



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΛΑΣΣΟΝΟΣ ΠΥΕΛΟΥ ΚΑΙ
ΠΕΡΙΝΕΟΥ»



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Καλοήθεις και κακοήθεις όγκοι των ωοθηκών
Διάγνωση, αντιμετώπιση και θεραπεία

Γάζος Έκτορας

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μεσσήνη Χριστίνα,
Λέκτορας - Μόνιμη Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Δαπόντε Αλέξανδρος,
Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Νταφόπουλος Κωνσταντίνος,
Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2021



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΛΑΣΣΟΝΟΣ ΠΥΕΛΟΥ ΚΑΙ
ΠΕΡΙΝΕΟΥ»



BENIGN AND MALIGNANT OVARIAN TUMOURS
DIAGNOSIS, MANAGEMENT AND TREATMENT



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΛΑΣΣΟΝΟΣ ΠΥΕΛΟΥ ΚΑΙ
ΠΕΡΙΝΕΟΥ»



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Καλοήθεις και κακοήθεις όγκοι των ωοθηκών
Διάγνωση, αντιμετώπιση και θεραπεία

Γάζος Έκτορας

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μεσσήνη Χριστίνα,
Λέκτορας - Μόνιμη Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Δαπόντε Αλέξανδρος,
Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Νταφόπουλος Κωνσταντίνος,
Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2021

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία είναι προϊόν της ερευνητικής εργασίας που βασίστηκε στο πλούσιο εκπαιδευτικό πρόγραμμα του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Χειρουργική Ελάσσονος Πυέλου και Περινέου». Είναι το αποτέλεσμα της σύνθεσης της θεωρητικής γνώσης και της επιστημονικής καθοδήγησης από τους πολυάριθμους καθηγητές και τους άλλους άξιους ιατρούς που συμμετείχαν ως εκπαιδευτές.

Χρυστάω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην καθηγήτρια κ. Μεσσήνη Χριστίνα, Λέκτορα – Μόνιμη, Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής - Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και Επιβλέπουσα της παρούσας διπλωματικής εργασίας, η οποία αποτέλεσε τον οδηγό και πολύτιμο επιστημονικό συνεργάτη. Με τις εύστοχες και εμπειριστατωμένες παρατηρήσεις της, έχει συμβάλει αποφασιστικά στην εγκυρότητα και αξιοπιστία των ευρημάτων της παρούσας μελέτης.

Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω τον κ Τεπετέ , Καθηγητή Γενικής Χειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής - Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, τόσο ως Επιστημονικό Υπεύθυνο του Π.Μ.Σ. όσο και ως δάσκαλο που, με την ανελλιπή του παρουσία στα μαθήματα, συνέβαλλε αποφασιστικά στην κατανόηση του περιεχομένου αλλά και στην διεύρυνση των επιστημονικών μας οριζόντων ως μεταπτυχιακών φοιτητών.

Δεν θα μπορούσα να ξεχάσω μία συνάδελφο και συμφοιτήτρια στο Π.Μ.Σ., στην οποία οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ. Πρόκειται για την κ. Αγγελοπούλου, Επιμελήτρια Α και Διευθύντρια της Μαιευτικής – Γυναικολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Καρδίτσας, η οποία μου προσέφερε την απαραίτητη στήριξη τόσο στο χώρο εργασίας, όσο και με τη συχνή επιστημονική συζήτηση και με τον απαραίτητο ερευνητικό προβληματισμό σε κάθε δυσκολία.

Ευχαριστώ από καρδιάς τον καθηγητή κ. Jalid Schouli, Διευθυντή της Γυναικολογικής Κλινικής με Τμήμα Ογκολογικής Χειρουργικής και το Διδάκτορα Mustafa Zelal Muallem, Διευθύνοντα του Τμήματος Ογκολογικής Χειρουργικής με Κέντρο Καρκίνου των Ωθηκών, του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Charité του Βερολίνου. Κατά την παραμονή και εργασία μου στην κλινική τους, αποτέλεσαν αναντικατάστατους δασκάλους τόσο για την απόκτηση πλούσιας κλινικής και χειρουργικής εμπειρίας, όσο και για την εμπέδωση της θεωρητικής γνώσης γύρω από την πολύπλοκη παθοφυσιολογία του καρκίνου των ωθηκών.

Ευχαριστώ τον πατέρα μου, Χρήστο Γάζο, καθηγητή φιλόλογο μέσης εκπαίδευσης, για τη φιλόλογική επιμέλεια του κειμένου της διατριβής.

Κλείνοντας, θα ήθελα να επισημάνω ότι στην πορεία μου μέχρι σήμερα τίποτα δεν θα ήταν εφικτό χωρίς την αμέριστη και ανιδιοτελή στήριξη των γονιών μου, Έφης και Χρήστου, που με την ακούραστη και απλόχερη αγάπη τους στάθηκαν δίπλα μου. Μαζί με την αδερφή μου, Ιωάννα, και τον αδερφό μου, Παναγιώτη, δημιούργησαν το εύφορο περιβάλλον που με τροφοδοτεί για να πηγαίνω μπροστά. Την ίδια αμέριστη συμπαράσταση μου προσέφερε σε όλη τη διάρκεια του Π.Μ.Σ. η σύντροφός μου, Κωνσταντίνα Βαγγελάκου, επιμένοντας, υπομένοντας και πάντα υποστηρίζοντάς με. Τους ευχαριστώ.

Περίληψη

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν να γίνει βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με τους καλοήθεις και κακοήθεις όγκους των ωοθηκών με έμφαση στη διάγνωση, την αντιμετώπιση και τη θεραπεία. Φανερώθηκε πως υπάρχουν ποικίλοι αναπαραγωγικοί, ορμονικοί, περιβαλλοντικοί, γενετικοί και παθολογικοί παράγοντες που εμφανίζονται ως προγνωστικοί και προστατευτικοί του καρκίνου των ωοθηκών. Στην εργασία έγινε αρχικά αναφορά στους καλοήθεις όγκους των ωοθηκών και ειδικότερα στον τρόπο με τον οποίο αυτοί ταξινομούνται, αλλά και στον τρόπο με τον οποίο επιτυγχάνεται πρόγνωση, διάγνωση, αντιμετώπιση και θεραπεία τους. Πρόκειται για παθολογικές χωροκατακτητικές εξεργασίες που μπορεί να είναι μη νεοπλασματικής αιτιολογίας (φλεγμονές και κύστεις) ή καλοήθη νεοπλάσματα επιθηλιακής προέλευσης, καθώς επίσης και στρωματικοί όγκοι. Η πιο συνηθισμένη μέθοδος απεικόνισης που χρησιμοποιείται για μια αρχική αξιολόγηση είναι το διακολπικό υπερηχογράφημα με στόχο να γίνει διάκριση μεταξύ καλοήθους ή κακοήθους μάζας. Αναφορικά με την απόφαση για τη διαχείριση καλοηθών όγκων, αυτή εξαρτάται από άλλους παράγοντες όπως η ηλικία της ασθενούς, το αναπαραγωγικό στάτους, το μέγεθος και τα πιθανά ύποπτα χαρακτηριστικά της κύστης. Στο δεύτερο μέρος της εργασίας ακολουθείται η ίδια με την προαναφερθείσα διαδικασία, για τους κακοήθεις όγκους των ωοθηκών (χαμηλής και υψηλής κακοήθειας). Γίνεται αναφορά στη συμπτωματολογία, στην επίσημη και πιο πρόσφατη σταδιοποίηση και στους προγνωστικούς παράγοντες, στους διάφορους καρκινικούς δείκτες, αλλά και στη διαδικασία ιστολογικής διάγνωσης. Τέλος, παρουσιάζονται οι διάφορες μέθοδοι χειρουργικής αντιμετώπισης και θεραπείας με χημειοθεραπεία των κακοηθών όγκων των ωοθηκών.

Abstract

The aim of the present thesis was to conduct a review of the literature about benign and malignant ovarian tumours, emphasising in their diagnosis, management and treatment. Our study revealed multiple reproductive, hormonal, environmental, genetic and pathological factors that could contribute as prognostic or protective factors for ovarian cancer. In our study, we initially presented benign ovarian tumours and particularly their classification as well as the way that we can achieve prognosis, diagnosis, management and treatment. Ovarian tumours are masses that occupy space in the female pelvis that can arise from non neoplastic causes (inflammation, cysts) or could be benign neoplasms of epithelial or stromal origin. The most commonly used method of visualisation of the ovarian tumours is transvaginal ultrasonography in order to achieve an initial assessment and to accomplish the differential diagnosis between a benign and a malignant mass. Concerning the management of benign ovarian tumours, it depends on many other independent factors as the patient's age, the reproductive status, the size of the mass and the probable suspicious imaging characteristics. Subsequently, our study follows the same method in presenting malignant ovarian tumours (of low and high malignant potential). Clinical features, official and more recent staging, prognostic factors, tumour markers and histopathological diagnosis are also presented afterwards. Finally, our study reviews the various methods for surgical treatment and chemotherapy for malignant ovarian masses.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|--|----|
| 1.Εισαγωγή | 10 |
| 1.1 Στοιχεία ανατομίας ωοθηκών | 10 |
| 2. Καρκίνος ωοθηκών | 13 |
| 2.1 Επιδημιολογία | 13 |
| 2.2 Παθογένεση – παράγοντες κινδύνου | 15 |
| 2.2.1 Παράγοντες κινδύνου και προστατευτικοί παράγοντες | 15 |
| 2.2.1.1 Αναπαραγωγικοί παράγοντες | 15 |
| 2.2.1.2 Αήψη ορμονών | 17 |
| 2.2.1.3 Περιβαλλοντικοί παράγοντες | 18 |
| 2.2.1.4 Γενετικοί παράγοντες | 19 |
| 2.2.1.5 Βλάβες και γενετικές αλλοιώσεις στις σάλπιγγες | 20 |
| 2.2.1.6 Ενδομητρίωση | 21 |
| 2.3 Παθολογοανατομία | 23 |
| 3. Καλοήθεις όγκοι των ωοθηκών | 29 |
| 3.1 Ταξινόμηση | 29 |
| 3.1.1 Λειτουργικές κύστεις ωοθηκών | 29 |
| 3.1.1.1 Ωοθυλακικές κύστεις | 29 |
| 3.1.1.2 Κύστεις ωχρού σωματίου | 30 |
| 3.1.1.3 Κύστεις κυτταρικών εγκλείστων | 30 |

| | |
|--|----|
| 3.1.2 Νεοπλάσματα Επιθηλιακής Προέλευσης..... | 31 |
| 3.1.2.1 Ορώδες κυσταδένωμα..... | 31 |
| 3.1.2.2 Βλεννώδες κυσταδένωμα..... | 32 |
| 3.1.3 Στρωματικοί Όγκοι..... | 33 |
| 3.1.4 Όγκοι από Βλαστικά Κύτταρα..... | 33 |
| 3.2 Πρόγνωση και διάγνωση..... | 34 |
| 3.3 Αντιμετώπιση και θεραπεία..... | 35 |
| | |
| 4. Κακοήθεις όγκοι των ωοθηκών..... | 37 |
| 4.1 Ταξινόμηση..... | 37 |
| 4.1.1 Ορώδεις όγκοι..... | 37 |
| 4.1.1.1 Χαμηλής κακοήθειας ορώδη καρκινώματα (LGSC)..... | 37 |
| 4.1.1.2 Υψηλής κακοήθειας ορώδη καρκινώματα (HGSC)..... | 39 |
| 4.1.2 Ενδομητριοειδείς όγκοι..... | 42 |
| 4.1.3 Βλεννώδεις όγκοι..... | 45 |
| 4.1.4 Διαυγοκυτταρικοί όγκοι..... | 47 |
| 4.1.5 Όγκοι Brenner..... | 49 |
| 4.1.6 Οροβλεννώδεις..... | 50 |
| 4.1.7 Αδιαφοροποίητοι όγκοι..... | 52 |
| 4.1.8 Μη επιθηλιακοί όγκοι..... | 53 |
| 4.2 Διάγνωση..... | 56 |
| 4.2.1 Συμπτωματολογία..... | 56 |
| 4.2.2 Καρκινικοί δείκτες..... | 56 |
| 4.2.3 Απεικονιστικές μέθοδοι..... | 58 |

| | |
|---|----|
| 4.2.4 Ιστολογική διάγνωση | 62 |
| 4.2.5 Σταδιοποίηση και προγνωστικοί παράγοντες..... | 63 |
| 4.3 Αντιμετώπιση και θεραπεία..... | 70 |
| 4.3.1 Χειρουργική..... | 70 |
| 4.3.1.1 Χειρουργική αντιμετώπιση χαμηλού σταδίου πρωτοπαθούς νόσου | 70 |
| 4.3.1.2 Χειρουργική αντιμετώπιση πρωτοπαθούς τοπικά προχωρημένου καρκίνου των ωθηκών | 71 |
| 4.3.1.3 Χειρουργική αντιμετώπιση υποτροπιάζοντος καρκίνου ωθηκών | 72 |
| 4.3.2 Χημειοθεραπεία..... | 73 |
| 4.3.2.1 Επικουρική χημειοθεραπεία χαμηλού σταδίου νόσου | 73 |
| 4.3.2.2 Πρώτης γραμμής χημειοθεραπεία για επιθηλιακό καρκίνο ωθηκών | 74 |
| 4.3.2.3 Στοχευμένη θεραπεία | 76 |
| 4.3.2.4 Αξιολόγηση της απάντησης στη χημειοθεραπεία | 77 |
| 4.3.2.5 Χημειοθεραπεία σε υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωθηκών | 77 |
| 4.3.2.6 Νεοεπικουρική χημειοθεραπεία..... | 81 |
| 5. Συμπεράσματα..... | 83 |
| Βιβλιογραφία | 84 |

Εισαγωγή

1.1 Στοιχεία ανατομίας ωοθηκών

Το αναπαραγωγικό σύστημα της γυναίκας αποτελείται από τις δύο ωοθήκες, τις δύο σάλπιγγες (ωαγωγούς), τη μήτρα, τον κόλπο και τα εξωτερικά γεννητικά όργανα. Οι ωοθήκες συνιστούν τους δύο γεννητικούς αδένες, έχουν ελλειψοειδές σχήμα με μήκος 3- 4 εκ. και πάχος 1-3 εκ. Βρίσκονται εκατέρωθεν της μήτρας, πίσω από τον πλατύ σύνδεσμο, μέσα στην ελάσσονα πύελο που λέγεται ωοθηκικός βόθρος. Είναι αναρτημένες μέσω τριών στηρικτικών συνδέσμων. Πρόκειται για το μεσοωοθήκιο, τον ιδίως ωοθηκικό (μητροωοθηκικό) σύνδεσμο, καθώς και τον κρεμαστήρα σύνδεσμο [1]. Το μεσοωοθήκιο αποτελεί διπλή περιτοναϊκή πτυχή. Μέσω αυτής συνδέονται η πρόσθια επιφάνεια της ωοθήκης με το οπίσθιο πέταλο του πλατέος συνδέσμου. Μέσω του μεσοωοθήκιου, ο πλατύς σύνδεσμος διαιρείται σε δύο μοίρες, την ανώτερη (μεσοσαλπίγγιο) και την κατώτερη (μεσομήτριο). Από την άλλη, η έσω επιφάνεια της ωοθήκης συνδέεται με το σύστοιχο πλάγιο της μήτρας με τον ιδίως ωοθηκικό σύνδεσμο. Ο εν λόγω σύνδεσμος πορεύεται ανάμεσα στα πέταλα του πλατέος συνδέσμου. Τέλος, ο κρεμαστήρας σύνδεσμος έχει αντίθετη φορά από τον ιδίως ωοθηκικό σύνδεσμο. Έτσι, μέσω αυτού συνδέεται η ωοθήκη με το πλάγιο πυελικό τοίχωμα, στο ύψος των έξω λαγονίων αγγείων. Υπογραμμίζεται πως ο κρεμαστήρας σύνδεσμος περιέχει νεύρα, ωοθηκικά αγγεία, αλλά και λεμφαγγεία [1],[2].

Αναφορικά με τα αγγεία, σημειώνεται πως η ωοθηκική αρτηρία εκφύεται ελάχιστα πιο κάτω από τη νεφρική. Ειδικότερα, ωοθηκική αρτηρία κατεβαίνει μπροστά από τον ψοΐτη μυ. Στο σημείο στο οποίο συναντά τα έξω λαγονία αγγεία εισέρχεται στον κρεμαστήρα σύνδεσμο της ωοθήκης πορευόμενη προς τα κάτω και έσω μέσα από τα πέταλα του πλατέος συνδέσμου στο μεσοωοθήκιο, όπου αναστομώνεται με τον ωοθηκικό κλάδο της μητριαίας αρτηρίας. Την ωοθηκική φλέβα αποτελούν περίπου δέκα φλεβικοί κλάδοι από τον φλοιό και την μυελώδη μοίρα. Οι εν λόγω φλεβικοί κλάδοι από την ωοθήκη συγκλίνουν στην πύλη και σχηματίζουν ένα φλεβικό πλέγμα,

το οποίο πορεύεται μέσα στο μεσοωοθήκιο και έπειτα στον κρεμαστήρα σύνδεσμο [2]. Από την άλλη, τα λεμφαγγεία της ωοθήκης διέρχονται από το ωοθηκικό στρώμα. Σχηματίζονται μεγάλα στελέχη και με τον τρόπο αυτό δημιουργείται ένα δίκτυο εντός της περιοχής της ωοθηκικής πύλης. Ορισμένα κανάλια εισέρχονται στο μεσοωοθήκιο και με τον τρόπο αυτό σχηματίζεται το λεγόμενο υποωοθηκικό λεμφικό πλέγμα μαζί με τα λεμφαγγεία των ωαγωγών, αλλά και του πυθμένα της μήτρας. Έπειτα, τα λεμφαγγεία ελαττώνονται σε μέγεθος και σε ποσότητα, εισέρχονται στον κρεμαστήρα σύνδεσμο και εκεί πορεύονται με τα ωοθηκικά αγγεία.

Οι ωοθήκες παρουσιάζουν δύο κύριες λειτουργίες: την αναπαραγωγική, καθώς περιέχουν και από εκεί απελευθερώνονται τα ωοκύτταρα, και την ενδοκρινική, αφού σε αυτές παράγονται ορμόνες, όπως τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη, που είναι υπεύθυνες για τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του γυναικείου φύλου, την προετοιμασία για την υποδοχή και εγκατάσταση του γονιμοποιημένου ωαρίου και την γενικότερη ρύθμιση της ορμονικής ισορροπίας του γυναικείου οργανισμού [1],[2].

Η επιφάνεια των ωοθηκών καλύπτεται από μονόστιβο πλακώδες ή κυβοειδές επιθήλιο που καλείται βλαστικό επιθήλιο. Η διακυτταρική επαφή των επιθηλιακών κυττάρων και η ακεραιότητα του επιθηλίου εξασφαλίζεται από δεσμοσώματα, ιντεγκρίνες και καντερίνες. Κάτω από το βλαστικό επιθήλιο υπάρχει μια στιβάδα πυκνού συνδετικού ιστού που ονομάζεται ινώδης χιτώνας και στον οποίο οφείλεται το υπόλευκο χρώμα των ωοθηκών [3]. Εσωτερικά του ινώδους χιτώνα βρίσκεται η αποκαλούμενη φλοιώδης μοίρα της ωοθήκης: συνδετικός ιστός αποτελούμενος από ατρακτοειδείς ινοβλάστες (κύτταρα του στρώματος), στα διάκενα του οποίου υπάρχουν τα ωοθυλάκια στις διάφορες φάσεις ωρίμανσής τους [2],[3]. Το ωοθυλάκιο είναι μια σφαιροειδής ανατομική δομή που περιέχει το ωοκύτταρο περιβαλλόμενο από μία ή περισσότερες στιβάδες κοκκωδών κυττάρων. Τα ωοθυλάκια σχηματίζονται σε μεγάλους αριθμούς κατά την εμβρυική ζωή και αποκαλούνται αρχέγονα. Υπολογίζεται ότι κατά την περίοδο της εφηβείας υπάρχουν περίπου 300.000 αρχέγονα ωοθυλάκια. Ωστόσο, ένα μικρό μόνο μέρος από αυτά (περίπου 400-500) ωριμάζει πλήρως, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό εκφυλίζεται με την πάροδο των ετών μέσω της διαδικασίας της ατρησίας. Εσωτερικά της φλοιώδους μοίρας βρίσκεται η μυελώδης μοίρα ή μυελός της

ωοθήκης. Η μυελώδης μοίρα αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό, αιμοφόρα αγγεία, νεύρα και λεμφαγγεία [2].

Η περιοδική λειτουργία των ωοθηκών ορίζει τον καταμήνιο ή εμμηνορρυσιακό ή έμμηνο κύκλο της γυναίκας, διάρκειας κατά μέσο όρο 28 ημερών. Ως αρχή του κάθε κύκλου θεωρείται η ημέρα έναρξης της εμμηνορρυσίας (έμμηνος αιμορραγία), η οποία διαρκεί 3-4 ημέρες. Σε κάθε κύκλο, 2-3 ωοθυλάκια ωριμάζουν έως το τελικό, προ-ωοθυλακιορρηκτικό στάδιο υπό την επίδραση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) της υπόφυσης. Στο μέσο του κύκλου πραγματοποιείται η ωοθυλακιορρηξία: ένα ώριμο ωοθυλάκιο από μία ωοθήκη διαρρηγνύεται και το ωοκύτταρο απελευθερώνεται ύστερα από μια απότομη αύξηση της συγκέντρωσης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), ως απόρροια των υψηλών επιπέδων των κυκλοφορούντων οιστρογόνων που παράγονται από τα ώριμα ωοθυλάκια. Το ωοκύτταρο, που πλέον καλείται ωάριο, εξέρχεται από ένα ρήγμα του βλαστικού επιθηλίου της ωοθήκης και προσλαμβάνεται από τη σάλπιγγα όπου και μπορεί να γονιμοποιηθεί από ένα σπερματοζώαριο εντός περίπου 24 ωρών. Εάν το ωάριο δε γονιμοποιηθεί τότε εκφυλίζεται και φαγοκυτταρώνεται και ύστερα από 10-12 μέρες τα αιμοφόρα αγγεία των τοιχωμάτων της μήτρας, που είχαν παχυνθεί για να υποδεχθούν το ζυγωτό, ρήγνυνται με αποτέλεσμα την αιμορραγία και την έναρξη ενός νέου κύκλου [3],[4].

2. Καρκίνος ωοθηκών

2.1 Επιδημιολογία

Ο καρκίνος των ωοθηκών αποτελεί μια από τις συνήθεις μορφές καρκίνου στο γυναικείο πληθυσμό και την κυριότερη αιτία θανάτου από γυναικολογικές δυσπλασίες [5]. Αν και αυτό το είδος καρκίνου έχει χαμηλότερο επιπολασμό σε σύγκριση με τον καρκίνο του μαστού, είναι τρεις φορές πιο θανατηφόρος, και προβλέπεται ότι, μέχρι το 2040, ο ρυθμός θνησιμότητάς του θα αυξηθεί σημαντικά [6]. Το υψηλό ποσοστό θνησιμότητας του καρκίνου των ωοθηκών προκαλείται από την συχνά ασυμπτωματική ανάπτυξη του όγκου και την καθυστερημένη διάγνωσή του [5]. Οι κακοήθεις όγκοι της ωοθήκης προέρχονται από έναν από τους τρεις κυτταρικούς τύπους: επιθηλιακά κύτταρα, στρωματικά κύτταρα και γεννητικά κύτταρα. Στην βιβλιογραφία, η πλειοψηφία των επιδημιολογικών μελετών εστιάζουν στον επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών που πηγάζει από το γεγονός ότι ο επιθηλιακός καρκίνος αφορά σε περισσότερο από το 90% των περιπτώσεων κακοήθειας της ωοθήκης [7].

Κάθε χρόνο εμφανίζονται 239.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου των ωοθηκών (ΚΩ) και 152.000 γυναίκες πεθαίνουν από την νόσο. Η υψηλότερη επίπτωση (11,4 ανά 100.000 και 6,0 ανά 100.000, αντίστοιχα) αναφέρεται στην Ανατολική και Κεντρική Ευρώπη [8]. 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 1006. Δυστυχώς η πλειοψηφία των περιπτώσεων διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο, όταν η 5ετής επιβίωση σπάνια ξεπερνά το 29%. Η συνολική 5ετής επιβίωση που αναφέρεται παγκοσμίως κυμαίνεται μεταξύ 30% -40% παγκοσμίως με μέτρια αύξηση (2% -4%) από το 1995 και έπειτα. Ο καρκίνος των ωοθηκών πλήττει κυρίως μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με τη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών να είναι άνω των 50 ετών και τη μέση ηλικία διάγνωσης να είναι περίπου τα 63 έτη [9],[10]

Η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου των ωοθηκών χαρακτηρίζεται από μεγάλη γεωγραφική διακύμανση. Τα υψηλότερα ποσοστά συχνότητας με βάση την ηλικία παρατηρούνται σε ανεπτυγμένα μέρη του κόσμου, συμπεριλαμβανομένης της

Βόρειας Αμερικής και της Κεντρικής και Ανατολικής Ευρώπης, με γενικά ποσοστά άνω των 8 ανά 100.000. Παρατηρείται ενδιάμεση επίπτωση στις χώρες της Νότιας Αμερικής (5,8 ανά 100.000), ενώ η χαμηλότερη επίπτωση είναι στις χώρες της Ασίας και της Αφρικής (≤ 3 ανά 100.000) [8]. Η μετανάστευση από χώρες με χαμηλά ποσοστά σε χώρες με υψηλά ποσοστά επίπτωσης αυξάνει τον κίνδυνο γεγονός που αναδεικνύει τη σημασία των μη γενετικών παραγόντων κινδύνου [11]. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, οι φυλετικές διαφορές στην επίπτωση και τη θνησιμότητα μιμούνται την παρατηρούμενη διεθνή διακύμανση με τα υψηλότερα ποσοστά να παρατηρούνται στους πληθυσμούς των Λευκών, τα ενδιάμεσα στους πληθυσμούς των Ισπανόφωνων και τα χαμηλότερα στους πληθυσμούς των Μαύρων και των Ασιατών [8].

Η διακύμανση σε μεγάλες χώρες όπως η Κίνα είναι παρόμοια με αυτήν της διεθνούς διακύμανσης με υψηλότερη επίπτωση και θνησιμότητα σε ανεπτυγμένες, αστικές περιοχές έναντι λιγότερο ανεπτυγμένων, αγροτικών περιοχών [12]. Στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες, συμπεριλαμβανομένης της Βόρειας Αμερικής και της Ευρώπης, η συχνότητα εμφάνισης και θνησιμότητας μειώθηκε σταδιακά από τη δεκαετία του 1990 και έπειτα. Αντίθετα, ιστορικά λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες με πρόσφατη οικονομική ανάπτυξη και αλλαγές στον τρόπο ζωής παρουσιάζουν αύξηση των ποσοστών συχνότητας και θνησιμότητας [8].

Υπογραμμίζεται ωστόσο ότι λόγω διαφορών στην πρόσβαση σε διαγνωστικές και θεραπευτικές υπηρεσίες, η θνησιμότητα του καρκίνου των ωοθηκών έχει διαφορετικό μοτίβο με το υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας να παρατηρείται στις χώρες της Αφρικής [13]. Η γνώση σχετικά με την επίπτωση, τη θνησιμότητα και τη γεωγραφική ποικιλομορφία του καρκίνου των ωοθηκών καθώς και τους παράγοντες κινδύνου είναι απαραίτητη για τον σχεδιασμό θεραπευτικών σχημάτων και την πρόληψη της επιπλοκής [5].

2.2 Παθογένεση – παράγοντες κινδύνου

2.2.1 Παράγοντες κινδύνου και προστατευτικοί παράγοντες

Δύο θεωρίες ενοχοποιούν ορμονικούς και αναπαραγωγικούς παράγοντες στην παθογένεση του καρκίνου των ωοθηκών. Η πρώτη αφορά στην *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 [14]. Η *γοναδοτροπική υπόθεση* από την άλλη, ενοχοποιεί τις γοναδοτροπίνες για την παθογένεση του καρκίνου των ωοθηκών [15].

2.2.1.1 Αναπαραγωγικοί παράγοντες

Σύμφωνα με την πρώτη υπόθεση, η νεαρότερη ηλικία εμμηναρχής, καθώς και η προχωρημένη ηλικία εμμηνόπαυσης, αυξάνουν τον κίνδυνο για καρκίνο των ωοθηκών λόγω του αυξημένου αριθμού των ωοθυλακιορρηκτικών κύκλων [16], [17]. 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 του καρκίνου των ωοθηκών δεν είναι απολύτως συνεπείς ως προς τα αποτελέσματα που αναδεικνύουν. Αυτό πηγάζει από διαφορές στην εννοιολογική προσέγγιση, στη λανθασμένη ταξινόμηση ή διαφορές στον τρόπο ανάλυσης [17].

Από την άλλη, η συσχέτιση μεταξύ της κύησης και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών φανερώνεται σε 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 καρκίνου των ωοθηκών. Πράγματι, οι γυναίκες που έχουν γεννήσει εμφανίζουν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης του εν λόγω καρκίνου από τις άτοκες

γυναίκες και κάθε τελειόμηνη κύηση μειώνει τον κίνδυνο [18]. Η υπογονιμότητα φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου στις περισσότερες μελέτες, αλλά όχι σε όλες, καθώς οι μελέτες αυτές αποτυγχάνουν να εξετάσουν τους διάφορους τύπους» της υπογονιμότητας ξεχωριστά [19].

Επιπρόσθετα, ο θηλασμός καταστέλλει την έκκριση των υποθαλαμικών γοναδοτροπινών και οδηγεί σε ανωθυλακιορρηκτικούς κύκλους, γεγονός το οποίο εξηγεί τη μείωση του κινδύνου και με τις δύο υποθέσεις της παθογένεσης του καρκίνου των ωοθηκών. Οι περισσότερες μελέτες επισημαίνουν τον προστατευτικό ρόλο του θηλασμού [20]. Για παράδειγμα σε μετα-ανάλυση αναδεικνύεται σημαντική προστατευτική επίδραση του θηλασμού (σχετικός κίνδυνος RR=0,68, 95% όρια αξιοπιστίας 0,61-0,76). Η προστασία αυτή αυξάνεται με τη μεγαλύτερη διάρκεια του θηλασμού [21].

Τέλος, μελέτες δείχνουν πως υπάρχει θετική σχέση μεταξύ της ηλικίας της γυναίκας και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών. Παρατηρείται πως καρκίνος των ωοθηκών επηρεάζει τις γυναίκες στην ηλικιακή ομάδα 65 ετών και άνω συχνότερα σε σύγκριση με τις νεότερες γυναίκες. Σχεδόν οι μισοί καρκίνοι των ωοθηκών εμφανίζονται σε γυναίκες σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα. Τα ποσοστά αυξάνονται όσο αυξάνεται η ηλικία. Επιπλέον, οι γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας είναι πιθανότερο να διαγνωστούν αρχικά με προχωρημένη νόσο [22]. Σε ό,τι αφορά τις γυναίκες πιο νεαρής ηλικίας με καρκίνο των ωοθηκών, η θνησιμότητα και η υποτροπή αυξάνονται σε αυτές με επιθηλιακό καρκίνο, νόσο προχωρημένου σταδίου, αλλά και σε εκείνες με υπολειμματικό όγκο μετά από κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση [23].

