rendón, G. J., Vasquez, M., Echeverri, L., Sanz-Lomana, C. M., & Ramirez, P. T. (2015). Immediate radical trachelectomy versus neoadjuvant chemotherapy followed by conservative surgery for patients with stage IB1 cervical cancer with tumors 2cm or larger: A literature review and analysis of oncological and obstetrical outcomes. *Gynecologic Oncology*, 137(3), 574–580. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.03.051>
 151. Morice, P., Castaigne, D., Haie-Meder, C., Pautier, P., El Hassan, J., Duvillard, P., ... Michel, G. (1998). Laparoscopic ovarian transposition for pelvic malignancies: indications and functional outcomes. *Fertility and Sterility*, 70(5), 956–960. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9806584>
 152. Morice, P., Juncker, L., Rey, A., El-Hassan, J., Haie-Meder, C., & Castaigne, D. (2000). Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination. *Fertility and Sterility*, 74(4), 743–748. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11020517>
 153. Ghadjar, P., Budach, V., Köhler, C., Jantke, A., & Marnitz, S. (2015). Modern radiation therapy and potential fertility preservation strategies in patients with cervical cancer undergoing chemoradiation. *Radiation Oncology (London, England)*, 10(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s13014-015-0353-4>
 154. Feeney, D. D., Moore, D. H., Look, K. Y., Stehman, F. B., & Sutton, G. P. (1995). The Fate of the Ovaries after Radical Hysterectomy and Ovarian Transposition. *Gynecologic Oncology*, 56(1), 3–7. <https://doi.org/10.1006/gyno.1995.1002>
 155. Wo, J. Y., & Viswanathan, A. N. (2009). Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. *International Journal of Radiation*

- Oncology, Biology, Physics*, 73(5), 1304–1312.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.12.016>
156. von Wolff, M., Thaler, C. J., Frambach, T., Zeeb, C., Lawrenz, B., Popovici, R. M., & Strowitzki, T. (2009). Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertility and Sterility*, 92(4), 1360–1365.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.08.011>
 157. Bedoschi, G., & Oktay, K. (2013). Current approach to fertility preservation by embryo cryopreservation. *Fertility and Sterility*, 99(6), 1496–1502.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.03.020>
 158. Garcia-Velasco, J. A., Domingo, J., Cobo, A., Martínez, M., Carmona, L., & Pellicer, A. (2013). Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. *Fertility and Sterility*, 99(7), 1994–1999.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.02.004>
 159. Rodriguez-Wallberg, K. A., Karlström, P.-O., Rezapour, M., Castellanos, E., Hreinsson, J., Rasmussen, C., ... Hovatta, O. (2015). Full-term newborn after repeated ovarian tissue transplants in a patient treated for Ewing sarcoma by sterilizing pelvic irradiation and chemotherapy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 94(3), 324–328. <https://doi.org/10.1111/aogs.12568>
 160. Kim, S. S., Lee, W. S., Chung, M. K., Lee, H. C., Lee, H. H., & Hill, D. (2009). Long-term ovarian function and fertility after heterotopic autotransplantation of cryobanked human ovarian tissue: 8-year experience in cancer patients. *Fertility and Sterility*, 91(6), 2349–2354. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.04.019>
 161. Donnez, J., Dolmans, M.-M., Pellicer, A., Diaz-Garcia, C., Sanchez Serrano, M., Schmidt, K. T., ... Andersen, C. Y. (2013). Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertility and Sterility*, 99(6), 1503–1513.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.03.030>
 162. Rodriguez-Wallberg, K. A., Tanbo, T., Tinkanen, H., Thurin-Kjellberg, A., Nedstrand, E., Kitlinski, M. L., ... Andersen, C. Y. (2016). Ovarian tissue cryopreservation and transplantation among alternatives for fertility preservation in the Nordic countries - compilation of 20 years of multicenter experience. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 95(9), 1015–1026. <https://doi.org/10.1111/aogs.12934>
 163. Donnez, J., & Dolmans, M.-M. (2015). Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 32(8), 1167–1170.
<https://doi.org/10.1007/s10815-015-0544-9>
 164. Nakanishi, T., Wakai, K., Ishikawa, H., Nawa, A., Suzuki, Y., Nakamura, S., & Kuzuya, K. (2001). A comparison of ovarian metastasis between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecologic Oncology*, 82(3), 504–509.
