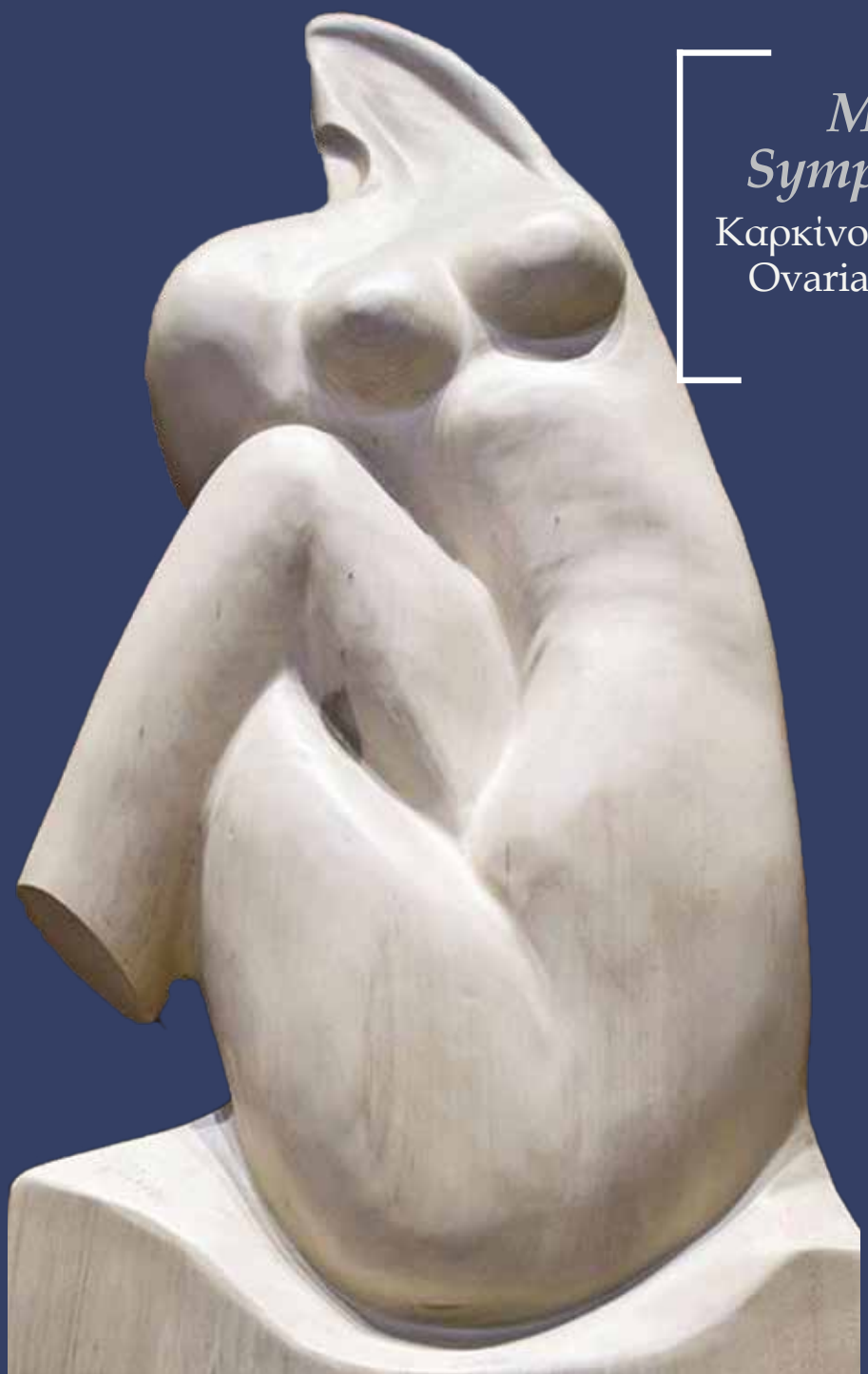
ΘΕΜΑΤΑ

ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

Official Journal of the Union of Obstetricians and Gynecologists of Greece

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ - ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ -
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2016,
ΤΕΥΧΟΣ 4, ΤΟΜΟΣ 2
ISSN 1105 - 4697

www.enmge.gr



Mini Symposium

Καρκίνος Ωοθηκών
Ovarian Cancer

INSTITUTE OF LIFE

ΜΗΤΕΡΑ

ΜΟΝΑΔΑ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Δημιουργούμε μαζί

Προηγμένη φροντίδα γονιμότητας και υψηλής ποιότητας υπηρεσίες για να γίνει το όνειρό σας πραγματικότητα:

Δωρεά Ωαρίων
ICSI
IMSI
Παρένθετη Μητρότητα
Υποβοηθούμενη Εκκόλαψη
Καλλιέργεια Βλαστοκυττάρων
Δωρεά Σπέρματος
Κρυοσυντήρηση Ιστού
PGD/PGS

Η Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής λειτουργεί υπό την αιγίδα του ΜΗΤΕΡΑ, μία από τις μεγαλύτερες ιδιωτικές κλινικές στην Ελλάδα.

Επικοινωνήστε μαζί μας για να μάθετε περισσότερα:
Institute of Life ΜΗΤΕΡΑ, Ερυθρού Σταυρού 6, Μαρούσι, Αθήνα, Ελλάδα
Email: ivf@mitera.gr, Τηλ: 210 6869827-828
www.lifemitera.com, www.mitera.gr

TÜV AUSTRIA EN ISO 9001:2008

TÜV AUSTRIA HELLAS EN 15224:2012

ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΕΣ ΛΥΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

ΘΕΜΑΤΑ
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ
Official Journal of the Union of Obstetricians and Gynecologists of Greece

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ - ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ - ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2016,
ΤΕΥΧΟΣ 4, ΤΟΜΟΣ 2

www.enmge.gr

EDITORIAL BOARD

EDITOR - IN - CHIEF
Dr. Λουκάς Κλέντζερης
MD (Ath) CCST (UK) Dr. Med (Sheffield) FRCOG (London)

DEPUTY EDITOR
Αθανάσιος Χιόνης

ASSOCIATE EDITORS
Ιωάννης Ανδρέου
Κυριακή Αργυρού
Ηλίας Αρμάτας
Ιωάννης Ζερβός
Νικόλαος Λινάρδος
Ιωάννης Κατσάκος
Θεόφιλος Σιβιτανίδης
Γιώργος Χρήστου
Ιωάννης Χριστόπουλος

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝ.Μ.Γ.Ε.

ΠΡΟΕΔΡΟΣ: Ιωάννης Ανδρέου
ΓΕΝ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ: Κυριακή Αργυρού
Α' ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ: Αθανάσιος Χιόνης
Β' ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ: Ηλίας Αρματάς
ΤΑΜΙΑΣ: Γεώργιος Χρήστου
ΕΙΔ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ: Ιωάννης Κατσάκος
ΜΕΛΟΙ: Ιωάννης Ζερβός, Λουκάς Κλέντζερης, Νικόλαος Λινάρδος, Θεόφιλος Σιβιτανίδης, Ιωάννης Χριστόπουλος

*Φωτογραφία Εξωφύλλου: Το γλυπτό, "**Η Αρχή της Ζωής**", του μαιευτήρα-γυναικολόγου **Γιάννη Ζερβού**.*
Δωρεά του καλλιτέχνη στο «ΜΗΤΕΡΑ» 2014.

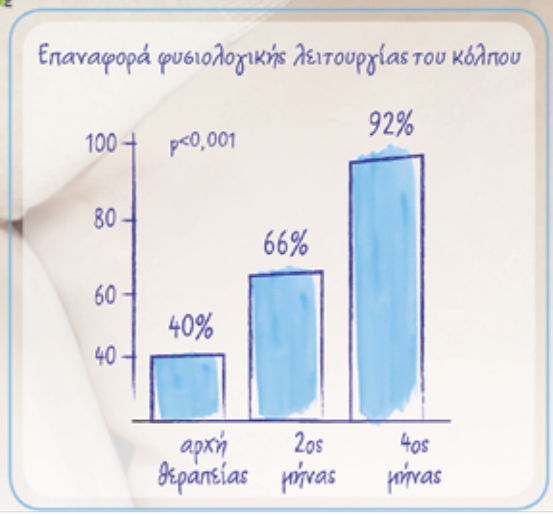
Distributed at no charge to all members of the Union of Obstetricians and Gynecologists of Greece
ISSN 1105 - 4697
Address: 6, Erithrou Stavrou, 151 23 Marousi, Greece,
tel.: +30 210 6869 279, E - mail: pkaragianni@mitera.gr, www.enmge.gr

Published by ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.,
ΖΙΤΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΣΥΝΔΕΣΜΩΝ ΚΑΙ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ Α.Ε.,
1st klm Peanias - Markopoulou Avenue, Peania, Attica, Greece, P.O BOX 155, 190 02,
tel.: +30 211 1001 777, fax: +30 210 6642116, E - mail: info@zita - management.gr

REPLENS™MD

Η **μη ορμονική επιλογή** στην αντιμετώπιση της κολπικής ξηρότητας & ατροφίας[1,2,3,4]

Πατενταρισμένη σύνθεση με μοναδικές **βιοπροσκολλητικές ιδιότητες**



- Αυξάνει την κολπική υγρασία και την ποσότητα **των κολπικών εκκρίσεων**
- Επαναφέρει την **ελαστικότητα και συνοχή του επιθηλίου**

ΣΥΣΤΗΝΕΤΑΙ ΠΑΓΚΟΣΜΙΩΣ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟΥΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΥΣ

Ιατροτεχνολογικό προϊόν • Medical Device Class IIA

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ: 1. "Management of menopausal symptoms". D. Grady MD,N.Engl. J. Med.2006;355. 2. "Comparative study Replens versus local estrogen" Fert.& Sterility, vol. 61 No 1 Jan. 1994. 3. "Replens versus Dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy" Maturitas 1996 Apr.;23(3):259-63. 4. "Long term Nonhormonal treatment of vaginal dryness" G. Bachmann MD. Clinical Practice in Sexuality /vol. 8 No. 8/9. 5. "Treating vaginal dryness in breast cancer patients" Mamie M. Gelfand, MD., Journal of women's health, vol. 3 No 6. 1994.

Στα φαρμακεία

ΓΝΩΡΙΣΤΕ ΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΣΕΙΡΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΥΓΙΕΙΝΗ

Vaginelle® CREAM

Καταπραΰνει από κνησμό & ερεθισμό της εξωτερικής γεννητικής περιοχής.

Vaginelle® WASH

Αφρός καθημερινής υγιεινής της εξωτερικής γεννητικής περιοχής.

ΚΟΛΠΙΚΗ ΥΓΙΕΙΝΗ

RepHresh® GEL

Προλαμβάνει τις κολπίτιδες. Εξουδετερώνει τις κολπικές οσμές.

ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Pre-Seed® GEL

Ενισχύει τη φυσική γονιμότητα. Ιδανικό για κάθε ζευγάρι κατά τη διάρκεια τεκνοποίησης.

NEO! ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Cystanil™ D-Mannose

Ισχυρός σύμμαχος στην Αντιμετώπιση & Πρόληψη της Κυστίτιδας

Συμπλήρωμα διατροφής

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

WELLCON PHARMACEUTICALS

www.wellcon.gr

Τηλ.: 210 7770918 • email: info@wellcon.gr

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Mini Symposium

Καρκίνος Ωοθηκών - Ovarian Cancer

Επιδημιολογία του καρκίνου των ωοθηκών
Epidemiology of ovarian cancer
Ηλίας Ι. Χιντιπάς, Γεώργιος Σαλαμαλέκης, Εμμανουήλ Σαλαμαλέκης *14-19*

Ιστοπαθολογία του καρκίνου των ωοθηκών και η νέα ταξινόμηση καρκίνου ωοθηκών-σαλπίγγων και περιτοναίου από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας
Histopathology of ovarian cancer and the new WHO classification of ovarian-fallopian tube and peritoneal cancer
Ευαγγελία Γ. Κάβουρα *20-26*

Κυτταρομειωτική χειρουργική θεραπεία για καρκίνο των ωοθηκών βασισμένη στο στάδο της νόσου
Cytoreductive surgery for ovarian cancer based on the stage of the disease
Βασίλειος Δ. Σιούλας *27-33*

Χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα για καρκίνο των ωοθηκών ανάλογα με το στάδιο της νόσου
Chemotherapeutic protocols for ovarian cancer based on the stage of the disease
Χρίστος Α. Παπαδημητρίου *34-39*

Υποτροπιάζων καρκίνος ωοθηκών. Ποιά είναι η ενδεδειγμένη αντιμετώπιση;
Recurrent ovarian cancer. Which is the evidence based approach?
Πολυξένη Βανακάρα, Αλέξανδρος Δαπόντε *40-44*

Ο ρόλος της ανοσοθεραπείας στον καρκίνο των ωοθηκών
The role of immunotherapy in ovarian cancer
Ευάγγελος Καραμητρούσης, Ειρήνη Μπιζιώτα, Ιωάννα Μπαλγκουρανίδου, Στυλιανός Κακολύρης *45-50*

Οικογενής καρκίνος ωοθηκών. Προσυμπτωματικός έλεγχος και αντιμετώπιση
Familial Ovarian Cancer. Screening and management
Νικόλαος Τσάγκας, Αντώνιος Αθανασίου, Λάμπρος Παπανδρέου, Μαρία Ζωγράφου, Μαρία Παρασκευαΐδη, Ευριπίδης Μπιλιράκης, Μαρία Κύργιου, Ευάγγελος Παρασκευαΐδης *51-57*

Γράμματα στο συνάδελφο Ι. Καραντανη *58-59*

Instructions to authors *60*

innohep®

tinzaparin sodium

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Αίγκος Υ
MEDICAL EQUIPMENT
Welch Allyn GS 600
BOOM Plus DELUXE
Αίγκος Υ

Rofesac

FERROUS GLUCONATE

01-EVI-2018

EVISTA®
raloxifene HCl*

*ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ
Κάθε επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο, περιέχει 60 mg υδροχλωρικής ραλοξιφαίνης, η οποία αντιστοιχεί σε 56 mg ελεύθερης βάσης ραλοξιφαίνης.

Lilly ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ - ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε. 15ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, 14564 Κηφισιά **ΤΗΛ.:** 210 6294600 Fax:210 6294610
Για παραγγελίες: ΤΗΛ.: 210 6294629 **Fax:** 210 6294630 **e-mail:** orders@lilly.gr **www.lilly.gr**

ΝΕΟ!

SiderAL

ΜΕΤΑΦΟΡΕΣ ... ΕΞΥΠΝΑ

HELENVITA

New Life

Εμμηνόπαυση;
Λέμε ΝΑΙ
στη νέα αρχή!

www.helenvita.gr

Καρκίνος Ωοθηκών

Σε παγκόσμιο επίπεδο ο καρκίνος των ωοθηκών:

1. ***Κατέχει την 7η θέση, με βάση την συχνότητα διάγνωσης καρκίνων στον γυναίκειο πληθυσμό.***
2. ***Ετησίως, εμφανίζονται 239.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου των ωοθηκών και 152.000 γυναίκες πεθαίνουν από την νόσο.***
3. ***Συνήθως διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο, όταν η πενταετής επιβίωση δεν ξεπερνά το 30%.***
4. ***Ειναι ο πιο θανατηφόρος γυναικολογικός καρκίνος.***

Editor - in - Chief
Dr. Λουκάς Κλέντζερης
MD (Ath)
CCST (UK)
Dr. Med (Sheffield)
FRCOG (London)

- Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Sheffield Αγγλίας
- Ακόλουθος Βρετανικού Βασιλικού Κολλεγίου Μαιευτήρων & Γυναικολόγων
- τ. Αν. Καθηγητής Μ & Γ Πανεπιστημίου Warwick - UK
- τ. Διευθυντής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Cardiff - UK

Με τα ανωτέρω στατιστικά δεδομένα, νομίζω ότι αποτελεί επιτακτική επιστημονική ανάγκη η αφιέρωση ενός τεύχους του περιοδικού στον καρκίνο των ωοθηκών. Η έλλειψη αποτελεσματικών μεθόδων προσυμπτωματικού ελέγχου (screening) έχει ως αποτέλεσμα, η διάγνωση της νόσου να γίνεται σε στάδιο III/IV έκαστο των οποίων συνοδεύεται με πολύ χαμηλά ποσοστά επιβίωσης για την ασθενή. Μελέτες σε επίπεδο μοριακής γενετικής, δείχνουν ότι στο 15-25% των γυναικών με καρκίνο ωοθηκών υπάρχει γενετικό υπόβαθρο κληρονομικής μετάλλαξης που έχει κληρονομηθεί είτε από τη μητέρα είτε από τον πατέρα. Οι γονιδιακές μεταλλάξεις (ποικιλιες DNA) που έχουν ταυτοποιηθεί ως γενετικές αιτίες ανάπτυξης καρκίνου ωοθηκών είναι κυρίως οι μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και BRCA2.

Η χειρουργική αφαίρεση του όγκου με στόχο την μηδενική, μακροσκοπικώς, υπολειπόμενη νόσο (RO) αποτελεί την θεραπεία επιλογής για καρκίνο ωοθηκών σταδίου I-IIIB. Σε ασθενείς με πιο προχωρημένο στάδιο, IIIC-IV, συνίσταται εξατομίκευση της μορφής της θεραπευτικής προσέγγισης.

Οι φαρμακολογικές θεραπευτικές προσεγγίσεις βασίζονται κυρίως στα χημειοθεραπευτικά φάρμακα πλατίνη και ταξάνη.

Αποτελέσματα πρόσφατων μελετών υποστηρίζουν ότι ο καρκίνος των ωοθηκών και αναγνωρίζεται και αντιμετωπίζεται από το ανοσολογικό μας σύστημα με κύριο "μέτοχο" στη διαδικασία αύτη να είναι τα Τ-λεμφοκύτταρα του σώματος. Αυτή η παρατήρηση έχει ανοίξει τη συμμετοχή της ανοσοθεραπείας στον καρκίνο των ωοθηκών και τα αποτελέσματα των μελετών με ανοσοθεραπευτικούς παράγοντες και εμβόλια αναμένονται με ενδιαφέρον.

Τέλος η πιο αποτελεσματική, προληπτική, μέθοδος για αποφυγή εμφάνισης καρκίνου ωοθηκών σε άτομα υψηλού κινδύνου είναι η αμφοτερόπλευρος σαλπιγγο-ωοθηκεκτομή.

Καλή Ανάγνωση!!!

Επιδημιολογία του καρκίνου των ωοθηκών

Ηλίας Ι. Χιντιπάς, Γεώργιος Σαλαμαλέκης, Εμμανουήλ Σαλαμαλέκης
Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική ΓΑΙΑ, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

Περίληψη

Ο καρκίνος των ωοθηκών αποτελεί τον έβδομο κατά σειρά διάγνωσης καρκίνο στον γυναικείο πληθυσμό. Παρουσιάζει ιστολογική ετερογένεια και ο πιο συχνός ιστότυπος είναι ο επιθηλιακός. Γονιδιακές μελέτες σε όλο τον κόσμο έχουν καταδείξει την παρουσία 22 αλληλίων που σχετίζονται με τον καρκίνο ωοθηκών, με 14 από αυτά να σχετίζονται με συγκεκριμένους ιστολογικούς τύπους. Αρκετοί αναπαραγωγικοί παράγοντες φαίνεται ότι έχουν προστατευτικό ρόλο μειώνοντας τον κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου ωοθηκών, όπως ο τόκος, η λήψη αντισυλληπτικών και ο θηλασμός, ενώ άλλοι παράγοντες αυξάνουν τον κίνδυνο, πως μεγαλύτερη ηλικία εμμηνόπαυσης και η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Άλλοι πιθανοί παράγοντες κινδύνου έχουν περιγραφεί, περιβαλλοντικοί και lifestyle παράγοντες, όπως το ταλκ και το κάπνισμα. Η επιδημιολογική μελέτη του καρκίνου ωοθηκών παρέχει στοιχεία για την αιτιολογία, την πρόληψη, την έγκαιρη διάγνωση και συνεπώς για τον σχεδιασμό ορθής θεραπευτικής στρατηγικής.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Καρκίνος ωοθηκών / επιδημιολογία / παράγοντες κινδύνου

Εισαγωγή

Οι κακοήθεις όγκοι της ωοθήκης προέρχονται από έναν από τρεις κυτταρικούς τύπους: επιθηλιακά κύτταρα, στρωματικά κύτταρα και γεννητικά κύτταρα (germ cells). Στην βιβλιογραφία, η πλειοψηφία των επιδημιολογικών μελετών, όπως και το άρθρο αυτό, εστιάζουν στον επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών. Αυτό συμβαίνει γιατί ο επιθηλιακός καρκίνος αφορά περισσότερο από το 90% των περιπτώσεων κακοήθειας της ωοθήκης[1].

Ο επιθηλιακός καρκίνος της ωοθήκης αποτελεί μια ετερογενή ομάδα με διάφορους ιστολογικούς υπότυπους, οι οποίοι διαφέρουν ως προς την κυτταρική προέλευση, την παθογένεση, την γονιδιακή έκφραση και την πρόγνωση[2,3]. Υπάρχουν πέντε βασικοί ιστότυποι του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών: Υψηλής διαφοροποίησης ορώδης (70%), ενδομητριοειδής (10%), διαυγοκυτταρικός (10%),

Corresponding author
Ηλίας Χιντιπάς Ι., Αγίου Αλεξάνδρου 29, 175 61 Παλαιό Φάληρο, Τηλ.: 210 9827162, 6944 750744,
E-mail: eliashintipas@yahoo.gr

βλεννώδης (3%) και χαμηλής διαφοροποίησης ορώδης (<5%)[2,4]. Μέσα σε κάθε μια από αυτές τις κατηγορίες, και πιο συχνά ανάμεσα στους ορώδεις και βλεννώδεις όγκους, υπάρχει μια ξεχωριστή ομάδα όγκων με αβέβαιη κακοήθη συμπεριφορά, γνωστή ως όγκος οριακής κακοήθειας ή όγκος χαμηλού κακοήθους δυναμικού (low malignant potential – LMP), ο οποίος ουσιαστικά περιέχει μικροσκοπικά στοιχεία κακοήθειας, χωρίς διήθηση του περιβάλλοντος στρώματος.

Κάθε χρόνο εμφανίζονται 239.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου των ωοθηκών (ΚΩ) και 152.000 γυναίκες πεθαίνουν από την νόσο[5]. Η υψηλότερη επίπτωση αναφέρεται στην Ανατολική και Κεντρική Ευρώπη. Ο ισόβιος κίνδυνος μιας γυναίκας να εμφανίσει ΚΩ στις ανεπτυγμένες χώρες του κόσμου είναι 1 προς 75, ενώ ο κίνδυνος θανάτου από τη νόσο είναι 1 προς 100[6]. Δυστυχώς η πλειοψηφία των περιπτώσεων διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο, όταν η 5ετής επιβίωση σπάνια ξεπερνά το 29%. Η συνολική 5ετής επιβίωση αναφέρεται παγκοσμίως περίπου στο 30-40%[7].

Ο ΚΩ παρουσιάζει ευρεία γεωγραφική κατανομή, με την μεγαλύτερη επίπτωση να καταγράφεται στις ανεπτυγμένες χώρες του κόσμου, όπως στις χώρες της Βορείου Αμερικής και της Κεντρικής Ευρώπης (8 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού), με ενδιάμεση επίπτωση στις χώρες της Νοτίου Αμερικής (5,8 ανά 100.000) και την χαμηλότερη επίπτωση στις χώρες της Ασίας και Αφρικής (≤ 3 ανά 100.000)[7].

Γενετικοί παράγοντες

Το οικογενειακό ιστορικό αποτελεί έναν από τους ισχυρούς επιβαρυντικούς παράγοντες για την εμφάνιση ΚΩ, με τους πρώτου βαθμού συγγενείς των πασχόντων να έχουν 3πλάσιο έως 7πλάσιο κίνδυνο, ειδικά εάν περισσότεροι από έναν συγγενείς πάσχουν, και σε νεαρότερη ηλικία[8]. Οι μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1 και BRCA2 έχουν εκτενώς διερευνηθεί και παρότι σπάνιες, ευθύνονται για την πλειονότητα των κληρονομικών και για το 10-15% του συνόλου των περιπτώσεων, και αυξάνουν τον ισόβιο κίνδυνο εμφάνισης ΚΩ[9]. Δεδομένα από την Κοινοπραξία για τον καρκίνο του μαστού συνιστούν ότι ο κίνδυνος μέχρι την ηλικία των 70 ετών είναι 44% για τις BRCA1 θετικές οικογένειες, και μέχρι 27% για τις BRCA2 θετικές οικογένειες[10]. Μελέτες του γονιδιώματος έχουν αναδείξει 22 μέχρι τώρα αλλήλια που ευθύνονται για την ανάπτυξη διηθητικού ΚΩ με ασθενή έως ήπια έκφραση στους Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς, και γενετική ετερογένεια ως προς τους διάφορους ιστοτύπους.

Παράγοντες κινδύνου και προστατευτικοί παράγοντες

Δύο θεωρίες ενοχοποιούν ορμονικούς και αναπαραγωγικούς παράγοντες στην παθογένεση του ΚΩ: Η υπόθεση της «αδιάκοπης ωοθυλακιορρηξίας», σύμφωνα με την οποία ο αριθμός των ωοθυλακιορρηκτικών κύκλων αυξάνει το ποσοστό των κυτταρικών διαιρέσεων που απαιτούνται για την αποκατάσταση του επιθηλίου της ωοθήκης μετά από κάθε ωοθυλακιορρηξία, και συνεπώς την πιθανότητα αυτόματων μεταλλάξεων[11]. Η «γοναδοτροπική υπόθεση» ενοχοποιεί τις γοναδοτροπίνες για την παθογένεση του ΚΩ[11].

Αναπαραγωγικοί παράγοντες

Σύμφωνα με την πρώτη υπόθεση, η νεαρότερη ηλικία εμμηναρχής, καθώς και η προχωρημένη ηλικία εμμηνόπαυσης, αυξάνουν τον κίνδυνο λόγω του αυξημένου αριθμού των ωοθυλακιορρηκτικών κύκλων. Αντιστρόφως, σύμφωνα με την υπόθεση της γοναδοτροπίνης, η μεγαλύτερη ηλικία εμμηνόπαυσης καθυστερεί την αύξηση των μετεμμηνοπαυσιακών γοναδοτροπινών, ενδεχομένως μειώνοντας τον κίνδυνο. Οι μελέτες που ενοχοποιούν την ηλικία εμμηναρχής για τον κίνδυνο ΚΩ δεν είναι απολύτως συνεπείς[12]. Τα αμφιλεγόμενα αυτά στοιχεία πιθανώς αντανακλούν διαφορές στους ορισμούς, λανθασμένη ταξινόμηση ή διαφορές στην ανάλυση[12].

