

# Fertilitetsbevarende behandling ved gynekologisk kreft

Nye fremskritt innen tumorbiologi og økt viten om prognostiske faktorer ved kreftsykdommer har lagt grunnlaget for en mer individualisert behandling. Ved gynekologisk kreft har dette hatt stor betydning for kvinner som får kreftdiagnosen i fertil alder, eventuelt under graviditet, og som ønsker å bevare sin fertilitet. I dag kan kvinner med tidlig stadium av eggstokkreft i enkelte tilfeller gjennomgå konservativ kirurgi hvor kun den angrepne eggstokk fjernes. Ved tidlige stadier av livmorhalskreft kan det være tilstrekkelig å gjøre konisering, og ved kreft i livmorslimhinnen kan abrasio og etterfølgende hormonbehandling være aktuelt. Da konservativ behandling kan medføre økt risiko for tilbakefall av sykdom, må hvert enkelt tilfelle vurderes svært nøye og behandlingsbeslutningen tas i samråd med pasienten etter grundig informasjon.

Basert på gjennomgang av litteraturen og egne erfaringer gir vi i denne artikkelen en oversikt over fertilitetsbevarende behandling ved gynekologisk kreft.

Gynekologisk kreft utgjør 12–15 % av alle krefttilfeller hos kvinner. Selv om de fleste tilfellene diagnostiseres hos eldre kvinner, rammer ca. 20 % av tilfellene kvinner i fertil alder (1). Hos kvinner som har ønske om barn, er det av stor betydning at de kan opprettholde sin fertilitet etter avsluttet kreftbehandling (2). I løpet av de to siste tiår har økt kunnskap, særlig innen molekylærpatologi, ført til at man i større grad kan forutsi den enkelte pasients prognose. Pasienter med lav risiko for tilbakefall og død kan dermed gjennomgå mindre radikale kirurgiske inngrep enn tidligere, eventuelt i kombinasjon med moderne kjemoterapi. På denne bakgrunn er det i dag mulig å gi en fertilitetsbevarende behandling til visse grupper av pasienter med gynekologisk kreft. I første rekke gjelder dette kvinner med tidlige stadier av ovarialcancer og tidlige stadier av cervixcancer (3–6).

Vi vil i det følgende gi en oversikt over behandlingsmetoder for gynekologisk kreft hos kvinner som ønsker å bevare sin fertili-

**Claes Tropé**  
**Marit Scheistrøen**  
 Gynekologisk avdeling  
 Det Norske Radiumhospital  
 0310 Oslo

**Amin P. Makar**  
 Algemeen Ziekenhuis Middelheim  
 2020 Antwerpen  
 Belgia

Tropé C, Scheistrøen M, Makar AP.

## Fertility preservation in gynecologic oncology.

*Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1234–9.*

Recent advances in both the staging and the understanding of the natural history of gynecologic cancers have led to new approaches to treatment. The treatment can now often be tailored to the extent of the disease, and preservation of child-bearing ability and/or sexual function may be possible for certain women with early invasive cancers of the ovary, cervix, endometrium, vagina and vulva. Better understanding of the tumour biology and clinicopathologic factors of prognostic significance will allow for individualization of treatment. Management of patients with early gynecologic cancer should be individualized with the risks of conservative therapy balanced against the dangers and advantages of more radical therapy. Specialists in gynecologic oncology and infertility together with an informed patient and her family should make treatment decisions.

In this article we present an overview of the therapeutic management of early invasive cancers of the ovary, cervix and endometrium, and present guidelines that may help preserve childbearing capacity.

☞ Se også side 1201

tet. Oversikten er basert på gjennomgang av relevant forskningslitteratur og egne erfaringer.

## Ovarialcancer

I den vestlige verden er det ovarialcancer som har høyest dødelighet av de gynekologiske kreftformene. De høyeste insidensratene av ovarialcancer er rapportert fra Nord-Amerika og Nord-Europa, og da særlig fra Skandinavia (7). I Norge var insidensen 13,6 per 100 000 personår i 1989 (8). Det vil si at det årlig er ca. 500 nye tilfeller av sykdommen her i landet (8). Prognosen avhenger i stor grad av sykdomsutbredelsen ved diagnosetidspunktet (9). Ved lokalisert sykdom

er prognosen relativt god, og femårsoverlevelse i stadium I har økt fra 73 % i tidsrommet 1979–81 til 79 % i tidsrommet 1990–92 (9, 10). Selv om omtrent to tredeler av pasientene med ovarialcancer har avansert sykdom, er stadium I borderline eller invasiv cancer hyppigst forekommende i fertil alder. Tidlig diagnose i denne aldersgruppen kan ha sammenheng med at det er blitt vanlig med relativt hyppige gynekologiske rutineundersøkelser.

Ca. 90 % av de maligne ovarialtumorene er epiteliale. Granulosa-thekacelle- og germinalcelletumorer utgjør ca. 10 %. Germinalcelletumorer forekommer hyppigst hos yngre kvinner. Disse tumorer er svært sensitive for cellegift.

## Maligne epiteliale ovarialtumorer

Ut fra de prognostiske faktorene FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)-stadium, histologi, tumorgrad, DNA-ploiditet og CA125-verdi (11–17) kan man definere en lavrisikogruppe og en høyrisikogruppe (tab 1). FIGO-stadium I ovarialcancer er inndelt i tre undergrupper (tab 2) Prognosen er dårligst hos pasienter med stadium I C (12, 18, 19) (tab 2). Maligne celler i ascites ansees som den mest negative faktor (19). Som vist av Dembo og medarbeidere er også funn av adheranser et dårlig prognostisk tegn (19).

