

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000200025



A



186

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ν. ΠΑΥΛΙΔΗΣ
ΚΑΙ
ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΟΥ
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥ ΚΕΝΤΡΟΥ ΤΗΣ ΤΡΑΠΕΖΑΣ ΚΥΠΡΟΥ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Δρ. Δ. ΑΝΔΡΕΟΠΟΥΛΟΣ

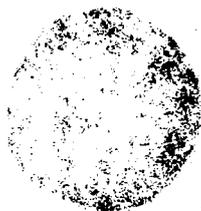
“Η ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΜΕΤΡΙΑΣ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ
ΚΑΡΚΙΝΟ ΩΘΗΚΩΝ”

ΕΛΕΝΗΣ Α. ΑΝΔΡΕΟΠΟΥΛΟΥ
ΙΑΤΡΟΥ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2000





ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΡΑΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΚΕΝΤΡΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΔΙΔΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΗΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ

ΚΑΙ

ΑΝΤΙΣΤΑΣΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑΣ

ΟΡΓΑΝΟΓΡΑΦΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΤΗΣ ΤΡΑΠΕΖΑΣ ΚΥΡΟΥ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ Δρ. Α. ΑΝΔΡΕΟΠΟΥΛΟΣ

128/90d



ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ

ΥΠΟ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗΣ Δρ. Α. ΑΝΔΡΕΟΠΟΥΛΟΣ

ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΟ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επίσημα:

Κυρία Επιστάτης Καθηγήτριας Αποστολίας Παναγιωτοπούλου

Προς:

Πρόεδρο της Επιστημονικής Επιτροπής του Παιδαγωγικού Τμήματος

Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Καθηγήτριας Επιστημονικού Συμβούλου

Αποστολίας Καθηγήτριας Αποστολίας Παναγιωτοπούλου

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα.

Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2.



ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων

Νικόλαος Παυλίδης, Καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας, Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων

Μέλη

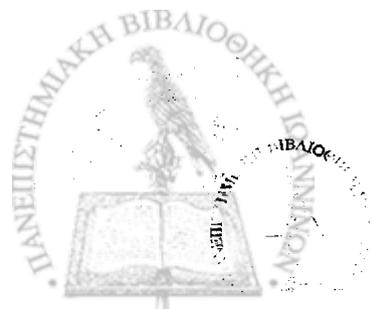
Γεώργιος Φούντζηλας, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Δημήτριος Καρδαμάκης, Επίκουρος Καθηγητής Ακτινοθεραπείας, Πανεπιστήμιο
Πατρών.



ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Νικόλαος Παυλίδης, Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
2. Γεώργιος Φούντζηλας, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
3. Δημήτρης Καρδαμάκης, Επίκουρος Καθηγητής Ακτινοθεραπείας, Πανεπιστήμιο Πατρών.
4. Σταύρος Ευφραιμίδης, Καθηγητής Ακτινολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
5. Σωτήρης Λουκάς, Καθηγητής Στατιστικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.
6. Ευάγγελος Παρασκευαΐδης, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής/Γυναϊκολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
7. Βασιλική Μαλάμου - Μήτση, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων



ΠΡΟΛΟΓΟΣ	15
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	17
1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	19
1.1 Επιδημιολογία	21
1.2 Αιτιολογικοί Παράγοντες	23
1.3 Γενετική και Καρκίνος Ωοθηκών	25
1.4 Παθογένεια του Καρκίνου των Ωοθηκών	27
1.5 Προγνωστικοί Παράγοντες στον Καρκίνο των Ωοθηκών	28
1.6 Ιστοπαθολογοανατομική Ταξινόμηση	30
1.7 Σταδιοποίηση	32
1.8 Κλινική Εικόνα	35
1.9 Ορολογικοί Νεοπλασματικοί Δείκτες	36
1.10 Θεραπευτική Αντιμετώπιση	38
1.10.1 Χειρουργική	38
1.10.2 Χημειοθεραπεία	41
1.10.3 Ενδοπερτοναϊκή Θεραπεία	44
1.10.4 Βιολογική Θεραπεία	44
1.10.5 Ακτινοθεραπεία	45
1.11 Γενικά περί Υπολογιστικής Αξονικής Τομογραφίας	46
1.12 Τρισδιάστατη Υπολογιστική Τομογραφία	49
1.13 Εφαρμογές της Τρισδιάστατης Απεικόνισης (3D) και Ογκομετρίας	53
2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	55
2.1 Υλικό Ασθενών	57
2.2 Κλινικοεργαστηριακή Εκτίμηση	58
2.3 Θεραπεία	58



2.4	Κριτήρια Ανταπόκρισης	60
2.5	Υπολογιστική Ογκομετρία	60
2.6	Απαιτούμενος Συνολικός Χρόνος ανά Ασθενή	65
2.7	Μέτρηση του Δείκτη CA125 του Ορού	65
2.8	Στατιστική Ανάλυση	67
3.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	69
A.	ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΤΙΣ ΔΥΟ ΜΕΘΟΔΟΥΣ 3D ΚΑΙ 2D	71
3.1α	<i>Εκτίμηση των Ανταποκρίσεων στη Χημειοθεραπεία σύμφωνα με τις μεθόδους των δύο (2D) και των τριών Διαστάσεων (3D)</i>	71
3.2α	<i>Ανάλυση Χρόνων Υποτροπής/Επιδείνωσης και Επιβίωσης σύμφωνα με την Ανταπόκριση στη Χημειοθεραπεία με τις δύο Μεθόδους 2D και 3D</i>	77
B.	ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ 3D	782
3.1.β	<i>Χρόνοι Υποτροπής/Επιδείνωσης και Επιβίωσης σύμφωνα με το Μέγεθος του Αρχικού Όγκου (Μέθοδος 3D)</i>	82
3.2β	<i>Ποσοστιαίες Μεταβολές των Όγκων συγκριτικά με τις δύο Ομάδες Θεραπευτικών Σχημάτων με τη Μέθοδο 3D</i>	84
3.3β	<i>Εκτίμηση Χρόνων Επιδείνωσης και Επιβίωσης Ασθενών σε σχέση με τον Υπολειπόμενο Όγκο μετά τη Χημειοθεραπεία κατά την Αξιολόγηση με 3D</i>	85
3.4β	<i>Επιβίωση σύμφωνα με την Παρουσία Ηπατικής Προσβολής με τη Μέθοδο 3D</i>	86
3.5β	<i>Ανάλυση Χρόνων Υποτροπής/Επιδείνωσης και Επιβίωσης Σταδίων IIIb, IIIc και IV σύμφωνα με την Ανταπόκριση στη Χημειοθεραπεία που Εκτιμήθηκε με την Μέθοδο 3D</i>	88
3.6β	<i>Συσχέτιση Ποσοστιαίων Μεταβολών του Καρκινικού Δείκτη CA125 του Ορού και Ανταπόκρισης στη Χημειοθεραπεία με τη Μέθοδο 3D</i>	88



Γ. ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ 2D	89
3.1γ <i>Χρόνοι Υποτροπής/Επιδείνωσης και Επιβίωσης σύμφωνα με το Αρχικό Στάδιο της Νόσου (Μέθοδος 2D)</i>	89
3.2γ <i>Ανάλυση Χρόνων Υποτροπής/Επιδείνωσης και Επιβίωσης Σταδίων IIIb, IIIc και IV σύμφωνα με την Ανταπόκριση στη Χημειοθεραπεία που εκτιμήθηκε με 2D</i>	90
3.3γ <i>Συσχέτιση Ποσοστιαίων Μεταβολών του Καρκινικού Δείκτη CA125 του Ορού και Ανταπόκρισης στη Χημειοθεραπεία με τη Μέθοδο 2D</i>	91
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	93
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	105
5α. <i>Περίληψη</i>	109
5β. <i>Summary</i>	111
6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	113



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Είχα την τύχη, αλλά και το πλεονέκτημα να επιλέξω ως χώρο για τη μεταπτυχιακή μου πορεία το Ογκολογικό Τμήμα του ΠΠΓΝΙ, όπου η κλινική άσκηση και περίθαλψη των ασθενών πορεύονται παράλληλα με την ακαδημαϊκή δραστηριότητα και επιστημονική έρευνα. Σ' αυτό το περιβάλλον οργανώθηκε η εκπαίδευσή μου όπως επιβάλλει η ιατρική του Σήμερα, ενώ συνάμα έλαβα μαθήματα Βιοηθικής Δεοντολογίας και προσέγγισης των ογκολογικών ασθενών.

Όταν, πριν τρία χρόνια, περίπου ανέλαβα την εκπόνηση της Διδακτορικής μου Διατριβής πολύτιμος αρωγός στην προσπάθεια αυτή στάθηκε από την αρχή ο Καθηγητής μου κ. Ν. Παυλίδης, ο οποίος ακούραστα με κατηύθυνε στους σκοπούς της μελέτης, στη χρήση της βιβλιογραφίας, στην ανάλυση και συζήτηση των αποτελεσμάτων. Είναι εκείνος που μου άνοιξε ορίζοντες και με μύησε για πρώτη φορά στη διεκπεραίωση και στις απαιτήσεις επιστημονικής εργασίας. Τον ευχαριστώ πολύ και θα του είμαι για πάντα ευγνώμων.

Σημαντικότερη υπήρξε εξάλλου η επιστημονική συμβολή στον προσδιορισμό των στόχων της μελέτης, η παροχή του μεγαλύτερου μέρους του υλικού, η παρότρυνση και η πραγματική ενθάρρυνση από τον Επίκουρο Καθηγητή Ογκολογίας του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης κ. Γ. Φούντζηλα. Τον ευχαριστώ θερμά.

Ευχαριστώ επίσης, τον κ. Δ. Καρδαμάκη Επίκουρο Καθηγητή Ακτινοθεραπείας στο Πανεπιστήμιο Πατρών για την επίβλεψη των σταδίων διεκπεραίωσης της διατριβής μου και τις σημαντικές συμβουλές.

Για την πολύπλευρη και πολύτροπη βοήθειά τους στην ολοκλήρωση της εργασίας ευχαριστώ ειλικρινά:

Τον Καθηγητή Ν. Ζαμπόγλου από την Ακτινοθεραπευτική Κλινική του Offenbach της Γερμανίας, ο οποίος υπήρξε ο εμπνευστής του αντικειμένου και μου παρείχε το υπολογιστικό πρόγραμμα, καθώς και τους συνεργάτες του Δ. Μπάλτα και Χ. Κολώτα που μου έδωσαν τις πρώτες κατευθύνσεις

Την ακτινολόγο κ. Α. Καλογερά - Φούντζηλα Επιμελήτρια Α' στο Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, η οποία εφάρμοσε σ' όλο το υλικό το α' μέρος της μεθόδου και υπήρξε ο κυριότερος εκτιμητής στη συλλογή του υλικού.



Τον κ. Δ. Ανδρεόπουλο, Διευθυντή του Ακτινοθεραπευτικού Τμήματος του Ογκολογικού Κέντρου της Τράπεζας Κύπρου, που παρακολούθησε και επέβλεψε την εφαρμογή της μεθόδου και της λειτουργίας του προγράμματος στο σύνολό της.

Τον κ. Χ. Κωνσταντίνου, Διευθυντή Ακτινοφυσικού Τμήματος του Ογκολογικού Κέντρου της Τράπεζας Κύπρου που μου δίδαξε τις βασικές αρχές της μεθοδολογίας που εφάρμοσα.

Τον κ. Κ. Αδαμίδη από το Τμήμα Στατιστικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων που πραγματοποίησε τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων και έκανε ιδιαίτερα εποικοδομητικά σχόλια στα αποτελέσματα.

Τη φίλη κ. Α. Κατσαράκη, Στατιστικό του ΠΠΓΝΙ που συμμετείχε στη συλλογή και επεξεργασία των υπολογιστικών δεδομένων.

Τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς επιτροπής για την προθυμία τους να συμμετέχουν στην κρίση της εργασίας μου:

κ. Σ. Εφραιμίδη, Καθηγητή Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,

κ. Σ. Λουκά, Καθηγητή Στατιστικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,

κ. Ε. Παρασκευαΐδη, Επίκουρο Καθηγητή Μαιευτικής/Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και

κ. Α. Φωτόπουλο, Λέκτορα Πυρηνικής Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Την κ. Ι. Ρίζου, Φιλολόγο, για τη φιλολογική επιμέλεια του κειμένου και την ειλικρινή υποστήριξή της.

Την κ. Δ. Σταμούλη, Γραμματέα του Ογκολογικού Τμήματος, που συνετέλεσε σημαντικά στη μορφή, επεξεργασία και διαμόρφωση του κειμένου με υπομονή και κρίση σε συνεργασία επίσης με τη γραμματέα κ. Α. Τσίτου.

Τους εκλεκτούς συνεργάτες και πραγματικούς φίλους στο Ογκολογικό Τμήμα και στην Παθολογική Κλινική.

Τους δικούς μου ανθρώπους που έχω στερηθεί.

Τέλος, ευχαριστώ τους ασθενείς μας που καθημερινά μου ενισχύουν την επιθυμία για σοβαρή επιστημονική ενασχόληση.



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ακριβώς στην αλλαγή του προηγούμενου αιώνα τέσσερις σημαντικές ανακαλύψεις, των ακτινών Χ από το Γερμανό Röntgen, της ραδιενέργειας από τον Γάλλο Becquerel, του ηλεκτρονίου από το Βρετανό JJ. Thomson και της ανάλυσης του φάσματος του φωτός με τη χρήση μαγνητικών πεδίων από τον Ολλανδό Zeeman, θεμελίωσαν τη βιολογική απεικόνιση. Από το 1895 μέχρι και τη δεκαετία του 1970 η απεικόνιση παρέμεινε η ίδια ως μια δισδιάστατη αντιπροσώπευση ενός τρισδιάστατου ασθενούς. Το 1972 ακολουθεί η μεγάλη πρόοδος της ανάπτυξης της υπολογιστικής τομογραφίας από τον Sir Godfrey Hounsfield, που παρείχε όχι μόνο την τρίτη διάσταση, αλλά επίσης τη δυνατότητα να εκφρασθεί το περιεχόμενο της εικόνας ενός ζωντανού ασθενή με αριθμητικούς όρους. Τώρα πια δεν είναι πλέον απαραίτητο όλα τα βιολογικά γεγονότα να καταγράφονται εικονογραφημένα. Η "εικόνα" μπορεί να είναι εξ ολοκλήρου αριθμητική, γραφική ή φασματική.

Η μοντέρνα ιατρική απεικόνιση έρχεται να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στο σχεδιασμό, την καθοδήγηση, την παρακολούθηση και τον έλεγχο της θεραπευτικής παρέμβασης. Η επίδειξη πραγματικής εικόνας και η καθολική αντίληψη του τρισδιάστατου διαστήματος αποτελούν κλειδιά του μέλλοντος σ' αυτά τα πεδία.

Στον καρκίνο των ωοθηκών μια πληθώρα μελετών αναφέρεται σε πολυάριθμες κλινικές, παθολογοανατομικές, βιολογικές και κοινωνικές μεταβλητές με σκοπό τον καθορισμό προγνωστικών και προβλεπτικών παραγόντων. Υπάρχει σημαντική βιβλιογραφία για την περιγραφή εκείνων των προγνωστικών παραγόντων, επιπρόσθετα του σταδίου, που επηρεάζουν την ανταπόκριση στη θεραπεία και την επιβίωση.

Το μέλημα γίνεται επιτακτικό, αφού ο καρκίνος των ωοθηκών παραμένει η κύρια αιτία θανάτου μεταξύ των γυναικολογικών καρκίνων. Γενικά αποτελεί χημειοευαίσθητη νόσο και, με συνδυασμένη χημειοθεραπεία βασισμένη στην πλατίνα, το 70% με 80% των ασθενών αναμένεται να ανταποκριθεί.

Για την αντιμετώπιση του προχωρημένου επιθηλιακού καρκίνου ωοθηκών θεραπεία εκλογής, μετά τη χειρουργική, αποτελεί η συνδυασμένη χημειοθεραπεία με πακλιταξέλη και ένα πλατινούχο (σισπλατίνη ή καρμποπλατίνη).

Στην παρούσα αναδρομική μελέτη, που αφορά τη χρονική περίοδο από το 1988 μέχρι το 1998, εφαρμόσθηκε η υπολογιστική ογκομετρία σε 75 ασθενείς με

προχωρημένο καρκίνο ωοθηκών, προκειμένου να εκτιμηθεί ο ρόλος της ως προ-γνωστικός ή προβλεπτικός παράγοντας της ανταπόκρισης, του χρόνου υποτροπής και της επιβίωσης.

Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε με σκοπό να διερευνηθεί η επίδραση της προχωρημένης νόσου στην ανταπόκριση των ασθενών στην ορμονοθεραπεία. Η μελέτη περιλάμβανε 100 ασθενείς που είχαν υποστεί προχωρημένο καρκίνο ωοθηκών και είχαν υποβληθεί σε ορμονοθεραπεία. Η ανταπόκριση των ασθενών στην ορμονοθεραπεία μετρήθηκε με βάση την επίδραση της θεραπείας στην ανάπτυξη της νόσου. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η προχωρημένη νόσος επηρεάζει αρνητικά την ανταπόκριση των ασθενών στην ορμονοθεραπεία. Αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο ωοθηκών έχουν μικρότερη πιθανότητα να ανταποκριθούν στην ορμονοθεραπεία σε σύγκριση με τους ασθενείς που έχουν υποστεί προχωρημένο καρκίνο ωοθηκών. Τα αποτελέσματα αυτά έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην αντιμετώπιση του καρκίνου ωοθηκών, καθώς δείχνουν ότι η προχωρημένη νόσος μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ανταπόκριση των ασθενών στην ορμονοθεραπεία. Αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο ωοθηκών πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή και να λαμβάνουν την κατάλληλη θεραπεία. Τα αποτελέσματα αυτά έχουν επίσης σημαντικές επιπτώσεις στην αντιμετώπιση του καρκίνου ωοθηκών, καθώς δείχνουν ότι η προχωρημένη νόσος μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ανταπόκριση των ασθενών στην ορμονοθεραπεία. Αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο ωοθηκών πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή και να λαμβάνουν την κατάλληλη θεραπεία.



1.1. Επιδημιολογία

Ο κίνδυνος των εσθιακών επιληπτικών κρίσεων αυξάνεται με την ηλικία και γίνεται ιδιαίτερα υψηλός μετά την ηλικία των 50 ετών. Η επίπτωση αυξάνεται με την ηλικία και ανέρχεται σε 1,5-2,5% ετησίως. Η επίπτωση αυξάνεται με την ηλικία και ανέρχεται σε 1,5-2,5% ετησίως. Η επίπτωση αυξάνεται με την ηλικία και ανέρχεται σε 1,5-2,5% ετησίως. Η επίπτωση αυξάνεται με την ηλικία και ανέρχεται σε 1,5-2,5% ετησίως.

Αντιπροσωπευτική παράδειγμα είναι η περίπτωση του ασθενούς που περιγράφεται στην περίπτωση αυτή.

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ο κίνδυνος των εσθιακών επιληπτικών κρίσεων αυξάνεται με την ηλικία και γίνεται ιδιαίτερα υψηλός μετά την ηλικία των 50 ετών.

Η ηλικία των ασθενών στην περίπτωση αυτή είναι 55 ετών. Ο ασθενής είναι άνδρας, με ιστορικό εσθιακών επιληπτικών κρίσεων από την ηλικία των 10 ετών. Η κρίση αυτή ήταν η πρώτη και η τελευταία. Ο ασθενής είναι άνδρας, με ιστορικό εσθιακών επιληπτικών κρίσεων από την ηλικία των 10 ετών. Η κρίση αυτή ήταν η πρώτη και η τελευταία.

Ο κίνδυνος των εσθιακών επιληπτικών κρίσεων αυξάνεται με την ηλικία και γίνεται ιδιαίτερα υψηλός μετά την ηλικία των 50 ετών. Η επίπτωση αυξάνεται με την ηλικία και ανέρχεται σε 1,5-2,5% ετησίως. Η επίπτωση αυξάνεται με την ηλικία και ανέρχεται σε 1,5-2,5% ετησίως. Η επίπτωση αυξάνεται με την ηλικία και ανέρχεται σε 1,5-2,5% ετησίως.

Περισσότερες από 75% των περιπτώσεων διαγιγνώσκονται με βάση τον κλινικό ιστορικό. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι ασθενείς είναι λιγότερο προσεκτικοί στην

1.1 Επιδημιολογία

Ο καρκίνος των ωοθηκών παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τους ερευνητές δεδομένου ότι αποτελεί σημαντικά θανατηφόρα νόσο με ύπουλη έναρξη. Στις ΗΠΑ κατέχει τη δεύτερη θέση μεταξύ των γυναικολογικών καρκίνων σε επίπτωση, με 25400 νέες περιπτώσεις που υπολογίσθηκαν για το 1998. Επίσης κατέχει την πρώτη θέση στη συνολική θνητότητα μεταξύ των γυναικολογικών καρκίνων, με 14500 θανάτους για το 1998.⁽¹⁾ Περισσότερες γυναίκες πεθαίνουν από καρκίνο ωοθηκών κάθε χρόνο παρά από καρκίνο τραχήλου και ενδομητρίου μαζί.

Λίγοι καρκίνοι παρουσιάζουν τόσο μεγάλες διακυμάνσεις σε ρυθμούς επίπτωσης όσο ο καρκίνος των ωοθηκών. Γενικά στις χώρες υψηλού κινδύνου περιλαμβάνονται οι βιομηχανικές και ειδικότερα η Βόρειος Αμερική και η Βόρειος Ευρώπη, με αξιοσημείωτη εξαίρεση την Ιαπωνία, όπου τα ποσοστά θανάτου είναι τα χαμηλότερα στον κόσμο. Μελέτες σε πληθυσμούς μεταναστών ενοχοποιούν επιδράσεις από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Όταν οι γυναίκες μεταναστεύουν από περιοχές με χαμηλή επίπτωση καρκίνου ωοθηκών σε περιοχές υψηλού κινδύνου, ο κίνδυνος των απογόνων τους προσεγγίζει αυτόν των αυτοχθόνων γυναικών μέσα σε λίγες γενιές.

Μελέτη της θνητότητας από καρκίνο ωοθηκών μεταξύ πολυάριθμων ομάδων στην Αυστραλία και στον Καναδά έδειξε βαθμιαία σύγκλιση με τους τοπικούς ρυθμούς θνητότητας. Η σύγκλιση των ρυθμών των μεταναστών από χώρες χαμηλού κινδύνου μπορεί να εξηγηθεί από τη χαμηλότερη τεκνοποίηση από ότι στην χώρα της ιθαγένειας, καθώς και τη χαμηλότερη χρήση αντισυλληπτικών από ότι μεταξύ των αυτοχθόνων γυναικών.⁽²⁾

Όπως πολλοί τύποι καρκίνου, έτσι και ο καρκίνος των ωοθηκών αποτελεί νόσο της αυξανόμενης ηλικίας. Ο επιθηλιακός καρκίνος της ωοθήκης δεν είναι συχνός σε γυναίκες νεότερες της ηλικίας των σαράντα ετών, μετά την οποία οι ρυθμοί επίπτωσης αυξάνουν ραγδαίως μέχρι την 8^η δεκαετία της ζωής, ενώ μετά μειώνονται ελαφρώς. Οι κατ' ηλικίαν ρυθμοί επίπτωσης αυξάνουν από 2 σε 3 περιπτώσεις ανά 100.000 στην 3^η δεκαετία και έως 59 περιπτώσεις ανά 100.000 στην 8^η δεκαετία. Οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζονται στην ομάδα ηλικίας 55-59 ετών με μέση ηλικία αυτή των 55 ετών.

Περισσότερες από 75% των περιπτώσεων διαγιγνώσκονται με προχωρημένη νόσο. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι ωοθήκες είναι λιγότερο προσπελάσιμες και

δεν έχουν άμεση διέξοδο προς τα έξω ώστε να δώσουν πρώιμα συμπτώματα. Η ολική 5ετής επιβίωση είναι 30% (όλα τα στάδια) και έχει εμφανίσει μια μικρή, αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση από το 1974⁽³⁾. Η πενταετής επιβίωση είναι 85% για τα πρώιμα και 20% για τα προχωρημένα στάδια. Οι αριθμοί αυτοί παριστούν μια πρόοδο στην ολική αντιμετώπιση της νόσου σε σχέση με το παρελθόν και θα πρέπει να αποδοθούν σε δύο παράγοντες. Πρώτον, στην αύξηση των γνώσεων για τη φυσική ιστορία αλλά και για τη βιολογική συμπεριφορά της νόσου και δεύτερον, στη βελτίωση των θεραπευτικών μεθόδων και κυριότατα της χημειοθεραπείας, ιδίως μετά τη χρήση της πλατίνης.

Στις χώρες της Ευρωπαϊκής Κοινότητας διαγιγνώσκονται 26000 νέες περιπτώσεις κατ' έτος και σημειώνονται 16000 θάνατοι στο ίδιο χρονικό διάστημα.⁽⁴⁾

Πρώτη χώρα σε επίπτωση είναι η Γερμανία (22,9) και τελευταία η Ισπανία (5,8) με μέσο όρο στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα 15,8, ενώ ως προς την θνησιμότητα πρώτη χώρα είναι η Δανία (17,7) και τελευταία η Ισπανία (3,4) με μέσο όρο στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα (10,2).⁽⁴⁾

Φυλετική κατανομή

Στις ΗΠΑ οι ρυθμοί επίπτωσης για καρκίνο ωθηκών είναι σημαντικά υψηλότεροι μεταξύ λευκών γυναικών, καθώς και γυναικών από τη Χαβάη, μέτριοι μεταξύ Αφρικανών – Αμερικανίδων, Ισπανών και Ασιατισσών -Αμερικανίδων. Πιθανώς αυτό αντανakλά διαφορές στην κατανομή παραγόντων κινδύνου. Από το 1986 μέχρι το 1990 ο ρυθμός επίπτωσης μεταξύ λευκών ήταν 50% υψηλότερος από ότι μεταξύ Αφρικανών – Αμερικανίδων που παρατηρήθηκε σε προ - και μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.⁽⁵⁾ Και οι δύο είχαν όμοιο ηλικιακό πρότυπο επίπτωσης και οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου φαίνεται να λειτουργούν όμοια και στις δύο ομάδες.⁽⁶⁾

Χρονικές τάσεις

Στις χώρες υψηλού κινδύνου, όπως οι Η.Π.Α, υπάρχει μικρή αλλαγή στο ποσοστό επίπτωσης του καρκίνου των ωθηκών στη διάρκεια των τριών τελευταίων δεκαετιών με ελαφρά αύξηση στις ομάδες μεγάλης ηλικίας. Μια τάση αυξανόμενης επίπτωσης έχει αναφερθεί σε χώρες που προηγουμένως ήταν χαμηλού κινδύνου.⁽¹⁾



1.2 Αιτιολογικοί Παράγοντες

Αναλυτικές επιδημιολογικές μελέτες έχουν εξετάσει έναν αριθμό δυνητικών παραγόντων κινδύνου για τον καρκίνο των ωοθηκών. Δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στον προσδιορισμό παραγόντων κινδύνου που επιδέχονται τροποποίηση. Έτσι δημιουργούνται δυνατότητες για πρωτογενή πρόληψη, καθώς και για εντόπιση γυναικών υψηλού κινδύνου, υποψηφίων για προσυμπτωματικό πληθυσμιακό έλεγχο (screening) και πρώιμη ανίχνευση (early detection). Ανάμεσα σ' αυτούς τους παράγοντες εκείνοι που έχουν αποσπάσει την περισσότερη προσοχή σχετίζονται με τους αναπαραγωγικούς παράγοντες.

Οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν οδηγήσει σε τρεις θεωρίες αναφορικά με την αιτιολογία του καρκίνου των ωοθηκών: ⁽⁶⁾

1. Η συνεχής μη διακοπτόμενη κυτταρική διαίρεση και αναγέννηση του επιθηλίου της ωοθήκης με κάθε ωορρηξία παρέχει την ευκαιρία για μετάλλαξη και κακοήγη μετασχηματισμό.
2. Η διέγερση των υποφυσιακών γοναδοτροφινών οδηγεί σε κακοήγη μετασχηματισμό.
3. Η ωοθήκη εκτίθεται σε καρκινογόνα που μπορεί να φθάνουν σ' αυτήν διαμέσου του κόλπου και των σαλπίγγων.

Αυτές οι υποθέσεις δεν είναι απόλυτα αποδεκτές. Διαφορετικές μπορεί να είναι οι επιδράσεις μεταξύ προεμμηνοπαυσιακών και μεταεμμηνοπαυσιακών γυναικών.

Στους κυριότερους παράγοντες που ενέχονται απισπαθογενετικά περιλαμβάνονται:

- i) Η τεκνοποίηση
- ii) Η χρήση φαρμάκων στείρωσης και γονιμότητας
- iii) Η γαλουχία
- iv) Εξωγενείς ορμόνες
- v) Ενδογενείς ορμόνες
- vi) Προηγούμενη περίδεση σαλπίγγων και υστερεκτομή
- vii) Χρήση ταλκ
- viii) Διαιτητικοί παράγοντες και φυσική δραστηριότητα

Η σχέση ανάμεσα στους επιθηλιακούς καρκίνους της ωοθήκης και στους επανειλημμένους ερεθισμούς της από συνεχείς ωορρηξίες είναι καλά τεκμηριωμέ-



νη.⁽⁷⁾ Αληθεύει επίσης και το αντίθετο, ότι δηλαδή παράγοντες που αναστέλλουν την ωορρηξία, όπως η εγκυμοσύνη ή η λήψη αντισυλληπτικών, μειώνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης επιθηλιακών καρκίνων ωοθήκης.^(7,8) Οι πολύτεκνες γυναίκες παρουσιάζουν 30% μείωση του κινδύνου για καρκίνο ωοθηκών από ότι οι άτεκνες. Φαίνεται, λοιπόν ότι η εγκυμοσύνη έχει προστατευτική επίδραση. Υπάρχει όμως αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο ωοθηκών μεταξύ γυναικών που χρησιμοποιούν φάρμακα γονιμότητας.⁽⁹⁾

Στις περιπτώσεις φλεγμονωδών νόσων της πυέλου αυξάνει ο κίνδυνος για καρκίνο ωοθηκών μέσω διέγερσης του πολλαπλασιασμού του επιθηλίου, που καλύπτει τις ωοθήκες.⁽¹⁾

Γυναίκες με ιστορικό γαλουχίας και θηλασμού διατρέχουν χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου ωοθηκών από ότι γυναίκες οι οποίες δεν θηλάζουν. Ο θηλασμός είναι γνωστό ότι αναστέλλει την ωορρηξία σε κάποιες γυναίκες. Ο Whittemore και οι συνεργάτες του αναφέρουν ότι ο κίνδυνος για καρκίνο ωοθηκών μειώνεται κατά 1% για κάθε μήνα γαλουχίας.⁽¹⁰⁾

Η χρήση των αντισυλληπτικών μειώνει τον κίνδυνο κατά 30% με 60%, ανάλογα με τη διάρκεια της χρήσης τους.

Η διέγερση των γοναδοτροφινών μπορεί να αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα. Η χρήση εξωγενών οιστρογόνων, ως θεραπεία υποκατάστασης, η οποία μπορεί να μειώσει τα υψηλά επίπεδα γοναδοτροφινών στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο για καρκίνο ωοθηκών.⁽¹¹⁾ Η θετική αυτή συσχέτιση έχει δειχθεί από λίγες μόνο μελέτες, η πλειοψηφία όμως των μελετών δεν αποδεικνύει σχέση μεταξύ θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης και καρκίνου των ωοθηκών, πιθανόν λόγω του βραχέως του χρόνου χρησιμοποίησης.^(12,13)

Τα αντισυλληπτικά και οι γοναδοτροφίνες δρουν μεταβάλλοντας τα επίπεδα των ανδρογόνων. Τα αντισυλληπτικά δρουν καταστέλλοντας τις γοναδοτροφίνες (FSH και LH), έτσι ώστε η ωοθήκη παράγει λιγότερα οιστρογόνα, ανδρογόνα και προγεστερόνη. Αυτό που έχει σημασία να τονισθεί είναι ότι μάλλον τα επίπεδα των στεροειδών στο θυλακιώδες υγρό και το επιθηλιακό μικροπεριβάλλον της ωοθήκης είναι πιο σημαντικά στην παθογένεση από ότι τα επίπεδα ορμονών στον ορό που συνήθως μετράται.

Σύμφωνα με μια πρόσφατη μοριακή επιδημιολογική μελέτη οι γυναίκες που έχουν περισσότερους ολόκληρους κύκλους στη ζωή τους διατρέχουν υψηλότερο



κίνδυνο στο να έχουν θετικούς στο p53 όγκους, εάν αναπτύξουν καρκίνο ωοθηκικής.⁽¹⁴⁾

Σε ότι αφορά τις διαπητικές συνθήκες ο μεταβολισμός της γαλακτόζης έχει θεωρηθεί ως παράγοντας κινδύνου για καρκίνο ωοθηκών με δεδομένο ότι η γαλακτόζη είναι τοξική για τα ωοκύτταρα.⁽¹⁵⁾ Όμως αυτό δεν αποδεικνύεται από όλες τις μελέτες.^(16,17) Είναι γνωστή η δυνητική θετική επίδραση διατροφής με λαχανικά (*Brassica vegetables*) εναντίον διαφόρων καρκίνων.

Τέλος, η κανονική εντατική άσκηση αυξάνει τον αριθμό των ανωθηλακκιωρρηκτικών κύκλων, γεγονός το οποίο στην πραγματικότητα μπορεί να προστατεύσει από τον καρκίνο των ωοθηκών, οπωσδήποτε όμως μπορεί τα οιστρογόνα να υφίστανται αρνητική επίδραση από την έντονη φυσική δραστηριότητα και μέσα από μηχανισμό ανάδρομης ρύθμισης (*feedback*), να αυξάνουν τα επίπεδα των γοναδοτροφινών.⁽¹⁰⁾

1.3 Γενετική και Καρκίνος Ωοθηκών

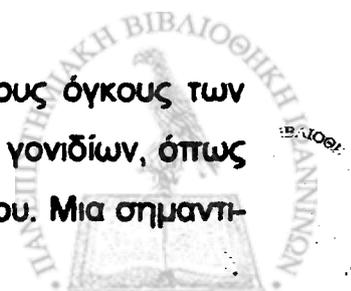
Τα τελευταία χρόνια παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον η διερεύνηση του ρόλου της κληρονομικότητας και γενετικής στην ανάπτυξη του καρκίνου ωοθηκών.

Η μέγιστη πλειοψηφία των γενετικών αλλαγών που οδηγούν στην ανάπτυξη της κακοήθους νεοπλασίας συμβαίνει κάτω από την επίδραση επίκτητων περιβαλλοντικών παραγόντων μετά τη γέννηση. Εντούτοκς μερικά άτομα κληρονομούν ορισμένα γενετικά χαρακτηριστικά, τα οποία προδιαθέτουν σε κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου πολύ μεγαλύτερου από ό,τι στο γενικό πληθυσμό.^(18,19)

Αν και οι βιολογικοί μηχανισμοί του μετασχηματισμού παραμένουν ασαφείς, είναι πιθανή μια πολυσταδιακή διαδικασία, η οποία απαιτεί συσσώρευση γενετικών βλαβών σε έναν αριθμό διαφορετικών γονιδιακών τάξεων (*gene classes*).

Αρκετά πρωτοογκογονίδια, όπως το AKT2 και το K1 - RAS, ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του καρκίνου των ωοθηκών με χρωμοσωμικές περιοχές, που θεωρείται ότι περιέχουν ογκογονίδια, να επιδεικνύουν ανισορροπίες και μεγενθύσεις του DNA.

Ένας αριθμός χρωμοσωμικών περιοχών επίσης χάνεται στους όγκους των ωοθηκών, δείχνοντας ότι η αδρανοποίηση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων, όπως το TP53, μπορεί επίσης να συνεισφέρει στην ανάπτυξη του καρκίνου. Μια σημαντι-



κή πρόσφατη πρόοδος στο πεδίο της έρευνας του καρκίνου των ωοθηκών είναι η ταυτοποίηση των προδιαθεσικών γονιδίων (susceptibility genes) στον καρκίνο μαστού/ωοθηκών, BRCA1 και BRCA2. Οι μεταλλάξεις σε αυτά τα δύο ογκοκατασταλτικά γονίδια είναι υπεύθυνες για την πλειονότητα των κληρονομούμενων μορφών επιθηλιακού καρκίνου ωοθήκης.

Μια δεύτερη τάξη γονιδίων που εμπλέκεται στην επιδιόρθωση της λανθασμένης αναδιάταξης του DNA (mismatch repair), (MMR) είναι υπεύθυνη για τις περισσότερες περιπτώσεις του κληρονομικού μη πολυποσικού κολοορθικού Ca (Hereditary nonpolyposis colorectal cancer) (HNPCC). Οι ασθενείς με HNPCC ή καρκινικό σύνδρομο Lynch II έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο ωοθηκών.

Ακόμη οικογένειες με προδιάθεση για καρκίνο ελέγχονται τώρα για μεταλλάξεις γεννητικών κυττάρων στο BRCA1, BRCA2 και άλλων γονιδίων MMR π.χ. (MSH2, MLH1), καθώς επίσης φορείς μεταλλαγμένων αλληλόμορφων, προληπτικά, συμβουλεύονται τους ειδικούς.

Μολονότι τα BRCA1, BRCA2 και ένας αριθμός γονιδίων MMR έχουν ταυτοποιηθεί, πολύ περισσότερα γονίδια που εμπλέκονται στις γυναικολογικές κακοήθειες δεν έχουν ανακαλυφθεί ακόμη και η κλινική σημασία των καρκινικών γονιδίων, που είναι ήδη γνωστά, βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο.⁽²⁰⁾

Η ύπαρξη του οικογενούς καρκίνου των ωοθηκών αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο, δίνοντας έμφαση στην αιτιολογική επιρροή των γενετικών παραγόντων. Έχουν υπάρξει ευάριθμες αναφορές για οικογενείς εμφανίσεις αυτών των νεοπλασμάτων.⁽²¹⁻²³⁾

Ανάλυση του οικογενειακού δέντρου των μελών τέτοιων οικογενειών υποδεικνύει ότι αυτοί οι καρκίνοι, πιθανότατα, κληρονομούνται με αυτόσωμο επικρατούμενο χαρακτήρα ποικίλης διεισδυτικότητας και μεταδίδονται εξίσου από άρρενες και θήλειες.⁽²⁴⁻²⁶⁾

Τρία οικογενή σύνδρομα έχουν περιγραφεί:⁽²⁵⁾

- 1) Σύνδρομο επιθηλιακού καρκίνου της ωοθήκης, ειδικής θέσης (site specific)
- 2) Σύνδρομο κληρονομικού καρκίνου ωοθηκών – καρκίνου μαστού. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου ωοθηκών και μαστού.
- 3) Σύνδρομο Lynch II ή σύνδρομο οικογενούς καρκίνου.



Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου παχέος εντέρου σε άρρενα και θήλεα μέλη της οικογένειας και καρκίνου ωοθήκης ή και ενδομητρίου στα θήλεα.

Ο κίνδυνος για καρκίνο ωοθηκών μεταξύ συγγενών α' βαθμού μπορεί να φθάνει μέχρι και 50% σ' αυτές τις οικογένειες. Η γενετική διαταραχή και ο μηχανισμός της αυξημένης προδιαθεσιμότητας στον καρκίνο σ' αυτές τις οικογένειες παραμένουν προς το παρόν άγνωστα. Παρόλα αυτά είναι ενδιαφέρον να σημειώσουμε ότι ακόμη και παρεμβάσεις, όπως η προφυλακτική ωοθηκεκτομή, μπορεί να μην παρέχουν πλήρη προστασία για τις γυναίκες υψηλού κινδύνου. Ο Tobacman⁽²⁷⁾ και οι συνεργάτες του περιέγραψαν την ανάπτυξη ενδοπεριτοναϊκής καρκινωμάτωσης ιστολογικά αδιάκριτης από τον καρκίνο των ωοθηκών μετά από προφυλακτική ωοθηκεκτομή σε 3 από 28 γυναίκες από 16 οικογένειες με προδιάθεση στον καρκίνο των ωοθηκών. Οι ωοθήκες και των τριών γυναικών αναφέρεται ότι ήταν παθολογοανατομικά φυσιολογικές κατά την ωοθηκεκτομή, αν και δεν εξετάστηκαν σε κοτινές τομές καθ' όλο το μήκος τους. Αυτή η παρατήρηση έχει ενδιαφέρουσες προεκτάσεις. Αν η καρκινωμάτωση σε αυτές τις γυναίκες προήλθε από παθολογοανατομικά λανθάνοντες πρωτοπαθείς όγκους ωοθηκών, τότε η ασθένεια τους θα πρέπει να έχει τάση για πρώιμη μετάσταση. Εναλλακτικά η απουσία πρωτοπαθούς όγκου ωοθηκών οδηγεί στην άποψη ότι αυτές οι οικογένειες μπορεί να είναι επιρρεπείς στον καρκίνο μέσω του κελομικού μεσοθηλίου, από το οποίο προέρχεται το περιτόναιο και το καλυπτικό επιθήλιο της επιφανείας των ωοθηκών.⁽²⁷⁾

1.4 Παθογένεια του Καρκίνου των Ωοθηκών

Ο Cramer και ο Welch⁽²⁸⁾ έχουν προτείνει ένα πρότυπο ογκογένεσης, το οποίο αποπειράται να συμφιλιώσει τα υπάρχοντα επιδημιολογικά και παθολογοανατομικά δεδομένα που αφορούν τον καρκίνο των ωοθηκών. Σύμφωνα με αυτό το πρότυπο, το πρώτο βήμα στην ογκογένεση είναι ο σχηματισμός επιθηλιακών εγκλείστων ή εκκολπώσεων. Αυτά πιθανότερα συμβαίνουν σαν επακόλουθα της ωορρηξίας, αν και κάποια φλεγμονή οφειλόμενη σε χημικές ερεθιστικές ουσίες ή καρκινογόνα θα μπορούσε υποθετικά να παράγει παρόμοια αποτελέσματα. Ο σχηματισμός κύστεων θα είχε ως αποτέλεσμα τη ρήξη του συνδετικού ιστού που διαχωρίζει το επιθήλιο επιφανείας των ωοθηκών από το φλοιό των ωοθηκών. Ε-

πομένως τα κύτταρα του επιθηλίου της επιφανείας των ωοθηκών θα βρίσκονται σε εγγύτητα με κύτταρα που παράγουν στεροειδή, ένα μικροπεριβάλλον που υποθετικά είναι ευνοϊκό για τον πολλαπλασιασμό.

Η λανθασμένη ρύθμιση της υποφυσιοωθηκικής λειτουργίας θα μπορούσε να μεταβάλλει το ορμονικό περιβάλλον και να ευνοήσει ακόμη περισσότερο τον πολλαπλασιασμό. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι τα κύτταρα του φυσιολογικού επιθηλίου της επιφανείας των ωοθηκών μέσα στα έγκλειστα, συχνά επιδεικνύουν αντιγόνα κυτταρικής επιφάνειας που υπάρχουν σε κακοήθη ιστό, όπως είναι το πλακουντιακό λακτογόνο και η πλακουντιακή αλκαλική φωσφατάση.

Επίσης οι επανειλημμένοι τραυματισμοί και επιδιορθώσεις του επιθηλίου της επιφανείας της ωοθήκης, θα μπορούσαν να παρέχουν επιπρόσθετα ερεθίσματα για πολλαπλασιασμό. Οι αυξητικοί παράγοντες στο θυλακικό υγρό ή η απελευθέρωση τους από τα αιμοπετάλια, θα μπορούσαν να συνεισφέρουν σ' αυτή τη διαδικασία.

Τα γεγονότα που οδηγούν στον κακοήθη μετασχηματισμό δεν είναι γνωστά. Με δεδομένη την πολυπλοκότητα των κυτταρογενετικών και μοριακών ανωμαλιών που βρίσκονται ακόμη και σε ασθενείς με πρώιμη νόσο, πιθανολογείται ότι πολλαπλά γεγονότα είναι απαραίτητα για το μετασχηματισμό. Επιπλέον προσδιορισμοί της φύσης και της αλληλουχίας αυτών των γεγονότων μπορεί να είναι δύσκολοι λόγω της απουσίας καλά προσδιορισμένων σε ζώα μοντέλων. ^(25, 26)

1.5 Προγνωστικοί Παράγοντες στον Καρκίνο των Ωοθηκών.

Υπάρχει προφανής αξία στο να μπορεί κανείς να προβλέψει με ακρίβεια το αποτέλεσμα και να ρυθμίσει τις θεραπείες σύμφωνα με τον ατομικό κίνδυνο και το δυνητικό όφελος.

Ένα από τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα των ωοθηκικών νεοπλασμάτων είναι η ενδογενής ετερογένειά τους όσον αφορά τη βιολογική τους συμπεριφορά, η οποία κυμαίνεται από τη σχετικά νωχελική φύση των οριακής κακοήθειας όγκων (borderline) ως τα υψηλής επιθετικότητας και θανατηφόρα καρκινώματα. Αυτό το ευρύ κλινικό φάσμα αντανακλάται μερικώς από ένα αριθμό κλινικοπαθολογοανατομικών προγνωστικών μεταβλητών, οι οποίες περιλαμβάνουν: ⁽²⁹⁻³²⁾



1. Το στάδιο
2. Τον ιστολογικό υπότυπο
3. Το βαθμό κακοήθειας (grade)
4. Το μέγεθος υπολειπόμενης νόσου
5. Το δείκτη ζωτικότητας (Performance Status)
6. Την ηλικία και
7. Την παρουσία ασκίτη

Υπάρχουν μόνο σπάνιες περιπτώσεις κατά τις οποίες η γνώση των προγνωστικών χαρακτηριστικών του ασθενούς καθοδηγεί τη θεραπεία κατάλληλα. Το καλύτερο παράδειγμα αποτελεί ο καρκίνος ωθηκών πρώιμου σταδίου, όπου η ακριβής σταδιοποίηση μπορεί να ορίζει ομάδες ασθενών οι οποίες δεν χρήζουν περαιτέρω αντιμετώπισης. Οποιαδήποτε, εκτός των αναφερόμενων κλινικο-παθολογοανατομικών παραγόντων, μια πληθώρα μελετών⁽³³⁾ έχει δημοσιευθεί τα τελευταία χρόνια, οι οποίες επιχειρούν να διαλευκάνουν την κατανόηση των καθοριστών της πρόγνωσης σε ασθενείς με καρκίνο ωθηκών αναλύοντας μοριακούς δείκτες, όπως το CA125, την αλβουμίνη, δείκτες πολλαπλασιασμού, την πλοειδικότητα, την πυκνότητα των αγγείων, την τρανσφεράση της γλουταθειόνης και διάφορα ογκογονίδια ή υποδοχείς, LRP, Her-2/neu, p53, p21, BAX, EGFR.

Ακόμη δεν έχουν εξαχθεί σταθερά συμπεράσματα σχετικά με το ποιοι δείκτες προσθέτουν σημαντική πληροφορία πρόγνωσης στις καθιερωμένες μεταβλητές, όπως το στάδιο, η υπολειπόμενη νόσος και η διαφοροποίηση. Φαίνεται όμως πως η γνώση των μοριακών ιδιοτήτων ορισμένων όγκων μπορεί να επιτρέψει ή να αποκλείσει τη χορήγηση κάποιων χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Αυτό έχει ελεγχθεί στην περίπτωση της πακλιταξέλης με το BAX (προαγωγός απόπτωσης).⁽³⁴⁾

Η βελτίωση της κατανόησης της μοριακής βάσης της επιθετικής νόσου υπόσχεται να στρέψει τους προγνωστικούς δείκτες σε προβλεπτικούς, επιτρέποντας την κατάλληλη επιλογή θεραπείας.

Επιπρόσθετα το είδος εφαρμοζόμενης θεραπείας ενέχει προγνωστική αξία. Συγκεκριμένα μια ασθενής με επιθηλιακό καρκίνο ωθηκής αναμένεται να έχει καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή καθώς και μακρύτερη επιβίωση, εάν πάσχει από βλενώδη ή ενδομητριοειδή καρκίνο χαμηλού βαθμού κακοήθειας και μικρού σταδίου, με κατά το δυνατόν λιγότερη υπολειπόμενη νόσο, μεγάλο δείκτη ζωτικότητας και ηλικία σχετικά μικρή, και χημειοθεραπεία βασίζεται στη σισπλατίνη.

Είμαστε στο κατώφλι ώστε να αναπτύξουμε μια νέα, πιο αντικειμενική αλλά και πιο λογική, προσέγγιση ώστε να προβλέψουμε την πρόγνωση και ανταπόκριση στη θεραπεία.

1.6 Ιστοπαθολογοανατομική Ταξινόμηση

Η ιστολογική ταξινόμηση του καρκίνου της ωθήκης βασίζεται κυρίως στη μορφολογία και στην ιστογένεση. Για να γίνουν κατανοητά τα διάφορα είδη νεοπλασμάτων πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι στις ωθήκες υπάρχουν τρεις βασικές ομάδες κυττάρων:⁽³⁵⁾

α) Το βλαστικό ή κελομικό ή καλυπτικό επιθήλιο της επιφάνειας των ωθηκών, είναι ενδοδερμικής αρχής και σχετίζεται με το επιθήλιο του μυλλερειανού πόρου. Έχει την ικανότητα να διαφοροποιείται προς ορογόνα κύτταρα, κροσσωτά κύτταρα σαλπιγγικού τύπου, κύτταρα ενδομητρίου και κύτταρα ενδοτραχήλου.

β) Τα γεννητικά βλαστικά κύτταρα που προέρχονται από το ενδόδερμα του λεκιθικού ασκού, μεταναστεύουν στις ωθήκες και γεννούν τα πολυδύναμα ωογόνια και ωοκύτταρα.

γ) Τα κύτταρα των γεννητικών ταινιών, που αναπτύσσονται στις γεννητικές ταινίες των εμβρυϊκών καταβολών των γονάδων καθώς και τα κύτταρα του ωθηκικού στρώματος.

Νεοπλάσματα μπορούν να προέρχονται και από τις τρεις ομάδες κυττάρων. Εδώ αξίζει να τονισθούν δύο σημαντικά σημεία:

1. Όλα σχεδόν τα είδη των νεοπλασμάτων της ωθήκης έχουν καλοήγη και κακοήγη μορφή, εκτός από ορισμένα που κατέχουν ενδιάμεση θέση από άποψη κακοήθειας (borderline), και
2. Μπορεί να υπάρχει ποικιλία ωθηκικών νεοπλασμάτων, όμως στο 75% των περιπτώσεων πρόκειται για τρία κυρίως είδη όγκων, που είναι οι ορώδεις, οι βλενώδεις και οι ενδομητροειδείς. Οι επιθηλιακοί καρκίνοι αποτελούν το 80-90% όλων των κακοήθων νεοπλασμάτων της ωθήκης.

Σύμφωνα με την WHO (Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας) τα νεοπλάσματα της ωθήκης ταξινομούνται ως εξής:



A. Επιθηλιακός όγκος (συχνότεροι)

Ορώδες κυσταδενοκαρκίνωμα (70%)

Βλεννώδες κυσταδενοκαρκίνωμα (20%)

Διαυγοκυτταρικό (μεσοδενεφροειδές καρκίνωμα) (14%)

Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα (4%)

Ενδομητριοειδές καρκίνωμα (2%)

Όγκος Brenner

Μικτοί επιθηλιακοί όγκοι

Αταξινόμητο.

B. Όγκος στρωματικής προέλευσης

Όγκος Sertoli – Leyding

Κοκκιοκυτταρικός όγκος

Γυνανδροβλάστωμα

Ανδροβλάστωμα

Αταξινόμητο

Γ. Όγκος από γεννητικά κύτταρα

Δυσγονίωμα ή δυσγερμίνωμα

Όγκος λεκιθικού πόρου ή ενδοδερμικού πόρου

Εβρυϊκό καρκίνωμα

Πολυεμβρύωμα

Χοριοκαρκίνωμα

Τεράτωμα

Μικτοί

Δ. Άλλοι όγκοι

Όγκος από λιποειδή κύτταρα

Γοναδοβλάστωμα

Μη ειδικοί όγκοι μαλακών ιστών

Μεταστατικός όγκος

Αταξινόμητοι



Όσον αφορά την ιστολογική διαφοροποίηση ή το βαθμό κακοηθείας (grading) αυτοί καθορίζονται από την αναλογία των αδιαφοροποίητων κυττάρων, όπως ορίσθηκε από τον Broder.⁽³⁶⁾

<u>Βαθμός κακοηθείας</u>	<u>Ποσοστό αδιαφοροποίητων κυττάρων</u>
Grade 1	0-25 %
Grade 2	25-50 %
Grade 3	>50 %

1.7 Σταδιοποίηση

Η σταδιοποίηση των κοινών επιθηλιακών καρκίνων της ωοθήκης γίνεται κατά το σύστημα της FIGO⁽³⁷⁾ (International Federation of Gynecology and Obstetrics) και το οποίο εξακολουθεί να στηρίζεται στα ευρήματα της χειρουργικής διερεύνησης. Η προεγχειρητική διερεύνηση αποτελεί απλώς οδηγό για την επικείμενη χειρουργική και θα πρέπει να αποκλείσει την ύπαρξη εξωπεριτοναϊκών μεταστάσεων ή ακόμη την ύπαρξη άλλου πρωτοπαθούς νεοπλασματος, μέσα ή έξω από την πύελο ή την περιτοναϊκή κοιλότητα, το οποίο μιμείται την εικόνα νεοπλασματος της ωοθήκης.

