

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ
ΕΛΑΣΣΟΝΟΣ ΠΥΕΛΟΥ ΚΑΙ ΠΕΡΙΝΕΟΥ

ΘΕΜΑ

<<ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΩΟΘΗΚΩΝ: ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΚΛΗΣΗ>>

ΥΠΟ

ΖΩΗΣ Κ. ΑΝΑΣΤΑΣΙΑΔΗ

ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΟΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ

ΔΑΠΟΝΤΕ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΛΑΡΙΣΑ 2019

‘Δηλώνω υπεύθυνα ότι η διπλωματική εργασία έχει συνταχθεί από εμένα και κανένα μέρος της δεν είναι αντιγραμμένο από έντυπες ή ηλεκτρονικές πηγές, μετάφραση από ξενόγλωσσες πηγές και αναπαραγωγή από εργασίες άλλων ερευνητών ή φοιτητών. Όπου έχω βασιστεί σε ιδέες ή κείμενα άλλων, έχω προσπαθήσει με όλες μου τις δυνάμεις να το προσδιορίσω σαφώς μέσα από την καλή χρήση αναφορών ακολουθώντας την ακαδημαϊκή δεοντολογία’.

Όνοματεπώνυμο : ΖΩΗ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑΔΗ

Υπογραφή :

Ημερομηνία: 10/09/2019

ΣΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΠΑΠΠΟΥΔΕΣ ΜΟΥ..

ΣΤΗ ΘΕΙΑ ΜΟΥ..

ΣΤΗΝ ΑΔΕΡΦΗ ΜΟΥ..

ΣΤΟΝ ΑΝΤΡΑ ΜΟΥ ΓΙΩΡΓΟ..

ΣΤΙΣ ΚΟΡΕΣ ΜΟΥ..

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο καρκίνος των ωοθηκών αποτελεί μια κακοήθεια του γεννητικού συστήματος της γυναίκας. Η νόσος έχει χαμηλά ποσοστά επιβίωσης γιατί δεν έχει συμπτώματα ή έχει ασαφή συμπτώματα που εμφανίζονται όταν η νόσος έχει προχωρήσει. Η θεραπεία του καρκίνου εξαρτάται από τον τύπο και το στάδιο που βρίσκεται. Οι μέθοδοι αντιμετώπισης περιλαμβάνουν την χειρουργική επέμβαση, την χημειοθεραπεία και λιγότερο συχνά την ακτινοθεραπεία.

Ο επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών είναι η συχνότερη αιτία θανάτου από γυναικολογικό καρκίνο. Τα συνήθη συμπτώματα είναι ακαθόριστο κοιλιακό άλγος, ναυτία, ελαττωμένη όρεξη καθώς και διάταση της κοιλίας σε προχωρημένο στάδιο. Τα αίτια του καρκίνου δεν είναι σαφή.

Σε μια εποχή πολλά υποσχόμενη για την έρευνα του καρκίνου υπάρχουν σημαντικά και μάλιστα ανησυχητικά κενά στην βασική γνώση και κατανόηση του καρκίνου των ωοθηκών. Η νόσος έχει χαμηλά ποσοστά επιβίωσης και οι περισσότερες γυναίκες βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο όταν τίθεται η διάγνωση και ο πιο αποτελεσματικός τρόπος θεραπείας παραμένει η χειρουργική επέμβαση .

Η συγκεκριμένη μελέτη αποτελείται από το Γενικό μέρος όπου γίνεται μια εκτενής αναφορά των δεδομένων που υπάρχουν έως σήμερα στη βιβλιογραφία όσον αφορά τον καρκίνο των ωοθηκών, την ταξινόμηση του και τα νεότερα όσον αφορά τη χειρουργική αντιμετώπιση του. Στη συνέχεια το Ειδικό μέρος περιλαμβάνει την εκτενή αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων και την εξαγωγή χρήσιμων συμπερασμάτων περι της χειρουργικής πρόκλησης που συναντά ένας χειρουργός γυναικολόγος ογκολόγος στην ενασχόληση του με το πεδίο του καρκίνου των ωοθηκών.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή εκπονήθηκε με μεγάλο ενθουσιασμό από εμένα στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Χειρουργική ελάσσονος πυέλου και περινέου» του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Μου δόθηκε η ευκαιρία να ασχοληθώ ξανά με την έρευνα κάτι το οποίο με συγκινεί ιδιαίτερα.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον καταξιωμένο Καθηγητή Χειρουργικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κ. Τεπετέ Κωνσταντίνο, που μου έδωσε την ευκαιρία και με εμπιστεύθηκε για να συμμετέχω στο σπουδαίο αυτό μεταπτυχιακό πρόγραμμα.

Η πραγματοποίηση αυτής της εργασίας θα ήταν ό μως αδύνατη χωρίς την ουσιαστική συμβολή του καταξιωμένου καθηγητή και Επιβλέποντα κ. Δαπόντε Αλέξανδρου, ο οποίος με καθοδήγησε και έπραξε ως μέντορας στην παρούσα μελέτη.

Παράλληλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω και το σύνολο των μελών Δ.Ε.Π που στηρίζουν αυτό το μεταπτυχιακό και προσφέρουν σημαντική γνώση στο σύνολο των φοιτητών.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος

Γενικό Μέρος

Κεφάλαιο 1 – Ωοθήκη

1.1 Ιστορική αναδρομή και Γενικά Στοιχεία

Κεφάλαιο 2 – Καρκίνος ωοθηκών

2.1 Επιδημιολογικά στοιχεία

2.2 Ταξινόμηση ογκων ωοθήκης

2.3 Αιτιολογία- παράγοντες κινδύνου

2.4 Κληρονομικός καρκίνος ωοθηκών

2.5 Διαλογή ασθενών

Ειδικό μέρος

Κεφάλαιο 1 – Διάγνωση

1.1 Κλινική εικόνα

1.2 Διάγνωση

1.3 Σταδιοποίηση

Κεφάλαιο 2-Αντιμετώπιση

2.1 Χειρουργική αντιμετώπιση

2.2 Ογκολογική αντιμετώπιση

2.3 Παρηγορική θεραπεία

2.4 Συντηρητική θεραπεία πρώιμων όγκων για τη διατήρηση της γονιμότητας

Βιβλιογραφία

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΩΟΘΗΚΕΣ

1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

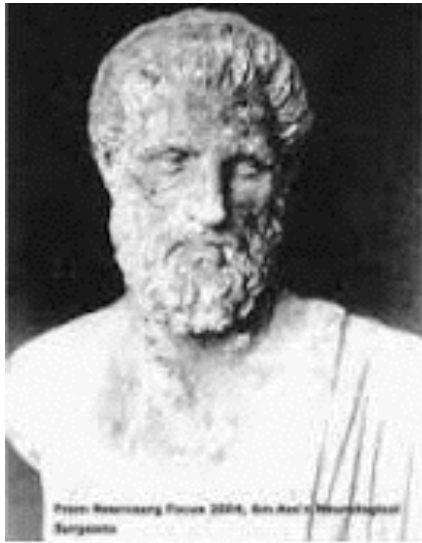
Προσπαθώντας να κανουμε μια ιστορική αναδρομή αξίζει να αναφέρουμε ότι η ωοθήκη περιγράφεται για πρώτη φορά τον 4ο αιώνα π.Χ. από τον Έλληνα ανατόμο Ηρόφιλο από τη Χαλκηδόνα (εικόνα 1), έναν από τους θρυλικούς ιδρυτές της Ιατρικής Σχολής της Αλεξάνδρειας, που της δίνει το όνομα «θηλυκός όρχις». Περιγράφεται επίσης ότι μερικούς αιώνες αργότερα, ο Σωρανός ο Εφέσιος (98-138 μ.Χ.), γνωστός και ως πατέρας της Μαιευτικής και Γυναικολογίας (εικόνα 2), ονομάζει τις ωοθήκες «διδύμους». Η ωοθήκη περιγράφεται ξανά περίπου δέκα έξι αιώνες αργότερα, κατά τον 17ο αιώνα.

Αυτός όμως που περιέγραψε λεπτομερώς και επίσημα την εποχή εκείνη την ανατομία της ωοθήκης και των ωαγωγών ήταν ο Regnier de Graaf (1641-1673), το 1672 σε μια ενδιαφέρουσα διάσημη δημοσίευσή του με πολυάριθμες εικόνες και πίνακες, επονομαζόμενη “De Mulierum Organis Generationi Inservientibus” (εικόνα 3) (1).

Το 1762 ο RE GNET DE CURAL περιγράφει επίσημα το ανθρώπινο ωάριο. Το 1843 ο Girlwood παρουσίασε τις ωοθήκες μιας παρθένου γυναίκας που είχε εμφανίσει 36 εμμηνορρυσίες. Επιπρόσθετα, το 1844 ο Theodore Von Bischoff διαπιστώνει ότι η ωοθηλακορυξία συμβαίνει περιοδικά ανεξάρτητα από την συνουσία. Η ωοθηκεκτομή είναι η πρώτη επέμβαση που έγινε το 1809 σε μια περίπτωση μεγάλης κύστης (2).