Η συσχέτιση μεταξύ της κύησης και του κινδύνου εμφάνισης ΚΩ έχει περιγραφεί από πολλές μελέτες. Η κύηση προκαλεί ανωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους και αναστέλλει την υποθαλαμική έκκριση των γοναδοτροπινών. Συνεπώς συμφωνεί με το μοντέλο των δύο υποθέσεων για την παθογένεση του ΚΩ. Πράγματι, οι γυναίκες που έχουν γεννήσει έχουν 30-60% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης ΚΩ από τις άτοκες γυναίκες[11,13] και κάθε τελειόμηνη κύηση μειώνει τον κίνδυνο κατά 15%[13].

Η υπογονιμότητα φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου στις περισσότερες μελέτες[13,14], αλλά όχι σε όλες, καθώς οι μελέτες αυτές αποτυγχάνουν να εξετάσουν τους διάφορους τύπους της υπογονιμότητας ξεχωριστά.

Ο θηλασμός καταστέλλει την έκκριση των υποθαλαμικών γοναδοτροπινών και οδηγεί σε ανωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους, γεγονός το οποίο εξηγεί και με τις δύο υποθέσεις της παθογένεσης του ΚΩ την μείωση του κινδύνου. Επιπρόσθετα, οι περισσότερες μελέτες επισημαίνουν τον προστατευτικό ρόλο του θηλασμού, με το λόγο πιθανοτήτων να φτάνει το 0,6-0,7[14]. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση δείχνει μια σημαντική προστατευτική επίδραση του θηλασμού (σχετικός κίνδυνος RR=0,68, 95% όρια αξιοπιστίας 0,61-0,76). Η προστασία αυτή αυξάνει με την μεγαλύτερη διάρκεια του θηλασμού (σχετικός κίνδυνος RR=0,85, 0,73, 0,64 για διάρκεια <6 μήνες, 6-12 μήνες και >12 μήνες αντίστοιχα)[15].

Λήψη Ορμονών

Η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων (ΑΔ) από το στόμα, όπως έχει τεκμηριωθεί από βιβλιογραφικά δεδομένα, έχει προστατευτική δράση, η οποία αυξάνει ανάλογα με την διάρκεια λήψης τους[12,14,16]. Για κάθε 5 έτη λήψης ΑΔ, σημειώνεται μείωση του κινδύνου κατά 20%, ακόμα και δεκαετίες μετά τη διακοπή τους[16]. Δεν φαίνεται να υπάρχει διαφορά ανάμεσα στους διαφόρους τύπους των ΑΔ, αλλά και στους διαφόρους υποτύπους του ΚΩ. Τα ΑΔ που περιέχουν μόνο προγεσταγόνο δεν έχουν εξίσου μελετηθεί, αλλά τα μέχρι τώρα δεδομένα δείχνουν μείωση του κινδύνου ΚΩ από τη χρήση τους[16]. Η από του στόματος λήψη ΑΔ εκτιμάται ότι προλαμβάνει περίπου 30.000 νέα περιστατικά ΚΩ κάθε χρόνο, ενώ έχει ήδη προλάβει 100.000 θανάτους τα τελευταία 50 χρόνια[17]. Η χρήση ενδομητρίων σπειραμάτων φαίνεται ότι σχετίζεται με μείωση του κινδύνου ΚΩ σε αρκετές μελέτες, και η δράση τους είναι επίσης χρονοεξαρτώμενη[18].

Αντίθετα από την καλά τεκμηριωμένη επίδραση της χρήσης των αντισυλληπτικών στον κίνδυνο εμφάνισης ΚΩ, η σχέση του με την θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) είναι λιγότερο εμφανής. Η ΘΟΥ μειώνει την έκκριση των γοναδοτροπινών και θα έπρεπε να μειώνει τον κίνδυνο, αλλά η μείωση αυτή είναι μικρότερη από εκείνη στις προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες[19]. Αντίστροφα, η ΘΟΥ σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ενισχύει τον οιστρογονοεξαρτώμενο πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων της ωοθήκης, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο για ΚΩ[34]. Πρόσφατες μελέτες, όπως η μελέτη κοορτής του NHS, δείχνουν την αύξηση του κινδύνου και την συσχετίζουν με την διάρκεια της ΘΟΥ, με τον υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίζεται μετά τα 5 έτη χορήγησης[19]. Πρόσφατη μετανάλυση 52 εργασιών του 2015 στο Lancet κατέληξε ότι η ΘΟΥ αποτελεί παράγοντα κινδύνου ανεξαρτήτου του χρόνου χορήγησής της[20]. Η επιβαρυντική αυτή επίδραση ήταν δε μεγαλύτερη σε οιστρογονική μόνο θεραπεία (20% αύξηση), ενώ σε γυναίκες που λάμβαναν συνδυασμό οιστρογόνων και προγεσταγόνου η επίδραση ήταν μετριότερη (10% αύξηση)[21].

Παράγοντες lifestyle

Αυξημένος δείκτης μάζας σώματος φαίνεται να αυξάνει ελαφρά την πιθανότητα εμφάνισης του ΚΩ. Μετανάλυση του 2008 έδειξε μεγαλύτερη αύξηση μόνο σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες[22], ενώ νεώτερη μελέτη κατέδειξε αύξηση και στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες[23].

Η επίδραση της καφεΐνης και του τσαγιού έχει αντικρουόμενα αποτελέσματα[24], η δε χορήγηση βιταμίνης D μειώνει κατά 17% τον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου χωρίς όμως η επίδραση αυτή να είναι στατιστικώς σημαντική[25].

Η φυσική άσκηση με επακόλουθη μείωση του δείκτη μάζας σώματος μειώνει κατά 20% τον κίνδυνο καρκίνο των ωοθηκών, ενώ αντιθέτως η καθιστική ζωή και ο μεγάλος χρόνος ακινησίας επιδρούν αρνητικά[26].

Όσον αφορά το κάπνισμα η παλαιότερη βιβλιογραφία ανέφερε ότι δεν αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για την εμφάνιση του καρκίνου των ωοθηκών[27]. Πρόσφατες όμως μελέτες εστιασμένες στον ιστολογικό τύπο του καρκίνου κατεδειξαν ότι το κάπνισμα προδιαθέτει για τον βλεννώδη τύπο[28].

Μελέτες που έχουν διενεργηθεί τόσο σε πειραματόζωα, όσο και στον άνθρωπο, έχουν δείξει την παρουσία ινών αμιάντου στις ωοθήκες. Παρόλα αυτά, η συσχέτιση μεταξύ των ινών αμιάντου και του ΚΩ,

δεν έχει ισχυρά τεκμηριωθεί. Παρά την απουσία συνέπειας μεταξύ των μελετών, ο Διεθνής Οργανισμός για την Έρευνα του Καρκίνου (IARC), έχει δηλώσει ότι η έκθεση στον αμίαντο προκαλεί ΚΩ[29]. Παρόμοια αντικρουόμενα αποτελέσματα έχει και η σχέση του ΚΩ με την πούδρα ταλκ. Με το ίδιο σκεπτικό, ο IARC έχει δηλώσει ότι η χρήση ταλκ στην γεννητική περιοχή είναι πιθανώς καρκινογόνος στον άνθρωπο[29].

Τέλος, όσον αφορά τα οινοπνευματώδη ποτά, δε φαίνεται ότι το αλκοόλ είτε με τη μορφή μπύρας είτε κρασιού είτε άλλου ροφήματος επιδρά επιβαρυντικά στην πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών[30]. Θ

Take home messages

- Ο καρκίνος των ωοθηκών αποτελεί τον 7ο πιο διεγνωσμένο καρκίνο στον γυναικείο πληθυσμό.
- Παρουσιάζει ιστολογική ετερογένεια, με τον επιθηλιακό τύπο να υπερισχύει.
- Υπάρχει μια ξεκάθαρη γενετική προδιάθεση για την εμφάνισή του, καθώς έχουν ανακαλυφθεί μέχρι στιγμής 22 αλλήλια που ενοχοποιούνται για την παθογένεσή του.
- Η πλειονότητα των κληρονομικών περιπτώσεων οφείλεται σε μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1 και BRCA2.
- Υπάρχουν αναπαραγωγικοί παράγοντες που τεκμηριωμένα έχουν προστατευτικό ρόλο, όπως ο τόκος, ο θηλασμός και η λήψη αντισυλληπτικών, αλλά και παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο, όπως η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, περιβαλλοντικοί και lifestyle παράγοντες.

Epidemiology of ovarian cancer

Synopsis

Ovarian cancer (OC) is the seventh most commonly diagnosed cancer in the women's population. Although the cancer demonstrates histological heterogeneity, the most commonly occuring histological type is the 'epithelial' one. Genome studies, across the globe, have demonstrated the presence of 22 alleles associated with OC, with 14 of them being associated with specific histotypes. Several reproductive factors such as parity, oral contraceptive use and breastfeeding appear to have a protective role by reducing the risk of developing OC, whereas some other factors, such as older age at menopause and hormone replacement therapy seem to increase the risk. Other potential risk factors have been described, environmental and lifestyle factors such as talc powder use and smoking. The epidemiology provides data on etiology, prevention, early diagnosis and contributes to the design of more effective therapeutic strategies.

KEYWORDS: Ovarian cancer / epidemiology / risk factors

References

1. Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2006; 20: 207–25.
2. Song T, Lee YY, Choi CH, Kim TJ, Lee JW, Bae DS, et al. Histologic distribution of borderline ovarian tumors worldwide: a systematic review. J Gynecol Oncol. 2013; 24: 44–51.
3. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature. 2011; 474: 609–15.
4. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. Pathology. 2011; 43: 420–32.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013 [2016-09-09].
6. Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, Zhang SW, Zeng HM, Bray F, et al. Cancer statistics in China, 2015. CA Cancer J Clin. 2016; 66: 115–32.
7. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25676887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). Lancet. 2015; 385: 977–1010.
8. Negri E, Pelucchi C, Franceschi S, Montella M, Conti E, Dal Maso L, et al. Family history of cancer and risk of ovarian cancer. Eur J Cancer. 2003; 39: 505–10.
9. Lynch HT, Casey MJ, Snyder CL, Bewtra C, Lynch JF, Butts M, et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. Mol Oncol. 2009; 3: 97–137.
10. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet. 2003; 72: 1117–30.
11. Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. J Natl Cancer Inst. 1983; 71: 717–21.
12. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, et al. A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. Cancer. 1995; 76: 284–90.
13. La Vecchia C. Epidemiology of ovarian cancer: a summary review. Eur J Cancer Prev. 2001; 10: 125–9.
14. Mosgaard BJ, Lidegaard Ø, Kjaer SK, Schou G, Andersen AN. Infertility, fertility drugs, and invasive ovarian cancer: a case control study. Fertil Steril. 1997; 67: 1005–12.
15. Li DP, Du C, Zhang ZM, Li GX, Yu ZF, Wang X, et al. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 40 epidemiological studies. Asian Pac J Cancer Prev. 2014; 15: 4829–37.
16. La Vecchia C. Oral contraceptives and ovarian cancer: an update, 1998–2004. Eur J Cancer Prev. 2006; 15: 117–24.
17. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23257 women with ovarian cancer and 87303 controls. Lancet. 2008; 371: 303–14.
18. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpä J, Paavonen J, Pukkala E. Cancer risk in women using the levonorgestrel releasing intrauterine system in Finland. Obstet Gynecol. 2014; 124: 292–9.
19. Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, Rosner BA, Colditz GA, Hankinson SE. A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk. Br J Cancer. 2007; 96: 151–6.
20. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. Lancet. 2015; 385: 1835–42.
21. Pearce CL, Chung K, Pike MC, Wu AH. Increased ovarian cancer risk associated with menopausal estrogen therapy is reduced by adding a progestin. Cancer. 2009; 115: 531–9.
22. Schouten LJ, Rivera C, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Arslan A, et al. Height, body mass index, and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008; 17: 902–12.

23. Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, Ness R, Pearce CL, Pike MC, et al. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. Endocr Relat Cancer. 2013; 20: 251–62.
24. Oppeneer SJ, Robien K. Tea consumption and epithelial ovarian cancer risk: a systematic review of observational studies. Nutr Cancer. 2011; 63: 817–26.
25. Prescott J, Bertrand KA, Poole EM, Rosner BA, Tworoger SS. Surrogates of long-term vitamin d exposure and ovarian cancer risk in two prospective cohort studies. Cancers (Basel). 2013; 5: 1577–600.
26. Olsen CM, Bain CJ, Jordan SJ, Nagle CM, Green AC, Whiteman DC, et al. Recreational physical activity and epithelial ovarian cancer: a case-control study, systematic review, and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007; 16: 2321–30.
27. Smith EM, Sowers MF, Burns TL. Effects of smoking on the development of female reproductive cancers. J Natl Cancer Inst. 1984; 73: 371–6.
28. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28,114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies. Lancet Oncol. 2012; 13: 946–56.
29. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Supplement 7. International Agency for Research on Cancer 1987. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1987.
30. Schouten LJ, Zeegers MPA, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Alcohol and ovarian cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. Cancer Causes Control. 2004; 15: 201–9.

Ιστοπαθολογία του καρκίνου των ωοθηκών και η νέα ταξινόμηση καρκίνου ωοθηκών-σαλπίγγων και περιτοναίου από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας

Ευαγγελία Γ. Κάβουρα MD, PhD
Ιατρός-Παθολογοανατόμος, Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής
Διαγνωστικό και Θεραπευτικό Κέντρο Αθηνών «Υγεία»

Περίληψη

Με τον όρο «καρκίνος ωοθηκών» χαρακτηρίζονται ιστοπαθολογικά οι επιθηλιακής προέλευσης κακοήθεις όγκοι των ωοθηκών. Η παρουσία επιθηλικών στοιχείων στο ωοθηκικό παρέγχυμα αποδίδεται στο καλυπτικό επιθήλιο των ωοθηκών, στην γειτνίασή του με το σαλπιγγικό επιθήλιο, (του κροσσωτού άκρου) αλλά και στην ύπαρξη «έκτοπου» επιθηλιακού ιστού όπως στην περίπτωση της ενδομητρίωσης και των φωλεών/κύστεων Walthard. Σύμφωνα με την τελευταία ταξινόμηση του παγκόσμιου οργανισμού υγείας -WHO 4th Edition 2014, οι επιθηλιακοί όγκοι των ωοθηκών διακρίνονται σε 7 κατηγορίες. Στο σύστημα ταξινόμησης και σταδιοποίησης των όγκων TNM 8th edition, UICC 2017 μαζί με τα καρκινώματα των ωοθηκών ταξινομούνται επίσης τα καρκινώματα των σαλπίγγων και τα πρωτοπαθή καρκινώματα του περιτοναίου. Νέα μοριακά δεδομένα επιτρέπουν πλέον την ακριβέστερη τυποποίηση των όγκων αυτών, ενώ σε συνδυασμό και με την κατανόηση της ιστογένεσής τους, συνεπικουρούν στην αντιμετώπιση και την πρόληψη.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Καρκίνος ωοθηκών / σαλπιγγών / περιτοναίου / ιστοπαθολογία

Σύμφωνα με την τελευταία ταξινόμηση του παγκόσμιου οργανισμού υγείας -WHO 4th Edition 2014,[1] οι επιθηλιακοί όγκοι των ωοθηκών κατατάσσονται σε 7 κατηγορίες:

- Ορώδεις (Serous)
- Βλεννώδεις (Mucinous)
- Ενδομητριοειδείς (Endometrioid)
- Διαυγοκυτταρικοί (Clear cell)

Corresponding author
Ευαγγελία Κάβουρα, Ερυθρού Σταυρού 6, Μαρούσι Αττικής, Τηλ.: 6972222540, E-mail: evangeliakavoura@gmail.com

Πίνακας 1. Κριτήρια καθορισμού πρωτοπαθούς εστίας για τα υψηλής κακοηθείας ορώδη καρκινώματα (HGSC), CAP protocol 2017

ΚΡΙΤΗΡΙΑ	ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΕΣΤΙΑ
Παρουσία STIC	Σάλπιγγα[1]
Διηθητικό καρκίνωμα στη σάλπιγγα με ή χωρίς STIC	Σάλπιγγα[1]
Σάλπιγγα που συμμετέχει πλήρως ή μερικώς σε Σαλπιγγο-ωοθηκική μάζα	Σάλπιγγα[1]
Απουσία διηθητικού καρκινώματος ή STIC στη σάλπιγγα με παρουσία ωοθηκικής μάζας ή μικροσκοπικής ωοθηκικής συμμετοχής	Ωοθήκη[2]
Αμφότερες σάλπιγγες και ωοθήκες φυσιολογικές (πλήρως εξετασθείσες) με παρουσία περιτοναϊκού HGSC	Πρωτοπαθές περιτοναϊκό HGSC[3]
HGSC διαγνωσθέν σε μικρό δείγμα, περιτοναϊκή ή επιπλοϊκή βιοψία ή κυτταρολογικά	Σαλπιγγο-ωοθηκική[4]
Μετά από χημειοθεραπεία με υπολειμματική νόσο	Κριτήρια ως ανωτέρω
Μετά από χημειοθεραπεία χωρίς υπολειμματική νόσο	Σαλπιγγο-ωοθηκική

1. Άσχετα από την παρουσία ή το μέγεθος ωοθηκικής ή περιτοναϊκής μάζας. 2. Αμφότερες οι σάλπιγγες οφείλουν να εξετασθούν με το πρωτόκολλο SEE-FIM. Άσχετα από την παρουσία και το μέγεθος περιτοναϊκής μάζας. 3. Διάγνωση μόνο σε πρωτογενή χειρουργεία και προ χημειοθεραπείας. 4. Απαραίτητη η κλινικοπαθολογοανατομική συσχέτιση και η ανοσοϊστοχημική διερεύνηση προς αποκλεισμό άλλων μιμητών οντοτήτων όπως το ενδομητρικό ορώδες καρκίνωμα.

- Brenner
- Οροβλεννώδεις (Seromucinous)
- Αδιαφοροποίητοι (Undifferentiated)

Επιπροσθέτως στις επιθηλιακού τύπου κακοήθειες περιλαμβάνονται οι μικτοί όγκοι (καρκινοσάρκωμα), τα σωματικού τύπου καρκινώματα σε έδαφος τερατώματος και κάποιοι σπάνιοι όγκοι (αδενοκαρκίνωμα του αλληρείου δικτύου της ωοθήκης –rete ovary, νευροενδοκρινή καρκινώματα- μικροκυτταρικό πνευμονικού ή υπερασβεστιαιμικού τύπου), αν και η ιστογένεσή τους είναι ακόμη αβέβαιη, για τα τελευταία μάλιστα γίνεται λόγος για ένταξή τους στους όγκους εκ γεννητικών κυττάρων[2].

Στο σύστημα ταξινόμησης και σταδιοποίησης των όγκων TNM 8th edition, UICC 2017 μαζί με τα καρκινώματα των ωοθηκών ταξινομούνται επίσης τα καρκινώματα των σαλπίγγων:

- Χαμηλόβαθμα ορώδη
- Υψηλόβαθμα ορώδη
- Ενδομητριοειδή
- Αδιαφοροποίητα
- Βλεννώδη
- Μεταβατικού τύπου
- Διαυγοκυτταρικά

και τα πρωτοπαθή καρκινώματα του περιτοναίου:

- Χαμηλόβαθμα ορώδη
- Υψηλόβαθμα ορώδη

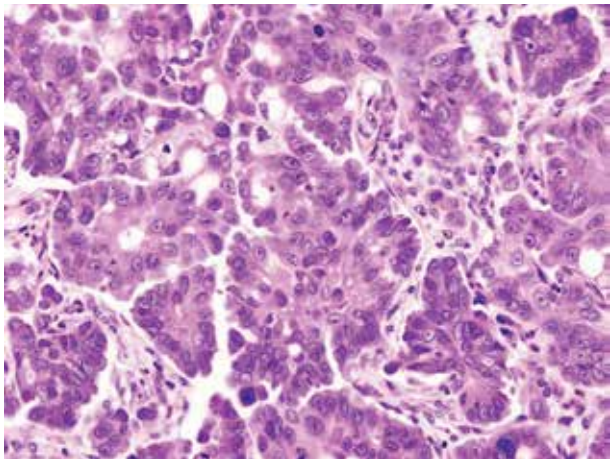
1. Ορώδεις όγκοι

Δύο κατηγορίες καρκινωμάτων συνιστούν αυτή την ομάδα, σύμφωνα με το δυαδικό μοντέλο καρκινογένεσης.

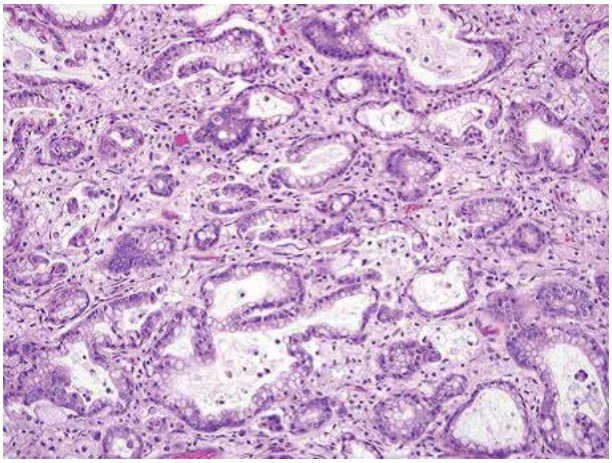
Ο **τύπος Ι** αφορά στα χαμηλού βαθμού κακοηθείας ορώδη καρκινώματα που συνήθως φέρουν μεταλλάξεις του KRAS και BRAF στο 50-60% των περιπτώσεων. Πρόδρομος αυτών των καρκινωμάτων θεωρούνται τα ορώδη κυσταδενώματα/κυσταδενοϊνώματα-αδενοϊνώματα για την προέλευση των οποίων αναζητούνται πλέον πρόδρομες υπερπλαστικές αλλοιώσεις στο σαλπιγγικό επιθήλιο και όχι οι μέχρι τώρα θεωρούμενες έγκλειστες κύστεις του ωοθηκικού παρεγχύματος[3, 4, 5].

Μακροσκοπικά οι όγκοι αυτοί είναι συνήθως αμφοτερόπλευροι με θηλωματώδη όψη[1,6].

Μικροσκοπικά χαρακτηρίζονται από ποικιλία αρχιτεκτονικών προτύπων θηλώδες και μικροθηλώδες (κεφαλή μέδουσας), αλλά και από μεμονωμένα κύτταρα και κυτταρικές φωλεές. Τα καρκινικά κύτταρα είναι μικρά, ομοιόμορφα με ή χωρίς εμφανές πυρήνιο και εμφανίζουν ήπια-μέτρια πυρηνική ατυπία, η δε μιτωτική δραστηριότητα είναι περιορισμένη (συνήθως



Εικόνα 1: *Υψηλόβαθμο ορώδες καρκίνωμα ωοθήκης*



Εικόνα 2: *Βλεννώδες καρκίνωμα ωοθήκης*

<2-3 μιτώσεις στα 10 HPF). Ανοσοϊστοχημικά το TP53 εμφανίζει εστιακή και ετερογενή χρώση (wild-type). Στην ομάδα αυτή κατατάσσονται και οι διηθητικές περιτοναϊκές εμφυτεύσεις[1, 6].

Ο **τύπος ΙΙ** αντιστοιχεί στα υψηλής κακοηθείας ορώδη καρκινώματα. Πρόδρομος αλλοίωση θεωρούνται πλέον τα ορώδη σαλπιγγικά ενδοεπιθηλιακά καρκινώματα (serous tubal intraepithelial carcinomas-STIC) του σαλπιγγικού επιθηλίου του κροσσωτού άκρου της σάλπιγγας. Πολύ συχνά είναι αδύνατο να διακριθεί η ακριβής πρωτοπαθής εστία ενός τέτοιου καρκινώματος μεταξύ ωοθήκης-σάλπιγγας-περιτοναίου (**Πίνακας 1**)[7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14]. Τα καρκινώματα αυτά χαρακτηρίζονται από μετάλλαξη του TP53 στο 96% των περιπτώσεων και εμφανίζονται τόσο σποραδικά όσο και σε οικογενείς μορφές σε φορείς των γεννητικών ή σωματικών μεταλλάξεων των γονιδίων BRCA1 και 2.

Μακροσκοπικά οι όγκοι αυτοί είναι συχνά αμφοτερόπλευροι, εξωφυτικοί με θηλωματώδη όψη, συμπαγείς-λευκόφαιοι ή/και κυστικοί με εκτεταμένη νέκρωση και αιμορραγία[1, 6].

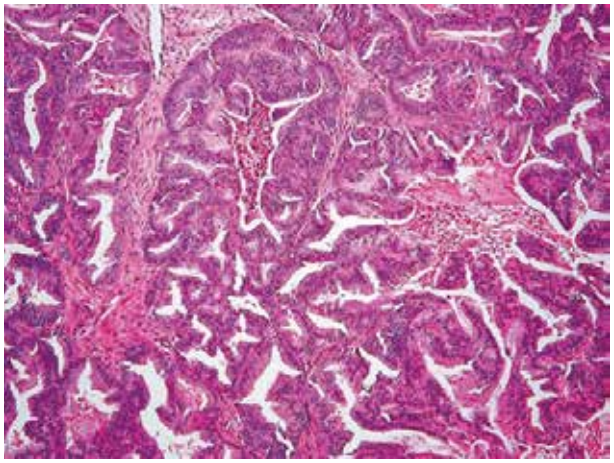
Μικροσκοπικά αποτελούνται από συμπαγείς αθροίσεις κυττάρων με σχισμοειδείς χώρους ανάμεσά τους, ενώ συχνά παρουσιάζουν θηλώδες, ηθμοειδές ή και αδενικό πρότυπο ανάπτυξης (**Εικόνα 1**). Τα καρκινικά κύτταρα φέρουν ευμεγέθεις βαθυχρωματικούς πυρήνες με προέχοντα ηωσινόφιλα πυρήνια και έντονο πολυμορφισμό, ενώ παρατηρούνται ψαμμώδη σωμάτια και εκτεταμένες νεκρώσεις[1, 6]. Χαρακτηριστική είναι η ανοσοϊστοχημική έκφραση του TP53 στα καρκινώματα αυτά που ακολουθεί δύο πρότυπα ενδεικτικά της υποκείμενης μετάλλαξης (mutation-type): 1) έντονη διάχυτη πυρηνική χρώση σε τουλάχιστον 60% των κυττάρων και 2) πλήρης απουσία χρώσης.