Η λεπτομερής κλινική εξέταση μαζί με τη σύγχρονη απεικονιστική τεχνολογία (υπερηχογράφημα και αξονική τομογραφία) μπορούν να περιγράψουν σε σημαντικό βαθμό αξιοπιστίας τις ανατομικές αλλοιώσεις που προκαλεί η νόσος και να προσδιορίσουν το στάδιό της σε περιπτώσεις με μέτριο ή μεγάλο φορτίο νεοπλασματικής μάζας. Η λαπαροσκόπηση μπορεί να βοηθήσει προεγχειρητικά στη διάγνωση και στη σταδιοποίηση, δεν μπορεί όμως να αντικαταστήσει την ερευνητική λαπαροτομία καθώς αυτή υποσταδιοποιεί τη νόσο.

Η ταξινόμηση κατά στάδιο βασίζεται στα ευρήματα μετά τη λαπαροτομία, όχι όμως και μετά τη χειρουργική εξαίρεση. (Πίνακας 1.)



<u>Στάδιο</u>	<u>Χαρακτηριστικά</u>	<u>Ποσοστό Επιβίωσης</u>
I	<p>a. Νόσος μόνο στη μία ωοθήκη. Όχι ασκίτης. Όχι όγκος στην εξωτερική επιφάνεια. Κάψα άθικτη.</p> <p>b. Νόσος στις δύο ωοθήκες. Όχι ασκίτης. Όχι όγκος στην εξωτερική επιφάνεια. Κάψα άθικτη.</p> <p>c. a ή b με όγκο στην επιφάνεια ή σπασμένη κάψα ή ασκίτης ή εκπλύσεις με κακοήθη κύτταρα</p>	80%
II	<p>Νόσος στην ελάσσονα πύελο</p> <p>a. Νόσος στη μήτρα ή τη σάλπιγγα</p> <p>b. Νόσος σε άλλους πυελικούς ιστούς</p> <p>c. Στάδιο IIa ή IIb με τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά του Ic</p>	60%
III	<p>Νόσος στην περιτοναϊκή κοιλότητα – στους παραορτικούς ή/και λαγόνιους λεμφαδένες.</p> <p>Νόσος στην ελάσσονα πύελο με ιστολογική απόδειξη επέκτασης στο επίπλουν ή στο λεπτό έντερο.</p> <p>Επιφανειακή ηπατική νόσος.</p> <p>a. Μικροσκοπική νόσος στις περιτοναϊκές επιφάνειες.</p> <p>b. Μακροσκοπική νόσος στις περιτοναϊκές επιφάνειες <2cm</p> <p>c. Μακροσκοπική νόσος στις περιτοναϊκές επιφάνειες >2cm ή/και θετικοί παραορτικοί λεμφαδένες.</p>	30%
IV	<p>Μακρινές μεταστάσεις. Εάν υπάρχει πλευρική συλλογή θα πρέπει να δίνει θετική κυτταρολογική για να χαρακτηριστεί στάδιο IV. Παρεγχυματική ηπατική μετάσταση σημαίνει στάδιο IV.</p>	5%

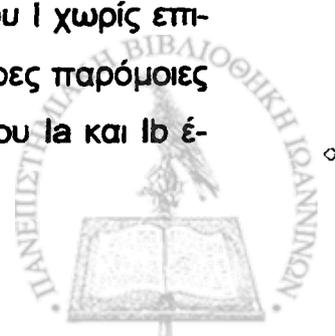


Οι εγχειρητικές διαδικασίες⁽³⁸⁾ για κατάλληλη χειρουργική σταδιοποίηση σε μια ασθενή με καρκίνο ωοθηκών συνοψίζονται στα εξής:

1. Τομή: Ξιφοειδής – ηβική σύμφυση
2. Επισκόπηση κάψας όγκου
3. Επί ύπαρξης ασκίτη, λήψη κυτταρολογικών
4. Επί μη ύπαρξης ασκίτη, λήψη εκπλυμάτων για κυτταρολογική εξέταση από τις παρακολικές αύλακες, ελάσσονα πύελο και κυστεομητρική πτυχή
5. Επισκόπηση/ξέσματα ημιδιαφραγμάτων.
6. Επισκόπηση λεπτού/παχέος εντέρου και όλης της περιτοναϊκής κοιλότητας.
7. Βιοψίες από κάθε ύποπτη περιοχή (ήπαρ, διαφραγματικά ογκίδια, μεσεντέριο, παραορτικοί λεμφαδένες, ορθοσιγμοειδές, ελάσσονα πύελο).
8. Δειγματοληψία παραορτικών λεμφαδένων / λαγονίων, πυελικού περιτοναίου, μεσεντερίου, παρακολικών αυλάκων
9. Τυχαίες βιοψίες από την κάψα του ήπατος
10. Επιπλοεκτομή / σκωληκοειδεκτομή
11. Βιοψίες περιοχών με συμφύσεις
12. Αμφοτερόπλευρη σαλπγγο-ωοθηκεκτομή και ολική υστερεκτομή
13. Καταγραφή υπολειπόμενης νόσου (θέση, αριθμός, διάμετρος σε κυβικά εκατοστά βλαβών).

Ακόμη και σε προηγμένες χώρες, όπως οι ΗΠΑ και η Μ. Βρετανία^(38, 39), υπάρχουν μελέτες οι οποίες τονίζουν το πρόβλημα της πλημμελούς σταδιοποίησης λόγω ατελούς χειρουργικής τομής και ατελούς εκτέλεσης όλων των χειρισμών. Δυστυχώς τα πρόσφατα δεδομένα επιβεβαιώνουν ότι περίπου το 90% των "φαινομενικών" πρώιμων καρκίνων της ωοθήκης είναι ανεπαρκώς σταδιοποιημένοι και μόνο το 80% των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο είναι επαρκώς σταδιοποιημένοι.⁽³⁹⁾ Η θεραπευτική αντιμετώπιση επιβάλλει την επιμελή διεξαγωγή χειρουργικής σταδιοποίησης.

Για παράδειγμα η ολική πενταετής επιβίωση αρρώστων σταδίου I χωρίς επιμελή αρχική χειρουργική σταδιοποίηση ήταν 60%. Αντίθετα σε νεότερες παρόμοιες μελέτες, αλλά με σωστή χειρουργική σταδιοποίηση άρρωστες σταδίου Ia και Ib έχουν επιβίωση 90-100%.⁽⁴⁰⁾



1.8 Κλινική Εικόνα

Ο καρκίνος των ωοθηκών παραμένει σιωπηλός στα αρχικά στάδια της νόσου και δεν παρουσιάζει ειδικά συμπτώματα και σημεία.

Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ναυτία, δυσπεψία, αίσθηση πληρότητας του στομάχου και χαμηλή κοιλιακή δυσφορία. Τα αόριστα αυτά ενοχλήματα συχνά αγνοούνται ή παρερμηνεύονται από την άρρωστη ή το γιατρό. Όταν παρουσιάζονται περισσότερο εμφανή προβλήματα, αυτά είναι συνήθως εκδηλώσεις προχωρημένης νόσου. Κατά τη διάγνωση το 75% των ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών παρουσιάζεται με νόσο που έχει επεκταθεί πέραν της πυέλου.

Οι Sall και Shore βρήκαν ότι το 37% των ασθενών είχαν κοιλιακή δυσφορία ή πόνο, το 35% κοιλιακή διόγκωση ή μάζες και το 15% κοιλιακή αιμορραγία.⁽⁴¹⁾ Συμπτώματα από το γαστρεντερικό υπήρχαν σε ένα ποσοστό 10% και συμπτώματα από το ουροποιητικό σε 1,5%. Σε δύο άλλες μεγάλες μελέτες τα κύρια συμπτώματα εμφάνισης της νόσου ήταν πόνος (57%), κοιλιακή διάταση (51%) και κοιλιακή αιμορραγία (25%).^(42, 43)

Εξαιτίας της ανατομικής θέσης των ωοθηκών μια μάζα μπορεί να γίνει αρκετά μεγάλη χωρίς να προκαλέσει συμπτώματα, πόνου ή πίεσης. Πόνος παρουσιάζεται όταν ο όγκος πνέζει ή διατείνει τους ωοθηκικούς συνδέσμους. Πρώιμος πόνος παρουσιάζεται μόνο σε συστροφή ή ρήξη. Η πίεση της ουροδόχου κύστης ή του εντέρου μπορεί να προκαλεί αιμόρροια και το Pap test δε βοηθά στην έγκαιρη διάγνωση.

Προτείνεται ότι όλες οι γυναίκες, ειδικά οι περιεμμηνόπαυσιαικές ή μεταεμμηνόπαυσιαικές με πυελικά ή κοιλιακά συμπτώματα, θα πρέπει να εξετάζονται διεξοδικά με προσεκτική εκτίμηση της περιοχής των εξαρτημάτων.

Η ηλικία μιας γυναίκας, η οποία εμφανίζει μια μονόπλευρη εξαρτηματική μάζα, προσφέρει σημαντική βοήθεια στην πιθανολόγηση της κλινικής διάγνωσης. Οι ηλικίες από τα 40 και άνω αποτελούν την ομάδα κινδύνου για επιθηλιακούς όγκους στις ωοθήκες. Μόνο 8% των περιπτώσεων επιθηλιακών καρκίνων της ωοθήκης συμβαίνουν πριν την ηλικία των 40 ετών. Η μέγιστη επίπτωση κυμαίνεται μεταξύ 52-59 ετών. Τα νεοπλασμάτα από γεννητικά κύτταρα αφορούν την εφηβεία.

Στη μετεμμηνόπαυσιαική γυναίκα οι ωοθήκες πρέπει να είναι αψηλάφητες, καθώς το μέσο μέγεθός τους είναι πλέον μόνον 1,5x0,75x0,5 cm, ενώ πριν την εμμηνόπαυση το μέσο μέγεθος είναι 3,5x2x1,5 cm. Δεν πρέπει να λησμονείται ότι

υπάρχουν λειτουργικές θυλακιώδεις ή ωχρινικές κύστες στη μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα.⁽⁴⁴⁾

1.9 Ορολογικοί Νεοπλασματικοί Δείκτες

Είναι γνωστό ότι τα κακοήθη κύτταρα διαθέτουν στην επιφάνειά τους πολλά αντιγονικά μόρια ή παράγουν και εκκρίνουν διάφορες ουσίες που μερικές από αυτές δεν υπάρχουν στα φυσιολογικά κύτταρα. Τέτοια βιολογικά μόρια που ελευθερώνονται από τα καρκινικά κύτταρα και κυκλοφορούν στα βιολογικά υγρά (αίμα, ούρα), μπορεί να προσδιορισθούν με πολύ ευαίσθητες μεθόδους και να χρησιμεύσουν ως καρκινικοί δείκτες (tumor markers).

Ένας ιδανικός δείκτης θα πρέπει να προσφέρει σημαντική βοήθεια στην πρώιμη διάγνωση, στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία και στην πρώιμη διαπίστωση της υποτροπής. Οι ιδιότητες αυτές προϋποθέτουν εξαιρετικά υψηλή ευαισθησία (sensitivity) και ειδικότητα (specificity) του συγκεκριμένου δείκτη.

Προκειμένου για τους επιθηλιακούς καρκίνους της ωοθήκης σήμερα⁽⁴⁴⁾ αρκετές ουσίες αντιγονικής, κυρίως, φύσης χρησιμεύουν ως δείκτες, όπως είναι οι ακόλουθοι (Πίνακας 2.).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟ ΩΟΘΗΚΩΝ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΜΕΛΕΤΗΘΕΙ

Καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA)

Πλακουντιακή αλκαλική φωσφατάση (PLAP)

Λιποσιαλικό οξύ (Lipid-associated sialic acid)

Γαλακτοσύλτρανσφεράση (Galactosyltransferase)

Ιστικό πολυπεπτιδικό αντιγόνο (Tissue polypeptide antigen)

Φερριτίνη



Από τα παραπάνω τη μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα παρουσιάζει το CA125.

Το CA125 είναι μια γλυκοπρωτεΐνη υψηλού μοριακού βάρους (200kd) που ανευρίσκεται στην επιφάνεια των νεοπλασματικών ωθηκικών κυττάρων. Η ουσία αυτή αποτελεί τον πιο αξιόπιστο δείκτη όγκου για τους επθηλιακούς καρκίνους της ωθήκης.

Από τα μονοκλωνικά αντισώματα, που χρησιμεύουν για την ανίχνευση του CA125, το OC-125 είναι το πιο χρήσιμο⁽⁴⁵⁾. Αυτό αναγνωρίζει πολλαπλούς αντιγονικούς καθοριστές σε μια υψηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνη.

Το αντιγόνο CA125 δεν ανευρίσκεται σε φυσιολογικό ιστό ωθήκης αλλά μπορεί να ανιχνευθεί σε όλους τους καλοήθεις, οριακής κακοήθειας και στις περισσότερες περιπτώσεις μη βλεννώδων κακοήθων όγκων της ωθήκης. Όλοι οι βλενώδεις όγκοι είναι αρνητικοί για το CA125. Ποσοστό 82% ασθενών με καρκίνο ωθηκών (μη βλενώδη υπότυπο) παρουσιάζει θετικότητα για το αντιγόνο CA125 και επίσης ανερχόμενοι ή κατερχόμενοι τίτλοι σχετίζονται με νόσο σε ένα ποσοστό 93% των ασθενών αυτών. Περίπου 25% ασθενών με μη γυναικολογική κακοήθεια, 5% ασθενών με καλοήγη νόσο και 1% υγών απόμων παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα του αντιγόνου CA125 στον ορό (cut off όριο 35u/ml).⁽⁴⁶⁾

Όπωςδήποτε σε ποσοστό μικρότερο του 50% των όγκων πρώιμου σταδίου⁽⁴⁶⁾ ⁽⁴⁷⁾ σημειώνεται αύξηση του CA125, ενώ και άλλες καταστάσεις, μη κακοήθεις, όπως η εγκυμοσύνη, η ενδομητρίωση, η φλεγμονώδης νόσος της πυέλου, και μη γυναικολογικές κακοήθειες,⁽⁴⁸⁾ παρουσιάζουν αύξηση του τίτλου. Αυτό έχει ως συνέπεια τον περιορισμό της ευαισθησίας και ειδικότητας στη χρήση του CA125 στον έλεγχο για πρώιμη διάγνωση (screening). Πρόσφατες μελέτες⁽⁴⁹⁾ αποδεικνύουν αύξηση των παραπάνω παραμέτρων με την παράλληλη εφαρμογή ελέγχου με διακολπικό υπέρηχο (transvaginal sonography-TVS)⁽⁵⁰⁾ και την κλινική εξέταση.

Το μέγεθος των όγκων επηρεάζει την αύξηση του CA125. Αυξήσεις στην τιμή του CA125 στον ορό μπορεί να προχρονολογούνται της νόσου ή της υποτροπής.⁽⁵¹⁾ Τα επίπεδα μπορεί να αυξάνονται μερικούς μήνες πριν την κλινική αποκάλυψη υποτροπής της νόσου.

Μετά την πρωταρχική θεραπεία προτείνεται η μέτρηση του επιπέδου του CA125 ανά τακτά χρονικά διαστήματα συνήθως κάθε 2 ή 3 μήνες στα πλαίσια της παρακολούθησης. Προτείνεται η σύγκριση των μετρήσεων αυτών με την τιμή αναφοράς (baseline value) του ίδιου του ασθενούς. Ασθενείς με υψηλά αρχικά επίπεδα

του CA125, που μειώθηκαν στο φυσιολογικό κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συχνά εμφανίζουν πρώιμη και σημαντική αύξηση του CA125, όταν αναπτύσσουν υποτροπή νόσου.

Πολλές μελέτες έδειξαν ότι η αποτυχία του CA125 να επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα μετά τον 4^ο κύκλο θεραπείας αποτελεί κακό προγνωστικό σημείο.

Επίμονα αυξημένα επίπεδα του CA125 μετά το χειρουργείο φαίνεται να σχετίζονται με υπολειμματική νόσο⁽⁴⁶⁾.

1.10 Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Η πλειοψηφία των ασθενών με καρκίνο ωοθηκών διαγιγνώσκονται σε προχωρημένο στάδιο⁽⁵²⁾ και αυτό γιατί αφενός μεν τα συμπτώματα εμφανίζονται και γίνονται πιο σαφή όταν η νόσος έχει προχωρήσει, αφετέρου δεν υπάρχει ακόμη μια αποτελεσματική μέθοδος που να εξασφαλίζει τον πληθυσμιακό έλεγχο (screening). Οποσδήποτε όμως, όταν η νόσος διαγιγνώσκεται ενώ περιορίζεται στην ωοθήκη ή και στην πύελο, η πενταετής επιβίωση μπορεί να φθάσει το 80%.

Η ιδανική θεραπεία για τον καρκίνο των ωοθηκών επιβάλλει μια πολυδιάστατη προσέγγιση. Η χειρουργική και η χημειοθεραπεία αποτελούν τους ακρογωνιαίους λίθους αυτής της προσπάθειας.

1.10.1 Χειρουργική

Ο ρόλος της χειρουργικής στον καρκίνο ωοθηκών συνίσταται σε:

- i) Χειρουργική σταδιοποίηση (staging laparotomy). Καθίσταται ο μόνος πιο σημαντικός παράγοντας πληροφορίας για την κατάλληλη αντιμετώπιση ασθενών αρχικών σταδίων.⁽⁵³⁾ Όπως ήδη έχει αναφερθεί, η μεγάλη πλειοψηφία των γυναικών που υποβάλλονται σε λαπαροτομία υποσταδιοποιούνται, γεγονός που επιβάλλει την επιμελή διεξαγωγή της διαδικασίας της χειρουργικής σταδιοποίησης. Αυτό είναι ένα πρόβλημα που απασχολεί περισσότερο από μια δεκαετία και αφορά σε μεγαλύτερο ποσοστό μη ειδικά κέντρα.⁽⁵⁴⁾



- ii) Ογκομειωτική χειρουργική (cytoreductive surgery). Κατά την αρχική εγχειρητική διαδικασία η πρωταρχική ογκομειωτική χειρουργική (primary cytoreductive surgery) αφορά στην απομάκρυνση κατά το δυνατόν περισσότερου όγκου. Προκειμένου για τον επιθηλιακό καρκίνο της ωοθήκης φαίνεται ότι η ογκομειωτική επέμβαση, ακόμη και όταν δεν είναι δυνατόν να εκταμεί όλος ο ορατός όγκος, εξασφαλίζει θεωρητικά και κλινικά πλεονεκτήματα.⁽⁵⁵⁾ Τα θεωρητικά πλεονεκτήματα βασίζονται στην κινητική ανάπτυξης του όγκου και στους μηχανισμούς καταστροφής των καρκινικών κυττάρων από κυτταροτοξικούς παράγοντες.⁽⁵³⁾ Τα κλινικά πλεονεκτήματα συνοψίζονται στην πληρέστερη κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία, στην επιμήκυνση του μεσοδιαστήματος ελεύθερου νόσου, στη βελτίωση της μέσης επιβίωσης και στην εξασφάλιση καλύτερης ποιότητας ζωής.⁽⁵³⁾ Η απόφαση κοινής αποδοχής στο NIH Consensus Development Conference του 1994 ήταν: "επιθετικές προσπάθειες για μέγιστη ογκομείωση είναι σημαντικές, αφού η ελάχιστη υπολειμματική νόσος σχετίζεται με βελτίωση της επιβίωσης".⁽⁵⁶⁾ Σε γυναίκες, στις οποίες δεν μπορεί να αφαιρεθεί ολόκληρος ο όγκος κατά την αρχική επέμβαση, θα πρέπει να δοθεί χημειοθεραπεία και να επιτελεσθεί ενδιάμεσα δεύτερη ογκομειωτική επέμβαση, όταν οι μάζες του όγκου γίνουν αφαιρέσιμες⁽⁵⁷⁾ (interval debulking surgery).
- iii) Δεύτερη ερευνητική λαπαροτομία (Second Look Laparotomy). Η επέμβαση αυτή πρέπει να γίνεται στις ασθενείς οι οποίες πετυχαίνουν πλήρη κλινική ύφεση (συμπεριλαμβανομένου φυσιολογικού CA125 και απουσία απεικονιστικής μαρτυρίας νόσου) μετά από χημειοθεραπεία 6 κύκλων. Σκοπός είναι η παθολογοανατομική επιβεβαίωση της πλήρους ύφεσης και επομένως η διακοπή της περαιτέρω χημειοθεραπείας. Περίπου 20% των ασθενών, χωρίς μακροσκοπική νόσο, αποδεικνύεται να έχει επιμένουσα μικροσκοπική νόσο.⁽⁵⁸⁾ Αν και η παλιότερη βιβλιογραφία⁽⁵⁹⁾ υποστηρίζει ότι η δεύτερη ερευνητική λαπαροτομία δεν επηρεάζει θετικά την επιβίωση των αρρώστων, υπάρχει αναγκαιότητα διεξαγωγής μελετών με νεότερες, δεύτερης γραμμής, θεραπείες ή θεραπείες διάσωσης με φάρμακα όπως η τοποτεκάνη, λιπσωμειακή δοξορουβικίνη ή η ταξοτέρη σε ασθενείς με μικροσκοπική θετική νόσο. Οπωσδήποτε υπάρχει όφελος για ορισμένες υποομάδες ασθενών, ειδικότερα σε αυτές με πιστοποίηση μικροσκοπικής νόσου ή και ίσως σε ασθενείς με αρνητική δεύτερη λαπαροτομία που στη συνέχεια έλαβαν επιπρόσθετη θεραπεία για σταθεροποίηση.⁽⁵³⁾

Στον Πίνακα 3 συνοψίζονται η αξιολογία και η επίπτωση στην επιβίωση της δεύτερης ερευνητικής λαπαροτομίας σύμφωνα με τα δεδομένα.⁽⁵⁹⁾

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΣΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑ ΣΤΗ ΔΕΥΤΕΡΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΛΑΠΑΡΟΤΟΜΙΑ



Παθολογοανατομικό αποτέλεσμα

1. Μακρο-νόσος (≈40% των αρρώστων)
2. Μικρο-νόσος (≈20% των αρρώστων)
3. Παθολογοανατομική πλήρης ύφεση (≈ 40% των αρρώστων)

Χημειοθεραπεία διάσωσης

- Όχι κέρδος στην επιβίωση
- Κέρδος στην επιβίωση στις μισές άρρωστες
- α. 50-70% σε συνεχή ύφεση χωρίς νόσο
 - β. 30-50% θα υποτροπιάσουν (=αποτυχία ανίχνευσης μικρο-νόσου με τη δεύτερη ερευνητική λαπαροτομία)
- Όχι κέρδος στην επιβίωση

Προτείνεται η δεύτερη ερευνητική λαπαροτομία, να πραγματοποιείται ως μέρος θεραπευτικού πρωτοκόλλου με τη συγκατάθεση των ασθενών, όμως σε καμιά περίπτωση δεν αποτελεί ρουτίνα στην καθιερωμένη πρακτική.⁽⁶⁰⁾

iv) Ανακουφιστική επέμβαση (Palliative Secondary Surgery). Ως μία προσπάθεια ανακούφισης των ασθενών από συμπτώματα και σημεία που οφείλονται στην επιδείνωση της νόσου π.χ. ειλεός.⁽⁶¹⁾



1.10.2 Χημειοθεραπεία

Πριν από το 1978 τα μόνα φάρμακα με σημαντική αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση του καρκίνου των ωθηκών ήταν αλκυλιωτικοί παράγοντες, όπως η μελφαλάνη και η δοξορουβικίνη. Κατά μέσο όρο ένα ποσοστό γύρω στο 40% των γυναικών ανταποκρινόταν με συνολικό μέσο χρόνο επιβίωσης ένα έτος και η επιβίωση για περισσότερο από ένα έτος ήταν σπάνια. Σταθμό στη θεραπευτική αντιμετώπιση αποτελεί η εισαγωγή της σισπλατίνης το 1975 και στη συνέχεια της καρβοπλατίνης το 1980. Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του '80 ο συνδυασμός των παραπάνω φαρμάκων με την πρωταρχική θεραπεία συνετέλεσε στο διπλασιασμό των ποσοστών ανταπόκρισης και της μέσης συνολικής επιβίωσης.⁽⁶²⁾ Δεύτερο σημαντικό σταθμό αποτελεί η ανάπτυξη των ταξανών στις αρχές της δεκαετίας του '90 και η ενσωμάτωσή τους στην προηγούμενη θεραπεία. Ο συνδυασμός της πακλιταξέλης με σισπλατίνη έφερε μεγαλύτερους ρυθμούς ανταπόκρισης, διαστήματος ελεύθερης νόσου και μέσης επιβίωσης.⁽⁶³⁾

Τα δραστικά φάρμακα^(64, 65) στον καρκίνο των ωθηκών είναι: Μελφαλάνη (Melphalan), 5-Φθοριουρακίλη (5-Fluouracil), Κυκλοφωσφαμίδη (Cyclophosphamide), Εξαμεθυλαμίνη (Hexamethylmelamine), Δοξορουβικίνη (Doxorubicin), Επρουβικίνη (Epirubicin), Μιτομυκίνη-C (Mitomycin-C), Ιφωσφαμίδη (Ifosfamide), Σισπλατίνη (Cisplatin), Καρμποπλατίνη (Carboplatin), Πακλιταξέλη (Paclitaxel), Τοποτεκάνη (Topotecan), Γεμσιταμπίνη (Gemcitabine), και Οξαλπλατίνη (Oxaliplatin).

Οι κυριότεροι συνδυασμοί φαρμάκων που έχουν χρησιμοποιηθεί στον καρκίνο των ωθηκών παρουσιάζονται στον παρακάτω Πίνακα 4.