Όσον αφορά τον όρο ‘καρκίνος’ δεν μπορεί να μην αναφερθεί ότι οι Αρχαίοι Έλληνες ήταν αυτοί που χρησιμοποίησαν πρώτοι τον όρο «καρκίνος» για τη επάρατη νόσο, όμως φαίνεται ότι ο καρκίνος εντοπίζεται σε ακόμη παλαιότερες περιόδους. Ο Ιπποκράτης χρησιμοποίησε τους όρους καρκίνος και καρκίνωμα για να περιγράψει διάφορους όγκους που εμφάνιζαν εσωτερικά ή εξωτερικά έλκη και διογκώσεις. Οι Αρχαίοι Αιγύπτιοι θεωρούσαν ότι ο καρκίνος αποτελούσε από τους θεούς την τιμωρία των ασεβών και αμαρτωλών ανθρώπων (3).

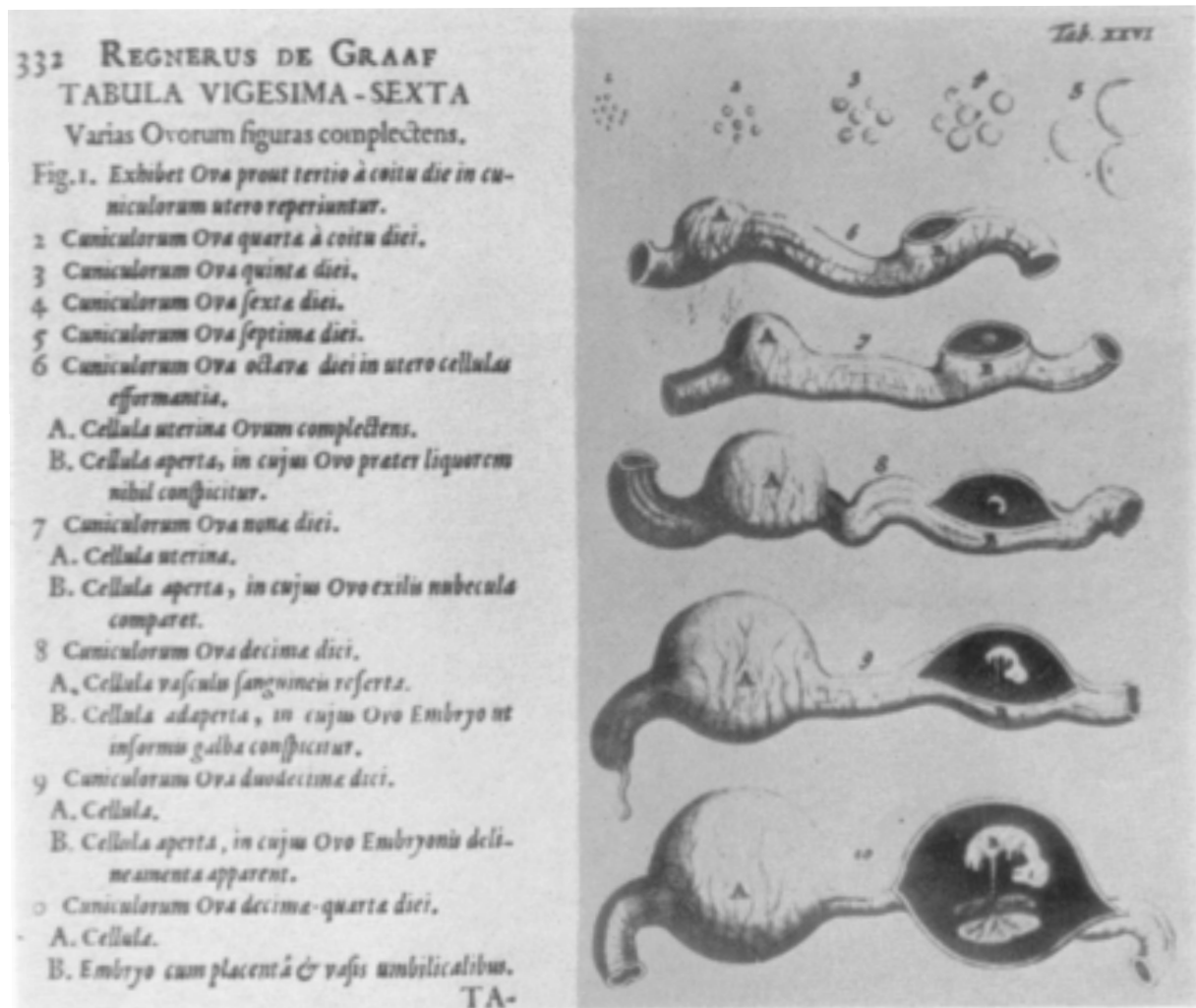
EIKONA 1(Google βάση δεδομένων)



EIKONA 2 (Google βάση δεδομένων)



EIKONA 3 (Medical History 1966)

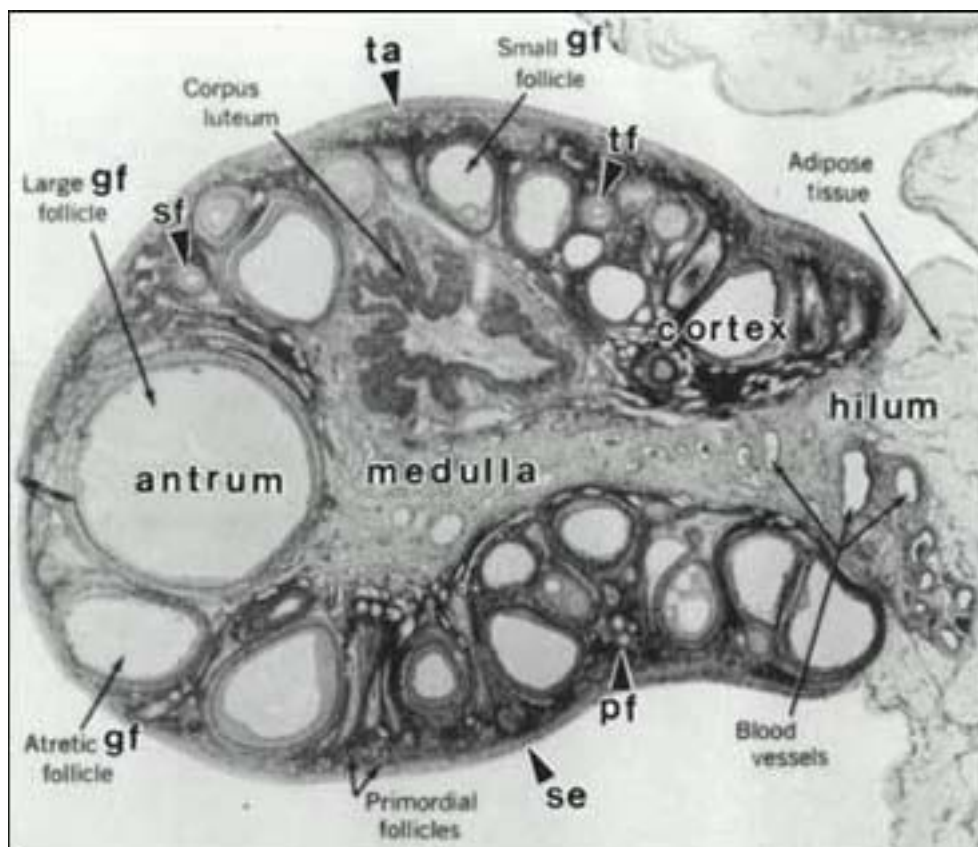


Τα έσω γεννητικά όργανα του θήλεος περιλαμβάνουν τις ωοθήκες, τις σάλπιγγες, την μήτρα και τον κολεό. Οι ωοθήκες είναι επίπεδες δομές με αμυγδαλοειδές σχήμα που βρίσκονται εκατέρωθεν της μήτρας κάτω από τα άκρα των ωαγωγών και αποτελούν τις γονάδες του θήλεος, μέσα στις οποίες τα ωοκύτταρα (οι γονάδες του θήλεος) αναπτύσσονται.

Συνδέονται με τη μήτρα με έναν σύνδεσμο και συνδέονται επίσης με τον πλατύ σύνδεσμο. Η εξωτερική τους επιφάνεια πριν την ήβη είναι ομαλή. Αργότερα όταν αρχίσει η ωοθυλακιορρηξία παρατηρούνται οζώδεις σχηματισμοί που αντιστοιχούν σε ωοθυλάκια. Οι ωοθήκες περιέχουν τα γεννητικά κύτταρα της γυναίκας και είναι ενδοκρινείς αδένες που παράγουν αναπαραγωγικές ορμόνες.

Κάθε ωοθήκη διαιρείται σε μυελό και φλοιό. Περιγράφεται ότι η μυελώδης μοίρα βρίσκεται κεντρικά και αποτελείται από ιστό, ελαστικές ίνες, λείες μυϊκές ίνες και άφθονες αρτηρίες και φλέβες (εικόνα 4). Περιέχει επίσης πολλές μικρές δομές που ονομάζονται ωοθυλάκια. Αναφέρεται ότι κάθε ωοθυλάκιο περιέχει ένα ανώριμο ωάριο. Αν το ωάριο γονιμοποιηθεί θα έχουμε εγκυμοσύνη, αλλιώς θα αποβληθεί με την έμμηνο ρύση (4). Τα ωοθηκικά αγγεία, τα λεμφαγγεία και τα νεύρα χιάζονται με το πυελικό χείλος, περνώντας προς και από την άνω και έξω επιφάνεια της ωοθήκης, μέσα στην περιτοναϊκή πτυχή, τον κρεμαστήρα σύνδεσμο της ωοθήκης, ο οποίος συνδέεται με το μεσωοθήκιο του πλατέος συνδέσμου.