2.2.1.2 *Λήψη ορμονών*

Η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων από το στόμα έχει προστατευτική δράση απέναντι στον καρκίνο των ωοθηκών, η οποία αυξάνει ανάλογα με την διάρκεια λήψης τους [24]. Δεν φαίνεται να υπάρχει διαφορά ανάμεσα στους διαφόρους τύπους των αντισυλληπτικών, αλλά και στους διαφόρους υποτύπους του καρκίνου των ωοθηκών. Τα αντισυλληπτικά που περιέχουν μόνο προγεσταγόνο δεν έχουν εξίσου μελετηθεί, αλλά τα μέχρι τώρα δεδομένα δείχνουν μείωση του κινδύνου καρκίνου των ωοθηκών από τη χρήση τους. Η από του στόματος λήψη αντισυλληπτικών εκτιμάται ότι προλαμβάνει περίπου 30.000 νέα περιστατικά του καρκίνου των ωοθηκών κάθε χρόνο. Η χρήση ενδομήτριων σπειραμάτων φαίνεται ότι σχετίζεται με μείωση του κινδύνου καρκίνου των ωοθηκών, και η δράση τους είναι επίσης χρονοεξαρτώμενη [25]. Υπογραμμίζεται πως, στο κλασικό σπείρωμα προστίθεται τα τελευταία χρόνια και το ενδομήτριο σπείρωμα με απελευθέρωση λεβονοργεστρέλης (LNG IUS) με άριστο αντισυλληπτικό αποτέλεσμα, αλλά και σημαντικές ενεργητικές επιδράσεις για την γυναίκα όπως περιορισμός πυελικών φλεγμονών, αποτελεσματικότερη διαχείριση των δυσλειτουργικών μητρορραγιών, αλλά και αποφυγή υπερπλασίας του ενδομητρίου [26],[27],[28],[29]. Επιπρόσθετα, τα τελευταία χρόνια υποστηρίζεται πως το LNG-IUS είναι ευεργετικό στη θεραπεία ινομυωμάτων της μήτρας και μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο για γυναικολογικούς καρκίνους και ειδικότερα για καρκίνο των ωοθηκών. Προς την κατεύθυνση αυτή, σε μια πολύ πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, αναλύθηκαν μελέτες που αξιολογούν την επίδραση του LNG-IUS στον κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου των ωοθηκών. Ειδικότερα, από 34.323 αποτελέσματα μελετών, μόνο τρεις πληρούσαν τα κριτήρια συμπερίληψης. Αυτές μελετούν συνολικά 1687 περιστατικά καρκίνου των ωοθηκών σε έναν συνολικό πληθυσμό 20.461.311 ατόμων. Τα αποτελέσματα ωστόσο φανέρωσαν ότι η χρήση του LNG-IUS δεν οδηγεί σε χαμηλότερο κίνδυνο για καρκίνο των ωοθηκών σε σχέση με την απουσία χρήσης του LNG-IUS. Ωστόσο, παρόλο που η εν λόγω μετα-ανάλυση δεν ανέδειξε τον προληπτικό ρόλο του LNG-IUS για καρκίνο των ωοθηκών, το θέμα αυτό απαιτεί επιπρόσθετη διερεύνηση, αφού βασίστηκε σε περιορισμένο αριθμό μελετών, που σημαίνει ότι δεν μπορεί να εξαχθεί οριστικό συμπέρασμα [30].

Στο σημείο αυτό υπογραμμίζεται ότι σε αντίθεση με την καλά τεκμηριωμένη επίδραση της χρήσης των αντισυλληπτικών στον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου των ωοθηκών, η σχέση του με την θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης είναι λιγότερο εμφανής. Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μειώνει την έκκριση των γοναδοτροπινών και θα έπρεπε να μειώνει τον κίνδυνο, αλλά η μείωση αυτή είναι μικρότερη από εκείνη στις προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αντίστροφα, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ενισχύει τον οιστρογονοεξαρτώμενο πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων της ωοθήκης, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο για καρκίνο των ωοθηκών [31]. Μελέτες, δείχνουν την αύξηση του κινδύνου και την συσχετίζουν με την διάρκεια της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, με τον υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίζεται μετά τα 5 έτη χορήγησης [32].

2.2.1.3 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο των ωοθηκών όπως αυτό αποδεικνύεται από ορισμένες μελέτες και μετα-αναλύσεις [33],[34],[35]. Σε γενικές γραμμές όμως η επίδραση του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) στην επιβίωση από καρκίνο των ωοθηκών παραμένει ασαφής [35], κυρίως λόγω διαφορών στη μεθοδολογία που εφαρμόζουν οι διάφοροι ερευνητές αλλά και της πολυπλοκότητας της συσχέτισης. Συνολικά, ορισμένες μετα-αναλύσεις αποδεικνύουν ότι η παχυσαρκία πριν από τη διάγνωση του καρκίνου των ωοθηκών σχετίζεται με χαμηλότερη επιβίωση [36]. Παρατηρούνται όμως διαφορές σε ασθενείς πρώιμου και προχωρημένου σταδίου, αφού οι τελευταίοι εμφανίζουν μικρότερα ποσοστά επιβίωσης [37].

Η επίδραση της καφεΐνης και του τσαγιού έχει αντικρουόμενα αποτελέσματα [38], ενώ η βιταμίνη D μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου [39].

Η φυσική άσκηση με επακόλουθη μείωση του δείκτη μάζας σώματος μειώνει τον κίνδυνο για καρκίνο των ωοθηκών, ενώ αντιθέτως η καθιστική ζωή και ο μεγάλος

χρόνος ακινησίας επιδρούν αρνητικά αν και οι σχέσεις αυτές αναδεικνύονται σε ελάχιστες μελέτες [40].

Αναφορικά με το κάπνισμα η παλαιότερη βιβλιογραφία ανέφερε ότι δεν αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για την εμφάνιση του καρκίνου των ωοθηκών [41]. Πρόσφατες, όμως, μελέτες εστιασμένες στον ιστολογικό τύπο του καρκίνου κατέδειξαν ότι το κάπνισμα προδιαθέτει για το βλεννώδη τύπο [42].

Μελέτες δείχνουν την παρουσία ινών αμιάντου στις ωοθήκες. Παρόλα αυτά, η συσχέτιση μεταξύ των ινών αμιάντου και του καρκίνου των ωοθηκών, δεν έχει ισχυρά τεκμηριωθεί. Παρά την απουσία συνέπειας μεταξύ των μελετών, ο Διεθνής Οργανισμός για την Έρευνα του Καρκίνου (IARC) αναφέρει πως η έκθεση στον αμιάντο προκαλεί καρκίνο των ωοθηκών [43].

Τέλος, όσον αφορά τα οινοπνευματώδη ποτά, δεν φαίνεται ότι το αλκοόλ επιδρά επιβαρυντικά στην πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών [44].

2.2.1.4 Γενετικοί παράγοντες

Το οικογενειακό ιστορικό αποτελεί έναν από τους ισχυρούς επιβαρυντικούς παράγοντες για την εμφάνιση του καρκίνου των ωοθηκών, με τους πρώτου βαθμού συγγενείς των πασχόντων να εμφανίζουν μεγάλο κίνδυνο, ειδικά εάν περισσότεροι από έναν συγγενείς πάσχουν, και σε νεαρότερη ηλικία. 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 του καρκίνου των ωοθηκών [45]. Ο κίνδυνος μέχρι την ηλικία των 70 ετών είναι 44% για τις BRCA1 θετικές οικογένειες, και μέχρι 27% για τις BRCA2 θετικές οικογένειες [46]. Επιπρόσθετα, οι μονο-αλληλικές μεταλλάξεις γενετικής γραμμής σε γονίδια επιδιόρθωσης αναντιστοιχίας (MMR) οδηγούν στο σύνδρομο Lynch, ένα αυτοσωμικό κυρίαρχο σύνδρομο με αυξημένο κίνδυνο για διάφορους τύπους καρκίνου. Σήμερα γίνεται πλέον αποδεκτό ότι οι μονο-αλληλικές μεταλλάξεις MMR αποτελούν αιτιολογικό παράγοντα κληρονομικού καρκίνου των ωοθηκών μετά από μεταλλάξεις BRCA1 και BRCA2

[47]. Παρόλο αυτά, η έρευνα γύρω από τη σχέση μεταξύ MMR και καρκίνου των ωοθηκών είναι σχετικά περιορισμένη. Αυτό πηγάζει από το γεγονός ότι το σύνδρομο Lynch που προκαλείται από τη μετάλλαξη των γονιδίων MMR, σχετίζεται με περίπου 0,4% των περιπτώσεων καρκίνου των ωοθηκών, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο καθολικός έλεγχος είναι συχνά οικονομικά μη αποδοτικός [48], [49].

2.2.1.5 Βλάβες και γενετικές αλλοιώσεις στις σάλπιγγες

Πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν σχέση μεταξύ ύπαρξης βλαβών στις σάλπιγγες και κινδύνου εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών. Φανερώνεται ειδικότερα πως σε πολλές περιπτώσεις γενετικών αλλοιώσεων που παρατηρούνται σε όγκους των ωοθηκών ήταν παρούσες σε βλάβες (ενδοεπιθηλιακά καρκινώματα οροειδούς σάλπιγγας STICs) που είχαν σχηματιστεί χρόνια νωρίτερα στις σάλπιγγες των ίδιων ασθενών. Προς την κατεύθυνση αυτή, σε μεγάλη μετα – ανάλυση διερευνάται η σχέση μεταξύ ιστορικού αμφοτερόπλευρης σαλπινγεκτομής και καρκίνου των ωοθηκών. Τα αποτελέσματα φανέρωσαν σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αμφοτερόπλευρη σαλπινγεκτομή. Συνεπώς, υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις ότι η αφαίρεση των σαλπίγγων σε περίπτωση βλαβών αποτελεί αποτελεσματικό μέτρο για τη μείωση του κινδύνου για καρκίνο των ωοθηκών στο γενικό πληθυσμό. Επομένως, η προληπτική αμφοτερόπλευρη σαλπινγεκτομή θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη για γυναίκες με καλοήθειες ενδείξεις [50].

2.2.1.6 *Ενδομητρίωση*

Σύμφωνα με επιδημιολογικά δεδομένα, η ενδομητρίωση φανερώνεται ως πιθανός παράγοντας ο οποίος σχετίζεται με την ανάπτυξη ορισμένων τύπων καρκίνου των ωοθηκών. Για παράδειγμα, η άτυπη ενδομητρίωση αντιπροσωπεύει την πρόδρομη βλάβη στο περίπου 40% του ενδομητριοειδούς καρκινώματος [88-90]. Επιπρόσθετα, οι περισσότεροι διαυγοκυτταρικοί όγκοι προκύπτουν απευθείας από άτυπη ενδομητρίωση ενώ σε μικρότερο ποσοστό εικάζεται πως μεσολαβεί το στάδιο του διαυγοκυτταρικού αδενοϊνώματος και του άτυπου υπερπλαστικού (οριακής κακοήθειας) διαυγοκυτταρικού αδενοϊνώματος [104]. Η μη τυπική ενδομητρίωση χαρακτηρίζεται από περιοχές έντονης κυτταρικής ατυπίας με μορφολογικά χαρακτηριστικά παρόμοια με αυτά των διαυγοκυτταρικών καρκινωμάτων, έτσι ώστε η ενδομητρίωση να θεωρείται πρόδρομη του διαυγοκυτταρικού καρκινώματος [106]. Οι οροβλενωδείς όγκοι ιστογενετικά επίσης σχετίζονται με ενδομητρίωση. Άλλωστε αυτό καταδεικνύει και το γενετικό προφίλ τους με τη συχνά απαντώμενη μετάλλαξη» του ARID1A.

Τα παραπάνω αναφέρονται στα αποτελέσματα αρκετών μελετών. Ενδεικτικά, σε παλαιότερη μελέτη των Brinton et al. [187] που έλαβε χώρα στη Σουηδία και βασίστηκε σε δείγμα 20.686 γυναικών με ενδομητρίωση, αποδείχθηκε πως ο σχετικός κίνδυνος για καρκίνο των ωοθηκών ανέρχεται σε 2.5 σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, ενώ αυξάνεται σε γυναίκες με μακρό ιστορικό ενδομητρίωσης που εντοπίζεται και στις ωοθήκες. Παρόμοια είναι και τα ευρήματα άλλης μελέτης [188] στην οποία συμμετείχαν 4000 γυναίκες με ενδομητρίωση, αφού φανερώθηκε έως και πέντε φορές υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου των ωοθηκών σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Σε μελέτη των Ness et al. [189] βασισμένη σε δείγμα 767 γυναικών με επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών αναδεικνύεται 1.7 φορές μεγαλύτερη συχνότητα θετικού ιστορικού ενδομητρίωσης. Επιπρόσθετα, σε άλλη έρευνα [190] στην οποία αναλύθηκαν δεδομένα από 1000 γυναίκες με χειρουργικά αποδεδειγμένη ενδομητρίωση, ανευρέθη ταυτόχρονα και καρκίνο ωοθηκών στο 8.8% των περιπτώσεων. Σύμφωνα με μελέτη στη οποία συμμετείχαν 556 που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση για αντιμετώπιση καρκίνου στην ωοθήκη, η συχνότητα ταυτόχρονης ύπαρξης της ενδομητρίωσης φαίνεται να παρατηρείται με μεγαλύτερη

συχνότητα σε περιπτώσεις διαυγοκυτταρικών, ενδομητριοειδών, και μεικτών τύπων καρκίνου των ωοθηκών (21.1%, 26.3% και 22.2% αντίστοιχα) και με μικρότερη σε περιπτώσεις με βλεννώδη και ορώδη καρκινώματα (5.6% και 3.6% αντίστοιχα) [191]. Σε άλλες μελέτες φανερώνονται παρόμοια ευρήματα και συγκεκριμένα πως τα ενδομητριοειδή και τα διαυγοκυτταρικά καρκινώματα είναι οι συχνότερα σχετιζόμενοι τύποι καρκίνου των ωοθηκών με ταυτόχρονη ωοθηκική ενδομητρίωση. Από την άλλη, τα αδενοσαρκώματα σχετίζονται συχνότερα με ενδομητρίωση εξω-ωοθηκικής εντόπισης [192, 193].

Υπογραμμίζεται πως συχνά η συσχέτιση μεταξύ ενδομητρίωσης και καρκίνου των ωοθηκών εξετάζεται και σε σχέση με άλλους παράγοντες που φανερώνονται ως προϋπόθεση για την ύπαρξη της εν λόγω σχέσης όπως είναι η υπογονιμότητα, η ηλικία, η περίοδος διάγνωσης ενδομητρίωσης, η γονιδιωματική αστάθεια και μεταλλάξεις (π.χ. απώλεια ετεροζυγωτικότητας σε p16 (Ink4), GALT, p53, APOA2) [194, 195]. Για παράδειγμα, σε μελέτη των Wiegand et al. [196] φανερώνεται η εμπλοκή της ARID1A ως γονίδιο καταστολέα όγκων που διαταράσσεται συχνά σε καρκινώματα διαυγών κυττάρων ωοθηκών και ενδομητριοειδή καρκινώματα. Πρόκειται κυρίως για περιπτώσεις διαυγοκυτταρικών και ενδομητριοειδών τύπων και λιγότερο σε περιπτώσεις υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδη καρκινώματα των ωοθηκών. Επιπρόσθετα, υπάρχουν ενδείξεις πως η απώλεια της πρωτεΐνης BAF250a συσχετίζεται με τους υποτύπους των καρκινωμάτων των ωοθηκών και του ενδομητριοειδούς καρκινώματος, όταν υπάρχει παρουσία μεταλλάξεων ARID1A. Οι μεταλλάξεις του ARID1A με απώλεια έκφρασης της πρωτεΐνης BAF250a έχουν βρεθεί τόσο σε εστίες ενδομητρίωσης όσο και σε διαυγοκυτταρικά καρκινώματα [196]. Επίσης συχνά συναντώνται μεταλλάξεις του PIK3CA συχνά σε διαυγοκυτταρικά καρκινώματα, ενώ έχουν βρεθεί χαρακτηριστικές μεταλλάξεις στο 90% παρακείμενων εστιών ενδομητρίωσης συμπεριλαμβανομένου και 60% των περιπτώσεων χωρίς καθόλου κυτταρική ατυπία σε παρακείμενες εστίες ενδομητρίωσης [106].

Με βάση τα παραπάνω, η ενδομητρίωση έχει το δυναμικό για κακοήθη εξαλλαγή. Συνεπώς επικρατεί όλο και περισσότερο η υπόθεση πως αυτή σχετίζεται αιτιοπαθογενετικά με τον καρκίνο ωοθηκών και ειδικότερα με το ενδομητριοειδές καρκίνωμα και το εκ διαυγών κυττάρων καρκίνωμα. Παρά τα διαθέσιμα δεδομένα

όμως, ο κίνδυνος καρκίνου των ωοθηκών μεταξύ των ασθενών με ενδομητρίωση είναι ακόμα αμφιλεγόμενος κυρίως λόγω των διαφόρων μεθοδολογικών περιορισμών των μελετών [197]. Επιπρόσθετα, πολλοί ασθενείς αγνοούν ότι έχουν ενδομητρίωση, αφού η τελευταία προϋποθέτει να προηγηθεί λαπαροσκοπική ή ιστολογική εξέταση. Υπάρχει συνεπώς ανάγκη για έρευνα σε μεγαλύτερο βάθος και σε μεγαλύτερα δείγματα ασθενών, λαμβάνοντας υπόψη και άλλους προβλεπτικούς παράγοντες [197]. Τέλος, η ανάπτυξη και εφαρμογή νέων μη επεμβατικών μεθόδων για τη διάγνωση της ενδομητρίωσης και η ταυτοποίηση γονιδίων/παραγώγων είναι σημαντική, όπως σημαντικός είναι και ο σχεδιασμός θεραπευτικών πρωτοκόλλων, στοχευμένης φαρμακευτικής αγωγής και η αναγνώριση ομάδας ασθενών με ενδομητρίωση και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κακοήθους εξαλλαγής των ωοθηκών [197, 198].

2.3 Παθολογοανατομία

Η ιστοπαθολογική ταξινόμηση των επιθηλιακών καρκινωμάτων των ωοθηκών έχει τροποποιηθεί αρκετές φορές την τελευταία δεκαετία με στόχο την καλύτερη φανέρωση των γεγονότων σε μοριακό επίπεδο, που οδηγούν στην καρκινογένεση. Σήμερα, ο καρκίνος των ωοθηκών δεν αντιμετωπίζεται πλέον ως ενιαία νοσολογική οντότητα, αλλά το αντίθετο, ως πολλές διαφορετικές. Η κάθε μία έχει διαφορετικά μοριακά μονοπάτια ενεργοποιημένα κατά τη διαδικασία της ογκογένεσης. Συνεπώς, υφίστανται διαφορές σε ιστολογικό, αλλά και σε κλινικό επίπεδο. Πρόκειται για διαφορές που αφορούν στην έκφραση των βιοδεικτών, στη μεταστατικότητα της νόσου, αλλά και στην απαντητικότητα στη χημειοθεραπεία. [51]. Οι σημαντικότεροι παράγοντες λοιπόν που λαμβάνονται υπόψη κατά για την διάκριση των καρκινωμάτων των ωοθηκών είναι ο κίνδυνος, οι πρόδρομες βλάβες, η παθογένεση, τα μοτίβα εξάπλωσης, το μοριακό προφίλ, η κλινική πορεία και η ανταπόκριση στις μεθόδους αντιμετώπισης. Ο ιστολογικός υπότυπος και τα σχετικά μοριακά χαρακτηριστικά είναι απαραίτητα για τη λήψη εξατομικευμένης κλινική απόφασης.

Αναλυτικότερα, ο καρκίνος των ωοθηκών αναπτύσσεται σταδιακά στους ιστούς της ωοθήκης. Συγκεκριμένα, οι καρκίνοι των ωοθηκών σχηματίζονται από κύτταρα της επιφάνειας της ωοθήκης (επιθηλιακός καρκίνος ή ωοθηκικό καρκίνωμα)

ή και από άλλους ιστούς εντός της ωοθήκης (μη επιθηλιακός καρκίνος). Οι εν λόγω δύο όροι αναφέρονται σε ποικίλους και διαφορετικούς υπότυπους καρκίνου της ωοθήκης [52].

Στην τελευταία (5^η) έκδοση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (*Classification of Tumours: WHO Blue Books*) για την ταξινόμηση των όγκων του γυναικείου γεννητικού συστήματος, τα καρκινώματα των ωοθηκών χωρίζονται σε τουλάχιστον πέντε κύριους και διακριτούς τύπους: υψηλού βαθμού κακοηθείας ορώδη καρκινώματα, χαμηλού βαθμού κακοηθείας ορώδη καρκινώματα, ενδομητριοειδή καρκινώματα, διαυγοκυτταρικά καρκινώματα και βλενώδη καρκινώματα. Είναι ευρέως γνωστό πως τα υψηλού και χαμηλού βαθμού κακοηθείας καρκινώματα αποτελούν ξεχωριστές οντότητες με εντελώς διαφορετικά μορφολογικά και μοριακά χαρακτηριστικά, ενώ συνδέονται και με διαφορετικές μεταλλάξεις [53]. Υπογραμμίζεται πως εκτός των προαναφερθέντων, στους επιθηλιακούς όγκους των ωοθηκών κατατάσσονται και οι όγκοι Brenner, οι οροβλενώδεις, οι αδιαφοροποίητοι και οι μικτοί όγκοι (καρκινোসάρκωμα), καθώς και τα σωματικού τύπου καρκινώματα σε έδαφος τερατώματος και κάποιοι σπάνιοι όγκοι (νευροενδοκρινή καρκινώματα - μικροκυτταρικό πνευμονικού ή υπερασβεστιαμικού τύπου), αν και η ιστογένεση των τελευταίων είναι ακόμη αβέβαιη, ενώ για τα τελευταία μάλιστα γίνεται λόγος για ένταξή τους στους όγκους εκ γεννητικών κυττάρων [54]. Τέλος, είναι σημαντικό να μην παραλείπονται και οι καλοήθεις όγκοι των ωοθηκών.

Συνοψίζοντας συνεπώς, ο WHO κατηγοριοποιεί τα ωοθηκικά νεοπλάσματα με βάση τον πιο πιθανό ιστό προέλευσης: ως μη επιθηλιακά, επιφανειακά επιθηλιακά (65%), μεταστατικά και μεικτά.

Αναλυτικότερα, οι μη επιθηλιακοί όγκοι των ωοθηκών (Non-epithelial ovarian cancer - NEOC) είναι μια ομάδα ασυνήθιστων, ιστολογικά και κλινικά διακριτών όγκων. Οι δύο πιο συχνά διαγνωσμένοι όγκοι αυτής της κατηγορίας είναι οι όγκοι των γεννητικών κυττάρων (GCTs) και οι όγκοι στρώματος-γεννητικής ταινίας (SCSTs). Σε κάθε μία από τις προαναφερθείσες κατηγορίες, εντάσσονται αρκετοί υπότυποι. Οι GCT διαγιγνώσκονται κατά κύριο λόγο στις πρώτες τρεις δεκαετίες της ζωής της γυναίκας [117]. Αντίθετα, οι SCST είναι πιθανό να εμφανιστούν ανεξάρτητα από την ηλικία. Ωστόσο, η συχνότητα εκδήλωσής τους είναι μεγαλύτερη κατά την τέταρτη και πέμπτη δεκαετία της ζωής [118]. Τα ποσοστά εμφάνισης αυτών των δύο πιο συνηθισμένων

υποτύπων μη επιθηλιακών όγκων διαφέρουν επίσης ανά φυλή. Οι GCT είναι συχνότεροι σε γυναίκες που διαμένουν σε χώρες της Ασίας και της Αφρικής (5), ενώ οι SCST εμφανίζονται συχνότερα σε γυναίκες με καυκάσια (ευρωπαϊκή) καταγωγή [118]. Το ετήσιο προσαρμοσμένο ποσοστό επίπτωσης είναι περίπου 4 ανά 1.000.000 και 2 ανά 1.000.000 γυναίκες για GCTs και SCSTs, αντίστοιχα (6). Η αιτιολογία αυτών των όγκων παραμένει σε μεγάλο βαθμό ανεπίλυτη. Οι μικροκυτταρικοί καρκίνοι υπερασβεσταιμικού τύπου των ωοθηκών επηρεάζουν τις νέες γυναίκες (μέση ηλικία 24 ετών). Μικροκυτταρικά καρκινώματα ωοθηκών πνευμονικού τύπου επηρεάζουν μεγαλύτερες γυναίκες (μέση ηλικία 59 ετών) [119]. Τα σαρκώματα των ωοθηκών είναι εξαιρετικά σπάνιοι και ετερογενείς όγκοι συμπεριλαμβανομένου του πρωτοπαθούς ινοσαρκώματος των ωοθηκών, αγγειοσαρκώματος και ραβδομυοσαρκώματος.

Πίνακας 1: Ταξινόμηση μη επιφανειακών επιθηλιακών καρκινωμάτων ωοθηκών

| |
|---|
| Όγκοι γεννητικών κυττάρων (GCTs) |
| 1. Δυσγερίνωμα |
| 2. Ενδοδερμικοί όγκοι κόλπων |
| 3. Εμβρυϊκό καρκίνωμα |
| 4. Πολυεμβρύωμα |
| 5. Χωριοκαρκίνωμα |
| Τεράτωμα |
| 6. Ανώριμο τεράτωμα |
| 7. Ωριμο τεράτωμα |
| 8. Μεικτός τύπος |
| Όγκοι στρώματος-γεννητικής ταινίας (SCSTs) |
| 1. Όγκοι κοκκιώδους κυττάρου (GrCT) |
| – GrCT τύπου ενηλίκων |
| – GrCT νεανικού τύπου |
| 2. Thesa ίνωμα |
| – a) Ίνωμα |
| – Ινοσάρκωμα |
| – Σκληρυντικός στρωματικός όγκος |

| |
|---|
| – Στρωματικός όγκος |
| 3. Σερτολο-στρωματικοί όγκοι κυττάρων |
| – Καλά διαφοροποιημένοι όγκοι |
| – Ενδιάμεσα διαφοροποιημένοι όγκοι |
| – Κακή διαφοροποίηση |
| – Αναστολής |
| 4. SCST μικτού ή μη ταξινομημένου τύπου κυττάρων |
| – γοναδοβλάστωμα |
| – Μεταστατικοί όγκοι (π.χ. Krukenberg) |

Πηγή: [120]

Από την άλλη, οι επιφανειακοί – επιθηλιακοί όγκοι ταξινομούνται περαιτέρω βάση του κυτταρικού τύπου (ορώδεις, βλεννώδεις, ενδομητριοειδείς, κτλ) και της ατυπίας σε καλοήθεις (οριακής κακοήθειας, άτυπος κυτταρικός πολλαπλασιασμός, χαμηλό δυναμικό κακοήθειας) και κακοήθεις (διηθητικοί – μη διηθητικοί). Είναι ευρέως γνωστό ότι , οι περισσότεροι κακοήθεις όγκοι είναι επιφανειακοί -επιθηλιακοί (90%) [55]. (βλ. Πίνακα 2).

Πίνακας 2: Ταξινόμηση επιφανειακών επιθηλιακών καρκινωμάτων ωοθηκών (ΠΟΥ 5^η έκδοση)

| |
|--|
| Επιφανειακοί, επιθηλιακοί -στρωματικοί όγκοι. |
| • Ορώδεις όγκοι: |
| – καλοήθεις όγκοι (κυσταδένωμα) |
| – οριακής κακοήθειας όγκοι (ορώδεις οριακής κακοήθειας όγκοι) |
| – κακοήθεις (ορώδες αδеноκαρκίνωμα) |
| • Βλεννώδεις όγκοι , ενδοτραχηλικού τύπου και εντερικού τύπου: |
| – καλοήθεις όγκοι (βλεννώδες κυσταδένωμα) |
| – οριακής κακοήθειας όγκοι (βλεννώδεις οριακής κακοήθειας όγκοι) |
| – κακοήθεις όγκοι (βλεννώδες αδеноκαρκίνωμα) |
| • Ενδομητριοειδείς όγκοι: |
| – καλοήθεις όγκοι (κυσταδένωμα) |
| – οριακής κακοήθειας όγκοι (ενδομητριοειδείς οριακής κακοήθειας όγκοι) |
| – κακοήθεις όγκοι (ενδομητριοειδές αδеноκαρκίνωμα) |
| • Διαυγοκυτταρικοί όγκοι: |
| – καλοήθεις |
| – οριακής κακοήθειας |
| – κακοήθεις (διαυγοκυτταρικό αδеноκαρκίνωμα) |
| • Όγκοι μεταβατικού επιθηλίου: |
| – Brenner όγκοι |
| – Brenner όγκοι οριακής κακοήθειας |
| – κακοήθεις όγκοι Brenner |
| – Καρκίνωμα εκ μεταβατικών κυττάρων (μη-Brenner τύπος) |
| • Επιθηλιακοί –στρωματικοί όγκοι: |
| – αδενοςάρκωμα |
| – καρκινοσάρκωμα (mixed Muellierian tumors) |
| Γεννητικής ταινίας – στρωματικοί όγκοι |
| – ίνωμα |
| – ινοθήκωμα |

| |
|---|
| – θήκωμα |
| • Όγκοι κυττάρων sertoli: |
| – όγκοι κυττάρων leydig |
| • Όγκοι γεννητικής ταινίας |
| • γοναδοβλάστωμα |
| • όγκοι στεροειδών κυττάρων |
| Όγκοι εκ γεννητικών κυττάρων |
| • Τεράτωμα |
| – ανώριμο |
| – ώριμο |
| – συμπαγές |
| – κυστικό (δερμοειδής κύστη) |
| • όγκοι από το μονόδερμα (π.χ., struma ovarii, καρκινοειδές) |
| • Δυσγερμίνωμα |
| • Yolk sac tumor (όγκοι λεκιθικού ασκού) |
| • Μεικτοί όγκοι γεννητικών κυττάρων |
| Άλλοι κακοήθεις όγκοι |
| • Μεταστατικοί όγκοι από: |
| – Παχύ έντερο, σκωληκοειδή απόφυση |
| – στομάχι |
| – μαστό |

Πηγή: [55]

3. Καλοήθεις όγκοι των ωοθηκών

3.1 Ταξινόμηση

Οι καλοήθεις όγκοι των ωοθηκών είναι παθολογικές διογκώσεις. Μπορεί να είναι μη νεοπλασματικής αιτιολογίας (φλεγμονές και κύστεις) ή καλοήθη νεοπλάσματα επιθηλιακής προέλευσης, αλλά και στρωματικοί όγκοι.

3.1.1 Λειτουργικές κύστεις ωοθηκών

Η κύστη των ωοθηκών αποτελεί έναν υγρό σάκο, που μπορεί να σχηματιστεί στη μία ή και στις δύο ωοθήκες. Οι κύστες δεν είναι ασυνήθιστες, αφού το 20% των γυναικών αναπτύσσουν τουλάχιστον ένα κυστικό μόρφωμα κατά διάρκεια της ζωής τους. Περισσότεροι από τριάντα τύποι κυστικών μορφωμάτων ωοθηκών έχουν χαρακτηριστεί και η διαχείρισή τους καθορίζεται από τα χαρακτηριστικά της βλάβης, την ηλικία του ασθενούς και τους παράγοντες κινδύνου για κακοήθεια. Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, οι περισσότερες κύστεις των ωοθηκών είναι λειτουργικές, καλοήθεις και δεν απαιτούν χειρουργική επέμβαση. Ωστόσο, οι κύστεις των ωοθηκών μπορούν να οδηγήσουν σε επιπλοκές όπως ο πυελικός άλγος, η ρήξη της κύστης, η απώλεια αίματος και η συστροφή των ωοθηκών που απαιτούν άμεση διαχείριση [56]

3.1.1.1 Ωοθυλακικές κύστεις

Οι ωοθυλακικές κύστεις είναι πολύ συχνές και αποτελούν συνήθως τυχαίο υπερηχογραφικό ή κλινικό εύρημα. Θεωρούνται λειτουργικές ή φυσιολογικές. Εμφανίζονται κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού εμμηνορρυσιακού κύκλου. Οφείλονται στη μη απορρόφηση του ωοθυλακικού υγρού σε ένα ωοθυλάκιο που εξελίχθηκε ατελώς και έτσι εμφανίζονται ομαλά, λεπτά τοιχώματα και μονόπλευρα. Στην ωοθυλακική φάση, οι ωοθυλακικές κύστεις μπορεί να σχηματιστούν λόγω έλλειψης της φυσιολογικής απελευθέρωσης του ωαρίου λόγω υπερβολικής παραγωγής ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης – FSH κατά την ωοθυλακιορρηκτική φάση ή απουσίας της μεσοκύκλιας αιχμής της ορμόνης LH με αποτέλεσμα να μπλοκάρεται η ωοθυλακιορρηξία λίγο πριν την ωορρηξία. Αυτές οι κύστεις συνεχίζουν να

αναπτύσσονται λόγω ορμονικής επίδρασης. Οι ωοθυλακικές κύστεις έχουν διάμετρο συνήθως μεγαλύτερη από 2,5 cm. Κλινικά, οι ωοθυλακικές κύστεις εκδηλώνονται με διαταραχές του κύκλου (αραιομηνόρροια, συχνομηνόρροια) και ήπιες τοπικές ενοχλήσεις. Αντιμετωπίζονται είτε συντηρητικά με αναμονή, είτε με χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων για μερικούς μήνες [57].