ΠΙΝΑΚΑΣ 4.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΩΝ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Συνδυασμός	Αναπόκριση (%)			Επιβίωση [†] (μήνες)	Συγγραφείς
	Σύνολο	ΠΥ*	ΜΥ**		
Σισπλατίνη + Κυκλοφωσφαμίδη (CP)	69	30	39	17	Bell ⁽⁶⁶⁾
	71	48	23	44	Decker ⁽⁶⁷⁾
Σισπλατίνη + Αδριαμυκίνη (PA)	67	33	34	19	Bruckner ⁽⁶⁸⁾
Σισπλατίνη + Αδριαμυκίνη + Κυκλοφωσφαμίδη (CAP)	56	37	19	28	Conte ⁽⁶⁹⁾
Κυκλοφωσφαμίδη + Εξαμεθυλαμίνη + Αδριαμυκίνη + Σισπλατίνη (CHAP)	80	35	45	31	Neijt ⁽⁷⁰⁾
Καρμποπλατίνη + Κυκλοφωσφαμίδη	75	65	10	19	Teeling ⁽⁷¹⁾
Σισπλατίνη + Πακλιταξέλη	75	51	24	38	Mc Guire ^(63, 72)

* ΠΥ = Πλήρης ύφεση

**ΜΥ= Μερική ύφεση

† Διάμεση επιβίωση



Οι κυριότερες τυχαιοποιημένες μελέτες που έχουν διεξαχθεί για καρκίνο των ωοθηκών αναγράφονται στον Πίνακα 5.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5.

ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Συνδυασμοί	Αναπόκριση %			Επιβίωση [†] (μήνες)	Συγγραφείς
	Σύνολο	ΠΥ [*]	ΜΥ ^{**}		
Καρμποπλατίνη έναντι Σισπλατίνη	57	26	31		Pecorelli ⁽⁷⁴⁾
Καρμποπλατίνη + Κυκλοφωσφαμίδη έναντι Σισπλατίνη + Κυκλοφωσφαμίδη	53	41	12	24	Anderson ⁽⁷⁵⁾
Καρμποπλατίνη + Εξαμεθυλαμίνη + Αδριαμυκίνη + Κυκλοφωσφαμίδη έναντι Σισπλατίνη + Εξαμεθυλαμίνη + Αδριαμυκίνη + Κυκλοφωσφαμίδη	43	26	17	Δ.Α ^{***}	Ten Bokkel Huinnink ⁽⁷⁶⁾
Σισπλατίνη + Κυκλοφωσφαμίδη έναντι Σισπλατίνη + Πακλιταξέλη	55	24	31	Δ.Α ^{***}	Mc Guire ⁽⁶³⁾
Καρμποπλατίνη + Πακλιταξέλη έναντι Σισπλατίνη + Πακλιταξέλη	68	31	37	Δ.Α ^{***}	Bois/Neijt ^(73, 77) Neijt ⁽⁷⁶⁾
	80	36	54	Δ.Α ^{***}	

* Π.Υ. = Πλήρης ύφεση, ** Μ.Υ. = Μερική ύφεση, *** Δ.Α = Δεν αναφέρεται, [†] Διάμεση επιβίωση



1.10.3 Ενδοπεριτοναϊκή Θεραπεία

Οι ασθενείς, οι οποίες μπορούν δυνητικά να ωφεληθούν από αυτή την προσέγγιση, είναι εκείνες οι οποίες παρουσιάζουν μικρό όγκο ενδοπεριτοναϊκής νόσου κατά την έναρξη της αρχικής χημειοθεραπείας και εκείνες με μικροσκοπική και πολύ περιορισμένη μακροσκοπική νόσο μετά την ολοκλήρωση της συστηματικής θεραπείας. Ο βασικός στόχος αυτής της προσέγγισης είναι η έκθεση του όγκου, που υπάρχει μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα, σε υψηλότερες συγκεντρώσεις φαρμάκων και για μεγαλύτερες περιόδους από ότι είναι δυνατό με την ενδοφλέβια χορήγηση. Υπάρχουν όμως περιορισμοί που καθιστούν το ρόλο της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας αβέβαιο.⁽⁷⁹⁾

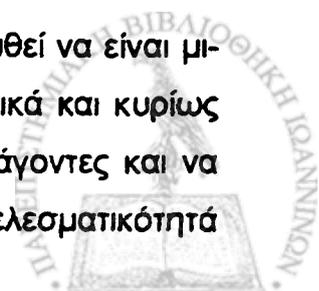
Τα φάρμακα τα οποία συνήθως χρησιμοποιούνται στην ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία είναι: Σισπλατίνη (Cisplatin), Καρμποπτατίνη (Carboplatin), Μιτοξανθρόνη (Mitoxantrone), Μιτομυκίνη-*c* (Mitomycin C), Μεθοτρεξάτη (Methotrexate), Κυκλοφωσφαμίδη (Cyclophosphamide), 5-Φθοριουρακίλη (5-Fluorouracil), Μελφαλάνη (Melphalan), Κυταραμπίνη (Cytarabine), Ετοποσίδη (Etoposide), Πλακλιταξέλη (Taxol). Το φάρμακο το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί περισσότερο είναι η Σισπλατίνη μόνη ή σε συνδυασμό. Βιολογικοί παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν ενδοπεριτοναϊκά αναφέρονται οι: α -Ιντερφερόνη (α - Interferon), γ -Ιντερφερόνη (γ - Interferon), Ιντερλευκίνη -2 (Interleukin-2) και μονοκλωνικά αντισώματα.

1.10.4 Βιολογική Θεραπεία

Παρά τις σημαντικές προόδους της χημειοθεραπείας στον καρκίνο των ωοθηκών, η ανάπτυξη εναλλακτικών θεραπειών που είναι δραστικές στους ανθεκτικούς στο φάρμακο όγκους παραμένει προτεραιότητα.

Η γνώση σχετικά με τους αυξητικούς παράγοντες, τις κυτταροκίνες και της ανοσολογικής απάντησης συνεχίζουν να επεκτείνονται.

Η επίδραση των ανοσοτροποποιητικών παραγόντων εξακολουθεί να είναι μικρή προς το παρόν. Κατά κανόνα η χορήγησή τους γίνεται περιοχικά και κυρίως ενδοπεριτοναϊκά ώστε να αυξηθεί η έκθεση του όγκου στους παράγοντες και να ελαττωθεί κατά το δυνατόν η συστηματική τοξικότητά τους. Η αποτελεσματικότητά



τους περιορίζεται σε περιπτώσεις με μικρό ή ελάχιστο φορτίο νόσου, ενώ οι ειδικοί ρόλοι της βιολογικής θεραπείας μένουν να καθοριστούν.

Η βιοανοσολογική θεραπεία αναφέρεται στην εφαρμογή ρυθμιστικών παραγόντων, όπως είναι οι ιντερφερόνες (INF α , INF γ), οι ιντερλευκίνες (IL $_2$, IL $_4$, IL $_{10}$, IL $_{12}$), ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF). Επίσης έχουν πειραματικά εφαρμοσθεί υιοθετούμενη (adoptive) ανοσοθεραπεία και τα μονοκλωνικά αντισώματα.⁽⁸⁰⁾

1.10.5 Ακτινοθεραπεία

Η αποτελεσματικότητα της σύγχρονης χημειοθεραπείας έχει περιορίσει σημαντικά ή και έχει εκτοπίσει τελείως τη χρήση της ακτινοθεραπείας στη σημερινή θεραπευτική πρακτική των προχωρημένων επιθηλιακών καρκίνων της ωοθήκης.

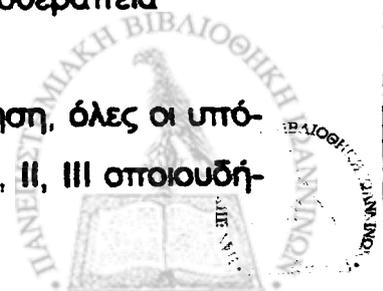
Φαίνεται να παίζει θεραπευτικό ρόλο σε επιλεγμένους ασθενείς με μικροσκοπική ή μικρού μεγέθους νόσο μετά τον αρχικό χειρουργικό καθαρισμό. Στο πλαίσιο όμως της πολυδιάστατης θεραπευτικής προσέγγισης η ακτινοθεραπεία σε ολόκληρη την κοιλιά WAR (whole abdomen radiotherapy - WAR) αναθεωρείται σ' ότι αφορά το ρόλο της ως θεραπεία διάσωσης. Χρησιμοποιούνται επίσης και κολλοειδή ραδιοϊσότοπα.⁽⁸¹⁾

Σύνοψη

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου των ωοθηκών ανάλογα με το στάδιο συνοψίζεται στα εξής:

<u>Στάδιο</u>	<u>Βαθμός κακοηθείας</u>	<u>Αντιμετώπιση</u>
Ia, Ib	I	χειρουργική + παρακολούθηση
Ia, Ib	II, III	χειρουργική + χημειοθεραπεία
Ic	I, II, III	χειρουργική + χημειοθεραπεία
II, III, IV	I, II, III	χειρουργική + χημειοθεραπεία

Με εξαίρεση λοιπόν το στάδιο Ia και Ib με καλή διαφοροποίηση, όλες οι υπόλοιπες περιπτώσεις / στάδια Ia, Ib βαθμού κακοήθειας 2 και 3, Ic, II, III σποιοιούδη-



ποτε βαθμού κακοηθείας πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτική χημειοθεραπεία, εφόσον η πρώτη ερευνητική λαπαροτομία έχει απομακρύνει όλη τη μακροσκοπική νόσο. Στο στάδιο IV θεραπεία εκλογής είναι η χημειοθεραπεία.

1.11 Γενικά περί Υπολογιστικής Αξονική Τομογραφίας

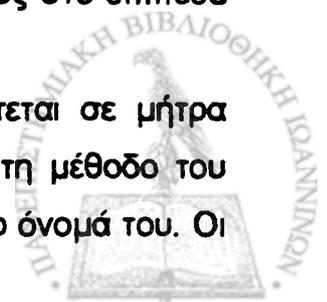
Η σημαντικότητα μιας εξέτασης σε έναν ασθενή έγκειται στο κατά πόσο αυτή η εξέταση συμβάλλει στη διαγνωστική προσέγγιση, μπορεί να καθορίσει τη θεραπευτική αντιμετώπιση και τέλος να είναι σε θέση να προσδιορίσει την έκβαση της νόσου.

Η αρχή της εφαρμογής απεικονιστικών μεθόδων στην ιατρική τοποθετείται σχεδόν ένα αιώνα πριν, με σημαντική τεχνολογική πρόοδο τα τελευταία 25 έτη, που είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση πληροφοριών σε ότι αφορά την ανατομία και φυσιολογία περιοχών, που προηγουμένως δεν ήταν προσπελάσιμες στην απεικόνιση.

Η υπολογιστική αξονική τομογραφία του σώματος αποτελεί πια καθιερωμένη σπουδαία και κάποτε εξαιρετικής σημασίας μη επεμβατική απεικονιστική μέθοδο, με σημαντικές κλινικές εφαρμογές. Η τεχνική εμφανίσθηκε για πρώτη φορά το 1972 σε πρωτόγονη κατάσταση. Έκτοτε έχει εξελιχθεί σημαντικά ως επανάσταση στη διαγνωστική για να καταλήξει με το βραβείο Nobel Ιατρικής το 1979 στους επιστήμονες που επινόησαν και κατασκεύασαν το πρώτο μηχάνημα, τον Αμερικανό Cormack και τον Βρετανό φυσικό Hounsfield. Η αρχή λειτουργίας της στηρίζεται σε μέθοδο που χρησιμοποιεί λυχνία ακτίνων και δέσμη ακτίνων Roentgen. Η λυχνία και το σύστημα των ανιχνευτών είναι τοποθετημένα πάνω σε δακτύλιο και μπορούν να περιστρέφονται ισοκεντρικά πάνω σε ένα συγκεκριμένο επίπεδο της παραγόμενης εικόνας.

Η εικόνα παράγεται με βάση τα προφίλ απορρόφησης/εξασθένησης της αρχικής δέσμης ακτίνων Χ μέσα από το ανθρώπινο σώμα κατά τη διάρκεια της περιστροφής. Η τελική εικόνα αντιστοιχεί στην κάθετη τομή του σώματος στο επίπεδο περιστροφής λυχνίας-ανιχνευτή.

Η δισδιάστατη μήτρα συντελεστών απορρόφησης μετατρέπεται σε μήτρα σχετικών μονάδων εξασθένησης με βάση το νερό, σύμφωνα με τη μέθοδο του Hounsfield (HU), γι' αυτό και οι προκύπτοντες αριθμοί φέρουν και το όνομά του. Οι



αριθμοί HU απεικονίζονται τέλος χρησιμοποιώντας ένα γραμμικό σύστημα μετατροπής σε διαβαθμίσεις του γκριζου στην περιοχή άσπρο-μαύρο.

Διαβάζοντας το σχετικό συντελεστή εξασθένησης (κλίμακα Hounsfield) ενός συγκεκριμένου σημείου της εικόνας μπορούμε με τρόπο αντικειμενικό να εικάσουμε τη σύσταση του μορίου ή της αλλοίωσης στο σημείο αυτό, χρησιμοποιώντας κατάπιν βαθμολογημένες κλίμακες.⁽⁸²⁾

Σήμερα οι τεχνολογικές καινοτομίες στη διαγνωστική απεικόνιση είναι αξιοσημείωτες και συνοδεύονται από πολυάριθμες επιτυχίες για περισσότερο ακριβή εκτίμηση ειδικών οργάνων και ανατομικών περιοχών. Οπωσδήποτε όμως επιβάλλεται να αντιληφθούμε τους περιορισμούς και τα πλεονεκτήματα αυτών των τεχνικών για την καλύτερη χρήση των πληροφοριών στην αντιμετώπιση των ασθενών. Τα ιδανικά διαγνωστικά κριτήρια θα πρέπει να επιτρέπουν το υψηλότερο επίπεδο ευαισθησίας (sensitivity)-(δυνατότητα να ανιχνευθεί νόσος) και ειδικότητας (specificity)-(δυνατότητα να προβλεφθεί η απουσία νόσου).⁽⁸³⁾

Η σύγχρονη απεικονιστική τεχνολογία εφαρμόζεται και στον καρκίνο των ωοθηκών. Στα περισσότερα όμως κέντρα ούτε η υπολογιστική αξονική τομογραφία (CT) ούτε και η μαγνητική τομογραφία (MRI) παίζουν πρωταρχικό ρόλο στην αρχική εκτίμηση του καρκίνου των ωοθηκών. Όταν, τόσο η κλινική εξέταση όσο και τα υπερηχογραφικά ευρήματα θέτουν την υπόνοια για καρκίνο των ωοθηκών, συνήθως ακολουθεί ερευνητική λαπαροτομία. Ο ωοθηκικός καρκίνος συνήθως διασπείρεται με εμφυτεύσεις ευρέως στο επίπλουν και στις περιτοναϊκές επιφάνειες. Αν και όχι παθογνωμονική, η εμφάνιση του επιπλόου δίκην "κέηκ" (omental cake) είναι ισχυρά υποδηλωτική για ωοθηκική νεοπλασία.⁽⁸⁴⁾ Αυτή η διήθηση του επιπλόου εμφανίζεται ως ανώμαλη αναδίπλωση του οζώδους μαλακού ιστού κάτω από το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα στην CT και ως μέτριας έντασης σήματος μάζας στην MRI. Οι περιτοναϊκές εμφυτεύσεις του όγκου αναγνωρίζονται ως μορφώματα πυκνότητας μαλακών μορίων ή ως μέτριας έντασης σήματος οζίδια ή πλάκες κατά τις πλευρικές επιφάνειες του περιτοναίου στην κοιλία.⁽⁸⁵⁾

Υποδιαφραγματικά περιτοναϊκά οζίδια ανιχνεύονται περισσότερο εύκολα με ταξύ κοιλιακού τοιχώματος και ήπατος κατά την παρουσία ασκίτη.⁽⁸⁵⁾

Σπάνια οι μεταστάσεις στο περιτόναιο και το επίπλουν ασβεστοποιούνται.⁽⁸⁶⁾ Αν και η ενδοπεριτοναϊκή διασπορά είναι ο κύριος τρόπος μετάστασης για τα βλενώδη, τα ορώδη καρκινώματα και άλλοι τύποι ωοθηκικού καρκίνου δίνουν λεμφα-

φαδενικές μεταστάσεις στους παραορτικούς λεμφαδένες και κάποτε στους βουβωνικούς.

Επειδή η ευαισθησία της CT και της MRI στην ανίχνευση μικρών περιτοναϊκών εμφυτεύσεων (<1cm) είναι μικρή, η χειρουργική διερεύνηση είναι απαραίτητη για να πιστοποιήσει το ακριβές στάδιο της νόσου σε όλες τις περιπτώσεις.⁽⁸⁷⁻⁹⁰⁾

Η υπολογιστική αξονική τομογραφία βοηθά κυρίως στην προεγχειρητική εκτίμηση του μεσαίου και μεγάλου φορτίου καρκινικών βλαβών, αφού αδυνατεί να αναδείξει μικρά νεοπλασματικά οζίδια. Αναφέρεται ότι ενώ η ακρίβεια στη σταδιοποίηση με CT και MRI είναι μέτρια, η πρόβλεψη της εξαιρεσιμότητας των όγκων είναι άριστη. Στα στάδια III και IV ενδείκνυται η ογκομειωτική χειρουργική εξαίρεση.⁽⁸⁹⁾

Φαίνεται ότι η κυτταρομειωτική χειρουργική δεν επιτρέπει μόνο μεγαλύτερη έκθεση και διείσδυση φαρμάκων αλλά και ότι μπορεί να επιδρά στην κινητική των καρκινικών κυττάρων ευοδώνοντας έτσι μεγαλύτερο κυτταρικό θάνατο με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες⁽⁹¹⁾

Παρά την ανάπτυξη νέων τεχνικών η υπολογιστική αξονική τομογραφία δεν είναι ακόμη ικανή να ελέγξει με ακρίβεια την ανταπόκριση στην θεραπεία ασθενών με καρκίνο ωοθηκών δεδομένης της περιορισμένης διαστηματικής ανάλυσης, η οποία δεν επιτρέπει ούτε σε αυτήν ούτε στην MRI να ανιχνεύσουν νόσο μικρότερη του 1cm.⁽⁹²⁾ Έτσι δεν μπορεί να αντικαταστήσει τη δεύτερη ερευνητική λαπαροτομία. Επειδή όμως η κυτταρομειωτική δεύτερη λαπαροτομία δεν επηρεάζει την επιβίωση και τα αποτελέσματα της δεύτερης γραμμής θεραπείας, η σημασία της ανάδειξης απεικονιστικά μακροσκοπικής νόσου έγκειται στην αποφυγή επεμβατικής μεθόδου. Η ευαισθησία φαίνεται να βελτιώνεται σε ότι αφορά την ανίχνευση υπολειμματικής νόσου με την ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση σκιαστικού υλικού.⁽⁹³⁾

Τελικά, συνοψίζουμε ότι η ευαισθησία της CT για νόσο μικρού μεγέθους είναι πολύ χαμηλή για ανίχνευση εντοπίσεων στο επίπλουν, μεσεντέριο και περιτόναιο, σχετικά καλή για λεμφαδενικές μεταστάσεις, καλή για ενδοκοιλιακές μάζες και πολύ καλή για ανάδειξη ασκίτη και ηπατικών μεταστάσεων.⁽⁹⁴⁾



1.12 Τρισδιάστατη Υπολογιστική Τομογραφία

Ο υπολογιστικός τομογράφος παράγει εικόνα δύο διαστάσεων που αντιστοιχεί σε "τομές" συνήθως κάθετες στον επιμήκη άξονα του σώματος του εξεταζόμενου. Η αναπαράσταση των οργάνων και των μεταξύ τους σχέσεων στα δύο άλλα επίπεδα το στεφανιαίο και το οβελιαίο, αποτέλεσε αναγκαιότητα προκειμένου να εφαρμοσθεί επιτυχώς στη διαγνωστική ακτινολογία, την ακτινοθεραπεία και την πυρηνική ιατρική.

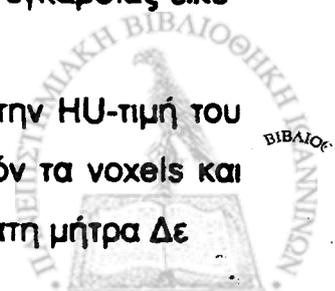
Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών έγινε δυνατή η παραγωγή τέτοιων εικόνων αρχικά ως αποτέλεσμα "ανακατασκευής" εικόνων δύο διαστάσεων, από τα δεδομένα που ο υπολογιστής είχε αποθηκεύσει κατά την αρχική εξέταση του σώματος με αλληλουχία των εγκάρσιων τομών. Το επόμενο βήμα της απεικόνισης των μορίων σε τρεις διαστάσεις είναι η πλέον πρόσφατη εξέλιξη των γραφικών που παράγονται με τη βοήθεια των υπολογιστών.

Η εγκάρσια εικόνα που παράγεται από τον υπολογιστικό τομογράφο, οριοθετείται από ένα σύστημα συντεταγμένων που λέγεται μήτρα-matrix. Οι τιμές για τον άξονα X και Y καθορίζουν τα δύο κάθετα άκρα αυτής της μήτρας που διαιρείται σε βασικά τετραγωνίδια που καλούνται *rixel* (από τις λέξεις *picture element*). Η αρχή του συστήματος στο X-Y επίπεδο βρίσκεται στην αριστερή πάνω γωνία της εικόνας. Ο άξονας που ακολουθεί η τράπεζα του υπολογιστικού τομογράφου κατά τη μετακίνησή του συμπίπτει με την τρίτη διάσταση του χώρου και παρίσταται με το γράμμα Z.

Το *rixel* είναι η στοιχειώδης μονάδα εμβαδού της μήτρας και είναι το τρισδιάστατο ισοδύναμο των *voxel* της τομής σώματος. Το *voxel* (από τις λέξεις *volume element*) είναι η στοιχειώδης μονάδα όγκου της "τομής" που έχει όγκο καθοριζόμενο από το πάχος της χρησιμοποιούμενης δέσμης ακτίνων X και κατά ακολουθία από το πάχος της εγκάρσιας εικόνας ανακατασκευής, που επιλέγεται από τον εξεταστή και κυμαίνεται από 1 έως 10 χιλιοστά.

Το *voxel* είναι στη γενική περίπτωση ένα ορθογώνιο παραλληλεπίπεδο με διαστάσεις βάσεως τις διαστάσεις του *rixel* και ύψος το πάχος της εγκάρσιας εικόνας.

Στην τρισδιάστατη λοιπόν απεικόνιση το κάθε *voxel* παίρνει την HU-τιμή του αντίστοιχου *rixel* από το οποίο παράχθηκε. Δημιουργώντας λοιπόν τα *voxels* και δίνοντάς τους τις αντίστοιχες HU τιμές, δημιουργείται μια τρισδιάστατη μήτρα Δε



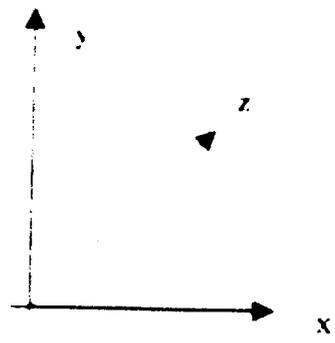
δομένων, η volumetric matrix/volumetric data. Εφαρμόζοντας τεχνικές για τη γραφική αναπαράσταση των volumetric matrix/data, προσφέρεται στον παρατηρητή μια πλαστική, τρισδιάστατη αναπαράσταση της ανατομίας. Με αυτό τον τρόπο ο ιατρός βοηθείται στην αντίληψη και κατανόηση του χώρου και των δεδομένων πληροφοριών που προσφέρει το CT. Η τρισδιάστατη ανακατασκευή και παράσταση βασίζεται στην επιλογή της περιοχής των HU-τιμών και έμμεσα των ιστών ή οργάνων που θέλει ο παρατηρητής (οστά, πνεύμονα κλπ). Η ακρίβεια της τρισδιάστατης ανακατασκευής καθορίζεται από το μέγεθος της μήτρας της εγκάρσιας τομής (x-y resolution), από το πάχος της εγκάρσιας εικόνας και οπωσδήποτε από την απόσταση μεταξύ των επιμέρους εγκάρσιων τομών.

Οι τρισδιάστατες εικόνες παράγονται χρησιμοποιώντας το περίγραμμα του μορίου το οποίο ενδιαφέρει. Το τελικό προϊόν της τρισδιάστατης ανακατανομής δεν προσφέρει νεώτερες ή περισσότερες πληροφορίες από αυτές που οι απλές εγκάρσιες τομές περιέχουν αλλά, γίνεται σαφές ότι οι ήδη γνωστές πληροφορίες παρουσιάζονται με έναν τρόπο που μοιάζει με την διάταξη των μορίων στο χώρο, βοηθώντας με αυτόν τον τρόπο την αντίληψη του παρατηρητή.^(95,96)

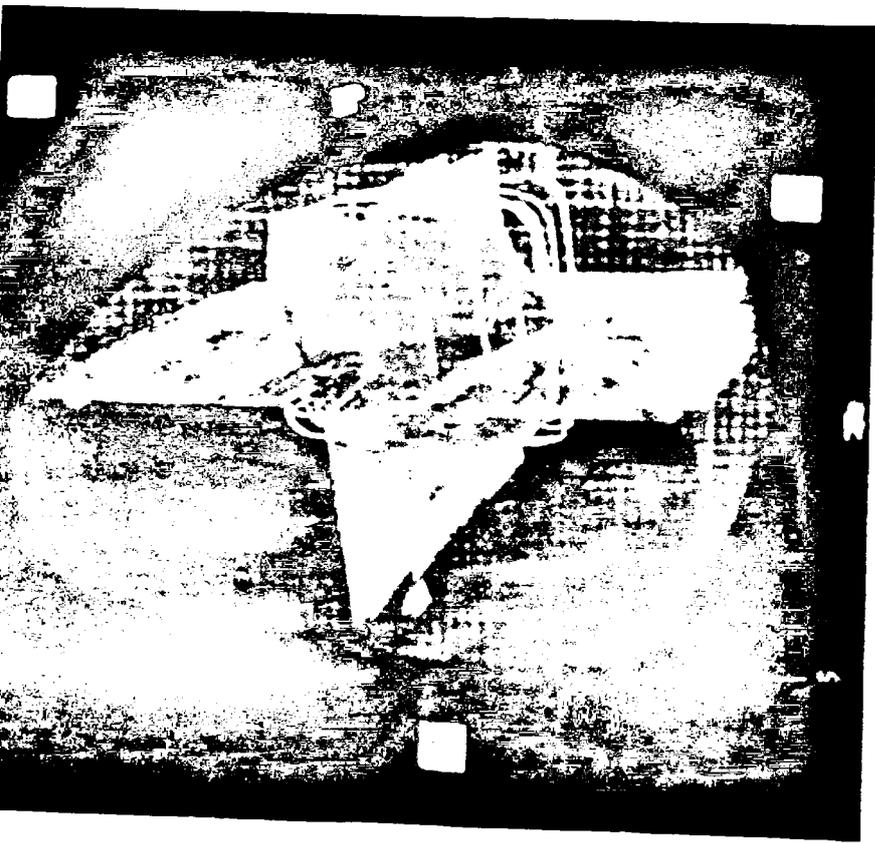
Η εφαρμογή της μεθόδου στον καρκίνο ωοθηκών δίνει την τρισδιάστατη αντίληψη της εξεργασίας και των σχέσεων αυτής με τον παρακείμενο χώρο. Στις Εικόνες 1 και 2 παρουσιάζονται δύο παραδείγματα ασθενών οι οποίοι μελετήθηκαν με τη μέθοδο 3D (Εικόνα 1 και Εικόνα 2).