<https://doi.org/10.1006/gyno.2001.6316>
 165. Brännström, M., Johannesson, L., Bokström, H., Kvarnström, N., Mölne, J., Dahm-Kähler, P., ... Nilsson, L. (2015). Livebirth after uterus transplantation. *The Lancet*, 385(9968), 607–616. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61728-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61728-1)
 166. Pondrom, S. (2016). US to Offer Uterus Transplants. *American Journal of Transplantation : Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 16(2), 375–376.
<https://doi.org/10.1111/ajt.13718>

167. Plante, M., Gregoire, J., Renaud, M.-C., & Roy, M. (2011). The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecologic Oncology*, 121(2), 290–297. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.12.345>
168. Chan, J. L., Letourneau, J., Salem, W., Cil, A. P., Chan, S.-W., Chen, L.-M., & Rosen, M. P. (2015). Sexual satisfaction and quality of life in survivors of localized cervical and ovarian cancers following fertility-sparing surgery. *Gynecologic Oncology*, 139(1), 141–147. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.07.105>
169. Froeding, L. P., Ottosen, C., Rung-Hansen, H., Svane, D., Mosgaard, B. J., & Jensen, P. T. (2014). Sexual functioning and vaginal changes after radical vaginal trachelectomy in early stage cervical cancer patients: a longitudinal study. *The Journal of Sexual Medicine*, 11(2), 595–604. <https://doi.org/10.1111/jsm.12399>
170. Frøding, L. P., Ottosen, C., Mosgaard, B. J., & Jensen, P. T. (2015). Quality of Life, Urogynecological Morbidity, and Lymphedema After Radical Vaginal Trachelectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, 25(4), 699–706. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000395>
171. Fanfani, F., Landoni, F., Gagliardi, M. L., Fagotti, A., Preti, E., Moruzzi, M. C., ... Scambia, G. (2014). Sexual and Reproductive Outcomes in Early Stage Cervical Cancer Patients after Excisional Cone as a Fertility-sparing Surgery: An Italian Experience. *Journal of Reproduction & Infertility*, 15(1), 29–34. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24696793>
172. Fanfani, F., Landoni, F., Gagliardi, M. L., Fagotti, A., Preti, E., Moruzzi, M. C., ... Scambia, G. (2014). Sexual and Reproductive Outcomes in Early Stage Cervical Cancer Patients after Excisional Cone as a Fertility-sparing Surgery: An Italian Experience. *Journal of Reproduction & Infertility*, 15(1), 29–34. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24696793>
173. Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 61(2), 69–90. <https://doi.org/10.3322/caac.20107>
174. Siegel, R., Ma, J., Zou, Z., & Jemal, A. (2014). Cancer statistics, 2014. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 64(1), 9–29. <https://doi.org/10.3322/caac.21208>
175. Creasman, W. T., Odicino, F., Maisonneuve, P., Beller, U., Benedet, J. L., Heintz, A. P., ... Pecorelli, S. (2001). Carcinoma of the corpus uteri. *Journal of Epidemiology and Biostatistics*, 6(1), 47–86. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11385776>
176. Barakat, R. R., Bundy, B. N., Spirtos, N. M., Bell, J., Mannel, R. S., & Gynecologic Oncology Group Study. (2006). Randomized Double-Blind Trial of Estrogen Replacement Therapy Versus Placebo in Stage I or II Endometrial Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, 24(4), 587–592. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.8464>
177. Duska, L. R., Garrett, A., Rueda, B. R., Haas, J., Chang, Y., & Fuller, A. F. (2001). Endometrial Cancer in Women 40 Years Old or Younger. *Gynecologic Oncology*, 83(2), 388–393. <https://doi.org/10.1006/gyno.2001.6434>
178. GITSCH, G., HANZAL, E., JENSEN, D., & HACKER, N. (1995). Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstetrics & Gynecology*, 85(4), 504–508. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(95\)00001-8](https://doi.org/10.1016/0029-7844(95)00001-8)
179. Lee, N. K., Cheung, M. K., Shin, J. Y., Husain, A., Teng, N. N., Berek, J. S., ... Chan, J. K. (2007). Prognostic Factors for Uterine Cancer in Reproductive-Aged Women.

- Obstetrics & Gynecology, 109(3), 655–662.
