

Fertilitu šetřící léčba u žen s karcinodem endometria a ovaria

Pavla Svobodová

Gynekologická klinika 3. LF UK a ÚVN-VoFN, Praha

Spolu s odsouváním těhotenství do vyššího věku stoupá i riziko výskytu malignit před naplněním reprodukčních plánů. Nezanedbatelný počet žen, které jsou ve fertilním věku a které děti ještě nemají, náhle čelí situaci, kdy je jim sdělena diagnóza malignity reprodukčních orgánů. Ochrana fertility u mladých žen je jednou z důležitých součástí managementu léčby. Na prvním místě je onkologický výsledek léčby, takže indikace k fertilitu šetřící léčbě jsou zúženy na populaci mladších žen, velmi silně motivovaných, s low grade nádory v časných stádiích. Fertility sparing management u gynekologických zhoubných nádorů je možný, ale za přesně definovaných podmínek. Intenzivní sledování po ukončení konzervativní léčby je nezbytné pro všechny pacientky, které ji podstupují, protože riziko recidivy je reálné. Benefity, rizika a bezpečnost léčby by měly zůstat v rovnováze.

Klíčová slova: karcinom endometria, karcinom ovaria, fertilitu-šetřící operace, konzervativní léčba, hormonální léčba, onkofertilita.

Fertility-sparing management in women with endometrial and ovarian cancers

The trend of postponing pregnancy to older age increases the risk of developing malignancies before fulfilling reproduction plans. A non-negligible number of women who are in their fertile age and still have no children suddenly face a situation of receiving a diagnosis of reproductive organ malignancy. Protection of fertility in young women is one of the important parts of treatment management. Of foremost importance is the oncological treatment outcome; hence, indications to fertility-sparing management are narrowed down to the population of younger women with early-stage, low-grade tumours who are very strongly motivated. Fertility-sparing management in gynaecological malignancies is possible, but under precisely defined conditions. Intensive follow-up after completion of conservative treatment is essential for all patients who receive it since the risk of recurrence is real. The benefits, risks, and safety of treatment should remain balanced.

Key words: endometrial cancer, ovarian cancer, fertility-sparing surgery, conservative treatment, hormone therapy, oncofertility.

Úvod

Fertilitu šetřící léčba u onkologicky nemocných je tématem posledních dekád. Tato otázka přirozeně vyvstala se zlepšením výsledků onkologické léčby a současně s odkládáním rodičovství do pozdějších fází života. V České republice v roce 2016 poprvé průměrný věk prvorodiček přesáhnul hranici 30 let. Spolu s odsouváním těhotenství do vyššího věku stoupá i riziko výskytu malignit před naplněním reprodukčních plánů. Nezanedbatelný počet žen, které jsou ve fertilním věku a které děti ještě nemají, náhle čelí situaci, kdy je jim sdělena diagnóza malignity

reprodukčních orgánů. V České republice se u mladších žen nejčastěji setkáváme s karcinodem děložního hrdla, zhoubnými nádory ovaria a karcinodem endometria.

Účinná protinádorová terapie pravidelně způsobuje trvalou ztrátu reprodukčních schopností. Tato těžká a někdy podceňovaná komplikace léčby významně zhoršuje kvalitu života. Jak chemoterapie, tak radioterapie mohou vést ke zkrácení reprodukčního věku, k předčasnému ovariálnímu selhání. U pacientek s gynekologickou malignitou je však pochopitelně ohroženo samotné zachování reprodukčních orgánů

v anatomickém smyslu slova. V této složité situaci je ochrana fertility u mladých žen jedním z důležitých cílů managementu léčby. Úkolem lékaře je pomoci udělat pacientkám adekvátní rozhodnutí na základě onkologické diagnózy a prognózy. Při diagnóze malignity je v léčebné strategii na prvním místě onkologický výsledek léčby, takže indikace k fertilitu šetřící léčbě jsou prakticky zúženy na populaci mladších žen, velmi silně motivovaných, s low-grade nádory v časných stádiích.

