

Κατ' επιλογήν μάθημα
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

Υπεύθυνος μαθήματος:

Ροδολάκης Αλέξανδρος, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας

Διδάσκοντες:

- Γιάννος Αργύριος
- Δημητρακάκης Κωνσταντίνος
- Θεοδουλίδης Βασίλειος
- Θεοφανάκης Χαράλαμπος
- Θωμάκος Νικόλαος
- Λιόντος Μιχαήλ
- Μαρινόπουλος Σπυρίδων
- Μιχαηλίδης Γεώργιος
- Ντόμαλη Αικατερίνη
- Παπαδημητρίου Χρήστος
- Παππά Καλλιόπη
- Ροδολάκης Αλέξανδρος
- Τσέτσα Χρυσοβαλάντω
- Χαϊδόπουλος Δημήτριος

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελ.
• ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΑΙΔΟΙΟΥ	7
1. Επιδημιολογία	7
2. Προδιηθητικές αλλοιώσεις	7
2.1. VIN I, II, III	7
2.2. Νόσος Paget	7
3. Διηθητικός καρκίνος	7
3.1. Συμπτωματολογία	7
3.2. Κλινική εικόνα – διάγνωση	8
3.3. Ιστολογική εικόνα	8
3.4. Οδοί διασποράς	8
3.5. Σταδιοποίηση	8
3.6. Θεραπεία	9
4. Ερωτήσεις	10
• ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ	11
1. Προκαρκινικές αλλοιώσεις, τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες	11
1.1. Ορολογία	11
1.2. Κολποσκοπική εξέταση	12
1.3. Θεραπευτική αντιμετώπιση	12
Α. Καταστροφικές μέθοδοι	12
Β. Αφαιρετικές μέθοδοι	13
2. Διηθητικός καρκίνος τραχήλου	14
2.1. Διάγνωση	14
2.2. Σταδιοποίηση	14
2.3. Θεραπεία	16
Μικροδιηθητικό καρκίνωμα	16
Στάδιο I _{A1}	16
Στάδιο I _{A2}	17
Στάδιο I _{B1} -II _A	17
Στάδιο II _B -IV	18
3. Ερωτήσεις	18

• **ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ** **19**

1. Επιδημιολογικά δεδομένα	19
2. Παράγοντες κινδύνου	19
3. Συμπτωματολογία	20
4. Διερεύνηση	20
5. Προεγχειρητικός έλεγχος	20
6. Ιστολογικοί τύποι	20
7. Τρόποι επέκτασης	21
8. Σταδιοποίηση	21
9. Προγνωστικοί παράγοντες	22
10. Θεραπεία	22
11. Πρόγνωση	23
12. Ερωτήσεις	24

• **ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΩΟΘΗΚΩΝ** **25**

1. Επιδημιολογία	25
1.1. Παράγοντες κινδύνου	25
2. Ιστολογία	25
2.1. Όγκοι οριακής κακοήθειας	26
3. Συμπτωματολογία	26
4. Διάγνωση-διαφορική διάγνωση	27
4.1. Προεγχειρητικός έλεγχος	27
5. Τρόποι επέκτασης	27
6. Σταδιοποίηση	28
7. Προγνωστικοί παράγοντες	28
8. Θεραπεία	29
8.1. Είδος χειρουργικών επεμβάσεων	29
Χειρουργική επέμβαση σταδιοποίησης	29
Ενδιάμεση ογκομείωση	31
Εγχείρηση επανελέγχου	31
Ογκομείωση υποτροπιάζουσας νόσου	31
Παρηγορητικές χειρουργικές επεμβάσεις	31
9. Μετεγχειρητική αγωγή	32
10. Ο ρόλος της λαπαροσκόπησης	32
11. Ερωτήσεις	32

•	ΜΗ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΟΙ ΟΓΚΟΙ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ	33
A.	Όγκοι από βλαστικά κύτταρα	33
	1. Παθολογική Ανατομία - Επιδημιολογία	33
	1.1. Δερμοειδείς κύστεις	33
	1.2. Δυσγερμίνωμα	33
	1.3. Όγκοι λεκιθικού ασκού	33
	1.4. Άωρα τερατώματα	34
	1.5. Εμβρυϊκό καρκίνωμα	34
	2. Συμπτωματολογία - Διάγνωση	34
	3. Θεραπεία	34
B.	Γοναδοστρωματικοί όγκοι	35
	1. Γενικά	35
	2. Παθολογοανατομία	35
	2.1. Κοκκιοκυτταρικοί όγκοι	35
	2.1.1. Ενηλίκων	35
	2.1.2. Εφηβικού τύπου	36
	2.2. Όγκοι από κύτταρα Sertoli ή Leydig	36
	2.2.1. Από κύτταρα Sertoli	36
	2.2.2. Από κύτταρα Sertoli-Leydig	36
	2.3. Όγκοι κατηγορίας ινώματος-θηκώματος	36
	3. Θεραπεία-Πρόγνωση	37
Γ.	Ερωτήσεις	37
•	ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ	39
	1. Γενικά	39
	2. Καρκινογένεση και ο ρόλος των γονιδίων	40
	3. Ουκογονίδια και έλεγχος του κυτταρικού πολλαπλασιασμού	41
	4. Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια	42
	5. Διήθηση, τοπική εξάπλωση και μετάδοση των όγκων	42
	6. Απόπτωση και καρκίνος	44
	7. Ερωτήσεις	45

• Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ 47

1.	Προεγχειρητική Ακτινοθεραπεία	47
2.	Μετεγχειρητική Ακτινοθεραπεία	47
3.	Είδη ακτινοβολίας	48
4.	Τρόπος δράσης	48
5.	Παράγοντες που επηρεάζουν το αποτέλεσμα	49
6.	Τράχηλος μήτρας	50
	6.1. Πλεονεκτήματα χειρουργικής θεραπείας	50
	6.2. Βραχυθεραπεία	51
	6.3. Βραχυθεραπεία μετεγχειρητικά	51
	6.4. Θεραπεία αρχικών σταδίων	52
	6.5. Θεραπεία προχωρημένων σταδίων	52
	6.6. Ακτινοθεραπεία παραορτικού χώρου	52
	6.7. Συνδυασμός Ακτινοθεραπείας με Χημειοθεραπεία	52
	6.8. Επικουρική ακτινοθεραπεία	52
	6.9. Προεγχειρητική ακτινοθεραπεία	53
	6.10. Παρηγορητική ακτινοθεραπεία	53
7.	Ενδομήτριο	54
	7.1. Επικουρική ακτινοθεραπεία	54
	7.2. Ριζική ακτινοθεραπεία	54
8.	Αιδοίο	55
	8.1. Μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία	55
	8.2. Ενδείξεις ακτινοθεραπείας	56
9.	Επιπλοκές ακτινοθεραπείας της πυέλου	57
	9.1. Άμεσες επιπλοκές	57
	9.2. Όψιμες επιπλοκές	57
10.	Ερωτήσεις	57

• ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ 59

1.	Θεραπεία καρκίνου ωοθηκών	59
2.	Στάδια I και II	59
	2.1. Είδος χημειοθεραπείας	59
3.	Στάδια III και IV	59
	3.1. Χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής	59
	3.2. Στρατηγικές βελτίωσης χημειοθεραπείας	60
	3.2.1. Εισαγωγική χημειοθεραπεία	60
	3.2.2. Επιλογή άλλης ταξάνης	60
	3.2.3. Διαδοχική χημειοθεραπεία	61
	3.2.4. Ενσωμάτωση άλλων φαρμάκων	61
	3.2.5. Θεραπεία συντήρησης	62
4.	Υποτροπή καρκίνου ωοθηκών	62
	4.1. Σχεδιασμός αγωγής	62
	4.2. Πρόγνωση	63
5.	Ερωτήσεις	65

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΑΙΔΟΙΟΥ

1. Επιδημιολογία

Ο καρκίνος του αιδοίου αποτελεί το 4% των κακοήθων νόσων του γυναικείου γεννητικού συστήματος. Η νόσος προσβάλλει κατά κανόνα ηλικιωμένες γυναίκες με μέση ηλικία εμφάνισης τα 63 έτη. Η πλημμελής αξιολόγηση των πρώιμων συμπτωμάτων και σημείων της νόσου σε ηλικιωμένες κυρίως γυναίκες συμβάλλει στη διάγνωση της νόσου σε προχωρημένα στάδια. Εν τούτοις τα τελευταία 20 έτη η νόσος εμφανίζεται και σε νέες γυναίκες με μία τάση διάγνωσης της σε πρώιμα στάδια.

Η συσχέτιση με την ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του αιδοίου (VIN), το κάπνισμα και την πολυκεντρική νεοπλασία του κατώτερου γεννητικού σωλήνα και βέβαια με την λοίμωξη από HPV (στελέχη 16,18) αποτελούν τα κύρια χαρακτηριστικά γνωρίσματα της νόσου των νέων γυναικών.

2. Προδιηθητικές αλλοιώσεις

Στις ενδοεπιθηλιακές νεοπλασματικές αλλοιώσεις περιλαμβάνονται:

2.1. Το VIN I, II, III (vulvar intraepithelial neoplasia) ή ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση του πλακώδους επιθηλίου του αιδοίου.

2.2. Η νόσος Paget ή αδενοκαρκίνωμα in situ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση σε νέες γυναίκες, αφορά κυρίως το VIN III, με ευρεία τοπική ή επιφανειακή εξαίρεση της αλλοίωσης.

Στη νόσο του Paget δυνατόν να συνυπάρχει διήθηση (10-20% των περιπτώσεων). Και εδώ η ευρεία τοπική εξαίρεση θεωρείται ικανοποιητική, εφόσον δεν υπάρχει διήθηση, οπότε κρίνεται αναγκαία η ριζική αιδοιεκτομία. Οι υποτροπές, αν και μετά μακρό χρόνο, είναι συχνές.

3. Διηθητικός καρκίνος

3.1. Συμπτωματολογία

Επίμονος μακροχρόνιος κνησμός με αίσθημα καύσου. Σε πιο προχωρημένη κατάσταση προστίθεται πόνος, αιμόρροια και δύσοσμη τοπική υπερέκκριση.

3.2. Κλινική εικόνα – Διάγνωση

Συνηθέστερα εντοπίζεται στα μεγάλα χείλη του αιδοίου και με φθίνουσα συχνότητα στα μικρά χείλη, κλειτορίδα, καλινό και περίνεο. Μακροσκοπικά έχει τη μορφή οζιδίου ή εξέλκωσης με ρυπαρό αιματηρό έκκριμα και είναι συνήθως ετερόπλευρο.

Η διάγνωση στηρίζεται στο ιστορικό, την επισκόπηση, την κλινική εξέταση της ύποπτης περιοχής και των βουβωνικών περιοχών, ενώ επιβεβαιώνεται με τη βιοψία της αλλοίωσης.

3.3. Ιστολογική εικόνα

Είναι ακανθοκυτταρικό (90%), σπανιότερα άλλος τύπος: μελάνωμα (2-4%), βασικοκυτταρικό (2-3%), αδενοκαρκίνωμα (1%) και ακροχορδονώδες (1-2%).

3.4. Οδοί διασποράς

Επεκτείνεται:

1. Κατά συνέχεια ιστού στον κόλπο, ουρήθρα, δακτύλιο πρωκτού
2. Λεμφογενώς στους επιχώριους μηροβουβωνικούς λεμφαδένες. Κατά κανόνα πρώτα στους επιπολής βουβωνικούς και ακολούθως στους εν τω βάθει μηριαίους. Από εκεί στους πυελικούς (κυρίως της έξω λαγονίου) και παραορτικούς. Η διήθηση είναι συνήθως μονόπλευρη αν η βλάβη εντοπίζεται στη μεσότητα του χείλους ή και αμφοτερόπλευρη, αν βρίσκεται στην κλειτορίδα ή το περίνεο.
3. Αιματογενώς σπανίως, εάν δεν προϋπάρχει εκτεταμένη λεμφογενής διασπορά. Συχνότερα στους πνεύμονες, ήπαρ, οστά.

3.5. Σταδιοποίηση

Η σταδιοποίηση της FIGO είναι χειρουργική (πίνακας 1)

Πίνακας 1

Στάδιο	0	Ενδοεπιθηλιακός καρκίνος (in situ)
Στάδιο	I	Περιορισμένος στο αιδοίο ή και στο περίνεο. Διάμετρος <2 εκ. Όχι λεμφαδενικές μεταστάσεις.
	IA	Διήθηση στρώματος < 1χιλ.
	IB	Διήθηση στρώματος > 1χιλ.
Στάδιο	II	Περιορισμός στο αιδοίο ή και στο περίνεο. Διάμετρος >2 εκ. Όχι λεμφαδενικές μεταστάσεις
Στάδιο	III	Όγκος οποιουδήποτε μεγέθους με:
	IIIΑ	Επέκταση στο κάτω τμήμα της ουρήθρας ή και στον κόλπο ή και στο ορθό.
	IIIΒ	Ετερόπλευρη μετάσταση στους μηροβουβωνικούς λεμφαδένες
Στάδιο	IVΑ	Όγκος που διηθεί ένα από τα ακόλουθα: άνω ουρήθρα, βλεννογόνο ουροδόχου κύστεως ή ορθού, οστά, πυέλου, άμφω μηροβουβωνικούς λεμφαδένες
Στάδιο	IVΒ	Οποιαδήποτε μακρινή μετάσταση ή και στους πυελικούς λεμφαδένες

3.6. Θεραπεία

Η αντιμετώπιση του Ca του αιδοίου είναι κατά βάση χειρουργική. Παραδοσιακά τα τελευταία 50 έτη ο τρόπος χειρουργικής προσέγγισης του Ca του αιδοίου συνίστατο σε ριζική αιδοιοεκτομία και άμφω βουβωνική λεμφαδενεκτομία με ή όχι πυελική λεμφαδενεκτομία. Η εφαρμογή της κλασικής en bloc επέμβασης (τύπου -πεταλούδας) εξασφαλίζει ικανοποιητικό έλεγχο της νόσου με συνολική 5ετή επιβίωση 60-70%. Η αυξημένη όμως περιεχειρητική νοσηρότητα σχετιζόμενη με την ανωτέρω επέμβαση δημιούργησε την αναγκαιότητα αναθεώρησής της.

Κατά την διάρκεια της τελευταίας 20ετίας έγινε μία μεγάλη προσπάθεια τροποποίησης της χειρουργικής τεχνικής του Ca του αιδοίου, η οποία αποσκοπούσε στην μείωση της περιεχειρητικής νοσηρότητας, στην διατήρηση της ανατομικής ακεραιότητας του οργάνου-στόχου με παράλληλη εξασφάλιση του τοπικού ελέγχου της νόσου.

Οι τροποποιήσεις αυτές συνοψίζονται στα ακόλουθα:

- Ασθενείς με μονοεστιακές βλάβες σε φυσιολογικό περιβάλλον όργανο, μπορούν να αντιμετωπισθούν με πλέον περιορισμένες τοπικά επεμβάσεις.
- Κατάργηση της πυελικής λεμφαδενεκτομίας σε συστηματικό επίπεδο.
- Κατάργηση της βουβωνικής λεμφαδενεκτομίας επί ασθενών με όγκο ($\leq 2\text{cm}$) και βάθος διήθησης του στρώματος $\leq 1\text{mm}$.
- Εφαρμογή της τεχνικής των 3 χωριστών τομών για εξαίρεση της κεντρικής βλάβης και βουβωνικής λεμφαδενεκτομίας προς επίτευξη καλύτερης επούλωσης.
- Κατάργηση της αντίπλευρης βουβωνικής λεμφαδενεκτομίας επί ασθενών με πλάγιες $< 2\text{cm}$ βλάβες και αρνητικούς ομόπλευρους λεμφαδένες.
- Η εφαρμογή εναλλακτικών μεθόδων θεραπείας υπό την μορφή της προεχειρητικής ακτινοθεραπείας επί προχωρημένης νόσου για την αποφυγή πυελικής εξεντέρωσης και μετεχειρητικής ακτινοθεραπείας για μείωση του ποσοστού υποτροπών στην βουβωνική περιοχή συνέβαλλαν στον περιορισμό της αυξημένης νοσηρότητας και θνησιμότητας σε προχωρημένα στάδια νόσου (Stages III-IV).

Σήμερα η χειρουργική αντιμετώπιση του Ca του αιδοίου αποσκοπεί στην εξατομικευμένη τοπική εξαίρεση της βλάβης με λιγότερο ακρωτηριαστικές επεμβάσεις οι οποίες όμως εξασφαλίζουν τον τοπικό έλεγχο της νόσου.

Έτσι η ριζική αιδοιοεκτομία με χωριστές τομές, η ημιαιδοιοεκτομία, η ευρεία ριζική τοπική εκτομή της βλάβης μπορούν να ελέγχουν τοπικά την νόσο ανάλογα με την εντόπιση, έκταση και εστιακότητα της βλάβης με την προϋπόθεση του συναφαιρεθέντος σε ικανή έκταση υγιούς ιστού ($> 2\text{cm}$) περιβάλλοντος την βλάβη.

Η λεμφαδενεκτομία στον Ca του αιδοίου πρέπει σήμερα να εφαρμόζεται σωστά και συνίσταται κατά κανόνα σε εξαίρεση των βουβωνικών και μηριαίων λεμφαδένων. Η αυξημένη νοσηρότητα σχετιζόμενη με την άσκοπη πολλές φορές λεμφαδενεκτομία μπορεί να μειωθεί ανιχνεύοντας τις περιπτώσεις εκείνες οι οποίες πράγματι χρήζουν διερεύνησης. Έτσι η εκτίμηση του βάθους διήθησης και της έκτασης της νόσου αλλά και της τοπογραφίας της βοηθούν στην αποφυγή της άσκοπης πολλές φορές ετερόπλευρης λεμφαδενεκτομίας.

Η εφαρμογή εξάλλου της τεχνικής της διεγχειρητικής ανίχνευσης του λεμφαδένα-φρουρού (Sentinel node) βοηθά στον εντοπισμό των περιπτώσεων εκείνων, οι οποίες χρήζουν ή όχι περαιτέρω λεμφαδενεκτομίας. Με την περαιτέρω βελτίωση της ευαισθησίας αλλά και της ειδικότητας της μεθόδου θα είμεθα σε θέση στο μέλλον να εξατομικεύσουμε περαιτέρω τις περιπτώσεις με πρώιμο Ca του αιδοίου.

Εξατομίκευση της χειρουργικής αντιμετώπισης του Ca του αιδοίου με ανεξάρτητη θεώρηση και χειρουργική πρακτική της πρωτοπαθούς βλάβης και των επικωρίων λεμφαδένων αποτελούν την πλέον σύγχρονη προσέγγιση της νόσου.

4. Ερωτήσεις

- | | |
|----|---|
| 1. | Ποιες είναι οι ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις του αιδοίου και πως αντιμετωπίζονται θεραπευτικά; |
| 2. | Ποιοι είναι οι ιστολογικοί τύποι του διηθητικού καρκίνου; |
| 3. | Με ποιους τρόπους επεκτείνεται ο καρκίνος αιδοίου; |
| 4. | Αναφέρετε τα στάδια που υπάγονται οι περιπτώσεις:
α) διήθηση μηροβουβωνικών λεμφαδένων άμφω
β) διήθηση ετερόπλευρα μηροβουβωνικών λεμφαδένων
γ) διήθηση κάτω τμήματος κόλπου |
| 5. | Ποια είναι η ενδεδειγμένη χειρουργική επέμβαση σε περίπτωση όγκου μήκους περίπου 1.5cm και βάθους διήθησης 0.75mm; |
| 6. | Σε τι αποσκοπεί η ανίχνευση του λεμφαδένα φρουρού; |

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ

1. Προκαρκινικές αλλοιώσεις, τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN)

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 20 χρόνων, παρατηρείται μια ανησυχητική αύξηση των προδιηθητικών μορφών καρκίνου τραχήλου μήτρας. Η αύξηση αυτή αφορά κυρίως σε νέες γυναίκες των οποίων η ηλικία κυμαίνεται μεταξύ 25-35 χρονών.

Σήμερα πιστεύεται ότι η μόλυνση από τους διάφορους ιούς των ανθρωπίνων θηλωμάτων αποτελεί την συχνότερη αιτία παθολογικών αλλοιώσεων του τραχηλικού επιθηλίου, οι οποίες ανιχνεύονται με το test Παπανικολάου και τον κύριο αιτιολογικό παράγοντα ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου.

Οι ιοί αυτοί μεταδίδονται με τη σεξουαλική επαφή, ανευρίσκονται συχνότερα σε νέες γυναίκες και προηγούνται της εμφάνισης ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων και διηθητικού καρκίνου κατά διάφορα χρονικά διαστήματα που κυμαίνονται μεταξύ 10 και 30 χρόνια.

Πάνω από 100 είδη HPV έχουν απομονωθεί μέχρι τώρα στη μεγάλη προσπάθεια να διερευνηθεί ο ρόλος του ιού αυτού στην παθογένεση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

1.1. Ορολογία

Η ορολογία CIN προτάθηκε το 1967 από τον R. Richard και οι υποδιαίρεσεις CIN1, CIN2 και CIN3 αντιστοιχούν σε ελαφρά, μετρίου και σοβαρού βαθμού δυσπλασία. Επειδή αυτή η υποδιαίρεση είναι τελείως υποκειμενική αντικαταστάθηκε τα τελευταία δέκα περίπου χρόνια από το σύστημα Bethesda.

Το σύστημα Bethesda περιλαμβάνει δύο κύριες ομάδες:

1. την χαμηλού βαθμού πλακώδη ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion – LG SIL) που περιλαμβάνει την ομάδα HPV και CIN1
2. την υψηλού βαθμού πλακώδη ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση (High Grade Squamous Intraepithelial Lesion – HG SIL) η οποία περιλαμβάνει τις ομάδες CIN2 και CIN3 του συστήματος CIN (πίνακας 1).

Πίνακας 1

Χαμηλός κίνδυνος	Υψηλός κίνδυνος
LG SIL Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion	HG SIL High Grade Squamous Intraepithelial Lesion
HPV – CIN1	CIN2 – CIN3

1.2. Κολποσκοπική εξέταση

Η κυτταρολογία μπορεί να αναγνωρίσει τις γυναίκες εκείνες που βρίσκονται σε κίνδυνο να αναπτύξουν διηθητικό καρκίνο και να επιλέξει τις περιπτώσεις εκείνες που θα πρέπει να υποβληθούν σε κολποσκοπικό έλεγχο.