<https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000255980.88205.15>
180. Tran, B. N., Connell, P. P., Waggoner, S., Rotmensch, J., & Mundt, A. J. (2000). Characteristics and outcome of endometrial carcinoma patients age 45 years and younger. *American Journal of Clinical Oncology*, 23(5), 476–480. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11039507>
 181. Lee, N. K., Cheung, M. K., Shin, J. Y., Husain, A., Teng, N. N., Berek, J. S., ... Chan, J. K. (2007). Prognostic Factors for Uterine Cancer in Reproductive-Aged Women. *Obstetrics & Gynecology*, 109(3), 655–662.
<https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000255980.88205.15>
 182. Crissman, J. D., Azoury, R. S., Barnes, A. E., & Schellhas, H. F. (1981). Endometrial carcinoma in women 40 years of age or younger. *Obstetrics and Gynecology*, 57(6), 699–704. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7015203>
 183. Gallup, D. G., & Stock, R. J. (1984). Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstetrics and Gynecology*, 64(3), 417–420. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6462572>
 184. LAJER, H., ELNEGAARD, S., CHRISTENSEN, R. D., ORTOFT, G., SCHLEDERMANN, D. E., & MOGENSEN, O. (2012). Survival after stage IA endometrial cancer; can follow-up be altered? A prospective nationwide Danish survey. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 91(8), 976–982. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2012.01438.x>
 185. Silverberg, S. G., Makowski, E. L., & Roche, W. D. (1977). Endometrial carcinoma in women under 40 years of age: comparison of cases in oral contraceptive users and non-users. *Cancer*, 39(2), 592–598. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/837341>
 186. Matthews, T. J., & Hamilton, B. E. (2009). Delayed childbearing: more women are having their first child later in life. *NCHS Data Brief*, (21), 1–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19674536>
 187. Gotlieb, W. H., Beiner, M. E., Shalmon, B., Korach, Y., Segal, Y., Zmira, N., ... Ben-Baruch, G. (2003). Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstetrics and Gynecology*, 102(4), 718–725. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551001>
 188. Jobo, T., Imai, M., Kawaguchi, M., Kenmochi, M., & Kuramoto, H. (2000). Successful conservative treatment of endometrial carcinoma permitting subsequent pregnancy: report of two cases. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 21(2), 119–122. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10843466>
 189. Kaku, T., Yoshikawa, H., Tsuda, H., Sakamoto, A., Fukunaga, M., Kuwabara, Y., ... Kamura, T. (2001). Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Letters*, 167(1), 39–48. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11323097>
 190. Kim, Y. B., Holschneider, C. H., Ghosh, K., Nieberg, R. K., & Montz, F. J. (1997). Progestin alone as primary treatment of endometrial carcinoma in premenopausal women. Report of seven cases and review of the literature. *Cancer*, 79(2), 320–327. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9010105>
 191. Randall, T. C., & Kurman, R. J. (1997). Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstetrics*

- and Gynecology, 90(3), 434–440. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9277658>
192. Laurelli, G., Di Vagno, G., Scaffa, C., Losito, S., Del Giudice, M., & Greggi, S. (2011). Conservative treatment of early endometrial cancer: preliminary results of a pilot study. *Gynecologic Oncology*, 120(1), 43–46. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.10.004>
 193. Mazzon, I., Corrado, G., Masciullo, V., Morricone, D., Ferrandina, G., & Scambia, G. (2010). Conservative surgical management of stage IA endometrial carcinoma for fertility preservation. *Fertility and Sterility*, 93(4), 1286–1289. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.009>
 194. Mazzon, I., Corrado, G., Morricone, D., & Scambia, G. (2005). Reproductive preservation for treatment of stage IA endometrial cancer in a young woman: hysteroscopic resection. *International Journal of Gynecological Cancer : Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 15(5), 974–978. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2005.00162.x>