3.1.1.2 Κύστεις ωχρού σωματίου

Αν δεν προκύψει εγκυμοσύνη, η διάρκεια ζωής του ωχρού σωματίου είναι 14 ημέρες. Εάν το ωάριο δεν γονιμοποιηθεί, το ωχρό σωματίο συνεχίζει να εκκρίνει προγεστερόνη μέχρι τη διάλυση του στις 14 εβδομάδες, όταν οι κύστες υφίστανται κεντρική αιμορραγία. Εάν η διάλυση του ωχρού σωματίου δεν συμβεί, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση κύστης του σωματίου, η οποία συνήθως φθάνει στα 3 εκατοστά. Οι κύστεις του ωχρού σωματίου μπορεί να έχουν απλή και πολύπλοκη μορφή, με πυκνά τοιχώματα. Πρόκειται για κύστεις που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και συνήθως υποχωρούν μέχρι το τέλος του πρώτου τριμήνου. Συσχετίζονται αιτιολογικά με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, μύλη κύηση, χοριοκαρκίνωμα, καθώς και, μετά από πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας (γοναδοτροφίνες, κλομιφαίνη), με το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών. Όπως και οι ωοθυλακικές κύστεις, έτσι και οι κύστεις του ωχρού σωματίου μπορούν να μετατραπούν σε αιμορραγικές κύστεις. Γενικά είναι ασυμπτωματικές και υποχωρούν αυτόματα χωρίς θεραπεία. [57]

3.1.1.3 Κύστεις κυτταρικών εγκλείστων

Οι κύστεις κυτταρικών εγκλείστων προκύπτουν από καταδύσεις του βλαστικού επιθηλίου. Είναι μικρές σε μέγεθος (3 – 4cm), χωρίς να αυξομειώνονται και δε συνοδεύονται από διαταραχές του κύκλου [56].

3.1.2 Νεοπλάσματα Επιθηλιακής Προέλευσης

Οι επιθηλιακής προέλευσης καλοήθεις όγκοι είναι σχεδόν πάντα ορώδεις ή βλεννώδεις και αφορούν γυναίκες ηλικίας 20 – 60 ετών. Είναι ευμεγέθεις – κυρίως οι ορώδεις, συχνά αμφοτερόπλευροι – σε ποσοστό 17% και, μακροσκοπικά, έχουν κατά κανόνα κυστική υφή (κυσταδενώματα, ορώδη ή βλεννώδη). Μικροσκοπικά, καλύπτονται από ένα μονόστιβο και κυλινδρικό επιθήλιο. Εάν υπάρχουν θηλώδεις προσεκβολές, καλύπτονται από το ίδιο επιθήλιο [58], [59].

3.1.2.1 Ορώδες κυσταδένωμα

Είναι το συχνότερο νεόπλασμα των ωοθηκών, κατά κανόνα μονόχωρο και είναι δυνατόν να αποκτήσει μεγάλο μέγεθος. Η αναλογία μεταξύ (36) καλοηθών και κακοηθών είναι 5:1. Η αμφοτερόπλευρη εντόπισή τους κυμαίνεται στο 35%. Μακροσκοπικά, πρόκειται για μονόχωρους και, σπάνια, πολύχωρους όγκους. Το μέγεθός τους κυμαίνεται από 5 – 35cm. Το περιεχόμενό τους είναι υγρό, διαυγές ή ελαφρώς κιτρινωπό. Συνήθως, δεν ανευρίσκονται ορμόνες εντός αυτού του υγρού. Υπάρχει κυλινδρικό/κυβοειδές επιθήλιο (cylindrical/cuboidal epithelium), ομοιόμορφο σε όλη την έκταση, πολύ συχνά με εστίες θηλωμάτωσης ή με περιοχές αυξημένης ίνωσης. Συχνά, ανευρίσκονται θηλώδεις προσεκβολές. Χαρακτηριστικό τους επίσης, εάν υπάρχει, είναι η ανεύρεση ψαμμωδών σωματίων, τα οποία είναι αποτέλεσμα εκφύλισης των θηλωδών σχηματισμών (αποτιτανωμένα μορφώματα με συγκεντρική στιβάδωση). Τα ορώδη κυσταδενώματα σπάνια παρουσιάζουν οιστρογονική δραστηριότητα. Το σύνηθες σύμπτωμά τους είναι το άλγος υπογαστρίου. Η διάγνωση γίνεται με την αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση, το υπερηχογράφημα και τη διαγνωστική λαπαροσκόπηση. Η διαφορική διάγνωση αφορά και άλλους τύπους ωοθηκικών όγκων (καλοήθεις ή κακοήθεις), παθήσεις της μήτρας ή των σαλπίγγων, έκτοπη κύηση, έκτοπο νεφρό ή παθολογία από άλλα όργανα. Οι επιπλοκές που μπορεί να εμφανίσουν, κατά σειρά συχνότητας, είναι η συστροφή, η ρήξη, η αιμορραγία και η εξαλλαγή τους. Η συμπτωματολογία είναι ανάλογη της επιπλοκής που θα εκδηλωθεί. Η θεραπεία τους γίνεται επεμβατικά, με λαπαροτομία ή με λαπαροσκόπηση. Όταν το επιθήλιο των κύστεων παρουσιάζει ατυπία και διαφορετικού βαθμού στιβάδωση, χωρίς

να το χαρακτηρίζει διηθητική ανάπτυξη, τότε αυτές θεωρούνται χαμηλής κακοήθειας κυσταδενοκαρκινώματα και ονομάζονται όγκοι οριακής κακοήθειας [60].

3.1.2.2 Βλεννώδες κυσταδένωμα

Είναι λιγότερο συχνό από το ορώδες κυσταδένωμα. Η αναλογία τους μεταξύ καλοηθών και κακοηθών είναι 8:1. Είναι ένα πολύχωρο κυστικό μόρφωμα, που μπορεί να λάβει υπερμεγέθεις διαστάσεις και πληρούται από βλεννώδες, διαυγές περιεχόμενο. Σε ποσοστό 10% είναι αμφοτερόπλευρο. Ιστολογικά καλύπτεται από κυλινδρικό και αρκετές φορές θηλώδες βλεννοπαραγωγό επιθήλιο (mucoproducing epithelial), με πυρήνα παρεκτοπισμένο στη βάση του κυττάρου. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ενδοπεριτοναϊκή ρήξη βλεννωδών κύστεων, που δυνατόν να μετατρέψει το μεσοθήλιο του περιτοναίου σε ένα βλεννοεκκριτικό επιθήλιο. Αυτό το παραλλαγμένο περιτοναϊκό μεσοθήλιο συνεχίζει να παράγει τεράστιες ποσότητες βλέννης στην περιτοναϊκή κοιλότητα, ενώ η εκκένωση του περιεχομένου ακολουθείται από συνεχείς υποτροπές. Η πάθηση αυτή καλείται ψευδομύζωμα του περιτοναίου και κάθε προσπάθεια θεραπευτικής παρέμβασης είναι συνήθως απογοητευτική. Μικροσκοπικά, τα βλεννώδη κυσταδενώματα διαφέρουν από τα ορώδη στα ακόλουθα. Πρώτον, είναι πολύχωρα και, δεύτερον, το επιθήλιό τους είναι υψηλό, κυλινδρικό, χωρίς κροσσούς, με διαυγή μοίρα του κυτταροπλάσματος πάνω από τους πυρήνες και μοιάζει με ενδοτραχηλικό και, σπανιότερα, με εντερικό επιθήλιο. Η διάγνωση, η διαφορική διάγνωση και οι επιπλοκές είναι παρόμοιες με εκείνες του ορώδους κυσταδενώματος. Η θεραπεία τους είναι χειρουργική, συνήθως με λαπαροτομία. Πρέπει να εξαιρούνται ακέραιοι γιατί μία ενδεχόμενη ρήξη τους μπορεί να προκαλέσει την ανάπτυξη ψευδομυζώματος του περιτοναίου, παρόμοια με τη ρήξη βλεννοκήλης της σκωληκοειδούς απόφυσης. Όταν υπάρχει κυτταρική ατυπία, στιβάδωση των κυττάρων, σχηματισμός θηλών και διήθηση του στρώματος, τότε πρόκειται για βλεννώδες κυσταδενοκαρκίνωμα [61].

3.1.3 Στρωματικοί Όγκοι

Στους στρωματικούς όγκους συγκαταλέγονται το ίνωμα, το αδenoϊνωμα, το θήκωμα, το ινοθήκωμα και ο όγκος του Brenner. Ειδικά, όσον αφορά τον όγκο του Brenner, είναι συμπαγής, οζώδης όγκος. Οι όγκοι αυτοί διαχωρίζονται κλινικά και μικροσκοπικά από το ίνωμα. Είναι σπάνιοι και αποτελούν το 1 – 2% των όγκων των ωοθηκών. Συναντώνται μετά την 5^η δεκαετία της ζωής και συνήθως αναπτύσσονται ετερόπλευρα. Αμφοτερόπλευρα αναπτύσσονται στο 15% των περιπτώσεων. Μακροσκοπικά μοιάζει με ινομύωμα και μπορεί να λάβει μεγάλες διαστάσεις. Ιστογενετικά, προέρχεται από τα δύο βασικά συστατικά του στρώματος της ωοθήκης, από το συνδετικό ιστό και το αδιαφοροποίητο μεσέγγυμα, από όπου προέρχεται το λειτουργικό μέρος της θήκης. Αυτό εξηγεί και την ορμονοεκκριτική δυνατότητα αυτού του νεοπλάσματος. Σπάνια προκαλούν συμπτώματα και συνήθως ανευρίσκονται τυχαία. Η συμπτωματολογία του σχετίζεται είτε με την αύξηση του μεγέθους του, είτε με την εκδήλωση φαινομένων που σχετίζονται με την ορμονοεκκριτική του δράση (οιστρογόνα, ανδρογόνα). Η θεραπεία συνίσταται στην εκτομή της ωοθήκης. Εξαιρέσεις είναι σπανιότατα και μερικοί από αυτούς παρουσιάζουν οιστρογονική δραστηριότητα, η οποία, στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, εκδηλώνεται με μητρορραγία, υπερπλασία του ενδομητρίου ή ατυπία. Αξιοσημείωτο ενδιαφέρον παρουσιάζει η συνδυασμένη παρουσία ενός καλοήθους νεοπλάσματος (ίνωμα, θήκωμα, όγκος Brenner, struma ovarii) με ασκίτη και υδροθώρακα. Αυτό καλείται σύνδρομο Meigs. Στην κυτταρολογική εξέταση των υγρών αυτών δεν ανευρίσκονται κακοήθη κύτταρα. Η παθογένεση του συνδρόμου παραμένει άγνωστη. Υποχωρεί αυτομάτως μετά την εξαίρεση του όγκου [62].

3.1.4 Όγκοι από Βλαστικά Κύτταρα

Ο γνωστότερος όγκος είναι η δερμοειδής κύστη, με κυριότερο εκπρόσωπο το ώριμο κυστικό τεράτωμα. Τα ώριμα τερατώματα έχουν καλοήθη συμπεριφορά. Το κυστικό τεράτωμα ή δερμοειδής κύστη είναι ένας από τους συνηθέστερους όγκους των ωοθηκών και απαντάνται συχνότερα στην αναπαραγωγική, αλλά και σε οποιαδήποτε ηλικία της γυναίκας. Μπορεί να περιέχει στοιχεία και από τα τρία βλαστικά δέρματα,

όπως χόνδρο, δόντια, τρίχες, θυρεοειδικό ιστό και άλλα. Σπάνια, κάποιο από αυτά τα ιστοικά στοιχεία εκτρέπεται σε κακοήγη εξαλλαγή. Συμπτωματολογία εκδηλώνουν όταν αυξηθούν σε μέγεθος ή συστραφούν. Η διάχυση του περιεχομένου τους στην περιτοναϊκή κοιλότητα, προκαλεί έντονο χημικό ερεθισμό (χημική περιτονίτιδα) [63].

3.2 Πρόγνωση και διάγνωση

Οι περισσότερες κύστεις των ωοθηκών γίνονται αντιληπτές τυχαία, καθώς είναι ασυμπτωματικές. Συνολικά, το 70% έως 80% των ωοθυλακικών κύστεων υποχωρούν χωρίς θεραπεία. Η πιθανότητα ένα καλοήγη κυσταδένωμα των ωοθηκών να μετατραπεί σε κακοήθεια δεν έχει προσδιοριστεί επακριβώς. Λιγότερο επιθετικοί όγκοι χαμηλού κακοήθους δυναμικού ακολουθούν καλοήγη πορεία [64]. Κακοήγη αλλαγή μπορεί να συμβεί σε λίγες περιπτώσεις δερμοειδών κύστεων (που σχετίζονται με εξαιρετικά κακή πρόγνωση). Εάν υπάρχει υποψία ότι μια κύστη των ωοθηκών είναι κακοήγη, τότε η πρόγνωση είναι συνήθως κακή, καθώς ο καρκίνος των ωοθηκών τείνει να διαγνωστεί σε προχωρημένο στάδιο.

Όταν υπάρχει υποψία για ύπαρξη μάζας ωοθηκών, προσδιορίζεται αρχικά αν η ασθενής είναι στο στάδιο πριν ή μετά την εμμηνόπαυση. Εάν ισχύει το πρώτο θα πρέπει πρώτα να αποκλειστεί πιθανή εγκυμοσύνη, αλλά και ουρολοίμωξη για να αξιολογηθεί αν υπάρχει μόλυνση του ουροποιητικού συστήματος ή και λίθοι στους νεφρούς. Σημαντικό είναι να πραγματοποιηθούν γενικές εξετάσεις αίματος με έμφαση στον έλεγχο του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης για την εκτίμηση πιθανής αναιμίας που προκαλείται από οξεία αιμορραγία. Καλλιέργεια κολπικού και από τον ενδοτράχηλο θα πρέπει να συλλέγεται για να αξιολογηθεί η φλεγμονώδης νόσος της πυέλου. Το καρκινικό αντιγόνο 125 (CA-125) είναι μια πρωτεΐνη που υπάρχει στην κυτταρική μεμβράνη υγιών ωοθηκών και καρκινωμάτων των ωοθηκών. Ένα επίπεδο αίματος μικρότερο από 35U / ml λαμβάνεται υπόψη ως κανονικό. Οι τιμές CA-125 αυξάνονται στο 85% των ασθενών με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών και στο 50% των ασθενών με καρκίνο του σταδίου I που περιορίζεται στις ωοθήκες. Η ανίχνευση ενός αυξημένου επιπέδου CA-125 είναι πιο χρήσιμο όταν συνδυάζεται με υπερηχογράφημα κατά την

αξιολόγηση της ασθενούς με κύστη των ωοθηκών που διανύει την μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο [65] [66]

Η πιο συνηθισμένη μέθοδος απεικόνισης που χρησιμοποιείται για μια αρχική αξιολόγηση είναι το διακολπικό υπερηχογράφημα με στόχο να γίνει διάκριση μεταξύ καλοήθους ή κακοήθους μάζας. Το κοιλιακό υπερηχογράφημα μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό εάν η πυελική ανατομία έχει παραμορφωθεί λόγω προηγούμενων χειρουργικών επεμβάσεων. Αξιολογείται το μέγεθος και η σύνθεση της μάζας (κυστική, στερεή ή μικτή), η παρουσία ελεύθερου πυελικού υγρού, η ροή του αίματος και η αιματική αγγειακή ροή μέσω doppler. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η παρουσία ροής στην εξέταση doppler δεν μπορεί να αποκλείσει τη συστροφή. Αυτό είναι προφανές σε μια μελέτη ελέγχου περιπτώσεων που πραγματοποιήθηκε με 55 επιβεβαιωμένες περιπτώσεις και 48 συμμετέχοντες έδειξαν φυσιολογική ροή doppler στο 27% των περιστατικών συστροφής της αριστερής ωοθήκης και στο 61% των περιστατικών συστροφής της δεξιάς ωοθήκης. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε διαλείπουσα συστροφή ή στη διπλή παροχή αίματος της ωοθήκης. Μέγεθος της κύστης μεγαλύτερο από 10 cm, η πολύπλοκη πολύχρωμη μάζα, οι θηλώδεις προσεκβολές ή τα στερεά συστατικά, η ανωμαλία, οι ενδείξεις για αυξημένη αγγείωση στο έγχρωμο doppler θα πρέπει να εγείρουν υποψίες για κακοήθεια. Συνεπώς, απαιτεί περαιτέρω αξιολόγηση. Μπορούν να διεξαχθούν πρόσθετες απεικονιστικές αξιολογήσεις όπως απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού ή υπολογιστική τομογραφία, αλλά δεν συνιστώνται ως μέρος της αρχικής αξιολόγησης. [67] [68].

3.3 Αντιμετώπιση και θεραπεία

Υπάρχουν διάφορες διαθέσιμες επιλογές θεραπείας για καλοήθεις όγκους στις ωοθήκες, αλλά τελικά η διαχείριση εξαρτάται από την ηλικία της ασθενούς, το αν βρίσκεται σε εμμηνόπαυση, το μέγεθος της κύστης, καθώς και από το εάν η κύστη έχει χαρακτηριστικά ύποπτα για κακοήθεια. Οι κύστες μικρότερες των 10 cm είναι συνήθως καλοήθεις ανεξάρτητα από την ηλικία της ασθενούς. Επομένως, εάν η ασθενής είναι ασυμπτωματική, μπορεί να παρακολουθηθεί συντηρητικά με υπερηχογράφημα, καθώς η πλειονότητα των κύστεων υποχωρεί αυτόματα χωρίς

παρέμβαση. Εάν μια κύστη δεν υποχωρήσει μετά από αρκετούς εμμηνορροϊκούς κύκλους, πιθανόν να μην είναι λειτουργική κύστη και συνεπώς ενδείκνυται περαιτέρω αντιμετώπιση. [69]

Οι εμβρυϊκές κύστεις της ωοθήκης προκαλούνται από ορμονική διέγερση. Επίσης, έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης τους και του διαβήτη κύησης, καθώς και υποθυρεοειδισμού. Οι περισσότερες εμβρυϊκές κύστεις ωοθήκης είναι συνήθως μικρές και καλοήθειες. Αυτές οι κύστεις διαγιγνώσκονται κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και οι περισσότερες τείνουν να υποχωρούν σε 2 έως 10 εβδομάδες μετά τον τοκετό. [70]

Οι περισσότερες κύστεις που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη υποχωρούν κατά την κύηση (14 έως 16 εβδομάδα), επιτρέποντας τη συντηρητική αντιμετώπιση. Η περαιτέρω διερεύνηση των κύστεων γίνεται συνήθως όταν αυτές είναι μεγαλύτερες από 5 εκατοστά ή έχουν πολύπλοκη μορφολογία. Οι απλές κύστεις μικρότερες από 6 cm έχουν λιγότερο από 1% κίνδυνο για κακοήθεια [71].

Οι δερμοειδείς κύστεις θα πρέπει επίσης να παρακολουθούνται ετησίως με υπερήχους μέχρι τη χειρουργική αφαίρεση. Οι ενδείξεις για χειρουργική επέμβαση περιλαμβάνουν υποψία συστροφής των ωοθηκών, επίμονη αδενική μάζα, οξύ κοιλιακό άλγος και υποψία κακοήθειας. Η χειρουργική επέμβαση σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της γονιμότητας και γίνεται κάθε προσπάθεια αφαίρεσης του ελάχιστου ιστού των ωοθηκών. Οι έγκυες ασθενείς μπορεί να έχουν κύστεις που μπορεί να απαιτούν χειρουργική αντιμετώπιση. Αν και η λαπαροσκόπηση είναι ασφαλής σε όλα τα τρίμηνα της εγκυμοσύνης, ιδανικά, συνιστάται η χειρουργική επέμβαση στο δεύτερο τρίμηνο. [72]

4. Κακοήθεις όγκοι των ωοθηκών

4.1 Ταξινόμηση

4.1.1 Ορώδεις όγκοι

Βάσει του δυαδικού μοντέλου καρκινογένεσης, δύο κατηγορίες καρκινωμάτων απαρτίζουν την ομάδα των ορωδών όγκων. Τα χαρακτηριστικά αυτών παρουσιάζονται στη συνέχεια.

4.1.1.1 Χαμηλής κακοήθειας ορώδη καρκινώματα (LGSC)

Ο τύπος Ι αφορά σε χαμηλού βαθμού κακοηθείας ορώδη καρκινώματα (LGSC), που αντιπροσωπεύουν περίπου το 3% του συνόλου των καρκινωμάτων των ωοθηκών [73]. Η ηλικία των ασθενών παρουσιάζει μεγάλο εύρος. Ωστόσο, πρόκειται για νεότερα άτομα σε σχέση με αυτά με υψηλού βαθμού κακοηθείας ορώδη καρκινώματα. Πρόδρομος αυτών των καρκινωμάτων θεωρούνται τα ορώδη κυσταδενώματα/κυσταδεοϊνώματα-αδενοϊνώματα. Συγκεκριμένα, τα περισσότερα ορώδη καρκινώματα χαμηλού βαθμού κακοήθειας σχετίζονται με αντίστοιχα καρκινώματα οριακής κακοήθειας (SBT). Η εξέλιξη του SBT σε LGSC συμβαίνει μόνο στο 6-7% των περιπτώσεων των ασθενών, ενώ η εξέλιξη του SBT σε HGSC (υψηλού βαθμού κακοηθείας ορώδη καρκινώματα) είναι ακόμα πιο σπάνια [74] [75]. Υπογραμμίζεται, ωστόσο, πως σήμερα για την παθοφυσιολογική αιτιολόγηση των καρκινωμάτων LGSC, αναζητούνται πλέον πρόδρομες υπερπλαστικές αλλοιώσεις στο σαλπγγικό επιθήλιο και όχι στις έγκλειστες κύστες του ωοθηκικού παρεγχύματος [76]. Ειδικότερα, σε σάλπιγγες γυναικών έχουν βρεθεί καρκινικές εστίες, οι οποίες προσομοιάζουν τους ορώδεις όγκους των ωοθηκών, παρόλο που στις ωοθήκες αντίστοιχες κακοήθειες απουσιάζουν [77]. Επιπρόσθετα, σε ένα μεγάλο ποσοστό γυναικών με σποραδικό καρκίνο ωοθηκών που φθάνει το 60%, έχουν παρατηρηθεί όγκοι παρόμοιας μορφολογίας και στις σάλπιγγες [78]. Επίσης, το πρότυπο γονιδιακής έκφρασης των υψηλού βαθμού ορωδών καρκινωμάτων μοιάζει περισσότερο με το αντίστοιχο πρότυπο του επιθηλίου της σάλπιγγας, παρά με αυτό του βλαστικού επιθηλίου της ωοθήκης [79]. Βάσει των παραπάνω, υποστηρίζεται σήμερα πως η πηγή

και η προέλευση των ορωδών καρκινωμάτων των ωοθηκών είναι καρκινικά επιθηλιακά κύτταρα των σαλπίνγων. Τα τελευταία μεταφέρονται, επικάθονται και πολλαπλασιάζονται εντός του βλαστικού επιθηλίου της ωοθήκης [78]. Τέλος, έχει προταθεί και η άποψη ότι κατά τη διάρκεια της ωοθυλακιορρηξίας, αποκολλώνται φυσιολογικά, επιθηλιακά κύτταρα των σαλπίνγων και έπειτα μεταφέρονται προς το σημείο ρήξης του βλαστικού επιθηλίου, εγκλωβίζονται στις ωοθήκες, με αποτέλεσμα να σχηματίζονται έγκλειστες κύστεις. Ανάλογα με τις μεταλλάξεις που φέρουν τα εν λόγω κύτταρα, δημιουργούνται οι χαμηλού ή και υψηλού βαθμού ορώδεις καρκινικοί όγκοι [78].

Τα χαμηλού βαθμού κακοηθείας ορώδη καρκινώματα μακροσκοπικά είναι συνήθως αμφοτερόπλευρα με θηλωματώδη όψη. Μικροσκοπικά από την άλλη, εμφανίζονται με ποικιλία αρχιτεκτονικών προτύπων, θηλώδη και μικροθηλώδη (κεφαλή μέδουσας), αλλά και ως μεμονωμένα κύτταρα και κυτταρικές φωλεές. Σε αντίθεση με τα αντίστοιχα καρκινώματα υψηλού βαθμού κακοηθείας έχουν εμφανές πυρήνιο, ήπια-μέτρια πυρηνική ατυπία ενώ η μιτωτική δραστηριότητα είναι περιορισμένη [74] (βλ. Εικόνα 1).

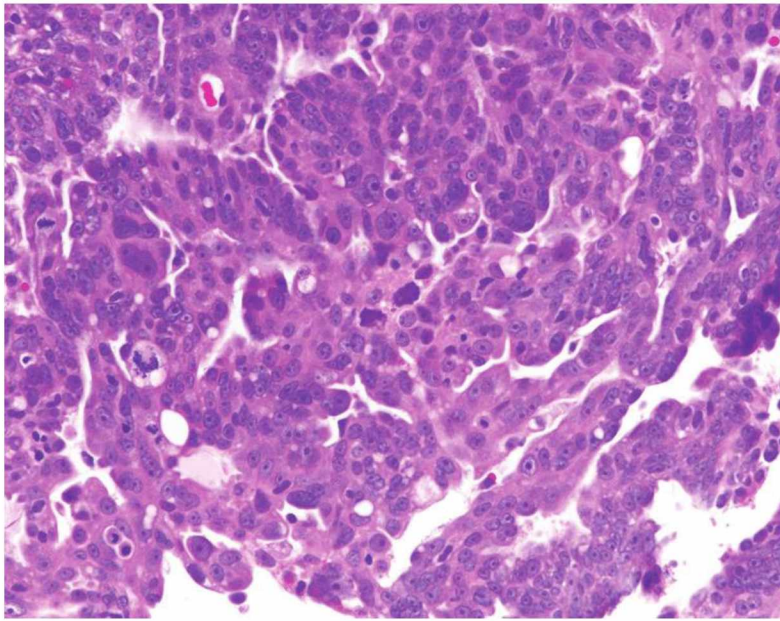
Αναφορικά με τα μοριακά χαρακτηριστικά τους, τα χαμηλού βαθμού κακοηθείας ορώδη καρκινώματα εκφράζουν WT1, CK7, PAX8, υποδοχέα οιστρογόνου (ER) και υποδοχέα προγεστερόνης (PR). Σε αντίθεση με τα αντίστοιχα υψηλού βαθμού κακοηθείας, ο δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 είναι χαμηλός (συνήθως λιγότερο από 3%) και το γονίδιο p53 δείχνει μια παθοφυσιολογία αγρίου τύπου (wild type) [80]. Επιπρόσθετα, πρόκειται για ορώδη καρκινώματα που δεν σχετίζονται με μεταλλάξεις των βλαστικών γραμμών BRCA και δεν εμφανίζουν χρωμοσωμική αστάθεια. Οι πιο συχνές μοριακές μεταλλάξεις περιλαμβάνουν μεταλλάξεις των γονιδίων KRAS, NRAS, BRAF, USP9X, EIF1AX και ERBB2. Οι μεταλλάξεις BRAF ή KRAS εμφανίζονται σε 30% και 35% των περιπτώσεων αντίστοιχα, ενώ η μετάλλαξη ERBB2 είναι ασυνήθιστη (λιγότερο από 5% των όγκων). Αυτές οι μετάλλαξεις έχουν επίσης ταυτοποιηθεί σε καλοήγη κυσταδενώματα και σε καρκινώματα οριακής κακοηθείας (SBT). Επιπλέον, ορισμένοι συγγραφείς ανέφεραν καλύτερη πρόγνωση στην περίπτωση της μετάλλαξης BRAF σε σύγκριση με τις μεταλλάξεις KRAS ή και BRAF και KRAS αγρίου τύπου [81]. Ενδιαφέρον

παρουσιάζει μια πρόσφατη περιεκτική μελέτη γονιδιωματικής σύμφωνα με την οποία στο 47% των περιπτώσεων παρατηρήθηκαν μεταλλάξεις σε βασικά γονίδια μονοπατιών RAS / RAF (KRAS, BRAF και NRAS), καθώς και μεταλλάξεις σε υποτιθέμενα νέα γονίδια, συμπεριλαμβανομένων των USP9X (27%), MACF1 (11%), ARID1A (9%), NF2 (4%), DOT1L (6%) και ASH1L (4%) [81].

4.1.1.2 Υψηλής κακοήθειας ορώδη καρκινώματα (HGSC)

Ο τύπος II ορώδων καρκινωμάτων ονομάζεται υψηλής κακοήθειας ορώδη καρκινώματα (HGSCs). Αντιπροσωπεύει τον πιο κοινό καρκίνο των ωοθηκών (περίπου το 70% των καρκινωμάτων στις ωοθήκες) [73]. Η μέση ηλικία των ασθενών είναι τα 56 έτη (το εύρος κυμαίνεται μεταξύ 45 και 65 ετών). Οι περισσότερες ασθενείς (~ 80%) παρουσιάζουν νόσο προχωρημένου σταδίου. Και πάλι πρόδρομη αλλοίωση θεωρούνται τα ορώδη σαλπγγικά ενδοεπιθηλιακά καρκινώματα (serous tubal intraepithelial carcinomas STIC) του σαλπγγικού επιθηλίου του κροσσωτού άκρου της σάλπιγγας. Πολύ συχνά είναι αδύνατο να διακριθεί η ακριβής πρωτοπαθής εστία ενός τέτοιου καρκινώματος μεταξύ ωοθήκης-σάλπιγγας-περιτοναίου [82]. 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 [83].

Μακροσκοπικά, τα υψηλής κακοήθειας ορώδη καρκινώματα είναι συχνά αμφοτερόπλευροι, εξωφυτικοί με θηλωματώδη όψη, συμπαγείς-λευκόφαιοι ή/και κυστικοί με εκτεταμένη νέκρωση και αιμορραγία. Μικροσκοπικά αποτελούνται από συμπαγείς αθροίσεις κυττάρων με σχισμοειδείς χώρους ανάμεσά τους, ενώ συχνά παρουσιάζουν θηλώδες, ηθμοειδές ή και αδενικό πρότυπο ανάπτυξης. Τα καρκινικά κύτταρα φέρουν ευμεγέθεις βαθυχρωματικούς πυρήνες με προέχοντα ηωσινόφιλα πυρήνια και έντονο πολυμορφισμό, ενώ παρατηρούνται ψαμμώδη σωματίδια και εκτεταμένες νεκρώσεις (βλ. Εικόνα 2) [84].