ΕΙΚΟΝΑ 4 (Google βάση δεδομένων)



Εδώ πρέπει να αναφερθεί ότι επειδή η ωοθήκη κρέμεται μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα και η επιφάνεια της δεν καλύπτεται από περιτόναιο, το ωοκύτταρο που εξωθείται κατά την ωοθηλακιορρηξία περνάει μέσα από την περιτοναϊκή κοιλότητα. Όμως η ενδοπεριτοναϊκή διάρκεια της ζωής του ωοκυττάρου είναι βραχεία επειδή αυτό φυσιολογικά παγιδεύεται από τους κροσσούς του κώδωνα της σάλπιγγας και μεταφέρεται μέσα στη λήκυθο όπου και γονιμοποιείται (5).

Κατά την εφηβεία, οι δύο ωοθήκες περιέχουν 300.000 ως 400.000 ωάρια. Κάθε ωάριο περιβάλλεται από μια στοιβάδα κοκκιωδών κυττάρων και αποτελεί το αρχέγονο ωοθυλάκιο. Κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας της γυναίκας, 400 περίπου από αυτά τα ωοθυλάκια φτάνουν σε ικανή ανάπτυξη ώστε να αποδώσουν το ωάριο τους. Τα υπόλοιπα εκφυλίσσονται. Στο τέλος της αναπαραγωγικής ηλικίας, κατά την εμμηνόπαυση, ελάχιστα μόνο αρχέγονα ωοθυλάκια παραμένουν στις ωοθήκες και αυτά υφίστανται εκφύλιση σε μικρό χρονικό διάστημα. Η ενδοκρινική λειτουργία της ωοθήκης περιλαμβάνει την έκκριση των ωοθηκικών ορμονών (οιστρογόνα και προγεστερόνη), οι οποίες εκκρίνονται σε απάντηση προς τις δύο ορμόνες του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης (FSH, LH) (6,7).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ο καρκίνος των ωοθηκών αποτελεί τον έβδομο πιο συχνό καρκίνο και την έβδομη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες παγκοσμίως (8).

Η παγκόσμια επίπτωσή του καρκίνου των ωοθηκών παρουσιάζει μεγάλη γεωγραφική διακύμανση. Οι αναπτυσσόμενες χώρες έχουν την μικρότερη επίπτωση. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, εκτιμάται ότι τα τελευταία χρόνια διαγνώστηκαν συνολικά ανά έτος 45.300 γυναίκες με καρκίνο της ωοθήκης (9). Περιγράφεται ότι η συνολική πιθανότητα για μία γυναίκα στην Ευρωπαϊκή Ένωση να αναπτύξει καρκίνο των ωοθηκών κατά τη διάρκεια της ζωής της κυμαίνεται μεταξύ 0,64% και 1.6%.

Όσον αφορά την ηλικία περίπου οι μισές γυναίκες που διαγιγνώσκονται με καρκίνο της ωοθήκης είναι 60 ετών και άνω. Οι δύο κύριοι υπότυποι του σπάνιου μη επιθηλιακού καρκίνου, ωστόσο, εμφανίζονται νωρίτερα στη ζωή. Οι όγκοι από γεννητικά κύτταρα διαγιγνώσκονται κυρίως τις δύο πρώτες δεκαετίες της ζωής, ενώ οι στρωματικοί όγκοι είναι πιο συχνοί στις ενήλικες γυναίκες (ο κοκκιοκυτταρικός καρκίνος των ενηλίκων έχει μέση ηλικία διάγνωσης τα 50 έτη, το 90% του νεανικού τύπου αναπτύσσεται σε κορίτσια προεφηβικής ηλικίας και ο καρκίνος από κύτταρα Sertoli-Leydig παρουσιάζεται κυρίως σε γυναίκες κάτω των 40 ετών).

Ο επιθηλιακός καρκίνος της ωοθήκης αποτελεί το συνηθέστερο τύπο κακοήθους όγκου και πρακτικά είναι συνώνυμος με την έννοια του επιθητικού καρκίνου της ωοθήκης που η διάγνωση και η πολύπλευρη αντιμετώπισή του αποτελεί πρόκληση για τον χειρουργό γυναικολόγο και τον ογκολόγο (10).

2.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΟΓΚΩΝ ΩΟΘΗΚΗΣ

Τα νεοπλάσματα της ωοθήκης παρουσιάζουν πολύ μεγάλη ποικιλία. Η πιο πρακτική και σε χρήση ταξινόμηση τους στηρίζεται σήμερα στην ιστογενετική τους προέλευση (πίνακας 1).

1. Επιθηλιακοί όγκοι: προέρχονται από το βλαστικό επιθήλιο της ωοθήκης και αποτελούν το συχνότερο τύπο όγκων στις ενήλικες γυναίκες.
2. Όγκοι από τα γεννητικά κύτταρα: Προέρχονται από τα γεννητικά κύτταρα και προσβάλλουν συνήθως κορίτσια και έφηβες.
3. Όγκοι του λειτουργικού (εξειδικευμένου) στρώματος: Αναπτύσσονται από τα κοκκώδη κύτταρα και τη θήκη του ωοθυλακίου. Είναι ορμονοπαραγωγοί και προκαλούν συμπτώματα ανάλογα με τις ορμόνες που παράγουν (οιστρογόνα ή ανδρογόνα).
4. Όγκοι του απλού μεσεγγύματος: Προέρχονται από τον στηρικτικό ιστό της ωοθήκης (σαρκώματα).
5. Μεταστατικοί όγκοι: Είναι μεταστάσεις από άλλο πρωτοπαθές νεόπλασμα. Οι όγκοι Krukenberg είναι οι συνηθέστεροι και προέρχονται από καρκίνο του πεπτικού σωλήνα (κυρίως στομάχου) (11).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 (Gaia Maternity Hospital-guidelines)

ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΟΙ ΟΓΚΟΙ(85-90%)	ΕΚ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ(GERMCELLS)	ΕΚ ΓΟΝΑΔΙΚΟΥ ΣΤΡΩΜΑΤΟΣ	ΜΕΣΕΓΧΥΜΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ	ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ
Ορώδεις (42%)	-Τεράτωμα	Κοκκιοκυτταρικός όγκος	Ίνωμα, λειομύωμα, λίπωμα, αιμαγγείωμα	Γαστρεντερικού(Krukenberg)
Βλεννώδεις (12%)	->Ώριμο:Συμπαγές	Θήκωμα	Λέμφωμα	Μαστού
Ενδομητριοειδείς (15%)	->Δερμοειδής κύστη	Όγκος Sertoli Leydig	Σάρκωμα	Ενδομητρίου
Εκ διαυγών κυττάρων (6%)	->Struma ovarii	Αρρενοβλάστωμα		Λέμφωμα
Όγκοι Brenner	->Κακήθες νεόπλασμα προερχόμενο απο ώριμο κυστικό τεράτωμα	Γυνανδροβλάστωμα		
Αδιαφοροποίητα καρκινώματα (17%)	Δυσγερμίνωμα	Εκ λιπωδών κυττάρων		
Καρκινοσαρκώματα	Εμβρυονικό καρκίνωμα			
Όγκοι οριακής κακοήθειας	Χοριοκαρκίνωμα			
	Γοναδοβλάστωμα			
	Όγκος ενδοδερμικού κόλπου			

2.3 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ-ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Στις μέρες μας στη διεθνή βιβλιογραφία, υπάρχουν μόνο θεωρίες για την αιτιολογία της νόσου, οι οποίες βασίζονται κυρίως σε επιδημιολογικές παρατηρήσεις.

Οι δύο επικρατέστερες αφορούν:

1) Την ωοθυλακιορρηξία, η οποία απο τον τραυματισμό του επιθήλιου και τη διαδικασία επούλωσης, δημιουργεί τις προϋποθέσεις ανάπτυξης του νεοπλάσματος (12).

2) Την επίδραση των γοναδοτροπινών οι οποίες όταν παράγονται σε μεγάλες ποσότητες ευνοούν την ανάπτυξη μεταλλάξεων στο επιθήλιο της ωοθήκης (13).

Άσχετα με την αξιοπιστία των θεωριών αυτών υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες που αυξάνουν ή ελαττώνουν αντίστοιχα τον κίνδυνο ανάπτυξης της επιθετικής αυτής νόσου (πίνακας 2).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 (Σύγχρονη Μαιευτική και Γυναικολογία-Κρεατσάς)

Παράγοντες που επιδρούν στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της ωοθήκης	
ΑΥΞΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΕΛΑΤΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ
ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ	ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΤΙΚΟ ΧΑΠΙ
ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ	ΤΕΚΝΟΠΟΙΗΣΗ
ΟΡΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ	ΥΣΤΕΡΕΚΤΟΜΗ
ΣΤΕΙΡΟΤΗΤΑ	ΑΠΟΛΙΝΩΣΗ ΣΑΛΠΗΓΩΝ
	ΘΗΛΑΣΜΟΣ
	ΑΚΕΤΑΜΙΝΟΦΑΙΝΗ
	ΦΕΝΡΕΤΙΝΙΔΗ

2.4 ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΩΟΘΗΚΩΝ

Αξίζει να αναφερθεί στο σημείο αυτό ότι στο 5-10% των περιπτώσεων ο καρκίνος ωοθηκών είναι κληρονομικής αιτιολογίας. Το ιστορικό καρκίνου ωοθηκών ή μαστού σε συγγενείς α΄ και β΄ βαθμού, αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου (οικογενής καρκίνος ωοθηκών).