 195. Walsh, C., Holschneider, C., Hoang, Y., Tieu, K., Karlan, B., & Cass, I. (2005). Coexisting Ovarian Malignancy in Young Women With Endometrial Cancer. *Obstetrics & Gynecology*, 106(4), 693–699. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000172423.64995.6f>
 196. Creasman, W. T., Morrow, C. P., Bundy, B. N., Homesley, H. D., Graham, J. E., & Heller, P. B. (1987). Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*, 60(8 Suppl), 2035–2041. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3652025>
 197. Evans-Metcalf, E. R., Brooks, S. E., Reale, F. R., & Baker, S. P. (1998). Profile of women 45 years of age and younger with endometrial cancer. *Obstetrics and Gynecology*, 91(3), 349–354. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9491858>
 198. GITSCH, G., HANZAL, E., JENSEN, D., & HACKER, N. (1995). Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstetrics & Gynecology*, 85(4), 504–508. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(95\)00001-8](https://doi.org/10.1016/0029-7844(95)00001-8)
 199. Leitao, M. M., Kehoe, S., Barakat, R. R., Alektiar, K., Gattoc, L. P., Rabbitt, C., ... Abu-Rustum, N. R. (2009). Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecologic Oncology*, 113(1), 105–108. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.12.017>
 200. Leitao, M. M., Kehoe, S., Barakat, R. R., Alektiar, K., Gattoc, L. P., Rabbitt, C., ... Abu-Rustum, N. R. (2008). Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis of FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecologic Oncology*, 111(2), 244–248. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.07.033>
 201. Kinkel, K., Kaji, Y., Yu, K. K., Segal, M. R., Lu, Y., Powell, C. B., & Hricak, H. (1999). Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology*, 212(3), 711–718. <https://doi.org/10.1148/radiology.212.3.r99au29711>
 202. Sironi, S., Taccagni, G., Garancini, P., Belloni, C., & DelMaschio, A. (1992). Myometrial invasion by endometrial carcinoma: assessment by MR imaging. *American Journal of Roentgenology*, 158(3), 565–569. <https://doi.org/10.2214/ajr.158.3.1738995>
 203. Manfredi, R., Mirk, P., Maresca, G., Margariti, P. A., Testa, A., Zannoni, G. F., ... Marano, P. (2004). Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. *Radiology*, 231(2), 372–378. <https://doi.org/10.1148/radiol.2312021184>

204. Morice, P., Fourchotte, V., Sideris, L., Gariel, C., Duvillard, P., & Castaigne, D. (2005). A need for laparoscopic evaluation of patients with endometrial carcinoma selected for conservative treatment. *Gynecologic Oncology*, 96(1), 245–248. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.09.034>
205. Navarria, I., Usel, M., Rapiti, E., Neyroud-Caspar, I., Pelte, M.-F., Bouchardy, C., & Petignat, P. (2009). Young patients with endometrial cancer: How many could be eligible for fertility-sparing treatment? *Gynecologic Oncology*, 114(3), 448–451. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.05.038>
206. Park, J.-Y., Kim, D.-Y., Kim, T.-J., Kim, J. W., Kim, J.-H., Kim, Y.-M., ... Nam, J.-H. (2013). Hormonal therapy for women with stage IA endometrial cancer of all grades. *Obstetrics and Gynecology*, 122(1), 7–14. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182964ce3>
207. Brown, A. J., Westin, S. N., Broaddus, R. R., & Schmeler, K. (2012). Progestin intrauterine device in an adolescent with grade 2 endometrial cancer. *Obstetrics and Gynecology*, 119(2 Pt 2), 423–426. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318234d97c>
208. Imai, M., Jobo, T., Sato, R., Kawaguchi, M., & Kuramoto, H. (2001). Medroxyprogesterone acetate therapy for patients with adenocarcinoma of the endometrium who wish to preserve the uterus-usefulness and limitations. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 22(3), 217–220. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11501776>
209. Koskas, M., Yazbeck, C., Walker, F., Clouqueur, E., Agostini, A., Ruat, S., ... Madelenat, P. (2011). Fertility-sparing management of grade 2 and 3 endometrial adenocarcinomas. *Anticancer Research*, 31(9), 3047–3049. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21868557>
