



ГИНЕКОЛОШКИ ТУМОРИ И ТРУДНОЋА



Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА



ИНСТИТУТ ЗА ОНКОЛОГИЈУ
И РАДИОЛОГИЈУ СРБИЈЕ

ГИНЕКОЛОШКИ ТУМОРИ И ТРУДНОЋА

Аутор:

Проф. др Весна Кесић

Уредник:

Др. сци. мед. др Ана Јовићевић

Издавач:

Институт за онкологију и радиологију Србије

Покровитељ:

Министарство здравља Републике Србије

Лектура:

Ана Ивковић

Прелом:

Наташа Ковачевић

ISBN-978-86-80401-43-0



ГИНЕКОЛОШКИ ТУМОРИ И ТРУДНОЋА

Весна Кесић

2021.

САДРЖАЈ

Гинеколошки тумори и трудноћа	3
Епидемиологија гинеколошких тумора	4
Рак грлића материце	4
Рак тела материце (ендометријума)	5
Рак јајника	7
Рак вагине и вулве	9
Онколошко лечење и ризик за настанак неплодности	10
Хирургија	10
Рак грлића материце	10
Рак тела материце (карцином ендометријума)	10
Рак јајника	11
Зрачна терапија	11
Хемиотерапија	11
Лечење гинеколошких тумора и очување плодности	14
Карцином грлића материце	15
Карцином ендометријума	16
Карцином јајника	17
Остале могућности очувања ферилитета – асистирана репродукција	19
Замрзавање јајних ћелија или ембриона	19
Остале методе за очување фертилитета	21
Трудноћа након лечења гинеколошких тумора	22
После ког периода жена може планирати трудноћу?	22
Да ли постоји ризик за компликације трудноће?	22
Гинеколошки тумори током трудноће	25

ГИНЕКОЛОШКИ ТУМОРИ И ТРУДНОЋА

Гинеколошки канцер је посебно деликатна врста канцера која утиче не само на физичке и психо-социјалне способности, већ и на изглед тела, сексуалне функције и будућу плодност (фертилитет). Обимни скрининг програми и раније дијагностиковање малигнух болести у гинекологији, повећали су преживљавање. Стотине хиљада жена у свету је излечено или живи са малигнуом болешћу много година. Због тога је у области гинеколошке онкологије, не само помоћ у решавању компликација лечења и очувању квалитета живота, већ и психолошки аспект бриге о пацијенткињама са малигнитетима гинеколошких органа, од посебног значаја.

Број младих жена које су лечене од канцера, а желе да роде је све већи, због померања старости у време првог порођаја. С друге стране, болест се чешће дијагностикује у раним стадијумима, када је лечење конзервативним методама све успешније, чак и код гинеколошког канцера. Сваке године, у Европи се у преко 150.000 жена старости од 20-45 година дијагностикује малигна болест. Захваљујући напретку у терапији током последњих 25 година, исход ових пацијенткиња је значајно побољшан, са укупном 5 – годишњом стопом преживљавања од преко 80%. Већина младих жена са дијагнозом рака може очекивати да ће живети деценијама по завршетку лечења, што многа животна питања, као што је будућа плодност чини све важнијим.



Малигна обољења су, међу најчешћим узроцима смрти у целом свету, а малигни тумори женских гениталних органа налазе се на једном од првих места по броју откривених случајева и броју умрлих жена. Свака пета жена оболела од малигне болести има један од тумора гениталних органа. Они заједно чине 20,94% свих случајева малигну обољења жене. Појединачно, грлић материце, тело материце и јајник су на трећем, четвртном и петом месту у укупном броју ново-откривених случајева малигну обољења. У односу на локализацију, најчешће се јавља карцином грлића материце (36,58%), затим тела материце (30,05%) и јајника (27,18%), док су најређи тумори стиднице (вулве) и роднице (вагине) (6,19%).

Рак грлића материце

Рак грлића материце се уопштено описује као болест неједнакости. То је последица изражених разлика у учесталости и смртности од ове болести, између развијених земаља и земаља у развоју. Укупно се у свету, сваке године, открије око пола милиона нових случајева рака грлића материце. Као континент, Европа не представља изузетак. У Европи је 2020. године пријављено 58 169 нових случајева рака грлића материце, што је скоро 11 на 100 000 жена. Преглед података за различите делове Европе показује више него двоструко већу учесталост у централној/источној Европи у поређењу са западном Европом. Ово је у највећој мери последица различитости у квалитету скрининга као и изложености факторима ризика од којих је најзначајнији инфекција Хуманим папилома вирусом (ХПВ)

У Србији, карцином грлића материце је, после карцинома дојке, најчешћа малигна болест жена. У 2002. години, са око 1000 нових случајева или 27,2 на 100 000 жена, Србија је била на првом месту у Европи. Од тада, захваљујући напорима за увођење организованог скрининга, учесталост рака грлића материце се смањује, али је према извештајима од 2020. године, Србија и даље међу првих пет земаља Европе. Подаци Регистра за рак из 2019. године говоре да се код нас, још увек открива више од 1000 нових случајева рака грлића материце годишње.