Εικόνα 1.



Εικόνα 2.



1.13 Εφαρμογές της Τρισδιάστατης Απεικόνισης (3D) και Ογκομετρίας

Η ταυτόχρονη έκθεση των τριών επιπέδων στην οθόνη δίνει τη δυνατότητα βιομετρίας σε τρεις διαστάσεις (ογκομετρία), επανανάλυσης και επανεκτίμησης με σημαντικά επιστημονικά, διδακτικά και ηθικά πλεονεκτήματα. Έτσι, όπως διαβιβαιώνει η πρώτη εμπειρία μέσω της τρισδιάστατης απεικόνισης, ανοίγει ένα νέο κεφάλαιο με πολλαπλές κλινικές εφαρμογές:

- (α) στην ακτινοθεραπεία: τόσο για το σχεδιασμό θεραπείας (treatment planning) όσο και για τον έλεγχο ανταπόκρισης σε αυτή. Οι αναφορές που υπάρχουν αφορούν κυρίως Ca προστάτου, Ca τραχήλου μήτρας, Ca πνεύμονα.⁽⁹⁷⁻¹⁰⁰⁾
- (β) στη νευροακτινολογία: για σχεδιασμό χειρουργικών επεμβάσεων, ακτινοθεραπείας όγκων και στερεοτακτική προσέγγιση διαφόρων δομών.^(101, 102)
- (γ) στην καρδιολογία: προκειμένου για την εκτίμηση χαρακτηριστικών του μυοκαρδίου και καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς με ισχαιμική νόσο, μέσω σππτικής διαμόρφωσης των ανατομικών δομών και ογκομετρίας.⁽¹⁰³⁾ καθώς και για τον ποιοτικό προσδιορισμό μιτροειδικής παλινδρόμησης.⁽¹⁰⁴⁾
- (δ) στη χειρουργική: για καθορισμό όγκου και διαστάσεων καθώς και αναπαράσταση μοσχευμάτων ήπατος^{(105),(106)}, οστικών⁽¹⁰⁷⁾ και πνεύμονος⁽¹⁰⁸⁾, για ανάδειξη τοποανατομογραφικών σχέσεων, για έλεγχο ανάπτυξης αιμαγγειωμάτων⁽¹⁰⁹⁾, για εξαγωγή αξιόπιστων δεδομένων σχετικά με την αναγέννηση του ήπατος σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε μερική ηπατεκτομή για καλοήθεις και κακοήθεις όγκους.⁽¹¹⁰⁾ Επίσης ως παράμετρος ηπατικής λειτουργικής εφεδρείας σε ασθενείς με κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνο,⁽¹¹¹⁾ καθώς και για υπολογισμό όγκου και ρυθμού ανάπτυξης ηπατικών μεταστάσεων με προεκτάσεις στην εκτίμηση πειραματικών θεραπειών σε μοντέλα ζώων.^(18, 112)
- (ε) στη γυναικολογία: Στην ανάδειξη εμβρύων σε 3 διαστάσεις με εφαρμογή υπερήχων⁽¹¹³⁾ καθώς και στην αναπαράσταση όγκων με τοπογραφικές σχέσεις κυρίως για το Ca τραχήλου προκειμένου να σχεδιασθεί η θεραπεία⁽¹¹⁴⁾ και ογκομετρία για εκτίμηση ανταπόκρισης στη θεραπεία.⁽¹¹⁵⁾



2.1. ΥΛΙΚΟ ΑΡΘΡΩΝ

Η εργασία αυτή πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις οδηγίες που δόθηκαν από τον κ. Διευθυντή του Ινστιτούτου. Η εργασία αυτή πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις οδηγίες που δόθηκαν από τον κ. Διευθυντή του Ινστιτούτου. Η εργασία αυτή πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις οδηγίες που δόθηκαν από τον κ. Διευθυντή του Ινστιτούτου.

2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

• Εισαγωγή	1
• Μέθοδος	2
• Διαδικασία	3
• Αποτελέσματα	4
• Συμπεράσματα	5
• Βιβλιογραφία	6
• Πηγή φωτογραφικής παραλαβής	7
• Ομάδα εργασίας	8
• Βιβλιογραφία ιστοσελίδων	9
• Διαφορετικοί κωδικοί	10
• Αξιοπιστία των αποτελεσμάτων	11
• Εξοπλισμός και υλικά	12



2.1 ΥΛΙΚΟ ΑΣΘΕΝΩΝ

Η υπολογιστική ογκομετρία εφαρμόσθηκε σε 75 γυναίκες μέσης ηλικίας 59,5 ετών με προχωρημένο επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών, οι οποίες είχαν μετρητή και εκτιμήσιμη νόσο με αξονική τομογραφία κοιλίας πριν την έναρξη της θεραπείας. Όλες οι ασθενείς διαγνώσθηκαν και αντιμετωπίσθηκαν θεραπευτικά στο χρονικό διάστημα από Απρίλιο του 1988 μέχρι Ιούλιο του 1998 σε τέσσερα από τα κέντρα της Ελληνικής Συνεργαζόμενης Ογκολογικής Ομάδας: στα Πανεπιστημιακά Νοσοκομεία Ιωαννίνων, "ΑΧΕΠΑ" Θεσσαλονίκης και "ΑΛΕΞΑΝΔΡΑΣ" Αθηνών και στο Ειδικό Αντικαρκινικό Νοσοκομείο "ΑΓΙΟΙ ΑΝΑΡΓΥΡΟΙ" Αθηνών. Ο μέσος χρόνος και ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 133,88 και 113,36 εβδομάδες αντίστοιχα (εύρος: 7,43 - 407,14 εβδομάδες).

Οι ασθενείς σταδιοποιήθηκαν κλινικά κατά τα κριτήρια της FIGO (International Federation of Gynecologic Oncology).

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6:

ΧΑΡΑΚΗΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

• Αριθμός ασθενών	75
• Μέση ηλικία (έτη)	59,5 (26-78)
• Σταδιοποίηση (FIGO)	
IIIb	4 (5,3%)
IIIc	47 (62,7%)
IV	24 (32,0%)
• Ιστοπαθολογική ταξινόμηση	
Ορώδες κυσταδενοκαρκίνωμα	51 (68,0%)
Βλενώδες κυσταδενοκαρκίνωμα	9 (12,0%)
Διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα	4 (5,3%)
Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα	4 (5,3%)
Ενδομητριοειδές καρκίνωμα	7 (9,3%)



2.2 Κλινικοεργαστηριακή Εκτίμηση.

Η εκτίμηση των ασθενών αμέσως πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας περιελάμβανε: ιστορικό, φυσική εξέταση, εκτίμηση δείκτη ζωτικότητας (Performance Status - PS), γενική εξέταση αίματος, έλεγχο ηπατικής λειτουργίας, έλεγχο νεφρικής λειτουργίας, μέτρηση CA125 του ορού, ακτινογραφία θώρακος, και CT κοιλίας και σε μερικές περιπτώσεις CT θώρακος.

Για όλες τις ασθενείς της μελέτης προϋπόθεση αποτελούσε ο απεικονιστικός έλεγχος της νόσου με υπολογιστική αξονική τομογραφία κοιλίας κατά το ενδιάμεσο της θεραπείας-συνήθως μετά τον 3^ο κύκλο αλλά και μετά το πέρας της χημειοθεραπείας για τον έλεγχο της ανταπόκρισης της νόσου.

Για τον έλεγχο με CT χρησιμοποιήθηκε Αξονικός Τομογράφος τύπου Phillips Tomoscan SR. Πραγματοποιήθηκαν, βάσει επιλεγμένου πρωτοκόλλου, τομές πάχους 5-10mm (5mm στην ελάσσονα πύελο), από το ύψος των ημιδιαφραγμάτων έως την ηβική σύμφυση, με δυναμική σάρωση, μετά από δυναμική έγχυση σκιαγραφικού μέσου, καθώς και μετά από χορήγηση από του στόματος γαστρογραφίνης για την απεικόνιση του γαστρεντερικού συστήματος. Ένας ανεξάρτητος εκτιμητής (ακτινολόγος) πέραν των κλινικών ογκολόγων έλεγξε την ανταπόκριση σε ασθενείς με εκτιμήσιμη και μετρητή νόσο.

Μια εστία καλείται μετρήσιμη (measurable), όταν εύκολα μπορεί να μετρηθεί στις δύο μεγαλύτερες διαμέτρους στο ίδιο επίπεδο. Εάν μόνο μία διάμετρος μπορεί να μετρηθεί, η εστία θεωρείται εκτιμήσιμη (evaluable). Ο δείκτης CA125 λαμβανόταν πριν από κάθε κύκλο θεραπείας και ανά 2-3 μήνες μετά το πέρας της χημειοθεραπείας.

Τα επίπεδα του CA125 θεωρούνται ως κριτήριο επιδείνωσης της νόσου στις περιπτώσεις όπου το CA125 μετράται από το ίδιο εργαστήριο αναφοράς και η αύξηση επιβεβαιώνεται με δύο μετρήσεις με χρονική απόσταση δύο εβδομάδων ή περισσότερο.

2.3 Θεραπεία

Η θεραπευτική αντιμετώπιση έγινε με τη συμμετοχή των ασθενών σε δύο πρωτόκολλα της Ελληνικής Συνεργαζόμενης Ογκολογικής Ομάδας.



- (α) Το πρώτο πρωτόκολλο που ενεργοποιήθηκε το 1992, περιελάμβανε τη χορήγηση μονοθεραπείας με Καρμποπλάτινη $600\text{mg}/\text{m}^2$ i.v κάθε 3 εβδομάδες.
- (β) Το δεύτερο πρωτόκολλο, το οποίο άρχισε το 1995 αποτελούσε μία διπλή τυχαιοποιημένη μελέτη με πρώτης γραμμής χημειοθεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένο Ca ωσθηκών δύο ομάδων ασθενών. Η ομάδα Α περιελάμβανε Καρμποπλάτινη 7 AUC και Πακλιταξέλη $175\text{mg}/\text{m}^2$ κάθε 3 εβδομάδες, ενώ η ομάδα Β το εναλλακτικό σχήμα Καρμποπλάτινη 7 AUC και Πακλιταξέλη $175\text{mg}/\text{m}^2$ με Σισπλατίνη $37\text{mg}/\text{m}^2$ και Πακλιταξέλη $175\text{mg}/\text{m}^2$ κάθε 3 εβδομάδες. Επρόκειτο για διπλή τυχαιοποιημένη μελέτη.

Σκέλος Α	Taxol	$175\text{mg}/\text{m}^2$	
	Carboplatin	7AUC	Για 6 κύκλους
Σκέλος Β	Taxol	$175\text{mg}/\text{m}^2$	Για 6 κύκλους
	Carboplatin	7AUC	Στον 1,3,5 κύκλο
	Cisplatin	$37\text{mg}/\text{m}^2$	Στον 2,4,6 κύκλο

Η χορήγηση των φαρμάκων γινόταν κάθε 3 εβδομάδες, ενώ ο υπολογισμός της δόσεως της Καρμποπλάτινης βασίζετο στην AUC (area under the curve) όπως περιγράφεται από το τύπο του Calvert και υπολογίζεται με την κάθαρση της κρεατινίνης χρησιμοποιώντας ειδικό υπολογιστή.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Θεραπευτικά Σχήματα	Αρ. Ασθενών
A. Καρμποπλάτινη	20
B. Πακλιταξέλη/Καρμποπλάτινη	30
Γ. Πακλιταξέλη/Καρμποπλάτινη/Σισπλατίνη	25
Μέσος αριθμός σχημάτων	$6 \pm 1,67$ (2-11)
Μέση διάρκεια θεραπείας (εβδομάδες)	$15,72 \pm 5,01$ (7-33)

2.4 Κριτήρια Ανταπόκρισης

Η αντικειμενική εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία μετρητής νόσου σε δύο διαστάσεις (*bidimensionally measurable disease*) γίνεται με βάση τα κριτήρια της WHO (World Health Organization), τα οποία εκδόθηκαν το 1978 και αναθεωρήθηκαν το 1995. Σύμφωνα με αυτό η ανταπόκριση ορίζεται ως:⁽¹¹⁶⁾

(α) *Πλήρης ανταπόκριση (Complete Response / CR)*

Πλήρης εξαφάνιση όλων των εστιών, σημείων και συμπτωμάτων, κατά τη διάρκεια τεσσάρων εβδομάδων ή περισσότερο, όπως τεκμηριώνεται με τουλάχιστον δύο εκτιμήσεις.

(β) *Μερική ανταπόκριση (Partial Response/PR)*

Μείωση κατά 50% ή περισσότερο του συνόλου των μετρήσιμων εστιών κατά τις μεγαλύτερές τους διαμέτρους και με την απουσία οποιασδήποτε αύξησης μεγέθους εστιών ή εμφάνισης νέων εστιών μεταξύ τουλάχιστον δύο μετρήσεων σε μεσοδιάστημα τεσσάρων εβδομάδων ή περισσότερο.

(γ) *Στάσιμη νόσος (Stable Disease/SD)*

Μείωση μικρότερη του 50% στις μετρήσεις του όγκου ή επιδείνωση μικρότερη του 25% με απουσία νέων εστιών για διάστημα τουλάχιστον τεσσάρων εβδομάδων.

(δ) *Επιδεινούμενη νόσος (Progressive Disease/PD)*

Εμφάνιση νέων βλαβών ή αύξηση κατά 25% ή περισσότερο των μετρήσεων του όγκου.

2.5 Υπολογιστική Ογκομετρία

Για κάθε ασθενή που πληρούσε τα κριτήρια συμμετοχής στην αναδρομική μελέτη επιλέχθηκαν εικόνες αξονικής τομογραφίας που αφορούσαν απεικόνιση πριν την έναρξη της θεραπείας και μετά το πέρας αυτής. Σε κάθε τομή χαράχθηκε από ακτινολόγο με ειδικό μολύβι η περιφέρεια της ορατής μάζας όγκου, όπου αυτή υπήρχε. Όλες οι ασθενείς είχαν νόσο αναδεικνυόμενη απεικονιστικά πριν τη θεραπεία. Μετά την θεραπεία η ανάδειξη μαζών εξαρτιόταν από την ανταπόκριση που

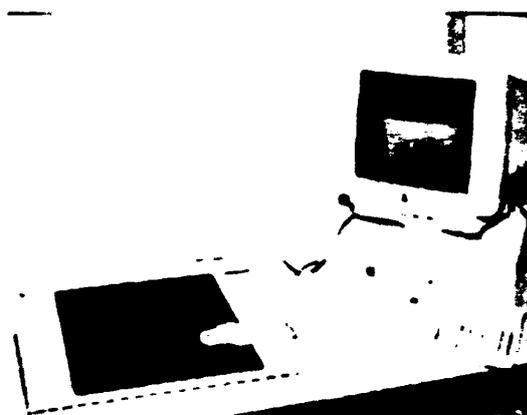
σημειωνόταν. Σε ασθενείς, στις οποίες μετά την θεραπεία δε σημειώθηκε ορατή νόσος, θεωρήθηκε ότι ο όγκος μάζας ήταν μηδέν (0).

Η εφαρμογή της μεθόδου στηρίχθηκε σ' έναν ψηφιοποιητή της εταιρείας Sauepweis συνδεδεμένο με υπολογιστή. (Εικόνα 3 και Εικόνα 4)

Εικόνα 3



Εικόνα 4



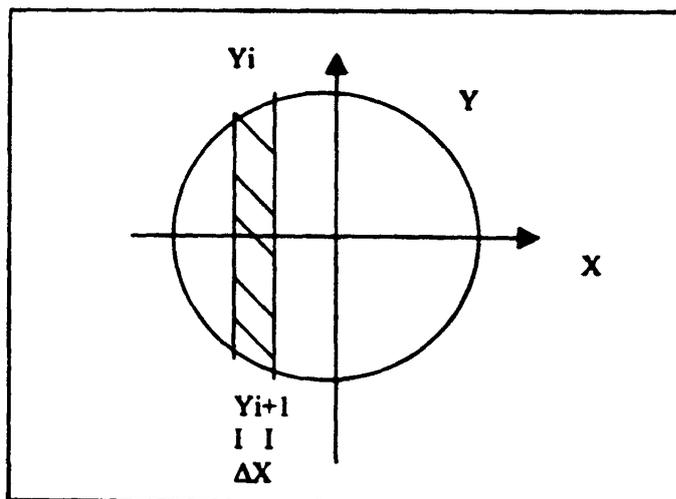
Για κάθε μέτρηση ήταν απαραίτητη η καταχώρηση δεδομένων που αφορούσαν:

- στον αριθμό των τομών όπου ήταν εμφανής η μάζα
- στην απόσταση μεταξύ των τομών
- στη χρησιμοποιούμενη κλίμακα

Αναλυτικότερα η αρχή λειτουργίας της μεθόδου συνοψίζεται στα εξής:

Υποθέτουμε την ύπαρξη εμφανούς όγκου σε μια τομή αξονικής τομογραφίας (slice) και ότι ο ακτινολόγος (Εικόνα 5 και Εικόνα 6) έχει καθορίσει το περίγραμμα του όγκου, το οποίο στη συνέχεια ψηφιοποιείται, όπως φαίνεται στο σχήμα.

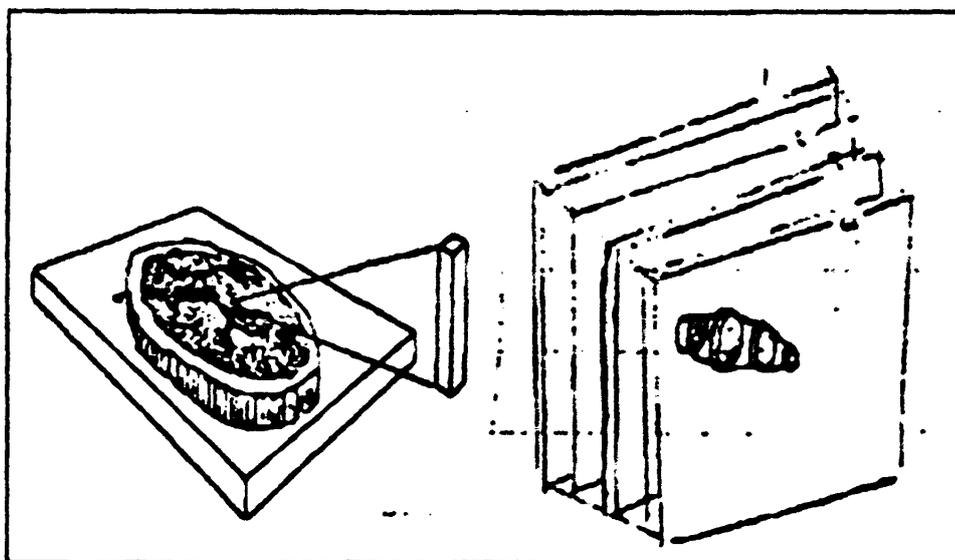
Εικόνα 5



Για κάθε σημείο της περιφέρειας που ψηφιοποιείται ένα ζεύγος συντεταγμένων (set of coordinates) (x_i, y_i) αποθηκεύεται στη μνήμη του υπολογιστή.

Εάν Δx είναι μια πολύ μικρή απόσταση πάνω στον άξονα των X , τότε το γινόμενο $(Y_i - Y_{i+1}) \cdot \Delta x$ δίνει μια πολύ μικρή περιοχή της εγκάρσιας τομής (cross section) του όγκου πάνω στην εικόνα της αξονικής τομογραφίας. Προσθέτοντας τα εμβαδά κάθε κομματιού $(Y_i - Y_{i+1}) \cdot \Delta x$ κάποιος βρίσκει το συνολικό εμβαδό S_i της εγκάρσιας απεικόνισης του όγκου πάνω σ' αυτή την τομή: $S_i = \sum (Y_i - Y_{i+1}) \cdot \Delta x$

Εικόνα 6.



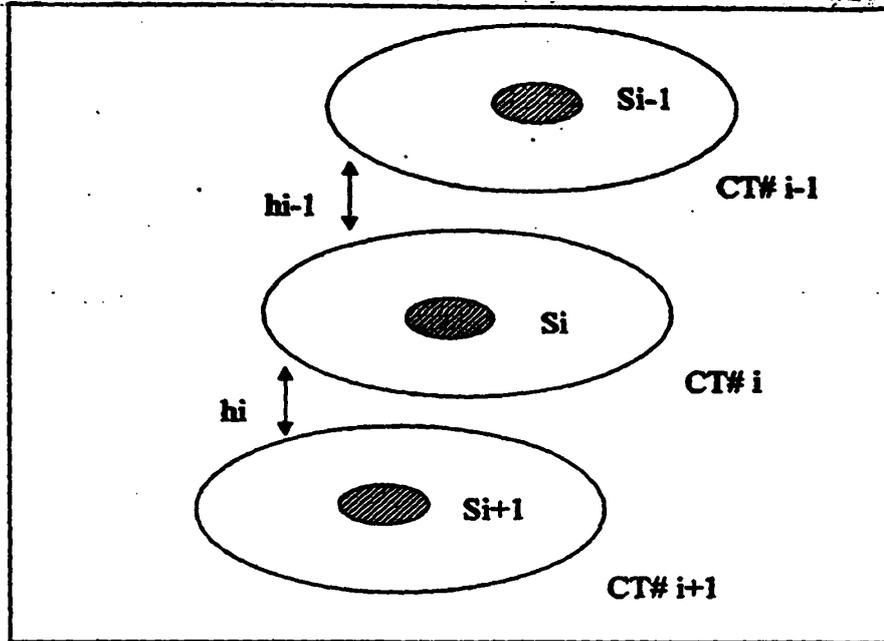
Εάν το πάχος της τομής που χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της σάρωσης είναι h , τότε το γινόμενο $S_i \cdot h = \Delta V_i$ δίνει ένα μικρό κλάσμα ΔV_i του όγκου της μάζας.

Με σκοπό να βρεθεί ο συνολικός όγκος της μάζας, κάποιος θα πρέπει να προσθέσει όλους τους μικρούς όγκους ΔV_i που υπολογίσθηκαν από κάθε μεμονωμένη τομή, όπως φάνηκε πιο πάνω, και όπου τώρα h είναι η απόσταση των επιμέρους τομών. Η μέθοδος αυτή λειτουργεί ακόμη και εάν η απόσταση αυτή δεν είναι σταθερή για όλες τις τομές (Εικόνα 7 και Εικόνα 8).



Εικόνα 7. Υπολογισμός του Όγκου από το Περίγραφο της

Αξονικής Τομολογίας



Η μέθοδος αυτή είναι όμως προσεγγιστική. Ο ακριβής υπολογισμός του συνολικού όγκου και του όγκου της μάζας σε επιμέρους εγκάρσιες εικόνες γίνεται σύμφωνα με τους εξής τύπους:

$$V = \sum_{i=0}^{N-1} \Delta v_i \text{ όπου } N \text{ ο συνολικός αριθμός των τομών}$$

και

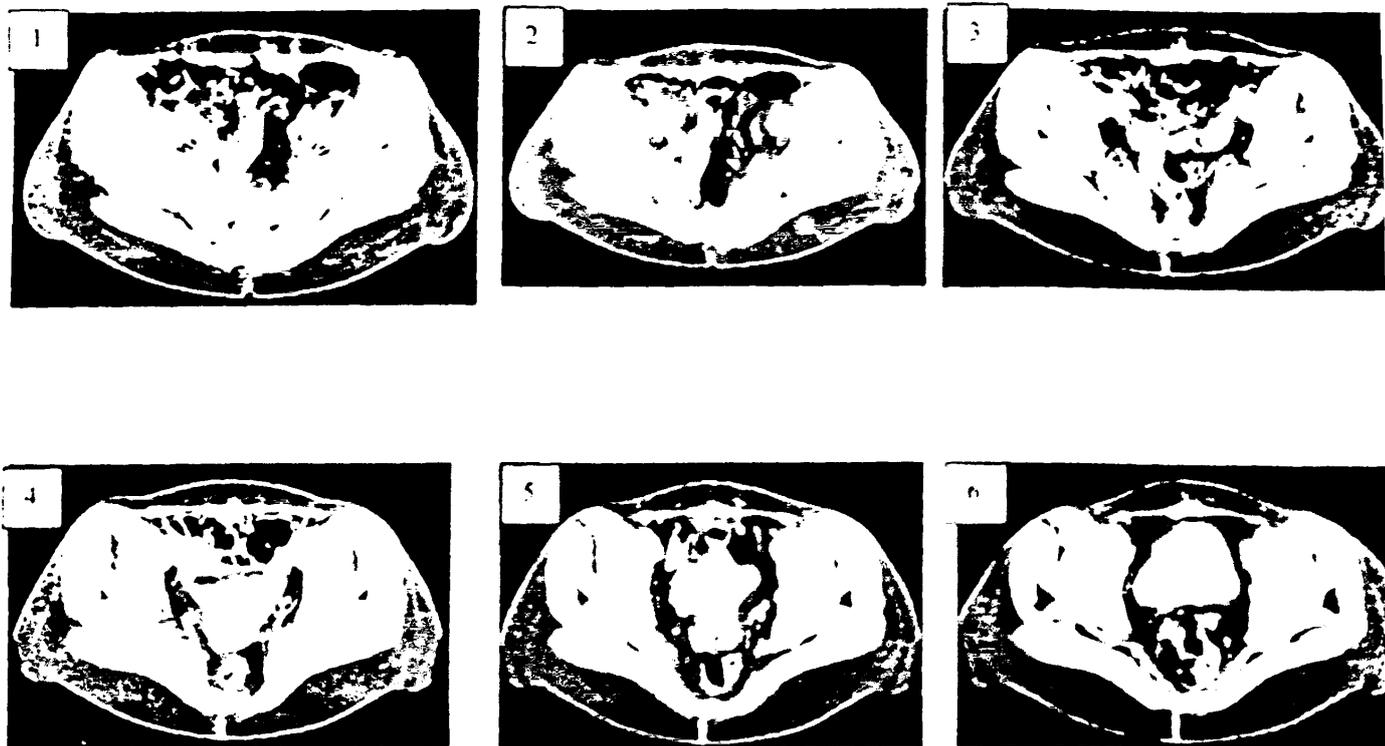
$$V_i = 1/3 \cdot h_i \cdot \left\{ S_i + \sqrt{S_i + S_{i+1}} + S_{i+1} \right\}$$

Όπου h_i είναι η απόσταση μεταξύ των τομών i και $i+1$.