Εικόνα 1: Υψηλής κακοήθειας ορώδες καρκίνωμα

Ειδικότερα, τα εν λόγω καρκινώματα εκφράζουν στις περισσότερες περιπτώσεις τυπικά ισχυρά και διάχυτα γονίδια p53 και p16, καθώς και WT-1, ER (υποδοχέα οιστρογόνου), αλλά και PAX-8 στις περισσότερες περιπτώσεις. Ωστόσο, δεν εκφράζουν γονίδιο HNF-1b και καλρετίνη. Υπογραμμίζεται πως το γονίδιο p53, διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου και της διαδικασίας επισκευής του DNA. Συνεπώς, όταν το p53 ενεργεί στο G2 σημείο ελέγχου, μπορεί να γίνει διακοπή της κυτταρικής ανάπτυξης και επιδιόρθωση της βλάβης του DNA πριν πραγματοποιηθεί η αντιγραφή του. Αν όμως πρόκειται για μη επιδιορθώσιμη βλάβη, το p53 οδηγεί το κύτταρο σε εάν είδος προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, απόπτωση. Υπό αυτή την έννοια, οι μεταλλάξεις του γονιδίου p53 οδηγούν στη μη διόρθωση και συνεπώς μετάδοση βλάβης DNA, οδηγώντας εν τέλει σε χρωμοσωμική αστάθεια. Η ανοσοϊστοχημεία για το γονίδιο p53 συσχετίζεται με εστιακή μετάλλαξη η οποία οδηγεί σε κωδικόνιο που αντιστοιχεί σε άλλο αμινοξύ. Πρόκειται για μετάλλαξη missense του γονιδίου TP53 που είναι η πιο κοινή ανωμαλία). Συνεπώς υφίσταται πυρηνική συσσώρευση της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης, ενώ η ανοσοϊστοχημεία για το γονίδιο p53 χαρακτηρίζεται ως έντονα και διάχυτα θετική. Οι non sense mutations (αλλαγή εστιακή στην αλληλουχία του DNA δίνει κωδικόνιο που

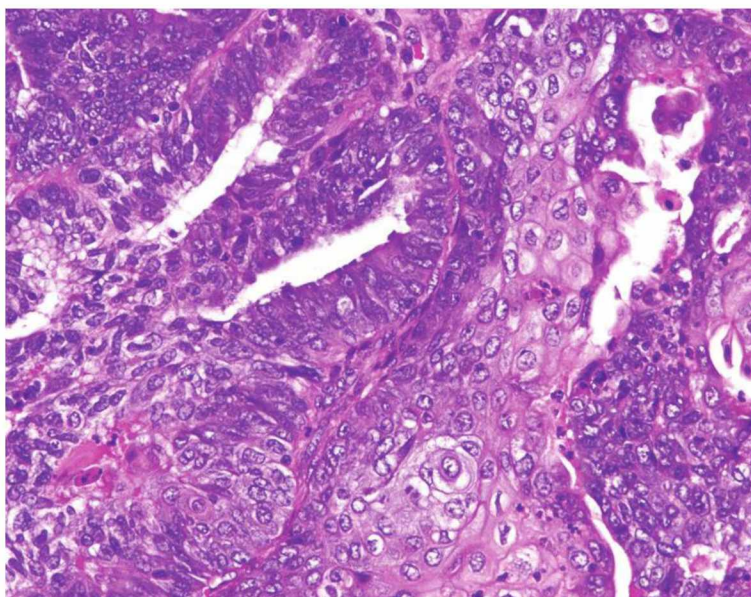
οδηγεί σε διακοπή αντιγραφής ή σε mRNA που παράγει μη λειτουργική πρωτεΐνη), ενώ οι απαλοιφές οδηγούν στην πλήρη απουσία p53 πρωτεΐνης, με αποτέλεσμα η ανοσοϊστοχημεία να είναι σε αντίθεση με το άθικτο πρότυπο του p53, οπότε και τα κακοήθη κύτταρα περιστασιακά εμφανίζουν πυρηνική χρώση για p53 [83].

Σε ό,τι αφορά τις μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1 ή BRCA2 αυτές είναι παρούσες σε περισσότερο από 15% των υψηλής κακοηθείας ορωδών καρκινωμάτων των ωθηκών. Από την άλλη, οι σωματικές μεταλλάξεις των BRCA1/2 ή η μεθυλίωση εκκινητών (promoters) και συνεπώς η αποσιώπηση των γονιδίων BRCA1, παρουσιάζονται στο 14%–22% των HGSCs [34]. Και τα δύο γονίδια κωδικοποιούν πρωτεΐνες επιδιόρθωσης του DNA, η απώλεια των οποίων οδηγεί στην ελαττωματική επισκευή των διπλών σπασιμάτων της διπλής έλικας του DNA, μέσω του ομόλογου ανασυνδυασμού, γεγονός που οδηγεί σε χρωμοσωμική αστάθεια. Η απώλεια λειτουργίας των BRCA1/2 θεωρείται δυνητικά θανατηφόρα για τα κύτταρα, ωστόσο η παρουσία των μεταλλάξεων του p53 κάνει αυτά τα κύτταρα ικανά να επιβιώσουν. Ωστόσο, εκτός των γνωστών μεταλλάξεων των BRCA1/2, διαταραχές στον ομόλογο ανασυνδυασμό του DNA μπορούν να συμβούν σε ορώδη καρκινώματα των ωθηκών τύπου HGSCs ως αποτέλεσμα άλλων μηχανισμών όπως ενίσχυση της EMSY στο 8% των περιπτώσεων (πρωτεΐνη που συνδέεται με το BRCA2 στο εξόνιο 3 και έχει τη δυνατότητα να αποσιωπεί τη δράση του BRCA2) [85], απώλεια του ογκοκατασταλτικού PTEN (7% των περιπτώσεων) [86], υπερμεθυλίωση του RAD51C (γονίδιο που κωδικοποιεί πρωτεΐνη που συμμετέχει στο μηχανισμό επιδιόρθωσης στο 2% των περιπτώσεων) ή άλλων σπάνιων μηχανισμών, έτσι ώστε συνολικά ο ομόλογος ανασυνδυασμός ως μέθοδος επιδιόρθωσης βλάβης του DNA να είναι ελαττωματικός στο 50% αυτών των καρκινωμάτων.

4.1.2 Ενδομητριοειδείς όγκοι

Το ενδομητριοειδές καρκίνωμα (EC) αντιπροσωπεύει περίπου το 10-15% όλων των καρκινωμάτων των ωοθηκών [73]. Τα τελευταία χρόνια, η συχνότητα εμφάνισης αυτού του είδους καρκινώματος φαίνεται μειωμένη, αλλά και αυτό οφείλεται στο ότι τα υψηλού βαθμού καρκινώματα ενδομητρίου εντάσσονται στην κατηγορία των HGSC ως παραλλαγές. Η μέση ηλικία των ασθενών είναι τα 51 έτη (το εύρος κυμαίνεται μεταξύ 26 και 87 έτη). Κατά τη διάγνωση, τα περισσότερα καρκινώματα EC ανιχνεύονται σε πρώιμο στάδιο (στάδιο I ή II) αν και μπορεί να εξελιχθούν και σε υψηλής κακοήθειας καρκίνωμα που τόσο μορφολογικά όσο και μοριακά διαφοροδιαγιγνώσκονται δύσκολα σε σχέση με τα υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδη καρκινώματα) [87]. Μπορεί να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ καρκίνου ενδομητρίου και ενδομητριοειδούς καρκινώματος των ωοθηκών. Στην περίπτωση της ύπαρξης και των δύο, η πιθανότητα το νεόπλασμα ωοθηκών να είναι μεταστατική νόσος από αυτό του ενδομητρίου, είναι πολύ υψηλή, αν και τα υπόλοιπα σενάρια αφορούν σε μετάσταση από την ωοθήκη στο ενδομήτριο, καθώς και συνύπαρξη των δύο κακοηθειών [88-90].

Μακροσκοπικά τα EC είναι όγκοι συμπαγείς και εν μέρει κυστικοί, πληρούμενοι συνήθως από αιματηρό-σοκολατοειδές υλικό, ενώ συχνά εμφανίζουν νεκρώσεις. Μικροσκοπικά αποτελούνται από συνωστιζόμενους αδενικούς σχηματισμούς και ηθμούς ενώ μπορεί να παρατηρηθούν σωληνολαχνωτές δομές (βλ. 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%), βλενώδης, κροσσωτή, ηωσινοφιλική, του τύπου της γεννητικής χορδής-προσομοιάζον με όγκο Sertoli. Ο βαθμός κακοήθειας προσδιορίζεται με τα ίδια κριτήρια όπως στα ενδομητρικά ενδομητριοειδή καρκινώματα: 50% συμπαγές στοιχείο - Grade 3. Όταν παρατηρείται σοβαρού βαθμού πυρηνική ατυπία σε κατά τα άλλα όγκους Grade 1 και 2, τότε ο βαθμός κακοήθειας αυξάνει κατά 1 [87].



Εικόνα 2: Ενδομητριοειδές καρκίνωμα ωοθήκης

Αναφορικά με την μοριακή ταξινόμηση του ενδομητρικού καρκινώματος, η επιστημονική ομάδα του Άτλαντα Γονιδιώματος του Καρκίνου (The Cancer Genome Atlas - TCGA), όρισε τέσσερις γονιδιακούς υποτύπους: 1) Υπότυπος με χαμηλό αριθμό αντιγράφων (Copy number low/p53 wild-type), 2) Υπότυπος με υψηλό αριθμό αντιγράφων (Copy number high/p53 abnormal), 3) Υπότυπος με μεταλλαγμένη πολυμεράση E (polymerase E (POLE) mutant) και 4) Υπότυπος με ανεπάρκεια επιδιόρθωσης της αναντιστοιχίας (Mismatch repair deficient). Επιπλέον, οι μοριακές μεταβολές περιλαμβάνουν: το μονοπάτι μοριακής σηματοδότησης WNT / β-catenin (μεταλλάξεις CTNNB1, 53%), το μονοπάτι PI3K (PIK3CA, 40%, PTEN, 17%), το μονοπάτι MAPK (KRAS, 33%) και το SWI / SNF (ARID1A, 30%) [91]. Σε σύγκριση με το καρκίνωμα του ενδομητρίου, το EC των ωοθηκών έχει παρόμοια συχνότητα μεταλλάξεων β-κατενίνης αλλά χαμηλότερο ποσοστό μεταλλάξεων των μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI) και του γονιδίου PTEN. Οι πιο συνηθισμένες μοριακές ανωμαλίες που εντοπίζονται σε EC των ωοθηκών είναι μεταλλάξεις CTNNB1, το γονίδιο που κωδικοποιεί τη β-catenin και το PTEN. Οι μεταλλάξεις CTNNB1 εμφανίζονται στο 38-50% των περιπτώσεων και προκαλούν κυτταροπλασματική και πυρηνική συσσώρευση πρωτεΐνης β-κατενίνης με επακόλουθη συμμετοχή σε μεταγωγή σήματος και μεταγραφική ενεργοποίηση μέσω του σχηματισμού συμπλοκών με πρωτεΐνες που δεσμεύονται στο DNA. Οι μεταλλάξεις

CTNNB1 σχετίζονται με όγκους χαμηλού βαθμού και ευνοϊκά αποτελέσματα [92]. Το PTEN είναι ένα γονίδιο καταστολής όγκων που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 10q23.3 και μεταλλάσσεται σε περίπου 20% των EC των ωοθηκών. Οι μεταλλάξεις του PTEN και η απώλεια ετεροζυγωτικότητας (LOH) στο 10q23 συνυπάρχουν συχνά και έχουν ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της οδού PI3K / AKT που αναστέλλει την απόπτωση. Ένας άλλος μηχανισμός ενεργοποίησης του μονοπατιού σηματοδότησης PIK3 περιλαμβάνει την ενεργοποίηση μεταλλάξεων στο PIK3CA, που κωδικοποιεί την καταλυτική υπομονάδα p110 του PI3K. Οι μεταλλάξεις PIK3CA στα εξόνια 9 και 20 έχουν ταυτοποιηθεί στο 20% των EC των ωοθηκών και σχετίζονται με ανεπιθύμητους προγνωστικούς παράγοντες [54]. Μεταλλάξεις στο ARID1A (αλληλεπιδραστικό γονίδιο 1A πλούσιο σε AT) και απώλεια έκφρασης της κωδικοποιημένης πρωτεΐνης BAF250a, εμφανίζονται σε περίπου 30% των EC, αλλά αυτές είναι συχνότερες στο CCC (50%). Το ARID1A είναι ένα συστατικό ενός συμπλέγματος αναδιαμόρφωσης πολυπρωτεϊνικής χρωματίνης με το όνομα SWI / SNF, το οποίο ενισχύει και καταστέλλει τη μεταγραφή. Δρα ως γονίδιο καταστολής όγκων [93]. Η αναφερόμενη συχνότητα της μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI) σε EC των ωοθηκών κυμαίνεται από 10% έως 20%. Παρόμοιο με το καρκίνωμα του ενδομητρίου, η MSI παρατηρείται σε ασθενείς με το κληρονομικό σύνδρομο Lynch με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου. Αυτοί οι ασθενείς χαρακτηρίζονται από μια κληρονομική μετάλλαξη βλαστικής σειράς στα γονίδια πρωτεΐνης επιδιόρθωσης αναντιστοιχιών DNA (MMR) MLH1, PMS2, MSH2 ή MSH6. Σε σποραδικούς όγκους, η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης MMR προκαλείται συχνά από την απενεργοποίηση της μεθυλίωση προαγωγού MLH1 από υπερμεθυλίωση του προαγωγέα [94,95] Μια πρόσφατη μελέτη έχει εντοπίσει κλινικά διακριτούς υποτύπους EC: περιπτώσεις με μετάλλαξη CTNNB1, η οποία είναι αμοιβαία αποκλειστική με μετάλλαξη TP53, παρουσιάζουν χαμηλή γονιδιωματική πολυπλοκότητα και εξαιρετικό κλινικό αποτέλεσμα, και κατά κύριο λόγο βρίσκονται στο στάδιο I / II κατά τη διάγνωση (89%) και απομακρύνονται πλήρως (87%) [94]. Επιπλέον, το υποσύνολο των περιπτώσεων EC έμοιαζε πολύ με HGSC, με μεταλλάξεις TP53 και υπογραφές μετάλλαξης ομόλογης ανεπάρκειας ανασυνδυασμού (HRD) [96].

Συνοψίζοντας, τα ενδομητριοειδή καρκίνωμα μοιράζονται κοινές μοριακές μεταβολές με τα αντίστοιχα του ενδομητρίου: μικροδορυφόρος αστάθεια (12- 20%),

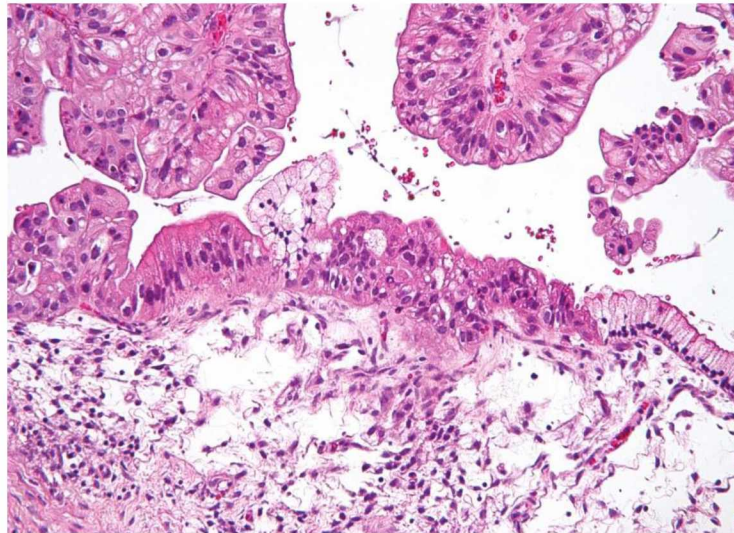
μεταλλάξεις του PTEN (20%), του KRAS και του PIK3CA καθώς και η προσφατώς περιγραφείσα μεταλλαγή του ARID1A [97], [98], σωματικές μεταλλάξεις στο εξόνιο 3 όσο και στο γονίδιο της b-catenin (CTNNB1) (38%–50%) των ενδομητριοειδών καρκινωμάτων. Τα ενδομητριοειδή σχετίζονται με απώλεια έκφρασης επιδιορθωτικών πρωτεϊνών (MLH1, MSH2, MSH6 ή PMS2) στο 10% των περιπτώσεων [98].

4.1.3 Βλεννώδεις όγκοι

Τα βλεννώδη καρκινώματα της ωοθήκης είναι από τα λιγότερο μελετημένα επιθηλιακά καρκινώματα των ωοθηκών λόγω της σπάνιας συχνότητας εμφάνισης τους, καθώς αποτελούν μόλις το 2-4% του συνόλου του καρκίνου των ωοθηκών. Εμφανίζονται συνήθως σε περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες κατά την τέταρτη ή πέμπτη δεκαετία της ζωής τους. Η πλειοψηφία των βλεννώδων όγκων της ωοθήκης είναι όγκοι οριακής κακοήθειας ή όγκοι σταδίου I. Τα καρκινώματα αυτά αποτελούνται από κύτταρα γαστρεντερικού τύπου με ενδοκυττάρια βλέννη. Ιστογενετικά θεωρείται πως προκύπτουν από το καλυπτικό επιθήλιο της ωοθήκης/έγκλειστες κύστες κατόπιν μεταπλάσεως είτε από τις φωλεές Walthard. Σε κάποιες, ωστόσο, περιπτώσεις πρόδρομη αλλοίωση θεωρείται προϋπάρχον τεράτωμα ή όγκος Brenner [99], [100].

Μακροσκοπικά πρόκειται για ευμεγέθεις όγκους, τυπικά μονόπλευρης εντόπισης, συμπαγείς και κυστικοί με ζελατινώδη όψη, που απαιτούν εκτενή δειγματοληψία (τομή ανά εκατοστό όγκου). Μικροσκοπικά διακρίνονται δύο πρότυπα διήθησης (που μπορεί να συνυπάρχουν στον ίδιο όγκο): το απωθητικού τύπου πρότυπο που χαρακτηρίζεται από συνωστισμό αδενικών σχηματισμών και ηθμών και το διεισδυτικό πρότυπο που προσδιορίζεται από την παρουσία ανωμάλου σχήματος αδενικών σχηματισμών-φωλεών ή και μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων εντός δεσμοπλαστικού στρώματος (βλ. Εικόνα 2). Μπορεί επίσης να συνυπάρχουν εστίες αναπλαστικού καρκινώματος που συχνά προσλαμβάνουν τη μορφή μικρών τοιχωματικών οζιδίων (mural nodules) με επιμέρους μορφολογικούς χαρακτήρες ραβδοειδείς, σαρκωματοειδείς ή πλειόμορφους [99]. Συνήθως στα βλεννώδη καρκινώματα δεν προσδιορίζεται ο βαθμός κακοήθειας, ωστόσο έχει προταθεί να

χρησιμοποιείται το σύστημα βαθμονόμησης των ενδομητριοειδών καρκινωμάτων. Η παρουσία τοιχωματικών οζιδίων τα κατατάσσει εξ ορισμού στα υψηλού βαθμού κακοηθείας καρκινώματα. 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 [99].



«Εικόνα 3: Βλεννώδες καρκίνωμα ωοθήκης»

Η παραγωγή βλέννας είναι κυρίαρχη στους όγκους οριακής κακοηθείας ενώ όσο ο όγκος εξελίσσεται σε διηθητικό καρκίνωμα, η παραγωγή βλέννας μέσα στα κύτταρα είναι λιγότερο εμφανής, ενώ σε υποτροπιάζουσα πλέον νόσο η παραγωγή βλέννας, στηριζόμενη στη διάγνωση με οπτικό μικροσκόπιο, μπορεί να απουσιάζει [99].

Το βλεννώδες καρκίνωμα των ωοθηκών συχνά εκφράζει τους γαστρεντερικούς δείκτες, συμπεριλαμβανομένων των CK20 και CDX2, καθώς και την έκφραση του CK7. Μπορεί να υπάρχει εστιακή έκφραση του p16 ενώ συνήθως είναι όγκος αρνητικός για ER, PR, WT-1 και CA125. Επομένως, η ανοσοϊστοχημεία συχνά δεν βοηθάει στη διαφοροδιάγνωση της προέλευσης του βλεννώδους καρκινώματος (πρωτοπαθής νόσος ωοθηκών ή μεταστατική βλάβη) [101].

Η συχνότερα ανιχνευόμενη γενετική αλλαγή στους βλεννώδεις όγκους είναι η μετάλλαξη του KRAS, ενώ αρκετά συχνά απαντάται ενίσχυση του c-erbB2 (HER2). Ειδικότερα, οι μεταλλάξεις του KRAS εμφανίζονται στο 75% των πρωτοπαθών εντοπίσεων βλεννώδων καρκινωμάτων. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν πως ενίσχυση και υπερέκφραση του γονιδίου HER2 είναι παρούσα στο 15% των βλεννώδων καρκινωμάτων. Η μετάλλαξη του KRAS και η ενίσχυση του HER2 είναι σχεδόν αμοιβαία αποκλειόμενες, ενώ στην περίπτωση όπου απουσιάζουν και οι δυο χρώσεις, η πρόγνωση είναι χειρότερη. Η παθογένεση του βλεννώδους καρκινώματος δεν είναι καλά αντιληπτή. Τα περισσότερα βλεννώδη καρκινώματα σχετίζονται με κατά τόπους ύπαρξη καλοήθους βλεννώδους επιθηλίου, βλεννώδη όγκο οριακής κακοήθειας εντερικού τύπου ή και με τα δυο στοιχεία. Μεταλλάξεις του KRAS βρίσκονται τόσο σε ιστολογικά καλοήθη στοιχεία καθώς και σε οριακής κακοήθειας στοιχεία, όσο και σε γειτονικές περιοχές καρκινώματος, υποστηρίζοντας μια διαδοχική εξέλιξη της ογκογένεσης από το βλεννώδες κυσταδένωμα, στο βλεννώδη οριακής κακοήθειας όγκο εντερικού τύπου και το βλεννώδες καρκίνωμα [102].

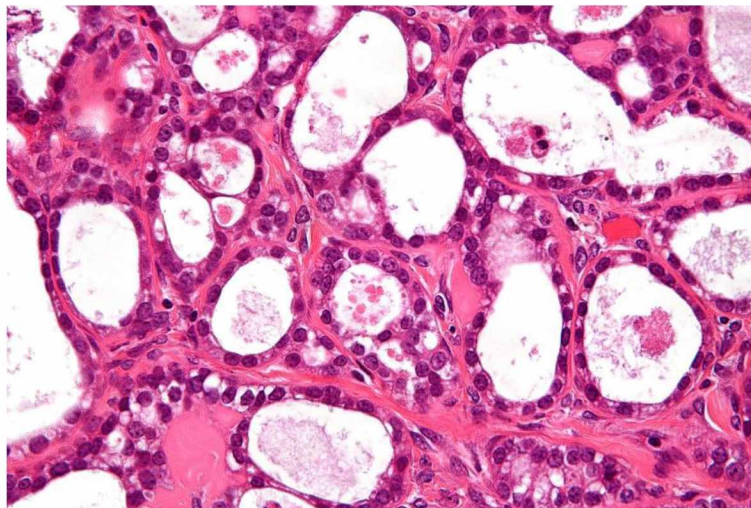
4.1.4 Διαυγοκυτταρικοί όγκοι

Το διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα (CCC) αποτελεί περίπου το 5-10% των επιθηλιακών καρκίνων των ωοθηκών. Σε σύγκριση με το HGSC, το διαυγοκυτταρικό διαγιγνώσκεται σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στην τέταρτη με πέμπτη δεκαετία της ζωής τους, σε χαμηλότερο στάδιο νόσου (και άρα με καλύτερη πρόγνωση λόγω της απουσίας απομακρυσμένων μεταστάσεων). Ωστόσο, όταν διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο έχει χειρότερη πρόγνωση από τους υπόλοιπους υπότυπους, καθώς απαντά λιγότερο σε συνδυαστική χημειοθεραπεία πλατινούχου σκευάσματος και ταξάνης. Παράλληλα το CCC εμφανίζει μεγαλύτερο κίνδυνο αγγειακών θρομβωτικών επεισοδίων και παρανεοπλασματικής υπερασβεστιαμίας [103].

Οι 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 [104].

Τα διαυγοκυτταρικά καρκινώματα έχουν ένα μοναδικό ανοσοφαινότυπο μεταξύ των επιθηλιακών καρκινωμάτων των ωοθηκών. Στερούνται έκφρασης τόσο των υποδοχέων οιστρογόνων (ER) όσο και του WT-1, μπορούν να έχουν κάποια έκφραση p53, χωρίς αυτή ωστόσο να είναι ισχυρή και διάχυτη όπως στα υψηλής κακοήθειας ορώδη (HGSC). Τα διαυγοκυτταρικά καρκινώματα των ωοθηκών τυπικά εκφράζουν HIF-1a (hypoxia-inducible factor 1 alpha) γλυπικάνη-3 και HNP-1beta (hepatocyte nuclear factor 1-beta). Ο HNF-1b φαίνεται να είναι ένας ευαίσθητος και ειδικός δείκτης για το διαυγοκυτταρικό καρκίνο των ωοθηκών (έκφραση σε ποσοστό 82-100%), με μόνο σπάνιες αναφορές έκφρασης στα άλλα επιθηλιακά καρκινώματα ωοθηκών. Τα διαυγοκυτταρικά καρκινώματα τείνουν να παρουσιάσουν χαμηλή μιτωτική και αποπτωτική δραστηριότητα [105].

Μακροσκοπικά είναι συνήθως μονόπλευρης εντόπισης όγκοι, με μέσο μέγεθος 15 εκ. σαρκώδους όψης, κυστικοί και σπάνια συμπαγείς με κυστικές περιοχές. Μικροσκοπικά, εμφανίζουν σωληνοκυστικό πρότυπο ανάπτυξης και πιο σπάνια συμπαγές ή και θηλώδες (βλ. Εικόνα 4). Τα καρκινικά κύτταρα είναι διαυγή ή ηωσινόφιλα (πλούσια σε γλυκογόνο: PAS+/PAS D sensitive) με έκκεντρο πυρήνιο, μορφολογία δίκην καρφίδος/hobnail. Το υπόστρωμα είναι τυπικά ινώδες και έντονα υαλοειδοποιημένο με σωματίδια υαλίνης. Τα καρκινώματα αυτά θεωρούνται εξ ορισμού υψηλόβαθμης κακοήθειας [106], [107].



Εικόνα 4: Διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα ωοθήκης

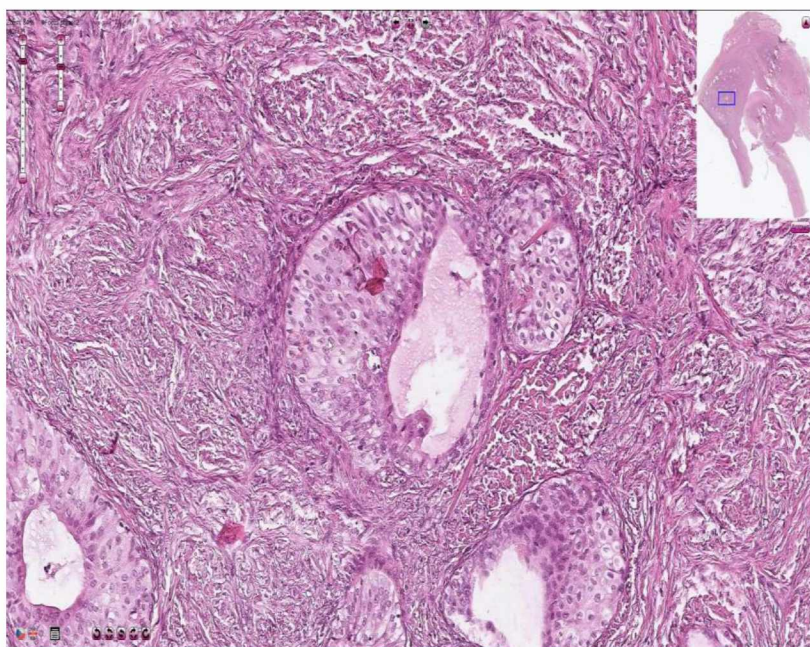
Οι μοριακές ανωμαλίες που εντοπίζονται στα CCC των ωοθηκών είναι ετερογενείς. Μεταλλάξεις στο γονίδιο ARID1A έχουν αποδειχθεί σε περίπου το 50% συνόλου των CCC των ωοθηκών. Οι μεταλλάξεις PIK3CA εμφανίζονται στο 30-40% των CCC και συνυπάρχουν συνήθως με αλλοιώσεις ARID1A [108]. Μεταξύ άλλων μεταλλάξεων που έχουν βρεθεί σε CCC, οι μεταλλάξεις PTEN και / ή απώλεια ετεροζυγωτικότητας έχουν περιγραφεί στο 5-20% των όγκων. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι οι μεταλλάξεις στην επαγωγή της ανάστροφης μεταγραφάσης της τελομεράσης (TERT) παρατηρούνται στο 15 % των CCC και μπορεί να έχουν σημαντικό παθογενετικό ρόλο σε μια υποομάδα όγκων [59]. Σε αντίθεση με τα HGSC, οι CCC δεν σχετίζονται με μεταλλάξεις BRCA. Η χρωμοσωμική αστάθεια και οι μεταλλάξεις TP53 συνήθως απουσιάζουν. Σε αντίθεση με το καρκίνωμα του ενδομητριοειδούς, οι μεταβολές του CTNNB1 (β-catenin) και του MSI είναι ασυνήθιστες στα CCCs. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες φανερώνουν ότι ένα υποσύνολο των CCC των ωοθηκών, λιγότερο από 10%, έχει μεταλλάξεις βλαστικής γραμμής σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες DNA MMR και σχετίζονται με το σύνδρομο Lynch [113,114]. Επομένως, ιδανικά όλα τα CCC των ωοθηκών θα πρέπει να ελέγχονται με ανοσοϊστοχημεία για πρωτεΐνες MMR ή με δοκιμές MSI για πιθανή ανίχνευση εκείνων που σχετίζονται με το σύνδρομο Lynch. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι όγκοι με ανεπάρκεια MMR / σύνδρομο Lynch συσχετίζονται απροσδόκητα με καλή πρόγνωση ακόμη και σε προχωρημένα στάδια [114].

4.1.5 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. Η προέλευσή τους δεν είναι απόλυτα εξακριβωμένη, κάποιος θεωρείται πως προέρχονται από τις φωλεές Walthard της ωοθήκης ή και των σαλπίνγων. Πολύ συχνά οι όγκοι αυτοί συνυπάρχουν με βλενώδεις όγκους, με τους οποίους εικάζεται πως σχετίζονται ιστογενετικά, ενώ αναφέρονται περιστατικά συνύπαρξης με τεράτωμα. 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) [115].

Μακροσκοπικά είναι όγκοι μεγάλου μεγέθους (μέσο μέγεθος 16-20 εκ.) συμπαγείς ή κυστικοί και σε ποσοστό 12% εντοπίζονται αμφοτερόπλευρα. Μικροσκοπικά αποτελούνται από ανώμαλου σχήματος φωλεές κακοηθών μεταβατικού τύπου κυττάρων με ή χωρίς πλακώδη διαφοροποίηση. Τα καρκινικά κύτταρα είναι έντονα άτυπα με αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα. Το υπόστρωμα είναι ινώδες-δεσμοπλαστικό. Μέχρι στιγμής δεν καταγράφονται κριτήρια κατάταξής τους σε βαθμούς κακοηθείας (grading system) [115].



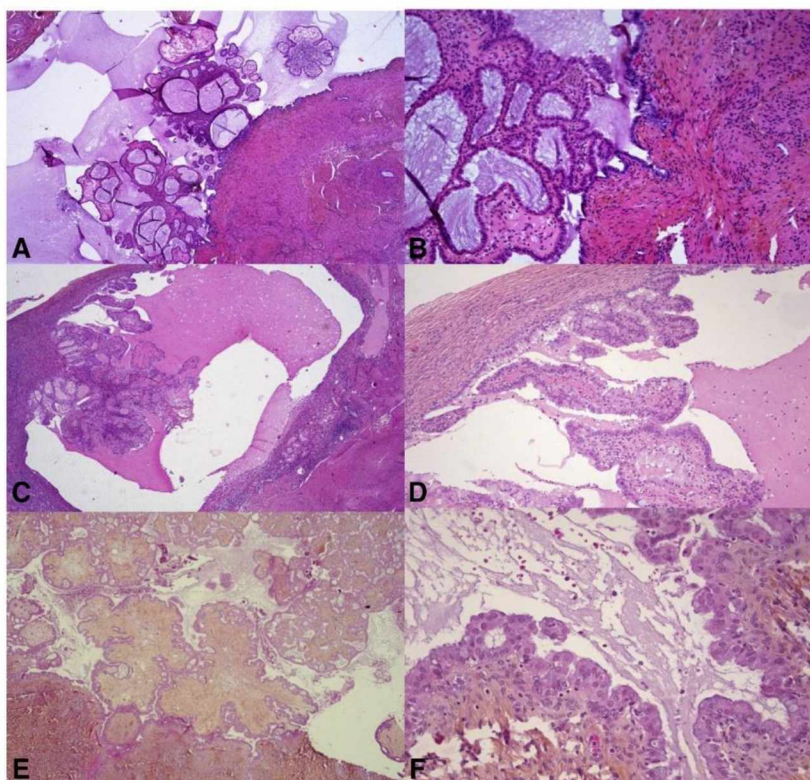
Εικόνα 5: Brenner καρκίνωμα ωοθήκης

4.1.6 Οροβλεννώδεις όγκοι

Οι οροβλεννώδεις όγκοι είναι οι μέχρι πρότινος φερόμενοι ως βλεννώδεις όγκοι ενδοτραχηλικού τύπου 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 [40]. Ωστόσο οι μορφολογικοί,

ανοσοφαινοτυπικοί και μοριακοί τους χαρακτήρες αλληλοεπικαλύπτονται με τις υπόλοιπες κατηγορίες καθιστώντας την ύπαρξή τους αμφιλεγόμενη [116].