2. Βλεννώδεις όγκοι

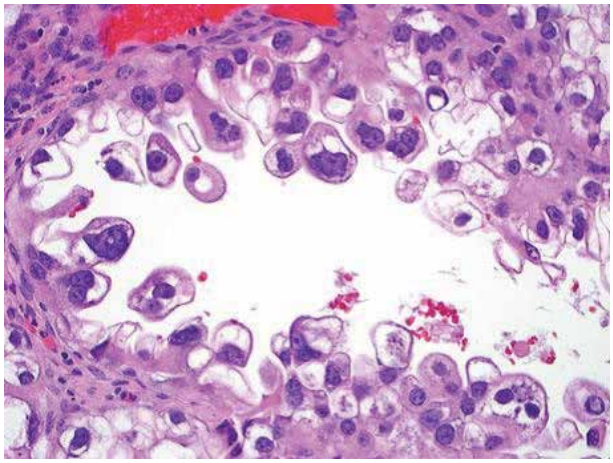
Τα καρκινώματα αυτά αποτελούνται από κύτταρα γαστρεντερικού τύπου με ενδοκυττάρια βλέννη (goblet cells). Ιστογενετικά θεωρείται πως προκύπτουν από το καλυπτικό επιθήλιο της ωοθήκης/έγκλειστες κύστεις κατόπιν μεταπλάσεως είτε από τις φωλεές Walthard. Σε κάποιες ωστόσο περιπτώσεις πρόδρομη αλλοίωση θεωρείται προϋπάρχον τεράτωμα ή όγκος Brenner[14, 15, 16]. Η συχνότερα ανιχνευόμενη γενετική αλλαγή στους βλεννώδεις όγκους είναι η μετάλλαξη του KRAS, ενώ αρκετά συχνά (15-20%) απαντάται ενίσχυση του c-erbB2 (HER2)[13].

Μακροσκοπικά πρόκειται για ευμεγέθεις όγκους, τυπικά μονόπλευρης εντόπισης, συμπαγείς και κυστικοί με ζελατινώδη όψη, που απαιτούν εκτενή δειγματοληψία (τομή ανά εκατοστό όγκου)[1, 6].

Μικροσκοπικά διακρίνονται δύο πρότυπα διήθησης (που μπορεί να συνυπάρχουν στον ίδιο όγκο): το απωθητικού τύπου πρότυπο (expansile) που χαρακτηρίζεται από συνωστισμό αδενικών σχηματισμών και ηθμών και το «διεισδυτικό» πρότυπο (destructive) που προσδιορίζεται από την παρουσία ανωμάλου σχήματος αδενικών σχηματισμών-φωλεών ή και μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων εντός δεσμοπλαστικού στρώματος. (**Εικόνα 2**). Μπορεί επίσης να συνυπάρχουν εστίες αναπλαστικού καρκινώματος που συχνά προσλαμβάνουν τη μορφή μικρών «τοιχωματικών» οζιδίων (mural nodules) με επιμέρους μορφολογικούς χαρακτήρες ραβδοειδείς,



Εικόνα 3: *Ενδομητριοειδές καρκίνωμα ωοθήκης*



Εικόνα 4: *Διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα ωοθήκης*

σαρκωματοειδείς ή πλειόμορφους[1, 6]. Συνήθως στα βλεννώδη καρκινώματα δεν προσδιορίζεται ο βαθμός κακοηθείας (grade), ωστόσο έχει προταθεί να χρησιμοποιείται το σύστημα βαθμονόμησης των ενδομητριοειδών καρκινωμάτων. Η παρουσία τοιχωματικών οζιδίων τα κατατάσσει εξ ορισμού στα υψηλού βαθμού κακοηθείας καρκινώματα[13].

Μείζονος σημασίας ζήτημα που τίθεται στην ομάδα αυτών των καρκινωμάτων είναι η σωστή διαφοροδιάγνωσή τους από τα μεταστατικά βλεννώδη καρκινώματα εκ του πεπτικού συστήματος που συχνά εμπλέκουν τις ωοθήκες μιμούμενα πρωτοπαθείς όγκους.

3. Ενδομητριοειδείς όγκοι

Τα καρκινώματα αυτά προσομοιάζουν με τα αντίστοιχα του ενδομητρίου με τα οποία και μοιράζονται κοινές μοριακές μεταβολές: μικροδορυφόρος αστάθεια (12-20%), μεταλλάξεις του PTEN (20%), του KRAS και του PIK3CA καθώς και η προσφατώς περιγραφείσα μετάλλαξή του ARID1A[13, 17]. Σε αρκετά μεγάλο ποσοστό (42%) σχετίζονται με ενδομητρίωση, η οποία ενοχοποιείται ως η πρόδρομη αλλοίωση για όλο το φάσμα των ενδομητριοειδών όγκων[18, 19, 20].

Μακροσκοπικά είναι όγκοι συμπαγείς και εν μέρει κυστικοί πληρούμενοι συνήθως από αιματηρό-σοκολατοειδές υλικό, ενώ συχνά εμφανίζουν νεκρώσεις[1, 6].

Μικροσκοπικά αποτελούνται από συνωστιζόμενους αδενικούς σχηματισμούς και ηθμούς ενώ μπορεί να παρατηρηθούν σωληνολαχνωτές δομές. (**Εικόνα 3**). Τα καρκινικά κύτταρα είναι ψηλά κυλινδρικά με πολυστιβάδωση, ωστόσο αναγνωρίζονται ενίοτε όλες οι πιθανές διαφοροποιήσεις που παρατηρούνται και στο ενδομήτριο: πλακώδης (30-50%), εκκριτική (30%), βλεννώδης, κροσσωτή, ηωσινοφιλική, του τύπου της γεννητικής χορδής-προσομοιάζον με όγκο Sertoli. Ο βαθμός κακοηθείας προσδιορίζεται με τα ίδια κριτήρια όπως στα ενδομητρικά ενδομητριοειδή καρκινώματα:<5% συμπαγές στοιχείο= Grade 1, 5-50% συμπαγές στοιχείο= Grade 2 και >50% συμπαγές στοιχείο= Grade 3. Όταν παρατηρείται σοβαρού βαθμού πυρηνική ατυπία σε κατά τα άλλα όγκους Grade 1 και 2, τότε ο βαθμός κακοηθείας αυξάνει κατά 1 (FIGO 1988 grading system)[1, 6].

4. Διαυγοκυτταρικοί όγκοι

Όγκοι χαρακτηριζόμενοι από τα ιδιαίτερης μορφολογίας διαυγή ή ηωσινοφιλά hobnail κύτταρα, ανήκουν, μαζί με τους ενδομητριοειδείς και τους οροβλεννώδεις όγκους, στα σχετιζόμενα με ενδομητρίωση νεοπλάσματα. Τα περισσότερα προκύπτουν απευθείας από άτυπη ενδομητίωση ενώ σε μικρότερο ποσοστό εικάζεται πως μεσολαβεί το στάδιο του διαυγοκυτταρικού αδενοϊνώματος και του άτυπου υπερπλαστικού (οριακής κακοήθειας) διαυγοκυτταρικού αδενοϊνώματος[21, 22]. Η συχνότερη μετάλλαξη είναι αυτή του ARID1A (46-57%) και ακολουθούν μεταλλάξεις του PIK3CA (40%) και του PTEN (8,3%),[1, 17, 20] επίσης παρατηρείται αύξηση του HNF 1 b[13].

Μακροσκοπικά είναι συνήθως μονόπλευρης εντόπισης όγκοι, με μέσο μέγεθος 15 εκ. σαρκώδους όψης, κυστικοί και σπάνια συμπαγείς με κυστικές περιοχές[1, 6].

Μικροσκοπικά, εμφανίζουν σωληνοκυστικό πρότυπο ανάπτυξης και πιο σπάνια συμπαγές ή και θηλώδες. (**Εικόνα 4)**. Τα καρκινικά κύτταρα είναι διαυγή ή ηωσινό-

φιλα (πλούσια σε γλυκογόνο: PAS+/PAS D sensitive) με πλειόμορφούς υπερχρωματικούς πυρήνες και έκκεντρο πυρήνιο, μορφολογία δίκην «καρφίδος»/hobnail. Το υπόστρωμα είναι τυπικά ινώδες και έντονα υαλοειδοποιημένο με σωμάτια υαλίνης (hyaline bodies)[1,6]. Τα καρκινώματα αυτά θεωρούνται εξ ορισμού υψηλόβαθμης κακοηθείας,[1, 23, 24].

5. Όγκοι Brenner

Οι όγκοι αυτοί χαρακτηρίζονται από μεταβατικού τύπου κύτταρα-προσομοιάζοντα με ουροθηλιακά, με τα οποία άλλωστε μοιράζονται κοινό ανοσοφαινότυπο: GATA3, CK7, p63, uroplakin, thrombomodulin[1, 25]. Η προέλευσή τους δεν είναι απόλυτα εξακριβωμένη, κάποιοι θεωρείται πως προέρχονται από τις φωλεές Walthard της ωοθήκης ή και των σαλπίγγων[26]. Πολύ συχνά οι όγκοι αυτοί συνυπάρχουν με βλεννώδεις όγκους, με τους οποίους εικάζεται πως σχετίζονται ιστογενετικά, ενώ αναφέρονται περιστατικά συνύπαρξης με τεράτωμα[1]. Το γενετικό τους προφίλ διαφέρει από αυτό των μεταβατικού τύπου καρκινωμάτων-τα οποία μορφολογικά και ανοσοφαινοτυπικά εντάσσονται μάλλον στα υψηλόβαθμα ορώδη καρκινώματα (μετάλλαξη του TP53)[27].

Μακροσκοπικά είναι όγκοι μεγάλου μεγέθους (μέσο μέγεθος 16-20 εκ.) συμπαγείς ή κυστικοί και σε ποσοστό 12% εντοπίζονται αμφοτερόπλευρα[1, 6].

Μικροσκοπικά αποτελούνται από ανώμαλου σχήματος φωλεές κακοήθων μεταβατικού τύπου κυττάρων με ή χωρίς πλακώδη διαφοροποίηση. Τα καρκινικά κύτταρα είναι έντονα άτυπα με αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα. Το υπόστρωμα είναι ινώδες-δεσμοπλαστικό[1, 6]. Μέχρι στιγμής δεν καταγράφονται κριτήρια κατάταξής τους σε βαθμούς κακοηθείας (grading system)[13].

6. Οροβλεννώδεις Όγκοι

Οι όγκοι αυτοί είναι οι μέχρι πρότινος φερόμενοι ως βλεννώδεις όγκοι ενδοτραχηλικού τύπου (WHO 1999) και χαρακτηρίζονται από την παρουσία όλων των τύπων μυλλεριανού επιθηλίου: κυρίως ορώδους και ενδοτραχηλικού-βλεννώδους, αλλά και ενδομητριοειδούς, διαυγοκυτταρικού, πλακώδους. Εντάχθηκαν στην τελευταία έκδοση της WHO 2014 ως ξεχωριστή κατηγορία[1, 28]. Ωστόσο οι μορφολογικοί, ανοσοφαινοτυπικοί και μοριακοί τους χαρακτήρες αλληλοεπικαλύπτονται με τις υπόλοιπες κατηγορίες καθιστώντας την ύπαρξή τους αμφιλεγόμενη[29, 30]. Ιστογενετικά σχετίζονται με ενδομητρίωση. Άλλωστε αυτό καταδεικνύει και το γενετικό προφίλ τους με τη συχνά απαντώμενη μετάλλαξη του ARID1A.

Μακροσκοπικά πρόκειται για αμφοτερόπλευρους συνήθως όγκους (πάνω από το 50% των περιπτώσεων), μονόχωρους ή πολύχωρους κυστικούς με συμπαγείς περιοχές και μέσο μέγεθος 12 εκ.[1, 6].

Μικροσκοπικά εμφανίζουν σύνθετο θηλώδες πρότυπο ανάπτυξης με συνοδό ηθμοειδές-συρρέον διηθητικό στοιχείο. Τα καρκινικά κύτταρα είναι ορώδους και βλεννώδους ενδοτραχηλικού τύπου, ωστόσο συνυπάρχουν συχνά και άλλοι τύποι μυλλεριανού επιθηλίου. Το υπόστρωμα είναι οιδηματώδες με παρουσία ουδετεροφίλων πολυμορφοπύρηνων κυττάρων[1, 6].

7. Αδιαφοροποίητοι όγκοι

Κακοήθεις επιθηλιακοί όγκοι που δεν εμφανίζουν διαφοροποίηση προς καμία κατηγορία μυλλεριανού και μη επιθηλίου. Ορισμένες περιπτώσεις έχουν συσχετιστεί με προϋπάρχον ενδομητριοειδές καρκίνωμα[1].

Μακροσκοπικά είναι συνήθως συμπαγείς μάζες με εκτεταμένες περιοχές νέκρωσης.

Μικροσκοπικά παρουσιάζουν συμπαγές-διάχυτο πρότυπο ανάπτυξης με φωλεές, χορδές καρκινικών κυττάρων ή και μεμονωμένα κακοήθη κύτταρα. Τα κύτταρα είναι εντόνως άτυπα, μονότονα και φτωχά σε συνοχή, με αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα[1, 6]. Θ

Take home messages

- Τα καρκινώματα των ωοθηκών αποτελούν την 5η συχνότερη αιτία θανάτου στις γυναίκες.
- Συνήθως αναπτύσσονται σε έδαφος προϋπάρχουσας καλοήθους αλλοίωσης. Ως εκ τούτου ο τακτός προληπτικός έλεγχος καθίσταται απαραίτητος.
- Νέα δεδομένα για την ιστογένεση και το μοριακό/γενετικό τους υπόβαθρο συνεπικουρούν στην ορθή διάγνωση/τυποποίησή τους και επομένως στη σωστή θεραπευτική προσέγγιση.

- Ορισμένα εξ αυτών, όπως τα υψηλόβαθμα ορώδη καρκινώματα, φέρουν συγκεκριμένη γονιδιακή σφραγίδα γεγονός που επιβάλλει τον έλεγχο/αντιμετώπιση των γυναικών φορέων των αντίστοιχων γονιδίων.
- Στη νέα ταξινόμηση της WHO 2014, μαζί με τα καρκινώματα των ωοθηκών κατατάσσονται επίσης τα καρκινώματα των σαλπίγγων και τα πρωτοπαθή καρκινώματα του περιτοναίου.

Histopathology of ovarian cancer and the new WHO classification of ovarian-fallopian tube and peritoneal cancer

The era of molecular medicine has led to a dramatic improvement in our understanding of the genetic events that give rise to different types of cancers. In the case of gynaecological malignancies and especially in cancers of the ovary/tube/peritoneum the changes in diagnostic surgical pathology, in conjunction with the molecular events observed during the pathogenesis indicate that high-grade serous ovarian carcinoma, clear cell carcinoma and endometrioid carcinoma primarily arise from tissues that are not normally present in the ovary. These histogenetic pathways are forming risk-reduction strategies for the prevention of ovarian and ovary-associated cancers and have highlighted the importance of the seemingly unique ovarian microenvironment. Appreciation of these new concepts will allow for a more rational approach to screening, treatment and prevention These factors can have a significant impact on reducing the mortality of this devastating disease.

KEYWORDS: Cancer of the ovaries/fallopian tubes/peritoneum/histopathology

References

1. WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs 4th edition 2014.
2. McCluggage WG, Witkowski L, Clarke BA, Foulkes WD. Clinical, morphological and immunohistochemical evidence that small-cell carcinoma of the ovary of hypercalcaemic type (SCCOHT) may be a primitive germ-cell neoplasm. Histopathology. 2017;70(7):1147-1154.
3. Wolsky RJ, Price MA, Zaloudek CJ, Rabban JT. Mucosal Proliferations in Completely Examined Fallopian Tubes Accompanying Ovarian Low-grade Serous Tumors: Neoplastic Precursor Lesions or Normal Variants of Benign Mucosa? Int J Gynecol Pathol. Ahead of print 2017 Jul 11.
4. Vang R, Shih IeM, Kurman RJ. Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms. Histopathology. 2013;62(1):44-58.
5. Koshiyama M, Matsumura N, Konishi I. Recent concepts of ovarian carcinogenesis: type I and type II Biomed Res Int. 2014;2014:934261.
6. Clement Ph, Young R. Atlas of Gynecologic Surgical Pathology 3d edition 2014 Elsevier.
7. Klotz DM, Wimberger P. Cells of origin of ovarian cancer: ovarian surface epithelium or fallopian tube? Arch Gynecol Obstet. Ahead of print 2017 Sep 23.
8. Kurman RJ. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 10:16-21.
9. Lin SF, Gerry E, Shih IM. Tubal origin of ovarian cancer - the double-edged sword of haemoglobin J Pathol. 2017;242(1):3-6.
10. Kroeger PT Jr, Drapkin R. Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer. Curr Opin Obstet Gynecol. 2017;29(1):26-34.

11. Kurman RJ, Shih IeM. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. Am J Pathol. 2016;186(4):733-47.
12. Singh N, Benson JL, Gan C, Anglesio M, Arora R, Faruqi AZ et al. Disease Distribution in Low-stage Tubo-ovarian High-grade Serous Carcinoma (HGSC): Implications for Assigning Primary Site and FIGO Stage. Int J Gynecol Pathol. Publish Ahead of Print 2017 Aug 4.
13. McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, Davidson B, Gilks CB, Hollema H et al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). Mod Pathol. 2015;28(8):1101-22.
14. Lim D1, Oliva E. Precursors and pathogenesis of ovarian carcinoma. Pathology. 2013;45(3):229-42.
15. Seidman JD, Khedmati F. Exploring the histogenesis of ovarian mucinous and transitional cell (Brenner) neoplasms and their relationship with Walthard cell nests: a study of 120 tumors. Arch Pathol Lab Med. 2008;132(11):1753-60.
16. Wang Y, Wu RC, Shwartz LE, Haley L, Lin MT, Shih IM et al. Clonality analysis of combined Brenner and mucinous tumours of the ovary reveals their monoclonal origin. J Pathol. 2015;237(2):146-51.
17. Maeda D, Shih IM. Pathogenesis and the role of ARID1A mutation in endometriosis-related ovarian neoplasms. Adv Anat Pathol. 2013;20(1):45-52.
18. Cochrane DR, Tessier-Cloutier B, Lawrence KM, Nazeran T, Karnezis AN, Salamanca C et al. Clear cell and endometrioid carcinomas: are their differences attributable to distinct cells of origin? J Pathol. 2017;243(1):26-36.
19. Kajihara H, Yamada Y, Shigetomi H, Higashiura Y, Kobayashi H. The dichotomy in the histogenesis of endometriosis-associated ovarian cancer: clear cell-type versus endometrioid-type adenocarcinoma. Int J Gynecol Pathol. 2012;31(4):304-1.
20. Gadducci A1, Lanfredini N, Tana R. Novel insights on the malignant transformation of endometriosis into ovarian carcinoma. Gynecol Endocrinol. 2014;30(9):612-7.
21. Zhao C1, Wu LS, Barner R. Pathogenesis of ovarian clear cell adenofibroma, atypical proliferative (borderline) tumor, and carcinoma: clinicopathologic features of tumors with endometriosis or adenofibromatous components support two related pathways of tumor development. J Cancer. 2011;2:94-106.
22. Scarfone G, Bergamini A, Noli S, Villa A, Cipriani S, Taccagni G et al. Characteristics of clear cell ovarian cancer arising from endometriosis: a two center cohort study Gynecol Oncol. 2014;133(3):480-4.
23. Yamamoto S, Kasajima A, Takano M, Yaegashi N, Fujiwara H, Kuzuya K et al. Validation of the histologic grading for ovarian clear cell adenocarcinoma: a retrospective multi-institutional study by the Japan Clear Cell Carcinoma Study Group. Int J Gynecol Pathol. 2011;30(2):129-38.
24. Yamamoto S, Tsuda H, Shimazaki H, Takano M, Yoshikawa T, Kuzuya K et al. Histological grading of ovarian clear cell adenocarcinoma: proposal for a simple and reproducible grouping system based on tumor growth architecture. Int J Gynecol Pathol. 2012;31(2):116-24.
25. Lang SM, Mills AM, Cantrell LA. Malignant Brenner tumor of the ovary: Review and case report. Gynecol Oncol Rep. 2017;22:26-31.
26. Roma AA, Masand RP. Ovarian Brenner tumors and Walthard nests: a histologic and immunohistochemical study. Hum Pathol. 2014;45(12):2417-22.
27. Ali RH, Seidman JD, Luk M, Kalloger S, Gilks CB. Transitional cell carcinoma of the ovary is related to high-grade serous carcinoma and is distinct from malignant brenner tumor. Int J Gynecol Pathol. 2012;31(6):499-506.
28. Taylor J, McCluggage WG. Ovarian seromucinous carcinoma: report of a series of a newly categorized and uncommon neoplasm. Am J Surg Pathol. 2015;39(7):983-92.
29. Kurman RJ, Shih IM. Seromucinous Tumors of the Ovary. What's in a Name? Int J Gynecol Pathol. 2016;35(1):78-81.
30. Rambau PF, McIntyre JB, Taylor J, Lee S, Ogilvie T, Sienko A et al. Morphologic Reproducibility, Genotyping, and Immunohistochemical Profiling Do Not Support a Category of Seromucinous Carcinoma of the Ovary. Am J Surg Pathol. 2017;41(5):685-695.

Κυτταρομειωτική χειρουργική θεραπεία για καρκίνο των ωοθηκών βασισμένη στο στάδο της νόσου

Βασίλειος Δ. Σιούλας
Γυναικολόγος Ογκολόγος (MSKCC/ESGO), Ιατρείο Γυναικολογικής Ογκολογίας, Νοσοκομείο ΜΗΤΕΡΑ (Όμιλος ΥΓΕΙΑ)

Περίληψη

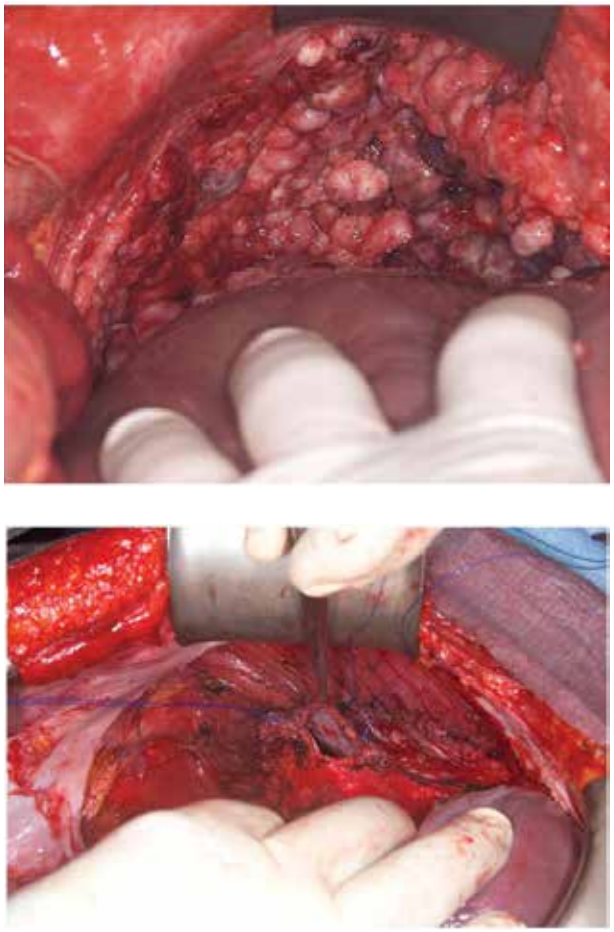
Η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών παρουσιάζεται όταν η νόσος είναι πλέον σε προχωρημένο στάδιο. Ο λεπτομερής κλινικός, εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχός τους είναι ιδιαίτερα σημαντικός για την αξιολόγηση της γενικότερης κατάστασης της υγείας τους και της έκτασης των πιθανών δευτεροπαθών εντοπίσεων. Οι επεμβάσεις σταδιοποίησης στα πρώιμα στάδια της νόσου (I-IIA) έχουν ως στόχο την αναγνώριση μικροσκοπικών εστιών, οι οποίες επιβάλλουν τη χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας και επιδρούν στην πρόγνωση των ασθενών. Η πρωτογενής κυτταρομειωτική επέμβαση αποτελεί τη θεραπεία εκλογής στα στάδια IIB-IIIB. Αντίθετα, αν πρόκειται για νόσο σταδίου IIIC και IV, η ιδανική θεραπευτική στρατηγική αποτελεί πεδίο επιστημονικής αντιπαράθεσης, με την πρωτογενή κυτταρομείωση ή τη χορήγηση νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας να προβάλουν ως οι πιθανές επιλογές. Σε κάθε περίπτωση, οι κυτταρομειωτικές επεμβάσεις πρέπει να έχουν ως απόλυτο στόχο την πλήρη εξαίρεση της νόσου. Σε αυτά τα πλαίσια, η διενέργειά τους από ομάδες εξειδικευμένων ιατρών σε κέντρα που έχουν την εμπειρία και τις κατάλληλες υποδομές να τις υποστηρίξουν είναι πολύ σημαντική.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Καρκίνος ωοθηκών / σταδιοποίηση / πρωτογενής κυτταρομειωτική επέμβαση / ενδιάμεση κυτταρομειωτική επέμβαση / υπολειμματική νόσος

Εισαγωγή

Ο καρκίνος των ωοθηκών αποτελεί το πιο συχνό αίτιο θανάτου από γυναικολογικές κακοήθειες στις ΗΠΑ[1]. Τα άτυπα συμπτώματα στα πρώιμα στάδια της νόσου, σε συνδυασμό με την απουσία αποτελεσματικών προγραμμάτων προσυμπτωματικού

Corresponding author
Βασίλειος Δ. Σιούλας, Δ/νση: Λεωφ. Βασιλίσσης Σοφίας 105-107 Αθήνα, ΤΚ 11521
Τηλ. επικοινωνίας: 2103006818, 6944311055, E-mail: vsioulas@gmail.com



Εικόνες 1-4: *Αφαίρεση περιτοναίου ΔΕ διαφράγματος σε καρκίνο ωοθηκών σταδίου IIIC (Οι φωτογραφίες είναι από το προσωπικό αρχείο του Dr. Dennis Chi – Head of Ovarian Cancer Surgery, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, NY, USA)*

ελέγχου στο γενικό πληθυσμό, έχουν ως αποτέλεσμα το 70% περίπου των περιστατικών να διαγιγνώσκονται σε προχωρημένα στάδια (III και IV)[2].

Η αρχική εκτίμηση των ασθενών έχει ως στόχο την αξιολόγηση της έκτασης της νόσου, που σε συνδυασμό με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ατομικού τους αναμνηστικού, θα καθορίσει την ενδεικνυόμενη θεραπευτική στρατηγική. Απαραίτητα στοιχεία της είναι η λεπτομερής κλινική εξέταση και ο απεικονιστικός έλεγχος (υπερηχογράφημα έσω γεννητικών οργάνων, MRI πυέλου, CT θώρακα, άνω και κάτω κοιλίας). Σημειώνεται πως η χορήγηση σκιαγραφικού (Per Os & IV αν πρόκειται για CT) είναι επιβεβλημένη, εκτός κι αν υπάρχει κάποια αντένδειξη με βάση το ιστορικό των ασθενών. Τέλος, οι καρκινικοί δείκτες (συνήθως CA-125, CEA, CA 19-9, AFP, LDH, hCG, inhibin B) προσανατολίζουν περαιτέρω ως προς την κακοήθη φύση ενός πυελικού όγκου και την ιστολογική ταυτοποίησή του, ενώ, κυρίως, συνεισφέρουν στην αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και την παρακολούθηση των ασθενών για τυχόν υποτροπή[2,3].