Mucinøse og endometrioide tumorer har den beste prognosen, forutsatt at alt synlig tumorvev lar seg fjerne ved primær kirurgi. Disse histologiske gruppene er relativt resistente mot kjemoterapi. Klarcellede og uklassifiserbare tumorer har den alvorligste prognosen (11, 12, 18). I en norsk studie fant Makar og medarbeidere at 50 % av pasientene med klarcellet tumor døde innen 24 måneder, selv om alt synlig tumorvev var fjernet ved primær kirurgi. Dersom primærkirurgien ikke hadde vært radikal, var alle døde innen 24 måneder (14, 16).

Selv om borderlinetumorer og høyt differensierte invasive tumorer har en svært god prognose (11, 12), kan ploidditetsstatus identifisere pasienter med risiko for tilbakefall (15, 17, 18). Kærn og medarbeidere fant at hos pasienter med borderlinetumorer var risikoen for tilbakefall 19 ganger høyere ved aneuploide enn ved diploide tumorer (17). Ved invasive, ikke-klarcellede tumorer så man ingen tilbakefall hos pasienter med FIGO-stadium I, grad 1 og diploid DNA-

profil (15). Forhøyet CA125-verdi i serum 4–6 uker etter makroskopisk radikal kirurgi indikerer en dårlig prognose, trolig fordi dette betyr resterende mikroskopisk/ikke-erkjent sykdom (14, 16)

### Konservativ kirurgi

Pasienter med FIGO-stadium IA (tab 2) som tilhører lavrisikogruppen (tab 1), kan behandles med konservativ kirurgi, dvs. kun fjerning av primærtumor (det tumoraffiserte ovariet), dersom de ønsker å bevare sin fertilitet (5). Postoperativ kjemoterapi er ikke nødvendig.

I høyrisikogruppen (tab 1) er konservativ kirurgi omdiskutert. Det er også usikkert om disse pasientene har nytte av kjemoterapi (5, 18, 20). I en retrospektiv studie av 99 pasienter med stadium I, hvorav 56 (56%) var behandlet med konservativ kirurgi og de øvrige med radikal kirurgi, fant Colombo og medarbeidere (21) ingen forskjell i hyppighet av tilbakefall mellom de to gruppene etter en observasjonstid på 75 måneder. 17 pasienter hadde ønske om barn, og samtlige av disse oppnådde graviditet. I alt var det 25 graviditeter, som resulterte i 16 friske barn (en tvillinggraviditet), to ekstrauterine graviditeter, fire spontanaborter og fire provoserte aborter (de angret sin fertilitetsbevarende kirurgi).

Colombo og medarbeidere (21) mente at konservativ kirurgi kan være adekvat også i tilfeller hvor en eller flere av risikofaktorene er til stede. Til og med i stadium IB kan begrenset kirurgi overveies, forutsatt at tumor er høyt differensiert og tilstrekkelig normalt ovarialvev blir latt tilbake etter at tumor er fjernet (21). De understreket imidlertid viktigheten av nøyaktig kirurgisk stadieinndeling. Nødvendigheten av kilebiopsi av det andre ovariet er omdiskutert. Kilebiopsi kan føre til mekanisk infertilitet, og nålebiopsi kan være et alternativ. Nøyaktig inspeksjon av ovariets overflate med biopsi av ethvert suspekt område kan være tilstrekkelig (21).

### Stadieinndeling og konservativ kirurgi

Stadieinndelingen ved ovarialcancer er basert på funn ved primær kirurgi og histologisk undersøkelse (tab 2). Stadieinndeling er grunnleggende for behandlingen og bør gjøres etter retningslinjer anbefalt av Young og medarbeidere (22). Sevelde og medarbeidere (23) fant at pasienter med antatt stadium IA der den kirurgiske stadieinndelingen hadde vært utilstrekkelig, hadde en femårs-overlevelse på bare 60%.

Stadieinndeling i forbindelse med konservativ kirurgi skal innbefatte cytologisk undersøkelse av ascites og/eller bukskyllevæske, infrakolisk omentektomi og ev. biopsier fra bekken- og blæreperitoneum. Ved serøse tumorer skal det tas biopsier fra det andre ovariet, da det ofte foreligger bilateral sykdom. Det skal gjøres abrasio, ettersom samtidig primær endometriecancer sees hos cirka 5% av pasientene med ovarialcancer.

**Tabell 1** FIGO-stadium I ovarialcancer

<i>Lavrisiko</i>	
Borderline diploide tumorer	
Grad 1 mucinøse eller endometrioidetumorer	
Grad 1 diploide mucinøse, serøse, endometrioidet eller blandingstypetumorer	
CA125-verdi normal postoperativt	
FIGO-stadium IA	
<i>Høyrisiko</i>	
Borderline aneuploide tumorer	
Grad 1, aneuploide, histologisk mucinøse, serøse, endometrioidet, blandingstype eller udifferensierte tumorer	
Grad 2- og grad 3-tumorer	
Klarcellede adenokarsinomer	
CA125-verdi forhøyet postoperativt	
FIGO-stadium IB og IC	

Lymfeknutebiopsier ansees ikke nødvendig ved konservativ kirurgi i lavrisikogruppene (18), men skal utføres i høyrisikogruppene (24–27). Eksempelvis er det påvist lymfeknutemetastaser hos opptil 15% av pasientene med lavt differensierte tumorer (18, 24–27).