Μακροσκοπικά πρόκειται για αμφοτερόπλευρους συνήθως όγκους (πάνω από το 50% των περιπτώσεων), μονόχωρους ή πολύχωρους κυστικούς με συμπαγείς περιοχές και μέσο μέγεθος 12 εκ. [73]. 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 ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων κυττάρων [73].



Εικόνα 6: Οροβλεννώδης όγκος. Α. Οροβλεννώδης όγκος αναπτύχθηκε μέσα σε παχύ μυϊκό τοίχωμα (HES × 25) Β. Ίδιος όγκος (HES × 100). Γ. Οροβλεννώδης όγκος της υποφλοιώδους περιοχής. D. Ίδιος όγκος (HES × 100). Ε. Μεγαλύτερο SMBT με πιο περίπλοκη αρχιτεκτονική (HES × 25). Ίδιος όγκος (HES × 200).

4.1.7 Αδιαφοροποίητοι όγκοι

Οι αδιαφοροποίητοι όγκοι είναι κακοήθεις επιθηλιακοί όγκοι που δεν εμφανίζουν διαφοροποίηση προς καμία κατηγορία μυλλεριανού και μη επιθηλίου. Ορισμένες περιπτώσεις έχουν συσχετιστεί με προϋπάρχον ενδομητριοειδές καρκίνωμα. 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 [73].

4.1.8 Μη επιθηλιακοί όγκοι

Αναφορικά με τους όγκους των γεννητικών κυττάρων (GCTs), τα συμπτώματα που παρουσιάζονται μπορεί να περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος με ψηλαφητή πυελική-κοιλιακή μάζα στην πλειονότητα των ασθενών, κοιλιακή διάταση, πυρετό και κοιλιακή αιμορραγία. Ένα μικρό ποσοστό ασθενών εμφανίζει συμπτώματα εγκυμοσύνης ή πρόωρης εφηβείας, που σχετίζονται με την παραγωγή β-ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (β-hCG) από τον όγκο [121]. Ο όγκος είναι μονομερής στους περισσότερους ασθενείς με παρουσία αμφίπλευρης ωθηκικής συμμετοχής ή μεικτή ιστολογία με κυρίαρχο στοιχείο το δυσγερμίνωμα, εκ των οποίων το 10-15% θα περιλαμβάνει και τις δύο ωθήκες [122]. Λόγω της ηλικίας των ασθενών που επηρεάζονται με GCT των ωθηκών, η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μελέτης έδειξαν ότι οι εγκυμοσύνες με προχωρημένο στάδιο GCT ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης μειωμένης επιβίωσης της μητέρας [123]. Ο χρόνος της ογκολογικής παρέμβασης και του τοκετού επηρεάζει σημαντικά τα αποτελέσματα τόσο της εμβρυϊκής όσο και της μητρικής επιβίωσης.

Οι όγκοι στρώματος-γεννητικής ταινίας (SCSTs) αντιπροσωπεύουν μια ετερογενή ομάδα νεοπλασμάτων με μεταβλητή βιολογική συμπεριφορά, κλινική παρουσίαση και πρόγνωση. Ενώ οι όγκοι είναι γενικά αδρανή και αργά αναπτυσσόμενοι, σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρείται και πιο επιθετική συμπεριφορά. Οι όγκοι GrCTs είναι ο πιο κοινός υπότυπος. Οι όγκοι SLCT και οι όγκοι των κυττάρων theca είναι πιο σπάνιοι. Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα που παρουσιάζονται είναι η μη φυσιολογική αιμορραγία της μήτρας και ο κοιλιακός πυελικός πόνος. Το αιματοπεριτόναιο μπορεί να εμφανιστεί σπάνια λόγω ρήξης όγκου. Οι ασθενείς πριν την εμμηνόπαυση μπορεί να έχουν διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, μηνορραγία, καταμήνιο αιμορραγία ή αμηνόρροια. Η πλειοψηφία των GrCTs παράγει οιστραδιόλη, επομένως στο νεανικό GrCT, το 80-90% των ασθενών κάτω των 8 ετών εμφανίζουν σημάδια πρόωρης εφηβείας. Οι GrCT μπορεί επίσης σπάνια να προκαλέσει ανδροποίηση σε ηλικιωμένους ασθενείς. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, τα συμπτώματα μπορεί να μιμούνται εκείνα του κοινού επιθηλιακού καρκίνου των ωθηκών με φούσκωμα και τροποποιημένη συνήθεια του εντέρου [124].

Τα παραπάνω συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα

Πίνακας 3: Μοριακή και παθολογική ταξινόμηση των καρκινωμάτων των ωοθηκών.

| | Υψηλής κακοήθειας ορώδη καρκινώματα | Χαμηλής κακοήθειας ορώδη καρκινώματα | Ενδομητριοειδείς όγκοι | Διαυγοκυτταρικοί όγκοι | Βλεννώδεις όγκοι |
|--|--|--------------------------------------|--|---|---|
| % επί του συνόλου των καρκινωμάτων των ωοθηκών | 70% | <5% | 10% | 6-10% | 3-4% |
| Αιτιολόγηση – πηγή προέλευσης | Σάλπιγγα | Ενδομητρίωση / σάλπιγγα | Ενδομητρίωση | Ενδομητρίωση | Τεράτωμα/ άγνωστο |
| Πρόδρομη βλάβη | Ορώδες ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα της σάλπιγγας | Ορώδες οριακός όγκος | Άτυπη ενδομητρίωση; οριακός όγκος ενδομητριοειδής | Άτυπη ενδομητρίωση ; Διαυγοκυτταρικός οριακός όγκος | Βλεννογόνος οριακός όγκος |
| Κληρονομικό σύνδρομο καρκίνου | BRCA1 / 2 που σχετίζεται με το κληρονομικό σύνδρομο καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών (HBOC) | - | Σύνδρομο Lynch | Σύνδρομο Lynch | - |
| Μοριακές μεταλλάξεις | TP53 BRCA1 / 2 HRD Χρωμοσωμική αστάθεια | KRAS NRAS BRAF HER2 | CTNNB1 PIK3CA PTEN KRAS ARID1A MSI POLE TP53 | ARID1A PIK3CA PTEN MSI | CDKN2A copy-number loss KRAS HER2 amplification TP53 |

| | | | | | |
|----------------------------------|---|-------------------|---|--|---------------------|
| Πιθανή στοχευμένη θεραπεία | Αναστολείς PARP; Αναστολείς Σημείων Ελέγχου | Αναστολέας MEK | Αναστολείς mTOR; Αναστολείς Σημείων Ελέγχου | Αναστολέας της πρωτεϊνικής κινάσης της τυροσίνης | Τραστουζο υμάμπη |
|----------------------------------|---|-------------------|---|--|---------------------|

Πηγή: [53]

4.2 Διάγνωση

4.2.1 Συμπτωματολογία

Τα πιο συχνά συμπτώματα με τα οποία εμφανίζονται οι ασθενείς είναι κοιλιακό άλγος, δυσφορία, αίσθημα πλήρωσης, αλλαγές των συνηθειών του εντέρου, πρόωρος κορεσμός, δυσπεψία και μετεωρισμός. Η παρουσία πυελικής μάζας κατά την κλινική εκτίμηση είναι σημαντικό στοιχείο για να θέσει την υπόνοια καρκίνου των ωοθηκών [125]. Συχνά οι ασθενείς μπορεί να διαγνωσθούν με εικόνα αποφρακτικού ειλεού λόγω ενδοκοιλιακών μαζών ή με δύσπνοια λόγω πλευριτικών συλλογών. Σε αρχικά στάδια της νόσου σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μπορεί να παρουσιαστούν διαταραχές εμμηνορρυσίας, ενώ αν η μάζα πιέζει την ουροδόχο κύστη ή το ορθό μπορεί να εμφανισθούν δυσουρικά ενοχλήματα ή/και δυσκοιλιότητα. Σπανιότερα μπορεί να εμφανιστεί άλγος υπογαστρίου ή δυσπαρεύνια, ενώ οξεία συμπτωματολογία όπως πόνος λόγω ρήξεως ή συστροφής είναι σπάνια [126].

Σε προχωρημένα στάδια της νόσου οι ασθενείς έχουν συνήθως συμπτώματα λόγω κοιλιακής διάτασης είτε στο πλαίσιο ασκτικής συλλογής είτε λόγω των μαζών. Τα συμπτώματα αφορούν σε αίσθημα κοιλιακής διάτασης, μετεωρισμό, δυσκοιλιότητα, ναυτία, ανορεξία ή πρόωρο κορεσμό. Σε ασθενείς με νόσο σταδίου IV, συχνά αναφέρεται δύσπνοια λόγω πλευριτικών συλλογών. Επί παρουσίας λεμφαδενικών μεταστάσεων, μεγάλοι βουβωνικοί, μασχαλιαίοι ή υπερκλείδιοι λεμφαδένες μπορεί να είναι ακόμα και κλινικά ψηλαφητοί [126].

4.2.2 Καρκινικοί δείκτες

Τα επίπεδα στον ορό του CA125 χρησιμοποιούνται ευρέως ως δείκτης στην αρχική εκτίμηση, ύποπτης για επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών μάζας των εξαρτημάτων. Σε αυτή την περίπτωση μπορεί να υπάρξουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα καθώς το CA125 αυξάνεται στον ορό και σε καλοήθεις καταστάσεις που σχετίζονται με φλεγμονώδη αντίδραση του περιτοναίου όπως είναι η αδеноμύωση, η φλεγμονώδης νόσος της πυέλου, η εμμηνορρυσία, οι καλοήθεις κύστεις. Επίσης, η μέση τιμή του

CA125 ποικίλλει ανάλογα με την εθνικότητα και το κάπνισμα (χαμηλότερα επίπεδα σε γυναίκες που δεν ανήκουν στη λευκή φυλή και είναι ενεργείς καπνίστριες), ενώ αυξάνει με την ηλικία [127]. Σύμφωνα με μελέτη που έλαβε χώρα στη Σουηδία και αφορούσε σε 5.550 γυναίκες, οι 175 είχαν αυξημένα επίπεδα CA125 στον ορό. Ο επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών διαγνώστηκε μόνο σε έξι από αυτές τις γυναίκες ενώ αναπτύχθηκε και σε τρεις άλλες με φυσιολογικά επίπεδα CA125 στον ορό. Η ειδικότητα αυτής της μέτρησης είναι 98,5% για γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών ενώ είναι αρκετά χαμηλότερη για γυναίκες κάτω των 50 ετών (94,5%) [128]. Σκοπός άλλης μετανάλυσης [129] ήταν να προσδιοριστεί εάν ο αλγόριθμος εκτίμησης κινδύνου για καρκίνο των ωοθηκών (ROMA) είναι πιο ακριβής από τους βιοδείκτες της ανθρώπινης πρωτεΐνης της επιδιδυμίδας 4 (HE4) ή του καρκινικού αντιγόνου 125 (CA125). Ο δευτερεύων στόχος ήταν να εκτιμηθεί η απόδοση του ROMA σε πρώιμο και προχωρημένο στάδιο καρκίνου των ωοθηκών, καθώς και σε πληθυσμούς ασθενών πριν την εμμηνόπαυση και μετά την εμμηνόπαυση. Επιλέχθηκαν πέντε μελέτες που περιελάμβαναν 1975 ασθενείς. Σύμφωνα με τα ευρήματα, για όλους τους ασθενείς, ο ROMA είχε αριθμητικά μεγαλύτερη διαγνωστική απόδοση από το CA125 και την HE4. Αυτό παρατηρήθηκε επίσης σε κάθε έναν από τους πληθυσμούς των υποομάδων. Συνεπώς, οι ερευνητές προτείνουν ότι ο αλγόριθμος ROMA μπορεί να χρησιμοποιείται αποτελεσματικά για τη βελτίωση της λήψης κλινικών αποφάσεων, κυρίως σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών σε πρώιμο στάδιο [129]. Παρομοίως, σε άλλη μετα-ανάλυση [130] διερευνάται η συσχέτιση μεταξύ της ανθρώπινη πρωτεΐνη επιδιδυμίδας HE4 και της επιβίωσης/ των κλινικοπαθολογικών χαρακτηριστικών των ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η HE4 αποτελεί έναν από τους πιο ελπιδοφόρους βιοδείκτες που μπορεί να συμπληρώσει την έκφραση CA125 και έχει εγκριθεί από τον FDA για την παρακολούθηση σθενών με καρκίνο των ωοθηκών. Φανερόνεται συνεπώς ο σημαντικός ρόλος της για την πρώιμη πρόβλεψη της υποτροπής του καρκίνου των ωοθηκών [130].

Με βάση τα παραπάνω λοιπόν, η πρωτεΐνη 4 (HE4) αποτελεί συμπληρωματικό βιοδείκτη του υδατανθρακικού αντιγόνου 125 (CA125), ή ακόμη και ανεξάρτητο βιοδείκτη για την παρακολούθηση, τη διάγνωση και την πρόγνωση του καρκίνου των ωοθηκών. Αυτό διαπιστώνεται και από άλλη μετανάλυση σύμφωνα με την οποία η

πρωτεΐνη HE4 ότι έχει μεγάλες δυνατότητες για κλινική χρήση ως διαγνωστικός και προγνωστικός δείκτης στον επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών. Ωστόσο, η HE4 δεν περιορίζεται μόνο στην έκφραση στον καρκίνο των ωοθηκών, αλλά επίσης υπερεκφράζεται σε καρκίνους του πνεύμονα και του ενδομητρίου [131].

4.2.3 Απεικονιστικές μέθοδοι

Το διακολπικό υπερηχογράφημα συχνά συμπεριλαμβάνεται στην αρχική εκτίμηση μιας πυελικής μάζας. Στοιχεία υπέρ προχωρημένου καρκίνου των ωοθηκών είναι η παρουσία στα εξαρτήματα μαζών με συμπαγή και κυστικά στοιχεία, με συχνή την ύπαρξη διαφραγματίων, ο ασκίτης ή/και η παρουσία περιτοναϊκών μεταστάσεων [132]. Ο συνδυασμός του CA125 και του διακολπικού υπερηχογραφήματος ως μεθόδου screening του πληθυσμού για έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου των ωοθηκών μοιάζει αποτελεσματικός [133]. Σε μια μεγάλη μελέτη [134], 202.638 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (ηλικίας 50-74 ετών) τυχαιοποιήθηκαν σε τρία σκέλη, σε απουσία προσυμπτωματικού ελέγχου όποιας μορφής ή σε ετήσιο έλεγχο με μέτρηση CA125 σε συνδυασμό με διακολπικό υπερηχογράφημα ή τέλος σε ετήσιο έλεγχο μόνο με διακολπικό υπερηχογράφημα. Η μελέτη έδειξε πως ο συνδυασμός είχε μεγαλύτερη ειδικότητα σε σχέση με το διακολπικό υπερηχογράφημα από μόνο του, σε ότι αφορά τη διάγνωση πρωτοπαθούς καρκίνου των εξαρτημάτων (ωοθηκών και σαλπίγγων) [134]. Παρά τα υποσχόμενα αποτελέσματα, ο συνδυασμός των δυο μεθόδων (multimodal screening) δε θεωρείται καθημερινή πρακτική στην προσπάθεια έγκαιρης διάγνωσης του καρκίνου των ωοθηκών [134]. Άλλες νεότερες απεικονιστικές τεχνικές όπως ο μαγνητικός συντονισμός (MRI) ή η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) μπορούν προσφέρουν περισσότερες πληροφορίες [135]. Ειδικότερα, έχουν την ικανότητα να χαρακτηρίζουν εξαρτηματικές μάζες και να εκτιμούν την έκταση της εξάπλωσης της νόσου. Το υπερηχογράφημα έχει το πλεονέκτημα ότι είναι περισσότερο διαθέσιμο, φθηνότερο και ασφαλέστερο. Χρησιμοποιείται ως αρχική μέθοδος για τη διαλογή των εξαρτηματικών μαζών σε χαμηλού και υψηλού κινδύνου για καρκίνο των ωοθηκών [146]. Τα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά που δίνουν χρήσιμες πληροφορίες για την πιθανότητα κακοήθειας είναι το μέγεθος του όγκου, τα

διαφράγματα, οι θηλώδεις προσεκβολές και ο δείκτης παλμικότητας. Όσον αφορά το μέγεθος του όγκου, το 20 – 57% των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών με μάζες μεγαλύτερες των 10cm και ποσοστό άνω του 64% των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με αντίστοιχες μάζες έχουν κακοήγη νόσο των ωοθηκών. Ο δείκτης κακοήθειας σε αμιγώς μονήρεις κύστεις χωρίς συμπαγείς περιοχές είναι μικρότερος του 1% και έχει αποδεικτεί ότι οι ενδοκυστικές θηλώδεις προσεκβολές σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο κακοήθειας. Ιδανικά, η εκτίμηση ενός κυστικού μορφώματος πρέπει να γίνεται τόσο διακοιλιακά, όσο και διακολπικά, προκειμένου να αξιολογείται πλήρως η κύστη. Η υπερηχογραφία Doppler χρησιμεύει στην αναγνώριση κριτηρίων υψηλής ροής αίματος σε αγγεία του όγκου. Ένας δείκτης παλμικότητας (συστολική ροή-διαστολική ροή/μέση ροή) μικρότερος του 1 χαρακτηρίζει τις κακοήθειες των ωοθηκών [147]. Η MRI έχει καθιερωθεί ως ένα εργαλείο για το χαρακτηρισμό των πυελικών μαζών λόγω της ικανότητάς της να διακρίνει μάζες που περιέχουν και λίπος και αίμα, κανένα από τα οποία δε θεωρείται χαρακτηριστικό κακοήθειας. Ωστόσο, η MRI είναι λιγότερο διαθέσιμη, η σάρωση απαιτεί πολύ μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και η απεικόνιση της κοιλίας μπορεί να αλλοιωθεί από την κίνηση που προκαλείται από την αναπνοή, επηρεάζοντας με αυτόν τον τρόπο την ευαισθησία της εξέτασης στην ανίχνευση νόσου στο περιτόναιο ή το επίπλου [146].

Τέλος, η CT είναι η εξέταση εκλογής για την ανεύρεση νόσου στο θώρακα. Για βλάβες με μεικτά στοιχεία το υπερηχογράφημα, η μαγνητική τομογραφία αυξάνει την ειδικότητα της αξιολόγησης μειώνοντας έτσι τις αφαιρέσεις καλοθών βλαβών [135]. Η αξονική τομογραφία (CT) είναι χρήσιμη στη διάγνωση και το σχεδιασμό αντιμετώπισης προχωρημένου σταδίου καρκίνου [136]. Αν και μάζες ωοθηκών με αυξημένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου σε PET θεωρούνται ύποπτες για κακοήθεια, το PET/CT δεν έχει θέση στην αρχική εκτίμηση των ύποπτων μαζών λόγω υψηλών ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται συνοπτικά η ευαισθησία και η ειδικότητα των μεθόδων διάγνωσης του καρκίνου των ωοθηκών [136].

Αρκετές παράμετροι είναι διαθέσιμες για να βοηθήσουν στη διάκριση μεταξύ καλοθών και κακοθών όγκων. Οι δύο πλέον διαδεδομένες παράμετροι είναι ο δείκτης RMI I και το σύστημα IOTA. Επί του παρόντος, καμία από τις διαθέσιμες

μεθόδους δεν παρέχει 100% ευαισθησία ή ειδικότητα. Ωστόσο, τα περισσότερα από τα διαθέσιμα μοντέλα πρόγνωσης είναι χρήσιμα κατά την προ – εγχειρητική εκτίμηση μίας εξαρτηματικής μάζας [146].

Ο δείκτης RMI I (Risk of Malignancy Index) χρησιμεύει στην πρόβλεψη της πιθανότητας ύπαρξης κακοήθειας. Βασίζεται σε τρεις προεγχειρητικές παραμέτρους: την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση (M) ή την ηλικία, τα χαρακτηριστικά στην υπερηχογραφική απεικόνιση με ή χωρίς χρήση Doppler (U) και τους καρκινικούς δείκτες, συγκεκριμένα το Ca – 125 (σε IU/ml) [146, 147]. Ο δείκτης RMI I θα πρέπει να υπολογίζεται μετά την εκτέλεση ενός υπερηχογραφήματος. Προκύπτει βάσει του τύπου $RMI = U \times M \times Ca - 125$ [147].

Αναφορικά με την παράμετρο U και ειδικότερα την υπερηχογραφική αξιολόγηση, δίνεται ένας βαθμός για καθένα από τα εξής χαρακτηριστικά: 1) παρουσία κυστικών διογκώσεων με διαφραγμάτια, 2) παρουσία συμπαγών περιοχών, 3) παρουσία μεταστάσεων, 4) παρουσία ασκίτη και 5) παρουσία βλαβών αμφοτερόπλευρα και στις δύο ωοθήκες. Συνεπώς, οι τιμές που μπορεί να λάβει η παράμετρος U είναι 0, εάν δεν ανευρίσκεται κανένα από τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά στο υπερηχογράφημα, 1 εάν υπάρχει ένα χαρακτηριστικό μόνο και 3 εάν υπάρχουν 2 έως και 5 από τα παραπάνω υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά. [146, 148]. Όσον αφορά την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση, η παράμετρος M λαμβάνει είτε την τιμή 1 στις προ – εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, είτε την τιμή 3 στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ως μετεμμηνοπαυσιακές ορίζονται οι γυναίκες που δεν έχουν εμφανίσει έμμηνο ρύση για διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους, καθώς και εκείνες που είναι άνω των 50 ετών και έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή χωρίς αφαίρεση του ενός ή και των δύο εξαρτημάτων [146, 147, 148]. Τέλος, η παράμετρος Ca – 125 στον ορό του αίματος μετράται σε IU/ml και μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ 0 έως εκατοντάδες ή ακόμα και χιλιάδες μονάδες [146, 147]. Όταν ο δείκτης RMI υπερβαίνει τα 250, τότε συστήνεται άμεση παραπομπή σε εξειδικευμένο κέντρο. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω έρευνες ώστε να καθοριστεί το βέλτιστο όριο του RMI I. Μεμονωμένα, το Ca – 125 και ο υπερηχογραφικός έλεγχος, δε θεωρούνται ακριβή. Ο δείκτης RMI I αποτελεί καλή ένδειξη μόνο σε συνάρτηση με το CA – 125 [146, 148].

Από την άλλη, το σύστημα IOTA (International Ovarian Tumour Analysis) αξιολογεί τα ακόλουθα μορφολογικά χαρακτηριστικά: 1) αμφοτερόπλευρη εντόπιση , 2) είδος της μάζας (ταξινόμηση σε 5 κατηγορίες: μονόχωρη κύστη, μονόχωρη – συμπαγής κύστη, πολύχωρη κύστη, πολύχωρη – συμπαγής κύστη, συμπαγής κύστη) , 3) εσωτερικά τοιχώματα (ομαλά ή με προσεκβολές $< 3\text{mm}$ ή με μήκος $\geq 3\text{mm}$) , 4) παρουσία διαφραγμάτων (απουσία, ατελή, τέλεια – είτε λεπτά $< 3\text{mm}$ ή παχιά $\geq 3\text{mm}$), 5) ηχογένεια (χωρίς ηχογένεια, ήπια ηχογένεια, εικόνα θολής υάλου «ground glass», αιμορραγία ή μικτή ηχογένεια), 6) παρουσία σκιάσεων στο εσωτερικό της κύστης, 7) παρουσία ελεύθερου υγρού στο δουγλάσειο [149]. Σε γυναίκες υψηλού κινδύνου, απαιτείται η περαιτέρω αξιολόγηση της έκτασης της νόσου, προκειμένου να ληφθούν βιοψίες και να γίνει χειρουργική σταδιοποίηση. Η αξονική τομογραφία έχει το πλεονέκτημα ότι επιτρέπει μία περισσότερο εμπειριστατωμένη αξιολόγηση και είναι ανώτερη από τη μαγνητική τομογραφία και το υπερηχογράφημα στην αξιολόγηση ορισμένων περιοχών. Η CT εξαρτάται λιγότερο από τον εξεταστή, όπως συμβαίνει στο υπερηχογράφημα, και είναι περισσότερο διαθέσιμη από τη MRI. Τέλος, η CT παρέχει επίσης τις καλύτερες δυνατές πληροφορίες αναφοράς, που είναι απαραίτητες για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και την υποτροπή της νόσου [146].

4.2.4 Ιστολογική διάγνωση

Στο παρελθόν το καρκίνωμα των ωοθηκών θεωρούνταν ότι ήταν μια ενιαία οντότητα με ένα φάσμα εντός του οποίου τα καλώς διαφοροποιημένα καρκινώματα μπορούν να εξελιχθούν σε κακώς διαφοροποιημένα καρκινώματα [137]. Οι αποφάσεις θεραπείας βασίζονταν αποκλειστικά στο στάδιο του όγκου (προεγχειρητική εκτίμηση), αλλά και στο είδος των μετεγχειρητικών υπολειμμάτων. Η εξέλιξη των θεραπευτικών προσεγγίσεων για το καρκίνωμα των ωοθηκών παρεμποδίστηκε από την μη επαρκή κατανόηση της μοριακής ετερογένειας της νόσου. Σε ένα τέτοιο πλαίσιο, οι ασθενείς αντιμετωπίζοντας σύμφωνα με την προσέγγιση «ένα μέγεθος για όλους» (one size fits all) και ειδικότερα χειρουργική αφαίρεση του όγκου με στόχο την πλήρη εκτομή όλων των ορατών όγκων και κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Ωστόσο, τις τελευταίες δύο δεκαετίες μελέτες σχετικά με τη μορφολογία του καρκίνου των ωοθηκών, την ανοσοϊστοχημεία και τη μοριακή γενετική οδήγησαν στην πρόταση ότι οι διαφορετικές ιστολογικές μορφές του καρκίνου των ωοθηκών θα πρέπει να θεωρούνται καλύτερα ως ξεχωριστές οντότητες της νόσου, αφού διαφέρουν ως προς τις πρόδρομες βλάβες, τα μοριακά στοιχεία κατά την ογκογένεση, εξάπλωση, καθώς και ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία και έκβαση [138, 139, 140]. Νέα ερευνητικά δεδομένα σχετικά με την παθολογία του καρκίνου των ωοθηκών οδήγησαν σε αλλαγές στον τρόπο διάγνωσης [141].

Η ακριβής ιστολογική διάγνωση διαδραματίζει πλέον βασικό ρόλο [142; 143]. Πρόκειται για εργαστηριακή διερεύνηση των καρκινικών κυττάρων που διενεργείται στον ιστό από τον όγκο των ωοθηκών. Η ιστοπαθολογική πληροφορία βοηθάει στην επιβεβαίωση της διάγνωσης του καρκίνου των ωοθηκών και αποκαλύπτει τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του όγκου, που επιτρέπει στους ειδικούς να καθορίσουν τον ιστολογικό τύπο των καρκινωμάτων, σύμφωνα με τα επίσημα καθιερωμένα κριτήρια [142]. Η ιστοπαθολογική εξέταση πραγματοποιείται, επίσης, σε ιστούς από άλλα όργανα, όπως από την πύελο ή την κοιλιακή χώρα, στα οποία ο όγκος των ωοθηκών μπορεί να έχει εξαπλωθεί. Η εν λόγω διαδικασία ονομάζεται χειρουργική σταδιοποίηση. Κατά τη διάρκεια αυτής προσδιορίζεται η έκταση στην οποία ο όγκος

των ωοθηκών έχει επεκταθεί σε άλλα όργανα. Στην περίπτωση του καρκίνου των ωοθηκών, η σταδιοποίηση περιλαμβάνει τη λαπαροτομία που είναι χειρουργική διαδικασία κατά την οποία πραγματοποιείται τομή στο κοιλιακό τοίχωμα για να επιθεωρηθεί η κοιλιακή κοιλότητα και τα όργανά της και να γίνουν εν τέλει εκτομές ή βιοψίες από ενδεχομένως προσβεβλημένα όργανα. Ο ιστολογικός τύπος του όγκου και το στάδιο της νόσου παρέχουν καθοριστικές πληροφορίες σχετικά με τον όγκο [143].

4.2.5 Σταδιοποίηση και προγνωστικοί παράγοντες

Η χειρουργική σταδιοποίηση απαιτεί λαπαροτομία με μέση τομή έτσι ώστε το χειρουργικό πεδίο να είναι επαρκές προκειμένου να ελεγχθεί ολόκληρη η κοιλιακή κοιλότητα [145]. Εάν η νόσος μοιάζει περιορισμένη στις ωοθήκες, η σταδιοποίηση περιλαμβάνει τη λήψη βιοψιών από το διαφραγματικό περιτόναιο, τις παρακολικές αύλακες, το πυελικό περιτόναιο, ολική ή επιλεκτική λεμφαδενεκτομή πυελικών και παρα-αορτικών λεμφαδένων, επιπλεκτομή, λήψη τεσσάρων εκπλυμάτων της περιτοναϊκής κοιλότητας (από το διάφραγμα, δεξιά και αριστερή πλευρά της κοιλιάς, πύελο) και τέλος την ολική υστερεκτομή και την αμφοτερόπλευρη σαλπινγο-ωοθηκεκτομή (total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy – TAH/BSO), καθώς και την αφαίρεση της σκωληκοειδούς απόφυσης, όταν αναφερόμαστε σε βλενώδη όγκο των ωοθηκών [145].

Τα δύο συστήματα που χρησιμοποιούνται για τη σταδιοποίηση του καρκίνου των ωοθηκών είναι το σύστημα FIGO (Διεθνής Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής) και το σύστημα AJCC (Αμερικανική Μεικτή Επιτροπή για τον Καρκίνο). Και στα συστήματα χρησιμοποιούνται τρεις 3 παράγοντες για τη σταδιοποίηση (ταξινόμηση): 1) Έκταση (μέγεθος) του όγκου (T): Καλύπτονται στα εξής ερωτήματα: «Έχει εξαπλωθεί ο καρκίνος έξω από τις ωοθήκες ή τη σάλπιγγα;» «Έχει φτάσει ο καρκίνος σε κοντινά πυελικά όργανα όπως η μήτρα ή η ουροδόχος κύστη;»; 2) Εξάπλωση σε κοντινούς λεμφαδένες (N): Καλύπτονται στα εξής ερωτήματα: «Έχει εξαπλωθεί ο καρκίνος στους λεμφαδένες της λεκάνης ή γύρω από την αορτή (η κύρια αρτηρία που τρέχει από την καρδιά προς τα κάτω στο πίσω μέρος της κοιλιάς και της λεκάνης);» (παρααορτικοί λεμφαδένες); 3) Εξάπλωση (μετάσταση) σε

απομακρυσμένες περιοχές (M): Καλύπτεται το εξής ερώτημα: «Ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε υγρό γύρω από τους πνεύμονες (κακοήθη πλευριτική συλλογή) ή σε μακρινά όργανα όπως το ήπαρ ή τα οστά;» [144].

Οι αριθμοί ή τα γράμματα μετά τα T, N και M παρέχουν περισσότερες λεπτομέρειες για καθέναν από τους παραπάνω παράγοντες. Υψηλότεροι αριθμοί σημαίνουν ότι ο καρκίνος είναι πιο προχωρημένος. Μόλις καθοριστούν οι κατηγορίες T, N και M, αυτές οι πληροφορίες συνδυάζονται σε μια διαδικασία που ονομάζεται ομαδοποίηση σταδίων με στόχο να προκύψει ένα συνολικό στάδιο [144].