Στάδιο I και IIA

Στόχος των επεμβάσεων σταδιοποίησης της νόσου είναι η αποκάλυψη μικροσκοπικών μεταστάσεων, οι οποίες παρατηρούνται σχεδόν στο 30% των περιστατικών[2]. Κατά την είσοδο στην περιτοναϊκή

κοιλότητα, αναρροφάται ο πιθανός ασκίτης και αποστέλλεται προς κυτταρολογική εξέταση. Αν δεν υπάρχει ελεύθερο περιτοναϊκό υγρό, ο έλεγχος για κακοήθη κύτταρα γίνεται σε έκπλυμα της περιτοναϊκής κοιλότητας. Ακολουθεί η λεπτομερής εξέταση όλων των περιτοναϊκών επιφανειών. Σε περίπτωση που βρεθούν οζίδια ή συμφύσεις που θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν μεταστάσεις επιβάλλεται η εξαίρεσή τους. Διαφορετικά, λαμβάνονται τυχαίες βιοψίες από την πύελο, τις παρακολικές αύλακες και τις περιτοναϊκές επιφάνειες των διαφραγμάτων. Η αφαίρεση της μήτρας και των εξαρτημάτων, με ιδιαίτερη προσοχή για να μην ραγεί η κάψα του όγκου, είναι απαραίτητη. Η σταδιοποίηση του καρκίνου των ωοθηκών, επιπλέον, περιλαμβάνει την επιπλεκτομή, τουλάχιστον υφοκολικά, και τη συστηματική πυελική και παραορτική λεμφαδενεκτομή. Οι πυελικοί λεμφαδένες που πρέπει να εξαιρεθούν βρίσκονται κατά μήκος και προσθιοπλάγια των κοινών λαγόνιων αγγείων, κατά μήκος και επί τα εντός των έξω και έσω λαγόνιων αγγείων και στο θυροειδή βόθρο, τουλάχιστον προσθίως του θυροειδούς νεύρου. Από την άλλη πλευρά, τα άνω χειρουργικά όρια της παραορτικής λεμφαδενεκτομής πρέπει να εκτείνονται μέχρι την αριστερή νεφρική φλέβα[2,3].

Στις βασικές αρχές σταδιοποίησης του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών υπάρχουν ορισμένες εξαιρέσεις. Σε επιλεγμένες ασθενείς (χαμηλής κακοήθειας ορώδεις, ενδομητριοειδείς ή βλεννώδεις όγκοι σταδίου ΙΑ ή ΙC1), η διατήρηση του αναπαραγωγικού τους δυναμικού, εφ' όσον το επιθυμούν και είναι πλήρως ενημερωμένες για τα οφέλη και τους κινδύνους της απόφασής τους, είναι αποδεκτή[3]. Σε αυτές τις περιπτώσεις εκτελείται ετερόπλευρη σαλπιγγο-ωοθηκεκτομή, αντί της αφαίρεσης της μήτρας μετά των εξαρτημάτων. Όταν η ταχεία βιοψία είναι συμβατή με βλεννώδες καρκίνωμα, η αφαίρεση της σκωληκοειδούς απόφυσης είναι αναγκαία[2]. Αντίθετα, συνήθως δεν πραγματοποιείται πυελική και παραορτική λεμφαδενεκτομή[4]. Τέλος, πρέπει να τονιστεί πως οι επεμβάσεις σταδιοποίησης του καρκίνου των ωοθηκών, όταν προεγχειρητικά φαίνεται να περιορίζεται στις ωοθήκες ή στις σάλπιγγες, μπορούν να πραγματοποιηθούν λαπαροσκοπικά ή ρομποτικά από εξειδικευμένους Γυναικολόγους Ογκολόγους με την αντίστοιχη εμπειρία[2].

Στάδιο ΙΙΒ και IV

Τα ογκολογικά αποτελέσματα σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών που υποβάλλονται σε πρωτογενή κυτταρομειωτική επέμβαση (primary cytoreductive surgery) καθορίζονται από το μέγεθος του υπολειμματικού όγκου[5]. Παραδοσιακά, η χειρουργική θεραπεία θεωρείται ικανοποιητική (optimal) όταν αυτό δεν ξεπερνά το 1 cm[2,6]. Παρ' όλα αυτά, πολυάριθμες μελέτες έχουν επανειλημμένα δείξει ότι η μεγαλύτερη επιβίωση εξασφαλίζεται όταν η πρωτογενής κυτταρομείωση οδηγεί σε πλήρη -μακροσκοπικά- εξαίρεση της νόσου χωρίς την παρουσία υπολειμματικών βλαβών. (Non detectable Residual disease-RO)[6-11]. Αυτός πρέπει να είναι και ο απόλυτος στόχος της, όπως έχει γίνει, πλέον, ευρέως αποδεκτό[2,3,12].

Για την επιτυχή πρωτογενή κυτταρομείωση είναι απαραίτητη η μέση κάθετη λαπαροτομία. Στους χειρουργικούς χρόνους περιλαμβάνονται η αναρρόφηση του ασκίτη που ενδεχομένως να συνυπάρχει και η αφαίρεση της μήτρας, των εξαρτημάτων και του διηθημένου επιπλόου. Για την τελευταία μπορεί να απαιτηθεί η κινητοποίηση της ηπατικής και σπληνικής καμπής, καθώς και η απολίνωση των γαστροεπιπλοϊκών αγγείων. Επιμέρους επεμβάσεις που μπορεί να κριθούν απαραίτητες για την επίτευξη R0 είναι η εκτομή τμημάτων του παχέος ή/και λεπτού εντέρου, η σκωληκοειδεκτομή, η αφαίρεση του περιτοναίου από το διάφραγμα (με ή χωρίς μερική εκτομή του διαφράγματος – φωτογραφίες 1-4), τις παρακολικές αύλακες, τα πλάγια πυελικά τοιχώματα, την ουροδόχο κύστη και το δουγλάσειο, η σπληνεκτομή, η περιφερική παγκρεατεκτομή, η μερική γαστρεκτομή, η εκτομή τμημάτων του ήπατος, η χολοκυστεκτομή, και η μερική αφαίρεση της ουροδόχου κύστης ή η επανεμφύτευση του ουρητήρα. Όλοι οι διογκωμένοι ή ύποπτοι για μεταστάσεις λεμφαδένες θα πρέπει να αφαιρεθούν. Από την άλλη πλευρά, με βάση τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες, η πλήρης εξαίρεση των πυελικών και παραορτικών λεμφαδένων επιβάλλεται στα στάδια ΙΙΒ-ΙΙΙΒ[2,3]. Πιο πρόσφατα δεδομένα, όμως,

από την προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη LION (Lymphadenectomy In Ovarian Neoplasms) έδειξαν πως η συστηματική πυελική και παραορτική λεμφαδενεκτομή σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών σταδίου IIB-IV και, απεικονιστικά ή διεγχειρητικά, αρνητικούς λεμφαδένες δεν έχει θέση. Πιο συγκεκριμένα, αν και η πιθανότητα αναγνώρισης μικροσκοπικών λεμφαδενικών μεταστάσεων σε αυτές τις περιπτώσεις προσεγγίζει το 56%, ο λεμφαδενικός καθαρισμός δεν βελτιώνει τα ποσοστά επιβίωσης, ενώ αυξάνει τον κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών[13]. Η επίδραση που θα έχει η μοναδική τυχαιοποιημένη μελέτη που διερεύνησε το ρόλο της συστηματικής λεμφαδενεκτομής σε αυτό το κλινικό πλαίσιο στις διεθνείς συστάσεις μένει να διευκρινιστεί στο άμεσο μέλλον.

Είναι προφανές πως οι εκτεταμένες κυτταρομειωτικές επεμβάσεις σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών μπορεί να συνοδεύονται από μεγαλύτερη περιεγχειρητική νοσηρότητα. Σε μια αναδρομική μελέτη από τρία διαφορετικά νοσοκομεία, οι Aletti και συν. έδειξαν πως η νοσηρότητα και η θνητότητα σε διάστημα 30 ημερών και 3 μηνών από το χειρουργείο ήταν 18.4% και 4.5%, αντίστοιχα[14]. Παρ' όλα αυτά, σε ασθενείς με μεγάλο φορτίο νόσου, η πολυπλοκότητα της χειρουργικής θεραπείας συνδέεται με καλύτερες πιθανότητες επίτευξης R0, εξασφαλίζοντας έτσι καλύτερη ογκολογική πρόγνωση για τις ασθενείς[15,16].

Με βάση την προγνωστική αξία της πλήρους αφαίρεσης των δευτεροπαθών εστιών στον προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών (R0), πολλοί ειδικοί συνιστούν τη χορήγηση νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας (NACT), ακολουθούμενη από ενδιάμεση κυτταρομειωτική επέμβαση (interval cytoreductive surgery) στις περιπτώσεις που ο παραπάνω στόχος δεν είναι εφικτός[5,16]. Για την καλύτερη προεγχειρητική εκτίμηση της εξαιρεσιμότητας της νόσου και την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής έχουν προταθεί διάφοροι αλγόριθμοι, που ενίοτε περιλαμβάνουν εξετάσεις αίματος, απεικονιστικό έλεγχο και διαγνωστική λαπαροσκόπηση, με την τελευταία να υποστηρίζεται πλέον και από κλινική τυχαιοποιημένη μελέτη[5,17-19].

Τα ποσοστά επιβίωσης μετά από νεοεπικουρική χημειοθεραπεία και ενδιάμεση κυτταρομειωτική επέμβαση στον προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών έχουν καταγραφεί σε δύο κλινικές τυχαιοποιημένες μελέτες[20,21]. Σύμφωνα με αυτές, το ελεύθερο προόδου διάστημα της νόσου (progression-free survival – PFS) και η συνολική επιβίωση (overall survival – OS) των ασθενών ήταν 12 και 24-30 μήνες, αντίστοιχα (διάμεσες τιμές). Η εξασφάλιση R0 στο τέλος της ενδιάμεσης κυτταρομειωτικής επέμβασης αποτελούσε και πάλι τον πιο σημαντικό, ανεξάρτητο παράγοντα για τη συνολική επιβίωση των ασθενών[20]. Αν και τα προαναφερθέντα ογκολογικά αποτελέσματα δεν διέφεραν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό από αυτά που παρατηρήθηκαν στις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε πρωτογενή κυτταρομειωτική επέμβαση στα πλαίσια αυτών των μελετών, τα κριτήρια επιλογής των ασθενών και η χειρουργική ικανότητα και ομοιογένεια των συμμετεχόντων κέντρων αποτελούν πεδία αμφισβήτησης των συμπερασμάτων τους[2,22]. Πράγματι, πρόσφατη ανασκόπηση 24 μελετών σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών σταδίου III-IV και πλήρη εξαίρεση της νόσου στην πρωτογενή ή ενδιάμεση κυτταρομειωτική επέμβαση έδειξε ότι αυτές που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά εξ αρχής είχαν κατά δύο περίπου χρόνια καλύτερη επιβίωση[23]. Οριστικές απαντήσεις ως προς την ενδεδειγμένη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών αναμένεται να δώσει η πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη TRUST (Trial on Radical Upfront Surgery in Advanced Ovarian Cancer), που, ήδη, βρίσκεται σε εξέλιξη[24].

Βασικοί πυλώνες της ενδιάμεσης κυτταρομειωτικής επέμβασης αποτελούν η αφαίρεση της μήτρας μετά των εξαρτημάτων και του επιπλόου. Όλες οι περιτοναϊκές επιφάνειες πρέπει να εξεταστούν προσεκτικά και τυχόν αλλοιώσεις ή συμφύσεις που εγείρουν την υποψία μετάστασης να αφαιρεθούν. Η εκτομή των διογκωμένων η ύποπτων λεμφαδένων είναι απαραίτητη. Ακόμα κι αν λεμφαδένες με τα παραπάνω χαρακτηριστικά κατά την αρχική διάγνωση έχουν ανταποκριθεί στη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία, η αφαίρεσή τους θα πρέπει να εξετάζεται[2]. Με δεδομένο τα χαμηλά ποσοστά πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης της νόσου στη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία, η μετέπειτα χειρουργική επέμβαση ενδεχομένως να περιλαμβάνει κάποιες από τις εκτομές του

γαστρεντερικού συστήματος ή/και της άνω κοιλίας που περιγράφηκαν για την πρωτογενή κυτταρομειωτική επέμβαση[2,25]. Πρέπει να τονιστεί πως η ενδιάμεση κυτταρομειωτική επέμβαση πρέπει να πραγματοποιείται μετά από 3 ή 4 κύκλους νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας, εκτός από εξατομικευμένες περιπτώσεις, και εφ' όσον η νόσος δεν εξελίσσεται κατά τη διάρκειά της[2,3].

Συμπεράσματα

Η αντιμετώπιση του καρκίνου των ωοθηκών σταδίου I-IIIB είναι κατά κανόνα χειρουργική. Σε πιο προχωρημένα στάδια (IIIC και IV), η δυνατότητα πλήρους εξαίρεσης της νόσου, σε συνδυασμό με τις πιθανές επιπλοκές που αυτό μπορεί να συνεπάγεται και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ασθενών (π.χ. συννοσηρότητες, κατάσταση θρέψης ή επίπεδα αλβουμίνης ορού, παρουσία ασκίτη ή θρομβοεμβολικών επεισοδίων, BMI, performance status) θα πρέπει να συνεκτιμώνται[26]. Αν η επίτευξη R0 με αποδεκτή περιεγχειρητική νοσηρότητα θεωρείται εφικτή, η πρωτογενής κυτταρομειωτική επέμβαση είναι η προτιμητέα θεραπευτική στρατηγική[2,3,26]. Σε κάθε περίπτωση, οι ιδιαίτερες χειρουργικές δεξιότητες που απαιτούν οι κυτταρομειωτικές επεμβάσεις (πρωτογενείς και ενδιάμεσες) στον προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών επιβάλλουν τη διενέργειά τους από ομάδες εξειδικευμένων ιατρών σε κέντρα που έχουν την εμπειρία και τις κατάλληλες υποδομές για να τις υποστηρίξουν[27-29]. Θ

Take home messages

- Η αντιμετώπιση του καρκίνου των ωοθηκών σταδίου I-IIIB είναι κατά κανόνα χειρουργική.
- Η θεραπευτική στρατηγική στα στάδια IIIC-IV καθορίζεται με βάση την εξαιρεσιμότητα της νόσου, την αναμενόμενη περιεγχειρητική νοσηρότητα και τη γενικότερη κατάσταση των ασθενών.
- Απόλυτος στόχος των κυτταρομειωτικών επεμβάσεων είναι η πλήρης εξαίρεση των μακροσκοπικών εστιών της νόσου (R0).
- Για την επιτυχή κυτταρομείωση απαιτείται η διαχείριση των ασθενών από ομάδες εξειδικευμένων ιατρών σε κέντρα με αντίστοιχη εμπειρία.

Cytoreductive surgery for ovarian cancer based on the stage of the disease

Synopsis

The majority of ovarian cancer patients will present at an advanced stage. Their initial work-up includes a detailed clinical examination, laboratory and imaging studies. The results of the above investigations are used to determine the condition of the health of the patients and the extend of the disease parameters that should be taken into account when formulating the therapeutic plan. Staging procedures, aiming to detect occult metastases, are the mainstay of treatment at the initial stages of ovarian cancer (I-IIA). In case of presumed stage IIB-IIIB disease, primary cytoreductive surgery should be routinely offered. On the other hand, the optimal management of stages IIIC and IV ovarian cancer is currently under debate. Two randomized controlled trials pointed out that the administration of neoadjuvant chemotherapy followed by interval cytoreductive surgery is not inferior to primary

cytoreduction. Factors related to patients' selection and surgical comprehensiveness might have undermined the prognosis of participants treated with the latter. In any event, the ultimate goal of cytoreductive surgery should be the resection of all macroscopic disease. In order to achieve this target patients with advanced ovarian cancer should be referred to high-volume centers and subspecialists able to perform complex procedures.

KEYWORDS: Ovarian cancer / staging / primary cytoreductive surgery / interval cytoreductive surgery / residual disease

References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017;67:7-30.
2. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer, including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Version 2.2017. Available at http://www.nccn.org.
3. ESGO. Ovarian Cancer Surgery Guidelines. Available at http://www.esgo.org.
4. Ledermann JA, Luvero D, Shafer A, O'Connor D, Mangili G, Friedlander M, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (CGIG) consensus review for mucinous ovarian carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2014;24:S14-9.
5. Nick AM, Coleman RL, Ramirez PT, Sood AK. A framework for a personalized surgical approach to ovarian cancer. Nat Rev Clin Oncol 2015;12:239-245.
6. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? Gynecol Oncol 2006;103:559-564.
7. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. Obstet Gynecol 2006;107:77-85.
8. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. J Clin Oncol 2002;20:1248-1259.
9. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). Cancer 2009;115:1234-1244.
10. Winter WE, 3rd, Maxwell GL, Tian C, Sundborg MJ, Rose GS, Rose PG, et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2008;26:83-89.
11. Sioulas VD, Schiavone MB, Kadouri D, Zivanovic O, Roche KL, O'Cearbhaill R, et al. Optimal primary management of bulky stage IIIC ovarian, fallopian tube and peritoneal carcinoma: Are the only options complete gross resection at primary debulking surgery or neoadjuvant chemotherapy? Gynecol Oncol 2017;145:15-20.
12. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, duBois A, Friedlander M, Ledermann J, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. Int J Gynecol Cancer 2011;21:750-755.
13. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. LION: lymphadenectomy in ovarian neoplasms. ASCO Annual Meeting 2017. Abstract 5500.

14. Aletti GD, Santillan A, Eisenhauer EL, Hu J, Aletti G, Podratz KC, et al. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. Gynecol Oncol 2007;107:99-106.
15. Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 2007;197:e1-7.
16. Horowitz NS, Miller A, Rungruang B, Richard SD, Rodriguez N, Bookman MA, et al. Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GOG 182. J Clin Oncol 2015;33:937-943.
17. Gomez-Hidalgo NR, Martinez-Cannon BA, Nick AM, Lu KH, Sood AK, Coleman RL, et al. Predictors of optimal cytoreduction in patients with newly diagnosed advanced-stage epithelial ovarian cancer: Time to incorporate laparoscopic assessment into the standard of care. Gynecol Oncol 2015;137553-558.
18. Rutten MJ, van Meurs HS, van de Vrie R, Gaarenstroom KN, Naaktgeboren CA, van Gorp T, et al. Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductice surgery in patients with advanced ovarian cancer: a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2017;35:613-21.
19. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. Ann Surg Oncol 2006;13:1156-61.
20. Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. N Engl J Med 2010;363:943-953.
21. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advancer ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet 2015;386:249-57.
22. Chi DS, Musa F, Dao F, Zivanovic O, Sonoda Y, Leitao MM, et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). Gynecol Oncol 2012;124:10-14.
23. Chiva L, Lapuente F, Castellanos T, Alonso S, Gonzalez-Martin A. What Should We Expect After a Complete Cytoreduction at the Time of Interval or Primary Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer? Ann Surg Oncol 2016;23:1666-1673.
24. AGO Study Group. Trial on radical upfront surgery in advanced ovarian cancer (TRUST). Available at http://www.clinicaltrials.gov.
25. Petrillo M, Zannoni GF, Tortorella L, Pedone Anchora L, Salutari V, Ercoli A, et al. Prognostic role and predictors of complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary unresectable ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 2014;211: 632.e1-8.
26. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cilby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2016;34:3460-73.
27. Chang SJ, Bristow RE, Chi DS, Cliby WA. Role of aggressive surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. J Gynecol Oncol 2015;26:336-342.
28. Cowan RA, O'Cearbhaill RE, Gardner GJ, Levine DA, Roche KL, Sonoda Y, et al. Is it time to centralize ovarian cancer care in the United States? Ann Surg Oncol 2016;23:989-93.
29. ESGO. Advanced (Stage III and IV) Ovarian Cancer Surgery Quality Indicators. Available at http://www.esgo.org.

Χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα για καρκίνο των ωοθηκών ανάλογα με το στάδιο της νόσου

Χρίστος Α. Παπαδημητρίου, MD, PhD
Παθολόγος-Ογκολόγος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Υπεύθυνος Ογκολογικής Μονάδας «Αρεταίειου» Νοσοκομείου

Περίληψη

Ο επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών είναι η συνηθέστερη αιτία θανάτου από γυναικολογικό καρκίνο. Τα βασισμένα σε πλατίνη και ταξάνη σχήματα είναι το πρότυπο της επικουρικής χημειοθεραπείας στα πρώιμου σταδίου νεοπλάσματα αλλά και της θεραπείας πρώτης γραμμής στο προχωρημένο νόσημα. Μολονότι η συστηματική αγωγή μπορεί να θεραπεύσει πολλές ασθενείς αρχικών σταδίων οι περισσότερες γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών θα παρουσιάσουν πολλές υποτροπές με ολοένα μικρότερα χρονικά διαστήματα ελεύθερα προόδου νόσου. Οι θεραπευτικές επιλογές για τις γυναίκες σε υποτροπή εξαρτώνται από το χρονικό διάστημα, το οποίο έχει παρέλθει από την ολοκλήρωση της αγωγής πρώτης γραμμής. Ο βασισμένος στην πλατίνη διπλός συνδυασμός προτιμάται στον πλατινο-ευαίσθητο υποτροπιάζοντα καρκίνο. Από την άλλη μεριά, η αποτελεσματικότητα των επιλογών στην ανθεκτική στην πλατίνη υποτροπή είναι σαφέστατα πιο περιορισμένη και κατά συνέπεια η ποιότητα ζωής της ασθενούς έχει βαρύνουσα σημασία στην όποια θεραπευτική απόφαση. Τέλος, οι νεότερες στοχευμένες θεραπείες, όπως τα αντι-αγγειογενετικά φάρμακα ή οι αναστολείς της PARP, συνεισφέρουν στη βελτίωση της επιβίωσης.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών / πλατίνη / ταξάνη / εισαγωγική χημειοθεραπεία / bevacizumab / PARP αναστολείς

Εισαγωγή

Ο επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών (ΕΚΩ) είναι η πρώτη αιτία θανάτου από γυναικολογική κακοήθεια και πέμπτος, κατά σειρά θνητότητας, μεταξύ όλων των κακοήθων νεοπλασμάτων στις γυναίκες[1,2]. Οι κυριότεροι ιστολογικοί τύποι είναι ορώ-

Corresponding author
Χρίστος Α. Παπαδημητρίου, Λεωφ. Βασιλίσσης Σοφίας 76, 11528 Αθήνα, E-mail: chr_papadim@yahoo.gr

δη καρκινώματα (70% των περιπτώσεων) χαμηλού (Grade 1) ή υψηλού βαθμού κακοήθειας (Grade 3), ενδομητριοειδή, βλεννώδη και διαυγοκυτταρικά καρκινώματα[3]. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων ο ΕΚΩ διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο (FIGO III ή IV). Δεδομένα τυχαιοποιημένων επιδημιολογικών μελετών δεν υποστηρίζουν τη χρήση προσυμπτωματικών εξετάσεων για τη διάγνωση της νόσου στον γενικό πληθυσμό σε πρώιμο στάδιο, ενώ η παρακολούθηση των υψηλού κινδύνου γυναικών (εκείνες με *BRCA* μεταλλάξεις ή θετικό οικογενειακό ιστορικό) με την παρακολούθηση του CA-125 και ενδοκολπικό υπερηχογράφημα δεν έχει τεκμηριωθεί προοπτικά[4-6].

Μετεγχειρητική χημειοθεραπεία (χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής)

Με εξαίρεση τις ασθενείς με καλά διαφοροποιημένα (Grade 1) ενδομητριοειδή νεοπλάσματα σταδίων ΙΑ και ΙΒ, χημειοθεραπεία χορηγείται σε όλες τις άλλες περιπτώσεις. Πρακτικά χρησιμοποιείται ο συνδυασμός πακλιταξέλης 175 mg/m^2 (σε τρίωρη iv έγχυση) και καρβοπλατίνης AUCX5 ή 6 (σε ωριαία iv έγχυση), ανά 3 εβδομάδες ή εκείνος της πακλιταξέλης 80 mg/m^2 (σε ωριαία iv έγχυση) τις ημέρες 1, 8, 15 και καρβοπλατίνης AUCX5 ή 6 (σε ωριαία iv έγχυση), την ημέρα 1, επίσης ανά 3 εβδομάδες.[5,7] Τα δύο αυτά χημειοθεραπευτικά σχήματα, ενώ δεν διαφέρουν από πλευράς αποτελεσματικότητας (ιδίως όταν συγχορηγείται bevacizumab) παρουσιάζονται με διαφορετικές τοξικότητες[8]. Στις ασθενείς σταδίων ΙΑ και ΙΒ, Grade 3, μπορεί να δοθούν 3 ή 4 κύκλοι χημειοθεραπείας, ενώ για τις υπόλοιπες συνιστώνται 6 κύκλοι[9,10]. Επί συγκεκριμένων ενδείξεων, όπως σοβαρού βαθμού αλλεργικές αντιδράσεις στην πακλιταξέλη ή σημαντική νευροτοξικότητα, η καρβοπλατίνη μπορεί να συνδυασθεί με δοσεταξέλη 60 έως 75 mg/m^2, ανά τρεις εβδομάδες,[11] ενώ επί σοβαρών συννοσηροτήτων μπορεί να δοθεί μονοθεραπεία με καρβοπλατίνη. Αξίζει να σημειωθεί, ότι τα διάφορα χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα έχουν και διαφορετικό profile τοξικότητας: εκείνο της πακλιταξέλης/καρβοπλατίνης συνοδεύεται από αισθητικού τύπου περιφερική νευροπάθεια, ο συνδυασμός δοσεταξέλης/καρβοπλατίνης κυρίως από ουδετεροπενία και η εβδομαδιαία πακλιταξέλη από αναιμία[5,6,11]. Στα στάδια ΙΙΙ και IV προστίθεται στη συστηματική αγωγή το μονοκλωνικό αντίσωμα bevacizumab (έναντι του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα-VEGF), συγχορηγούμενο αρχικά με τη χημειοθεραπεία και κατόπιν μόνο του, κάθε 3 εβδομάδες και μέχρι συμπληρώσεως ενός έτους αγωγής[12-14]. Τέλος, επιλεγμένες ασθενείς προχωρημένων σταδίων, στις οποίες επιτεύχθηκε R0 εκτομή (optimal debulking, βέλτιστη ογκομείωση) μπορεί να λάβουν χημειοθεραπεία με πακλιταξέλη και σισπλατίνη σε συνδυασμό ενδοπεριτοναϊκό και ενδοφλέβιο. Η ενδοπεριτοναϊκή αγωγή οδηγεί σε καλύτερες επιβιώσεις, όμως συνοδεύεται από σημαντικές χειρουργικές επιπλοκές[15-17].

