



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Α ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
(Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»)**

**«Εκτίμηση της δυνατότητας των λογισμικών μοντέλων παλινδρόμησης
LR1 / LR2 να υπολογίσουν με ακρίβεια την πιθανότητα κακοήθειας
ωοθηκικού μορφώματος μετά από υπερηχογραφική εξέταση και σύγκριση
της εφαρμογής τους με το ευρέως χρησιμοποιούμενο και μέχρι σήμερα
προτεινόμενο RMI»**

**ΣΟΦΟΚΛΗΣ. Γ. ΣΤΑΥΡΟΣ
ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Ι Ω Α Ν Ν Ι Ν Α 2 0 1 9



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Α ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
(Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»)**

**«Εκτίμηση της δυνατότητας των λογισμικών μοντέλων παλινδρόμησης
LR1 / LR2 να υπολογίσουν με ακρίβεια την πιθανότητα κακοήθειας
ωοθηκικού μορφώματος μετά από υπερηχογραφική εξέταση και σύγκριση
της εφαρμογής τους με το ευρέως χρησιμοποιούμενο και μέχρι σήμερα
προτεινόμενο RMI»**

**ΣΟΦΟΚΛΗΣ. Γ. ΣΤΑΥΡΟΣ
ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Ι Ω Α Ν Ν Ι Ν Α 2 0 1 9

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)

Ημερομηνία αίτησης του κ. Σταύρου Σοφοκλή: 15-7-2015

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 781α/29-9-2015

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Βρεκούσης Θωμάς, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ογκολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Δρακάκης Πέτρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Ντόμαλη Αικατερίνη, Επίκουρη Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 1-12-2015

«Εκτίμηση της δυνατότητας των λογισμικών μοντέλων παλινδρόμησης LR1/LR2 να υπολογίσουν με ακρίβεια την πιθανότητα κακοήθειας ωθητικού μορφώματος μετά από εξέταση και σύγκριση της εφαρμογής τους με το ευρέως χρησιμοποιούμενο και μέχρι σήμερα προτεινόμενο RMI»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 895^α/19-6-2019

Δρακάκης Πέτρος	Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Ζηκόπουλος Κωνσταντίνος	Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Λουτράδης Δημήτριος	Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Ναυρόζογλου Ιορδάνης	Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας με Έμφαση στη Γυναικολογική Ογκολογία και Παθολογία του Μαστού του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Πασχόπουλος Μηνάς	Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Βρεκούσης Θωμάς	Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης
Ντόμαλη Αικατερίνη	Επίκουρη Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 23-7-2019

Ιωάννινα 30-7-2019

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Άννα Μπατιστάτου

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

Στην ιερή μνήμη του πατέρα μου
που απεβίωσε πρόσφατα

Στη μητέρα μου Ειρήνη
Και
Στην Ειρήνη μου
ελάχιστο δείγμα αγάπης

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εκτίμηση του κινδύνου της πιθανής κακοήθειας εξαρτηματικής μάζας αποτελεί κριτικό σημείο στη διαδικασία θεραπευτικού χειρισμού των γυναικών. Η καλοήθης μάζα μπορεί να παρακολουθηθεί ή να αφαιρεθεί λαπαροσκοπικά σε τοπικά νοσοκομεία. Το κακόηθες μόρφωμα επιβάλλεται να αντιμετωπισθεί από εξειδικευμένους ογκολόγους σε ειδικά οργανωμένα κέντρα. Η άμεση και στοχευμένη θεραπευτική προσέγγιση αποτελεί έναν από τους κύριους ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες επιβίωσης της ασθενούς με νόσο. Επομένως, η ακριβέστερη διαγνωστική εκτίμηση της φύσης της βλάβης θα οριοθετήσει το περαιτέρω θεραπευτικό πρωτόκολλο.

Η εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής απαιτεί χρόνο και κόπο. Οι λίγες γραμμές που ακολουθούν, δεν επαρκούν για να εκφράσω τα συναισθήματά μου στους ανθρώπους που με εμπιστεύτηκαν και με υποστήριξαν όλο αυτό το διάστημα.

Δεν έχω λόγια να περιγράψω και να εκφράσω την απέραντη ευγνωμοσύνη που οφείλω στον κύριο Πέτρο Δρακάκη, Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών, διότι η βοήθεια, η καθοδήγηση, η στήριξη, η εμπιστοσύνη και η αγάπη που μου έδειξε ήταν κινητήριες δυνάμεις για τη διατριβή μου. Το παρακάτω αρχαίο γνωμικό, του το αφιερώνω με πολλή αγάπη: *«Ευποιίας ης έτυχες, μνημόνευε» - Να μνημονεύεις τις ευεργεσίες που έχεις λάβει -(Κλεόβουλος Ο Ρόδιος)*

Οφείλω να εκφράσω την εκτίμηση, το σεβασμό και τις ευχαριστίες μου στην κυρία Αικατερίνη Ντόμαλη, Επίκουρη Καθηγήτρια Α΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, γιατί με καθοδήγησε με την πείρα της και τις γνώσεις της στην εξέλιξη της έρευνάς μου και γιατί μου έδωσε τη δυνατότητα να διευρύνω τους γνωστικούς μου ορίζοντες, ως μαιευτήρας – γυναικολόγος. Ταυτόχρονα έδειξε εμπιστοσύνη στις δυνατότητές μου και μου έδωσε την ευκαιρία να εκπονήσω την παρούσα διδακτορική διατριβή, με αμέριστη συμπαράσταση σε όλη τη διάρκεια της εκπόνησης. Η γνωριμία και η συνεργασία με μία τόσο ξεχωριστή επιστήμονα και άνθρωπο και, κυρίως, η παρουσία της στην τριμελή μου επιτροπή ήταν μεγάλη τιμή για εμένα και την πολυετή προσπάθειά μου για την ολοκλήρωση ενός άρτιου επιστημονικού έργου.

Επίσης, οφείλω να εκφράσω το σεβασμό μου και ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ στον κύριο Θωμά Βρεκούση, Επίκουρο Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας και επιβλέποντά μου, για την πολύτιμη στήριξη και την καθοδήγηση στην εκπόνηση και συγγραφή της διδακτορικής μου διατριβής. Με αγάπη και περισσή υπομονή με καθοδήγησε καθ' όλη την πορεία αυτής της διδακτορικής διατριβής.

Τις ευχαριστίες μου, θα ήθελα να εκφράσω στο στατιστικολόγο κ. Αλέξανδρο Γρυπάρη που χάρη σε αυτόν έγινε η στατιστική ανάλυση των ασθενών της διδακτορικής μου διατριβής.

Τα λόγια δε θα είναι ποτέ αρκετά για να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στη γυναίκα μου και σύντροφο μου, Μηχανικό - Περιβαλλοντολόγο Ειρήνη Δρακάκη, για την αμέριστη συμπαράσταση, αγάπη και υπομονή, όλα αυτά τα χρόνια της εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής.

Ιδιαίτερα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη μητέρα μου, Ειρήνη Σταύρου, που χάρη σε αυτή, την ύπαρξή της και την αγάπη της, μπόρεσα και πέτυχα από μικρός τους στόχους μου, ώστε να γίνω ένας καλός επιστήμονας και άνθρωπος. Το παρακάτω γνωμικό πάντα με συντροφεύει: *«μητρὸς ὠδίνας μὴ ἐπιλάβῃ»* - μη ξεχάσεις τις ωδίνες του τοκετού της μητέρας σου - (Παλαιά Διαθήκη).

Τέλος θέλω να ευχαριστήσω τον αείμνηστο πατέρα μου, οικονομολόγο, Γεώργιο Σταύρου, που απεβίωσε στις 12-07-2018 από οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο, ο οποίος με την πολύτιμη συμπαράστασή του στα μαθητικά και φοιτητικά μου χρόνια, με στήριξε ώστε να μπορέσω κάποια στιγμή να εκπληρώσω τους στόχους μου.

Και οι δύο μου γονεείς με στήριζαν με κάθε τρόπο και με εμπιστεύτηκαν από τα παιδικά μου χρόνια, που από τότε ήθελα κάποια στιγμή να καταφέρω να γίνω γιατρός.

Πολλή Αγάπη στη θεία μου Ελπίδα. Πάντα θα με συνοδεύουν τα λόγια του θείου μου, κ. Δημητρίου Σταύρου, Νομικού και τ. Διευθυντή ΟΤΕ Άρτης, που μου επαναλάμβανε κάθε φορά τα εξής, απ' όταν επέτυχα στην Ιατρική Σχολή Αθηνών: *«Πάσα τε επιστήμη χωριζομένη δικαιοσύνης και της άλλης αρετής πανουργία, ου σοφία φαίνεται».* (Πλάτων)

Σοφοκλής Σταύρος,

Ιωάννινα 2019

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	3
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο:	
ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	5
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο:	
ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	7
2.1 Έσω γεννητικά όργανα	7
2.1.1 Κόλπος	7
2.1.2 Μήτρα	8
2.1.3 Σάλπιγγες	9
2.1.4 Ωοθήκες	10
2.2 Έξω γεννητικά όργανα	10
2.2.1 Εφήβαιο	11
2.2.2 Μεγάλα και μικρά χείλη του αιδοίου	11
2.2.3 Πρόδομος του κόλπου	11
2.2.4 Κλειτορίδα	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο: ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΟΓΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ	13
3.1 Γενικά	13
3.2 Επιθηλιακοί όγκοι	14
3.2.1 Ορώδεις	15
3.2.2 Βλεννώδεις όγκοι	19
3.2.3 Ενδομητριοειδείς όγκοι	21
3.2.4 Όγκοι από διαυγή κύτταρα	22
3.2.5 Όγκοι Brenner	23
3.2.6 Μικτοί επιθηλιακοί όγκοι	23
3.2.7 Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα	23
3.2.8 Αταξινόμητοι επιθηλιακοί όγκοι	24
3.3 Όγκοι της γεννητικής ταινίας ή στρώματος ή μεσεγχυματικοί	24
3.3.1 Κοκκιοστρωματικοί όγκοι	24
3.3.2 Ανδροβλάστωμα (Sertoli-Leydig cell tumors)	25
3.3.3 Γονανοβλάστωμα	26
3.4 Όγκοι από αρχέγονα γεννητικά κύτταρα (germ cell tumors)	26
3.4.1 Δυσγερμίνωμα	27
3.4.2 Όγκοι λεκιθικού ασκού	27
3.4.3 Εμβρυϊκό καρκίνωμα	27
3.4.4 Πολυεμβρύωμα	28
3.4.5 Ωοθηκικό χοριοκαρκίνωμα	28
3.4.6 Τεράτωμα	28
3.4.7 Γοναδοβλάστωμα	29
3.4.8 Μικτές μορφές καρκινώματος από αρχέγονα γεννητικά κύτταρα	30
3.5 Όγκοι από λιποειδή κύτταρα	30

3.6	Μεταστατικοί όγκοι	30
3.6.1	Όγκος Krukenberg	30
3.6.2	Αδενοκαρκίνωμα και καρκινοειδές εντέρου	31
3.6.3	Διάφοροι άλλοι όγκοι	31
3.7	Μη νεοπλασματικοί όγκοι	32
3.7.1	Ωχρίνωμα της εγκυμοσύνης	32
3.7.2	Υπερπλασία του στρώματος της ωοθήκης και υπερθήκωση	32
3.7.3	Μαζικό οίδημα	32
3.7.4	Ωοθυλακικές κύστεις και κύστεις ωχρού σωματίου	33
3.7.5	Πολλαπλές κύστεις ωοθυλακίων (πολυκυστική νόσος – PCOS)	33
3.7.6	Ενδομητρίωση	34
3.7.7	Πολλαπλές ωχρινοποιημένες κύστεις ωοθυλακίων (LUF)	36
3.7.8	Κυστικά έγκλειστα επιπολής επιθηλίου	36
3.7.9	Απλές κύστεις	36
3.7.10	Φλεγμονώδεις βλάβες	36
3.7.11	Παραωοθηκικές κύστεις	37
Κεφάλαιο 4^ο: ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΩΟΘΗΚΩΝ		37
4.1	Εισαγωγή	37
4.2	Επιδημιολογία	39
4.3	Κλινική Εικόνα – Συμπτώματα και Σημεία	41
4.4	Ανάπτυξη και οδοί διασποράς	42
4.5	Σταδιοποίηση	43
4.6	Θεραπευτική Παρέμβαση	46
4.6.1	Χειρουργική Αντιμετώπιση	46
4.6.2	Συντηρητική Χειρουργική Αντιμετώπιση	50
4.6.3	Χημειοθεραπεία	51
4.6.4	Πρόγνωση	53
Κεφάλαιο 5^ο: ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ		55
5.1	Γενικά	55
5.2	Σύντομη ιστορική αναδρομή	56
5.3	RMI μοντέλο	56
5.4	Δείκτης Ca-125	57
5.5	Λογισμικό Μοντέλο LR1, LR2, Adnex μοντέλο (LR1,LR2, ADNEX model).	59
5.6	Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά ωοθηκικών βλαβών συνοδευόμενα με εικόνες από τη διδακτορική διατριβή	61
5.6.1	Απλές κύστεις	61
5.6.2	Περιτοναϊκές ψευδοκύστεις	62
5.6.3	Παραωοθηκικές κύστεις	63
5.6.4	Παθολογία σαλπίγγων	63
5.6.5	Ορώδη κυσταδενώματα (serous cystadenomas)	65
5.6.6	Βλεννώδη κυσταδενώματα	66
5.6.7	Κυσταδενοινώματα (Cystadenofibromas)	67
5.6.8	Τερατώματα (ώριμα και ανώριμα)	67
5.6.8.1	Ωριμα τερατώματα/δερμοειδείς κύστεις (mature cystic teratomas)	68
5.6.8.2	Ανώριμα τερατώματα (immature teratomas).....	69
5.6.9	Ενδομητρίωμα	70

5.6.10	Στρωματικοί ωοθηκικοί όγκοι (Struma ovarii)	71
5.6.11	Όγκοι Brenner (Brenner Tumors)	71
5.6.12	Όγκοι οριακής κακοήθειας (Borderline Tumors)	71
5.6.13	Πρωτοπαθής διηθητικός καρκίνος των ωοθηκών	73
5.6.14	Μεταστατικός καρκίνος στην ωοθήκη	75
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ		77
A. ΥΛΙΚΟ		79
B. ΜΕΘΟΔΟΣ		79
•	Διακολπικό υπερηχογράφημα	85
•	Υπερηχογραφικά Μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν	86
•	Υπερηχογραφικοί όροι (ultrasonic terms)	87
Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ		97
•	Στατιστική ανάλυση	97
•	Αποτελέσματα	98
Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ		111
Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ		115
ΠΕΡΙΛΗΨΗ		116
ABSTRACT		117
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ		118
•	ΞΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	118
•	ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	129

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η τέχνη και η πρακτική της γυναικολογίας, ξεκινούν από την αρχαιότητα, όταν ακόμη το σκεπτικό και η πρακτική εξάσκηση επηρεαζόταν από τις προκαταλήψεις και βασιζόταν στον εμπειρισμό. Μόνο όταν επικράτησε η επιστημονική μεθοδολογία, κατά τον Μεσαίωνα, προόδευσε η γυναικολογία μέσω της αντικειμενικής παρατήρησης.

Η σύγχρονη χειρουργική της γυναικολογίας, ξεκίνησε το 1809 όταν ο Ephraim McDowell, έκανε την πρώτη ωοθηκεκτομή λόγω μεγάλης κύστης ωοθήκης. Η επέμβαση ήταν επιτυχής και έθεσε την βάση για τις χειρουργικές επεμβάσεις τις πυέλου και του υπογαστρίου.

Πιο πρόσφατα, συντελέστηκαν περαιτέρω εξελίξεις που βοήθησαν στην επέκταση και εξέλιξη της πρακτικής γυναικολογίας. Η χειρουργική λαπαροσκόπηση και υστεροσκόπηση, η χρήση laser, η Μαγνητική (MRI) και Υπολογιστική (CT) Τομογραφία, το διακολπικό υπερηχογράφημα (TVS), η in vitro γονιμοποίηση και άλλες τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι μερικά από τα θεμελιώδη επιτεύγματα που σηματοδότησαν την εξέλιξη της γυναικολογίας.

Ιδιαίτερη θέση στην εξελικτική πορεία της γυναικολογίας κατέχει η ανακάλυψη και χρήση των καρκινικών δεικτών όπως το Ca-125, το καρκινικό εμβρυϊκό αντιγόνο (CEA) και η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG), που συνέβαλαν σημαντικά στην διάγνωση και αντιμετώπιση των κακοηθειών του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος.

Με την έναρξη της νέας χιλιετίας, οι γονιδιακοί δείκτες (π.χ. BRCA1, BRCA3, HER2NEU) αποτέλεσαν ακόμη μια σημαντική επιστημονική κατάκτηση και αναπτέρωσαν την ελπίδα για θεραπεία και ίαση, κυρίως, κακοήθων νοσημάτων που στο παρελθόν ήταν αδιανόητη.

Στο ξεκίνημα του νέου αιώνα, υπήρξε θεαματική βελτίωση της διάγνωσης και της θεραπείας των γυναικολογικών νοσημάτων, με το επιστημονικό ενδιαφέρον να στρέφεται και να σημειώνει αλματώδη πρόοδο στον τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και της γυναικολογικής ογκολογίας.

Η παρούσα Διδακτορική Διατριβή ξεκίνησε κατά τη διάρκεια της ειδίκευσής μου στην Α΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα», υπό την καθοδήγηση και τις συμβουλές της κ. Αικατερίνης Ντόμαλη,

Επίκουρης Καθηγήτριας Μαιευτικής και Γυναικολογίας, του Πανεπιστημίου Αθηνών. Στηρίχθηκε αποκλειστικά σε υλικό της κλινικής και συγκεκριμένα περιέλαβε την προεγχειρητική εκτίμηση ασθενών με μια τουλάχιστο ωοθηκική μάζα με τη συνδυασμένη χρήση της τρισδιάστατης και Power Doppler υπερηχογραφίας. Η Διατριβή αυτή αποτέλεσε μια προσπάθεια ανάδειξης του ρόλου της 3-D υπερηχογραφίας σε συνδυασμό με την εφαρμογή μαθηματικών μοντέλων και νέων λογισμικών μοντέλων παλινδρόμησης που στοχεύει στην ακριβέστερη προεγχειρητική διάγνωση των ωοθηκικών όγκων, με κύριο σκοπό τη μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας από τον καρκίνο των ωοθηκών.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η οργανογένεση, ο σχηματισμός δηλαδή των οργάνων του σώματος είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης των κυττάρων των βλαστικών δερμάτων και ξεκινά την 20η ημέρα της κύησης. Μεταξύ των πρώτων δομών που δημιουργούνται στο έμβρυο είναι η καρδιά και τα αιμοφόρα αγγεία. Ο σχηματισμός της καρδιάς αρχίζει κατά τον πρώτο μήνα της κύησης από την ένωση δύο αιμοφόρων αγγείων, δημιουργώντας τον καρδιακό σωλήνα. Κατά το δεύτερο μήνα της κύησης, δημιουργείται επίσης το μυϊκό και νευρικό σύστημα του εμβρύου, ενώ στο τέλος του τρίτου μήνα είναι ευδιάκριτα τα έξω γεννητικά όργανα. Η ανάπτυξη του εγκεφάλου ολοκληρώνεται κατά τον έβδομο μήνα της κύησης.

Η βάση της γένεσης των δύο φύλων στον άνθρωπο είναι γενετική και εξαρτάται από την παρουσία του Y χρωμοσώματος. Εάν υπάρχει το Y χρωμόσωμα, η αδιαφοροποίητη γονάδα διαφοροποιείται σε όρχι, ενώ στην αντίθετη περίπτωση σχηματίζεται η ωοθήκη. Η διαφοροποίηση αυτή θα καθοδηγήσει την υπόλοιπη διαδικασία σχηματισμού του αρσενικού ή θηλυκού αναπαραγωγικού συστήματος. Καθώς το Y χρωμόσωμα είναι μικρό σε μέγεθος και το μεγαλύτερο μέρος του DNA του είναι ετεροχρωματικό (δηλαδή πολύ συμπυκνωμένο, χωρίς τη δυνατότητα να συνθέσει RNA), τα περισσότερα γονίδια που ευθύνονται για το σχηματισμό του όρχεως βρίσκονται σε αυτοσωμικά χρωμοσώματα, ενώ κάποια βρίσκονται και στο X χρωμόσωμα. Ωστόσο, το Y χρωμόσωμα περιέχει ένα ρυθμιστικό γονίδιο (SRY) που ευθύνεται για τον έλεγχο της έκφρασης των παραπάνω δομικών γονιδίων. Το ρυθμιστικό γονίδιο SRY κωδικοποιεί έναν παράγοντα αντιγραφής, ρυθμίζοντας τη διαφοροποίηση των σωματικών κυττάρων των γενετικών χορδών σε κύτταρα Sertoli. Παρόλο που τα μοριακά μονοπάτια που ακολουθεί η διαδικασία της διαφοροποίησης του γεννητικού συστήματος δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως έως σήμερα, φαίνεται ότι ο καθορισμός του φύλου είναι αποτέλεσμα πολλαπλών γονιδιακών αλληλεπιδράσεων, με το γονίδιο SRY να ελέγχεται από την έκφραση γονιδίων που βρίσκονται σε αυτοσωμικά χρωμοσώματα, αλλά και να ελέγχει τη δράση άλλων.

Η ανάπτυξη του γεννητικού συστήματος είναι στενά συνδεδεμένη με αυτήν του ουροποιητικού συστήματος. Μέχρι τα τέλη της 6ης εβδομάδας της κύησης, η ανάπτυξη της αρχέγονης γεννητικής οδού είναι κοινή για τα δύο φύλα (Εικόνα 1). Η γεννητική οδός, σε αυτό το στάδιο, αποτελείται από δύο ζεύγη γεννητικών πόρων, τους πόρους του Wolff (μεσонеφρικούς σωλήνες) και τους πόρους του Müller (παρამεσонеφρικούς σωλήνες). Στο κεφαλικό άκρο των πόρων του Wolff αναπτύσσεται η αρχέγονη γονάδα. Τα δύο ζεύγη καταλήγουν στον ουρογεννητικό κόλπο, ο οποίος εκβάλλει στο γεννητικό φύμα, το οποίο μαζί με τις γεννητικές πτυχές και τα γεννητικά ογκώματα θα σχηματίσουν τα έξω γεννητικά

όργανα. Στα αρρενα έμβρυα, η αρχέγονη γονάδα, μετά την ενεργοποίηση του ρυθμιστικού γονιδίου SRY, εξελίσσεται σε όρχι, ενώ οι πόροι του Müller υποστρέφουν και οι πόροι του Wolff σχηματίζουν την επιδιδυμίδα, το σπερματικό πόρο, τη σπερματοδόχο κύστη και τον εκσπερματικό πόρο. Κατά την ανάπτυξη του όρχεως, οι γεννητικές χορδές βρίσκονται στο κέντρο της γονάδας, σχηματίζοντας τις ορχικές χορδές, ενώ τα γεννητικά κύτταρα που περικλείονται από αυτές μετατρέπονται σε σπερματογόνια. Όσον αφορά τη διάπλαση των έξω γεννητικών οργάνων, το γεννητικό φύμα θα σχηματίσει το πέος, οι γεννητικές πτυχές τη σθηραγωγώδη μοίρα της ουρήθρας και τα γεννητικά ογκώματα το όσχεο.

Αντίστοιχα, στα θήλεα έμβρυα, η αρχέγονη γονάδα μετατρέπεται σε ωοθήκη, ενώ οι πόροι του Wolff υποστρέφουν και οι πόροι του Müller σχηματίζουν τις σάλπιγγες, τη μήτρα και το άνω τμήμα του κόλπου. Ταυτόχρονα, η σύνδεση μεταξύ του σπλαχνικού επιθηλίου και των γεννητικών χορδών παραμένει, ενώ τα γεννητικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται στις γεννητικές χορδές σχηματίζοντας τα ωογόνια. (Αντσακλής Α, 2011).

Στην αρχή της διάπλασής τους, οι ωοθήκες βρίσκονται κοντά στο οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα και συνδέονται με αυτό με μία πτυχή του περιτοναίου, το μεσοωοθήκιο. Η πτυχή αυτή επεκτείνεται προς τα άνω έως το διάφραγμα, αποτελώντας τη διαφραγματική ή άνω μεσонеφρική πτυχή. Αργότερα, η πτυχή αυτή θα σχηματίσει τον κρεμαστήρα σύνδεσμο της ωοθήκης. Προς τα κάτω, το μεσοωοθήκιο επεκτείνεται με τη βουβωνική ή κάτω μεσонеφρική πτυχή, η οποία περικλείει το γεννητικοβουβωνικό σύνδεσμο. Ο σύνδεσμος αυτός καταλήγει στο δέρμα των μεγάλων χειλέων του αιδοίου.

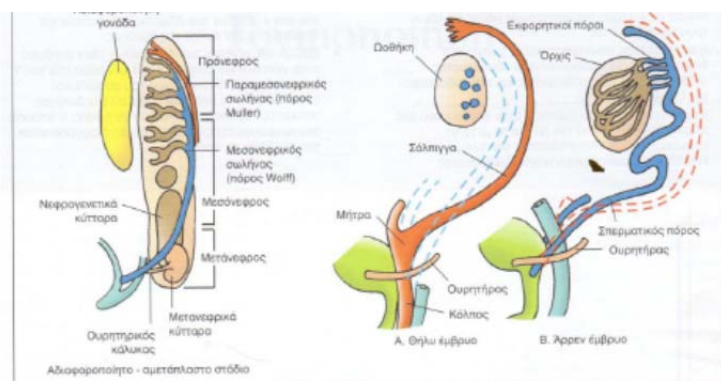
Από τον τρίτο μήνα της διάπλασης, αρχίζει η κάθοδος των ωοθηκών προς το ουραίο άκρο του εμβρύου, κατά τρόπο ανάλογο με τους όρχεις. Οι ωοθήκες όμως σταματούν την κάθοδό τους στην ελάσσονα πύελο. Μετά το σχηματισμό της μήτρας και των ωαγωγών, ο γεννητικοβουβωνικός σύνδεσμος της

ωοθήκης διαιρείται σε δύο μοίρες. Η άνω μοίρα του σχηματίζει τον ίδιο σύνδεσμο της ωοθήκης, ενώ η κάτω το στρογγύλο σύνδεσμο της μήτρας. (Κεραμέως – Φόρογλου Χ, 1987; Berek J, et al, 2002).

Όσον αφορά τη διάπλαση των έξω γεννητικών οργάνων, το γεννητικό φύμα θα σχηματίσει την κλειτορίδα, οι γεννητικές πτυχές τα μικρά χείλη του αιδοίου και τα γεννητικά ογκώματα τα μεγάλα χείλη του αιδοίου. (Αντσακλής Α, 2011).

Εικόνα 1:

Εμβρυολογία του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος (Αντσακλής Α, 2011; Μπάκα Γ. & Μπαρμπάκη Θ, 2009)



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

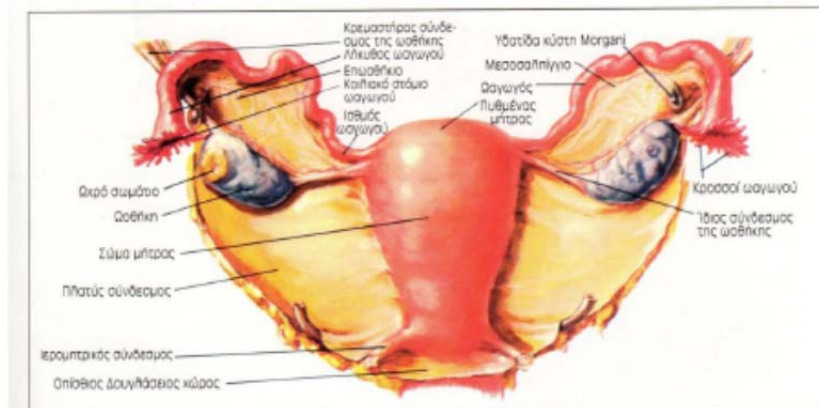
ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Το γεννητικό σύστημα της γυναίκας αποτελείται από τα έσω και τα έξω γεννητικά όργανα. Ως όριο μεταξύ τους θεωρείται ο παρθενικός υμένας. (Berek J., et al, 2002; Αντσακλής Α, 2011; Κρεατσάς Γ, 1998; Μιχαλάς Σ, 2000)

2.1. Έσω γεννητικά όργανα

Περιλαμβάνουν τον κόλπο, τη μήτρα, τις σάλπιγγες και τις ωοθήκες, μαζί με τους στηρικτικούς συνδέσμους τους. (Berek J, et al, 2002; Αντσακλής Α, 2011; Κρεατσάς Γ, 1998; Μιχαλάς Σ, 2000) (Εικόνα 2)

Εικόνα 2: Απεικόνιση των έσω γεννητικών οργάνων. (Κρεατσάς Γ, 1998; Netter F., 2004)



2.1.1. Κόλπος

Είναι σωλήνας από ινώδη και ελαστικό ιστό που συνδέει τον πρόδομό του με τον τράχηλο της μήτρας. Η τοπογραφική θέση εντοπίζεται πίσω από την ουρήθρα και το τρίγωνο της ουροδόχου κύστης και μπροστά από το έντερο. (Κρεατσάς Γ, 1998; Μιχαλάς Σ, 2000; Berek J., et al, 2002)

Το πρόσθιο τοίχωμα έχει μήκος 6-8cm, ενώ το οπίσθιο είναι μακρύτερο κατά 1-2cm, σχηματίζοντας τον πρόσθιο και τον οπίσθιο κολπικό θόλο. Ο πρόσθιος κολπικός θόλος συνορεύει προς τα άνω και έσω με την κυστεομητρική πτυχή, που - 29 - είναι αναδίπλωση του τοιχωματικού περιτοναίου. Ο οπίσθιος κολπικός θόλος έρχεται άμεσα σε επαφή με τον οπίσθιο δουλγασειο χώρο, όπου καταλήγει το χαμηλότερο σημείο του τοιχωματικού περιτοναίου. Στα πλάγια του κόλπου, βρίσκονται οι ανελκτήρες του πρωκτού και η πυελική περιτονία. (Μιχαλάς Σ, 2000).

Ο βλεννογόνος αποτελείται από χόριο, ινώδη ιστό – πτωχό σε αδένια – και πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο. Αυτό το επιθήλιο χαρακτηρίζεται από τέσσερις στιβάδες: τη βασική, την

παραβασική, τη διάμεση και την επιφανειακή στιβάδα. Τα κύτταρα της βασικής στιβάδας είναι μικρά κυβοειδή κύτταρα που δεν αποφολιδώνονται και είναι μητρικά κύτταρα των υπερκείμενων στιβάδων. Όσο πιο πλούσια ορμονικά είναι η παροχή από τις ωοθήκες, τόσο πιο παχύ γίνεται το επιθήλιο του κόλπου, με έντονη αποφολίδωση των επιπολής στιβάδων. Αυτό το χαρακτηριστικό αξιολογείται με την κυτταρολογία για εκτίμηση της ορμονικής φάσης της γυναίκας. Επίσης, τα κύτταρα της επιπολής στιβάδας, υπό την επίδραση των οιστρογόνων, εμπλουτίζονται με γλυκογόνο. Η άφθονη χλωρίδα (κολποβακτηρίδια του Doderlein) συντηρεί την καθαρότητα του κόλπου με όξινο pH. Αυτό επιτυγχάνεται μετά τη διάσπαση του γλυκογόνου σε γαλακτικό οξύ από τα κολποβακτηρίδια. (Μιχαλάς Σ, 2000).

Η αιμάτωση του κόλπου προέρχεται από τις μητροκολπικές αρτηρίες (που είναι κλάδοι των μητριάων αρτηριών), τις μεσαίες κολπικές (που είναι κλάδοι της κάτω κυστικής) και τις κάτω κολπικές (που είναι κλάδοι των αιμορροϊδικών αρτηριών). Το φλεβικό αίμα καταλήγει στην έσω λαγόνιο φλέβα. (Μιχαλάς Σ, 2000).

Τα λεμφαγγεία του κόλπου παροχετεύουν τη λέμφο σε τρεις ομάδες λεμφαδένων: τους έσω και έξω λαγόνιους λεμφαδένες, καθώς και τους επιπολής βουβωνικούς λεμφαδένες. (Μιχαλάς Σ, 2000).

Η νεύρωση του κόλπου προέρχεται από τα κολπικά πλέγματα και τα πυελικά σπλαγχνικά νεύρα. Το κατώτερο τμήμα του κόλπου νευρώνεται από το αιδιοϊκό νεύρο (3ο και 4ο ιερό κλάδο). (Μιχαλάς Σ, 2000).

2.1.2. Μήτρα

Είναι κοίλο όργανο μεγέθους 7,5cm – 8cm x 5cm και ανευρίσκεται στην ελάχισσυνα πύελο, ανάμεσα στην ουροδόχο κύστη και το ορθοσιγμοειδές. Στη θέση αυτή συγκρατείται με τους συνδέσμους της (τον πλατύ σύνδεσμο, τους στρογγύλους συνδέσμους, τους ιερομητρικούς συνδέσμους και τον υποτυπώδη εγκάρσιο σύνδεσμο του τραχήλου – του Mackenrodt). (Μιχαλάς Σ, 2000).

Η μήτρα είναι κοίλο, μυώδες όργανο, σχήματος αχλαδιού. Προς την περιτοναϊκή κοιλότητα επικοινωνεί στο άνω μέρος της με τα δύο σαλπινγικά στόμια, ενώ με το κάτω μέρος της, τον ισθμό, επικοινωνεί με τον τραχηλικό σωλήνα και την κοιλότητα του κόλπου. (Μιχαλάς Σ, 2000).

Στη μήτρα αναγνωρίζονται τέσσερα μέρη: ο πυθμένας, το σώμα της μήτρας, ο ισθμός και ο τράχηλος. Το όριο μεταξύ πυθμένα και σώματος ορίζεται από τα στόμια εκατέρωθεν των σαλπίγγων. Η τριγωνική κοιλότητα μήκους 6cm καταλήγει στον ισθμό και ακολούθως στον ενδοτράχηλο. (Μιχαλάς Σ, 2000).

Η μήτρα αποτελείται από τρία στρώματα:

1. τον έξω ορογόνο χιτώνα που ονομάζεται περιμήτριο.

2. το μεσαίο στρώμα, που λέγεται μυομήτριο, και περιέχει τρεις στιβάδες λείων μυϊκών ινών, σε όχι σαφή διάταξη μεταξύ τους.

3. τον εν τω βάθει χιτώνα που καλύπτει την κοιλότητα της μήτρας και καλείται ενδομήτριο.

Η αγγείωση στη μήτρα παρέχεται από τη μητριάια αρτηρία, καθώς και από κλάδους της ωοθηκικής αρτηρίας. Η μητριάια αρτηρία είναι κλάδος της έσω λαγόνιας αρτηρίας ή, σπανιότερα, της άνω κυστικής. (Μιχαλάς Σ, 2000).

Τα λεμφαγγεία της μήτρας καταλήγουν σε πέντε ομάδες λεμφαδένων. Η περιοχή του τραχήλου παροχετεύεται στις ομάδες έξω λαγονίων, έσω λαγονίων και τους ιερούς λεμφαδένες. Τα λεμφαγγεία του ανώτερου τμήματος του σώματος, του πυθμένα και της ωοθήκης καταλήγουν στους παρααορτικούς λεμφαδένες, ενώ τα λεμφαγγεία γύρω από τους στρογγύλους συνδέσμους καταλήγουν στους βουβωνικούς λεμφαδένες.

Η νεύρωση της μήτρας είναι κινητική και αισθητική. Οι κινητικές ίνες προέρχονται από τα ανώτερα συμπαθητικά θωρακικά γάγγλια. Το μεγαλύτερο γάγγλιο του πλέγματος είναι το τραχηλικό γάγγλιο του Frankenhauser. Οι αισθητικές ίνες βρίσκονται στα συμπαθητικά και παρασυμπαθητικά πλέγματα που συνδέονται με το 2ο, 3ο και 4ο ιερό νεύρο. (Μιχαλάς Σ, 2000).

2.1.3. Σάλπιγγες

Οι σάλπιγγες ή ωαγωγοί είναι δύο μυϊκοί σωλήνες που εξέρχονται της μήτρας στο κέρας της, με το μητρικό στόμιο. Έχουν μήκος 10 – 12cm, πορεύονται στο άνω χείλος του πλατέος συνδέσμου και καταλήγουν στο ελεύθερο στόμιο, κωδωνικό ή κοιλιακό. Κάθε σάλπιγγα έχει τέσσερα τμήματα:

1. το ενδομητρικό ή ενδοτοιχωματικό τμήμα
2. τον ισθμό
3. τη λήκυθο και
4. τον κώδωνα, κροσσωτό σαν καμπάνα, με ωοθηκικό κροσσό. (Μιχαλάς Σ, 2000).

Το τοίχωμά της περιλαμβάνει τρεις χιτώνες:

1. τον ορογόνο ή έξω χιτώνα
2. τον ενδιάμεσο ή μυϊκό, με έξω επιμήκεις και έσω κυκλοτερείς μυϊκές ίνες και
3. το βλεννογόνο ή έσω, με επιμήκεις πολλαπλές πτυχές που αναστομώνονται περισσότερο προς κώδωνα. (Μιχαλάς Σ, 2000).

Το κυλινδρικό επιθήλιό της περιέχει τρεις τύπους κυττάρων:

1. τα κροσσωτά, στον κώδωνα και τη λήκυθο
2. τα εκκριτικά και
3. τα εμβόλιμα ή πασσαλοειδή. (Μιχαλάς Σ, 2000).

2.1.4. Ωοθήκες

Οι δύο γυναικείες γονάδες ονομάζονται ωοθήκες και είναι τοποθετημένες στη μικρή πύελο, δεξιά και αριστερά, στο ωοθηκικό βοθρίο. Το έδαφος του βοθρίου σχηματίζεται από την περιτονία του ψοίτη μυός, κεντρικά αφορίζεται από την αποφραχθείσα ομφαλική αρτηρία και περιφερικά από τον ουρητήρα και την έσω λαγόνιο αρτηρία. (Μιχαλάς Σ, 2000).

Οι ωοθήκες έχουν σχήμα αμυγδαλοειδές, μήκος 3cm, πλάτος 1,5cm και πάχος 1cm. Αναγνωρίζουμε τον άνω πόλο της ωοθήκης ή σαλπινγικό. Από εκεί ο κρεμαστήρας σύνδεσμος καταλήγει στην περιτονία του ψοίτη μυός και περιέχει τα ωοθηκικά αγγεία και νεύρα. Αυτός ο πόλος έρχεται σε επαφή με τον κώδωνα και τους κροσσούς της αντίστοιχης σάλπιγγας. (Μιχαλάς Σ, 2000).

Ο κάτω πόλος της ωοθήκης ή μητρικός συνδέεται με το κέρας της μήτρας με τον ίδιο σύνδεσμο της ωοθήκης ή μητροωοθηκικό, που σχηματίζεται από την αναδίπλωση του πλατέος συνδέσμου. Το πρόσθιο πέταλο του πλατέος συνδέσμου καταλήγει στη σύστοιχη σάλπιγγα ως μεσοωοθήκιο.

Η επιφάνεια της ωοθήκης είναι λεία από τη γέννηση του θήλεος έως και την ήβη. Αργότερα παρατηρούνται διάφορα οζίδια και ουλές, ως αποτέλεσμα της ωρίμανσης και των ωοθυλακιορρηξιών. (Μιχαλάς Σ, 2000).

Στη δομή της ωοθήκης αναγνωρίζουμε τη φλοιώδη μοίρα και τη μυελώδη μοίρα. Στη φλοιώδη μοίρα, εξωτερικά, καλύπτει την ωοθήκη μονόστιβο κυβοειδές επιθήλιο που είναι το βλαστικό επιθήλιο, το οποίο μετά την πάροδο της αναπαραγωγικής ηλικίας της γυναίκας αποπλατύνεται. Στη φλοιώδη μοίρα παρατηρούνται πολλαπλά ωοθυλάκια, ανάλογα με την αναπαραγωγική ηλικία της γυναίκας: αρχέγονα, πρωτογενή, δευτερογενή ή ώριμα ωοθυλάκια, ωχρά σωμάτια και λευκά σωμάτια. Η μυελώδης μοίρα, στο κέντρο του αδένος, αποτελείται από συνδετικό ιστό, λείες μυϊκές ίνες, αρτηρίες και φλέβες. Αυτά εισέρχονται στο σημείο που ονομάζεται πύλη.

Η αιμάτωση της ωοθήκης προέρχεται από τις ωοθηκικές αρτηρίες, που είναι κλάδοι της κοιλιακής αορτής. Αριστερά, σπανιότερα, η ωοθηκική αρτηρία είναι κλάδος της αριστεράς νεφρικής αρτηρίας. Αντίστοιχα, οι φλέβες εξέρχονται της πύλης και, μαζί με τις αρτηρίες, πορεύονται στον κρεμαστήρα σύνδεσμο και καταλήγουν στην κάτω κοίλη φλέβα δεξιά και τη νεφρική φλέβα αριστερά.

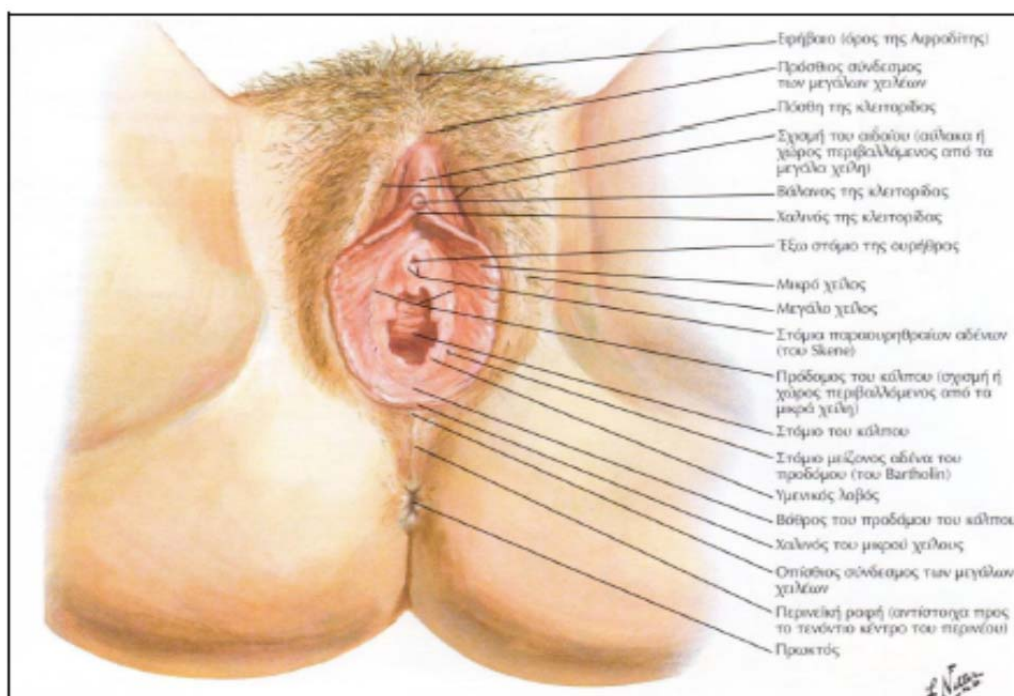
Τα λεμφαγγεία πορεύονται προς τους πλάγιους αορτικούς και παραορτικούς λεμφαδένες. Τέλος, τα νεύρα προέρχονται από το ωοθηκικό συμπαθητικό πλέγμα. (Μιχαλάς Σ, 2000).

2.2. Έξω γεννητικά όργανα

Αποτελούνται από το «όρος της Αφροδίτης» ή εφηβαίο, τα μεγάλα χείλη, τα μικρά χείλη, την κλειτορίδα, τον πρόδομο του κόλπου και τους βολβούς του προδόμου. (Μιχαλάς Σ, 2000).

(Εικόνα 3)

Εικόνα 3: Απεικόνιση των έξω γεννητικών οργάνων. (Κρεατσάς Γ, 1998; Netter F., 2004)



2.2.1. Εφήβαιο

Το εφηβαίο ορίζεται ως η περιοχή που εντοπίζεται άνω και μπροστά από την ηβική σύμφυση. Το δέρμα καλύπτεται μετά την ήβη από πλούσια τριχοφυΐα, με τη χαρακτηριστική για τη γυναίκα οριζόντια γραμμή. Το υποδόριο είναι πλούσιο σε λίπος και έχει σχήμα όρους, εκ του οποίου προέκυψε και η ονομασία «όρος της Αφροδίτης». (Μιχαλάς Σ, 2000).

2.2.2. Μεγάλα και μικρά χείλη του αιδοίου

Οι δύο δερματικές πτυχές που καλύπτουν δεξιά και αριστερά την ουρογεννητική σχισμή ονομάζονται μεγάλα και μικρά χείλη. Σε όρθια θέση, οι πτυχές αυτές καλύπτουν πλήρως τα έξω γεννητικά όργανα του θήλεος. (Μιχαλάς Σ, 2000). Στα μεγάλα χείλη καταλήγει ο στρογγύλος σύνδεσμος της μήτρας διά του βουβωνικού πόρου. Τα μικρά χείλη, προς τα εμπρός, διαιρούνται σε δύο πτυχές: δύο άνωθεν της κλειτορίδας, σχηματίζοντας την πόσθη, και δύο κάτωθεν, σχηματίζοντας το χαλινό της κλειτορίδας. Προς τα πίσω, τα μικρά χείλη δημιουργούν τον υποτυπώδη χαλινό των μικρών χειλέων. (Μιχαλάς Σ, 2000).

2.2.3. Πρόδομος του κόλπου

Ο πρόδομος του κόλπου ορίζεται ως ο χώρος ανάμεσα στα μικρά χείλη έως την είσοδο του κόλπου και την ουρήθρα. Το οπίσθιο μέρος του προσώπου έως το χαλινό των μικρών χειλέων ονομάζεται σκαφοειδής βόθρος. Εκεί καταλήγουν οι βαρθολίνειοι αδένες, δύο μικροί αδένες με στόμια που βρίσκονται στα πλάγια του παρθενικού υμένα. Οι πόροι έχουν μήκος 2cm και

καλύπτονται από κυλινδρικό επιθήλιο. Οι βολβοί του προδόμου σχηματίζονται από στυτικό ιστό και βρίσκονται εκατέρωθεν της εισόδου του κόλπου. Καλύπτονται από τους βολβοσηραγγώδεις μύες του περινέου. (Μιχαλάς Σ, 2000).

2.2.4. Κλειτορίδα

Η κλειτορίδα είναι όργανο ομόλογο του αντρικού πέους με ουσιαστική διαφορά, το διαχωρισμό της από την ουρήθρα. Περιέχει σηραγγώδη σώματα και αποτελείται από δύο σκέλη, που σχηματίζουν το σώμα της μετά την ένωσή τους. Το ελεύθερο μέρος είναι η βάλανος της κλειτορίδας που καλύπτεται από την πόσθη. Στηρικτικό ρόλο έχει ο κρεμαστήρας σύνδεσμος και οι δύο ισχιοσηραγγώδεις μύες.

Το όριο μεταξύ των έσω και των έξω γεννητικών οργάνων του θήλεος είναι ο παρθενικός υμένας. ο οποίος αποτελεί πτυχή του βλεννογόνου του κόλπου και βρίσκεται ακριβώς στην είσοδο του κόλπου. Το σχήμα του ανοίγματος ποικίλλει: κυκλικό, δίθυρο, κροσσωτό, ημισελήνοειδές ή ηθμοειδές. Σπάνια είναι άτρητο. Μετά τη ρήξη του, κατά τη συνουσία, παραμένουν τα μύρτα. Στην είσοδο του κόλπου, περιουρηθρικά, εκβάλλουν τα στόμια των αδένων του Skene (ομόλογο του προστάτη). (Μιχαλάς Σ, 2000).

Η θέση των έσω γεννητικών οργάνων της γυναίκας διατηρείται, εκτός των άλλων, από τους μύες του περινέου, που χωρίζονται σε τρεις στιβάδες και είναι οι ακόλουθες:

1. έξω στιβάδα. Αποτελείται από το βολβοσηραγγώδη μυ και τον ισχιοσηραγγώδη μυ.
2. μεσαία στιβάδα. Την αποτελούν ο επιπολής εγκάρσιος μυς και ο εν τω βάθει εγκάρσιος μυς.
3. εν τω βάθει στιβάδα, όπου ο ανελκτήρας του πρωκτού σχηματίζει το έδαφος της πυέλου. Διαιρείται στο λαγονοκοκκυγικό μυ και τον ηβοκοκκυγικό μυ. (Μιχαλάς Σ, 2000).

Η αιμάτωση των έξω γεννητικών οργάνων προέρχεται από την έσω αιδουϊκή αρτηρία, η οποία στα μικρά χείλη καταλήγει ως ραχιαία αρτηρία της κλειτορίδας. Οι φλέβες ακολουθούν τις αρτηρίες, εμπλουτίζονται όμως και με το κυστεοκολπικό πλέγμα και τις κάτω αιμορροϊδικές φλέβες.

Η νεύρωση προέρχεται από το αιδουϊκό (2ο, 3ο και 4ο ιερό νεύρο) και το λαγονοβουβωνικό νεύρο. (Μιχαλάς Σ, 2000).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΟΓΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

3.1 Γενικά

Η μεγάλη ποικιλία των όγκων των ωοθηκών, καθώς και η δυσκολία αναγνώρισης του ιστού προέλευσης, κάνει την κατάταξη τους πολλές φορές δυσχερή. Σήμερα είναι κοινώς αποδεκτή η κατάταξη που προτείνει η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO – World Health Organization), η οποία στηρίζεται στα ιστολογικά κριτήρια των όγκων. Οι πρωτοπαθείς όγκοι των ωοθηκών, βάση του ιστού προέλευσης, χωρίζονται σε επιθηλιακούς όγκους, προερχόμενοι από το επιφανειακό επιθήλιο των ωοθηκών, σε ειδικούς στρωματικούς, προερχόμενοι από το στρώμα και τα ορμονοπαραγωγά κύτταρα των γεννητικών δοκίδων (stroma and sex cord), και στους όγκους από αρχέγονα γεννητικά κύτταρα (germ cells). Σε άλλη κατηγορία έχουμε τους δευτεροπαθείς όγκους (μεταστατικοί) και τέλος τους μη νεοπλασματικούς όγκους. Καθώς το 85-90 % των κακοηθών ωοθηκικών όγκων είναι επιθηλιακοί, η χρήση στη διεθνή βιβλιογραφία του όρου "καρκίνος των ωοθηκών" αναφέρεται ως επί το πλείστον στους επιθηλιακούς όγκους των ωοθηκών.

Πίνακας 1. Ιστολογική ταξινόμηση των όγκων των ωοθηκών κατά WHO.

I. Επιθηλιακοί όγκοι A. Ορώδης Καλοήθης Ορικής κακοήθειας Κακοήθης B. Βλενώδης Καλοήθης Ορικής κακοήθειας Κακοήθης Γ. Ενδομητριοειδής Καλοήθης Ορικής κακοήθειας Κακοήθης Δ. Όγκοι από δικυγή κύτταρα Καλοήθης Ορικής κακοήθειας Κακοήθης E. Όγκοι Brenner Καλοήθης Ορικής κακοήθειας Κακοήθης	Μιμείται κύτταρα ενδοσάλπιγγος Μιμείται κύτταρα ενδοτραχήλου Μιμείται κύτταρα ενδομητρίου Μυλλερικών κύτταρικός τύπος Μεταβατικός κυτταρικός τύπος
--	--

ΣΤ. Μικτοί επιθηλιακοί όγκοι Καλοήθης Ορικής κακοήθειας Κακοήθης Ζ. Αδριαφοροπτοίητο καρκίνωμα Η. Αταξινόμητοι επιθηλιακοί όγκοι	Μικτός κυτταρικός τύπος Αναπλαστικός
II. Όγκοι της γεννητικής ταινίας ή στρώματος ή μεσεγχυματικοί Α. κοκκιοστρωματικοί όγκοι Β. Ανδροβλάστωμα (Sertoli – Leydig cell Tumor) Γ. Γυνανδροβλάστωμα Δ. Αταξινόμητοι όγκοι	
III. Όγκοι αρχέγονων γεννητικών κυττάρων (germ cell tumors) Α. Δυσγεμίνωμα Β. Όγκοι λεκθικού ασκού Γ. Εμβρυικό καρκίνωμα Δ. Πολυεμβρύωμα Ε. Χοριοκαρκίνωμα ΣΤ. Τερωμάτωμα Ζ. Γοναδοβλάστωμα	
IV. Όγκοι λιποειδών κυττάρων	
V. Αταξινόμητοι όγκοι	
VI. Μεταστατικοί (δευτεροπαθείς) όγκοι Α. Krukenberg Β. Αδενοκαρκίνωμα και καρκινοειδές εντέρου Γ. Διάφοροι όγκοι (μήτρας, τραχήλου, μαστού)	
VII. Μη νεοπλασματικοί όγκοι Α. Ωχρίνωμα της εγκυμοσύνης Β. Υπερπλασία στρώματος ωοθήκης και υπερθήκωση Γ. Μαζικό οίδημα Δ. Ωοθηλακικές κύστες και κύστες ωχρού σωματίου Ε. Πολλαπλές κύστες ωοθηλακικών PCOS ΣΤ. Ενδομητρίωση Ζ. Ωχρινοποιημένες κύστες ωοθηλακικών LUF Η. Κυστικά έγκλειστα επιτολής επιθηλίου Θ. Απλές κύστες Ι. Φλεγμονώδεις βλάβες Κ. Παραωοθηλικές κύστες	

3.2 Επιθηλιακοί όγκοι

Ποσοστό περίπου 90% των νεοπλασματικών όγκων των ωοθηκών είναι επιθηλιακοί (Epithelial Ovarian Cancer ή EOC), δηλαδή προέρχονται από ιστούς που δημιουργούνται από το βλαστικό επιθήλιο ή "μεσοθήλιο". Το επιθήλιο των ωοθηκών, είναι εμβρυολογικώς πανομοιότυπο με το επικαλυπτικό επιθήλιο όλων των οργάνων που προέρχονται από τους πόρους του Müller, όπως οι σάλπιγγες, η μήτρα, ο τράχηλος και το άνω τμήμα του κόλπου. Τα ωοθηκικά μεσοθηλιακά κύτταρα επομένως, μπορούν δυνητικά να μεταπλαστούν σε οποιοδήποτε από τους παραπάνω τύπους επιθηλίου. Όσοι μοιάζουν με το κροσσωτό επιθήλιο της σάλπιγγας ονομάζονται "ορώδη κυσταδενώματα", με το ενδομήτριο "ενδομητριοειδείς όγκοι" και με το ενδοτραχηλικό επιθήλιο "βλεννώδεις όγκοι" (Berek J, 2012). Υπάρχουν ακόμα οι όγκοι από διαυγή κύτταρα (clear cell tumors ή μεσонеφροειδείς όγκοι), οι όγκοι Brenner και οι μικτοί όγκοι του μεσοδέρματος, που μπορούν να αναπτυχθούν σε όλο το

μήκος του συστήματος του Müller. Ο κάθε επιθηλιακός όγκος, ανεξάρτητα με την προέλευση του, μπορεί να αναπτυχθεί ως καλοήθης, οριακός ή κακοήθης.