210. Sardi, J., Anchezar Henry, J. P., Panicles, G., Gomez Rueda, N., & Vighi, S. (1998). Primary hormonal treatment for early endometrial carcinoma. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 19(6), 565–568. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10215442>
211. Gallos, I. D., Yap, J., Rajkhowa, M., Luesley, D. M., Coomarasamy, A., & Gupta, J. K. (2012). Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 207(4), 266.e1-12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.08.011>
212. Park, J.-Y., Kim, D.-Y., Kim, J.-H., Kim, Y.-M., Kim, K.-R., Kim, Y.-T., ... Nam, J.-H. (2013). Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). *European Journal of Cancer*, 49(4), 868–874. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.09.017>
213. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.01.003>
214. Ushijima, K., Yahata, H., Yoshikawa, H., Konishi, I., Yasugi, T., Saito, T., ... Kamura, T. (2007). Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25(19), 2798–2803. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.8344>

215. Hahn, H.-S., Yoon, S.-G., Hong, J.-S., Hong, S.-R., Park, S.-J., Lim, J.-Y., ... Kim, T.-J. (2009). Conservative Treatment With Progestin and Pregnancy Outcomes in Endometrial Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, 19(6), 1068–1073. <https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181aae1fb>
216. Han, A. R., Kwon, Y.-S., Kim, D. Y., Kim, J. H., Kim, Y. M., Kim, Y. T., & Nam, J. H. (2009). Pregnancy Outcomes Using Assisted Reproductive Technology After Fertility-Preserving Therapy in Patients With Endometrial Adenocarcinoma or Atypical Complex Hyperplasia. *International Journal of Gynecological Cancer*, 19(1), 147–151. <https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e31819960ba>
217. Minaguchi, T., Nakagawa, S., Takazawa, Y., Nei, T., Horie, K., Fujiwara, T., ... Taketani, Y. (2007). Combined phospho-Akt and PTEN expressions associated with post-treatment hysterectomy after conservative progestin therapy in complex atypical hyperplasia and stage Ia, G1 adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer Letters*, 248(1), 112–122. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2006.06.013>
218. Yahata, T., Fujita, K., Aoki, Y., & Tanaka, K. (2006). Long-term conservative therapy for endometrial adenocarcinoma in young women. *Human Reproduction*, 21(4), 1070–1075. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei434>
219. Niwa, K., Tagami, K., Lian, Z., Onogi, K., Mori, H., & Tamaya, T. (2005). Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 112(3), 317–320. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00398.x>
220. Eftekhari, Z., Izadi-Mood, N., Yarandi, F., Shojaei, H., Rezaei, Z., & Mohagheghi, S. (2009). Efficacy of Megestrol Acetate (Megace) in the Treatment of Patients With Early Endometrial Adenocarcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*, 19(2), 249–252. <https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e31819c5372>
221. Montz, F. J., Bristow, R. E., Bovicelli, A., Tomacruz, R., & Kurman, R. J. (2002). Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 186(4), 651–657. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11967486>
222. Farhi, D. C., Nosanchuk, J., & Silverberg, S. G. (1986). Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. *Obstetrics and Gynecology*, 68(6), 741–745. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3785784>
223. Kudesia, R., Singer, T., Caputo, T. A., Holcomb, K. M., Kligman, I., Rosenwaks, Z., & Gupta, D. (2014). Reproductive and oncologic outcomes after progestin therapy for endometrial complex atypical hyperplasia or carcinoma. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 210(3), 255.e1–255.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.11.001>
224. Mentrikoski, M. J., Shah, A. A., Hanley, K. Z., & Atkins, K. A. (2012). Assessing endometrial hyperplasia and carcinoma treated with progestin therapy. *American Journal of Clinical Pathology*, 138(4), 524–534. <https://doi.org/10.1309/AJCPM2TSDDF1MHBZ>
225. Wheeler, D. T., Bristow, R. E., & Kurman, R. J. (2007). Histologic alterations in endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins. *The American Journal of Surgical Pathology*, 31(7), 988–998. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31802d68ce>