Εισαγωγική χημειοθεραπεία (neoadjuvant chemotherapy, NACT) και ενδιάμεση ογκομειωτική επέμβαση (interval debulking)

Θα πρέπει να υπογραμμισθεί, πως ο βασικός χειρουργικός στόχος στον καρκίνο ωοθηκών είναι η επίτευξη RO (Residual zero-RO) εκτομής ή αλλιώς βέλτιστης ογκομείωσης (optimal debulking), δηλ. η παραμονή μόνο μικροσκοπικής υπολειπόμενης νόσου, κάτι που αποτελεί -ανεξαρτήτως ιστολογίας- και τον σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα[18]. Όταν τούτο θεωρείται ανέφικτο με το πρωτογενές χειρουργείο, πρακτικά σε ασθενείς σταδίων ΙΙΙ και IV, μπορεί να δοθούν αρχικά έως 3 κύκλοι εισαγωγικής χημειοθεραπείας με πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη[19,20]. Έτσι με τη φαρμακευτικά προκαλούμενη μείωση του φορτίου της νόσου, είναι δυνατόν να επιτευχθεί κατά την ενδιάμεση ογκομειωτική επέμβαση ο προαναφερθείς βασικός χειρουργικός στόχος. Μετεγχειρητικά χορηγούνται άλλοι 3 κύκλοι χημειοθεραπείας και προστίθεται επίσης το bevacizumab. Τα βασικότερα εργαλεία για την εκτίμηση της πιθανότητας R0 εκτομής είναι η λαπαροσκόπηση (θεωρείται αδύνατη η βέλτιστη ογκομείωση, όταν η λαπαροσκοπική βαθμολογία κατά Fagotti είναι ≥8) ή η μικρολαπαροτομία (minilaparotomy), ενώ σημαντική απεικονιστική βοήθεια προσφέρει η μαγνητική τομογραφία κοιλίας με σκιαγραφικό. Ο ρόλος του PET-CT scan δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί στην εκτίμηση της πιθανότητας βέλτιστης ογκομείωσης[21,22].

Οι ασθενείς, που αντιμετωπίζονται με ενδιάμεση

ογκομειωτική επέμβαση, παρουσιάζονται με λιγότερες χειρουργικές επιπλοκές, ενώ οι επιβιώσεις είναι κατ' αρχήν ισοδύναμες με εκείνες του πρωτογενούς χειρουργείου[19,20]. Είναι αναγκαίο να αναγνωρισθούν οι ασθενείς εκείνες, που θα ωφελούντο περισσότερο από την εισαγωγική χημειοθεραπεία. Παράλληλα δεν θα πρέπει να παραβλέπεται η πιθανή μεταβολή της βιολογίας της νόσου από την κατ' αρχήν (εισαγωγική) έκθεση σε χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, αλλά και της στέρησης μιας ογκομειωτικής επέμβασης σε όσες εμφανίζουν πρωτοπαθή χημειοαντοχή.

Παρακολούθηση ασθενών με χειρουργηθέντα ΕΚΩ και διαχείριση των γυναικών με αύξηση του CA-125 μόνο

Η παρακολούθηση των ασθενών χωρίς ένδειξη νόσου μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής γίνεται ανά 2-4 μήνες τα πρώτα 2 έτη, ανά 3-6 μήνες τα επόμενα 3 έτη και κατόπιν ετήσια. Συνιστάται η ολοκλήρωση του προσδιορισμού του γενετικού κινδύνου. Όσον αφορά τον έλεγχο, αυτός περιλαμβάνει την πλήρη φυσική και ιδίως την πυελική κλινική εξέταση, τη μέτρηση του CA-125 και οποιουδήποτε άλλου δείκτη ήταν αρχικά αυξημένος, τον πλήρη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο και την αξονική ή μαγνητική τομογραφία κοιλίας/πυέλου/θώρακα ή την PET-CT τομογραφία αναλόγως των κλινικών ενδείξεων.

Όταν κατά την παρακολούθηση διαπιστωθεί αύξηση του CA-125, χωρίς να αναδεικνύονται παθολογικά ευρήματα στην αξονική ή μαγνητική τομογραφία, τότε αυτή θα πρέπει να επιβεβαιωθεί σε μια δεύτερη μέτρηση μετά τέσσερις εβδομάδας, ούτως ώστε να τεκμηριωθεί μια βιοχημική υποτροπή της νόσου. Η βιοχημική αυτή υποτροπή συνήθως προηγείται 2-6 μήνες της κλινικής (συμπτωματικής) υποτροπής και δεν απαιτεί κατ' ανάγκη την άμεση έναρξη χημειοθεραπείας δεύτερης γραμμής, αφού ο χειρισμός αυτός δεν αυξάνει την επιβίωση των ασθενών σε σύγκριση με την έναρξη της χημειοθεραπείας, όταν η νόσος καταστεί συμπτωματική. Στη φάση αυτή οι ασθενείς μπορούν να λάβουν είτε ταμοξιφένη είτε άλλους παράγοντες με ορμονική δράση (λετροζόλη κ.λπ.), που έχουν συγκεκριμένη δραστικότητα στην υποτροπή της νόσου[25].

Θεραπευτική προσέγγιση στην πρώτη υποτροπή

Η πρόγνωση και οι θεραπευτικοί χειρισμοί εξαρτώνται άμεσα από τον χρόνο εμφάνισης της υποτροπής/προόδου της νόσου. Την χείριστη εξ όλων πρόγνωση έχουν οι ασθενείς, των οποίων η νόσος προοδεύει, ενώ είναι υπό χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής και εκείνες με πρόοδο νόσου σε διάστημα <6 μηνών από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής (πρωτοπαθώς ανθεκτική στην πλατίνη νόσος). Εδώ συνιστάται η συμμετοχή σε κλινική μελέτη (ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι αντι-αγγειογενετικοί παράγοντες, οι PARP αναστολείς, οι επιγενετικοί αναστολείς και οι ανοσοθεραπευτικές προσεγγίσεις) ή χορήγηση μη πλατινούχου σκευάσματος (λιποσωμική δοξορουμπικίνη, τοποτεκάνη, από του στόματος ετοποσίδη, γεμσιταμπίνη, εβδομαδιαία πακλιταξέλη κ.λπ.) ή απλώς υποστηρικτική αγωγή. Η αγωγή της ανθεκτικής νόσου με τους προαναφερθέντες, γνωστούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες μπορεί να δώσει ανταποκρίσεις κυμαινόμενες περί το 20%, ενώ η προσθήκη του pazopanib (από του στόματος χορηγούμενος μικρομοριακός αναστολέας της αγγειογένεσης) στην εβδομαδιαία πακλιταξέλη βελτιώνει τα αποτελέσματα. Άλλοι παράγοντες, που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σ' αυτή την κατηγορία ασθενών, περιλαμβάνουν τα αλκυλιωτικά (κυκλοφωσφαμίδη, ιφωσφαμίδη, μελφαλάνη), την ιρινοτεκάνη, τη nab-πακλιταξέλη, βινορελμπίνη, καπεσιταμπίνη κ.λπ.[26,27]

Στις ασθενείς, οι οποίες υποτροπιάζουν σε διάστημα >6 μηνών από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής, δηλ. είναι ελεύθερες νόσου για ένα ικανοποιητικό χρονικό διάστημα, μπορεί κατ' αρχήν να διερευνηθεί η πιθανότητα δευτερογενούς ογκομειωτικής επέμβασης, επειδή η επίτευξη R0 εκτομής φαίνεται πως συνδέεται με μεγαλύτερη επιβίωση[28]. Όσον αφορά τη χημειοθεραπεία, προτιμώμενοι συνδυασμοί είναι εκείνοι της καρβοπλατίνης και πακλιταξέλης, καρβοπλατίνης και λιποσωμικής δοξορουμπικίνης, καρβοπλατίνης και δοσεταξέλης ή γεμσιταμπίνης και αναλόγου πλατίνης. Στην επιλογή του σχήματος ιδιαίτερο ρόλο παίζει η οφειλόμενη στην πακλιταξέλη υπολειμματική νευροτοξικότητα της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής[27]. Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει για τις υποτροπές μεταξύ 6 και 12 μηνών, όπου ο συνδυασμός λιποσωμικής

δοξορουμπικίνης και τραμπεκτεδίνης έχει ιδιαίτερη θεραπευτική θέση,[29] ενώ οι γυναίκες με *BRCA* μεταλλάξεις ωφελούνται από την αγωγή συντήρησης με olaparib (αναστολέας της PARP, δηλ. της πολυADP-ριβοζο πολυμεράσης) μετά την ανταπόκριση στη βασισμένη στην πλατίνη χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής[30]. Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η προσθήκη του bevacizumab στη χημειοθεραπεία, εφ' όσον το μονοκλωνικό αντίσωμα δεν είχε συγχορηγηθεί με τη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής. Δύο τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει όφελος από την προσθήκη του στη χημειοθεραπεία, όχι μόνο δεύτερης αλλά και μεταγενέστερων γραμμών, σε ασθενείς τόσο με ευαίσθητη, όσο και ανθεκτική στην πλατίνη νόσο. Όμως θα πρέπει να σταθμισθούν με προσοχή οι ανεπιθύμητες ενέργειές του[13].

Θεραπευτική προσέγγιση στη δεύτερη και πλέον υποτροπή

Και εδώ κομβικό θεραπευτικό ρόλο έχει, εάν η υποτροπή παρουσιάζεται σε διάστημα μεγαλύτερο ή μικρότερο των 6 μηνών από την ολοκλήρωση της προηγούμενης, βασισμένης στην πλατίνη χημειοθεραπείας (δευτεροπαθώς ανθεκτική στην πλατίνη νόσος). Σε κάθε περίπτωση, οι επιλογές στη θεραπεία δεν διαφέρουν από αυτές, οι οποίες έχουν εκτεθεί στην αγωγή της πρώτης υποτροπής[5,7,27].

Οι ασθενείς, οι οποίες δεν ανταποκρίθηκαν σε 2 διαδοχικά χημειοθεραπευτικά σχήματα, είναι απίθανο να ωφεληθούν από ένα τρίτο σχήμα. Η ακτινοθεραπεία μπορεί να έχει θέση -στα πλαίσια της ανακουφιστικής αγωγής μόνο- σε πολύ επιλεγμένες ασθενείς. Ένα ιδιαίτερο πρόβλημα συνιστά η εμφάνιση αλλεργίας στην καρβοπλατίνη (η πιθανότητα αυξάνεται αυξανομένου του αριθμού χορηγήσεων του φαρμάκου) και μάλιστα στις γυναίκες, που παραμένουν ευαίσθητες στα πλατινούχα ανάλογα. Μια αποδεκτή λύση είναι η εφαρμογή πρωτοκόλλων απευαισθητοποίησης. Θ

Take home messages

- Η βασισμένη σε πλατίνη και ταξάνη θεραπεία πρώτης γραμμής είναι «the preferred therapeutic option» στον επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών.
- Στα προχωρημένα στάδια η εισαγωγική χημειοθεραπεία μπορεί να επιτρέψει τη βέλτιστη χειρουργική ογκομείωση.
- Η επιλογή της συστηματικής θεραπείας κατά την υποτροπή της νόσου εξαρτάται από την ευαισθησία στην πλατίνη (>6 μηνών από την ολοκλήρωση της αγωγής πρώτης γραμμής).
- Νεότερες στοχευμένες θεραπείες (αντι-αγγειογενετικά φάρμακα, αναστολείς της PARP κ.λπ.) συνεισφέρουν στη βελτίωση της επιβίωσης.

Chemotherapeutic protocols for ovarian cancer based on the stage of the disease

Synopsis

Epithelial ovarian cancer (EOC) is the commonest cause of gynaecological cancer-associated death. Platinum and taxane based regimens constitute the preferred therapeutic option for adjuvant treatment in early-stage EOC and first-line therapy for advanced stage disease. Studies to define the optimal

scheduling, timing and route of administration are ongoing. Although this treatment can be curative for most patients with early stage disease, most women with advanced disease will develop many episodes of recurrent disease with progressively shorter disease-free intervals. Treatment options for women with relapsed disease depend on the time that has elapsed since the administration of the first-line therapy. Platinum-based doublet chemotherapy is preferred for women with platinum-sensitive recurrent cancer. In platinum-resistant relapsed EOC, options are much more limited. In these cases a number of factors, such as symptoms, performance status,anticipated toxicity and quality of life, have to be taken into consideration very seriously prior to initiation of a certain chemotherapeutic regimen. Targeted treatments such as antiangiogenic drugs or PARP inhibitors offer potential for improved survival.

KEYWORDS: Epithelial ovarian cancer / platinum / taxane / chemotherapy / PARP inhibitors / bevacizumab

References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017 Jan;67(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21387. Epub 2017 Jan 5.
2. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: ovarian cancer. https://seer.cancer.gov/statfacts /html/ovary.html. Accessed January 20, 2017.
3. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. Ann Oncol. 2012 Sep;23 Suppl 10:x111-7.
4. Jelovac D, Armstrong DK. CA Cancer J Clin. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. 2011 May-Jun;61(3):183-203. doi: 10.3322/caac.20113. Epub 2011 Apr 26.
5. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. Lancet. 2014 Oct 11;384(9951):1376-88. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62146-7. Epub 2014 Apr 21.
6. Menon U, Griffin M, Gentry-Maharaj A. Ovarian cancer screening--current status, future directions. Gynecol Oncol. 2014 Feb;132(2):490-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.11.030. Epub 2013 Dec 3.
7. Webber K, Friedlander M. Chemotherapy for epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017 May;41:126-138. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.11.004. Epub 2016 Nov 23.
8. Chan JK, Brady MF, Penson RT, Huang H, Birrer MJ, Walker JL, et al. Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. N Engl J Med. 2016 Feb 25;374(8):738-48. doi: 10.1056/NEJMoa1505067.
9. Bell J, Brady MF, Young RC, Lage J, Walker JL, Look KY, et al; Gynecologic Oncology Group. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study.Gynecol Oncol. 2006 Sep;102(3):432-9. Epub 2006 Jul 24.
10. Bamias A, Papadimitriou C, Efstathiou E, Rodolakis A, Vlahos G, Voulgaris Z, et al. Four cycles of paclitaxel and carboplatin as adjuvant treatment in early-stage ovarian cancer: a six-year experience of the Hellenic Cooperative Oncology Group. BMC Cancer. 2006 Sep 25;6:228.
11. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al; Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2004 Nov 17;96(22):1682-91.
12. Eskander RN, Tewari KS. Incorporation of anti-angiogenesis therapy in the management of advanced ovarian carcinoma--mechanistics, review of phase

III randomized clinical trials, and regulatory implications. Gynecol Oncol. 2014 Feb;132(2):496-505. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.11.029. Epub 2013 Dec 3.

13. Rossi L, Verrico M, Zaccarelli E, Papa A, Colonna M, Strudel M, et al. Bevacizumab in ovarian cancer: A critical review of phase III studies. Oncotarget. 2017 Feb 14;8(7):12389-12405. doi: 10.18632/oncotarget.13310.
14. Chase DM, Chaplin DJ, Monk BJ. The development and use of vascular targeted therapy in ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2017 May;145(2):393-406. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.01.031. Epub 2017 Feb 24.
15. Rothenberg ML, Liu PY, Braly PS, Wilczynski SP, Hannigan EV, Wadler S, et al. Combined intraperitoneal and intravenous chemotherapy for women with optimally debulked ovarian cancer: results from an intergroup phase II trial. J Clin Oncol. 2003 Apr 1;21(7):1313-9.
16. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al; Gynecologic Oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med. 2006 Jan 5;354(1):34-43.
17. Smith HO, Moon J, Wilczynski SP, Tiersten AD, Hannigan EV, Robinson WR, et al. Southwest Oncology Group Trial S9912: intraperitoneal cisplatin and paclitaxel plus intravenous paclitaxel and pegylated liposomal doxorubicin as primary chemotherapy of small-volume residual stage III ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2009 Aug;114(2):206-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.04.023. Epub 2009 May 23.
18. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A meta-analysis. J Clin Oncol. 2002;20:1248-1259.
19. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. N Engl J Med. 2010;363:943–953.
20. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): An open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2015;386:249–257.
21. Addley H, Moyle P, Freeman S. Diffusion-weighted imaging in gynaecological malignancy. Clin Radiol. 2017 Nov;72(11):981-990. doi: 10.1016/j.crad.2017.07.014. Epub 2017 Aug 23.
22. Fagotti A, Perelli F, Pedone L, Scambia G. Current Recommendations for Minimally Invasive Surgical Staging in Ovarian Cancer. Curr Treat Options Oncol. 2016 Jan;17(1):3. doi: 10.1007/s11864-015-0379-8.
23. Miller RE, Rustin GJ. How to follow-up patients with epithelial ovarian cancer. Curr Opin Oncol. 2010 Sep;22(5):498-502. doi: 10.1097/CCO.0b013e32833ae8b6.
24. Rustin, GJS, van der Burg, MEL, Griffin, CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al; MRC OV05; EORTC 55955 investigators. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. Lancet. 2010; 376: 1155–1163.
25. Papadimitriou CA, Markaki S, Siapkaras J, Vlachos G, Efstathiou E, Grimani I, et al. Hormonal therapy with letrozole for relapsed epithelial ovarian cancer. Long-term results of a phase II study. Oncology. 2004;66(2):112-7.
26. Oronsky B, Ray CM, Spira AI, Trepel JB, Carter CA, Cottrill HM. A brief review of the management of platinum-resistant-platinum-refractory ovarian cancer. Med Oncol. 2017 Jun;34(6):103. doi: 10.1007/s12032-017-0960-z. Epub 2017 Apr 25.
27. Fung-Kee-Fung M, Oliver T, Elit L, Oza A, Hirte HW, Bryson P. Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer. Curr Oncol. 2007 Oct;14(5):195-208.
28. Du Bois A, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Greggi S, et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. J Clin Oncol 2017 35:15_suppl, 5501-5501.
29. Colombo N. Optimizing treatment of the partially platinum-sensitive ovarian cancer patient. Future Oncol. 2013 Dec;9(12 Suppl):19-23. doi: 10.2217/fon.13.206.
30. Wiggans AJ, Cass GK, Bryant A, Lawrie TA, Morrison J.Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 20;(5):CD007929. doi: 10.1002/14651858.CD007929.pub3.

Υποτροπιάζων καρκίνος ωοθηκών. Ποιά είναι η ενδεδειγμένη αντιμετώπιση;

Πολυξένη Βανακάρα, Αλέξανδρος Δαπόντε
Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Περίληψη

Ο καρκίνος των ωοθηκών εμφανίζεται, συνήθως, σε μεγάλες ηλικίες και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ο ρόλος της χειρουργικής εξαίρεσης στις υποτροπές της νόσου παραμένει ασαφής. Κατά γενικό κανόνα, η δευτερογενής κυτταρομείωση είναι κατάλληλη μόνο για γυναίκες με υποτροπή που εμφανίζεται μετά τους έξι μήνες από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας και η επιβίωση των ασθενών αυτών αυξάνεται μόνο όταν επιτευχθεί πλήρης εκτομή του όγκου. Χειρουργικές προσπελάσεις en-block πρέπει να προτιμούνται. Στα πλαίσια χειρουργείου υποτροπής σαν παρηγορική θεραπεία συνιστάται αποφυγή πολυάριθμων εντερικών αναστομόσεων και να προτιμάται η ειλεοστομία/κολοστομία.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Καρκίνος ωοθηκών / κυτταρομείωση / πρόγνωση / επιβίωση / υποτροπή / χειρουργική αντιμετώπιση

Περίπου οι μισές γυναίκες που διαγιγνώσκονται με καρκίνο των ωοθηκών είναι 60 ετών και άνω. Ο πιο συχνός υπότυπος καρκίνου των ωοθηκών είναι ο επιθηλιακός που αντιστοιχεί σε 90% των πρωτοπαθών ωοθηκικών καρκίνων. Στην Ευρώπη 37-41% των γυναικών με καρκίνο των ωοθηκών ζουν πέντε χρόνια μετά την διάγνωση. Από τα στοιχεία της American Cancer Society 21.980 νέες περιπτώσεις με καρκίνο των ωοθηκών διαγιγνώσθηκαν στις Ηνωμένες Πολιτείες για το 2014[1].

Παρά τη βελτίωση της συνολικής επιβίωσης, ένα ποσοστό ασθενών με προχωρημένο στάδιο, μετά την αρχική θεραπεία υποτροπιάζει και εκτιμάται ότι ανέρχεται σε 70% των περιπτώσεων[2]. Σε αντί-

Corresponding author
Αλέξανδρος Δαπόντε, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, 41110 Λάρισα Τηλ.: 2413502795, 2413502796,
E-mail: daponte@med.uth.gr

θεση με τον πρωτοπαθή καρκίνο των ωοθηκών η αξία και ο ρόλος του χειρουργείου στις υποτροπές παραμένει ασαφής καθώς δεν έχουν διεξαχθεί αντίστοιχες προοπτικές μελέτες. Διάφοροι συγγραφείς δημοσίευσαν αναδρομικές μελέτες που κατέδειξαν όφελος στην πρόγνωση σε δευτερογενή και τριτογενή κυτταρομείωση που επιτύγχανε την πλήρη εκτομή του όγκου[3,4].

Σε περιπτώσεις καρκίνου των ωοθηκών με γρήγορη υποτροπή (επανεμφάνιση καρκίνου εντός 6 μηνών από την προηγούμενη χημειοθεραπεία) που κατηγοριοποιείται ως χημειοανθεκτικότητα στην πλατίνη, η προτεινόμενη αντιμετώπιση είναι χημειοθεραπεία με ένα μόνο φάρμακο (single agent chemotherapy). Στους ασθενείς αυτούς δεν έχει αποδειχθεί όφελος επιβίωσης με χειρουργική κυτταρομείωση με ελάχιστες εξαιρέσεις. Η μέση επιβίωση είναι 8-9 μήνες, ακόμη και σε εξειδικευμένα κέντρα, η πλήρης κυτταρομείωση επιτυγχάνεται μόλις στο 30% με υψηλή θνησιμότητα και νοσηρότητα.

Αντίθετα σε ασθενείς που υποτροπιάζουν σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από την χημειοθεραπεία τους, επιτυγχάνεται σε εξειδικευμένες χειρουργικές ομάδες στατιστικά σημαντικό όφελος διαστήματος ελεύθερου νόσου και συνολικής επιβίωσης μετά το χειρουργείο αν επιτευχθεί πλήρης κυτταρομείωση και με ικανοποιητική μετεγχειρητική θνησιμότητα και θνητότητα[5].

Ακόμη και σε αυτές τις περιπτώσεις κλινικοί ερευνητές, αναφέρουν ποσοστά μετεγχειρητικής νοσηρότητας που ανέρχονται στο επίπεδο του 20% (6-8). Το ποσοστό αυτό όταν το αξιολογούμε με την προοπτική του βεβαρημένου ιστορικού των συγκεκριμένων ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των πολλαπλών προηγούμενων κυτταροτοξικών θεραπειών και πολλαπλών χειρουργικών επεμβάσεων, δεν μπορεί να θεωρηθεί απροσδόκητα υψηλό. Πρέπει να τονιστεί ότι αυτό επιτυγχάνεται σε κέντρα που αντιπροσωπεύουν εξειδικευμένα κέντρα αναφοράς για χειρουργική επέμβαση καρκίνου των ωοθηκών, υπογραμμίζοντας για άλλη μια φορά τη στενή συσχέτιση της χειρουργικής αριστείας και της χαμηλής μετεγχειρητικής νοσηρότητας[9,10].

Ένα σημαντικό μειονέκτημα των περισσότερων αξιολογήσεων του ρόλου των χειρουργικών επεμβάσεων σε υποτροπή καρκίνου ωοθηκών είναι ο αναδρομικός και μη συστηματικός χαρακτήρας της αξιολόγησης των δεδομένων, με αποτέλεσμα την πλήρη έλλειψη διαφάνειας των ενδείξεων χειρουργικής επέμβασης και των κριτηρίων που χρησιμοποιούνται για την επιλογή των βέλτιστων υποψηφίων.

Παραθέτοντας τις σπουδαιότερες από αυτές ξεκινάμε με μια αναδρομική μελέτη που δημοσιεύθηκε το 1989, όπου 33 ασθενείς με προοδευτική ή σταθερή νόσο υπεβλήθησαν σε δευτερογενή κυτταρομείωση. Όλες οι ασθενείς είχαν υποβληθεί αρχικά σε σταδιοποίηση, κυτταρομείωση και χημειοθεραπεία. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν σημαντικό όφελος για τις ασθενείς με προοδευτική νόσο παρά μόνο στις ασθενείς με υπολλειπόμενη νόσο μικρότερη του 1 cm μετά τη δευτερογενή κυτταρομείωση. Επιπροσθέτως, άλλα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με στατιστικά σημαντική αύξηση της επιβίωσης καθώς και μεγαλύτερη πιθανότητα επιτυχούς κυτταρομείωσης ήταν ηλικία μικρότερη από τα 55 έτη, χρονικό διάστημα από την αρχική διάγνωση μέχρι το δεύτερο χειρουργείο μεγαλύτερο των 12 μηνών και η πλήρης ανταπόκριση μετά την χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με σισπλατίνη[9,10].

Σε μια μεγαλύτερη μελέτη και σε ένα σύνολο 240 ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών φάνηκε ότι η απουσία ασκίτου, η χημειοευαισθησία στην πλατίνα, το αρχικό στάδιο της νόσου μικρότερο του 4 και η ικανοποιητική κυτταρομείωση στο αρχικό χειρουργείο συσχετίζονται μακροπρόθεσμα με καλύτερη πρόγνωση μετά από δευτερογενή κυτταρομείωση[10]. Σε μια επίσης αναδρομική μελέτη το χειρουργείο μετά από την πρώτη υποτροπή φαίνεται να συνδυάζεται με όφελος όσον αφορά την επιβίωση μόνο όταν μπορεί να επιτευχθεί πλήρης εκτομή και αφαίρεση της βλάβης. Η περιτοναϊκή καρκινωμάτωση αποτελεί αρνητικό παράγοντα για πλήρη εκτομή της νόσου χωρίς όμως να επηρεάζει την πρόγνωση στις περιπτώσεις ικανοποιητικής κυτταρομείωσης[11].

Μελετήθηκαν επίσης οι προγνωστικοί παράγοντες σχετικά με την πλήρη εκτομή του όγκου στην πρώτη υποτροπή σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών. Οι ασθενείς που πληρούσαν δύο από τα παρακάτω τρία κριτήρια που ειναι, η πλήρης εκτομή

του όγκου, η καλή γενική κατάσταση και η απουσία ασκίτη φαίνεται να είχαν καλύτερη επιβίωση[12].