Старосна дистрибуција карцинома грлића материце раније је показивала типичан пораст после 30 година, са врхом учесталости код жена старосних група од 45 - 49 и 70 - 74 године. Последњих година врх у оболевању помера се према млађим старосним групама. Сада је у Европи 34%, а то је свака трећа жена којој се открије рак грлића материце, млађа од 45 година. У Србији, према подацима из 2019. године овај проценат је 18%.

Рак грлића материце развија се током више година и има премалигну фазу која се може открити, лечити и тако спречити настанак рака. Показано је да су премалигне и малигне промене грлића материце удружене са различитим факторима ризика, а то су: поједине гениталне инфекције, пре свега инфекција Хуманим папилома вирусима, пушење, сексуалне навике, начин живота, као и фактори везани за мушког партнера.

Инфекција Хуманим папилома вирусом (ХПВ) данас се сматра најважнијим фактором ризика и предусловом за настанак карцинома грлића материце. Овај вирус преноси се сексуалним путем и доводи до инфекције полних органа и аногениталне регије мушкараца и жена. У преко 90% случајева код здравих особа, ова инфекција нестаје спонтано. То је доказ да само ХПВ инфекција није довољна да се развије карцином. Да би код инфекције која траје почео процес карциногенезе, неопходни су додатни фактори од којих су најважнији ослабљен имунитет, пушење, дуготрајна примена оралних контрацептива, удружене инфекције и генетска предиспозиција.

Рак тела материце (ендометријума)

Карцином унутрашњег слоја материце (ендометријума) је најчешћа гинеколошка малигна болест у развијеним земљама. Током 2020. године код више од 600 000 жена у свету, дијагностикован је карцином ендометријума. Укупна смртност износи 1,7 до 2,4 случаја на 100.000 жена. Сматра се да ће, по учесталости, малигни тумори тела материце, превазићи карцином грлића материце, нарочито у земљама у којима се са успехом проводи скрининг за рак грлића материце.

Број нових случајева карцинома ендометријума у Европи био је 130.051 у 2020. години, или скоро 17 на 100 000 жена. Раније се више од 90% случајева карцинома ендометријума јављало код жена старијих од 50 година, у просечној старости од 63 година. У новије доба свака десета жена је још у репродуктивном периоду, а 3,6% жена са карциномом ендометријума је млађе од 45 година. Многе од њих желе да очувају плодност како би оформиле или прошириле свој упородицу. У Србији је у 2019 години 873 жене имало карцином ендометријума, 3.4 % их је било млађе од 45 година

Значајан пораст учесталости карцинома ендометријума у развијеним земљама тумачи се као резултат повећане употребе егзогенних естрогена у хормонској супституционој терапији жена у постменопаузи. Међутим, и у срединама у којима се естрогени ретко примењују због постменопаузалних симптома, такође је забележен пораст учесталости карцинома ендометријума. У новије време код све већег броја младих жена дијагностикује се атипична хиперплазија ендометријума која је преканцерозно стање.

Већина ових пацијенткиња има препознатљив извор вишка естрогена и обично показују карактеристичан клинички профил. Оне често имају висок индекс телесне масе (БМИ) са прекомерном телесном тежином (БМИ 25-30) или су гојазне (БМИ већи од 30). Такође често имају дијабетес, хипертензију, анамнезу примене Тамоксифена, нулипаритет, неплодност и неправилне менструалне циклусе и/или полицистичну болест јајника. Код малог броја пацијенткиња, у око 5-10%, случајева, карцином ендометријума је повезан са генетским факторима. Ови тумори појављују у породицама са *Lynch II* синдромом (наследни крацином дебелог црева, ендометријума, желуца, јајника) и имају лошије прогностичке факторе и гори клинички исход.

Рак јајника

Рак јајника је седма по учесталости малигна болест жена у свету са скоро 380.000 нових случајева дијагностикованих у 2020 години. Више од пола милиона жена живи са оваријалним канцером. Просечна учесталост новооткривених малигих тумора јајника у свету је 7 на 100 000 жена и већа је у развијеним регионима у односу на неразвијене. Србија је на другом месту у Европи са учесталошћу од 14.9 на 100 000 жена.

Малигни тумори јајника (канцер оваријума) су најчешћи узрок смрти међу гинеколошким малигнитетима (до 52%) и представљају пети водећи узрок смрти од канцера у жена. Ова болест се јавља у свим животним добима, али после 40. године њена учесталост нагло расте, тако да је највећа у животном добу од 50 до 59 година. Ипак, проценат жена млађих од 45 година је 12%, а међу њима је велики број оних које желе да очувају могућност рађања.

Епителни оваријални канцер одликује презентација у узнапредовалом стадијуму и лоше опште преживљавање. Стопа 5-годишњег преживљавања после дијагнозе оваријалног канцера је између 30-40%. Мали број пацијенткиња у којих је болест дијагностикована у I стадијуму има добру прогнозу, са 5-годишњим преживљавањем које достиже 80-90%. Нажалост, већина оваријалних тумора даје симптоме тек у узнапредовалом стадијуму, када је 5-годишње преживљавање мање од 20%.

Највећи број оваријалних канцера је непознатог узрока. Показано је да старије животно доба и фактори повезани са несупримираном овулацијом, као што су рана менопауза, нулипаритет или мањи број трудноћа, повећавају ризик за настанак оваријалног канцера. Такође, хормонални фактори, изложеност индустријским полутантима (талку и азбесту) или исхрана са много масти доводе се у везу са настанком ових тумора.