Το σύστημα σταδιοποίησης στον παρακάτω πίνακα χρησιμοποιεί το παθολογικό στάδιο (χειρουργικό στάδιο). Καθορίζεται με εξέταση ιστού που αφαιρείται κατά τη διάρκεια μιας επέμβασης. Κάτι τέτοιο είναι επίσης γνωστό ως χειρουργική σταδιοποίηση. Μερικές φορές, εάν η χειρουργική επέμβαση δεν είναι δυνατό να γίνει άμεσα, ο καρκίνος θα λάβει κλινικό στάδιο. Αυτό βασίζεται στα αποτελέσματα φυσικής εξέτασης, βιοψίας και απεικονιστικών εξετάσεων που έλαβαν πριν από τη χειρουργική επέμβαση [144].

Το σύστημα που περιγράφεται στον πίνακα 4 είναι το πιο πρόσφατο σύστημα AJCC που ισχύει από τον Ιανουάριο του 2018. Είναι το σύστημα σταδιοποίησης για τον καρκίνο των ωοθηκών, τον καρκίνο των σαλπίγγων και τον πρωτοπαθή περιτοναϊκό καρκίνο [144].

Πίνακας 4: Σταδιοποίηση καρκίνου ωοθηκών (AJCC, FIGO), Πηγη: [144]

| Στάδιο AJCC | Ομαδοποίηση σταδίων | Στάδιο FIGO | Περιγραφή σταδίου |
|----------------|------------------------|----------------|---|
| I | T1 N0 M0 | I | Ο καρκίνος βρίσκεται μόνο στις ωοθήκες (ή στις ωοθήκες) ή στις σάλπιγγες (T1). Δεν έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες (N0) ή σε μακρινές περιοχές (M0). |
| IA | T1α N0 M0 | IA | Ο καρκίνος βρίσκεται σε μία ωοθήκη και ο όγκος περιορίζεται στο εσωτερικό της ωοθήκης ή ο καρκίνος βρίσκεται σε μια σάλπιγγα. Δεν υπάρχει καρκίνος στις εξωτερικές επιφάνειες των ωοθηκών ή της σάλπιγγας. Δεν υπάρχουν καρκινικά κύτταρα στο υγρό (ασκίτης) ή στην κοιλιά και τη λεκάνη (T1α). Δεν έχει εξαπλωθεί στους κοντινούς λεμφαδένες (N0) ή σε μακρινές περιοχές (M0). |
| IB | T1b N0 M0 | IB | Ο καρκίνος βρίσκεται τόσο στις ωοθήκες όσο και στις σάλπιγγες αλλά όχι στις εξωτερικές τους επιφάνειες. Δεν υπάρχουν καρκινικά κύτταρα στο υγρό (ασκίτης) ή στην κοιλιά και τη λεκάνη (T1b). Δεν έχει εξαπλωθεί στους κοντινούς λεμφαδένες (N0) ή σε μακρινές περιοχές (M0). |
| IC | T1c N0 M0 | IC | Ο καρκίνος βρίσκεται σε μία ή και στις δύο ωοθήκες ή σάλπιγγες και υπάρχει οποιοδήποτε από τα παρακάτω: <ul style="list-style-type: none"> • Ο ιστός που περιβάλλει τον όγκο σπάει κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, γεγονός που θα μπορούσε να επιτρέψει στα καρκινικά κύτταρα να διαρρεύσουν στην κοιλιά και τη λεκάνη (χειρουργική διαρροή). Αυτό είναι το στάδιο IC1. • Ο καρκίνος βρίσκεται στην εξωτερική επιφάνεια τουλάχιστον μιας από τις ωοθήκες ή τις σάλπιγγες ή η κάψουλα (ο ιστός που περιβάλλει τον όγκο) έχει σπάσει (σκάσει) πριν από τη χειρουργική επέμβαση (η οποία θα μπορούσε να επιτρέψει στα καρκινικά κύτταρα να χυθούν στην κοιλιά και τη λεκάνη). Αυτό είναι το στάδιο IC2. |

| | | | |
|-------|----------------------|-------|---|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> Τα καρκινικά κύτταρα βρίσκονται στον ασκίτη ή στην κοιλιά και στη λεκάνη. Αυτό είναι το στάδιο IC3. <p>Δεν έχει εξαπλωθεί στους κοντινούς λεμφαδένες (N0) ή σε μακρινές περιοχές (M0).</p> |
| II | T2 N0 M0 | II | <p>Ο καρκίνος βρίσκεται σε μία ή και στις δύο ωοθήκες ή σάλπιγγες και έχει εξαπλωθεί σε άλλα όργανα (όπως η μήτρα, η ουροδόχος κύστη, το σιγμοειδές κόλον ή το ορθό) μέσα στη λεκάνη ή υπάρχει πρωτοπαθής περιτοναϊκός καρκίνος (T2).</p> <p>Δεν έχει εξαπλωθεί στους κοντινούς λεμφαδένες (N0) ή σε μακρινές περιοχές (M0).</p> |
| IIA | T2a N0 M0 | IIA | <p>Ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί ή έχει εισβάλει (έχει αναπτυχθεί) στη μήτρα ή στις σάλπιγγες ή στις ωοθήκες. (T2a).</p> <p>Δεν έχει εξαπλωθεί στους κοντινούς λεμφαδένες (N0) ή σε μακρινές περιοχές (M0).</p> |
| IIB | T2b N0 M0 | IIB | <p>Ο καρκίνος βρίσκεται στην εξωτερική επιφάνεια ή έχει αναπτυχθεί σε άλλα κοντινά πυελικά όργανα όπως η ουροδόχος κύστη, το σιγμοειδές κόλον ή το ορθό (T2b).</p> <p>Δεν έχει εξαπλωθεί στους κοντινούς λεμφαδένες (N0) ή σε μακρινές περιοχές (M0).</p> |
| IIIA1 | T1 ή T2 N1 M0 | IIIA1 | <p>Ο καρκίνος βρίσκεται σε μία ή και στις δύο ωοθήκες ή σάλπιγγες, ή υπάρχει πρωτοπαθής περιτοναϊκός καρκίνος (T1) και μπορεί να έχει εξαπλωθεί ή να αναπτυχθεί σε κοντινά όργανα στη λεκάνη (T2). Έχει εξαπλωθεί μόνο στους οπισθοπεριτοναϊκούς (πυελικούς και/ή παρααορτικούς) λεμφαδένες.</p> <p>Δεν έχει εξαπλωθεί σε μακρινές περιοχές (M0).</p> |
| IIIA2 | T3a N0 ή N1 M0 | IIIA2 | <p>Ο καρκίνος βρίσκεται σε μία ή και στις δύο ωοθήκες ή σάλπιγγες, ή υπάρχει πρωτοπαθής περιτοναϊκός καρκίνος και έχει εξαπλωθεί ή αναπτυχθεί σε όργανα έξω από τη λεκάνη. Κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, κανένας καρκίνος δεν είναι ορατός στην κοιλιά (έξω από τη λεκάνη) με γυμνό μάτι, αλλά μικροσκοπικές αποθέσεις καρκίνου βρίσκονται στην επένδυση της κοιλιάς όταν εξετάζεται στο εργαστήριο (T3a).</p> |

| | | | |
|-------|----------------------|-------|---|
| | | | Ο καρκίνος μπορεί ή όχι να έχει εξαπλωθεί σε οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες (N0 ή N1), αλλά δεν έχει εξαπλωθεί σε μακρινές περιοχές (M0). |
| III B | T3b N0 ή N1 M0 | III B | Υπάρχει καρκίνος σε μία ή και στις δύο ωοθήκες ή σάλπιγγες, ή υπάρχει πρωτοπαθής περιτοναϊκός καρκίνος και έχει εξαπλωθεί ή αναπτυχθεί σε όργανα έξω από τη λεκάνη. Οι αποθέσεις καρκίνου είναι αρκετά μεγάλες για να τις δει ο χειρουργός, αλλά δεν έχουν διάμετρο μεγαλύτερη από 2 εκατοστά (περίπου 3/4 ίντσες). (T3β). Μπορεί να έχει εξαπλωθεί ή όχι στους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες (N0 ή N1), αλλά δεν έχει εξαπλωθεί στο εσωτερικό του ήπατος ή της σπλήνας ή σε μακρινές περιοχές (M0). |
| III C | T3c N0 ή N1 M0 | III C | Ο καρκίνος βρίσκεται σε μία ή και στις δύο ωοθήκες ή σάλπιγγες, ή υπάρχει πρωτοπαθής περιτοναϊκός καρκίνος και έχει εξαπλωθεί ή αναπτυχθεί σε όργανα έξω από τη λεκάνη. Οι αποθέσεις του καρκίνου είναι μεγαλύτερες από 2 cm (περίπου 3/4 ίντσες) σε μήκος και μπορεί να βρίσκονται στο εξωτερικό (την κάψουλα) του ήπατος ή της σπλήνας (T3c). Μπορεί να έχει εξαπλωθεί ή όχι στους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες (N0 ή N1), αλλά δεν έχει εξαπλωθεί στο εσωτερικό του ήπατος ή της σπλήνας ή σε μακρινές θέσεις (M0). |
| IV A | T N M1a | IV A | Τα καρκινικά κύτταρα βρίσκονται στο υγρό γύρω από τους πνεύμονες (που ονομάζεται κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή) χωρίς άλλες περιοχές καρκίνου να εξαπλώνονται όπως το ήπαρ, η σπλήνα, το έντερο ή οι λεμφαδένες έξω από την κοιλιά (M1α). |
| IV B | T N M1a | IV B | Ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί στο εσωτερικό της σπλήνας ή του ήπατος, στους λεμφαδένες εκτός από τους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες και/ή σε άλλα όργανα ή ιστούς εκτός της περιτοναϊκής κοιλότητας, όπως οι πνεύμονες και τα οστά (M1β). |

Η σημασία της αφαίρεσης πυελικών και παρα-αορτικών λεμφαδένων οφείλεται στο υψηλό ποσοστό διήθησης λεμφαδένων σε ασθενείς οι οποίοι φαινομενικά έχουν νόσο σταδίου I και II. Σε περίπτωση ωστόσο τοπικά προχωρημένης νόσου, η οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδεκτομή δε πραγματοποιείται συνήθως (ως ρουτίνα) και το προγνωστικό της όφελος παραμένει αμφιλεγόμενο. Η σταδιοποίηση πρέπει να πραγματοποιείται από καλά εκπαιδευμένο χειρουργό με εμπειρία στο χειρισμό ασθενών με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών. Η πλειοψηφία των γενικών χειρουργών δεν είναι εξοικειωμένη με την ανατομία της οπισθοπεριτοναϊκής περιοχής της πυέλου ειδικά γύρω από τα αγγεία. Αν και συχνά επικρατεί η άποψη πως μια χειρουργική σταδιοποίηση είναι πιο πιθανό να είναι πλήρης όταν διενεργηθεί από εξειδικευμένο στον καρκίνο γυναικολόγο παρά από γενικό χειρουργό, ορισμένες μελέτες δεν φανερώνουν τέτοια διαφορά. Για παράδειγμα σε προοπτική μελέτη [149] γίνεται σύγκριση της σκοπιμότητάς και της ασφάλειας των χειρουργικών επεμβάσεων για τη θεραπεία γυναικολογικών παθολογιών με εντερική εμπλοκή που πραγματοποιούνται από ειδικευμένους γυναικολόγους χειρουργούς και από μια διεπιστημονική ομάδα γυναικολόγων και χειρουργούς παχέος εντέρου. Συνολικά στη έρευνα συμμετείχαν συμπεριλήφθηκαν 65 γυναίκες. Η χειρουργική επέμβαση πραγματοποιήθηκε αποκλειστικά από έναν εξειδικευμένο γυναικολόγο στο 30,8% των γυναικών και από μια διεπιστημονική ομάδα (χειρουργοί παχέος εντέρου και γυναικολόγοι) στο 69,2%. Τα κύρια δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ήταν συγκρίσιμα και στις δύο ομάδες. Οι κύριες ενδείξεις για εκτομή εντέρου στη γυναικολογική χειρουργική ήταν ο προχωρημένος καρκίνος των ωοθηκών και η ενδομητρίωση βαθιάς διείσδυσης. Εκτός από τις τυπικές γυναικολογικές χειρουργικές επεμβάσεις, εκτομήθηκαν συνολικά 135 εντερικά τμήματα. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στην κατανομή και τη συχνότητα των χειρουργικών τεχνικών που χρησιμοποιήθηκαν, το ποσοστό επιπλοκών, τον μέσο χρόνο νοσηλείας ή τη συχνότητα επανεπέμβασης. Συνεπώς, οι μελέτη οδηγείται στο συμπέρασμα πως οι ειδικευμένοι γυναικολόγοι χειρουργοί να είναι εξίσου αποτελεσματικοί στο χειρισμό κοινών εντερικών προβλημάτων, όπως μια ομάδα γυναικολόγων και χειρουργών παχέος εντέρου [149].

Υπογραμμίζεται πως περίπου το 15% των ασθενών με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών διαγιγνώσκονται με νόσο σταδίου IV. Η συνολική μέση επιβίωση ασθενών

σταδίου IV είναι 15-23 μήνες με εκτιμώμενη 5 ετή επιβίωση 20% [150]. Μια αναδρομική μελέτη 360 ασθενών με νόσο σταδίου IV που υποβλήθηκαν αρχικά σε χειρουργείο και έλαβαν στη συνέχεια χημειοθεραπεία (6 κύκλους ενδοφλέβιας χημειοθεραπείας με πλατινούχο σκεύασμα και ταξάνη), έδειξε πως ασθενείς με μικροσκοπική υπολειπόμενη νόσο μετά το χειρουργείο είχαν καλύτερη πρόγνωση, ενώ ασθενείς με υπολειπόμενη νόσο 0,1-1cm και αυτοί με 1-5cm είχαν παρόμοια [151].

4.3 Αντιμετώπιση και θεραπεία

4.3.1 Χειρουργική

4.3.1.1 Χειρουργική αντιμετώπιση χαμηλού σταδίου πρωτοπαθούς νόσου

Ο σκοπός του χειρουργείου σε χαμηλού σταδίου (early) καρκίνο των ωοθηκών είναι η αφαίρεση του όγκου αφενός και η πραγματοποίηση επαρκούς σταδιοποίησης. Στόχος αυτής της διαδικασίας είναι η απόκτηση προγνωστικών πληροφοριών, ικανών να καθορίσουν την αναγκαιότητα όποιας επικουρικής χημειοθεραπείας [152]. Η διάγνωση μπορεί να έχει γίνει προεγχειρητικά, ενώ δεν είναι σπάνιες οι περιπτώσεις όπου ο όγκος μπορεί να είναι τυχαίο εύρημα. Η ακριβής χειρουργική σταδιοποίηση είναι σημαντική, καθώς μπορεί να αποκαλύψει κρυφή προχωρημένη νόσο. Αναλόγως του ιστολογικού βαθμού κακοήθειας και του ιστολογικού υπότυπου, $\leq 30\%$ των ασθενών με εμφανώς χαμηλού σταδίου επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, θα αλλάξουν στάδιο της νόσου (upstaged) μετά από ενδελεχή χειρουργική σταδιοποίηση [152]. Σε μια μελέτη με 96 ασθενείς χωρίς μεγάλο φορτίο νόσου και με νόσο η οποία περιοριζόταν στη μια μόνο ωοθήκη, φάνηκε πως σε 15% των ασθενών υπήρχε μικροσκοπική διήθηση των λεμφαδένων. Ανάμεσα σε αυτούς το 50% είχε θετικούς πυελικούς λεμφαδένες, το 36% είχε θετικούς παρα-αορτικούς και το 14% είχε και πυελικούς και παρααορτικούς θετικούς. Όλοι οι ασθενείς είχαν νόσο υψηλού βαθμού κακοήθειας (grade 3) [153].

Σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη με πλήρη-συστηματική λεμφαδενεκτομή, σε ασθενείς με νόσο η οποία μακροσκοπικά περιοριζόταν στην πύελο, διαπιστώθηκαν θετικοί λεμφαδένες στο 22% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε συστηματική λεμφαδενεκτομή σε σχέση με το 9% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε δειγματοληπτική αφαίρεση λεμφαδένων. Αν και παρατηρήθηκε μια τάση για βελτίωση του διαστήματος χωρίς εξέλιξη της νόσου (progression free survival - PFS) καθώς και της συνολικής επιβίωσης (overall survival - OS) στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό σε σχέση με τους ασθενείς με δειγματοληπτική αφαίρεση λεμφαδένων, η μελέτη δεν είχε τη στατιστική ισχύ για να οδηγήσει σε κάποιο ασφαλές συμπέρασμα [154]. Επομένως στην παρούσα φάση δεν

υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία που να υποστηρίζουν πως ο πλήρης λεμφαδενικός καθαρισμός από μόνος του, επηρεάζει την επιβίωση. Μεγάλοι λεμφαδένες πρέπει να αφαιρούνται, έτσι ώστε να αφαιρεθεί όλη η μακροσκοπικά εμφανής υπολειπόμενη νόσος. Επαρκές χειρουργείο, χωρίς διατήρηση της γονιμότητας, περιλαμβάνει τη λήψη περιτοναϊκών εκπλυμάτων, τα οποία ιδανικά συλλέγονται πριν από τους χειρισμούς στον όγκο, αμφοτερόπλευρη σαλπινγο-ωοφορεκτομή, υστερεκτομή, πολλαπλές περιτοναϊκές βιοψίες από όλα τα κοιλιακά πεδία, επιπλεκτομή, αφαίρεση της σκωληκοειδούς απόφυσης (ειδικά αν πρόκειται για βλενώδη ιστολογικό τύπο) καθώς και λεμφαδενεκτομή παρα-αορτικών και πυελικών λεμφαδένων ως το ύψος των νεφρικών αγγείων [154].

Σε περίπτωση που η νόσος αφορά σε νέες γυναίκες και νόσο χαμηλού σταδίου, μπορεί να διενεργηθεί χειρουργείο διατήρησης γονιμότητας, μετά από ενημέρωση της ασθενούς για όποιους ενδεχόμενους κινδύνους κρύβονται πίσω από αυτή τη θεραπευτική επιλογή. Ασθενείς με στάδιο Ia ή Ic με ετερόπλευρη εντόπιση στη μια μόνο ωοθήκη, καλό ιστολογικό τύπο, θα μπορούσαν δυνητικά να υποβληθούν σε χειρουργείο διατήρησης γονιμότητας σε συνδυασμό μόνο με πλήρη χειρουργική σταδιοποίηση. Αυτό θα περιλάμβανε λεμφαδενικό καθαρισμό προκειμένου να αποκλεισθεί προχωρημένη νόσος [155]. Σε μεγάλες αναδρομικές μελέτες έχει φανεί πως ασθενείς με G3 νόσο ή σταδίου Ic με διαυγοκυτταρικό ιστολογικό τύπο, έχουν υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής. Ωστόσο, αυτός ο αυξημένος κίνδυνος αποδίδεται κατά κύριο λόγο στη μεγαλύτερη πιθανότητα εξω-ωοθηκικής διασποράς της νόσου που παρατηρείται σε όγκους υψηλού βαθμού κακοήθειας (G3) παρά σε υψηλότερη συχνότητα υποτροπής στη διατηρημένη ωοθήκη [155]. Επομένως οι ασθενείς αυτές πρέπει να ενημερώνονται προσεκτικά για την πρόγνωση τους προκειμένου να κάνουν μια σοβαρή προσωπική επιλογή.

4.3.1.2 Χειρουργική αντιμετώπιση πρωτοπαθούς τοπικά προχωρημένου καρκίνου των ωοθηκών

Στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών, ο σκοπός είναι η πλήρης ογκομείωση της μακροσκοπικά ορατής νόσου, καθώς αυτή η πρακτική έχει δείξει να

συσχετίζεται με σημαντική αύξηση της συνολικής επιβίωσης αλλά και του διαστήματος χωρίς εξέλιξη της νόσου (OS και PFS αντίστοιχα) [156]. Προκειμένου να γίνει αυτό εφικτό απαιτείται μέγιστη χειρουργική προσπάθεια η οποία θα περιλαμβάνει αφαίρεση τμήματος του εντέρου, ενδελεχή έλεγχο της περιτοναϊκής κοιλότητας, εκτομή του διαφράγματος, αφαίρεση μεγάλων παρα-αορτικών λεμφαδένων και σπληνεκτομή. Συνεχώς αυξάνονται τα στοιχεία που υποστηρίζουν πως η εμπειρία και η εξειδίκευση του χειρουργού οδηγούν στη βέλτιστη ογκομείωση χωρίς παράλληλα να αυξάνεται η νοσηρότητα ως συνέπεια αυτής της πρακτικής [157]. Επομένως σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο συστήνεται η πραγματοποίηση χειρουργικής επέμβασης σε εξειδικευμένα κέντρα, με χειρουργούς εξοικειωμένους με την ανατομία της οπισθοπεριτοναϊκής περιοχής της πυέλου, ειδικά με την περιοχή εκείνη γύρω από τα αγγεία. Ως βέλτιστη ογκομείωση ορίζεται η ολική μακροσκοπική αφαίρεση του όγκου χωρίς υπολειπόμενη ορατή νόσο [157].

4.3.1.3 Χειρουργική αντιμετώπιση υποτροπιάζοντος καρκίνου ωοθηκών

Η αξία του ογκομειωτικού χειρουργείου σε υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών είναι αμφιλεγόμενη και δεν θεωρείται δεδομένη πρακτική, καθώς δεν έχει δείξει όφελος σε προοπτικές μελέτες. Σε αναδρομικές αναλύσεις, φαίνεται πως το χειρουργείο στην πρώτη υποτροπή σχετίζεται με όφελος επιβίωσης εφόσον μπορεί να επιτευχθεί πλήρης αφαίρεση του όγκου [158]. Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο στην υποτροπή, με τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα κριτήρια: πλήρη εκτομή του όγκου κατά το αρχικό χειρουργείο, καλή λειτουργική κατάσταση, απουσία ασκитικής συλλογής στην υποτροπή, είχαν την καλύτερη επιβίωση. Υπάρχουν στην παρούσα φάση δυο πολυκεντρικές προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες όπου αξιολογείται ο ρόλος του χειρουργείου στην υποτροπή. Η ευρωπαϊκή μελέτη, η DESKTOP III έχει κριτήρια ένταξης αντίστοιχα με τα παραπάνω, και όπως φαίνεται από τα πρώτα στοιχεία αναμένοντας τα δεδομένα συνολικής επιβίωσης, το χειρουργείο στην 1η υποτροπή μπορεί να αποτελεί επιλογή, σε επιλεγμένο πληθυσμό, με διάστημα από την τελευταία θεραπεία με βάση την πλατίνα, καθώς και καλή λειτουργική κατάσταση, ασκитική συλλογή <500ml και πλήρη ογκομείωση στο αρχικό χειρουργείο

(AGO-score). Η άλλη μελέτη GOG 213 συμπεριλαμβάνει και θεραπεία με bevacizumab στη χημειοθεραπεία και δεν καταδεικνύει όφελος επιβίωσης. Ο ρόλος δε του χειρουργείου στις επόμενες υποτροπές ως παρηγορική αντιμετώπιση είναι ακόμα πιο ασαφής [159].

4.3.2 Χημειοθεραπεία

4.3.2.1 *Επικουρική χημειοθεραπεία χαμηλού σταδίου νόσου*

Σε μετα-ανάλυση της Cochrane [160] πέντε (5) μεγάλων προοπτικών κλινικών μελετών (4 στις 10 με χημειοθεραπεία βασισμένη στην πλατίνα) έδειξαν πως η χημειοθεραπεία είναι πιο ωφέλιμη από την παρακολούθηση σε ασθενείς με χαμηλού σταδίου καρκίνο των ωοθηκών. Ασθενείς που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία βασισμένη στην πλατίνα, είχαν καλύτερη συνολική επιβίωση - OS (σχετικός κίνδυνος (HR) 0.71; 95% confidence interval (CI) 0.53–0.93) σε σχέση με ασθενείς που δεν έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία. Αν και τα δυο τρίτα (2/3) των ασθενών στις δυο (2) μεγαλύτερες μελέτες ήταν υποσταδιοποιημένα (suboptimally), ακόμα και ασθενείς καλά σταδιοποιημένες ωφελήθηκαν. Η μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών της ICON 1 μελέτης επιβεβαίωσε το όφελος από τη χορήγηση της επικουρικής χημειοθεραπείας, ειδικά στις ασθενείς εκείνες με μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής. Επομένως, η επικουρική χημειοθεραπεία πρέπει να δίνεται τόσο σε υποσταδιοποιημένες ασθενείς όσο και σε καλά σταδιοποιημένες ασθενείς με μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής [160].

Ωστόσο, η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας παραμένει αμφιλεγόμενο θέμα. Υπήρξε μόνο μια τυχαιοποιημένη μελέτη (GOG 157), η οποία έδειξε πως έξι κύκλοι χημειοθεραπείας με carboplatin και paclitaxel δε σχετίστηκαν με καλύτερο PFS ή OS αλλά με μεγαλύτερη τοξικότητα σε σχέση με τρεις (3) κύκλους χημειοθεραπείας. Δεν υπάρχουν δεδομένα να υποστηρίξουν πως η προσθήκη paclitaxel στη carboplatin υπερέχει έναντι της carboplatin μόνη της [161]. Κάποιοι θεωρούν πως ο διαχωρισμός των ασθενών σε δυο (2) κατηγορίες ανάλογα με το στάδιο κατά FIGO σε Ic και στάδιο

II–IV είναι λανθασμένος- πλασματικός, και διαλέγουν συνδυασμένη χημειοθεραπεία για ασθενείς σταδίου Ic. Ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν το όφελος της συνδυασμένης χημειοθεραπείας σε αυτές τις ασθενείς, οπότε η χορήγηση μονοθεραπείας με carboplatin σε όλες τις ασθενείς με ενδιαμέσου και υψηλού κινδύνου νόσο σταδίου I θεωρείται δικαιολογημένη επιλογή [161].

4.3.2.2 Πρώτης γραμμής χημειοθεραπεία για επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών

Ο κίνδυνος υποτροπής της νόσου που επεκτείνεται πέρα από τις ωοθήκες, είναι σημαντικός, με αποτέλεσμα να θεωρείται σκόπιμη η χορήγηση μετεγχειρητικής επικουρικής χημειοθεραπείας σε όλες τις ασθενείς σταδίου II–IV κατά FIGO. Η συνήθης χημειοθεραπεία που χρησιμοποιείται είναι ο συνδυασμός paclitaxel 175 mg/m² and carboplatin AUC 6 με τα δύο φάρμακα χορηγούμενα ενδοφλεβίως κάθε τρεις (3) εβδομάδες. Αυτός ο συνδυασμός αποτελεί τη βασική (standard) χημειοθεραπεία για πάνω από 15 χρόνια, ενώ κλινικές μελέτες της τελευταίας δεκαετίας όπου προστέθηκε και τρίτο φάρμακο, όπως η μεγάλη από τη Gynaecologic Cancer Inter Group (GCIG) ICON-5/GOG 182 μελέτη [162], δεν έδειξαν όφελος ούτε στο PFS ούτε στην OS στις ασθενείς που έλαβαν και το τρίτο φάρμακο (bevacizumab). Ο συνδυασμός επίσης cisplatin και paclitaxel είναι το ίδιο αποτελεσματικός, αλλά περισσότερο τοξικός και λιγότερο βολικός στη χορήγηση. Συνήθως χορηγούνται έξι (6) κύκλοι χημειοθεραπείας, ενώ δεν υπάρχουν δεδομένα να υποστηρίζουν πως περισσότεροι κύκλοι χημειοθεραπείας σχετίζονται με καλύτερο αποτέλεσμα [163].

Για τις ασθενείς που εμφανίζουν αλλεργία ή δεν ανέχονται καλά την paclitaxel, ο συνδυασμός docetaxel-carboplatin ή pegylated liposomal doxorubicin (PLD)-carboplatin μπορεί να θεωρηθούν ως εναλλακτικές, βάσει δυο (2) τυχαιοποιημένων μελετών όπου έδωσαν παρόμοια αποτελεσματικότητα [164,165]. Εναλλακτικά σχήματα χορήγησης paclitaxel και χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα συμπεριλαμβάνουν την ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση και σχήματα εντατικοποιημένης δόσης (dose-dense). Η ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία έχει τέτοιο φαρμακοκινητικό υπόβαθρο ώστε να χορηγείται μέρος της χημειοθεραπείας (και ειδικά το πλατινούχο σκεύασμα) μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα μέσω καθετήρα. Μια τυχαιοποιημένη

κλινική μελέτη από τη GOG (GOG-172) έδειξε όφελος τόσο στο PFS όσο και στο OS μετά τη χορήγηση σχήματος που περιλάμβανε ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση cisplatin τη 2^η μέρα, ενδοφλέβια χορήγηση paclitaxel την 1^η ημέρα, αλλά και ενδοπεριτοναϊκή έγχυση paclitaxel την 8^η ημέρα. Το όφελος επιβίωσης από την ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση χημειοθεραπείας επιβεβαιώθηκε και από μετα-ανάλυση 5 κλινικών μελετών [166]. Βάσει των παραπάνω δεδομένων η ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία, θεωρείται επιλογή σε ασθενείς με μικρό υπολειπόμενο (<1 cm) ή καθόλου υπολειπόμενο όγκο μετά το χειρουργείο. Ωστόσο αυτή η θεραπεία δεν θεωρείται βασική στις περισσότερες χώρες λόγω της μεγαλύτερης τοξικότητας και στη δυσκολία χορήγηση ολοκληρωμένης προσχεδιασμένης χημειοθεραπείας. Η απουσία από τις προηγούμενες μελέτες, σκέλους σύγκρισης με τη standard ενδοφλέβια χημειοθεραπεία, δημιουργεί περαιτέρω σκεπτικισμό και πολλοί κλινικοί θεωρούν ακόμα την ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία ως πειραματική στο πλαίσιο τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών πολλές από τις οποίες βρίσκονται σε εξέλιξη. Εντατικοποιημένο σχήμα χορήγησης, προκειμένου να βελτιωθεί η αποτελεσματικότητα της paclitaxel, έχει επίσης δοκιμαστεί στον καρκίνο των ωοθηκών. Μια ιαπωνική μελέτη (NOVEL-JGOG 3062) συνέκρινε 3βδόμαδο σχήμα paclitaxel και carboplatin με την ίδια δόση carboplatin (AUC 6) κάθε τρεις (3) εβδομάδες και paclitaxel χορηγούμενη εβδομαδιαία σε δόση 80 mg/m² [167,168].

Σημαντικά οφέλη τόσο σε PFS όσο και σε OS έχουν φανεί στα τρία (3) χρόνια, ενώ πρόσφατη επανεκτίμηση με μεγαλύτερη παρακολούθηση, επιβεβαίωσε το όφελος σε γυναίκες με μικρό όγκο και υπολειπόμενη μάζα >2 cm. Ωστόσο το 36% των ασθενών σταμάτησε πρόωρα τη χημειοθεραπεία λόγω παρενεργειών και κυρίως μυελοτοξικότητας. Αυτή ενδεχομένως η μελέτη θα μπορούσε να αποτελέσει μελέτη αλλαγής πρακτικής, αλλά υπάρχει η πιθανότητα αυτό το όφελος να αποτελεί τυχαίο γεγονός λόγω διαφορών φαρμακογενομικής ανάμεσα σε Γιαπωνέζους και Καυκάσιους, οπότε τα αποτελέσματα πρέπει να επιβεβαιωθούν με περαιτέρω κλινικές μελέτες σε Καυκάσιους [169]. Η μελέτη της GOG 262 η οποία σύγκρινε αντίστοιχα την εβδομαδιαία έναντι της 3βδόμαδης paclitaxel δεν κατάφερε τελικά να επιδείξει διαφορά στο PFS, ενώ αντίστοιχα αναμένονται τα αποτελέσματα της ICON 8 (NCT01654146). Ελλείψει επιβεβαιωτικών δεδομένων, η εντατικοποιημένη χορήγηση

paclitaxel μπορεί να θεωρηθεί μια επιλογή, όχι όμως δεδομένη θεραπευτική επιλογή [169].