### Germinalcelle- og kjønnsstrengsvulster

Maligne germinalcelletumorer og kjønnsstrengsvulster (granulosa-thekacelletumorer) utgjør hver mindre enn 5% av alle tilfeller av ovarialcancer (28–30). Laparotomi, eventuelt laparoskopi, er indisert primært både for diagnose og behandling hos unge pasienter hvor det er mistanke om maligne germinalcellesvulster. Hos de fleste av disse pasientene er det tilstrekkelig å fjerne det ene ovariet, da retrospektive studier har vist samme prognose for dem som får utført unilateral som for dem med bilateral ooforektomi (28, 29). Alle pasienter med maligne germinalcellesvulster, unntatt de med stadium Ia dysgerminom, bør få kjemoterapi postoperativt. Et av de anbefalte regimer er kombinasjonsbehandling med bleomycin, etoposid og cisplatin, en behandling som har resultert i ca. 95% helbredelse i stadium I og

cirka 75% helbredelse i mer avanserte stadier. Ved metastatisk dysgerminom har kjemoterapi, hvorved fertiliteten opprettholdes, erstattet stråleterapi som standardbehandling.

Low og medarbeidere (6) publiserte nylig en retrospektiv studie over 74 pasienter med maligne germinalcellesvulster som ble konservativt behandlet med fertilitetsbevarende kirurgi. Alle forskjellige subtyper av maligne germinalcellesvulster ble inkludert. 56 pasienter hadde FIGO-stadium I og tre stadium II. Adjuvant cellegiftbehandling ble gitt til 47% av pasientene. Femårs-overlevelse for pasienter med stadium I og stadium II var 98%. 14 friske barn ble født av kvinner i cellegiftgruppen, og man kunne ikke påvise tegn til fosterskade. Forfatterne konkluderte med at majoriteten av pasienter med maligne germinalcellesvulster som hadde fått cellegiftbehandling, fikk tilbake normal ovarialfunksjon og normal fertilitet, uten risiko for fosterskade som følge av behandlingen (6).

Kirurgi alene er akseptert behandling for alle pasienter med maligne kjønnsstrengsvulster, unntatt de som har metastaser eller Sertoli-Leydigs celletumor med lav differensieringsgrad eller heterologe elementer. I de sistnevnte gruppene anbefales tilleggsbehandling med kjemoterapi, vanligvis kombinasjonen bleomycin, etoposid og cisplatin (5, 28, 29).

### Ovarialcancer i graviditet

Ovarialtumorer under graviditet diagnostiseres ofte i forbindelse med at det oppstår komplikasjoner som f.eks. torsjon, ruptur, blødning i tumor eller at tumor representerer en fødselshindring (31). Munnell estimerte forekomsten av ovarialcancer i graviditet til 1:18 000 graviditeter (32). I en rapport fra Israel ble forekomsten oppgitt til 0,12:100 000 graviditeter. Ca. 44% av tumorene ble diagnostisert i første trimester, 17% i andre, 17% i tredje trimester eller ved sectioforløsning og 22% i puerperiet. Rundt 70% av tumorene var epiteliale, det var 17% dysgerminomer og 13% granulosa-celletumorer (33). Ovarialcancer i graviditet syntes ikke å være spesielt aggressiv, ettersom de fleste av de epiteliale tumorene var borderlinetumorer eller høyt differensierte. I tillegg var omtrent to tredeler i stadium I, hvorav 76% stadium IA. Bare 26% av pasientene

**Tabell 2** FIGO-stadium I ovarialcancer. Definisjon av substadier (FIGO 1986/88)

Stadium I	Karsinom begrenset til ovariene
Stadium IA	Karsinom i ett ovarium. Ingen ascites med positiv cytologi. Intet kapselgjennombrudd eller ruptur av kapselen
Stadium IB	Karsinom i begge ovarier. Ingen ascites med positiv cytologi. Intet kapselgjennombrudd eller ruptur av kapselen
Stadium IC	Tumor i stadium IA eller IB, med kapselgjennombrudd eller tumor på overflaten av ett eller begge ovarier, eller ruptur av kapselen, eller ascites med maligne celler, eller maligne celler i bukskyllevæske

**Tabell 3** FIGO-stadium I og II cervixcancer. Definisjon av substadier (FIGO 1994)

<i>Stadium 0</i>	Alle med CIN III (carcinoma in situ/grov dysplasi)
<i>Stadium 1</i>	Karsinomer begrenset til cervix
<i>Stadium 1a</i>	Karsinomer som ikke manifesterer seg klinisk, men som kun kan diagnostiseres mikroskopisk
<i>Stadium 1a1</i>	Infiltrasjonsdybde i stroma 3 mm eller mindre. Den horisontale utbredelse må ikke være over 7 mm
<i>Stadium 1a2</i>	Infiltrasjonsdybde i stroma 3 mm eller mer, men under 5 mm. Den horisontale utbredelse må ikke overstige 7 mm
	Alle makroskopiske forandringer klassifiseres som
<i>Stadium 1b</i>	selv med overflattisk infiltrasjon. Infiltrasjonsdybden måles fra basis av epitelet, enten fra overflateepitelet eller glandelepitelet ved henholdsvis plateepitelkarsinom og adenokarsinom
<i>Stadium 1b1</i>	Tumor mindre eller lik 4 cm
<i>Stadium 1b2</i>	Tumor større enn 4 cm
<i>Stadium II</i>	Karsinominfiltrasjon utover cervix, men ikke ut til bekkenveggen eller nedre del av vagina
<i>Stadium IIa</i>	Ingen sikker infiltrasjon i parametrien
<i>Stadium IIb</i>	Sikker infiltrasjon i parametrien

hadde avansert sykdom, og graviditeten hadde ingen negativ innvirkning på prognosen (31, 32).