3.2.1 Ορώδεις

Οι ορώδεις όγκοι αναπτύσσονται με εγχολεασμό του επιφανειακού επιθηλίου των ωοθηκών και κατατάσσονται με αυτή την ονομασία επειδή εκκρίνουν ορώδες υγρό (όπως και τα σαλπινγικά εκκριτικά κύτταρα). Τα ψαμμώδη σωματίδια, πιο σωστά εστίες ξένου σώματος, σχετίζονται συχνά με αυτούς τους εγχολεασμούς και αποτελούν ενδεχομένως απάντηση σε διεγερτικούς παράγοντες που οδηγούν στο σχηματισμό συμφύσεων και στη παγίδευση του επιφανειακού επιθηλίου. Στο τοίχωμα των μεσοθηλιακών εγχολεασμών είναι συχνές οι θηλώδεις εσοχές, οι οποίες αντιπροσωπεύουν πρώιμα στάδια ανάπτυξης ενός θηλώδους ορώδους κυσταδενώματος. Υπάρχουν αρκετές παραλλαγές στο τρόπο πολλαπλασιασμού αυτών των μεσοθηλιακών εγκλείστων. Αρκετές εστίες είναι δυνατόν να καλύπτονται με πεπλατυσμένο ανενεργό επιθήλιο. Σε παρακείμενες κοιλότητες υπάρχουν θηλώδη εκφύματα, που προέρχονται συνήθως από τοπικούς ερεθιστικούς παράγοντες (Berek J, 2012).

A) Ορώδεις καλοήθεις όγκοι

- Ορώδες κυσταδένωμα

Οι όγκοι αυτοί εμφανίζονται σε οποιαδήποτε ηλικία, με συχνότερη τα 40 – 50 έτη. Συνήθως αποτελούν μονόχωρες κύστες που περιέχει ορώδες υγρό, και η διάμετρος τους σπάνια ξεπερνά τα 15 cm. Το τοίχωμα της κύστεως είναι λεπτό, 38 ινώδες και επαλείφεται εσωτερικά από μια στοιβάδα κυβικού επιθηλίου παρόμοιου με της σάλπιγγας. Εμφανίζονται ετερόπλευρα στο 80 – 90% των περιπτώσεων (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

- Ορώδες θηλώδες κυσταδένωμα

Χαρακτηρίζεται έτσι ο όγκος όταν εμφανίζονται προσεκβολές προς την εξωτερική επιφάνεια, αλλά και εσωτερικά προς τη κοιλότητα της κύστεως. Στη περίπτωση αυτή η κύστη τείνει να γίνεται πολύχωρη. Στο 50% είναι αμφοτερόπλευρη ενώ εάν ραγεί το υγρό απορροφάται ταχύτατα, αλλά υπάρχει κίνδυνος περιτοναϊκής εμφύτευσης ενεργών επιθηλιακών (θηλωματώδων) στοιχείων (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

- Αδενοίνωμα και κυσταδεοίνωμα

Όταν στους ορώδεις όγκους, ανάμεσα από τα επιθηλιακά κύτταρα και το στρώμα παρεμβάλλεται ζώνη μεγαλύτερη από 1 cm αποτελούμενη από ινοβλάστες και ίνες κολλαγόνου, τότε οι όγκοι ταξινομούνται ως αδεοινώματα (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

B) Ορώδεις κακοήθεις όγκοι

Περιλαμβάνουν το ορώδες κυσταδενοκαρκίνωμα και το θηλώδες κυσταδενοκαρκίνωμα. Ο όγκος χαρακτηρίζεται ως ορώδης επειδή εκκρίνει ορώδες υγρό όπως και τα εκκριτικά κύτταρα της σάλπιγγας. Είναι ο συνηθέστερος κακοήθης επιθηλιακός όγκος, δεδομένου ότι αντιπροσωπεύει το 50% όλων των επιθηλιακών καρκίνων της ωοθήκης. Προέρχεται από το ορώδες θηλώδες κυσταδένωμα, το οποίο υφίσταται κακοήθη εξαλλαγή στο 15% περίπου των περιπτώσεων, αλλά μπορεί να είναι κακοήθης και από την αρχή. Ο όγκος εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες ηλικίας 50 έως 70 χρονών. Το θηλώδες κυσταδενοκαρκίνωμα χαρακτηρίζεται από ταχεία ανάπτυξη και πρώιμη περιτοναϊκή διασπορά. Επεκτείνεται προς τη πύελο και τα γειτονικά όργανα προκαλώντας ασκίτη, συχνά αιματηρό (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

Τα ορώδη καρκινώματα των ωοθηκών μπορούν να υποδιαιρεθούν περαιτέρω σε δυο κατηγορίες: σε καλά διαφοροποιημένα και σε μετρίως ή χαμηλής διαφοροποίησης νεοπλάσματα. Μοριακές μελέτες ανέδειξαν σαφείς διαφορές μεταξύ αυτών των δυο κατηγοριών όγκων. Οι χαμηλού βαθμού κακοηθείας όγκοι οι οποίοι προέρχονται από ορώδεις όγκους οριακής κακοηθείας εμφανίζουν μεταλλάξεις στα ογκογονίδια KRAS ή BRAF και σπάνια στο p53. Αντίθετα τα περισσότερα 39 καρκινώματα υψηλού βαθμού κακοηθείας εμφανίζονται σε γυναίκες που έχουν μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και BRCA2 και συχνά και στο p53.

Μακροσκοπικά ο όγκος εμφανίζεται ως κυστικός και πολύχωρος, με ορισμένες συμπαγείς περιοχές. Η διάμετρος του υπερβαίνει τα 15 cm στο 50% των περιπτώσεων. Το κυστικό περιεχόμενο είναι συνήθως θολερό ή αιματηρό. Είναι αμφοτερόπλευρος στο 30% των περιπτώσεων σταδίου I, και στο 50% των περιπτώσεων σε προχωρημένα στάδια (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

Μικροσκοπικά το ορώδες κυσταδενοκαρκίνωμα είναι πάντοτε του θηλώδους τύπου, με νεοπλασματικό επιθήλιο όμοιο του επιθηλίου της σάλπιγγας. Τα κύτταρα του επιθηλίου των θηλωδών προσεκβολών, που χαρακτηρίζονται από ποικίλους βαθμούς αναπλασίας (πολυμορφία, ανώμαλους πυρήνες και πολυάριθμες μιτώσεις), σχηματίζουν πολλαπλές επιθηλιακές στοιβάδες, διηθούν τη κάψα του όγκου και αναπτύσσουν θηλώδεις προσεκβολές και στην εξωτερική επιφάνεια της κάψας.

Γ) Ορώδεις οριακής κακοηθείας όγκοι

Η κατηγορία των ωοθηκικών όγκων οριακής κακοηθείας (Borderline Ovarian Tumor - BOT) είναι ένα από τα πιο αμφιλεγόμενα θέματα της γυναικολογικής ογκολογίας και ιστοπαθολογίας. Αν και οι όγκοι αυτού του τύπου θεωρούνται προστάδιο καρκινώματος, οι περισσότεροι ασθενείς θεραπεύονται, ακόμα και στις περιπτώσεις ύπαρξης “μεταστατικής” νόσου η οποία δεν αντιμετωπίστηκε ριζικά.

Το 1898 ο Hermann Johannes Pfannenstiel πρώτος ανέφερε θηλώδες κυσταδένωμα ωοθήκης με “κλινικά χαρακτηριστικά στα όρια κακοήθειας”. Ομοίως, το 1901 ο Carl Abel περιγράφει θηλώδη κυσταδενώματα με κυτταρικό πολλαπλασιασμό “στο όριο καλοήθειας – κακοήθειας”. Ο Howard Taylor εισήγαγε τον όρο “ήμι-κακοήθης” το 1929 για να χαρακτηρίσει μια κατηγορία όγκων προστάδιο ορώδους κυσταδενοκαρκινώματος. Πολλές αναφορές ακολούθησαν από τότε, μέχρι που το 1973 η FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) και ο World Health Organization (WHO) κατέταξαν τους όγκους αυτούς ως ξεχωριστή οντότητα με το όνομα borderline ovarian tumors (BOT) ή καρκίνωμα χαμηλής κακοήθους δυναμικότητας (carcinoma of low malignant potential - LMP). Όγκοι borderline από κάθε τύπο επιθηλιακού κυττάρου (ορώδες, βλεννώδες, 40 ενδομητριοειδές, ενδιάμεσο, διαυγοκυτταρικό, μικτού τύπου) έχουν αναφερθεί. Ωστόσο η συντριπτική πλειοψηφία είναι ορώδεις και βλεννώδεις, με τον ορώδη τύπο να είναι ο πιο συχνός (Lalwani N, et al, 2010).

Οι BOTs έχουν τη τάση να περιορίζονται στις ωοθήκες για μεγάλη χρονική περίοδο, συναντώντας κατά κύριο λόγο σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και συνδυάζονται με πολύ καλή πρόγνωση.

Είναι σχετικά ασυνήθεις όγκοι, με συχνότητα περίπου 1,5 – 2,5 ανά 100.000 γυναίκες κάθε χρόνο. Περίπου 3.000 νέα περιστατικά BOT διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο στην Βόρειο Αμερική, όπου και αποτελούν το 15% όλων των επιθηλιακών ωοθηκικών όγκων. Συναντώνται συχνότερα σε γυναίκες ηλικίας μεταξύ 30 και 50, ενώ αντίθετα τα διηθητικά καρκινώματα εμφανίζονται συχνότερα σε ηλικίες μεταξύ 50 και 70 ετών. Αν και σπάνια είναι δυνατόν να παρατηρηθούν μεταστατικές εστίες στις περιπτώσεις των οριακών όγκων. Λόγω της συχνότερα καλοήθους συμπεριφοράς, οι “μεταστάσεις” αναφέρονται και ως “εμφυτεύσεις”. Αυτές οι μεταστατικές εμφυτεύσεις διαχωρίζονται σε διηθητικές και μη διηθητικές. Οι διηθητικές εμφυτεύσεις είναι πιθανότερο να εξελιχθούν σε μια προοδευτική νεοπλασματική νόσο μέσα στη περιτοναϊκή κοιλότητα, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε εντερική απόφραξη και θάνατο (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005; Lalwani N, et al, 2010). Η κατηγορία των όγκων αυτών συχνά προκαλεί διλήμματα, καθώς η πλειοψηφία των ασθενών είναι νέες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που θέλουν να διατηρήσουν την γονιμότητα τους. Συχνά οι BOT αποτελούν τυχαίο εύρημα στο υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Αναφέρεται στη βιβλιογραφία πως οι όγκοι οριακής κακοήθειας αποτελούν το 8% των ωοθηκικών όγκων σε εγκύμονες γυναίκες. Η αντιμετώπιση τους συχνά αποδεικνύεται υπέρ του δέοντος επιθετική σε σχέση με τη κλινική τους εξέλιξη, η οποία συνήθως είναι καλοήθης.

Συγκεκριμένες γενετικές αλλαγές συνεισφέρουν στη παθογένεια και προοδευτική εξέλιξη των BOT σε χαμηλής διαφοροποίησης διηθητικό καρκίνο. Η πλειοψηφία των ορώδων και βλεννώδων BOTs παρουσιάζουν μεταλλάξεις του γονιδίου KRAS ή/και BRAF. Μεταλλάξεις

στο γονίδιο β-catenin και PTEN εμφανίζονται στους ενδομητριοειδούς τύπου. Επιπλέον, φαίνεται ότι η ενδομητρίωση αποτελεί σημαντικό πρόδρομο των ενδομητριοειδών και διαυγοκυτταρικών BOTs όγκων.

Τα διαγνωστικά κριτήρια των οριακών όγκων έχουν ως εξής:

- Πολλαπλασιασμός επιθηλιακών κυττάρων με σχηματισμό θηλών και ψευδοστιβάδων
- Πυρηνική ατυπία και αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα
- Απουσία αληθούς διήθησης του στρώματος (δηλαδή χωρίς καταστροφή των ιστών)

Ποσοστό περίπου 20 – 25% των οριακών κακοηθών όγκων επεκτείνονται πέρα από την ωθήκη. Οι περιτοναϊκές εμφυτεύσεις είναι δυνατόν να μη διαχωρίζονται από εκείνες που είναι το αποτέλεσμα ενός καλώς διαφοροποιημένου καρκινώματος. Κατά συνέπεια, η διάγνωση των οριακών κακοηθών έναντι των κακοηθών όγκων της ωθήκης πρέπει να βασίζεται στα ιστολογικά γνωρίσματα του πρωτοπαθούς όγκου. Στους κακοήθεις όγκους υπάρχει διήθηση του στρώματος. Μορφολογικά χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου (παρουσία ή απουσία μικροθηλών) και των περιφερικών εμφυτεύσεων (παρουσία ή απουσία διηθήσεων) μπορούν αξιόπιστα να υπο-κατηγοριοποιήσουν τους BOT σε καλοήθεις και κακοήθεις, και αποτελούν τον σημαντικότερο προγνωστικό δείκτη. Αξίζει να σημειωθεί ότι συχνά συνυπάρχουν διηθητικές με μη-διηθητικές εμφυτεύσεις. Συνιστάται επομένως ο χειρουργός να αφαιρέσει και να στείλει για βιοψία όσο το δυνατόν περισσότερες εμφυτεύσεις (Berek J, 2012; Lalwani N, et al, 2010).

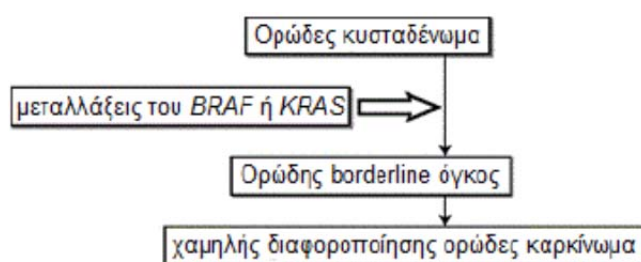
Η αποδοχή της κατηγοριοποίησης κατά FIGO δεν είναι παγκόσμια. Τα θεραπευτικά πρωτόκολλα διαφέρουν και αποτελούν θέμα αντιπαράθεσης. Ορισμένα ογκολογικά κέντρα θεωρούν τους BOT (ειδικά αν εμφανίζουν μικροθηλώδη αρχιτεκτονική) ως καλά διαφοροποιημένα αδenoκαρκινώματα, και συχνά προτείνουν επικουρική χημειοθεραπεία σε στάδιο I.

Το μικροθηλώδες ορώδες καρκίνωμα (MPSC), αν και δε παρουσιάζει διηθητική καταστροφή του στρώματος, και ενώ παλιότερα συμπεριλαμβάνονταν στη κατηγορία των borderline όγκων, σήμερα θεωρείται κακοήθης νόσος και αντιμετωπίζεται ανάλογα. Πολλοί ερευνητές εκφράζουν την άποψη ότι ο όρος “borderline” δε καλύπτει πια την ενδιάμεση και συχνά αινιγματική συμπεριφορά των όγκων αυτών, και ότι πρέπει να εγκαταλειφθεί ή να αναθεωρηθεί η ύπαρξη τους ως ξεχωριστή κατηγορία (Burks RT, et al, 1996).

Οι ορώδεις όγκοι οριακής κακοήθειας αποτελούν τους συχνότερους υποτύπους ωθηκικών BOT, περίπου 65% όλων των όγκων οριακής κακοήθειας στην ωθήκη. Μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 34 – 40 έτη. Εξελίσσονται αργά και εμφανίζουν επιθετική συμπεριφορά με τη μορφή περιτοναϊκών εμφυτεύσεων και λεμφαδενοπάθεια στο 35% και 27% των ασθενών αντίστοιχα. Υπάρχει ήπια πυρηνική ατυπία και μιτωτική δραστηριότητα όχι μεγαλύτερη από 4 μιτώσεις/10 hpf (high power field). Ιστολογικά χωρίζονται σε τυπικούς

(90%) και μικροθηλωματώδεις (10%). Τα περισσότερα χαμηλής διαφοροποίησης (low-grade) ορώδη καρκινώματα προέρχονται από εξέλιξη του μικροθηλωματώδους τύπου. Ο όγκος εμφανίζεται αμφοτερόπλευρα στο 40% των ασθενών. Στο 10% των ορώδων BOT (ειδικά σε περιπτώσεις εγκυμοσύνης) παρατηρείται μικρο-διήθηση του στρώματος. Η παρουσία τους δεν μεταβάλλει τη πρόγνωση (Berek J, 2012; Lalwani N, et al, 2010; Marisa R, 2009).

Ένα μικρό ποσοστό των ορώδων κυσταδενωμάτων εξελίσσονται σε ορώδεις BOT, και σε αυτούς ανιχνεύονται μεταλλάξεις στα γονίδια BRAF και KRAS. Περαιτέρω μεταλλάξεις στα γονίδια p53 και BRCA ενοχοποιούνται στη εξαλλαγή σε χαμηλής ή υψηλής διαφοροποίησης ορώδες καρκίνωμα. Σύγχρονη ενεργοποίηση συγκεκριμένων όγκο-κατασταλτικών γονιδίων (SERPINA5 και DUSP4) πιθανώς εξηγεί τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του όγκου, αλλά όχι τη μετάσταση του.



Οι ορώδεις BOT είναι μοναδικοί στο γεγονός ότι παρουσιάζουν περιτοναϊκές εμφυτεύσεις στο 35% των περιπτώσεων. Οι “μεταστάσεις” αυτές χαρακτηρίζονται διηθητικές ή μη, ανάλογα με τη παρουσία απλής “επικόλλησης” ή “εισβολής” του επικείμενου ιστού. Αν και η παρουσία μη-διηθητικών εμφυτεύσεων προδιαθέτει καλοήγη συμπεριφορά του όγκου, γενικά η πρόγνωση χειροτερεύει. Ακόμα και αν η εμφυτεύσεις είναι μη-διηθητικές, υποτροπή τελικά θα εμφανιστεί στο 30% των ασθενών. Περιτοναϊκή διασπορά και υποτροπή παρατηρείται κυρίως στο μικροθηλωματώδη τύπο. Η παρουσία λεμφαδένων (κυρίως πυελικοί, επιπλοϊκοί, μεσεντερικοί και παραορτικοί) δεν έχει προγνωστική αξία.

Στη πλειοψηφία των περιπτώσεων η διάγνωση γίνεται σε στάδιο I κατά FIGO (27,68%), 11% στάδιο II, 21% στάδιο III και 1% στάδιο IV. Η επιβίωση στο στάδιο I κυμαίνεται από 95 σε 100%. Απαιτείται μακροχρόνια παρακολούθηση, καθώς υποτροπές έχουν καταγραφεί μέχρι και μετά 20-50 χρόνια (Berek J, 2012; Lalwani N, et al, 2010; Marisa R, 2009).

3.2.2 Βλεννώδεις όγκοι

A) Βλεννώδεις καλοήθεις όγκοι

Το βλεννώδες κυσταδένωμα αντιπροσωπεύει το 25% όλων των καλοήθων όγκων της ωοθήκης. Εμφανίζεται συχνότερα μεταξύ 30-60 χρόνων. Συνήθως είναι ετερόπλευρο, πολυλοβώδες και μπορεί να αποκτήσει τεράστιο μέγεθος καλύπτοντας όλη τη περιτοναϊκή κοιλότητα και να πιέζει άλλα όργανα. Η εξωτερική επιφάνεια είναι συμπαγής και ομαλά στρώγγυλη, ενώ σε μερικές περιπτώσεις υπάρχουν μικρές στρογγυλές υβώσεις. Παρατηρείται

μικρή μόνο τάση σχηματισμού θηλωδών προσεκβολών και η κύστη περιέχει πολλαπλές κυψελίδες με βλέννα. Οι κυψελίδες διαχωρίζονται εσωτερικά από ινώδη διαφραγμάτια που εκπορεύονται από την εξωτερική ινώση κάψα και επαλείφονται από πολύ υψηλά κυλινδρικά κύτταρα με ομοιόμορφους πυρήνες τοποθετημένους κοντά στη βασική μεμβράνη. Σε περίπτωση ρήξης μπορεί να προκληθεί ψευδομύζωμα περιτοναίου (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

Β) Βλεννώδεις κακοήθεις όγκοι

Το βλεννώδες κυσταδενοκαρκίνωμα αντιπροσωπεύει το 15% όλων των κακοηθών επιθηλιακών όγκων της ωοθήκης. Είναι αμφοτερόπλευρο στο 8-10% των περιπτώσεων. Προέρχεται από το βλεννώδες κυσταδένωμα το οποίο υφίσταται κακοήγη εξαλλαγή στο 5-10% περίπου των περιπτώσεων, σε μικρότερη δηλαδή αναλογία απ' ό τι το ορώδες κυσταδένωμα. Παρά τις εκτεταμένες έρευνες, ελάχιστες γενετικές μοριακές αλλοιώσεις έχουν ταυτοποιηθεί στα βλεννώδη καρκινώματα των ωοθηκών. Η πλέον συχνή διαταραχή είναι η παρουσία μεταλλάξεων στο ογκογονίδιο 44 KRAS. Μεταλλάξεις στο ογκογονίδιο KRAS έχουν παρατηρηθεί και στα καλοήγη βλεννώδη κυσταδενώματα (58%) και στους βλεννώδεις όγκους οριακής κακοηθείας (75-86%) και στα βλεννώδη καρκινώματα (85%) γεγονός που υποδηλώνει ότι οι μεταλλάξεις του KRAS μπορεί να συμβαίνουν πρώιμα κατά την διαδικασία ανάπτυξης αυτών των όγκων (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005). Μακροσκοπικά είναι κυστικό και πολύχωρο, με ορισμένες συμπαγείς περιοχές. Το κυστικό περιεχόμενο ποικίλλει στη σύσταση μεταξύ υδαρούς και ζελατινώδους. Είναι συνήθως μεγαλύτερο από τους ορώδεις όγκους και σε ορισμένες περιπτώσεις έχει διάμετρο μέχρι και 50 cm. Μικροσκοπικά το νεοπλασματικό επιθήλιο μοιάζει με το επιθήλιο του παχέος εντέρου ή σπανιότερα του ενδοτραχήλου. Η κακοήθεια δεν αφορά το σύνολο του όγκου, επειδή ένα μέρος του μπορεί να είναι κακώθης και το άλλο οριακής κακοηθείας. Κατά τη διατομή της κακοήθους κύστης διαπιστώνεται συνήθως παρουσία αδενοκαρκινώματος σε μια περιοχή με μορφή συμπαγούς λευκωπής μάζας. Τα κύτταρα είναι κυλινδρικά, εμφανίζουν κυτταρική ατυπία με μιτώσεις, και έχουν τη τάση στιβαδοποίησης και ανάπτυξης αδενικών σχηματισμών. Ο όγκος διηθεί τη κάψα και στη συνέχεια διασπείρεται στη περιτοναϊκή κοιλότητα, ενώ μπορεί να επεκταθεί και μέσω των λεμφικών αγγείων (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

Γ) Βλεννώδεις οριακής κακοηθείας όγκοι

Οι βλεννώδεις BOTs χωρίζονται σε εντερικού τύπου (85%) και ενδοτραχηλικού ή Μυλλεριανού τύπου (15%), ανάλογα με την ιστολογική τους αρχιτεκτονική και τον τύπο των κυττάρων του όγκου. Βλεννώδεις όγκοι με highgrade ατυπία, χωρίς διήθηση, κατηγοριοποιούνται ως όγκοι οριακής κακοηθείας με ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα.

Βλεννώδεις BOTs με πρώιμη στρωματική διήθηση μέχρι 10 mm ονομάζονται μικροδιηθητικοί βλεννώδεις όγκοι οριακής κακοήθειας. Οι τελευταίες δύο αυτές μορφές αποτελούν ένδειξη ότι οι βλεννώδεις όγκοι οριακής κακοήθειας αφορούν ενδιάμεσα στάδια της βλεννώδους καρκινογέννησης των ωοθηκών, γεγονός που καταδεικνύεται και από την κοινή παρουσία μεταλλάξεων των γονιδίων KRAS και LOH. Ο μέσος όρος ηλικίας εμφάνισης είναι τα 35 έτη (9-70 έτη). Τυπικά σχηματίζουν ευμεγέθεις, πολυκυστικές μάζες (μέση διάμετρος 17 cm) με λεία επιφάνεια, που μοιάζει με καλοήγη βλεννώδες κυσταδένωμα. Πάνω από το 45-90% είναι ετερόπλευροι. Το γεγονός αυτό είναι σημαντικό, διότι αμφοτερόπλευροι βλεννώδεις όγκοι πάντα εγείρουν την υποψία για μεταστατικό όγκο ωοθήκης από τη σκωληκοειδή απόφυση ή άλλη εστία του γαστρεντερικού, το πάγκρεας ή το τράχηλο, παρά πρωτοπαθή ωοθηκικό όγκο. Οι βλεννώδεις όγκοι της ωοθήκης είναι ετερογενείς, και ένας όγκος μπορεί να συμπεριέχει καλοήγη, κακοήγη και borderline στοιχεία. Ο εντερικού τύπου όγκος χαμηλού κακοήθους δυναμικού δεν εμφανίζει περιτοναικές εμφυτεύσεις. Ο ενδοτραχηλικού τύπου όγκος χαμηλού κακοήθους δυναμικού μπορεί να παρουσιάσει μορφολογικά χαρακτηριστικά και συμπεριφορά ορώδους όγκου, και ως εκ τούτου να αναπτύξει περιτοναικές εμφυτεύσεις. Πολλοί ερευνητές γι' αυτό προτιμούν τον όρο “οροβλεννώδους” borderline τύπου, αντί “ενδοτραχηλικού” (Lalwani N, et al, 2010; Marisa R, 2009; C Blake Gilks, 2010). Για πολλά χρόνια το περιτοναικό ψευδομύζωμα θεωρούνταν εξέλιξη του ωοθηκικού βλεννώδους borderline, όμως πρόσφατα αποδείχθηκε ότι όλοι οι ωοθηκικοί όγκοι που εμπλέκονται στη νόσο αυτή αποτελούν μεταστάσεις από ρήξη πρωτοπαθούς low-grade βλεννώδους όγκου της σκωληκοειδούς απόφυσης (Misdraji J, et al, 2003). Σχεδόν όλοι οι βλεννώδεις BOTs είναι σταδίου I και έχουν εξαιρετική πρόγνωση μετά από χειρουργική αντιμετώπιση. Το ποσοστό μετάστασης κυμαίνεται στο 0-7% και η 5ετής επιβίωση στο 98% (Rodriguez IM, 2002).

3.2.3 Ενδομητριοειδείς όγκοι

A) Ενδομητριοειδείς καλοήθεις όγκοι

Σύμφωνα με τη ταξινόμηση κατά WHO, στη κατηγορία αυτή δεν περιλαμβάνεται η ενδομητρίωση, παρόλο που μπορεί να εκδηλωθεί με μορφή μεγάλων κυστικών διογκώσεων (ενδομητρίωμα) στις ωοθήκες, και ιστολογικά να έχουν άτυπο επιθήλιο. Ορισμένα ωοθηκικά αδενοινώματα παρουσιάζουν ενδομητριοειδή μεταπλασία του επιθηλίου, χωρίς όμως ενδομητριοειδούς τύπου στρώμα, αιμορραγία ή κυκλικές μεταβολές. Οι ενδομητριοειδείς καλοήθεις όγκοι είναι σπάνιοι και εκδηλώνονται συνήθως σε μεγάλες ηλικίες (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

B) Ενδομητριοειδείς κακοήθεις όγκοι

Ο όρος αναφέρεται στο καρκίνο της ωοθήκης που χαρακτηρίζεται από αδενωματώδη δομή του καρκινικού επιθηλίου. Εμφανίζεται κυρίως σε μεγαλύτερες ηλικίες με αιχμή την 6 η δεκαετία και αντιπροσωπεύει το 15-20% των κακοηθών επιθηλιακών όγκων της ωοθήκης. Αναπτύσσεται πρωτοπαθώς στις ωοθήκες, αλλά μπορεί να αναπτυχθεί και σε εστίες ωοθηκικής ενδομητρίωσης ή σε ενδομητρίωμα στο 30% των περιπτώσεων. Είναι συνήθως ετερόπλευρο, επεκτείνεται τοπικά ή αιματογενώς και εμφανίζει καθυστερημένη ενδοπεριτοναϊκή διασπορά. Έχουν παρατηρηθεί μεταλλάξεις στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο PTEN (οι οποίες πιθανόν να προηγούνται της ανάπτυξης του καρκίνου) στο KRAS, στην β-catenin, καθώς επίσης έχει παρατηρηθεί και μικροδορυφορική αστάθεια. Όπως και στο καρκίνωμα του ενδομητρίου συχνά παρατηρούνται μεταλλάξεις στο γονίδιο p53. Μακροσκοπικά είναι συνήθως κυστικός όγκος με σοκολατοειδή περιεχόμενο, αλλά συχνά εμφανίζει στερεά στοιχεία. Μικροσκοπικά το νεοπλασματικό επιθήλιο μοιάζει με το επιθήλιο του τυπικού αδενοκαρκινώματος του ενδομητρίου και μπορεί κατά συνέπεια να προσλάβει τη μορφή καλώς διαφοροποιημένου αδενοκαρκινώματος, αδενοακανθώματος ή καρκινώματος από διανυγή κύτταρα. Μπορεί να συνυπάρχει με το αδενοκαρκίνωμα του ενδομητρίου στο 20% των περιπτώσεων, αλλά στη περίπτωση αυτή οι δύο όγκοι θεωρούνται ως πρωτοπαθείς, παρά ως μεταστατικοί. Τα ενδομητριοειδή καρκινώματα συνήθως διαγνώσκονται σε χαμηλότερα στάδια από ότι τα ορώδη θηλώδη καρκινώματα. Όταν έχουν το ίδιο στάδιο και διαφοροποίηση έχουν την ίδια 5ετή επιβίωση με τα ορώδη καρκινώματα της ωοθήκης (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

Γ) Ενδομητριοειδείς οριακής κακοήθειας όγκοι

Οι ενδομητριοειδείς BOTs έχουν πολύ δύσκολη ταυτοποίηση και συνήθως αναπτύσσονται σε αδenoϊνώματα ή εστίες ενδομητρίωσης. Έχουν καλή πρόγνωση.

3.2.4 Όγκοι από διανυγή κύτταρα

A) Καλοήθεις όγκοι από διανυγή κύτταρα: Οι καλοήθεις όγκοι ωοθηκών από διανυγή κύτταρα (clear cell) είναι εξαιρετικά σπάνιοι. Ορισμένοι παρουσιάζουν εκφυτικές μορφές με ατυπία, αλλά χωρίς διήθηση, και έχουν καλή πρόγνωση.

B) Κακοήθεις και οριακά κακοήθεις όγκοι από διανυγή κύτταρα: Το καρκίνωμα από διανυγή κύτταρα ή μεσонеφροειδές καρκίνωμα αποτελεί το 5% όλων των κακοηθών επιθηλιακών όγκων της ωοθήκης. Συμπεριφέρεται όπως οποιοδήποτε συμπαγές καρκίνωμα, αλλά είναι αμφίβολο εάν υπάρχει ως ξεχωριστή οντότητα. Διανυγή κύτταρα μπορεί να βρεθούν σε οποιοδήποτε ωοθηκικό καρκίνωμα. Συνδέεται με την ενδομητρίωση και το ενδομητριοειδές καρκίνωμα στο 50% των περιπτώσεων και συχνά εκδηλώνεται με παραενδοκρινική

υπερκαλαιμία ή θρόμβωση. Ο όγκος είναι αμφοτερόπλευρος στο 15-40% των περιπτώσεων, επεκτείνεται τοπικά και αναπτύσσει καθυστερημένη περιτοναϊκή διασπορά. Έχει χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με άλλους επιθηλιακούς καρκίνους των ωοθηκών.

Μακροσκοπικά ο όγκος αποτελείται από μίγμα κυστικών και συμπαγών περιοχών και η εξωτερική του επιφάνεια είναι ομαλή. Μικροσκοπικά τα κύτταρα του νεοπλασματικού επιθηλίου μοιάζουν με κύτταρα μεσонеφρικής προέλευσης, είναι διαυγή, γεμάτα γλυκογόνο και διατάσσονται σε σωληνώδη σχηματισμούς, όμοιους με νεφρικά σπειράματα. Συχνά το επιθήλιο είναι αναμιγμένο με στοιχεία άλλων επιθηλιακών όγκων, κυρίως ενδομητριοειδούς και ορώδους καρκινώματος (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

3.2.5 Όγκοι Brenner

Ο όγκος Brenner είναι μικρός, συμπαγής όγκος που εμφανίζεται μετά την ηλικία των 50 χρόνων. Είναι καλοήθης ή οριακής κακοήθειας, και σε λιγότερο από 48 2% των περιπτώσεων κακοήθης. Ο κακοήθης τύπος αντιπροσωπεύει μόλις το 0,1% όλων των κακοηθών επιθηλιακών όγκων της ωοθήκης και πιθανολογείται ότι προέρχεται από τα επιθηλιακά κατάλοιπα που βρίσκονται φυσιολογικά στην επιφάνεια της ωοθήκης. Στο 10% των περιπτώσεων συνυπάρχει με βλεννώδη όγκο ή με καλοήγη τεράτωμα.

Μακροσκοπικά θυμίζει ίνωμα ωοθήκης, αλλά εμφανίζει περισσότερο κιτρινωπή απόχρωση. Μερικές φορές οι όγκοι εμφανίζουν κυστικά στοιχεία που περιέχουν πολυποειδείς μάζες και σπάνια εμφανίζουν ενδοκρινική δραστηριότητα. Μικροσκοπικά αποτελείται από άφθονο ινώδη ιστό με διάσπαρτες απομονωμένες νησίδες επιθηλιακών κυττάρων, των οποίων οι πυρήνες είναι ωοειδείς και φέρουν επιμήκη αυλάκωση όπως οι καρποί του καφέ (coffee bean nuclei). Οι νησίδες αυτές γίνονται ενίοτε κυστικές με επιθήλιο που μοιάζει το μεταβατικό επιθήλιο των ουροφόρων οδών. Ενίοτε τα επιθηλιακά κύτταρα μεταμορφώνονται σε βλεννώδη (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

3.2.6 Μικτοί επιθηλιακοί όγκοι

Οι όγκοι αυτοί αντιπροσωπεύουν το 1% όλων των ωοθηκικών όγκων, εμφανίζονται κυρίως σε ηλικιωμένες γυναίκες και στο 85% σε στάδιο III ή IV. Η πρόγνωση είναι γενικά φτωχή. Συνήθως είναι όγκοι με κυστικά και συμπαγή στοιχεία που έχουν αιμορραγικές και νεκρωτικές περιοχές. Ιστολογικά τα επιθηλιακά στοιχεία είναι κυρίως οροθηλώδη.

3.2.7 Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα

Είναι συμπαγές όγκοι των ωοθηκών που αντιπροσωπεύουν το 10% των πρωτοπαθών επιθηλιακών καρκινωμάτων, και η διαφοροποίησή τους δεν είναι σαφής ώστε να καταταχθούν σε μία από τις παραπάνω κατηγορίες επιθηλιακών όγκων. Είναι συνήθως αμφοτερόπλευρο και επιθετικό καρκίνωμα, με πολύ φτωχή πρόγνωση. Μικροσκοπικά μπορεί

να έχει τη μορφή αδενοκαρκινώματος, αλλά συνήθως αποτελείται από αναπλαστικά, αδιαφοροποιήτα κύτταρα μέσα σε ινώδη στρώμα (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

3.2.8 Αταξινόμητοι επιθηλιακοί όγκοι

Είναι κυρίως συμπαγείς όγκοι με νεκρωτικά και αιμορραγικά στοιχεία. Η ιστογένεση τους δεν είναι πλήρως κατανοητή και η επιθηλιακή τους προέλευση έχει αμφισβητηθεί, παρόλο που έχουν ανιχνευτεί θετικά επιθηλιακά αντιγόνα.

3.3 Όγκοι της γεννητικής ταινίας ή στρώματος ή μεσεγχυματικοί

Οι όγκοι του στρώματος των γονάδων ή της γεννητικής ταινίας, αντιπροσωπεύουν περίπου το 8% όλων των ωοθηκικών όγκων. Αποτελούνται από διάφορους συνδυασμούς κυτταρικών στοιχείων και εμφανίζουν ποικίλη ενδοκρινική δραστηριότητα, τόσο οιστρογονική όσο και ανδρογονική. Οι όγκοι της κατηγορίας αυτής γενικά χαρακτηρίζονται από χαμηλή κακοήγη δυναμική. Περιλαμβάνουν:

3.3.1 Κοκκιοστρωματικοί όγκοι

- ***Κοκκιοκυτταρικοί όγκοι (Granulosa cell tumors)***

Αναπτύσσονται συχνότερα μετά την εμμηνόπαυση, αλλά και κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ή και της παιδικής ηλικίας. Είναι οι συνηθέστεροι από τους ορμονοπαραγωγούς όγκους, με συχνότητα περίπου 3% στο σύνολο των συμπαγών όγκων. Οι περισσότεροι ανακαλύπτονται νωρίς, στο στάδιο I της νόσου. Η πιο εντυπωσιακή τους ιδιότητα είναι η έκκριση οιστρογόνων. Μετά την εμμηνόπαυση, προκαλούν υπερπλασία του ενδομητρίου και μητρορραγίες, ενώ στα παιδιά προκαλεί πρόωρη φυλετική ανάπτυξη και πρόωρη εμμηναρχή. Κατά την αναπαραγωγική ηλικία μπορεί να εμφανιστούν διαταραχές της εμμηνορυσίας ή αμηνόρροια. Η συνεχής οιστρογονική επίδραση μπορεί να οδηγήσει και στην ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος του ενδομητρίου σε αναλογία 5%. Οι όγκοι εμφανίζουν 50 καθυστερημένες υποτροπές, περίπου 10 χρόνια μετά τη θεραπεία. Η 10ετής επιβίωση κυμαίνεται μεταξύ 86-96% στο στάδιο I, και 26-49% στα άλλα στάδια. Μακροσκοπικά εμφανίζονται ως συμπαγείς όγκοι με κίτρινο προς γκριζοκίτρινο χρώμα, ετερόπλευροι, σπανίως μεγάλοι και συνήθως καλοήθεις. Κακοήθεια εμφανίζεται σε αναλογία 25% περίπου. Ιστολογικά αποτελούνται από κυβοειδή ή στρόγγυλα κύτταρα με λίγο κυτταρόπλασμα και υπερχρωματικούς πυρήνες. Τα κύτταρα διατάσσονται διαχύτως ή κατά δοκίδες ή διαμορφώνονται σε ροζέτες γύρω από μια κεντρική κοιλότητα (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

• **Θήκωμα**

Τα θηκώματα της ωοθήκης αποτελούν μόνο το 0,5-1% όλων των όγκων των ωοθηκών. Εμφανίζονται κυρίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με μέση ηλικία τα 59 έτη και μόνο το 10% των ασθενών είναι συνήθως ηλικίας <30 ετών. Όσον αφορά το μέγεθος των θηκωμάτων, αυτά κυμαίνονται από μικρούς όγκους έως μεγάλες στερεές ή στερεές-κυστικές μάζες που μπορούν να φθάσουν σε μέγεθος τα 15 cm. Εμφανίζονται μονόπλευρα σε > 90% των περιπτώσεων και είναι σπάνια κακοήθεις (Chen, et al, 2003; Nocito et al 2008). Επίσης, είναι στρωματικοί όγκοι αποτελούμενοι από κύτταρα που μοιάζουν με κύτταρα της θήκης (μεγάλα, ωοειδή κύτταρα όμοια προς τα κύτταρα της έσω θήκης, που έχουν ασαφή όρια και ωχρο κύτταρόπλασμα, πλούσιο σε λιπίδια, κολλαγόνο και υαλίνη) και ινοβλάστες (Tavassoli, et al, 2003)

• **Ίνωμα**

Τα ινώματα της ωοθήκης αποτελούν το 4% των ωοθηκικών νεοπλασμάτων και είναι σχεδόν πάντα καλοήγη. Σε ποσοστό μεγαλύτερο από 40%, συνδέονται με μεγάλο μέγεθος (>10 cm) και αυταρικό ασκίτη, ενώ σε πολύ μικρό ποσοστό (<1%) παρουσιάζονται με ασκίτη και υδροθώρακα (Σύνδρομο Meigs) (Αντσακλής, 2008). Το ωοθηκικό ίνωμα είναι συχνά δύσκολο να εντοπιστεί προεγχειρητικά και συνήθως έχει εσφαλμένη διάγνωση ως ινομύωμα της μήτρας, λόγω της στερεάς φύσης της βλάβης και τις ομοιότητες που έχει με το ινομύωμα στην υπερηχογραφική εξέταση. Περιστασιακά, το επίπεδο του CA125 στον ορό αυξάνεται, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένη διάγνωση ενδομητρίωσης ή κακοήθων όγκων των ωοθηκών. (Sivanesaratnam V, et al 1990; Patsner B, et al, 2000) Αυτός ο όγκος εμφανίζεται γενικά σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς. Σε μία μελέτη, το 80,9% των γυναικών ήταν άνω των 40 ετών και το 49,0% των γυναικών ήταν μετεμμηνοπαυσιακές (Son CE, et al, 2011).

3.3.2 Ανδροβλάστωμα (Sertoli-Leydig cell tumors)

Είναι μικροί, συμπαγείς και πολύ σπάνιοι όγκοι, που εμφανίζονται σε αναλογία μικρότερη του 1% στο σύνολο των πρωτοπαθών ωοθηκικών όγκων. Σύμφωνα με τη ταξινόμηση WHO χωρίζονται σε τέσσερις υποτύπους: καλής διαφοροποίησης, μέτριας διαφοροποίησης, χαμηλής διαφοροποίησης και με ετερόλογα στοιχεία. Αναπτύσσονται σε νέες γυναίκες μεταξύ των 20 και 30 χρόνων και εκκρίνουν τεστοστερόνη σε ποσότητες επαρκείς για να επιφέρουν αρρενοποιητικές αλλαγές, όπως αμηνόρροια, ανδρικού τύπου υπερτρίχωση, παλινδρόμηση της ανάπτυξης των μαστών και μεγέθυνση της κλειτορίδας. Οι περισσότεροι από τους όγκους αυτούς εμφανίζουν χαμηλή κακοήγη τάση, με εξαίρεση όσους χαρακτηρίζονται από χαμηλή διαφοροποίηση. Οι περισσότεροι ανακαλύπτονται νωρίς, στο στάδιο I της νόσου. Η 5ετής επιβίωση φτάνει το 95% για το στάδιο IV της νόσου. Η

διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνεται από τους αρρενοποιητικούς επινεφριδικούς όγκους και επιβεβαιώνεται με τη παρουσία ενός όγκου στην ωθήκη. Ιστολογικά τα ανδροβλαστώματα αποτελούνται από κύτταρα Sertoli και ενίοτε από μίγμα κυττάρων Sertoli και Leydig (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

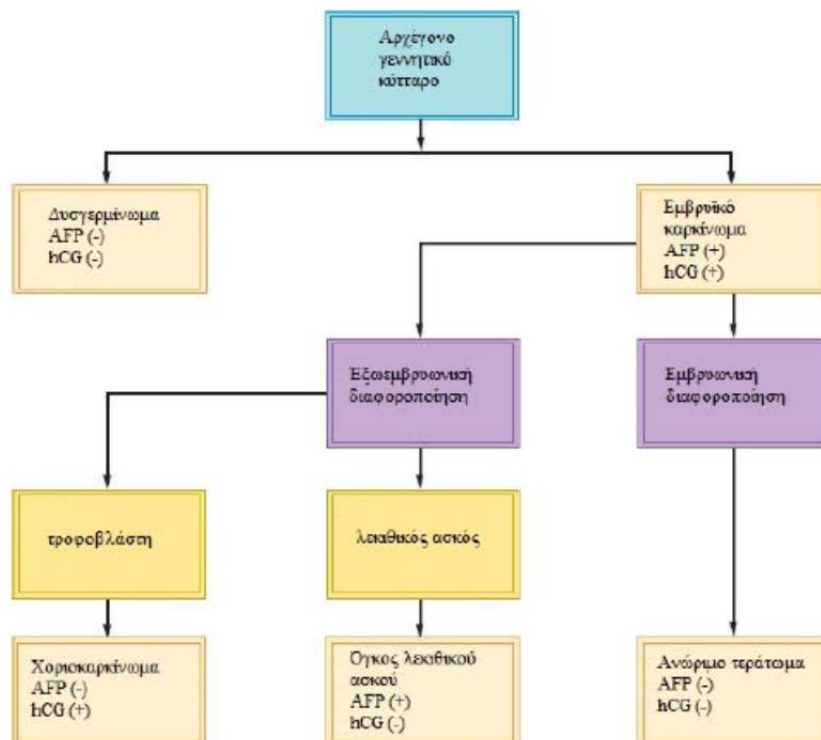
3.3.3 Γοναδοβλάστωμα

Είναι πολύ σπάνιος μεικτός όγκος που αποτελείται από κύτταρα καλής διαφοροποίησης κοκκιοκυτταρικών όγκων και ανδροβλαστωμάτων. Είναι όγκος καλής πρόγνωσης και μπορεί να εμφανίζει οιστρογονική ή ανδρογονική ορμονική δραστηριότητα (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

3.4 Όγκοι από αρχέγονα γεννητικά κύτταρα (germ cell tumors)

Αντιπροσωπεύουν το 15-20% όλων των κακοηθών ωθηκικών όγκων και αποτελούν νόσο κυρίως νέων γυναικών (μέση ηλικία εμφάνισης τα 20 έτη), καθώς σπάνια αναπτύσσονται μετά τα 30. Εμφανίζονται συνήθως ως μια ταχύτατα αναπτυσσόμενη κοιλιακή μάζα που προκαλεί σημαντικό πόνο, με ή χωρίς εκκριτική 52 δραστηριότητα aFP ή hCG (Εικόνα 10). Οι περισσότεροι, με εξαίρεση τα δυσγερμινώματα, είναι ετερόπλευροι (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

Εικόνα 4: Κακοήθεις όγκοι από αρχέγονα γεννητικά κύτταρα και η εκκριτική τους δραστηριότητα.



Jonathan S. Berek, MD and Robert C. Bast, Jr, MD. *Nonepithelial Ovarian Cancer. Holland-Frei Cancer Medicine. 6th edition.*

3.4.1 Δυσγερμίνωμα

Το δυσγερμίνωμα είναι ένας σπάνιος κακοήθης όγκος γεννητικών κυττάρων (MOGT), ο οποίος είναι εξαιρετικά κακοήθης και έχει μέγιστη συχνότητα εμφάνισης σε νεαρές γυναίκες. Περίπου το ένα τρίτο όλων των δυσγερμινωμάτων παρουσιάζουν KIT μεταλλάξεις και αυτές σχετίζονται με προχωρημένο στάδιο κατά την ανίχνευση του όγκου (Cheng, et al, 2011). Κλινικά, οι ασθενείς παρουσιάζουν κοιλιακό άλγος, κοιλιακές διαταραχές και παρουσία ογκώδους μάζας, μειωμένη όρεξη, έμετο και ναυτία καθώς και συστροφή της ωοθήκης (Chu S-M, et al, 2010; Biswajit D, et al, 2010). Σε αμιγή δυσγερμινώματα είναι δυνατόν να αναπτυχθούν πολυπύρνα γιγαντοκύτταρα τα οποία εκκρίνουν β- HCG, ούτως ώστε να προκαλέσουν αύξηση της β- HCG στο αίμα (Αντσακλής, 2008). Η συντηρητική χειρουργική αντιμετώπιση, η μετεγχειρητική χημειοθεραπεία και η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία αποτελούν αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές. Η χειρουργική συντήρησης γονιμότητας είναι συχνά δυνατή (Biswajit D, et al, 2010) και η συνολική επιβίωση είναι 92,4% (Tangjitgamol S, et al, 2010). Η προεγχειρητική αύξηση των δεικτών όγκου σχετίζεται σημαντικά με την κακή πρόγνωση στην επιβίωση των ασθενών (Tangjitgamol S, et al, 2010). Σε 28% των περιπτώσεων παρατηρείται παρουσία μετάστασης στους λεμφαδένων, γεγονός που σχετίζεται σημαντικά με χαμηλότερη 5- ετή επιβίωση (82,8%) (Kumar S, et al, 2008). Οι γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να διαγνωσθούν σε προχωρημένο στάδιο (Drozyńska E, et al, 2011).

3.4.2 Όγκοι λεκιθικού ασκού

Είναι σπάνιοι όγκοι από γεννητικά κύτταρα (1% των κακοηθειών των ωοθηκών) και ιδιαίτερα κακοήθεις όγκοι που εμφανίζονται κυρίως σε παιδιά και νεαρές γυναίκες. Αντιπροσωπεύουν το 60% των κακοηθειών των ωοθηκών στα παιδιά. Επειδή αυτά οι κακοήθειες επηρεάζουν τις γυναίκες σε παιδική ηλικία, η διατήρηση της γονιμότητας είναι ύψιστης σημασίας. Επομένως είναι επιτακτική ανάγκη η διαχείριση αυτών των όγκων όσον αφορά τη διάγνωση, τη σταδιοποίηση και τη θεραπεία (Robboy S, et al, 2004; Crum C, 2004). Προέρχονται από τα εξωεμβρυονικά γεννητικά κύτταρα τα οποία διαφοροποιούνται σε λεκιθικό ασκό. Τα επίπεδα της α- φετοπρωτεΐνης (AFP) στον ορό των γυναικών είναι συνήθως αυξημένα και χρησιμοποιούνται σα δείκτης για τη διάγνωση αλλά και την ανταπόκριση στη θεραπεία αυτών των όγκων (Αντσακλής A, 2008).

3.4.3 Εμβρυϊκό καρκίνωμα

Είναι εξαιρετικά κακοήθεις όγκοι και αποτελούν περίπου το 5 % των κακοήθων όγκων από γεννητικά κύτταρα. Ακριβώς επειδή προκύπτουν από τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα, αυξάνουν τα επίπεδα της β-HCG και της AFP στον ορό του αίματος των ασθενών (Αντσακλής A, 2008).

3.4.4 Πολυεμβρύωμα

Είναι εξαιρετικά σπάνιος όγκος και εμφανίζεται ως μέρος μικτών μορφών σε πολύ νεαρά κορίτσια, κατά τη προεφηβική ηλικία. Εκκρίνει AFP και hCG. Είναι ακτινοάαντοχος και απαντά ελλειπώς στη χημειοθεραπεία. Η πρόγνωση είναι αντίστοιχη με των άλλων όγκων από αρχέγονα γεννητικά κύτταρα (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

3.4.5 Ωοθηκικό χοριοκαρκίνωμα

Το αμιγές ωοθηκικό χοριοκαρκίνωμα είναι εξαιρετικά σπάνιο και αναπτύσσεται μόνο στη προεφηβική ηλικία. Συνήθως ο τροφοβλαστικός ιστός αποτελεί μέρος μικτών όγκων από αρχέγονα γεννητικά κύτταρα. Συχνά συνδυάζεται με αμφίφυλη πρόωρη εφηβεία και, σε αντιδιαστολή προς το χοριοκαρκίνωμα της εγκυμοσύνης, απαντά φτωχά στη χημειοθεραπεία. Έχει τάση αιματογενούς διασποράς σε απομακρυσμένα παρεγχυματώδη όργανα και γενικά εμφανίζει κακή πρόγνωση. Ο όγκος εκκρίνει hCG, τα επίπεδα της οποίας χρησιμοποιούνται ως δείκτης απάντησης στη χημειοθεραπεία (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

3.4.6 Τεράτωμα

Η λέξη τεράτωμα προέρχεται από την ελληνική λέξη "teras" (τέρας) (Gheorghisan Galateanu A, et al, 2013).

Τα τερατώματα εντοπίζονται κυρίως σε νεαρές γυναίκες <45 ετών, προέρχονται από τις ωοθήκες, και αντιπροσωπεύουν το 30-58% των διαγνωσμένων καλοήθων ωοθηκικών δομών. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι αποτελούν σχεδόν το ήμισυ των κακοήθων όγκων που παρατηρούνται στην παιδική ηλικία (Damarey B, et al, 2010). Σπάνια μπορεί να προέρχονται από τον εγκέφαλο, το οπισθοπεριτόναιο, το περικάρδιο και όργανα όπως ο θυρεοειδής, το ήπαρ, ο μαστός, ο στόμαχος, η ουροδόχος κύστη και ο οισοφάγος (Gheorghisan Galateanu, A, et al, 2013; Luca Saba, et al, 2009).

Με βάση τις αναφορές APO, τα τερατώματα διακρίνονται σε καλοήθεις ώριμες και κακοήθεις ανώριμες μορφές.

Τα καλοήθη ώριμα τερατώματα, που αποκαλούνται επίσης δερματικές κύστες, αποτελούνται από κυστικούς ή στερεούς ή μικτούς ιστολογικούς σχηματισμούς. Αντιπροσωπεύουν την πλειονότητα των παρατηρούμενων τερατωμάτων που περιλαμβάνουν καλά διαφοροποιημένο ιστό από εκτόδερμα, ενδόδερμα ή μεσόδερμα. Αυτό σχηματίζει μια ωοειδή ή στρογγυλή δομή πλήρους και συνεχούς κάψουλας αποτελούμενη από λιπαρό ιστό και τρίχες που δίνουν την εντύπωση ενός μικτού όγκου (Young RH, et al, 1994; Savelli L, et al, 2008)

Τα κακοήθη τερατώματα αντιπροσωπεύουν το 3% των τερατωμάτων, το 1% των περιπτώσεων καρκίνου των ωοθηκών και το 20% των όγκων γεννητικών κυττάρων (Gheorghisan Galateanu A, et al, 2013). Αυτές οι σπάνιες περιπτώσεις κακοηθειών περιγράφονται ως ανώριμες ή μονοδερματικές αλλοιώσεις, όπως το struma ovarii στο 5% των

περιπτώσεων, οι καρκινοειδείς μάζες και οι νευρωνικοί καρκίνοι (Savelli L, et al, 2008). Όπως τα ώριμα τερατώματα, αποτελούνται κυρίως από ώριμο ιστό που μπορεί να προέρχεται από μία από τις τρεις σειρές που αναφέρθηκαν παραπάνω. Η μεγάλη και πιθανώς θανατηφόρα διαφορά είναι κρυμμένη στο γεγονός ότι περιέχουν επίσης ανώριμα και εμβρυικά κύτταρα (Templeman CL, et al, 2000; Choudhary S, et al, 2009; Gheorghisan Galateanu A, et al, 2013).