Οι περισσότερες από τις περιπτώσεις κληρονομικού καρκίνου των ωοθηκών ανήκουν στο σύνδρομο καρκίνου μαστού-ωοθηκών (HBOC) και αποδίδονται σε μεταλλάξεις των ογκοκατασταλτικών γονιδίων BrCa 1 και BrCa 2 (14). Αυτές εντοπίζονται στα χρωμοσώματα 17 και 13 αντίστοιχα και κληρονομούνται κατά επικρατούντα χαρακτήρα. Γυναίκες με μετάλλαξη στο γονίδιο BrCa1 έχουν δια βίου κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου ωοθηκών 40%-60-% και καρκίνο μαστού 80%-90%. Οι φορείς μεταλλάξεων του γονιδίου BrCa 2 έχουν μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου ωοθηκών 16%-27% (15). Ο κίνδυνος ανάπτυξης μελανώματος, καρκίνου του δέρματος, άλλων γαστρεντερικών καρκίνων και καρκίνου του ενδομητρίου ίσως είναι αυξημένος σε αυτούς τους ασθενείς, αλλά συνήθως ανευρίσκονται σε προχωρημένες ηλικίες και σε ασθενείς που προηγουμένως έχουν θεραπευτεί από καρκίνο ωοθηκών ή μαστού (16).

Το κληρονομικό σύνδρομο μη πολυποδιακού ορθοκολικού καρκίνου (HNPCC), σχετίζεται με μεταλλάξεις γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την επιδιόρθωση του DNA. Οι φορείς των μεταλλάξεων αυτών παρουσιάζουν συχνότερα από το γενικό πληθυσμό καρκίνο μαστού, θυρεοειδούς, παγκρέατος, μήτρας και ωοθηκών σε ένα ποσοστό που κυμαίνεται στο 12%. Ακολούθως προτείνονται τα γενετικά τεστ για την πρόωμη διάγνωση και αντιμετώπιση του καρκίνου σε ασθενείς και στις οικογένειες αυτών με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου, προκειμένου οι ειδικοί να έχουν χρόνο για τη γενετική καθοδήγηση αυτών των ασθενών, να τους προσφέρουν πρόωμη διάγνωση και να μειώσουν το ποσοστό νοσηρότητας και θνητότητας (17).

2.5 ΔΙΑΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

Η διαλογή του γενικού πληθυσμού είναι προς το παρόν αντι-οικονομική και μη πρακτική. Παρόλαυτα συγκεκριμένοι πληθυσμοί (κυρίως αυτοί που εμπλέκονται με γενετικό ρίσκο ανάπτυξης καρκίνου) θα μπορούσαν να ενταχθούν σε προγράμματα διαλογής (screening) με κατάλληλο σχεδιασμό και καθοδήγηση.

Η κολonosκόπηση και η λήψη του τραχηλικού επιχρίσματος (τεστ παπ) είναι παραδείγματα που καταδεικνύουν την τεράστια ανάγκη να βρεθούν διαγνωστικά τεστ για την πρόιμη ανίχνευση του καρκίνου των ωοθηκών σε πρώιμα στάδια που είναι ακόμη αντιμετωπίσιμα έτσι ώστε να μειωθούν τα πολύ σημαντικά ποσοστά θνητότητας της νόσου (18).

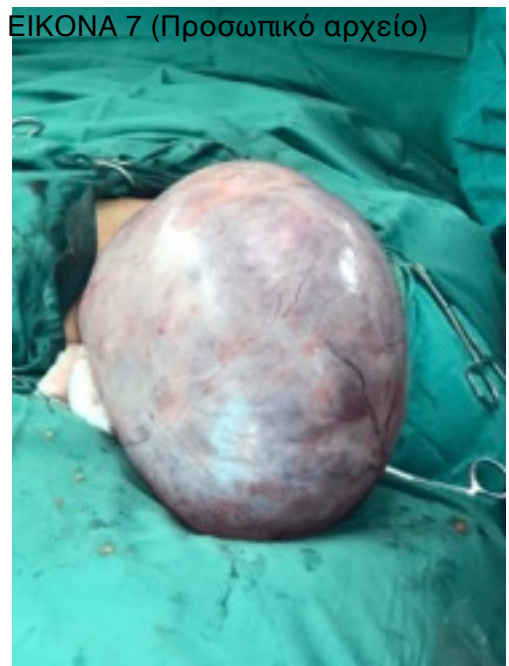
Μιλώντας για κατευθυντήριες οδηγίες, πρέπει να αναφερθεί ότι η Αμερικανική ένωση πρόληψης (USPSTF) προτείνει τη μέτρηση του δείκτη CA125 και τον διακολπικό υπέρηχο (εικόνα 6) για την ανίχνευση του καρκίνου των ωοθηκών στο γενικό πληθυσμό (19).

Εκ των ανωτέρων διαφαίνεται η ανάγκη για συστηματική έρευνα πάνω στο πεδίο της ανεύρεσης συστημάτων διαλογής (screening) για τον επιθετικό αυτό καρκίνο (καρκίνο των ωοθηκών) (εικόνα 7), έτσι ώστε να μειωθεί η θνητότητα από τη νόσο αυτή και να υπάρχει πρόιμη διάγνωση και περισσότερες λύσεις στον τομέα της αντιμετώπισης της.

ΕΙΚΟΝΑ 6 (Προσωπικό αρχείο)



ΕΙΚΟΝΑ 7 (Προσωπικό αρχείο)



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΩΟΘΗΚΩΝ

Μετά από αναζήτηση της πρόσφατης βιβλιογραφίας σε γνωστές και αξιόπιστες βάσεις δεδομένων (PubMed, Google Scholar) με συγκεκριμένες λέξεις κλειδιά όπως καρκίνος ωοθηκών, νεοπλασία, αντιμετώπιση, θεραπεία, διαφαίνεται έκδηλα ότι ο καρκίνος των ωοθηκών είναι συχνά στα πρώτα στάδια μια σιωπηλή ασθένεια, πράγμα που σημαίνει ότι πολλές γυναίκες δεν έχουν καθόλου συμπτώματα. Αρχικά ο όγκος αναπτύσσεται σαν ένα συμπαγές, κυστικό μόρφωμα στη μια ή και στις δυο ωοθήκες χωρίς να δίνει απολύτως κανένα σύμπτωμα. Έπειτα, σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις, ακολουθεί διάσπαση της κάψας και εμφύτευση κακοήθων κυττάρων στην πύελο και μετά σε όλη την περιτοναϊκή κοιλότητα γεγονός που οδηγεί σε γενικευμένη καρκινωμάτωση με σχεδόν μηδαμινές πιθανότητες μακράς επιβίωσης για τις γυναίκες αυτές.

Επίσης, ένα από τα πιο αρνητικά στοιχεία της νόσου αυτής, όσον αφορά την επιβίωση των ασθενών, αποτελεί το γεγονός ότι από τα πρώτα στάδια της νόσου αρχίζει η λεμφογενής διασπορά με μεταστατική εμπλοκή σε όλους τους λεμφαδένες της πυέλου (20). Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα που μπορούν να υποδηλώνουν καρκίνο της ωοθήκης είναι (21):

- κοιλιακός τυμπανισμός - αίσθηση φουσκώματος (εικόνα 8)
- απώλεια όρεξης
- ανεξήγητη αύξηση βάρους
- δυσκοιλιότητα
- κάψιμο στο στομάχι
- άλγος στην οσφύ
- συχνή ούρηση
- κοιλιακό/πυελικό άλγος
- εύκολη κόπωση