I tidlig graviditet kan ovarialcancer bli oversett grunnet den voksende uterus. Ultralydundersøkelse er viktig for å stille diagnosen. CA125-undersøkelse har liten verdi, ettersom CA125 er fysiologisk forhøyet i første trimester (31).

Behandlingen av stadium 1A ovarialcancer i graviditet er unilateral ooforektomi. I mer avanserte stadier følges retningslinjene for behandling av ikke-gravide pasienter.

Kjemoterapi gitt etter 14. graviditetsuke har vist seg ikke å gi økt risiko for intrauterin vekstretardasjon eller misdannelser hos fosteret (31).

#### Infertilitetsbehandling og ovarialcancer

Klomifen gir ikke økt risiko for ovarialcancer når det brukes i mindre enn 12 sykluser. Sammenhengen mellom gonadotropinbehandling og risiko for ovarialcancer er ikke klarlagt, både fordi antall behandlede pasienter er lite og fordi observasjonstiden er

kort. Den mulige risikoen som finnes, må imidlertid diskuteres med pasienten innen man starter behandling (34–37).

Det er ønskelig med prospektive kohortstudier med et større antall pasienter behandlet med klomifen og gonadotropin, og hvor det også er korrigert for øvrige risikofaktorer (f.eks. graviditet).

#### Cervixcancer

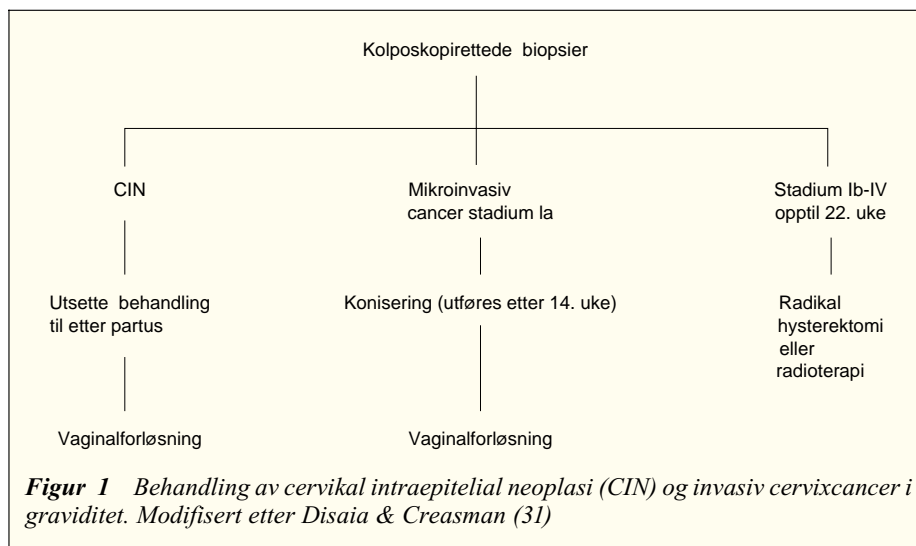
Forekomsten av cervixcancer øker opp til 45 års alder og er høyest i aldersgruppen 45–55 år, med 10–12 tilfeller per 100 000 per år. Forekomsten er høyere i utviklingsland, og høyest i Brasil, med 83 tilfeller per 100 000 per år (38). Forekomstraten for cervixcancer avtar nå i alle de nordiske land, hvor den aldersjusterte nedgangen er fra 10,0 per 100 000 personår i 1983–1987 til estimert 6,8 per 100 000 personår i 2008–12. I Norge diagnostiseres det ca. 300 nye tilfeller av sykdommen årlig (8). For preinvasiv cervixcancer er høyeste forekomst funnet i ti år yngre aldersklasser enn for invasiv cancer (38–40).

#### Preinvasiv cervixcancer

Preinvasiv cervixcancer, dvs. «cervical intraepithelial neoplasia» (CIN), diagnostiseres ved kolposkopisk rettede biopsier, behandles med konisering (31, 41–50). Kolposkopi er viktig for å bestemme omfanget av det kirurgiske inngrepet, idet reseksjonsranden skal være godt utenfor de kolposkopisk patologiske områder. Bruk av Lugols væske kan gi både falskt positiv og falskt negativ farging når det gjelder å identifisere cervikal intraepithelial neoplasia, og egner seg derfor ikke som hjelpemiddel ved konisering (31).

Hos unge pasienter og hos de som bruker p-piller er ofte hele transformasjonssonen synlig ved ytre mormunn. Dermed kan det skjæres ut en liten konus, noe som ikke vil medføre risiko for cervixinsuffisiens i senere svangerskap. Ved cervikal intraepithelial neoplasia er konisering adekvat behandling, forutsatt at histologisk undersøkelse viser frie reseksjonsrender. Pasienter med uttalte forandringer (cervikal intraepithelial neoplasia grad II og III) i reseksjonsrendene bør følges opp med regelmessige kontroller, da risikoen for tilbakefall og overgang til invasiv cancer er relativt stor (31, 41–50). Humant papillomavirus-typing er viktig for å bestemme behandlingsopplegget (49–50).