4.3.2.3 Στοχευμένη θεραπεία

Η αγγειογένεση, είναι βασικό στοιχείο της ογκογένεσης του καρκίνου ωοθηκών. Δυο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες (GOG-218 και ICON-7) εξέτασαν την προσθήκη bevacizumab στο συνδυασμό paclitaxel και carboplatin στην πρώτη γραμμή θεραπείας [170, 171]. Το bevacizumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει το VEGF (vascular endothelial growth factor). Και στις δυο μελέτες οι ασθενείς στο πειραματικό σκέλος έλαβαν bevacizumab ενδοφλεβίως κάθε τρεις εβδομάδες κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από μια περίοδο συντήρησης με το ίδιο δοσολογικό σχήμα bevacizumab. Στη GOG-218 συμπεριλήφθηκε ένα δεύτερο πειραματικό σκέλος με bevacizumab με χημειοθεραπεία, ακολουθούμενη από συντήρηση με placebo. Υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις δύο μελέτες, στις χορηγούμενες δόσεις (7.5 mg/kg στην ICON-7 έναντι 15 mg/kg στη GOG-218), στη διάρκεια χορήγησης (12 μήνες στην ICON-7 έναντι 15 μηνών στη GOG-218) και στα χαρακτηριστικά των ασθενών (η GOG-218 συμπεριλάμβανε μόνο ασθενείς σταδίου III-IV και μακροσκοπικά εμφανή υπολειπόμενη νόσο μετά από το χειρουργείο, ενώ η ICON-7 συμπεριλάμβανε επίσης ασθενείς υψηλού κινδύνου-χαμηλού σταδίου-high-risk early stage-και ασθενείς με πιο προχωρημένο στάδιο αλλά χωρίς εμφανή μακροσκοπικά υπολειπόμενη νόσο μετά από χειρουργείο). Και οι δύο (2) μελέτες πέτυχαν το πρωτεύον καταληκτικό τους σημείο, το οποίο ήταν το PFS για τα δυο (2) σκέλη με συντήρηση με bevacizumab. Στην ICON-7 μεγαλύτερο όφελος παρατηρήθηκε στον πληθυσμό υψηλού κινδύνου, δηλαδή στις ασθενείς με νόσο σταδίου III-IV και υπολειπόμενη νόσο >1 cm. Σε ενδιάμεση ανάλυση η συνολική επιβίωση αυξήθηκε σε αυτή την ομάδα ασθενών. Στη GOG-218 δεν παρατηρήθηκε όφελος επιβίωσης, γεγονός που επιβεβαιώθηκε και από τα πιο ώριμα δεδομένα από την ICON-7 [172]. Το bevacizumab έχει πάρει έγκριση από τον EMA (European Medicines Agency) στα 15 mg/kg, με carboplatin και paclitaxel για διάστημα ≤15 μηνών ή μέχρι την πρόοδο της νόσου. Μερικοί κλινικοί περιορίζουν τη χρήση του σε ασθενείς υψηλού

κινδύνου, με χαρακτηριστικά παρόμοια με τους ασθενείς της ICON-7, ενώ άλλοι χρησιμοποιούν το φάρμακο στην εγκεκριμένη του δόση βάσει ενδείξεως ή σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα νόσο. Η προσθήκη bevacizumab συνίσταται σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο ωοθηκών με φτωχούς προγνωστικούς παράγοντες όπως είναι οι ασθενείς σταδίου IV ή οι ασθενείς στους οποίους δεν έχει επιτευχθεί η βέλτιστη κυτταρομείωση όπως ορίζονται στην ICON-7. Το bevacizumab πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με paclitaxel ή carboplatin με διάρκεια θεραπείας ένα χρόνο. Μελέτες με άλλους αντι-αγγειογενετικούς παράγοντες και παρατεινόμενη χορήγηση είναι σε εξέλιξη [172].

4.3.2.4 Αξιολόγηση της απάντησης στη χημειοθεραπεία

Καθώς το CA 125 είναι αυξημένο στους περισσότερους ασθενείς με προχωρημένη νόσο, οι διαδοχικές μετρήσεις του είναι ένας χρήσιμος δείκτης εκτίμησης της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία (εφόσον βέβαια η νόσος αυτή παράγει CA 125 και ο τελευταίος είναι αντιπροσωπευτικός αντίστοιχα του φορτίου της νόσου). Όπου υπάρχει ορατή νόσος σε αξονική τομογραφία κατά την έναρξη της χημειοθεραπείας, μπορεί να αξιολογηθεί μετά από τη χορήγηση κάποιων σχημάτων (συνήθως μετά από χορήγηση των μισών από τους προγραμματισμένους αρχικά κύκλους) [172]. Αξονική πρέπει να διενεργείται πριν από ενδιάμεσο ογκομειωτικό χειρουργείο ή στο τέλος της πρώτης γραμμής χημειοθεραπείας, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η έκταση της νόσου. Εάν το CA 125 δεν φτάσει σε φυσιολογικά επίπεδα πριν από το τέλος της χημειοθεραπείας ή εάν υπάρχει υπολειπόμενη νόσος στις αξονικές, η έκταση-κατάσταση της νόσου θα θεωρηθεί ως μερική ανταπόκριση (PR partial response) στην χημειοθεραπεία [173].

4.3.2.5 Χημειοθεραπεία σε υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών

Παρά τη βέλτιστη χειρουργική ογκομείωση και τη χορήγηση πρώτης γραμμής χημειοθεραπείας με paclitaxel-carboplatin, ~70% των ασθενών θα υποτροπιάσουν μέσα στα τρία πρώτα χρόνια. Η πρόγνωση και η πιθανότητα απάντησης σε δεύτερης γραμμής

χημειοθεραπεία και σε επόμενες γραμμές χημειοθεραπείας εξαρτάται κυρίως από το διάστημα ελεύθερο νόσου μετά από την τελευταία δόση της προηγούμενης χημειοθεραπείας. Η συνθήκη αυτή αφορά κυρίως την απάντηση σε επαναχορήγηση πλατινούχου σκευάσματος, αλλά πιθανότατα βρίσκει εφαρμογή και σε θεραπείες με μη πλατινούχα σκευάσματα [174].

Μια κατηγοριοποίηση πρόσφατα ενημερωμένη (GCIG 4th Ovarian Cancer Consensus Meeting) ορίζει ως πλατινο-άντοχη (platinum-refractory) τη νόσο, η οποία εξελίσσεται υπό χημειοθεραπεία με πλατίνα ή μέσα σε τέσσερις (4) εβδομάδες μετά από την τελευταία δόση, πλατινο- ανθεκτική (platinum-resistant) νόσο που εξελίσσεται μέσα σε έξι (6) μήνες μετά από χημειοθεραπεία βασισμένη στην πλατίνα, μερικώς πλατινο-ευαίσθητη (partially platinum-sensitive) τη νόσο αυτή που εξελίσσεται μέσα σε 6-12 μήνες και πλατινοευαίσθητη (platinum-sensitive) τη νόσο που εξελίσσεται σε διάστημα μεγαλύτερο των 12 μηνών [175]. Ο όρος πλατινο-άντοχη και πλατινο-ανθεκτική αναφέρεται σε νόσο η οποία έχει υποτροπιάσει μετά από μια ή πολλές γραμμές χημειοθεραπείας. Η βιολογική συμπεριφορά του όγκου σε αυτές τις κατηγορίες ποικίλλει με διαφορετικό ρυθμό ανάπτυξης και διαφορετικά συμπτώματα, απαιτώντας πιθανότατα διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση. Η θεραπεία ασθενών με πλατινο-ανθεκτική και πλατινο-άντοχη νόσο πρέπει να εστιάζεται στην ποιότητα ζωής και στον έλεγχο των συμπτωμάτων της νόσου. Οι ασθενείς οι οποίες ανήκουν σε αυτό τον πληθυσμό, έχουν φτωχή πρόγνωση και μικρή αναμενόμενη συνολική επιβίωση (OS συνήθως <12 μηνών). Τέσσερα διαφορετικά σκευάσματα, εβδομαδιαία ή 3βδόμαδη paclitaxel, topotecan, λιποσωμιακή δοξορουβικίνη PLD και gemcitabine έχουν δείξει αποτελεσματικότητα σε μελέτες φάσης III, με συνολική ανταπόκριση (response rates) όχι >15% και διάμεσο PFS 3–4 μηνών. Περιστασιακά, πλατινούχα σκευάσματα συνεχίζουν να χρησιμοποιούνται και σε νόσο πλατινο-ανθεκτική σε τατικοποιημένα σχήματα δόσεων. Ωστόσο, καθώς κανένα φάρμακο δεν έχει αποδειχθεί να υπερέχει του άλλου, η επιλογή της θεραπείας πρέπει να στηρίζεται στο προφίλ τοξικότητας, στην κλινική κατάσταση του ασθενούς και την ευκολία στη χορήγηση του σκευάσματος. Τυχαιοποιημένες μελέτες συνδυαστικής χημειοθεραπείας δεν έδειξαν όφελος σε αυτό τον πληθυσμό, παρά μόνο αυξημένη τοξικότητα. Αντίθετα, η διαδοχική μονοθεραπεία είναι η συνιστώμενη προσέγγιση για αυτές τις ασθενείς. Για τις ασθενείς με υποτροπή

σε διάστημα μεγαλύτερο των έξι (6) μηνών και ειδικότερα σε διάστημα μεγαλύτερο των δώδεκα (12) μηνών, διπλέτα χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων με βάση την carboplatin είναι η θεραπεία εκλογής. Σε μελέτες που αφορούσαν την τελευταία υποομάδα ασθενών, όπου συγκρίθηκε η χορήγηση της carboplatin ως μονοθεραπεία σε σύγκριση με συνδυασμό carboplatin μαζί με paclitaxel, gemcitabine ή ανθρακυκλίνη, φάνηκε βελτίωση του PFS με όλους τους συνδυασμούς. Ωστόσο, όφελος επιβίωσης φάνηκε μόνο στο συνδυασμό carboplatin-paclitaxel (ICON 4/OVAR 2.2) [176]. Επιπλέον η μελέτη CALYPSO έδειξε πως ο συνδυασμός carboplatin-PLD (λιποσωμιακή δοξορουβικίνη) δεν ήταν κατώτερος του συνδυασμού paclitaxel-carboplatin σε ό,τι αφορά το PFS, ωστόσο ήταν πιο καλά ανεκτός λόγω μικρής επίπτωσης αλωπεκίας, νευροπάθειας, αρθραλγιών και λιγότερων αντιδράσεων υπερευαισθησίας [177]. Επομένως, η επιλογή μεταξύ των διαφορετικών συνδυασμών με πλατινούχο σκεύασμα πρέπει να βασίζεται στο προφίλ τοξικότητας και στην ευκολία χορήγησης. Πολλές θεραπευτικές επιλογές υπάρχουν για τις ασθενείς με πλατινοευαίσθητη υποτροπή, οπότε και μπορούν να επιλεγθούν διαφορετικοί συνδυασμοί, οι περισσότεροι από τους οποίους περιλαμβάνουν την πλατίνα, ωστόσο στην υποομάδα της μερικής πλατινο-ευαισθησίας, όφελος επιβίωσης φάνηκε στη μελέτη OVA-301 με το συνδυασμό trabectedin και PLD έναντι της μονοθεραπείας με PLD [178]. Έχει προταθεί, ως εξήγηση αυτού του οφέλους, η επαναφορά της πλατινοευαισθησίας από την πλασματική παράταση του διαστήματος εκτός πλατίνας.

Η παραπάνω υπόθεση ερευνάται σε δυο προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες που είναι σε εξέλιξη. Το bevacizumab έχει φανεί να βελτιώνει το PFS στον υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών σε δυο (2) τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης III. Η πρώτη (OCEANS trial) περιλάμβανε ασθενείς με μετρήσιμη υποτροπιάζουσα νόσο μετά από πρώτης γραμμής χημειοθεραπεία και διάστημα εκτός πλατίνας μεγαλύτερο από έξι (6) μήνες. Όλες οι ασθενείς έλαβαν συνδυασμό carboplatin και gemcitabine σε συγκεκριμένη δόση και τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν bevacizumab (15 mg/kg) ή placebo κάθε 3 εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Η προσθήκη του bevacizumab στη χημειοθεραπεία αύξησε σημαντικά το PFS (HR 0.48, 95% CI 0.38–0.60) και προσέθεσε μια αύξηση του συνολικού ποσοστού ανταπόκρισης της τάξης του 21% (ORR 78.5% έναντι 57.4%, $P < 0.0001$) [178]. Πιο ώριμη-πρόσφατη ανάλυση

επιβίωσης δεν έδωσε επιπλέον όφελος επιβίωσης, πιθανόν λόγω του μεγάλου ποσοστού εναλλαγών (41% των ασθενών στο σκέλος σύγκρισης πέρασαν στο σκέλος με το bevacizumab σε κάποια φάση προόδου της νόσου). Ωστόσο το bevacizumab σε συνδυασμό με αυτή τη χημειοθεραπεία πήρε έγκριση από τον EMA για χορήγηση σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα πλατινο - ευαίσθητο καρκίνο των ωοθηκών, οι οποίες δεν έχουν λάβει στο παρελθόν bevacizumab. Η δεύτερη μελέτη (AURELIA) αφορούσε ασθενείς με πλατινο - ανθεκτική νόσο. Πρόκειται για μια επιλεγμένη ομάδα ασθενών που δεν είχαν λάβει περισσότερες από δυο (2) προηγούμενες γραμμές θεραπείας, δεν είχαν αποδεδειγμένη απόφραξη εντέρου ή νόσο στον ορογόνο του ορθοσιγμοειδούς. Οι ασθενείς έλαβαν χημειοθεραπεία βάσει της επιλογής του θεράποντος (εβδομαδιαία paclitaxel, PLD ή torotecan) και τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη bevacizumab ή όχι άλλης πρόσθετης θεραπείας, και στη συνέχεια έλαβαν bevacizumab ως συντήρηση μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Οι ασθενείς που έλαβαν bevacizumab είχαν μεγαλύτερο PFS (HR 0.48, 95% CI 0.38–0.60) και αύξηση του ποσοστού ανταπόκρισης υπολογιζόμενου βάσει των κριτηρίων RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) περίπου 15% (11.8% έναντι 27.3%). Ωστόσο εκκρεμούν ακόμα δεδομένα ποιότητας ζωής και συνολικής επιβίωσης [179].

Είναι σημαντικό να σημειωθεί πως παρόλο που μετά την χειρουργική επέμβαση, ο όγκος που είναι ορατός με γυμνό μάτι έχει αφαιρεθεί, είναι πολύ πιθανό μικροσκοπικά και μη ορατά καρκινικά κύτταρα να εξακολουθούν να παραμένουν. Αν αυτά δεν καταπολεμηθούν, θα οδηγήσουν πιθανότατα με τον καιρό σε υποτροπή της νόσου. Με στόχο της μείωσης της εν λόγω πιθανότητας, πραγματοποιείται η υπέρθερμη διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία (HIPEC). Πρόκειται για έκπλυση της περιτοναϊκής κοιλότητας με την χρήση χημειοθεραπευτικών παραγόντων σε πολύ υψηλές θερμοκρασίες που λαμβάνει χώρα μετά το τέλος της χειρουργικής επέμβασης [199]. Βασική προϋπόθεση εφαρμογής είναι να έχει προηγηθεί πλήρους ή σχεδόν πλήρους κυτταρομείωσης όγκου. Στόχος είναι να επιτευχθούν υψηλές τοπικές συγκεντρώσεις χημειοθεραπευτικών φαρμάκων στην περιτοναϊκή κοιλότητα, έτσι ώστε να μεγιστοποιηθεί η τοπική κυτταροτοξική δράση των φαρμάκων που επιτυγχάνεται μέσω της τοπικής διήθησης, αλλά και απορρόφηση αυτών από τις επιφανειακές κυτταρικές στοιβάδες του εσωτερικού της κοιλίας [200]. Το

σημαντικότερο πλεονέκτημα της HIPEC είναι ότι μέσω της υπερθέρμανσης ενισχύεται η απορρόφηση των φαρμάκων από τους ιστούς. Επίσης, περιορίζονται οι συστηματικές τοξικές παρενέργειες και επιπλοκές που δημιουργεί η κλασική χημειοθεραπεία [199, 200].

Η χημειοθεραπεία HIPEC υιοθετείται για διαφορετικά είδη καρκίνου. Αναφορικά με τον καρκίνο των ωοθηκών, η καταλληλότητα και η χρησιμότητα της εν λόγω τεχνικής συζητήθηκε για μεγάλο χρονικό διάστημα [201]. Μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων μιας μεγάλης τυχαιοποιημένης δοκιμής από τους van Driel et al. [202], η HIPEC εντάχθηκε στις κατευθυντήριες γραμμές του NCCN ως μια προαιρετική θεραπεία για μετά χειρουργικές επεμβάσεις. Ωστόσο, ο ρόλος και τα οφέλη της HIPEC στη θεραπεία του πρωτοπαθούς καρκίνου των ωοθηκών και του υποτροπιάζοντος καρκίνου των ωοθηκών είναι στην πραγματικότητα ακόμα υπό μελέτη. Το τελευταίο είναι απαραίτητο λόγω της ετερογένειας του πληθυσμού και των διαφορετικών φαρμάκων που χορηγούνται, αφού αυτή δεν επιτρέπει την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων [203]. Προς αυτή την κατεύθυνση είναι σημαντικό να γίνει αναφορά σε μια μεγάλη μετα-ανάλυση [203], στόχος της οποίας ήταν να εκτιμηθεί ο ρόλος της HIPEC για την αντιμετώπιση υποτροπιάζοντος καρκίνου των ωοθηκών. Σύμφωνα με τα κύρια αποτελέσματα, σε γυναίκες με υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών, η χρήση της HIPEC οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της συνολικής επιβίωσης στο ένα έτος σε σύγκριση με τις περιπτώσεις στις οποίες εφαρμόστηκαν πρωτόκολλα χωρίς HIPEC. Η βελτίωση της συνολικής επιβίωσης διατηρήθηκε σημαντική επίσης μετά από 2, 3 και 5 χρόνια αντίστοιχα. Συνεπώς, στη μελέτη υπογραμμίζεται η αποτελεσματικότητα της HIPEC στην παράταση της επιβίωσης ασθενών με υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών [203].

4.3.2.6 Νεοεπικουρική χημειοθεραπεία

Η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία (NACT), που ορίζεται ως η χορήγηση χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα πριν από τη χειρουργική επέμβαση για τη μείωση του μεγέθους του όγκου, θεωρείται μια εναλλακτική λύση για γυναίκες με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών προχωρημένου σταδίου [180,181]. Σύμφωνα με την

υπάρχουσα βιβλιογραφία, η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία σχετίζεται με υψηλό ποσοστό βέλτιστης κυτταροδιαβροχής του όγκου [182, 183], οδηγώντας στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών [184, 185]. Υποστηρίζεται ωστόσο πως η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία δεν βελτιώνει τη συνολική επιβίωση και την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε σύγκριση με την πρωτοπαθή χειρουργική αποσυμπίεση [180].

Συνεπώς τα προαναφερθέντα πλεονεκτήματα της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας για τη θεραπεία του προχωρημένου όγκου των ωοθηκών παραμένουν αμφιλεγόμενα. Προς αυτή την κατεύθυνση διεξάγεται μεγάλη μελέτη [186] για να εκτιμηθεί αν η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία είναι αποτελεσματικότερη από την πρωτογενή χειρουργική αποσυμπίεση του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών προχωρημένου σταδίου όσον αφορά τη βέλτιστη κυτταροαναγωγή, την περιεγχειρητική νοσηρότητα, τη θνησιμότητα και την ποιότητα ζωής [186].

Συμπεριλήφθηκαν τέσσερις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές στις οποίες συμμετείχαν 1.607 γυναίκες με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών προχωρημένου σταδίου. Σε σύγκριση με την πρωτογενή χειρουργική αποσυμπίεση, η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία παρείχε υψηλότερο ποσοστό πλήρους κυτταροαναγωγής, βέλτιστη κυτταροαναγωγή, αλλά δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην υπολειπόμενη νόσο. Η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία συσχετίστηκε με χαμηλότερη περιεγχειρητική νοσηρότητα, γαστρεντερικό συρίγγιο και χαμηλότερα ποσοστά μετεγχειρητικής θνησιμότητας εντός 28 ημερών. Επίσης συσχετίστηκε με βελτίωση της ποιότητας ζωής όσον αφορά την κόπωση, τη συναισθηματική και τη γνωστική λειτουργία σε 6μηνη παρακολούθηση σε σύγκριση με την πρωτογενή χειρουργική αποσυμπίεση. Συνεπώς, η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία σχετίζεται με ανώτερη βέλτιστη κυτταροαναγωγή, χαμηλότερη περιεγχειρητική νοσηρότητα, καθώς και μετεγχειρητική θνησιμότητα και καλύτερη ποιότητα ζωής. Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να επικεντρωθεί στη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της εν λόγω μεθόδου [186].

5. Συμπεράσματα

Ο καρκίνος των ωοθηκών αποτελεί μια από τις συνήθεις μορφές καρκίνου στο γυναικείο πληθυσμό και την κυριότερη αιτία θανάτου από γυναικολογικές δυσπλασίες. Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν να γίνει βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με τους καλοήθεις και κακοήθεις όγκους των ωοθηκών με έμφαση στη διάγνωση, την αντιμετώπιση και τη θεραπεία. Από την εργασία φανερώθηκε η μεγάλη ποικιλία καρκινωμάτων των ωοθηκών. Αναμφισβήτητα, η έγκαιρη διάγνωση είναι απαραίτητη για τη βελτίωση της έκβασης των ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών. Δυστυχώς, οι τρέχουσες μέθοδοι έγκαιρης ανίχνευσης δεν είναι πλήρως αποτελεσματικές για τον εντοπισμό καρκινωμάτων σε πρώιμα στάδια. Συνεπώς, υπάρχει ανάγκη για πρόσθετες προσπάθειες με στόχο τον εντοπισμό νέων δεικτών για έγκαιρη ανίχνευση, καθώς και με στόχο τη βελτίωση της πρόληψης και της ανίχνευσης της υποτροπής των όγκων. Η τυπική αντιμετώπιση και θεραπεία για τον καρκίνο των ωοθηκών είναι η χειρουργική επέμβαση, με στόχο την πλήρη εκτομή του όγκου, αλλά και η χημειοθεραπεία. Όπως προτείνεται από διάφορες κλινικές δοκιμές, επί του παρόντος εφαρμόζονται και άλλες θεραπευτικές μέθοδοι, βασισμένες τόσο σε τροποποιήσεις των τυπικών προσεγγίσεων όσο και σε νέες.

Υπογραμμίζεται ωστόσο πως λόγω του υψηλού επιπολασμού τους, η πλειοψηφία των προκλινικών και κλινικών μελετών αφορούν σε υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδη καρκινώματα. Υπάρχει, συνεπώς, ανάγκη για προσαρμοσμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις που να βασίζονται σε μεμονωμένα ιστολογικά και βιολογικά χαρακτηριστικά και να στοχεύουν σε λιγότερο συχνούς ιστολογικούς τύπους καρκινωμάτων.

Βιβλιογραφία

- [1]. Vander A, Sherman J, Human Physiology: The mechanisms of body function, 8th edition, McGraw Hill Inc, Επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης: Τσακόπουλος Μ, Γελαδάς Ν, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη, 2000.
- [2] Oktem O, Oktay, K. The ovary: anatomy and function throughout human life. *Annals NY Acad Sci.* 2008;1127:1-9.
- [3] Richards JS, Pangas SA. The ovary: basic biology and clinical implications. *J Clin Invest.* 2010;120(4):963-972. doi:10.1172/JCI41350.
- [4] Richards JS, Pangas SA. New insights into ovarian function. *Handb Exp Pharmacol.* 2010;(198):3-27. doi:10.1007/978-3-642-02062-9_1.
- [5] Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health.* 2019;11:287-299. Published 2019 Apr 30. doi:10.2147/IJWH.S197604.
- [6] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
- [7] Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006; 20: 207–25.
- [8] Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med.* 2017;14(1):9-32. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Herrinton LJ, Stanford JL, Schwartz SM, Weiss NS. Ovarian cancer incidence among Asian migrants to the United States and their descendants. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:1336–9.
- [12] Wei KR, Li YM, Zheng RS, Zhang SW, Liang ZH, Cen HS, et al. Ovary cancer incidence and mortality in China, 2011. *Chin J Cancer Res.* 2015;27:38–43.

- [13] Chornokur G, Amankwah EK, Schildkraut JM, Phelan CM. Global ovarian cancer health disparities. *Gynecol Oncol*. 2013;129(1):258–264. doi:10.1016/j.ygyno.2012.12.016.
- [14] Casagrande JT, Louie EW, Pike MC, Roy S, Ross RK, Henderson BE. Incessant ovulation" and ovarian cancer. *Lancet*. 1979;2:170–3.
- [15] Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst*. 1983;71:717–21.
- [16] 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(3):531-539. doi:10.1002/cncr.23956.
- [17] 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.
- [18] La Vecchia C. Epidemiology of ovarian cancer: a summary review. *Eur J Cancer Prev*. 2001; 10: 125–9.
- [19] D Farhud D, Zokaei S, Keykhaei M, Zarif Yeganeh M. Strong Evidences of the Ovarian Carcinoma Risk in Women after IVF Treatment: A Review Article. *Iran J Public Health*. 2019;48(12):2124-2132.
- [20] Jordan SJ, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Doherty JA, Rossing MA. Breast-feeding and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Causes Control*. 2012;23(6):919-927. doi:10.1007/s10552-012-9963-4.
- [21] 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.
- [22] Yancik R. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. *Cancer*. 1993 Jan 15;71(2 Suppl):517-23. doi: 10.1002/cncr.2820710205. PMID: 8420671.
- [23] Lalrinpuii E, Bhageerathy PS, Sebastian A, et al. Ovarian Cancer in Young Women. *Indian J Surg Oncol*. 2017;8(4):540-547. doi:10.1007/s13193-017-0680-z.
- [24] Jatoi A, Foster NR, Kalli KR, et al. Prior oral contraceptive use in ovarian cancer patients: assessing associations with overall and progression-free survival. *BMC Cancer*. 2015;15:711. Published 2015 Oct 15. doi:10.1186/s12885-015-1774-z.

- [25] Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpää J, Paavonen J, Pukkala E. Cancer risk in women using the levonorgestrel releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol.* 2014; 124: 292–9.
- [26] Upadhyay UD, Adhikary I, Richey C. New contraceptive choices. *Population Reports Series M, No. 19*, Baltimore, August 2005; p. 7–11,14–15.
- [27] Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 mcg/d and the copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. *Fertil Steril* 1994; 61:70–77.
- [28] French R, VanVliet H, Cowan F, et al. Hormonally impregnated intrauterine systems (IUSs) versus other forms of reversible contraceptives as effective methods of preventing pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3:CD001776.
- [29] Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. FFPRHC Guidance. The levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in contraception and reproductive health. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2004; 30:99–109.
- [30] D'Alessandro G, Frigerio M, Barra F, Costantini S, Gustavino C, Ferrero S. Systematic review and meta-analysis on the impact of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in reducing risk of ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021 May 9. doi: 10.1002/ijgo.13737. Epub ahead of print. PMID: 33969485.
- [31] Liu Y, Ma L, Yang X, et al. Menopausal Hormone Replacement Therapy and the Risk of Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:801. Published 2019 Dec 3. doi:10.3389/fendo.2019.00801.
- [32] 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.
- [33] Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, Ness R, Pearce CL, Pike MC, Rossing MA, Terry KL, Wu AH Australian Cancer S, et al. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocr Relat Cancer.* 2013; 20(2): 251–262.
- [34] Poorolajal J, Jenabi E, Masoumi SZ. Body mass index effects on risk of ovarian cancer: a meta- analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15(18): 7665–7671.

- [35] Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DS, Abar L, Vingeliene S, Vieira AR, Greenwood DC, Norat T. Anthropometric factors and ovarian cancer risk: a systematic review and nonlinear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer*. 2015; 136(8): 1888–1898.
- [36] Bae HS, Kim HJ, Hong JH, Lee JK, Lee NW, Song JY. Obesity and epithelial ovarian cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2014; 7: 41.
- [37] Bandera EV, Lee VS, Qin B, Rodriguez-Rodriguez L, Powell CB, Kushi LH. Impact of body mass index on ovarian cancer survival varies by stage. *Br J Cancer*. 2017;117(2):282-289. doi:10.1038/bjc.2017.162
- [38] Oppeneer SJ, Robien K. Tea consumption and epithelial ovarian cancer risk: a systematic review of observational studies. *Nutr Cancer*. 2011; 63: 817–26. 25.
- [39] 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.
- [40] Moorman PG, Jones LW, Akushevich L, Schildkraut JM. Recreational physical activity and ovarian cancer risk and survival. *Ann Epidemiol*. 2011;21(3):178-187. doi:10.1016/j.annepidem.2010.10.014.
- [41] Smith EM, Sowers MF, Burns TL. Effects of smoking on the development of female reproductive cancers. *J Natl Cancer Inst*. 1984; 73: 371–6.
- [42] Faber MT, Kjær SK, Dehlendorff C, Chang-Claude J, Andersen KK, Høgdall E, Webb PM, Jordan SJ et al. Ovarian Cancer Association Consortium. Cigarette smoking and risk of ovarian cancer: a pooled analysis of 21 case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2013 May;24(5):989-1004. doi: 10.1007/s10552-013-0174-4. Epub 2013 Mar 2. PMID: 23456270; PMCID: PMC3818570.
- [43] Camargo MC, Stayner LT, Straif K, et al. Occupational exposure to asbestos and ovarian cancer: a meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2011;119(9):1211-1217. doi:10.1289/ehp.1003283.
- [44] Yan-Hong, H., Jing, L., Hong, L. et al. Association between alcohol consumption and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis of prospective observational studies. *BMC Public Health*. 2015; 15, 223 (2015).
- [45] Robson M. The risk of ovarian cancer after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers. *The Women's Oncology Review*. 2005; 5. 163-164. 10.1080/14733400500178592.

- [46] 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.
- [47] Xiao X, Melton DW, Gourley C. Mismatch repair deficiency in ovarian cancer -- molecular characteristics and clinical implications. *Gynecol Oncol.* 2014 Feb;132(2):506-12. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.12.003. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24333356.
- [48] Takeda T, Tsuji K, Banno K, Yanokura M, Kobayashi Y, Tominaga E, Aoki D. Screening for Lynch syndrome using risk assessment criteria in patients with ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2018 May;29(3):e29. doi: 10.3802/jgo.2018.29.e29. Epub 2018 Jan 30. PMID: 29400022; PMCID: PMC5920216.
- [49] Nikolaidis C, Ming C, Pedrazzani C, van der Horst T, Kaiser-Grolimund A, Ademi Z, Bühler-Landolt R, Bürki N, Caiata-Zufferey M, Champion V, Chappuis PO, Kohler C, Erlanger TE, Graffeo R, Hampel H, Heinimann K, Heinzelmann-Schwarz V, Kurzeder C, Monnerat C, Northouse LL, Pagani O, Probst-Hensch N, Rabaglio M, Schoenau E, Sijbrands EJG, Tadorelli M, Urech C, Viassolo V, Wieser S, Katapodi MC; for the CASCADE Consortium. Challenges and Opportunities for Cancer Predisposition Cascade Screening for Hereditary Breast and Ovarian Cancer and Lynch Syndrome in Switzerland: Findings from an International Workshop. *Public Health Genomics.* 2018;21(3-4):121-132. doi: 10.1159/000496495. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30695780.
- [50] Yoon SH, Kim SN, Shim SH, Kang SB, Lee SJ. Bilateral salpingectomy can reduce the risk of ovarian cancer in the general population: A meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2016 Mar;55:38-46. doi: 10.1016/j.ejca.2015.12.003. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26773418.
- [51] Kommos S, Gilks C, du Bois A, et al. Ovarian carcinoma diagnosis: the clinical impact of 15 years of change. *Br J Cancer* 115, 993–999 (2016). <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.273>
- [52] Berek JS, Bast RC Jr. Nonepithelial Ovarian Cancer. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003.
- [53] De Leo A, Santini D, Ceccarelli C, Santandrea G, Palicelli A, Acquaviva G, Chiarucci F, Rosini F, Ravegnini G, Pession A, Turchetti D, Zamagni C, Perrone AM, De Iaco P, Tallini G, de Biase D. What Is New on Ovarian Carcinoma: Integrated Morphologic and Molecular Analysis Following the New 2020 World Health Organization Classification of Female Genital

Tumors. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Apr 14;11(4):697. doi: 10.3390/diagnostics11040697. PMID: 33919741; PMCID: PMC8070731.