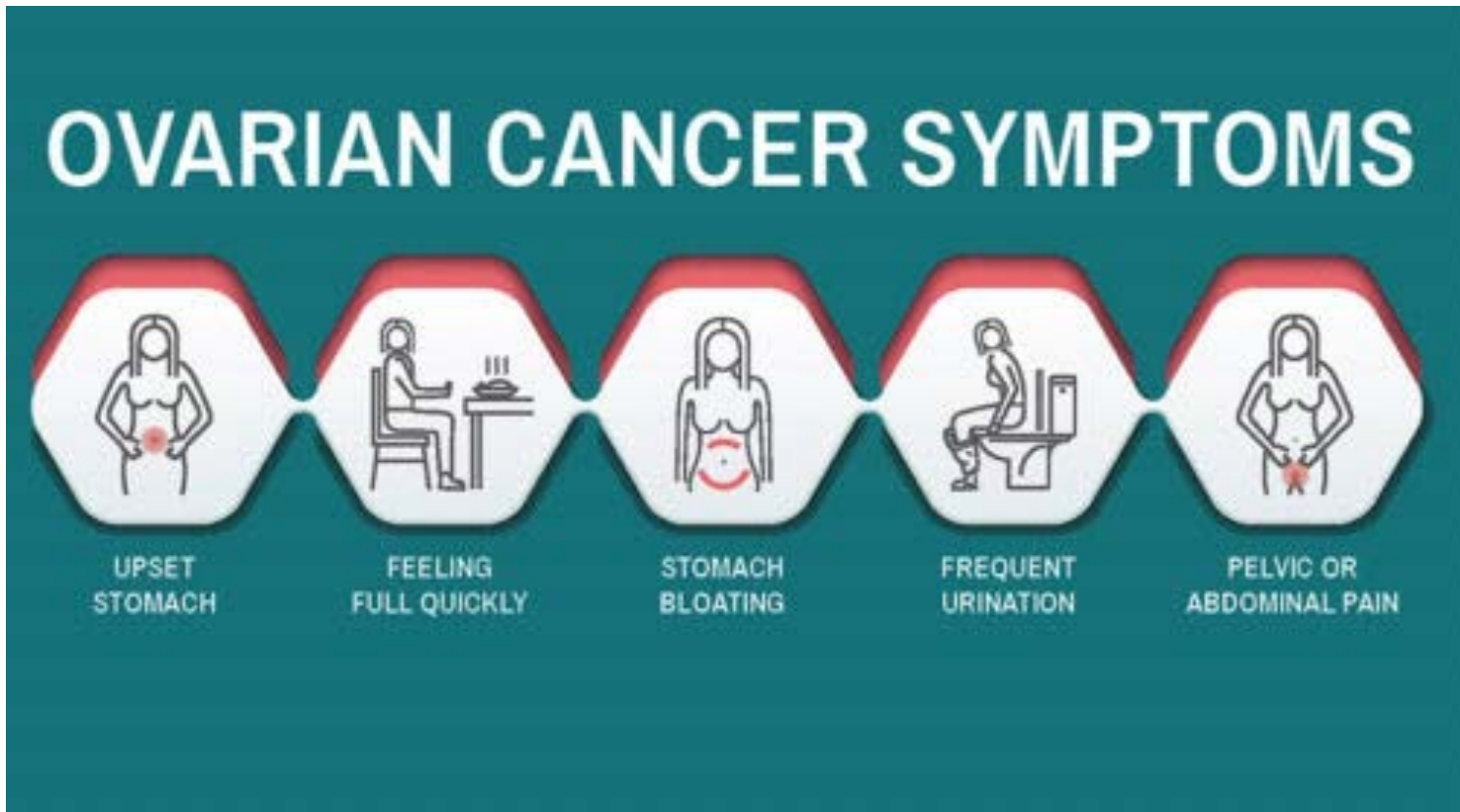


Όταν εμφανιστούν τα συμπτώματα (εικόνα 9), συνήθως είναι αρκετά ασαφή και μπορεί να περιλαμβάνουν οίδημα, πίεση, δυσφορία ή κοιλιακό άλγος, καούρα, ναυτία ή φούσκωμα, αλλαγές στις συνήθειες επίσκεψης στην τουαλέτα, όπως δυσκοιλιότητα, διάρροια και συχνουρία λόγω της πίεσης, κούραση και απώλεια όρεξης, ανεξήγητη απώλεια ή αύξηση του σωματικού βάρους, αλλαγές στο εμμηνορρυσιακό κύκλο ή μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία, άλγος κατά τη σεξουαλική επαφή. Τα παραπάνω συμπτώματα είναι κοινά σε πολλές ασθένειες και οι περισσότερες γυναίκες που εμφανίζουν κάποια από αυτά δεν έχουν απαραίτητα καρκίνο των ωοθηκών.

Μόνο συγκεκριμένες εξετάσεις μπορούν να επιβεβαιώσουν τη διάγνωση. Οι περισσότεροι όγκοι του καρκίνου των ωοθηκών υπάρχουν για κάποιο χρονικό

διάστημα πριν βρεθούν. Μερικές φορές ο καρκίνος των ωοθηκών βρίσκεται απρόσμενα κατά τη διάρκεια μιας εγχείρησης, όπως η υστερεκτομή (21).

ΕΙΚΟΝΑ 9 (Google βάση δεδομένων)



1.2 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η κλινική εξέταση περιλαμβάνει την ψηλάφηση της κοιλίας, την αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση και την εξέταση από το ορθό. Χαρακτηριστικά που δείχνουν κακοήθεια είναι ανώμαλο περίγραμμα, οζώδης μορφολογία, συμπαγής υφή, αμφοτερόπλευρη εντόπιση, καθήλωση, ανεύρεση ασκτικού υγρού (22).

Διαγνωστικές εξετάσεις (23):

- Εξέταση αίματος και ειδική ηλεκτροφόρηση του ορού αίματος, όπου μπορεί να αντικατοπτρίζει την παρουσία της νόσου.
- Λαπαροσκόπηση γίνεται για να τεθεί η οριστική διάγνωση και να προσδιορίσει την επέκταση σε άλλα όργανα.
- Η εξέταση κυτταρικών επιχρισμάτων κατά Παπανικολάου είναι παθολογική σε ποσοστό 30% γυναικών με καρκίνο ωθηκών.
- Τα επίπεδα του αντιγόνου Ca 125 χρησιμεύουν στην ανίχνευση του καρκίνου των ωθηκών. Το αντιγόνο αυτό είναι ένας καρκινικός δείκτης που έχει υψηλή συσχέτιση με τον επιθηλιακό καρκίνο ωθηκών.
- Η διακολπική (εικόνα 10) και διακοιλιακή υπερηχογραφία χρησιμοποιούνται για να προσδιορίσουν το μέγεθος των ωθηκών και να ανιχνεύσουν μικρές μάζες. Ωστόσο οι εξετάσεις αυτές δεν μπορούν να διακρίνουν μεταξύ κυστών η καλοηθών και κακοηθών ωθηκικών μαζών (εικόνα 11).
- Η αξονική τομογραφία και οι απλές ακτινογραφίες μπορούν να αναδείξουν περιοχές μετάστασης.

ΕΙΚΟΝΑ 10(προσωπικό αρχείο)



ΕΙΚΟΝΑ 11(προσωπικό αρχείο)



1.3 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Καθώς όπως αναφέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία διανύουμε την εποχή της εξατομικευμένης ιατρικής και πιο συγκεκριμένα πολλοί ερευνητές αναφέρουν τον όρο της εξατομικευμένης ιατρικής στο πεδίο του καρκίνου (personalized cancer medicine), μια εμπειριστατωμένη παθολογοανατομική διάγνωση είναι απαραίτητη προϋπόθεση για μια θεραπευτική προσέγγιση με αρκετές πιθανότητες επιτυχίας.

Διαφορετικοί ιστότυποι καρκίνου αντιδρούν διαφορετικά στην εκάστοτε χημειοθεραπεία (24). Η FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetric Committee on Gynecologic Oncology) συμφώνησε ότι πρέπει καθορισμένοι ιστολογικοί τύποι να αντικατοπτρίζονται στη σταδιοποίηση.

Γι αυτό το λόγο κατέληξαν στην παρακάτω σταδιοποίηση του καρκίνου των ωοθηκών (25).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 (FIGO)

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΩΟΘΗΚΩΝ ΚΑΤΑ FIGO	
ΣΤΑΔΙΟ I	Εντόπιση στις ωοθήκες
	IA. Εντόπιση στη μία ωοθήκη. Όχι ασκίτης, όχι διήθηση ή ρήξη της κάψας του όγκου
	IB. Εωτόπιση στις δύο ωοθήκες. Όχι ασκίτης, όχι διήθηση ή ρήξη της κάψας του όγκου
	IC. Όγκος σταδίου IA ή IB με κακοήθη ασκίτη ή θετική κυτταρολογική εκπλύματος κοιλιάς ή διήθηση ή ρήξη της κάψας του όγκου
ΣΤΑΔΙΟ II	Εντόπιση στη μία ή τις δύο ωοθήκες και επέκταση στην πύελο
	IIA. Επέκταση στη μήτρα ή/και στις σάλπιγγες
	IIB. Επέκταση σε άλλα πυελικά όργανα
	IIC. Όγκος σταδίου IIA ή IIB με κακοήθη ασκίτη ή θετική κυτταρολογική εκπλύματος πύελου
ΣΤΑΔΙΟ III	Εντόπιση στη μία ή στις δύο ωοθήκες με επέκταση της νόσου στην άνω κοιλιά ή τους οπισθοπεριτοναϊκούς ή τους βουβωνικούς λεμφαδένες
	IIIA. Μικροσκοπική μόνο νόσος στην άνω κοιλιά
	IIIB. Μακροσκοπικές μεταστάσεις στην άνω κοιλιά, <2εκ αρνητικοί λεμφαδένες

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΩΟΘΗΚΩΝ ΚΑΤΑ FIGO

	III. Μεταστάσεις στην άνω κοιλιά >2 εκ ή θετικοί οπισθοπεριτοναϊκοί ή βουβωνικοί λεμφαδένες
ΣΤΑΔΙΟ IV	Εξωπεριτοναϊκές μεταστάσεις-εκτος των βουβωνικών λεμφαδένων- ή και παρεγχυματικές ηπατικές μεταστάσεις

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Είναι απολύτως αποδεκτό από την επιστημονική κοινότητα διεθνώς ότι η πιο ενδεδειγμένη θεραπεία για τον καρκίνο των ωοθηκών είναι η μέγιστη κυτταρομειωτική χειρουργική παρέμβαση ακολουθούμενη απο χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα. Επίσης αναφέρεται ότι όλοι οι χειρισμοί με θεραπευτικό σκοπό για την νόσο αυτή αποτελούν πρόκληση τόσο για τον χειρουργό-γυναικολόγο, όσο και για τον ογκολόγο. Είναι επίσης αποδεκτό ότι η επιβεβαίωση της διάγνωσης καθώς και η σταδιοποίηση της επιθετικής αυτής νόσου γίνεται διεγχειρητικά (26).