Η κολποσκόπηση, μπορεί να καθορίσει την τοπογραφία και την έκταση της τραχηλικής βλάβης και να επιβεβαιώσει ιστολογικά το βαθμό της τραχηλικής εξεργασίας, στοιχείο απαραίτητο για τη σωστή επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών.

Όλες οι γυναίκες με παθολογικό test Παπανικολάου θα πρέπει να ελέγχονται κολποσκοπικά πριν από την επιλογή της οποιασδήποτε θεραπευτικής αντιμετώπισης, γιατί μόνο με αυτόν τον τρόπο μπορεί να εκτιμηθεί σωστά η εντόπιση, η έκταση και ο βαθμός της ενδοεπιθηλικής βλάβης, που θα επιτρέψει την επιλογή της σωστής θεραπευτικής αντιμετώπισης.

1.3. Θεραπευτική αντιμετώπιση

A. Καταστροφικές μέθοδοι θεραπείας

Η εφαρμογή τοπικών μεθόδων καταστροφής του τραχηλικού επιθηλίου προϋποθέτει την εκπλήρωση ορισμένων αυστηρών προϋποθέσεων που έχουν σκοπό να αποκλείσουν την παρουσία και την εσφαλμένη θεραπεία διηθητικής νόσου.

1. Ολόκληρη η παθολογική περιοχή, καθώς και η ζώνη μετάπλασης θα πρέπει να είναι ορατή κολποσκοπικά.
2. Να μην υπάρχει υποψία διήθησης κυτταρολογικά, κολποσκοπικά ή ιστολογικά και
3. Πρέπει να υπάρχει ικανοποιητική παρακολούθηση όλων των ασθενών που υποβάλλονται σε αυτού του είδους τη θεραπεία.

Εκτός όμως από αυτές τις προϋποθέσεις η τοπική θεραπεία που θα εφαρμοσθεί θα πρέπει να είναι ικανή να καταστρέψει τη νόσο που βρίσκεται μέσα σε καταδύσεις αδενικού επιθηλίου των οποίων το βάθος πολλές φορές φθάνει τα 6mm. Οι μέθοδοι αυτοί θεραπείας είναι οι εξής:

1. Κρυοθεραπεία

Η κρυοπηξία είναι μια απλή μέθοδος θεραπείας, δεν χρειάζεται νάρκωση, αλλά τα αποτελέσματα δεν είναι ικανοποιητικά, γιατί δεν υπάρχει έλεγχος της έκτασης και του βαθμού καταστροφής της επιθηλιακής βλάβης.

2. Ηλεκτρικός καυτηριασμός

Με τη μέθοδο αυτή επιτυγχάνεται η καταστροφή του τραχηλικού επιθηλίου σε ένα μεγαλύτερο βάθος κάτω από γενική νάρκωση. Τα αποτελέσματα είναι αμφίβολα και ο έλεγχος των υποτροπών εξακολουθεί να παραμένει προβληματικός λόγω της θεραπείας που καθιστά δύσκολη την κολποσκοπική εκτίμηση της ζώνης μετάπλασης σε ένα ποσοστό 60% περίπου των περιπτώσεων.

3. Laser CO2

Η χρήση των Laser CO2 θεωρείται σήμερα μία από τις κυριότερες μεθόδους καταστρεπτικής θεραπείας, γιατί μπορεί να καταστρέψει με μεγάλη ακρίβεια συγκεκριμένη έκταση παθολογικού ιστού χωρίς την βλάβη παρακείμενων ιστών.

B) Αφαιρετικές μέθοδοι θεραπείας

1. Κλασσική κωνοειδής εκτομή

Η επέμβαση γίνεται κάτω από γενική νάρκωση και απαιτεί συνήθως την παραμονή του ασθενούς στο νοσοκομείο.

2. Ολική υστερεκτομία

Η μέθοδος αυτή σαν πρωτογενής θεραπεία εκλογής, εφαρμόζεται πολύ σπάνια σήμερα. Οι ενδείξεις είναι μόνο σχετικές και μπορούν να συνοψισθούν στις περιπτώσεις εκείνες που συνυπάρχουν καλοήγη γυναικολογικά προβλήματα σε ηλικιωμένες γυναίκες όπως π.χ. μητρορραγίες, ινομυώματα και πρόπτωση της μήτρας.

3. Κωνοειδής εκτομή με Laser CO2

Η μικροχειρουργική κωνοειδής εκτομή του τραχήλου της μήτρας με Laser CO2 κάτω από συνεχή μικροσκοπικό έλεγχο έχει το πλεονέκτημα του ακριβούς σχεδιασμού του κώνου που χρειάζεται να αφαιρεθεί, προσφέρει μεγάλη ακρίβεια στη χειρουργική εκτέλεση και παρουσιάζει μικρό ποσοστό επιπλοκών, ενώ στην επούλωση του ιστικού ελλείμματος είναι ταχεία.

4. Αγκύλη διαθερμίας LLETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone)

Η μέθοδος αυτή είναι απλή και παρουσιάζει ορισμένα πλεονεκτήματα:

- 1) Συνήθως γίνεται στα εξωτερικά ιατρεία με τοπική αναισθησία, η απώλεια αίματος είναι μικρή και η επούλωση ικανοποιητική.

- 2) Όλο το δείγμα ή τα δείγματα μπορούν να σταλούν για ιστολογική εξέταση για να φανεί αν υπάρχει μικροδιήθηση. Σε αυτό πλεονεκτεί των καταστρεπτικών μεθόδων θεραπείας που βασίζονται στα αρχικά ιστολογικά δείγματα που ελήφθησαν υπό κολποσκοπικό έλεγχο.
- 3) Μειονέκτημα της μεθόδου φαίνεται να είναι η ευκολία χρήσης που οδηγεί συχνά σε αλόγιστη χρήση, κατάργηση του κολποσκοπικού ελέγχου και υπερθεραπεία της ασθενούς.

2. Διηθητικός καρκίνος τραχήλου μήτρας

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι από τους συχνότερους γυναικολογικούς καρκίνους και αποτελεί σε παγκόσμιο επίπεδο τη δεύτερη κατά σειρά αιτία θανάτου μετά τον καρκίνο του μαστού.

Την τελευταία δεκαετία έγιναν σημαντικοί πρόοδοι στην κατανόηση της αιτιολογίας της νόσου και από την εποχή της εφαρμογής του test Παπανικολάου σαν “screening test” η συχνότητα θανάτου στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες μειώθηκε σημαντικά.

2.1. Διάγνωση

Η διάγνωση της νόσου είναι εύκολη με κύριο σύμπτωμα την κολπική αιμόρροια μετά σεξουαλική επαφή. Αιμόρροια όμως μπορεί να εκδηλωθεί σε ακαθόριστα μεσοδιαστήματα, όπως επίσης και σαν κύριο σύμπτωμα μετά την εμμηνόπαυση.

Ασθενείς με προχωρημένη νόσο μπορεί να παρουσιάζουν δύσοσμη κολπική υπερέκκριση, απώλεια βάρους και απόφραξη των ουροφόρων οδών. Η κλινική εξέταση θα πρέπει να περιλαμβάνει την ψηλάφηση των υπερκλειδίων και βουβωνικών λεμφαδένων για τον αποκλεισμό μεταστατικής νόσου. Η κολπική εξέταση θα πρέπει να περιλαμβάνει προσεκτική και λεπτομερή επισκόπηση του τραχήλου και ολόκληρου του κόλπου για να καθοριστεί με ακρίβεια η έκταση της νόσου. Η δακτυλική επισκόπηση συνήθως δίδει την αίσθηση “σκληρίας” και διόγκωσης του τραχήλου ενώ η εξέταση από το ορθό θεωρείται σπουδαία στον καθορισμό του μεγέθους του τραχήλου και της επέκτασης της νόσου στα παραμήτρια.

2.2. Σταδιοποίηση

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι κλινική. Η ανακρίβεια του τρόπου αυτού σταδιοποίησης είναι γνωστή και έχει επισημανθεί από πολλούς συγγραφείς. Η χειρουργική σταδιοποίηση παρουσιάζει μεγάλο ποσοστό νοσηρότητας και θνησιμότητας χωρίς να προσφέρει εμφανή βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών που υποβάλλονται σ’ αυτή τη διαδικασία εκτίμησης της νόσου.

Στο Παγκόσμιο Συνέδριο της International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) στο Montreal του Καναδά το 1994, όπου αναγνωρίστηκε η σπουδαιότητα του όγκου της βλάβης σαν προγνωστικός παράγοντας και αποφασίστηκε η υποστadioποίηση του σταδίου IB σε δύο διαφορετικές κατηγορίες, το στάδιο IB1 και το στάδιο IB2.

Το νέο σύστημα σταδιοποίησης κατά FIGO παρουσιάζεται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2
Σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κατά FIGO

Stage	I	Ο καρκίνος περιορίζεται αυστηρά στον τράχηλο
Stage	IA	Η διήθηση αναγνωρίζεται μόνο μικροσκοπικά. Όλες οι εμφανείς βλάβες ακόμη και με επιπολής διήθηση θεωρούνται στάδιο IB. Η διήθηση του στρώματος έχει μέγιστο βάθος 5.0mm και οριζόντια έκταση 7.0mm
	IA1	Μέγιστο βάθος διήθησης 3.0mm και οριζόντια έκταση 7.0mm
	IA2	Βάθος διήθησης μεγαλύτερο από 3.0mm αλλά όχι μεγαλύτερο των 5.0mm οριζόντια έκταση 7.0mm
	IB	Κλινικώς εμφανής βλάβη περιορισμένη στον τράχηλο, ή προκλινική (μικροσκοπική) βλάβη μεγαλύτερη από αυτήν του σταδίου IA
	IB1	Κλινική βλάβη όχι μεγαλύτερη από 4.0cm σε έκταση
	IB2	Κλινική βλάβη μεγαλύτερη σε έκταση από 4.0cm
Stage	II	Επέκταση πέραν του τραχήλου αλλά όχι έως το πυελικό τοίχωμα. Επέκταση στον κόλπο αλλά όχι στο κάτω τριτημόριο.
	IIA	Χωρίς εμφανή διήθηση του παραμητρίου
	IIB	Εμφανής διήθηση του παραμητρίου
Stage	III	Επέκταση έως και το πυελικό τοίχωμα (δεν υπάρχει ελεύθερος χώρος μεταξύ όγκου και πυελικού τοιχώματος στην από του ορθού δακτυλική εξέταση) ή επέκταση στο κάτω τριτημόριο του κόλπου. Περιπτώσεις υδρονέφρωσης ή νεφρική σιγή, εκτός εάν οφείλονται σε άλλα αίτια
	IIIA	Όχι επέκταση στο πυελικό τοίχωμα, επέκταση όμως στο κάτω τριτημόριο του κόλπου
	IIIB	Επέκταση στο πυελικό τοίχωμα ή υδρονέφρωση ή νεφρική σιγή
Stage	IV	Επέκταση εκτός πυέλου ή κλινικά διαπιστωμένη συμμετοχή του βλεννογόνου της ουροδόχου κύστεως ή του ορθού
Stage	IVA	Εξάπλωση του όγκου στα παρακείμενα όργανα
Stage	IVB	Εξάπλωση σε απομακρυσμένα όργανα

2.3. Θεραπεία

Οι δύο βασικοί τρόποι πρωτογενούς θεραπείας της νόσου είναι η χειρουργική και η ακτινική. Από τους δύο αυτούς τρόπους θεραπείας, η ακτινική μπορεί να εφαρμοσθεί σε όλα τα στάδια του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, ενώ η χειρουργική θεραπεία μπορεί να εφαρμοσθεί μόνο στο στάδιο I και IIa. Η πενταετής επιβίωση για το στάδιο I της νόσου είναι περίπου η ίδια ανεξάρτητα του αν η θεραπεία είναι χειρουργική, ακτινική ή συνδυασμός και των δύο αυτών μεθόδων.

Σαν πλεονέκτημα της χειρουργικής θεραπείας θεωρείται η διατήρηση των ωοθηκών σε νεώτερες γυναίκες όπου η ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει ίνωση του κόλπου και δυσπαρεύνια. Το επιθήλιο επίσης του κόλπου αντιδρά καλύτερα στην επίδραση εξωγενώς χορηγούμενων οιστρογόνων μετά τη χειρουργική θεραπεία παρά την ακτινοθεραπεία.

Μικροδιηθητικό καρκίνωμα

Η έννοια της μικροδιήθησης καθορίζεται από τον προσδιορισμό της μέγιστης διήθησης του στρώματος που θα μπορούσε να αντιμετωπισθεί με συντηρητικούς τρόπους θεραπείας. Στο μικροδιηθητικό καρκίνωμα τραχήλου μήτρας θεωρείται η τραχηλική εκείνη βλάβη που το νεοπλασματικό επιθήλιο διηθεί το στρώμα σε βάθος <3mm από τη βασική μεμβράνη και δεν υπάρχει διήθηση αγγείων ή λεμφαγγείων.

Η ιστολογική διάγνωση της μικροδιήθησης θα πρέπει να γίνει σε δείγμα κωνοειδούς εκτομής και η ιστολογική έκθεση θα πρέπει να περιλαμβάνει:

1. Το βάθος της διήθησης.
2. Το εύρος της διηθητικής βλάβης.
3. Τη διήθηση αγγείων ή λεμφαγγείων.

Στάδιο IA1: Μέγιστο βάθος διήθησης 3.0mm και οριζόντια έκταση 7.0mm.

Όταν το βάθος διήθησης είναι μεταξύ 1 και 3mm τότε η πιθανότητα λεμφαδενικών μεταστάσεων είναι μικρότερη από 1%. Όταν όμως υπάρχουν καρκινικά έμβολα σε αγγεία ή λεμφαγγεία τότε ο κίνδυνος λεμφαδενικών μεταστάσεων ή κεντρικής πνευλικής υποτροπής της νόσου είναι αυξημένος μολονότι η αντίληψη αυτή είναι ακόμη αμφισβητούμενη.

Η κωνοειδής εκτομή θεωρείται θεραπεία εκλογής στην ομάδα γυναικών με μικροδιηθητικό καρκίνο τραχήλου μήτρας, ιδιαίτερα όταν αυτές οι γυναίκες είναι νέες και ευρίσκονται στην αναπαραγωγική ηλικία.

Προϋποθέσεις αντιμετώπισης με κωνοειδή εκτομή είναι:

- 1) Η εφαρμογή αυστηρών παθολογοανατομικών κριτηρίων για τον καθορισμό του βάθους διήθησης.

- 2) Τα όρια εκτομής της βλάβης θα πρέπει να είναι ελεύθερα νόσου.
- 3) Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με κωνοειδή εκτομή θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Τα τελευταία 20 χρόνια η κωνοειδής εκτομή έχει αποδειχθεί το ίδιο αποτελεσματική όσο και η ολική υστερεκτομία στην αντιμετώπιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και στην πρόληψη εμφάνισης διηθητικού καρκίνου.

Στάδιο IA2: Βάθος διήθησης μεταξύ 3mm & 5mm. Οριζόντια έκταση 7.0mm.

Τραχηλικές βλάβες με βάθος διήθησης μεταξύ 3 και 5 χιλιοστών έχουν ένα ποσοστό λεμφαδενικών μεταστάσεων που φθάνει το 3.8%. Για το λόγο αυτό θεωρείται απαραίτητη η αντιμετώπιση των ασθενών με ριζικότερες χειρουργικές επεμβάσεις που περιλαμβάνουν πυελική λεμφαδενεκτομή. Στην ομάδα αυτή ασθενών η νόσος μπορεί να αντιμετωπισθεί με τροποποιημένη ριζική υστερεκτομή τύπου II.

Σε επιλεγμένα περιστατικά και σε γυναίκες που θέλουν να διατηρήσουν την αναπαραγωγική τους ικανότητα είναι δυνατόν να εκτελεσθεί ριζική τραχηλεκτομή και πυελική λεμφαδενεκτομή. Η μέθοδος αυτή θεραπείας κερδίζει έδαφος τα τελευταία χρόνια, αλλά θα πρέπει να εκτελείται σε πολύ εξειδικευμένα ογκολογικά κέντρα.

Στάδιο IB1/IIA

Χειρουργική αντιμετώπιση των σταδίων IB1 και IIA προϋποθέτει ριζική υστερεκτομία, πυελική λεμφαδενεκτομή και εκτίμηση των παρααορτικών λεμφαδένων.

Το στάδιο IB2 λόγω του μεγάλου όγκου της βλάβης αποτελεί ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο για την ασθενή σε σχέση με το στάδιο IB1 και αντιμετωπίζεται σε πολλά ογκολογικά κέντρα με συνδυασμένη χημειο-ακτινοθεραπεία.

Είναι φανερό ότι η αντιμετώπιση ασθενών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας προϋποθέτει λεπτομερή γνώση της ανάπτυξης και επέκτασης της νόσου. Ανάλογα με το στάδιο της νόσου η χειρουργική εξαίρεση μπορεί να είναι συντηρητική ή να γίνει ριζικότερη, ακολουθώντας τις οδούς επέκτασης της νόσου στην πύελο και την άνω κοιλία.

Θεραπευτικά ένας τραχηλικός όγκος μπορεί να αφαιρεθεί εάν υπάρχει χώρος ελεύθερης νόσου μεταξύ του όγκου και του πλάγιου πυελικού τοιχώματος. Αυτός ο ελεύθερος χώρος επιτρέπει την αφαίρεση της νόσου σε καθαρά χειρουργικά όρια και μπορεί συνήθως να εκτιμηθεί προεγχειρητικά κατά τη διάρκεια της κλινικής σταδιοποίησης της νόσου.

Αποτελέσματα χειρουργικής θεραπείας.

Η επιβίωση ασθενών μετά ριζική υστερεκτομή και πυελική λεμφαδενεκτομή εξαρτάται από:

- 1) Την κατάσταση των λεμφαδένων
- 2) Το μέγεθος του όγκου
- 3) Τη διήθηση του παραμητρίου ιστού
- 4) Το βάθος της διήθησης
- 5) Την παρουσία ή απουσία εμβόλων σε αγγεία και λεμφαγγεία.

Στάδιο IIB/IV

Σε στάδια όπου υπάρχει εμφανής διήθηση των παραμητρίων ή εκτενέστερη επέκταση της νόσου, τότε η ασθενής αντιμετωπίζεται συνήθως με ολική ακτινική θεραπεία η οποία περιλαμβάνει εξωτερική ακτινοβολία και ενδοκοιλοτική βραχυθεραπεία.

4. Ερωτήσεις

1. Ποίος είναι ο κύριος αιτιολογικός παράγων ανάπτυξης καρκίνου τραχήλου μήτρας και τι γνωρίζεται για τον παράγοντα αυτό;
2. Τι είναι τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες και πώς αυτές ορίζονται σύμφωνα με το σύστημα CIN και Bethesda;
3. Πώς γίνεται η διάγνωση των τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων;
4. Ποιοί είναι οι βασικοί τρόποι αντιμετώπισης των τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων;
5. Ποία είναι η κλινική σταδιοποίηση κατά FIGO του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας;
6. Τι είναι μικροδιηθητικό καρκίνωμα τραχήλου μήτρας και πώς ορίζονται τα στάδια Ia1 και Ia2 κατά FIGO;
7. Ποία είναι η θεραπεία εκλογής νέων γυναικών με μικροδιηθητικό καρκίνωμα τραχήλου μήτρας σταδίου Ia1;
8. Ποιές είναι οι προϋποθέσεις αντιμετώπισης με κωνοειδή εκτομή γυναικών με μικροδιηθητικό καρκίνωμα τραχήλου μήτρας σταδίου Ia1;
9. Ποία στάδια καρκίνου τραχήλου μήτρας αντιμετωπίζονται χειρουργικά και τι περιλαμβάνει η χειρουργική αυτή επέμβαση;
10. Πώς αντιμετωπίζονται τα προχωρημένα στάδια καρκίνου τραχήλου μήτρας (στάδια IIB/IV);

ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

1. Επιδημιολογικά δεδομένα

Είναι η πλέον συχνή κακοήθης νόσος του γεννητικού συστήματος της γυναίκας στις προηγμένες χώρες. Πλήττει κυρίως μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες άνω των 50 ετών και επιδημιολογικά συσχετίζεται σε υψηλό βαθμό με παχυσαρκία και ατεκνία.

Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου βαίνει αυξανόμενη στις πλούσιες ανεπτυγμένες χώρες.

2. Παράγοντες κινδύνου

Θεωρούνται οι καταστάσεις που εκθέτουν μονομερώς το ενδομήτριο στην αυξητική-μιτωτική δράση των οιστρογόνων, χωρίς την αντιρροπιστική επίδραση της προγεστερόνης:

- α) Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών λόγω ελλείψεως ωοθηλακιορρηξίας και παραγωγής ωρίνης
- β) Στην παχύσαρκη μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα η μετατροπή στο λιπώδη ιστό της ανδροστενδιόνης (προέρχεται από τα επινεφρίδια) σε οιστρόνη αυξάνει τα κυκλοφορούντα οιστρογόνα
- γ) Η χορήγηση μόνον οιστρογόνων, χωρίς προγεστερόνη, για θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, σε γυναίκες που έχουν τη μήτρα τους, προκαλεί αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου
- δ) Η λήψη ταμοξιφαίνης χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού διότι ανταγωνίζεται τους υποδοχείς των οιστρογόνων στο μαστό. Αντιθέτως όμως διεγείρει τη βιοσύνθεση των οιστρογόνων από τις ωοθήκες, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο εμφάνισης υπερπλασίας συχνότερα ή και καρκίνου του ενδομητρίου
- ε) Η παραγωγή οιστρογόνων από καλοήθεις (θηκώματα) ή κακοήθεις (κοκκιοκυτταρικοί) όγκους των ωοθηκών

Αντίθετα με αυτά η τεκνοποίηση και η χρήση αντισυλληπτικού χαπιού ελαττώνει σαφώς τον σχετικό κίνδυνο.

3. Συμπτωματολογία

Η υποψία της νόσου πρέπει να τίθεται εάν:

- α) εμφανίζεται μετεμμηνοπαυσιακή αιμόρροια
- β) πυόμητρα σε μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα
- γ) εμφάνιση κυττάρων από το ενδομήτριο στο PAP test σε ασυμπτωματική γυναίκα
- δ) σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μηνομητρορραγίες (ανωορρηκτικός κύκλος λήψη ταμοξιφαίνης).