S_i και S_{i+1} είναι το εμβαδόν της επιφάνειας των τομών i και $i+1$.⁽¹¹⁷⁾



Εικόνα 8. Σχεδιασμός περιγράμματος νόσου σε διαφορετικές συνεχείς τομές αξονικής τομογραφίας.

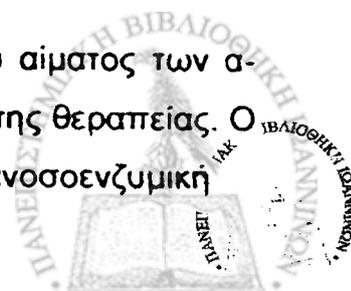


2.6 Απαιτούμενος Συνολικός Χρόνος ανά Ασθενή

Ο απαιτούμενος χρόνος σε κάθε ασθενή για τον σχεδιασμό του περιγράμματος όλων των εστιών (από τον ειδικό ακτινολόγο) καθώς και της ψηφιοποίησής τους (από τον ερευνητή) ήταν της τάξης των 30-40' της ώρας συγκεκριμένα, ο ακτινολόγος απαιτούσε χρονικό διάστημα 10-15', ενώ ο ερευνητής 20-25'.

2.7 Μέτρηση του Δείκτη CA125 του Ορού

Ο νεοπλασματικός δείκτης CA125 μετρήθηκε στον ορό του αίματος των ασθενών αμέσως πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Ο προσδιορισμός των επιπέδων του CA125 πραγματοποιήθηκε με ανοσοενζυμική

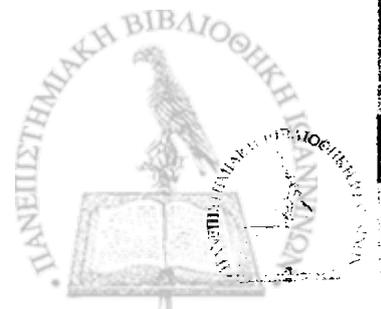


μέθοδο σε μικροσωματίδια (Microparticle Enzyme / Immunoassay) (ΜΕΙΑ) σε αναλυτή ΑχSXM της Εταιρείας Abbott.⁽¹¹⁸⁾ Η μέθοδος στηρίζεται στο μονοκλωνικό αντίσωμα OC 125.

Η ευαισθησία του προσδιορισμού του CA125 μέσω ΑχSXM υπολογίζεται να είναι 2u/ml. Η ανώτερη φυσιολογική τιμή στο ορό / όριο cut-off για τον δείκτη CA125 της μελέτης ήταν 35u/ml. Κατά τη διάρκεια ελέγχου των ασθενών η μέθοδος καθορισμού του δείκτη παρέμεινε η ίδια σε όλες τις διαδοχικές μετρήσεις.

2.8 Στατιστική Ανάλυση

Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν τα στατιστικά πακέτα SPSS και BMDP. Για τις μελέτες επιβιώσεων και χρόνων "επιδείνωσης" (υποτροπής ή επιδείνωσης) εφαρμόσθηκε η μέθοδος Kaplan-Meier και τα τεστ Long-Rank, Breslow και Tarone-Ware. Επιπλέον, εφαρμόσθηκαν τα τεστ των Kruskal-Wallis, Friedman, οι συντελεστές συσχέτισης Pearson και Spearman καθώς και μέθοδοι ανάλυσης πολυδιάστατου σχεδίου επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (repeated measures). Για τις αναλύσεις πινάκων συνάφειας εφαρμόσθηκαν τα τεστ ομοιογένειας περιθωρίων, Kruskal-Wallis και Jonckheere-Terpstra καθώς και μέθοδοι λογαριθμογραμμικών μοντέλων.⁽¹¹⁹⁻¹²¹⁾



(A)

ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕΤΙΣΧΕΤΩΝ ΜΕΘΟΔΟΥΣ 3D ΚΑΙ 2D

2.77. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η σύγκριση των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από τις μεθόδους 3D και 2D για την ανάλυση των αποτελεσμάτων των μετρήσεων των...

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων που προκύπτουν από τις μεθόδους 3D και 2D είναι τα ακόλουθα:

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων που προκύπτουν από τις μεθόδους 3D και 2D είναι τα ακόλουθα:

ΑΥΤΟΤΕΛΕΣΑΚΕΤΗ	3D (72%)	2D (80%)	ΜΕΤΙΣΧΕΤΩΝ
Απόδοση (%)	24 (33%)	3 (30%)	ΜΕΤΙΣΧΕΤΩΝ
Μέση τιμή	3 (30%)	4 (40%)	ΜΕΤΙΣΧΕΤΩΝ
Σταθερότητα	13 (17.4%)	4 (40%)	ΜΕΤΙΣΧΕΤΩΝ
Επιβίβαση	4 (5.4%)	1 (10%)	ΜΕΤΙΣΧΕΤΩΝ

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων που προκύπτουν από τις μεθόδους 3D και 2D είναι τα ακόλουθα:



(A)

ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΤΙΣ ΔΥΟ ΜΕΘΟΔΟΥΣ 3D ΚΑΙ 2D.

3.1α Εκτίμηση των Ανταποκρίσεων στη Χημειοθεραπεία σύμφωνα με τις Μεθόδους των δύο (2D) και των τριών Διαστάσεων (3D).

Για τη σύγκριση των δύο μεθόδων τα αποτελέσματα της μεθόδου (2D) εκφράστηκαν με την απεικονιστική αξιολόγηση της συμβατικής υπολογιστικής αξονικής τομογραφίας με βάση τα κριτήρια κλινικής ανταπόκρισης της WHO. Τα αποτελέσματα της μεθόδου 3D εκφράστηκαν σε ποσοστιαίες μεταβολές του αρχικού όγκου σε cm^3 και στη συνέχεια ομαδοποιήθηκαν σε τέσσερις ομάδες: -100% , $(-100\%, -50\%]$, $(-50\%, 25\%]$ και $>25\%$ όπου το αρνητικό πρόσημο υποδηλώνει ελάττωση του όγκου. Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p > 0,7$) στις αξιολογήσεις των ανταποκρίσεων με τις δύο μεθόδους. Στο σύνολο των 74 ασθενών υπάρχει ταύτιση σε 68 ασθενείς (Πίνακας 8,9).

ΠΙΝΑΚΑΣ 8. Συγκριτική Εκτίμηση των Ανταποκρίσεων στη Χημειοθεραπεία με τις Μεθόδους 3D και 2D

Ανταπόκριση	Μέθοδος 3D*	Μέθοδος 2D**	P value
	Αρ. ασθενών (%)	Αρ. ασθενών (%)	
Συνολική	58 (77,3)	60 (80)	ΜΣΣ*
Πλήρης ύφεση	26 (34,6)	26 (34,7)	ΜΣΣ
Μερική ύφεση	32 (42,6)	35 (46,7)	ΜΣΣ
Στασιμότητα	13 (17,4)	6 (8,0)	ΜΣΣ
Επιδείνωση	4 (5,4)	8 (10,6)	ΜΣΣ

*Ποσοστιαίες μεταβολές του αρχικού όγκου, ** Αξονική υπολογιστική τομογραφία, *ΜΣΣ: Μη στατιστικά σημαντικό

Στις Εικόνες 9A+9B και 10A+10B καθώς και στις Εικόνες 11A+11B και 12A+12B παρουσιάζονται χαρακτηριστικά παραδείγματα ογκομετρίας δύο ασθενών πριν και μετά τη χημειοθεραπεία.

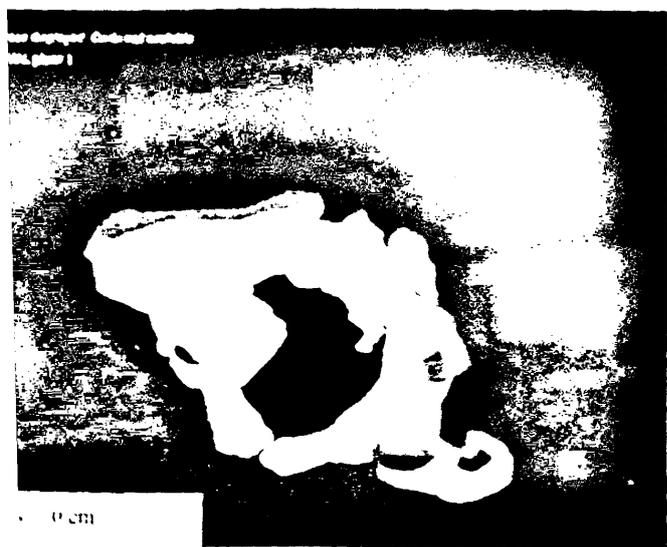
Εικόνα 9A: Ογκομετρία πριν την έναρξη χημειοθεραπείας



Εικόνα 9B CT scan πριν την έναρξη χημειοθεραπείας



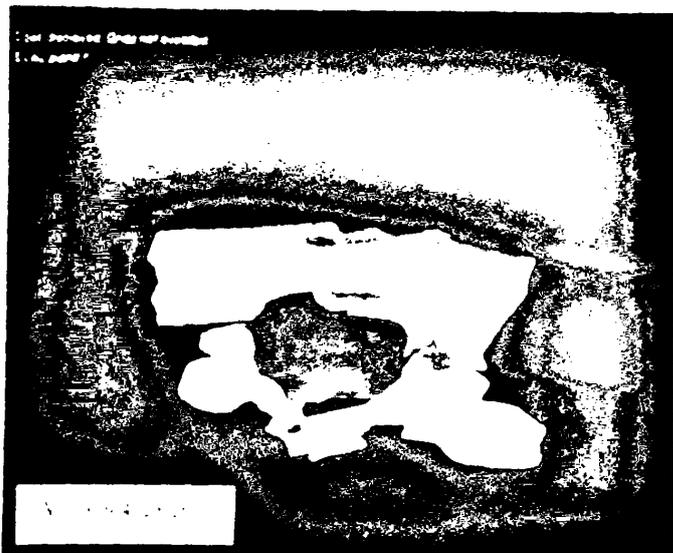
Εικόνα 10A: Ογκομετρία μετά 6 κύκλους χημειοθεραπείας
Ανταπόκριση Πλήρης υφέση



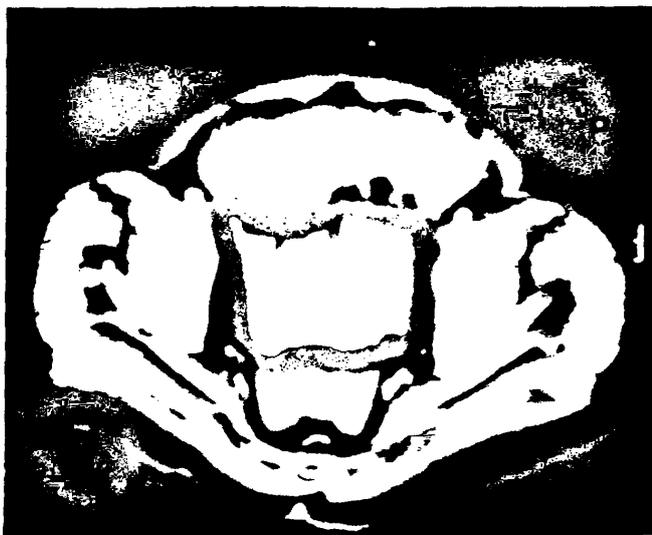
Εικόνα 10B CT scan μετά 6 κύκλους χημειοθεραπείας
Ανταπόκριση Πλήρης υφέση



Εικόνα 11Α: Ογκομετρία πριν την έναρξη χημειοθεραπείας



Εικόνα 11Β: CT scan πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας



Εικόνα 12Α: Ογκομετρία μετά 9 κύκλους χημειοθεραπείας
Ανταπόκριση Στasiaμότητα



Εικόνα 12Β: CT scan μετά 9 κύκλους χημειοθεραπείας
Ανταπόκριση Στasiaμότητα



ΠΙΝΑΚΑΣ 9.

Συγκριτική Εκτίμηση των Ανταποκρίσεων στη Χημειοθεραπεία μεταξύ των Μεθόδων των δύο (2D) και των τριών (3D) Διαστάσεων.

Μέθοδος 3D***Μέθοδος 2D****

	Πλήρης ύφεση	Μερική ύφεση	Στασιμότητα	Επιδείνωση
-100%	26			
(-100% - 50%]		32		
(-50% - 25%]		3	6	4
> 25%				4

* Ποσοστιαίες μεταβολές του αρχικού όγκου. ** Αξονική υπολογιστική τομογραφία

3.2α Ανάλυση Χρόνων Υποτροπής/Επιδείνωσης και Επιβίωσης σύμφωνα με την Ανταπόκριση στη Χημειοθεραπεία με τις δύο Μεθόδους 2D και 3D.

(I) Χρόνοι Υποτροπής/Επιδείνωσης

Η ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία των 75 ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη αξιολογήθηκε και με τις δύο μεθόδους 2D και 3D, όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Στη μελέτη πραγματοποιήθηκε συγχώνευση του χρόνου υποτροπής των ασθενών με πλήρη κλινική ανταπόκριση και του χρόνου επιδείνωσης των ασθενών με μερική κλινική ανταπόκριση ή στασιμότητα νόσου και θα αναφέρεται στο εξής ως χρόνος υποτροπής/επιδείνωσης.

Με τη μέθοδο 3D 26 ασθενείς σημείωσαν πλήρη ύφεση της νόσου, 33 μερική ύφεση, 11 στασιμότητα και 4 επιδείνωση. Από την ανάλυση των χρόνων υποτροπής/επιδείνωσης προκύπτει ότι οι ανταποκριθείσες ασθενείς (με πλήρη ή μερική ύφεση της νόσου) παρουσίασαν υποτροπή ή επιδείνωση αντίστοιχα σε σημαντικά μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από ότι αυτές οι οποίες δεν ανταποκρίθηκαν ($p < 0,05$) (Πίνακας 10 και Σχήμα 1Α).

Με τη μέθοδο 2D αξιολόγησης της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία ο αριθμός των ασθενών με πλήρη ύφεση, μερική ύφεση, στασιμότητα και επιδείνωση ήταν 26, 35, 5 και 7 αντίστοιχα. Δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους χρόνους υποτροπής/επιδείνωσης μεταξύ τους (Πίνακας 10 και Σχήμα 1B).

ΠΙΝΑΚΑΣ 10.

Χρόνοι Υποτροπής/Επιδείνωσης σύμφωνα με την Ανταπόκριση στη Χημειοθεραπεία με τις δύο Μεθόδους 3D και 2D

Μέθοδος 3D*

Μέθοδος 2D**

Ανταπόκριση	V* Μάζας cm ³ (διάμεση τιμή)	Χρ. ΥΠ/ΕΠΔ [†] (διαμεσ ± SE [‡])	Χρ. ΥΠ/ΕΠΔ [†] (διαμεσ ± SE [‡])	P value
Πλήρης ύφεση	-	51,6 ± 5,19	51,57 ± 5,19	ΜΣΣ [†]
Μερική ύφεση	12	54,1 ± 11,7	54,14 ± 12,05	ΜΣΣ
Στασιμότητα	87,4	32,4 ± 20,7	59,29 ± 23,28	ΜΣΣ
Επιδείνωση	157,5	0 ± 0	0 ± 0	ΜΣΣ

*3D: Ποσοστιαίες Μεταβολές του Αρχικού Όγκου

**2D: Αξονική Υπολογιστική Τομογραφία

*V: Όγκος

†Χρ. ΥΠ/ΕΠΔ: Χρόνος Υποτροπής/Επιδείνωσης σε εβδομάδες

‡SE: Τυπικό Σφάλμα (Standard Error)

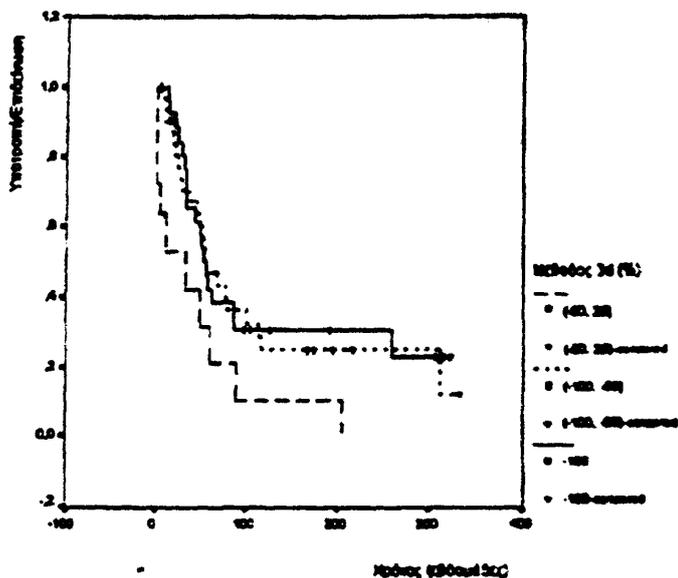
†ΜΣΣ: Μη στατιστικά σημαντικό Η σύγκριση αναφέρεται μόνο στη Μέθοδο 2D.



ΣΧΗΜΑ 1A και 1B: Καμπύλες Χρόνων Υποτροπής/Επιδείνωσης σύμφωνα με την Ανταπόκριση στη Χημειοθεραπεία με τις δύο Μεθόδους 3D και 2D

ΣΧΗΜΑ 1A

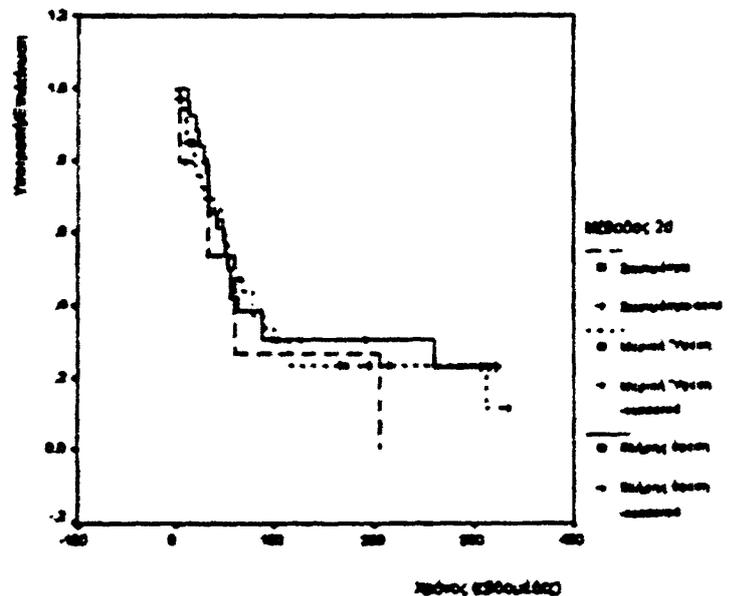
ΜΕΘΟΔΟΣ 3D



P value: <0,05

ΣΧΗΜΑ 1B

ΜΕΘΟΔΟΣ 2D



P value: ΜΣΣ

(II) Χρόνοι Επιβίωσης

Σε ότι αφορά την ανάλυση του χρόνου επιβίωσης των ασθενών στις 400 περίπου εβδομάδες (7.7 χρόνια) που αξιολογήθηκαν με 3D, προέκυψε ότι οι ασθενείς με πλήρη ή μερική ύφεση παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη διάρκεια επιβίωσης συγκριτικά με αυτές που δεν ανταποκρίθηκαν ή παρουσίασαν επιδείνωση ($p < 0,01$) (Πίνακας 11 και Σχήμα 2A). Δεν εντοπίστηκαν όμως στατιστικά σημαντικές διαφορές στις επιβιώσεις μεταξύ των ασθενών που σημείωσαν πλήρη ή μερική ύφεση αλλά ούτε και μεταξύ αυτών με επιδείνωση ή στασιμότητα της νόσου ($p > 0,7$). Παρ' όλα αυτά θα πρέπει να σημειωθεί ότι διαπιστώθηκαν διαφορές στις επιβιώσεις ασθενών με πλήρη ή μερική ύφεση της νόσου στο διάστημα των περίπου τριών πρώτων χρόνων της μελέτης (<150 εβδομάδες) σε επίπεδο σημαντικότητας 4,85% με το test Log-rank και σε επίπεδο σημαντικότητας 5,15% με το test

των Tarone-Wave. Και τα δύο τεστ βασίζονται σε ασυμπτωτικά αποτελέσματα (η ισχύς τους είναι καλή σε μεγάλα δείγματα).

Πρέπει να αναφερθεί ότι στο τέλος της μελέτης το 60% των ασθενών που αξιολογήθηκε και που παρουσίασε πλήρη ή μερική ύφεση παραμένει εν ζωή. Επίσης παραμένουν εν ζωή το 17% των ασθενών που παρουσίασε στασιμότητα και το 25% που σημείωσε επιδείνωση. Ο αριθμός των ασθενών που σημείωσαν επιδείνωση (4) είναι μικρός και έτσι τα αποτελέσματα των συγκρίσεων με τις υπόλοιπες ομάδες είναι επισφαλής. Έγινε συγχώνευση των ασθενών αυτών με τους ασθενείς που χαρακτηρίστηκαν σε στασιμότητα χωρίς όμως αλλαγή των αποτελεσμάτων. Σχετικά με την ανάλυση της επιβίωσης στην 1^η τριετία οι ασθενείς με πλήρη ή μερική ύφεση της νόσου ήταν ισάριθμοι σε κάθε ομάδα (16 σε κάθε ομάδα). Η μέση και η διάμεση διάρκεια επιβίωσης στην πρώτη κατηγορία ήταν 123,68 και 131,43 εβδομάδες αντίστοιχα,. Τα ανάλογα αποτελέσματα για τη δεύτερη κατηγορία ήταν 91,15 και 111,4 εβδομάδες αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα που αφορούν την ανάλυση του χρόνου επιβίωσης των ασθενών που αξιολογήθηκαν με την μέθοδο 2D είναι όμοια με αυτά της αξιολόγησης με 3D. (Σχήμα 2B). Κατά την ανάλυση της επιβίωσης στην πρώτη τριετία (<150 εβδομάδες) των ασθενών που σημείωσαν πλήρη ή μερική ύφεση τα μεγέθη των ασθενών ήταν 16 και 18 αντίστοιχα και τα επίπεδα σημαντικότητας ήταν 5,21% και 5,05% στα τεστ Log-rank και Tarone-Wave.

ΠΙΝΑΚΑΣ 11.

Χρόνοι Επιβίωσης σύμφωνα με την Ανταπόκριση με τις δύο Μεθόδους 3D και 2D

	Μέθοδος 3D*	Μέθοδος 2D**
Ανταπόκριση	Επιβίωση (εβδομάδες) (διάμεση ± SE[†])	Επιβίωση (εβδομάδες) (διάμεση ± SE)
Πλήρης ύφεση	305,6 ± 160,4	305,6 ± 160,4
Μερική ύφεση	207,6 ± -	207,6 ± -
Στασιμότητα	26,7 ± 13,7	26,4 ± 41,5
Επιδείνωση	31,4 ± 43,4	30 ± 4,30

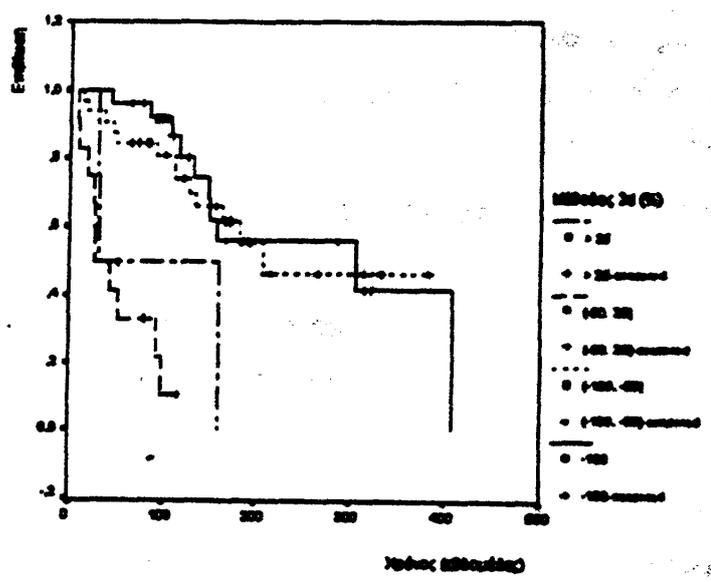
*3D: Ποσοσταίες Μεταβολές του Αρχικού Όγκου, **2D: Αξονική Υπολογιστική Τομογραφία.

[†] SE: Τυπικό Σφάλμα (Standard Error)

ΣΧΗΜΑ 2Α και 2Β: Καμπύλες Χρόνιων Επιβίωσης σύμφωνα με την Ανταπόκριση στη Χημειοθεραπεία με τις Μεθόδους 3D και 2D.

ΣΧΗΜΑ 2Α

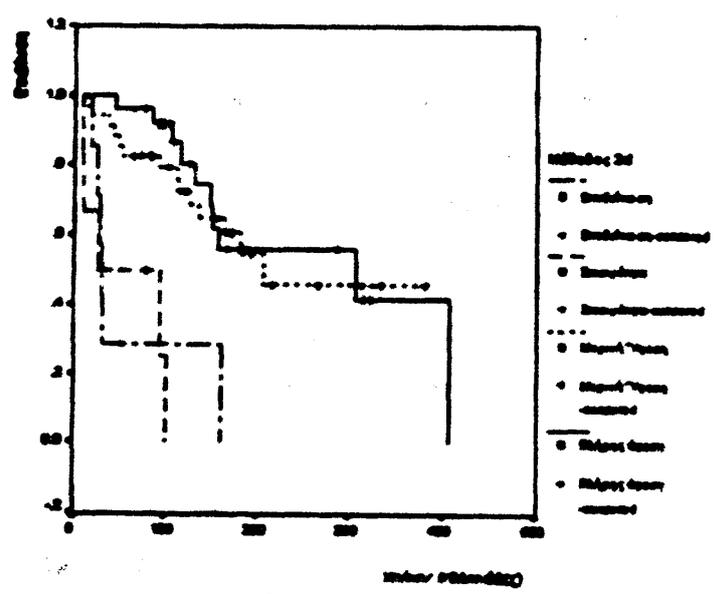
ΜΕΘΟΔΟΣ 3D



P value: <0,01

ΣΧΗΜΑ 2Β

ΜΕΘΟΔΟΣ 2D



P value: <0,01



(B)**ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ 3D.****3.1β Χρόνοι Υποτροπής/Επιδείνωσης και Επιβίωσης σύμφωνα με το Μέγεθος του Αρχικού Όγκου (Μέθοδος 3D).**

Με τη μέθοδο 3D πραγματοποιήθηκε ογκομέτρηση για όλες τις εμφανείς εστίες νόσου πριν την έναρξη και μετά το πέρας της θεραπείας. Τα μεγέθη των αρχικών όγκων κατατάχθηκαν σε τρεις κατηγορίες $<60\text{cm}^3$, $[60,180]\text{cm}^3$ και $>180\text{cm}^3$ με τους αντίστοιχους αριθμούς ασθενών 27,25 και 22.