Onkofertilitou se zabývá nový směr reprodukční medicíny, zaměřený na prevenci trvalého

poškození reprodukčních funkcí onkologicky léčených a na možnosti řešení následků léčby (1). První doporučení pro ochranu fertility onkologických pacientů byla navržena v roce 2006 American Society of Clinical Oncology. V roce 2012 National Comprehensive Cancer Network navrhla doporučení pro adolescenty a mladé onkologicky nemocné mezi 15 a 39 lety věku o nezbytnosti dostatečně informovat o ochraně fertility a riziku infertility po onkologické protinádorové léčbě (2). Součástí guidelines pro léčbu jednotlivých malignit se stalo i vyjádření k ochraně reprodukčních funkcí. Strategie ochrany fertility je založená na charakteristice pacientky a nádorového onemocnění. U gynekologických malignit existuje několik možností – modifikace chirurgického výkonu ve smyslu zachování reprodukčních orgánů nebo jejich části (např. konizace, trachelektomie, transpozice ovarií, unilaterální adnexektomie u nádorů ovaria); dále hormonální léčba (např. léčba progestiny u Ca endometria), eventuálně metody asistované reprodukce (kryoprezervace embryí, oocytů, ovariální tkáně, in vitro maturace). Mezi další možnosti patří použití GnRHa během chemoterapie, které jsou běžně využívány při léčbě karcinomu prsu, ale málo vyzkoušené v léčbě gynekologických malignit. Zatím spíše teoretickou možností pro některé ženy po hysterektomii je transplantace dělohy (3).

Karcinom endometria

Karcinom endometria je nejčastější gynekologickou malignitou v České republice se stoupajícím výskytem, v roce 2015 incidence dosáhla 37,2/100 000, bylo hlášeno 1 996 případů. Většina pacientek s karcinodem endometria jsou ženy v postmenopauzálním věku; v roce 2015 byl v České republice diagnostikován karcinom endometria u 28 žen mladších 40 let, resp. u 70 žen mladších 45 let (4).

Ve skupině mladých žen s karcinodem endometria je více než 70 % nulipar, často s anamnézou sterility (5). Syndrom PCO přináší trojnásobné riziko rozvoje karcinomu endometria. Riziko rozvoje karcinomu endometria může být zvýšeno v populaci mladších žen s BMI více než 35. Diskutuje se také o možnosti zvýšeného výskytu u mladých pacientek s HNPCC mutací. Biologicky se většinou jedná o low-grade karcinomy, časná stadia onemocnění, která mají vynikající prognózu s 5 a 10letým disease-free

survival (DFS) až 99,2 %, resp. 98 % (6). Velmi příznivé výsledky onkologické léčby u časných stadií karcinomu endometria mladých žen (7) vedly k tomu, že se více zaměřujeme na kvalitu života po léčbě. Standardní léčba sestává z hysterektomie s bilaterální salpingooforektomií, event. aortopelvickou lymfadenektomií, a přináší výborné onkologické výsledky, ale nese s sebou nevratné narušení reprodukčních funkcí. Očekávání a potřeby pacientek vedly k modifikaci léčebných protokolů – pro specifickou populaci mladších žen je možnou variantou konzervativní přístup cestou hormonální terapie vysokými dávkami progestinů.

Výběr pacientky

Prvním předpokladem je přání pacientky zachovat reprodukční orgány. Dále se rozhodujeme na základě znalosti biologického charakteru nádoru. Publikovaná doporučení se shodují na tom, že konzervativní léčbu můžeme nabídnout ženám s **předpokládaným stadiem IA bez myoinvaze grade 1 endometroidním karcinodem endometria** (8).

Shrnutí podmínek pro fertilitu šetřící léčbu u pacientek s karcinodem endometria přináší následující tabulka, kdy všechna jmenovaná kritéria musí být splněna (2).