4. Διερεύνηση

Το PAP test σπανίως θέτει την υποψία. Το διακολπικό υπερηχογράφημα θεωρείται παθολογικό εάν το πάχος του ενδομητρίου, σε εγκατεστημένη εμμηνόπαυση, υπερβαίνει τα 5 mm. Σε εξωτερικές ασθενείς για τη διάγνωση δυνατόν να διενεργηθεί η λήψη κυτταρολογικού ή ιστικού δείγματος από το ενδομήτριο με διάφορες συσκευές (Pipelle) ή με τη χρήση υστεροσκοπίου. Ειδιάλλως, η τελική διάγνωση τίθεται με την ιστολογική εξέταση των ξεσμάτων ενδομητρίου και ενδοτραχήλου χωριστά (κλασματική απόξεση) υπό γενική αναισθησία.

5. Προεγχειρητικός έλεγχος

Στον προεγχειρητικό έλεγχο των υποτιθέμενων αρχικών σταδίων περιλαμβάνονται: α/α θώρακος, απλές γενικές εξετάσεις, Ca 125 και ηπατικός έλεγχος. Εφόσον υπάρχει υποψία επέκτασης της νόσου, συνύπαρξη άλλης κακοήθειας (ωοθηκών, εντέρου) ή δυσμενή εργαστηριακά δεδομένα (ιστολογικός τύπος, παθολογικά ευρήματα ηπατικού ελέγχου) είναι απαραίτητο να διενεργηθούν και άλλες εξετάσεις (κυστεοσκόπηση, σιγμοειδοσκόπηση, βαριούχος υποκλυσμός, CT, MRI).

6. Ιστολογικοί τύποι

- α) ενδομητριοειδές αδενοκαρκίνωμα. Είναι το συχνότερο και προγνωστικά το καλοηθέστερο. Δυνατόν να υφίσταται πλακώδη μετάπλαση προς αδеноακάνθωμα (το καλύτερης πρόγνωσης όλων των τύπων) ή αδеноπλακώδες (χειρότερης πρόγνωσης)
- β) αδενολαχνώδες
- γ) εκκριτικό
- δ) ορρώδες θηλώδες και
- ε) διαυγοκυτταρικό

Το β) και γ) συμπεριφέρονται όπως το ενδομητριοειδές. Αντιθέτως λιγότερο συχνά ενίοτε αλλά ιδιαίτερα επιθετικά και ως εκ τούτου κακής πρόγνωσης είναι τα δ) ορώδες θηλώδες και ε) διαυγοκυτταρικό.

Το έντονα υπερπλαστικό ενδομήτριο κάτω από τη έντονη επίδραση των οιστρογόνων λέγεται αδενωματώδης υπερπλασία. Αυτή η ιστολογική οντότητα σπάνια εξελίσσεται σε κακοήθεια, είναι πολύ κοντά στο παραγωγικό ενδομήτριο, και ανταποκρίνεται στη θεραπεία με προγεστερόνη. Εφόσον συνυπάρχουν όμως σημεία κυτταρικής ατυπίας η αδενωματώδης υπερπλασία διαθέτει χαρακτηριστικές κακοήθους δυναμικού: εξέλιξη 30% σε καρκίνο, βιολογικούς χαρακτηριστικούς πλησιέστερους στην κακοήθεια (μικρό αριθμό υποδοχέων προγεστερόνης, μονοκλωνική προέλευση, μικροδορυφορική αστάθεια).

7. Τρόποι επέκτασης

- α) Κατά συνέχεια ιστού, ο συχνότερος τρόπος διηθώντας το μυομήτριο, τον τράχηλο ή τα εξαρτήματα.
- β) Με κύτταρα που αποφολιδώνονται από τον όγκο, δια μέσου των σαλπίνγων στην περιτοναϊκή κοιλότητα.
- γ) Λεμφογενώς, στους πυελικούς και παραορτικούς λεμφαδένες, συχνά ταυτόχρονα, καθώς και μέσω των αγγείων-λεμφαγγείων στον κόλπο.
- δ) Αιματογενώς, κυρίως στους πνεύμονες.

8. Σταδιοποίηση

Η ισχύουσα σήμερα από το 1988 σταδιοποίηση της FIGO είναι χειρουργική.

Στάδιο	
Ia	Ο όγκος περιορίζεται στο ενδομήτριο
Ib	Διήθηση έως το ήμισυ του πάχους του μυομητρίου
Ic	Διήθηση πλέον του ημίσεως του πάχους του μυομητρίου
IIa	Επέκταση στο αδενικό επιθήλιο του τραχήλου
IIb	Διήθηση του στρώματος του τραχήλου.
IIIa	Διήθηση ορογόνου μήτρας, εξαρτημάτων ή θετική κυτταρολογική εκπλύματος περιτοναίου
IIIb	Επέκταση στον κόλπο
IIIc	Μετάσταση στους πυελικούς ή παραορτικούς λεμφαδένες
IVa	Διήθηση κύστεως-ορθού
IVb	Μακρινές μεταστάσεις

Σε όλα τα στάδια θα πρέπει να αναφέρεται το GRADE (βαθμός κακοήθειας) 1,2,3

9. Προγνωστικοί Παράγοντες

- α) Το **στάδιο**, όπως αυτό καθορίζεται από τη χειρουργική σταδιοποίηση, αποτελεί τον ισχυρότερο παράγοντα πρόγνωσης. Ευτυχώς το στάδιο I και II αφορά πλέον των 80% των περιπτώσεων.
- β) **Ηλικία**. Αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα. Ο σχετικός κίνδυνος θανάτου στα 55 έτη υπολογίζεται στο 2,0 και υπερδιπλασιάζεται στο 75^ο έτος.
- γ) **Ιστολογικός τύπος**. Το συχνότερα διαγνωσκόμενο ενδομητριοειδές αδενοκαρκίνωμα είναι πολύ καλύτερης πρόγνωσης, όσον αφορά το στάδιο και την επιβίωση, συγκρινόμενο με τους σπανιότερους, αλλά ιδιαίτερα επιθετικούς τύπους, του ορρώδους θηλώδους και διαυγοκυτταρικού καρκινώματος.
- δ) Το ιστολογικό και πυρηνικό **GRADE** αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα πρόγνωσης. Η αύξηση του grade και της διήθησης του μυομητρίου συσχετίζεται με αυξανόμενη επιθετικότητα της νόσου.
- ε) **Διήθηση** αγγείων-λεμφαγγείων. Αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα υποτροπής ή θανάτου από τη νόσο και μάλιστα αφορά όλους τους ιστολογικούς τύπους.
- στ) Η **θετική κυτταρολογική** εκπλύματος περιτοναίου φαίνεται να αντανακλά την επιβάρυνση από άλλους δυσμενείς παράγοντες.
- ζ) Η θετικότητα των **υποδοχέων** οιστρογόνων-προγεστερόνης συνδυάζεται με βελτιωμένη επιβίωση.
- η) Το **μέγεθος** του όγκου αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα.
- θ) Διάφοροι **βιολογικοί δείκτες**. Η ανεϋπλοιδία που απαντάται στο 25% των όγκων αποτελεί ιδιαίτερα δυσμενή παράγοντα.

10. Θεραπεία

Είναι κυρίως **χειρουργική** και περιλαμβάνει: λήψη εκπλύματος περιτοναίου για κυτταρολογική εξέταση, κοιλιακή ολική υστερεκτομία μετά των εξαρτημάτων και έλεγχο των οργάνων που περιέχονται στην περιτοναϊκή κοιλότητα για την ανεύρεση μεταστάσεων. Λεμφαδενεκτομία (πυελικών-παραορτικών) και βιοψία επιπλόου εκτελούνται στις περιπτώσεις:

- α) εάν το grade είναι 2-3,
- β) πρόκειται για κακής πρόγνωσης ιστολογικό τύπο,
- γ) μεγάλου μεγέθους όγκο,
- δ) μεγάλο βαθμό διήθησης,
- ε) επέκταση στον ενδοτράχηλο

Σε υπερβολικά παχύσαρκες ασθενείς, εφόσον είναι εφικτό η κοιλιακή ολική υστερεκτομία θεωρείται ικανοποιητική.

Η **ακτινοθεραπεία** ως πρωτογενής θεραπεία τελείται σε ασθενείς που η χειρουργική αντιμετώπιση θεωρείται ανέφικτη. Συνολικά η 5ετής επιβίωση φθάνει το 40%.

Η συμπληρωματική ακτινοθεραπεία, δυνατόν να είναι εξωτερική (πυελική ή εκτεταμένου πεδίου περιλαμβάνοντας και τους παραορτικούς) ή βραχυθεραπεία στο κοιλιακό κολόβωμα.

Η συμπληρωματική ακτινοθεραπεία μετά την ολική υστερεκτομία θεωρείται αναγκαία σε περιπτώσεις:

- α) θετικών λεμφαδένων, εφόσον έχει διενεργηθεί χειρουργική διερεύνηση.
Επίσης δυνατόν να εφαρμοστεί,
- β) εάν το grade είναι 2-3,
- γ) υπάρχει κακής πρόγνωσης ιστολογικός τύπος,
- δ) μεγάλος όγκος ή διήθηση πλέον του 50% του μυομητρίου,
- ε) διήθηση αγγείων-λεμφαγγείων,
- στ) επέκταση στον ενδοτράχηλο.

Το κέρδος από τη συμπληρωματική ακτινοθεραπεία αφορά κυρίως την ελάττωση των τοπικών και περιοχικών υποτροπών και όχι τη συνολική επιβίωση. Σε περιπτώσεις με αρνητικούς λεμφαδένες που διερευνήθηκαν χειρουργικά, τα πλεονεκτήματα είναι αμφισβητήσιμα.

Σε περιπτώσεις επίσης τοπικών-περιοχικών υποτροπών η ακτινοθεραπεία έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα, εφόσον δεν είχε αρχικά εφαρμοστεί.

Η συστηματική **χημειοθεραπεία** δεν φαίνεται να έχει σημαντικά αποτελέσματα είτε προεγχειρητικά, είτε μετεγχειρητικά σε περιπτώσεις εκτεταμένης νόσου. Αν και η ανταπόκριση αφορά το 30% περίπου των ασθενών, δεν φαίνεται να επηρεάζει την επιβίωση. Η συμπληρωματική χορήγηση προγεστερόνης δεν διεπιστώθη να ελαττώνει καμία παράμετρο.

11. Πρόγνωση

Η 5ετής επιβίωση των ασθενών με καρκίνο ενδομητρίου είναι ιδιαίτερα υψηλή σε σύγκριση με τους άλλους γυναικολογικούς καρκίνους και πλησιάζει το 80% στο σύνολο των περιπτώσεων.

12. Ερωτήσεις

1. Ηλικία γυναικών που νοσούν και επιδημιολογικές συσχετίσεις
2. Παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου
3. Παράγοντες που ελαττώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου
4. Πως τίθεται η διάγνωση;
5. Ποιοι είναι οι ιστολογικοί τύποι και ποια η σημασία τους;
6. Τρόποι επέκτασης της νόσου
7. Ποια είναι τα στάδια I και II;
8. Αναφέρατε τους προγνωστικούς παράγοντες
9. Ποια είναι η κύρια θεραπευτική αντιμετώπιση;
10. Ποια είναι η συμπληρωματική θεραπεία και ποιες οι ενδείξεις εφαρμογής της;

ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΩΟΘΗΚΗΣ

1. Επιδημιολογία

Ο επιθηλιακός καρκίνος της ωοθήκης (ΕΚΩ), τρίτη σε σειρά κακοήθεια του γυναικείου γεννητικού συστήματος, μετά από τους καρκίνους του ενδομητρίου και του τραχήλου, προκαλεί περισσότερους θανάτους απ' όσους και οι δύο προαναφερθέντες μαζί. Τούτο οφείλεται στο ότι η πρόληψη και η έγκαιρη διάγνωση του δεν είναι εφικτή, λόγω μη ύπαρξης πρώτων χαρακτηριστικών συμπτωμάτων και προληπτικής διαγνωστικής εξέτασης. Έτσι 70% περίπου των ασθενών διαγιγνώσκονται σε προχωρημένα στάδια με αποτέλεσμα η συνολική πενταετής επιβίωση να κυμαίνεται περίπου στο 30%. Η συχνότητα αυξάνει με την ηλικία και είναι μεγαλύτερη στην όγδοη δεκαετία της ζωής (57/100.000 γυναίκες). Η μέση ηλικία κατά την στιγμή της διάγνωσης είναι τα 63 χρόνια, και 70% των ασθενών έχουν προχωρημένη ηλικία.

1.1. Παράγοντες κινδύνου

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ορισμένους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου (risk factors) στην επιδημιολογία του καρκίνου των ωοθηκών. Ιστορικό κυήσεως και πρώτου τοκετού σε ηλικία κάτω των 25 ετών, χρήση αντισυλληπτικών δισκίων, και/ή θηλασμός μειώνουν τον κίνδυνο κατά 30% έως 60%. Αντίθετα άτοκες γυναίκες ή γυναίκες με ηλικία άνω των 35 ετών, κατά τον πρώτο τοκετό, εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο. Οικογενειακό ιστορικό με δύο ή περισσότερες συγγενείς πρώτου βαθμού πάσχουσες από καρκίνο ωοθηκών, η με μεταλλαγμένα γονίδια BRCA1 και BRCA2, έχει βρεθεί ότι συνοδεύονται με έναρξη της νόσου σε νεαρή ηλικία. Τονίζεται όμως ότι ασθενείς αυτές αποτελούν μόνο το 5% των γυναικών που πάσχουν από καρκίνο της ωοθήκης. Διάφοροι τέλος περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν μελετηθεί (π.χ κάπνισμα, διατροφικές συνήθειες...) αλλά δεν έχει αποδειχθεί ότι συνοδεύονται με την ανάπτυξη αυτού του νεοπλασματος.

2. Ιστολογία

Οι Ε.Κ.Ω αποτελούν περίπου το 90% των κακοήθων όγκων των ωοθηκών. Ιστογενετικά προέρχονται από το βλαστικό ή επιπολής επιθήλιο των ωοθηκών, που αποτελεί εξειδικευμένο τμήμα της μεσοθηλιακής επικάλυψης (περιτόναιο) της σπλαχνικής κοιλότητας. Από την μεσοθηλιακή αυτή επικάλυψη (μεσόδερμα) σχηματίζονται και οι πόροι του Müller, εκ των οποίων προέρχονται οι σάλπιγγες, η μήτρα και ο κόλπος. Έτσι όταν το βλαστικό ή επιπολής επιθήλιο των ωοθηκών δημιουργεί όγκους αυτοί είναι ορώδεις (όπως των σαλπίγγων), βλενώδεις (όπως του ενδοτραχήλου), ενδομητριοειδείς (όπως

του ενδομητρίου) και διαυγοκυτταρικοί (με κύτταρα πλούσια σε γλυκογόνο όπως οι αδένες του ενδομητρίου στην κύηση). Πίνακας 1.

Πίνακας 1
Ιστολογική ταξινόμηση επιθηλιακών όγκων των ωοθηκών

- Ορώδεις
- Βλεννώδεις
- Ενδομητριοειδείς
- Μεσονεφρικοί όγκοι (διαυγοκυτταρικοί)
- Όγκοι Brenner (μεταβατικού τύπου)
- Μικτοί επιθηλιακοί όγκοι
(Οι ανωτέρω τύποι διακρίνονται σε **καλοήθεις, οριακής κακοήθειας** και **κακοήθεις** όγκους)
- Αδιαφοροποίητα καρκινώματα
- Αταξινόμητοι όγκοι.

Το 2003 η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας ταξινόμησε εκ νέου τους όγκους των ωοθηκών και αντικατέστησε τον όρο «κοινοί επιθηλιακοί όγκοι» με τον όρο «επιθηλιακοί-στρωματικοί όγκοι» επειδή σε αρκετούς από αυτούς το στρωματικό στοιχείο που συμμετέχει είναι νεοπλασματικό.

2.1. Όγκοι οριακής κακοήθειας

Εκ των όγκων αυτών ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι **όγκοι οριακής κακοήθειας** των ωοθηκών (γνωστοί επίσης και σαν επιθηλιακοί καρκίνοι ωοθηκών χαμηλής δυναμικής κακοήθειας). Οι όγκοι αυτοί προβληματίζουν διαγνωστικά τους παθολογοανατόμους και θεραπευτικά τους γυναικολόγους προκαλώντας συχνά, σύγχυση ιατρών και ασθενών. Εμφανίζουν ιστολογικά χαρακτηριστικά κακοήθειας αλλά έχουν κλινικά πολύ καλή πρόγνωση, με συνολική 5-ετή επιβίωση άνω του 80%⁶ έναντι του 30% που παρουσιάζουν οι διηθητικοί όγκοι. Η μέση ηλικία εμφάνισης των είναι τα 40 έτη, 20 χρόνια δηλαδή νωρίτερα από τη μέση ηλικία εμφάνισης του Ε.Κ.Ω. και 20 χρόνια αργότερα από τη μέση ηλικία των γυναικών με καλοήθεις επιθηλιακούς όγκους. Ταξινομούνται ανάμεσα στους καλοήθεις και τους αμιγώς κακοήθεις όγκους, αποτελούν ανεξάρτητη οντότητα. Αυτό που τους χαρακτηρίζει ιστολογικά είναι η μη διήθηση του στρώματος της ωοθήκης. Οι όγκοι αυτοί αποτελούν το 10-15% όλων των επιθηλιακών νεοπλασμάτων της ωοθήκης και συνοδεύονται στα προχωρημένα στάδια από μη διηθητικές ή διηθητικές ενδοπεριταναϊκές εμφυτεύσεις που καθορίζουν την πρόγνωση τους αλλά και την μετεγχειρητική θεραπεία τους.

3. Συμπτωματολογία

Ο καρκίνος των ωοθηκών δεν έχει χαρακτηριστική **συμπτωματολογία** ώστε να υποψιαστεί κάτι η ασθενής. Στα αρχικά στάδια συνήθως αποτελεί τυχαίο εύρημα μιας γυναικολογικής εξέτασης. Μόνο όταν αυξηθεί σημαντικά

το μέγεθος του όγκου προκαλούνται ήπια και άτυπα γαστρεντερικά εννοχλήματα. Στα προχωρημένα πλέον στάδια λόγω της μεγέθυνσης του όγκου και των ενδοπεριτοναϊκών μεταστάσεων του αλλά και λόγω της ύπαρξης ασκίτη εμφανίζεται μεγάλη διάταση της κοιλίας, ανορεξία και καταβολή δυνάμεων.

4. Διάγνωση – Διαφορική διάγνωση

Η **διαφορική διάγνωση** ανάλογα με την κλινική εικόνα της ασθενούς στηρίζεται στο ιστορικό της νόσου, την ηλικία της ασθενούς, την γυναικολογική εξέταση και τις παρακλινικές εξετάσεις, περιλαμβάνει δε όλες τις καλοήθειες και κακοήθειες παθήσεις των ενδοκοιλιακών οργάνων που συνδέονται από ογκόμορφη εξεργασία ή/και ασκίτη. Η τελική διάγνωση φυσικά τίθεται χειρουργικά. Ο στόχος της προεγχειρητικής διάγνωσης είναι διπλός, αφ' ενός μεν να αποφευχθεί ένα μη απαραίτητο χειρουργείο αφ' ετέρου δε να εξασφαλιστούν οι κατάλληλες συνθήκες ώστε το χειρουργείο να οδηγήσει στον επιδιωκόμενο στόχο, όπως θα αναλυθεί παρακάτω. Το χειρουργείο δύναται να αποφευχθεί όταν το μόρφωμα της ωοθήκης είναι λειτουργικό (π.χ. κυστικό ωοθυλάκιο, αιμορραγούν ωχρό σωματίο) που υποχωρεί μόνο του ή όταν πρόκειται για εκτεταμένους ενδοπεριτοναϊκούς μεταστατικούς όγκους του πεπτικού ή του μαστού που εμφανίζονται με την ίδια κλινική εικόνα και που οι ασθενείς δεν έχουν να ωφεληθούν κάτι από το χειρουργείο.

Φυσικά γεννάται το ερώτημα γιατί χειρουργούνται οι προχωρημένοι καρκίνοι των ωοθηκών. Οι λόγοι είναι δύο, πρώτον διότι λόγω της βιολογικής συμπεριφοράς των όγκων αυτοί εξαπλώνονται επιφανειακά στα ενδοκοιλιακά όργανα, επειδή «φιλούν» το επιθήλιο, και ως εκ τούτου είναι δυνατό να αφαιρεθούν και δεύτερον είναι όγκοι χημειοευαίσθητοι και όχι χημειοάντοχοι όπως αυτοί που δεν χειρουργούνται.

4.1. Προεγχειρητικός έλεγχος

Ο **προεγχειρητικός έλεγχος** περιλαμβάνει τον απλό εργαστηριακό έλεγχο (γεν. αίματος, ουρία, σάκχαρο αίματος, ηπατικό έλεγχο, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες, λευκώματα), το υπερηχογράφημα, τους καρκινικούς δείκτες (Ca-125 και CEA για μεγαλύτερες ηλικίες, LDH, aFP, b-HCG για νεότερες ασθενείς), τον βαριούχο υποκλυσμό/κολοσκόπηση, την μαστογραφία, την ακτινογραφία θώρακος και την αξονική τομογραφία άνω-κάτω κοιλίας.

5. Τρόποι επέκτασης

Ο καρκίνος των ωοθηκών **επεκτείνεται** κατά συνέχεια ιστού στα παρακείμενα όργανα, με αποφολίδωση κυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα και εμφύτευση των, λεμφογενώς και αιματογενώς.

6. Σταδιοποίηση

Η σταδιοποίηση του καρκίνου των ωοθηκών είναι χειρουργική (βασίζεται δηλαδή στα μακροσκοπικά και μικροσκοπικά ευρήματα του χειρουργείου) και χρησιμοποιείται η κατάταξη κυρίως κατά FIGO (Rio de Janeiro, 1998). Πίνακας 2.