Касна менопауза и нерегуларни менструални циклуси могу да смање ризик од настанка болести, док је улога хормонске супституционе терапије у менопаузи и лекова који се примењују у лечењу неплодности третмана још увек нејасна. Козметичка примена талка и неки аспекти исхране (тј засићене масти, рафинисани угљени хидрати) су повезани са повећаним ризиком за настанак болести, док употреба поврћа смањује овај ризик.

Концепт канцера као генетског поремећаја, сада је већ добро познат и постоје уверљиви докази да је канцер последица абнормалности гена који нормално контролишу раст и диференцијацију ћелија. Жене са позитивном породичном анамнезом оваријалног канцера имају значајно повећан ризик за настанак ове болести у поређењу са женама без овакве анамнезе. Око 5-10% оваријалних канцера је последица наслеђене склоности на настанак тумора. Већина случајева наследне склоности ка настанку оваријалних канцера последица мутација у BRCA 1 и BRCA 2 генима. Остале гене који су одговорни за наследну склоност овим болестима треба тек идентификовати. Мали део наследних канцера је последица осталих синдрома као што су *Li-Fraumeni* синдром, *Cowden*-ова болест или хередитарни не-полипозни колоректални канцер (*Lynch*-ов синдром). Жена без породичне анамнезе оваријалног канцера има ризик од 1 у 55 да у животу добије канцер јајника. Овај ризик се повећава десет пута уколико у породици постоје наследни тумори.



Рак вагине и вулве

Карцином вагине и вулве су раније били ретки малигни тумори који су се јављали у старијем животном добу. Данас, када је инфекција Хуманим папилома вирусом (ХПВ), широко присутна у популацији, премалигне, па и малигне промене ових органа налазе се и код младих жена. Фактори ризика исти су као и за карцином грлића. ХПВ инфекција је неопходан, али не и довољан фактор за настанак канцера. За настанак болести неопходни су и додатни фактори, а то су: поједине гениталне инфекције, пре свега инфекција Хуманим папилома вирусима, пушење, сексуалне навике, начин живота, као и фактори везани за мушког партнера. Генитална ХПВ инфекција код жена се претежно добија у адолесценцији, са врхом учесталости код жена старости 25 година или мање, а смањује се у старијим старосним групама, посебно након 35 година.

Преканцерозне промене вулве јављају се код 2,5 до 8,8 на 100.000 жена годишње и код њих постоји ризик за прогресију у инвазивни карцином. Код жена млађих од 35 година које су лечене од преканцероза вулве стопа прогресије до инвазивног карцинома је од 5% до 10%.

Преканцероза вагине је редак ентитет међу премалигним лезијама доњег гениталног система, са инциденцом приближно 100 пута мањом од оне за преканцерозне промене грлића материце. Уопштено, промене вагине тешког степена чине само 0,4% интраепитених лезија доњег гениталног система жена, са учесталошћу од 0,2 до 2 на 100.000 жена годишње. Оно што представља проблем је повећавање учесталости прекурсорских лезија вагине код млађих жена. Није добро проучен стварни потенцијал ових промена да напредују ка инвазивном карциному вагине, али има података да тај процентат износи од 2% до 7%.

ОНКОЛОШКО ЛЕЧЕЊЕ И РИЗИК ЗА НАСТАНАК НЕПЛОДНОСТИ

Стандардно лечење малигне болести подразумева хируршко отклањање оболелог органа или примену метода као што је зрачење или хемиотерапија које доводе до губитка функције органа. Лечење у гинеколошкој онкологији, утиче не само на квалитет живота у психо-социјалном и сексуалном смислу, већ и на пољу остваривања потомства. Жене млађе од 50 година, лечене од канцера имају већи психолошки морбидитет од старијих, а питање плодности (фертилности) је један од проблемима који их највише узнемиравају.

Хирургија

Стандардно хируршко лечење гинеколошких тумора подразумева одстрањивање материце, јајовода и јајника (хистеректомија са обостраном аднексектомијом).

Рак грлића материце

Хируршко лечење карцинома грлића материце, примењује се у раном стадијуму – онда када је болест ограничена само на грлић материце. Уобичајена операција је проширена хистеректомија са одстрањивањем лимфних чворова мале карлице. Онда када је болест проширена изван грлића материце примењује се зрачна терапија комбинована са хемиотерапијом.

Рак тела материце (карцином ендометријума)

Стандардни поступак за лечење атипичне хиперплазије или раног карцинома ендометријума ових болести је хистеректомија са обостраном аднексектомијом.

Рак јајника

Хирургија је примарна терапија код рака јајника, без обзира колико је болест напредовала. Основни циљ хируршког лечења код карцинома јајника је одстранити што је више могуће тумора. Највећи успех постиже се уколико се одстране све оком видљиве туморске масе. Да би се ово постигло, у многим случајевима, поред хистеректомије са аднексектомијом, неопходно је одстранити и друге делове трбушних органа. Ово су велике операције после којих следи дуг опоравак.