Επιπροσθέτως έγινε προσπάθεια δημιουργίας ενός μοντέλου κινδύνου και ενός scoring system για την πιθανή πρόβλεψη των ασθενών που θα έχουν όφελος από την δευτερογενή κυτταρομείωση. Μελετήθηκαν δεδομένα από 1075 ασθενείς με υποτροπή του καρκίνου των ωοθηκών. Στο 40% των ασθενών αυτών πραγματοποιήθηκε πλήρης κυτταρομείωση. Το στάδιο κατά FIGO, η παρουσία υπολειμματικής νόσου μετά το πρώτο χειρουργείο, το διάστημα ελεύθερο νόσου και η παρουσία ασκίτη ήταν οι μεταβλητές που μελετήθηκαν[13].

Στην εφαρμογή των παραπάνω κριτηρίων στηρίζεται μια μεγάλη προοπτική πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη The European Trial. Το DESKTOP 1 trial χρησιμοποίησε την διαστρωμάτωση κινδύνου με τις παραπάνω παραμέτρους για να προβλεφθεί η δυνατότητα πλήρους εκτομής του καρκίνου, στην υποτροπή[11]. Στη συνέχεια η μελέτη DESKTOP 2 σχεδιάσθηκε για να επαληθευθεί η χρησιμότητα των παραπάνω κριτηρίων στα πλαίσια μιας προοπτικής τυχαιοποιημένης μελέτης[14]. Το μοντέλο αυτό μπορεί να βοηθήσει στην επιλογή των ασθενών που θα έχουν όφελος από την δευτερογενή κυτταρομείωση και χρησιμοποιήθηκε στην μελέτη AGO-OVAR DESKTOP 3[15]. Σε αυτήν την πιο πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη του γερμανικού ομίλου AGO, DESKTOP III, που αποτελέσματα της αναφέρθηκαν σαν ASCO abstract το 2017, 407 ασθενείς με υποτροπή και πλατινοευαίσθητη νόσο τυχαιοποιήθηκαν στα δύο σκέλη της μελέτης που στοχεύει στην επικύρωση για πρώτη φορά της προεγχειρητικής βαθμολογίας AGO για τον προσδιορισμό των «βέλτιστων» υποψηφίων για δευτερογενή κυτταροδιαμόρφωση, οι οποίοι θα επωφεληθούν από μια χειρουργική προσέγγιση. Με την επιλογή των ασθενών για χειρουργείο με τα κριτήρια αυτά το διάστημα ελεύθερο υποτροπής ήταν στατιστικά σημαντικό 14 μήνες χωρίς χειρουργείο και 19.6 με χειρουργείο (HR: 0.66, 95%CI 0.52-0.83, p<0.001).

Όφελος από το χειρουργείο είχε η ομάδα των ασθενών στην οποία πραγματοποιήθηκε πλήρης εκτομή του όγκου, εύρημα που δείχνει την σημαντική αξία της σωστής επιλογής του κέντρου στο οποίο θα αντιμετωπισθούν οι ασθενείς αυτές καθώς και την αναγκαιότητα της χρήσης του AGO scoring system[15].

Μια περαιτέρω προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη της ομάδας GOG (GOG 213) ελέγχει, επιπροσθέτως, το ρόλο του bevacizumab στη δευτερεύουσα ρύθμιση: οι ασθενείς είναι στρωματοποιημένοι στο αν είναι ή όχι χειρουργικοί υποψήφιοι. Εάν οι ασθενείς που κατατάσσονται και θεωρούνται χειρουργικοί υποψήφιοι, τυχαιοποιούνται για χειρουργική επέμβαση ή όχι χειρουργική επέμβαση, ακολουθούμενη από τυχαιοποίηση στη χημειοθεραπεία. Συγκεκριμένα εάν οι ασθενείς τυχαιοποιηθούν σε μη χειρουργική επέμβαση, στη συνέχεια τυχαιοποιούνται τυχαία σε καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη ή καρβοπλατίνη / πακλιταξέλη και bevacizumab. Αναμένονται τα αποτελέσματα. Και οι δύο αυτές δοκιμές, όταν ολοκληρωθούν, θα βοηθήσουν στον προσδιορισμό του ρόλου του χειρουργείου της δευτερογενούς κυτταρομείωσης σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Πρέπει επίσης να διαχωριστεί το χειρουργείο στην υποτροπή του καρκίνου ωοθηκών που γίνεται σε ευαίσθητους σε χημειοθεραπεία με πλατίνα όγκους και αποσκοπεί σε πλήρη εκτομή του όγκου (cytoreduction surgery) από αυτό που γίνεται παρηγορικά με σκοπό την βελτίωση της ποιότητας ζωής της ασθενούς (palliative surgery).

Ο ρόλος του χειρουργείου στα πλαίσια ανακουφιστικής επέμβασης είναι λιγότερο ξεκάθαρος. Συνιστάται προσπάθεια αφαίρεσης en-block και αποφυγή πολυάριθμων εντερικών αναστομώσεων και να προτιμάται η ειλεοστομία/κολοστομία σαν παρηγορική θεραπεία.

Συμπερασματικά το παρηγορικό χειρουργείο για απόφραξη του εντέρου σε ασθενείς με υποτροπή του καρκίνου των ωοθηκών σχετίζεται με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα κυρίως όταν επιχειρηθεί σε επείγουσα βάση. Η παρηγορική χειρουργική θεραπεία μπορεί να επιτευχθεί σε σχεδόν τα δύο τρίτα των περιπτώσεων ακόμη και σε έκτακτο χειρουργείο αλλά είναι λιγότερο πιθανή σε ασθενείς με ασκίτη[16]. Θ

Take home messages

- Σε αντίθεση με τον πρωτογενή καρκίνο των ωοθηκών, η αξία της χειρουργικής επέμβασης σε υποτροπιάζουσες περιπτώσεις παραμένει ασαφής.
- Δεν υπάρχει θέση για χειρουργείο κυτταρομείωσης σε ασθενείς με «ανθεκτικότητα στην πλατίνη» (υποτροπή σε λιγότερο από 6 μήνες) εκτός από την παρηγορητική χειρουργική θεραπεία.
- Εξατομικευμένη αντιμετώπιση είναι καθοριστική καθώς νεώτερες χημειοθεραπείες επιτρέπουν νέες στοχευμένες προσεγγίσεις για υποτροπή καρκίνου σε καρκίνο ωοθηκών που κατατάσονται σαν «ανθεκτικότητα στην πλατίνη».

Recurrent ovarian cancer. Which is the evidence based approach?

Synopsis

Ovarian cancer is the sixth most common type of cancer in women and the sixth most common cause of cancer death in women. Ovarian cancer is predominantly a disease of older, postmenopausal women. In contrast to primary ovarian cancer, the value of surgery in relapsed cases remains unclear. The scientific data,so far. suggest that secondary cytoreductive surgery is indicated mainly in women who have recurrence of the ovarian tumour after at least 6 months from the completion of the initial chemotherapy.In these cases,if the resection is complete, the survival rate is improved.

KEYWORDS: Ovarian cancer / chemotherapy / recurrence / advanced stage

References

1. American Cancer Society. When cancer doesn't go away. 2014 Available at: http://www.cancer.org/treatment/survivorshipduringandaftertreatment/ when-cancer-doesnt-go-away.
2. National Cancer Institute. Recurrent or persistent ovarian epithelial cancer treatment. 2014. Available at http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/ treatment/ovarianepithelial/HealthProfessional/page6.
3. Leitao MM, Kardos S, Barakat RR, Chi DS. Tertiary cytoreduction in patients with recurrent ovarian carcinoma. Gynecol Oncol. 2004;95:181-8.
4. Fotopoulou C, Richter R, Braicu IE, Schmidt SC, Neuhaus P, Lichtenegger W, et al. Clinical outcome of tertiary surgical cytoreduction in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. Ann Surg Oncol. 2011;18:49-57.
5. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope RC, Wilson TO, et al. Quality improvement in the surgical approach to advanced ovarian cancer: the Mayo Clinic experience. J Am Coll Surg. 2009;208:614-20.
6. Shih KK, Chi DS, Barakat RR, Leitao MM. Tertiary cytoreduction in patients with recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: an updated series. Gynecol Oncol. 2010;117:330-5.
7. Shih KK, Chi DS, Barakat RR, Leitao MM. Beyond tertiary cytoreduction in patients with recurrent

epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. Gynecol Oncol. 2010;116:364-9.
8. Fotopoulou C, Zang R, Gultekin M, Cibula D, Ayhan A, Liu D, et al. Value of tertiary cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer: an international multicenter evaluation. Ann Surg Oncol. 2013;20: 1348-54.\
9. Sehouli J, Richter r, Braicu EI, Buhling KJ, Bahra M, Neuhauw P, et al. Role of secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer relapse: who will benefit? A systematic analysis of 240 consecutive patients. J Surg Oncol. 2010;102: 656-62.
10. Fotopoulou C, Savvatis K, Kosian P, Braicu IE, Papanikolau G, Pietzner K et al. Quaternary cytoreductive surgery in ovarian cancer: does surgical effort still matter? Br J Cancer 2013;108:32-8.
11. Harter P, Hahmann M, Luck HJ, Poelcher M, Wimberger P, Ortmann O, et al. Surgery for recurrent ovarian cancer: role of peritoneal carcinomatosis: exploratoty analysis of the DESKTOP 1. Trial about risk factors, surgical implications, and prognostic value of peritoneal carcinomatosis, Ann Surg Oncol. 2009;16:1324-30.
12. Zang RY, Harter P, Chi DS, Sehouli J, Jiang R, Trope CG, et al. Predictors of survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery based on the pooled analysis of an international collaborative cohort. Br J Cancer. 2011;105:890-6.
13. Tian WJ, Chi DS, Sehouli J, Trope CG, Jiang R, Ayahan A, et al. A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection. Ann Surg Oncol. 2012;19:597-604.
14. Harter P, Sehouli J, Reuss A, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. Int J Gynecol Cancer 2011;21:289–95.
15. Du Bois A, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, et. al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. ASGO ANNUAL MEETING 2017 abstract 5501. MAY 2017 JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY
16. Kolomainen DF, Daponte A, Barton DP, Pennert K, Ind TE, Bridges JE et al. Outcomes of surgical management of bowel obstruction in relapsed epithelial ovarian cancer (EOC). Gynecol Ocol 2012;125:31-6.

Ο ρόλος της ανοσοθεραπείας στον καρκίνο των ωοθηκών

Ευάγγελος Καραμητρούσης[1], Ειρήνη Μπιζιώτα[2], Ιωάννα Μπαλγκουρανίδου[3], Στυλιανός Κακολύρης[4]
[1]Ειδικευόμενος Παθολογικής Ογκολογίας, Πανεπιστημιακή Ογκολογική Κλινική Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης.
[2]Πανεπιστημιακή Υπότροφος, Πανεπιστημιακή Ογκολογική Κλινική Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης.
[3]Βιολόγος, Πανεπιστημιακή Ογκολογική Κλινική Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης
[4]Καθηγητής Κλινικής Ογκολογίας, Διευθυντής Πανεπιστημιακής Ογκολογικής Κλινικής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης.

Περίληψη

Ο επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών, είναι ένα συχνό νεόπλασμα με καλή πρόγνωση, όταν διαγιγνώσκεται σε πρώιμα στάδια. Ο χρόνος μέχρι την υποτροπή, μετά από χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, αποτελεί το σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα. Φαίνεται ότι ο καρκίνος των ωοθηκών, μπορεί να αναγνωρίζεται και να αντιμετωπίζεται από το ανοσοποιητικό σύστημα. Στη διαδικασία αυτή, σημαντικό ρόλο κατέχουν τα κυτταροτοξικά και ρυθμιστικά Τ λεμφοκύτταρα του οργανισμού. Πιο συγκεκριμένα, τα μόρια PD-1 που εκφράζονται στα κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα και PD-L1 που εκφράζονται στα καρκινικά κύτταρα, έχουν ήδη αποτελέσει στόχους για την ανάπτυξη ανοσοθεραπευτικών φαρμάκων. Πολύ σημαντικός είναι και ο ρόλος του μορίου CTLA-4, το οποίο εκφράζεται στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων Τ λεμφοκυττάρων και εμπλέκεται στην καταστολή της ανοσιακής απάντησης εναντίον των καρκινικών κυττάρων. Η ανοσοθεραπεία έχει αρχίσει πλέον να διερευνάται και στον καρκίνο των ωοθηκών. Φάρμακα, όπως τα nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab και άλλα, έχουν ήδη δοκιμαστεί με καλά αποτελέσματα σε κλινικές μελέτες φάσης Ι και ΙΙ. Τέλος, σημαντική αναμένεται να είναι η συμβολή των εμβολίων στην ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος, με στόχο την αντιμετώπιση του καρκίνου των ωοθηκών.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Επιθηλιακός καρκίνος ωοθηκών / ανοσοθεραπεία / αναστολείς σημείων ελέγχου / Τ-λεμφοκύτταρα

Corresponding author
Ευάγγελος Καραμητρούσης, Πανεπιστημιακή Ογκολογική Κλινική Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Δραγάνα, Τ.Κ. 68100. Τηλ: +302551351092,
E-mail: vagk1@yahoo.gr

Εισαγωγή

Ο επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών, αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες θανάτου από γυναικολογικό καρκίνο[1]. Η πρόγνωση στα πρώιμα στάδια, είναι αρκετά καλή και το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης ανέρχεται στο 90%. Ωστόσο, στην πλειοψηφία των ασθενών, η νόσος διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο. Αν και οι περισσότερες γυναίκες ωφελούνται από το συνδυασμό χειρουργικής επέμβασης και χημειοθεραπείας, το ποσοστό υποτροπής αγγίζει το 90%[2]. Ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας, είναι ο χρόνος μέχρι την υποτροπή (time to progression – TTP), μετά από χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα. Ασθενείς με TTP > 6 μήνες (πλατινο-ευαίσθητος καρκίνος ωοθηκών), έχουν καλύτερη πρόγνωση και μπορούν να λάβουν θεραπεία δεύτερης γραμμής, η οποία θα περιέχει πλατίνα. Ασθενείς με TTP < 6 μήνες (πλατινο-ανθεκτικός καρκίνος ωοθηκών), έχουν πολύ φτωχή πρόγνωση και αντιμετωπίζονται με θεραπείες δεύτερης γραμμής, που περιλαμβάνουν φάρμακα όπως: πεγκυλιωμένη λιποσωμιακή δοξορουβικίνη, τοποτεκάνη, ετοποσίδη, πακλιταξέλη, δοσεταξέλη, γεμσιταμπίνη ή τραβεκτεδίνη[3]. Το κλινικό όφελος από τις παραπάνω θεραπείες, ανέρχεται στο 20%. Είναι φανερό λοιπόν, ότι υπάρχει ανάγκη για νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις, με σκοπό τη βελτίωση της κλινικής έκβασης της νόσου.

Πρόσφατες μελέτες, υποστηρίζουν ότι ο καρκίνος των ωοθηκών είναι ανοσογόνος και μπορεί ως εκ τούτου να αναγνωρίζεται και να αντιμετωπίζεται από το ανοσοποιητικό σύστημα[4]. Έχουν ταυτοποιηθεί λεμφοκύτταρα που στρέφονται ειδικά εναντίον του όγκου και ανευρίσκονται στο μικροπεριβάλλον του, στο ασκιτικό υγρό και στο περιφερικό αίμα. Τα κύτταρα αυτά έχουν ικανότητες ολιγοκλωνικού πολλαπλασιασμού, αναγνώρισης καρκινικών αντιγόνων και κυτταροτοξικής δράσης έναντι των καρκινικών κυττάρων in vitro[5]. Έχει αποδειχθεί ότι η διήθηση των όγκων της ωοθήκης από τα ειδικά CD8+ κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα, σχετίζεται με αυξημένο διάστημα ελεύθερο νόσου (progression free survival – PFS)[6]. Αντίθετα, η παρουσία CD4+ ρυθμιστικών Τ λεμφοκυττάρων (T regulatory cells – Tregs) προκαλεί ανοσολογική διαφυγή από τον όγκο και ως εκ τούτου συνδέεται με φτωχή πρόγνωση[7].

Η σχέση των διηθητικών Τ-λεμφοκυττάρων με την παρατεταμένη επιβίωση, καθώς και η σύνδεση των μηχανισμών ανοσολογικής διαφυγής με την ελαττωμένη επιβίωση των ασθενών, υποδεικνύει ότι οι ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών θα μπορούσαν να απαντήσουν σε στρατηγικές βασισμένες στην ανοσοθεραπεία. Αυτές περιλαμβάνουν τα εμβόλια, την αυτόλογη μεταμόσχευση ανοσοποιητικών κυττάρων και τα αντισώματα έναντι πρωτεϊνικών υποδοχέων όπως οι CTLA-4 και PD-1.

Αυτόλογη μεταμόσχευση ανοσοποιητικών κυττάρων

Η αυτόλογη μεταμόσχευση βασίζεται στη λήψη ανοσοϊκανών κυττάρων από τον ξενιστή, στον κλωνικό πολλαπλασιασμό τους ex vivo και στην επανεισαγωγή τους στον ασθενή, με στόχο την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Η τακτική αυτή μπορεί να υφίσταται ή όχι περιορισμούς σχετικά με το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (major histocompatibillity complex – MHC)[8]. Στην πρώτη περίπτωση, εμπλέκονται Τ λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν ειδικά αντιγόνα εναντίον των όγκων (tumor associated antigens – TAAs), μέσω του ειδικού υποδοχέα των Τ λεμφοκυττάρων. Στη δεύτερη περίπτωση, εμπλέκονται τα κύτταρα φυσικοί φονείς (natural killer cells – NK), τα κύτταρα φονείς που ενεργοποιούνται από λεμφοκίνες (lymphokine activated killer cells – LAK) και τα κύτταρα φονείς που επάγονται από κυτταροκίνες (cytokine induced killer cells – CIK)[9]. Η αυτόλογη μεταμόσχευση ανοσοϊκανών κυττάρων, φαίνεται ότι θα παίξει καθοριστικό ρόλο στην αντιμετώπιση του καρκίνου των ωοθηκών, καθώς τα αποτελέσματα πολλών κλινικών δοκιμών φάσης I-II, αναμένεται να ανακοινώθουν τα επόμενα χρόνια[10].

Ο ρόλος των μορίων PD-1 και PD-L1.

Τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να αποφύγουν την ανοσολογική επιτήρηση του οργανισμού μέσω διαφόρων μηχανισμών, ένας από τους οποίους είναι και η έκφραση του μορίου programmed death ligand 1 (PD-L1). Η υπερέκφραση αυτού του μορίου στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων, σχετίζεται με φτωχή πρόγνωση σε νεοπλάσματα όπως ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, ο

καρκίνος του νεφρού και της ουροδόχου κύστης, ενώ στο μελάνωμα, φαίνεται να σχετίζεται με καλή πρόγνωση[11]. Στον καρκίνο των ωοθηκών, ασθενείς με υψηλά επίπεδα PD-L1, φαίνεται να έχουν ιδιαίτερα φτωχή πρόγνωση, εξαιτίας της ελαττωμένης διήθησης του όγκου από CD8+ Τ λεμφοκύτταρα[7]. Το μόριο PD-L1 συνδέεται με το αντίστοιχο μόριο PD-1 που εκφράζεται στα CD8+ Τ λεμφοκύτταρα. Η σύνδεση οδηγεί στην απενεργοποίηση αυτών, με συνέπεια τα καρκινικά κύτταρα να συνεχίζουν απρόσκοπτα τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό τους. Έκφραση του PD-L1 παρατηρείται εκτός από τα καρκινικά κύτταρα και στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, τα Τ- και τα Β-λεμφοκύτταρα. Πρόσφατα αποδείχθηκε πως η έκφραση του PD-L1 σε καρκινικά κύτταρα ωοθήκης, προέρχεται κατά κύριο λόγο από τα μακροφάγα του μικροπεριβάλλοντος του όγκου, παρά από τα ίδια τα καρκινικά κύτταρα. Πιθανολογείται επίσης, πως οι ανοσολογικές αποκρίσεις στον ωοθηκικό καρκίνο ποικίλλουν ανάλογα με τον ιστολογικό υπότυπο. Φαίνεται ότι το υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδες καρκίνωμα, σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση, εφόσον υπάρχει ανταπόκριση στα λεμφοκύτταρα που διηθούν τον όγκο (tumor infiltrating lymphocytes – TILs)[12]. Αντισώματα λοιπόν που δεσμεύουν τους υποδοχείς PD-1, όπως τα nivolumab, pembrolizumab ή του PD-L1, όπως τα avelumab, durvalumab, atezolizumab, έχουν αναπτυχθεί και δοκιμάζονται σε ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών[11].

Σε μία μελέτη φάσης ΙΙ, το nivolumab χορηγήθηκε σε 20 ασθενείς με υποτροπιάζοντα πλατινοανθεκτικό καρκίνο των ωοθηκών. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, λαμβάνοντας 1 mg/kg στην πρώτη ομάδα και 3 mg/kg στη δεύτερη ομάδα. Το μεγαλύτερο ποσοστό ανταπόκρισης και στις δύο ομάδες, ήταν 15%. Τέσσερις ασθενείς παρουσίασαν παρατεταμένο έλεγχο της νόσου, ενώ 2 εξ' αυτών, παρουσίασαν πλήρη ύφεση της νόσου. Η έκφραση του PD-L1 δεν φάνηκε να επηρεάζει το αποτέλεσμα[13]. Οι ερευνητές ανέφεραν πως παρόλο που οι ανταποκρίσεις είναι συγκρίσιμες με τα αποτελέσματα από τη χημειοθεραπεία, το γεγονός του παρατεταμένου ελέγχου είναι ασύνηθες για τον καρκίνο των ωοθηκών και δημιουργεί προσδοκία για το μέλλον. Οσον αφορά το pembrolizumab, όταν χορηγήθηκε σε 26 ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών, οι αντικειμενικές ανταποκρίσεις ήταν της τάξης του 11,5%. Μία ασθενής παρουσίασε πλήρη ύφεση, 2 ασθενείς παρουσίασαν μερική ύφεση, ενώ το 23% των ασθενών παρουσίασε σταθερότητα της νόσου[14].

Ο ρόλος του μορίου CTLA-4 στον καρκίνο των ωοθηκών

Η σχετιζόμενη με τα κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα πρωτεΐνη 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 – CTLA-4), αποτελεί έναν ακόμη μηχανισμό τροποποίησης της ανοσιακής απόκρισης έναντι των καρκινικών κυττάρων. Το CTLA-4 εκφράζεται στη μεμβράνη των ενεργοποιημένων Τ λεμφοκυττάρων και συνδέεται με το μόριο Β7 της επιφάνειας των δενδριτικών κυττάρων. Η σύνδεση καταστέλλει τη σηματοδότηση μέσω του υποδοχέα των Τ λεμφοκυττάρων, με αποτέλεσμα την καταστολή της ανοσιακής απάντησης εναντίον των καρκινικών κυττάρων[15]. Αντισώματα έναντι του CTLA-4, όπως το ipilimumab, μπορούν να διατηρήσουν ενεργά τα Τ λεμφοκύτταρα, με αποτέλεσμα την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Η κύρια διαφορά σε σχέση με τα αντισώματα έναντι των PD-1/L1 είναι στον τόπο δράσης. Τα αντι-CTLA-4 δρουν κυρίως στους περιφερικούς λεμφικούς ιστούς, ενώ τα anti-PD-1/L1 δρουν κυρίως στο μικροπεριβάλλον του όγκου[16]. Το ipilimumab, ένα ανασυνδυασμένο ανθρωποποιημένο IgG1 μονοκλωνικό anti-CTLA-4 αντίσωμα, χορηγήθηκε σε 40 ασθενείς με πλατινοευαίσθητο καρκίνο των ωοθηκών, με φτωχά αποτελέσματα[17]. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στις μελέτες του avelumab[18] και του durvalumab[19].

Εμβόλια κατά του καρκίνου των ωοθηκών.

Η ανοσολογική απάντηση που επάγεται με τη χρήση των εμβολίων, μπορεί να εγκαταστήσει την ανοσολογική μνήμη, η οποία διαρκεί για μακρά χρονική περίοδο μετά την καταπολέμηση του όγκου[20]. Τα αποτελέσματα από τις περισσότερες μελέτες με εμβόλια στον καρκίνο των ωοθηκών είναι φτωχά, ωστόσο σε ορισμένες μελέτες φάσης Ι, βρέθηκε ότι τα εμβόλια προκαλούν επαγωγή αντιγονο-ειδικών Τ λεμφοκυττάρων και επίκτητης ανοσίας έναντι των όγκων[21]. Τα εμβόλια αυτά, αποτελούνται από πεπτίδια, πρω-

τεΐνες, ιούς, βακτήρια, καρκινικά ή δενδριτικά κύτταρα. Ορισμένα από αυτά, στοχεύουν εξειδικευμένα αντιγονικά μόρια, όπως τα CA-125, MUC-1, Her2, p53 και NY-ESO-1 και στις διάφορες μελέτες, έδειξαν βελτίωση στην επιβίωση ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών[22]. Τέλος, δοκιμάζονται και εμβόλια με «προσωποποιημένα» αντιγόνα που προέρχονται από μεταλλάξεις και πιστεύεται ότι θα επάγουν άμεση και αποτελεσματική ανοσολογική ανταπόκριση[23].

Συνδυασμός της ανοσοθεραπείας.

Επειδή τα πρώτα αποτελέσματα από τις μελέτες φάσης I-II με τη χρήση της ανοσοθεραπείας ως μονοθεραπεία δεν ήταν τα αναμενόμενα, οι ερευνητές χρησιμοποίησαν και συνδυασμούς των αναστολέων των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος στον καρκίνο της ωοθήκης, έτσι ώστε να βελτιώσουν την έκβαση της νόσου[24]. Ο διπλός αποκλεισμός των μορίων PD-1 και CTLA-4, βελτιώνει τη δραστηριότητα των Τ λεμφοκυττάρων και προάγει την υποστροφή του όγκου. Επιπροσθέτως, ο συνδυασμός των αναστολέων των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού[25], με αντι-αγγειογενετικούς παράγοντες ή με αναστολείς της πολυμεράσης της πολύ-ADP ριβόζης (poly-ADP ribose polymerase inhibitors – PARP)[26], έχει ως αποτέλεσμα την τροποποίηση του μικροπεριβάλλοντος του όγκου, με πολύ καλά αποτελέσματα. Σε μελέτες φάσης I, έχουν δοκιμαστεί μέχρι στιγμής οι συνδυασμοί durvalumab/cediranib και durvalumab/olaparib και τα αποτελέσματα αναμένονται.

Μελλοντικές προοπτικές.