Πιο συγκεκριμένα, τα ανώριμα τερατώματα ταξινομούνται σε τρεις κατηγορίες: α) βλάβες που περιλαμβάνουν ανώριμο εξωδερμικό ιστό και νευροεκτοδερμικό επιθήλιο σε ροζέτες και σωληνάρια, β) μάζες που περιέχουν ανώριμο μεσέγχυμα με ανώριμο χόνδρο, ανώριμο λίπος, οστεοειδή και ραβδομυοβλάστες και γ) βλάβες που αποτελούνται από ανώριμο ενδοδερμικό ιστό καθώς επίσης και ηπατικός ιστός, εντερικό επιθήλιο και εμβρυικό νεφρικό ιστό (Deodhar KK, et al, 2011; Luca Saba, et al, 2009).

Μακροσκοπικά τα ανώριμα τερατώματα είναι μεγαλύτερα (14 - 25 cm) από τα κυστικά τερατώματα (μέγιστη διάμετρος: περίπου 7 cm). Μπορούν να είναι στερεά ή στερεά με κυστικές περιοχές. Οι κυστικές περιοχές περιέχουν ορώδες υγρό, βλέννη ή λίπος (Outwater EK, et al, 2001).

Όσον αφορά το μοντέλο της κλινικής συμπεριφοράς, τα ώριμα τερατώματα θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν ως "σιωπηλοί σχηματισμοί", καθώς αυξάνονται σε μέγεθος πολύ αργά (1,8 mm ετησίως) χωρίς να προκαλούν ενόχληση στον ασθενή, δηλαδή χωρίς συμπτώματα (Choudhary S, et al, 2009).

Ανακαλύπτονται κατά κύριο λόγο κατά την ετήσια εξέταση ρουτίνας μέσω υπερηχογραφίας (routine ultrasonography), ή ως βλάβη των ωοθηκών που περιπλέκεται σε επείγουσες περιπτώσεις, όπως συστροφή (3,2-16%), ρήξη ή σπάνια κακοήγη εξαλλαγή (malignant transformation) (0,17-2%). Το πλακώδες καρκίνωμα που προέρχεται (origin) από το εκτόδερμα έχει βρεθεί ότι είναι υπεύθυνο για κακοήγη εξαλλαγή (Petousis S, et al, 2013). Αντίθετα, τα κακοήθους συμπεριφοράς ανώριμα και μονοδερματικά τερατώματα εκφράζουν αμέσως κλινικά κακοήγη συμπεριφορά. Παρά το γεγονός ότι σπάνια εντοπίζονται, αποτελούν την πραγματικά επικίνδυνη βλάβη. Οι ασθενείς συνήθως παραπονιούνται για πυελικό πόνο, διογκωμένη κοιλία, διάρροια ή/και δυσκοιλιότητα, και μητρορραγία. Τα περαιτέρω παρατηρούμενα συμπτώματα παρατηρούνται λόγω της εξάπλωσης της νόσου, όπως στο περιτόναιο ή τους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες. Είναι εξαιρετικά σπάνια η αιματογενής διασπορά στους πνεύμονες, στον εγκέφαλο ή στο ήπαρ (Barbosa LC, et al, 2012).

3.4.7 Γοναδοβλάστωμα

Εμφανίζεται ως αμιγές γοναδοβλάστωμα ή ως μικτό με δυσγερμίνωμα ή άλλες μορφές όγκου από αρχέγονα γεννητικά κύτταρα, όπως οι κοκκιοστρωματικοί όγκοι και τα ανδροβλαστώματα. Τα γοναδοβλαστώματα αναπτύσσονται σχεδόν αποκλειστικά σε ασθενείς

με δυσγενετικές ωοθήκες, και από αυτά το 25% επέρχονται σε φαινοτυπικά αρσενικά άτομα. Μακροσκοπικά είναι συνήθως μικροί, συμπαγείς, σκληροί και επασβεστωμένοι όγκοι. Μικροσκοπικά αποτελούνται από αρχέγονα κύτταρα του στρώματος της γεννητικής ταινίας (κοκκιώδους τύπου, κύτταρα Leydig, κύτταρα Sertoli) (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

3.4.8 Μικτές μορφές καρκινώματος από αρχέγονα γεννητικά κύτταρα

Περιέχουν περισσότερα από ένα στοιχεία των νεοπλασματικών τύπων που περιγράφονται παραπάνω. Στις περισσότερες περιπτώσεις αποτελούνται από δυσγεμίνωμα ή ανώριμα τερατώματα, ανάμικτα με όγκους του λεκθικού ασκού. Οι όγκοι αυτοί εκκρίνουν πολλές φορές hCG και AFP. Η πρόγνωση τους εξαρτάται από το στάδιο και τον τύπο του κακοήθους στοιχείου του όγκου.

3.5 Όγκοι από λιποειδή κύτταρα

Είναι εξαιρετικά σπάνιοι όγκοι και αντιστοιχούν στο 0,1% όλων των ωοθηκικών όγκων. Εκκρίνουν συνήθως στεροειδείς ορμόνες και στο κυτταρόπλασμά τους περιέχουν λιποειδή κύτταρα, απ' όπου παίρνουν το όνομα τους.

3.6 Μεταστατικοί όγκοι

Περίπου το 1% όλων των ωοθηκικών όγκων είναι μεταστατικοί. Ως προς τους όγκους αυτούς αναφέρεται ότι σχεδόν όλοι οι τύποι καρκίνων μπορούν να εμφανίσουν μεταστάσεις στην ωοθήκη και είναι συνήθως αμφοτερόπλευροι. Οι περισσότεροι προέρχονται από το γαστρεντερικό σύστημα, τους μαστούς και τα ενδοπυελικά όργανα, ενώ λιγότερα συχνές πηγές μεταστάσεων αποτελούν το λέμφωμα και το μελάνωμα.

3.6.1 Όγκος Krukenberg

Ένας από τους συχνότερους μεταστατικούς καρκίνους των ωοθηκών, ο όγκος Krukenberg αναπτύσσεται σε ασθενείς με πρωτοπαθές καρκίνο του πεπτικού συστήματος, και ιδιαίτερα σε αδενοκαρκίνωμα του πυλωρού του στομάχου. Ο όγκος είναι αμφοτερόπλευρος στο 80% των περιπτώσεων και η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 45 έτη. Μακροσκοπικά ο όγκος είναι συμπαγής και έχει τη τάση να διατηρεί το αρχικό περίγραμμα της ωοθήκης, έτσι που το σχήμα της γίνεται ωοειδές ή νεφροειδές. Μικροσκοπικά ο όγκος αποτελεί ένα διηθητικό βλεννώδες καρκίνωμα με φωλιές επιθηλιακών κυττάρων που είναι διάσπαρτα κατανεμημένα σε ένα κυτταρικό, μη νεοπλασματικό ινώδες ή μυξοματώδες στρώμα. Τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν τη χαρακτηριστική εμφάνιση “σφαγιστήρος δακτυλίου” (signet-ring cell type), που οφείλεται στην άθροιση βλεννώδους υλικού στο κυτταρόπλασμα και την εκτόπιση του πλατύ πυρήνα στη μια πλευρά. Σε μερικές περιπτώσεις παρατηρείται έντονη στρωματική

υπερπλασία που θυμίζει σάρκωμα, ενώ άλλοτε επέρχεται ωχρινοποίηση του στρώματος, όπως στα θηκώματα, και προκαλείται ανώμαλη αιμορραγία από τη μήτρα (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

3.6.2 Αδενοκαρκίνωμα και καρκινοειδές εντέρου

• Αδενοκαρκίνωμα εντέρου

Περίπου το 4% των ασθενών με καρκίνωμα εντέρου θα παρουσιάσουν μετάσταση στις ωοθήκες. Οι μεταστατικοί αυτοί όγκοι θα έχουν ιστολογικά χαρακτηριστικά της πρωτοπαθούς εστίας και έχουν κακή πρόγνωση.

• Καρκινοειδές εντέρου

Διακρίνεται δύσκολα από το πρωτοπαθές καρκινοειδές της ωοθήκης (τεράτωμα με μονοδερμική υψηλή εξειδίκευση), που προέρχεται από τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα. Το καρκινοειδές του εντέρου αναπτύσσεται και στις δύο ωοθήκες, ενώ το καρκινοειδές της ωοθήκης είναι ετερόπλευρο, περιορίζεται στην ωοθήκη και συνυπάρχει με στοιχεία τερατώματος (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

3.6.3 Διάφοροι άλλοι όγκοι

• Όγκοι μαστού

Οι όγκοι του μαστού μεθίστανται στις ωοθήκες έως και στο 40% των περιπτώσεων και εμφανίζουν χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου. Ασθενείς με κλινική μετάσταση έχουν φτωχή πρόγνωση.

• Όγκοι μήτρας

Ένα μεγάλο μέρος των γυναικών με καρκίνο του ενδομητρίου θα έχουν μετάσταση στις ωοθήκες, γεγονός που πολλές φορές δυσχερύνει την εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου. Ο συνηθής ιστολογικός τύπος είναι του ενδομητριοειδούς καρκινώματος.

• Όγκοι πνευμόνων Περίπου

5% των όγκων των πνευμόνων μεθίστανται στις ωοθήκες, ενώ η διαφοροποίηση από το πρωτοπαθές ενδομητριοειδές καρκίνωμα της ωοθήκης ή το αδιαφοροποίητο καρκίνωμα μπορεί να είναι δύσκολη (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

3.7 Μη νεοπλασματικοί όγκοι

3.7.1 Ωχρίνωμα της εγκυμοσύνης

Συνήθως εμφανίζεται στο 3ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και αποτελεί τυχαίο εύρημα κατά τη διενέργεια καισαρικής τομής. Οι τυπικές ασθενείς με ωχρίνωμα είναι πολυτόκες, μαύρης φυλής και διανύουν τη τρίτη και τέταρτη δεκαετία της ζωής τους. Στο 25% των περιπτώσεων εκκρίνουν ανδρογόνα. Μετά από τη περάτωση της εγκυμοσύνης τα ωχρινώματα υποστρέφουν και τα ανδρογόνα έρχονται σε φυσιολογικές τιμές μετά από λίγες εβδομάδες. Μακροσκοπικά το μέγεθος τους μπορεί να είναι από 2-20 cm, και αποτελούνται από όζους που δεν έχουν κάψα και είναι συμπαγή ερυθρά ή κίτρινα ή καφεοειδή. Περιέχουν ωοθηλάκια με ωχρο υγρό ή κολλοειδές υλικό. Μικροσκοπικά εμφανίζουν εωσινόφιλο κυτταρόπλασμα με μεγάλους πυρήνες. Το κυτταρόπλασμα είναι φτωχό σε λιπίδια αλλά έχει ανοσοαντίδραση στην ινχιμίνη. Λόγω της παρατεταμένης ωχρινοποίησης μπορεί να παρατηρηθούν και πολλαπλές ωχρινοποιημένες κύστει της ωοθήκης, σε συνδυασμό με μύλη κύηση ή μετά από ιατρική διέγερση ωοθηκών για ωοθυλακιορρηξία. Οι κύστει αυτές εμφανίζονται σε όλη τη διάρκεια της κύησης και συνήθως υποχωρούν με το τέλος αυτής. Οι ωοθήκες είναι διογκωμένες και περιέχουν κύστει με λεπτά τοιχώματα, που περιέχουν διαυγή ή αιμορραγικό υγρό. Οι κύστει επαλείφονται από ωχρινοποιημένα κοκκώδη κύτταρα και κύτταρα θήκης με οίδηματώδη στρώμα (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

3.7.2 Υπερπλασία του στρώματος της ωοθήκης και υπερθήκωση

Αφορούν κυρίως μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι ωοθήκες είναι διογκωμένες με ασαφή οζίδια στη φλοιώδη και στη μυελώδη μοίρα. Υπάρχουν στρωματικά κύτταρα με μη ωχρινοποιημένο πρωτόπλασμα. Η υπερθήκωση παρατηρείται σε παχύσαρκες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Οι ορμονικές μεταβολές που παρατηρούνται είναι αντίστοιχες με αυτές των πολυκυστικών ωοθηκών. Έχουν οικογενή χαρακτήρα και η ινσουλίνη μπορεί να έχει κάποιο ρόλο στην εμφάνιση τους. Και οι δύο ωοθήκες είναι διογκωμένες με σφαιρικό σχήμα. Είναι 61 συμπαγείς, ομοιογενείς και έχουν κίτρινο χρώμα. Τα στρωματικά κύτταρα είναι πλούσια σε ωχρίνη και δεν περιέχουν λιπίδια. Μερικές φορές τα ωχρινοποιημένα κύτταρα σχηματίζουν οζίδια (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

3.7.3 Μαζικό οίδημα

Είναι εξαιρετικά σπάνιο και εμφανίζεται σε νεαρές ηλικίες με κλινική εικόνα που μιμείται κακοήγη όγκο ωοθηκών. Η παθολογία του είναι αντίστοιχη με ινωμάτωση, με την οποία και υπάρχει πιθανή συσχέτιση. Παρατηρείται ετερόπλευρη διόγκωση της ωοθήκης, με ωχρόλευκη χροιά, ενώ σε διατομή εμφανίζουν υδαρή ή μυξωματώδη σύσταση. Μικροσκοπικά υπάρχει οίδηματώδες στρώμα με σαφή διαχωρισμό από το φλοιό.

Συνοδεύεται από αγγειακή συμφόρηση και διάταση των λεμφαγγείων. Στο 1/3 των περιπτώσεων συνυπάρχει και εστιακή υπερθήκωση (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

3.7.4 Ωοθυλακικές κύστεις και κύστεις ωχρού σωματίου

Είναι μονήρεις ή πολλαπλές κύστεις άρρηκτων ωοθυλακίων, που εμφανίζονται στην επιφάνεια της ωοθήκης. Το μέγεθος τους ποικίλει και μπορεί να φτάσει τα 8 cm, ενώ στη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να φτάσει τα 25 cm. Οι κύστεις του ωοθυλακίου εκκρίνουν στεροειδείς ορμόνες και συχνά συνδέονται με διαταραχές της εμμήνου ρύσεως. Το τοίχωμα των κύστεων αποτελείται από ένα ή περισσότερα στρώματα κοκκωδών κυττάρων και προς τα έξω από κύτταρα της θήκης του ωοθυλακίου. Το περιεχόμενο των κύστεων είναι διαυγές υγρό, πλούσιο σε ωοθηκικά στεροειδή. Εξαφανίζονται σε 60 ημέρες περίπου χωρίς θεραπεία. Δεν είναι κύστεις ωοθυλακίου εάν παραμείνουν για μεγαλύτερο διάστημα και είναι μεγαλύτερες από 5 cm, ιδίως εάν παρεμβάλλεται φυσιολογικός εμμηνορρυσιακός κύκλος. Οι κύστεις του ωχρού σωματίου έχουν διάμετρο συνήθως μικρότερη των 5 cm, και αναπτύσσονται στο δεύτερο μισό του κύκλου. Η ανάπτυξη των κύστεων οφείλεται στην υπερβολική έκκριση και συσσώρευση υγρού στο ωχρό σωματίο κατά τη διεργασία παλινδρόμησης, λόγω αγγειακών και λεμφικών διαταραχών. Είναι συνήθως ασυμπτωματικές και εκκρίνουν προγεστερόνη, ενώ το τοίχωμα τους καλύπτεται και από κοκκώδη κύτταρα και κύτταρα της θήκης. Οι κύστεις του ωχρού σωματίου υποχωρούν συνήθως αυτόματα χωρίς θεραπεία (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

3.7.5 Πολλαπλές κύστεις ωοθυλακίων (πολυκυστική νόσος – PCOS)

Η πολυκυστική νόσος των ωοθηκών, γνωστή και ως σύνδρομο των Stein Laventhal, επηρεάζει το 7-10% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Εμφανίζει έντονη οικογενή επίπτωση, πράγμα που δείχνει πως υπάρχει μεγάλη γενετική συμβολή στην εμφάνισή του. Δεν είναι ακριβώς γνωστό πώς κληρονομείται, αλλά οι τελευταίες μελέτες δείχνουν πως πρόκειται για έκφραση ενός επικρατούντος γονιδίου. Η διάγνωση γίνεται βάσει των κριτηρίων Rotterdam, σύμφωνα με τα οποία πρέπει να ισχύουν οι 2 από τις παρακάτω 3 κατηγορίες καταστάσεων:

- Ανώμαλοι εμμηνορρυσιακοί κύκλοι ή κύκλοι χωρίς ωοθυλακιόρρηξιες, δηλαδή μη γόνιμοι - ανοωρηκτικοί κύκλοι (κύκλοι 42 ημερών). Το γεγονός αυτό εξηγεί και το παράπονο αυτών των γυναικών για μη σύλληψη παρά τις προσπάθειες, συνεπώς υπογονιμότητα (20-75%).
- Κλινικά ή βιοχημικά σημεία αυξημένων ανδρογόνων, δηλαδή: ακμή, λιπαρό δέρμα, υπερτρίχωση, ακόμη και αραίωση των μαλλιών - αλωπεκία σε σοβαρότερες περιπτώσεις.
- Πολυκυστική μορφολογία ωοθηκών στο διακολλικό υπερηχογράφημα, όπου απαιτείται

ιδιαίτερη προσοχή και λεπτομερής καταγραφή, προς αποφυγή πολλών παρανοήσεων: θα πρέπει οι κύστει να μετρώνται τουλάχιστον 10-12 σε αριθμό, κατανεμημένες στην περιφέρεια της ωοθήκης, και με διάμετρο 8- 10 mm τουλάχιστον σε δύο από αυτές. Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών διαγιγνώσκεται κατά τη διάρκεια της διερεύνησης των αιτίων της υπογονιμότητας του ζεύγους. Παράλληλα παρατηρείται αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία. Μακροσκοπικά οι ωοθήκες εμφανίζουν αυξημένο μέγεθος. Κάτω από το πεπαχυμένο, σκληρωτικό και γκριζόλευκο φλοιό διακρίνονται πολλά, μικρά ωοθυλάκια. Μικροσκοπικά, οι κύστει των ωοθυλακίων επαλείφονται από ένα λεπτό στρώμα μη ωχρινοποιημένων κοκκωδών κυττάρων και από ένα παχύ στρώμα από ωχρινοποιημένα κύτταρα της θήκης, που περιβάλλουν και τα άτρητα ωοθυλάκια (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

3.7.6 Ενδομητρίωση

Η ενδομητρίωση είναι μία πάθηση που υπήρχε πιθανόν από την αρχαιότητα. Περιστατικά με βαριά δυσμηνόρροια έχουν περιγραφεί σε αιγυπτιακούς παπύρους που χρονολογούνται το 1600π.Χ. Η περιτοναϊκή ενδομητρίωση περιγράφηκε για πρώτη φορά από το γερμανό Daniel Shroen το 1690 μ.Χ. Κατά το 18^ο αιώνα, περιγράφηκε επίσης σε νεκροψίες στην Αγγλία, Σκωτία, Ολλανδία και Γερμανία, ως μία γυναικολογική πάθηση που προκαλεί επαναλαμβανόμενες αποβολές, υπογονιμότητα και οδηγεί την γυναίκα σε διαρκή φόβο για τον πόνο. Ο τσέχος παθολογοανατόμος Rokitansky, το 1860, περιέγραψε λεπτομερώς την ασθένεια και στη συνέχεια το 1883, ο Diesterweg, περιέγραψε με τη βοήθεια μικροσκοπίου, παρασκεύασμα ενδομητρίωσης, ως κύστει με κροσσωτό επιθήλιο, οι οποίες ήταν γεμάτες με αίμα. Δύο χρόνια αργότερα ο Recklinghausen, διαχώρισε την ενδομητρίωση σε ένδο- και εξωμητρική. Κατά τον 20^ό αιώνα, αναπτύχθηκαν οι θεωρίες της παθογένεσης της ενδομητρίωσης με κύριους εκπροσώπους τους Mayer, Sampson και Halban. Το 1910, πραγματοποιήθηκε η πρώτη λαπαροσκόπηση από το σουηδό Jacobens, ενώ το 1933, πραγματοποιήθηκε λύση συμφύσεων λαπαροσκοπικά. Η πρώτη φαρμακολογική θεραπεία για την ενδομητρίωση, εμφανίστηκε το 1948, με υψηλές δόσεις του οιστρογόνου Στιλβεστρόλη και είχε πολλές παρενέργειες. Τα γεσταγόνα άρχισαν να χρησιμοποιούνται κατά τη δεκαετία του 1950. Το 1971, η Δαναζόλη, ήταν το πρώτο φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε ειδικά κατά της ενδομητρίωσης, το οποίο αν και ήταν πολλά υποσχόμενο στην αρχή, διαπιστώθηκε ότι είχε επίσης πολλές παρενέργειες. Τη δεκαετία του 1980, παράχθηκε και βγήκε στην κυκλοφορία το GnRH ανάλογο. (Endometriosis SA, 2016)

Η ενδομητρίωση είναι μία συχνή νόσος. Αν και δεν είναι δυνατόν να υπολογιστεί η αληθής συχνότητά της, λόγω του ότι απαιτείται χειρουργική επέμβαση για τη διάγνωσή της,

υπολογίζεται ότι προσβάλλει το 7-10% των γυναικών παγκοσμίως (Olovsson M, 2015; Eskenazi B, 1997; Morassutto C, et al, 2016; Ballard KD, et al, 2008) δηλαδή 176.000.000 γυναίκες παγκοσμίως πάσχουν (Endometriosis SA, 2016). Αυτό σημαίνει ότι η ενδομητρίωση είναι μία νόσος που εμφανίζεται πιο συχνά από το διαβήτη (Paris K, 2010). Στη Γαλλία, ο επιπολασμός υπολογίζεται στο 0,9% (Von Theobald P, et al, 2016), στην Ιταλία σε γυναίκες 15-50 ετών στο 2% (επίπτωση 0,14%) (Morassutto C, et al, 2016) και στον Καναδά (1999-2009) στο 10,91% καθώς παρατηρείται και μία αύξηση με το πέρασμα των ετών στα περιστατικά ενδομητρίωσης καθώς και στα περιστατικά υπογονιμότητας λόγω ενδομητρίωσης (Paris K, 2010).

Η νόσος διαγιγνώσκεται στο 40-70% των γυναικών που παρουσιάζουν άλγος ή υπογονιμότητα και σε 50% των εφήβων με δυσμηνόρροια (Parazzini F, et al, 2017; Cramer, DW, 2002). Σε αμερικάνικη μελέτη του 1994, υπολογίστηκε ότι 0,13% των εξιτηρίων από το νοσοκομείο σε γυναίκες 15-44 ετών είχαν ως διάγνωση την ενδομητρίωση (Cramer DW, 2002), ενώ σε πιο πρόσφατη μελέτη στη Γαλλία υπολογίστηκε ότι 1,5% των γυναικών (αναπαραγωγικής ηλικίας) που νοσηλεύονται πάσχουν από ενδομητρίωση (Von Theobald P, et al, 2016). Στην ίδια μελέτη μάλιστα, υπολογίζεται και ότι στο 40-50% των γυναικών με ενδομητρίωση στη Γαλλία, η εντόπιση είναι στις ωοθήκες, στο 20-30% στο περιτόναιο, στο 10-20% στο έντερο και λιγότερο από 10% στους ουρητήρες ή την κύστη (Von Theobald P, et al, 2016). Επιπλέον η ενδομητρίωση είναι η αιτία για το 10% των υστερεκτομών, το 40% των λαπαροσκοπήσεων και το 6,6% της γυναικείας υπογονιμότητα (Paris K, 2010; Smith S, et al, 2003). Η πιθανότητα σύλληψης και απόκτησης παιδιού σε ένα μήνα ελεύθερων σεξουαλικών επαφών είναι 2-10% σε ασθενείς με ενδομητρίωση σε αντίθεση με τις φυσιολογικές γυναίκες που έχουν πιθανότητα 15-20% (Paris K, 2010). Η μέση χρονική διάρκεια από την έναρξη των συμπτωμάτων της ενδομητρίωσης μέχρι τη διάγνωσή της είναι 6,7 έτη (Nnoaham KE, et al, 2011). Σύμφωνα με τη μελέτη των Kelechi, et al, η ενδομητρίωση επηρεάζει την ποιότητα ζωής και την παραγωγικότητα των γυναικών που πάσχουν (χάνουν κατά μέσο όρο 10,8 ώρες εργασίας/εβδομάδα) (Nnoaham KE, et al, 2011), γεγονός το οποίο επιδεινώνεται με την καθυστέρηση της διάγνωσης. Επιπλέον το 25-50% των γυναικών που υποβάλλονται σε συντηρητική θεραπεία, εμφανίζουν υποτροπή της νόσου (Von Theobald P, et al, 2016).

Η ενδομητρίωση είναι μια από τις πιο συχνές γυναικολογικές παθήσεις και αποτελεί μια καλοήγη πάθηση με επίπτωση στο γενικό πληθυσμό 10-15% (αναπαραγωγική ηλικία), ενώ σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα. Είναι χρόνια νόσος κατά την οποία ιστός παρόμοιος με το ενδομήτριο ανευρίσκεται έξω από την ενδομήτρια κοιλότητα. Ο έκτοπος ιστός ανευρίσκεται στις ωοθήκες (ενδομητρίωμα), στην ελάσσονα πύελο, σε απομακρυσμένα όργανα (διάφραγμα, πνεύμονες, εγκέφαλος) και στα τοιχώματα της κοιλίας μετά από χειρουργική επέμβαση (συνηθέστερα μετά από καισαρική τομή, υστερεκτομή,

λαπαροσκόπηση και επισιοτομή). Οι κύστεις ενδομητρίωσης (ενδομητρίωματα) μπορούν μερικές φορές να ξεπεράσουν και τα 10 cm και είναι συχνά αμφοτερόπλευρες. Κακοήγη εξαλλαγή έχει παρατηρηθεί στο 0,8% των ενδομητρίωμάτων και κυρίως του τύπου του ενδομητριοειδούς καρκινώματος ή του τύπου των διαυγών κυττάρων (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

3.7.7 Πολλαπλές ωχρινοποιημένες κύστεις ωοθυλακίων (LUF)

Συνυπάρχουν κυρίως με ενδομητρίωση, με τη μορφή ωχρινοποιημένου, άρρηκτου ωοθυλακίου, αλλά μπορεί να είναι και ιατρογενείς μετά από χορήγηση ωοθυλακιορρηκτικών φαρμάκων (κλομιφένη και γοναδοτροπίνες). Οι κύστεις υποχωρούν όταν σταματήσει η θεραπεία. Στις κύστεις αυτές, τα κοκκώδη κύτταρα της έσω θήκης του ώριμου ωοθυλακίου έχουν υποστεί ωχρινοποίηση, χωρίς να προηγηθεί ωοθυλακιορρηξία. Η διαταραχή αυτή είναι γνωστή ως σύνδρομο των ωχρινοποιημένων άρρηκτων ωοθυλακίων (Luteinized Unruptured Follicles – LUF) (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

3.7.8 Κυστικά έγκλειστα επιπολής επιθηλίου

Είναι μικρές κύστεις στην επιφάνεια της ωοθήκης, που εμφανίζονται περί και μετά την εμμηνόπαυση και πιθανώς προέρχονται από εγκολεασμό του επιθηλίου της επιφάνειας της ωοθήκης μετά την ωοθυλακιορρηξία ή εγκολεασμό σαλπγγικού επιθηλίου ή από σαλπγγωοθηκικές συμφύσεις. Οι κύστεις καλύπτονται από ένα στρώμα κυβοειδούς ή μερικώς κροσσωτού επιθηλίου (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

3.7.9 Απλές κύστεις

Εδώ κατατάσσονται κυστικά μορφώματα στα οποία δεν μπορεί να γίνει ταυτοποίηση των δομών του επιθηλίου τους. Αποτελούν συνήθως τυχαίο εύρημα. Έχουν διάμετρο μικρότερη από 10 cm, λεία επιφάνεια και περιεχόμενο από διαυγές υγρό ή/και αίμα. Όλες αυτές οι κύστεις είναι καλοήθεις και οι περισσότερες είναι μη νεοπλασματικές.

3.7.10 Φλεγμονώδεις βλάβες

Η ωοθήκη μπορεί να προσβληθεί μετά από φλεγμονή, με αποτέλεσμα τη δημιουργία αποστημάτων κυρίως σαλπγγωοθηκικών. Φλεγμονώδεις αλλοιώσεις στη ωοθήκη συνήθως προκαλούνται μετά από πυελική φλεγμονή ή οζώδη φυματίωση που μπορεί να δώσει και εικόνα κακοήθους νόσου. Έχουν αναφερθεί φλεγμονώδεις βλάβες ωοθηκών μετά από μόλυνση με ακτινομύκητες (ενδομήτρια σπειράματα), μεγαλοκυτταροϊό και παράσιτα (Berek J, 2012; Θεοδωρίδης Θ, 2005).

3.7.11 Παραωοθηκικές κύστεις

Οι παραωοθηκικές κύστεις εντοπίζονται στον πλατύ σύνδεσμο μεταξύ των ωοθηκών και των σαλπίγγων (Asare E, et al, 2015). Μπορεί να εμφανιστούν σε όλες τις ηλικιακές ομάδες των γυναικών, ενώ φαίνεται να είναι συχνότερες κατά την τρίτη έως πέμπτη δεκαετία της ζωής. Η προέλευση αυτών των πυελικών μαζών μπορεί να είναι μη νεοπλασματική, απλή κύστη ή νεοπλαστική (Kiseli M, et al, 2013). Η παραωοθηκική απλή κύστη προέρχεται από τα εμβρυϊκά κατάλοιπα του ουρογεννητικού συστήματος (μεσонеφρικοί (πόροι του Wolff) και παραμεσонеφρικοί (Mullerian) πόροι (Asare E, et al, 2015). Στην εμβρυϊκή ζωή, οι μεσонеφρικοί και οι παραμεσонеφρικοί πόροι είναι χαρακτηριστικοί και για τα δύο φύλα. Μια άλλη προέλευση της παραωοθηκικής κύστης μπορεί να είναι από το μεσοθήλιο. Μια απλή κύστη μπορεί να υποστεί πολλαπλές εξαιλλαγές οδηγώντας στη νεοπλασματική παραωοθηκική κύστη, που συνήθως είναι καλοήθης ή σε ορώδη κύστη που έχει παρόμοιο χαρακτήρα με έναν καλοήγη όγκο των ωοθηκών (κυσταδένωμα ή κυσταδενοίνωμα). Οι παραωοθηκικοί όγκοι οριακής κακοήθειας και οι κακοήθεις παραωοθηκικοί όγκοι απαντώνται λιγότερο συχνά (Suzuki S, et al, 2013).

Κεφάλαιο 4^ο

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΩΟΘΗΚΩΝ

4.1 Εισαγωγή

Από όλους τους γυναικολογικούς καρκίνους, οι κακοήθειες των ωοθηκών αντιπροσωπεύουν την σπουδαιότερη κλινική πρόκληση.

Με την ευρεία έννοια όγκοι των ωοθηκών εννοούνται οι παθολογικές διογκώσεις αυτών με λειτουργική ή νεοπλασματική αρχή. Επομένως οι όγκοι των ωοθηκών μπορούν να είναι τόσο καλοήθεις όσο και κακοήθεις.

Με τον όρο νεοπλασία χαρακτηρίζεται η μη-φυσιολογική, ανεξέλεγκτη υπερπλασία των κυττάρων. Παρόλο που δεν είναι απολύτως ορθό οι όροι νεοπλασία και όγκος έχει επικρατήσει να χρησιμοποιούνται ισάξια για να χαρακτηρίσουν μία κακοήθεια. Υπάρχουν όμως 5 βασικοί παράμετροι που βοηθούν στην διάκριση των όγκων σε καλοήθεις και κακοήθεις (Novak's Gynecology, 2002):

1. Η τοπική ανάπτυξη: οι καλοήθεις όγκοι αυξάνονται συνήθως με επέκταση, συμπίεζοντας τους παρακείμενους ιστούς και συνήθως περιβάλλονται από ένα ινώδες περίβλημα. Οι κακοήθεις όγκοι επεκτείνονται επίσης, αλλά με άμεση εισβολή (διήθηση) των παρακείμενων ιστών, των αιμοφόρων αγγείων και των λεμφαδένων.
2. Ο ρυθμός ανάπτυξης: οι καλοήθεις όγκοι συνήθως αυξάνονται αργά και η ανάπτυξή τους

μπορεί να σταματήσει κάποια στιγμή αυτόματα ή ακόμη και να υποστραφούν. Οι κακοήθεις όγκοι, αυξάνονται γρήγορα, και δεν υποστρέφουν ποτέ αυτόματα.

3. Μετάσταση: οι καλοήθεις όγκοι δεν μεθίστανται ποτέ. Οι κακοήθεις όγκοι μεθίστανται μέσω: α) της λεμφικής οδού σε λεμφαδένες, π.χ. καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, β) αιματογενώς σε άλλα όργανα όπως το ήπαρ και οι πνεύμονες, π.χ. το σάρκωμα, και γ) κατά συνέχεια ιστού, σε παρακείμενα όργανα, ή σε ευρείες κοιλότητες του σώματος όπως η περιτοναϊκή κοιλότητα, στην οποία αρχικά κάνουν διάσπαρτες εμφυτεύσεις και στη συνέχεια διασπείρονται στα όργανα που βρίσκονται εντός αυτής, π.χ. καρκίνος ωοθηκών.
4. Ιστολογικός τύπος: οι καλοήθεις όγκοι είναι όμοιοι ιστολογικά με τα κύτταρα από τα οποία προέρχονται και είναι πολύ καλά διαφοροποιημένοι. Αντίθετα οι κακοήθεις όγκοι περιλαμβάνουν ένα φάσμα από καλά διαφοροποιημένους μέχρι αναπλαστικούς ή αδιαφοροποίητους όγκους, ενώ δεν υπάρχει κανένα ιστολογικό χαρακτηριστικό που να υποδεικνύει την προέλευση των κυττάρων τους.
5. Κλινική εικόνα: οι καλοήθεις όγκοι, είναι κατά βάση ακίνδunami και μπορούν να δημιουργήσουν προβλήματα από τοπική πίεση των παρακείμενων οργάνων, ή από παραγωγή ορμονών. Οι κακοήθεις όγκοι οδηγούν στην πλειονότητα των περιπτώσεων, ειδικά εάν δεν δοθεί κατάλληλη θεραπεία, σε θάνατο του ασθενούς, από τοπική ή απομακρυσμένη εξάπλωση.

Η μεσοθηλιακή επένδυση των ωοθηκών, αποτελεί μια πλούσια πηγή ανάπτυξης νεοπλασμάτων. Οι ωοθήκες δεν καλύπτονται από περιτόναιο. Περιβάλλονται από μια στιβάδα κυβοειδών κυττάρων, συνέχεια του μεσοθηλίου του περιτοναίου, που ονομάζεται επιπολής στιβάδα ή βλαστικό επιθήλιο. Η μετάπτωση του μεσοθηλίου του περιτοναίου στο κυβοειδές βλαστικό επιθήλιο των ωοθηκών, φαίνεται ως λευκή γραμμή στο πρόσθιο χείλος αυτών (θέση που προσφύεται αυτή στο επωοθήκιο – Parovarium). Το βλαστικό επιθήλιο της ωοθήκης και το μεσοθήλιο που καλύπτει την περιτοναϊκή κοιλότητα, αν και έχουν κοινή εμβρυϊκή καταγωγή (Μυλλέριο σύστημα) και μορφολογική ομοιότητα, διαφέρουν ανοσοϊστοχημικά, ενζυμικά, καθώς και στην βιολογική συμπεριφορά τους. Οι όγκοι που προέρχονται από το βλαστικό επιθήλιο των ωοθηκών, καλούνται επιθηλιακοί όγκοι. Οι επιθηλιακοί όγκοι είναι καλοήθεις, οριακής κακοήθειας και κακοήθεις.

Οι επιθηλιακοί καρκίνοι, αποτελούν τις πιο συχνές κακοήθειες των ωοθηκών και επειδή είναι συνήθως ασυμπτωματικοί μέχρι να δώσουν μεταστάσεις, οι ασθενείς προσέρχονται με προχωρημένη νόσο σε περισσότερα από τα δύο τρίτα των περιπτώσεων. Ο καρκίνος των ωοθηκών, αντιπροσωπεύει μια μείζονα χειρουργική πρόκληση, επιβάλλει την εντατική και συχνά περίπλοκη θεραπεία ενώ απαιτεί εκ μέρους της ασθενούς μεγάλη ψυχολογική και

σωματική ενέργεια. Χαρακτηρίζεται από το υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας ανά περίπτωση από όλους τους γυναικολογικούς κακοήθεις όγκους.

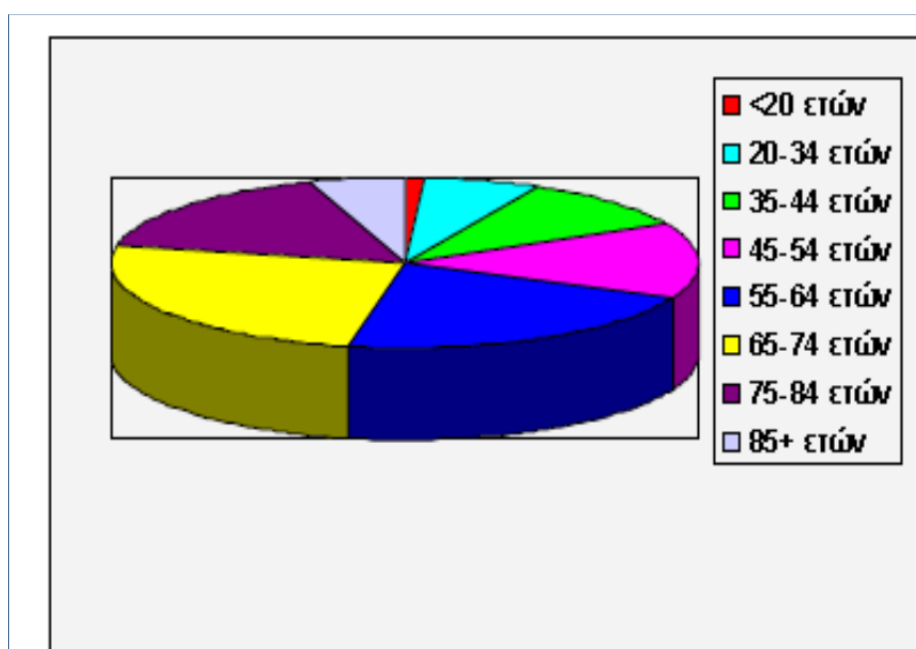
4.2. Επιδημιολογία

Ο επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών, αποτελεί τον πλέον θανατηφόρο γυναικολογικό καρκίνο στις προηγμένες χώρες. Αντιπροσωπεύει το 4% όλων των νέων περιπτώσεων καρκίνου και το 25% των γυναικολογικών καρκίνων. Καλύπτει το 5% των θανάτων όλων των περιπτώσεων στις γυναίκες, και το 50% των θανάτων από καρκίνο στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα (Michael de Swiet, et al, 2002; Alan H Decherney, et al, 2013).

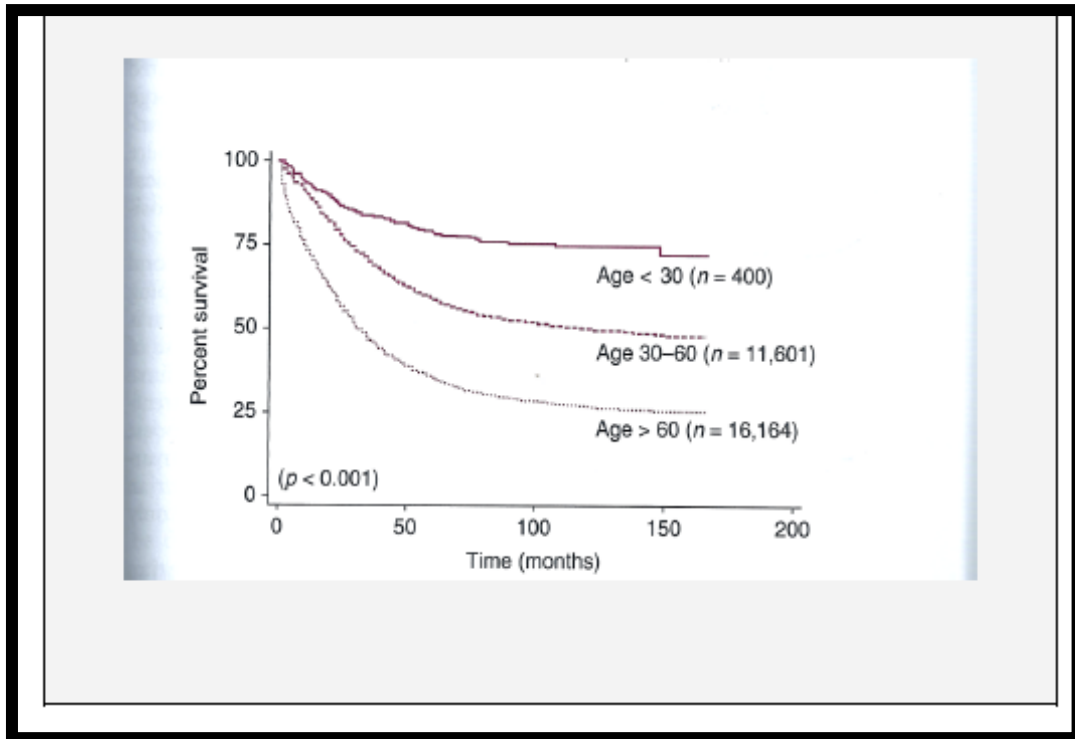
Υπολογίζεται ότι 1 στα 70 νεογέννητα κορίτσια θα αναπτύξει καρκίνο ωοθηκών κατά την διάρκεια της ζωής της. Πρόκειται για μια νόσο κατά κανόνα των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, αν και έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες όλων των ηλικιών. Ο μέσος όρος ηλικίας των γυναικών που εμφανίζουν την νόσο είναι τα 60 έτη. Αφορά συχνότερα γυναίκες της λευκής φυλής, κατοίκους προηγμένων χωρών, και η συχνότητα εμφανίσεώς του στο γενικό πληθυσμό αρχίζει από 15‰ σε ηλικίες 40-45 ετών και πλησιάζει το 55‰ σε ηλικίες 65-85 ετών (Howlader NA, et al).

Το συνολικό ποσοστό επιβίωσης από την νόσο παραμένει ουσιαστικά καθηλωμένο στο επίπεδο του 36-40% κατά την τελευταία 20ετία. Επηρεάζεται πάντως σημαντικά από την ηλικία εφ'όσον κάτω των 45 ετών η 5ετής επιβίωση είναι συνολικά περίπου 60-70%, ενώ άνω των 70 ετών, μόλις 20%. Επίσης σε περιπτώσεις προχωρημένων σταδίων σε γυναίκες κάτω των 45 ετών, η 5ετής επιβίωση αγγίζει το 40-45%, σε αντίθεση με το 13% για γυναίκες ηλικίας άνω των 70 ετών (Jemal A, et al, 2007).

Εικόνα 5: Επίπτωση καρκίνου ωοθηκών, Novak's Gynecology, 2002



Εικόνα 6: Επιβίωση γυναικών με καρκίνο των ωοθηκών ανάλογα με την ηλικία διάγνωσης (Chan JK, et al, 2006)



Εικόνα 7: Επίπτωση καρκίνου ωοθηκών ανά στάδιο ανάλογα με την ηλικία (Chan JK, et al, 2006)

Table 10.1 Incidence of Stage and Grade by Age Grouping in SEER Data 1988 to 2001				
	Total (n = 28,165)	Age < 30 (n = 400)	Age 30-60 (n = 11,601)	Age > 60 (n = 16,164)
STAGE				
I	22%	58%	31%	15%
II	8%	8%	9%	8%
III	36%	19%	34%	38%
IV	34%	16%	26%	40%
GRADE				
1	9%	34%	12%	5%
2	18%	24%	21%	16%
3	44%	13%	44%	45%
Unknown	29%	29%	23%	34%

4.3 Κλινική Εικόνα – Συμπτώματα και Σημεία.

Η πλειονότητα των ασθενών με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών παρουσιάζονται με «άτυπα και μη σαφή» διαγνωστικά κοιλιακά ευρήματα, όπως μετεωρισμό και δυσπεπτικά ενοχλήματα. Συνήθως οι ασθενείς έχουν επισκεφθεί αρκετούς ιατρούς και η διάγνωση τίθεται όταν διαπιστωθεί ασκίτης ή ενδοκοιλιακή μάζα σε απεικονιστικό έλεγχο. Συνήθως η νόσος έχει εμφανίσει ήδη ενδοκοιλιακή διασπορά κατά την διάγνωσή της.

Τα πρώιμα συμπτώματα του καρκίνου των ωοθηκών είναι γαστρεντερικές διαταραχές, ανορεξία, απώλεια βάρους, δυσκοιλιότητα, και ελάττωση της φυσικής δραστηριότητάς τους. Τα ενοχλήματα αυτά συνήθως δεν αξιολογούνται από τις ασθενείς με αποτέλεσμα να μην συμβουλευονται κάποιο ιατρό στα πρώιμα στάδια της νόσου. Μελέτες έχουν δείξει ότι αν και μη ειδικά, τα κοιλιακά ενοχλήματα υπάρχουν στο 95% των γυναικών για αρκετούς μήνες πριν την διάγνωση. Ακολουθούν διαταραχές του γεννητικού κύκλου στις νεώτερες γυναίκες, δυσπαρεύνια, κυστικά ενοχλήματα και πόνος, όταν η νόσος έχει επεκταθεί και διηθεί τους συνδέσμους της ωοθήκης, ή ο όγκος έχει συστραφεί. Επιπλέον, σε πιο προχωρημένα στάδια, όπου γίνεται συνήθως και η διάγνωση, παρατηρείται ασκίτης με κοιλιακή διάταση, οίδημα κάτω άκρων, αναιμία, υδρονέφρωση, καχεξία, νευρικές και ψυχικές διαταραχές. Εκτός της κοιλιακής χώρας, οι εντοπίσεις της νόσου αφορούν αρκετά συχνά πλευριτική συλλογή και λιγότερο συχνά προσβολή του πνευμονικού παρεγχύματος, οπότε η ασθενής παραπονείται για δύσπνοια (Eitan R, et al, 2005).

Πίνακας 2: Κατηγορίες συμπτωμάτων σε γυναίκες με καρκίνο ωοθηκών κατά συχνότητα (Goff BA, et al, 2000)

Είδος Συμπτώματος	Ποσοστό
Κοιλιακά	77%
Γαστρεντερολογικά	70%
Πόνος	58%
Συστηματικά	50%
Ουροποιητικού	34%
Πυέλου	26%

Σπανίως έχουν περιγραφεί και παρανεοπλασματικά φαινόμενα που έχουν συσχετιστεί με τον καρκίνο των ωοθηκών και περιλαμβάνουν: κακοήγη υπερασβεστιαμία, υποξεία παρεγκεφαλιδική εκφύλιση, το σημείο Leser-Trelat (χαρακτηρίζεται από την αιφνίδια εμφάνιση πολλαπλών εξανθηματικού τύπου σμηγματορροϊκών κερατώσεων στον κορμό και τα άκρα, με ή χωρίς κνησμό), το σημείο Trousseau (μεταναστευτική επιπολής θρομβοφλεβίτιδα), δερματομυοσίτιδα και πολυαρθρίτιδα.

Τα ευρήματα κατά την κλινική εξέταση είναι ποικίλα, με συνηθέστερο εύρημα μια ψηλαφητή πυελική μάζα. Μια συμπαγής ευμεγέθους, ανώμαλων ορίων, καθηλωμένη μάζα, είναι ακόμη περισσότερο ενδεικτική κακοήθειας, πιθανός προερχόμενης εκ των ωοθηκών. Εάν μάλιστα διαπιστωθεί η παρουσία βατραχοειδούς κοιλίας και μετακινούμενης αμβλύτητας κατά την επίκρουση της κοιλίας που υποδηλώνει την παρουσία ασκίτη ή μιας μεγάλης πυελικής μάζας, τότε η διάγνωση είναι σχεδόν βέβαιη. Ορθοκολπική εξέταση και έλεγχος κοπράνων για αίμα, καθώς και ψηλάφηση μαστών πρέπει να γίνεται προς αποκλεισμό πρωτοπαθούς εστίας στο ορθό ή στον μαστό αντίστοιχα. Δεν θα πρέπει τέλος να παραλείπεται και η εξέταση των λεμφαδένων και ιδιαίτερα στην βουβωνική χώρα καθότι η διόγκωσή τους μπορεί να είναι σημείο καρκίνου των ωοθηκών. Βέβαια θα πρέπει να τονιστεί ότι η αξιολόγηση των κλινικών ευρημάτων πρέπει να συνδυάζεται και με την ηλικία της ασθενούς. Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, η πιθανότητα μια ψηλαφητή μάζα στις ωοθήκες να οφείλεται σε νεόπλασμα είναι λιγότερο από 5%. Η αύξηση των διαστάσεων των ωοθηκών στις γυναίκες αυτές, οφείλεται κατά κύριο λόγο στην ωορρηξία. Οι κύστες έως 8 εκ σε νεαρές γυναίκες, αντιπροσωπεύουν συνήθως λειτουργικές κύστες και για αυτό θα πρέπει να επανελέγχονται μετά από 4-8 εβδομάδες πριν προχωρήσουμε στη οποιαδήποτε θεραπεία. Αντίθετα, οι παρουσία ψηλαφητής μάζας ακόμη και μικρών διαστάσεων σε μια γυναίκα προεμμηνοπαυσιακής ή εμμηνοπαυσιακής ηλικίας θα πρέπει άμεσα να ελέγχεται διότι η πιθανότητα κακοήθειας είναι πολύ μεγαλύτερη.

4.4 Ανάπτυξη και οδοί διασποράς

Τα επιθηλιακά ωοθηκικά καρκινώματα, θεωρούνται ότι προέρχονται από επιθηλιακά στοιχεία της επιφάνειας της ωοθήκης. Η ανάπτυξη κυστικής διόγκωσης της επιφάνειας της ωοθήκης δεν σημαίνει κατ' ανάγκη και την κακοήγη εξαλλαγή του επιθηλίου. Ο ακριβής μηχανισμός καρκινογένεσης δεν έχει διευκρινιστεί. Έχουν όμως κατανοηθεί οι τρόποι μετάδοσης και διασποράς της νόσου.

Έτσι οι κυριότεροι οδοί διασποράς μετά την κακοήγη εξαλλαγή και στρωματική διήθηση είναι (Lee KR, et al, 2003):

1. Διήθηση της κάψας και απευθείας επέκταση της βλάβης με άμεση διήθηση παρακείμενων οργάνων όπως του περιτοναίου του πλατέος συνδέσμου, της σάλπιγγας ή του ορογόνου του εντέρου.

2. Αποφολίδωση κυττάρων από διηθημένη κάψα και προσεκβολές του όγκου στο περιτοναϊκό υγρό με επιφανειακές περιτοναϊκές μεταστάσεις. Είναι η βασική οδός μετάστασης. Η διασπορά των κυττάρων ακολουθεί την φυσιολογική κυκλοφορία του περιτοναϊκού υγρού, αντίστοιχα με τον περισταλτισμό του εντέρου (δεξιά παρακολική αύλακα, δεξιό ημιδιάφραγμα, αροστερή παρακολική αύλακα, πύελος).
3. Λεμφογενής διασπορά μέσω 2 λεμφικών αλύσεων. Η παραορτική άλυσος λεμφαδένων μπορεί να προσβληθεί μέσω λεμφαγγείων του κρεμαστήρος συνδέσμου, ενώ η πυελική άλυσος λεμφαδένων προς τους θυρεοειδείς, έξω λαγόνιους και υπογάστριους λεμφαδένες, γίνεται μέσω των λεμφαγγείων του πλατέος συνδέσμου και των παραμητρίων. Σπανίως η επέκταση μπορεί να γίνει και προς τους βουβωνικούς λεμφαδένες μέσω λεμφαγγείων των στρογγύλων συνδέσμων.
4. Αιματογενής διασπορά, σε παρεγχυματικά όργανα όπως το ήπαρ, οι πνεύμονες, τα οστά ή το ΚΝΣ, εμφανίζεται σε ποσοστό 5-10% και μπορεί να γίνει επί απουσίας ενδοπεριτοναϊκής διασποράς.

Οι όγκοι εκ γεννητικών κυττάρων αλλά και οι στρωματικοί όγκοι ωοθήκης, έχουν ανάλογη μεταστατική διασπορά. Το αντίστοιχο συμβαίνει και για τις κακοήθειες των σαλπίγγων.

4.5 Σταδιοποίηση

Η σταδιοποίηση της νόσου, βασίζεται στη φυσική της ιστορία και στις οδούς διασποράς της και στηρίζεται στην βάση της χειρουργικής εκτίμησης των παραμέτρων αυτών. Σκοπός της σταδιοποίησης, είναι ο έλεγχος της άνω και κάτω κοιλιάς με την ανίχνευση εστιών, και η αφαίρεση όλων των μακροσκοπικά εμφανών εστιών της νόσου. Η σταδιοποίηση λοιπόν του καρκίνου των ωοθηκών είναι χειρουργική και πρέπει να στηρίζεται στις κάτωθι αρχές:

- Μέση κάθετη υπερ-υπομφάλιος τομή.
- Λήψη περιτοναϊκού υγρού (ασκτικού) ή εκπλυμάτων από πύελο, διαφράγματα για κυτταρολογική εξέταση.
- Εκτομή όγκου – εξαρτήματος και αποστολή προς ταχεία βιοψία
- Αφαίρεση μήτρας μετά των εξαρτημάτων
- Επιπλεκτομή.
- Λήψη πολλαπλών βιοψιών (έλεγχος επέκτασης νόσου) από ύποπτες περιοχές, συμφύσεις, δεξιά και αριστερή παρακολική αύλακα, δεξιό-αριστερό ημιδιάφραγμα, προκυστικό χώρο, δουλάσσειο χώρο, μεσεντέριο λεπτού ή παχέος εντέρου (επί αρχόμενης νόσου).
- Αμφοτερόπλευρη εκλεκτική πυελική και παραορτική λεμφαδενεκτομή.
- Αν βλεννώδης τύπος όγκου, τότε πρέπει να γίνεται και σκωληκοειδεκτομή.

Η σταδιοποίηση του καρκίνου των ωοθηκών που χρησιμοποιείται ευρέως σήμερα είναι το σύστημα σταδιοποίησης της διεθνούς ενώσεως Μαιευτικής και Γυναικολογίας FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics). Το σύστημα σταδιοποίησης AJCC/TNM είναι ένα αντίστοιχο σύστημα σταδιοποίησης, το οποίο περιγράφει την έκταση του πρωτογενούς όγκου (T), την απουσία ή παρουσία μεταστάσεων σε περιφερικούς λεμφαδένες (N), και η απουσία ή παρουσία μακρινών Μεταστάσεων (M).

Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται η νέα σταδιοποίηση για τον καρκίνο των ωοθηκών, όπως ορίστηκε από την FIGO το 2014 και η αναλογία του συστήματος της FIGO με το AJCC/TNM.

Πίνακας 3: Σταδιοποίηση καρκίνου ωοθηκών (2014) (Mutch DG, 2014)

FIGO		AJCC/TNM
Στάδιο I – Η νόσος περιορίζεται σε μία ή και στις δύο ωοθήκες		T1-N0-M0
IA	Αφορά μια ωοθήκη. Δεν παρατηρείται όγκος στην επιφάνεια της ωοθήκης, χωρίς εντόπιση κακώθων κυττάρων σε ασκίτη ή στα περιτοναϊκά εκπλύματα	T1a-N0-M0
IB	Αφορά και τις δύο ωοθήκες. Δεν παρατηρείται όγκος στην επιφάνεια των ωοθηκών, χωρίς εντόπιση κακώθων κυττάρων σε ασκίτη ή στα περιτοναϊκά εκπλύματα	T1b-N0-M0
IC	Ο όγκος περιορίζεται στην 1 ή και στις 2 ωοθήκες με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: • IC1 = χειρουργική διασπορά κατά την επέμβαση • IC2 = ρήξη της κάψας πριν την επέμβαση ή παρουσία όγκου στην επιφάνεια της ωοθήκης • IC3 = παρουσία κακώθων κυττάρων σε ασκίτη ή στα περιτοναϊκά εκπλύματα	T1C1-N0-M0 T1C2-N0-M0 T1C3-N0-M0
Στάδιο II – Εντόπιση στη 1 ή και στις 2 ωοθήκες με επέκταση στην πύελο ή περιτοναϊκές εντοπίσεις		T2-N0-M0
IIA	Επέκταση ή/και μετάσταση στη μήτρα ή/και στις σάλπιγγες.	T2a-N0-M0
IIB	Επέκταση σε άλλους πυελικούς ενδοπεριτοναϊκούς ιστούς	T2b-N0-M0
Στάδιο III – Εντόπιση στη μια ή και στις δύο ωοθήκες, με κυτταρολογική ή ιστολογική επιβεβαίωση περιτοναϊκής διήθησης εκτός πύελου ή θειτικούς οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες		T1/T2-N1-M0

IIIA	Μετάσταση στους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες με ή χωρίς μικροσκοπικές περιτοναϊκές εμφυτεύσεις πέραν της πυέλου. • IIIA1 = Θετικοί οπισθοπεριτοναϊκοί λεμφαδένες μόνο (κυτταρολογικά ή ιστολογικά επιβεβαιωμένοι). - ο IIIA1(i) = Μετάσταση ≤10 χιλ στην μεγαλύτερη διάμετρο - ο IIIA1(ii) = Μετάσταση >10 χιλ στην μεγαλύτερη διάμετρο • IIIA2 = Μικροσκοπικές περιτοναϊκές μεταστάσεις πέραν της πυέλου με ή χωρίς θετικούς οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες.	T1/2-N1-M0 T3a2-N0/N1-M0
IIIB	Μακροσκοπικά περιτοναϊκές μεταστάσεις πέραν της πυέλου ≤ 2 εκ, στην μεγαλύτερη διάμετρο, με ή χωρίς μετάσταση στους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες	T3b-N0/N1-M0
IIIC	Μακροσκοπικά περιτοναϊκές μεταστάσεις πέραν της πυέλου > 2 εκ, στην μεγαλύτερη διάμετρο, με ή χωρίς μετάσταση στους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες (περιλαμβάνονται και οι μεταστάσεις στην κόψη του ήπατος και του σπληνός, όχι όμως οι παρεγχυματικές).	T3c-N0/N1-M0
Στάδιο IV – Απομακρυσμένες μεταστάσεις (εξαιρούνται οι περιτοναϊκές μεταστάσεις)		any T –any N–M1
IVA	Πλευριτική συλλογή με θετική κυτταρολογική	
IVB	Μετάσταση σε όργανα εκτός κοιλιάς (συμπεριλαμβάνονται βουβωνικοί λεμφαδένες και λεμφαδένες εκτός κοιλιάς καθώς και οι παρεγχυματικές μεταστάσεις στο ήπαρ)	

Το σύστημα σταδιοποίησης AJCC / TNM περιλαμβάνει τρεις κατηγοριοποιήσεις για τον καρκίνο των ωοθηκών, T, N και M. Η κατηγορία T περιέχει τρεις άλλες υποκατηγορίες, T1, T2 και T3, η καθεμιά από τις οποίες σχετίζεται με την εστία όπου έχει αναπτυχθεί ο όγκος. Η T1 περιγράφει όγκους των ωοθηκών που περιορίζονται στις ωοθήκες. Η T2 περιγράφει το στάδιο κατά το οποίο ο όγκος έχει αναπτυχθεί σε μία ή και στις δύο ωοθήκες και έχει εξαπλωθεί στην μήτρα, στις σάλπιγγες σε άλλους ιστούς της πυέλου. Το T3 περιγράφει την εξάπλωση εκτός πυέλου. Η κατηγορία N περιγράφει την συμμετοχή των λεμφαδένων, ενώ η κατηγορία M την μετάσταση σε απομακρυσμένα όργανα, όπως το ήπαρ ή οι πνεύμονες.

Στον καρκίνο των ωοθηκών, είναι επίσης σημαντική η αξιολόγηση του βαθμού διαφοροποίησης των κυττάρων (grading), που υποδηλώνει κατά την μικροσκοπική εξέταση, τον βαθμό ατυπίας – κακοήθειας των κυττάρων. Όσο μεγαλύτερος είναι ο βαθμός διαφοροποίησης, τόσο πιο ισχυρή η κακοήθης εξαλλαγή των κυττάρων, και τόσο πιο μεγάλη η πιθανότητα διασποράς της νόσου. Υπάρχουν 3 βασικοί βαθμοί διαφοροποίησης. Ο πρώτος βαθμός (Grade I), χρησιμοποιείται για να περιγράψει κύτταρα που είναι καλά

διαφοροποιημένα, δηλαδή που μοιάζουν αρκετά με τα φυσιολογικά κύτταρα, και έχει την καλύτερη πρόγνωση. Ο δεύτερος βαθμός (Grade II), χρησιμοποιείται για να περιγράψει κύτταρα με μέτρια διαφοροποίηση, δηλαδή κύτταρα με χαμηλή ατυπία. Ο τρίτος βαθμός τέλος (Grade III), χρησιμοποιείται για να περιγράψει κύτταρα με χαμηλή διαφοροποίηση, δηλαδή κύτταρα με υψηλή ατυπία, και έχει την χειρότερη πρόγνωση.

4.6 Θεραπευτική Παρέμβαση

4.6.1 Χειρουργική Αντιμετώπιση

Η πλειονότητα των περιπτώσεων που αφορούν καρκίνο των ωοθηκών, δεν διαγιγνώσκονται παρά μόνο όταν η νόσος έχει ήδη εξαπλωθεί και εκτός της ωοθήκης. Οι ασθενείς, προσέρχονται για αντιμετώπιση σε προχωρημένα στάδια, λόγω της διάτασης της κοιλιάς από την ασκитική συλλογή, ενώ κατά την κλινική εξέταση είναι συνήθως ψηλαφητή ευμεγέθους μάζα που καταλαμβάνει την άνω και κάτω κοιλιά. Η χειρουργική επέμβαση αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο (gold standard) για την αντιμετώπιση της νόσου, για αυτό και θα πρέπει να γίνεται πάντα από ειδικούς γυναικολόγους – ογκολόγους που είναι εξειδικευμένοι στις παθήσεις αυτές.

Βασικός στόχος της χειρουργικής προσέγγισης της νόσου, είναι η πιστοποίηση της διάγνωσης, ο καθορισμός της έκτασης της νόσου, δηλαδή του σταδίου, και η αφαίρεση όλων των εστιών της νόσου, προετοιμάζοντας έτσι την ασθενή για την μετεγχειρητική επικουρική θεραπεία. Η σημασία της ορθής χειρουργικής εκτίμησης της νόσου έχειδειχθεί σε σημαντικές μελέτες.

Το 1975, ο Griffiths (Griffiths CT, 1975), ήταν ο πρώτος που περιέγραψε σε μελέτη του την σημασία της πλήρους κυτταρομείωσης σε γυναίκες με καρκίνο των ωοθηκών. Έκτοτε πολλές αναδρομικές μελέτες, υποστήριξαν την σαφώς σημαντική βελτίωση στην επιβίωση των γυναικών, οι οποίες υπεβλήθησαν σε κυτταρομειωτική επέμβαση ιδανικού επιπέδου υπολειπόμενης νόσου, δηλαδή μεγίστης διαμέτρου εκάστης υπολειπόμενης εστίας ≤ 1 εκ (optimal debulking surgery) (Chi DS, et al, 2009).

Η λογική της κατά το δυνατόν πληρέστερης αφαίρεσης της νόσου σε ιδανικό επίπεδο στηρίζεται σε διάφορους λόγους. Καταρχήν, με την χειρουργική επέμβαση, θα αφαιρεθούν οι μεγάλες μάζες των χημειοανθεκτικών όγκων και των ανθεκτικών κλώνων κυττάρων. Η αφαίρεση επίσης των νεκρωμένων, κακώς αιματούμενων ιστών, θα βοηθήσει στην καλύτερη δράση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων στους εναπομείναντες ιστούς. Οι μικρότερες εμφυτεύσεις στην άνω και κάτω κοιλιά γίνονται πιο ευαίσθητες στην θεραπεία, ενώ η μείωση των καρκινικών κυττάρων με την χειρουργική αφαίρεση του όγκου, μπορεί να μειώσει τους κύκλους της επικουρικής χημειοθεραπείας που θα χορηγηθεί στην συνέχεια. Το όφελος βέβαια για την ασθενή είναι διπλό, αφού ανακουφίζεται και από συμπτώματα λόγω της

πίεσης του εντέρου ή της μεγάλης ασκτικής συλλογής. Σε όλες τις μελέτες, οι ασθενείς με ιδανική κυτταρομείωση, είχαν μεγαλύτερη συχνότητα πλήρους ανταπόκρισης στην χημειοθεραπεία, αρνητικών επεμβάσεων επανελέγχου (second-look surgery), βελτιωμένη επιβίωση ελεύθερη νόσου και αυξημένη συνολική επιβίωση.

Η κυτταρομειωτική επέμβαση για την αντιμετώπιση του καρκίνου των ωοθηκών, εκτελείται πάντοτε με μέση κάθετη υπερ – υποομφάλιο τομή για να υπάρχει έλεγχος και πρόσβαση σε όλη την κοιλιά (άνω και κάτω). Εάν υπάρχει ασκτικό υγρό εκκενώνεται και αποστέλλεται προς κυτταρολογική εξέταση, ενώ στην περίπτωση που δεν υπάρχει ασκίτης, λαμβάνεται έκπλυμα από την περιτοναϊκή κοιλότητα και αποστέλλεται. Εν συνεχεία, γίνεται μια γρήγορη εκτίμηση της έκτασης της νόσου τόσο στην κάτω όσο και στην άνω κοιλιά για να προσδιοριστεί εάν η ιδανική ογκομείωση είναι εφικτή. Κατά την στιγμή της διάγνωσης, περισσότερο από το 70% των γυναικών που πάσχουν από επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών φέρουν εντοπισμένες μεταστάσεις πέραν της πυέλου. Οι πιο συχνές θέσεις μετάστασης είναι το περιτόναιο (85%), το επίπλουν (70%), το ήπαρ (35%), τα πλευρά (33%), ο πνεύμονας (25%) και τα οστά (15%). Μεταστάσεις στους περιοχικούς λεμφαδένες συμβαίνουν συχνά, που στο 80% των περιπτώσεων αφορούν τους πυελικούς λεμφαδένες και στο 67% τους παραορτικούς λεμφαδένες ανάλογα με το στάδιο της νόσου. Εάν ο γυναικολόγος-ογκολόγος εκτιμήσει ότι ακόμη και μετά από ένα εκτεταμένο χειρουργείο η υπολειπόμενη νόσος θα είναι σημαντικού βαθμού (εστίες ≥ 2 εκ), τότε είναι προτιμότερο να περιοριστεί σε ένα μικρότερης έκτασης χειρουργείο (αφαίρεση της μεγαλύτερης επιτρεπτής έκτασης της νόσου και λήψη πολλαπλών βιοψιών), για να μειώσει έτσι την περιεγχειρητική θνησιμότητα της ασθενούς, αλλά και την νοσηρότητα που θα καθυστερήσει την λήψη της επικουρικής θεραπείας (Covens AL, et al, 2000).

Η αφαίρεση του πάσχοντος εξαρτήματος και η αποστολή του προς ταχεία βιοψία διεγχειρητικά, είναι το πρώτο βήμα της επέμβασης. Η σημασία της ταχείας βιοψίας είναι μεγάλη καθώς θα τεκμηριώσει την νόσο και θα δώσει πληροφορίες για τον ιστολογικό τύπο του όγκου που θα βοηθήσουν τον χειρουργό να πάρει σωστές αποφάσεις για την μετέπειτα πορεία της επέμβασης. Για παράδειγμα εάν πρόκειται για έναν όγκο οριακής κακοήθειας η επέμβαση θα είναι πιο συντηρητική, ή εάν ο ιστολογικός τύπος είναι βλεννώδες αδenoκαρκίνωμα εκτελείται και σκωληκοειδεκτομή. Γενικά, αμφότερα τα εξαρτήματα πρέπει να αφαιρούνται ακόμη και όταν τα μακροσκοπικά χαρακτηριστικά τους είναι φυσιολογικά, γιατί συχνά αποτελούν εστίες μη εμφανούς μεταστατικής νόσου και υπάρχει σημαντικός κίνδυνος υποτροπής. Κατά την διάρκεια της επέμβασης, υπάρχουν αρκετά μακροσκοπικά χαρακτηριστικά που έχουν περιγραφεί και συμβάλλουν στον διαχωρισμό των καλοήθων από τις κακοήθεις μάζες των ωοθηκών (πίνακας 5), οπωσδήποτε όμως, σε καμία περίπτωση δεν πρέπει να υποκαθιστούν την ιστολογική παθολογοανατομική ανάλυση.

Πίνακας 4: Κριτήρια που διαχωρίζουν διεγχειρητικά τους καλοήθεις από τους κακοήθεις όγκους των ωοθηκών (Current: Diagnosis and Treatment 2013;50:855)

(από "Current: Diagnosis and Treatment" 2013;50:855)	
Καλοήθεις όγκοι	Κακοήθεις όγκοι
Μονόπλευρη εντόπιση	Αμφοτερόπλευρη εντόπιση
Μη προσκολλημένος όγκος	Προσκολλημένος με συμφύσεις όγκος
Απλή κύστη	Πολύχωρη μάζα με συμπαγής περισχές
Άρρηκτη κάψα	Ρήξη της κάψας
Λεία επιφάνεια	Ανώμαλη επιφάνεια, θηλώδεις προσεκβολές
	Περιοχές με αιμορραγία ή νέκρωση
	Ασκίτης

Ακολουθεί αφαίρεση της μήτρας, γιατί πολλές φορές η μήτρα αποτελεί μεταστατική εστία σε προχωρημένα στάδια της νόσου. Επίσης η μήτρα πρέπει να εξαιρείται, γιατί σε ασθενείς με ενδομητριοειδή καρκίνο των ωοθηκών, υπάρχει κίνδυνος για σύγχρονο καρκίνο του ενδομητρίου. Η επιπλεκτομή είναι το επόμενο στάδιο ακόμη και αν δεν παρατηρείται μακροσκοπικά ορατή νόσος στο επίπλουν. Προτείνεται η ολική επιπλεκτομή γιατί στο επίπλουν ανευρίσκονται συχνά μικροσκοπικές εστίες της νόσου που δεν γίνονται αντιληπτές διεγχειρητικά. Επίσης, η αφαίρεση του επιπλόου διευκολύνει την διασπορά των ενδοπεριτοναϊκών παραγόντων, και μειώνει τον βαθμό συγκέντρωσης της ασκίτικης συλλογής μετεγχειρητικά.

Η πυελική και παραορτική αμφοτερόπλευρη εκλεκτική λεμφαδενεκτομή, θα πρέπει να περιλαμβάνεται για την πλήρη σταδιοποίηση της νόσου, όπως επίσης και η σκωληκοειδεκτομή σε περιπτώσεις κυρίως βλεννώδους τύπου επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών (Eisenkop SM, et al, 2001). Τέλος πολλαπλές βιοψίες από κάθε ύποπτη περιοχή θα πρέπει να αποστέλλονται προς βιοψία για την διαπίστωση μετάστασης της νόσου. Η πλήρης ογκομειωτική επέμβαση ανάλογα με την έκταση της νόσου, μπορεί να περιλαμβάνει και πλήθος άλλων χειρουργικών παρεμβάσεων, όπως μερική ηπατεκτομή, σπληνεκτομή, αφαίρεση ημιδιαφραγμάτων, και αφαίρεση τμήματος του εντέρου, με στόχο πάντοτε την σχεδόν μηδενική υπολειπόμενη νόσο (McCann CK, et al, 2011).

Πίνακας 5: Στάδια χειρουργικής επέμβασης για σταδιοποίηση και αντιμετώπιση καρκίνου ωοθηκών
 (“Current: Diagnosis and Treatment” 2013;50:855)

(από “Current: Diagnosis and Treatment” 2013;50:855)	
*	Μέση κάθετη υπερ-υπομφάλιος τομή.
*	Λήψη περιτοναϊκού υγρού (ασκιτικού) ή εκπλυμάτων από πύελο, παρακολικές αύλακες, διαφράγματα και αποστολή προς κυτταρολογική εξέταση.
*	Εκτίμηση της έκτασης της νόσου στην άνω και κάτω κοιλιά (έλεγχος περιτοναίου, συμπαγών οργάνων)
*	Αφαίρεση σκέραιου του όγκου – εξαρτήματος και αποστολή προς ταχεία βιοψία
*	Υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων
*	Επιπλεκτομή.
*	Λήψη πολλαπλών βιοψιών από περιτοναϊκές εμφυτεύσεις (έλεγχος επέκτασης νόσου) και από ύποπτες περιοχές, συμφύσεις, δεξιά και αριστερή παρακολική αύλακα, δεξιό-αριστερό ημδιάφραγμα, προκυστικό χώρο, δουλγασσειο χώρο, μεσεντέριο λεπτού ή παχέος εντέρου (επί αρχόμενης νόσου).
*	Λεμφαδενεκτομή πνευμονικών και παρασπονδιακών λεμφαδένων.
*	Σκωληκοειδεκτομή.
*	Πλήρης ογκομειωτική επέμβαση, προκειμένου να αφαιρεθεί κάθε μακροσκοπική εστία της νόσου.

Σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο, στις οποίες με βάση τα ευρήματα των απεικονιστικών τους εξετάσεων κρίνεται ότι δεν είναι εφικτή η ιδανική κυτταρομειωτική επέμβαση, σε ασθενείς που η φυσική τους κατάσταση είναι επιβαρυνμένη με αποτέλεσμα αυξημένη περιεγχειρητική νοσηρότητα και θνησιμότητα, και σε ασθενείς που υποβλήθηκαν μεν σε χειρουργική επέμβαση αλλά όχι από εξειδικευμένους γυναικολόγους-ογκολόγους με αποτέλεσμα να μην έχουν σταδιοποιηθεί ορθά και το μέγεθος της υπολειπόμενης νόσου να είναι αρκετά μεγάλο, για αυτές τις κατηγορίες ασθενών υπάρχει η εναλλακτική προσέγγιση της ενδιάμεσης κυτταρομείωσης (Interval Debulking Surgery – IDS) (Everett EN, et al, 2006). Σύμφωνα με αυτή την προσέγγιση, χορηγούνται στην ασθενή 3-4 κύκλοι νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας, ακολουθεί χειρουργική επέμβαση και στην συνέχεια ολοκλήρωση του θεραπευτικού σχήματος με άλλα 3-4 σχήματα χημειοθεραπείας. Η λογική της ενδιάμεσης κυτταρομείωσης, είναι η μείωση των μεγάλων μαζών του όγκου αλλά και της έκτασης της νόσου, ώστε να είναι δυνατή η πλήρης εξαίρεσή τους (Tangjitgamol S, et al, 2009; Vergote I, et al, 2010; Van der Burg ME, et al, 1995). Παραλλαγή της ενδιάμεσης κυτταρομείωσης, αποτελεί η χορήγηση 6 κύκλων νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας, που ακολουθείται από την χειρουργική επέμβαση (Later Debulking Surgery – LDS) ενώ η

επιπλέον χορήγηση χημειοθεραπείας μετά την επέμβαση, κρίνεται ανάλογα με το μέγεθος της υπολειπόμενης νόσου. Μια άλλη θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με εμμένοντα καρκίνο των ωοθηκών, είναι η δευτερογενής κυτταρομειωτική επέμβαση (secondary cytoreductive surgery). Η επέμβαση αυτή, αφορά ασθενείς που στην πρώτη χειρουργική επέμβαση (primary surgery) δεν επιτεύχθηκε ιδανική κυτταρομείωση (suboptimal debulking), και έχει συγκεκριμένα πραγματικά πλεονεκτήματα (Rose PG, et al, 2004; Whitney CW 2011; Greer BE, et al, 2005). Πραγματοποιείται σε επιλεγμένες ασθενείς στις οποίες μετά την λήψη επικουρικής χημειοθεραπείας, η εκτομή του υπολειπόμενου όγκου ίσως επιμηκύνει το προσδόκιμο επιβίωσης ή ανακουφίσει από σημαντικά συμπτώματα όπως την απόφραξη του γαστρεντερικού.

Πίνακας 6: Πενταετής επιβίωση στον επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών
(National Cancer Institute, 2011 – Williams Gynecology, 2012; 35:873)

<i>(από: National Cancer Institute, 2011. – Williams Gynecology, 2012; 35:873)</i>	
Στάδιο	Πενταετής επιβίωση (%)
Τοπική νόσος (περιορισμένη στις ωοθήκες)	92
Περιοχική νόσος (στους γύρω ιστούς)	72
Απομακρυσμένη νόσος (μεταστάσεις στην άνω κοιλιά και σε λεμφαδένες)	27
Άγνωστου σταδίου (ασταδιοποίητη νόσος)	22

4.6.2 Συντηρητική Χειρουργική Αντιμετώπιση

Επιθηλιακοί όγκοι οριακής κακοήθειας και αρχόμενα διηθητικά καρκινώματα, μπορεί να αναπτυχθούν σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που επιθυμούν να διατηρήσουν την γονιμότητά τους. Οι ασθενείς αυτές αποτελούν μια ιδιαίτερη, ξεχωριστή κατηγορία στις οποίες θα πρέπει να γίνεται συντηρητική χειρουργική επέμβαση εφ' όσον βέβαια πληρούνται οι κατάλληλες προϋποθέσεις. Συνεπώς, επί νέων σε ηλικία ασθενών, όπου διεγχειρητικά διαπιστώνεται αρχόμενη νόσος προτιμάται η συντηρητική επέμβαση με διατήρηση γονιμότητας και η αποφυγή λήψης ριζικών αποφάσεων που βασίζονται μόνο στο αποτέλεσμα της ταχείας βιοψίας. Απαραίτητη προϋπόθεση για τη λήψη της ορθής απόφασης διατήρησης της αναπαραγωγικής ικανότητας, είναι η τελική ιστολογική διάγνωση αλλά και η ενδελεχής χειρουργική σταδιοποίηση στην αρχική επέμβαση που σημαίνει ότι θα πρέπει να γίνουν όλα τα βήματα της χειρουργικής σταδιοποίησης όπως περιγράφηκαν στον πίνακα 6, με την διαφορά ότι αφαιρείται το πάσχων εξάρτημα με τον όγκο, διατηρείται η μήτρα και εκτιμάται

αν μπορεί να διατηρηθεί και το ετερόπλευρο εξάρτημα από το οποίο βέβαια λαμβάνεται βιοψία ακόμη και επί απουσίας μακροσκοπικά ορατής νόσου. Τελικά, μόνο οι ασθενείς αρχόμενου σταδίου I, μπορούν με ασφάλεια να τεθούν σε πρωτόκολλα συντηρητικών επεμβάσεων.

Πίνακας 7: Προϋποθέσεις συντηρητικής αντιμετώπισης καρκίνου ωοθηκών
(Αντσακλής Α. Μαιευτική και Γυναικολογία. 2011, 71:753)

<i>(από Αντσακλής Α. Μαιευτική και Γυναικολογία. 2011, 71:753)</i>	
*	Ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας
*	Επιθυμία για διατήρηση αναπαραγωγικής ικανότητας (και αναποφάσιστες).
*	Ασθενείς με: ετερόπλευρη εξαρτηματοεκτομή, χειρουργική σταδιοποίηση, φυσιολογική ετερόπλευρη ωοθήκη.
*	Επιθηλιακός καρκίνος ωοθηκών: στάδιο IA, grade 1-2.
*	Όγκοι γεννητικών κυττάρων (όλα τα στάδια).
*	Στρωματικοί όγκοι (στάδιο IA).
*	Απαραίτητη η πολύ στενή παρακολούθηση της ασθενούς
*	Πλήρης χειρουργική αντιμετώπιση με αφαίρεση της μήτρας και της αντίπλευρης ωοθήκης, όταν ολοκληρωθεί η τεκνοποίηση.

4.6.3 Χημειοθεραπεία

Είναι γνωστό, ότι οι ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών, και ιδιαίτερα αυτές με προχωρημένη νόσο (στάδια III και IV), εάν μετά την χειρουργική αντιμετώπιση δεν λάβουν χημειοθεραπεία ως επικουρική θεραπεία, θα υποτροπιάσουν γρήγορα και τελικά θα καταλήξουν. Ο καρκίνος της ωοθήκης θεωρείται συστηματική νόσος με πρώιμη διασπορά στην περιφέρεια και επομένως χρήζει αντιμετώπισης με συστηματική θεραπεία όπως είναι η χημειοθεραπεία. Μόνο οι ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών σταδίου IA και grade I και όλες οι ασθενείς με όγκους οριακής κακοήθειας ανεξαρτήτου σταδίου δεν χρήζουν επικουρικής χημειοθεραπείας, διότι δεν θα έχει καμία επίδραση στην επιβίωσή τους. Όλες οι άλλες ασθενείς θα ωφεληθούν από την χορήγηση χημειοθεραπείας και γι' αυτό ενδείκνυται η χρήση της.

Σκευάσματα τα οποία έχουν δοκιμαστεί, και φαίνεται να έχουν δράση στον επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, είναι η Σισπλατίνη (Cisplatin), η Καρβοπλατίνη (Carboplatin), η Κυκλοφωσφαμίδη (Cyclophosphamide), και η Πακλιταξέλη (Paclitaxel). Οι παράγοντες αυτοί, έχουν χρησιμοποιηθεί είτε ως μονοθεραπεία, είτε ως συνδυασμένη θεραπεία και έχουν καταφέρει να προσφέρουν μόνο παράταση επιβίωσης σε κάποιες περιπτώσεις εντυχώς για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα, παρά πλήρη ίαση. Και αυτό λόγω της ανθεκτικότητας των όγκων αυτών στην χημειοθεραπεία. Ο συνδυασμός των παραγόντων θεωρείται ότι έχει

καλύτερα αποτελέσματα από την χορήγησή τους ως μονοθεραπεία. Τυπικά, η χημειοθεραπεία αρχίζει περίπου 4-6 εβδομάδες μετά το χειρουργείο της κυτταρομείωσης, που η ασθενείς θα έχει αναρρώσει πλήρως, ενώ δεν έχει αποδειχθεί να υπάρχει όφελος από την νωρίτερη έναρξη.

Το πλέον καθιερωμένο σχήμα που χρησιμοποιείται για την πρωτογενή αντιμετώπιση της νόσου (χημειοθεραπεία 1ης γραμμής), είναι: Paclitaxel (135-175 mg/m²), και Cisplatin (75 mg/m²) ή Carboplatin (300-350 mg/m²) σε ενδοφλέβια έκχυση για 6 σχήματα ανά 3 εβδομάδες. Η πλατίνη σχηματίζει ενδοκλωνικές ενώσεις προσθήκης με το DNA. Άμεσο αποτέλεσμα της δημιουργίας αυτών των ενώσεων είναι η αποδιοργάνωση της κανονικής διάταξης των βάσεων του μορίου και η παραμόρφωση του, που το καθιστά μη λειτουργικό, με επακόλουθο τον θάνατο του κυττάρου. Η πακλιταξέλη, είναι ένας αντιμικροσωληνιακός παράγοντας που τροποποιεί την ισορροπία του καρκινικού κυττάρου προς την κατεύθυνση της συσσώρευσης των μικροσωληναρίων και σταθεροποιεί τον σχηματισμό των πολυμερών της τομπουλίνης, διακόπτοντας τη συνήθη αναδιαμόρφωση του μικροσωληνιακού δικτύου, η οποία είναι απαραίτητη για τη μεσόφαση και τη μίτωση. Το σχήμα πακλιταξέλη-καρβοπλατίνα, αντικατέστησε το παλαιότερα χορηγούμενο σχήμα Cisplatin (50-100 mg/m²) ή Carboplatin (300-350 mg/m²) και Cyclophosphamide (500-700 mg/m²) σε 6 κύκλους ανά 3 εβδομάδες, καθότι αποδείχτηκε από πολλαπλές μελέτες ότι έχει καλύτερα αποτελέσματα και λιγότερη τοξικότητα (Aravantinos G, et al, 2008; McGuire WP, et al, 1996; Piccart MJ, et al, 2000). Στις ανεπιθύμητες ενέργειες, περιλαμβάνονται ναυτία, έμετοι, διάρροια, αλωπεκία, νευροτοξικότητα και ανοσοκαταστολή.

Παρόλο που το σχήμα του συνδυασμού της πακλιταξέλης με την καρβοπλατίνα θεωρείται αναμφίβολα αποτελεσματικό, πολλές έρευνες έχουν στραφεί στην προσθήκη και τρίτου παράγοντα που θα βελτιώσει το αποτέλεσμα. Ο μόνος μέχρι στιγμής βιολογικός παράγοντας που φαίνεται να έχει κάποια επίδραση στην επιβίωση είναι ο Bevacizumab (Avastin), ένα μονοκλωνικό αντίσωμα με δράση έναντι του VEGF (vascular endothelial growth factor). Η χορήγηση του φαρμάκου αυτού γίνεται εβδομαδιαίως στο σχήμα της πακλιταξέλης – καρβοπλατίνας, και μετά το πέρας των 6 κύκλων, χορηγείται ως μονοθεραπεία για συντήρηση (Gourley C, et al, 2014).

Τελευταία το ενδιαφέρον των ερευνητών έχει στραφεί προς την ενδοπεριτοναϊκή έκχυση (intraperitoneal – IP) των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Τα θεωρητικά πλεονεκτήματα της ενδοπεριτοναϊκής έκχυσης είναι άκρως σημαντικά. Ο επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών, διασπείρεται κυρίως μέσω των περιτοναϊκών επιφανειών. Η ενδοπεριτοναϊκή έγχυση χημειοθεραπείας επιτρέπει μια τοπική αύξηση της συγκέντρωσης των φαρμάκων εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας έως και επτά φορές σε σύγκριση με τη συστηματική χορήγηση, ενώ αποτρέπεται και η έκθεση υγιών οργάνων όπως ο μυελός των οστών, σε μεγάλες δόσεις χημειοθεραπευτικών. Προφανώς, δεν είναι όλες οι ασθενείς κατάλληλες για ενδοπεριτοναϊκή

έγχυση. Οι ασθενείς σταδίου IV, ή αυτές με μεγάλη υπολειπόμενη νόσο είναι αυτές που θα ωφεληθούν περισσότερο. Παρά τα θετικά αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων μελετών, η τοξικότητα της μεθόδου είναι μεγάλη ενώ η αναγκαιότητα τοποθέτησης ενδοπεριτοναικών καθετήρων και οι επιπλοκές της παρέμβασης αυτής κάνουν την εφαρμογή της μεθόδου δύσκολη και όχι ευρέως χρησιμοποιούμενη (Armstrong DK., et al, 2006; Sorbe B, 2003; Petit T, et al, 2007).

4.6.4 Πρόγνωση

Ο καρκίνος των ωοθηκών, αποτελεί την πιο συχνή αιτία θανάτου ασθενών από γυναικολογικό καρκίνο. Η πρόγνωση των ασθενών αυτών και η επιβίωσή τους, εξαρτάται καταρχήν από το στάδιο της νόσου. Σε κάθε στάδιο με τη σειρά του, άλλοι παράγοντες όπως ο τύπος των κυττάρων και η ανταπόκριση στην χημειοθεραπεία, καθορίζουν το ποσοστό της συνολικής επιβίωσης των ασθενών, που ανέρχεται λίγο κάτω από το 50% για όλα τα στάδια και όλους τους τύπους επιθηλιακού καρκίνου. Σε γενικές γραμμές, οι ασθενείς με καλά διαφοροποιημένα νεοπλάσματα έχουν καλύτερη επιβίωση από αυτές με χαμηλής διαφοροποίησης όγκους που φέρουν κύτταρα με μεγάλη ικανότητα πολλαπλασιασμού.

Στο στάδιο IA, η πενταετής επιβίωση φαίνεται να κυμαίνεται μεταξύ 80 και 90% και εξαρτάται ευθέως από το βαθμό διαφοροποίησης των κυττάρων (grade) καθώς και από την πλήρη χειρουργική σταδιοποίηση (καθότι αν δεν έχει γίνει σωστή χειρουργική σταδιοποίηση, μπορεί η νόσος να υποσταδιοποιηθεί). Μελέτες σε ασθενείς σταδίου II, αναφέρουν πενταετή επιβίωση που κυμαίνεται μεταξύ 0 και 40%, και αυτό γιατί πολλές φορές το στάδιο II, υπερεκτιμάται σε στάδιο III, ιδιαιτέρως όταν οι ασθενείς παρουσιάζουν μεγάλων διαστάσεων όγκο στην πύελο. Η επιβίωση των ασθενών με πραγματικό στάδιο II, ανέρχεται στο 80%. Για το στάδιο III, η επιβίωση κυμαίνεται από 15 έως 30%, ενώ για το στάδιο IV, στο 5% περίπου.

Πίνακας 8: Συνολική επιβίωση ασθενών με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών.
(“Current: Diagnosis and Treatment” 2013;50:858)

(από “Current: Diagnosis and Treatment” 2013;50:858)		
Στάδιο	1ετής επιβίωση	5ετής επιβίωση
I	96-100%	83-90%
II	93-94%	65-71%
III	85-88%	33-47%
IV	72%	19%

Από τους σημαντικότερους παράγοντες που έχει περιγραφεί ότι σχετίζεται με την επιβίωση, είναι η ηλικία της ασθενούς. Γυναίκες ηλικίας κάτω των 65 ετών, έχουν έως και διπλάσια πιθανότητα για πενταετή επιβίωση. Γυναίκες με μετάλλαξη του γονιδίου BRCA, φαίνεται να έχουν καλύτερη πρόγνωση λόγω της αυξημένης ευαισθησίας στην πλατίνη (Cass I, et al, 2003). Η γενική κατάσταση της ασθενούς (performance status PS), είναι επίσης σημαντικός παράγοντας που σχετίζεται με την επιβίωση, καθώς οι γυναίκες οι οποίες δεν πάσχουν από άλλες συστηματικές νόσους και δεν αντιμετωπίζουν σοβαρά προβλήματα υγείας έχουν καλύτερη μετεγχειρητική πορεία, ταχύτερη ανάρρωση και καλύτερη αντοχή στην χημειοθεραπεία (Winter WE, 2007).

Σε γυναίκες προχωρημένου σταδίου, το μέγεθος της υπολειπόμενης νόσου μετά την αρχική επέμβαση κυτταρομείωσης, σχετίζεται με την επιβίωση. Ασθενείς με ιδανική κυτταρομείωση (< 1 εκ εστίες υπολειπόμενης νόσου) έχουν βελτίωση της επιβίωσης τους κατά περίπου 18-22 μήνες σε σχέση με εκείνες που δεν επιτεύχθηκε ιδανική κυτταρομείωση (Tingulstad S, et al, 2003). Συσχέτιση φαίνεται να υπάρχει και μεταξύ του ποσοστού εμφάνισης υποτροπής με την ιδανική ογκομείωση. Σε ασθενείς με μεγάλο όγκο υπολειπόμενης νόσου, το ποσοστό υποτροπής στην δεκαετία κυμαίνεται μεταξύ 80- 85%, ενώ σε αυτές που επετεύχθη ιδανική κυτταρομείωση το αντίστοιχο ποσοστό είναι 70%.

Τέλος ο ιστολογικός τύπος του όγκου και ο βαθμός διαφοροποίησης του είναι σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την επιβίωση. Ο διαυγοκυτταρικός και ο βλεννώδης τύπος θεωρούνται ότι έχουν την πιο δυσμενή πρόγνωση. Όσον αφορά το βαθμό διαφοροποίησης, είναι το στοιχείο εκείνο που στα νεοπλάσματα αρχικού σταδίου τουλάχιστον, καθορίζει την θεραπευτική αντιμετώπιση. Έτσι ασθενείς σταδίου IA ή IB με υψηλό βαθμό διαφοροποίησης (grade 1) η 5-ετής επιβίωση είναι >90% και με βάση τις τρέχουσες απόψεις δεν χρειάζεται να λάβουν συμπληρωματική χημειοθεραπεία. Αντίθετα όταν η διαφοροποίηση είναι μέτρια ή χαμηλή (grade 2 ή 3) οι ασθενείς είναι υψηλού κινδύνου για υποτροπή και χρήζουν συμπληρωματικής χημειοθεραπείας (Zorn KK, et al, 2005; Seidman JD, et al, 2000).

Πίνακας 9: Οι σημαντικότεροι προγνωστικοί παράγοντες για τον καρκίνο των ωοθηκών (National Cancer Institute, 2011. – Williams Gynecology, 2012; 35:873)

<i>(από: National Cancer Institute, 2011. – Williams Gynecology, 2012; 35:873)</i>	
1.	Μικρότερη ηλικία εμφάνισης της νόσου.
2.	Καλή γενική κατάσταση (performance status).
3.	Ιστολογικός τύπος εκτός διαυγοκυτταρικού και βλεννώδους
4.	Υψηλή διαφοροποίηση (grade).
5.	Μικρό μέγεθος αρχικού όγκου.
6.	Απουσία ασκίτη κατά την αρχική διάγνωση.
7.	Μικρή υπολειπόμενη νόσος (εστίες <1 εκ).

Κεφάλαιο 5^ο

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ

5.1 Γενικά

Ο χαρακτηρισμός των μαζών των ωοθηκών προεγχειρητικά επιτρέπει στους ασθενείς με κακοήθεια να υποβάλλονται σε κατάλληλη θεραπεία από ειδικευμένους γυναικολογικούς ογκολόγους, η οποία έχει αποδειχθεί ότι βελτιστοποιεί τη φροντίδα και βελτιώνει την επιβίωση. Επιπλέον, η σωστή ταξινόμηση των καλοήθων μαζών διευκολύνει την επιλογή ασθενών με παθολογία των ωοθηκών που μπορεί είτε να μην απαιτούν παρέμβαση είτε να είναι κατάλληλες για ελάχιστα επεμβατική χειρουργική παρέμβαση. Ωστόσο, η πρόβλεψη εάν μια μάζα είναι καλοήθης ή κακοήθης δεν είναι η μόνη κλινικά σχετική πληροφορία που πρέπει να γνωρίζουμε πριν αποφασίσουμε την κατάλληλη θεραπεία. Η γνώση της ιστολογίας μιας μάζας αποκτά όλο και μεγαλύτερη σημασία, καθώς οι επιλογές διαχείρισης γίνονται περισσότερο προσαρμοσμένες στον συγκεκριμένο ασθενή. Για παράδειγμα, η πρόβλεψη ενός μυξωματοδούς όγκου οριακής κακοήθειας δίνει την ευκαιρία για χειρουργική επέμβαση διατήρησης της γονιμότητας, και θα τονίσει την ανάγκη για περαιτέρω αξιολόγηση του γαστρεντερικού συστήματος. Για την καλοήθη ασθένεια, η πρόβλεψη της ύπαρξης ενδομητριώματος και η πιθανή βαθιά διεισδυτική ενδομητρίωση είναι σημαντική όταν εξετάζουμε τόσο το ποιος πρέπει να εκτελέσει όσο και την έκταση της χειρουργικής επέμβασης. Η υποκειμενική εκτίμηση του εξεταστή των μορφολογικών και αγγειακών χαρακτηριστικών μίας μάζας που χρησιμοποιεί υπερηχογραφία έχει αποδειχθεί ότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική για την πρόβλεψη αν μια μάζα είναι καλοήθης ή κακοήθης. Πολλές μάζες έχουν επίσης χαρακτηριστικά που επιτρέπουν την αξιόπιστη διάγνωση της ειδικής παθολογίας μιας συγκεκριμένης μάζας που πρέπει να γίνει (Sayasneh A , et al, 2015).

Ο χαρακτηρισμός των ωοθηκικών μαζών και η διάκριση τους σε καλοήθεις και κακοήθεις είναι σημαντική τόσο για τη μείωση της περιττής ανησυχίας όσο και για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη βέλτιστη θεραπεία. Η καλοήθης παθολογία μπορεί να αντιμετωπιστεί καλύτερα συντηρητικά ή σε μια γενική μονάδα γυναικολογίας χρησιμοποιώντας μια ελάχιστα παρεμβατική προσέγγιση. Αντίθετα, οι ύποπτες κακοήθεις μάζες θα πρέπει να παραπέμπονται σε εξειδικευμένες μονάδες για περαιτέρω διαχείριση (γυναικολόγοι ογκολόγοι και εξειδικευμένα κέντρα). Έτσι, η προεγχειρητική γνώση της φύσης των ωοθηκικών μαζών είναι ουσιώδης όχι μόνο για τον ασθενή αλλά για την οργάνωση κλινικών υπηρεσιών όσον αφορά τον προγραμματισμό, το κόστος και τη συνολική διαχείριση (Carley, et al, 2002).

Η διακολπική υπερηχογραφία (TVS) είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μορφή απεικόνισης για την αξιολόγηση των εξαρτηματικών μαζών και έχουν δημιουργηθεί πολλά

μοντέλα για τη μεγιστοποίηση της δυνατότητας πρόβλεψης. Σε πολλές χώρες εξακολουθεί να χρησιμοποιείται το μοντέλο κακοήθειας (RMI) (Jacobs, et al, 1990) που συνδυάζει υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά, επίπεδα του καρκινικού δείκτη CA125 στον ορό και την προεμμηνοπαυσιακή ή μετεμμηνοπαυσιακή κατάσταση της ασθενούς για τον χαρακτηρισμό της παθολογίας των ωοθηκών. Ωστόσο, τα πιο πρόσφατα μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης (LR1, LR2) και οι απλοί κανόνες, που δημιουργήθηκαν από την ομάδα (IOTA) έχουν αποδειχθεί ότι έχουν καλύτερες επιδόσεις από το RMI (Kaijser et al 2014, Sayasneh et al 2013; Timmerman D et al 2010; Timmerman D et al 2010; Testa, et al, 2014).

5.2 Σύντομη ιστορική αναδρομή

Ο κύριος σκοπός των ερευνητών της συνεργασίας I.O.T.A. (International Ovarian Tumor Analysis) group είναι η δημιουργία τυποποιημένων προσεγγίσεων για τη διερεύνηση ωοθηκικών όγκων, χρησιμοποιώντας υπερηχογραφικά πρωτόκολλα τα οποία μπορούν να χρησιμοποιούν ιατροί διαφορετικής κλινικής εμπειρίας, χωρίς έκπτωση στη διαγνωστική ακρίβεια (Van Holsbeke C, et al, 2009; Sayasneh A, et al, 2013). Ως τώρα, η υποκειμενική αξιολόγηση του έμπειρου, εξειδικευμένου υπερηχογραφιστή θεωρείται από πολλούς συγγραφείς και εθνικά συστήματα υγείας ως η καταλληλότερη μέθοδος διαφορικής διάγνωσης ωοθηκικού όγκου σε καλοήγη ή κακοήγη, για να ακολουθήσει μετέπειτα η χάραξη της θεραπευτικής στρατηγικής. Το σύνθημα μειονέκτημα είναι ο μεγάλος αριθμός των ψευδώς θετικών ή αρνητικών αποτελεσμάτων στα χέρια λιγότερο έμπειρων υπερηχογραφιστών, με αποτέλεσμα να γίνεται υπερβολικά επιθετική ή ελλιπής αντιμετώπιση. Για τη βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας του διακολπικού υπερηχογραφήματος προτάθηκαν στο παρελθόν διάφορα πολυτροπικά συστήματα βαθμολόγησης (scoring systems) όπως το R.M.I. (Risk of Malignancy Index), μορφολογικά συστήματα ή μοντέλα βασισμένα στη παλινδρόμη λογιστική ανάλυση (logistic regression analysis), νευρωνικά δίκτυα κ.α (Van Holsbeke C et al, 2009; Sayasneh A, et al, 2013). Σε μια έρευνα 1938 γυναικών με ύποπτο όγκο ωοθηκών από 21 ογκολογικά κέντρα, οι Timmerman, et al, καταγράφουν καλύτερη διαφοροδιαγνωστική ακρίβεια του I.O.T.A. έναντι του προτεινόμενου από το Βρετανικό Κολέγιο Γυναικολόγων (RCOG) αλγόριθμου R.M.I. (Van Calster B, et al, 2012)

5.3 RMI μοντέλο

Η εκτίμηση του κινδύνου της πιθανής κακοήθειας εξαρτηματικής μάζας αποτελεί κριτικό σημείο στη διαδικασία θεραπευτικού χειρισμού των γυναικών. Η καλοήγη μάζα μπορεί να παρακολουθηθεί ή να αφαιρεθεί λαπαροσκοπικά σε τοπικά νοσοκομεία. Το κακόηθες μόρφωμα επιβάλλεται να αντιμετωπισθεί από εξειδικευμένους ογκολόγους σε ειδικά

οργανωμένα κέντρα. Η άμεση και στοχευμένη θεραπευτική προσέγγιση αποτελεί έναν από τους κύριους ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες επιβίωσης της ασθενούς με νόσο. Επομένως, η ακριβέστερη διαγνωστικά εκτίμηση της φύσης της βλάβης θα οριοθετήσει το περαιτέρω θεραπευτικό πρωτόκολλο.

Μέχρι σήμερα, το **RMI (Risk of Malignancy Index)** αποτελεί το μοντέλο ταξινόμησης των ωοθηκικών μαζών που προτείνεται από το RCOG καθώς και συστήματα υγείας άλλων χωρών, της Βόρειας Ευρώπης κυρίως. Αποτελεί μαθηματικό μοντέλο το οποίο με προοδευτικά βήματα λογισμικής παλινδρόμησης κατέληξε στη δημιουργία μιας εξίσωσης, ενός γινομένου φυσικών αριθμών.

$$RMI = U \times M \times CA125$$

όπου U = μονάδες βαθμονόμησης που αντιστοιχούν σε υπερηχογραφικά δεδομένα (πολύχωρο μόρφωμα, παρουσία ενδοαυλικών προσεκβολών, αμφοτερόπλευρη εμφάνιση βλάβης, ασκίτης, ενδοκοιλιακές μεταστάσεις), M= μονάδες βαθμονόμησης που αντιστοιχούν στο ορμονικό περιβάλλον της γυναίκας (προεμμηνόπαυση / εμμηνόπαυση) και τέλος την απόλυτη τιμή της μέτρησης του δείκτη CA125 (U/mL) στην περιφερική κυκλοφορία της γυναίκας. Ως cutoff, με τη μεγαλύτερη στατιστική ασφάλεια, ορίστηκε ο αριθμός 200. Γινόμενο <200 υποδεικνύει πιθανή καλοήθεια της ωοθηκικής βλάβης, ενώ γινόμενο >200 ενεργοποιεί τους εξεταστές για πιθανή εξαρτηματική κακοήθεια. Αποτελεί σύστημα απλό τόσο σε ότι αφορά στην εξοικείωση του εξεταστή όσο και στην καθημερινή εφαρμογή χωρίς να απαιτεί απαραίτητα τη χρήση υπολογιστή. Παρουσιάζει όμως ευαισθησία γύρω στο 75-80% και εξειδίκευση 85-90% κατά προσέγγιση. Οι δείκτες αυτοί υποδεικνύουν πως μία στις πέντε γυναίκες με καρκίνο θα αντιμετωπισθεί ως ασθενής με καλοήγη πάθηση στην ωοθήκη και επομένως θα καταδικασθεί στη χειρότερη δυνατή πρόγνωση (Jacobs I, et al, 1990).

5.4 Δείκτης Ca-125

Ο πιο χαρακτηριστικός δείκτης για τον καρκίνο των ωοθηκών είναι το καρκινικό αντιγόνο Ca-125 (Guppy AE, et al, 2002). Το Ca-125, είναι μια εκκρινόμενη γλυκοπρωτεΐνη του επιθηλίου και τα επίπεδά της, ανιχνεύονται στον ορό του αίματος μέσω μιας ανοσολογικής απάντησης. Το ανώτατο αποδεκτό όριο που θεωρείται φυσιολογικό στον ορό του αίματος είναι τα 35 IU/ml, αλλά το όριο αυτό αποτελεί περισσότερο μια αυθαίρετη παραδοχή. Το Ca-125, αυξάνεται σε πολλές ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο των ωοθηκών, αλλά αυξάνεται επίσης και σε άλλες κακοήθειες, όπως του παγκρέατος, του στομάχου, του εντέρου, του μαστού, των σαλπίγγων και στον καρκίνο του ενδομητρίου. Αύξηση του δείκτη αυτού όμως, παρατηρείται και σε συγκεκριμένες καλοήθεις παθήσεις, όπως είναι η ενδομητρίωση, τα λειομύωματα, και οι φλεγμονώδεις νόσοι της πυέλου, αν και σε αυτές τις παθήσεις σπάνια η αύξηση θα ξεπεράσει τα 200 IU/ml. Για τον λόγο αυτό το Ca-125, αποτελεί σημαντικό εργαλείο διάγνωσης της κακοήθειας στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στις οποίες η

ευαισθησία του δείκτη ανέρχεται στο 85% και η ειδικότητα στο 95%, δεν ισχύει όμως το ίδιο και για τις νεώτερες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που η πιθανότητα κάποιος καλοήθους κατάστασης είναι σαφώς μεγαλύτερη. Φυσικά πρέπει να αναφερθεί ότι η φυσιολογική τιμή του Ca-125, σε μια γυναίκα που υπάρχει ισχυρή υποψία κακοήθειας, δεν θα πρέπει να αποτελεί παράγοντα για καθυστέρηση της θεραπείας της (ACOG Committee Opinion, 2002). Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με βλεννώδη καρκινώματα, η μέτρηση του καρκινικού αντιγόνου 19-9 (CA-19-9) καθώς και του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA), αποτελούν καλύτερους δείκτες της νόσου από το CA-125. Η χρησιμοποίηση του CA-125 ως αποτελεσματικής μεθόδου ανίχνευσης των ασυμπτωματικών γυναικών χαμηλού κινδύνου δεν συνίσταται. Όμως, είναι σημαντικό να τονιστεί, ότι κατά την διάρκεια της μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας των ασθενών με επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών το CA-125 αποτελεί ένα χρήσιμο δείκτη για την παρακολούθηση της ενεργότητας της νόσου, γιατί η σταδιακή πτώση του σχετίζεται με ανταπόκριση στη θεραπεία και την επιβίωση ενώ σταδιακή αύξηση του με πρόοδο ή υποτροπή της νόσου (Bast RC, et al, 1983).

Σε νέες γυναίκες και εφήβους, οι οποίες παρουσιάζουν μια εξαρτηματική μάζα, θα πρέπει επίσης να προσδιορίζονται τα επίπεδα αλφα φετοπρωτεΐνης (AFP) και γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH), ώστε να αποκλειστεί η πιθανότητα ενός κακοήθους όγκου γεννητικών κυττάρων, ενώ θα πρέπει επίσης να μετρώνται και τα επίπεδα της χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) στον ορό προς αποκλεισμό πιθανής εγκυμοσύνης. Επιπλέον, η ινχμπίνη έχει 100% ευαισθησία και πολύ υψηλή ειδικότητα για τους κοκκιοκυτταρικούς όγκους, ενώ ίσως ανευρεθεί αυξημένη σε όγκους Sertoli – Leydig και η οιστραδιόλη, αυξάνεται σε όγκους στεροειδών, ίσως σε κοκκιοκυτταρικούς, αλλά και σε όγκους Sertoli από την περιφερική αρωματοποίηση των ανδρογόνων.

Παρακολούθηση μετά τη θεραπεία

Η εκτίμηση της απάντησης της νόσου στην χορήγηση χημειοθεραπείας, γίνεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα, με φυσική εξέταση, απεικονιστικές μεθόδους (αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία, υπερηχογραφία) και μέτρηση του καρκινικού δείκτη Ca-125 στο αίμα. Κατά την κλινική εξέταση αναζητούνται νέες ψηλαφητές μάζες και εκτιμάται το μέγεθός τους. Δεν θα πρέπει να παραλείπονται της εξέτασης η ψηλάφηση των λεμφαδένων. Οι απεικονιστικές εξετάσεις θα πιστοποιήσουν την ανταπόκριση στην θεραπεία όταν δεν εμφανίζονται νέα ευρήματα και με την μείωση του μεγέθους των ήδη γνωστών αλλοιώσεων. Ο δείκτης Ca-125, είναι πολύ σημαντικός στην παρακολούθηση της νόσου διότι αν και προεγχειρητικά δεν φαίνεται να σχετίζεται με την έκταση της νόσου, μετεγχειρητικά και ειδικά με την έναρξη της χημειοθεραπείας, αποκτά προγνωστική σημασία (Santillan A, et al, 2005). Η αύξηση του Ca125, σχετίζεται με εμμένουσα νόσο σε ποσοστό περίπου 97%. Ωστόσο, η φυσιολογική τιμή του Ca-125, δεν αποκλείει με βεβαιότητα την πιθανότητα υπολειπόμενης ή υποκλινικής νόσου.