Tab. 1. Kritéria léčby

Kritéria pro fertilitu šetřící léčbu u pacientek s karcinodem endometria
1. Grade 1 endometroidní adenokarcinom endometria diagnostikovaný z biopsie, potvrzený patologem specialistou
2. Onemocnění postihuje pouze endometrium (MRI event. sonografické vyšetření)
3. Není podezření na extrauterinního šíření (ovaria, uzliny)
4. Nejsou přítomny kontraindikace hormonální léčby nebo těhotenství
5. Pacientky akceptují poučení, že fertilitu šetřící léčba není standardem léčby

Pozn. všechna kritéria musí být naplněna současně

Nejdůležitějším prognostickým faktorem je **grade** nádoru. Stanovení gradu má vysokou interpersonální variabilitu a také rozlišení atypické hyperplazie od karcinomu může činit obtíže. Patolog by měl mít k dispozici reprezentativní biopsii endometria z kyretáže/hysteroskopie, diagnóza by měla být potvrzena 2 patologi nebo specialistou – gynekopatologem (9).

Myoinvaze je druhým nejdůležitějším prognostickým faktorem. Většina studií se shoduje na tom, že nej přesnější zobrazovací metodou urč-

ní myometriální invaze je MRI. Podle metaanalýzy u pacientek s grade 1 karcinodem endometria, kde MRI byla negativní (tj. bez invaze do myometria), byla pravděpodobnost myometriální invaze méně než 1 %. Transvaginální ultrasonografie vykazuje srovnatelné výsledky s MRI, v rukou zkušeného specialisty je alternativou k MRI (10).

Synchronní nebo metastatické postižení ovarií je popisováno u 20–25 % případů karcinomu endometria všech stadií, ale pouze u malého procenta pacientek v časném stadiu (popisováno v 0–11 %). Většina odborníků volí k vyloučení ovariálního postižení zobrazovací metody (MRI, ultrasonografie) (11, 12).

Progesteronové receptory. Ve studiích byly prokázány rozdíly mezi PR pozitivními a negativními pacientkami v odpovědi na hormonální léčbu (60 % vs. 18 %), přesto však není doporučováno rutinně vyšetřovat expresi progesteronových receptorů. Významná část PR negativních případů totiž také odpovídá na hormonální léčbu. Negativita PR však byla popsána jako nejdůležitější prognostický faktor pro recidivu onemocnění (13).

Hormonální léčba

Hormonální léčba u karcinomu endometria používána již desítky let, přesto žádný standardní postup dosud nebyl vytvořen. Jsou používána různá schémata lišící se typem hormonu, dávkováním, trváním léčby. Nejčastěji jsou používány medroxyprogesteronacetát (MPA) nebo megestrolacetát (MA), ale je popsána i léčba GnRH analogy, letrozolem, tamoxifenem, orální kontracepcí, hydroxyprogesteronem a LNG-IUS. Neexistuje prospektivní studie, která by porovnávala efektivitu těchto různých hormonálních přípravků.

Za optimální jsou považovány vysoké dávky progestinů – **medroxyprogesteronacetát v dávce 400–600 mg/D nebo megestrolacetát 160–320 mg/D** (8). Nebyly hlášeny případy tromboembolie nebo úmrtí ve spojení s hormonální léčbou. Jsou popisovány méně závažné nežádoucí účinky – tromboflebitidy, příbytek na váze, bolesti hlavy, poruchy spánku, změny nálady a libida, otoky dolních končetin. S cílem snížit výskyt nežádoucích účinků je studováno použití LNG-IUS v kombinaci s perorálními progestiny (14).

Trvání léčby: u většiny pacientek je zaznamenána léčebná odpověď během 6 měsíců

léčby (72,4 %), další navýšení léčebné odpovědi při prolongaci léčby je jen malé (78 % po 12 m léčby). Většina studií se shoduje na tom, že léčba by měla trvat **6 měsíců** (15).