Από την παρούσα ανασκόπηση, είναι φανερό πως οι διάφορες στρατηγικές της ανοσοθεραπείας, δεν κατάφεραν ακόμη να δώσουν τα επιθυμητά αποτελέσματα στον καρκίνο των ωοθηκών. Η βελτίωση της αποτελεσματικότητας των παραπάνω φαρμάκων είναι επιτακτική και θα πρέπει να πραγματοποιηθούν μεγάλες κλινικές μελέτες που να διερευνούν σε βάθος τους μοριακούς μηχανισμούς της ανοσοθεραπείας, να διευκρινίζουν τον πληθυσμό των γυναικών που ωφελούνται από τις συγκεκριμένες στρατηγικές και να καθοριστούν οι κατάλληλοι συνδυασμοί αλλά και τα βέλτιστα δοσολογικά σχήματα. Προκειμένου λοιπόν να απαντηθούν τα παραπάνω ερωτήματα, είναι σημαντικό να ταυτοποιηθούν και να καθοριστούν προβλεπτικοί βιολογικοί δείκτες, όπως η έκφραση του PD/L-1 και η πυκνότητα των TILs, αλλά και το προφίλ των μεταλλάξεων μέσα στον όγκο.

Συμπεράσματα

Ο καρκίνος των ωοθηκών χαρακτηρίζεται από ανοσογονικότητα και τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν πως οι αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχό του. Υπάρχουν όμως αρκετά σημεία που πρέπει να διευκρινιστούν, όπως ο προσδιορισμός αξιόπιστων προγνωστικών δεικτών ανταπόκρισης, το δοσολογικό σχήμα της μονοθεραπείας ή του συνδυασμού. Θ

Take home messages

- Ο καρκίνος των ωοθηκών, έχει καλή πρόγνωση αν διαγνωσθεί σε πρώιμα στάδια.
- Ο ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος, είναι πολύ σημαντικός στην αντιμετώπιση του νεοπλάσματος αυτού.
- Η ανοσοθεραπεία, φαίνεται να έχει δραστικότητα στη θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών.
- Διάφορα ανοσοθεραπευτικά φάρμακα έχουν δοκιμαστεί στον καρκίνο των ωοθηκών, με μέτρια προς το παρόν αποτελέσματα.
- Τα εμβόλια κατά του καρκίνου των ωοθηκών, θα αποτελέσουν στο μέλλον μία νέα στρατηγική αντιμετώπισης.

The role of immunotherapy in ovarian cancer

Synopsis

Epithelial ovarian cancer is a frequently diagnosed neoplasm which has good prognosis only, if it is diagnosed in the early stages of development. Time-to-progression, after a platinum chemotherapy regimen, is the most important prognostic factor. Ovarian cancer, seems to be recognized by the immune system. The role of cytotoxic and regulatory T lymphocytes, is very important in this case. More specifically, molecules such as PD-1 which are expressed in cytotoxic T lymphocytes and PD-L1, which are expressed in cancer cells, represent very good targets for immunotherapeutic drugs. Another important molecule, CTLA-4, is expressed in activated T lymphocytes and represses the immune response against cancer cells. Immunotherapy represents a novel therapeutic approach in ovarian cancer. Immunotherapeutic drugs, such as nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab have shown interesting responses in phase I clinical trials. Finally, vaccines will play an important role in ovarian cancer therapy, by amplification of the specific responses of the immune system.

KEYWORDS: Epithelial ovarian cancer/immunotherapy/checkpoint inhibitors/T-lymphocytes/CTLA-4

References

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005;55:74-108.
2. Leitao MM, Chi DS. Surgical management of recurrent ovarian cancer. Semin Oncol. 2009;36:106-11.
3. Friedlander M, Trimble E, Tinker A, Alberts D, Avall-Lundqvist E, Brady M, et al. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2011;21:771-5.
4. Wefers C, Lambert LJ, Torensma R, Hato SV. Cellular immunotherapy in ovarian cancer: Targeting the stem of recurrence. Gynecol Oncol. 2015.
5. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, Gimotty PA, Massobrio M, Regnani G et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. N Engl J Med. 2003;348:203-13.
6. Sato E, Olson SH, Ahn J, Bundy B, Nishikawa H, Qian F et al. Intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102: 18538-43.
7. Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, Okazaki T, Tanaka Y, Yamaguchi K et al. Programmed cell death 1 ligand 1and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. Proc Natl Acad Sci 2007;104(9):3360-5.USA.
8. Perica K, Varela JC, Oelke M, Schneck J. Adoptive T cell immunotherapy for cancer. Rambam Maimonides Med J. 2015;6, e0004.
9. Srivastava S, Riddell SR. Engineering CAR-T cells: Design concepts. Trends Immunol. 2015;36:494-502.
10. Mittica G, Capellero S, Genta S, Cagnazzo C, Aglietta M, Sangiolo D et al. Adoptive immunotherapy against ovarian cancer. J Ovarian Res. 2016 May 17;9(1):30. doi: 10.1186/s13048-016-0236-9. Review.
11. Gaillard SL, Secord AA, Monk B. The role of immune checkpoint inhibition in the treatment of ovarian cancer. Gynecol Oncol Res Pract. 2016 Nov 24;3:11. eCollection 2016. Review.
12. Webb JR, Milne K, Kroeger DR, Nelson BH. PD-L1 expression is associated with tumor-infiltrating T cells and favorable prognosis in high-grade serous ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2016;141(2):293-302.

13. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, Minami M, Kawaguchi A, Murayama T et al. Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum resistant ovarian cancer. J Clin Oncol. 2015;33(34):4015-22.
14. Varga A, Piha-Paul SA, Ott PA, Mehnert JM, Berton-Rigaud D, Johnson EA et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients (pts) with PD-L1 positive advanced ovarian cancer: Interim results from a phase Ib study. J Clin Oncol. 2015:33(suppl; abstr 5510).
15. Bayry J. Autoimmunity: CTLA-4: a key protein in autoimmunity. Nat Rev Rheumatol. 2009 May;5(5):244-5. doi: 10.1038/nrrheum.2009.77.
16. Weiss L, Huemer F, Mlineritsch B, Greil R. Immune checkpoint blockade in ovarian cancer. Memo. 2016;9:82-84. Epub 2016 Jun 2. Review.
17. NCT01611558: Phase II Study of ipilimumab monotherapy in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer - https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT0161155.
18. Disis ML, Patel MR, Pant S, Hamilton EP, Lockhart AC, Kelly K et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with recurrent/refractory ovarian cancer from the JAVELIN Solid Tumor phase Ib trial: Safety and clinical activity. J ClinOncol. 2016:34(suppl; abstr5533).
19. Lee J, Zimmer AD, Lipkowitz S, Annunziata CM, Ho TW, Chiou VL, et al. Phase I study of the PD-L1 inhibitor, durvalumab (MEDI4736; D) in combination with a PARP inhibitor, olaparib (O) or a VEGFR inhibitor, cediranib (C) in women's cancers (NCT02484404). J Clin Oncol. 2016:34(suppl; abstr 3015).
20. Chester C, Dorigo O, Berek JS, Kohrt H. Immunotherapeutic approaches to ovarian cancer treatment. J Immunother Cancer 2015; 3: 7.
21. Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. Science. 2015;348:62-8.
22. Chianese-Bullock KA, Irvin WP Jr, Petroni GR, Murphy C, Smolkin M, Olson WC, et al. A multipeptide vaccine is safe and elicits T-cell responses in participants with advanced stage ovarian cancer. J Immunother 2008; 31(4): 420-430.
23. Gulley JL. Therapeutic vaccines: the ultimate personalized therapy? Hum Vaccin Immunother 2013; 9(1): 219-221.
24. Chen G, Emens LA. Chemoimmunotherapy: reengineering tumor immunity. Cancer Immunol Immunother. 2013;62(2):203-16.
25. Atkins MB, Larkin J. Immunotherapy combined or sequenced with targeted therapy in the treatment of solid tumors: current perspectives. J Natl Cancer Inst. 2016;108(6):djv414.
26. Higuchi T, Flies DB, Marjon NA, Mantia-Smaldone G, Ronner L, Gimotty PA et al. CTLA-4 blockade synergizes therapeutically with PARP inhibition in BRCA1-deficient ovarian cancer. Cancer Immunol Res. 2015;3(11):1257-68.

Οικογενής καρκίνος ωοθηκών. Προσυμπτωματικός έλεγχος και αντιμετώπιση

Νικόλαος Τσάγκας [1,2], Αντώνιος Αθανασίου[2], Λάμπρος Παπανδρέου[2], Μαρία Ζωγράφου[2], Μαρία Παρασκευαΐδη[3], Ευριπίδης Μπιλιράκης[4], Μαρία Κύργιου[5], Ευάγγελος Παρασκευαΐδης[2]

[1]Γενικό Νοσοκομείο Λευκάδας, Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική.

[2]Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων.

[3]School of Pharmacy and Biomedical Sciences, University of Central Lancashire, Preston, PR1 2HE, UK.

[4]Μαιευτήριο Έλενα Βενιζέλου, Αθήνα.

[5]West London Gynaecological Cancer Center, Department of Obstetrics & Gynaecology, Queen Charlotte's and Chelsea Hospital, Hammersmith Hospital, London, UK

Περίληψη

Ο οικογενής καρκίνος ωοθηκών αποτελεί σημαντική μειονότητα του πιο θανατηφόρου γυναικολογικού καρκίνου, του καρκίνου των ωοθηκών. Πέρα από την αναζήτηση σημείων και συμπτωμάτων, σήμερα προτείνονται και πιο αποτελεσματικές μέθοδοι παρακολούθησης στην προσπάθεια διάγνωσης σε πρώιμα στάδια με στόχο την βελτίωση της επιβίωσης. Δεν υπάρχει γενικά αποδεκτή μέθοδος screening η οποία να προτείνεται από τις διεθνείς εταιρείες αλλά τα αποτελέσματα μελετών με χρήση Ca125 και διακολπικού υπερηχογραφήματος είναι ενθαρρυντικά και δείχνουν αυξημένα ποσοστά διάγνωσης σε πρώιμα στάδια. Επιπρόσθετα, τα από του στόματος αντισυλληπτικά και ειδικά τα νεότερα, αποτελούν επιλογή με αποδεδειγμένη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα στη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου ωοθηκών για το γενικό πληθυσμό αλλά και για τα άτομα με οικογενή καρκίνο ωοθηκών. Επίσης η προφυλακτική σαλπιγγοωοθηκεκτομή, μετά την ολοκλήρωση του οικογενειακού προγραμματισμού, είναι η επέμβαση επιλογής ενώ αποτελεί πραγματικότητα τόσο ο γενετικός έλεγχος σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου με βάση το οικογενειακό ιστορικό όσο και η προεμφυτευτική διάγνωση με εξωσωματική γονιμοποίηση για γυναίκες που είναι φορείς γνωστών μεταλλάξεων.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Οικογενής καρκίνος ωοθηκών / BRCA / διαλογή πληθυσμού / screening / προφυλακτική σαλπιγγοωοθηκεκτομή

Corresponding author
Νικόλαος Τσάγκας, E-mail: tsagkasn@gmail.com

Εισαγωγή

Υπολογίζεται ότι στο 15-25% των γυναικών με καρκίνο ωοθηκών υπάρχει γενετικό υπόβαθρο κληρονομικής μετάλλαξης της βλαστικής σειράς που έχει κληρονομηθεί είτε από τη μητέρα είτε από τον πατέρα[1].

Πιο ειδικά, οι γονιδιακές μεταλλάξεις που έχουν ταυτοποιηθεί ως γενετικές αιτίες ανάπτυξης καρκίνου ωοθηκών είναι κυρίως οι μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1, BRCA2, καθώς και οι μεταλλάξεις των γονιδίων του συνδρόμου Lynch (Σύνδρομο Κληρονομούμενου Μη Πολυποδιακού Καρκίνου Παχέος Εντέρου). Με τα δεδομένα αυτά ο καρκίνος ωοθηκών που οφείλεται σε γενετικό υπόβαθρο κληρονομικής μετάλλαξης, ορίζεται στη βιβλιογραφία ως «οικογενής – familial» ή «κληρονομούμενος – hereditary» καρκίνος ωοθηκών.

Πληθυσμός υψηλού κινδύνου

Για τον οικογενή καρκίνο ωοθηκών προκύπτει από μη τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (Evidence Based Level D) ότι:

α) οι γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου μαστού, ωοθηκών, εντέρου θα πρέπει να υποβάλλονται σε διαδικασία προσδιορισμού του γενετικού τους κινδύνου για καρκίνο χρησιμοποιώντας στοιχεία από το ιστορικό και αποτελέσματα γενετικής ανάλυσης (**Πίνακας 1**).

β) όλες οι γυναίκες με ιστορικό «μη βλεννώδους» καρκίνου ωοθηκών ή σαλπίγγων έχουν ένδειξη ελέγχου για μεταλλάξεις BRCA1, BRCA2.

γ) ενδείκνυται έλεγχος για μεταλλάξεις BRCA1, BRCA2 στα μέλη οικογένειας με κίνδυνο ύπαρξης γενετικής μετάλλαξης >10%[2].

Διαχείριση Πληθυσμού υψηλού κινδύνου

Τα αποτελέσματα της διαβάθμισης κινδύνου σύμφωνα με τα καθορισμένα κριτήρια, θα προσδιορίσουν τα άτομα υψηλού κινδύνου. Στον πληθυσμό αυτό είναι σημαντική η λεπτομερής ενημέρωση και επαγρύπνηση για τα άτυπα σημεία και συμπτώματα με τα οποία παρουσιάζεται ο καρκίνος ωοθηκών με στόχο την πρώιμη διάγνωση (κοιλιακή διάταση ή αίσθημα μετεωρισμού με ή χωρίς κοιλιακό άλγος, αίσθημα ταχείας πλήρωσης στομάχου, δυσχερής σίτιση, συμπτώματα από το ουροποιητικό π.χ συχνουρία, έναρξης <12 μηνών και συχνότητας >12 επεισοδίων το μήνα)[2]. Συνοπτικά η διαχείριση αφορά: α) ενημέρωση για αναζήτηση συμπτωμάτων που ήδη αναφέρθηκε β) στενή παρακολούθηση (αναζητείται η βέλτιστη μέθοδος screening), γ) χημειοπροφύλαξη, δ) προφυλακτικές επεμβάσεις ελάττωσης κινδύνου.

Διαλογή πληθυσμού/ Screening πληθυσμού υψηλού κινδύνου

Τα πλέον επίκαιρα στοιχεία στο screening του οικογενούς καρκίνου ωοθηκών αφορούν προοπτικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν το 2017: 1) UK Familial Ovarian Cancer Screening Study (UK FOCSS) – 4.348 women screened, 2) Cancer Genetics Network trial and Gynecologic Oncology Group (GOG) trial – 3692 women screened και η έρευνα βασίστηκε στη μέτρηση του πιο καλά μελετημένου δείκτη για τον καρκίνο των ωοθηκών - καρκινικό αντιγόνο 125 (Ca 125) σε συνδυασμό με διακολπικό υπερηχογράφημα (TVS)[3].

Το μειονέκτημα της μέτρησης του Ca 125 ως εξέταση screening, έγκειται στο ότι έχει χαμηλή ειδικότητα καθώς αυξάνει σε περιπτώσεις όπως: καρκίνοι (παγκρέατος, μαστού, ουροδόχου κύστης, ήπατος, πνεύμονα), ενδομητρίωση, κίρρωση ήπατος, εκκολπωματίτιδα, ινομυώματα, καλοήθη μορφώματα ωοθήκης, έμμηνο ρύση, κύηση) και για αυτόν τον λόγο χρησιμοποιείται ο συνδυασμός Ca 125 + TVS που βελτιώνει την απόδοση της δοκιμασίας screening φτάνοντας σε Θετικη Προγνωστικη Αξια-Positive Predictive Value= 26.8%[4]. Η ευαισθησία της μεθόδου βελτιώνεται περαιτέρω όταν αντί χια χρήση μιας καθορισμένης τιμής Ca 125 χρησιμοποιηθούν καμπύλες αυξομείωσης του Ca 125 για κάθε γυναίκα ξεχωριστά (Risk of Ovarian Cancer Algorithm – ROCA). Ο λογαριθμικός αυτός αλγόριθμος ROCA (UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening - UKCTOCS) πέτυχε ευαισθησία 86.4% ενώ η χρήση καθορισμένων ορίων της τιμής του Ca 125 άνω των 35, άνω των 30 και άνω των 22 U/ml πέτυχε ευαισθησία ανίχνευσης καρκίνου (Ca) ωοθηκών 41.3%, 48.4% και 66.5% αντίστοιχα[5].

Στη UK FOCSS μελετήθηκαν για 5 έτη γυναίκες με δια βίου κίνδυνο ανάπτυξης Ca ωοθηκών >10%. Η είσοδος στη μελέτη έγινε με βάση το οικογενειακό αναμνηστικό και την ύπαρξη γνωστών μεταλλάξεων (μεταλλάξεις BRCA, MisMatch Repair - MMR)[6]. Η παρα-

Πίνακας 1.

Η Γυναίκα θεωρείται υψηλού κινδύνου για καρκίνο ωοθηκών αν πληροί ένα από τα παρακάτω κριτήρια:
Φορέας μεταλλάξεων BRCA1, BRCA2, mismatch repair
Έχει 1ου βαθμού συγγενή (γονείς/ αδέλφια) με γνωστή μετάλλαξη BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, mismatch repair
Έχει 2ου βαθμού συγγενή (25% κοινά γονίδια/ θείοι, ανήψια, παππούδες, εγγονοί, ετεροθαλή αδέλφια, «διπλά ξαδέλφια») με ενδιάμεσο υγιή άνδρα με γνωστή μετάλλαξη BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, mismatch repair
Έχει 1ου βαθμού συγγενή με καρκίνο σε οικογένεια που πληροί τα παρακάτω κριτήρια:
• Δύο ή περισσότερα άτομα με Ca ωοθηκών, που έχουν μεταξύ τους 1ου βαθμού συγγένεια
• Ένα άτομο με Ca ωοθηκών σε οποιαδήποτε ηλικία και ένα με Ca μαστού με ηλικία διάγνωσης <50, που έχουν μεταξύ τους 1ου βαθμού συγγένεια
• Ένα άτομο με Ca ωοθηκών σε οποιαδήποτε ηλικία και δυό με Ca μαστού με ηλικία διάγνωσης <60, που έχουν μεταξύ τους 1ου βαθμού συγγένεια
• Τρία ή περισσότερα μέλη οικογένειας με Ca παχέος εντέρου, ή δύο με Ca παχέος εντέρου και ένα με Ca στομάχου, ωοθηκών, ενδομητρίου, ουροποιητικού ή λεπτού εντέρου σε δύο γενεές. Ένας τουλάχιστον από τους καρκίνους θα πρέπει να έχει διαγνωσθεί σε ηλικία <50 και οι πάσχοντες θα πρέπει να έχουν 1ου βαθμού συγγένεια.
• Ένα άτομο με Ca μαστού και Ca ωοθηκών

κολούθηση αφορούσε ανά 4 μήνο μέτρηση του Ca 125 με χρήση αλγορίθμου εξατομικευμένης αξιολόγησης της διακύμανσης του Ca 125 (ROCA) στα πρότυπα της μεγαλύτερης ως σήμερα σχετικής κλινικής μελέτης στο γενικό πληθυσμό (UKCTOCS). Σε περίπτωση αύξησης της τιμής του Ca 125 (change point above the baseline) ο πληθυσμός μελέτης υποβάλλονταν σε TVS εντός διμήνου, ειδάλλως σε TVS ανά έτος.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στον πληθυσμό υψηλού κινδύνου, με το προτεινόμενο ανά 4μηνο screening.

α) Ήταν σημαντικά μικρότερη η πιθανότητα διάγνωσης σε στάδιο IIIb – IV σε σύγκριση με διαγνώσεις εκτός προγράμματος screening (36.8% έναντι 94.4%).

β) Η μετεγχειρητική υπολειπόμενη νόσος ήταν μηδενική στο 94.8% στις διαγνώσεις μέσω screening και 72.2% στις διαγνώσεις εκτός προγράμματος.

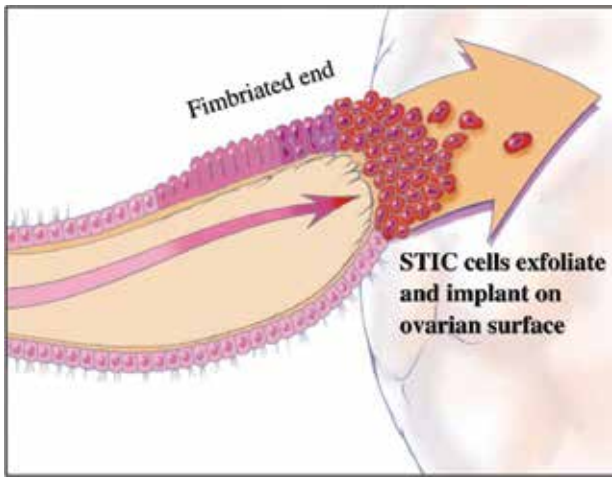
Επίσης τα αποτελέσματα έδειξαν χαμηλότερα ποσοστά «σύνθετων επεμβάσεων» (mean surgical complexity score 2.7 vs 4.3) και χαμηλότερα ποσοστά ανάγκης «εισαγωγικής» προεγχειρητικής χημειοθεραπείας. Η ευαισθησία της μεθόδου έφτασε το 94.7% με θετική προγνωστική αξία 10.8% (μεγαλύτερη από το όριο 10% που αποτελεί την κατώτερη αποδεκτή τιμή για οποιαδήποτε μέθοδο screening) η οποία όμως ανήλθε στο 42.9% για τους φορείς μεταλλάξεων BRCA1/2.

Συνοψίζοντας η μέθοδος ανά 4μηνο ROCA – curve Ca125 σε συνδυασμό με το διακολπικό υπερηχογράφημα είναι μια πρόταση που αποτελεί σημαντικά πιο ασφαλή επιλογή από ότι η απλή παρακολούθηση/ επαγρύπνηση για εμφάνιση άτυπων συμπτωμάτων Ca ωοθηκών στους πληθυσμούς υψηλού κινδύνου/ οικογενούς Ca ωοθηκών[7].

Από την άλλη η δημοσίευση σχετικά με τις μελέτες «Cancer Genetics Network trial and Gynecologic Oncology Group (GOG) trial» έδειξε παρομοίως αυξημένη ευαισθησία (92%) πρώιμης διάγνωσης με ανά 3μηνο ROCA Ca125 σε σχέση με τις ανά 6μηνό/ 12μηνο μεθόδους που χρησιμοποιούσαν το όριο Ca 125 > 35u/ml[8].

Άλλες διαγνωστικές μέθοδοι

Υπάρχουν όμως και νεότερες προσπάθειες που μελετούν τη χρήση του Ca125 σε συνδυασμό με νέους βιοδείκτες όπως CA-125, transthyretin, apolipoprotein A1, beta-2 microglobulin, and transferrin σε διαγνωστικό τεστ διαχείρισης πυελικής μάζας – OVA1 [9] και του Ca125 σε συνδυασμό με την human epididymis protein 4 (HE4) στον προεγχειρητικό έλεγχο πυελικής μάζας - Risk of Ovarian Malignancy Algorithm



Εικόνα 1: *Προκαρκινικές αλλοιώσεις σαλπίγγων μετά προφυλακτική σαλπιγγεκτομή σε φορείς BRCA. Θεωρία διασποράς από τη σάλπιγγα στην ωοθήκη*[18]

(ROMA) [10]. Τα νέα αυτά τεστ είναι εγκεκριμένα από τον αμερικανικό φορέα FDA ως διαγνωστικά εργαλεία, παρουσιάζουν βελτιωμένη απόδοση σε σχέση με τη χρήση μόνο του Ca 125 και αναμένεται η έρευνα να δείξει στο μέλλον κατά πόσο μπορούν να αποτελέσουν και εργαλεία screening.

Χημειοπροφύλαξη

Η λήψη από του στόματος αντισυλληπτικών έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση του κινδύνου για Ca ωοθηκών στον γενικό πληθυσμό. Επιπρόσθετα έχει καταγραφεί ως και υποδιπλασιασμός της επίπτωσης της νόσου σε πληθυσμό υψηλού κινδύνου (φορείς μεταλλάξεων BRCA1, BRCA2) και αυτό χωρίς καμία αύξηση κινδύνου για καρκίνο μαστού[11,12]. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνουν την ασφάλεια των νεότερων αντισυλληπτικών (γενεές αντισυλληπτικών μετά το 1975) και την αποτελεσματικότητα σχετικά με την ελάττωση του κινδύνου για Ca ωοθηκών στις γυναίκες που χρησιμοποιούν ως μέθοδο αντισύλληψης το «χάπι».

Προφυλακτικές επεμβάσεις ελάττωσης κινδύνου

Η προφυλακτική αμφοτερόπλευρη σαλπιγγοωοθηκεκτομή έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης Ca ωοθηκών κατά ~80% στις γυναίκες που φέρουν μετάλλαξη BRCA1, BRCA2. Είναι πολύ σημαντικό όμως, ότι επιπλέον αποδεικνύεται πως υπάρχει ξεκάθαρο όφελος στην μακροχρόνια επιβίωση μετά από την επέμβαση (ελάττωση του γενικού κινδύνου θανάτου – all-cause mortality)[13].

Μάλιστα σύμφωνα με τις οδηγίες του Εθνικού Γενικού Αντικαρκινικού Δικτύου των ΗΠΑ (NCCN) θα πρέπει να συστήνεται σαλπιγγοωοθηκεκτομή στις γυναίκες με μεταλλάξεις BRCA1, BRCA2, Lynch Syndrome, BRIP1, RAD51C, RAD51D και συγκεκριμένα στις ηλικίες 35-40 ετών για περιπτώσεις BRCA1 και για την κατηγορία φορέων BRCA2 και BRIP1/ RAD51C/ RAD51D, είναι εφικτή η παράταση μέχρι την ηλικία 40-45 (NCCN Guidelines Hereditary Breast and/or Ovarian Cancer).

Όσο αφορά την σαλπιγγεκτομή, δεν υπάρχουν ακόμη δεδομένα που να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα σαλπιγγεκτομής έναντι σαλπιγγοωοθηκεκτομής, ενώ σε ιστολογικά παρασκευάσματα προφυλακτικής χειρουργικής αφαίρεσης εξαρτημάτων (GOG 199) βρεθήκαν πρωτοπαθείς εστίες στις ωοθήκες χωρίς κανένα εύρημα στις σάλπιγγες. Λόγω αυτού η σαλπιγγεκτομή δεν μπορεί να αποτελέσει την επέμβαση εκλογής για προφύλαξη από τον καρκίνο ωοθηκών και ειδικά στις ομάδες υψηλού κινδύνου[14].