Πίνακας 2

Στάδιο	Χαρακτηριστικά
I.	<p>Νόσος μόνου στις ωοθήκες</p> <p>a. Νόσος μόνο στη μία ωοθήκη. Όχι ασκίτις Όχι όγκος στην εξωτερική επιφάνεια. Κάψα άθικτη.</p> <p>b. Νόσος στις ωοθήκες. Όχι ασκίτις. Όχι όγκος στην εξωτερική επιφάνεια. Κάψα άθικτη.</p> <p>c. a ή b με όγκο στην επιφάνεια ή σπασμένη κάψα ή ασκίτις ή εκπλύματα με κακοήθη κύτταρα.</p>
II.	<p>Νόσος στην ελάσσονα πύελο</p> <p>a. Νόσος στη μήτρα ή τις σάλπιγγες.</p> <p>b. Νόσος σε άλλους πυελικούς ιστούς.</p> <p>c. Στάδια IIa ή IIb με τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά του Ic.</p>
III.	<p>Νόσος στην περιτοναϊκή κοιλότητα – στους παρααορτικούς και /ή λαγόνιους λεμφαδένες.</p> <p>Νόσος στην ελάσσονα πύελο αλλά με ιστολογική απόδειξη επέκτασης στο επίπλου ή στο λεπτό έντερο. Επιφανειακή ηπατική νόσος.</p> <p>a. Μικροσκοπική νόσος στις περιτοναϊκές επιφάνειες</p> <p>b. Μακροσκοπική νόσος στις περιτοναϊκές επιφάνειες < 2cm</p> <p>c. Μακροσκοπική νόσος στις περιτοναϊκές επιφάνειες > 2cm και/ή θετικοί παρααορτικοί ή λαγόνιοι λεμφαδένες</p>
IV.	<p>Μακρινές μεταστάσεις</p> <p>Εάν υπάρχει πλευριτική συλλογή θα πρέπει να δίνει θετική κυτταρολογική για να χαρακτηριστεί Στάδιο IV. Παρεγχυματική ηπατική μετάσταση σημαίνει Στάδιο IV.</p>
<p>Σε περιπτώσεις σταδίων Ic και IIc καλό θα είναι να αναφέρεται εάν η ρήξη της κάψας ήταν : 1) αυτόματη ή 2) ιατρογενής και εάν η προέλευση των καρκινικών κυττάρων ήταν από: 1) ασκίτη ή 2) περιτοναϊκά εκπλύματα.</p>	

7. Προγνωστικοί παράγοντες

Οι **προγνωστικοί παράγοντες** που η παρουσία (η απουσία) των οποίων επηρεάζει την ανταπόκριση στη θεραπεία και κυρίως την επιβίωση των ασθενών είναι αποτέλεσμα μελέτης πολλών ετών. Πίνακας 3.

Πίνακας 3
Προγνωστικοί παράγοντες

1.	Στάδιο
2.	Μέγεθος υπολειπόμενης νόσου
3.	Βαθμός κακοήθειας
4.	Ιστολογικός τύπος
5.	Γενική κατάσταση ασθενούς
6.	Είδος θεραπείας
7.	Άλλοι (πλοειδία κυττάρων, επίπεδα Ca-125 κ.λ.π.).

8. Θεραπεία

Κυρίαρχο ρόλο στην **θεραπεία** του Ε.Κ.Ω. έχει η χειρουργική επέμβαση μολονότι στο **90%** των ασθενών μόνη της δεν επαρκεί αλλά χρειάζεται και χημειοθεραπεία. Είναι όμως απαραίτητη για τη διάγνωση της νόσου, τη σταδιοποίηση, την εκτίμηση των προγνωστικών παραγόντων και τη δημιουργία προϋποθέσεων για την αποτελεσματική δράση της συστηματικής αγωγής.

8.1. Είδος χειρουργικών επεμβάσεων

Λόγω των συχνών υποτροπών της νόσου και των επανειλημμένων χειρουργικών επεμβάσεων που υποβάλλονται πολλές εκ των ασθενών κρίθηκε αναγκαία η ονοματολογία των ώστε να είναι εφικτή η επικοινωνία μεταξύ των ειδικών. Πίνακας 4.

Πίνακας 4
Χειρουργικές επεμβάσεις για την αντιμετώπιση του Ε.Κ.Ω.

A. Πρωτογενής χειρουργική επέμβαση	
1.	Σταδιοποίησης
2.	Ογκομείωσης
B. Δευτερογενείς χειρουργικές επεμβάσεις	
1.	Ενδιάμεση ογκομείωση
2.	Εγχείρηση επανελέγχου
3.	Ογκομείωση υποτροπιάζουσας νόσου και
4.	Παρηγορητικές χειρουργικές επεμβάσεις

Χειρουργική επέμβαση σταδιοποίησης γίνεται στα αρχικά στάδια και έχει σαν στόχο να καταταγεί η ασθενής στο πραγματικό στάδιο στο οποίο ανήκει και όχι σε αυτό που μακροσκοπικά φαίνεται ότι ανήκει. Για να γίνει αυτό πρέπει να ληφθούν βιοψίες από όλα εκείνα τα σημεία που πιθανόν υπάρχουν μικροσκοπικές μεταστάσεις. Γνωρίζοντας το πραγματικό στάδιο της νόσου γνωρίζουμε αφ' ενός την πρόγνωση της αφ' ετέρου να επιλέξουμε την κατάλληλη μετεγχειρητική αγωγή. Είναι προφανές ότι αυτό εξαρτάται από τις γνώσεις και την χειρουργική ικανότητα του χειρουργού, γι' αυτό και οι ασθενείς

αυτές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται από εξειδικευμένους ιατρούς. Η καλή σταδιοποίηση συνετέλεσε η 5ετής επιβίωση του σταδίου I από 60% που ήταν παλαιότερα να ανέλθει στο >90% και τούτο διότι παλαιότερα στο στάδιο I συμπεριλαμβάνονταν και μεγαλύτερα στάδια. Σε μελέτη αναφέρεται ότι από 401 ασθενείς σταδίου I που ξαναχειρουργήθηκαν για να σταδιοποιηθούν κανονικά, το 24% εξ αυτών κατετάγει σε υψηλότερο στάδιο (63% στο στάδιο III). Στις περισσότερες εξ αυτών δεν θα εδίδετο μετεγχειρητικά χημειοθεραπεία ενώ θα έπρεπε.

Η χειρουργική επέμβαση σταδιοποίησης περιλαμβάνει τα αναφερόμενα στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5
Αρχές χειρουργικής σταδιοποίησης

1.	Εξέταση υπό νάρκωση
2.	Διαγνωστική απόξεση (υστεροσκόπηση)
3.	Τομή μέση κάθετη υπερυπομφάλια.
4.	Εκπλύματα περιτοναϊκής κοιλότητας
5.	Αφαίρεση ακέραιου του όγκου (ταχεία βιοψία)
6.	Πλήρης έλεγχος της περιτοναϊκής κοιλότητας
7.	Ολική υστερεκτομή με το άλλο εξάρτημα (Δύναται να διατηρηθεί σε επιλεγμένες περιπτώσεις)
8.	Εξαίρεση επιπλόου
9.	Λεμφαδενεκτομή (πυελική-παραορτική), (4-25% του σταδίου Ia έχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις).
10.	Βιοψίες υπόπτων σημείων και περιτοναίου από κυστεομητρική πτυχή-δουγλάσιο-παρακολικές αύλακες-πλευροδιαφραγματικούς χώρους
11.	Σκωληκοειδεκτομή.

Διατήρηση της μήτρας και του άλλου εξαρτήματος επιτρέπεται σε γυναίκες που επιθυμούν την διατήρηση της γονιμότητας των, είναι σταδίου Ia με όγκο καλής διαγοροποίησης (G1) ή οριακής κακοήθειας και αφού έχουν υποβληθεί σε επέμβαση σταδιοποίησης. Στις γυναίκες αυτές μετά την ολοκλήρωση της αναπαραγωγής των πρέπει να γίνει αφαίρεση της μήτρας και του υπάρχοντος εξαρτήματος.

Χειρουργική επέμβαση ογκομείωσης (ΧΕΟ) γίνεται στα προχωρημένα στάδια της νόσου και δύναται να είναι πρωτογενής ή δευτερογενής.

Πρωτογενής χειρουργική επέμβαση ογκομείωσης. Πρόκειται για εκτεταμένη και επίπονη εγχείρηση με στόχο την εξαίρεση **εκτός** των ωοθηκικών όγκων, της μήτρας, του επιπλόου και των διογκωμένων πυελικών και παραορτικών λεμφαδένων **και όλων**, εάν είναι δυνατόν, των μακροσκοπικών εστιών της νόσου ή τουλάχιστον όλων των εμφυτεύσεων με διάμετρο >1 εκ. Μόνον τότε η ΧΕΟ καλείται επιτυχής (optimal), ενώ εάν αυτό δεν είναι δυνατόν θεωρείται ανεπιτυχής (suboptimal). Η επιτυχής ογκομείωση αποτελεί τον ισχυρότερο ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα. Θεωρητικά η ΧΕΟ στηρίζεται στην βελτίωση της γενικής κατάστασης των ασθενών, στην αύξηση της χημειοευαισθησίας του όγκου και την βελτίωση της ανοσολογικής ικανότητας του οργανισμού. Επιτυχής ογκομείωση επιτυγχάνεται βιβλιογραφικά από 17-87% ανάλογα της εξειδίκευσης και της εμπειρίας των χειρουργών.

Ενδιάμεση Ογκομείωση. Πολλές φορές δεν είναι εφικτή η επιτυχής (optimal) πρωτογενής χειρουργική ογκομείωση. Σ'αυτές τις περιπτώσεις κρίθηκε σκόπιμο να δοκιμασθεί η ενδιάμεση ογκομείωση (interval debulking). Η ενδιάμεση ογκομείωση γίνεται μετά 3-4 χημειοθεραπευτικά σχήματα, πριν αναπτύξουν αντοχή τα καρκινικά κύτταρα στα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, και ακολουθείται από άλλα τόσα. Τα τελευταία δεδομένα δείχνουν ότι έχει θέση μόνο όταν το πρώτο χειρουργείο έχει γίνει χωρίς να έχει καταβληθεί η μέγιστη προσπάθεια για ογκομείωση (π.χ. κακή γενική κατάσταση ασθενούς, απειρία χειρουργού κ.λπ).

Εγχείρηση επανελέγχου (second look operation). Είναι χειρουργική επέμβαση που γίνεται πλέον μόνο στα πλαίσια ερευνητικών πρωτοκόλλων που ερευνώνται οι αποδόσεις νέων χημειοθεραπευτικών σχημάτων. Για να γίνει πρέπει όλες οι κλινικές και απεικονιστικές μέθοδοι να είναι αρνητικές ευρημάτων και να απομένει μόνο η διαπίστωση ύπαρξης μικροσκοπικής νόσου που είναι εφικτή μόνο χειρουργικά. Η εν λόγω επέμβαση δεν βελτιώνει την πρόγνωση των ασθενών.

Ογκομείωση υποτροπιάζουσας νόσου. Είναι η ογκομείωση σε υποτροπή της νόσου που συμβαίνει μετά από κλινική ύφεση τουλάχιστον 6 μηνών, ενώ είχε προηγηθεί πρωτογενής ογκομείωση και εφαρμογή χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής. Ο στόχος φυσικά και εδώ είναι η επιτυχής ογκομείωση, η οποία και επιτυγχάνεται σε ποσοστό 38-82% σε εξειδικευμένα ογκολογικά κέντρα μετά από μεγάλες και εργώδεις χειρουργικές επεμβάσεις. Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα αυτών των επεμβάσεων είναι σημαντική. Η επέμβαση μοιάζει να δρα ευνοϊκά στην επιβίωση, αλλά οριστικά δεδομένα δεν υπάρχουν ακόμη.

Παρηγορητικές χειρουργικές επεμβάσεις. Αφορούν την χειρουργική θεραπεία της απόφραξης του εντέρου. Το δίλημμα για το αίτιο και τη σκοπιμότητα αυτών των επεμβάσεων είναι μεγάλο. Στόχος είναι η ανακούφιση από τα συμπτώματα και η βελτίωση της γενικής κατάστασης των ασθενών ώστε οι ασθενείς να παραμείνουν εκτός νοσοκομείου όσο το δυνατόν περισσότερο.

9. Μετεγχειρητική αγωγή

Περιλαμβάνει την συστηματική χημειοθεραπεία, την ακτινική θεραπεία της πυέλου και όλης της κοιλιακής χώρας, την ενδοπεριτοναϊκή έγχυση χημειοθεραπευτικών ή ραδιοϊσοτόπων και την ορμονοθεραπεία. Εξ αυτών κυρίαρχη είναι η θέση της συστηματικής χημειοθεραπείας είτε σαν μονοθεραπεία είτε σαν συνδυασμός φαρμάκων. Το χημειοθεραπευτικό σχήμα εκλογής σήμερα για την αντιμετώπιση του Ε.Κ.Ω είναι η Πακλιταξέλη (Paclitaxel) + Καρβοπλατίνη (Carboplatin). Μετεγχειρητική αγωγή δεν γίνεται στο στάδιο Ια , G1.

10. Ο ρόλος της λαπαροσκόπησης στην σταδιοποίηση των ασθενών με αρχόμενο Ε.Κ.Ω.

Μεγάλη Γαλλική μελέτη έδειξε ότι η λαπαροσκοπική σταδιοποίηση είναι σημαντικά ολιγότερον ακριβής από την λαπαροτομία. Όλοι οι ωθηκικοί όγκοι που είναι ύποπτοι για κακοήθεια πρέπει να αντιμετωπίζονται με λαπαροτομία ενώ η λαπαροσκοπική προσέγγιση πρέπει να θεωρείται ακόμη πειραματική.

11. Ερωτήσεις

- | | |
|-----|--|
| 1. | Αναφέρετε επιδημιολογικώς παράγοντες κινδύνου για τον ΕΚΩ |
| 2. | Κλινικά και ιστολογικά στοιχεία που χαρακτηρίζουν τους όγκους οριακής καοήθειας |
| 3. | Αναφέρετε τις εξετάσεις που περιλαμβάνονται στον προεγχειρητικό έλεγχο |
| 4. | Ποιοι είναι οι προγνωστικοί παράγοντες που επηρεάζουν την επιβίωση; |
| 5. | Γιατί η χειρουργική επέμβαση στη θεραπεία του ΕΚΩ έχει κυρίαρχο ρόλο; |
| 6. | Απαριθμήστε τις αρχές της χειρουργικής σταδιοποίησης |
| 7. | Σε ποιες περιπτώσεις επιτρέπεται η διατήρηση της μήτρας και του άλλου εξαρτήματος; |
| 8. | Πότε μία επέμβαση ογκομείωσης θεωρείται επιτυχής και ποια η σημασία της ; |
| 9. | Σε ποιες περιπτώσεις ΕΚΩ δεν απαιτείται επικουρική χημειοθεραπεία; |
| 10. | Ποια είναι η βασική προϋπόθεση για τη διενέργεια λαπαροσκοπικής χειρουργικής επέμβασης σε έναν ωθηκικό όγκο; |

ΜΗ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΟΙ ΟΓΚΟΙ ΩΟΘΗΚΩΝ

A. ΟΓΚΟΙ ΑΠΟ ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ (GERM CELL TUMORS)

Το βλαστικό επιθήλιο της ωοθήκης αποτελείται από αρχέγονα, πολυδύναμα κύτταρα που μπορούν να εξελιχθούν σε εξωεμβρυϊκούς ή εμβρυϊκούς ιστούς. Κατ'αυτόν τον τρόπο είναι δυνατόν να δημιουργηθούν όγκοι πριν από την έναρξη της εξέλιξής τους ή κατά την εξέλιξή τους σε εμβρυϊκούς ή εξωεμβρυϊκούς ιστούς.

1. Παθολογική Ανατομία – Επιδημιολογία

1.1. Δερμοειδείς κύστεις ή ώριμο κυστικό τεράτωμα

Είναι σε 12% των περιπτώσεων αμφοτερόπλευρα. Αυτές οι κύστεις μπορούν να προέρχονται από οποιαδήποτε από τις τρεις εμβρυϊκές σιβάδες (εξώδερμα, μεσόδερμα, ενδόδερμα) και εν δυνάμει υπάρχει πιθανότητα σε κακοήγη εξαλλαγή ειδικά σε ασθενείς πάνω από 40 ετών. Λόγω της προέλευσης των δερμοειδών κύστεων συχνά ανευρίσκονται σε αυτές δόντια, οστά, τρίχες κ.λπ.

1.2. Δυσγερμίνωμα

Βρίσκεται αμφοτερόπλευρα σε 10% των περιπτώσεων. Μακροσκοπικά, είναι μια συμπαγής μάζα ρόζ ή καφέ ανοικτού χρώματος και μικροσκοπικά, τα κύτταρα μοιάζουν με αρχέγονα βλαστικά εμβρυϊκά κύτταρα. Περίπου 5% των δυσγερμινωμάτων περιέχουν συγκυτιοτροφοβλάστη. Γι' αυτό το λόγο παράγουν hCG και επίσης συνδυάζονται με αύξηση των οιστρογόνων και σπανιότερα των ανδρογόνων.

1.3. Όγκοι λεκιθικού ασκού

Αποτελούν το 20% των όγκων από βλαστικά κύτταρα (δεύτεροι σε συχνότητα) και σε 5% των περιπτώσεων είναι αμφοτερόπλευροι. Η τυπική εικόνα δείχνει μια εξωεμβρυϊκή διαφοροποίηση με τον σχηματισμό δικτύου από ανώμαλες επιφάνειες που αναστομώνονται ενώ σε μερικές περιπτώσεις υπάρχουν θηλωματώδεις προσεκβολές με κεντρικό αγγείο. Οι όγκοι λεκιθικού ασκού έχουν συχνά κύτταρα, τα οποία ανοσοϊστοχημικά καθηλώνουν την α-FP.

1.4. Άωρα τερατώματα

Αποτελούν και αυτά το 20% των περιπτώσεων των Germ cell tumors και σε 5% των περιπτώσεων είναι αμφοτερόπλευροι όγκοι. Ιστολογικά, τα άωρα στοιχεία αυτών των όγκων αποτελούνται κυρίως από αρχέγονα νευροεκτοδερμικούς αυλούς και φύλλα από μικρά, στρογγυλά, κακοήθη κύτταρα. Τα άωρα τερατώματα διαφοροποιούνται σε grade 1-3 με βάση την ποσότητα του ανώριμου νευρικού ιστού που περιλαμβάνουν. Σε μερικές περιπτώσεις τα άωρα τερατώματα επιπλέκονται από περιτοναϊκές εμφυτεύσεις, οι οποίες περιέχουν ώριμο **glial** ιστό αλλά αυτές οι εμφυτεύσεις δεν αλλάζουν την πρόγνωση της νόσου.

1.5. Εμβρυϊκό καρκίνωμα ή χοριοκαρκίνωμα

Πρόκειται για πολύ σπάνιους όγκους οι οποίοι παράγουν hCG αλλά και α-FP από αρχέγονα κύτταρα και γι' αυτό συνδυάζονται με διαταραχές της ήβης και της εμμηνου ρήσεως. Είναι ιδιαίτερα επιθετικοί όγκοι.

2. Συμπτωματολογία – Διάγνωση

Τα κλινικά συμπτώματα είναι κοινά για τους όγκους από βλαστικά κύτταρα. Σε 85% των ασθενών το κυρίως σύμπτωμα είναι το κοιλιακό-πυελικό άλγος και από αυτές τις περιπτώσεις σε 10% των ασθενών ο πόνος είναι οξύς λόγω ρήξεως της μάζας ή συστροφής της ωοθήκης. Πιο σπάνια συμπτώματα είναι ο πυρετός (10%), κοιλιακή αιμόρροια (10%) και η διάταση της κοιλίας (25%). Μερικές ασθενείς εμφανίζουν πρόωρη ήβη αλλά και διαταραχές της εμμηνου ρήσεως λόγω έκκρισης hCG και οιστρογόνων. Με τις νέες εργαστηριακές ραδιοανοσολογικές τεχνικές μπορούμε να μετρήσουμε hCG και α-FP και σε συνδυασμό με τα υπερηχογραφικά ευρήματα (συμπαγής μάζα, κυστικό μόρφωμα με συμπαγή στοιχεία, κ.λ.π.) και την αξονική τομογραφία μπορούμε να κατευθυνθούμε στην διάγνωση αυτών των όγκων.

3. Θεραπεία

Όπως και στους επιθηλιακούς όγκους καταρχήν η θεραπεία είναι χειρουργική. Με μέση τομή γίνεται ενδελεχής σταδιοποίηση με λήψη περιτοναϊκού υγρού, ψηλάφηση πυελικών και παρα-αορτικών λεμφαδένων και σωστή επισκόπηση όλης της κοιλιακής χώρας. Η σταδιοποίηση γίνεται όπως και στους επιθηλιακούς όγκους και δεν κρίνεται σκόπιμο να επαναληφθεί εδώ. Σε γυναίκες με στάδιο νόσου πάνω από I, η θεραπεία είναι υστερεκτομή με αμφοτερόπλευρη εξαρτηματεκτομή ειδικά σε γυναίκες που δεν επιθυμούν τη διατήρηση της γονιμότητας καθώς και ογκομειωτική επέμβαση σε γυναίκες προχωρημένου σταδίου όταν αυτό είναι εφικτό. Σε περιπτώσεις νέων γυναικών με στάδιο I μπορεί να γίνει συντηρητική αντιμετώπιση με διατήρηση της άλλης ωοθήκης και της μήτρας, ειδικά σε γυναίκες με δυσγερμίνωμα οι οποίες βρίσκονται συνήθως σε στάδιο Ia. Επίσης σε μια μικροσκοπική κανονική ετερόπλευρη ωοθήκη πρέπει να αποφεύγεται η βιοψία λόγω πρόκλησης

συμφύσεων. Οι ασθενείς με άωρα τερατώματα με στάδιο > I και grade I πρέπει να υποβληθούν σε τουλάχιστον τρεις κύκλους χημειοθεραπείας με Bleomycin, Etoposide και Platine (BEP). Ειδικά τα δυσгерμινώματα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στην χημειοθεραπεία και γι' αυτό αν και το 15-25% των γυναικών με δυσгерμίνωμα μπορεί να υποτροπιάσει οι γυναίκες αυτές μπορούν να αντιμετωπισθούν εξαιρετικά με χημειοθεραπεία. Σε γενικές γραμμές η επιβίωση για το δυσгерμίνωμα είναι εξαιρετική (100% για stage I και 80% πενταετής για stage III). Σε αρχικά στάδια και grade I τα άωρα τερατώματα έχουν εξαιρετική πρόγνωση μάλιστα χωρίς χημειοθεραπεία αλλά και σε πιο προχωρημένα στάδια ή πρόγνωση για πενταετή επιβίωση είναι καλή (περίπου 80%). Από τα παραπάνω συνάγεται ότι οι όγκοι από βλαστικά κύτταρα έχουν καλή πρόγνωση αρκεί να αντιμετωπιστούν σωστά χειρουργικά και να γίνει σωστή σταδιοποίηση ώστε να δοθεί όπου χρειάζεται χημειοθεραπεία.