Зрачна терапија

Примарна радикална зрачна терапија проводи се применом спољашњег зрачења/транскутано и унутрашњег зрачења (вагиналним приступом-брахитерапија). Са усавршеним техникама зрачења, посебно чешћом применом брахитерапије, уочена су побољшања у локалној контроли раста тумора, односно смањење стопе рецидива и продужено преживљавање. Када је у лечењу потребно применити зрачну терапију, нема услова за очување плодности.

Хемиотерапија

Адјувантна терапија је значајна за спречавање повратка болести, односно појаве метастатских лезија, али може имати нежељена дејства на друге органе и органске системе. Једно од њих је поремећај функције јајника (оваријална дисфункција) која може смањити могућност да жена затрудни после лечења и бити узрок бројних проблема у каснијем животу пацијенткиње. Велики број младих жена, које због лечења малигних болести треба да приме хемиотерапију, заинтересоване су да знају више о свом репродуктивном потенцијалу после третмана. Због тога је и ефекте на функцију оваријума неопходно у потпуности објаснити младим пацијенткињама које желе још да рађају и од њих добити пристанак за примену ове терапије.

Хемиотерапија може довести до оштећења гонада (јајника), а степен тог оштећења је у јакој корелацији (поред типа агенса, кумулативне дозе и старости пацијенткиње) са бројем различитих цитотоксичних лекова који су примењени. Стога постоји теоретски ризик да хемиотерапија, нарочито са више лекова, може смањити будући фертилитет. Директно делујући на оваријум, хемиотерапеутици уништавају и елиминишу примордијалне фоликуле, и фоликуле у раној фази развоја, узрокујући губитак менструације (аменореју). Дуго се мислило да су незрели фоликули мање осетљиви од зрелих фоликула на дејство хемиотерапеутика и да је хемијска менопауза ретка код адолесцената или млађих пацијената. Показано је међутим, да чак и у одсуству строго дефинисане оваријалне инсуфицијенције, поједине жене, после хемиотерапије, имају различите степене кратко и/или дуготрајне дисфункције јајника, вероватно као последицу деструкције одређеног броја оваријалних фоликула.

Хемиотерапија се код лечења малигних тумора гинеколошких органа примењује само у ретким случајевима раног стадијума болести јајника, где постоје услови за очување плодности, и где је сврха додатне хемиотерапије само да смањи ризик од рецидива болести.

Међутим и лечење тумора других органа или органских система, ако оно укључује хемиотерапију, може оставити трајне последице по функцију јајника. Канцер дојке и малигнитети хематопоеетског система су најчешћи тумори жена пременопаузног доба. Стандардна терапија за обе ове врсте тумора укључује хемиотерапију. Режији који се примењују су различити, као и врсте цитостатика, али касни ефекти на фертилну функцију су им заједнички.

Према наводима из литературе хемиотерапија једним цитостатиком (сингл-агенс хемиотерапија), после 6 месеци од успешног третмана, нема утицаја на будући фертилитет. Стопа спонтаних побачаја и конгениталних малформација у будућим трудноћама није повећана, нити је угрожен каснији развој детета. Последице примене више агенаса су много теже. Испитивање репродуктивног исхода после цитотоксичне хемиотерапије са више лекова, показало је да су жене које су примиле три или више цитостатика, имале мању вероватноћу да роде живо дете, у односу на оне које су примале један лек сам или удружен са још једним леком.



ЛЕЧЕЊЕ ГИНЕКОЛОШКИХ ТУМОРА И ОЧУВАЊЕ ПЛОДНОСТИ

Иако је неплодност честа последица лечења малигне болести, у почетним фазама лечења забринутост у вези ње је обично споредна у односу на бригу о преживљавању. И док проблем плодности можда није на првом месту у време постављања дијагнозе, током времена он постаје све важнији. Инфертилност која је последица лечења канцера има велики утицај на квалитет живота. Жена са дијагнозом рака мора обрадити комплексне информације о даљем лечењу. Имајући у виду да лекари често не расправљају са својим пацијентима о овим питањима, пропуст да се покрене разговор о будућем фертилитету, жене могу навести на закључак да се фертилитет не може очувати.

Основни принцип очувања плодности код младих жена којима је дијагностикована малигна болест је сачувати живот жене, односно применити облик лечења које неће угрозити преживљавање. То је међутим, могуће само код веома раних облика болести, онда када је карцином откривен на самом почетку.

Пацијенткиња, пре свега, мора добити тачне информације о могућностима лечења у случајевима када је хируршким методама могуће отклонити само део гинеколошких органа и тако сачувати могућност рађања. Рађање је један од најважнијих животних циљева многих жена, а очување плодности је веома важан фактор у укупном квалитету живота преживелих од рака.

Карцином грлића материце

Од рака грлића материце често оболевају младе жене. Могућност очувања плодности постоји код оних којима је болест дијагностикована у фази микроинвазивног (мањег од 5mm) или малог инвазивног (мањег од 2 cm) карцинома грлића материце.

Према важећој класификацији карцинома грлића микоринвазивни карцином је тумор који има дубину продора мању од 5mm испод површног епитела и ширину мању од 7mm. У овом стадијуму присуство метастаза утврђено је у мање од 0.1% случајева, те се због тога сматра да је конизација (одстрањивање дела грлића у облику конуса) успешан третман код оних жена које желе да очувају фертилитет. Ако је конизација дефинитивни вид третмана, ивице конуса морају бити здраве. Могуће је чак урадити и ексцизију омчицом (*Loop* електроексцизија) уколико је узорак адекватан (довољне величине и ресекционих маргина које дозвољавају поуздану хистолошку процену).