Παρόλα αυτά είναι σημαντικό να επισημάνουμε ότι ιδιαίτερα στις γυναίκες με μεταλλάξεις BRCA η λεπτομερής ιστολογική εξέταση ανέδειξε καρκινικές αλλά και προκαρκινικές αλλοιώσεις στο επιθήλιο των σαλπίγγων (Serous Tubal Intraepithelial Carcinomas - STICs) εύρημα που σημαίνει ότι η εστία προέλευσης υποομάδας του Ca ωοθηκών πιθανά βρίσκεται στο επιθήλιο των σαλπίγγων. (**Εικόνα 1**). Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίον κατά την προφυλακτική σαλπιγγοωοθηκεκτομή συστήνεται η κυτταρολογική εξέταση εκπλύματος της περιτοναϊκής κοιλότητας[15].

Όσο αφορά την υστερεκτομή ταυτόχρονα με την σαλπιγγοωοθηκεκτομή, τα πλεονεκτήματα αφορούν την προφύλαξη καρκίνου προέλευσης από το ενδομήτριο τμήμα της σάλπιγγας. Από την άλλη μετά την υστερεκτομή είναι δυνατή η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (απαραίτητη τουλάχιστον μέχρι την ηλικία φυσικής εμμηνόπαυσης) που θα περιλαμβάνει μόνο οιστρογόνα (η ορμονική υποκατάσταση που περιλαμβάνει οιστρογόνο και από του στόματος/διαδερμική χορήγηση προγεσταγόνου αυξάνει

τον ήδη αυξημένο στις γυναίκες με BRCA κίνδυνο Ca μαστού, σε πολλαπλάσιο βαθμό σε σύγκριση με την θεραπεία αποκλειστικά με οιστρογόνα).

Θα πρέπει παρόλα αυτά να σημειωθεί ότι η συνδυασμένη θεραπεία υποκατάστασης, για μικρό χρονικό διάστημα δεν επηρεάζει αρνητικά τον μειωμένο κίνδυνο Ca μαστού μετά από αμφοτερόπλευρη σαλπιγγοωθηκεκτομή[16].

Επίσης σε περίπτωση Ca μαστού και χημειοθεραπείας με ταμοξιφαίνη η γυναίκα δεν διατρέχει τον κίνδυνο υπερπλασίας ή καρκίνου του ενδομητρίου, ενώ υπάρχει βέβαια και η επιλογή της ενδομήτριας συσκευής απελευθέρωσης προγεστερόνης ως εναλλακτική. Με βάση τα παραπάνω συμπεραίνεται ότι η απόφαση για προφυλακτική υστερεκτομή επιπλέον της σαλπιγγοωοθηκεκτομής θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη απόφαση για την κάθε γυναίκα σε συνάρτηση με το ιστορικό της.

Τέλος έχει λάβει έγκριση ο προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος (PGD/ HFEA - UK Human Fertilization and Embryology Authority) για γενετικά νοσήματα που θεωρούνται «χαμηλής διεισδυτικότητας» όπως στο σύνδρομο κληρονομικού Ca μαστού / ωοθηκών. Στην κατηγορία αυτή συμπεριλαμβάνονται οι γυναίκες – φορείς των BRCA και δίνεται η δυνατότητα με τη διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης να επιλεχθεί προς εμβρυομεταφορά έμβρυο ελεύθερο μετάλλαξης[17]. Θ

Take home messages

- Άτυπα σημεία και συμπτώματα Ca ωοθηκών αποτελούν: κοιλιακή διάταση/ αίσθημα μετεωρισμού με ή χωρίς κοιλιακό άλγος, αίσθημα ταχείας πλήρωσης στομάχου, δυσχερής σίτιση, συμπτώματα από το ουροποιητικό π.χ συχνουρία.
- Ανά 4μηνο ROCA – curve Ca125 σε συνδυασμό με το διακολπικό υπερηχογράφημα είναι μια πρόταση που αποτελεί σημαντικά πιο ασφαλή επιλογή από ότι η απλή παρακολούθηση/ επαγρύπνηση για εμφάνιση άτυπων συμπτωμάτων Ca ωοθηκών στους πληθυσμούς υψηλού κινδύνου/ οικογενειακό ιστορικό Ca ωοθηκών.
- Η λήψη από του στόματος αντισυλληπτικών υποδιπλασιάζει την επίπτωση Ca ωοθηκών σε πληθυσμό υψηλού κινδύνου (φορείς μεταλλάξεων BRCA1, BRCA2) και αυτό χωρίς καμία αύξηση κινδύνου για καρκίνο μαστού.
- Η προφυλακτική αμφοτερόπλευρη σαλπιγγοωοθηκεκτομή αποτελεί την επέμβαση επιλογής για προφύλαξη από Ca ωοθηκών στις περιπτώσεις οικογενούς καρκίνου ωοθηκών.

Familial Ovarian Cancer. Screening and management

Synopsis

Familial Ovarian cancer comprises a significant minority amongst the sufferers of the most deadly gynaecological cancer which is the ovarian cancer. Increased awareness for atypical signs and symptoms of ovarian cancer, such as abdominal bloating with or without pain, eating disorders and urinary symptoms, as a way of diagnosing ovarian cancer in early stages has not been successful in improving survival. For this reason, large scale studies have been designed in the quest of an effective screening method for the familial ovarian cancer population and the results of utilizing Ca 125 and transvaginal ultrasound studies have yielded important results towards the establishment of a successful screening method. On the other hand, combined oral contraceptive pills can act as chemoprevention in women who use them as a contraceptive mean with proved safety and efficacy.

In addition, prophylactic bilateral salpingo oophorectomy at an early age after completion of high risk women's families remains the method of choice for cancer prevention in familial ovarian cancer subsets. At last genetic counseling and testing in high risk women (according to their personal or family history) is clearly indicated. Preimplantation genetic diagnosis is an option for preventing the abnormal gene to be transmitted from the carrier to the offspring and is indicated for genetic mutation(s) carriers.

KEYWORDS: Familial ovarian cancer / BRCA / population screening / prophylactic salpingo-oophorectomy

References

1. Walsh T, Casadei S, Lee MK, Pennil CC, Nord AS, Thornton AM et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. Proc. Natl Acad. Sci. USA 108, 18032–18037 (2011).
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of epithelial ovarian cancer. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 135). [November 2013]. Available from URL: http://www.sign.ac.uk
3. Adonakis GL, Paraskevaidis E, Tsiga S, Seferiadis K, Lolis DE.Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. A combined approach for the early detection of ovarian cancer in asymptomatic women.1996 Apr;65(2):221-5.
4. Jacobs I, Davies A P, Bridges J, Stabile I, Fay T, Lower A et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. BMJ 1993; 306 :1030
5. Menon U, Ryan A, Kalsi J, Gentry-Maharaj A, Dawnay A, Habib M et al. Risk Algorithm Using Serial Biomarker Measurements Doubles the Number of Screen-Detected Cancers Compared With a Single-Threshold Rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. Journal of Clinical Oncology. 2015;33(18):2062-2071.
6. Genetic Susceptibility to Breast and Ovarian Cancer: Assessment, Counseling and Testing Guidelines. Bethesda (MD): American College of Medical Genetics; 1999. APPENDIX III, RISK MEASUREMENT & ASSESSMENT: BREAST AND OVARIAN CANCER.
7. Rosenthal AN, Fraser LSM, Philpott S, Manchanda R, Burnell M, Badman P, et al. United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study collaborators. Evidence of Stage Shift in Women Diagnosed With Ovarian Cancer During Phase II of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study. J Clin Oncol. 2017 May 1;35(13):1411-1420.
8. Skates SJ, Greene MH, Buys SS, Mai PL, Brown P, Piedmonte M, et al. Early Detection of Ovarian Cancer using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm with Frequent CA125 Testing in Women at Increased Familial Risk - Combined Results from Two Screening Trials. Clin Cancer Res. 2017 Jul 15;23(14):3628-3637.
9. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. Gynecologic Oncology. 2008;108(2);402-8.
10. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard W J, et al (2009). A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. Gynecologic Oncology, 112(1), 40–46.
11. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. European Journal of Cancer 2010.46(12):2275-84.

12. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. Lancet 2008.371(9609):303-14.
13. Marchetti C, De Felice F, Palaia I, Perniola G, Musella A, Musio D et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all-cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. BMC Women's Health, (2014), 150.
14. Carlson JW, Miron A, Jarboe EA, Parast MM, Hirsch MS, Lee Y, et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. Journal of Clinical Oncology 2008.26(25):4160-5.
15. George SHL, Garcia R, & Slomovitz BM (2016). Ovarian Cancer: The Fallopian Tube as the Site of Origin and Opportunities for Prevention. Frontiers in Oncology, 6, 108.
16. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. Journal of Clinical Oncology 2005.23(31):7804-10.
17. Menon U, Harper J, Sharma A, Fraser L, Burnell M, ElMasry K, et al. Views of BRCA gene mutation carriers on preimplantation genetic diagnosis as a reproductive option for hereditary breast and ovarian cancer. Hum Reprod. 2007 Jun;22(6):1573-7. Epub 2007 Apr 11.
18. Kurman RJ, Shih IM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. Am J Surg Pathol. 2010; 34:433–443.

ΓΡΑΜΜΑ ΣΤΟ ΣΥΝΑΔΕΛΦΟ Ι. ΚΑΡΑΝΤΑΝΗ

Ιωάννη Καραντάνη

Τι μπορεί να αγγίξει από εσένα ένας θάνατος……
Όταν μαζί με τα αδέλφια σου και τους συντρόφους σου κουβαλώντας στους ώμους σας
τις μεγάλες πέτρες, χτίζατε τη μεγάλη πολιτεία του ΜΗΤΕΡΑ, ανηφορίζοντας κάθε μέρα τον θάνατο…..
Λογαριάστηκες αλλιώς με την δόξα σου εσύ λοιπόν.
Θα μας λείπει το μειλίχιο και νοητικό σου χαμόγελο που θα είναι για μας ένα φέγγος.
Θα μας λείπει η σιωπή και σοφία σου που θα είναι η πυξίδα μας.
Στο καλό…..

Οι φίλοι του

Απεβίωσε 20/01/2018

Εκείνοι που έφυγαν

Πριν από λίγες μέρες εγκατέλειψε τα εγκόσμια ο εκλεκτός και πολύ αγαπητός συνάδελφος Ιωάννης Κ. Καραντάνης. Ο Ι. Καραντάνης «εκ του Μεταξουργείου ορμούμενος» - όπως συνήθιζε να λέει – εσπούδασε την Ιατρική στο Παν/μιο Αθηνών, ειδικεύτηκε στην Μαιευτική – Γυναικολογία στο Μαιευτήριο «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ» όπου υπηρέτησε ως εσωτερικός βοηθός. Μετά την αναχώρησή του από το νοσοκομείο άσκησε το ελεύθερο επάγγελμα και κατεξιώθη με την ευγένεια του και τους τρόπους του στην Αθηναϊκή κοινωνία.

Υπήρξε ένας από τους ιδρυτές του Ιδιωτικού Μαιευτηρίου «ΜΗΤΕΡΑ» (στην οδό Σεβαστουπόλεως) και στη συνέχεια πλαισίωσε τους τότε νέους ιατρούς και μετείχε στο Δ.Σ. του νέου ΜΗΤΕΡΑ (στο Μαρούσι). Ως μέλος του Δ.Σ. του νέου «ΜΗΤΕΡΑ» προσέφερε πολλά και στο ίδρυμα και στους συναδέλφους του με την πείρα και την καλή του καρδιά.

Ο τομέας στον οποίο διεκρίθη ήταν η Ένωση Μαιευτήρων Γυναικολόγων Ελλάδος, της οποίας υπήρξε επί σειράν ετών Πρόεδρος. Στην κυριολεξία ανέστησε την Ένωση και την κατέστησε σύμβουλο του Υπουργείου σε θέματα της αρμοδιότητάς της. Ο Ι. Καραντάνης έλαβε μέρος στις συνεδριάσεις της αρμόδιας επιτροπής της Βουλής, όταν συζητείτο το Σχέδιο Νόμου για την αναπαραγωγή, τις αμβλώσεις και άλλα παρεμφερή θέματα.

Πήρε την απόφαση να εκδώσει περιοδικό το οποίο απέδιδε έσοδα στην Ένωση, απεστέλετο δε δωρεάν σε όλα τα μέλη και είχε συνεργάτη τον ακούραστο συνάδελφο Κώστα Γεωργούντζο, οποίος την εποχή εκείνη επιμελείτο τα της ύλης και της έκδοσης του περιοδικού. Το περιοδικό εκείνο «Θέματα Μαιευτικής – Γυναικολογίας αγαπήθηκε από τους συναδέλφους χάρη στην εμπνευσμένη επιμέλεια των Ι. Καραντάνη και Κ. Γεωργούντζου.

Ακούραστος και πάντα δημιουργικός αλλά και αθόρυβος.

Προσέφερε πολλά χωρίς να πάρει κάτι.

Ήταν Άνθρωπος – ιατρός και εκλεκτός οικογενειάρχης. Με την αφοσιωμένη σύζυγό του Φιλιώ (Εριφύλη) δημιούργησε μία ωραία οικογένεια με δύο κόρες και ένα γιό, όλοι επιστήμονες. Όταν σταμάτησε την Ιατρική απεσύρθη ήρεμος στα ίδια.

Η Ένωση Μαιευτήρων – Γυναικολόγων σε ειδική εκδήλωση στη Θες/νίκη τον εβράβευσε για τις προσφερθείσες υπηρεσίες του στην Ένωση.

Έφυγε από την ζωή περιστοιχισμένος από την οικογένειά του, έφυγε αθόρυβα όπως και έζησε αθόρυβα.

Καλέ μου φίλε, θα σε θυμάμαι πάντα!

Γιατί άνθρωποι σαν τον Γιάννη Καραντάνη δεν λησμονιούνται, δεν πρέπει να λησμονιούνται.

Σπύρος Καραντζής

INSTRUCTIONS TO AUTHORS (CHAPTERS / REVIEWS)

Chapter / review structure

Το κεφάλαιο πρέπει να έχει την ακόλουθη δομή:

Α. Περίληψη 150 - 200 λέξεων, άνευ υποδιαιρέσεων, άνευ συντμήσεων και άνευ βιβλιογραφικών αναφορών

Β. Λέξεις κλειδιά (Keywords) maximum 6 να εμφανίζονται κάτω από την περίληψη.

Γ. Κυρίως κείμενο, με υποδιαιρέσεις, συνολικός αριθμός λέξεων από 1.300 - 1.500 και μέχρι 4 εικόνες (πίνακες, διαγράμματα, φωτογραφίες).

Δ. 'Take home messages', 5 - 8 γραμμές.

Ε. Περίληψη 150 - 200 λέξεων στην Αγγλική γλώσσα. Μετάφραση της αρχικής περίληψης είναι αποδεκτή.

Βιβλιογραφία (References)

Ο μέγιστος αριθμός των βιβλιογραφικών αναφορών (references) είναι 30. Η εμφάνιση των βιβλιογραφικών αναφορών στο κείμενο και στην βιβλιογραφική λίστα πρέπει να βασίζεται στο σύστημα Vancouver. Αυτό είναι το 'αριθμημένο σύστημα' όπου οι βιβλιογραφικές αναφορές αριθμούνται διαδοχικά, όπως εμφανίζονται στο κείμενο και ταξινομούνται με αριθμητική αλληλουχία στην βιβλιογραφική λίστα. Αν ο αριθμός των συγγραφέων σε ένα άρθρο είναι πάνω από 6 τότε θα εμφανίζονται μόνο οι 6 πρώτοι συγγραφείς και οι λέξεις et al. για τους υπόλοιπους. Περισσότερες πληροφορίες για το σύστημα υπάρχουν στο 'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals' http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3142758/

Web references

Η πλήρης URL πρέπει να αναγράφεται με τα ονόματα των συγγραφέων και τις ημερομηνίες.

Πληροφορίες στην σελίδα τίτλου (Title page information)

Η αρχική σελίδα του άρθρου πρέπει να περιλαμβάνει τις ακόλουθες πληροφορίες:

Α. Τίτλο του άρθρου, άνευ συντμήσεων.

Β. Ονόματα των συγγραφέων (Επίθετο - όνομα).

Γ. Διευθύνσεις των συγγραφέων (κλινικές, νοσοκομεία, ερευνητικά κέντρα). Αμέσως μετά το όνομα του συγγραφέα πρέπει να υπάρχει ένας δείκτης (με μικρά γράμματα) και ο ίδιος δείκτης να εμφανίζεται πριν από την κατάλληλη διεύθυνση.

Δ. Ταχυδρομική διεύθυνση κάθε κέντρου, τηλέφωνο επικοινωνίας και e - mail address για κάθε συγγραφέα.

Ε. Συγγραφέας επικοινωνίας (Corresponding author).

Ένα άτομο από την συγγραφική ομάδα για επικοινωνία κατά την διάρκεια της προετοιμασίας και μετά την δημοσίευση του άρθρου. Πλήρης ταχυδρομική διεύθυνση, τηλέφωνα επικοινωνίας και e - mail address είναι απαραίτητα.

Συντμήσεις (Abbreviations)

Συντμήσεις επιτρέπονται μόνο στο κυρίως κείμενο και πρέπει να εμφανίζονται ομοιόμορφα σε όλο το κείμενο.

Πίνακες και διαγράμματα

Πρέπει να περιλαμβάνονται στο κυρίως κείμενο του άρθρου, να εμφανίζονται με αριθμητική αλληλουχία και να γίνεται παραπομπή από το κείμενο στον αντίστοιχο πίνακα ή διάγραμμα.

Φωτογραφίες

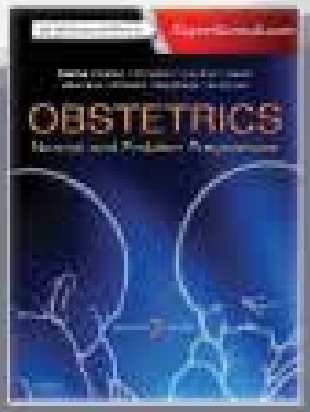
Πρέπει να υποβάλλονται χωριστά και να είναι σε μορφή jpeg με ανάλυση τουλάχιστον 300 dpi. Κάθε φωτογραφία να έχει μια λεζάντα με σύντομο τίτλο και σύντομη περιγραφή της εικόνας. Η λεζάντα να μην είναι προσκολλημένη στην φωτογραφία.

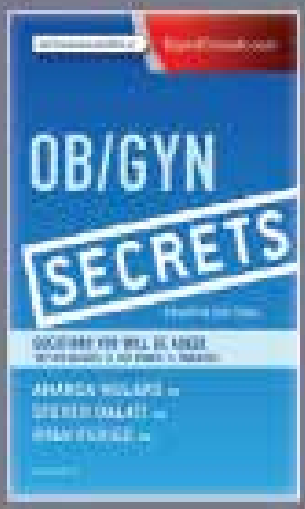
Υποβολή των άρθρων

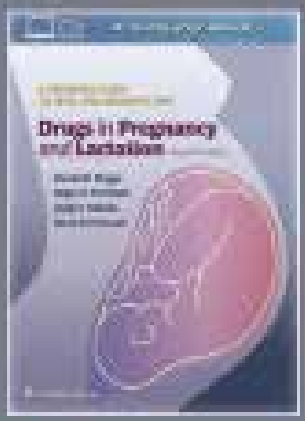
Τα άρθρα υποβάλλονται με e - mail, σε αρχείο MS Word, στην ηλεκτρονική διεύθυνση:

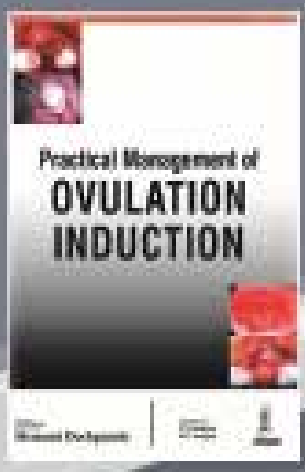
a.platania@zita - management.com

Τηλέφωνο επικοινωνίας 211 1001773, Fax 210 664 5176.









ATHENIAN SCIENCE BOOKSTORE

www.perivolaropoulou.gr

medical | pharmaceutical | health books

Ελάτε στο νέο μας χώρο Καρνεάδου 20 στο Κολωνάκι, εκεί όπου με την εμπειρία 45 ετών στο ιατρικό βιβλίο, δημιουργήσαμε ένα επιστημονικό στέκι για να μπορέσετε...

ΝΑ ΒΡΕΙΤΕ Η ΝΑ ΠΑΡΑΓΓΕΙΛΕΤΕ

- Ιατρικά βιβλία - Διεθνή & Ελληνικά
- E-Books
- Φαρμακευτικά βιβλία
- Νοσηλευτικά βιβλία
- Ιατρικά περιοδικά
- Βιβλία Ψυχολογίας
- Βιβλία Υγείας & Ευεξίας για όλους
- Second hand επιστημονικά βιβλία (αγορές & πωλήσεις)

ΝΑ ΣΥΜΜΕΤΕΧΕΤΕ Η ΝΑ ΔΗΜΙΟΥΡΓΗΣΕΤΕ

- Παρουσιάσεις Επιστημονικών βιβλίων
- Workshops & Ενημερωτικές συναντήσεις ή σεμινάρια

ΝΑ ΜΑΣ ΑΝΑΘΕΣΕΤΕ

- Την εκδοτική ή εκτυπωτική επιμέλεια Διατριβής, Εργασίας, Poster Συνεδρίου, περιοδικού, βιβλίου ή άλλης ανάγκης σας σε έντυπο
- Διαδικτυακή Αναμετάδοση (live streaming) Εκπαιδευτικών ή Μεταπτυχιακών μαθημάτων Σεμιναρίων και Συνεδρίων

ΝΑ ΔΙΑΘΕΣΕΤΕ ΠΡΟΣ ΠΩΛΗΣΗ Η ΝΑ ΑΓΟΡΑΣΕΤΕ

- Second Hand Ιατρικά, Φαρμακευτικά ή άλλα Επιστημονικά βιβλία

Σας περιμένουμε

Καρνεάδου 20, Κολωνάκι Τ.Κ. 106 75 Αθήνα Τηλ.: 210 6755047

Δευτέρα & Τετάρτη: 10:00-18:00 • Τρίτη - Πέμπτη - Παρασκευή: 10:00 - 19:00

• Σάββατο: 10:00 - 14:00

zita group
since 1982

ZITA
MEDICAL MANAGEMENT

3ο FORUM ΥΓΕΙΑΣ 2018

Από το όραμα στην πραγματικότητα...

- Διοργάνωση συνεδρίων, εκθέσεων, πολιτιστικών εκδηλώσεων και ταξιδίων κινήτρων
- Διαχείριση ιατρικών εταιρειών και οργανισμών
- Website και Ηλεκτρονικό Marketing
- Επιστημονικές Εκδόσεις
- Χορηγίες
- Γραφιστικό - Δημιουργικό
- Γραμματειακή Υποστήριξη
- Τουρισμός Υγείας
- Νοσοκομειακό Marketing
- Γραφείο Τύπου

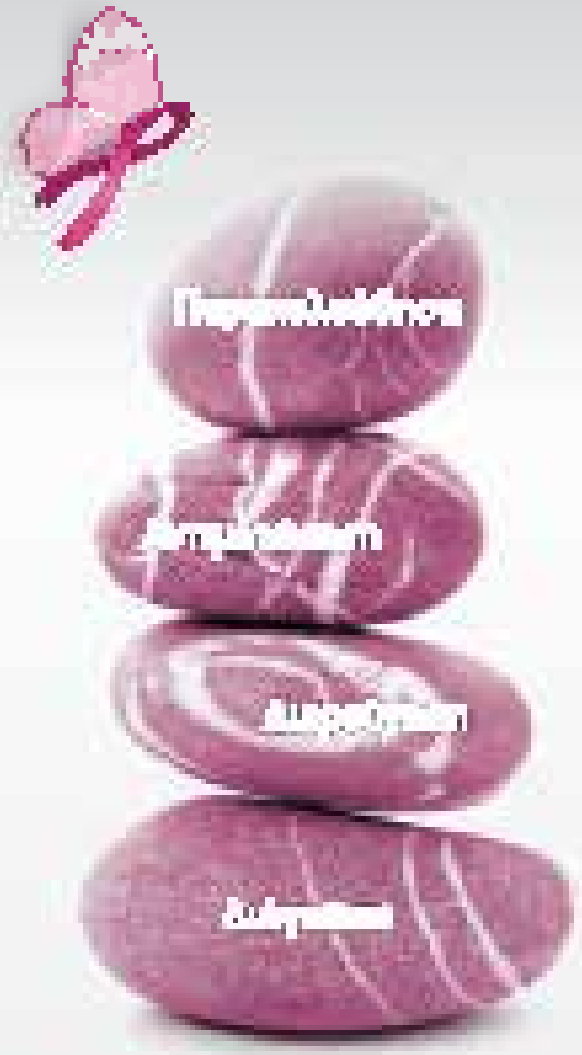
LETTINA S.A.
ISO 9001

LETTINA S.A.
ISO 14001

Γιορτάζουμε
35
zita
χρόνια πρωτοπορίας

www.zita-group.com

1st km Peanias-Markopoulou Av. 19002 Peania, Attica, Greece
Tel: +30 211 1001780, Fax: +30 210 6662116
info@zita-congress.gr, info@zita-management.com
Follow us



Γυναικολογική Ογκολογία

Αίτια στα θεράπονται πτρά, με κάθε βήμα.

[illegible]

[illegible]

www.laxo.gr

[illegible]

[illegible]

ΚΑΘΕ ΒΗΜΑ, ΚΑΘΕ ΛΕΠΤΟΜΕΡΕΙΑ ΣΤΗΝ IVF ΕΝΑΡΜΟΝΙΖΕΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ

Μετά από 60 χρόνια αποτελεσμάτων κλινοτεχνίας γνωρίζουμε ότι σε ένα κύκλο ΙΥΓ, η κάθε λεπτομέρεια έχει σημασία. Τα βήματα από την πρώτη ημέρα θεραπείας με γονοδοτροπίνες μέχρι την πολεστρία, πρέπει να είναι τέλεια εναρμονισμένα, ώστε να δίνεται στα γονάδια αγωγή και τα μεγαλύτερα ποιοτέτετο για επιτυχή αγωγιμοτέτα. Γι' αυτό η Merck είναι η μοναδική εταιρία που παρέχει ένα σύνολο αναλεσμάτων για όλο τον κύκλο ΙΥΓ, ώστε να βοηθήσει να συντονίσετε κάθε βήμα της εξατομικευμένης θεραπείας. Δείτε γνωρίζουμε ότι οι ακοκέτεις χτίζοντες πάνω σε ειδικές λεπτομέρειες που κάνουν τη διαφορά.

Γνωρίζουμε ένα ΙΥΓ (Ανάμιξη Ω), 231 20 Μαρούσι, Αθήνα, www.merck.gr

Μετά αφοσιώσεις ΙΥΓ, ΛΕΠΤΟΜΕΡΕΙΑ ΣΤΗΝ ΕΝΑΡΜΟΝΙΖΕΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