Sledování průběhu léčby, po léčbě

Léčebnou odpověď sledujeme pomocí **zobrazovacího vyšetření + biopsie formou kyretáže**, která by měla být poprvé provedena **po ukončení 6měsíční terapie progestiny**. Kompletní odpověď je definována jako absence jakékoliv formy hyperplazie (16). Pacientky většinou odpovídají na hormonální léčbu v průběhu prvních 6 měsíců. Pokud je prokázána perzistence onemocnění z biopsie po hormonální léčbě, pacientkám by měla být doporučena definitivní léčba – hysterektomie. Pacientkám s parciální odpovědí (atypická hyperplazie z biopsie po léčbě) může být nabídnuto pokračování hormonální léčby dalších 3–6 měsíců. V případě remise je na místě **snaha o graviditu bez odkladu**. Všem pacientkám, ale zejména pacientkám s anamnézou sterility, anovulačních cyklů, PCO syndromu nebo diabetu, jsou doporučovány metody asistované reprodukce ke zvýšení pravděpodobnosti úspěchu. Do otěhotnění by měly být pacientky intenzivně sledovány s prováděním biopsie endometria každých 6 měsíců. U pacientek, které nechťejí bezprostředně otěhotnět je doporučena **udržovací terapie** progestiny podávanými cyklicky v nízkých dávkách nebo LNG-IUS (17).

Vzhledem k vysokému procentu recidiv je **po ukončení reprodukčních plánů** doporučována pacientkám **hysterektomie**. Ponechání vaječníků může být individuálně zváženo v závislosti na věku a genetických faktorech (18), u nás není běžně doporučováno. Ohledně časování definitivní léčby neexistují žádná přesná doporučení, racionální je provedení operace do 1 roku po ukončení reprodukčních plánů.

Onkologické výsledky

Recurrence rate po konzervativní hormonální léčbě je vysoký, kolem 30–40 %, medián do recidivy 15 měsíců (4–66 měsíců) (17, 19). Pravděpodobnost recidivy stoupá v průběhu 5 let po ukončení konzervativní léčby. Vzhledem k tomu, že některé z pacientek si i nadále přejí zachování dělohy, může být při recidivě znovu zvážena fertilitu šetřící léčba. U pacientek, kde bylo primárně dosaženo kompletní remise po hormonální léčbě, je možné opakovat léčbu

progestiny. Použití stejného typu hormonální terapie v druhém kole se popisuje jako efektivní a bezpečné (85% odpověď) (19).

Mortalita spojená s konzervativní léčbou karcinomu endometria je přes vysoký recurrence rate nízká. Většina recidiv je dobře léčitelná operační léčbou. V metaanalýze souboru 408 pacientek byla popsána pouze 2 úmrtí (17), jedno při diagnóze synchronního karcinomu ovaria, endometria a primárního peritoneálního karcinomu po opakovaných recidivách, a druhé pro ovariální karcinom u pacientky, která absolvovala pouze hysterektomii bez salpingooforektomie, protože se chtěla vyhnout klimakterickým obtížím.

Reprodukční výsledky

Po konzervativní léčbě karcinomu endometria byl popsán live birth rate 30–40 % (20, 21, 22). Použití metod asistované reprodukce zlepšuje pregnancy rate bez ovlivnění prognózy (23). Sleté přežití bez známek onemocnění bylo srovnatelné ve skupině žen, které se léčily metodami asistované reprodukce, a ve skupině žen, které otěhotněly spontánně. Závěry ESMO/ESGO/ESTRO konsenzu výslovně doporučují při remisi onemocnění po konzervativní léčbě bezprostředně odeslat pacientku do centra asistované reprodukce (18).