B. ΓΟΝΑΔΟΣΤΡΩΜΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ Ή ΟΓΚΟΙ ΑΠΟ ΣΤΡΩΜΑ ΤΗΣ ΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΧΟΡΔΗΣ (SEX-CORD TUMORS)

1. Γενικά

Οι γοναδοστρωματικοί όγκοι αποτελούν το 7% από όλα τα κακοήθη νεοπλασμάτα της ωοθήκης. Σε γενικές γραμμές η πλειοψηφία των όγκων αυτών είναι χαμηλής δυνητικής κακοήθειας και γενικά είναι όγκοι πολύ καλής προγνώσεως. Επίσης ένα μεγάλο μέρος των όγκων αυτών διαγιγνώσκεται σε γυναίκες κάτω των 40 χρόνων και εκκρίνουν μια μεγάλη ποικιλία από στεροειδείς ορμόνες. Με εξαίρεση τα ινομυώματα των ωοθηκών αυτοί οι όγκοι συνδυάζονται με ενδοκρινολογικές διαταραχές λόγω αυξημένης έκκρισης οιστρογόνων ή περιφερειακής μετατροπής των ανδρογόνων. Αποτέλεσμα όλων αυτών είναι να έχουμε κλινική συμπτωματολογία όπως πρόωρη ήβη ή και μετεμμηνοπαυσιακή αιμόρροια. Έτσι ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο έχουμε και διαφορετική κλινική εικόνα: π.χ. για Granulosa-cell (κοκκιοκυτταρικός τύπος) έχουμε υπερέκκριση οιστρογόνων, ενώ σε όγκο Sertoli-Leyding έχουμε υπερέκκριση ανδρογόνων.

2. Παθολογοανατομία – Επιδημιολογία – Κλινική Εικόνα

2.1. Κοκκιοκυτταρικοί όγκοι

2.1.1. Κοκκιοκυτταρικοί όγκοι ενηλίκων (AGCT)

Αποτελούν το 95% αυτών των όγκων και εκδηλώνονται κλινικά με πόνο, κοιλιακή αιμόρροια και κοιλιακή διάταση. Η πλειοψηφία των όγκων έχουν διάμετρο πάνω από 10-15cm και ακριβώς λόγω του μεγέθους τα κλινικά συμπτώματα μπορούν να εκδηλωθούν θορυβωδώς όπως οξύς κοιλιακός πόνος και αιμορραγία λόγω ρήξεως μάζας. Εκκρίνουν οιστρογόνα με αποτέλεσμα να έχουμε αύξηση του πάχους του ενδομητρίου και σε ποσοστό γύρω στο 30-40%

να συνυπάρχει άτυπη αδеноματώδης υπερπλασία αλλά και αδενοκαρκίνωμα του ενδομητρίου σε ποσοστό από 3-25%. Μακροσκοπικά πρόκειται για κυστικές μάζες με διαμερίσματα τα οποία είναι γεμάτα από θρομβωμένο αίμα ενώ μικροσκοπικά οι μάζες αυτές αποτελούνται σχεδόν αποκλειστικά από κοκκιώδη κύτταρα ωοθήκης και σπανίως βρίσκονται κύτταρα της θήκης.

2.1.2. Κοκκιοκυτταρικοί όγκοι εφηβικού τύπου (JGCT).

Το 90% των κοκκιοκυτταρικών όγκων που ανευρίσκονται σε νέες γυναίκες είναι εφηβικού τύπου (JGCT). Ιστολογικά αυτό που ξεχωρίζει αυτόν τον τύπο από αυτόν των ενηλίκων (AGCT) είναι δύο χαρακτηριστικά: α) τα κύτταρα του όγκου είναι στρογγυλά με υπερχρωματισμένους πυρήνες και β) το κυτταρόπλασμα βάφεται έντονα ηωσινόφιλο. Αυτοί οι όγκοι συνδυάζονται με πρόωρη ήβη, ανάπτυξη των μαστών, αύξηση των κολπικών εκκρίσεων, ψηλή οιστραδιόλη, προγεστερόνη αλλά και τεστοστερόνη. Το πιο χαρακτηριστικό κλινικό σύμπτωμα είναι η αύξηση της περιμέτρου της κοιλιακής χώρας. Η συχνότητα αμφοτερόπλευρης εμφάνισης των όγκων αυτών είναι γύρω στο 5% και διαγιγνώσκονται σε αρχικά στάδια γύρω σε ποσοστό 95-97%. Όταν διαγιγνώσκονται σε πολύ νεαρή ηλικία έχουν καλύτερη πρόγνωση από όταν διαγιγνώσκονται σε μεγαλύτερη ηλικία.

2.2. Όγκοι από κύτταρα Sertoli ή κύτταρα Leyding (SLCT)

2.2.1. Όγκοι από κύτταρα Sertoli

Είναι εξαιρετικά σπάνιοι όγκοι κάτω από 5% από όλους τους όγκους (SLCT). Μέση διάμετρος των όγκων είναι 9cm. Εκδηλώνονται με τα γνωστά συμπτώματα (πόνος, διάταση κοιλίας κ.λ.π.). Είναι συμπαγείς όγκοι με κίτρινο χρώμα, συνδυάζονται με υπερέκκριση οιστρογόνων και έχουν εξαιρετικά καλή πρόγνωση.

2.2.2. Όγκοι από Sertoli – Leyding κύτταρα

Πολύ σπάνιοι όγκοι <0.2% των όγκων της ωοθήκης. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών είναι 25 χρόνια και τα πιο συχνά συμπτώματα είναι διαταραχές εμμηνου ρήσεως, αρρενωποίηση και πόνος λόγω πυελικής μάζας. Επίσης έχουν παρατηρηθεί κλειτορομεγαλία, ατροφία μαστών διότι οι όγκοι εκκρίνουν κυρίως ανδρογόνα και όπως είναι φυσικό οι ασθενείς έχουν αυξημένη τεστοστερόνη και ανδροστενδιόνη. Όλα αυτά τα ευρήματα και συμπτώματα θα υφεθούν μετά τη χειρουργική εξαίρεση της μάζας. Πρόκειται για μεγάλους όγκους (μέσος όρος 16cm) και το 97% των ασθενών θα διαγνωσθούν σε στάδιο I.

2.3. Όγκοι κατηγορίας ινώματος – θηκώματος ωοθήκης

Οι όγκοι αυτοί είναι σπάνιοι – γύρω στο 1-3% όλων των νεοπλασμάτων της ωοθήκης. Τα θηκώματα θεωρούνται όγκοι που εκκρίνουν τις περισσότερες ορμόνες απ' όλους τους όγκους της γεννητικής χορδής και 60% των ασθενών αυτών πάσχει από ανώμαλες μητρορραγίες. Τα ινώματα της ωοθήκης είναι καλοήθεις όγκοι αλλά τα ινοσαρκώματα που είναι μια υποκατηγορία αυτών έχουν κακοήθη συμπεριφορά.

3. Θεραπεία – Πρόγνωση

Αν η διατήρηση της γονιμότητας δεν είναι απαραίτητη τότε η ολική υστερεκτομία με αμφοτερόπλευρη εξαρτηματεκτομή καθώς και επιπλεκτομή και αφαίρεση όλων των ύποπτων εστιών κρίνεται απαραίτητη. Αν είναι η γονιμότητα πρέπει να διατηρηθεί τότε απλώς αφαίρεση της μάζας είναι αρκετή. Αυτή η αντιμετώπιση είναι ικανοποιητική για καλοήθη νεοπλασμάτα της κατηγορίας όπως θηκώματα, ινώματα, καλά διαφοροποιημένοι όγκοι από κύτταρα Sertoli-Leyding, γυνανδροβλαστώματα. Αν πρόκειται για κοκκιοκυτταρικούς όγκους ή χαμηλής διαφοροποίησης όγκους από κύτταρα Sertoli-Leyding τότε πρέπει να γίνει ενδελεχής σταδιοποίηση και μόνο στην περίπτωση που δεν υπάρχει εξω-ωοθηκικός όγκος μπορεί να γίνει διατήρηση της μήτρας και της άλλης ωοθήκης. Επικουρική χημειοθεραπεία μπορεί να δοθεί σε ασθενείς με AGCT σταδίου από II-IV ή σε ασθενείς που υποτροπιάζουν. Επίσης cis-platin μπορεί να δοθεί σε νεαρές ασθενείς με προχωρημένα στάδια JGCT. Σε ασθενείς με προχωρημένο νόσο από όγκους από κύτταρα Sertoli-Leyding δίνεται χημειοθεραπεία αλλά και ανάλογα GnRH λόγω της έντονης ορμονικής δραστηριότητας των όγκων αυτών. Η πρόγνωση για πενταετή επιβίωση όλων των όγκων της γεννητικής χορδής ειδικά σε αρχικά στάδια είναι πάνω από 90%.

Γ. Ερωτήσεις

- | | |
|----|---|
| 1. | Απαριθμήστε τους όγκους από βλαστικά κύτταρα |
| 2. | Ποια είναι τα κύρια συμπτώματα εμφάνισης αυτών των όγκων; |
| 3. | Σταδιοποίηση των όγκων από βλαστικά κύτταρα |
| 4. | Γιατί δεν πρέπει να αντιμετωπίζονται επιθετικά τα δυσγερμινώματα; |
| 5. | Ποια είναι τα συμπτώματα εμφάνισης των κοκκιοκυτταρικών όγκων ενηλίκου τύπου; |
| 6. | Ποια είναι τα συμπτώματα εμφάνισης των κοκκιοκυτταρικών όγκων εφηβικού τύπου; |
| 7. | Πότε πρέπει να είναι συντηρητική η αντιμετώπιση των γοναδοστρωματικών όγκων; |

ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

1. Γενικά

Τα καρκινικά κύτταρα χαρακτηρίζονται από τρεις ιδιότητες: α) ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και ανάπτυξη, β) διήθηση των γειτονικών ιστών, και γ) επέκταση ή μεταστάσεις σε άλλα όργανα του σώματος.

Οι μοναδικές αυτές ιδιότητες των καρκινικών κυττάρων βρίσκονται σήμερα στο επίκεντρο της έρευνας που αφορά την μοριακή βιολογία του καρκίνου. Η πρόσφατη ανακάλυψη γονιδίων τα οποία σχετίζονται με την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου και η διαπίστωση ότι το γενετικό υλικό των καρκινικών κυττάρων συχνά περιέχει ανώμαλες μορφές αυτών των γονιδίων, αποτέλεσε πολύ σημαντική βάση για την κατανόηση των μηχανισμών που καθορίζουν την συμπεριφορά των κακοήθων όγκων. Σήμερα θεωρείται βέβαιο ότι ο καρκίνος αναπτύσσεται ως συνέπεια **επίκτητων ή συγγενών ανωμαλιών γονιδίων** τα οποία κωδικοποιούν πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην ρύθμιση του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των φυσιολογικών κυττάρων.

Τα γονίδια που συμμετέχουν στην γένεση των όγκων ανήκουν σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: τα **ογκογονίδια**, τα **ογκοκατασταλτικά γονίδια**, και τα **γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα επιδιόρθωσης του DNA**.

Τα ογκογονίδια είναι γονίδια τα οποία είναι σε θέση να συμβάλλουν στην ογκογένεση απ' ευθείας και χωρίς περαιτέρω μεταβολές της δομής και της λειτουργίας τους. Τα ογκογονίδια ανακαλύφθηκαν για πρώτη φορά στο γενετικό υλικό **ογκογόνων ρετροϊών** και η μεγάλη πλειοψηφία των αληθών ογκογονιδίων θεωρείται ιικής προέλευσης. Στο γενετικό υλικό των φυσιολογικών κυττάρων υπάρχουν γονίδια τα οποία παρουσιάζουν σημαντική ή απόλυτη ομολογία δομής με γνωστά ογκογονίδια ιών. Τα γονίδια αυτά κωδικοποιούν πρωτεΐνες οι οποίες συμμετέχουν σε διεγερτικούς μηχανισμούς της ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού των φυσιολογικών κυττάρων και ονομάζονται **πρωτο-ογκογονίδια**.

Τα κατασταλτικά των όγκων γονίδια εξ άλλου, κωδικοποιούν πρωτεΐνες οι οποίες προκαλούν αναστολή του πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Η μεταβολή ή η απώλεια της φυσιολογικής έκφρασης αυτών των γονιδίων έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια του ελέγχου της φυσιολογικής διαφοροποίησης και του πολλαπλασιασμού του κυττάρου. Σε αντίθεση με τα ογκογονίδια τα οποία προκαλούν κακοήθη μεταμόρφωση κατά τον επικρατούντα χαρακτήρα, για τα κατασταλτικά των όγκων γονίδια, η απώλεια της λειτουργίας και των δύο αλληλίων θεωρείται απαραίτητη για την εκδήλωση του καρκινικού φαινοτύπου.

Τα γονίδια τα οποία κωδικοποιούν ένζυμα επιδιόρθωσης του DNA, συνιστούν μία τρίτη ομάδα γονιδίων οι μεταλλάξεις των οποίων προάγουν την γενετική αστάθεια, μέσω της αδυναμίας που προκύπτει για την επιδιόρθωση βλαβών του DNA τις οποίες προκαλούν διάφοροι καρκινογόνοι παράγοντες.

2. Καρκινογένεση και ο ρόλος των γονιδίων

Όλα τα νεοπλάσματα είναι συνήθως **κλωνικές αναπτύξεις** κατά τις οποίες τα κύτταρα του όγκου αποτελούν τους απογόνους ενός προγονικού κυττάρου που έχει υποστεί ένα αρχικό γεγονός εξαλλαγής και άρχισε να πολλαπλασιάζεται ανώμαλα. Με την πάροδο του χρόνου επέρχονται δευτερογενείς αλλοιώσεις στο γονότυπο των καρκινικών κυττάρων, με αποτέλεσμα τα κύτταρα ενός όγκου σε προχωρημένο στάδιο να παρουσιάζουν μεγάλη **γονοτυπική ετερογένεια**.

Τα πρωτο-ογκογονίδια είναι δυνατόν να μετατραπούν σε ογκογονίδια μέσω μηχανισμών οι οποίοι προκαλούν μεταβολές στην δομή και την έκφρασή τους. Οι σημαντικότεροι από αυτούς είναι οι εξής:

- A) Η εισαγωγή ενός υποκινητού (promoter)**
- B) Η εισαγωγή ενός ενισχυτού (enhancer)**
- Γ) Αντιμεταθέσεις χρωμοσωμάτων (translocations)**
- Δ) Γονιδιακή υπερέκφραση (gene amplification)**
- Ε) Σημειακές μεταλλάξεις (point mutations)**

Τα προϊόντα των ογκογονιδίων

Τα προϊόντα των ογκογονιδίων και των ογκοκατασταλτικών γονιδίων είναι πρωτεΐνες οι οποίες εντοπίζονται σε διαφορετικά σημεία στο κύτταρο, ήτοι στην κυτταροπλασματική μεμβράνη, το κυτταρόπλασμα ή τον πυρήνα.

Η ταξινόμηση των προϊόντων αυτών είναι δυνατόν να βασιστεί είτε στην λειτουργία τους είτε στην εντόπισή τους στα διάφορα κυτταρικά διαμερίσματα. Από τα 200 και πλέον ογκογονίδια τα οποία έχουν περιγραφεί έως σήμερα, οι **πρωτεϊνικές κινάσες**, οι **G-πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης** και οι **παράγοντες της πυρηνικής μεταγραφής** είναι οι ομάδες οι οποίες έχουν μελετηθεί περισσότερο και έχουν συγκεντρώσει το ερευνητικό ενδιαφέρον εξ αιτίας της ποικιλίας των κυτταρικών λειτουργιών τις οποίες επηρεάζουν αλλά και της μεγάλης συχνότητας με την οποία ενεργοποιούνται στους διάφορους κακοήθεις όγκους. Μετά την πρόσφατη ανακάλυψη των **κυκλινών** και του **γονιδίου cdc** ιδιαίτερο ενδιαφέρον απέκτησε επίσης η ομάδα των **ρυθμιστών του κυτταρικού κύκλου**.

Πρωτεϊνικές κινάσες

Η μεγαλύτερη οικογένεια **προϊόντων ογκογονιδίων** είναι οι **κινάσες της τυροσίνης** οι οποίες δρουν μεταφέροντας φωσφορικές ρίζες από το ATP σε μόρια τυροσίνης ειδικών κυτταρικών πρωτεϊνών. Η φωσφορυλίωση των μορίων της τυροσίνης ακολουθεί την σύνδεση αυξητικών παραγόντων με τους

υποδοχείς τους και οδηγεί στην ενεργοποίηση πολύπλοκων μηχανισμών που συμμετέχουν στην διαδικασία του κυτταρικού πολλαπλασιασμού.

G – Πρωτεΐνες (ras)

Οι G-πρωτεΐνες της μεμβράνης αντιπροσωπεύουν ένα σημαντικό μηχανισμό μέσω του οποίου οι κυτταρικοί υποδοχείς συνδέονται με ενδοκυττάρειες δράσεις. Το σύμπλεγμα των α,β,γ G-πρωτεϊνών συνδέεται με την GDP. Η σύνδεση του διεγέρτη (π.χ. ορμόνης) απελευθερώνει την α υποομάδα η οποία συνδεδεμένη με την GTP διεγείρει την αδενυλκυκλάση με τελικό αποτέλεσμα την προώθηση του σήματος.

Παράγοντες της πυρηνικής μεταγραφής (myc, fos)

Η διέγερση της έκφρασης αυτών των γονιδίων έχει ως συνέπεια την έναρξη μεταγραφής γονιδίων τα οποία συμμετέχουν στην σύνθεση του DNA, την επεξεργασία του RNA και τους μηχανισμούς της κυτταροκίνησης. Σε περίπτωση υπερβολικής έκφρασης, τα γονίδια αυτά είναι δυνατόν να δράσουν ως ογκογονίδια.

3. Ογκογονίδια και έλεγχος του κυτταρικού πολλαπλασιασμού

Η ρύθμιση του φυσιολογικού κυτταρικού πολλαπλασιασμού τελείται με την ενεργοποίηση βιοχημικών οδών μέσω αυξητικών παραγόντων οι οποίοι επιδρούν στους αντίστοιχους υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης. Παρά την αφθονία των αυξητικών παραγόντων προς το παρόν μας είναι γνωστοί μόνο 4 μηχανισμοί οι οποίοι είναι δυνατόν να ενεργοποιηθούν κατά την διαδικασία προώθησης του σήματος το οποίο γεννάται ως αποτέλεσμα της δράσης των αυξητικών παραγόντων. Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν:

- A) Ενεργοποίηση της αδενυλκυκλάσης**
- B) Ενεργοποίηση της γουανυλκυκλάσης**
- Γ) Ενεργοποίηση των φωσφολιπασών**
- Δ) Ενεργοποίηση των πρωτεϊνοκινασών**

Η αλληλεπίδραση των αυξητικών παραγόντων με τους υποδοχείς τους ωθεί τα σωματικά κύτταρα να εγκαταλείψουν την G₀ φάση του κυτταρικού κύκλου, να διασχίσουν την G₁ και να εισέλθουν στην S. Η είσοδος στην S φάση υποχρεώνει τα κύτταρα σε μία τουλάχιστον κυτταρική διαίρεση. Μετά την γένεση ενός ή περισσότερων πρωτογενών σημάτων ακολουθεί μία σειρά μεταβολικών γεγονότων που περιλαμβάνουν μεταβολές στην συγκέντρωση ιόντων, αύξηση της δραστηριότητας της αποκαρβοξυλάσης της ορνιθίνης, φωσφορυλίωση πρωτεϊνών και αύξηση της εισόδου στο κύτταρο γλυκόζης και αμινοξέων. Παράλληλα και ανεξάρτητα από τα γεγονότα αυτά λαμβάνει χώρα η συντονισμένη ενεργοποίηση περίπου 100 γονιδίων εντός 6 ωρών. Η μετατροπή ορισμένων εξ αυτών σε ογκογονίδια πιθανότατα ευνοεί την κακοήγη μετατροπή του κυττάρου μέσω μη υποκειμένης σε αναστολή ενεργοποίησης των ίδιων βιοχημικών οδών.

4. Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια

Εκτός από τα ογκογονίδια έχει βρεθεί ότι και μία άλλη μεγάλη κατηγορία γονιδίων διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην γένεση ορισμένων τύπων καρκίνου. Τα γονίδια αυτά ονομάστηκαν ογκοκατασταλτικά ή υπολειπόμενα γονίδια ή αντι-ογκογονίδια. Η δράση τους διαφέρει ουσιαστικά εκείνης των ογκογονιδίων καθότι η απενεργοποίησή τους (και όχι η ενεργοποίησή τους) είναι εκείνη που οδηγεί στην απώλεια του ελέγχου της ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού του κυττάρου.

Το μοντέλο για την κατανόηση του μηχανισμού δράσης των ογκογονιδίων υπήρξε το ρετινοβλάστωμα. Σε ορισμένες περιπτώσεις ο όγκος είναι συγγενής ενώ σε άλλες ο κληρονομικός χαρακτήρας του όγκου απουσιάζει παντελώς. Στις κληρονομικές μορφές του όγκου η πρώτη μετάλλαξη εμφανίζεται στα γεννητικά κύτταρα στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο **RB1** και η δεύτερη στους ρετινοβλάστες, ενώ στην σποραδική μορφή του όγκου και οι δύο μεταλλάξεις εκδηλώνονται στους ρετινοβλάστες.