226. Jadoul, P., & Donnez, J. (2003). Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma.

- Fertility and Sterility, 80(6), 1315–1324. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14667859>
227. Mao, Y., Wan, X., Chen, Y., Lv, W., & Xie, X. (2010). Outcomes of conservative therapy for young women with early endometrial adenocarcinoma. *Fertility and Sterility*, 93(1), 283–285. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.07.999>
 228. Shen, Z.-Q., Zhu, H.-T., & Lin, J.-F. (2008). Reverse of progestin-resistant atypical endometrial hyperplasia by metformin and oral contraceptives. *Obstetrics and Gynecology*, 112(2 Pt 2), 465–467. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181719b92>
 229. Perri, T., Korach, J., Gotlieb, W. H., Beiner, M., Meirow, D., Friedman, E., ... Ben-Baruch, G. (2011). Prolonged conservative treatment of endometrial cancer patients: more than 1 pregnancy can be achieved. *International Journal of Gynecological Cancer : Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 21(1), 72–78. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31820003de>
 230. Chiva de Agustín, L., Lapuente Sastre, F., Corraliza Galán, V., Granados Galainena, L., González Martín, A., González Cortijo, L., & Carballo González, N. (2008). Conservative management of patients with early endometrial carcinoma: a systematic review. *Clinical & Translational Oncology : Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 10(3), 155–162. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18321818>
 231. Yamazawa, K., Hirai, M., Fujito, A., Nishi, H., Terauchi, F., Ishikura, H., ... Isaka, K. (2007). Fertility-preserving treatment with progestin, and pathological criteria to predict responses, in young women with endometrial cancer. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 22(7), 1953–1958. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem088>
 232. Bovicelli, A., D'Andrilli, G., Giordano, A., & De Iaco, P. (2013). Conservative treatment of early endometrial cancer. *Journal of Cellular Physiology*, 228(6), 1154–1158. <https://doi.org/10.1002/jcp.24292>
 233. Chiva, L., Lapuente, F., González-Cortijo, L., Carballo, N., García, J. F., Rojo, A., & Gonzalez-Martín, A. (2008). Sparing fertility in young patients with endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*, 111(2), S101–S104. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.07.056>
 234. Wu, H.-M., Lai, C.-H., Huang, H.-Y., Wang, H.-S., & Soong, Y.-K. (n.d.). A successful live twin birth by in vitro fertilization after conservative treatment of recurrent endometrial cancer. *Chang Gung Medical Journal*, 31(1), 102–106. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18419059>
 235. Demiroglu, A., Bahce, M., Ayhan, A., & Gurgan, T. (2005). Pregnancy following intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis after the conservative management of endometrial cancer. *Reproductive Biomedicine Online*, 10(6), 770–773. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15970008>
 236. Kresowik, J., Ryan, G. L., & Van Voorhis, B. J. (2008). Progression of atypical endometrial hyperplasia to adenocarcinoma despite intrauterine progesterone treatment with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Obstetrics and Gynecology*, 111(2 Pt 2), 547–549. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000300716.84819.c6>
 237. Qi, X., Zhao, W., Duan, Y., & Li, Y. (2008). Successful pregnancy following insertion of a levonorgestrel-releasing intrauterine system in two infertile patients with complex atypical endometrial hyperplasia. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 65(4), 266–268. <https://doi.org/10.1159/000113308>

238. Yarali, H., Bozdog, G., Aksu, T., & Ayhan, A. (2004). A successful pregnancy after intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer in a patient with endometrial cancer who was treated conservatively. *Fertility and Sterility*, 81(1), 214–216. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14711571>
239. Yasuda, M., Matsui, N., Kajiwar, H., Osamura, R. Y., Miyamoto, T., Murakami, M., ... Itoh, J. (2004). Malignant transformation of atypical endometrial hyperplasia after progesterone therapy showing germ-cell tumor-like differentiation. *Pathology International*, 54(6), 451–456. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2004.01644.x>
240. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.01.003>
241. Jadoul, P., & Donnez, J. (2003). Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. *Fertility and Sterility*, 80(6), 1315–1324. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14667859>
242. Cade, T. J., Quinn, M. A., Rome, R. M., & Neesham, D. (2010). Progestogen treatment options for early endometrial cancer. *BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 117(7), 879–884. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02552.x>