За очување плодности код малог инвазивног крацинома грлића материце, примењује се поступак радикалне трахелектомије којом се одстрањује цео грлић (а чува тело материце), ткива око њега и лимфни чворови мале карлице. Хируршки приступ радикалној трахелектомији може бити абдоминални и вагинални. Такође, ова операција се може урадити и лапароскопским путем. Сама процедура је повезана са ниском стопом компликација, добрим онколошким исходом, високим процентом трудноћа које дођу до трећег тромесечја и рађањем беба у термину. Услови који морају бити испуњени за ову процедуру су веома строги и односе се на хистолошку врсту тумора, локални налаз, стање лимфних чворова, али и године пацијентиње и евентуални претходни стерилитет. У последње време, код млађих пацијенткиња са карциномом грлића већим од 2cm у пречнику или инфилтрацијом строме више од половине све се чешће помиње лечење прво хемиотерапијом (неoadјуватном хемотерапијом - НАЦТ), а затим када се смањи тумор, трахелектомијом или конизацијом.

Карцином ендометријума

Код младих пацијенткиња којима је дијагностикована атипична хиперплазија (премалигно стање) или рани карцином ендометријума, а које су у репродуктивном добу и имају изражену жељу за очувањем фертилитета, у току последње деценије почео је да се примењује конзервативни приступ лечењу. Овај приступ подразумева вишемесечну примену хормонске терапије, која у три четвртине случајева доведе до нестанка болести. Основни циљ ове терапије је очување могућности рађања.

Да би се уопште могло разматрати конзервативно лечење атипичне хиперплазије или раног карцинома ендометријума, неопходно је да болест испуњава јасно дефинисане услове – да захвата само површну слузницу материце (ендометријум) и да је повољног хистолошког типа. Захватање ендометријума може се проценити прегледом магнетном резонанцом, али овај преглед није потпуно поуздан, јер се њиме не може увек видети микроскопско ширење карцинома у ткиво испод слузнице (миометријум). Тип и диферентованост тумора се утврђује хистолошким прегледом материјала који је добијен експлоративном киретажом. Све ове елементе пре почетка евентуалног лечења, детаљно проверава тим лекара различитих специјалности.

У различитим студијама примењивани су различити терапијски протоколи, засновани на давању хормона погестерона у различитим облицима. Прогестерон има супресивно деловање на други важан женски хормон – естроген, који доводи до раста слузокоже материце (ендометријума). Конзервативна терапија хиперплазије или раног карцинома ендометријума код младих пацијенткиња које желе да роде, доводи до регресије у 3 од 4 пацијенткиње (76,2% случајева). До повратка болести долази у 40.6% случајева. Процент жена које су имале порођај после лечења је 28%.

Терапијски протокол који је у примени код нас је примена прогестеронске спирале током 6 месеци, уз давање инјекције *GnRH* аналога једном месечно. Прогестерон којим је обложена спирала има локално деловање на слузокожу материце, а *GnRH* аналози су супстанце сличне хормонима хипофизе које смањују функцију јајника и производњу естрогена током трајања терапије. Нису забележене веће компликације, нити непожељни ефекати овог третмана (мада су могући нежељени ефекти давања *GnRH* аналога симптоми менопаузе, промене у расположењу и либиду, осетљивост или напетост груди, сувоћа вагине, болови у костима, проблеми са сном, акне, опстипација или пролив).

Конзервативна (хормонска) терапија раног карцинома ендометријума, иако успешна у великом броју случајева, ипак је само привремени приступ лечењу, чији је једини циљ постизање услова за трудноћу. Због тога се пацијентиње које су имале овакво лечење саветују да што пре покушају да остану у другом стању, или се упућују у програм асистираних репродукције. Уколико се успешно оствари трудноћа, после порођаја саветује се хистеректомија. С обзиром да се ради о младим женама, јајници могу бити сачувани.

Карцином јајника

Поштедна хирургија код лечења раних стадијума карцинома јајника се примењује код жена млађих од 40 година, које треба да буду потпуно информисане о могућим ризицима овог вида лечења које није стандардна терапија, уз обавезну сагласност пацијенткиње за пажљиво праћење након лечења. Само у I стадијуму тумора и код повољног хистопатолошког налаза може се приступити поштедној хирургији у лечењу малигнух тумора јајника. Операцијом се отклања јајник и јајовод, са стране на којој се тумор налази и узимају сви неопходни узорци како би се могао са сигурношћу одредити стадијум болести.

Поштедна хирургија код карцинома јајника није могућа када:

- је болест проширена изван јајника
- ако се ради о хистолошки агресивним типовима тумора,
- присуству обостраних тумора јајника
- или постојању истовременог карцинома ендометријума.

Код пацијенткиња којима је утврђено присуство генетских мутација, а које желе очување фертилитета, потребан је посебан опрез.