Ένα ιδιαίτερα σημαντικό ογκοκατασταλτικό γονίδιο είναι το **p53**, το οποίο εδράζεται στο χρωμόσωμα 17. Η p53 πρωτεΐνη εδράζεται επίσης στον πυρήνα, υφίσταται ανάλογη του pRB διαδικασία φωσφορυλίωσης-αποφωσφορυλίωσης και συνδέεται με ΰκές πρωτεΐνες. Οι μεταλλάξεις στο ένα αλληλίο του p53 είναι οι συχνότερα απαντώμενες γενετικές ανωμαλίες που σχετίζονται με κακοήθεις όγκους. Το p53 φαίνεται να εμφανίζει τουλάχιστον 3 λειτουργίες:

- α) **Δρά ως ενεργοποιητής της μεταγραφής**, ρυθμίζοντας την έκφραση γονιδίων τα οποία συμμετέχουν στην κυτταρική διαίρεση.
- β) **Δρά ως ελεγκτής βλαβών του DNA** στα σημεία ελέγχου της G₁ φάσης. Η απουσία του p53, θα είχε ως αποτέλεσμα την συσσώρευση διαδοχικών βλαβών του DNA οδηγώντας σε γενετική αστάθεια.
- γ) **Συμμετέχει στην διαδικασία της απόπτωσης**. Ο κεντρικός ρόλος του p53 στην απόπτωση εμφανίζεται πολυσύνθετος με πιθανή ενεργοποίηση γονιδίων της απόπτωσης, ή καταστολή γονιδίων απαραίτητων για την επιβίωση του κυττάρου, είτε ακόμη με συμμετοχή σε κατάλληλες βιοχημικές οδούς. Ο στόχος αυτής της λειτουργίας του p53 είναι τελικά η επιτάχυνση του θανάτου επικινδύνων κυττάρων.

5. Διήθηση, τοπική εξάπλωση και μετάδοση των όγκων

Ο ρυθμός ανάπτυξης ενός κακοήθους όγκου και η εκδήλωση μεταστάσεων αποτελούν τους κύριους ρυθμιστές της επιβίωσης του ξενιστού.

Η τοπική εξάπλωση και η μετάσταση ενός όγκου χαρακτηρίζονται από επαναλαμβανόμενα αλληλοδιάδοχα στάδια τα οποία περιλαμβάνουν πολυάριθμες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων του όγκου και των ιστών

του ξενιστή. Αυτά τα στάδια περιλαμβάνουν: τον **πολλαπλασιασμό** των κυττάρων του όγκου, την **νέο-αγγειογένεση** και τα τρία στάδια της διηθητικής διαδικασίας την **προσκόλληση**, την **πρωτεόλυση** και την **μετανάστευση**.

Την αρχική κακοήθη μετατροπή του κυττάρου η οποία καταλήγει στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό του και την δημιουργία του πρωτοπαθούς όγκου ακολουθεί η τοπική διήθηση του υποκειμένου στρώματος από τα καρκινικά κύτταρα και σηματοδοτεί την μετάβαση του όγκου από το στάδιο του *in situ* καρκινώματος σ' εκείνο του διηθητικού καρκίνου. Η μετάβαση αυτή προϋποθέτει την κατάλυση της αρχιτεκτονικής της βασικής μεμβράνης και του περιβάλλοντος στρώματος. Απαραίτητη προϋπόθεση για την συνέχιση του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων πέραν μιας κρίσιμης μάζας είναι η ανάπτυξη ενός δικτύου νεοαγγείων η οποία θα εξασφαλίσει αφενός την απρόσκοπτη προσφορά των απαραίτητων θρεπτικών ουσιών και αφετέρου μία πύλη εισόδου των καρκινικών κυττάρων στην συστηματική κυκλοφορία.

Η είσοδος των καρκινικών κυττάρων στην τριχοειδική κυκλοφορία επιτυγχάνεται με μία διαδικασία, η οποία περιλαμβάνει την τοπική εξάπλωση ή και την μετανάστευση του κυττάρου, την διάσπαση της τριχοειδικής βασικής μεμβράνης και τέλος την προσκόλληση του κυττάρου στο ενδοθήλιο του τριχοειδούς, απ' όπου αποκολλάται μηχανικά και εισέρχεται στην συστηματική κυκλοφορία. Τα καρκινικά κύτταρα τα οποία θα αντέξουν το έντονο μηχανικό και χυμικό stress της παρουσίας τους στην συστηματική κυκλοφορία, είναι πιθανό να εγκλωβιστούν στην συνέχεια στην τριχοειδική κυκλοφορία του οργάνου στόχου και να οδηγηθούν στην ανάπτυξη μεταστατικών εστιών, με μηχανισμό αντίστροφο εκείνου που ακολουθείται κατά την διαδικασία της τοπικής εξάπλωσης του πρωτοπαθούς όγκου.

Είναι γνωστό ότι πολλά είδη καρκίνου μεθίστανται συχνότερα σε συγκεκριμένα όργανα-στόχους, χωρίς συχνά το φαινόμενο αυτό να μπορεί να εξηγηθεί με βάση ανατομικά και μόνο δεδομένα. Για να εξηγηθεί ο εκλεκτικός τροπισμός των καρκινικών κυττάρων πιθανολογείται η ύπαρξη διάφορων μηχανισμών που περιλαμβάνουν κυρίως: α) την ύπαρξη κατάλληλων «συνθηκών περιβάλλοντος» στα εν λόγω όργανα όπως π.χ. τα αυξημένα επίπεδα ορισμένων αυξητικών παραγόντων, β) την ύπαρξη θέσεων αναγνώρισης των καρκινικών κυττάρων μόνο στα ενδοθηλιακά κύτταρα του οργάνου-στόχου, και γ) την απελευθέρωση από τους ιστούς του οργάνου-στόχου χημειοτακτικών παραγόντων οι οποίοι προσελκύουν τα καρκινικά κύτταρα διευκολύνοντας έτσι την μεταστατική διαδικασία.

Οι μηχανισμοί που αφορούν την τοπική εξάπλωση ενός κακοήθους όγκου αλλά και εκείνοι που αφορούν την ανάπτυξη των μεταστατικών εστιών εμφανίζουν πολλά κοινά χαρακτηριστικά. Συγκεκριμένα, η διαδικασία της **πρωτεολύσεως** μέσω της οποίας τα καρκινικά κύτταρα διηθούν τοπικά τους ιστούς περιλαμβάνει την απελευθέρωση πολλών ενζύμων τα οποία διασπούν τον περιβάλλοντα τον όγκο συνδετικό ιστό. Η διαδικασία αυτή χαρακτηρίζει και ορισμένες φυσιολογικές καταστάσεις όπως η διείσδυση της τροφοβλάστης στον φθαρτό, η επούλωση και η ανακατασκευή ενός τραύματος κ.α., με την διαφορά ότι στην περίπτωση του καρκίνου η διάσπαση του συνδετικού ιστού πραγματοποιείται ανεξέλεγκτα και χωρίς κανένα σχέδιο. Οι πλέον σημαντικές ομάδες ενζύμων που συμμετέχουν στην διαδικασία της πρωτεολύσεως είναι οι

πρωτεΐνάσες της σερίνης, οι μεταλλοπρωτεΐνάσες της θεμελίου ουσίας και οι πρωτεΐνάσες της κυστεΐνης (καθεψίνες).

6. Απόπτωση και καρκίνος

Η απόπτωση ή αλλιώς ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος, αποτελεί ένα ενδογενές πρόγραμμα κυτταρικής αυτοκτονίας απαραίτητο για την εξάλειψη ανεπιθύμητων κυττάρων και για την διατήρηση της ομοιόστασης των ιστών. Χαρακτηρίζεται από συμπύκνωση των χρωμοσωμάτων, τεμαχισμό του DNA από ενδονουκλεοτιδάσες, κατακερματισμό της κυτταρικής μεμβράνης και δημιουργία φυσαλίδων στο εσωτερικό του κυττάρου. Η απόπτωση παίζει επίσης σπουδαίο ρόλο στην φυσιολογική ανάπτυξη και την άμυνα έναντι ιογενών λοιμώξεων. Η αναστολή της διαδικασίας της απόπτωσης μπορεί να οδηγήσει σε καρκίνο. Η ρύθμισή της είναι εξαιρετικά πολύπλοκη και πλήθος γονιδίων φαίνεται να συμμετέχουν σ' αυτή. Τα γονίδια αυτά διακρίνονται σε εκείνα που προάγουν την απόπτωση (φυσικός τύπος p53, c-mgc, EaF, FAS, bax, bad, bak, bcl-XS) και σε εκείνα που την αναστέλλουν (bcl-2, bcl-XL, bcl-W, Mcl-1, A-1cmA, μεταλλαγμένος τύπος p53, p35).

Η διατήρηση του φυσιολογικού αριθμού κυττάρων σε έναν ιστό είναι αποτέλεσμα της ισορροπίας που υπάρχει μεταξύ του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της απόπτωσης. Η ανάπτυξη νεοπλασμάτων είναι δυνατόν να προέλθει είτε από τον αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό είτε από την ελάττωση του ρυθμού της απόπτωσης ή από συνδυασμό και των δύο. Η κακοήθης εξαλλαγή οφείλεται στην σταδιακή συσσώρευση μεταλλάξεων σε βασικά γονίδια τα οποία είναι υπεύθυνα για την αύξηση και την επιβίωση του κυττάρου. Όταν μία μετάλλαξη δεν είναι δυνατόν να επιδιορθωθεί, το κύτταρο ενεργοποιεί τον μηχανισμό της αυτοκαταστροφής του, για να εμποδίσει την μεταβίβαση της γονιδιακής ανωμαλίας στα θυγατρικά κύτταρα. Σε περίπτωση που το πρόγραμμα του κυτταρικού θανάτου παρουσιάζει διαταραχή τότε είναι δυνατή η επιβίωση και ο πολλαπλασιασμός κυττάρων με σταδιακή συσσώρευση γονιδιακών ανωμαλιών, τα οποία στην συνέχεια είναι δυνατόν να αναπτύξουν κακοήθεις κυτταρικούς κλώνους.

Τα τελευταία χρόνια φαίνεται να επικρατεί η άποψη ότι πολλοί ίσως και όλοι οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες επιδρούν στην καταστροφή των καρκινικών κυττάρων *in vitro* αλλά και *in vivo* μέσω της ενεργοποίησης του μηχανισμού της απόπτωσης. Η ενεργοποίηση της απόπτωσης ίσως αποτελεί τον πρωταρχικό μηχανισμό δράσης και της ιονίζουσας ακτινοβολίας. Το γεγονός αυτό εγείρει την υπόνοια ότι στις περιπτώσεις όγκων οι οποίοι εμφανίζονται ανθεκτικοί στην χημειοθεραπεία, η ενεργοποίηση του αποπτωτικού μηχανισμού είναι ανεπαρκής ή αδύνατη.

7. Ερωτήσεις

1. Αναφέρετε τις κατηγορίες των γονιδίων που συμμετέχουν στην καρκινογένεση
2. Απαριθμήστε τους μηχανισμούς μετατροπής των πρωτο-ογκογονιδίων σε ογκογονίδια
3. Ποιοι είναι οι μηχανισμοί που δυνατόν να ενεργοποιηθούν κατά τη διαδικασία προώθησης του σώματος υπό την δράση των αυξητικών παραγόντων;
4. Ποιες είναι οι τρεις κύριες λειτουργίες του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53;
5. Ποιος είναι ο ρόλος της απόπτωσης;

Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟΝ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ

Η ακτινοθεραπεία είναι μια τοπικό – περιοχική θεραπεία που στοχεύει στην εκρίζωση του πρωτοπαθούς όγκου και των πραγματικών ή πιθανών περιοχικών επεκτάσεων (π.χ. λεμφαδενικές μεταστάσεις, διηθήσεις παρακειμένων ιστών και οργάνων).

Χρησιμοποιείται είτε ως αμιγής θεραπευτική αγωγή είτε ως επικουρική (βοηθητική). Στη δεύτερη αυτή περίπτωση τον κύριο λόγο έχει η χειρουργική, ενώ η ΑΚΘ έχει συμπληρωματικό, υποβοηθητικό ρόλο με δύο βασικές μορφές:

1. Προεγχειρητική Ακτινοθεραπεία

Στοχεύει στη μετατροπή μεγάλων, ανεγχείρητων αρχικά αλλοιώσεων σε χειρουργήσιμες, συρρικνώνοντας τον όγκο και επιτρέποντας την αφαίρεσή του. Στοχεύει επίσης στη μείωση της έκτασης ενός χειρουργείου σε περιπτώσεις μεγάλων, οριακά εξαιρέσιμων όγκων. Ένα τρίτο πλεονέκτημα της προεγχειρητικής ΑΚΘ είναι το εξής: η περιβάλλουσα μικροσκοπική νόσος και τα περιφερικά κύτταρα του όγκου έχουν καλύτερη αιμάτωση (πριν το χειρουργείο και σε σχέση με το κέντρο του όγκου) και λόγω της καλύτερης οξυγόνωσης είναι πιο ακτινευαίσθητα· γι' αυτόν τον λόγο υποστηρίζεται ότι μπορούν να μειωθούν και οι μεταστάσεις από διασπορά κατά την επέμβαση.

Στα μειονεκτήματα της προεγχειρητικής ΑΚΘ περιλαμβάνονται η αυξημένη μετεγχειρητική νοσηρότητα σε μεγάλες επεμβάσεις ή σε εύθραυστες χειρουργικές τομές όταν έχει προηγηθεί ακτινοθεραπεία, και η ενδεχόμενη ασαφopoίηση της διάκρισης του καρκίνου από τους φυσιολογικούς ιστούς, δυσχεραίνοντας έτσι την επέμβαση.

2. Μετεγχειρητική Ακτινοθεραπεία

Στοχεύει στην εκρίζωση υποκλινικής νόσου που πιθανόν να έχει παραμείνει ή να έχει διασπαρεί κατά την επέμβαση στην περιοχή της κοίτης του όγκου και των παρακειμένων περιοχών.

Τα πλεονεκτήματα της είναι τα εξής:

- Μετά το χειρουργείο και την παθολογοανατομική εξέταση η έκταση του όγκου έχει καθοριστεί σαφώς και έτσι γίνεται καλύτερα ο σχεδιασμός της θεραπείας
- Υψηλότερες δόσεις μπορούν να δοθούν μετεγχειρητικώς, χωρίς αυξημένη νοσηρότητα
- Η χειρουργική εξαίρεση και η επούλωση είναι ευκολότερες σε μη ακτινοβολημένες περιοχές

Στα μειονεκτήματα περιλαμβάνονται:

- Απομακρυσμένες μεταστάσεις είναι ίσως πιο εύκολο να δημιουργηθούν κατά την επέμβαση
- Το χειρουργείο μειώνει την αγγείωση της κοίτης του όγκου, καθιστώντας την έτσι πιο ακτινοάντοχη
- Εάν η χειρουργική επούλωση καθυστερήσει, η ακτινοθεραπεία θα πρέπει να αναβληθεί, ενώ τα καρκινικά κύτταρα θα συνεχίσουν να πολλαπλασιάζονται

3. Είδη ακτινοβολίας

Η φύση της ακτινοβολίας είναι βασικά δύο ειδών: είτε ηλεκτρομαγνητική με φωτόνια υψηλών ενεργειών (ακτίνες X ή γ) είτε σωματιδιακή με φορτισμένα σωματίδια υψηλής κινητικής ενέργειας, κυρίως ηλεκτρόνια (e^-). Τα συνήθη ακτινοθεραπευτικά μηχανήματα είναι οι συσκευές Κοβαλτίου, οι οποίες χρησιμοποιούν το ραδιενεργό στοιχείο ^{60}Co που εκπέμπει ακτινοβολία γ ενέργειας 1,25 MeV και οι Γραμμικοί Επιταχυντές και τα Κυκλοτρόνια (Βητατρόνια), τα οποία επιταχύνοντας γραμμικά ή κυκλικά αντίστοιχα ένα ηλεκτρομαγνητικό κύμα παράγουν τελικά ακτίνες X ή/ και e^- πολύ υψηλών ενεργειών (≥ 4 MeV, όπου 1eV είναι η ενέργεια που αποκτά ένα e^- όταν επιταχυνθεί στο κενό μεταξύ δυο σημείων με διαφορά δυναμικού 1V).

4. Τρόπος δράσης

Προσπίπτοντας στα κύτταρα στόχους η ακτινοβολία διασπά ή αλλοιώνει το γενετικό υλικό του πυρήνα, προκαλώντας είτε θανατηφόρο βλάβη είτε πολλαπλές υποθανατηφόρες βλάβες που είναι δύσκολο να επιδιορθωθούν, αφ' ενός γιατί είναι πολλές μαζί και αφ' ετέρου γιατί τα καρκινικά κύτταρα στερούνται της καλής επανορθωτικής ικανότητας των φυσιολογικών κυττάρων. Αθροιζόμενες οι υποθανατηφόρες βλάβες καταλήγουν τελικά κι αυτές στον θάνατο του κυττάρου.

Οι ακτινοβολίες που αναφέρθηκαν (X, γ, e^-) ασκούν τη δράση τους είτε κτυπώντας απ' ευθείας τα μόρια στόχους (DNA, πρωτεΐνες) – “άμεση” δράση της ακτινοβολίας – είτε με την ενδιάμεση παραγωγή ελευθέρων ριζών (υδροξυλίου,

υδρογόνου, υπεροξειδίου του Η₂), που σχηματίζονται κατά τη δίοδο της ακτινοβολίας διαμέσου του ύδατος του κυττάρου (ραδιόλυση) – “έμμεση” δράση. Οι ελεύθερες ρίζες είναι άτομα ή μόρια που φέρουν στην εξωτερική στιβάδα ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο και όντας για τον λόγο αυτό πολύ δραστήριες τείνουν να ισορροπήσουν δρώντας σε κρίσιμα μόρια-στόχους και προκαλώντας διασπάσεις, συνενώσεις και οξειδώσεις.

Υπάρχουν δύο λόγοι για τους οποίους κυριαρχεί η έμμεση δράση:

- α) απαιτείται πολύ μεγάλη δόση (της τάξεως εκατοντάδων Gy) για να εκδηλωθεί άμεση δράση με τις συνήθεις ακτινοβολίες, και
- β) ο όγκος του DNA είναι πολύ μικρός σε σχέση με τον όγκο του ύδατος εντός του κυττάρου.

Μία τελευταία βασική διάκριση αφορά το είδος του κυτταρικού θανάτου. Ο θάνατος μπορεί να είναι είτε άμεσος (μεσοφασικός), όπου το κύτταρο θανατώνεται στη φάση ηρεμίας του, είτε αναπαραγωγικός ή μιτωτικός. Ως αναπαραγωγικός θάνατος ορίζεται η απώλεια της ικανότητας ενός κυττάρου να επιτελέσει απεριόριστες κυτταρικές διαιρέσεις· κατά συνέπεια, κύτταρα ικανά για περιορισμένο μόνο αριθμό μετακινικών διαιρέσεων (5-6), οι οποίες παράγουν στείρους απογόνους, θεωρούνται ως «νεκρά» ακόμη και αν, μορφολογικά και βιοχημικά μπορεί να συμπεριφέρονται ως ζώντα κύτταρα.

Οι συνήθεις δόσεις ακτινοβολίας που χρησιμοποιούνται επιφέρουν κυρίως μιτωτικό θάνατο. Μεσοφασικός θάνατος παρατηρείται στα μη ή σπανίως διαιρούμενα κύτταρα, όπως τα ηπατικά, τα μυϊκά, τα νεφρικά και οι νευρώνες μετά από ακτινοβολήση δεκάδων Gy, αλλά και σε κάθε κύτταρο μετά από ακόμη υψηλότερες δόσεις ακτινοβολίας, καθώς επίσης στα λεμφοκύτταρα και στα ωκύτταρα (στις συνήθεις δόσεις), επειδή τα κύτταρα αυτά είναι πολύ ακτινευαίσθητα αν και δεν διαιρούνται.

Επομένως, αυτό που πρέπει να συγκρατηθεί από τα ανωτέρω γενικώς αναφερθέντα είναι ότι η δράση της ακτινοβολίας στα συνήθη θεραπευτικά σχήματα εκδηλώνεται κυρίως με έμμεσο τρόπο –μέσω ελευθέρων ριζών–, προκαλεί κυρίως υποθανατηφόρες βλάβες στα καρκινικά κύτταρα, και επιφέρει τελικώς τον αναπαραγωγικό θάνατο του κυττάρου.

5. Παράγοντες που επηρεάζουν το αποτέλεσμα

Από ακτινοβιολογικής πλευράς μεγάλη πρακτική σημασία θεραπευτικώς έχουν οι παράγοντες που θα αναφερθούν στη συνέχεια.

1. Η οξυγόνωση των ιστών και του όγκου παίζει σημαντικό ρόλο στην αύξηση της ακτινευαίστεθειας τους μέσω αύξησεως των ελευθέρων υπεροξειδικών ριζών (HO₂) και του από την μεταξύ τους ένωση υπεροξειδίου του υδρογόνου (H₂O₂), αλλά συνυπάρχουν και άλλοι άγνωστοι μηχανισμοί. Θα πρέπει συνεπώς ο προσερχόμενος προς ακτινοθεραπεία ασθενής να έχει οπωσδήποτε καλή αιματολογική εικόνα (Hb ≥ 10,5gr/dL).

2. Η κλασματοποίηση της συνολική δόσης επιδιώκει να εκμεταλλευθεί την ικανότητα των φυσιολογικών ιστών για επανόρθωση των υποθανατηφόρων βλαβών, καθιστώντας την ημερήσια και την συνολική δόση ανεκτή για τα κανονικά κύτταρα και θανατηφόρα για τα καρκινικά. Δευτερευόντως επιφέρει καθημερινώς καλύτερη επαναοξυγόνωση των κεντρικών ανοξικών κυττάρων του όγκου, και αύξηση του ποσοστού των καρκινικών κυττάρων που εισέρχονται στις πιο ακτινευαίσθητες φάσεις του κυτταρικού κύκλου (late G₂, M). Στα συνήθη ακτινοθεραπευτικά σχήματα η ΑΚΘ δίδεται σε 5 εβδομαδιαία κλάσματα των 180-200cGy (ΔΕ-ΠΑ).
3. Η συνολική διάρκεια ενός ριζικού προγράμματος ΑΚΘ δεν θα πρέπει να ξεπερνά ένα ορισμένο όριο (τις 8-10 εβδομάδες για τον ανεγχείρητο γυναικολογικό καρκίνο), καθώς έχει διαπιστωθεί ότι η περαιτέρω παράταση-λόγω μεγάλων διακοπών ενδιάμεσα-αυξάνει την επαναπληθυσμοποίηση του ελαττωμένου καρκινικού πληθυσμού, παράγοντας γρήγορα καινούριους, ανθεκτικούς στην οποιαδήποτε θεραπεία καρκινικούς κλώνους.