Adenokarsinom in situ på cervix er ofte asymptomatisk og er i ca. 50 % av tilfellene assosiert med plateepitellesjoner. Sykdommen er ofte lokalisert til selve cervixkanalen og gir ingen spesifikke kolposkopiske forandringer. Dersom adenokarsinom in situ diagnostiseres som tilleggsfunn i conus, er det større risiko enn ved cervikal intraepithelial neoplasia for at reseksjonsrendene ikke er frie (43–46, 51). Widrich fant tilbakefall hos 6 % av pasientene med adenokarsinom in situ behandlet med knivkonisering og hos ca. 30 % behandlet med laserkonisering eller



diatermislynge. Observasjonstiden var henholdsvis 52 måneder og 18 måneder i de to gruppene (44). I en studie fra 1997 bekreftet Gardeil og medarbeidere disse funnene. I deres materiale oppstod tilbakefall hos 6 % av pasientene med frie reseksjonsrender og hos 60 % med ikke-frie render. Det er således særlig viktig med nøye kontroll av pasienter behandlet for adenokarsinom in situ (45). Cytologisk prøve må tas endocervikalt med cytobrush.

#### *Mikroinvasiv cervixcancer (stadium Ia)*

Behandlingsopplegget avhenger av invasjonstykkelsen. I FIGO-stadium Ia1 (tab 3), dvs. der invasjonstykkelsen er mindre enn 3 mm og lengden langs cervikalkanalen mindre enn 7 mm, er konisering tilstrekkelig, under forutsetning av at det oppnås frie reseksjonsrender og at det ikke foreligger karinvasjon. I slike tilfeller er risikoen for lymfeknutemetastaser mindre enn 1%, og det er minimal risiko for tilbakefall (47, 48, 52).

Dersom det er cervikal intraepitelial neoplasie grad III i reseksjonsrendene og/eller uttalt karinvasjon, kan rekonisering være aktuell behandling. En slik vurdering må foretas ved en spesialavdeling.

FIGO-stadium Ia2 defineres som lesjoner med invasjonstykkelse mer enn 3 mm og maksimalt 5 mm og med lengde langs cervikalkanalen maksimalt 7 mm (tab 3). I dette stadiet er risikoen for lymfeknutemetastaser opptil 5%. Anbefalt behandling er radikal hysterektomi og bekkenglandeltolett. Dersom pasienten har ønske om barn, kan man nøye seg med konisering, forutsatt at det oppnås frie reseksjonsrender og at det ikke foreligger karinvasjon. Adheranser etter bekkenkirurgi kan forstyrre fertiliteten. Dersom undersøkelse av vaktpostlymfeknute (sentinel node) viser seg å gi sikker informasjon om metastatisk sykdom, kan man forhåpentligvis i fremtiden unngå lymfeglandeltolett hos de aller fleste pasientene i denne gruppen (47, 48).

#### *Invasiv sykdom stadium Ib*

Tradisjonelt har cervixcancer stadium Ib (tab 3, fig 1) vært behandlet med radikal hysterektomi og bekkenglandeltolett eller med stråleterapi (53). Begge teknikker resulterer i tap av fertilitet. Dargent og medarbeidere introduserte i 1987 en operasjonsmetode kalt radikal trakelektomi (cervixamputasjon medtakende parametrier) og laparoskopisk bekkenglandeltolett for kvinner med stadium Ib1 (tumorstørrelse < 4 cm) som ønsket å beholde sin fertilitet (54). Denne behandlingen ble reprodusert av Roy & Plante (55). De rapporterte retrospektivt sine første 34 pasienter behandlet med radikal trakelektomi fra årene 1991–98. Medianalderen var 32 år (spredning 22–42 år), 15 var nulligravida og 19 nullipara. 24 av pasientene hadde

stadium Ib, en stadium Ia, sju stadium Ia2 og to stadium IIa. Median oppfølgingstid var 24 måneder (spredning 1–79 måneder). Av de seks pasientene som ønsket å bli gravide, fødte fire fire friske barn og to var høygravide. Siden januar 1997 har Roy & Plante (55) anvendt følgende protokoll for indikasjoner for radikal trakelektomi:

- Ønske om å beholde fertilitet
- Ingen kliniske tegn på redusert fertilitet
- Stadium Ia2-Ib1
- Tumorstørrelse < 2 cm
- Begrenset endocervikal utbredelse ved kolposkopi
- Ingen tegn til bekkenglandelmetastaser etter laparoskopisk bekkenglandeltolett

#### *Cervikal intraepitelial neoplasie under graviditet*

Kolposkopisk undersøkelse av cervix hos gravide kvinner med unormal cytologisk prøve har redusert nødvendigheten av kirurgiske inngrep. Under graviditet er cervix svært rikt vaskularisert, og konisering kan føre til alvorlige blødningskomplikasjoner, med risiko for både mor og barn.

Ved små kolposkopirettede biopsier er risikoen for alvorlig blødning liten. Gynekologer med stor erfaring i kolposkopi vil endog unnlate å ta biopsier i andre og tredje trimester dersom det ikke sees kolposkopiske forandringer som tyder på invasiv sykdom. Lurian & Gallop undersøkte 131 gravide kvinner med unormal cytologi kolposkopisk uten å finne tegn på invasiv vekst. De tok ingen biopsier, og ved undersøkelse post partum ble det ikke påvist noe tilfelle av cervixcancer (56). Konisering er indisert under svangerskap kun hvis biopsier har vist invasiv sykdom. Inngrepet bør ikke utføres før etter 15. svangerskapsuke (31). I de tilfeller hvor behandlingen av cervikal intraepitelial neoplasie eller mikroinvasiv sykdom er utsatt til etter fødselen, er ikke de patologiske forandringene i cervix til hinder for at kvinnen kan føde vaginalt (31) (fig 1).