243. Gotlieb, W. H. (2013). Fertility preserving treatments for endometrial cancer: the unanswered questions. *Gynecologic Oncology*, 129(1), 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.02.031>
244. Signorelli, M., Caspani, G., Bonazzi, C., Chiappa, V., Perego, P., & Mangioni, C. (2009). Fertility-sparing treatment in young women with endometrial cancer or atypical complex hyperplasia: a prospective single-institution experience of 21 cases. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 116(1), 114–118. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.02024.x>
245. Niwa, K., Tagami, K., Lian, Z., Onogi, K., Mori, H., & Tamaya, T. (2005). Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 112(3), 317–320. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00398.x>
246. Park, H., Seok, J. M., Yoon, B. S., Seong, S. J., Kim, J. Y., Shim, J. Y., & Park, C. T. (2012). Effectiveness of high-dose progestin and long-term outcomes in young women with early-stage, well-differentiated endometrioid adenocarcinoma of uterine endometrium. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 285(2), 473–478. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-1959-x>
247. Koskas, M., Azria, E., Walker, F., Luton, D., Madelenat, P., & Yazbeck, C. (2012). Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated adenocarcinoma of the endometrium to preserve fertility. *Anticancer Research*, 32(3), 1037–1043. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22399629>
248. Ota, T., Yoshida, M., Kimura, M., & Kinoshita, K. (2005). Clinicopathologic study of uterine endometrial carcinoma in young women aged 40 years and younger. *International Journal of Gynecological Cancer : Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 15(4), 657–662. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2005.00129.x>

249. Wang, C.-B., Wang, C.-J., Huang, H.-J., Hsueh, S., Chou, H.-H., Soong, Y.-K., & Lai, C.-H. (2002). Fertility-preserving treatment in young patients with endometrial adenocarcinoma. *Cancer*, 94(8), 2192–2198. <https://doi.org/10.1002/cncr.10435>
250. Cormio, G., Martino, R., Loizzi, V., Resta, L., & Selvaggi, L. (2006). A rare case of choroidal metastasis presented after conservative management of endometrial cancer. *International Journal of Gynecological Cancer : Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 16(6), 2044–2048. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00730.x>
251. Ferrandina, G., Zannoni, G. F., Gallotta, V., Foti, E., Mancuso, S., & Scambia, G. (2005). Progression of conservatively treated endometrial carcinoma after full term pregnancy: A case report. *Gynecologic Oncology*, 99(1), 215–217. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.05.025>
252. Greenblatt, R. B., Gambrell, R. D., & Stoddard, L. D. (1982). The protective role of progesterone in the prevention of endometrial cancer. *Pathology, Research and Practice*, 174(3), 297–318. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7145772>
253. Park, J.-Y., Lee, S.-H., Seong, S. J., Kim, D.-Y., Kim, T.-J., Kim, J. W., ... Nam, J.-H. (2013). Progesterin re-treatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progesterin. *Gynecologic Oncology*, 129(1), 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.12.037>
254. Park, J.-Y., Seong, S. J., Kim, T.-J., Kim, J. W., Kim, S. M., Bae, D.-S., & Nam, J.-H. (2013). Pregnancy outcomes after fertility-sparing management in young women with early endometrial cancer. *Obstetrics and Gynecology*, 121(1), 136–142. <https://doi.org/http://10.1097/AOG.0b013e31827a0643>
255. Lowe, M. P., Bender, D., Sood, A. K., Davis, W., Syrop, C. H., & Sorosky, J. I. (2002). Two successful pregnancies after conservative treatment of endometrial cancer and assisted reproduction. *Fertility and Sterility*, 77(1), 188–189. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11779615>
256. Nakao, Y., Nomiyama, M., Kojima, K., Matsumoto, Y., Yamasaki, F., & Iwasaka, T. (2004). Successful Pregnancies in 2 Infertile Patients with Endometrial Adenocarcinoma. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 58(2), 68–71. <https://doi.org/10.1159/000078094>
257. Ogawa, S., Koike, T., Shibahara, H., Ohwada, M., Suzuki, M., Araki, S., & Sato, I. (2001). Assisted reproductive technologies in conjunction with conservatively treated endometrial adenocarcinoma. A case report. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 51(3), 214–216. <https://doi.org/10.1159/000052928>
258. Pinto, A. B., Gopal, M., Herzog, T. J., Pfeifer, J. D., & Williams, D. B. (2001). Successful in vitro fertilization pregnancy after conservative management of endometrial cancer. *Fertility and Sterility*, 76(4), 826–829. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11591422>
259. Althuis, M. D., Moghissi, K. S., Westhoff, C. L., Scoccia, B., Lamb, E. J., Lubin, J. H., & Brinton, L. A. (2005). Uterine Cancer after Use of Clomiphene Citrate to Induce Ovulation. *American Journal of Epidemiology*, 161(7), 607–615. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi084>