ОСТАЛЕ МОГУЋНОСТИ ОЧУВАЊА ФЕРИЛИТЕТА – АСИСТИРАНА РЕПРОДУКЦИЈА

Онда када није могуће сачувати плодност хируршким методама или када је потребно применити хемиотерапију, пацијенткињу и њеног партнера треба упознати са све већим успехом лечења неплодности уз помоћ репродуктивних технологија. Данас су технике за очување плодности пре почетка лечења рака веома развијене. Већина жена може да одложи лечење рака за неколико дана, док се ткиво јајника не уклони хируршким путем, или до две до три недеље, како би се могао одржати циклус стимулације јајника и сакупити ооцити (јајне ћелије). Ове јајне ћелије се могу сачувати у неоплођеном стању криопрезервацијом или се могу користити за стварање ембриона који се затим чува криопрезервацијом. Поред тога, потребно је дати информације о савременим опцијама за потпомогнуту оплодњу, укључујући и репродукцију уз помоћ треће стране. Репродукција независна од пацијента укључује донацију ооцита и сурогат мајке. Нове репродуктивне технологије постају све доступније и успешније и могу дати наду онима који немају друге могућности трудноће. Ове информације треба да буду део информисане сагласности, коју пацијент потписује пре почетка лечења.

Замрзавање јајних ћелија или ембриона

Развој процедура вантелесне оплодње и увођење криопрезервације обезбедили су замрзавање и чување јајних ћелија и ембриона. Уколико је прихватљива опција, замрзавање ембриона има најбољи исход за пацијента и успешно се користи у великом броју центара. Све остале методе се сматрају експерименталним и њихова примена захтева даље усавршавање и проверу ефикасности и безбедности.

Замрзнути ембриони имају високу стопу преживљавања после отапања од 35-90 %, и задовољавајућу високу стопу живорођености од 27,7% по смрзнутом ембриотрансферу. Студије које су пратиле децу рођену из ових процедура потврђују њихов нормалан развој. Овај поступак неприкладан је за пацијенткиње код којих се болест јавља веома рано, пре пубертета, у адолесцентном добу или код жена без мушког партнера. У тим случајевима добра алтернатива је замрзавање ооцита јер се њоме избегава потреба за сперматозоидима ради замрзавања ембриона. Недостаци ове методе произлазе из особина јајне ћелије које је чине осетљивијом на замрзавање. Због величине јајне ћелије, која представља највећу ћелију у људском организму, постоји висок ризик оштећења код замрзавања и отапања ооцита. Стопа живорођености са замрзнутим јајним ћелијама порасла је од 2% на 6% захваљујући унапређивању техника замрзавања и отапања.

Замрзавање ембриона или јајних ћелија захтева стимулацију јајника како би се добио довољан број зрелих јајних ћелија. Код замрзавања ембриона потребна је још и сперма мушкарца, партнера или донора. Природним циклусом добија се најчешће само једна јајна ћелија по циклусу, а стопа постигнутих трудноћа је веома мала. Стандардни поступак оваријалне стимулације и прикупљања ооцита захтева одређени временски период који може износити и неколико недеља. Ово је тешко прихватљиво код агресивних малигнитета (неки типови леукемије, лимфома или саркома или узнапредовали тумори) када постоји потреба за брзим започињањем терапије. Сем тога стимулација јајника је праћена високим вредностима естрогена што није лако прихватљиво за пацијенткиње са естроген-зависним туморима као што су карциноми дојке или ендометријума, као ни оне са синдромом полицистичних јајника које имају ризик за настанак хиперстимулације. У превазилажењу овог проблема уводе се нови стимулацијски протоколи који показују задовољавајуће резултате, без пратећих нежељених ефеката стандардних протокола. Испитивања су показала да стимулација јајника углавном није повезана са већом учесталошћу рецидива болести.

Остале методе за очување ферилитета

Криопрезервација оваријалног ткива и аутотрансплантација је метода за очување ферилитета која не захтева одлагање онколошког третмана. Ткиво јајника за замрзавање се може узети лапароскопијом или лапаротомијом непосредно пре започињања онколошког третмана. Поступак презервације оваријалног ткива најчешће подразумева узимање дела ткива једног јајника. У случајевима када се очекује тешко оштећење јајника може се ексцидирати и цео оваријум. По завршетку онколошког третмана у циљу остваривања жељене трудноће замрзнуте траке оваријалног ткива се отапају и трансплантирају пацијенткињи. Више студија је до данас потврдило поновно успостављање ендокрине функције јајника после трансплантације, без обзира на локализацију, али не и развој фоликула. Због тога ова метода још увек није широко примењена и захтева даља испитивања.

Још два могућа приступа очувању функције јајника су хормонска супресија јајника и хируршко премештање јајника (транспозиција).

Супресија јајника подразумева примену лекова који блокирају лучење гонадотропина од стране хипофизе (ГнРХ аналога) и тиме супримирају функцију јајника, чиме се јајник штити од штетних хемотерапије или зрачења. Идеја је настала пошто је примећено да су јајници код девојчица пре пубертета мање осетљиви на цитотоксични ефекат хемиотерапије. ГнРХ аналози се користе као вид заштите јајника код млађих пацијенткиња, иако постоје бројне дилеме и неслагања по питању њиховог заштитног ефекта или потенцијалног ризика, нарочито код жена са хормон-зависним туморима. Остали облици супресивне терапије, примена оралних контрацептива или прогестагена, нису показали протективни ефекат на јајнике.

