

КАРЦИНОМ ЈАЈНИКА НАКОН ФЕРТИЛИЗАЦИЈЕ *IN VITRO*

Вера МИЛЕНКОВИЋ, Радмила СПАРИЋ, Милан ДОКИЋ,
Спасоје ПЕТКОВИЋ, Јасмина АТАНАЦКОВИЋ

Институт за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Контроверзна су мишљења о односу између неплодности, употребе лекова за индукцију овулације и ризика за настанак карцинома јајника. Интерпретација ове везе је отежана чињеницом да је неплодност, сама по себи, фактор ризика за настанак ове болести. Приказујемо болесницу стару 30 година која је оперисана на Институту за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије у Београду због муцинозног аденокарцинома јајника непосредно након стимулације овулације током поступка фертилизације *in vitro*. Имајући у виду чињеницу да још нема довољно података из епидемиологије који би са сигурношћу указивали на повезаност примене лекова у лечењу неплодности и настанка карцинома јајника, неопходна је детаљна евалуација неплодних болесница, како пре, тако и у току и после лечења неплодности. Такође, потребно је ове болеснице упознати с потенцијалним и, барем за сада, недовољно познатим ризицима за настанак малигнитета женских полних органа у току и после лечења.

Кључне речи: карцином јајника, стимулација овулације

УВОД

Доказано је да су неплодност код жена и малигне болести женских полних органа значајно повезани. Такође, зна се да постоји удруженост малигну тумора јајника са ниским паритетом и неплодности, као и раном менархом и касном менопаузом. Одатле потиче и хипотеза да промене које се дешавају у епителу јајника у току овулације доводе до веће вероватноће за настанак спонтаних мутација, које могу водити настанку онкогеног фенотипа [1, 2]. Исто тако, хормони за репродукцију могу допринети настанку малигну тумора јајника [3]. Муцинозни тумори чине око 10-15% свих тумора јајника. Од тога 75-80% су бенигни тумори, 10-15% су тзв. *borderline* тумори, а 5-10% су малигни тумори [4]. Муцинозни аденокарциноми су релативно ретки и чине 5-10% примарних малигну тумора јајника, а најчешће настају током четврте и пете деценији живота [4].

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница, стара 30 година, примљена је на Институт за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије у Београду због болова у трбуху, фебрилног стања и аднексног тумора, који је настао после стимулације овулације и који је пунктиран четири дана пре пријема. Болесници је осам година раније урађена аднексектомија због муцинозног цистаденофиброма левог јајника, а три године пре пријема у установу цистектомија због серозног цистаденома десног јајника. Током лечења неплодности подвргнута је поступку стимулације овулације у три наврата у претходних годину дана, уз пероралну хормонску контрацепцију између циклуса стимулације.

Клиничка слика је указивала на синдром инфекције са знацима перитонеумског надражаја. При пријему болесница је била фебрилна (до 38,6°C), уочена

је тахикардија са пулсом од 100 откуцаја у минути и с оскудном перисталтиком. Вредности леукоцита су биле 18.000 у милилитру с изразитом гранулоцитозом. Прегледом сонографом утврђен је тумефакт мешовите грађе у пределу десних аднекса, величине 140×100 mm.

Због тешког општег стања болеснице и њене жеље за очувањем плодности, одлучено је да се спроведе конзервативно лечење. Учињена је пункција тумефакта у пределу десних аднекса, при чему је добијено 200 ml муцинозног садржаја, који је затим бактериолошки испитан. Добијени налаз је показао стерилан садржај тумефакта. Болесница је лечена антибиотикима широког спектра парентерално, уз симптоматску терапију и интензиван надзор виталних параметара. Након примене терапије дошло је до побољшања општег стања болеснице, те је настављено лечење истим лековима.

Шестог дана по пријему, међутим, код болеснице се развија тзв. акутни абдомен са поновним повећањем температуре, те је урађена хитна лапаротомија. Током операције у пределу десних аднекса уочени су тумефакт испуњен муцинозним садржајем димензија 150×130×100 mm, глатке површине, мултилокулне мешовите грађе и мање количине слободне течности у трбушној дупљи, која је упућена на цитолошки преглед. Приликом ослобађања тумефакта од адхезија са околним структурама дошло је до његове руптуре и изливања веће количине муцинозног садржаја у трбушну дупљу. Имајући у виду паритет и године болеснице, није урађена хистеректомија, већ су учињене биопсија оментум мајуса, вишеструке перитонеумске биопсије и апендектомија. Постооперациони ток је протекао нормално.