Τέλος, για να είναι κατανοητή η ορολογία των ακτινικών δόσεων, πρέπει να γνωρίζουμε ότι η σημερινή επίσημη μονάδα μέτρησης είναι το Gy (gray) και 1 Gy ισούται με την απορρόφηση 1 Joule ανά kg ακτινοβολούμενου υλικού. Το 1Gy ισούται με 100cGy ή 100rads, δηλαδή το rad που χρησιμοποιείται παλαιότερα ισούται με την απορρόφηση 100erg/gr ακτινοβολούμενου υλικού.

Επανερχόμενοι στον Γυναικολογικό Καρκίνο θα εξετάσουμε τη θέση της ΑΚΘ ανά οργανική εντόπιση της νόσου.

6. Τράχηλος μήτρας

Η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται τόσο στα «χειρουργικά» στάδια (έως Πα) ως εναλλακτική μέθοδος θεραπείας, με το ίδιο καλά σε σχέση με τη χειρουργική αποτελέσματα (τοπικός έλεγχος, επιβίωση), όσο και στα προχωρημένα στάδια (≥Πβ), όπου αποτελεί και τη θεραπεία εκλογής.

6.1. Πλεονεκτήματα χειρουργικής θεραπείας

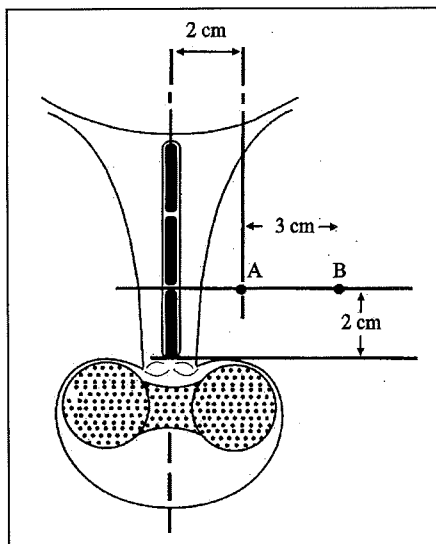
Στα μικρότερα στάδια η χειρουργική τείνει να προτιμάται για τους εξής λόγους:

- α) Σε πολύ αρχόμενες περιπτώσεις (βαριές δυσπλασίες, Ca in situ) είναι δυνατόν να εφαρμοστούν συντηρητικές επεμβάσεις, με διατήρηση των γεννητικών οργάνων της γυναίκας.
- β) Υπάρχει η δυνατότητα διατήρησης της μιας ή και των δύο ωοθηκών, ή μεταθέσεως των εκτός των ακτινοθεραπευτικών πεδίων αν πρόκειται πιθανόν να ακολουθήσει ακτινική θεραπεία.
- γ) Αποφεύγεται η πιθανή ακτινική στενότητα και ξηρότητα του κόλπου, η οποία μπορεί να δυσχεράνει τη σεξουαλική ζωή της γυναίκας.

6.2. Βραχυθεραπεία

Στον γυναικολογικό καρκίνο και ιδιαίτερα στον ανεγκλείρητο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, εκτός από την εξωτερική ακτινοθεραπεία που περιγράφηκε, σημαντική θέση κατέχει και η μέθοδος της **βραχυθεραπείας** (BRXΘ), η οποία όπως και η λέξη υποδηλώνει σημαίνει την ακτινοβολήση από βραχεία απόσταση, εξ επαφής. Η φιλοσοφία της μεθόδου στηρίζεται στη χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων στην περιοχή της νόσου, χωρίς ιδιαίτερη επιβάρυνση των φυσιολογικών ιστών, καθώς η κατανομή της δόσεως πέφτει απότομα καθώς απομακρυνόμαστε από τις ραδιενεργές πηγές.

Η συνήθης μέθοδος που εφαρμόζεται σήμερα είναι η ενδοκοιλιακή BRXΘ με την τεχνική Manchester. Αυτή περιλαμβάνει την τοποθέτηση ενός ενδομητρικού σωλήνα και δύο ωοειδών κολποστατών στους δύο πλάγιους κολπικούς θόλους. Και τα τρία αυτά μέρη φορτίζονται με ραδιενεργά ισότοπα που παράγουν ακτινοβολία γ , με τεχνικές μεταφόρτισης, δηλαδή μετά την τοποθέτηση των συσκευών υπό νάρκωση στον κόλπο και στη μήτρα τοποθετούνται οι ραδιενεργές πηγές είτε με το χέρι είτε αυτόματα και εκ του μακρόθεν (τηλεμεταφόρτιση). Για την αντιμετώπιση σημαντικής κολπικής νόσου που δεν μπορεί να καλυφθεί με τους κολποστατές (π.χ. StIIIa) χρησιμοποιούνται ενδοκολπικοί κύλινδροι, επίσης μεταφορτιζόμενοι, σε ταυτόχρονη ή εναλλάξ εφαρμογή με το προηγούμενο σύστημα. Ανάλογα με τον ρυθμό διασπάσεως του ραδιοϊσοτόπου και τον ρυθμό της παρεχομένης ακτινοβολίας διακρίνονται τρία βασικά συστήματα βραχυθεραπείας: α) τα χαμηλού ρυθμού δόσεως (low dose rate-L.D.R.) με χρησιμοποιούμενα ισότοπα το ^{226}Ra (που αποτελεί και τον κύριο εκπρόσωπο), το ^{192}Ir ή το ^{137}Cs και με ρυθμό δόσεως 40-200 cGy/ώρα, β) τα μέσου ρυθμού δόσεως (middle dose rate-M.D.R.) με ^{192}Ir ή ^{137}Cs και με ρυθμό δόσεως 200-1200 cGy/ώρα, και γ) τα υψηλού ρυθμού δόσεως (high dose rate-H.D.R.) με ^{60}Co , ^{192}Ir ή ^{137}Cs και με ρυθμό δόσεως > 1200 cGy/ώρα. Οι δόσεις της βραχυθεραπείας περιγράφονται στο σημείο A, το οποίο βρίσκεται 2cm πλάγως του κεντρικού άξονα της μήτρας και 2 cm άνωθεν του έξω τραχηλικού στομίου (ή του πλάγιου κολπικού θόλου, κατ' άλλον ορισμό), και αντιστοιχεί θεωρητικά στο σημείο διασταύρωσης του ουρητήρα με τη μητριαία αρτηρία. Ένα άλλο ενδιαφέρον σημείο για τη δοσιμετρία είναι το σημείο B, το οποίο βρίσκεται 3 cm πλαγιότερα του σημείου A και αντιστοιχεί περίπου στο πυελικό τοίχωμα.



6.3. Βραχυθεραπεία μετεγχειρητικά

Στις χειρουργημένες ασθενείς, η βραχυθεραπεία –όποτε ενδείκνυται, μόνη ή σε συνδυασμό με εξωτερική– έχει συνήθως προφυλακτικό χαρακτήρα και γίνεται με την τοποθέτηση των κολποστατών στο βάθος του τραχηλικού κολοβάματος. Οι χορηγούμενες δόσεις προσδιορίζονται στο 0,5 cm από την επιφάνεια του κόλπου (δόση βλεννογόνου).

6.4. Θεραπεία αρχικών σταδίων

Στα αρχικά στάδια μέχρι και το StIa₁ είναι δυνατόν να εφαρμοσθεί μόνον ΒΡΧΘ (χωρίς Εξ. ΑΚΘ) ως ριζική αγωγή. Με L.D.R. συστήματα χορηγούνται δόσεις της τάξεως των 4500-6000 cGy στο σημ. Α σε 1 εφαρμογή ή των 6000-7500 cGy στο σημ. Α σε 2 εφαρμογές με μεσοδιάστημα 1-2 εβδομάδων. Με Η.Δ.Ρ. συστήματα δίδονται 3-5 εφαρμογές των 700cGy στο σημ. Α (μία ανά εβδομάδα). Γενικώς οι Η.Δ.Ρ. δόσεις είναι αρκετά μικρότερες (κατά 40-50%) των L.D.R. δόσεων και πρέπει να κατατέμνονται σε περισσότερα κλάσματα επειδή η βιολογική δραστηριότητα των υψηλού ρυθμού ακτινοβολιών είναι πολύ μεγαλύτερη.

6.5. Θεραπεία προχωρημένων σταδίων

Στα πιο προχωρημένα στάδια ένα σύνθετο σχήμα έχει ως εξής: Χορηγούνται αρχικά 4000cGy σε 4 εβδ. σε όλη την πύελο με δύο ζεύγη αντιθέτων πεδίων (πρόσθιο /οπίσθιο και δύο πλάγια), ακολούθως τοποθετείται κεντρικό block για προστασία του εντέρου και της ουροδ. κύστεως και η θεραπεία συνεχίζεται ως τις 4500-5000cGy επί απουσίας παραμητρικής νόσου ή ως τις 5500-6000cGy στην αντίθετη περίπτωση. Δύο περίπου εβδομάδες μετά την τοποθέτηση του block ακολουθεί η ΒΡΧΘ. Με L.D.R. συστήματα χορηγούνται 4000-4500 cGy στο σημ. Α σε 1 εφαρμογή ή 5000-6000cGy στο σημ. Α σε 2 εφαρμογές με απόσταση 1-2 εβδομάδων, ενώ με Η.Δ.Ρ. συστήματα δίδονται 4 εφαρμογές των 700cGy (1 ανά εβδομάδα) έως 5 εφαρμογές των 600cGy στο σημ. Α.

Πρέπει να έχουμε υπ' όψιν μας ότι όσο ανεβαίνει το στάδιο αυξάνεται η δόση της Εξ. ΑΚΘ εις βάρος της ΒΡΧΘ.

6.6. Ακτινοθεραπεία παραορτικού χώρου

Σε μερικές περιπτώσεις χρειάζεται προέκταση των ακτινοθ/κών πεδίων ώστε να συμπεριληφθεί και ο παραορτικός χώρος. Αυτό γίνεται όταν εκεί υπάρχει ή πιθανολογείται λεμφαδενική νόσος (π.χ. όταν στο χειρουργείο βρεθούν διηθημένοι οι κοινοί λαγόνιοι λεμφαδένες που αποτελούν και τον προηγούμενο σταθμό λεμφικής παροχέτευσης).

6.7. Συνδυασμός ακτινοθεραπείας με χημειοθεραπεία

Στα στάδια αυτά έχει βρεθεί ότι ο συνδυασμός της ΑΚΘ με τη ΧΜΘ (συνήθως πλατίνα άπαξ εβδομαδιαίως) αυξάνει τα ποσοστά επιβίωσης και τοπικού ελέγχου σε μικρό αλλά όχι αμελητέο ποσοστό (10-20%).

6.8. Επικουρική ακτινοθεραπεία

Η μετεγχειρητική (επικουρική) ΑΚΘ στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας έχει ένδειξη σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως:

- α) μικροσκοπικώς θετικά ή κοντινά (<3mm) χειρουργικά όρια
- β) διήθηση πνευλικών λεμφαδένων (παραμητρικών ή λαγονίων)

- γ) σημαντικής εν τω βάθει διήθησεως του όγκου ($>1/2$ του τραχηλικού τοιχώματος)
- δ) καρκινικά έμβολα σε αιμοφόρα ή λεμφοφόρα αγγεία
- ε) όγκοι μεγάλου μεγέθους (StIβ₂, >4cm)

Στις παραπάνω περιπτώσεις φαίνεται ότι η ακτινοθεραπεία μειώνει τις πυελικές υποτροπές, αλλά η συμβολή της στην αύξηση της συνολικής επιβίωσης παραμένει αβέβαιη. Στις περιπτώσεις α) και β), ο συνδυασμός με ΧΚΘ βελτιώνει κάπως τα αποτελέσματα.

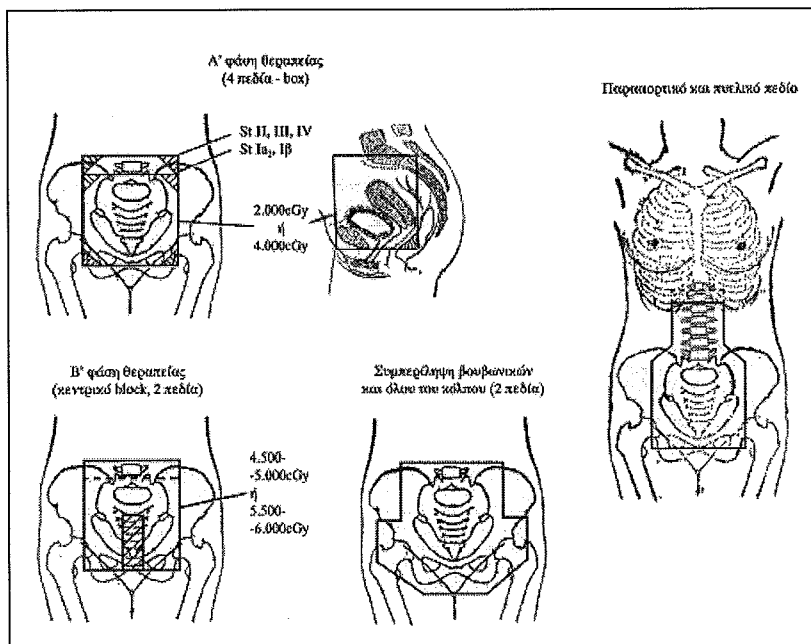
Μετεγχειρητικώς χορηγούνται 4000 cGy σε όλη την πύελο, τίθεται block μέσης γραμμής ως τις 5000 cGy και ακολουθεί 1 ενδοκολπική εφαρμογή για 3500-4000cGy στο 0,5 cm από την επιφάνεια του κόλπου (L.D.R.) ή 2x700cGy - 3x600cGy (H.D.R.) με απόσταση εβδομάδος μεταξύ των εφαρμογών.

6.9. Προεγχειρητική ακτινοθεραπεία

Προεγχειρητική ΑΚΘ μπορεί να εφαρμοσθεί σε οριακά χειρουργήσιμες περιπτώσεις όπως επί μεγάλων όγκων ή λίαν αρχόμενης διήθησης των παραμητρίων. Χρησιμοποιείται είτε ΒΡΧΘ, είτε Εξ. ΑΚΘ, είτε συνδυασμός των δύο μεθόδων, ο οποίος ενδείκνυται ιδιαίτερα σε μεγάλους εξωφυτικούς και αιμορραγικούς όγκους. Δίδονται είτε 4500-5000 cGy σε 4½ - 5 εβδ. με μόνον Εξ. ΑΚΘ, είτε 4x700 cGy με μόνον ενδοκοιλιακή ΒΡΧΘ (H.D.R.), είτε 7x300 cGy με Εξ. ΑΚΘ + 2x700 cGy με ΒΡΧΘ, επί συνδυασμού.

6.10. Παρηγορητική ακτινοθεραπεία

Καθαρὰ παρηγορητική ΑΚΘ εφαρμόζεται σε πολύ προχωρημένα στάδια για την ανακούφιση από τον πόνο, την αιμορραγία ή την απόφραξη του ουροποιητικού. Χρησιμοποιείται είτε Εξ. ΑΚΘ, συνήθως με μικρότερα πεδία, για δόσεις βιολογικά ισοδύναμες των 3000cGy σε 10 συνεδρίες, είτε μόνον ΒΡΧΘ (κυρίως για αιμόσταση) με 1 εφαρμογή για 5500cGy στο σημ. Α (L.D.R.)



Σχηματική απεικόνιση πεδίων

7. Ενδομήτριο

Η ακτινοθεραπεία κατέχει σήμερα επικουρικό, αλλά σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση των καρκίνων του ενδομητρίου, η βασική θεραπευτική αγωγή του οποίου είναι η Κοιλιακή Ολική Υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων. Η ΑΚΘ συστήνεται μετεγχειρητικώς σε ορισμένες περιπτώσεις στις οποίες βρέθηκε ότι μειώνει σαφώς τις υποτροπές στην πύελο και στο κοιλιακό κολόβωμα, τουλάχιστον κατά 20%.

7.1. Επικουρική ακτινοθεραπεία

Οι περιπτώσεις αυτές είναι:

- α) Η φτωχή διαφοροποίηση του όγκου (Grade III)
- β) Η διήθηση του πάχους του μυομητρικού τοιχώματος περισσότερο από το μισό του (St Ic)
- γ) Η επέκταση στον τράχηλο (St II)
- δ) Η διήθηση εξαρτημάτων, ορογόνου, και τα θετικά περιτοναϊκά εκπλύματα (StIIIa)
- ε) Η ανεύρεση θετικών πυελικών λεμφαδένων (St IIIc)
- στ) Οι μεγάλοι, μη καλά διαφοροποιημένοι όγκοι (>2-3 cm) με συνυπάρχουσα διήθηση αγγείων – λεμφαγγείων.

Λιγότερο σαφής είναι η χρησιμότητά της, αν και συχνά συστήνεται σε:

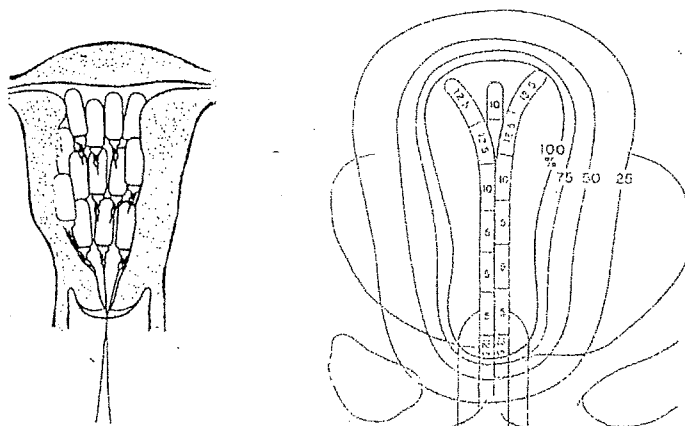
- α) Ορώδη θηλώδη και διαυγοκυτταρικά καρκινώματα επειδή οι ιστολογικοί αυτοί τύποι είναι πολύ επιθετικοί και εμφανίζουν συχνή περιτοναϊκή διασπορά.
- β) Ορισμένα σαρκώματα πολύ υψηλής κακοήθειας με περισσότερες από 10 μτώσεις ανά 10 μεγάλα οπτικά πεδία ή με υπολειπόμενη νόσο.

Η μετεγχειρητική ΑΚΘ δεν διαφέρει ουσιαστικά από την εφαρμοζόμενη επί χειρουργημένων Ca τραχήλου μήτρας όσον αφορά τις δόσεις και τις τεχνικές. Χορηγούνται 4000 cGy σε όλη την πύελο με 2 ζεύγη αντιθέτων πεδίων (πρόσθιο/ οπίσθιο και 2 πλάγια), ακολούθως άλλα 1000 cGy με block μέσης γραμμής και τέλος η ΒΡΧΘ του κολοβώματος με ενδοκολπικό κύλινδρο ή κολποστάτες για 3500-4000 cGy με L.D.R. ή 2 x 700 cGy – 3 x 600 cGy με H.D.R. συστήματα.

7.2. Ριζική ακτινοθεραπεία

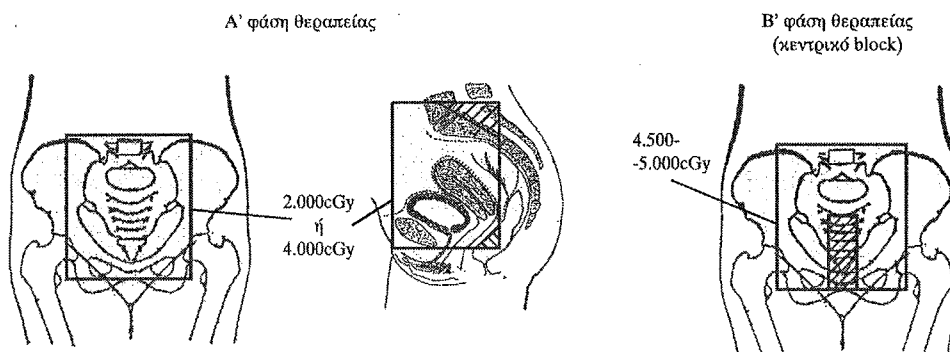
Στις λίγες περιπτώσεις μη χειρουργήσιμων για ιατρικούς λόγους ασθενών εφαρμόζεται ριζική ΑΚΘ με κάπως κατώτερα αποτελέσματα. Η τεχνική της ΒΡΧΘ σ' αυτή την περίπτωση περιλαμβάνει το «πακετάρισμα» της ενδομητρικής κοιλότητας με ραδιενεργές κάψουλες ή την τοποθέτηση δυο τουλάχιστον μεταφοριζόμενων σωλήνων (ένα σε κάθε μητρικό κέρα). Ταυτόχρονα ακτινοβολούνται οι κοιλιακοί θόλοι με τη βοήθεια κολποστατών. Μετά την αρχική χορήγηση $\approx 4000\text{cGy}$ με Εξ. ΑΚΘ οι χορηγούμενες με τη ΒΡΧΘ δόσεις είναι της τάξεως των 6000 cGy σε 1 εφαρμογή – 8000 cGy σε 2 εφαρμογές, υπολογίζοντας τη δόση στο 1,5 cm από την επιφάνεια της ενδομητρικής κοιλότητας. Οι κοιλιακοί θόλοι λαμβάνουν 6000-6500 cGy στο 0,5 cm (L.D.R.).

Τεχνικές Βραχυθεραπείας



Τεχνική Heyman και τεχνική Henschke

Σχηματική απεικόνιση πεδίων



8 Αιδοίο

Η θέση της ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του αιδοίου είναι όπως και στο ενδομήτριο επικουρική της Χειρουργικής με συγκεκριμένες ενδείξεις. Λόγω της τοπικής εφύγρανσης και τριβής η περιοχή έχει σχετικά μικρή ανοχή σε υψηλές δόσεις ακτινοβολίας, ωστόσο περιπτώσεις ανεγχειρητών για ιατρικούς λόγους ασθενών ανταποκρίνονται καλώς στη ριζική ΑΚΘ από απόψεως ελέγχου της νόσου, παρά τις πρόσκαιρες, ενίοτε έντονες, παρενέργειες.