Από την ανάλυση των χρόνων υποτροπής/επιδείνωσης σε σχέση με τους αρχικούς μετρήσιμους όγκους προκύπτει ότι οι ασθενείς με αρχικά μεγέθη όγκων $[60,180]\text{cm}^3$ ή $>180\text{cm}^3$ υποτροπιάζουν ή επιδεινώνονται στατιστικά σημαντικά ταχύτερα απ' ό,τι οι ασθενείς με αρχικό όγκο $<60\text{cm}^3$ ($p<0,05$) (Πίνακας 12, Σχήμα 3Α και 3Β).

Σημειώνεται ότι μεταξύ των ομάδων ασθενών με όγκο $[60,180]\text{cm}^3$ ή $>180\text{cm}^3$ δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο χρόνο υποτροπής/επιδείνωσης.

Από τη μελέτη όμως δεν προκύπτει ότι ο χρόνος επιβίωσης των ασθενών επηρεάζεται στατιστικά σημαντικά από το μέγεθος του αρχικού όγκου. Εάν όμως θεωρήσουμε ως τέλος της μελέτης τις 150 εβδομάδες διαπιστώνεται ότι οι ασθενείς με αρχικό όγκο $[60,180]\text{cm}^3$ επιβιώνουν σημαντικά περισσότερο από αυτούς με αρχικό όγκο $>180\text{cm}^3$ ($p<0,05$).



ΠΙΝΑΚΑΣ 12

Χρόνοι Υποτροπής/Επιδείνωσης και Επιβίωσης σύμφωνα με το Μέγεθος του Αρχικού Όγκου (Μέθοδος 3D).

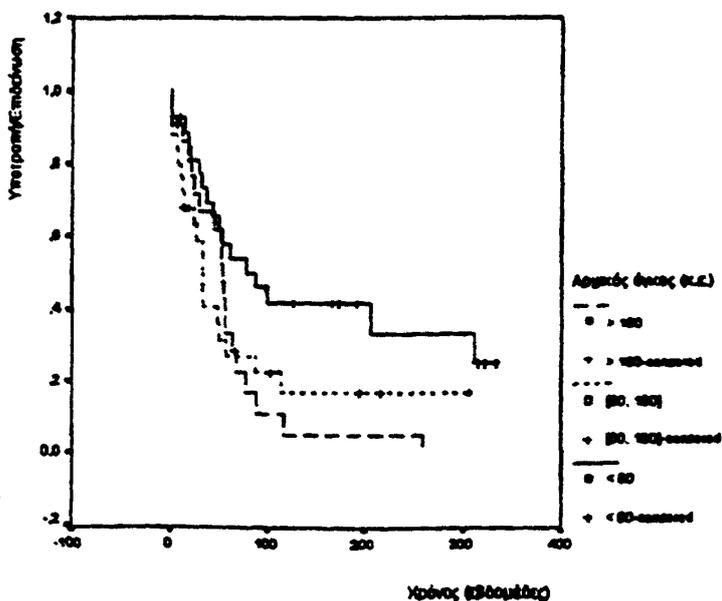
Όγκος Μάζας (cm ³)	N	Χρ. ΥΠΝΕΠΔ ² (εβδομαδ) (διάμεσος ± SE ¹)	Επιβίωση (εβδομαδ.) (διάμεση ± SE)
<60	27	85,9 ± 29,3	157 ± -
[60, 180]	25	32,1 ± 4,1	305,6 ± 63,8
>180	22	52,00 ± 2,6	162,4 ± 34,1

² Χρ. ΥΠΝΕΠΔ: Χρόνος Υποτροπής/Επιδείνωσης, ¹ SE: Τυπικό Σφάλμα (Standard Error)

ΣΧΗΜΑ 3Α και 3Β: Καμπύλες Χρόνων Υποτροπής/Επιδείνωσης και Επιβίωσης σύμφωνα με το Μέγεθος του Αρχικού Όγκου με τη Μέθοδο 3D

ΣΧΗΜΑ 3Α

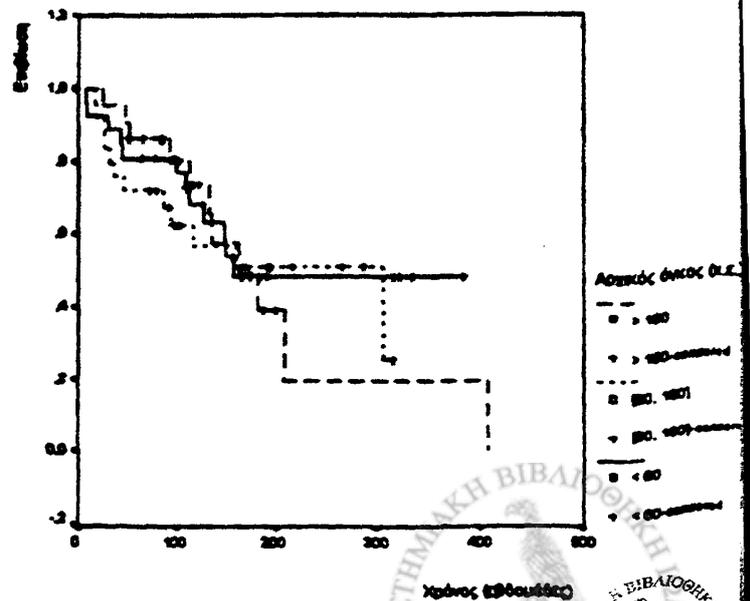
ΜΕΘΟΔΟΣ 3D



P value:<0,05

ΣΧΗΜΑ 3Β

ΜΕΘΟΔΟΣ 3D



P value:<0,05

3.2β Ποσοστιαίες Μεταβολές των Όγκων συγκριτικά με τις δύο Ομάδες Θεραπευτικών Σχημάτων με τη Μέθοδο 3D

Για την εκτίμηση πιθανών διαφορών στις ανταποκρίσεις μεταξύ των διαφόρων ομάδων ασθενών που έλαβαν διαφορετικά σχήματα συγκρίναμε δύο ομάδες: εκείνη που υποβλήθηκε σε μονοθεραπεία με καρμποπλατίνη (20 ασθενείς) και εκείνη που έλαβε συνδυασμένη χημειοθεραπεία με βάση την ταξόλη (55 ασθενείς). Από την ανάλυση δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις ποσοστιαίες μεταβολές των όγκων (Πίνακας 13).

ΠΙΝΑΚΑΣ 13. Σύγκριση των Ποσοστιαίων Μεταβολών των Όγκων σε σχέση με τις δύο Ομάδες Χημειοθεραπευτικών Σχημάτων με τη Μέθοδο 3D

Θεραπευτικό Σχήμα	Αρ. Ασθενών	Μέση Τιμή	Τυπική Απόκλιση
ΣΧΗΜΑ "Α"			
Μονοθεραπεία με Καρμποπλατίνη	20	-0.52	0.7
ΣΧΗΜΑ "Β"			
Συνδυασμοί με βάση την Ταξόλη	55	-0.75	0.36



3.3β Εκτίμηση Χρόνων Επιδείνωσης και Επιβίωσης Ασθενών σε σχέση με τον Υπολειπόμενο Όγκο μετά τη Χημειοθεραπεία κατά την Αξιολόγηση με 3D.

Οι μετρήσεις με 3D των υπολειπόμενων όγκων μετά την χημειοθεραπεία διακρίθηκαν σε τρεις ομάδες: $<30\text{cm}^3$, $[30,60]\text{cm}^3$ και $>60\text{cm}^3$ με 46, 11 και 17 ασθενείς αντίστοιχα.

Στην εκτίμηση των χρόνων επιδείνωσης διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p<0,01$) (Πίνακας 14, Σχήμα 4Α).

Συγκεκριμένα οι ασθενείς με υπολειπόμενο όγκο $>60\text{cm}^3$ επιδεινώνονται ταχύτερα από τις υπόλοιπες με μικρότερο όγκο νεοπλασματικής μάζας. Δεν εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στους χρόνους επιδείνωσης ασθενών με υπολειπόμενο όγκο $<30\text{cm}^3$ ή $30-60\text{cm}^3$.

ΠΙΝΑΚΑΣ 14. Χρόνοι Επιδείνωσης και Επιβίωσης σύμφωνα με τον Υπολειπόμενο Όγκο με την Μέθοδο 3D.

Υπολειπόμενος όγκος cm^3	Διάμεση \pm SE [†]	Χρ. ΕΠΔ [‡] (εβδομαδ) (διάμεσος \pm SE)	Επιβίωση (εβδομαδ.) (διάμεση \pm SE)
<30	0	54,1 \pm 3,8	407,1 \pm 42,6
[30, 60]	40,39 \pm 38,97	59,3 \pm 7,4	98,9 \pm 39
>60	101,96 \pm 32,36	9,29 \pm 14,5	91,7 \pm 32,4

[†] SE: Τυπικό Σφάλμα (Standard Error)

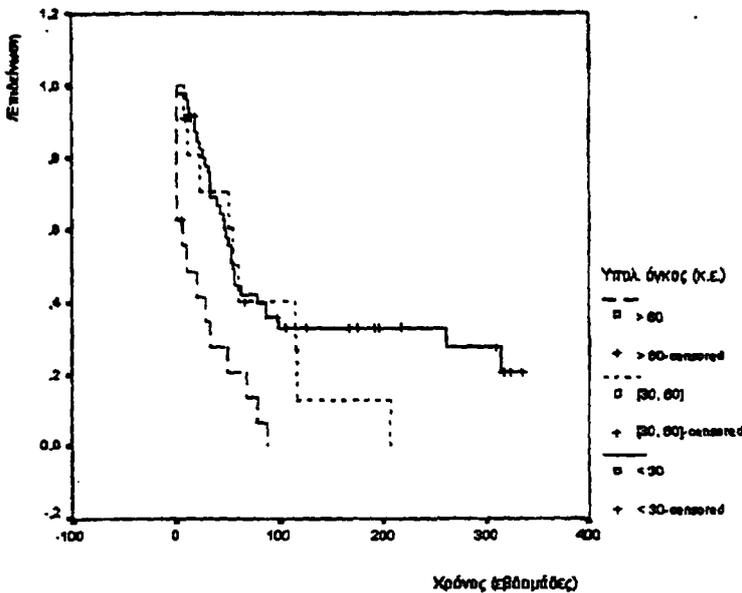
[‡] Χρ. ΕΠΔ: Χρόνος Επιδείνωσης



ΣΧΗΜΑ 4A και 4B: Συγκριτικές Καμπύλες Χρόνων Επιδείνωσης και Επιβίωσης με την Υπολειπόμενη Νόσο με τη Μέθοδο 3D.

ΣΧΗΜΑ 4A

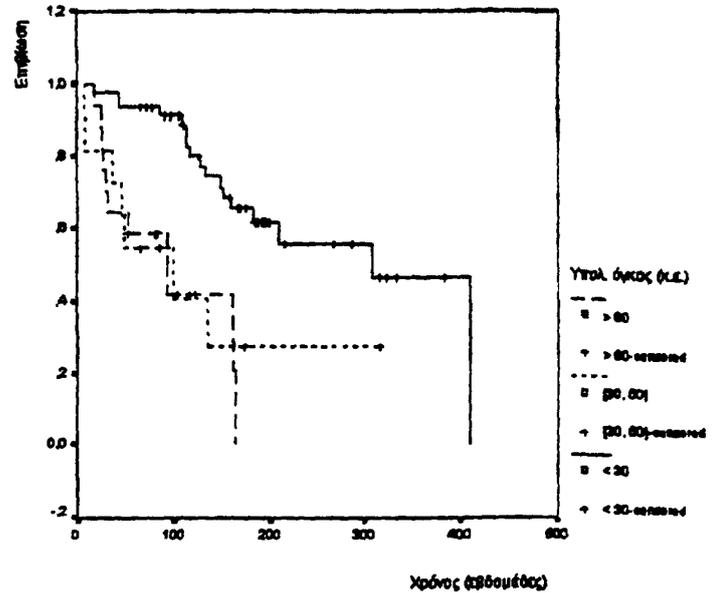
ΜΕΘΟΔΟΣ 3D



P value:<0,01

ΣΧΗΜΑ 4B

ΜΕΘΟΔΟΣ 3D



P value:<0,01

Επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά σημειώθηκε και στην επιβίωση ($p < 0,01$). Ασθενείς με υπόλοιπο όγκου μικρότερο των 30 cm^3 επιβιώνουν σημαντικά περισσότερο από τις υπόλοιπες. (Πίνακας 14, Σχήμα 4B). Δεν εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις επιβιώσεις ασθενών με υπολειπόμενο όγκο $30 - 60$ ή $>60 \text{ cm}^3$.

3.4β Επιβίωση σύμφωνα με την Παρουσία Ηπατικής Προσβολής με τη Μέθοδο 3D.

Είκοσι ασθενείς είχαν ηπατική προσβολή, ενώ οι υπόλοιποι 54 δεν είχαν. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στο σύνολο των 20 γυναικών με ηπατική προσβολή μόνο οι 5 είχαν αποκλειστικά νόσο στο ήπαρ. Από τις υπόλοιπες, οι 8 είχαν ενεργό νόσο σε δύο εστίες (ήπαρ και ωσθήκες-ήπαρ και περιτόναιο-ήπαρ και λεμφαδένες), οι 6

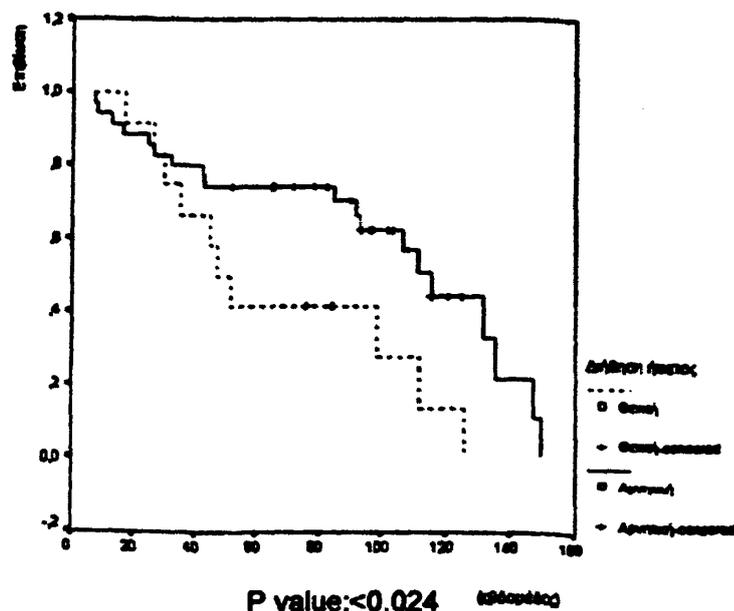
σε τρεις εστίες (ήπαρ, περιτόναιο και ωθήκες - ήπαρ, λεμφαδένες και περιτόναιο) και τέλος μια ασθενής είχε νόσο σε όλες τις εστίες.

Η ανάλυση της συνολικής επιβίωσης στις 150 εβδομάδες με το Log-rank test, έδειξε ότι οι ασθενείς με προσβολή του ήπατος επιβιώνουν σημαντικά λιγότερο από εκείνες χωρίς προσβολή ($p = 0,024$) (Πίνακας 15, Σχήμα 5)

ΠΙΝΑΚΑΣ 15. Επιβίωση σύμφωνα με την Παρουσία Ηπατικής Προσβολής με τη Μέθοδο 3D

Προσβολή Ηπατος	Αρ. Ασθενών	Επιβίωση (εβδομαδ.) (διάμεση \pm SE)	P value
ΝΑΙ	20	125,71 \pm 36,56	0,024
ΟΧΙ	55	180,71 \pm 32,3	

ΣΧΗΜΑ 5: Καμπύλες Επιβίωσης σύμφωνα με την Παρουσία Ηπατικής Προσβολής με τη Μέθοδο 3D



3.5β Ανάλυση Χρόνων Υποτροπής/Επιδείνωσης και Επιβίωσης Σταδίων IIIb, IIIc και IV σύμφωνα με την Ανταπόκριση στη Χημειοθεραπεία που Εκτιμήθηκε με την Μέθοδο 3D.

Δε διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους χρόνους υποτροπής/επιδείνωσης και επιβίωσης ασθενών σταδίου III και IV που εκτιμήθηκαν σε πλήρη ή μερική ύφεση με τη μέθοδο 3D.

Οι ασθενείς σταδίου III που σημείωσαν πλήρη ή μερική ύφεση (μέθοδος 3D) ήταν 22 και 19 αντίστοιχα. Οι ασθενείς σταδίου IV που σημείωσαν πλήρη ή μερική ύφεση ήταν 4 και 17 ανάλογα. Και στα δύο στάδια τα ποσοστά ασθενών που παρέμειναν εν ζωή στο τέλος της μελέτης ήταν μεγάλα (πάνω από 66% και 60% αντίστοιχα). Επιπλέον στο στάδιο IV μόλις 4 ασθενείς αξιολογήθηκαν σε πλήρη ύφεση. Έτσι, τα συμπεράσματα από τις συγκρίσεις ιδιαίτερα στο στάδιο IV είναι επισημασμένα.

3.6β Συσχέτιση Ποσοσטיαίων Μεταβολών του Καρκινικού Δείκτη CA125 του Ορού και Ανταπόκρισης στη Χημειοθεραπεία με τη Μέθοδο 3D.

Στη συσχέτιση των ποσοσטיαίων μεταβολών του καρκινικού δείκτη CA125 του ορού και της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία που αξιολογήθηκε με τη μέθοδο 3D ο συντελεστής Spearman βρέθηκε να είναι 0,513. Η συσχέτιση χαρακτηρίζεται στατιστικά σημαντική ($\rho \neq 0$, $p < 0,01$).



(Γ)**ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ 2D****3.1γ Χρόνοι Υποτροπής/Επιδείνωσης και Επιβίωσης σύμφωνα με το Αρχικό Στάδιο της Νόσου (Μέθοδος 2D).**

Η κλινική σταδιοποίηση αφορούσε σε 50 ασθενείς σταδίου III (4 ασθενείς σταδίου IIIb και 46 σταδίου IIIc) και 25 σταδίου IV. Από την ανάλυση προκύπτει ότι στάδιο της νόσου III και IV δεν επιδρά στατιστικά σημαντικά στο χρόνο υποτροπής/επιδείνωσης των ασθενών ($p < 0,7$). (Πίνακας 16, Σχήμα 6A).

Αντιθέτως αποδεικνύεται στατιστική σημαντικότητα στη διαφορά επιβίωσης μεταξύ των 2 σταδίων της νόσου. Οι ασθενείς σταδίου III (IIIb και IIIc) επιβιώνουν σημαντικά περισσότερο από ότι αυτοί που σταδίου IV ($p < 0,05$) (Πίνακας 16, Σχήμα 6B).

ΠΙΝΑΚΑΣ 16. Χρόνοι Υποτροπής/Επιδείνωσης και Επιβίωσης σύμφωνα με το Αρχικό Στάδιο της Νόσου (Μέθοδος 2D^{*}).

Στάδιο Νόσου	N	Χρ. ΥΠ/ΕΠ [†] (εβδομαδ) (διάμεσος \pm SE [†])	Επιβίωση (εβδομαδ.) (διάμεση \pm SE)
IIIb/IIIc	50	54,29 \pm 7,2	207,5 \pm 75,9
		$p < 0,7$	$p < 0,05$
IV	25	31 \pm 8,9	125,7 \pm 20,4

* 2D: Αξονική υπολογιστική τομογραφία

† Χρ. ΥΠ/ΕΠΔ: Χρόνος Υποτροπής/Επιδείνωσης

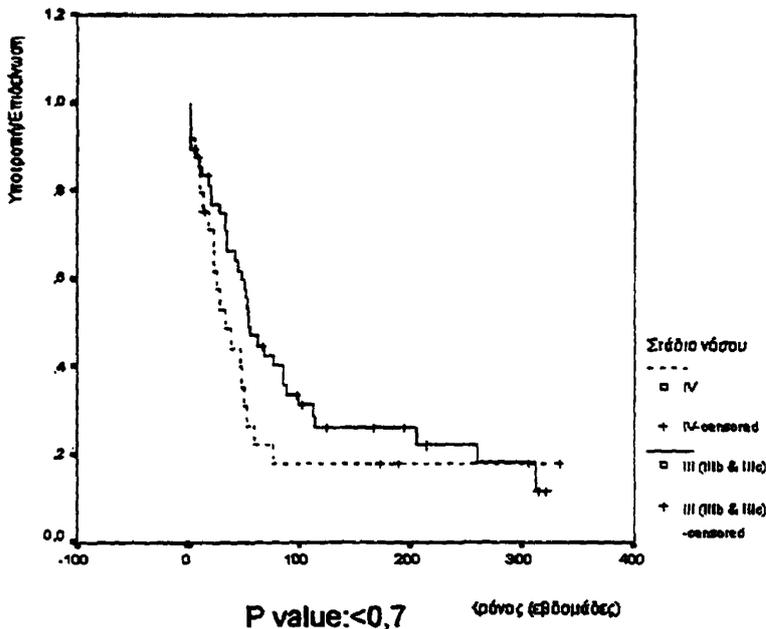
† SE: Τυπικό Σφάλμα (Standard Error)



ΣΧΗΜΑ 6A και 6B: Συγκριτικές Καμπύλες Χρόνου Υποτροπής/Επιδείνωσης και Επιβίωσης σε σχέση με τα Στάδια της Νόσου σύμφωνα με τη Μέθοδο 2D

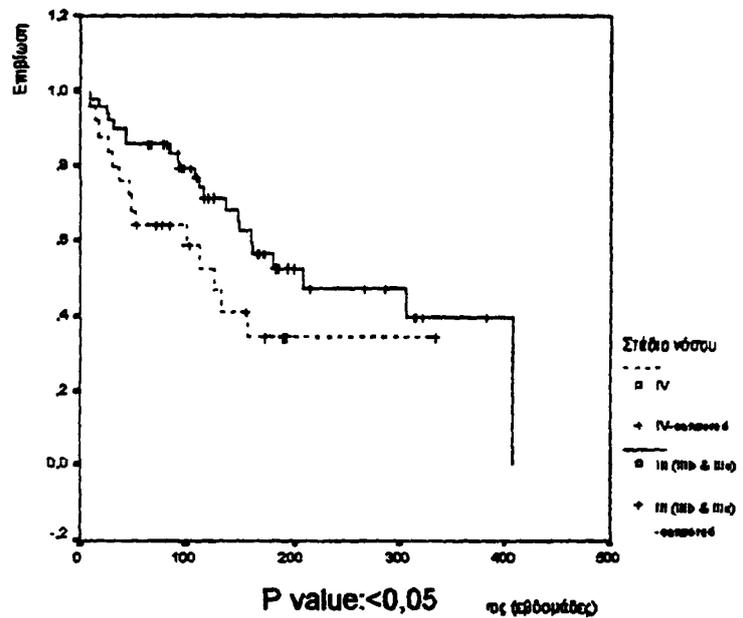
ΣΧΗΜΑ 6A

ΜΕΘΟΔΟΣ 2D



ΣΧΗΜΑ 6B

ΜΕΘΟΔΟΣ 2D



3.2γ Ανάλυση Χρόνων Υποτροπής/Επιδείνωσης και Επιβίωσης Σταδίων IIIb, IIIc και IV σύμφωνα με την Ανταπόκριση στη Χημειοθεραπεία που Εκτιμήθηκε με 2D.

Σημειώνεται ότι δε διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές τόσο στους χρόνους υποτροπής/επιδείνωσης όσο και στο χρόνο επιβίωσης στο στάδιο III (IIIb, IIIc) και IV μεταξύ των ασθενών που παρουσιάζουν πλήρη ή μερική ύφεση και αξιολογήθηκαν με τη μέθοδο 2D. Οι ασθενείς σταδίου III που σημείωσαν πλήρη ή μερική ύφεση ήταν 22 και 21 αντίστοιχα. Οι ασθενείς σταδίου IV που σημείωσαν πλήρη ή μερική ύφεση ήταν 4 και 14 ανάλογα. Όπως ήδη αναφέρθηκε και στα δύο στάδια τα ποσοστά των ασθενών που παρέμειναν εν ζωή στο τέλος της μελέτης ήταν μεγάλα. Επιπλέον, στο στάδιο IV μόλις τέσσερις ασθενείς αξιολογήθηκαν σε πλήρη ύφεση. Έτσι τα συμπεράσματα ιδιαίτερα στο στάδιο IV είναι επισφαλή.

3.3γ Συσχέτιση Ποσοσπαίων Μεταβολών του Καρκινικού Δείκτη CA125 του ορού και Ανταπόκρισης στη Χημειοθεραπεία με τη Μέθοδο 2D.

Στη συσχέτιση των ποσοσπαίων μεταβολών του καρκινικού δείκτη CA125 του ορού και της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία που αξιολογήθηκε με τη μέθοδο 2D ο συντελεστής Spearman βρέθηκε να είναι 0,489. Η συσχέτιση χαρακτηρίζεται στατιστικά σημαντική ($\rho \neq 0$, $p < 0,01$).