260. Dor, J., Lerner-Geva, L., Rabinovici, J., Chetrit, A., Levran, D., Lunenfeld, B., ... Modan, B. (2002). Cancer incidence in a cohort of infertile women who underwent in vitro

- fertilization. *Fertility and Sterility*, 77(2), 324–327. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11821091>
261. Jensen, A., Sharif, H., & Kjaer, S. K. (2009). Use of fertility drugs and risk of uterine cancer: results from a large Danish population-based cohort study. *American Journal of Epidemiology*, 170(11), 1408–1414. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp290>
 262. Silva, I. dos S., Wark, P. A., McCormack, V. A., Mayer, D., Overton, C., Little, V., ... MacLean, A. B. (2009). Ovulation-stimulation drugs and cancer risks: a long-term follow-up of a British cohort. *British Journal of Cancer*, 100(11), 1824–1831. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605086>
 263. Azim, A., & Oktay, K. (2007). Letrozole for ovulation induction and fertility preservation by embryo cryopreservation in young women with endometrial carcinoma. *Fertility and Sterility*, 88(3), 657–664. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.12.068>
 264. Yu, M., Yang, J., Wu, M., Lang, J., Huo, Z., & Shen, K. (2009). Fertility-preserving treatment in young women with well-differentiated endometrial carcinoma and severe atypical hyperplasia of endometrium. *Fertility and Sterility*, 92(6), 2122–2124. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.06.013>
 265. Wright, J. D., Buck, A. M., Shah, M., Burke, W. M., Schiff, P. B., & Herzog, T. J. (2009). Safety of Ovarian Preservation in Premenopausal Women With Endometrial Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 27(8), 1214–1219. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.8150>
 266. Sun, C., Chen, G., Yang, Z., Jiang, J., Yang, X., Li, N., ... Kong, B. (2013). Safety of ovarian preservation in young patients with early-stage endometrial cancer: a retrospective study and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 100(3), 782–787.e5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.05.032>
 267. Lee, T. S., Jung, J. Y., Kim, J. W., Park, N.-H., Song, Y.-S., Kang, S.-B., & Lee, H.-P. (2007). Feasibility of ovarian preservation in patients with early stage endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology*, 104(1), 52–57. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.07.003>
 268. Shamshirsaz, A. A., Withiam-Leitch, M., Odunsi, K., Baker, T., Frederick, P. J., & Lele, S. (2007). Young patients with endometrial carcinoma selected for conservative treatment: A need for vigilance for synchronous ovarian carcinomas, case report and literature review. *Gynecologic Oncology*, 104(3), 757–760. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.11.013>
 269. Choi, M. C., Jung, S. G., Park, H., Cho, Y. H., Lee, C., & Kim, S. J. (2013). Fertility preservation via photodynamic therapy in young patients with early-stage uterine endometrial cancer: a long-term follow-up study. *International Journal of Gynecological Cancer : Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 23(4), 698–704. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31828b5ba2>
 270. Foroulis, C. N., & Thorpe, J. A. C. (2006). Photodynamic therapy (PDT) in Barrett's esophagus with dysplasia or early cancer☆. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 29(1), 30–34. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2005.10.033>
 271. Hopper, C. (2000). Photodynamic therapy: a clinical reality in the treatment of cancer. *The Lancet. Oncology*, 1, 212–219. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11905638>
 272. Triesscheijn, M., Baas, P., Schellens, J. H. M., & Stewart, F. A. (2006). Photodynamic Therapy in Oncology. *The Oncologist*, 11(9), 1034–1044. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-9-1034>

273. Hillemanns, P., Wang, X., Staehle, S., Michels, W., & Dannecker, C. (2006). Evaluation of different treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): CO(2) laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy. *Gynecologic Oncology*, 100(2), 271–275. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.08.012>
274. Krimbacher, E., Zeimet, A. G., Marth, C., & Kostron, H. (1999). Photodynamic therapy for recurrent gynecologic malignancy: a report on 4 cases. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 262(3–4), 193–197. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10326640>
275. Lele, S. B., Piver, M. S., Mang, T. S., Dougherty, T. J., & Tomczak, M. J. (1989). Photodynamic therapy in gynecologic malignancies. *Gynecologic Oncology*, 34(3), 350–352. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2475393>
276. Yamaguchi, S., Tsuda, H., Takemori, M., Nakata, S., Nishimura, S., Kawamura, N., ... Nishimura, R. (2005). Photodynamic Therapy for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Oncology*, 69(2), 110–116. <https://doi.org/10.1159/000087812>