Када је приспео хистопатолошки налаз (*adenocarcinoma mucinosum ovarii G1 NG I*), одлучено је да се операција „радикализује”. При поновној лапаротомии уочене су масивне адхезије танких црева, како међусобно, тако и са паријеталним перитонеумом

предњег трбушног зида, те су урађене адхезиолиза, потпуна хистеректомија, потпуна оментектомија и регионална лимфодектомија. Постоперациони ток је протекао нормално.

Од свих хистопатолошких препарата који су прегледани, малигнитет је пронађен једино у препарату десног јајника, уз местимична подручја која одговарају бенижном цистаденому. С обзиром на постављену дијагнозу карцинома јајника стадијума *FIGO Ic*, преписана је даља терапија цитостатским лековима.

ДИСКУСИЈА

Случај болеснице која је приказана је вредан пажње због чињенице да је болесница осам година пре појаве малигне болести оперисана због бенигног тумора другог јајника истог хистолошког типа, као и због тога што је у малигну измењеном јајнику уочено да истовремено постоје бенигни и малигни тумор истог хистолошког типа, који је такође идентичан са хистолошким типом тумора јајника одстрањеног осам година раније. Сличне приказе болесника са малигним туморима колоне и дојке, као и бенигним и тзв. *borderline* туморима јајника објавили су и други аутори [5-7]. Ови налази отварају питање карциногеног потенцијала савремене терапије за индукцију овулације, као и евентуалне потребе за додатном клиничком евалуацијом болесника који се подвргавају оваквој врсти лечења.

Сматра се да је специфични биолошки узрок неплодности код жена и карцинома јајника заједнички, те да употреба специфичних медикамената у лечењу неплодности не повећава иницијални ризик за настанак карцинома јајника код ових болесница [8-10]. Овакве закључке износи и анализа осам различитих студија спроведених у периоду од 1989. до 1999. године, која није пронашла везу између неуспешно лечене неплодности и повећаног ризика за настанак карцинома јајника, мада је уочен повећан ризик за настанак *borderline* тумора [8]. Ова анализа такође истиче специфичну повезаност ендометриозе и ендометриозних и тзв. *clear cell* тумора, уз претпоставку да је ендометриоза део развојног пута ова два хистолошка типа карцинома јајника [8].

Ипак, студијом Дојла (*Doyle*) и сарадника [9], који нису уочили повећану инциденцију малигну тумора дојке, материце и јајника у групи од 5.556 испитаница које су лечене због неплодности у Енглеској, документована је повећана инциденција меланоме и колоректалних карцинома у овој кохорти болесница, у поређењу с општом популацијом. У студији Вена (*Venn*) и сарадника [11], којом је обухваћено 20.656 жена подвргнутих стимулацији овулације у Аустралији, није уочена дугорочна веза између броја стимулираних циклуса и повећане инциденције карцинома дојке, јајника и материце. Ова студија је, међутим, открила повећан ризик за настанак карцинома дојке и материце у првој години после фертилизације *in vitro*. Посебну пажњу заслужује хипотеза да индукција овулације код ових болесница можда индукује клиничку манифестацију асимптоматских карцинома. У наведеној студији нису узете у обзир

разлике у паритету, времену настанка менархе и менопаузе, као и евентуалној примени оралних хормонских контрацептивних средстава између болесница које су упоређиване, иако контролну групу чине неплодне испитанице. Период надгледања ових болесница је трајао у просеку седам година, што не значи да се не би уочила повећана инциденција да је период надгледања био дужи.

С обзиром на то да су улога гонадотропина у стимулацији ћелијске пролиферације епитела јајника, као и присуство *FSH* рецептора у овим ћелијама експериментално доказани, чини се основаном хипотеза да високи нивои *FSH* могу имати улогу у почињању карциногенезе јајника [2]. Ова хипотеза објашњава највећу учесталост карцинома епитела јајника код перименопаузних и постменопаузних жена, као и податке у литератури који се све чешће срећу о појави малигну тумора епитела јајника код болесница које су подвргнуте стимулацији овулације. Рецептори *GnRH* су пронађени у ткиву око 80% тумора епитела јајника и у бројним канцерским ћелијским линијама, као што су *EFO-21*, *EFO-27* и *OV-1063* [2].

Студије из епидемиологије су показале повезаност повећане инциденције канцера јајника с изложеношћу високим нивоима гонадотропина током лечења неплодности [2]. Сматра се да повишени нивои гонадотропина могу утицати на раст хуманих карцинома јајника и индукцијом туморске ангиогенезе [2]. Рецептори за ове хормоне и факторе раста у ћелијама епитела јајника указују на њихову улогу у малигној трансформацији и прогресији [2].