[54] 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.

[55] Shahrzad E. WHO Classification of ovarian neoplasms. : Ovary General WHO classification 2003-2019, PathologyOutlines.com, Inc. Available in <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorwhoclassif.html>

[56] Mobeen S, Apostol R. Ovarian Cyst. [Updated 2020 Jul 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560541/>

[57] Jain KA. Sonographic spectrum of hemorrhagic ovarian cysts. *J Ultrasound Med*. 2002 Aug;21(8):879-86

[58] Killackey MA, Neuwirth RS. Evaluation and management of the pelvic mass: a review of 540 cases. *Obstet Gynecol*. 1988 Mar;71(3 Pt 1):319-22.

[59] Pradhan P, Thapa M. Dermoid Cyst and its bizarre presentation. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2014 Apr-Jun;52(194):837-44

[60] Seidman JD, Mehrotra A. Benign ovarian serous tumors: a re-evaluation and proposed reclassification of serous "cystadenomas" and "cystadenofibromas". *Gynecol Oncol*. 2005 Feb;96(2):395-401

[61] Mishra S, Yadav M, Walawakar SJ. Giant Ovarian Mucinous Cystadenoma Complicating Term Pregnancy. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2018 Mar-Apr;56(210):629-632

[62] Schultz KA, Harris AK, Schneider DT, et al. Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors. *J Oncol Pract*. 2016;12(10):940-946. doi:10.1200/JOP.2016.016261

[63] Kenda Suster N, Virant-Klun I. Presence and role of stem cells in ovarian cancer. *World J Stem Cells*. 2019;11(7):383-397. doi:10.4252/wjsc.v11.i7.383

[64] Glanc P, Salem S, Farine D. Adnexal masses in the pregnant patient: a diagnostic and management challenge. *Ultrasound Q*. 2008 Dec;24(4):225-40.

[65] Bottomley C, Bourne T. Diagnosis and management of ovarian cyst accidents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009 Oct;23(5):711-24

- [66] Schmeler KM, Mayo-Smith WW, Peipert JF, Weitzen S, Manuel MD, Gordinier ME. Adnexal masses in pregnancy: surgery compared with observation. *Obstet Gynecol.* 2005 May;105(5 Pt 1):1098-103.
- [67] Le T, Giede C. No. 230-Initial Evaluation and Referral Guidelines for Management of Pelvic/Ovarian Masses. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018 Mar;40(3):e223-e229
- [68] Wilkinson C, Sanderson A. Adnexal torsion -- a multimodality imaging review. *Clin Radiol.* 2012 May;67(5):476-83.
- [69] Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD006134
- [70] Heling KS, Chaoui R, Kirchmair F, Stadie S, Bollmann R. Fetal ovarian cysts: prenatal diagnosis, management and postnatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Jul;20(1):47-50.
- [71] Giuntoli RL, Vang RS, Bristow RE. Evaluation and management of adnexal masses during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2006 Sep;49(3):492-505.
- [72] Modesitt SC, Pavlik EJ, Ueland FR, DePriest PD, Kryscio RJ, van Nagell JR. Risk of malignancy in unilocular ovarian cystic tumors less than 10 centimeters in diameter. *Obstet Gynecol.* 2003 Sep;102(3):594-9.
- [73] WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Female Genital Tumours: WHO Classification of Tumours, 5th ed.*; IARC: Lyon, France, 2020; Volume 4.
- [74] Ahn, G.; Folkins, A.K.; McKenney, J.K.; Longacre, T.A. Low-grade serous carcinoma of the ovary: Clinicopathologic analysis of 52 invasive cases and identification of a possible noninvasive intermediate lesion. *Am. J. Surg. Pathol.* 2016, 40, 1165–1176.
- [75] Goulding EA, Simcock B, McLachlan J, van der Griend R, Sykes P. Low-grade serous ovarian carcinoma: A comprehensive literature review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2020;60(1):27-33.
- [76] Vang R, Shih IeM, Kurman RJ. Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms. *Histopathology.* 2013 Jan;62(1):44-58. doi: 10.1111/his.12046. PMID: 23240669.
- [77] Riska A, Martinsen JI, Kjaerheim K, Lynge E, Sparen P, Tryggvadottir L, et al. Occupation and risk of primary Fallopian tube carcinoma in Nordic countries. *Int J Cancer.* 2012;131(1):186–92.

- [78] Aziz S, Kuperstein G, Rosen B, Cole D, Nedelcu R, McLaughlin J, et al. A genetic epidemiological study of carcinoma of the fallopian tube. *Gynecol Oncol.* 2001;80(3):341–5.
- [79] Mommers M, Schouten LJ, Goldbohm RA, Van Den Brandt PA. Dairy consumption and ovarian cancer risk in the Netherlands Cohort Study on diet and cancer. *Br J Cancer.* 2006;94(1):165–70.
- [80] Santandrea, G.; Piana, S.; Valli, R.; Zanelli, M.; Gasparini, E.; De Leo, A.; Mandato, V.D.; Palicelli, A. Immunohistochemical Biomarkers as a Surrogate of Molecular Analysis in Ovarian Carcinomas: A Review of the Literature. *Diagnostics* 2021, 11, 199.
- [81] Cheasley, D.; Nigam, A.; Zethoven, M.; Hunter, S.; Etemadmoghadam, D.; Semple, T.; Allan, P.; Carey, M.S.; Fernandez, M.L.; Dawson, A.; et al. Genomic analysis of low-grade serous ovarian carcinoma to identify key drivers and therapeutic vulnerabilities. *J. Pathol.* 2021, 253, 41–54.
- [82] Lisio MA, Fu L, Goyeneche A, Gao ZH, Telleria C. High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4):952. Published 2019 Feb 22.
- [83] Ahmed AA, Etemadmoghadam D, Temple J, et al. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. *J Pathol.* 2010;221(1):49-56.
- [84] Clement Ph, Young R. Atlas of Gynecologic Surgical Pathology 3rd edition 2014 Elsevier.
- [85] Hughes-Davies L, Huntsman D, Ruas M, Fuks F, Bye J, Chin S, et al. EMSY Links the BRCA2 Pathway. *Cell.* 2003;115(5):523–35.
- [86] Nakayama K, Nakayama N, Kurman RJ, Cope L, Pohl G, Samuels Y, et al. Sequence mutations and amplification of PIK3CA and AKT2 genes in purified ovarian serous neoplasms. *Cancer Biol Ther.* 2006;5(7):779–85.
- [87] Moro F, Magoga G, Pasciuto T, Mascilini F, Moruzzi MC, Fischerova D, Savelli L, Giunchi S, Mancari R, Franchi D, Czekierdowski A, Froyman W, Verri D, Epstein E, Chiappa V, Guerriero S, Zannoni GF, Timmerman D, Scambia G, Valentin L, Testa AC. Imaging in gynecological disease (13): clinical and ultrasound characteristics of endometrioid ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Oct;52(4):535-543. doi: 10.1002/uog.19026. PMID: 29418038.
- [88] Sainz de la Cuesta, R.; Eichhorn, J.H.; Rice, L.W.; Fuller, A.F.; Nikrui, N.; Goff, B.A. Histologic transformation of benign endometriosis to early epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 1996, 60, 238–244.

- [89] Jiang, X.; Morland, S.J.; Hitchcock, A.; Thomas, E.J.; Campbell, I.G. Allelotyping of endometriosis with adjacent ovarian carcinoma reveals evidence of a common lineage. *Cancer Res.* 1998, 58, 1707–1712.
- [90] Matias-Guiu, X.; Stewart, C.J.R. Endometriosis-associated ovarian neoplasia. *Pathology* 2018, 50, 190–204.
- [91] Cybulska, P.; Paula, A.D.C.; Tseng, J.; Leitao, M.M.; Bashashati, A.; Huntsman, D.G.; Nazeran, T.M.; Aghajanian, C.; Abu-Rustum, N.R.; DeLair, D.F.; et al. Molecular profiling and molecular classification of endometrioid ovarian carcinomas. *Gynecol. Oncol.* 2019, 154, 516–523
- [92] Hollis, R.L.; Thomson, J.P.; Stanley, B.; Churchman, M.; Meynert, A.M.; Rye, T.; Bartos, C.; Iida, Y.; Croy, I.; Mackean, M.; et al. Molecular stratification of endometrioid ovarian carcinoma predicts clinical outcome. *Nat. Commun.* 2020, 11, 4995
- [93] De Leo, A.; de Biase, D.; Lenzi, J.; Barbero, G.; Turchetti, D.; Grillini, M.; Ravegnini, G.; Angelini, S.; Zamagni, C.; Coluccelli, S.; et al. ARID1A and CTNNB1/ β -Catenin Molecular Status Affects the Clinicopathologic Features and Prognosis of Endometrial Carcinoma: Implications for an Improved Surrogate Molecular Classification. *Cancers* 2021, 13, 950
- [94] Dondi, G.; Coluccelli, S.; De Leo, A.; Ferrari, S.; Gruppioni, E.; Bovicelli, A.; Godino, L.; Coadă, C.A.; Morganti, A.G.; Giordano, A.; et al. An Analysis of Clinical, Surgical, Pathological and Molecular Characteristics of Endometrial Cancer According to Mismatch Repair Status. A Multidisciplinary Approach. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 7188.
- [95] Wu, R.C.; Ayhan, A.; Maeda, D.; Kim, K.R.; Clarke, B.A.; Shaw, P.; Chui, M.H.; Rosen, B.; Shih, I.M.; Wang, T.L. Frequent somatic mutations of the telomerase reverse transcriptase promoter in ovarian clear cell carcinoma but not in other major types of gynaecological malignancy. *J. Pathol.* 2014, 232, 473–481
- [96] Pierson, W.E.; Peters, P.N.; Chang, M.T.; Chen, L.M.; Quigley, D.A.; Ashworth, A.; Chapman, J.S. An integrated molecular profile of endometrioid ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2020, 157, 55–61.
- [97] Maeda D, Shih IM. Pathogenesis and the role of ARID1A mutation in endometriosis-related ovarian neoplasms. *Adv Anat Pathol.* 2013;20(1):45-52.
- [98] McConechy MK, Ding J, Senz J, et al. Ovarian and endometrial endometrioid carcinomas have distinct CTNNB1 and PTEN mutation profiles. *Mod Pathol.* 2014;27(1):128-134. doi:10.1038/modpathol.2013.107.

- [99] Ricci F, Affatato R, Carrassa L, Damia G. Recent Insights into Mucinous Ovarian Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1569. Published 2018 May 24. doi:10.3390/ijms19061569
- [100] 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.
- [101] Vang R, Gown AM, Wu LSF, Barry TS, Wheeler DT, Yemelyanova A, et al. Immunohistochemical expression of CDX2 in primary ovarian mucinous tumors and metastatic mucinous carcinomas involving the ovary: Comparison with CK20 and correlation with coordinate expression of CK7. *Mod Pathol.* 2006;19(11):1421-8.
- [102] Cuatrecasas M, Villanueva A, Matias-Guiu X, Prat J. K-ras mutations in mucinous ovarian tumors: A clinicopathologic and molecular study of 95 cases. *Cancer.* 1997;79(8):1581-6.
- [103] Tan DSP, Kaye S. Ovarian clear cell adenocarcinoma: A continuing enigma. *J Clin Pathol.* 2007;60(4):355-60.
- [104] 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.
- [105] Kato N, Sasou SI, Motoyama T. Expression of hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1beta) in clear cell tumors and endometriosis of the ovary. *Mod Pathol.* 2006;19(1):83-9.
- [106] Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, Iwaya K, Tamai S, Matsubara O. PIK3CA mutation is an early event in the development of endometriosis-associated ovarian clear cell adenocarcinoma. *J Pathol.* 2011;225(2):189-94.
- [107] Γιαμαμοτο Σ, Κασαζιμα Α, Τακανο Μ, Υαεγαση Ν, Φθζιζαρα Η, Κθζθνα Κ ετ αλ. 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.
- [108] Iida, Y.; Okamoto, A.; Hollis, R.L.; Gourley, C.; Herrington, C.S. Clear cell carcinoma of the ovary: A clinical and molecular perspective. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2020, 31, 605-616

- [109] Wiegand, K.C.; Shah, S.P.; Al-Agha, O.M.; Zhao, Y.; Tse, K.; Zeng, T.; Senz, J.; McConechy, M.K.; Anglesio, M.S.; Kalloger, S.E.; et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N. Engl. J. Med.* 2010, 363, 1532–1543.
- [110] Guan, B.; Rahmanto, Y.S.; Wu, R.C.; Wang, Y.; Wang, Z.; Wang, T.L.; Shih, I.M. Roles of deletion of Arid1a, a tumor suppressor, in mouse ovarian tumorigenesis. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2014, 106, dju146
- [111] Chandler, R.L.; Damrauer, J.S.; Raab, J.R.; Schisler, J.C.; Wilkerson, M.D.; Didion, J.P.; Starmer, J.; Serber, D.; Yee, D.; Xiong, J.; et al. Coexistent ARID1A-PIK3CA mutations promote ovarian clear-cell tumorigenesis through pro-tumorigenic inflammatory cytokine signalling. *Nat. Commun.* 2015, 6, 6118.
- [112] Kuo, K.T.; Mao, T.L.; Jones, S.; Veras, E.; Ayhan, A.; Wang, T.L.; Glas, R.; Slamon, D.; Velculescu, V.E.; Kuman, R.J.; et al. Frequent activating mutations of PIK3CA in ovarian clear cell carcinoma. *Am. J. Pathol.* 2009, 174, 1597–1601
- [113] Chui, M.H.; Ryan, P.; Radigan, J.; Ferguson, S.E.; Pollett, A.; Aronson, M.; Semotiuk, K.; Holter, S.; Sy, K.; Kwon, J.S.; et al. The histomorphology of Lynch syndrome-associated ovarian carcinomas: Toward a subtype-specific screening strategy. *Am. J. Surg. Pathol.* 2014, 38, 1173–1181.
- [114] Howitt, B.E.; Strickland, K.C.; Sholl, L.M.; Rodig, S.; Ritterhouse, L.L.; Chowdhury, D.; D'Andrea, A.D.; Matulonis, U.A.; Konstantinopoulos, P.A. Clear cell ovarian cancers with microsatellite instability: A unique subset of ovarian cancers with increased tumor-infiltrating lymphocytes and PD-1/PD-L1 expression. *Oncoimmunology* 2017, 6, e1277308
- [115] Lang SM, Mills AM, Cantrell LA. Malignant Brenner tumor of the ovary: Review and case report. *Gynecol Oncol Rep.* 2017;22:26-31.
- [116] 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.
- [117] Lee-Jones L: Ovary: Germ cell tumors. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*, 2003, available at <http://atlasgeneticsoncology.org/Tumors/OvarianGermCellID5067.html>
- [118] Pectasides D, Pectasides E and Psyrii A: Granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer Treat Rev* 34: 1-12, 2008

- [119] Eichhorn JH, Young RH and Scully RE: Primary ovarian small cell carcinoma of pulmonary type. A clinicopathologic, immunohistologic, and flow cytometric analysis of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 16: 926-938, 1992.
- [120] Stergios, Boussios, George Zarkavelis, Esmeralda Seraj, Ioannis Zerdes, Konstantina Tatsi and George Pentheroudakis. *Anticancer Research* October 2016, 36 (10) 5031-5042;
- [121] Gershenson DM, del Junco G, Silva EG, Copeland LJ, Wharton JT and Rutledge FN: Immature teratoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 68: 624-629, 1986.
- [122] Gershenson DM: Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007 25: 2938-2943, 2007.
- [123] Kodama M, Grubbs BH, Blake EA, Cahoon SS, Murakami R, Kimura T and Matsuo K: Feto-maternal outcomes of pregnancy complicated by ovarian malignant germ cell tumor: a systematic review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 181: 145- 156, 2014.
- [124] Zhang M, Cheung MK, Shin JY, Kapp DS, Husain A, Teng NN, Berek JS, Osann K and Chan JK: Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary--an analysis of 376 women. *Gynecol Oncol* 104: 396-400, 2007.
- [125] Gajjar, K., Ogden, G., Mujahid, M. I., & Razvi, K. (2012). Symptoms and risk factors of ovarian cancer: a survey in primary care. *ISRN obstetrics and gynecology*, 2012, 754197. <https://doi.org/10.5402/2012/754197>
- [126] Dilley, J., Burnell, M., Gentry-Maharaj, A., Ryan, A., Neophytou, C., Apostolidou, S., Karpinskyj, C., Kalsi, J., Mould, T., Woolas, R., Singh, N., Widschwendter, M., Fallowfield, L., Campbell, S., Skates, S. J., McGuire, A., Parmar, M., Jacobs, I., & Menon, U. (2020). Ovarian cancer symptoms, routes to diagnosis and survival - Population cohort study in the 'no screen' arm of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Gynecologic oncology*, 158(2), 316–322. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.05.002>
- [127] Scholler N, Urban N. CA125 in ovarian cancer. *Biomark Med.* 2007;1(4):513-523. doi:10.2217/17520363.1.4.513.
- [128] Sjövall K, Nilsson B, Einhorn N. The significance of serum CA 125 elevation in malignant and nonmalignant diseases. *Gynecol Oncol.* 2002;85(1):175–8.
- [129] Dayyani F, Uhlig S, Colson B, Simon K, Rolny V, Morgenstern D, Schlumbrecht M. Diagnostic Performance of Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Against CA125 and HE4

in Connection With Ovarian Cancer: A Meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2016 Nov;26(9):1586-1593. doi: 10.1097/IGC.0000000000000804. PMID: 27540691.

[130] Cao H, You D, Lan Z, Ye H, Hou M, Xi M. Prognostic value of serum and tissue HE4 expression in ovarian cancer: a systematic review with meta-analysis of 90 studies. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018 Apr;18(4):371-383. doi: 10.1080/14737159.2018.1457436. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29569984.

[131] Kumarasamy, C., Madhav, M. R., Sabarimurugan, S., Lakhotiya, K., Pandey, V., Priyadharshini, T., Baxi, S., Gothandam, K. M., & Jayaraj, R. (2019). Diagnostic and prognostic role of HE4 expression in multiple carcinomas: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 98(28), e15336. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015336>

[132] Kamal, R., Hamed, S., Mansour, S., Mounir, Y., & Abdel Sallam, S. (2018). Ovarian cancer screening-ultrasound; impact on ovarian cancer mortality. *The British journal of radiology*, 91(1090), 20170571. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170571>

[133] Olivier RI, Lubsen-Brandsma MA, Verhoef S, van Beurden M. CA125 and transvaginal ultrasound monitoring in high-risk women cannot prevent the diagnosis of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2006 Jan;100(1):20-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.08.038. Epub 2005 Sep 26. PMID: 16188302.

[134] Jacobs, Ian J et al. "Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial." *Lancet (London, England)* vol. 387,10022 (2016): 945-956. doi:10.1016/S0140-6736(15)01224-6

[135] Khiewvan B, Torigian DA, Emamzadehfard S, Paydary K, Salavati A, Houshmand S, Werner TJ, Alavi A. An update on the role of PET/CT and PET/MRI in ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Jun;44(6):1079-1091. doi: 10.1007/s00259-017-3638-z. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28180966.

[136] Jin, Yr., Yang, Xl., Li, Qq. et al. CT of ovarian cancer: 3D cinematic rendering for preoperative evaluation. *J Ovarian Res* 11, 86 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0461-5>.

[137] Kurman RJ, Shih Ie M (2011) Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—shifting the paradigm. *Hum Pathol* 42 (7): 918–931.

[138] Kobel M, Kalloger SE, Boyd N, McKinney S, Mehl E, Palmer C, Leung S, Bowen NJ, Ionescu DN, Rajput A, Prentice LM, Miller D, Santos J, Swenerton K, Gilks CB, Huntsman D

(2008) Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies. *PLoS Med* 5 (12): e232.

[139] McCluggage WG (2011) Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology* 43 (5): 420–432.

[140] Prat J (2012a) New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol* 23 (Suppl 10): x111–x117.

[141] Tavassoli FA, Devilee P (2003) *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press: Lyon, France.

[142] McAlpine JN, Wiegand KC, Vang R, Ronnett BM, Adamiak A, Kobel M, Kalloger SE, Swenerton KD, Huntsman DG, Gilks CB, Miller DM (2009) HER2 overexpression and amplification is present in a subset of ovarian mucinous carcinomas and can be targeted with trastuzumab therapy. *BMC Cancer* 9: 433.

[143] Anglesio M, Kommoss S, Tolcher M, Clarke B, Galletta L, Porter H, Damaraju S, Fereday S, Winterhoff B, Kalloger S, Senz J, Yang W, Steed H, Allo G, Ferguson S, Shaw P, Teoman A, Garcia J, Schoolmeester J, Bakkum-Gamez J, Tinker A, Bowtell D, Huntsman D, Gilks C, McAlpine J (2012) Molecular characterization of mucinous ovarian tumors supports a stratified treatment approach with HER2 targeting in 18% of carcinomas. *J Pathol* 229 (1): 111–120.

[144] American Cancer Society. Ovarian Cancer Stages. <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>

[145] Jonathan S. Berek, Sean T. Kehoe, Lalit Kumar, Michael Friedlander, *Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum*. 2018. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12614>

[146] National Collaborating Centre for Cancer (UK). (2011) *Ovarian Cancer: The Recognition and Initial Management of Ovarian Cancer*. Ανακτήθηκε: 11/2013.

[147] Sohaib, S. A., & Reznik, R. H. (2007). MR imaging in ovarian cancer. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*, 7 Spec No A (Special issue A), S119–S129. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2007.9046>

[148] Forstner, R., Meissnitzer, M., & Cunha, T. M. (2016). Update on Imaging of Ovarian Cancer. *Current radiology reports*, 4, 31. <https://doi.org/10.1007/s40134-016-0157-9>

[149]

Timmerman D., Van Calster B., Testa A., Savelli L., Fischerova D., Froyman W., Wynants L., Van Holsbeke C., Epstein E., Franchi D., Kaijser J., Czekierdowski A., Guerriero S., Fruscio R., Leone F., Rossi A., Landolfo C., Vergote I., Bourne T., Valentin L. (2016) Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* April 2016. Ανακτήθηκε: 11/2016.

[149] Martínez-Serrano MJ, Martínez-Román S, Pahisa J, Balasch J, Carmona F. Intestinal surgery performed by gynecologists. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015 Sep;94(9):954-9. doi: 10.1111/aogs.12698. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26084939.

[150] Lisio, M. A., Fu, L., Goyeneche, A., Gao, Z. H., & Telleria, C. (2019). High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints. *International journal of molecular sciences*, 20(4), 952. <https://doi.org/10.3390/ijms20040952>

[151] Coleridge, S. L., Bryant, A., Lyons, T. J., Goodall, R. J., Kehoe, S., & Morrison, J. (2019). Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2019(10), CD005343. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005343.pub4>

[152] Ricciardi, E., Baert, T., Ataseven, B., Heitz, F., Prader, S., Bommert, M., Schneider, S., du Bois, A., & Harter, P. (2018). Low-grade Serous Ovarian Carcinoma. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 78(10), 972–976. <https://doi.org/10.1055/a-0717-5411>

[153] Cass I, Li AJ, Runowicz CD, Fields AL, Goldberg GL, Leuchter RS, et al. Pattern of lymph node metastases in clinically unilateral stage I invasive epithelial ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol.* 2001;80(1):56–61.

[154] Maggioni A, Panici PB, Dell’Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A, et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer.* 2006;95(6):699–704.

[155] Fruscio R, Corso S, Ceppi L, Garavaglia D, Garbi A, Floriani I, et al. Conservative management of early-stage epithelial ovarian cancer: Results of a large retrospective series. *Ann Oncol.* 2013;24(1):138–44.

[156] Bois A Du, 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 studien-gruppe ovarialkarzin. *Cancer*. 2009;115(6):1234–44

[157] 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* [Internet]. 2009;208(4):614–20.

[158] Zang RY, Harter P, Chi DS, Sehouli J, Jiang R, Tropé 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(7):890–6.

[159] 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 J Clin Oncol. 2017 May 20;35(15_suppl):5501.

[160] Ba W, Hc K, Ta L. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer (Review). 2012;(3).

[161] Chan JK, Tian C, Fleming GF, Monk BJ, Herzog TJ, Kapp DS, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: An exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2010;116(3):301–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.10.073>

[162] Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: A phase III trial of the gynecologic cancer intergroup. *J Clin Oncol*. 2009;27(9):1419–25.

[163] Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, Sorensen PG, Hansen M, Sessa C, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(17):3084–92.

[164] Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: A phase III trial of the gynecologic cancer intergroup. *J Clin Oncol*. 2009;27(9):1419–25.

[165] Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, Savarese A, Sorio R, Breda E, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: The MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(27):3628–35.

[166] Hess LM, Benham-Hutchins M, Herzog TJ, Hsu CH, Malone DC, Skrepnek GH, et al. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(3):561–70.

[167] Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2009;374(9698):1331–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61157-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61157-0) 98.

[168] Κατσθματα Ν, Υασθδα Μ, Ισονισσι Σ, Τακαηαση Φ, Μιψημαε Η, Κιμθρα Ε, ετ αλ.

Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): A randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013;14(10):1020–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70363-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70363-2)

[169] Hook J, Stenning SP, Brenton J, Kaye SB, McNeish IA, Naik R, et al. ICON8: An international randomized trial comparing two dose-dense regimens, 3-weekly carboplatin plus weekly paclitaxel (CwT), and weekly carboplatin-paclitaxel (wCwT), to standard 3-weekly treatment in women with newly diagnosed ovarian, fallopian tube, . *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 May 20;32(15_suppl):TPS5611–TPS5611. Available from: https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.tps5611

[170] Burger RA, Enserro D, Tewari KS, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, et al. Final overall survival (OS) analysis of an international randomized trial evaluating bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced ovarian cancer: A NRG oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 May 20;36(15_suppl):5517. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5517

[171] Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2484–96.

[172] Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): Overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):928–36

- [173] Charkhchi, P., Cybulski, C., Gronwald, J., Wong, F. O., Narod, S. A., & Akbari, M. R. (2020). CA125 and Ovarian Cancer: A Comprehensive Review. *Cancers*, 12(12), 3730. <https://doi.org/10.3390/cancers12123730>
- [174] Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): Overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):928–36.
- [175] 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(4):771–5.
- [176] Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, Wheeler S, Swart AM, Qian W, Torri V, Floriani I, Jayson G, Lamont A TCI and AC. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet [Internet]*. 2016;361(9375):2099–106. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13718-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13718-X)
- [177] Pujade-Lauraine E, Wagner U, Avall-Lundqvist E, Gebiski V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3323–9
- [178] Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3107–14.
- [179] Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(13):1302–8.
- [180] 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. *The New England journal of medicine*. 2010;363: 943–53. doi: 10.1056/NEJMoa0908806
- [181] 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 (London, England)*. 2015;386: 249–57. doi: 10.1016/s0140-6736(14)62223-6

- [182] Fago-Olsen CL, Ottesen B, Kehlet H, Antonsen SL, Christensen IJ, Markauskas A, et al. Does neoadjuvant chemotherapy impair long-term survival for ovarian cancer patients? A nationwide Danish study. *Gynecologic oncology*. 2014;132: 292–8. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.11.035
- [183] Lee SJ, Kim BG, Lee JW, Park CS, Lee JH, Bae DS. Preliminary results of neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and cisplatin in patients with advanced epithelial ovarian cancer who are inadequate for optimum primary surgery. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2006;32: 99–106. doi: 10.1111/j.1447-0756.2006.00359.x
- [184] Zheng H, Gao YN. Primary debulking surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for patients with advanced ovarian cancer. *Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu*. 2012;24: 304–9. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2012.09.02 [PMC free article]
- [185] Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2016;59: 22–33. doi: 10.1016/j.ejca.2016.01.017
- [186] Yang, L., Zhang, B., Xing, G., Du, J., Yang, B., Yuan, Q., & Yang, Y. (2017). Neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer: A meta-analysis of peri-operative outcome. *PloS one*, 12(10), e0186725. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186725>
- [187] Brinton, L.A., Gridley, G., Persson, I. et al. (1997) Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 176, 572-579
- [188] Duczman, L. and Ballweg, M.L. (1999) Endometriosis and cancer: what is the connection? Milwaukee (WIS): Endometriosis Association Newsletter, Volume 20.
- [189] Ness, R.B. (2003) Endometriosis and ovarian cancer: Thoughts on shared pathophysiology. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 189, 280-294.
- [190] Stern, R.C., Dash, R., Bentley, R.C. et al. (2001) Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. *Intern. J. Gynecol. Pathol.* 20, 133-139.
- [191] Vercellini, P., Parazzini, F., Bolis, G. et al. (1993) Endometriosis and ovarian cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 169, 181-182.

- [192] Erzen, M. and Kovacic, J. (1998) Relationship between endometriosis and ovarian cancer. *Eur. J. Gynecol. Oncol.* 6, 553-555.
- [193] Zaino, R., Whitney, C., Brady, M.F. et al. (2001) Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas - a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study. *Gynecol. Oncol.* 83, 355-362.
- [194] Goumenou AG, Arvanitis DA, Matalliotakis IM, Koumantakis EE, Spandidos DA. Microsatellite DNA assays reveal an allelic imbalance in p16Ink4, GALT, p53, and APOA2 loci in patients with endometriosis. *Fertility and Sterility.* 2001;75(1):160–165.
- [195] Baxter SW, Thomas EJ, Campbell IG. GSTM1 null polymorphism and susceptibility to endometriosis and ovarian cancer. *Carcinogenesis.* 2001;22(1):63–65.
- [196] Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, Senz J, McConechy MK, Anglesio MS, Kalloger SE, Yang W, Heravi-Moussavi A, Giuliany R, Chow C, Fee J, Zayed A, Prentice L, Melnyk N, Turashvili G, Delaney AD, Madore J, Yip S, McPherson AW, Ha G, Bell L, Fereday S, Tam A, Galletta L, Tonin PN, Provencher D, Miller D, Jones SJ, Moore RA, Morin GB, Oloumi A, Boyd N, Aparicio SA, Shih IeM, Mes-Masson AM, Bowtell DD, Hirst M, Gilks B, Marra MA, Huntsman DG. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med.* 2010 Oct 14;363(16):1532-43. doi: 10.1056/NEJMoa1008433. Epub 2010 Sep 8. PMID: 20942669; PMCID: PMC2976679.
- [197] Sayasneh, A., Tsivos, D., & Crawford, R. (2011). Endometriosis and ovarian cancer: a systematic review. *ISRN obstetrics and gynecology*, 2011, 140310. <https://doi.org/10.5402/2011/140310>
- [198] Μπαλιάκας, Δ., Δεληβελιώτου, Α. Γιώτης, Χ., Βλάχος Ν. Ενδομητρίωση και καρκίνος των ωοθηκών *Ελληνικό περιοδικό γυναικολογίας και μαιευτικής*, Τομ., 6, Τευχ. 2, σελ. 159-169,2007
- [199] Neuwirth MG, Alexander HR, Karakousis GC. Then and now: cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), a historical perspective. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(1):18-28. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2015.106
- [200] Tsuyoshi H, Inoue D, Kurokawa T, Yoshida Y. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for gynecological cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020 Sep;46(9):1661-1671. doi: 10.1111/jog.14391. Epub 2020 Jul 26. PMID: 32715605.

[201] van Stein RM, Aalbers AGJ, Sonke GS, van Driel WJ. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Ovarian and Colorectal Cancer: A Review. *JAMA Oncol.* 2021;7(8):1231–1238. doi:10.1001/jamaoncol.2021.0580

[202] van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;378:230-40. 10.1056/NEJMoa1708618

[203] Cianci S, Riemma G, Ronsini C, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for ovarian cancer recurrence: systematic review and meta-analysis. *Gland Surg.* 2020;9(4):1140-1148. doi:10.21037/gs-20-335