Σε κάθε περίπτωση όλες οι επιστημονικές μελέτες αναφέρουν ότι πρέπει να γίνεται προσπάθεια για να καθοριστεί ο ιστολογικός τύπος του όγκου και ο βαθμός κακοήθειας (grade). Τα καρκινώματα ενδομητριοειδούς τύπου κατηγοριοποιούνται σε τρεις κατηγορίες που αντιπροσωπεύουν το βαθμό κακοήθειας (grade I,II,III). Οι υπόλοιποι τύποι χωρίζονται σε υψηλού ή χαμηλού βαθμού κακοήθειας (high grade/low grade) (27). Η σταδιοποίηση πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες απο τη FIGO (25).

Για τους επιθηλιακούς καρκίνους του σταδίου I, η χειρουργική επέμβαση είναι ενδεδειγμένη και επαρκής. Εδώ η χειρουργική επέμβαση χρησιμοποιείται τόσο για σταδιοποίηση όσο και για θεραπευτικούς σκοπούς. Η χειρουργική επέμβαση περιλαμβάνει υστερεκτομή, αμφίπλευρη σαλπυγο-ωοθηκεκτομή και επιπλεκτομή. Επιπλέον, ως μέρος της διαδικασίας σταδιοποίησης, ολόκληρη η κοιλιακή κοιλότητα αξιολογείται και περιλαμβάνει εκτίμηση του πυελικού, παρααορτικού και οπισθοπεριτοναϊκού χώρου, λήψεις βιοψιών από το περιτόναιο και περιτοναϊκή έκπλυση. Στην περίπτωση των καρκίνων σταδίου III και IV, η χειρουργική επέμβαση περιλαμβάνει ολική κοιλιακή υστερεκτομή, αμφίπλευρη σαλπυγο-ωοθηκεκτομή, επιπλεκτομή και εξαίρεση οποιουδήποτε εμφανώς ορατού όγκου. Σημαντικές μελέτες αναφέρουν ότι η κυτταρομείωση αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης για τις γυναίκες που πάσχουν από τη νόσο αυτή (28).

Σε αυτόν τον τομέα σύμφωνα με την GOG (Gynaecologic Oncology Group), η άριστη κυτταρομειωτική επέμβαση υφίσταται όταν ο υπολειπόμενος όγκος δεν ξεπερνά το 1 εκ. ή λιγότερο σε διάμετρο. Παρόλαυτα, μια μεγάλη σημαντική πολυκεντρική μελέτη έδειξε καλύτερα ποσοστά συνολικής επιβίωσης σε ομάδες ασθενών που υπεβλήθησαν σε πλήρη εξαίρεση σε σχέση με αυτούς που υποβλήθηκαν σε κυτταρομειωτικές τεχνικές ($p < 0.0001$) (29). Συνεπώς σύμφωνα με τις οδηγίες της ESGO το 2017-2018 για τις χειρουργικές στρατηγικές στον καρκίνο των ωοθηκών, ως θεραπεία πρώτης γραμμής παραμένει και συνιστάται η πλήρης εκτομή όλων των μακροσκοπικών εστιών της νόσου (πλήρης κυτταρομείωση) (30).

Μετεγχειρητικά, η σύσταση για τις ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών αποτελείται, σύμφωνα με τα επίσημα πρωτόκολλα, από σχήματα ενδοφλέβιας χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα/ταξάνη, κάθε 21 μέρες, για 6 κύκλους (χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής). Σε ασθενείς σταδίων IA/IB και όγκους G1/G2, η χημειοθεραπεία μπορεί να παραληφθεί σύμφωνα με τις οδηγίες που προκύπτουν από επιστημονικές μελέτες (27).

Δυστυχώς, σε προχωρημένα στάδια (III/IV), η πλήρης κυτταρομείωση συχνά είναι ανέφικτη. Οι ερευνητές αναφέρουν ότι ο πιο συνηθισμένος λόγος της ανέφικτης κυτταρομείωσης στα στάδια αυτά είναι η διήθηση του μεσεντερίου του λεπτού εντέρου και οι βλάβες στην πύλη του ήπατος. Αποτελεί γεγονός ότι προβληματίζει ιδιαίτερα την επιστημονική κοινότητα η 'χρησιμότητα' της χειρουργικής θεραπείας στα τεικά στάδια της επιθετικής αυτής νόσου καθώς μελέτες περιγράφουν καθόλου ενθαρυντικά αποτελέσματα (31). Σε ασθενείς με ανεγχείρητες βλάβες ή που δεν μπορούν να χειρουργηθούν για οποιοδήποτε λόγο προτείνεται η χημειοθεραπεία (neoadjuvant chemotherapy). Το προτεινόμενο πρωτόκολλο για αυτές τις γυναίκες είναι το εξής: Μετά από τρεις κύκλους χημειοθεραπείας, αν υπάρχει ανταπόκριση,

μπορεί να ακολουθήσει η κυτταρομειωτική επέμβαση και στη συνέχεια να συνεχιστεί η χημειοθεραπεία για άλλους έξι κύκλους (29).

2.2 ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι ιδιαίτερα θεραπεύσιμος, όταν υπάρξει έγκαιρη ανίχνευσή του. Εάν ο καρκίνος είναι μόνο στην ωοθήκη (στάδιο 1), αναφέρεται επίσημα ότι το μέσο ποσοστό πενταετούς επιβίωσης είναι 90%. Ωστόσο, οι πιθανότητες επιβίωσης είναι πολύ λιγότερες, εάν ο καρκίνος είναι σε πιο προχωρημένο στάδιο. Ο καρκίνος της ωοθήκης αποτελεί μείζον ογκολογικό πρόβλημα για τις γυναίκες, αφού το 60 – 70% των περιπτώσεων, όταν γίνεται η διάγνωση βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο III και IV. Μία άλλη πολύ σημαντική παράμετρος είναι, σύμφωνα με τις μελέτες, ότι μετά τη θεραπεία, που περιλαμβάνει χειρουργική αφαίρεση της νόσου και συστηματική χημειοθεραπεία, ένα πολύ σημαντικό ποσοστό που κυμαίνεται στο 60 – 70% θα εμφανίσει δυστυχώς τοπική υποτροπή, δηλαδή επανεμφάνιση της νόσου στην πρώτη τριετία, μετά την αρχική θεραπεία γεγονός που επηρεάζει πολύ αρνητικά τις πιθανότητες επιβίωσης για αυτές τις γυναίκες.

Αντιμέτωπη με το ανωτέρω πρόβλημα η σύγχρονη ογκολογία τα τελευταία χρόνια έχει επινοήσει μία σειρά από νέα φάρμακα, ανοσοθεραπεία και εξειδικευμένες σύνθετες χειρουργικές επεμβάσεις. Όσο αναφορά τις στοχευμένες θεραπείες αποτελούν σήμερα σημαντική πρόκληση για τους ογκολόγους με σκοπό τη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών. Περιγράφεται στη βιβλιογραφία ότι η ταυτοποίηση στο ιστολογικό παρασκεύασμα συγκεκριμένων βιολογικών χαρακτηριστικών επιτρέπει συγκεκριμένες στοχευμένες θεραπείες. Για παράδειγμα έχει αναφερθεί ιδιαίτερα ο προγνωστικός ρόλος της έκφρασης του παράγοντα Hypoxia Inducible Factor 1 alpha (HIF-1 alpha) σε ασθενείς με ορώδες καρκίνωμα ωοθήκης (32). Επίσης ο Δαπόντε και συν. περιέγραψαν τον προγνωστικό ρόλο της έκφρασης της φασίνης (fascin expression) σε προχωρημένο ορώδες καρκίνωμα ωοθήκης χαμηλής διαφοροποίησης (33,34,35). Επιπρόσθετα μελέτες αναφέρουν πιθανό ρόλο του L1 (CAM) (CD171) και του retinoid receptor alpha σε ορώδεις όγκους της ωοθήκης (36,37,38). Αξίζει επίσης να τονιστεί ο πιθανός προγνωστικός ρόλος του p53 για ορώδη καρκινώματα ωοθήκης σταδίου III (39,40) . Επίσης έχει αναφερθεί ότι η φασίνη μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό ανοσοιστοχημικό δείκτη συγκρίνοντας την με την καλρετινίνη και την inhibin-alpha όσο αναφορά τα καρκινώματα της ωοθήκης (41).

Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες μελέτες, την τελευταία δεκαετία στις ΗΠΑ αλλά και σε όλη την Ευρώπη υπάρχουν εξειδικευμένα υπερσύγχρονα ογκολογικά κέντρα που εφαρμόζουν, είτε στον αρχικά προχωρημένο καρκίνο, είτε στην εμφάνιση

της υποτροπής, μία συνδυαστική χειρουργική μέθοδο, που λέγεται κυτταρομειωτική χειρουργική και ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία (HIPEC) (42). Συνίσταται σε ένα λεπτομερές χειρουργείο (κυτταρομειωτικό) που, όπως αναφέρεται και στον όρο, έχει σκοπό την επιμελή αφαίρεση όλης της μακροσκοπικής νόσου. Κατόπιν, ενώ ο ασθενής είναι ακόμη σε νάρκωση, μέσω ενός μηχανήματος, γίνεται πλύση της κοιλιάς με φυσιολογικό ορό, που περιέχει κάποια χημειοθεραπευτικά στους 42,5 C. Το 'ζεστό' αυτό 'μπάνιο' όπως περιγράφεται διαρκεί 60 min και 'εξολοθρεύει' όλα τα μικροσκοπικά κύτταρα που δεν έχει ενδεχομένως δει ο χειρουργός με γυμνό μάτι. Η μέθοδος απαιτεί εξειδικευμένα κέντρα και πιστοποιημένους χειρουργούς στη μέθοδο, σύμφωνα με την ευρωπαϊκή και ελληνική νομοθεσία (ΦΕΚ 3540/Β/2016).

Οι μελέτες αναφέρουν ότι η εφαρμογή της μεθόδου αυτής, σε συνδυασμό πάντα με συστηματική χημειοθεραπεία, ελαττώνει στον πρωτοπαθή προχωρημένο καρκίνο στο 20 – 25% από το αρχικό 60 – 70% την υποτροπή, ενώ διπλασιάζει την επιβίωση στον καρκίνο, που θα εμφανίσει υποτροπή (43), ποσοστά που δικαιολογούν την έγκριση της 'επαναστατικής' αυτής μεθόδου από την Ευρωπαϊκή επίσημη νομοθεσία.

2.3 ΠΑΡΗΓΟΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Προχωρημένοι καρκίνοι ωοθηκών καθώς και υποτροπές αυτών έχουν συσχετιστεί με τη δημιουργία κακοήθους ασκίτη στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Τα συμπτώματα συσχετίζονται με τον ασκίτη και περιλαμβάνουν ανορεξία, τυμπανισμό, πόνο, δύσπνοια και αναπνευστικά προβλήματα, κόπωση και αυπνία (44). Οι μηχανισμοί που έχουν ενοχοποιηθεί για τη δημιουργία ασκίτη είναι η ενδοπεριτοναϊκή διασπορά των καρκινικών κυττάρων. Τα τελευταία επιστημονικά δεδομένα δείχνουν ότι το ασκίτικό υγρό συγκεντρώνεται εξαιτίας λεμφικής απόφραξης και αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας ενώ βασικό ρόλο σε αυτό παίζει ο παράγοντας VEGF και η ιντερλευκίνη 6,8.

Ο κακοήθης ασκίτης μπορεί να αντιμετωπιστεί με ενδοπεριτοναϊκή χρήση ραδιοισοτόπων ή χημειοθεραπευτικών με αμφίβολα οφέλη. Οι επαναλαμβανόμενες παρακεντήσεις προσφέρουν παροδική ύφεση των συμπτωμάτων αλλά συνδυάζονται με παρενέργειες όπως υποογκαιμία, υπαλβουμιναιμία, κυκλοφορικά προσλήματα και κίνδυνος διάτρησης του εντέρου. Οι διάφορων τύπων ανοσοθεραπεία είναι το τελευταίο διάστημα στο επίκεντρο του επιστημονικού ενδιαφέροντος για τη θεραπεία των περιτοναϊκών μεταστάσεων αλλά και του ασκίτη και περιλαμβάνουν τα T λεμφοκύτταρα, αντισώματα και εμβόλια (με δένδριτικά κύτταρα και με εξασθενημένους ιούς) (45).

2.4 ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΡΩΙΜΩΝ ΟΓΚΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

Αποτελεί κοινή διαπίστωση ότι τα τελευταία χρόνια οι γυναίκες τεκνοποιούν σε μεγαλύτερες ηλικίες. Η αυξημένη λοιπόν επίπτωση του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών σε γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία αποτελεί ένα θεραπευτικό δίλημμα και μια ακόμη μεγαλύτερη πρόκληση για τους θεράποντες (46). Τοσο οι ασθενείς όσο και οι ιατροί 'ακροβατούν' ανάμεσα στην δυνητική κακοήθεια του όγκου και στην απώλεια της αναπαραγωγικής ικανότητας. Γίνονται λοιπόν προσπάθειες να προφυλαχθεί μια τελευταία ελπίδα τεκνοποίησης αλλά και να αντιμετωπιστεί επαρκώς και άρτια χειρουργικά και ογκολογικά η νεοπλασματική νόσος (47).

Παρόλο που η ριζική χειρουργική αντιμετώπιση με τη μορφή της ογκομείωσης είναι ο ακρογωνιαίος λίθος στη θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών, έχουν αρχίσει να αναπτύσσονται οι τεχνικές που προφυλλάσσουν τη γονιμότητα της ασθενούς σε πρωταρχικά στάδια της νόσου (48). Όπως και στις περιπτώσεις όγκων οριακής κακοήθειας, έτσι και στις περιπτώσεις γυναικών που επιθυμούν να διατηρήσουν τη γονιμότητα τους στρατολογούνται ελάχιστα επεμβατικές χειρουργικές τεχνικές όπως διατήρηση της ετερόπλευρης ωοθήκης και της μήτρας ή σε καλά επιλεγμένα περιστατικά εκτομή του πυελικού περιτοναίου και του ορογόνου της μήτρας (49,50).

Η ακολουθούμενη συστηματική χημειοθεραπεία, όταν αυτή εντάσσεται σε προγράμματα διατήρησης της γονιμότητας, συνοδεύεται από τη χρήση GNRH αναλόγων ώστε να προφυλαχθεί όσο το δυνατόν περισσότερο η αναπαραγωγική ιδιότητα της ασθενούς.

Σε κάθε περίπτωση ο γυναικολόγος-ογκολόγος που αντιμετωπίζει μια τέτοια ασθενή θα πρέπει να έχει πάντα κατά νου το διτό του ρόλο που είναι να θεραπεύσει όσο το δυνατόν καλύτερα τον καρκίνο των ωοθηκών αλλά και να προφυλάξει την γονιμότητα αυτών των ογκολογικών ασθενών σε συνάρτηση πάντα με το στάδιο του όγκου και την ιστολογική διαφοροποίηση (51).

Η αφαίρεση των ωοθηκών σε γυναίκες προεμμηνοπαυσιακές και περιεμμηνοπαυσιακές, ακόμη και αν αυτή γίνεται εξαιτίας επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών, δεν παύει να τους προκαλεί εντονότατα αγγειοκινητικά και όχι μόνο συμπτώματα. Η θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα έχει αποδειχτεί ότι δεν προκαλεί υποτροπή της νόσου οπότε και είναι ασφαλή να δίδονται σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες προκειμένου να βιώσουν με όσο το δυνατόν καλύτερο τρόπο της είσοδο τους στην πρόωρη εμμηνόπαυση (52).

Όπως και να έχει και σε κάθε στάδιο αντιμετώπισης της νόσου αυτής, η σύγχρονη, πρόσφατη επιστημονική γνώση επιβεβαιώνει συμπερασματικά σήμερα όσο ποτέ άλλοτε ότι ο καρκίνος των ωοθηκών αποτελεί μια χειρουργική και γυναικολογική πρόκληση. Κρίνεται αναγκαία η διενέργεια νέων προοπτικών πολυκεντρικών μελετών ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα και να

ενσωματωθούν νέοι τρόποι πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης της νόσου αυτής, με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση και την αντιμετώπιση της νόσου έτσι ώστε να μειωθούν τα ποσοστά υποτροπής και να βελτιωθούν τα ποσοστά επιβίωσης για τις γυναίκες αυτές.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. J. G. Bearn. *De Mulierum Organis Generationi Inservientibus* 1672. *Med Hist.* 1966 Jul; 10(3): 297–299.
2. A. H. F. Barbour. *Early Contributions of Anatomy to Obstetrics.* *Trans Edinb Obstet Soc.* 1888; 13: 127–154.
3. R. Sullivan. A brief journey into medical care and disease in ancient Egypt. *J R Soc Med.* 1995 Mar; 88(3): 141–145.
4. LeMone, P., Burke, K., Bauldoff, G., *Medical surgical nursing*, (2011).
Παθολογική Χειρουργική Νοσηλευτική , Εκδόσεις : Λαγός Δημήτριος .
5. Keith L. Moore, Arthur F. Dalley, Anne M.R. Agur., *Clinical anatomy* (2012); 6(3): 359-372
6. Guyton and Hall., *Human Physiology* (1997) 6th edition; 54(12): 775-782
7. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., *Morphology and Physiology of the Ovary.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
8. Jamal A., Siegel R., Xu J., Ward E. *Cancer statistics.* *CA Cancer J. Clin.* 2010;60:277–300.
9. Reid B.M., Permuth J.B., Sellers T.A. *Epidemiology of ovarian cancer: Review.* *Cancer Biol. Med.* 2017;14:9–32.
10. *Cancer Genome Atlas Research Network Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma.* *Nature.* 2011;474:609–615.
11. *Gaia Maternity Hospital-Athens Medical Center-Guidelines*; 2013
12. Fathalla MF. 1971. Incessant ovulation a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* ii: 163.
13. Mohle J, Whittemore A, Pike M, Darby S. 1985. Gonadotrophins and ovarian cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 75:178–180
14. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2018.
15. Consortium BCL. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Nat Can Inst.* 1999;91(15):1310–1316. doi: 10.1093/jnci/91.15.1310.