Οι σημαντικότεροι καρκινικοί δείκτες για όγκους από βλαστικά κύτταρα, και στρωματικούς όγκους απεικονίζονται στον παρακάτω πίνακα

Πίνακας 10: Οι σημαντικότεροι καρκινικοί δείκτες για όγκους από βλαστικά κύτταρα, και στρωματικούς όγκους (The Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics, 2015; 48:640)

(από: The Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics, 2015; 48:640)								
	LDH	AFP	hCG	Οιστραδιόλη	Ινχμπίνη	Τεστοστερόνη	Ανδρογόνα	DHEA
Κακοήθεις όγκοι Γεννητικών κυττάρων								
Δυσγερμινώματα	+ / -	-	+ / -	-	-	-	-	-
Όγκοι λεκιδικού ασκού	+ / -	+	-	-	-	-	-	-
Εμβρυονικά καρκινώματα	-	+ / -	+	-	-	-	-	-
Πολυεμβρυώμα	-	+ / -	+	-	-	-	-	-
Χοριοκαρκίνωμα (εκτός κύησης)	-	-	+	-	-	-	-	-
Τεραιώματα	-	+ / -	-	+ / -	-	-	-	+ / -
Όγκοι γεννητικής ταινίας / Στρωματικοί όγκοι								
Κοκκοκυτταρικοί	-	-	-	+ / -	+	-	-	-
Θηλώματα – Ινώματα	-	-	-	-	-	-	-	-
Όγκοι κυττάρων Sertoli – Leydig	-	-	-	-	+ / -	+	+	-
Γοναδοβλαστώματα	-	-	-	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -

5.5 Λογισμικό μοντέλο LR1, LR2, Adnex μοντέλο (LR1, LR2, ADNEX model)

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι η πιο επιθετική γυναικολογική κακοήθεια. Οι γυναίκες που πάσχουν από κακοήθεια των ωοθηκών έχουν πενταετή επιβίωση περίπου 40%, ενώ είναι αξιοσημείωτο ότι η ασθένεια είναι υπεύθυνη για περίπου το ήμισυ όλων των θανάτων που σχετίζονται με τον γυναικολογικό καρκίνο (Siegel, et al, 2014; Berrino, et al, 2007). Η σωστή διάκριση μεταξύ των καλοήθων και των κακοήθων αλλοιώσεων/βλαβών του γεννητικού συστήματος αποτελεί ένα βασικό πρώτο βήμα για τη βέλτιστη διαχείριση. Οι περισσότερες γυναίκες με μια εξαρτηματική βλάβη δεν έχουν καρκίνο (Menon, et al, 2009). Η υπερηχογραφία φαίνεται να είναι ο καλύτερος τρόπος για τη διάκριση των εξαρτηματικών βλαβών πριν από τη χειρουργική επέμβαση (Meys, et al, 2016). Η υποκειμενική εκτίμηση από έμπειρο υπερηχογράφο θεωρήθηκε ως η καλύτερη διαγνωστική μέθοδος για όγκους των ωοθηκών (Valentin, et al, 2001; Timmerman, et al, 2004). Παρόλα αυτά, ένας ειδικός εξεταστής δεν είναι πάντοτε διαθέσιμος και οι περισσότεροι γυναικολόγοι και υπερηχογραφιστές έχουν περιορισμένη εμπειρία για να διαφοροποιήσουν τις καλοήθειες και κακοήθειες εξαρτηματικές αλλοιώσεις. Διάφορα υπερηχογραφικά μοντέλα πρόγνωσης που βασίζονται σε μοντέλα πρόγνωσης και συστήματα βαθμολόγησης που χαρακτηρίζουν μια

ωοθηκική βλάβη ως καλοήγη ή κακοήγη έχουν χρησιμοποιηθεί για να βοηθήσουν στη διάγνωση από λιγότερο έμπειρους εξεταστές (Hartman, et al, 2012; Nunes, et al, 2012, 2013; Alca'zar, et al, 2013; Sayasneh, et al, 2013a, b). Το 2005, το IOTA group ανέπτυξε δύο μοντέλα λοφισμικής παλινδρόμησης. LR1 και LR2 (Timmerman, et al, 2005).

Προσπαθώντας να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα της λάθος διάγνωσης αναπτύχθηκαν και άλλα μοντέλα βαθμονόμησης της πιθανής καλοήθειας ή κακοήθειας της ωοθηκικής βλάβης, όπως LR1(Logistic Regression 1) και LR2 (Logistic Regression 2).

Το μοντέλο LR1 περιλαμβάνει 12 μεταβλητές: ατομικό ιστορικό ωοθηκικού καρκίνου (1: yes=1, no=0), 2: ορμονική θεραπεία (2: yes=1, no=0), ηλικία της ασθενούς σε έτη, μέγιστη διάμετρο της βλάβης σε mm, αίσθημα πόνου κατά την εξέταση (5: yes=1, no=0), ασκίτης (6: yes=1, no=0), αγγείωση στην ενδοαυλική προσεκβολή (7: yes=1, no=0), παρουσία αμιγούς συμπαγούς όγκου (8: yes=1, no=0), μέγιστη διάμετρος συμπαγούς τμήματος σε mm μέχρι 50 mm, μη ομαλό εσωτερικό τοίχωμα κύστης (10: yes=1, no=0), παρουσία ακουστικής σκιάς (11: yes=1, no=0), μοντέλο της αγγείωσης (12: 1, 2, 3, και 4). Η εξίσωση

$$y = 1/(1 + e^{-z}),$$

όπου

$$z = -6.7468 + 1.5985 (1) - 0.9983 (2) + 0.0326 (3) + 0.00841 (4) - 0.8577 (5) + 1.5513 (6) + 1.1737 (7) + 0.9281 (8) + 0.0496 (9) + 1.1421 (10) - 2.3550 (11) + 0.4916 (12)$$

δίνει την πιθανότητα κακοήθειας της εξαρτηματικής μάζας.

Το μοντέλο LR2 περιλαμβάνει 6 μεταβλητές: ηλικία της ασθενούς σε έτη, ασκίτης (2: yes=1, no=0), αγγείωση στην ενδοαυλική προσεκβολή (3: yes=1, no=0), μέγιστη διάμετρος συμπαγούς τμήματος σε mm μέχρι 50 mm, μη ομαλό εσωτερικό τοίχωμα κύστης (5: yes=1, no=0), παρουσία ακουστικής σκιάς (6: yes=1, no=0). Η πιθανότητα κακοήθειας δίνεται από την εξίσωση

$$y = 1/(1 + e^{-z})$$

$$z = -5.3718 + 0.0354 (1) + 1.6159 (2) + 1.1768 (3) + 0.0697 (4) + 0.9586 (5) - 2.9486 (6).$$

Τα μοντέλα αυτά έχουν αξιολογηθεί *εξωτερικά* σε τρεις μόνο μελέτες (Van Holsbeke, et al, 2012; Nunes, et al, 2013; Sayasneh, et al, 2013) πιθανά λόγω της πολυπλοκότητας που μοιάζει να παρουσιάζουν οι στατιστικές εξισώσεις. Και στις τρεις αυτές μελέτες η διαγνωστική ακρίβεια υπολογίστηκε >90% (AUC: 0.93, AUC: 0.95 αντίστοιχα).

Συγκριτική διερεύνηση της διαγνωστικής ακρίβειας του μοντέλου LR2 σε σχέση με το RMI οδήγησε στη διαπίστωση πως το LR2 μοντέλο είναι ασφαλέστερο και πλέον ικανό να διακρίνει τις κακοήθειες από τις καλοήθειες μάζες κατά την υπερηχογραφική εξέταση τόσο σε προεμμηνοπαυσιακές αλλά και ιδιαίτερα σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (ευαισθησία και εξειδίκευση: 0.94 και 0.70 vs 0.79 και 0.90 αντίστοιχα στην εμμηνόπαυση). Ειδικότερα,

εξωτερική αξιολόγηση του LR1 και LR2 μοντέλων κατέδειξε ευαισθησία και εξειδίκευση 92% και 87% για το LR1 και 92% και 86% για το LR2 ενώ για το RMI 67% και 95%. Πρέπει να τονισθεί πως στα διαγνωστικά μαθηματικά μοντέλα είναι σημαντικότερη η υψηλότερη τιμή της ευαισθησίας σε σχέση με της εξειδίκευσης, διότι καθρεφτίζει την ικανότητα της πρώτης βαθμίδας στη διαγνωστική διαδικασία να διακρίνει με ασφάλεια και να κατανείμει με μεγαλύτερη ακρίβεια το αποτέλεσμα σε σχέση με το ερώτημα στόχο. Επομένως, τα μοντέλα LR1/LR2 μοιάζουν να είναι περισσότερο ικανά διαγνωστικά ώστε να εφαρμοσθούν στην καθημερινή κλινική πράξη σε σχέση με το RMI μοντέλο.

Πρόσφατα, εφαρμόστηκε ένα άλλο μοντέλο με εξαιρετικές δοκιμαστικές επιδόσεις γνωστό ως Αξιολόγηση διαφορετικών νεοπλασιών στο μοντέλο **adneXa (ADNEX)**. Το μοντέλο αυτό περιέχει τρεις κλινικούς και έξι προγνωστικούς υπερηχογραφικούς δείκτες καθώς και το πρώτο μοντέλο κινδύνου που προσφέρει εξαιρετική διάκριση μεταξύ καλοήθων βλαβών και τέσσερις υποτύπους ωοθηκικής κακοήθειας. Το μοντέλο ADNEX έχει δείξει ευαισθησία για κακοήθεια 96,5% και ειδικότητα 71,3%. η AUC της επικύρωσης έχει εκτιμηθεί από 0, 85 για καλοήγη έναντι οριακής, 0, 92 για καλοήγη έναντι καρκίνου του σταδίου I, 0, 99 για καρκίνο έναντι κατιόντος II-IV και 0,095 για καλοήγη έναντι μεταστατικού καρκίνου (Van Calster B, et al, 2014).

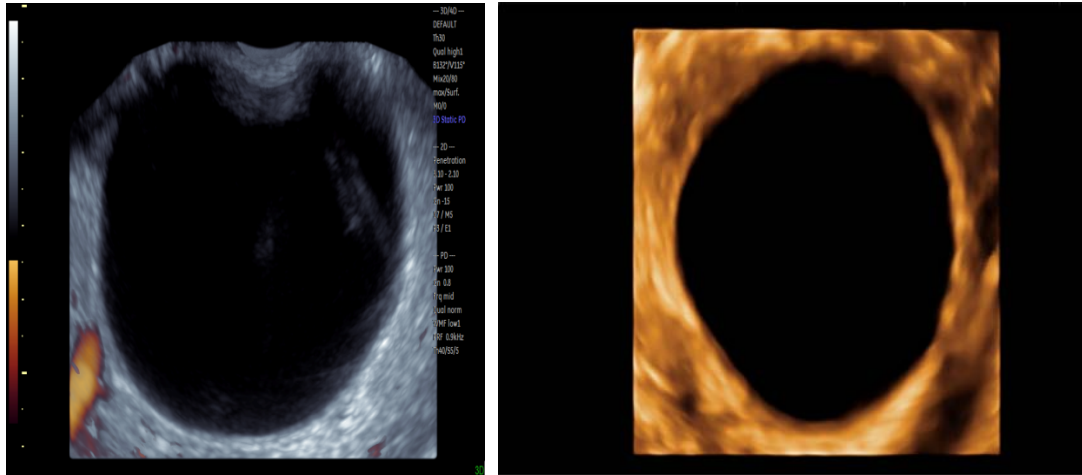
5.6 Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά ωοθηκικών βλαβών συνοδευόμενα με εικόνες από τη διδακτορική διατριβή

Η πλέον πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, βάσει των διαθέσιμων σήμερα αποδεικτικών στοιχείων, αυτοί οι κανόνες και τα πρότυπα της IOTA πρέπει τώρα να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πρακτική (Kaijser, et al, 2014). Παρά αυτές τις προόδους, η βέλτιστη προσέγγιση για τον χαρακτηρισμό των ωοθηκών μάζες παραμένει η υποκειμενική ερμηνεία των υπερηχογραφικών χαρακτηριστικών μιας μάζας από έναν έμπειρο υπερηχογραφιστή (Valentin et al, 2011; Timmerman et al, 1999; Timmerman, et al, 2004).

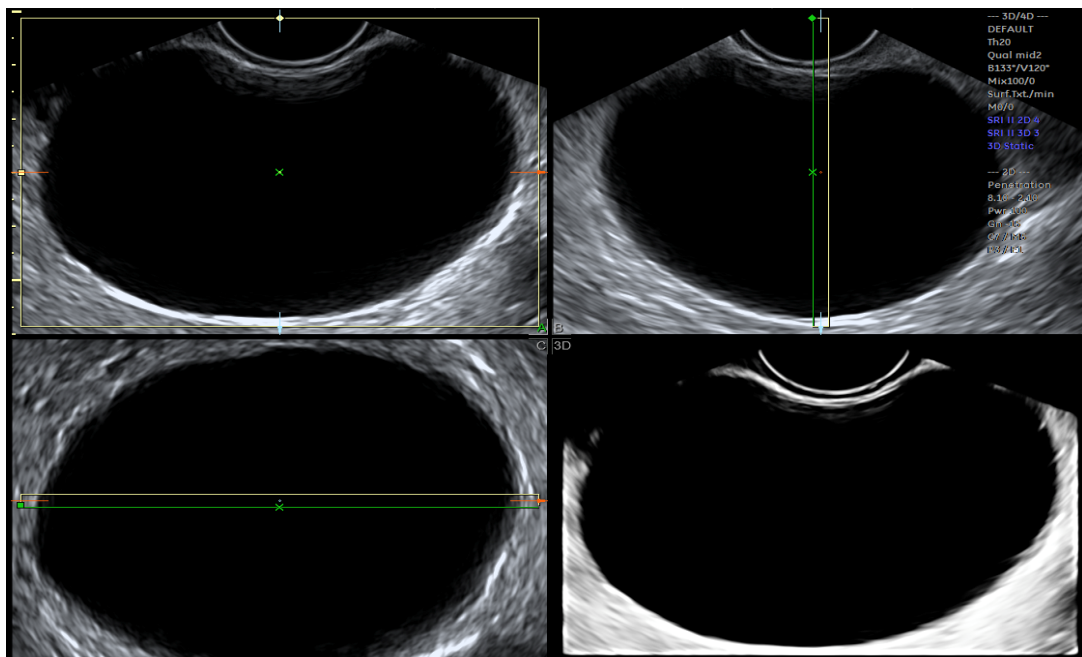
5.6.1 Απλές κύστεις

Είναι συνήθως μονόχωρες (unilocular cysts) με λεπτό τοίχωμα με ανεχοηκό περιεχόμενο (Valentin, et al, 1999). Σπάνια υπερβαίνουν τη διάμετρο των 8-10 cm και τυπικά λύνονται εντός 6 εβδομάδων (Jeong et al, 2000). Η ενίσχυση του οπίσθιου τοιχώματος είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα λόγω της αντανάκλασης της δέσμης υπερήχων από το οπίσθιο τοίχωμα που έχει διανύσει μέσω του ανεχοηκού παραθύρου που σχηματίζεται από τα καθαρά περιεχόμενα κύστης (Jeong et al, 2000).

Εικόνα 8: 3D TVS (διακολπικό υπερηχογράφημα). Απεικονίζονται 2 απλές ωοθηκικές κύστεις χωρίς ηχογενές περιεχόμενο και ομαλό τοίχωμα (smooth internal wall) (simple ovarian cyst)



Εικόνα 9: 3D διακολπικό υπερηχογράφημα όπου απεικονίζεται μια απλή ωοθηκική κύστη χωρίς ηχογενές περιεχόμενο (anechoic), και ομαλό τοίχωμα



5.6.2 Περιτοναϊκές ψευδοκύστεις

Οι ψευδοκύστεις περιτοναίου είναι συλλογές περιτοναϊκού υγρού παγιδευμένου σε συμφύσεις που συνήθως προκαλούνται από προηγούμενη χειρουργική της πυέλου, πυελική φλεγμονώδη νόσο ή ενδομητρίωση. Συνήθως εμφανίζονται σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, λόγω της παρουσίας λειτουργικών ωοθηκών που απελευθερώνουν μικρές ποσότητες υγρού μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Αναπτύσσονται σταδιακά και μπορεί να φτάσουν αρκετά εκατοστά σε μέγεθος. Μπορούν να προκαλέσουν κοιλιακό άλγος ή διάταση,

αλλά στην πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι ασυμπτωματικές (Valentin, et al, 2004; Kurachi et al 1993; Jain, et al, 2000; Savelli, et al, 2004).

Οι ψευδοκύστες εμφανίζονται κυρίως ως πολύχωρες κύστες, με μεγάλο αριθμό διαφραγμάτων που είναι προσκολλημένα στην επιφάνεια των ωοθηκών. Τα διαφραγμάτια είναι συχνότερα πλήρη (τέλεια) και λεπτά (Valentin, et al, 2004; Kurachi, et al, 1993; Jain, et al, 2000; Savelli, et al, 2004). Σε αντίθεση με τα διαφραγμάτια σε πραγματικές κύστες των ωοθηκών, τα διαφραγμάτια στις ψευδοκύστες κινούνται γενικά όταν η κυστική περιοχή μετακινείται με το διακολπικό ηχοβολέα των υπερήχων. Αυτό έχει περιγραφεί ως το "σημάδι πλεύσης" (Savelli, et al, 2004). Έχουν ακανόνιστο σχήμα, που ακολουθεί το περίγραμμα του δουλασείου ή το πυελικό τοίχωμα και των γύρω πυελικών οργάνων, δίνοντας ένα «άμορφο» σχήμα, «ομοιάζον με αστέρ» ή «σωληνοειδή» εμφάνιση (Valentin et al 2004; Kurachi, et al, 1993; Jain, et al, 2000; Savelli, et al, 2004). Η ομόπλευρη (ipsilateral) ωοθήκη είναι ορατή σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις. Μπορεί να είναι εξωτερικά της βλάβης ή να παγιδευτεί μέσα στην κύστη (Jain, et al, 2000; Savelli, et al, 2004). Το περιεχόμενο κύστης είναι γενικά ανεχοηκό, αλλά μπορεί να παρουσιάζει και μικρή ηχογένεια (Kurachi, et al, 1993; Savelli, et al, 2004).

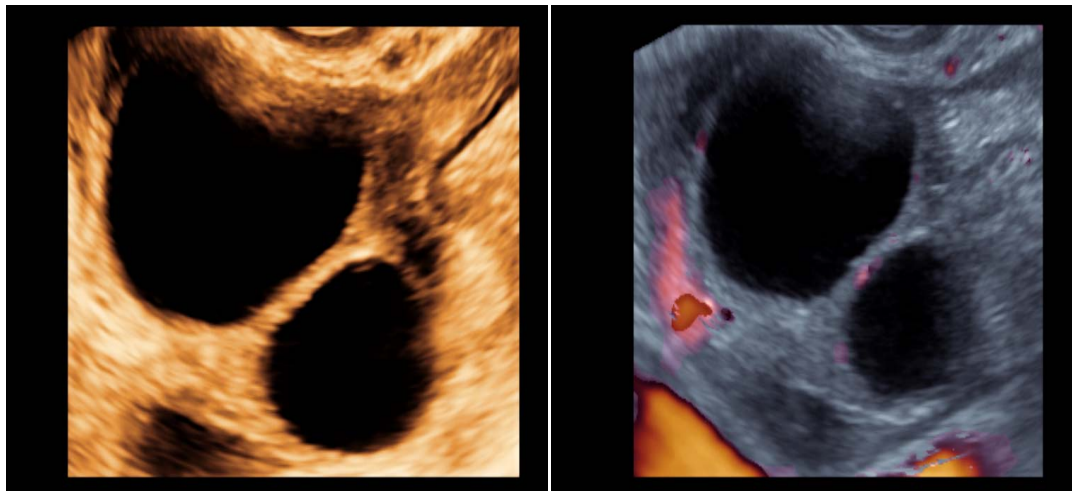
5.6.3 Παραωοθηκικές κύστες

Οι Παραωοθηκικές κύστες εμφανίζονται στον ευρύτερο σύνδεσμο μεταξύ των ωοθηκών και της σάλπιγγας. Αποτελούν το 5-20% των εξαρτηματικών μαζών (Dorum, et al, 2005; Savelli, et al, 2006). Η συχνότητα εμφάνισης οριακών και κακοήθων παραωοθηκικών όγκων είναι χαμηλή, αλλά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις (Savelli, et al, 2006; Smorgick, et al, 2009). Εμφανίζονται με ανεχοηκό περιεχόμενο μια παχύ τοίχωμα κοντά στην ωοθήκη, αλλά διαχωρίζονται υπερηχογραφικά από αυτή. Εντούτοις, μπορούν να παρουσιάσουν θηλώδεις προβολές σε ~ 30% των περιπτώσεων (Savelli, et al, 2006). Η μέση διάμετρος τους είναι συνήθως <5 cm χωρίς καμία ένδειξη οποιουδήποτε θυλακίου ή σημαντικής αγγείωσης. Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις, είναι δυνατόν να απεικονιστεί η ομοιόμορφη φυσιολογική ωοθήκη και να ανιχνευθεί η κίνηση της κύστης στην αντίθετη κατεύθυνση προς την ωοθήκη όταν ωθείται η περιοχή με τον διακολπικό ηχοβολέα. Αυτό μπορεί να βοηθήσει στη διαφοροποίηση μεταξύ της παραωοθηκικής και της ωοθηκικής κύστης όταν η ομόπλευρη ωοθήκη δεν είναι σαφώς ορατή (Savelli, et al, 2006).

5.6.4 Παθολογία σαλπίγγων

Ένας φυσιολογικός φαλλοπειάνος σωλήνας (σάλπιγγα) σπάνια είναι ορατός κατά τη διάρκεια μιας υπερηχογραφικής εξέτασης. Οι υδρόσάλπιγγες έχουν τυπικά διαγνωστικά υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά με ανεχοηκό περιεχόμενο και ατελή διαφραγμάτια (Valentin, et al, 2004).

Εικόνα 10: 3D διακολπική υπερηχογραφία, υδρόσάλπιγγα με το χαρακτηριστικό διάφραγμα (sausage like shape) και με αγγείωση color score 2 κατά την εφαρμογή του Doppler. Το περιεχόμενό τους είναι ανεχοϊκό (anechoic)



Στην περίπτωση μιας οξείας ή χρόνιας φλεγμονώδους διαδικασίας, η σάλπιγγα μπορεί να απεικονιστεί και έχουν περιγραφεί ορισμένα ειδικά χαρακτηριστικά. Η οξεία σαλπινγίτιδα απεικονίζεται σε μια μονήρης βλάβη με σχήμα αχλαδιού, άηχο ή υποηχογενές περιεχόμενο η οποία χαρακτηρίζεται από πάχυνση του τοιχώματος ($> 5 \text{ mm}$) και την παρουσία ατελών διαφραγμάτων. Σε εγκάρσια τομή παρουσιάζει συχνά το υπερηχογραφικό σημείο “cogwheel sign” (Valentin et al 2004; Timor trich, et al, 1998).

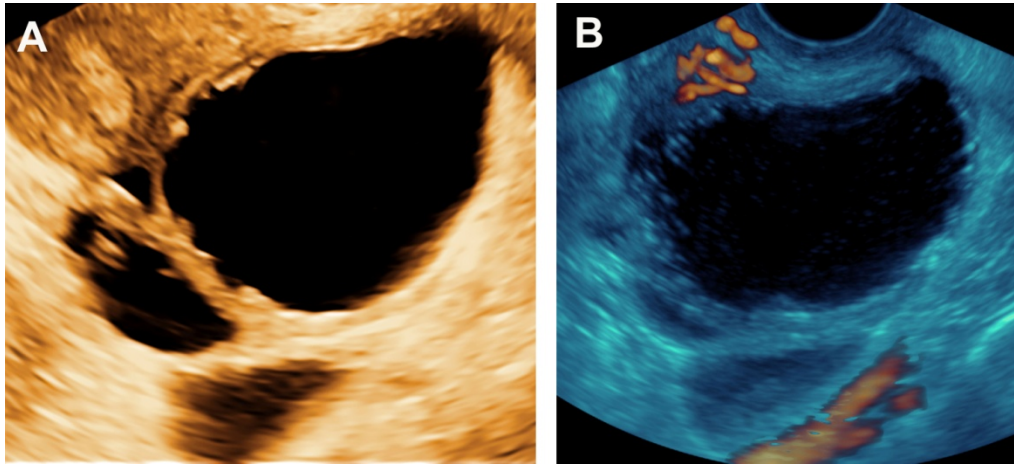
Η εξέταση Doppler δείχνει γενικά εκσεσημασμένη αγγείωση σε περιπτώσεις οξείας φλεγμονής καθώς και την παρουσία υγρού στο χώρο του Douglas (Romosan, et al, 2013).

Στη χρόνια σαλπινγίτιδα, η σάλπιγγα απεικονίζεται ως επιμήκης μάζα γεμάτη με υγρό, με ατελή διαφραγμάτια, αλλά η πάχυνση του τοιχώματος δεν είναι πλέον ορατή. Χαρακτηρίζεται από το τυπικό υπερηχογραφικό εύρημα ‘beads on a string’, λόγω των υπερηχογενών δομών μεγέθους 2-3 χιλιοστών πάνω στο σαλπινγικό τοίχωμα, που φαίνονται σε εγκάρσια τομή (Valentin, et al, 2004; Timor Trich, et al, 1998; Romosan, et al, 2013; Guerriero, et al, 2000).

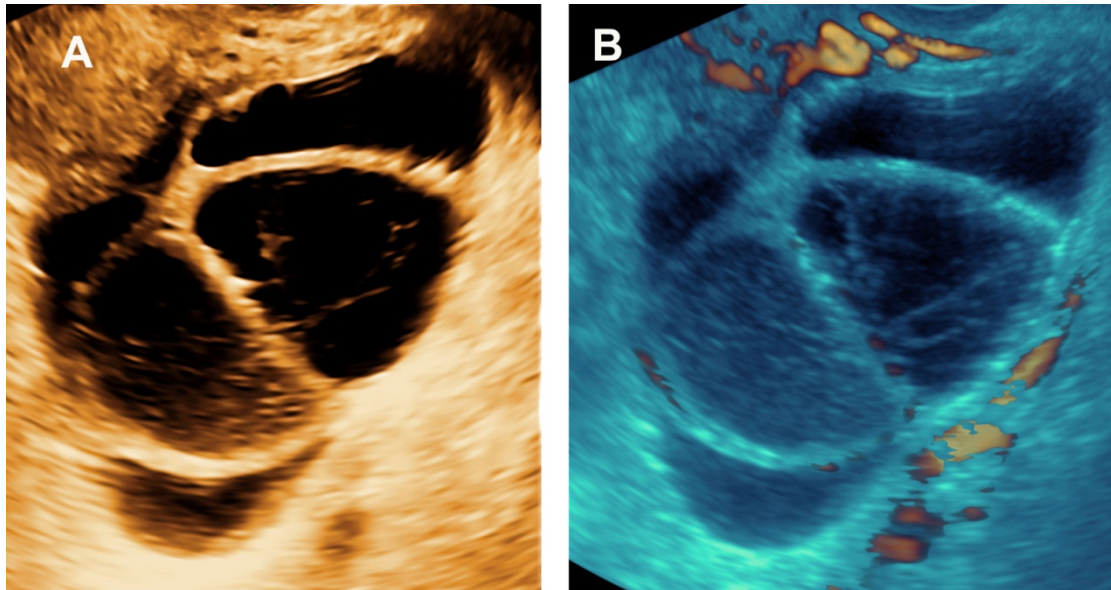
Στο σαλπινγοοθηκικό απόστημα (Tuboovarian abscess) (TOA) ο ωοθηκικός ιστός δεν είναι πλέον ορατός. Η βλάβη μπορεί να είναι μονόπλευρη, στερεά (solid) ή multilocular- solid με μεικτή ηχογένεια (mixed) ή δίκην θολής υάλου (ground glass). Έτσι βάσει των υπερηχογραφικών κριτηρίων, αυτές οι βλάβες πρέπει να διαφοροποιούνται από τα ενδομητρίωματα (ground glass) ή τις αιμορραγικές κύστες (haemorrhagic lesions) (Valentin, et al, 2004; Timor trich, et al, 1998; Romosan, et al, 2013; Guerriero, et al, 2000). Η κλινική συνεκτίμηση είναι σημαντική, κάνοντας τη διάγνωση πιο εύκολη. Αποτελεί μία πολύπλοκη δομή που περιβάλλεται από παχιά τοιχώματα γεμίζει με πύον και κυτταρικά υπολείμματα αντιπροσωπεύοντας τη χαρακτηριστική υπερηχογραφική εικόνα του TOA. Οι

ασθενείς μπορεί να αισθανθούν ευαισθησία στην περιοχή της συλλογής υγρού κατά τη διάρκεια της διακολπικής υπερηχογραφίας (Timor Trich, et al, 1998).

Εικόνα 11: Διακολπικό υπερηχογράφημα (TVS) σαλπινγοωθηκικού αποστήματος (TOA) αριστερής ωοθήκης. Α) αμφοτερόπλευρη βλάβη σε επαφή με τη μήτρα με παχύ διάφραγμα και ακανόνιστο παχύ τοίχωμα, Β) Εικόνα 3D Doppler: αυξημένη αγγείωση της βλάβης.



Εικόνα 12: Διακολπικό υπερηχογράφημα σαλπινγοωθηκικού αποστήματος αριστερής ωοθήκης



5.6.5 Ορώδη κυσταδενώματα (serous cystadenomas)

Αποτελούν κυστικές δομές με λείο και με λεπτό τοίχωμα, ανεχοικές (anechoic), γεμάτες με υγρό. Είναι αμφοτερόπλευρα στο 15% των περιπτώσεων και το μέσο μέγεθος τους είναι 5-8 cm. Ορισμένα περιέχουν λεπτά διαφραγμάτια, ενώ άλλα έχουν αιμορραγικές περιοχές που εμφανίζονται ως μικρές ηχογενείς περιοχές (Karlan, et al, 2012).

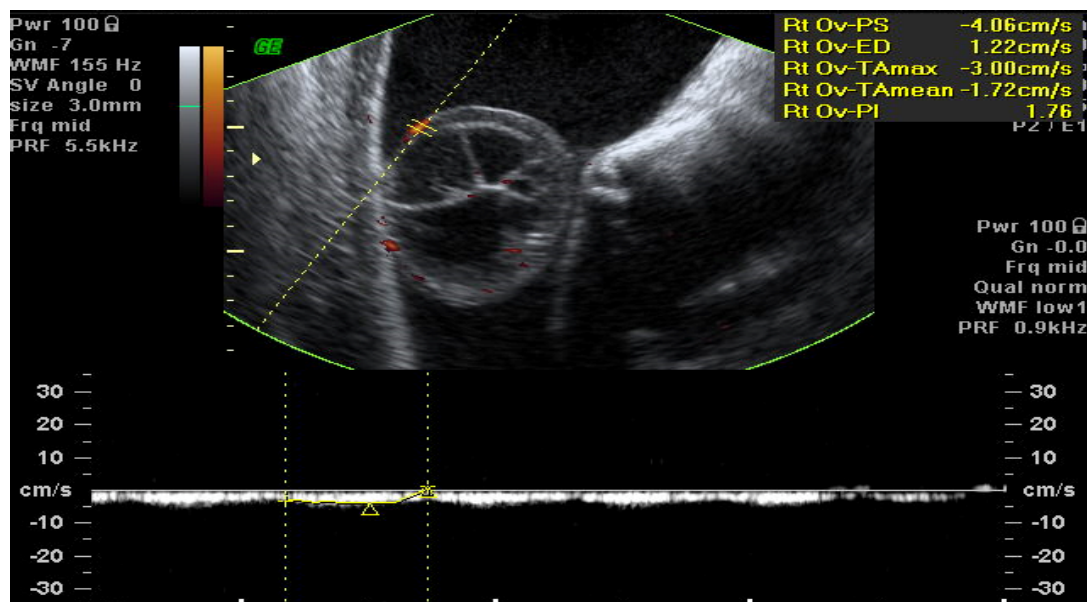
5.6.6 Βλεννώδη κυσταδενώματα

Οι βλεννώδεις κύστει έχουν κλασικά λεπτά τοιχώματα, και είναι μεγάλες και μονόπλευρες. Αποτελούνται από εσωτερικούς λεπτοτοιχωματικούς χώρους-διαμερίσματα (loci) που περιέχουν βλεννίνη που εμφανίζεται ως υγρό με χαμηλή ηχογένεια (Karlan, et al, 2012). Γενικά, ούτε τα ορώδη ούτε τα βλεννώδη κυσταδενώματα δεν εμφανίζουν σημαντική αγγείωση (Karlan, et al, 2012).

Εικόνα 13: TVS όπου απεικονίζεται ένα βλεννώδες κυσταδένωμα με χαμηλή εσωτερική ηχογένεια και εσωτερικά loci (κυστικούς χώρους)



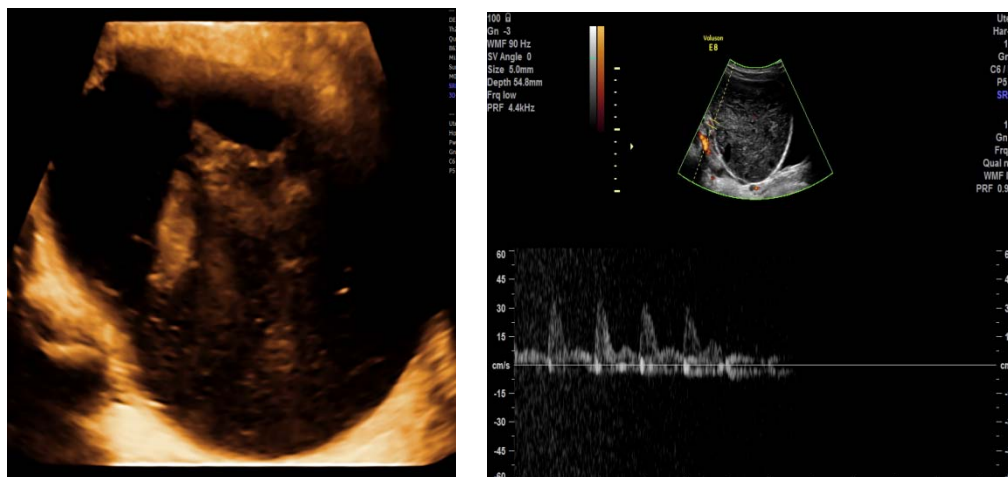
Εικόνα 14: εφαρμογή Doppler στο εσωτερικό του βλεννώδους κυσταδενώματος, όπου παρατηρείται απουσία αγγείωσης (color score 1)



5.6.7 Κυσταδενοινώματα (Cystadenofibromas)

Τα cystadenofibromas αντιπροσωπεύουν σχετικά σπάνιο τύπο καλοήθους επιθηλιακού όγκου των ωοθηκών. Είναι κυρίως ορώδη αν και υπάρχουν βλεννογόνοι υποτύποι (Alcazar, et al, 2001). Οι περιγραφές των υπερηχογραφικών χαρακτηριστικών των cystadenofibromas είναι περιορισμένες, αλλά έχουν περιγραφεί κάποιες συγκεκριμένες εμφανίσεις. Μπορούν να εμφανιστούν ως μονόχωρες και στερεές βλάβες (unilocular-solid), ή λιγότερο συχνά, multilocular – solid βλάβες με λεπτά τοιχώματα και ανεχοικό περιεχόμενο (anechoic lesions) (Valentin, et al, 2004; Alcazar, et al, 2001). Η διάγνωση μπορεί να υποβοηθηθεί από την παρουσία υπερηχογενών στερεών (hyperechoic solid components) συστατικών με ακουστικές σκιές (acoustic shadows) και χαμηλή έως μέτρια αγγείωση (low to moderate vascularity) (Valentin, et al, 2004; Alcazar, et al, 2001). Συχνά θεωρούνται μονόχωρες - στερεές βλάβες με μονές θηλώδεις προσεκβολές (single papillary projections). Το βασικό χαρακτηριστικό που πρέπει να αναζητήσουμε τότε είναι η ακουστική σκίαση (acoustic shadow) ακόμη και μέσα σε αυτές τις μικρές προσεκβολές (Valentin, et al, 2004; Alcazar, et al, 2001). Η διαφοροποίηση μεταξύ των cystadenofibromas και των οριακών ωοθηκικών βλαβών (borderline tumors) ή κακοήθων βλαβών (malignant lesions) μπορεί να είναι δύσκολη (Valentin, et al, 2004, Alcazar, et al, 2001).

Εικόνα 15: Βλεννώδες κυσταδενοίνωμα ωοθήκης



5.6.8 Τερατώματα (ώριμα και ανώριμα)

Η διάγνωση βασίζεται κυρίως στην απεικόνιση και δευτερευόντως στην εξέταση αίματος. Η υπερηχογραφία, ως εξέταση πρώτης γραμμής, διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην προεγχειρητική διάκριση των τερατωμάτων βάσει χαρακτηριστικών υπερηχογραφικών σημείων, ενώ Η 3D υπερηχογραφία αποσαφηνίζει ακόμη περισσότερο τη διάγνωση.

Η απεικόνιση των στερεών υπερηχογενών περιοχών (solid parts) που καταλαμβάνουν ένα μέρος επηρεάζουν μέρος ή ολόκληρη τη δομή της ωοθήκης συνδυαζόμενη με τις ακουστικές

σκιές (acoustic shadows), οδηγεί στη διάγνωση των ώριμων τερατωμάτων. Οι ακουστικές σκιές συνίστανται σε ισχυρές σκιές που παράγονται από το περιεχόμενο της μάζας καθώς και από τους περιβαλλόμενους εντερικούς αυλούς (Sheth S, et al, 1988).

Η συσσώρευση τριχών, σμήγματος και λιπώδους ιστού οδηγεί στην υπερηχογραφική απεικόνιση λευκών γραμμών και υπερηχογενών στερεών σχηματισμών που χαρακτηρίζουν τα ώριμα τερατώματα (Guerriero S, et al, 2005; Chen TC, et al, 2011).

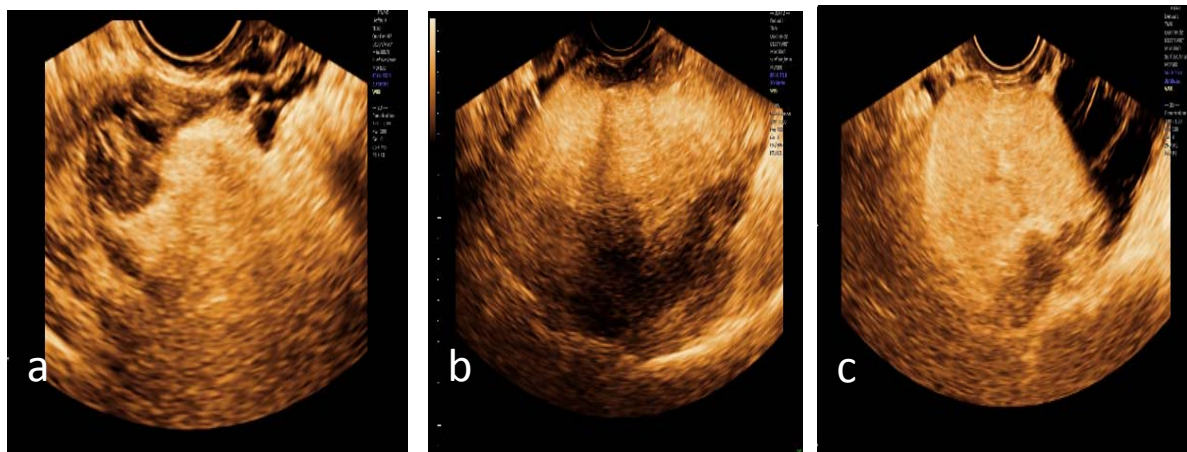
Το χαρακτηριστικό εύρημα Rokitansky καθώς και λευκές κουκίδες ή / και λευκές μπάλες που μπορούν να αποδοθούν στην παρουσία σμηγματογόνου ιστού, μαλλιών ή ασβεστοποιημένων ιστών όπως οστών και / ή δοντιών, συνήθως παρατηρούνται ως υπερηχογραφικοί δείκτες διάκρισης (Damarey B et al 2010; Altinbas SK et al 2010; Buy JN, et al, 1989)

Από την άλλη πλευρά, τα ανώριμα τερατώματα εμφανίζουν μικτή ηχογένεια που προκαλείται από τη συνύπαρξη κυστικών και στερεών μερών. Η ύπαρξη ακανόνιστου και μη συνεχούς τοιχώματος, το ότι οι βλάβες είναι πολύχωρες, καθώς και η απεικόνιση των της ακανόνιστων και αγγειούμενων αγγειοποιημένων θηλωδών προσεκβολών μπορεί να υποδηλώνουν την πιθανότητα κακοήθειας. Βάσει το IOTA μοντέλο, η εκσεσημασμένη αγγείωση της βλάβης (color score IV), καθώς και τα κεντρικά κατανεμημένα αγγεία εντός της μάζας (κεντρική αγγείωση), κάνουν τον εξεταστή να υποψιάζεται την ύπαρξη πιθανής κακοήθειας (Timmerman D, et al, 2010; Outwater EK, et al, 2001; Savelli L et al 2008).

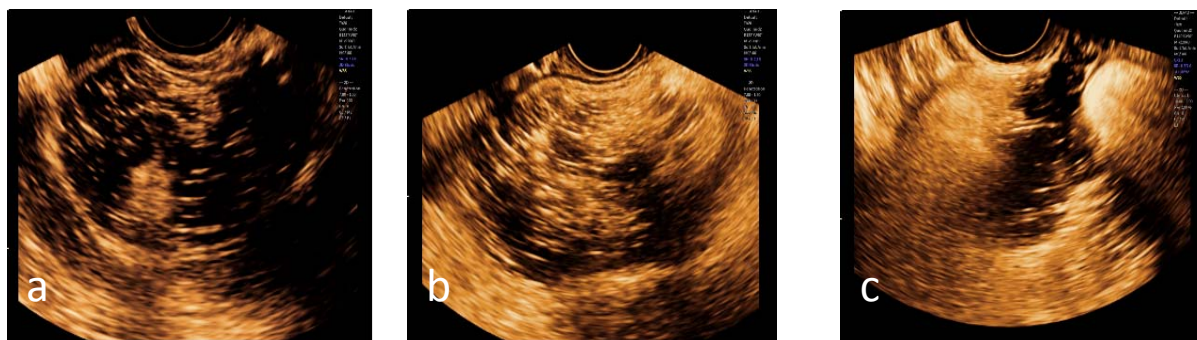
Η αξονική τομογραφία (CT scan) και η μαγνητική τομογραφία (MRI) θεωρούνται ως ειδικές εξετάσεις απεικόνισης που προσφέρουν ακριβή ανάλυση και χαρακτηρισμό των ωοθηκικών βλαβών. Στις περιπτώσεις των τερατωμάτων, και οι δύο εξετάσεις έχουν παρόμοια αποτελέσματα με την υπερηχογραφική εκτίμηση. Επομένως, θα μπορούσε να προταθεί ότι θα μπορούσαν να αντιδράσουν μόνο συμπληρωματικά στις αμφιλεγόμενες περιπτώσεις (Savelli L, et al, 2008)

5.6.8.1 Ωριμα τερατώματα / δερμοειδείς κύστες (*mature cystic teratomas*)

Εικόνα 16: υπερηχογραφική απεικόνιση των ώριμων τερατωμάτων ως συμπαγών υπερηχογενών βλαβών που καλύπτουν μέρος (a) ή ολόκληρη την ωοθήκη (b, c)



Εικόνα 17: 3D υπερηχογραφία ώριμου τερατώματος: χαρακτηριστικές λευκές υπερηχογενείς γραμμές που διασχίζουν το εσωτερικό της ωθήκης (fine hyperechogenic sparkled lines) (a, b) και μεικτή ηχογένεια λόγω του συμπαγούς υπερηχογενούς τμήματος (solid hyperechogenic smooth part), ακουστική σκιά και λευκές γραμμές και κουκίδες (c).



Εικόνα 18: 3D διακολπικές υπερηχογραφικές εικόνες ωθηκικών βλαβών οι οποίες επιβεβαιώθηκαν από την ιστολογική διάγνωση ότι πρόκειται για ώριμα κυστικά τερατώματα a) μονόχωρη βλάβη με ανώμαλη θηλοειδή προσεκβολή, b) δίχωρη ωθηκική αλλοίωση με χαμηλή ηχογένεια στο εσωτερικό της, ομαλό υπερηχογενές διάφραγμα και μη ομαλό εξωτερικό τοίχωμα, c) μονόχωρη- συμπαγής βλάβη, στην οποία το συμπαγές τμήμα είναι μη ομαλό.

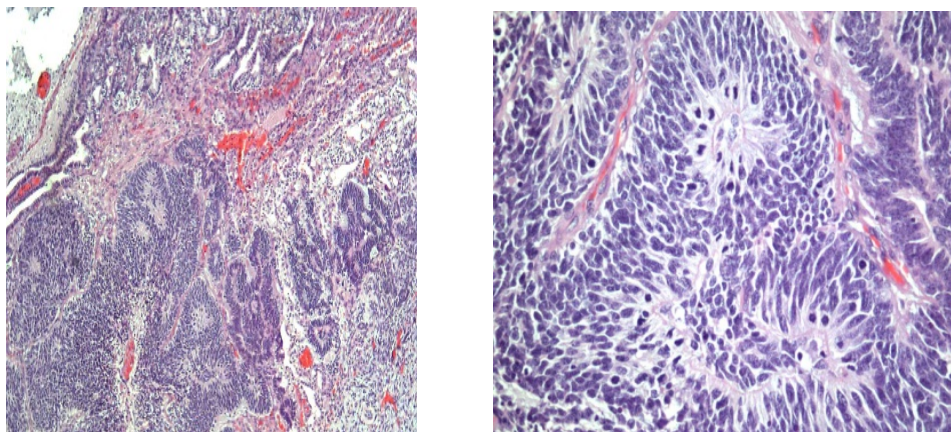


5.6.8.2 Ανώριμα τερατώματα (immature teratomas)

Εικόνα 19: 3D υπερηχογραφικές εικόνες από την ωθηκική βλάβη. a) color score IV με κεντρική αγγείωση, b) η μήτρα εν τω μέσω ασκτικής συλλογής, c) πολύχωρη- συμπαγής βλάβη που περιέχει >5 κυστικούς χώρους (loci) και μη ομαλό συμπαγές τμήμα, ενώ η συνέχεια στο τοίχωμά της φαίνεται να έχει διακοπεί.



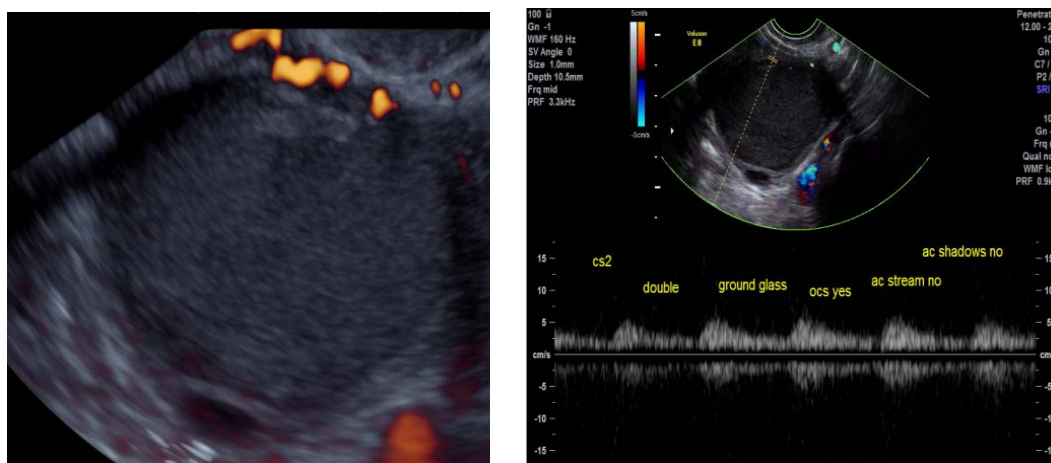
Εικόνα 20: a,b) Ανώριμος εμβρυϊκός ιστός που αποτελείται κυρίως από σωληνάρια και ροζέτες από νευροεκδερμικό ιστό σε χαλαρό μυξοειδές στρώμα (H / E x 100). Οι νευροεπιθηλιακές ροζέτες παρουσιάζουν πολλές μιτωτικές μορφές (H / E x 400).



5.6.9 Ενδομητρίωμα

Η υπερηχογραφία είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη για την ακριβή διάγνωση των «τυπικών» ενδομητρίωμάτων, που συνήθως παρατηρούνται στις γυναίκες που βρίσκονται πριν από την εμμηνόπαυση. Χαρακτηριστικά ένα ενδομητρίωμα είναι μια μονόχωρη βλάβη και έχει χαμηλή ηχογένεια που αντιπροσωπεύει παλιό αίμα στην κοιλότητα κύστης (δίκην θολής υάλου- ground glass appearance) (Ameye, et al, 2012; Guerriero, et al, 1998; Vanholsbeke, et al, 2010; Asch, et al, 2007).

Εικόνα 21: a,b) 3D υπερηχογραφικές εικόνες ενδομητρίωματος ωοθήκης: μονόχωρη βλάβη με ομαλό τοίχωμα, χαρακτηριστική ηχογένεια δίκην θολής υάλου (ground glass echo), ενώ με την εφαρμογή Doppler έχει μέτρια αγγείωση (colore score 2)



Τα ενδομητρίωματα μπορεί επίσης να έχουν άτυπα χαρακτηριστικά και συχνά συγκρίματα (debris) εντός της κύστης μπορεί να δώσει την εντύπωση ότι πρόκειται για μια μονήρη – συμπαγή (unilocular-solid lesion) βλάβη με θηλοειδείς προσεκβολές. Σε μετεμμηνοπαυσιακές

γυναίκες η παρουσία ενός άτυπου ενδομητρίωματος πρέπει να εξεταστεί πολύ προσεκτικά, καθώς υπάρχει σοβαρός κίνδυνος κακοήθειας σε τέτοιες βλάβες σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα (Jermy, et al, 2001; Vanholsbeke et al, 2010).

5.6.10 Στρωματικοί ωοθηκικοί όγκοι (Struma ovarii)

Το Struma ovarii είναι ένας σπάνιος υποτύπος ώριμου τερατώματος, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία έκτοπων ιστών θυρεοειδούς. Αποτελούν λιγότερο από 5% των ώριμων τερατωμάτων (Roth LM, et al, 2007). Αν και η προεγχειρητική διάγνωση δεν είναι πάντοτε δυνατή, έχει περιγραφεί παρόμοια υπερηχογραφική εικόνα με τα ώριμα τερατώματα αλλά με αυξημένη αγγείωση στο κεντρικό τμήμα της μάζας (Zalel Y, et al, 2000). Είναι δύσκολο να ταξινομηθούν (Savelli L, et al, 2008), αλλά παρουσιάζουν ενδιαφέρον μορφολογικά επειδή έχουν συσχετιστεί με ένα ηχογραφικό σύμβολο που ονομάζεται «struma pearl». Αυτές είναι στρογγυλές υπερηχογενείς δομές με λεπτές επιφάνειες, και αυξημένη αγγείωση στην εξέταση Doppler.

5.6.11 Όγκοι Brenner (Brenner Tumors)

Οι όγκοι του Brenner προκύπτουν επίσης από το ωοθηκικό στρώμα αλλά είναι καλοήθεις στο 99% των περιπτώσεων. Η διάγνωσή τους είναι συχνά ένα τυχαίο εύρημα στις γυναίκες μεταξύ της πέμπτης και της έβδομης δεκαετίας της ζωής. Είναι συνήθως μικροί σε μέγεθος και συχνά συνυπάρχουν με τα ορώδη ή τα βλεννώδη κυσταδενώματα. Εμφανίζονται πιο συχνά μονόπλευρα, κυρίως στην αριστερή ωοθήκη. Οι όγκοι του Brenner συνδέονται μερικές φορές με ακουστική σκίαση (acoustic shadow) (Green GE, et al, 2006; Sherer DM, et al, 2009; Dierickx I, et al, 2012).

5.6.12 Όγκοι οριακής κακοήθειας (Borderline Tumors)

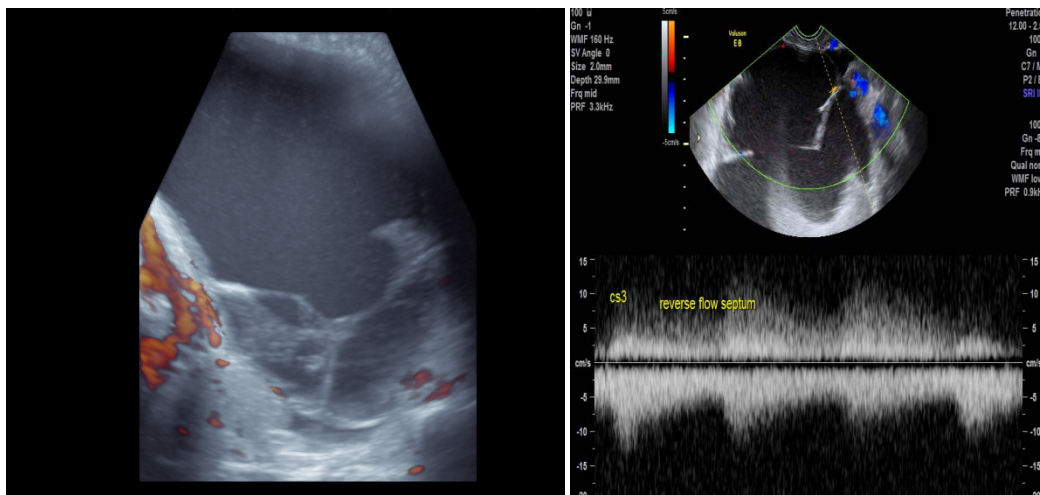
Η παρουσία θηλοειδών προσεκβολών μέσα σε μια κύστη, αποτελεί έναν παράγοντα για τη διάκριση από τους όγκους οριακής κακοήθειας (Exacoustos C, et al, 2005). Εντούτοις, η πιθανότητα για εσφαλμένη διάγνωση μεταξύ των όγκων οριακής κακοήθειας (BOT), κυσταδενωμάτων (cystadenomas), και διηθητικών κακοήθων όγκων είναι αυξημένη (Exacoustos C, et al, 2005). Η αξιολόγηση Doppler (color score) για την αγγείωση του όγκου μπορεί να μην είναι χρήσιμη για τη διάκριση των BOTs και των διηθητικών καρκίνων (Exacoustos C, et al, 2012; Pascual MA, et al, 2002). Το μέγεθος και τα χαρακτηριστικά της επιφάνειας των θηλοειδών προσεκβολών θεωρούνται ωστόσο χρήσιμα με τη γωνία που η προβολή κάνει με το κύριο τοίχωμα να είναι σημαντικά διαφορετικό (Hassen K, et al, 2011). Οι ορώδεις και βλεννώδεις ενδοτραχηλικού τύπου BOTs είναι συνήθως μονόχωροι (unilocular), συμπαγείς όγκοι (solid) με μεγάλο αριθμό αγγειούμενων θηλοειδών προσεκβολών εντός της κύστης. Ο βλεννώδης εντερικός τύπος BOT είναι συχνότερα πολύ

μεγάλος, μονόπλευρος, πολύχωρος όγκος με μεγάλο αριθμό κυστικών χώρων (loci) περιβαλλόμενων από παχύ και υπερηχογενές τοίχωμα. Συνδέονται με το σύμβολο «κηρήθρας» που σχηματίζεται από στενά αλληλένδετα διαφράγματα εντός της κύστης. Οι όγκοι οριακής κακοήθειας εντερικού τύπου έχουν γενικά λιγότερη αγγείωση σε σχέση με τους άλλους τύπους (Fruscella E, et al, 2005; Darai E, et al, 1996).