#### *Invasiv cervixcancer under graviditet*

Cervixcancer sees i ca. ett av 10 000 svangerskap. Det ble tidligere antatt at graviditet hadde en ugunstig virkning på utviklingen av sykdommen, men senere undersøkelser har vist at prognosen er den samme for gravide som for ikke-gravide kvinner (31, 57–59).

Behandlingen avhenger av sykdommens stadium, svangerskapets varighet ved diagnosetidspunktet og av den gravides ønske om å bevare graviditeten. Hvis diagnosen stilles i første eller tidlig i annet trimester, anbefales svangerskapsavbrytelse med etterfølgende behandling etter vanlige retningslinjer. Unntak fra dette kan gjøres hvis sikre kolposkopirettede biopsier har vist at det foreligger stadium Ia. I så fall kan man vurdere konisering (51, 57, 59) (fig 1).

Hos pasienter med cervixcancer stadium Ib-IIb og svangerskapslengde over 22 uker kan behandlingen utsettes til fosteret er levedyktig. Duggan og medarbeidere viste at en utsettelse på opptil åtte uker ikke hadde noen negativ virkning på prognosen i slike tilfeller (57).

Pasienter med stadium IB eller mer avansert sykdom bør forløses ved keisersnitt. Grunnen er at tumor kan forårsake cervixdystosi, og at vaginalforløsning kan føre til implantasjonsmetastaser i episiotomiarret. Radikal hysterektomi og bekkenglandeltolett kan utføres i forbindelse med keisersnittet. Ved primær stråleterapi kan denne starte så snart abdominalsåret etter keisersnittet er tilhelet (51, 57, 59).

#### **Endometrieccancer**

Endometrieccancer er den vanligste gynekologiske kreftform i dag i de nordiske land. I perioden 1983–87 ble 2 583 tilfeller diagnostisert, dvs. ca. 500 årlig. Den aldersjusterte incidensraten økte fra 10,8 per 100 000 personår i 1958–62 til 13,8 i 1983–87, men det er forventet en nedgang til 11,6 per 100 000 personår i 2008–12 (8). Risikofaktorer for utvikling av endometrieccancer er hovedsakelig hormonelle: Langvarig bruk av konjugert østrogen uten tillegg av gestagen, høy endogen østrogenproduksjon (Stein-Leventhals syndrom), fedme og høy kroppsmasseindeks (52, 60).

#### *Premaligne lesjoner*

Endometrieccancerhyperplasi med atypi regnes som et forstadium til endometrieccancer. Diagnosen stilles ved histologisk undersøkelse av utskrapningsmateriale. Risikoen for utvikling av cancer er funnet å være 5–25%, og tidsintervallet til karsinomdiagnose angitt å være 2–11 år (60, 61). Janicek & Rosenshein (61) fant i sitt materiale endometrieccancer hos 44% av pasientene som ble hysterektomert på grunn av endometrieccancerhyperplasi med atypi, og hos 34% av disse ble det påvist innvekst i myometriet. Den eneste risikofaktor for utvikling av cancer i deres materiale var alder over 70 år. Widra og medarbeidere rapporterte tilsvarende resultater med karsinom hos 50% og myometrieccancer hos 37% av disse (62).

Endometrieccancerhyperplasi med atypi er et uvanlig funn hos unge kvinner i fertil alder. Avhengig av graden av atypi kan denne aldersgruppen behandles med progesteron enten systemisk eller lokalt i opptil tre måneder dersom det er ønske om å opprettholde fertiliteten. Pasientene bør kontrolleres hyppig med ultralyd, ev. hysteroskopi og abrasio. Ved komplett tilbakegang av hyperplasia skal pasienten forsøke å bli gravid så fort som mulig. Ettersom disse kvinnene ofte har fertilitetsproblemer av hormonelle årsaker, kan man vurdere ovulasjonsbehandling og om nødvendig assistert befruktning (63, 64).



## Invasiv sykdom

I litteraturen finnes noen få rapporterte tilfeller hvor kvinner med høyt differensiert endometriecancer stadium I og fertilitetsønske er blitt behandlet konservativt med hysteroskopisk reseksjon av endometriet og/eller endometriepolyp etterfulgt av åtte ukers progesteronbehandling. Ca. 20 vel-skapte barn er født etter gjennomføring av et slikt behandlingsopplegg (63–67). Det må poengteres at det kun er kvinner i fertil alder og med lavrisikocancer som kan få denne behandlingen. Vurdering og behandling må kun finne sted ved klinikker med spesialkompetanse på området (65).

## Endometriecancer i graviditet

Det er blitt hevdet at adenokarsinom i endometriet under graviditet er en ikke-eksisterende diagnose, og at det i de tilfeller som er rapportert, har dreid seg om feildiagnostisert Arias-Stellas fenomen. I 1984 beskrev imidlertid Suzuki og medarbeidere (66) et veldokumentert tilfelle av grad 2 adenokarsinom i endometriet med dyp invasjon i myometriet under graviditet. Schammel og medarbeidere (67) publiserte fem tilfeller av endometriecancer under graviditet. Hos en av disse pasientene ble diagnosen stilt i forbindelse med keisersnittforløsning av et levende barn i svangerskapsuke 28. Hos de øvrige fire pasientene ble diagnosen stilt ved abrasio i forbindelse med spontanabort. En av disse fire pasientene ble konservativt behandlet med abrasio, gjennomførte senere to normale graviditeter og er rapportert sykdomsfri etter en oppfølgingstid på 57 måneder.

Hittil er kun 15 pasienter med sikker endometriecancer i graviditet beskrevet. Prognosen for disse pasientene har vært god (67).