Транспозицијом јајника постиже се заштита јајника од штетног утицаја зрачне терапије. Овом хируршком интервенцијом се јајници најчешће премештају изван поља зрачења. Лапароскопски приступ је брз, минимално инвазиван и ефикасан начин за извођење ове процедуре. После транспозиције, трудноћа се обично може остварити поступком асистиране фертилизације.

ТРУДНОЋА НАКОН ЛЕЧЕЊА ГИНЕКОЛОШКИХ ТУМОРА

Саветовање пацијената у вези са будућом плодношћу треба да обухвати разговор не само о нежељеним ефектима лечења на плодност, већ и о току будуће трудноће и потенцијалним ризицима за дете. Психосоцијалне студије показују да су жене након лечења од малигнитета, имале дуготрајне страхове о својој способности да носе нормалну трудноћу. Такође су биле забринуте да би трудноћа могла повећати ризик од поновног појављивања болести. Ако остану трудне, жене се додатно боре са бригом о здравственим ризицима трудноће и ризику од могућих генетских проблема код деце.

После ког периода жена може планирати трудноћу?

У првим годинама након лечења малигне болести, постоји могућност појаве субклиничких метастаза, као и престанка ремисије болести, због чега се трудноћа не препоручује у том периоду. Дужина периода зависи од врсте болести као и примењене терапије, али је уопштени став да се након двогодишњег праћења може планирати потомство.

Током првих година након лечења малигнитета, препоручије се контрацепција углавном интраутериним улошком, док хормонску терапију треба изоставити осим у случајевима пацијенткиња лечених од малигнух трофобластних болести.

Да ли постоји ризик за компликације трудноће?

Једна од главних дилема у планирању потомства код пацијенткиња лечених од малигнух болести, јесте утицај трудноће као стања измењеног хормонског статуса на повратак болести. Према подацима из савремене литературе још нема сигурне потврде да је измењен хормонски статус у трудноћи реактивирао тумор и неповољно утицао на преживљавање, чак и код жена које су имале естроген зависне туморе као што је карцином дојке.

Жене које се лече од малигне болести могу се, такође, плашити да њихово сопствено здравље није довољно добро да би успешно изнеле трудноћу. Ако дође до трудноће, жене могу бити узнемирене због страха да ће имати нездраво потомство. Већи број студија показује да нема значајног пораста учесталости спонтаних побачаја, интраутерине смрти плода или појаве малформација након лечења хемиотерапеутицима. Највећи број трудноћа остварених након лечења малигнух тумора, показује да је могуће остварити здраво потомство.

Не постоји повећан ризик од генетских болести код деце чији је родитељ претходно лечен од малигнитета. Међутим, када се пацијенткињама које су раније лечене од рака саветују у вези са планираном трудноћом, прво се мора размотрити да ли постоји ризик да се тумор наследи. Породична историја је кључна, укључујући пуну породичну историју супружника.

Клиничари, истраживачи и удружења особа лечених од рака, почињу да признају неплодност као касни ефекат третмана рака, који негативно утиче на квалитет живота младих онколошких болесница, као и важност коју за ове жене има изградња породице. Прихватање оправданости за такву забринутост, препорука је да се са пацијентима размотри ризик за настанак неплодности после лечења малигне болести. Они треба да буду припремљени да разговарају о различитим могућностима очувања плодности или да буду упућени специјалисти за репродуктивну медицину.

Приликом саветовања пацијенткиња, (које се тиче будуће плодности) требало би у разговор укључити могућност о нежељеним ефектима третмана на плодност, и току будуће трудноће и потенцијалним ризицима за дете. Због тога је, не само помоћ у решавању компликација лечења и очувању квалитета живота, већ и психолошки аспект бриге о пацијенткињама са малигнух болестима, од посебног значаја.

Препознавање и збрињавање анксиозности и депресије у пацијенткиња са канцером је приоритет који има за циљ побољшање квалитета њиховог живота. Информисање жене и чланова породице о разним аспектима болести, како медицинским, тако и психолошким, може значајно допринети спречавању настанка, или ублажавању психолошких проблема код пацијенткиње и њене породице.

Мултидисциплинарни тим који укључује гинеколога-онколога, специјалисту репродуктивне медицине, медијалног онколога, патолога, као и специјалисте свих других области укључених у лечење, а нарочито психолога и социјалног радника, треба да брине о пацијенткињи и њеној породици, пружи им праве информације и води их кроз процес одлучивања. Таква стратегија мора бити прилагођена сваком случају појединачно и мора да поштује жеље пацијенткиње. Коначна одлука требало би да буде производ разумевања могућности за лечење болести, медицинског савета, признања личних вредности и уверења пацијенткиње и свести о доступним могућностима за остварење целог процеса.



ГИНЕКОЛОШКИ ТУМОРИ ТОКОМ ТРУДНОЋЕ

Малигне болести по правилу настају у старијем животном добу. Међутим, како све више жена одлучује да одложи трудноћу, удруженост трудноће и малигне болести може се очекивати све чешће. Током последње деценије старост у време првог порођаја у Европи, је порасла, и данас у многим земљама достиже 30 година.