8.1. Μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία

Μετά από Ριζική Αιδοιοεκτομή με βουβωνικό λεμφαδενικό καθαρισμό άμφω οι κύριες ενδείξεις της μετεγχειρητικής ΑΚΘ είναι:

- α) Τα θετικά ή κοντινά (<8mm) χειρουργικά όρια
- β) Η ανεύρεση ≥ 2 θετικών λεμφαδένων
- γ) Το μεγάλο μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου (≥ 4 cm)

Σε φτωκά διαφοροποιημένους, εν τω βάθει όγκους StI, και σε StII με κλινικά αρνητικούς βουβώνες μία μέθοδος εναλλακτικής της ριζικής αιδοιοεκτομής και του βουβωνικού καθαρισμού είναι η απλή αιδοιοεκτομή ή ευρεία τοπική εκτομή, με ακόλουθη ακτινοβόληση της περιοχής του αιδοίου και των μηροβουβωνικών λεμφαδένων (στο StII και των πυελικών).

8.2. Ενδείξεις ακτινοθεραπείας

Επομένως, στο Ca αιδοίου η χρήση της ΑΚΘ περιλαμβάνει:

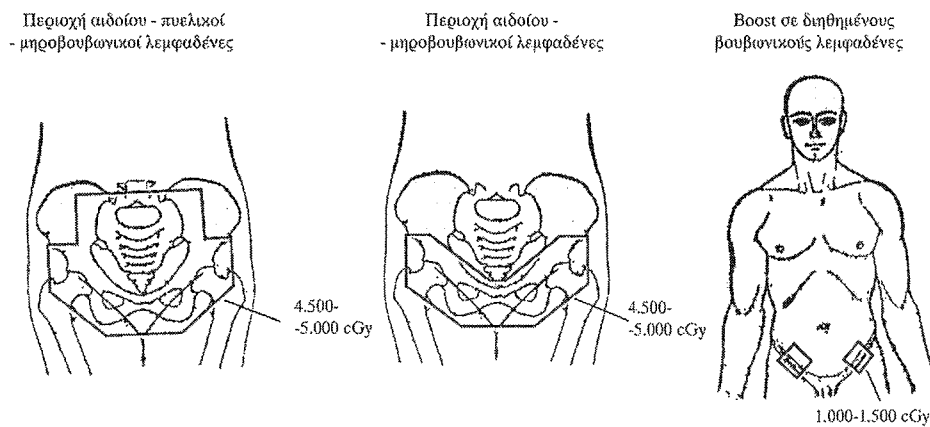
- α) τη μετεγχειρητική χορήγηση μετά από ριζικό χειρουργείο, υπό όρους
- β) την υποχρεωτική χορήγηση μετά από συντηρητική επέμβαση σε στάδιο I με κακούς όρους και στο στάδιο II.
- γ) τη ριζική θεραπευτική αγωγή σε ιατρικώς μη χειρουργήσιμες ασθενείς.
- δ) την προεγχειρητική εφαρμογή σε μεγάλους οριακά αφαιρέσιμους όγκους.

Στις περιπτώσεις γ) και δ) ο συνδυασμός με χημειοθεραπεία φαίνεται να βελτιώνει τα αποτελέσματα.

Μετεγχειρητικώς χορηγούνται 4500-5000cGy σε 4½ 5 εβδ. στην περιοχή του αιδοίου και στις μηροβουβωνικές χώρες με δυο αντίθετα πεδία (πρόσιο/οπίσθιο) και ακολούθως δίδεται συμπλήρωμα ως τις 5500-6000cGy σε περιοχές τυχόν θετικών λεμφαδένων και ως τις 6000-6500cGy στην περιοχή του αιδοίου (αν χρειάζεται) με εντοπισμένα πεδία (π.χ. επί θετικών ορίων). Η συμπερίληψη στα αρχικά πεδία και των πυελικών λεμφαδένων ενδείκνυται επί διηθήσεως των εν τω βάθει βουβωνικών, επί περισσότερων των 3 θετικών λεμφαδένων και επί T₃ όγκων.

Επί ριζικής ΑΚΘ χορηγούνται 6000-7000cGy (με ημερήσια δόση έως 180cGy) στην πρωτοπαθή και σε ψηλαφητούς λεμφαδένες, με σμικρύνσεις πεδίων μετά τις 4500-5000cGy.

Σχηματική απεικόνιση πεδίων



9. Επιπλοκές της Ακτινοθεραπείας της Πυέλου

9.1. Άμεσες επιπλοκές

Στις συχνότερες επιπλοκές μετά από πυελική ακτινοβόληση περιλαμβάνονται η πρωκτίτις-εντερίτις, η κυστίτις, η δερματίτις του περινέου και των μηροβουβωνικών πτυχών και η κοιλιακή ξηρότης και στένωση. Με προσεκτική διαίτα και υγιεινή της περιγεννητικής χώρας, καθώς και με κατάλληλη αντιβίωση και χρήση τοπικών αντιφλεγμονωδών όταν χρειάζεται, οι παρενέργειες αυτές, εάν εμφανισθούν, είναι συνήθως μικρής έως μετρίως εντάσεως και υποχωρούν μετά το πέρας της θεραπείας.

9.2. Όψιμες επιπλοκές

Πλέον επίφοβες είναι ορισμένες σοβαρές παρενέργειες που εμφανίζονται μετά τους 6 μήνες (“όψιμες”) και περιλαμβάνουν τη χρόνια μετακινική κυστίτιδα και τη μετακινική κολίτιδα με ποικίλες εκδηλώσεις (αιμορραγίες, διάρροιες, απόφραξη, σχηματισμό συριγγίων) που μερικές φορές απαιτούν χειρουργική αντιμετώπιση. Το λεμφοίδημα των σκελών εμφανίζεται συχνότερα επί συνδυασμού της ακτινοθεραπείας με ένα ριζικό χειρουργείο. Οι όψιμες σοβαρές ακτινικές επιπλοκές δεν θα πρέπει να ξεπερνούν το ποσοστό του 5-10% εάν οι συνολικές δόσεις της ακτινοθεραπείας κινούνται μέσα στα διεθνώς αποδεκτά πλαίσια.

10. Ερωτήσεις

1. Σε τι αποσκοπεί η εφαρμογή της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας;
2. Σε τι αποσκοπεί η εφαρμογή της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας;
3. Περιγράψετε τον κύριο τρόπο δράσης της ακτινοβολίας
4. Απαριθμήστε τους παράγοντες που επηρεάζουν τον αποτέλεσμα της ακτινοθεραπείας
5. Γιατί προτιμάται η χειρουργική έναντι της ακτινικής θεραπείας στα αρχικά στάδια του καρκίνου του τραχήλου;
6. Ποιες οι ενδείξεις εφαρμογής μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του τραχήλου;
7. Ποιες οι ενδείξεις εφαρμογής μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του ενδομητρίου;
8. Ποιες οι ενδείξεις εφαρμογής μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας στον καρκίνο αιδοίου;
9. Ποιες είναι οι άμεσες επιπλοκές της ακτινοθεραπείας;
10. Ποιες είναι οι όψιμες επιπλοκές της ακτινοθεραπείας;

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

1. Θεραπεία καρκίνου ωοθηκών

Η αντιμετώπιση του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών αρχίζει με τη σταδιοποιητική λαπαροτομία-ογκομειωτική επέμβαση. Από μελέτες έχει φανεί, ότι η λαπαροτομία θα πρέπει να διενεργείται από εξειδικευμένο γυναικολόγο-ογκολόγο, γιατί διαφορετικά γίνεται συχνά ανεπαρκής σταδιοποίηση και μη βέλτιστη ογκομείωση με συνέπεια τη δυσμενέστερη πρόγνωση.

2. Στάδια I και II

Η τρέχουσα αντιμετώπιση των πρώτων σταδίων εστιάζεται τόσο στην ακριβή χειρουργική σταδιοποίηση, όπως αυτή περιγράφεται προηγουμένως, όσο και στον καθορισμό παραγόντων κινδύνου για υποτροπή. Τέτοιοι θεωρούνται σήμερα η χαμηλή διαφοροποίηση (G3), τα στάδια >1B και η διαυγοκυτταρική ιστολογία. Ασθενείς με καλά διαφοροποιημένα νεοπλάσματα (G1) σταδίων IA ή IB έχουν εξαιρετική πρόγνωση και δεν χρειάζονται μετεγχειρητική χημειοθεραπεία. Επιπλέον σε προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με καρκίνο σταδίου IA και βαθμού κακοήθειας 1, που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν, μπορεί να γίνει συντηρητική χειρουργική επέμβαση (ετερόπλευρη σαλπινγγοωθηκεκτομή). Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις πρώιμου καρκίνου των ωοθηκών χορηγείται χημειοθεραπεία.

2.1. Είδος χημειοθεραπείας

Αν και δεν υπάρχει πλήρης ομοφωνία για το είδος της αγωγής, φαίνεται πως πρέπει να δίνονται 4-6 κύκλοι του συνδυασμού πακλιταξέλης με ανάλογο πλατίνης ή μονοθεραπεία με 6 κύκλους αναλόγου πλατίνης. Γενικά προτιμάται η καρβοπλατίνη από τη σισπλατίνη λόγω των λιγότερων ανεπιθύμητων ενεργειών και της μεγαλύτερης ευκολίας χορηγήσεώς της (δεν απαιτείται ενυδάτωση). Στην περίπτωση ασθενούς με πρώιμο καρκίνο που παρακολουθήθηκε μόνο, το νόσημα συμπεριφέρεται κλινικά όπως στο στάδιο III.

3. Στάδια III και IV

3.1. Χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής

Το 75% των ασθενών έχει προχωρημένο στάδιο κατά την αρχική διάγνωση. Στα στάδια FIGO III και IV καθιερωμένη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής είναι ο συνδυασμός πακλιταξέλης (175 mg/m² σε 3ωρη iv έγχυση)

και καρβοπλατίνης (συνήθως χορηγείται σε δόση AUC 5-7,5). Εδώ υπογραμμίζεται και πάλι η σημασία της βέλτιστης ογκομειώσεως (optimal debulking) κατά την αρχική λαπαροτομία.

3.2. Στρατηγικές βελτίωσης χημειοθεραπείας

Παρά της προόδους στη χημειοθεραπεία του προχωρημένου νοσήματος κατά τη δεκαετία του 1990, η πρόγνυσή του εξακολουθεί να παραμένει δυσμενής με τη διάμεση επιβίωση μη υπερβαίνουσα τα 4 έτη. Για το λόγο αυτό διερευνώνται διάφορες στρατηγικές με στόχο τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής (Πίνακας 1).

Πίνακας 1
Βελτίωση αποτελεσματικότητας χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής

1.	Εισαγωγική χημειοθεραπεία
2.	Επιλογή άλλης ταξάνης
3.	Διαδοχική χημειοθεραπεία
4.	Ενσωμάτωση άλλου(ων) φαρμάκου(ων) στη δυάδα ταξάνης και αναλόγου πλατίνης
5.	Θεραπεία συντήρησης
6.	Εντατικοποίηση δόσεως

3.2.1 Εισαγωγική χημειοθεραπεία

Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα στρατηγική είναι η χορήγηση τουλάχιστον 3 κύκλων εισαγωγικής χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από ενδιάμεση ογκομειωτική επέμβαση (interval debulking) και κατόπιν συμπληρωματική χημειοθεραπεία. Σκοπός της στρατηγικής αυτής ήταν η ταχεία ανταπόκριση του όγκου, ώστε να επιτευχθεί με την ενδιάμεση επέμβαση βέλτιστη ογκομείωση. Παρά το γεγονός, ότι τα αποτελέσματα μερικών μικρών μελετών υπήρξαν ενθαρρυντικά, πρόσφατη μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη που διεξάχθηκε από την GOG δεν έδειξε κάποιο όφελος με τη στρατηγική αυτή.

3.2.2. Επιλογή άλλης ταξάνης

Διερευνήθηκε ακόμη η αντικατάσταση της πακλιταξέλης με μια άλλη ταξάνη τη δοσεταξέλη. Ο συνδυασμός δοσεταξέλης και καρβοπλατίνης βρέθηκε ισοδύναμος στη μελέτη SCOTROC εκείνου της πακλιταξέλης και καρβοπλατίνης, ως προς την ανταπόκριση και το χωρίς πρόοδο νόσου διάστημα. Ήταν λιγότερο νευροτοξικός, αλλά συνοδεύθηκε από μεγαλύτερα ποσοστά ουδετεροπενίας και ουδετεροπενικών εμπύρετων επεισοδίων.

3.2.3. Διαδοχική χημειοθεραπεία

Όσον αφορά τη διαδοχική χορήγηση δραστικών μονοπαραγόντων υπάρχουν μελέτες υπό εξέλιξη χωρίς ακόμη οριστικά αποτελέσματα. Πρέπει εδώ να σημειωθεί, ότι η ταυτόχρονη χορήγηση δύο ή περισσότερων φαρμάκων μπορεί να οδηγήσει σε απαράδεκτη τοξικότητα. Με τη διαδοχική χημειοθεραπεία μπορεί να αυξηθεί τόσο η ένταση της δόσεως όσο και η συνολική δόση φαρμάκων. Από την άλλη μεριά παραμένει ανεκμετάλλευτη η συνεργική δράση.

3.2.4. Ενσωμάτωση άλλων φαρμάκων

Έχει επιχειρηθεί επίσης η ενσωμάτωση άλλων φαρμάκων (Πίνακας 2) στον καθιερωμένο συνδυασμό ταξάνης και αναλόγου πλατίνης. Στην περίπτωση αυτή ο χημειοθεραπευτικός παράγοντας μπορεί να δοθεί σε τριπλούς συνδυασμούς μαζί με την πακλιταξέλη και το ανάλογο πλατίνης, διπλούς συνδυασμούς είτε με την πακλιταξέλη είτε με το ανάλογο πλατίνης, διαδοχικούς διπλούς συνδυασμούς κ.λπ.

Πίνακας 2

Νεότερα δραστικά φάρμακα, που μπορεί να ενσωματωθούν στο συνδυασμό ταξάνης και αναλόγου πλατίνης στον προχωρημένο καρκίνο των ωθηκών

Ανθρακυκλίνες
- Επιρουμπικίνη
- Δοξορουμπικίνη
- Λιποσωμική δοξορουμπικίνη
-
Αντιμεταβολίτες
- Γεμισιταμπίνη
-
Αναστολείς τοποϊσομεράσης
- Τοποτεκάνη
-
Αλκαλοειδή της vinca
- Βινορελμπίνη
-
Ανάλογα πλατίνης
- Οξαλιπλάτινη

Παραδείγματα τέτοιων μελετών φαίνονται στον Πίνακα 3. Εδώ πρέπει να σημειωθεί, ότι η προσθήκη της επιρουμπικίνης δεν ωφέλησε τις ασθενείς ως προς το διάστημα μέχρι την πρόοδο της νόσου και τη συνολική επιβίωση και αυτό καταδείχθηκε με σαφήνεια σε μελέτη της γερμανικής AGO. Αντιθέτως ο τριπλός συνδυασμός συνοδεύθηκε από μεγαλύτερη τοξικότητα, κυρίως αιματολογική. Πιο ενθαρρυντική είναι η ενσωμάτωση της γεμισιταμπίνης στην αγωγή πρώτης γραμμής.

Πίνακας 3
Τρέχουσες και πρόσφατα ολοκληρωθήσες μελέτες ενσωμάτωσης άλλου
φαρμάκου (X) στην καθιερωμένη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής

Ερευνητική ομάδα	Σχήμα	X
AGO, EORTC	Pac ¹ +Carbo ² +X vs Pac+Carbo	Επιρουμεπικίνη
AGO	Pac+Carbo→X	Τοποτεκάνη
GOG	X+Carbo→Pac+Carbo	Τοποτεκάνη Λιποσωμική δοξορουμεπικίνη Γεμισταμπίνη
NCIC, EORTC	X+CDDP ³ →Pac+Carbo	Τοποτεκάνη
Scottish Group	Carbo→Doc ⁴ +X	Γεμισταμπίνη CPT-11

¹πακλιταξέλη, ²καρβοπλατίνη, ³οισπλατίνη, ⁴δοσεταξέλη

3.2.5. Θεραπεία συντήρησης

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον αποκτά και πάλι η θεραπεία συντήρησης. Σε παλαιότερες μελέτες, όπου είχε χρησιμοποιηθεί η οισπλατίνη, δεν διαπιστώθηκε κάποιο όφελος λόγω πρόωρης διακοπής του φαρμάκου από αθροιστική τοξικότητα. Όμως η εβδομαδιαία χορήγηση πακλιταξέλης είναι λιγότερο τοξική και επιπλέον εκμεταλλεύεται και άλλες δράσεις του παράγοντα, όπως η αντι-αγγειογενετική.

Τέλος έχει επιχειρηθεί η εντατικοποίηση της αγωγής είτε με την ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση των φαρμάκων είτε με την χορήγηση μεγαθεραπείας και αποκατάσταση της αιμοποιίας με κρυσουσυντηρημένα αυτόλογα προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα περιφερικού αίματος. Η ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία, με την οποία επιτυγχάνονται σε αντίθεση με την ενδοφλέβια αγωγή πολύ μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στον όγκο, ωφελεί μόνο σε μικροσκοπική υπολειπόμενη νόσο μετά την αρχική λαπαροτομία.

4. Υποτροπή καρκίνου των ωοθηκών

4.1. Σχεδιασμός αγωγής

Για τον ορθό σχεδιασμό της αγωγής είναι αναγκαία η διάκριση των ασθενών σε δύο μεγάλες ομάδες:

1. ασθενείς με νόσο ανθεκτική στην πλατίνη (πρόοδος κατά τη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής ή σε διάστημα <6 μηνών από την ολοκλήρωσή της) και
2. ασθενείς με νόσο ευαίσθητη στην πλατίνη.

Οι γυναίκες της δεύτερης ομάδος αντιμετωπίζονται συνήθως με μονοπαράγοντα καρβοπλατίνη. Η πιθανότητα εκ νέου ανταπόκρισης είναι >30% και αυξάνεται αυξανόμενου του διαστήματος από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής. Εάν το χρονικό αυτό διάστημα είναι μεγαλύτερο των δύο ετών, το ποσοστό ανταπόκρισης είναι όσο και κατά την χορήγηση χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής. Η προσθήκη ενός άλλου δραστικού φαρμάκου (πακλιταξέλη, γεμισταμπίνη κ.λπ) αυξάνει την αποτελεσματικότητα της αγωγής.

4.2. Πρόγνωση

Η πρόγνωση των ασθενών με υποτροπή ανθεκτική στην πλατίνη είναι δυσμενής και η πιθανότητα ανταπόκρισης στην χημειοθεραπεία συνήθως δεν υπερβαίνει το 20%. Στον Πίνακα 4 φαίνονται διάφοροι παράγοντες, που έχουν δοκιμασθεί στο ανθεκτικό νόσημα. Πρέπει να υπογραμμισθεί, ότι για τις γυναίκες αυτές δεν υπάρχει καθιερωμένη θεραπεία και θα πρέπει να ενθαρρύνονται να συμμετέχουν σε ερευνητικά πρωτόκολλα.

Πίνακας 4
Δραστικοί μονοπαράγοντες
στον ανθεκτικό στην πλατίνη καρκίνο των ωοθηκών

Παράγοντας	Ανταπόκριση (%)	Επιβίωση (μήνες)
Ετοποσιδη p.o.	30	8
Τοποτεκάνη	13	
Λιποσωμική δοξορουμπικίνη	9-15	
Γεμισταμπίνη	13-32	6
Βινορελμπίνη	21	10,1
Οξαλιπλατίνη	16	16
Ταμοξιφένη	9	0,5
Λετροζόλη	20	
Πυραζολοακρινιδίνη	9	

Οι νέοι πειραματικοί παράγοντες διακρίνονται σε κυτταροτοξικούς και μη (Πίνακας 5).

Πίνακας 5
Νέοι πειραματικοί παράγοντες και θεραπείες
στον αυθεκτικό στην πλατίνη καρκίνο των ωοθηκών

Κυτταροτοξικοί παράγοντες

1. Αναστολείς τοποϊσομεράσης I
 Λιποσωμική λουροτοτεκάνη
2. Ανάλογα πλατίνης
 ZD 0473
 BR 3464
3. Φθοριοπυριμιδίνες
 Καπεσιταμπίνη
4. Ταξάνες
 Ταξοπρεξίνη
 BMS 184476
5. Εποθιλόνες

Μη κυτταροτοξικοί παράγοντες

1. Αναστολείς μεταγωγής σήματος
2. Τροποποιητές χημειοαντίστασης
3. Αντι-αγγειογενετικοί παράγοντες
 Bevacizumab
 Εβδομαδιαία πακλιταξέλη
4. Αντιδιηθητικοί παράγοντες
5. Γονιδιακή θεραπεία
 Διορθωτική γονιδιακή θεραπεία
 Με γονίδια αυτοκτονίας

Συμπερασματικά, έχει επιτευχθεί σημαντική πρόοδος στην κατανόηση της βιολογίας, την χειρουργική και φαρμακευτική αντιμετώπιση του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών. Παραμένουν όμως αρκετά ερωτήματα όσον αφορά την τελευταία, που συνοψίζεται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6
Προοπτικές στην αντιμετώπιση του καρκίνου των ωοθηκών
με αγωγή πρώτης γραμμής

Ανοικτά ερωτήματα

1. Διαδοχική χημειοθεραπεία με μονοπαράγοντες και ποιους;
2. Προσθήκη άλλων και ποιων φαρμάκων στη δυάδα πακλιταξέλης-αναλόγου πλατίνης;
3. Αγωγή συντήρησης και με ποια φάρμακα;
4. Συνδυασμός κυτταροτοξικής αγωγής και βιολογικών θεραπειών;

5. Ερωτήσεις

1. Σε ποιες περιπτώσεις δεν επιβάλλεται η μετεγχειρητική χημειοθεραπεία;
2. Τι είδος χημειοθεραπείας χρησιμοποιείται ως χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής;
3. Απαριθμήστε τις στρατηγικές βελτίωσης της αποτελεσματικότητας της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής
4. Ποια είναι η κύρια ένδειξη της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας;
5. Σε περίπτωση υποτροπής ποιο είναι το κριτήριο διάκρισης των ασθενών για το σχεδιασμό της αγωγής;