## Litteratur

1. Jelfs P, Giles G, Shugg D. Cancer in Australia 1986–1988. Cancer series Number 2. Sydney: Australian Institute of Health & Welfare and Australasian Association of Cancer Registries, Australian Government Publishing Services, 1994.
2. Saunders DM, Ferrier AJ, Ryan J. Fertility preservation in female oncology patients. *Int J Gynecol Cancer* 1996; 6: 161–7.
3. Kolstad P. Follow-up study of 232 patients with IA1 and 411 patients with stage IA2 squamous cell carcinoma of the cervix (microinvasive carcinoma). *Gynecol Oncol* 1989; 33: 265–72.
4. Trimble CL, Trimble EL. Management of epithelial ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 52–61.
5. Tropé CG, Makar A. Management of stage I and II ovarian cancer: the value of prognostic factors in therapeutic decisions. I: Lawton FG, Neijt JP, Swenerton KD, red. *Epithelial cancer of the ovary*. London: BMJ, 1995: 136–43.
6. Low JJH, Perrin LC, Crandon AJ, Hacker NF. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. *Cancer* 2000; 89: 391–8.
7. Vecchia CL, Levi F, Lucchini F, Negri E, Franchesi S. Descriptive epidemiology of ovarian cancer in Europe. *Gynecol Oncol* 1992; 46: 208–15.
8. Engeland A, Haldorsen T, Tretli S, Hakulinen

- T, Hörte LG, Luostarinen T et al. Prediction of cancer incidence in the Nordic countries up to the years 2000 and 2010. A collaborative study of the five Nordic cancer registries. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1993; 38 (suppl): 101.
9. Pecorelli S, Odicino P, Maisonneuve P, Creasman W, Sheperd J, Sideri M et al. Carcinoma of the ovary. *J Epidemiol Biostat* 1998; 3: 75–102.
10. Ozols RF. Chemotherapy for ovarian cancer. *Semin Oncol* 1999; 26: 34–40.
11. Bjørge T, Engeland A, Hansen S, Tropé CG. Prognosis of patients with ovarian cancer and borderline tumours diagnosed in Norway between 1954 and 1993. *Int J Cancer* 1998; 75: 63–70.
12. Vergote I, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, Kærn J et al. Analysis of prognostic factors in 1287 patients with FIGO stage I invasive ovarian carcinomas. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 360.
13. Tropé C. Prognostic factors in ovarian cancer. *Cancer Treat Res* 1998; 95: 287–352.
14. Makar AP, Kristensen GB, Kærn J, Börner OP, Abeler VM, Tropé CG. Prognostic value of pre- and postoperative serum CA 125 levels in ovarian cancer: new aspects and multivariate analysis. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 1002–10.
15. Vergote IB, Kærn J, Abeler VM, Pettersen EO, DeVos LN, Tropé CG. Analysis of prognostic factors in stage I epithelial ovarian carcinoma. Importance of degree of differentiation and DNA ploidy in predicting relapse. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 189: 40–52.
16. Makar AP, Kristensen GB, Bæklandt M, Tropé CG. Size of residual disease after debulking surgery is the main prognostic factor in ovarian cancer FIGO stage III. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 175–80.
17. Kærn J, Tropé CG, Kristensen G, Abeler VM, Pettersen EO. DNA ploidy, the most important prognostic factor in patients with borderline tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 1993; 3: 349.
18. Tropé C, Kærn J, Hogberg T, Abeler V, Hagen B, Kristensen G et al. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument. *Ann Oncol* 2000; 11: 281–8.
19. Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, Kjørstad KE. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 263–73.
20. Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, Torri V, Marsoni S, Bonazzi C et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chromic phosphate (32P). *Ann Oncol* 1995; 6: 887–93.
21. Colombo N, Chiari S, Maggioni A, Bonazzi C. Controversial issues in the management of early epithelial ovarian cancer: conservative surgery and role of adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 1997; 55: 47–52.
22. Young RC, Decker DG, Warton JT, Piver MS, Sindelar WF, Edwards BK et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983; 250: 3072–6.
23. Sevelde P, Vavra N, Schemper M, Salzer H. Prognostic factors for survival in stage I epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 1990; 65: 2349–52.
24. Burghardt E, Pickel H, Lahousen M, Stettner H. Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 315–9.
25. Wu PC, He Lang J, Li Huang R, Ou Jy, Vang H, Tang My et al. Lymph node metastasis and retroperitoneal lymphadenectomy in ovarian cancer. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 143–55.
26. Di Re F, Fontanelli R, Raspagliesi F, Di Re E. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy in cancer of the ovary. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 131–42.
27. Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Tamusino K, Stettner H. Patterns of pelvic and para-

- aortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 103–6.
28. Kurman RJ, Norris HJ. Malignant germ cell tumors of the ovary. *Hum Pathol* 1977; 8: 551–64.
29. Gershenson DM. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex cord-stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 62–72.
30. Gershenson DM, Copeland LJ, Kavanagh JJ, Stringer CA, Saul B, Wharton T. Treatment of metastatic stromal tumors of the ovary with cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 765–9.
31. Disaia PJ, Creasman WT. Cancer in pregnancy. I: Disaia PJ, Creasman, red. *Clinical gynecologic oncology*. 3. utg. St. Louis: Mosby, 1989: 511–59.
32. Munnell EW. Primary ovarian cancer associated with pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1963; 4: 983.
33. Dgani R, Shoham Z, Atar E, Zosmera A, Lancet M. The ovarian carcinoma during pregnancy. A study of 23 cases in Israel between the year 1960 to 1984. *Gynecol Oncol* 1989; 33: 326–31.
34. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case control studies. *Methods Am J Epidemiol* 1992; 136: 1175–83.
35. Parazzini F, Neggri E, La Vecchia C, Moroni S, Franceschi S, Crosignani G. Treatment of infertility and risk of invasive epithelial ovarian cancer. *Hum Reprod* 1997; 12: 2159–61.
36. Mosgaard BJ, Lidgaard O, Andersen AN. The impact of parity, infertility and the treatment with fertility drugs on the risk of ovarian cancer. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1997; 76: 89–95.
37. Duckitt K, Templeton AA. Cancer in women with fertility. *Curr Opin Obstet Gynaecol* 1998; 10: 199–203.
38. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay S, Powell J. Cancer incidence in five continents. Lyon: IARC Scientific Publications, 1992: 4.
39. Helberg D, Nilsson S. 20-year experience of follow-up of the abnormal smear with colposcopy and histology and treatment by conization or cryosurgery. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 166–9.
40. Bigrigg MA, Codling BW, Pearson P, Read MP, Swinger GR. Colposcopic diagnosis and treatment of cervical dysplasia at a single clinic visit. *Lancet* 1990; 326: 229–31.
41. Creasman WT, Weed JC jr. Conservative management of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1980; 43: 281–4.
42. Parazzini F, Vecchia CL. Epidemiology of adenocarcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 40–6.
43. Wolf JK, Levenback C, Malpica A, Morris M, Bruke T, Mitchell MF. Adenocarcinoma in situ of the cervix: significance of cone biopsy margins. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 82–6.
44. Widrich T, Kennedy AW, Myres TM, Hart WR, Wirth S. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. Management and outcome. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 304–8.
45. Gardeil F, Barry-Walsh G, Prendiville W, Clinch J, Turner M. Persistent intraepithelial neoplasia after excision for cervical intraepithelial neoplasia grade III. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 419–22.
46. Denehy TR, Gregori CA, Breen JL. Endocervical curettage, cone margins, and residual adenocarcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 1–6.
47. Morris M, Mitchell MF, Silva EG, Copeland LJ, Gershenson DM. Cervical conization as definitive therapy for early invasive squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1993; 53: 109–13.
48. Paraskevaidis E, Kitchener HC, Kalantaridou SN, Soother WP. Large loop conization for early invasive cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1997; 7: 95.

49. Boyle DCM, Smith JR. Infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9: 177-86.
50. Gaarenstroom KN, Melkert P, Walboomers LMM, van den Brule AJC, van Bommel PFJ, Meyer CJL et al. Human papillomavirus DNA and genotypes: prognostic factors for progression of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 1994; 4: 73-8.
51. Hacker WF. Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982; 95: 735-40.
52. Makar AP, Tropé CG. Gynecologic malignancy and surgery: from quantity to quality of life. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1992; 4: 419-29.
53. Morrow CP, Curtin JP, Townsend DE, red. *Synopsis of gynecologic oncology 4<sup>th</sup> endometrial*. New York: Churchill Livingstone, 1993: 111-52.
54. Dargent D, Brun JL, Roy M, Mathevet P, Remy I. La Trachélectomie élargie (T.E.), une alternative à l'hystérectomie radicale dans le traitement des cancers infiltrants développés sur la face externe du col utérin. *J Obstet Gynecol* 1994; 18: 2285-92.
55. Roy M, Plante M. Pregnancies after radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1491-6.
56. Lurian JR, Gallop DG. Management of abnormal papanicolaou smears in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1979; 53: 484.
57. Duggan B, Mudderspach LI, Roman LD, Curtin JP, D'Ablaing G, Morrow P. Cervical cancer in pregnancy; reporting on planned delay in therapy. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 598-602.
58. Hacker NF. Uterine cancer. I: Berek JS, Hacker NF, red. *Practical gynecologic oncology*. 2 utg. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994: 285-326.
59. Norstrom A, Jansson I, Andersson H. Carcinoma of the uterine cervix in pregnancy. A study of the incidence and treatment in the western region of Sweden 1973 to 1992. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 583-9.
60. Tropé CG, Makar AP. Epidemiology, etiology, screening, prevention, and diagnosis in female genital cancer. *Curr Opin Oncol* 1991; 3: 908-19.
61. Janicek MF, Rosenshein NB. Invasive endometrial cancer in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 373-8.
62. Widra EA, Dunton CJ, Michugh M. Endometrial hyperplasia and the risk of carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1995; 5: 233-5.
63. Lissoni A, Cormio G, Perego P, Gabriele A, Cantù MG, Bratina G. Conservative management of endometrial stromal sarcoma in young women. *Int J Gynecol Cancer* 1997; 7: 364-7.
64. Zuckerman B, Lavie O, Neuman M, Rabino-witz R, Ben-Chetrit A, Voss E et al. Endometrial carcinoma stage I - Grade II. Conservative treatment followed by healthy twin pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 1998; 8: 172-4.
65. Kimmiig R, Strowitzki TH, Hepp H. Moderately differentiated endometrial carcinoma cured by conservative treatment. *Int J Gynecol Cancer* 1998; 8: 511-2.
66. Suzuki A, Konishi I, Okamura H, Nakashima A. Adenocarcinoma of the endometrium associated with intrauterine pregnancy. *Gynecol Oncol* 1984; 18: 261-9.
67. Schammel DP, Mittal KR, Kaplan K. Endometrial adenocarcinoma associated with intrauterine pregnancy. A report of five cases and a review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 1998; 4: 327-35.

○