Учесталост канцера у трудница је слична оној у популацији осталих жена истог животног доба. Ризик да ће трудноћа бити удружена са малигном болешћу износи око 0,1% (1 случај на сваких 1000 порођаја). У трудноћи најчешће се срећу карциноми дојке и грлића материце, затим меланом, лимфоми и леукемије, карциноми желуца и ректума и саркоми костију и меких ткива. Тумори репродуктивних органа (гинеколошких и дојке) чине две трећине свих случајева удружених са трудноћом.

Лечење канцера у трудноћи је посебно компликовано, јер пацијенткиња мора да изабере, (или има осећај да мора бирати), између сопственог живота и живота свог још нерођеног детета. И дијагностичке и терапеутске интервенције морају се изводити пажљиво, имајући у виду удружене факторе ризика и за трудницу и за фетус.

Малигна болест удружена са трудноћом доноси низ специфичних проблема, а то су:

- Тешкоће у дијагностиковању и одређивању стадијума болести
- Ризик од терапеутских интервенција током трудноће
- Супортивна нега труднице са канцером
- Психо-социјалне и етичке дилеме

У поступку код малигнух тумора у трудноћи нема много избора и ни један од њих није идеалан. Током последњих година дошло је до напретка у лечењу малигне болести у трудноћи, од потпуног занемаривања трудноће и честих, одмах обављаних прекида трудноће, до много озбиљнијег приступа који има за циљ да смањи ризик од онколошких компликација за мајку, а да при том сачува дете.

Уопштено, постоје три опције. Прва је одложити третман до времена када се дете може безбедно родити. За мајку ово је ризик који је тешко измерити. То такође значи да ће морати да брине за јако малу, превремено рођену бебу у исто време када трпи због нежељених дејстава третмана канцера. Ова опција је више прихватљива што је мањи ризик који представља канцер, и што је већа трудноћа.

Друга могућност је завршити трудноћу како би се омогућило започињање лечења. Ово је најсигурнији избор за мајку. Међутим, за неке жене абортус је неприхватљив. Ако се ради о малој трудноћи одлука је обично лакша.

Трећа могућност је лечити канцер што је ефикасније могуће и у исто време наставити трудноћу. Ово је најоптималнији приступ, али захтева пажљиву процену свих фактора који могу утицати и на мајку и на плод.

Фактори који утичу на поступак са трудницом која има малигну болест су:

- Старост гестације- виталност фетуса
- Стадијум канцера и удружена прогноза
- Могући негативни утицај третмана на фетус укључујући потенцијалне касне проблеме
- Ризик за мајку од одлагања терапије како би се омогућило постизање виталности фетуса
- Ризик за фетус од ранијег породјаја како би се омогућила терапија канцера на време
- Могућа потреба да се прекине трудноћа у раном стадијуму како би се дозволиле најоптималније могућности да се лечи малигнитет

Брига о трудници са гинеколошким канцером је екстремно комплексна и представља велики изазов. Она неизоставно захтева мултидисциплинарни приступ са блиском сарадњом гинеколога-онколога, перинатолога и неонатолога.

Једна од основних дилема које се постављају по добијању дијагнозе малигне болести у трудноћи је да ли треба обавити прекид трудноће. Основни проблеми у одлучивању о овом питању су одсуство препорука и чињеница да коначне одлуке често нису једноставне. Сви постаје још теже када се канцер дијагностикује у првом триместру. Сем тога још увек је, и у стрчуној јавности, уврежено мишљење да канцер и материнство не могу ићи заједно. У највећем броју случајева није неопходно прекинути трудноћу, чак и ако се малигна болест открије у почетку трудноће.

Ипак, има стања у којима је прекид трудноће неопходан, и то су:

- Примарни агресивни канцер дојке
- Узнапредовали канцер дојке
- Узнапредовали стадијум лимфома
- Акутна леукемија

Малигна болест у трудноћи компликује поступак и са канцером и са трудноћом. Правилно процењивање сврсисходности настављања или прекидања трудноће у свакој појединачној клиничкој ситуацији, као и одређивање адекватне методе лечења заснива се више на прилагођавању сваком случају посебно, него на примени стандардних шема и прилаза. При том на првом месту треба да буде здравље жене, а потом морају бити узете у обзир могућности повољног исхода трудноће.

Четири златна правила за лечење малигних болести у трудноћи су:

- Мора се мислити о добробити мајчиног живота
- Мора се лечити излечива малигна болест
- Мора се заштитити фетус од штетних ефеката лечења
- Мора се покушати све да се сачува репродуктивни систем жене.

План поступка мора бити формулисан у медицинским, моралним, етичким, правним и религиозним оквирима прихватљивим за пацијенткињу. Помоћ жени да направи избор захтева апсолутну искреност и најтачнију информацију. Начин на који се саопшти информација утицаће на одлуку коју ће пацијент донети. За поступак са малигном болешћу у трудноћи, неопходно је не само научно знање базирано на чињеницама, већ и знање о ризицима удружени са лечењем. Од великог значаја је умеће у комуникацији са пацијентом и надасве велика доза хуманости.

Брошура је припремљена у склопу пројекта Института за онкологију и радиологију Србије **„Знањем против рака“** под покровитељством Министарства здравља Републике Србије, програм 1802 „Превенција и контрола водећих хроничних незаразних обољења“ пројекат 0002 – Подршка активностима здравствених установа у области онколошке здравствене заштите“ у 2021. години.