Závěr

Konzervativní přístup v léčbě ECA vyžaduje ochotu pacientky podstoupit intenzivní léčbu a intenzivní sledování, a také určité riziko chirurgicky nestážovaného onemocnění, chybného odhadu klinického rozsahu onemocnění, přehlédnutí pokročilého stadia nebo synchronního karcinomu ovaria. Je potřeba, aby pacientka chápala, že se jedná o nestandardní postup, který má své výhody, ale také svá rizika. Hormonální léčba má některé kontraindikace a vedlejší nežádoucí účinky. Přesto při dodržení pravidel je to léčba bezpečná, která přináší příznivé výsledky onkologické i reprodukční. Součástí dodržení pravidel je intenzivní sledování v průběhu léčby a po jejím ukončení, a také hysterektomie prováděná při neúspěchu konzervativní léčby nebo po ukončení reprodukčních plánů (24).

Karcinom ovaria (epiteliální nádory ovaria)

Karcinom ovaria je nejvíce smrtící gynekologický zhoubný nádor. Většina pacientek je dia-

gnostikována v pokročilém stadiu onemocnění, s neuspokojivou prognózou, tedy s nálezem nevhodným pro konzervativní postup. V roce 2015 bylo v České republice diagnostikováno celkem 1 023 případů zhoubných nádorů ovaria (všechny histopatologické typy), z toho 50 případů do 40 let, resp. 87 případů do 45 let věku (4).

Primární inspirací pro diskuzi o konzervativní léčbě při diagnóze karcinomu ovaria byly mladé ženy s borderline nádory ovaria a pacientky s neepiteliálními nádory ovaria, u kterých je fertilitu šetřící léčba častým postupem. Vzhledem k dobrým výsledkům léčby u časných stadií karcinomu ovaria se také začalo uvažovat o možnostech modifikace léčby u mladých nerodivších žen, kde například onemocnění postihuje pouze jeden vaječník.

Výběr pacientky

V roce 2011 bylo vytvořeno doporučení ESGO (25), podle kterého může být zvážena fertilitu šetřící operace u žen mladších 40 let s karcinodem ovaria u striktně vybraných případů – FIGO stadium IA, grade 1–2 mucinózní, serózní nebo endometroidní histotypy, eventuálně u některých pacientek se stadiem IC, grade 1.

Podle českého doporučeného postupu z r. 2013 je „cílem fertilitu šetřící operace u karcinomu ovaria zachovat fertilitu (optimálně jeden vaječník a dělohu, případně pouze dělohu) za podmínky jinak kompletního chirurgického stagingu. Resekce ani biopsie makroskopicky a ultrazvukově nesuspektního druhostranného ovaria při konzervativní operaci není indikována.

Konzervativní operaci je u epitheliálních ZN možné nabídnout pacientkám:

- ve stadiu T1a; G1(2); histotyp endometroidní, serózní a mucinózní (event. T1b – zachování dělohy),
- za podmínky provedení kompletního chirurgického stagingu,
- u endometroidního histotypu nutná histologická verifikace endometria (hysteroskopie s biopsií).

Pacientka musí být poučena o vyšším riziku recidivy onemocnění (26).

V poslední době se objevují práce, zabývající se rozšířením indikací konzervativní léčby pro pacientky s tzv. high-risk časným karcinodem ovaria – tj. grade 3, stadia IC (nebo vyšší), nebo clear-cell nádory (27). Jedná se o retrospektivní studie, jejichž výsledky neukazují zhoršení vý-

sledků přežití u pacientek po fertilitu šetřící léčbě ve srovnání s radikální operací (28). Onkologická bezpečnost konzervativní léčby a reprodukční výsledky se stále diskutují, především otázky vlivu grade nádoru na onkologické výsledky; onkologické výsledky u stadia IC – podle nové FIGO klasifikace; onkologické výsledky u rizikových histotypů – clear cell karcinom (29) (viz odstavec Onkologické výsledky).