ЗАКЉУЧАК

Будући да код сваке неплодне болеснице постоји повећан ризик за настанак малигне болести, неопходно је ове болеснице пре почетка лечења упознати са свим могућим медицинским, социјалним и емоционалним исходима и ризицима ових процедура. Нарочито је важно нагласити да још нема довољно конзистентних података о евентуалном карциногеном ефекту ових поступака [12]. Такође, улога лекова за лечење неплодности у етиопатогенези карцинома јајника није довољно објашњена, те је потребно спроводити нове студије којима би се расветлили контроверзни налази досадашњих истраживања у овој области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Berek JS. Epithelial ovarian cancer. In: Berek JS, Hacker NF, editors. Practical gynecologic oncology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2000. p.457-522.
2. Auersperg N, Wong AST, Choi KC, Kang SK, Leung PCK. Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology. *Endocrine Reviews* 2001; 22:255-88.
3. Maxwell LG, Berchuck A. Biology and genetics. In: Berek JS, Hacker NF, editors. Practical gynecologic oncology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2000. p.3-38.
4. Petković S, Kesić V, Argirović R, Terzić M, Kastratović B. Ginekološka onkologija. 1st ed. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1996.
5. Ahuja KK, Simons EG. Cancer of the colon in an egg donor: pol-

- icy repercussions for donor recruitment. *Hum Reprod* 1998; 13:227-31.
6. Grimbizis G, Tarlatzis BC, Bontis J, Miliaras D, Lagos S, Pournaropoulos F, et al. Two cases of ovarian tumours in women who had undergone multiple ovarian stimulation attempts. *Hum Reprod* 1995; 10:520-3.
 7. Danieli NS, Tamir A, Zohar H, Papa ZM, Chetver LL, Gallimidi Z, et al. Breast cancer in women with recent exposure to fertility medications is associated with poor prognostic features. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:1031-38.
 8. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer KS, Mallin K, Mosgaard BJ, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: A pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002; 155:217-24.
 9. Doyle P, Maconochie N, Beral V, Swerdlow AJ, Tan SL. Cancer incidence following treatment for infertility at a clinic in the UK. *Hum Reprod* 2002; 17:2209-13.
 10. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Moroni S, Franceschi S, Crognani PG. Treatment for infertility and risk of invasive epithelial ovarian cancer. *Hum Reprod* 1997; 12:2159-61.
 11. Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro-fertilization. *Lancet* 1999; 354:1586-90.
 12. Shanner L, Nisker J. Bioethics for clinicians: 26. Assisted reproductive technologies. *CMAJ* 2001; 164:1589-94.

OVARIAN CANCER AFTER IN VITRO FERTILIZATION

Vera MILENKOVIĆ, Radmila SPARIĆ, Milan DOKIĆ, Spasoje PETKOVIĆ, Jasmina ATANACKOVIĆ
Institute of Gynecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

There is serious concern about cancer risk in women undergoing ovarian stimulation treatment for infertility and long-term safety of these procedures. Association between fertility drugs and ovarian cancer is still controversial. A 30-year-old woman was referred to our institution with the initial diagnosis of an adnexal tumor after in vitro fertilization. Her history revealed adnexectomy for mucinous cystadenofibroma of the left ovary eight years ago, and cystectomy due to cystadenoma of the right ovary three years ago. At admission, the most remarkable findings were high temperature and elevated white blood cell count and erythrocyte sedimentation rate. Broad spectrum antibiotic treatment was initiated. Six days after admission, the patient was feverish, with temperature up to 38°C, and evident signs of the acute abdomen. Immediate laparotomy was performed and multilocular right adnexal tumor 150x130x100 millimeters in size was identified. The right salpingo-oophorectomy was carried out. Pathological diagnosis was mucinous ovarian adenocarcinoma. Eighteen days later,

radical surgery was performed. After the surgery, chemotherapy was applied. There is an urgent need for clear interpretation of the association between fertility drugs and subsequent higher ovarian cancer risk. Lacking conclusive evidence, an increased risk of ovarian cancer has been reported and more recently disputed. Higher ovarian cancer risk may be serious and even life-threatening complication for women undergoing ovarian stimulation.

Key words: ovarian cancer, ovarian stimulation

Vera MILENKOVIĆ
Institut za ginekologiju i akušerstvo
Klinički centar Srbije
Višegradska 26, 11000 Beograd
Tel: 011 361 5592
Faks: 011 361 5603
E-mail: dokic@beotel.yu