16. Seppala T, Pylvanainen K, Evans DG, Jarvinen H, Renkonen-Sinisalo L, Bernstein I, et al. Colorectal cancer incidence in path_MLH1 carriers subjected to different follow-up protocols: a Prospective Lynch Syndrome Database report. *Hereditary cancer in clinical practice*. 2017; 15: 18.
17. Guglielmo A, Staropoli N, Giancotti M, Mauro M. Personalized medicine in colorectal cancer diagnosis and treatment: a systematic review of health economic evaluations. *Cost effectiveness and resource allocation : C/E*. 2018; 16: 2.
18. Vuilleumier A1, Labidi-Galy I1 Screening of ovarian cancer : not for tomorrow. *Rev Med Suisse*. 2017 May 17;13(563):1039-1041.
19. US Preventive Services Task Force, Screening for Ovarian Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *J AMA*. 2018 Feb 13;319(6):588-594.
20. Desai A, Xu J, Aysola K, Qin Y, Okoli C, Hariprasad R, Chinemerem U, Gates C, Reddy A, Danner O, Franklin G, Ngozi A, Cantuaria G, Singh K, Grizzle W, Landen C, Partridge EE, Rice VM, Reddy ES, Rao VN. Epithelial ovarian cancer: An overview. *World J Transl Med*. 2014 Apr 12;3(1):1-8
21. Barton C.A., Hacker N.F., Clark S.J., O'Brien P.M. DNA Methylation Changes in Ovarian Cancer: Implications for Early Diagnosis, Prognosis and Treatment. *Gynecol. Oncol*. 2008;109:129–139. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.12.017
22. Cho KR, Shih IM (2009) Ovarian cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 4:287–313. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092246>
23. Basta A, Bidziński M, Bieńkiewicz A, Blecharz P, Bodnar L, Jach R, Knapp P, Kojs Z, Kotarski J, Markowska J, Misiek M, Sznurkowski J, Wicherek Ł, Sawicki W, Timorek A, Bahyrycz J, Mądry R (2015) Recommendation of the Polish society of onco- logical gynaecology on the diagnosis and treatment of epithelial ovarian cancer. *Oncol Clin Pract* 11(5):11
24. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
25. Jaime Prat and FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol*. 2015 Apr; 26(2): 87–89.

26. Hall M¹, Savvatis K^{2,3}, Nixon K⁴, Kyrgiou M. Maximal-Effort Cytoreductive Surgery for Ovarian Cancer Patients with a High Tumor Burden: Variations in Practice and Impact on Outcome. *Ann Surg Oncol*. 2019 Jun 26. doi: 10.1245/s10434-019-07516-3
27. Prat J, Oncology FCoG (2014) Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 124(1):1–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.10.001>
28. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J (2009) 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* 115(6):1234–1244. <https://doi.org/10.1002/cncr.24149>
29. ESGO. Guidelines ESoGO (2015) Advanced (stage III-IV) ovarian cancer surgery. Quality indicators. Complete report. ESGO, Prague. <https://www.esgo.org/wp-content/uploads/2016/10/Advanced-stage-III-IV-ovarian-cancer-surgery-Quality-indicators-Complete-report.pdf>
30. Smolle E, Taucher V, Haybaeck J (2014) Malignant ascites in ovarian cancer and the role of targeted therapeutics. *Anticancer Res* 34(4):1553–1561
31. D.F. Kolomainen^{a,b}, A. Daponte Outcomes of surgical management of bowel obstruction in relapsed epithelial ovarian cancer (EOC) *Gynecologic Oncology* 125 (2012) 31–36
32. Alexandros Daponte*¹, Maria Ioannou² Prognostic significance of Hypoxia-Inducible Factor 1 alpha(HIF-1alpha) expression in serous ovarian cancer: an immunohistochemical study, *BMC Cancer* 2008, **8**:335 doi:10.1186/1471-2407-8-335
33. A. Daponte, E. Kostopoulou. Prognostic significance of fascin expression in advanced poorly differentiated serous ovarian cancer. *Anticancer Res*. 2008 May-Jun; 28(3B):1905-10.
34. Daponte A¹, Kostopoulou E. Immature teratoma in pregnancy: a case report and literature review. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2008;29(3):300-4.
35. Kostopoulou E¹, Daponte A. Fascin in ovarian epithelial tumors. *Histol Histopathol*. 2008 Aug;23(8):935-44. doi: 10.14670/HH-23.935.

36. Daponte A1, Kostopoulou E, L1 (CAM) (CD171) in ovarian serous neoplasms. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2008;29(1):26-30.
37. Daponte A1, Kostopoulou E, Retinoid receptor alpha and Beta expression in serous ovarian tumors. *Oncology.* 2007;73(1-2):81-9. doi: 10.1159/000120633. Epub 2008 Mar 12.
38. Daponte A1, Ioannou M, Primary retroperitoneal non-Hodgkin lymphoma presenting with torturous generalized pruritus in an elderly. *Arch Gynecol Obstet.* 2007 Apr;275(4):287-9. Epub 2006 Sep 1.
39. Daponte A1, Guidozi F, p53 as a prognostic factor for stage III serous adenocarcinoma of the ovary. *Anticancer Res.* 1999 May-Jun;19(3B):2387-9.
40. Koukoura O1, Spandidos DA2, DNA methylation profiles in ovarian cancer: implication in diagnosis and therapy (Review). *Mol Med Rep.* 2014 Jul;10(1):3-9. doi: 10.3892/mmr.2014.2221. Epub 2014 May 8.
41. Kostopoulou E1, Angelidou S, Fascin can be an auxiliary immunomarker of ovarian granulosa cell tumors: comparison with calretinin and inhibin-alpha. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2008;29(6):638-42.
42. Morano WF, Aggarwal A, Love P, Richard SD, Esquivel J, Bowne WB (2016) Intraperitoneal immunotherapy: historical perspectives and modern therapy. *Cancer Gene Ther* 23(11):373– 381. <https://doi.org/10.1038/cgt.2016.49>
43. Guyu Zhang. The prognosis impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) plus cytoreductive surgery (CRS) in advanced ovarian cancer: the meta-analysis. *J Ovarian Res.* 2019; 12: 33.
44. Huo, Y. R., Richards, A., Liauw, W., & Morris, D. L. (2015). Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 41(12), 1578–1589.
45. E.-I. Braicu, J. Sehouli, R. Richter, K. Pietzner, C. Denkert, and C. Fotopoulou, “Role of histological type on surgical outcome and survival following radical primary tumour debulking of epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers,” *British Journal of Cancer*, vol. 105, no. 12, pp. 1818–1824, 2011.
46. C. Fotopoulou, K. Savvatis, G. Schumacher, W. Lichtenegger, and J. Sehouli, “Surgical outcome and survival analysis of young patients with primary epithelial ovarian cancer,” *Anti-cancer Research*, vol. 29, no. 7, pp. 2809–2815, 2009.

- 47.R. E. Bristow, B. E. Palis, D. S. Chi, and W. A. Cliby, "The National Cancer database report on advanced-stage epithelial ovarian cancer: impact of hospital surgical case volume on overall survival and surgical treatment paradigm," *Gynecologic Oncology*, vol. 118, no. 3, pp. 262–267, 2010.
- 48.C. Fotopoulou, G. Schumacher, J. C. Schefold, C. Denkert, W.Lichtenegger, and J. Sehouli, "Systematic evaluation of the intraoperative tumor pattern in patients with borderline tumor of the ovary," *International Journal of Gynecological Cancer*, vol. 19, no. 9, pp. 1550–1555, 2009.
- 49.N. Rasool and P. G. Rose, "Fertility-preserving surgical procedures for patients with gynecologic malignancies," *Clinical Obstetrics and Gynecology*, vol. 53, no. 4, pp. 804–814, 2010.
- 50.H.Kajiyama,K.Shibata,S.Suzukietal., "Fertility-sparing surgery in young women with invasive epithelial ovarian cancer," *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 36, no. 4, pp. 404– 408, 2010.
- 51.A. C. Schlaerth, D. S. Chi, E. A. Poynor, R. R. Barakat, and C. L. Brown, "Long-term survival after fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer," *International Journal of Gynecological Cancer*, vol. 19, no. 7, pp. 1199–1204, 2009.
- 52.Guidozzi F., Daponte A., "Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomised controlled trial." *Cancer*, 1999 Sep15;86(6):1013-8