Fertilitu šetřící operace

Standardním postupem u karcinomu ovaria stadia I je hysterektomie, bilaterální salpingooforektomie, omentektomie, aortopelvická lymfadenektomie, peritoneální sampling. Fertilitu šetřící výkon představuje unilaterální salpingooforektomii na straně nádoru a chirurgický staging – peritoneální sampling, omentektomii, aortopelvicou lymfadenektomii. Vzhledem k tomu, že procento mikroskopického postižení druhého ovaria je velmi nízké (0–2,5 %), pokud je nález makroskopicky nesuspektní není doporučena jeho biopsie (30, 31). Navíc výkon na kontralaterálním ovariu může vést k adhezím a dalšímu snížení fertilitního potenciálu. V případě endometroidního typu nádoru je vhodné připojit kyretáž k vyloučení souběžného karcinomu endometria. Apendektomie je doporučenou součástí chirurgického stagingu u mucinózních nádorů ovaria (20).

Onkologické výsledky

Nejdůležitější prací posledních let byla metaanalýza Bentivegna et al. (29), kteří výsledky více než 1 000 pacientek v retrospektivních souborech zpětně analyzovali podle gradu, histotypu, s ohledem na novou FIGO klasifikaci. Tato práce potvrzuje onkologickou **bezpečnost konzervativní léčby minimálně u pacientek se stadiem IA/IC grade 1–2**. Recurrence rate zde byl 7 % u stadia IA grade 1 a 11 % u stadia IA grade 2 a IC grade 1–2 disease, tedy velmi podobný jako po radikální operaci. Nicméně počet pacientek IA a IC **grade 2** v souboru byl nízký (72 resp. 47) k potvrzení bezpečnosti v této podskupině.

Toto review také potvrzuje vyšší riziko recurrence u stadia IA/C **grade 3** v porovnání s grade

1 nebo 2 onemocnění. U těchto pacientek je vyšší riziko extraovariální recidivy (95 % recidiv), hůře léčitelných. Proto někteří považují konzervativní léčbu u stadia I grade 3 za méně bezpečnou. Na druhou stranu, častější výskyt extraovariálních recidiv může souviset více s přirozeným biologickým chováním méně diferencovaného nádoru, než s ponecháním ovaria (32).

Rozdělení pacientek podle nové FIGO klasifikace z roku 2014 potvrdilo akceptovatelný recurrence rate (podobný jako u standardní léčby) pro peroperační rupturu nádoru (**stadium IC1**), ale u stadia IC2 + IC3 byl recurrence rate vyšší (23 %).

U **stadií II–III** byl recurrence rate vysoký cca 38 % (15/40), podobný jako u standardní léčby. Konzervativní léčba u vyšších stadií než I není považována za bezpečnou.

Ohledně rozdílů v oblasti histotypů – nedávno byly **mucinózní** nádory reklasifikovány na dvě rozdílné skupiny – expanzivní (častější) a infiltrativní (méně častý, horší prognóza). V současné době nemáme žádná data o výsledcích konzervativní léčby u těchto podskupin nádorů, ale měli bychom jim věnovat do budoucna pozornost. Nejzajímavější jsou změny ohledně **clear-cell** karcinomů, dříve považovaných za high-grade léze a proto nevhodné pro konzervativní operaci. V tomto review bylo analyzováno 116 případů, většina ve stadiu I s recurrence rate 17 %, považovaným za akceptovatelný. Vzhledem k častějšímu výskytu extraovariálních recidiv se špatnou prognózou by však u těchto histotypů nemělo být doporučeno těhotenství dříve než za 2 roky po léčbě (29).

Reprodukční výsledky

Ze studií vyplývá, že pouze 16–50 % pacientek po fertilitu šetřící léčbě pro karcinom ovaria po ukončení léčby chtělo otěhotnět, nejspíše z důvodu rizika relapsu, které si uvědomily v průběhu léčby. Nicméně více než 60 % žen s přáním gravidity úspěšně otěhotnělo, s přijatelným abortion rate 17 %. Chemoterapie neovlivnila jejich fertilitu, porodnické výsledky, ani výskyt VVV (33). Použití metod asistované reprodukce u těchto pacientek není doporučováno.