Εικόνα 22: Borderline mucinous cyst (βλεννώδης όγκος οριακής κακοήθειας)



Εικόνα 23: Αγγείωση στην προσεκβολή εντός της βλάβης με την εφαρμογή Doppler (Color Score 3)



5.6.13 Πρωτοπαθής διηθητικός καρκίνος των ωοθηκών

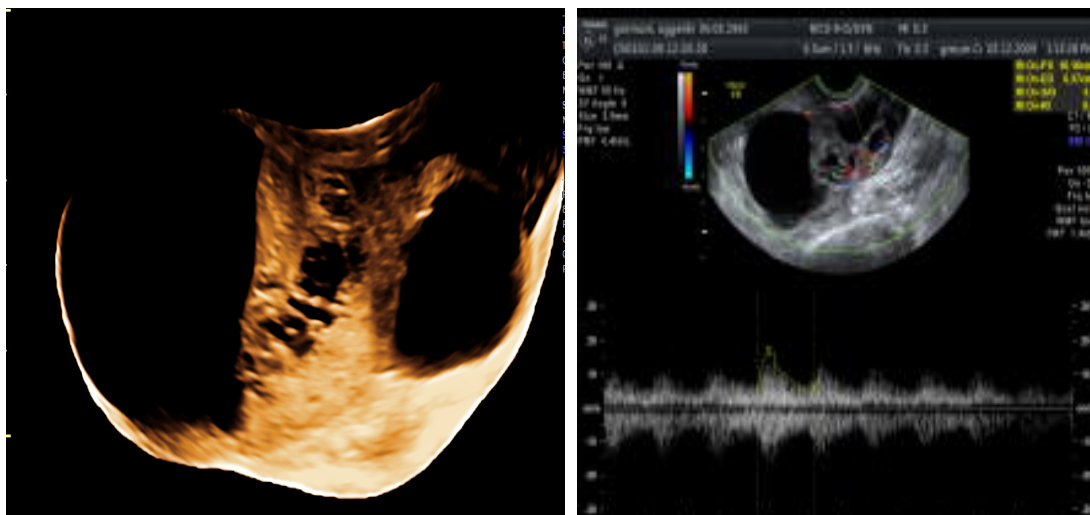
Οι πρωτοπαθείς διηθητικοί καρκίνοι των ωοθηκών έχουν παρόμοια υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά με τους όγκους οριακής κακοήθειας, αλλά διαφέρουν σημαντικά στα χαρακτηριστικά της απεικόνισης των μεταγενέστερων σταδίων της νόσου. Συχνά περιέχουν θηλώδεις προσεκβολές και λιγότερο συχνά είναι καθαρά συμπαγείς βλάβες (Valentin L, et al, 2006).

Στα μεταγενέστερα στάδια, είναι συνήθως πολύχωρες βλάβες (multilocular lesions) με υψηλό ποσοστό συμπαγούς περιεχομένου (solid part) και συσχετίζονται συχνά με ασκίτη καθώς και μεταστατική νόσο στο περιτόναιο, στο επίπλουν και σε άλλα σημεία στην κοιλία και την πύελο. Ακόμη εμφανίζουν εκσεσημασμένη αγγείωση, που συνήθως λαμβάνει το σκορ 3 με 4 (color score 3- 4) (Valentin L, et al, 2006).

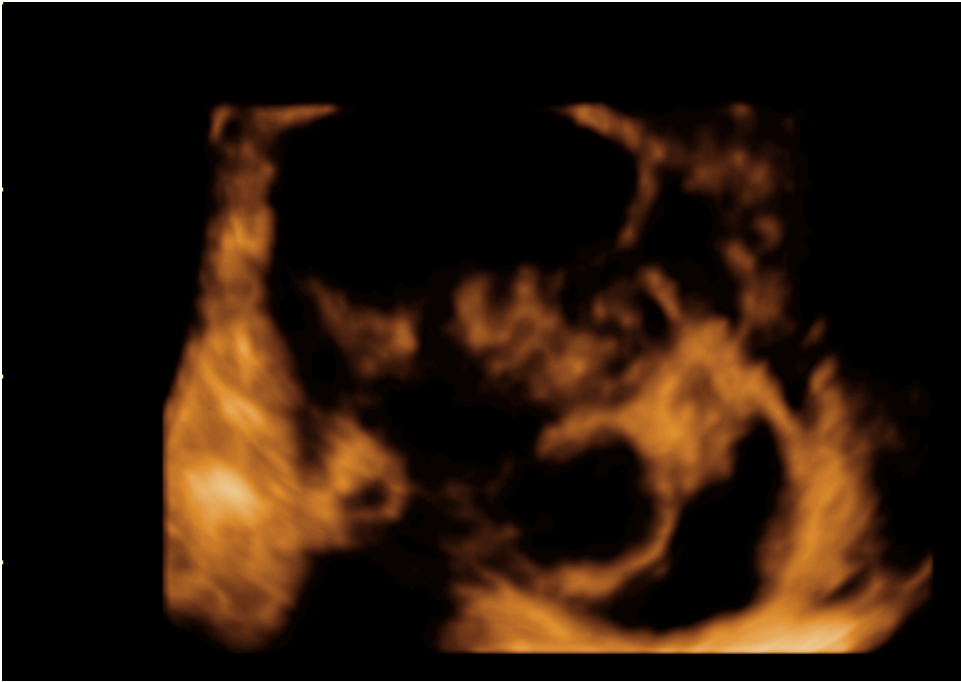
Εικόνα 24: Ορώδες κυσταδενοκαρκίνωμα ωοθήκης



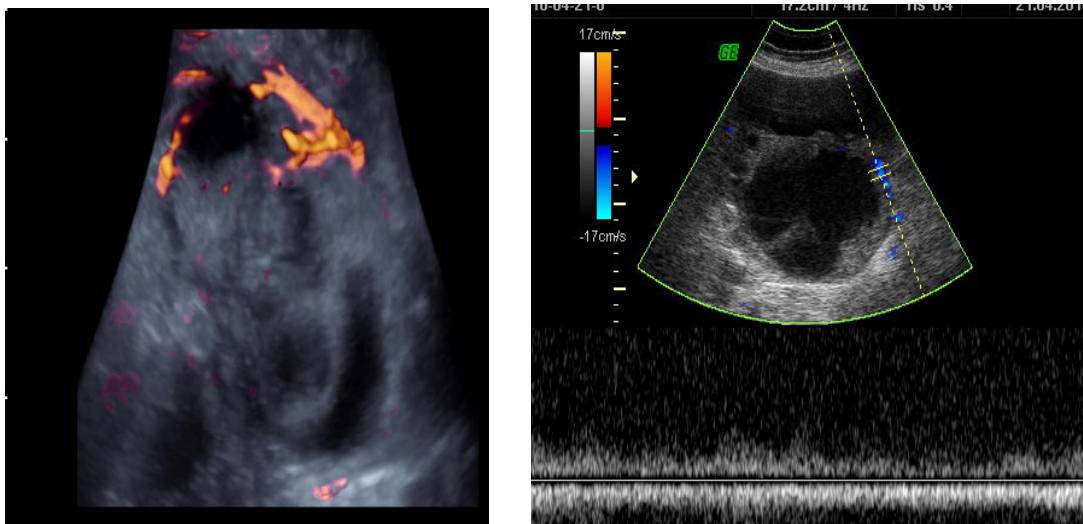
Εικόνα 25: Πρωτοπαθής καρκίνος ωοθηκών αποτελούμενος από μεγάλο συμπαγές τμήμα, εκσεσημασμένη αγγείωση στο Doppler (color score 4) και ανάστροφη ροή (reverse flow) στην κυματομορφή



Εικόνα 26: Ενδομητριοειδές αδενοκαρκίνωμα ωθήκης (endometrioid adenocarcinoma), πολύχωρο (multilocular), με συμπαγή τμήματα (solid parts) και ενδοαυλικές προεκβολές (pappillary projections)



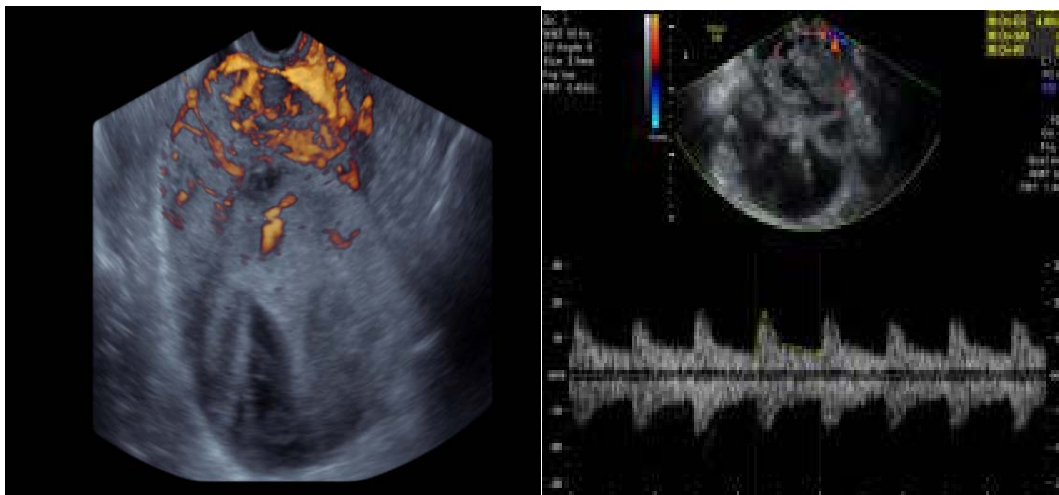
Εικόνα 27: Ενδομητριοειδές αδενοκαρκίνωμα ωθήκης με εκσεσημασμένη αγγείωση (color score 4) και ανάστροφη ροή στην κυματομορφή



Εικόνα 28: Ορώδες Θηλώδες αδενοκαρκίνωμα ωοθήκης, πολύχωρο με μεγάλο συμπαγές τμήμα



Εικόνα 29: Ορώδες Θηλώδες αδενοκαρκίνωμα ωοθήκης με εκσεσημασμένη αγγείωση (color score 4) και ανάστροφη ροή στην κυματομορφή



5.6.14 Μεταστατικός καρκίνος στην ωοθήκη

Οι μεταστάσεις στις ωοθήκες από καρκίνους του μαστού, του γαστρεντερικού, της μήτρας καθώς και από λεμφώματα εμφανίζονται ως συμπαγείς όγκοι στην υπερηχογραφική εξέταση. Αντίθετα, οι μεταστάσεις των ωοθηκών από το κόλον, το ορθό και τη χοληφόρο οδό τείνουν να είναι πολύχωρες-συμπαγείς ή πολύχωρες βλάβες χωρίς ηχογένεια (anechoic) ή με χαμηλή ηχογένεια (low echo). Η τελευταία ομάδα επιδεικνύει μια μεγαλύτερη διάμετρο και συχνότερα την παρουσία μιας ακανόνιστης εξωτερικής επιφάνειας. Η ανίχνευση θηλωδών προσεκβολών είναι σπάνια σε μεταστατικούς όγκους (Testa AC, et al, 2007). Η παρουσία αυξημένης αγγείωσης (βαθμός χρώματος 3-4) είναι χαρακτηριστική για όλους τους μεταστατικούς όγκους (Valentin L, et al, 2006), αλλά οι μεταστατικοί όγκοι από το κόλον, το ορθό και τη χοληφόρο οδό τείνουν να έχουν μικρότερη αγγείωση σε σύγκριση με αυτούς του στομάχου, του μαστού, της μήτρας ή των λεμφωμάτων (Testa AC, et al, 2007)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΥΛΙΚΟ

Η μελέτη περιλαμβάνει 1032 γυναίκες με εξαρτηματικές βλάβες που υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική εξέταση με διακολπικό ή και συμπληρωματικό διακοιλιακό υπερηχογράφημα μέσω του General Electric (GE) Voluson 730 διαγνωστικού υπερήχου και εν συνεχεία μέσω του General Electric (GE) E6 διαγνωστικού υπερήχου στη Μονάδα Γυναικολογικής Υπερηχογραφίας του Νοσοκομείου Αλεξάνδρα της Α Μαιευτικής Γυναικολογικής κλινικής ΕΚΠΑ από τον Αύγουστο του 2008 έως το Δεκέμβριο 2017. Διακοιλιακό υπερηχογράφημα χρησιμοποιήθηκε επίσης για μεγάλες βλάβες που δεν ήταν δυνατό να απεικονισθούν με διακολπική εξέταση.

B. ΜΕΘΟΔΟΣ

Κατά την προσέλευση των ασθενών στο τμήμα Γυναικολογικής Υπερηχογραφίας του Νοσοκομείου Αλεξάνδρα λαμβανόταν πλήρες ιστορικό της ασθενούς, καθώς επίσης συμπληρώνονταν ερωτηματολόγιο από την ασθενή που περιελάμβανε ηλικία, ατομικές συνήθειες (κάπνισμα, χρήση αλκοόλ ή άλλων ουσιών), στοιχεία από το ατομικό ιστορικό (αριθμός τέκνων, έτος εμμηναρχής και εμμηνόπαυσης, κανονικότητα περιόδου, λήψη φαρμάκων, ιστορικό χειρουργικών επεμβάσεων, λήψη ορμονικής θεραπείας, ατομικό αναμνηστικό κακοήθειας, άλλα νοσήματα κ.ά.), γενικό οικογενειακό ιστορικό και οικογενειακό ιστορικό γυναικολογικής και άλλης κακοήθειας, σωματομετρικά στοιχεία (ύψος και βάρος), επίπεδο εκπαίδευσης, συμπτωματολογία για την οποία προσήλθαν στο Νοσοκομείο και αποτελέσματα πρόσφατων εργαστηριακών ελέγχων που είχαν διενεργηθεί στο νοσοκομείο Αλεξάνδρα ή αλλοιού.

Στη συνέχεια οι ασθενείς ενημερώνονταν λεπτομερώς για την διαδικασία της εξέτασης και λαμβανόταν προφορική συναίνεση για τη διενέργειά της. Ενημερώνονταν επίσης ότι τα αποτελέσματα της εξέτασης θα αποτελέσουν ερευνητικό υλικό.

Όλα τα στοιχεία των γυναικών συγκεντρώθηκαν σε ειδικό *excel* του *IOTA group* (Timmerman D, et al, 2000; Timmerman D, et al, 2005) που περιλαμβάνει την ηλικία της γυναίκας, την κατάσταση εμμηνόπαυσης, αριθμός τέκνων, το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό ωοθηκικού καρκίνου, την τρέχουσα ορμονική θεραπεία, ιστορικό χειρουργικών επεμβάσεων, τα επίπεδα Ca-125 στον ορό του αίματος, υπερηχογραφικά ευρήματα της εξέτασης, τη συμπτωματολογία των γυναικών που τις οδήγησαν στο Νοσοκομείο και το βαθμό του πόνου κατά την εξέταση.

Παρακάτω παρατίθενται ενδεικτικοί πίνακες από το *excel* που συμπληρώθηκε

Patient ID	Ultrasound	DOB	Family_OcCA	Personal_OvCA	Personal_BrCA
AGR1	1	12/4/1973		0 no	no
AGR2	1	21/1/1945		0 no	no
AGR3	1	27/5/1954		2 no	no
AGR4	1	21/1/1967		0 no	no
AGR5	1	20/8/1970		1 no	no
AGR6	1	14/5/1963		0 no	no
AGR7	1	12/11/1970		0 no	no
AGR8	1	14/3/1939		0 no	no
AGR9	1	3/9/1970		1 no	no
AGR10	1	30/5/1960		0 no	no
AGR11	1	28/12/1959		0 no	no
AGR12	1	26/10/1990		0 no	no
AGR13	1	14/11/1938		0 no	no
AGR14	1	7/5/1967		1 no	no
AGR15	1	18/12/1980		0 no	no
AGR16	1	12/3/1961		0 no	no
AGR17	1	18/8/1981		0 no	no
AGR18	1	3/10/1970		0 no	no
AGR19	1	17/12/1944		0 no	no
AGR20	1	15/5/1989		0 no	no
AGR21	1	13/12/1988		0 no	no
AGR22	1	16/5/1980		0 no	no
AGR23	1	5/7/1966		0 no	no

* DOB (Date of Birth) = ημερομηνία γέννησης, Family oc CA = ιστορικό καρκίνου στην οικογένεια, Personal Ov CA = ατομικό αναμνηστικό ωοθηκικού καρκίνου, Personal Br Ca = ατομικό αναμνηστικό καρκίνου μαστού

Postmenopausal	PM Bleeding	Parity	Prev_hystere ctomy	Prev_oophorectomy
no		2 no	no	
no		1 no	no	
yes	no	0 no	no	
no		3 no	no	
no		2 no	no	
no		1 no	no	
no		2 no	no	
yes	no	2 no	no	
no		1 no	yes	
yes	no	2 no	no	
yes	no	2 no	no	
no		0 no	no	
yes	no	2 no	no	
no		2 no	no	
no		0 no	no	
yes	no	2 no	no	
no		0 no	no	
no		1 no	no	
yes	yes	2 no	no	
no		0 no	no	
no		0 no	no	
no		0 no	no	
no		3 no	no	

* Postmenopausal = μετεμμηνοπαυσιακές, PM Bleeding = μετεμμηνοπαυσιακή κολπική αιμόρροια, prev hysterectomy = ιστορικό υστερεκτομής, prev oophorectomy = ιστορικό ωοθηκεκτομής

HRT	Contraception	Wish to conceive	History subfertility	History Ov stimulation	Symptoms last year
no	None	no	no	no	yes
no	None	no	no	no	yes
no	None	no	yes	no	yes
no	None	no	no	no	no
no	None	no	no	no	no
no	None	no	no	no	no
no	None	no	no	no	yes
no	None	no	no	no	yes
no	None	yes	no	no	yes
no	None	no	no	no	yes
no	None	no	no	no	no
no	None	no	no	no	yes
no	None	no	no	no	yes
no	None	no	no	no	no
no	None	no	no	no	no
no	None	no	no	no	yes
no	None	no	no	no	yes
no	None	no	no	no	yes
no	None	no	no	no	yes
no	None	no	no	no	no

* HRT = ορμονική θεραπεία, contraception = αντισύλληψη, wish to conceive = επιθυμία να συλλάβει, history subfertility = ιστορικό υπογονιμότητας, history Ov stimulation = ιστορικό πρόκλησης ωοθυλακιωρρηξίας, symptoms last year = συμπτώματα κατά το τελευταίο έτος

Ovary : measurement	Origin	Pelvic_pain	PAIN DURING EXAM
70 ovary		no	0
30 ovary		no	0
26 ovary		no	0
23 ovary		no	0
33 ovary		yes	1
47 ovary		no	0
44 fallopian tube		no	0
60 ovary		yes	1
32 fallopian tube		no	0
25 fallopian tube		yes	1
106 ovary		no	0
57 ovary		yes	1
67 ovary		no	0
40 ovary		no	0
90 ovary		no	0
63 ovary		no	0
48 ovary		yes	1
40 ovary		yes	1
47 ovary		no	0
60 ovary		yes	1
90 ovary		yes	1
32 fallopian tube		yes	1

* Ovary measurement = μέτρηση διαστάσεων ωοθήκης, origin = προέλευση μορφώματος, pelvic pain = πυελικό άλγος, pain during exam = πόνος/άλγος κατά την εξέταση

Mobility	Tumour type	Locules	Solid: measurement 1
reduced mobility	multilocular-solid	5	44
mobile	unilocular		
reduced mobility	unilocular		
completely fixed	multilocular	3	
reduced mobility	unilocular		
completely fixed	unilocular		
reduced mobility	unilocular		
reduced mobility	unilocular		
reduced mobility	unilocular		
completely fixed	unilocular		
completely fixed	unilocular-solid		82
completely fixed	unilocular		
reduced mobility	multilocular	3	
mobile	unilocular		
mobile	solid		74
completely fixed	unilocular-solid		22
completely fixed	unclassified		
reduced mobility	unilocular		
reduced mobility	unilocular		
completely fixed	unilocular		
reduced mobility	unilocular		
completely fixed	multilocular	2	

* Mobility = κινητό ή μη μάρφωμα, Tumour type = τύπος μορφώματος, locules = κυστικοί χώροι, solid measurement = μέτρηση συμπαγούς τμήματος, reduced mobility = μειωμένη κινητικότητα, completely fixed = τελείως ακίνητο, mobile = κινητό, multilocular = πολύχωρο, unilocular = μονόχωρο, solid = συμπαγές, multilocular-solid = πολύχωρο συμπαγές

Subjective impression	Presumed diagnosis
probably benign	abcess / salpingitis / PID
certainly benign	simple cyst / para-ovarian or salpingeal cyst
Uncertain	not possible
probably benign	Hydrosalpinx
probably benign	Endometrioma
certainly benign	simple cyst / para-ovarian or salpingeal cyst
certainly benign	Hydrosalpinx
Uncertain	malignant rare tumour
certainly benign	Endometrioma
certainly benign	Hydrosalpinx
certainly malignant	primary ovarian cancer
certainly benign	Teratoma
certainly benign	serous cystadenoma / serous cystadenofibroma
certainly benign	serous cystadenoma / serous cystadenofibroma
certainly benign	Teratoma
certainly malignant	primary ovarian cancer
probably benign	abcess / salpingitis / PID
certainly benign	Endometrioma
certainly benign	mucinous cystadenoma / mucinous cystadenofibroma
certainly benign	Endometrioma
certainly benign	Endometrioma
probably benign	abcess / salpingitis / PID
certainly malignant	primary ovarian cancer

* Subjective impression = υποκειμενική εκτίμηση, presumed diagnosis = πιθανή διάγνωση, probably benign = πιθανά καλόηθες, certainly benign = σίγουρα καλόηθες, certainly malignant = σίγουρα κακόηθες, uncertain = αβέβαιο, abcess = απόστημα, salpingitis = σαλπινγίτιδα, PID (pelvic inflammatory disease) = πυελική φλεγμονή, simple cyst = απλή κύστη, para-ovarian or parasalpingeal cyst = παρασαλπινγική ή παραωοθηκική κύστη, not possible = όχι βέβαιο, hydrosalpinx = υδροσάλπιγγα, endometrioma = ενδομητρίωμα, malignant rare tumour = κακοήθης σπάνιος όγκος, primary ovarian cancer = πρωτοπαθής καρκίνος ωοθήκης, teratoma = τεράτωμα, serous systadenoma = ορώδες κυσταδένωμα, serous cystadenofibroma = ορώδες κυσταδενοίωμα

Management
surgery by a gynaecologist or general surgeon
conservative management with followup as specified in the protocol
surgery by a gynaecologist or general surgeon
surgery by an oncological surgeon
conservative management with followup as specified in the protocol
conservative management with followup as specified in the protocol
conservative management with followup as specified in the protocol
surgery by an oncological surgeon
surgery by a gynaecologist or general surgeon
surgery by a gynaecologist or general surgeon
surgery by an oncological surgeon
surgery by a gynaecologist or general surgeon
surgery by a gynaecologist or general surgeon
conservative management with followup as specified in the protocol
surgery by a gynaecologist or general surgeon
surgery by an oncological surgeon
conservative management with followup as specified in the protocol
conservative management with followup as specified in the protocol
surgery by a gynaecologist or general surgeon
surgery by a gynaecologist or general surgeon
surgery by a gynaecologist or general surgeon
surgery by a gynaecologist or general surgeon
surgery by an oncological surgeon
surgery by a gynaecologist or general surgeon

* management = αντιμετώπιση, surgery by a gynaecologist or general surgeon = χειρουργική επέμβαση από γυναικολόγο ή γενικό χειρουργό, conservative management with followup as specified in the protocol = συντηρητική αντιμετώπιση και παρακολούθηση σύμφωνα με το πρωτόκολλο, surgery by an oncological surgeon = χειρουργική επέμβαση από ογκολόγο χειρουργό

Οι γυναίκες μετά από υστερεκτομή και άνω των 50 ετών θεωρήθηκαν μετεμμηνοπαυσιακές.

Από τις 1032 γυναίκες που εξετάστηκαν, οι περισσότερες (799), χειρουργήθηκαν είτε με ανοικτή επέμβαση (open surgery) είτε λαπαροσκοπικά lap, εκ των οποίων

- οι 792 είχαν κάποιο ωοθηκικό μόρφωμα επιβεβαιωμένο και με το gold standard της ιστολογικής διάγνωσης
- οι 5 δεν είχαν τελικά κάποια βλάβη από τις ωοθήκες αλλά από τη μήτρα (λειομύωμα, αδеноμύωμα, καρκίνος ενδομητρίου χωρίς προσβολή των ωοθηκών), ενώ
- 2 γυναίκες δεν είχαν κανένα εύρημα (σε μια γυναίκα επρόκειτο πιθανά για σαλπιγγίτιδα υπερηχογραφικά και στη δεύτερη το μόρφωμα έδιδε την υπερηχογραφική εικόνα για ίνωμα/θήκωμα),

ενώ άλλες

- αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά με follow up (παρακολούθηση ανά τρίμηνο)
- αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά χωρίς να χρειάζεται περαιτέρω παρακολούθηση

- χάθηκαν στην πορεία του follow up
- απεβίωσαν πριν προλάβουν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση
- αρνήθηκαν να συμμετέχουν στη μελέτη, ενώ σε άλλες
- το εξαρτηματικό μόρφωμα υπέστρεψε και δε χρειάστηκε περαιτέρω αντιμετώπιση (στην πλειονότητα των περιπτώσεων ήταν μια απλή ωοθηκική κύστη)

Ενδεικτικά παρατίθεται η αντίστοιχη στήλη του excel που συμπληρώθηκε

study outcome
surgery performed
cyst spontaneously resolved
surgery performed
surgery performed
surgery performed
surgery performed
surgery performed
surgery performed
lost to followup
patient died
lost to followup
cyst spontaneously resolved
cyst spontaneously resolved
surgery performed
lost to followup
surgery performed
surgery performed
surgery performed
surgery performed
surgery performed
conservative management with followup as specified in the protocol
surgery performed
lost to followup
surgery performed
surgery performed
surgery performed
surgery performed

- * study outcome = αποτέλεσμα/έκβαση, surgery performed = χειρουργική επέμβαση, cyst spontaneously resolved = λύση της κύστης, lost to follow up = η ασθενής χάθηκε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, patient died = θάνατος της ασθενούς, conservative management with followup as specified in the protocol = συντηρητική αντιμετώπιση και παρακολούθηση σύμφωνα με το πρωτόκολλο διαχείρισης των περιστατικών

Επίσης συνολικά 6 γυναίκες με κάποιο ωοθηκικό μόρφωμα υποβλήθηκαν σε κάποια άλλη χειρουργική επέμβαση λόγω των συνοδών συμπτωμάτων και ευρημάτων από τη μήτρα ή την πύελο. Σε όλες τις περιπτώσεις η υποκειμενική διάγνωση του εξεταστή ήταν ότι επρόκειτο μάλλον για πιθανή καλοήθεια και πιο πιθανά για απλή ωοθηκική κύστη, ενώ σε μια περίπτωση ήταν αβέβαια η υποκειμενική υπερηχογραφική διάγνωση (uncertain subjective impression). Πιο συγκεκριμένα 5 γυναίκες υποβλήθηκαν σε διαγνωστική απόξεση λόγω συνοδής μηνομητρορραγίας και μια γυναίκα σε παροχέτευση πυελικού αποστήματος.

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα εξής: διάγνωση της εγκυμοσύνης σε γυναίκα με εξαρτηματική βλάβη, αδυναμία εξέτασης ή αποτυχία συγκατάθεσης για διενέργεια υπερηχογραφήματος, χειρουργική επέμβαση που εκτελέστηκε περισσότερες από 120 ημέρες της ημερομηνίας της υπερηχογραφικής εξέτασης. Η προκαθορισμένος χρόνος (όριο) των 120 ημερών χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να εξασφαλίσει ότι τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της βλάβης που ταξινομήθηκαν με βάση τα IOTA κριτήρια, δε θα άλλαζαν ουσιαστικά πριν τη χειρουργική επέμβαση (Valentin L et al 2001; Kaijser J, et al, 2013; Timmerman D, et al, 2005; Timmerman D, et al, 2008). Το τελικό αποτέλεσμα ήταν η ιστολογική διάγνωση των βλαβών που αφαιρέθηκαν χειρουργικά, αποτελώντας το gold standard. Τα ιστολογικά αποτελέσματα ταξινομήθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια βάσει των FIGO κατευθυντήριων γραμμών.

Αναδρομικά εφαρμόστηκαν τα υπερηχογραφικά μοντέλα LR1 και LR2 και συγκρίθηκαν με το μοντέλο RMI.

➤ Διακολπικό υπερηχογράφημα

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διακολπικό υπερηχογράφημα (TVS) μέσω ενός διαγνωτικού υπερήχου General Electric (GE) Voluson 730 και εν συνεχεία (αντικαταστάθηκε) μέσω ενός μηχανήματος υπερήχων εξοπλισμένο με υψηλής συχνότητας transvaginal probe (διακολπικό ηχοβολέα). (GE Voluson E6 high-end 3D and 4D OB/GYN ultrasound machine) που έχει τη δυνατότητα να απεικονίζει και να αποθηκεύει 2D, 3D και 4D εικόνες καθώς και power Doppler εικόνες.

Η υπερηχογραφική εξέταση διενεργήθηκε από έναν μη έμπειρο εξεταστή στη γυναικολογική υπερηχογραφία (επίπεδο I-II) (EFSUMB, 2006; RCR, 2012), και συμπληρωματικά, όπου χρειαζόταν από ένα έμπειρο εξεταστή γυναικολογικής υπερηχογραφίας επιπέδου 3 (level 3 examiner) (EFSUMB, 2006; RCR, 2012), εξειδικευμένου στα μοντέλα IOTA και τις IOTA μελέτες. Όλες οι υπερηχογραφικές εικόνες και τα videos που αντιστοιχούσαν στην κάθε ασθενή αποθηκεύονταν στη μνήμη του υπερηχογραφικού μηχανήματος, ώστε να χρησιμοποιηθούν μετέπειτα για την ανάλυση των λογισμικών μοντέλων.

Οι όροι και ορισμοί του IOTA group που χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των υπερηχογραφικών ευρημάτων ήταν βάσει δημοσιευμένων μελετών (Timmerman D, et al, 2000). Το διακολπικό υπερηχογράφημα χρησιμοποιήθηκε για να εξετάσει μεγάλες μάζες που δεν μπορούσαν να εκτιμηθούν σε όλο τους το μέγεθος μέσω του διακολπικού ηχοβολέα.

Εκτός από τη συλλογή υπερηχογραφικών χαρακτηριστικών και κλινικών μεταβλητών βάσει τυποποιημένου ερευνητικού πρωτοκόλλου (Timmerman D, et al, 2000; Timmerman D, et

al, 2005), ο εξεταστής υπερήχων ταξινομήσε προεγχειρητικά κάθε εξαρτηματική βλάβη ως καλοήγη ή κακοήγη σύμφωνα με την υποκειμενική αξιολόγηση (subjective assessment) ως:

- σίγουρα καλοήγη (certainly benign)
- πιθανώς καλοήγη (probably benign)
- μη ταξινομημένες (uncertain)
- πιθανώς κακοήγη (probably malignant)
- βεβαίως κακοήγη (certainly malignant)

Τα περισσότερα αποτελέσματα CA 125 δεν ήταν διαθέσιμα στον εξεταστή υπερήχων τη στιγμή της εξέτασης, αλλά ζητούνταν στον προεγχειρητικό έλεγχο (στα μορφώματα όπου απαιτούνταν από την υπερηχογραφική και κλινική εικόνα) και συμπληρώνονταν στο excel σε ειδική στήλη για το ορολογικό επίπεδο του μονοκλωνικού αντισώματος.

➤ Υπερηχογραφικά Μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν

- **Το μοντέλο LRI** περιλαμβάνει 12 μεταβλητές: ατομικό ιστορικό ωοθηκικού καρκίνου (1: yes=1, no=0), 2: ορμονική θεραπεία (2: yes=1, no=0), ηλικία της ασθενούς σε έτη, μέγιστη διάμετρο της βλάβης σε mm, αίσθημα πόνου κατά την εξέταση (5: yes=1, no=0), ασκίτης (6: yes=1, no=0), αγγείωση στην ενδοαυλική προσεκβολή (7: yes=1, no=0), παρουσία αμιγούς συμπαγούς όγκου (8: yes=1, no=0), μέγιστη διάμετρος συμπαγούς τμήματος σε mm μέχρι 50 mm, μη ομαλό εσωτερικό τοίχωμα κύστης (10: yes=1, no=0), παρουσία ακουστικής σκιάς (11: yes=1, no=0), μοντέλο της αγγείωσης (12: 1, 2, 3, και 4). Η εξίσωση

$$y = 1/(1 + e^{-z}),$$

όπου

$$z = -6.7468 + 1.5985 (1) - 0.9983 (2) + 0.0326 (3) + 0.00841 (4) - 0.8577 (5) + 1.5513 (6) + 1.1737 (7) + 0.9281 (8) + 0.0496 (9) + 1.1421 (10) - 2.3550 (11) + 0.4916 (12)$$

δίνει την πιθανότητα κακοήθειας της εξαρτηματικής μάζας.

- **Το μοντέλο LR2** περιλαμβάνει 6 μεταβλητές: ηλικία της ασθενούς σε έτη, ασκίτης (2: yes=1, no=0), αγγείωση στην ενδοαυλική προσεκβολή (3: yes=1, no=0), μέγιστη διάμετρος συμπαγούς τμήματος σε mm μέχρι 50 mm, μη ομαλό εσωτερικό τοίχωμα κύστης (5: yes=1, no=0), παρουσία ακουστικής σκιάς (6: yes=1, no=0). Η πιθανότητα κακοήθειας δίνεται από την εξίσωση

$$y = 1/(1 + e^{-z})$$

$$z = -5.3718 + 0.0354 (1) + 1.6159 (2) + 1.1768 (3) + 0.0697 (4) + 0.9586 (5) - 2.9486 (6).$$

- **RMI (Risk of Malignancy Index.** Αποτελεί το μοντέλο ταξινόμησης των ωοθηκικών μαζών που προτείνεται από το RCOG καθώς και συστήματα υγείας άλλων χωρών, της Βόρειας Ευρώπης κυρίως. Αποτελεί μαθηματικό μοντέλο το οποίο με προοδευτικά βήματα λογισμικής παλινδρόμησης κατέληξε στη δημιουργία μιας εξίσωσης, ενός γινομένου φυσικών αριθμών.

$$RMI = U \times M \times CA125$$

όπου U = μονάδες βαθμονόμησης που αντιστοιχούν σε υπερηχογραφικά δεδομένα (πολύχωρο μόρφωμα, παρουσία ενδοαυλικών προσεκβολών, αμφοτερόπλευρη εμφάνιση βλάβης, ασκίτης, ενδοκοιλιακές μεταστάσεις), M= μονάδες βαθμονόμησης που αντιστοιχούν στο ορμονικό περιβάλλον της γυναίκας (προεμμηνόπαυση / εμμηνόπαυση) και τέλος την απόλυτη τιμή της μέτρησης του δείκτη CA125 (U/mL) στην περιφερική κυκλοφορία της γυναίκας. Ως cutoff, με τη μεγαλύτερη στατιστική ασφάλεια, ορίστηκε ο αριθμός 200. Γινόμενο <200 υποδεικνύει πιθανή καλοήθεια της ωοθηκικής βλάβης, ενώ γινόμενο >200 ενεργοποιεί τους εξεταστές για πιθανή εξαρτηματική κακοήθεια. Αποτελεί σύστημα απλό τόσο σε ότι αφορά στην εξοικείωση του εξεταστή όσο και στην καθημερινή εφαρμογή χωρίς να απαιτεί απαραίτητα τη χρήση υπολογιστή. Παρουσιάζει όμως ευαισθησία γύρω στο 75-80% και εξειδίκευση 85-90% κατά προσέγγιση. Οι δείκτες αυτοί υποδεικνύουν πως μία στις πέντε γυναίκες με καρκίνο θα αντιμετωπισθεί ως ασθενής με καλοήγη πάθηση στην ωοθήκη και επομένως θα καταδικασθεί στη χειρότερη δυνατή πρόγνωση (Jacobs I, et al, 1990).

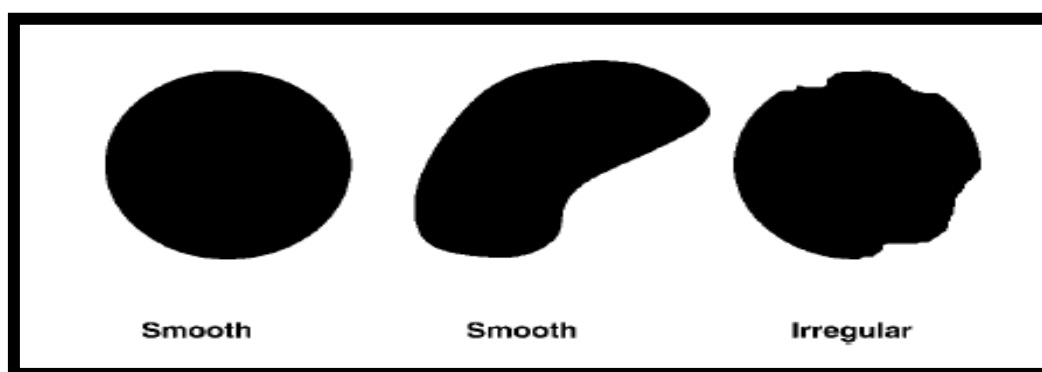
➤ Υπερηχογραφικοί όροι (ultrasonic terms)

Μια εξαρτηματική βλάβη είναι το τμήμα μιας ωοθήκης ή μια εξαρτηματική μάζα που κρίνεται από την εκτίμηση των υπερηχογραφικών εικόνων εάν συνάδει ή όχι με την φυσιολογική λειτουργία. Αυτή η κατάσταση μπορεί να προκύψει από την ύπαρξη παθολογικής μονόχωρης κύστης, που περιβάλλεται από φυσιολογικό ωοθηκικό στρώμα (normal looking ovary stroma) που περιέχει μερικά θυλάκια. Στην περίπτωση αυτή ολόκληρη η ωοθήκη που περιέχει την κύστη είναι η «ωοθήκη», ενώ η μονόχωρη κύστη είναι η «βλάβη». Το μέγεθος και των δύο δομών μετράται ανεξάρτητα, και η κύστη περιγράφεται ως « μονόχωρη » και όχι «μονόχωρη – συμπαγής» (βλέπε κατωτέρω την «ταξινόμηση»). Σε άλλες περιπτώσεις η βλάβη είναι ξεχωριστή από τις ωοθήκες (π.χ. υδρόσάλπιγγα). Και πάλι, το μέγεθος και των δύο ωοθηκών και της βλάβης μετράται ξεχωριστά. Σε ορισμένες περιπτώσεις το φυσιολογικό ωοθηκικό στρώμα δεν είναι ορατό. η βλάβη και οι ωοθήκες είναι μη καλά διακριτές και κατά συνέπεια το μέγεθος της βλάβης και των ωοθηκών θα είναι το ίδιο (Timmerman D, et al, 2000).

α. Τοίχωμα της ωοθηκικής βλάβης

Το τοίχωμα ενός κυστικού μορφώματος χαρακτηρίζεται ως ομαλό (smooth) ή μη ομαλό (irregular). Εάν υπάρχει κάποια προσεκβολή τότε το τοίχωμα χαρακτηρίζεται ως μη ομαλό εξ ορισμού. Το εξωτερικό τοίχωμα δε χρησιμοποιείται συνήθως. Στην περίπτωση μιας συμπαγούς βλάβης τότε το εξωτερικό περίβλημα του, μπορεί να χαρακτηριστεί ως ομαλό ή μη ομαλό. Οπότε εάν στο εσωτερικό τοίχωμα (inner wall) ενός κυστικού μορφώματος ή στο εξωτερικό περίβλημα μιας συμπαγούς βλάβης δεν υπάρχει ομαλότητα, τότε η βλάβη χαρακτηρίζεται ως *μη ομαλή (irregular)* (Timmerman D, et al, 2000)

Εικόνα 1: Το εσωτερικό τοίχωμα της κύστης σημειώνεται ως ομαλό ή ακανόνιστο (Timmerman D, et al, 2000)



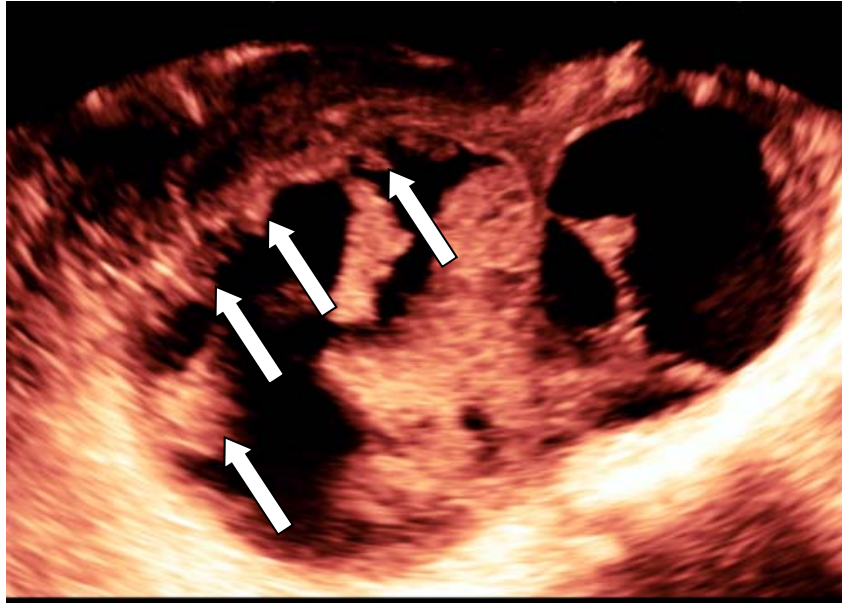
β. Συμπαγές τμήμα (solid part)

Ως συμπαγές τμήμα ορίζεται το τμήμα της βλάβης που χαρακτηρίζεται από αυξημένη ηχογένεια σε σχέση με το περιβάλλον στρώμα (solid component) (Timmerman D, et al, 2000).

γ. Συμπαγείς θηλώδεις προσεκβολές (papillary projections)

Είναι οι συμπαγείς προσεκβολές από το τοίχωμα της κυστικής βλάβης εντός της κοιλότητας αυτής μετρούμενες μεγαλύτερες ή ίσες από 3mm (Timmerman D, et al, 2000).

Εικόνα 2: Ωοθηκική βλάβη όπου απεικονίζονται οι ενδοαυλικές θηλώδεις προσεκβολές (εικόνα από το αρχείο της διδακτορικής διατριβής)

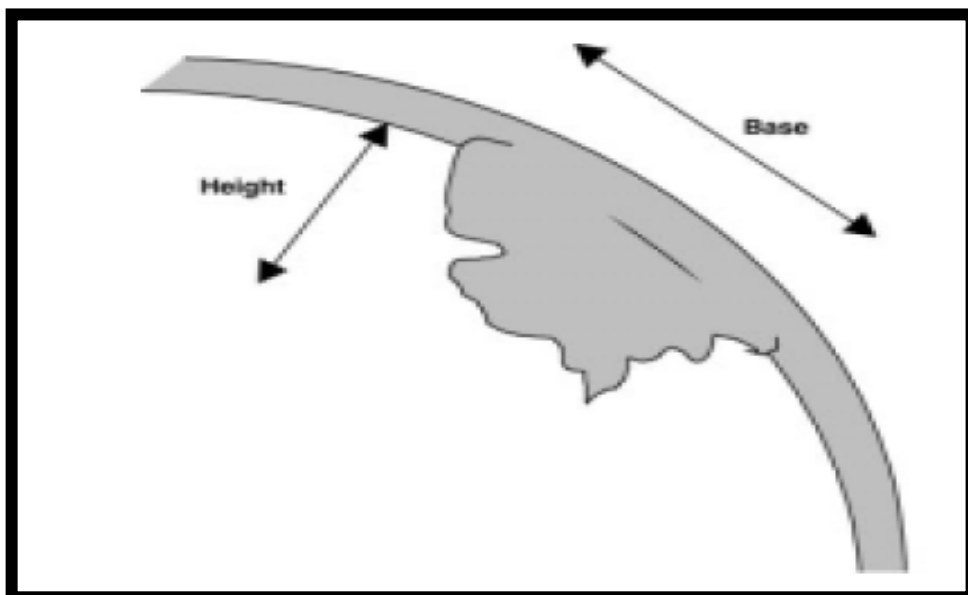


δ. διάφραγμα (septae/septum)

Ως πλήρες διάφραγμα (complete septae) ορίζεται ως το λεπτό νήμα από ιστό που διασχίζει το εσωτερικό μιας κυστικής βλάβης από το ένα άκρο του τοιχώματος αντιδιαμετρικά έως το άλλο άκρο.

Ως ατελές διάφραγμα (incomplete septae) (που αποτελεί κύριο υπερηχογραφικό χαρακτηριστικό στην υδρόσάλπιγγα), ορίζεται το λεπτό νήμα ιστού που διατρέχει το εσωτερικό της κυστικής βλάβης από το ένα άκρο του τοιχώματος στο άλλο, αλλά δεν είναι πλήρες στην υπερηχογραφική απεικόνιση (Timmerman D, et al, 2000).

Εικόνα 3: μέτρηση της θηλοειδούς προσεκβολής από τη βάση της, καθώς εξέρχει εντός της κοιλότητας της κύστης (Timmerman D, et al, 2000)

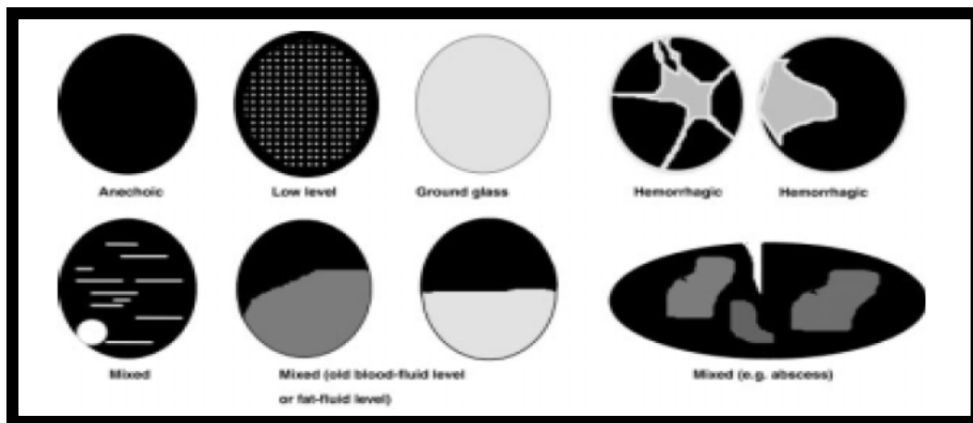


ε. ηχογένεια του κυστικής βλάβης

Το κυρίαρχο χαρακτηριστικό μιας *κυστικής βλάβης* περιγράφεται ως:

- ανηχοικό (μαύρο) – black- anechoic
- χαμηλής ηχογένειας (low level) (όπως βλέπουμε στις βλεννώδεις βλάβες ή παρόμοια απεικόνιση με το αμνιακό υγρό),
- ηχογένεια θολής υάλου (όπως παρατηρείται στις ενδομητριοσικές κύστες), με ομοιογενώς διασκορπισμένα ηχογενή κυστικά συστατικά,
- αιμορραγικό με εσωτερικά νημάτια σαν ινώδεις κλώνους να διατρέχουν το εσωτερικό της (αποκαλείται και star- shaped (δίκτην άστρου- αστεροειδής)
- μεικτή ηχογένεια, όπως στην περίπτωση των τερατωμάτων (Timmerman D, et al, 2000)

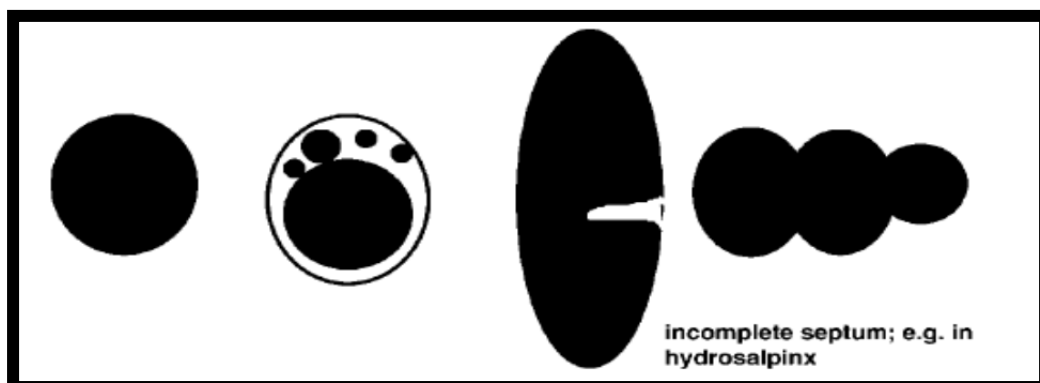
Εικόνα 4: είδη της ηχογένειας μιας κυστικής ωοθηκικής βλάβης (Timmerman D, et al, 2000)



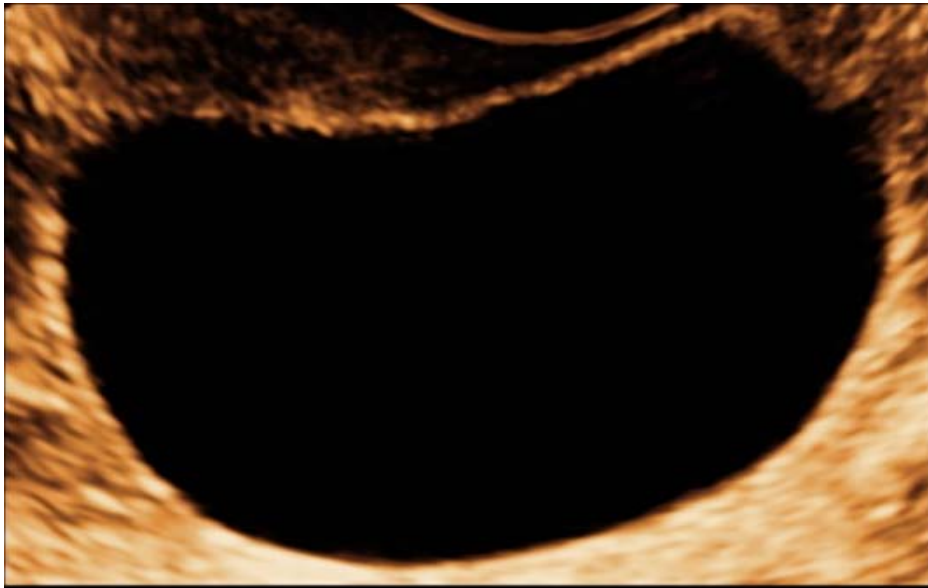
στ. Ποιοτική κατηγοριοποίηση της βλάβης

1. Μονόχωρες κυστικές βλάβες

Εικόνα 5: παραδείγματα μονόχωρης κύστης. Μονόχωρη κύστη είναι η κύστη χωρίς την παρουσία διαφράγματος, συμπαγούς τμήματος ή θηλοειδών προσεκβολών (Timmerman D, et al, 2000)

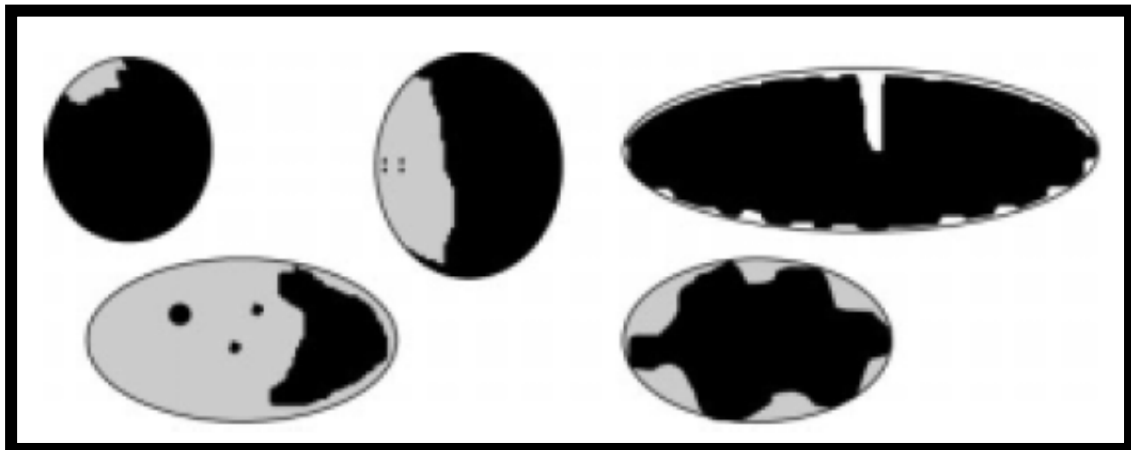


Εικόνα 6: μονόχωρο μόρφωμα (εικόνα από το αρχείο της διδακτορικής διατριβής)



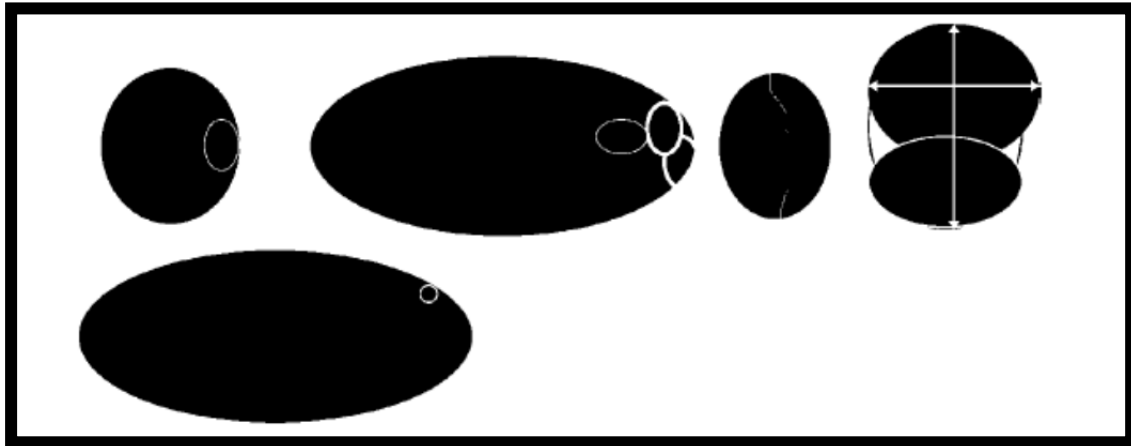
2. Μονόχωρες – συμπαγείς βλάβες

Εικόνα 7: Παραδείγματα μονόχωρων – κυστικών αλλοιώσεων ωοθήκης. Μια μονόχωρη- κυστική βλάβη ορίζεται ως η κυστική βλάβη που περιέχει ένα μετρήσιμο συμπαγές τμήμα ή τουλάχιστο μια θηλοειδή προσεκβολή. Εάν το συμπαγές τμήμα περιέχει πολύ μικρές κύστεις, τότε η βλάβη χαρακτηρίζεται και πάλι ως μονόχωρη- συμπαγής (Timmerman D, et al, 2000)