Závěr

V praxi je přístup ke konzervativní léčbě u pacientek s karcinOMEM ovaria z pocho-pitelných důvodů opatrný. V poslední době se i u této diagnózy indikace fertility sparing surgery mírně uvolňují pro širší spektrum pacientek. Na základě retrospektivních studií se zdá být konzervativní léčba přijatelná u pacientek stadia IA/IC grade 1 a 2 a stadia IC1 podle FIGO klasifikace z roku 2014. Pro pacientky s horšími prognostickými faktory – grade 3 nebo stadium IC3 – nemůže být potvrzená bezpečnost konzervativní terapie, ale pacientky by měly být informovány, že radikální léčba pravděpodobně nezlepší jejich prognózu – ponechání ovaria výsledek nezhorší. Fertilitu šetřící operace může být zvážena u pacientek s clear cell karcinOMEM stadia I a neměla by být prováděna u stadia II–III jakéhokoliv histotypu. Zásadní u všech případů je revize patologem specialistou. U tzv. „nejasných“ indikací s vyšším rizikem je možné volit opatrnější postup s odstraněním obou ovarí a ponecháním dělohy pro možnost použití darovaného oocyty, nebo nechat rozhodnutí na přání pacientky (páru). V každém případě bychom měli vzít v úvahu věk pacientky a ovariální rezervu a rozhodovat se realisticky (29).

Shrnutí

Mezi onkologickými onemocněními, gynekologické nádory jsou z hlediska ochrany fertility obtížně řešitelné vzhledem k jejich destruktivnímu působení přímo na reprodukční orgány. Většina doporučení ohledně fertility šetřící léčby mladých žen jsou založena na výsledcích retrospektivních studií a metaanalýzách relativně malého počtu pacientek, proto by měly být pacientky informovány o rizicích. Fertilitu šetřící léčba je nestandardní postup, který je u gynekologických zhoubných nádorů možný za přesně definovaných podmínek/indikací. Intenzivní sledování po ukončení léčby je nezbytné pro všechny pacientky, které ji podstupují, protože riziko recidivy je reálné. Benefity, rizika a bezpečnost léčby by měly zůstat v rovnováze.

LITERATURA

1. Frühaufová K, Hulvert J. Zachování fertility u onkologicky nemocných. Grada 2017.
2. Lee S, Kim SK, Hwang KJ, et al. Fertility preservation for patients with gynecologic malignancies: The Korean Society for fertility preservation clinical guidelines. Clin Exp Reprod

- Med 2017; 44(4): 175–180.

3. Brännström M, Johansson L, Dahm-Kähler P, et al. First clinical uterus transplantation trial: a six-month report. Fertil Steril 2014; 101: 1228–1236.

4. Novotný 2015, ÚZIS ČR

5. Lee NK, Cheung MK, Shin JY, et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-age women. Obstet Gynecol 2007; 109: 655–662.

6. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. J Epidemiol Biostat 2001; 6: 47–86.