3. Πολύχωρες βλάβες

Εικόνα 8 : Παραδείγματα διαφορετικών τύπων πολύχωρων κύστεων. Μια πολύχωρη κύστη είναι μια κύστη με τουλάχιστον ένα διάφραγμα, αλλά χωρίς μετρήσιμες συμπαγείς συνιστώσες ή θηλώδεις προεξοχές. Η «αλλοίωση» μετράται στα επίπεδα που υποδεικνύονται από τα βέλη (Timmerman D, et al, 2000)

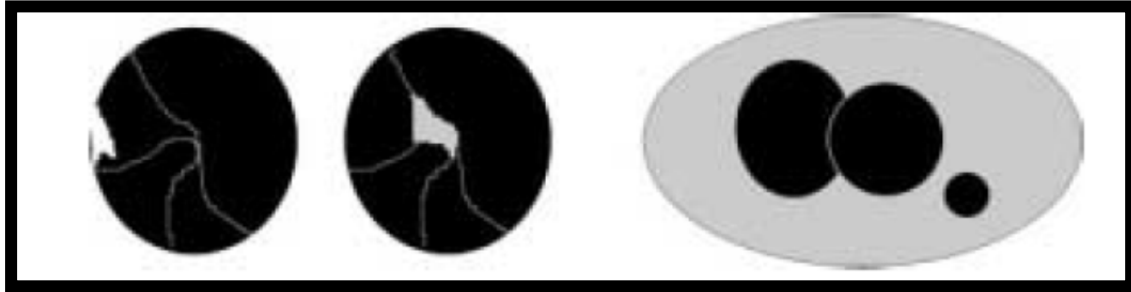


Εικόνα 9: ομαλό πολύχωρο μórφωμα ωοθήκης (εικόνα από το αρχείο της διδακτορικής διατριβής)

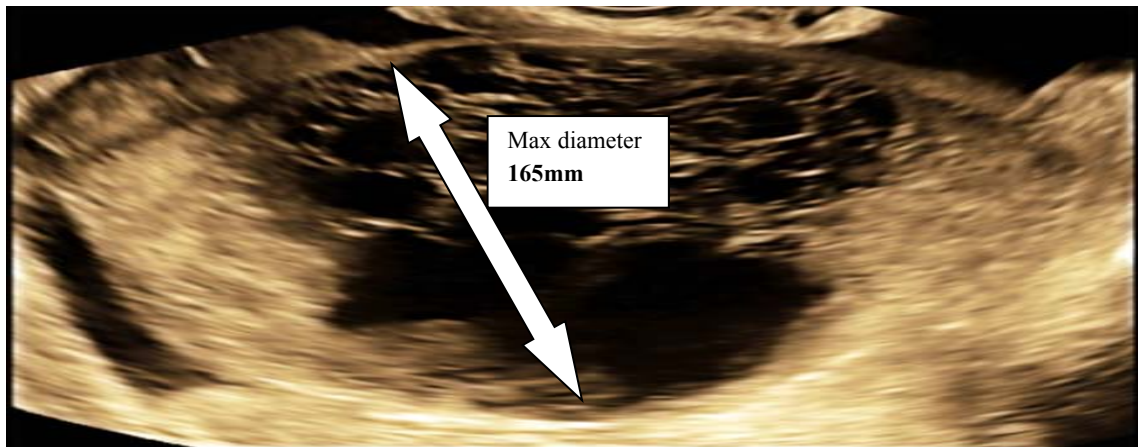


4. Πολύχωρες – συμπαγείς βλάβες

Εικόνα 10: Παραδείγματα διαφόρων τύπων πολύχωρων –συμπαγών κύστεων. Μια πολύχωρη – συμπαγής κύστη είναι μια πολύχωρη κύστη με μετρήσιμο συμπαγές συστατικό/τμήμα ή τουλάχιστον μία θηλοειδή δομή (συμπαγής όγκος με ακανόνιστο τοίχωμα κύστης) (Timmerman D, et al, 2000)

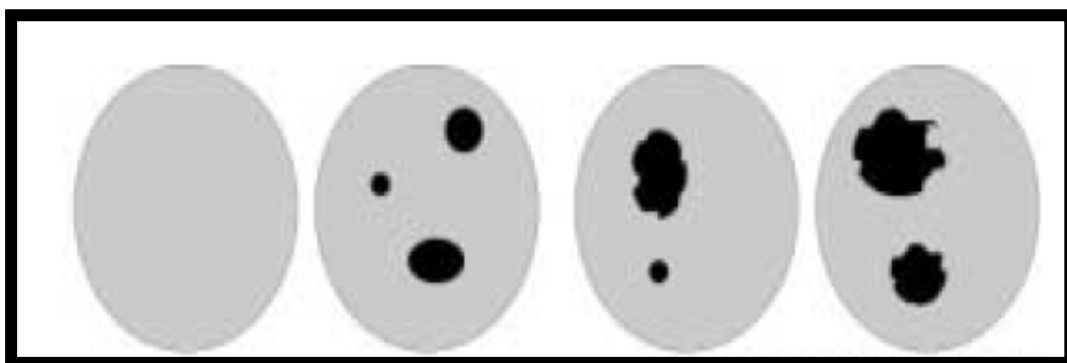


Εικόνα 11 : μη ομαλό πολύχωρο συμπαγές μόρφωμα με μέγιστη διάμετρο πάνω από 100 mm (εικόνα από το αρχείο της διδακτορικής διατριβής)

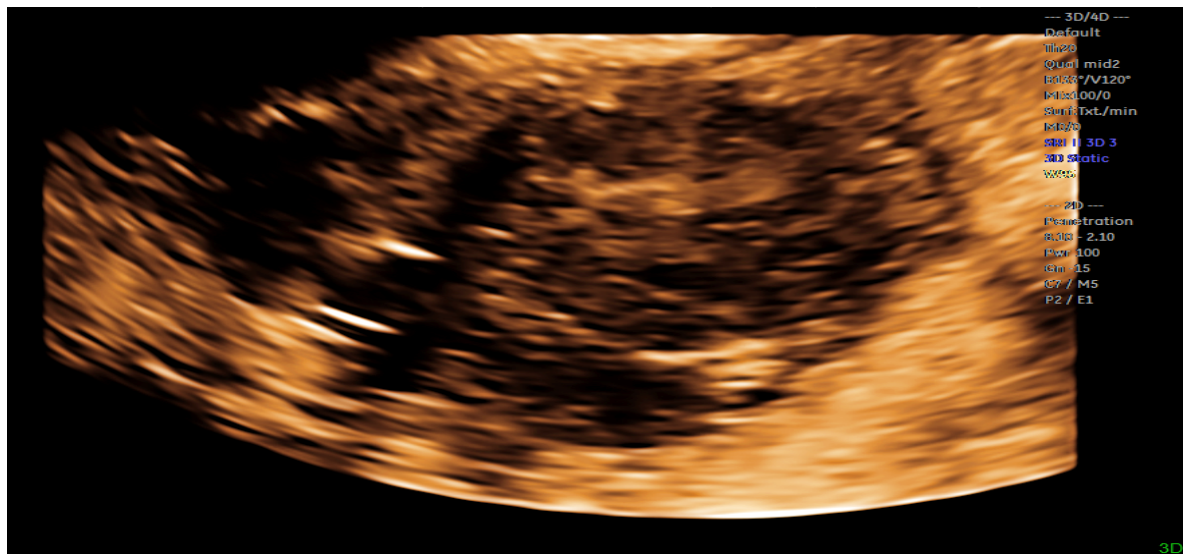


5. Συμπαγείς βλάβες

Εικόνα 12: Παραδείγματα διαφορετικών τύπων συμπαγών όγκων. Ένας συμπαγής όγκος είναι ένας όγκος όπου τα στερεά/ συμπαγή συστατικά καταλαμβάνουν το 80% ή περισσότερο του όγκου όταν αξιολογούνται σε ένα δισδιάστατο τμήμα. Ένας συμπαγής όγκος μπορεί να περιέχει θηλώδεις προσεκβολές που προεξέχουν σε εσωτερικές μικρές κύστεις. (Timmerman D, et al, 2000)



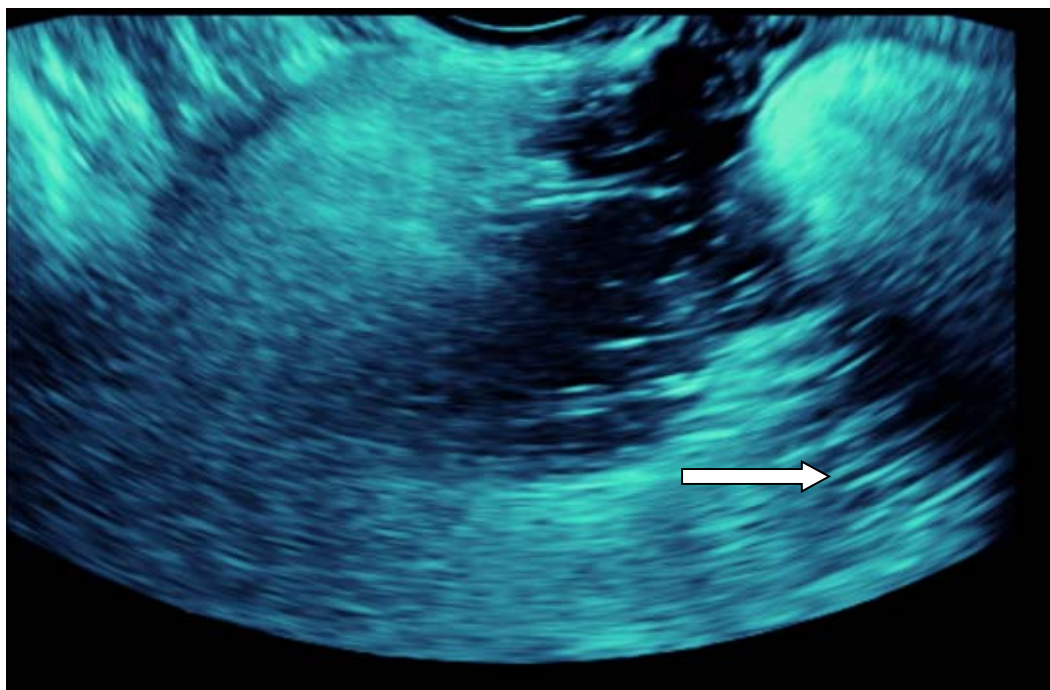
Εικόνα 13: μη ομαλό συμπαγές μórφωμα ωοθήκης (εικόνα από το αρχείο της διδακτορικής διατριβής)



ζ. ακουστική σκιά (acoustic shadow)

Η παρουσία ακουστικών σκιών, που ορίζονται ως απώλεια ακουστικής ηχούς πίσω από μια δομή απορρόφησης του ήχου.

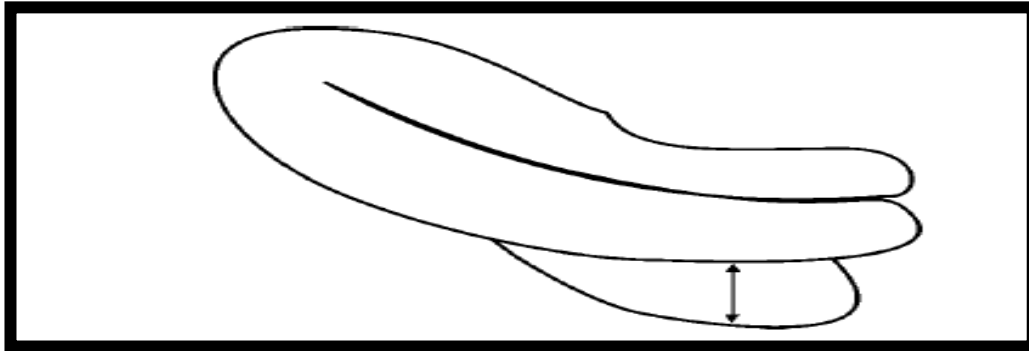
Εικόνα 14: ώριμο τεράτωμα με παρουσία ακουστικής σκιάς (αρχείο διδακτορικής διατριβής)



η. ασκίτης και συλλογή υγρού στο δουλάσσειο χώρο

Ο ασκίτης ορίζεται ως υγρό έξω από το χώρο του Douglas και καταγράφεται ως παρών ή απουσιάζει (present or absent)

Εικόνα 15: παράδειγμα μέτρησης του υγρού στο δουλάσσειο χώρο (Timmerman D, et al, 2000)



Εικόνα 16: παρουσία ασκτικής συλλογής (από το αρχείο της διδακτορικής διατριβής)

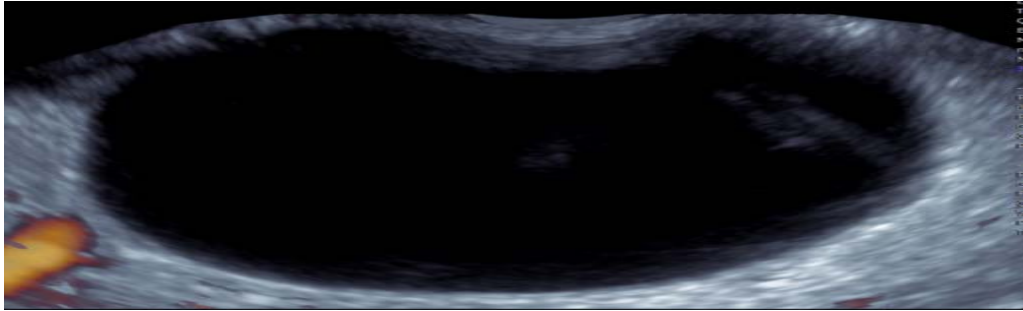


θ. color score

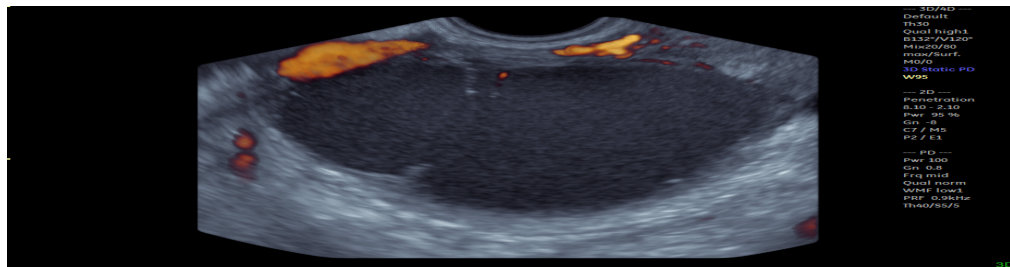
Εάν γίνει μια υποκειμενική ποσοτική εκτίμηση της ροής, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι ακόλουθοι τρόποι για να περιγράψουμε την ποσότητα της ροής αίματος (περιοχή και κλίμακα χρώματος) εντός των διαφραγμάτων, των τοιχωμάτων των κύστεων ή των συμπαγών όγκων:

- μία βαθμολογία 1 (color score 1) δίδεται όταν δεν υπάρχει ροή αίματος στη βλάβη
- ένα σκορ 2 (color score 2) δίδεται όταν μπορεί να ανιχνευθεί μόνο η ελάχιστη ροή.
- μια βαθμολογία 3 (color score 3) δίδεται όταν υπάρχει αυξημένη ροή και
- μια βαθμολογία 4 (color score 4) δίδεται όταν η εξαρτηματική μάζα έχει εκσεσημασμένη αγγείωση (excessive vascularity) (Timmerman D, et al 1999).

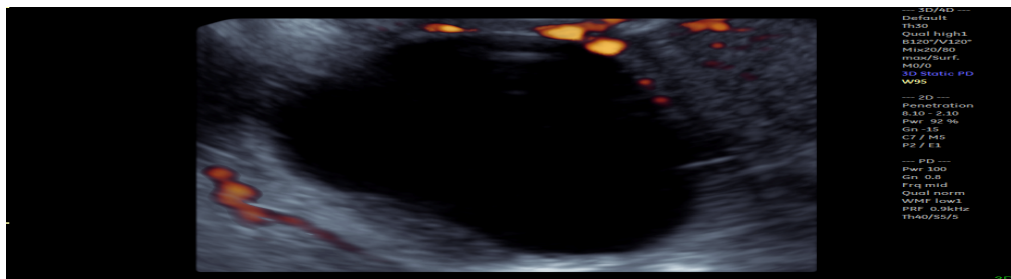
Εικόνα 17: απουσία αγγείωσης (color score 1) (αρχείο διδακτορικής διατριβής)



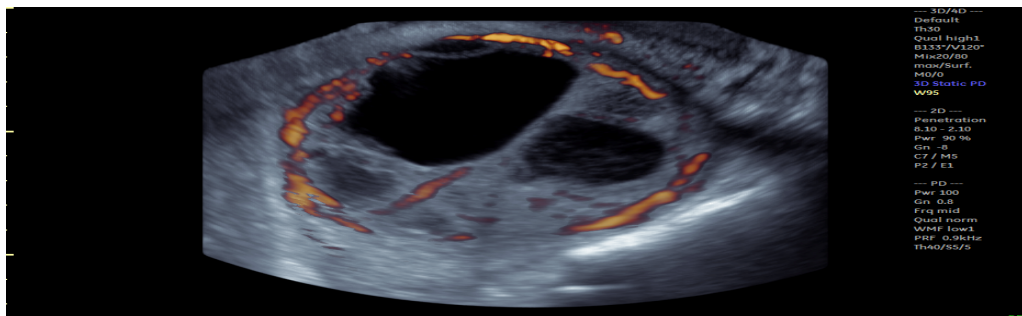
Εικόνα 18: ελάχιστη αγγείωση (αρχείο διδακτορικής διατριβής)



Εικόνα 19: μέτρια αγγείωση (color score 3) (αρχείο διδακτορικής διατριβής)



Εικόνα 20: εκσεσημασμένη αγγείωση (color score 4) (αρχείο διδακτορικής διατριβής)



Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των 1032 ασθενών του δείγματος περιλαμβάνει περιγραφική και συμπερασματολογική στατιστική των μετρήσεών τους. Για την περιγραφική παρουσίαση των συνεχών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν μέτρα θέσης και μέτρα βαθμού διασποράς. Οι μεταβλητές αυτές παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση (SD). Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται σαν απόλυτες και σχετικές (%) συχνότητες.

Για κάθε ασθενή υπολογίστηκαν οι αντίστοιχες τιμές των 3 μεθόδων εκτίμησης υπό σύγκριση: αυτή από το λογισμικό μοντέλο παλινδρόμησης LR1, από το λογισμικό μοντέλο παλινδρόμησης LR2 και ο δείκτης Risk of Malignancy Index (RMI). Οι εκτιμήσεις των λογισμικών μοντέλων LR1 και LR2 που υπολογίζουν την πιθανότητα η κάθε ασθενής να έχει κακοήγη όγκο κατηγοριοποιήθηκαν σε 1 (παρουσία κακοήγη όγκου) αν η αντίστοιχη πιθανότητα ήταν μεγαλύτερη ή ίση του 0,10, ή σε 0 (απουσία κακοήγη όγκου) αν η αντίστοιχη πιθανότητα ήταν μικρότερη του 0,10. Αντίστοιχα, ο δείκτης Risk of Malignancy Index (RMI) κατηγοριοποιήθηκε σε 1 (παρουσία κακοήγη όγκου) αν η αντίστοιχη τιμή του RMI ήταν μεγαλύτερη ή ίση του 200, ή σε 0 (απουσία κακοήγη όγκου) αν η αντίστοιχη τιμή ήταν μικρότερη του 200. Έτσι, για κάθε ασθενή είχαμε 3 εκτιμήσεις σχετικά με το αν έχει ή όχι κακοήθεια, μια από κάθε μοντέλο. Στη συνέχεια, οι εκτιμήσεις αυτές συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα αποτελέσματα από την ιστολογική εξέταση σχετικά με το αν η ασθενής είχε ή όχι κακοήγη όγκο. Από τις συγκρίσεις αυτές υπολογίστηκαν οι διάφοροι δείκτες αξιολόγησης των διαγνωστικών μεθόδων: ευαισθησία, ειδικότητα, LR+ (θετικός λόγος πιθανοφάνειας), LR- (αρνητικός λόγος πιθανοφάνειας), διαγνωστικό O.R. (σχετικός λόγος πιθανοτήτων), θετική προγνωστική αξία και αρνητική προγνωστική αξία. Για καθένα από τους παραπάνω αναφερόμενους δείκτες αξιολόγησης υπολογίστηκε και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του (95% Δ.Ε.). Επιπλέον, για κάθε μια από τις 3 μεθόδους εκτίμησης κατασκευάστηκαν οι καμπύλες ROC (Receiver Operating Characteristic Curve). Οι καμπύλες αυτές παρουσιάζουν πως μεταβάλλεται η ευαισθησία όταν αλλάζει η ειδικότητα. Τέλος, για κάθε καμπύλη υπολογίστηκε η αντίστοιχη περιοχή κάτω από την ROC καμπύλη (area under the ROC curve), το 95% Δ.Ε. αυτής καθώς και το αντίστοιχο p-value (με βάση τη μηδενική υπόθεση ότι η αντίστοιχη περιοχή κάτω από την καμπύλη είναι ίση με 0,500).

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα IBM SPSS v. 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Ως επίπεδο αναφοράς χρησιμοποιήθηκε το 0,05: κάθε έλεγχος με p-value<0,05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικός.

Αποτελέσματα

Η μέση τιμή της ηλικίας των 1032 ασθενών είναι $43,5 \pm 16,0$ έτη (Πίνακας 1). Όπως παρουσιάζεται και στον Πίνακα 2, η πλειοψηφία των γυναικών ανήκουν στις ηλικιακές ομάδες 30-40 ετών (24,2%) και 40-50 ετών (23,9%), ενώ υπάρχουν γυναίκες από 13 έως 92 ετών. Από τις γυναίκες αυτές, οι 744 (72,1%) ήταν προεμμηνοπαυσιακές, ενώ οι υπόλοιπες 288 (27,9%) ήταν μετεμμηνοπαυσιακές (Πίνακας 2). Μικρή μειοψηφία των ασθενών (62 γυναίκες (6,0%)) παρουσίαζε αμιγώς συμπαγές όγκο, ενώ καμία ασθενής δεν είχε ιστορικό ωοθηκικού καρκίνου.

Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει τα αποτελέσματα των 3 μεθόδων αναφορικά με την ταξινόμηση των περιστατικών αυτών (κακοήθης – μη κακοήθης όγκος). Όπως φαίνεται, το λογισμικό μοντέλο LR1 κατηγοριοποίησε 118 ασθενείς σαν περιστατικά με κακοήθεια, το λογισμικό μοντέλο LR2 κατηγοριοποίησε 123 ασθενείς, ενώ τέλος ο RMI κατηγοριοποίησε μόνο 60 περιστατικά. Αξίζει να σημειωθεί ότι λόγω ελλειπουσών τιμών στην παράμετρο ca125, ο δείκτης ταξινόμησης RMI ήταν δυνατόν να υπολογιστεί μόνο σε 455 ασθενείς, με αποτέλεσμα να μην έχει εκτιμηθεί στις υπόλοιπες 577 ασθενείς. Αντίστοιχα, η ιστολογική εξέταση ανέδειξε 240 περιστατικά κακοήθειας (Πίνακας 3). Συγκεκριμένα, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 4, η πλειοψηφία των μορφωμάτων σύμφωνα με την ιστολογική εξέταση αφορούσε ενδομητρίωματα (20,2%), ώριμα κυστικά τερατώματα (13,4%), απλές κύστες (13,3%), βλεννώδη κυσταδενώματα (6,1%) κ.α.

Αναφορικά με τα αποτελέσματα της ιστολογικής εξέτασης σε σχέση με την υποκειμενική εκτίμηση (Πίνακας 5): στο 91,7% των περιπτώσεων η υποκειμενική εξέταση ορθά εντόπισε ένα καλοήγη όγκο (μάλλον καλοήθης - καλοήθης όγκος). Αντίστοιχα, στο 70,7% των περιπτώσεων η υποκειμενική εξέταση εντόπισε ένα κακοήγη όγκο. Στην περίπτωση του κακοήγη όγκου η υποκειμενική εξέταση είχε αυξημένα ποσοστά στα αβέβαια αποτελέσματα (19,8%).

Οι Πίνακες 8, 9 και 10 παρουσιάζουν τα αποτελέσματα της διαξονικής ταξινόμησης κάθε μιας από τις 3 μεθόδους σε σχέση με τα αποτελέσματα της ιστολογικής εξέτασης. Συγκεκριμένα, όπως βλέπουμε στον Πίνακα 8 το λογισμικό μοντέλο LR1 συμφωνεί με τα αποτελέσματα της ιστολογικής εξέτασης σε 577 μη-κακοήθεις όγκους και σε 86 κακοήθεις όγκους. Οπότε, συνολικά έχουμε συμφωνία στο 83,7% των περιπτώσεων. Αντίθετα, διαφωνούν σε 99 περιστατικά τα οποία η ιστολογική εξέταση κατέταξε ως μη-κακοήγη ενώ το LR1 κατέταξε ως κακοήγη, και σε 30 περιστατικά που η ιστολογική εξέταση κατέταξε στα κακοήγη ενώ το μοντέλο LR1 δε συμφωνούσε. Οπότε, η συνολική διαφωνία ανέρχεται στο 16,3% των περιπτώσεων.

Όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 9 το λογισμικό μοντέλο LR2 συμφωνεί με τα αποτελέσματα της ιστολογικής εξέτασης σε 578 μη-κακοήθεις όγκους και σε 84 κακοήθεις

όγκους. Οπότε, συνολικά έχουμε συμφωνία στο 83,6% των περιπτώσεων. Αντίθετα, διαφωνούν σε 98 περιστατικά τα οποία η ιστολογική εξέταση κατέταξε ως μη-κακοήγη ενώ το LR2 κατέταξε ως κακοήγη, και σε 32 περιστατικά που η ιστολογική εξέταση κατέταξε στα κακοήγη ενώ το μοντέλο LR2 δε συμφωνούσε. Οπότε, η συνολική διαφωνία ανέρχεται στο 16,4% των περιπτώσεων.

Αντίστοιχα, όπως παρουσιάζεται και στον Πίνακα 10, τα αποτελέσματα της κατηγοριοποίησης του δείκτη RMI συμφωνούν με τα αποτελέσματα της ιστολογικής εξέτασης σε 311 μη-κακοήγεις όγκους και σε 44 κακοήγεις όγκους. Οπότε, συνολικά έχουμε συμφωνία στο 91,0% των περιπτώσεων. Αντίθετα, διαφωνούν σε 13 περιστατικά τα οποία η ιστολογική εξέταση κατέταξε ως μη-κακοήγη ενώ ο δείκτης RMI κατέταξε ως κακοήγη, και σε 22 περιστατικά που η ιστολογική εξέταση κατέταξε στα κακοήγη ενώ ο δείκτης RMI δε συμφωνούσε. Οπότε, η συνολική διαφωνία ανέρχεται στο 9,0% των περιπτώσεων.

Ο Πίνακας 14 παρουσιάζει τα αποτελέσματα αναφορικά με τους δείκτες αξιολόγησης των 3 μοντέλων ταξινόμησης.

Σχετικά με το θετικό λόγο πιθανοφάνειας (δηλαδή την πιθανότητα ένα άτομο που έχει κακοήθεια να βρεθεί από τον αντίστοιχο δείκτη θετικό διαιρεμένη με την πιθανότητα ένα άτομο που δεν έχει κακοήθεια να βρεθεί από τον αντίστοιχο δείκτη θετικό), τα λογισμικά μοντέλα LR1 και LR2 εμφανίζουν τιμές της τάξης του 5,062 και 4,995 αντίστοιχα, ενώ ο δείκτης RMI παρουσιάζει τιμή πολύ υψηλότερη και ίση με 16,615. Οπότε, εδώ τα πάει πολύ καλύτερα ο δείκτης RMI. Αναφορικά με τον αρνητικό λόγο πιθανοφάνειας (δηλαδή την πιθανότητα ένα άτομο που έχει κακοήθεια να βρεθεί από τον αντίστοιχο δείκτη αρνητικό/υγιές διαιρεμένη με την πιθανότητα ένα άτομο που δεν έχει κακοήθεια να βρεθεί από τον αντίστοιχο δείκτη αρνητικό), τα λογισμικά μοντέλα LR1 και LR2 εμφανίζουν τιμές της τάξης του 0,303 και 0,323 αντίστοιχα, ενώ ο δείκτης RMI παρουσιάζει τιμή 0,347. Σχετικά με το διαγνωστικό O.R. (ο λόγος δηλαδή της πιθανότητας ένα τεστ να είναι θετικό αν η ασθενής έχει κακοήθεια προς την πιθανότητα ένα τεστ να είναι θετικό αν η ασθενής δεν έχει κακοήγη όγκο), αυτό παίρνει τιμές 16,7, 15,5 και 47,8 για τους δείκτες ταξινόμησης LR1, LR2 και RMI αντίστοιχα. Να σημειωθεί ότι τιμές μεγαλύτερες του 1 κρίνονται ικανοποιητικές και όσο μεγαλύτερη είναι τιμή του διαγνωστικού O.R., τόσο καλύτερη είναι η συμπεριφορά του αντίστοιχου διαγνωστικού ελέγχου. Σχετικά με τη θετική προγνωστική αξία (η πιθανότητα που έχει ένα άτομο να πάσχει από τη νόσο όταν η αντίστοιχη δοκιμασία είναι θετική), ο δείκτης RMI είχε πάλι την ψηλότερη τιμή 77,2%, με τα λογισμικά μοντέλα LR1 και LR2 να παρουσιάζουν τιμές της τάξης 46,5% και 46,2% αντίστοιχα. Αναφορικά με την αρνητική διαγνωστική αξία (η πιθανότητα που έχει ένα άτομο να είναι υγιές όταν η δοκιμασία του είναι αρνητική), τα λογισμικά μοντέλα LR1 και LR2 είχαν τις υψηλότερες τιμές (99,1% και 94,8%, αντίστοιχα), ενώ ο δείκτης RMI είχε τιμή 93,4%. Τέλος, αναφορικά με την περιοχή κάτω από την ROC καμπύλη (area under the ROC curve), οι 3 δείκτες

αξιολόγησης είχαν παρόμοια αποτελέσματα, με τα λογισμικά μοντέλα LR1 και LR2 να παρουσιάζουν τιμές area under the ROC curve της τάξης του 88,6% και 83,9%, αντίστοιχα, ενώ ο δείκτης RMI είχε τιμή 86,9%.

Οι Πίνακες 15 και 16 παρουσιάζουν τα αποτελέσματα αναφορικά με τους δείκτες αξιολόγησης των 3 μοντέλων ταξινόμησης για τις προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αντίστοιχα. Όσον αφορά τις προεμμηνοπαυσιακές (Πίνακας 15) σχετικά με την ευαισθησία έχουμε την ίδια εικόνα που είχαμε και για όλες τις γυναίκες: δηλαδή, τα λογισμικά μοντέλα LR1 και LR2 παρουσιάζουν τα καλύτερα αποτελέσματα με τιμές ευαισθησίας 70,6% και 68,6% αντίστοιχα. Ο δείκτης RMI έχει ακόμα χαμηλότερα αποτελέσματα, με ευαισθησία 52,0%. Αναφορικά με την ειδικότητα (δηλαδή, το ποσοστό των ασθενών που έχουν αρνητική την εν λόγω δοκιμασία από αυτούς που δεν νοσούν), ο δείκτης RMI είχε τα καλύτερα αποτελέσματα, με τιμή 97,4%. Τα λογισμικά μοντέλα LR1 και LR2 είχαν επίσης πολύ υψηλές τιμές, της τάξης του 87,6% και 87,3% αντίστοιχα. Και στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τα λογισμικά μοντέλα LR1 και LR2 μοιάζουν να είναι περισσότερο ικανά διαγνωστικά ώστε να εφαρμοσθούν στην καθημερινή κλινική πράξη σε σχέση με το δείκτη RMI, μιας και έχουν πολύ καλύτερη ευαισθησία από το δείκτη RMI, και αρκετά καλή ειδικότητα. Σχετικά με το θετικό λόγο πιθανοφάνειας (δηλαδή την πιθανότητα ένα άτομο που έχει κακοήθεια να βρεθεί από τον αντίστοιχο δείκτη θετικό διαιρεμένη με την πιθανότητα ένα άτομο που δεν έχει κακοήθεια να βρεθεί από τον αντίστοιχο δείκτη θετικό), τα λογισμικά μοντέλα LR1 και LR2 εμφανίζουν τιμές της τάξης του 5,715 και 5,383 αντίστοιχα, ενώ ο δείκτης RMI παρουσιάζει τιμή πολύ υψηλότερη και ίση με 20,280. Οπότε, και στις προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς τα πάει πολύ καλύτερα ο δείκτης RMI στην συγκεκριμένη κατηγορία. Αναφορικά με τον αρνητικό λόγο πιθανοφάνειας (δηλαδή την πιθανότητα ένα άτομο που έχει κακοήθεια να βρεθεί από τον αντίστοιχο δείκτη αρνητικό/υγιές διαιρεμένη με την πιθανότητα ένα άτομο που δεν έχει κακοήθεια να βρεθεί από τον αντίστοιχο δείκτη αρνητικό), τα λογισμικά μοντέλα LR1 και LR2 εμφανίζουν τιμές της τάξης του 0,336 και 0,360 αντίστοιχα, ενώ ο δείκτης RMI παρουσιάζει τιμή κάπως υψηλότερη και ίση με 0,493. Σχετικά με το διαγνωστικό O.R. (ο λόγος δηλαδή της πιθανότητας ένα τεστ να είναι θετικό αν η ασθενής έχει κακοήθεια προς την πιθανότητα ένα τεστ να είναι θετικό αν η ασθενής δεν έχει κακοήθεια όγκο), αυτό παίρνει τιμές 17,0, 15,0 και 41,2 για τους δείκτες ταξινόμησης LR1, LR2 και RMI αντίστοιχα. Να σημειωθεί ότι τιμές μεγαλύτερες του 1 κρίνονται ικανοποιητικές και όσο μεγαλύτερη είναι τιμή του διαγνωστικού O.R., τόσο καλύτερη είναι η συμπεριφορά του αντίστοιχου διαγνωστικού ελέγχου. Σχετικά με τη θετική προγνωστική αξία, ο δείκτης RMI είχε πάλι την ψηλότερη τιμή 68,4% (αλλά αρκετά χαμηλότερη από την αντίστοιχη τιμή που είχαν όλες οι γυναίκες στον Πίνακα 14), με τα λογισμικά μοντέλα LR1 και LR2 να παρουσιάζουν τιμές της τάξης 36,7% και 35,4% αντίστοιχα. Αναφορικά με την αρνητική διαγνωστική αξία τα λογισμικά μοντέλα

LR1 και LR2 είχαν τις υψηλότερες τιμές (96,7% και 96,5%, αντίστοιχα), ενώ ο δείκτης RMI είχε αντίστοιχα υψηλή τιμή επίσης (95,0%). Τέλος, αναφορικά με την περιοχή κάτω από την ROC καμπύλη (area under the ROC curve), οι 3 δείκτες αξιολόγησης διέφεραν αρκετά στα αποτελέσματά τους, με τα λογισμικά μοντέλα LR1 και LR2 να παρουσιάζουν τιμές area under the ROC curve της τάξης του 87,8% και 81,0%, αντίστοιχα, ενώ ο δείκτης RMI είχε τιμή 78,8%. Όλες οι τιμές αυτές είναι στατιστικά σημαντικές.

Όσον αφορά τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Πίνακας 16) σχετικά με την ευαισθησία οι 3 δείκτες ταξινόμησης παρουσιάζουν παραπλήσιες τιμές: 76,9%, 75,4% και 75,6% αντίστοιχα για το LR1, LR2 και RMI. Αναφορικά με την ειδικότητα, ο δείκτης RMI είχε τα καλύτερα αποτελέσματα, με τιμή 82,2%. Τα λογισμικά μοντέλα LR1 και LR2 είχαν επίσης πολύ υψηλές τιμές, της τάξης του 78,7% και 80,5% αντίστοιχα. Οπότε στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ο δείκτης RMI δείχνει να τα πηγαίνει καλύτερα από τα λογισμικά μοντέλα LR1 και LR2, όσο αφορά τη διαγνωστική του αξία.

Σχετικά με το θετικό λόγο πιθανοφάνειας, τα λογισμικά μοντέλα LR1 και LR2 εμφανίζουν τιμές της τάξης του 3,617 και 3,858 αντίστοιχα, ενώ ο δείκτης RMI παρουσιάζει τιμή πολύ υψηλότερη και ίση με 9,721. Οπότε, και στις μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς τα πάει πολύ καλύτερα ο δείκτης RMI και στην συγκεκριμένη κατηγορία. Αναφορικά με τον αρνητικό λόγο πιθανοφάνειας (δηλαδή την πιθανότητα ένα άτομο που έχει κακοήθεια να βρεθεί από τον αντίστοιχο δείκτη αρνητικό/υγιές διαιρεμένη με την πιθανότητα ένα άτομο που δεν έχει κακοήθεια να βρεθεί από τον αντίστοιχο δείκτη αρνητικό), τα λογισμικά μοντέλα LR1 και LR2 εμφανίζουν τιμές της τάξης του 0,293 και 0,306 αντίστοιχα, ενώ ο δείκτης RMI παρουσιάζει τιμή ελαφρά χαμηλότερη και ίση με 0,264. Σχετικά με το διαγνωστικό O.R. (ο λόγος δηλαδή της πιθανότητας ένα τεστ να είναι θετικό αν η ασθενής έχει κακοήθεια προς την πιθανότητα ένα τεστ να είναι θετικό αν η ασθενής δεν έχει κακοήθεια όγκο), αυτό παίρνει τιμές 12,3, 12,6 και 36,8 για τους δείκτες ταξινόμησης LR1, LR2 και RMI αντίστοιχα. Σχετικά με τη θετική προγνωστική αξία, ο δείκτης RMI είχε πάλι την υψηλότερη τιμή 81,6%, με τα λογισμικά μοντέλα LR1 και LR2 να παρουσιάζουν τιμές της τάξης 57,5% και 59,0% αντίστοιχα. Αναφορικά με την αρνητική διαγνωστική αξία τα λογισμικά μοντέλα LR1 και LR2 είχαν τιμές 90,1% και 89,7%, αντίστοιχα, με τον δείκτη RMI να έχει παραπλήσια τιμή 89,2%. Τέλος, αναφορικά με την περιοχή κάτω από την ROC καμπύλη (area under the ROC curve), οι 3 δείκτες αξιολόγησης δεν διέφεραν αρκετά στα αποτελέσματά τους, με τα λογισμικά μοντέλα LR1 και LR2 να παρουσιάζουν τιμές area under the ROC curve της τάξης του 86,2% και 78,3%, αντίστοιχα, ενώ ο δείκτης RMI είχε τιμή 89,9%.

Πίνακας 1: Περιγραφικά στατιστικά για τις συνεχείς μεταβλητές

	N		Μέση τιμή	Διάμεσος	Τυπική απόκλιση	Ελάχιστο	Μέγιστο
	Έγκυρες παρατηρήσεις	Ελλείπουσες τιμές					
s-CA 125	455	577	133,15	16,30	668,46	1,00	11955,00
Ηλικία ασθενούς	1030	2	43,54	42,00	15,97	13,00	92,00
Μέγιστη διάμετρος της βλάβης (mm)	1032	0	50,29	44,00	27,04	0,00	282,00
Μέγιστη διάμετρος συμπαγούς τμήματος (mm) - μέχρι 50 mm	1032	0	2,90	0,00	11,24	0,00	50,00

Πίνακας 2: Κατανομή συχνότητων για τις κατηγορικές μεταβλητές

Μεταβλητή		Συχνότητα (%)
Κακοήθης όγκος (Αποτελέσματα ιστολογικής εξέτασης)	Όχι	676 (65,5)
	Ναι	116 (11,2)
	Ελλείπουσες τιμές	240 (23,3)
Εμμηνόπαυση	Προεμμηνοπαυσιακές	744 (72.1%)
	Μετεμμηνοπαυσιακές	288 (27.9%)
Ηλικιακή ομάδα	<=20	52 (5.0%)
	20<ηλικία<=30	185 (17.9%)
	30<ηλικία<=40	250 (24.2%)
	40<ηλικία<=50	247 (23.9%)
	50<ηλικία<=60	126 (12.2%)
	60<ηλικία<=70	89 (8.6%)
	70<ηλικία<=80	68 (6.6%)
	80<ηλικία	13 (1.3%)
Πολυκυστικός	Όχι	847 (82,1)
	Ναι	182 (17,6)
	Ελλείπουσες τιμές	3 (0,3)
Παρουσία αμιγούς συμπαγούς όγκου	Όχι	970 (94,0)
	Ναι	62 (6,0)
Αμφίπλευρος	Όχι	892 (86,4)
	Ναι	137 (13,3)
	Ελλείπουσες τιμές	3 (0,3)
Ασκήτης	Όχι	1024 (99,2)
	Ναι	8 (0,8)

Ενδοκοιλιακές μεταστάσεις	Όχι	973 (94,3)
	Ναι	56 (5,4)
	Ελλείπουσες τιμές	3 (0,3)
Ατομικό ιστορικό ωοθηκικού καρκίνου	Όχι	1032 (100,0)
	Ναι	0 (0,0)
Ορμονική θεραπεία	Όχι	997 (96,6)
	Ναι	35 (3,4)
Παρουσία πόνου κατά την εξέταση	Όχι	952 (92,2)
	Ναι	79 (7,7)
	Ελλείπουσες τιμές	1 (0,1)
Αγγείωση στην ενδοαυλική προεκβολή	0	1012 (98,1)
	1	4 (0,4)
	2	7 (0,7)
	3	5 (0,5)
	4	4 (0,4)
Μη ομαλό εσωτερικό τοίχωμα κύστης	Όχι	991 (96,0)
	Ναι	41 (4,0)
Παρουσία ακουστικής σκιάς	Όχι	990 (95,9)
	Ναι	42 (4,1)
Μοντέλο της αγγείωσης	0	753 (73,0)
	1	147 (14,2)
	2	98 (9,5)
	3	28 (2,7)
	4	6 (0,6)

Πίνακας 3: Κατανομή συχνοτήτων για τις εκτιμήσεις των μοντέλων ταξινόμησης, καθώς και για τα αποτελέσματα της ιστολογικής εξέτασης

Μεταβλητή		Συχνότητα (%)
Λογισμικό μοντέλο παλινδρόμησης LR1	Μη-κακοήθης όγκος	914 (88,6)
	Κακοήθης όγκος	118 (11,4)
Λογισμικό μοντέλο παλινδρόμησης LR2	Μη-κακοήθης όγκος	909 (88,1)
	Κακοήθης όγκος	123 (11,9)
Risk of Malignancy Index (RMI)	Μη-κακοήθης όγκος	395 (38,3)
	Κακοήθης όγκος	60 (5,8)
Αποτελέσματα ιστολογικής εξέτασης	Μη-κακοήθης όγκος	676 (65,5)
	Κακοήθης όγκος	116 (11,2)
	Ελλείπουσες τιμές	240 (23,3)

Πίνακας 4: Κατανομή συχνοτήτων αποτελεσμάτων της ιστολογικής εξέτασης

Είδη μορφωμάτων	Συχνότητα (%)
Abscess (TOA)	23 (2,9%)
Adult Granulosa cell tumor	5 (0,6%)
Atretic corpus luteum	5 (0,6%)
b cells lymphoma	1 (0,1%)
Benign lesion from adipose tissue	1 (0,1%)
Borderline mucinous carcinoma	7 (0,9%)
Borderline serous carcinoma	12 (1,5%)
Brenner tumor (benign)	6 (0,8%)
Brenner tumor (malignant)	1 (0,1%)
Clear cell Carcinoma	7 (0,9%)
Corpus luteum	4 (0,5%)
Morgagni cyst	2 (0,3%)
Cystic follicles	6 (0,8%)
Endometrioid adenoCarcinoma	12 (1,5%)
Endometrioma	161 (20,2%)
Fibroma	15 (1,9%)
Fibrothecoma	5 (0,6%)
Functional cyst	12 (1,5%)
Granulosa cell tumour	1 (0,1%)
Haemorrhagic corpus luteum	4 (0,6%)
Hydrosalpinx	22 (2,8%)
Immature teratoma	2 (0,3%)
Krukenberg tumor	2 (0,3%)
Leydig cell tumor	1 (0,1%)
Mature cystic teratoma	106 (13,4%)
Mesenteric serous cyst	2 (0,3%)
Metastatic adult type granulosa cell carcinoma	1 (0,1%)
Metastatic adenocarcinoma from gastrointestinal	1 (0,1%)
Metastatic cervical adenocarcinoma	1 (0,1%)
Metastatic endometrioid adenoCarcinoma from endometrium	1 (0,1%)
Metastatic malignant tumor	11 (1,3%)
Mucinous adenocarcinoma	4 (0,5%)
Mucinous borderline tumour	1 (0,1%)
Mucinous cystadenocarcinoma	3 (0,4%)
Mucinous cystadenofibroma	2 (0,3%)
Mucinous cystadenoma	48 (6,1%)
Non hodgkin lymphoma	1 (0,1%)
Paraovarian cyst	4 (0,6%)
Parasalpingeal cyst	20 (2,5%)
Peritoneal cyst	6 (0,8%)
Pyosalpinx	1 (0,1%)
Salpingitis	22 (2,8%)
Serous simple cyst	105 (13,3%)
Serous cystadenofibroma	18 (2,3%)
Serous cystadenoma	67 (8,4%)

Serous papillary cystadenoma	2 (0,3%)
Serous-papillary adeno Carcinoma	3 (0,4%)
Sertoli cell tumor	1 (0,1%)
Serous adenocarcinoma	41 (5,2%)
Struma ovarii tumor	1 (0,1%)
Thecoma	2 (0,3%)
Uterine leiomyoma	3 (0, 4%)
Subserous adenomyoma	1 (0,1%)
Normal (without findings)	2 (0,3%)
Endometrial endometrioid adenocarcinoma without ovarian invasion	1 (0, 1%)

Πίνακας 5: Κατανομή συχνοτήτων της υποκειμενικής εκτίμησης της κατάστασης των ασθενών

Υποκειμενική εκτίμηση	Συχνότητα (%)
Κακοήθης όγκος	63 (6,1%)
Μάλλον κακοήθης όγκος	47 (4,6%)
Μάλλον καλοήθης όγκος	324 (31,4%)
Καλοήθης όγκος	510 (49,4%)
Αβέβαια αποτελέσματα	85 (8,2%)

Πίνακας 6: Κατανομή συχνοτήτων της τελικής έκβασης για κάθε ασθενή

Τελική έκβαση	Συχνότητα (%)
Cyst spontaneously resolved	40 (3,8%)
Lost to follow up	70 (6,8%)
Θάνατος ασθενή	7 (0,7%)
Απόσυρση ασθενή από τη μελέτη	4 (0,4%)
Χειρουργική επέμβαση	799 (77,4%)
Συντηρητική αντιμετώπιση με follow up	40(3,9%)
Συντηρητική αντιμετώπιση χωρίς follow up	60(5,8%)
Εγκυμοσύνη	3(0,3%)
Χειρουργική επέμβαση >120 μέρες	9 (0,9%)

Πίνακας 7: Διαξονική ταξινόμηση της υποκειμενικής εκτίμησης της κατάστασης των ασθενών και των αποτελεσμάτων της ιστολογικής εξέτασης

Αποτελέσματα ιστολογικής εξέτασης		Υποκειμενική εκτίμηση				Αβέβαια αποτελέσματα	Σύνολο
		Κακοήθης όγκος	Μάλλον κακοήθης όγκος	Μάλλον καλοήθης όγκος	Καλοήθης όγκος		
	Καλοήθης όγκος	5 (0,7%)	8 (1,2%)	291 (43,0%)	329 (48,7%)	43 (6,4%)	676 (100,0%)
	Κακοήθης όγκος	50 (43,1%)	32 (27,6%)	8 (6%)	3 (2,6%)	23 (19,8%)	116 (100,0%)
Σύνολο		55 (6,9%)	40 (5,1%)	299 (37,8%)	332 (41,9%)	66 (8,3%)	792 (100,0%)

Πίνακας 8: Διαξονική ταξινόμηση της εκτίμησης του λογισμικού μοντέλου παλινδρόμησης LR1 και των αποτελεσμάτων της ιστολογικής εξέτασης

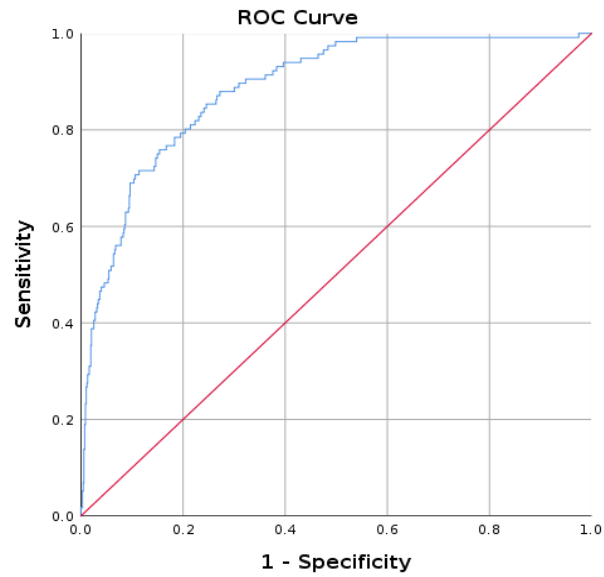
		Εκτίμηση του λογισμικού μοντέλου παλινδρόμησης LR1		Σύνολο
Αποτελέσματα ιστολογικής εξέτασης		Μη – κακοήθης όγκος	Κακοήθης όγκος	
	Μη – κακοήθης όγκος	577 (85,4%)	99 (14,6%)	676 (100,0%)
	Κακοήθης όγκος	30 (25,9%)	86 (74,1%)	116 (100,0%)
Σύνολο		607 (76,6%)	185 (23,4%)	792 (100,0%)

Πίνακας 9: Διαξονική ταξινόμηση της εκτίμησης του λογισμικού μοντέλου παλινδρόμησης LR2 και των αποτελεσμάτων της ιστολογικής εξέτασης

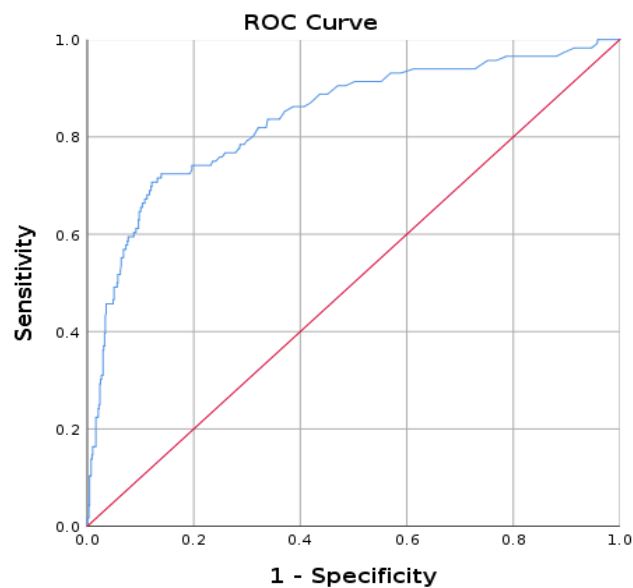
		Εκτίμηση του λογισμικού μοντέλου παλινδρόμησης LR2		Σύνολο
Αποτελέσματα ιστολογικής εξέτασης		Μη – κακοήθης όγκος	Κακοήθης όγκος	
	Μη – κακοήθης όγκος	578 (85,5%)	98 (14,5%)	676 (100,0%)
	Κακοήθης όγκος	32 (27,6%)	84 (72,4%)	116 (100,0%)
Σύνολο		610 (77,0%)	182 (23,0%)	792 (100,0%)

Πίνακας 10: Διαξονική ταξινόμηση της εκτίμησης του Risk of Malignancy Index (RMI) και των αποτελεσμάτων της ιστολογικής εξέτασης

		Εκτίμηση του Risk of Malignancy Index (RMI)		Σύνολο
Αποτελέσματα ιστολογικής εξέτασης		Μη – κακοήθης όγκος	Κακοήθης όγκος	
	Μη – κακοήθης όγκος	311 (96,0%)	13 (4,0%)	324 (100,0%)
	Κακοήθης όγκος	22 (33,3%)	44 (66,7%)	66 (100,0%)
Σύνολο		333 (85,4%)	57 (14,6%)	390 (100,0%)

Γράφημα 1: Καμπύλη ROC του λογισμικού μοντέλου παλινδρόμησης LR1**Πίνακας 11:** Αποτελέσματα της ανάλυσης area under the curve για το λογισμικό μοντέλο παλινδρόμησης LR1

Area Under the Curve				
Test Result Variable(s): Probability LR1				
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,886	0,016	<0,001	0,855	0,917
a. Under the nonparametric assumption				
b. Null hypothesis: true area = 0,5				

Γράφημα 2: Καμπύλη ROC του λογισμικού μοντέλου παλινδρόμησης LR2

Diagonal segments are produced by ties.