7. Crissman JD, Azoury RS, Barnes AE, et al. Endometrial carcinoma in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 699–704.
8. Rodolakis A, Biliatis I, Morice P, et al. European Society of Gynecologic Oncology Task Force for Fertility Preservation. Clinical recommendations for fertility-sparing management in young endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 1258–1265.
9. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2798–2803.
10. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, et al. Radiologic staging in patients with EC: a meta-analysis. *Radiology* 1999; 212: 711–718.
11. Signorelli M, Caspani G, Bonazzi C, et al. Fertility-sparing treatment in young women with EC or atypical complex hyperplasia: a prospective single-institution experience of 21 cases. *BJOG* 2009; 116: 114–118.
12. Laurelli G, Di Vagno G, Scaffa C, et al. Conservative treatment of early EC: preliminary results of a pilot study. *Gynecol Oncol* 2011; 120: 43–46.
13. Yamazawa K, Hirai M, Fujito A, et al. Fertility-preserving treatment with progestin, and pathological criteria to predict responses, in young women with endometrial cancer. *Hum Reprod* 2007; 22: 1953–1958.
14. Kim MK, Seong SJ, Lee TS, et al. Treatment with medroxyprogesterone acetate plus levonorgestrel-releasing intrauterine system for early stage EC in young women: single-arm, prospective multicenter study: Korean gynecologic oncology group (KGOG 2009). *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 1215–1218.
15. Koskas M, Uzna J, Luton D, et al. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2014; 101: 785–794.
16. Kim MK, Seong SJ, Song T, et al. Comparison of dilation & curettage and endometrial aspiration biopsy accuracy in patients treated with high-dose oral progestin plus levonorgestrel intrauterine system for early-stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 130: 470–473.
17. Gallos ID, Yap J, Rajkova M, et al. Regression, relapse, and live birth rates with fertility sparing therapy for EC and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 266.e1–266.e2.
18. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol*. 2015 Dec; 117(3): 559–581. doi: 10.1016/j.radonc.2015.11.013. Epub 2015 Dec 9.
19. Park JY, Nam JH. Progestins in the fertility-sparing treatment and retreatment of patients with primary and recurrent endometrial cancer. *Oncologist*. 2015 Mar; 20(3): 270–278. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0445. Epub 2015 Feb 11.
20. Tomao F, Peccatori F, del Pup L, et al. Special issues in fertility preservation for gynecologic malignancies. *Crit Rev Onc* 2016; 97: 206–219.
21. Park JY, Kim DY, Kim JH, et al. Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestins for young women with EC (KGOG 2002). *Eur J Cancer* 2013. 49: 868–874.
22. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, et al. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 477–482.
23. Park JY, Seong SJ, Kim TJ, et al. Pregnancy outcomes after fertility-sparing management in young women with early EC. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 136–142.
24. Svobodová P. Fertilitu šetřící léčba u žen s karcinodem endometria. *Prakt Gyn* 2016; 20(1): 19–22.
25. Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, et al. Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Jul; 21(5): 951–963. doi: 10.1097/IGC.0b013e31821bec6b.
26. Zikán M, Cibula D, Fischerová, et al. Guideline gynekologických zhoubných nádorů: Standard – Komplexní léčba ovariálních epiteliálních zhoubných nádorů. 2013 www.onkogynekologie.com
27. Nasoudis D, Chapman-Davis E, et al. Could fertility-sparing surgery be considered for women with early stage ovarian clear cell carcinoma? *J Gynecol Oncol*. 2017; 28(6): e71
28. Ditto A, Martinelli F, Bogani G, et al. Long-term safety of fertility sparing surgery in early stage ovarian cancer: comparison to standard radical surgical procedures. *Gynecol Oncol* 2015; 138: 78–82.
29. Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, et al. Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer: a systematic review of oncological issues. *Ann Oncol*. 2016 Nov; 27(11): 1994–2004. Epub 2016 Aug 8.
30. Zanetta G, Chiari S, Rota S, et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997 Sep; 104(9): 1030–1035.
31. Benjamin I, Morgan MA, Rubin SC. Occult bilateral involvement in stage I epithelial ovarian cancer. 1999 *Gynecol Oncol* 72: 288–291.
32. Fruscio R, Ceppi L, Corso S, et al. Long-term results of fertility sparing treatment compared with standard radical surgery for early stage epithelial ovarian cancer. *BJC* 2016; 115: 641–648.
33. Zapardiel I, Diestro MD, Aletti G. Conservative treatment of early stage ovarian cancer: oncological and fertility outcomes. *Eur J Surg Oncol*. 2014; 40(4): 387–393. doi: 10.1016/j.ejso.2013.11.028.