Πίνακας 12: Αποτελέσματα της ανάλυσης area under the curve για το λογισμικό μοντέλο παλινδρόμησης LR2

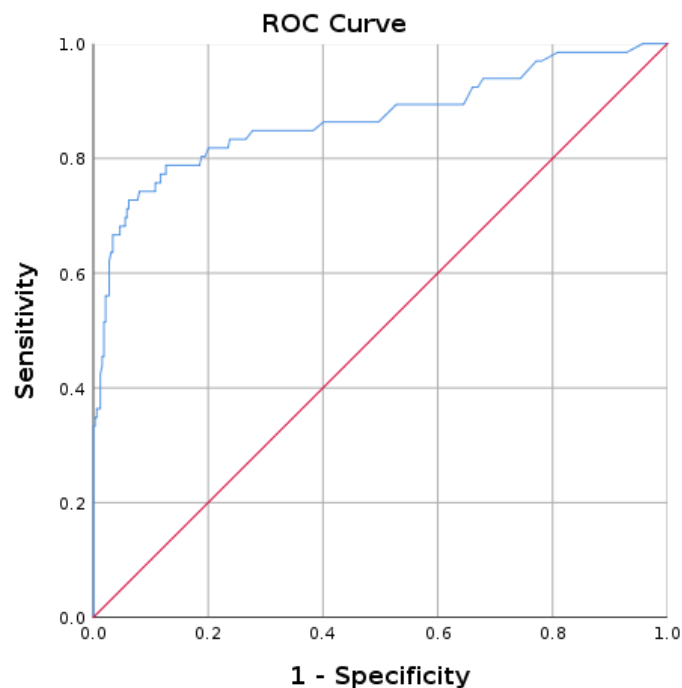
Area Under the Curve

Test Result Variable(s): Probability LR2				
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,839	0,022	<0,001	0,795	0,882

a, Under the nonparametric assumption

b, Null hypothesis: true area = 0,5

Γράφημα 3: Καμπύλη ROC του μοντέλου ταξινόμησης Risk of Malignancy Index (RMI)



Diagonal segments are produced by ties.

Πίνακας 13: Αποτελέσματα της ανάλυσης area under the curve για το μοντέλο ταξινόμησης Risk of Malignancy Index (RMI)

Area Under the Curve				
Test Result Variable(s): RMI				
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.869	.030	.000	.810	.928

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Πίνακας 14: Ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία των μοντέλων ταξινόμησης σε σχέση με τα αποτελέσματα της ιστολογικής εξέτασης,

Μοντέλα ταξινόμησης	Ευαισθησία 95% Δ.Ε.	Ειδικότητα 95% Δ.Ε.	LR+ 95% Δ.Ε.	LR- 95% Δ.Ε.	Διαγνωστικό O.R. 95% Δ.Ε.	Θετική προγνωστική αξία 95% Δ.Ε.	Αρνητική προγνωστική αξία 95% Δ.Ε.	Area under the curve 95% Δ.Ε.	p-value 95% Δ.Ε.
LR1	0,741 0,652-0,818	0,854 0,835-0,879	5,062 0,410-0,625	0,303 0,220-0,410	16,707 13,165-21,204	0,465 0,413-0,518	0,991 0,934-0,963	0,886 0,855-0,917	<0,001
LR2	0,724 0,633-0,803	0,855 0,826-0,881	4,995 4,030-6,190	0,323 0,240-0,430	15,482 12,243-19,578	0,462 0,409-0,515	0,948 0,931-0,961	0,839 0,795-0,882	<0,001
RMI	0,667 0,540-0,778	0,960 0,932-0,979	16,615 9,500-29,070	0,347 0,250-0,490	47,846 32,553-70,324	0,772 0,659-0,856	0,934 0,909-0,952	0,869 0,810-0,928	<0,001

Πίνακας 15: Ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία των μοντέλων ταξινόμησης σε σχέση με τα αποτελέσματα της ιστολογικής εξέτασης, για τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Μοντέλα ταξινόμησης	Ευαισθησία 95% Δ.Ε.	Ειδικότητα 95% Δ.Ε.	LR+ 95% Δ.Ε.	LR- 95% Δ.Ε.	Διαγνωστικό O.R. 95% Δ.Ε.	Θετική προγνωστική αξία 95% Δ.Ε.	Αρνητική προγνωστική αξία 95% Δ.Ε.	Area under the curve 95% Δ.Ε.	p-value 95% Δ.Ε.
LR1	0,706 0,562-0,825	0,876 0,845-0,904	5,715 4,260-7,660	0,336 0,220-0,510	17,032 12,173-23,832	0,367 0,302-0,438	0,967 0,950-0,978	0,878 0,828-0,929	<0,001
LR2	0,686 0,541-0,809	0,873 0,840-0,900	5,383 4,010-7,230	0,360 0,240-0,540	14,971 10,761-20,827	0,354 0,289-0,423	0,965 0,948-0,976	0,810 0,734-0,887	<0,001
RMI	0,520 0,313-0,722	0,974 0,945-0,991	20,280 8,450-48,650	0,493 0,330-0,740	41,167 23,151-73,202	0,684 0,475-0,839	0,950 0,927-0,966	0,788 0,666-0,910	<0,001

Πίνακας 16: Ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία των μοντέλων ταξινόμησης σε σχέση με τα αποτελέσματα της ιστολογικής εξέτασης, για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Μοντέλα ταξινόμησης	Ευαισθησία 95% Δ.Ε.	Ειδικότητα 95% Δ.Ε.	LR+ 95% Δ.Ε.	LR- 95% Δ.Ε.	Διαγνωστικό O.R. 95% Δ.Ε.	Θετική προγνωστική αξία 95% Δ.Ε.	Αρνητική προγνωστική αξία 95% Δ.Ε.	Area under the curve 95% Δ.Ε.	p-value 95% Δ.Ε.
LR1	0,769 0,648-0,865	0,787 0,719-0,846	3,617 2,640-4,960	0,293 0,190-0,460	12,342 8,716-17,477	0,575 0,496-0,649	0,901 0,853-0,935	0,862 0,814-0,910	<0,001
LR2	0,754 0,631-0,852	0,805 0,738-0,861	3,858 2,770-5,380	0,306 0,200-0,470	12,610 8,925-17,817	0,590 0,508-0,668	0,897 0,850-0,931	0,783 0,709-0,857	<0,001
RMI	0,756 0,597-0,876	0,922 0,846-0,968	9,721 4,670-20,220	0,264 0,150-0,450	36,757 21,509-62,816	0,816 0,680-0,902	0,892 0,828-0,935	0,899 0,837-0,960	<0,001

Πίνακας 17: Μη διαγνωσμένα περιστατικά ανά διαγνωστική μέθοδο και είδος κακοήθειας

	LR1/cut off 0,1	LR2/cut off 0,1	RMI
Είδος κακοήθειας	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>
Adult Granulosa cell tumor	3 (11,5)	3 (10,3)	3 (15,8)
Borderline mucinous carcinoma	4 (15,3)	5 (17,2)	3 (15,8)
Borderline serous carcinoma	5 (19,2)	6 (20,7)	5 (26,3)
Clear cell carcinoma	1 (3,8)	1 (3,4)	1 (5,3)
Endometroid adenocarcinoma	5 (19,2)	5 (17,2)	-
Metastatic adult type granulosa cell carcinoma	1 (3,8)	1 (3,4)	-
Metastatic malignant tumor	3 (11,5)	3 (10,3)	1 (5,3)
Non Hodgkin lymphoma	-	-	1 (5,3)
Serous adenocarcinoma	4 (15,3)	5 (17,2)	5 (26,3)
Total	26 (100,0)	29 (100,0)	19 (100,0)

Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ακριβής πρόγνωση και ανίχνευση μιας εξαρτηματικής βλάβης κατά την αξιολόγηση με υπερήχους παραμένει το πιο σημαντικό κατά την ταξινόμηση των όγκων των ωοθηκών. Η εσφαλμένη ταξινόμηση μπορεί να οδηγήσει σε υποτίμηση του κινδύνου κακοήθειας της μήτρας και των ωοθηκών. Επιπρόσθετα η καθυστερημένη παραπομπή μιας γυναίκας με υποψία εξαρτηματικού όγκου σε κέντρο γυναικολογικής ογκολογίας σχετίζεται με διάφορους παράγοντες, καθώς και την ελλιπή αποτελεσματική προεγχειρητική αξιολόγηση του κινδύνου. Σε περιπτώσεις λανθασμένων θετικών αποτελεσμάτων, μπορεί να πραγματοποιηθεί μια χειρουργική επέμβαση που πιθανόν να μην απαιτείται. Δυστυχώς, οι έμπειροι εξεταστές στη γυναικολογική υπερηχογραφία δεν είναι πάντα διαθέσιμοι. Για αυτό το λόγο έχουν κατασκευαστεί υπερηχογραφικά προγνωστικά μοντέλα για να βοηθήσουν τους μη ειδικούς και να οδηγήσουν σε αποτελεσματικότερες διακρίσεις μεταξύ καλοήθειας και κακοήθειας των ωοθηκών.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή είναι η πρώτη μελέτη στην Ελλάδα που γίνεται σύγκριση και των δύο λογισμικών μοντέλων, τόσο του LR1 όσο και του LR2 με το μοντέλο RMI.

Η δυσκολία του έγκειται στο γεγονός ότι το LR1 μοντέλο εμπεριέχει πολλές μεταβλητές (12 μεταβλητές) και για να υπολογιστεί απαιτεί μεγαλύτερη πολυπλοκότητα και δυσκολία. Όσον αφορά το LR2 μοντέλο, αυτό με τη σειρά του είναι πιο εύκολο να υπολογιστεί (6 μεταβλητές) και για αυτό έχει συγκριθεί με το RMI, αλλά σε ελάχιστες μελέτες. Ένα πλεονέκτημα όμως αυτών των δύο λογισμικών μοντέλων είναι ότι για τον υπολογισμό τους δεν απαιτείται ο δείκτης Ca-125 ο οποίος δεν μπορεί να δίδεται για μέτρηση σε όλες ανεξαιρέτως τις γυναίκες που υποβάλλονται σε γυναικολογικό υπερηχογράφημα ακόμη και σε γυναίκες με βεβαιωμένη καλοήθεια ή φλεγμονή υπερηχογραφικά.

Ένα δυνατό σημείο της παρούσας μελέτης είναι ότι διεξήχθη σε ένα μεγάλο αριθμό ωοθηκικών μορφωμάτων (1032). Μια άλλη πολύ μεγάλη μελέτη που διενεργήθηκε με τόσο μεγάλο αριθμό ωοθηκικών μορφωμάτων είναι από των Van Holsbeke, et al, το 2012 (997 ωοθηκικά μορφώματα).

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή δείξαμε ότι τα μοντέλα IOTA LR1 και LR2 έχουν καλή απόδοση στα χέρια εξεταστή με σχετικά μικρή εμπειρία στη γυναικολογική υπερηχογραφία. Σε μελέτη του, οι A Sayasneh et al, το 2013 (Sayasneh et al, 2013), έδειξε παρόμοια αποτελέσματα των LR1 και LR2 μοντέλων με την παρούσα διδακτορική διατριβή. Συγκεκριμένα φάνηκε στην εν λόγω μελέτη ότι τα LR1 και LR2 μοντέλα έχουν καλή απόδοση στα χέρια εξεταστών με διαφορετική κατάρτιση υποβάθρου ή σχετικά μικρή εμπειρία με υπερηχογραφία.

Τα μοντέλα αυτά επικυρώθηκαν, αναπτύχθηκαν και δοκιμάστηκαν από το IOTA από εξεταστές με ειδική εμπειρία στην απεικόνιση της εξαρτηματικής παθολογία (Timmerman et al, 2005, Timmerman, et al, 2008; Timmerman, et al, 2010a; Timmerman, et al, 2010b; Van Holsbeke, et al, 2012. Kaijser, et al, 2013).

Αντίθετα, στην τρέχουσα μελέτη, η υπερηχογραφική εκτίμηση πραγματοποιήθηκε από εξεταστή τους εξεταστές με μικρότερη εκπαίδευση και επίπεδο I- II εμπειρία (EFSUMB, 2006; RCR, 2012). Το 2012, οι Nunes et al (2012) επικύρωσαν εξωτερικά το μοντέλο IOTA LR2 σε 124 γυναίκες από ένα μόνο σχετικά άπειρο γυναικολόγο (επίπεδο II). Αναφέρθηκαν AUC 0,93 για LR2 αλλά δεν το συνέκρινε με το RMI μοντέλο.

Επίσης η υψηλή ευαισθησία των IOTA μοντέλων, ιδιαίτερα στο μη-εξειδικευμένα χέρια, είναι καθησυχαστική και δείχνει ότι αυτό θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως πρωταρχική δοκιμή σε γυναίκες με εξαρτηματικούς όγκους χωρίς φόβο να μην λείπει ένας σημαντικός αριθμός με κακοήθεις αλλοιώσεις. Το LR- του μοντέλου είναι επίσης υψηλό και ως εκ τούτου οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα θα μπορούσαν να διαχειριστούν συντηρητικά ή χρησιμοποιώντας ελάχιστα επεμβατική χειρουργική επέμβαση. Αυτό το αποτέλεσμα έρχεται σε απόλυτη συμφωνία με μελέτη των Nunes, et al, το 2012 (Nunes, et al, 2012) που έγινε υπερηχογραφικός έλεγχος σε 332 γυναίκες (n=332).

Σε μελέτη της, οι Van Holsbeke, et al, το 2012, έδειξαν ότι για το μοντέλο LR1 και LR2, η AUC για το LR2 μοντέλο ήταν 0,94, για το μοντέλο LR1 0,95 συγκριτικά με 0,90 για το RMI για ολόκληρο τον πληθυσμό της μελέτης (Van Holsbeke, et al, 2012). Στη δική μας μελέτη η AUC για το LR2 μοντέλο ήταν 0,839 συγκριτικά με 0,869 για το RMI αντίστοιχα. Όπως βλέπουμε οι 3 δείκτες αξιολόγησης είχαν παρόμοια αποτελέσματα, με τα λογισμικά μοντέλα LR1 και LR2 να παρουσιάζουν τιμές area under the ROC curve (AUC) της τάξης του 88,6% και 83,9%, αντίστοιχα, ενώ ο δείκτης RMI είχε τιμή 86,9%, τιμές που θεωρούνται αρκετά καλές.

Η περιοχή κάτω από την ROC καμπύλη υπολογίζει πόσο καλά η συγκεκριμένη διαγνωστική μέθοδος κατηγοριοποιεί σωστά αυτούς που έχουν και αυτούς που δεν έχουν τη νόσο. Έτσι, κατά πρώτο λόγο μας ενδιαφέρει μια μέθοδος να έχει περιοχή κάτω από την ROC καμπύλη πάνω από 0,50. Συγκεκριμένα, τιμές μεταξύ 0,90 και 1 θεωρούνται τέλειες (η διαγνωστική μέθοδος δηλαδή κάνει άψογα τη δουλειά της), τιμές μεταξύ 0,80-0,90 θεωρούνται καλές, από 0,70-0,80 ικανοποιητικές, 0,60-0,70 χαμηλές και τέλος 0,50-0,60 θεωρούνται αποτυχημένες. Στην τελευταία περίπτωση η διαγνωστική μέθοδος δε λειτουργεί καθόλου καλά, και δεν μπορούμε να λαμβάνουμε υπόψη τις εκτιμήσεις της.

Επίσης η δική μας μελέτη συμφωνεί όσον αφορά την AUC στις προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και συμφωνεί με τη μελέτη των Van Holsbeke, et al, 2012.

Πιο συγκεκριμένα για τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στη δική μας μελέτη, οι τιμές των μοντέλων ήταν για το LR1 0,878, για το LR2 0,810 και για το RMI 0,788. Στη μελέτη των Van Holsbeke, et al, 2012, οι αντίστοιχες τιμές ήταν για το LR1 0,95, για το LR2 0,94 και για το RMI 0,86 αντίστοιχα. Όσον αφορά τις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση οι τιμές στη δική μας μελέτη του LR1 ήταν 0,862, του LR2 0,783 και του RMI 0,899 που έρχονται σχεδόν σε αντιστοιχία με τις τιμές των Van Holsbeke, et al, 2012 (0,93, 0,93 και 0,91). Έτσι δείχνεται ότι η εφαρμογή των λογισμικών μοντέλων LR1 και LR2 πλεονεκτεί και στις δύο μελέτες στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Σχετικά με την ευαισθησία, τα λογισμικά μοντέλα LR1 και LR2 παρουσιάζουν τα καλύτερα αποτελέσματα με τιμές ευαισθησίας 74,1% και 72,4% αντίστοιχα. Ο δείκτης RMI έχει χαμηλότερα αποτελέσματα, με ευαισθησία 66,7%. Υπενθυμίζεται ότι η ευαισθησία ανιχνεύει το ποσοστό των ασθενών που έχουν θετική την εν λόγω δοκιμασία από αυτούς που συνολικά νοσούν. Αναφορικά με την ειδικότητα (δηλαδή, το ποσοστό των ασθενών που έχουν αρνητική την εν λόγω δοκιμασία από αυτούς που δεν νοσούν), ο δείκτης RMI είχε τα καλύτερα αποτελέσματα, με τιμή 96,0%. Τα λογισμικά μοντέλα LR1 και LR2 είχαν επίσης πολύ υψηλές τιμές, της τάξης του 85,4% και 85,5% αντίστοιχα. Αξίζει να τονισθεί πως στα διαγνωστικά μαθηματικά μοντέλα είναι σημαντικότερη η υψηλότερη τιμή της ευαισθησίας σε σχέση με της εξειδίκευσης, διότι καθρεφτίζει την ικανότητα της πρώτης βαθμίδας στη διαγνωστική διαδικασία να διακρίνει με ασφάλεια και να καταναίμει με μεγαλύτερη ακρίβεια το αποτέλεσμα σε σχέση με το ερώτημα στόχο. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με μελέτες όπως των A Sayasneh, et al, το 2013 (Sayasneh, et al, 2013), όπου σε σύγκριση του μοντέλου LR2 με το RMI μετά από γυναικολογικό υπερηχογράφημα σε 962 γυναίκες, το μοντέλο LR2 έδειξε μεγαλύτερη ευαισθησία 0,88 έναντι 0,72 του RMI. Ομοίως μεγαλύτερη ευαισθησία εμφάνισαν τα μοντέλα LR1 και LR2 σε σχέση με το RMI στη μελέτη των Van Holsbeke, et al, το 2012 (Van Holsbeke, et al, 2012), όπου οι τιμές ήταν 0,86, 0,87 και 0,67 αντίστοιχα.

Σημαντική είναι και η υπεροχή των λογισμικών μοντέλων παλινδρόμησης LR1 και LR2 όσον αφορά την ευαισθησία στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες όπου υπάρχει υπεροχή έναντι του RMI (LR1: 0,706/ LR2 :0,686 vs RMI: 0,520). Πιθανά ο δείκτης Ca-125 που είναι πιο ακριβής στην εμμηνόπαυση, βοηθάει το μοντέλο RMI να έχει καλύτερη ευαισθησία στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Στον πίνακα 17 εμφανίζονται τα περιστατικά κακοήθειας που διαγνώστηκαν λανθασμένα από την εφαρμογή των τριών μοντέλων LR1, LR2 και RMI. Παρατηρούμε ότι έχουν διαγνωσθεί λαθεμένα μεγάλο ποσοστό από τους όγκους οριακής κακοήθειας (ορώδεις και βλεννώδεις) (LR1: 9/19 - 47,3%, LR2: 11/19- 57,9%, RMI: 8/19- 42,1%), καθώς και μεγάλο ποσοστό των κοκκιοκυτταρικών όγκων ωοθήκης τύπου ενηλίκου (LR1: 3/5 - 60%, LR2: 3/5-

60%, RMI: 3/5 - 60%). Και τα τρία μοντέλα διέγνωσαν λάθος τους τύπους αυτούς κακοήθειας με παρόμοια ποσοστά, εκτός από την κατηγορία “ένδομητριοειδή ωοθηκικά καρκινώματα” όπου έδειξε να έχει υπεροχή το μοντέλο RMI (LR1: 5/12 - 41,7%, LR2:5/12 - 41,7 %, RMI: 0/12 - 0%). Τα τελευταία περιστατικά ενδομητριοειδών καρκινωμάτων αφορούσαν εξ ολοκλήρου σταδίου I καρκινώματα (στάδιο IA και IB).

Μία ψευδώς αρνητική διάγνωση για τον καρκίνο των ωοθηκών θα οδηγήσει συχνά την ασθενή να υποβληθεί σε λαπαροσκοπική χειρουργική επέμβαση. Αυτό αυξάνει τον κίνδυνο διάχυσης του υγρού που εμπεριέχεται στην κύστη και μπορεί να περιέχει κακοήθη κύτταρα που θα διασπαρούν στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Η διασπορά θα πρέπει πιθανώς να αποφευχθεί και στους όγκους οριακής κακοήθειας, παρόλο που δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες το αποδεικνύουν αυτό. Διασπορά και ιατρική υπερσταδιοποίηση σε προχωρημένο στάδιο καρκίνου δεν είναι σοβαρό πρόβλημα, επειδή ο όγκος έχει ήδη διασπαρεί στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Επιπλέον, οι καρκίνοι των ωοθηκών σε υψηλότερο στάδιο συχνά διαγιγνώσκονται κλινικά, κάνοντας το ρόλο των μαθηματικών μοντέλων για τον υπολογισμό του κινδύνου κακοήθειας να είναι λιγότερο σημαντικός (Cadron, et al, 2007).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η σωστή ταξινόμηση της φύσης της παθολογίας των ωοθηκών είναι ένα κοινό διαγνωστικό πρόβλημα στη γυναικολογία και η σωστή αναγνώριση της παρουσίας του καρκίνου σε αυτές τις περιπτώσεις είναι το κλειδί για να εξασφαλιστεί η πρόσβαση των ασθενών στην κατάλληλη θεραπεία. Συμπερασματικά η παρούσα μελέτη αποτελεί

- την πρώτη μελέτη στην Ελλάδα που αφενός περιλαμβάνει ένα πολύ μεγάλο δείγμα ασθενών (1032), και αφετέρου
- συγκρίνει και τα δύο μοντέλα IOTA LR1 και LR2 (και όχι μόνο το LR1 ή το LR2 ξεχωριστά) με το έως σήμερα γνωστό μοντέλο RMI.
- Αυτή η μελέτη δείχνει ότι τα μοντέλα IOTA LR1 και LR2 έχουν υψηλότερη ευαισθησία στο σύνολο των ασθενών σε σύγκριση με το RMI μοντέλο, και άρα
- αποτελούν ένα πολύ καλό εργαλείο στα χέρια τόσο των σχετικά μη εξειδικευμένων γιατρών στην καθημερινή κλινική πράξη, ώστε μια κακοήθης βλάβη να μην υποεκτιμάται και να παραπέμπεται στους γυναικολόγους με εξειδίκευση στη γυναικολογική ογκολογία
- Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι τόσο το LR1 όσο και το LR2 μπορούν να αντικαταστήσουν το RMI σε πρωτόκολλα που έχουν σχεδιαστεί για να αξιολογήσουν την υποψία της εξαρτηματικής παθολογίας.
- ιδιαίτερα πιο υψηλή ευαισθησία σε σύγκριση με το RMI, παρατηρείται όταν τα μοντέλα IOTA εφαρμόζονται στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο σωστός χαρακτηρισμός των ωοθηκικών βλαβών είναι κρίσιμος για τη βελτιστοποίηση της περίθαλψης του ασθενούς. Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η αξιολόγηση της διαγνωστικής απόδοσης του μαθηματικού μοντέλου παλινδρόμησης (LR1), του μοντέλου παλινδρόμησης (LR2) και του δείκτη κινδύνου κακοήθειας (RMI) για τον προεγχειρητικό χαρακτηρισμό των εξαρτηματικών βλαβών, όταν το υπερηχογράφημα εκτελείται από μη έμπειρο εξεταστή επίπεδο I-II.

Μέθοδοι: Μια 9ετής αναδρομική μονοκεντρική μελέτη στη μονάδα γυναικολογικής υπερηχογραφίας του Νοσοκομείου Αλεξάνδρα. Το διακολπικό υπερηχογράφημα πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τυποποιημένη προσέγγιση. Το τελικό αποτέλεσμα ήταν τα χειρουργικά ευρήματα και η ιστολογική διάγνωση που ήταν ο 'χρυσός κανόνας'. Για τον χαρακτηρισμό των εξαρτηματικών βλαβών, εφαρμόστηκε το μοντέλο πρόβλεψης με 12 μεταβλητές (LR1) με cutoff το 0,1, το μοντέλο πρόβλεψης έξι μεταβλητών (LR2) με cutoff το 0,1 και ο δείκτης κινδύνου κακοήθειας RMI με cutoff το 200. Η περιοχή κάτω από τις καμπύλες (AUC) για την απόδοση των LR1, LR2 και RMI υπολογίστηκε. Τα μέτρα διαγνωστικής απόδοσης για όλα τα μοντέλα που αξιολογήθηκαν ήταν η ευαισθησία, η ειδικότητα, ο θετικός και αρνητικός λόγος πιθανοφάνειας (LR + και LR -) και ο λόγος πιθανοτήτων (DOR).

Αποτελέσματα: Χίλιες τριάντα δύο (1032) γυναίκες με εξαρτηματικά μορφώματα υποβλήθηκαν σε διακολπικό υπερηχογράφημα, ενώ οι 792 από αυτές υποβλήθηκαν στη συνέχεια σε χειρουργική επέμβαση. Το ποσοστό κακοήθειας ήταν 14,6%. Οι τιμές AUC για το LR1, LR2 και RMI για το σύνολο των μορφωμάτων ήταν 0,886 (95% CI: 0,855-0,917), 0,839 (95% CI: 0,928). Η ευαισθησία των LR1, LR2, RMI στο σύνολο των μορφωμάτων ήταν 0,741, 0,724 και 0,667, ενώ η ειδικότητα των LR1, LR2 και RMI ήταν 0,854, 0,855 και 0,960. Τα δύο μοντέλα IOTA είχαν μεγαλύτερη ευαισθησία σε σύγκριση με το μοντέλο RMI. Στο σύνολο των μορφωμάτων, οι λόγοι πιθανοτήτων (DOR) για τα LR1, LR2 και RMI ήταν 16,707 (95% CI: 13,165-21,204), 15,482 (95% CI: 12,243-19,578), 47,846 (95% CI: 32,553-70,324).

Συμπέρασμα: Αποτελεί την πρώτη μελέτη πολύ μεγάλου δείγματος στην Ελλάδα, όπου γίνεται σύγκριση του LR1 και LR2 IOTA μοντέλου με το γνωστό μέχρι σήμερα μοντέλο RMI. Τελικά, τα μοντέλα IOTA LR1 και LR2 λόγω της πιο υψηλής τους ευαισθησίας, φαίνεται να είναι ένα βασικό εργαλείο για την υπερηχογραφική αξιολόγηση της φύσης των ωοθηκικών μορφωμάτων στα χέρια των κλινικών γυναικολόγων ούτως ώστε να αναγνωρίζεται η εξαρτηματική παθολογία και ειδικά η κακοήθεια. Το μοντέλο RMI παραμένει ένα εξίσου σημαντικό εργαλείο για τη διάκριση της εξαρτηματικής παθολογίας.

ABSTRACT

Background: Correct characterization of ovarian lesions is critical to optimize patient care. The purpose of this study is to evaluate the diagnostic performance of the International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) logistic regression model (LR1), logistic regression model (LR2) and the Risk of Malignancy Index (RMI) for preoperative characterization of adnexal masses, when ultrasonography is performed by an non experienced examiner level I-II.

Methods: A 9-year retrospective single-center study in the gynecological ultrasonography unit of Alexandra universal hospital. Transvaginal ultrasonography was performed using a standardized approach. The final outcome was the surgical findings and histological diagnosis which was the 'gold standard'. To characterize the adnexal masses, the twelve- variable prediction model (LR1) with a cutoff of 0.1, the six-variable prediction model (LR2) with a cutoff of 0.1, and the RMI with cutoff of 200 were applied. The area under the curves (AUCs) for performance of LR1, LR2 and RMI were calculated. Diagnostic performance measures for all models assessed were sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratios (LR + and LR -), and the diagnostic odds ratio (DOR).

Results: One thousand and thirty-two (1032) women with adnexal masses underwent transvaginal ultrasonography, whereas 792 had surgery. Prevalence of malignancy was 14, 6 %. The AUCs for LR1, LR2 and RMI for all masses were 0,886 (95% confidence interval (CI): 0,855-0,917), 0,839 (95% confidence interval (CI): 0,795-0,882) and 0,869 (95%CI: 0,810-0,928). The sensitivity for LR1, LR2, and RMI for all masses was 0,741, 0,724 and 0,667, while the specificity for LR1, LR2 and RMI were 0,854, 0,855 and 0,960. The two IOTA models had higher sensitivity compared with the non IOTA RMI model. For all masses, the DORs for LR1, LR2 and RMI, were 16,707 (95% CI: 13,165-21,204), 15,482 (95% CI: 12,243-19,578), 47,846 (95% CI: 32,553-70,324).

Conclusion: This is the first study in Greece including a large number of patients, which compare both LR1 and LR2 IOTA models with the well known RMI model. Eventually, the IOTA models LR1 and LR2 due to their higher sensitivity seem to be a pivotal tool for the ultrasonic evaluation of the nature of ovarian formations for the majority of clinician gynecologists in order to identify the adnexal pathology and especially malignancy. The non IOTA RMI model remains an equal important tool for the discrimination of adnexal pathology.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

• ΞΕΝΗ BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ACOG Committee Opinion: number 280, December 2002. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002;100:1413-6.
- Alan H. Decherney et al: “Current – Diagnosis and Treatment. Obstetrics and Gynecology” – 2013;50:848-858.
- Alca´zar JL, Pascual MA, Olartecoechea B, et al (2013) IOTA simple rules for discriminating between benign and malignant adnexal masses: prospective external validation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 42(4): 467–471.
- Alcazar JL, Errasti T, Minguez JA, et al. Sonographic features of ovarian cystadenofibromas: spectrum of findings. *J Ultrasound Med.* 2001;20:915–919.
- Altinbas SK, Yalvac S, Kandemir O, Altinbas NK, et al. (2010) An unusual growth of ovarian cystic teratoma with multiple floating balls during pregnancy: a case report. *J Clin Ultrasound* 38:325-327.
- Ameye L, Timmerman D, Valentin L, et al. Clinically oriented three-step strategy for assessment of adnexal pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40:582–591. doi: 10.1002/uog.11177.
- Aravantinos G, Fountzilas G, Bamias A, et al. Carboplatin and paclitaxel versus cisplatin, paclitaxel and doxorubicin for first-line chemotherapy of advanced ovarian cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. *Eur J Cancer* 2008;44:2169-77.
- Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43.
- Asare E, Greenberg S, et al. Giant Paratubal Cyst in Adolescence: Case report, Modified Minimal Access Surgical Technique and Literature Review. *Adolescent Gynecology.* 2015;28:143–145
- Asch E, Levine D. Variations in appearance of endometriomas. *J Ultrasound Med.* 2007;26:993–1002.
- Ballard, K.D., et al, Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study--Part 1. *Bjog*, 2008. **115**(11): p. 1382-91.
- Barbosa LC, Francisco AM, Archângelo Sde C, et al. (2012) Bilateral immature ovarian teratoma in a 12-year-old girl: case report. *Rev Assoc Med Bras* 58: 138-140.
- Bast RC, Jr., Klug TL, St John E, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983;309:883-7.

- Berek J., Fu Y., Hacker N. Novak's Gynaecology: Ovarian Cancer. 12th Edition, Paschalidis Publications, Athens, 2002.
- Berek Jonathan. Berek and Novak's Gynecology, 15th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- Berrino F, De Angelis R, Sant M, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-1999: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007;8: 773-83.
- Biswajit D, Patil CN, Sagar TG. Clinical presentation and outcome of pediatric ovarian germ cell tumor: a study of 40 patients. *Journal of Pediatric Hematology Oncology*. 2010;32(2):e54–e56.
- Burks RT, Sherman ME, Kurman RJ. Micropapillary serous carcinoma of the ovary. A distinctive low-grade carcinoma related to serous borderline tumors. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(11):1319-30.
- Buy JN, Ghossain MA, Moss AA, et al. (1989) Cystic teratoma of the ovary: CT detection. *Radiology* 171: 697-701.
- C. Blake Gilks. Molecular Abnormalities in Ovarian Cancer Subtypes Other than High-Grade Serous Carcinoma. *J Oncol*. 2010;2010:740968.
- Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, et al. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol* 2007; 25:2928–37.
- Carley ME, Klingele CJ, Gebhart JB, et al. Laparoscopy versus laparotomy in the management of benign unilateral adnexal masses. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2002;9:321–326. doi: 10.1016/S1074-3804(05)60411-2.
- Cass I, Baldwin RL, Varkey T, et al. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. *Cancer* 2003;97:2187-95.
- Chan JK, Urban R, Cheung MK et al. Ovarian cancer in younger vs older women: A population based analysis. *Br J Cancer*, 2006;95:1314-1320.
- Chen TC, Kuo HT, Shyu SK, et al (2011) Endometriosis coexisting with dermoid cyst in a single ovary: a case report. *Chin Med J(Engl)* 124: 627-630.
- Chen VW, Ruiz B, Killeen JL, et al. Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer*. 2003;97(Suppl 10):S2631–S2642. doi: 10.1002/cncr.11345.
- Cheng L, Roth LM, Zhang S, et al. KIT gene mutation and amplification in dysgerminoma of the ovary. *Cancer*. 2011;117(10):2096–2103.
- Chi DS, Eisenhauser EL, Zivanovic O, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol*, 2009;114:26.

- Choudhary S, Fasih N, Mc Innes M, et al. Imaging of ovarian teratomas: appearances and complications. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2009;53(5):480-8.
- Chu S-M, Ming Y-C, Chao H-C, et al. Ovarian tumors in the pediatric age group: 37 cases treated over an 8-year period. *Chang Gung Medical Journal*. 2010;33(2):152–156.
- Cohen L, Sabbagha R. Echo patterns of benign cystic teratomas by transvaginal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1993;3:120–123. doi: 10.1046/j.1469-0705.1993.03020120.x.
- Covens AL. A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2000;78:269.
- Cramer, D.W. and S.A. Missmer, The epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*, 2002. **955**: p. 11-22; discussion 34-6, 396-406.
- Crum C. The Female Genital Tract. Ovaries. In: Kumar V, Abbas A, Fausto N, editors. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004, p. 1092–104.
- Damarey B, Farine M, Vinatier D, et al. (2010)(Mature and immature ovarian teratomas: US, CT and MR imaging features). *JRadiol* 91: 27-36.
- Darai E, Teboul J, Walker F, et al. Epithelial ovarian carcinoma of low malignant potential. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996;66:141–145. doi: 10.1016/0301-2115(96)02418-9.
- Deodhar KK, Suryawanshi P, Shah M, et al. Immature teratoma of the ovary: a clinicopathological study of 28 cases. *Ind J of Path and Microb*, 2011;54(4):730-5.
- Dierickx I, Valentin L, Van Holsbeke C, et al. Imaging in gynecological disease (7): clinical and ultrasound features of Brenner tumors of the ovary. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40:706–713. doi: 10.1002/uog.11149.
- Dorum A, Blom GP, Ekerhovd E, et al. Prevalence and histologic diagnosis of adnexal cysts in postmenopausal women: an autopsy study. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:48–54. doi: 10.1016/j.ajog.2004.07.038.
- Drożyńska E, Polczyńska K, Popadiuk S, et al. Characteristics of extracranial malignant germ cell tumours in two age groups of children (0–10 and 10–18 years). Multicentre experiences. *Medycyna Wieku Rozwojowego*. 2011;15(1):16–24.
- Education and Practical Standards Committee, European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) Minimum training recommendations for the practice of medical ultrasound. *Ultraschall Med*. 2006;27 (1:79–105.

- Eisenkop SM, Spirtos NM. The clinical significance of occult macroscopically positive retroperitoneal nodes in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2001;82:143.
- Eitan R, Levine DA, Abu-Rustum N, et al. The clinical significance of malignant pleural effusions in patients with optimally debulked ovarian carcinoma. *Cancer* 2005;103:1397-401.
- Endometriosis, S.A.-o.R.f., Endometriosis. 2016: Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi.
- Eskenazi, B. and M.L. Warner, Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1997. **24**(2): p. 235-58.
- Everett EN, French AE, Stone RL, et al. Initial chemotherapy followed by surgical cytoreduction for the treatment of stage III / IV epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2006, 195;568.
- Exacoustos C, Romanini ME, Rinaldo D, et al. Preoperative sonographic features of borderline ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25:50–59. doi: 10.1002/uog.1823.
- Fruscella E, Testa AC, Ferrandina G, et al. Ultrasound features of different histopathological subtypes of borderline ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26:644–650. doi: 10.1002/uog.2607.
- Gheorghisan-Galateanu A, Terzea DC, Carsote M, et al (2013) Immature ovarian teratoma with unusual gliomatosis. *J Ovarian Res* 6: 28.
- Goff BA, Mandel L, Muntz HG. Ovarian Carcinoma Diagnosis. *Cancer*, 2000;89:2068-2075.
- Gourley C, McCavigan A, Perren T, et al. Molecular subgroup of high-grade serous ovarian cancer (HGSOC) as a predictor of outcome following bevacizumab. *J Clin Oncol* 2014; 32 (Supplement): 5502
- Green GE, Morteale KJ, Glickman JN, et al. Brenner tumors of the ovary: sonographic and computed tomographic imaging features. *J Ultrasound Med*. 2006;25:1245–1254.
- Greer BE, Bundy BN, Ozols RF, et al. Implications of second-look laparotomy in the context of optimally resected stage III ovarian cancer: a non – randomized comparison using an explanatory analysis. A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*, 2005;99:71.
- Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Nat Cancer Inst Monogr*, 1975;42:101.
- Guerriero S, Ajossa S, Mais V, et al. The diagnosis of endometriomas using colour Doppler energy imaging. *Hum Reprod*. 1998;13:1691–1695. doi: 10.1093/humrep/13.6.1691.

- Guerriero S, Ajossa S, Lai MP, et al. Transvaginal ultrasonography associated with colour Doppler energy in the diagnosis of hydrosalpinx. *Hum Reprod*. 2000;15:1568–1572. doi: 10.1093/humrep/15.7.1568.
- Guerriero S, Ajossa S, Garau N, et al. (2005) Ultrasonography and color Doppler-based triage for adnexal masses to provide the most appropriate surgical approach. *Am J Obstet Gynecol* 192:401-406.
- Guppy AE, Rustin GJ. CA125 response: can it replace the traditional response criteria in ovarian cancer? *Oncologist* 2002;7:437-43.
- Hartman CA, Juliato CR, Sarian LO, et al (2012) Ultrasound criteria and CA 125 as predictive variables of ovarian cancer in women with adnexal tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 40(3): 360–366.
- Hassen K, Ghossain MA, Rousset P, et al. Characterization of papillary projections in benign versus borderline and malignant ovarian masses on conventional and color Doppler ultrasound. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196:1444–1449. doi: 10.2214/AJR.10.5014.
- Howlader NA, Krapcho M, Garshell J, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2010.
- Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990;97:922–929. doi: 10.1111/j.1471-0528.1990.tb02448.x.
- Jain KA. Imaging of peritoneal inclusion cysts. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174:1559–1563. doi: 10.2214/ajr.174.6.1741559.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66.
- Jeong YY, Outwater EK, Kang HK. Imaging evaluation of ovarian masses. *Radiographics*. 2000;20:1445–1470. doi: 10.1148/radiographics.20.5.g00se101445.
- Jermy K, Luise C, Bourne T. The characterization of common ovarian cysts in premenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;17:140–144. doi: 10.1046/j.1469-0705.2001.00330.x.
- Kaijser J, Gorp TV, Smet ME, et al. Are serum HE4 or ROMA scores useful to experienced examiners for improving characterization of adnexal masses after transvaginal ultrasonography? *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2013; 43(1): 89–97, doi: 10.1002/uog.12551.
- Kaijser J, Bourne T, Valentin L, et al. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Jan;41(1):9-20. doi: 10.1002/uog.12323.
- Kaijser J, Sayasneh A, Van Hoorde K, et al. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20:449–462. doi: 10.1093/humupd/dmt059.

- Kiseli M, Caglar GS, Cengiz SD, et al. Clinical diagnosis and complications of paratubal cysts: Review of the literature and report of uncommon cases. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;285:1563–1569
- Kumar S, Shah JP, Bryant CS, et al. The prevalence and prognostic impact of lymph node metastasis in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecologic Oncology*. 2008;110(2):125–132.
- Kurachi H, Murakami T, Nakamura H, et al. Imaging of peritoneal pseudocysts: value of MR imaging compared with sonography and CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1993;161:589–591. doi: 10.2214/ajr.161.3.8352112.
- Lalwani N, Shanbhogue AK, Vikram R, et al. Current update on borderline ovarian neoplasms. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; 194(2):330-6.
- Lee KR TF, Prat J, et al. Tumours of the ovary and peritoneum (Surface epithelial-stromal tumours) In: WHO, ed. *World Health Organization Classification of Tumours*. Geneva, 2003:117.
- Marisa R. Nucci, Esther Oliva. *Gynecologic Pathology*, 1st edition. London: Churchill Livingstone, Elsevier; 2009.
- McCann CK, Growdow WB, Munro EG, et al. Prognostic significance of splenectomy as part of initial cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011;10:2912-8.
- McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and Cisplatin compared with Paclitaxel and Cisplatin in patients with Stage III and Stage IV Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 1996; 334:1-6.
- Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009; 10: 327–340
- Meys EM, Kaijser J, Kruitwagen RF, et al. Subjective assessment versus ultrasound models to diagnose ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2016;58:17-29.
- Michael de Swiet et al: “Basic Science in Obstetrics and Gynecology - A Textbook for MRCOG” – 2002;5:104-105.
- Misdraji J, Yantiss RK, Graeme-Cook FM, et al. Appendiceal mucinous neoplasms: a clinicopathologic analysis of 107 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27(8):1089-103
- Morassutto, C., et al, Incidence and Estimated Prevalence of Endometriosis and Adenomyosis in Northeast Italy: A Data Linkage Study. *PLoS One*, 2016. **11**(4): p. e0154227.
- Mutch DG, Prat J. 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol*, 2014;133:401-404.

- Netter F. (2004) *Ατλαντας Βασικών Ιατρικών Επιστημών. Ανατομία του ανθρώπου. Τόμος Ι.* Εκδόσεις Πασχλίδη, Αθήνα
- Nnoaham, K.E., et al, Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*, 2011. **96**(2): p. 366-373 e8.
- Nocito AL, Sarancone S, Bacchi C, et al. Ovarian thecoma: Clinicopathological analysis of 50 cases. *Ann Diagn Pathol*. 2008;12:12–16. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2007.01.011.
- Novak's: «Γυναικολογία» - 2002 ; 33:1587-1689.
- Nunes N, Ambler G, Hoo WL, et al (2013) A Prospective validation of the IOTA logistic regression models (LR1 and LR2) in comparison to subjective pattern recognition for the diagnosis of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 23(9): 1583–1589.
- Nunes N, Yazbek J, Ambler G, et al (2012) A prospective evaluation of the IOTA logistic regression model (LR2) for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 40(3): 355–359.
- Olovsson, M., *Gynekologi*, ed. B.-M.L. Per Olof Janson. 2015: Studentlitteratur.
- Outwater EK, Siegelman ES, Hunt JL (2001) Ovarian teratomas: tumortypes and imaging characteristics. *Radiographics* 21: 475-490.
- Parazzini, F., et al, Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017. 209: p. 3-7.
- Paris, K. and A. Aris, Endometriosis-associated infertility: a decade's trend study of women from the Estrie region of Quebec, Canada. *Gynecol Endocrinol*, 2010. 26(11): p. 838-42.
- Pascual MA, Tresserra F, Grases PJ, et al. Borderline cystic tumors of the ovary: gray-scale and color Doppler sonographic findings. *J Clin Ultrasound*. 2002; 30:76–82.
- Patsner B. Meigs syndrome and "false positive" preoperative serum CA-125 levels: analysis of ten cases. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2000; 21(4):362–3.
- Petit T, Velten M, d'Hombres A, et al. Long-term survival of 106 stage III ovarian cancer patients with minimal residual disease after second-look laparotomy and consolidation radiotherapy. *Gynecol Oncol*, 2007;104(1):104.
- Petousis S, Kalogiannidis I, Margioulas-Siarkou C, et al. (2013) Mature ovarian teratoma with carcinoid tumor in a 28-year-old patient. *Case Rep Obstet Gynecol* 2013: 108582.
- Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Nat Cancer Inst* 2000;92:699-708.

- Robboy S, Kurman R, Merino M. The female reproductive system. Ovary. In: Rubin E, Gorstein F, Schwarting R, Rubin R, Strayer D, editors. *Rubin's pathology: clinicopathologic foundations of medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004, p. 966–81. 2.
- Rodríguez IM, Prat J. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 75 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(2):139-52.
- Romosán G, Bjartling C, Skoog L, et al. Ultrasound for diagnosing acute salpingitis: a prospective observational diagnostic study. *Hum Reprod*. 2013;28:1569–1579. doi: 10.1093/humrep/det065.
- Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004;351:2489-97.
- Roth LM, Talerman A. The enigma of struma ovarii. *Pathology*. 2007;39:139–146. doi: 10.1080/00313020601123979.
- Saba L, Guerriero S, Sulcis R, et al. (2009) Mature and immature ovarian teratomas: CT, US and MR imaging characteristics. *Eur J Radiol* 72: 454-463.
- Santillan A, Garg R, Zahurak ML, et al. Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA-125 levels within the normal range. *J Clin Oncol* 2005;23:9338-43.
- Savelli L, de Iaco P, Ghi T, et al. Transvaginal sonographic appearance of peritoneal pseudocysts. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004; 23:284–288.
- Savelli L, Ghi T, De Iaco P, et al. Paraovarian/paratubal cysts: comparison of transvaginal sonographic and pathological findings to establish diagnostic criteria. *Ultrasound Obstetrics Gynecol*. 2006;28:330–334. doi: 10.1002/uog.2829.
- Savelli L, Testa AC, Timmerman D, et al. Imaging of gynecological disease (4): clinical and ultrasound characteristics of struma ovarii. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32:210–219. doi: 10.1002/uog.5396
- Savelli L, Testa AC, Timmerman D, et al. (2008) Imaging of gynecological disease (4): clinical and ultrasound characteristics of struma ovarii. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32: 210-219.
- Sayasneh A, Wynants L, Preisler J, et al. Multicentre external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training. *Br J Cancer*. 2013;108:2448–2454. doi: 10.1038/bjc.2013.224.
- Sayasneh A, Wynants L, Preisler J, et al. (2013b) Multicenter external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training. *Br J Cancer* 108(12): 2448–2454.

- Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol*, 2000; 31:539-557.
- Sherer DM, Dalloul M, Salame G, et al. Color Doppler sonographic features of a Brenner tumor in pregnancy. *J Ultrasound Med*. 2009;28:1405–1408.
- Sheth S, Fishman EK, Buck JL, et al (1988) The variable sonographic appearances of ovarian teratomas: correlation with CT. *AJR Am J Roentgenol* 151: 331-334.
- Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29.
- Sivanesaratnam V, Dutta R, Jayalakshmi P. Ovarian fibroma--clinical and histopathological characteristics. *Int J Gynaecol Obstet*. 1990;33(3):243–7.
- Smith, S., S.M. Pfeifer, and J.A. Collins, Diagnosis and management of female infertility. *Jama*, 2003. **290**(13): p. 1767-70.
- Smorgick N, Herman A, Schneider D, et al. Paraovarian cysts of neoplastic origin are underreported. *JSLs*. 2009;13:22–26.
- Son CE, Choi JS, Lee JH, et al. Laparoscopic surgical management and clinical characteristics of ovarian fibromas. *JSLs*. 2011; 15(1):16–20.
- Sorbe B. Consolidation treatment of advanced (FIGO stage III) ovarian carcinoma in complete surgical remission after induction chemotherapy: a randomized, controlled, clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy, and no further treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:278-86.
- Suzuki S, Furukawa H, Kyozuka H, et al. Two cases of paraovarian tumor of borderline malignancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39:437–441.
- Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboom M, et al. Interval devulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD006014, 2009.
- Tangjitgamol S, Hanprasertpong J, Manusirivithaya S, et al. Malignant ovarian germ cell tumors: clinico-pathological presentation and survival outcomes. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2010; 89(2):182–189.
- Tavassoli FA, Mooney E, Gersell DJ. Sex cord-stromal tumors. In: Tavassoli FA, Deville P, editors. *Tumors of the breast and female genital organs*. Lyon: IARC Press; 2003. pp. 149–151.
- Templeman CL1, Fallat ME, Lam AM, et al. Managing mature cystic teratomas of the ovary. *Obstet Gynecol Surv*. 2000 Dec;55(12):738-45.
- Testa A, Kaijser J, Wynants L, et al. Strategies to diagnose ovarian cancer: new evidence from phase 3 of the multicentre international IOTA study. *Br J Cancer*. 2014;111:680–688. doi: 10.1038/bjc.2014.333

- Testa AC, Ferrandina G, Timmerman D, et al. Imaging in gynecological disease (1): ultrasound features of metastases in the ovaries differ depending on the origin of the primary tumor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:505–511.
- Timmerman D, Schwarzler P, Collins WP, et al. Subjective assessment of adnexal masses with the use of ultrasonography: an analysis of interobserver variability and experience. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13: 11–16.
- Timmerman D, Bourne TH, Tailor A, Collins WP, Verrelst H, Vandenberghe K, Vergote I. A comparison of methods for the pre-operative discrimination between benign and malignant adnexal masses: the development of a new logistic regression model. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 57-65
- Timmerman D, Valentin L, Bourne T, et al. Terms, definition and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 500–505
- Timmerman D. The use of mathematical models to evaluate pelvic masses; can they beat an expert operator? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18:91–104. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2003.09.009.
- Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. International Ovarian Tumor Analysis Group. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *J Clin Oncol.* 2005; 23(34): 8794–8801
- Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31(6): 681–690
- Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ.* 2010;341:c6839.
- Timmerman D, Van Calster B, Testa AC, et al. Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: a temporal and external validation study by the IOTA group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36: 226–234.
- Timor-Tritsch IE, Lerner JP, Monteagudo A, et al. Transvaginal sonographic markers of tubal inflammatory disease. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12:56–66.
- Tingulstad S, Skjeldestad FE, Halvorsen TB, et al. Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2003;101:885-91
- Valentin L. Pattern recognition of pelvic masses by gray-scale ultrasound imaging: the contribution of Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;14:338–347
- Valentin L, Hagen B, Tingulstad S, et al. Comparison of ‘pattern recognition’ and logistic regression models for discrimination between benign and malignant pelvic masses: a prospective cross validation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18(4): 357–365

- Valentin L. Use of morphology to characterize and manage common adnexal masses. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18:71–89.
- Valentin L, Ameye L, Testa A, et al. Ultrasound characteristics of different types of adnexal malignancies. *Gynecol Oncol.* 2006; 102: 41–48.
- Valentin L, Ameye L, Savelli L, et al. Adnexal masses difficult to classify as benign or malignant using subjective assessment of gray-scale and Doppler ultrasound findings: logistic regression models do not help. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38:456–465. doi: 10.1002/uog.9030.
- The Royal College of Radiologists (RCR), Board of the Faculty of Clinical Radiology 2012 Ultrasound Training Recommendations for Medical and Surgical Specialties. Royal College Radiologists 2nd edn The Royal College of Radiologists: London; [http://www.rcr.ac.uk/docs/radiology/pdf/BFCR\(12\)17_ultrasound_training.pdf](http://www.rcr.ac.uk/docs/radiology/pdf/BFCR(12)17_ultrasound_training.pdf) Accessed 25 January 2013.
- Van Calster B, Timmerman D, Valentin L, et al. Triaging women with ovarian masses for surgery: observational diagnostic study to compare RCOG guidelines with an International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) group protocol. *BJOG.* 2012;119(6):662-71.
- Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ.* 2014 Oct 15;349:g5920.
- Van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995;332:629-34.
- Van Holsbeke C, Daemen A, Yazbek J, et al. Ultrasound methods to distinguish between malignant and benign adnexal masses in the hands of examiners with different levels of experience. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(4):454-61
- Van Holsbeke C, Van Calster B, Guerriero S, et al. Endometriomas: their ultrasound characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:730–740.
- Van Holsbeke C, Van Calster B, Bourne T, et al. External validation of diagnostic models to estimate the Risk of Malignancy in adnexal masses. *Clin Cancer Res.* 2012;18: 815–825.
- Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010;363: 943.
- Von Theobald, P., et al, Epidemiology of Endometriosis in France: A Large, Nation-Wide Study Based on Hospital Discharge Data. *Biomed Res Int.* 2016. **2016**: p. 3260952.

- Whitney CW. Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual. Gynecologic Oncology Group. Available at: <https://gogmember.gog.org/manuals/pdf/surgman.pdf>. Accessed May 12,2011.
- Winter WE, 3rd, Maxwell GL, Tian C, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:3621-7.
- Young RH, Jackson A, Wells M. Ovarian metastasis from thyroid carcinoma 12 years after partial thyroidectomy mimicking struma ovarii: report of a case. *Int J Gynecol Pathol*, 1994;13(2):181-5.
- Zalel Y, Seidman DS, Oren M, et al. Sonographic and clinical characteristics of struma ovarii. *J Ultrasound Med*. 2000;19:857–861.
- Zorn KK, Bonome T, Gangi L, et al. Gene expression profiles of serous, endometrioid, and clear cell subtypes of ovarian and endometrial cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11: 6422-30.

• ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Αντσακλής Α. (2008) Μαιευτική & Γυναικολογία. 1η Έκδοση. Κεφάλαιο 70: Όγκοι ωοθηκών και σαλπίγγων, σελ 691-2, Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα.
- Αντσακλής Α. (2011) Μαιευτική & Γυναικολογία. 2η Έκδοση. Κεφάλαιο 1: Ανατομία της γυναικείας πυέλου, σελ. 1 – 22, Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα.
- Αντσακλής Α. (2011) Μαιευτική & Γυναικολογία. 2η Έκδοση. Κεφάλαιο 3: Εμβρυολογία του ανθρώπου – Εμβρυογένεση, σελ. 33 – 40, Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα
- Θεόδωρος Δ. Θεοδωρίδης. Λαπαροσκοπική εκτίμηση και αντιμετώπιση ωοθηκικών όγκων. Θεσσαλονίκη: University Studio Press; 2005.
- Κεραμέως – Φόρογλου Χ. (1987) Ιστολογία – Εμβρυολογία τιν ανθρώπου. Τόμος II. Γεννητικό σύστημα θήλεος – Ωοθήκες: Κατασκευή ωοθήκης, σελ 222 – 223. Εκδόσεις Παρατηρητής, Θεσσαλονίκη.
- Κρεατσάς Γ. (1998) Σύγχρονη Γυναικολογία & Μαιευτική. Τόμος I. Κεφάλαιο 2: Η ανατομία τιν γεννητικού συστήματος της γυναίκας, σελ. 7 – 18. Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα.
- Μιχαλάς Σ. (2000) Επίτομη Μαιευτική και Γυναικολογία. Κεφάλαιο 4: Κλινική ανατομία της γυναίκας, σελ. 45 – 60. Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα
- Μπάκα Γ. & Μπαρμπάκη Θ. (2009) Κλινική Ανατομική Γεννητικού Συστήματος Γυναίκας. Πτυχιακή Εργασία στο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Αθήνας, Σχολή Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας, Τμήμα Μαιευτικής.