Οι κακοήθεις επιθηλιακοί όγκοι της ωοθήκης παραμένουν η κύρια αιτία θανάτου μεταξύ των γυναικολογικών καρκίνων. Η ιασιμότητα της πρώιμης νόσου προτείνει ότι η διάγνωση της νόσου σε πρώιμα στάδια θα μπορούσε ουσιαστικά να επιδράσει στην επιβίωση. Αποδεικνύεται ότι τις τελευταίες τρεις δεκαετίες η συνολική πενταετής επιβίωση έχει βελτιωθεί σημαντικά.⁽¹²²⁾

Η καθιερωμένη θεραπευτική αντιμετώπιση στον προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών συνίσταται στη χειρουργική επέμβαση που ακολουθείται από συστηματική χημειοθεραπεία.^(53, 55, 56, 60, 61)

Από μελέτες φάσεως I-III καθιερώθηκε η πακλιταξέλη σε συνδυασμό με την πλατίνα ως ο πιο ενεργός παράγοντας πρώτης γραμμής χημειοθεραπείας στην προχωρημένη νόσο με ρυθμό ανταπόκρισης 75% και συνολική επιβίωση 38 μήνες.^(63, 72) Αν και ακόμη δεν υπάρχουν μακροπρόθεσμα δεδομένα επιβίωσης, τα πρόσφατα αποτελέσματα μελετών III δικαιολογούν το συνδυασμό πακλιταξέλης με καρμποπλατίνη ως εναλλακτική θεραπεία.^(73, 77-78)

Η κατανόηση του πώς τα χαρακτηριστικά των ασθενών και της νόσου επηρεάζουν την έκβαση είναι βασική στην κλινική ογκολογία. Η περισσότερο εμφανής μαρτυρία γι' αυτό είναι η δημιουργία συστημάτων σταδιοποίησης, τα οποία υπάρχουν για όλους τους τύπους καρκίνου και μερικές φορές περισσότερα από ένα όπως π.χ. στον καρκίνο των ωοθηκών (TNM και FIGO).⁽¹²³⁾

Εκτός του σταδίου, προκειμένου για τον καρκίνο των ωοθηκών, περιγράφεται ένας σημαντικός αριθμός, όπως ήδη έχει προαναφερθεί, κλινικών, παθολογοανατομικών και μοριακών μεταβλητών που μπορεί να αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες.^(33, 123)

Ως προγνωστικός δείκτης (prognostic indicator) ορίζεται ο παράγοντας, ο οποίος σε δεδομένη στιγμή παρέχει πληροφορίες για την επακόλουθη κλινική έκβαση της νόσου και αφορά στην επιβίωση. Ο ορισμός του προβλεπτικού δείκτη (predictor indicator) αναφέρεται στην πιθανότητα ανταπόκρισης της ασθενούς σε συγκεκριμένη θεραπεία. Κάποιες φορές ένας παράγοντας μπορεί ταυτόχρονα να είναι προβλεπτικός και προγνωστικός.^(123, 124)

Ο εργαστηριακός έλεγχος, στον οποίο υποβάλλεται η ασθενής, αποσκοπεί στη διάγνωση, στην απόφαση θεραπευτικής πρακτικής, στην παρακολούθηση και στον προσδιορισμό της έκβασης της νόσου.

Οι απεικονιστικές μέθοδοι λόγω των σημαντικών τεχνολογικών καινοτομιών δίνουν τη δυνατότητα ακριβούς εκτίμησης ειδικών οργάνων και ανατομικών περιο-

χών, παρουσιάζοντας σημαντική ευαισθησία και ειδικότητα.⁽⁸³⁾ Η σύγχρονη απεικονιστική τεχνολογία με την υπολογιστική αξονική τομογραφία και τη μαγνητική τομογραφία εφαρμόζεται και στον καρκίνο των ωοθηκών.⁽⁸⁵⁾

Η ευαισθησία της CT για νόσο μικρού μεγέθους είναι πολύ καλή για την ανάδειξη ασκίτη και ηπατικών μεταστάσεων, καλή για ενδοκοιλιακές μάζες, σχετικά καλή για λεμφαδενική νόσο και πολύ χαμηλή για ανίχνευση εντοπίσεων στο επίπλου, μεσεντέριο και περιτόναιο.⁽⁹⁴⁾

Η εικόνα των δύο διαστάσεων που παράγει ο αξονικός τομογράφος ακολουθείται από το επόμενο βήμα εξέλιξης, που αφορά στην απεικόνιση των μορίων σε τρεις διαστάσεις μέσα από υπολογιστικά συστήματα.

Στην παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε εκτίμηση νόσου του καρκίνου των ωοθηκών τόσο με συμβατική υπολογιστική αξονική τομογραφία (2D) όσο και με υπολογιστική ογκομετρία (3D) μέσω της εφαρμογής της τρισδιάστατης απεικόνισης. Οι βασικοί σκοποί ήταν: (α) η εκτίμηση της ογκομετρίας σαν προβλεπτική μέθοδος της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία, (β) η εκτίμηση της ογκομετρίας σαν προγνωστική μέθοδος των χρόνων υποτροπής/επιδείνωσης και επιβίωσης μετά τη χημειοθεραπεία, (γ) η προγνωστική εκτίμηση με την ογκομετρία τόσο του αρχικού πριν τη χημειοθεραπεία, όσο και του υπολειπόμενου φορτίου νόσου μετά τη χημειοθεραπεία αναφορικά με τους χρόνους υποτροπής/επιδείνωσης και επιβίωσης, (δ) η σύγκριση της προβλεψιμότητας και προγνωστικότητας με την συμβατική υπολογιστική αξονική τομογραφία και (ε) η τελική τοποθέτηση στη χρησιμότητα ή μη της ογκομετρίας στην καθημερινή ογκολογική πρακτική σχετικά με την αντιμετώπιση του καρκίνου των ωοθηκών.

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εκτίμηση των ανταποκρίσεων στη χημειοθεραπεία μεταξύ των μεθόδων 2D και 3D. Η αξιολόγηση της συμβατικής υπολογιστικής αξονικής τομογραφίας (2D) έγινε με βάση τα κριτήρια της WHO.⁽¹¹⁶⁾ Τα κριτήρια αυτά πρωτοσυντάχθηκαν το 1979 για την αναφορά αποτελεσμάτων κλινικών μελετών. Έκτοτε αυτά έχουν υιοθετηθεί από πολλές ερευνητικές ομάδες. Όμως η εφαρμογή τους δημιούργησε ασυνέπειες στον τρόπο που σήμερα εκτιμάται και αναφέρεται η ανταπόκριση των όγκων. Η εξέλιξη που αφορούσε σε νέες πληροφορίες, νέες θεραπείες, νέες τεχνικές, διεύρυνση της βιβλιογραφίας, αντιφατικά αποτελέσματα και εμπειρία, επέβαλε σε αντιπροσώπους επιστήμων ερευνητικών οργανισμών (USNCI, NCI Canada και EORTC) να προτείνουν το 1995 αναθεώρηση. Στην νέα εκδοχή η αντικει-

μενική αλλαγή του μεγέθους του όγκου (ΠΥ, ΜΥ, ΣΤΑΣ, ΕΠΙΔ) παραμένει το κύριο κριτήριο, δε σημειώνονται ριζικές διαφορές από τα προηγούμενα, δεν προτείνεται ειδικός εστιασμός στις μετρήσεις του όγκου, αφού οι περισσότερες μέθοδοι δεν είναι ακόμη έγκυρες και ο ορισμός της μερικής ύφεσης (ΜΥ) είναι αυθαίρετος και συμβατικός. Επίσης συστήνεται η αποφυγή πρώιμης διακοπής της χημειοθεραπείας. Περαιτέρω οι κατευθυντήριες γραμμές διαμόρφωσαν νέες αντιλήψεις όπως είναι η μονοδιάστατη (unidimensional) προσέγγιση στη μέτρηση εστιών όγκου, το ελάχιστο μέγεθος που μπορεί να μετρηθεί, η ειδικότητα τεχνικών που χρησιμοποιούνται για να προσδιορίσουν ποσοτικά το φορτίο όγκου, ο ιδανικός συνδυασμός εκτίμησης των εστιών στόχων και μη στόχων για τη μέτρηση ανταπόκρισης του όγκου.

Διάφορες θεωρητικές απόψεις συνηγορούν στη χρήση μιας διαμέτρου υποστηρίζοντας ότι η μία διάμετρος μπορεί να προσεγγίσει τον όγκο (volume), όπως και το γινόμενο των δύο διαστάσεων (bidimensional product) και επσυμβαίνουν λιγότερα σφάλματα στους μαθηματικούς υπολογισμούς.⁽¹²⁵⁾

Ο καθορισμός της κλινικής ανταπόκρισης στη μελέτη με την εφαρμογή της ογκομετρίας μέσα από τις τρεις διαστάσεις φαίνεται ότι μπορεί να έχει μεγαλύτερη ευαισθησία στην εκτίμηση επιδείνωσης νόσου και στην οριακή μερική ύφεση, αλλά όμως ουσιαστικά δεν υπερέχει. Σε σύνολο 75 ασθενών υπήρξε ταύτιση εκτίμησης στους 68. Η αντικειμενική ογκομετρική εκτίμηση προσδιόρισε επιπλέον 7 ασθενείς με στασιμότητα, οι οποίες είχαν εκτιμηθεί ως επιδείνωση (4) και ως μερική ύφεση (3) με την μέθοδο 2D. Υπάρχει μελέτη η οποία απέδειξε ότι ο καθορισμός του μεγέθους του όγκου με ογκομετρία και μέσω δύο διαστάσεων σε ηπατικές μεταστάσεις από κολοορθικό καρκίνο είναι μη πρακτική στην καθημερινή κλινική πράξη.⁽¹²⁶⁾ Η ίδια μελέτη υποστηρίζει την υπεροχή της ευαισθησίας των κριτηρίων κλινικής ανταπόκρισης της WHO στην επιδεινούμενη νόσο, αφού δεν υπάρχει δυνατότητα ογκομετρίας σε μικρές πρόσφατες αναπτυσσόμενες εστίες στο ήπαρ.

Σε άλλη μελέτη τονίζεται η χρησιμότητα των ποσοτικών μετρήσεων μέσω CT (Quantitative CT measurement) ως ακριβέστερων των ποιοτικών εκτιμήσεων με CT (Qualitative CT evaluation) σε ηπατικούς όγκους.⁽¹²⁷⁾ Υποστηρίζεται επίσης η σημαντικότητα της ογκομετρίας στην εκτίμηση ανταπόκρισης στην ακτινοθεραπεία και η συμβολή της στο να λαμβάνουμε θεραπευτικές αποφάσεις σε περιπτώσεις όγκων κεφαλής τραχήλου.⁽¹²⁸⁾, καρκίνου τραχήλου μήτρας.^(129, 130)

Μια αναλυτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας φαίνεται στον Πίνακα 17.

Περιοδικό/Έτος	Τύπος Καρκίνου	Αρ. Ασθ.	Συσχέτισες	Αποτελέσματα
J. Comput. Tomogr. 1983	Ηπατικές Μεταστάσεις	12	Με κλινική ανταπόκριση	Ισχυρή συσχέτιση
Bull. Clin. Obst. Gynec. 1988	Ca Τραχήλου μήτρας	25	Με μετεγχειρητικό κλινικό στάδιο	Αρνητική συσχέτιση
Fortschr. Röntgenstr. 1982	Ηπατικές μεταστάσεις από κολορθικό Ca μετά ενδοαρτηριακή χημειοθερα- πεία	36	Με ανταπόκριση (συγκριτικά με CT- Scan)	Η απλή CT έδειξε υψηλότερη ευαισθησία στην επίδειξη νόσου. Η 3D δεν υπερέχει και δεν είναι καθόλου πρακτική στην καθημερινή κλινική πράξη
Cancer 1982	Ca τραχήλου μήτρας	1004	Με 5-ετή επιβίωση	Αρνητική συσχέτιση
Cancer 1983	Ca τραχήλου μήτρας	87	Με ανταπόκριση στην ακτινοθερα- πεία και με την επιβίωση	Αρνητική προβλεπτική αξία για την ανταπόκριση αναφορικά με τον αρχικό όγκο. Θετική προγνωστική αξία για τον χρόνο επίδειξης στα 3 χρόνια και για την 5-ετή επιβίωση
Strahlenther-Onkol 1997	Τραχηλικό λεμφαδένας από Ca κεφα- λής-τραχήλου	54	Με τον χρόνο διπλασιασμού του όγκου (βάση της Schwartz formula)	Θετική συσχέτιση
Int. J. Rad. Oncol Biol. Phys 1997	Ca τραχήλου μήτρας	43	Με γυναικολογική εξέταση και 3-D MRI, αναφορικά με την ανταπόκριση και το ελεύθερο-νόσου διάστημα	Υπεροχή της 3-D MRI και στις δύο παραμέτρους
Ann Oncology 1999	Σάρκωμα Ewing	821	Με τον χρόνο εμφάνισης των πρώ- των μεταστάσεων	Αρνητική συσχέτιση

Στη βιβλιογραφία δεν αναφέρεται πειραματική εφαρμογή της υπολογιστικής ογκομετρίας σε καρκίνο ωοθηκών.

Στα μειονεκτήματα της μεθόδου θα πρέπει να συμπεριληφθούν η χρονοβόρα διαδικασία (περίπου 40' η κάθε ασθενής), η εντατική εκπόνηση⁽¹³¹⁾, η δυνητικότητα υπό/υπέρ εκτίμησης στο σχεδιασμό περιγραμμάτων εστιών, η χρήση χειροκίνητου συστήματος για ψηφιοποίηση και οι πολλαπλοί μαθηματικοί υπολογισμοί.

Επιπρόσθετα στον καρκίνο των ωοθηκών η προσέγγιση με υπολογιστική ογκομετρία με CT είναι δυσχερής, αφού, όπως ήδη έχει αναφερθεί, η ευαισθησία και η ευκρίνεια της CT στην απεικόνιση εξαρτάται κυρίως από τις διάφορες εντοπίσεις της νόσου (πρωτοπαθής όγκος, περιτοναϊκές εμφυτεύσεις, λεμφαδενικές εστίες, ηπατικές μεταστάσεις). Παρόλα αυτά η κλινική ανταπόκριση αποτελεί κύριο στόχο κλινικών μελετών στον καρκίνο ωοθηκών, ειδικά σε μελέτες φάσης II. Σημειώνονται μεγάλες διαφωνίες, σε ποσοστό μέχρι και 40%, στις εκτιμήσεις κλινικής ανταπόκρισης μεταξύ διαφόρων εκτιμητών.⁽¹³²⁾

Οποσδήποτε η μέσω απεικόνισης ογκομετρία διαφόρων κακοηθικών επιβλήθηκε στα πλαίσια βελτίωσης της ακρίβειας των μετρήσεων των όγκων εξαιτίας της ταχείας εξέλιξης των τεχνικών απεικόνισης.^(133, 134) Τα ερωτήματα που τίθενται αφορούν στο αν η 3D ογκομετρία παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για την πρόγνωση που δεν παρέχονται από τις άλλες προσεγγίσεις και στο πώς οι εκτιμήσεις μέσω 3D μπορούν να συγκριθούν με κατηγορικές μεταβλητές της 2D εκτίμησης.

Στην παρούσα εργασία η 3D ογκομετρία ως προγνωστικό μέσο παρέχει το ίδιο αποτέλεσμα με την 2D εκτίμηση, αφού και οι δύο μέθοδοι εκτιμούν όμοια, ότι οι ανταποκριθείσες ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη διάρκεια επιβίωσης συγκριτικά με αυτές που δεν ανταποκρίθηκαν ή παρουσίασαν επιδείνωση ($p < 0,01$). Δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές της επιβίωσης των ασθενών που σημείωσαν πλήρη ή μερική ύφεση αλλά ούτε και μεταξύ αυτών με επιδείνωση ή στασιμότητα της νόσου. Η ανάλυση της εκτίμησης με 3D ανέδειξε σημαντικότητα με τα test Log-rank και Tarone-Wave στις διαφορές επιβιώσεων ασθενών με πλήρη και μερική ύφεση στο διάστημα των τριών πρώτων χρόνων της μελέτης, όπου οι ασθενείς με πλήρη ύφεση μετά την πρώτης γραμμής χημειοθεραπεία επιβιώνουν περισσότερο.



Τα αποτελέσματα θα μπορούσαν να αποδοθούν στο γεγονός ότι ένα ποσοστό ασθενών χωρίς κλινική ένδειξη νόσου αποδεικνύεται να έχει παθολογοανατομικά υπολειπόμενη μικροσκοπική νόσο κατά τη δεύτερη ερευνητική λαπαροτομία.^(135, 136) Ωστόσο παρά τους περιορισμούς της κλινικής εκτίμησης ανταπόκρισης, εξακολουθεί να αποτελεί αξιόλογο προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης, όπως επιβεβαιώνουν προηγούμενες μελέτες.⁽¹³⁵⁾

Η ανάλυση των χρόνων υποτροπής/επιδείνωσης και επιβίωσης ασθενών του φάσματος μερικής ανταπόκρισης δεν σημείωσε στατιστικά σημαντικές διαφορές παρά το γεγονός ότι η μεγαλύτερη μερική ύφεση φαίνεται να σχετίζεται θετικά με καθυστέρηση επιδείνωσης καθώς και με μεγαλύτερη επιβίωση.

Στον προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών, όπως επιβεβαιώνεται από πληθώρα εργασιών το μέγεθος της υπολειπόμενης νόσου μετά την πρώτη ερευνητική λαπαροτομία θεωρείται προγνωστικός παράγοντας.⁽¹³⁵⁻¹⁴³⁾ Το 1934 ο Meigs πρώτος πρότεινε ότι η ριζική κυτταρομειωτική επέμβαση ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία βελτίωνε το αποτέλεσμα σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών.⁽¹⁴⁴⁾ Σχεδόν 40 έτη αργότερα ο Griffiths δημοσιοποίησε την αντίληψη της κυτταρομειωτικής επέμβασης.⁽¹⁴⁵⁾

Στη μετεγχειρητική προσέγγιση του καρκίνου των ωοθηκών επιβάλλεται η ακριβής εκτίμηση των μορφολογικών παραγόντων κινδύνου, όπως είναι το φορτίο όγκου και η επέκταση με εφαρμογή των απεικονιστικών μεθόδων.⁽¹⁴⁶⁾ Η υπολογιστική αξονική τομογραφία πριν τη χημειοθεραπεία αποτελεί ρουτίνα. Οπωσδήποτε υπάρχουν περιορισμοί στην ιδανική εκτίμηση του μεγέθους του όγκου με υπολογιστική αξονική τομογραφία με βάση τα κριτήρια της WHO.⁽¹¹⁶⁾ Οι περιορισμοί συνίστανται στο ότι υπάρχει μειωμένη απεικονιστική σαφήνεια στο διαχωρισμό του όγκου από παρακείμενους ιστούς, έλλειψη ικανότητας πολυεπίπεδης απεικονιστικής ικανότητας, διαστηματικής ακρίβειας και αντιθέσεων.^(147, 148)

Στη παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε ποσοτική 3D ογκομετρία με χρήση της υπολογιστικής τομογραφίας για τον προσδιορισμό του υπολειπόμενου όγκου προκειμένου να παρέχει πλησιέστερη συσχέτιση με το πραγματικό φορτίο όγκου και να εκτιμηθεί η προγνωστικότητα. Το αποτέλεσμα που προέκυψε είναι ότι οι ασθενείς με μικρού μεγέθους αρχικούς όγκους $<60\text{cm}^3$ υποτροπιάζουν ή επιδεινώνονται στατιστικά σημαντικά πιο αργά απ' ό,τι οι ασθενείς με αρχικό όγκο $>60\text{cm}^3$. Το μέγεθος του αρχικού όγκου επίσης παρουσιάζει αντίστροφη συσχέτιση με το χρόνο επιβίωσης των ασθενών. Οι ασθενείς με αρχικό όγκο $>180\text{cm}^3$ επιβιώνουν

στατιστικά σημαντικά πιο μικρό διάστημα ($p < 0,05$) από αυτούς με αρχικό όγκο $< 180 \text{ cm}^3$, εάν θεωρηθεί τέλος της μελέτης οι 150 εβδομάδες. Τα δεδομένα επιβεβαίωσαν τον προγνωστικό ρόλο του μεγέθους του υπολειπόμενου όγκου μετά την αρχική επέμβαση, σύμφωνα και με άλλες μελέτες. ^(149, 150)

Πρόκειται για αποτελέσματα συμβατά από ανάλογες συσχετίσεις πρόγνωσης όγκων, όπως καρκίνου τραχήλου μήτρας με ογκομετρικούς προσδιορισμούς με 3D⁽⁹⁹⁾ Για πολύ καιρό φορτίο όγκου πάνω από 100ml αναφερόταν ως κύριος καθοριστής κακής πρόγνωσης όγκων Ewing. ^(151, 152) Όμως ο Ahrens και οι συνεργάτες του δεν βρήκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ όγκων Ewing 100-200ml και εκείνων με μικρότερα φορτία. ⁽¹⁵³⁾ Ο χρόνος εμφάνισης των πρώτων μεταστάσεων βρέθηκε ότι δεν σχετίζεται με το μέγεθος του όγκου. ⁽¹⁵⁴⁾

Η επιλογή της θεραπείας σε ασθενείς που έχουν επιλεγεί με βάση ειδικές προγνωστικές παραμέτρους αποτελεί προγνωστικό παράγοντα. Ακόμη και χωρίς να γνωρίζουμε την ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία, διαφαίνεται από αποτελέσματα αναλύσεων και πρακτικών μελετών τα τελευταία χρόνια ότι η αντιμετώπιση έχει επίδραση στην επιβίωση. Τα σχήματα που περιλαμβάνουν πλατίνα συμβάλουν στη μεγαλύτερη επιβίωση σε σχέση με τα μη πλατινούχα και οι συνδυασμοί πακλιταξέλης με πλατινούχο υπερέχουν αυτών χωρίς πακλιταξέλης. ⁽⁶³⁾

Και οι δύο υποομάδες ασθενών της μελέτης έλαβαν σχήμα χημειοθεραπείας που περιείχε πλατινούχο (σισπλατίνη/καρβοπλατίνη). Η μία υποομάδα έλαβε επιπρόσθετα και πακλιταξέλη. Οι ποσοστιαίες μεταβολές των όγκων κατά την χορήγηση της χημειοθεραπείας δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο υποομάδων πέραν του ότι υφίσταται θετικότερο αποτέλεσμα στη συνδυασμένη χημειοθεραπεία με πακλιταξέλη.

Από τη μελέτη επιβεβαιώθηκε, με στατιστικά σημαντική διαφορά, ότι μεταξύ των ασθενών που δεν παρουσίασαν κλινική πλήρη ύφεση την καλύτερη πρόγνωση παρουσιάζουν αυτοί οι οποίοι μετά το τέλος της χημειοθεραπείας έχουν μικρό φορτίο υπολειπόμενης νόσου. Έτσι ασθενείς με νεοπλασματική μάζα $< 30 \text{ cm}^3$ επιδεινώνονται βραδύτερα και επιβιώνουν περισσότερο.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία ασθενείς με ογκώδη και ανεγχείρητη νόσο μεγάλου φορτίου που ανευρίσκεται στη δεύτερη ερευνητική λαπαροτομία έχουν κακή πρόγνωση και σχεδόν το 80% πεθαίνουν από τη νόσο κατά τη διάρκεια 3 ετών. Η πρόγνωση μπορεί να βελτιωθεί σημαντικά με την όσο το δυνατό ιδανική αφαίρεση ογκώδους νόσου και γίνεται όμοια με αυτών με μικρό όγκο εμφανούς (gross) νό-

σου.⁽¹⁵⁵⁾ Επίσης, τα ευρήματα μικροσκοπικής νόσου σχετίζονται με καλύτερη πρόγνωση απ' ό,τι εκείνα της εμφανούς νόσου.^(156, 157)

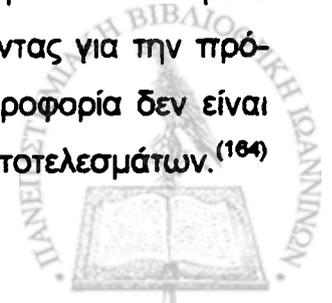
Αν και σύμφωνα με την παλιότερη βιβλιογραφία η δεύτερης γραμμής θεραπεία δεν φαίνεται να επιμηκύνει την επιβίωση, σήμερα μελετάται η επίδραση νέων φαρμάκων, όπως η τοποτεκάνη, η λιποσωμιακή δοξορουβικίνη, η ταξοτέρη και η εφαρμογή ενδοπεριτοναϊκής θεραπείας.^(53, 59)

Στην μελέτη μας καταγράφηκαν διαδοχικές μετρήσεις του νεοπλασματικού δείκτη CA125, όπως ήδη έχει αναφερθεί, και πραγματοποιήθηκε συσχέτιση των μεταβολών των επιπέδων του δείκτη με την ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία, η οποία αξιολογήθηκε και με τις δύο μεθόδους. Τα επίπεδα του CA125 ανευρίσκονται αυξημένα στο 75% με 90% των ασθενών με καρκίνο ωοθηκών και φαίνεται να διαδραματίζουν ρόλο στην παρακολούθηση ανταπόκρισης στη θεραπεία και στην ανίχνευση της υποτροπής.^(158, 160)

Οι αξονικές τομογραφίες είναι προφανώς μη απαραίτητες, εάν δεν υφίσταται μακροσκοπική νόσος μετά την επέμβαση. Οι αξονικές τομογραφίες μπορεί να μεταβάλλουν την αντιμετώπιση σε εκείνες τις ασθενείς των οποίων οι όγκοι δεν παράγουν CA125. Εάν οι ασθενείς έχουν αυξημένα επίπεδα του CA125 πριν το χειρουργείο και υπάρχει μακροσκοπικά υπολειπόμενη νόσος, το CA125 θα είναι τόσο χρήσιμο όσο και η CT για τον έλεγχο.

Οι μεταβολές των επιπέδων του CA125 πριν τη χημειοθεραπεία μέχρι και ένα μήνα μετά μπορεί να χρησιμοποιηθούν για να χωρισθούν οι ασθενείς σε διαφορετικές προγνωστικές ομάδες. Ο Rustin και οι συνεργάτες του (1989) αναφέρουν ότι δύο έτη μετά τη διάγνωση η πιθανότητα επιδείνωσης νόσου ήταν 89% για τις ασθενείς εκείνες με μικρότερη από 7 φορές πτώση του CA125 και 29% σε εκείνες με μεγαλύτερη από 7 φορές πτώση μετά από μία συνεδρία χημειοθεραπείας.⁽¹⁶¹⁾ Ο Mørgensen και οι συνεργάτες του αναφέρουν επτά μήνες διάμεση επιβίωση σε ασθενείς με CA125>100U/ML ένα μήνα μετά την τρίτη συνεδρία χημειοθεραπείας και 50% πενταετής επιβίωση σε εκείνους με CA125<10U/ML στον ίδιο χρόνο.⁽¹⁶²⁾

Παρ' ό,τι και άλλες μελέτες ενισχύουν την ίδια άποψη,⁽¹⁶³⁾ έχει προταθεί από ομάδα εργασίας για το γυναικολογικό καρκίνο ότι η απόλυτη τιμή του CA125 μετά τρεις κύκλους θεραπείας ήταν ο μόνος πιο σημαντικός παράγοντας για την πρόβλεψη επιδείνωσης στους 12 μήνες· όμως η προγνωστική πληροφορία δεν είναι ακριβής, δεδομένου του υψηλού ποσοστού ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.⁽¹⁶⁴⁾



Ποσοστό μικρότερο από 20% των ασθενών επιδεινώνονται κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας.⁽¹⁶⁵⁾

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα επίπεδα του CA125 αμέσως μετά την επέμβαση μπορεί να είναι αυξημένα εξαιτίας καταστροφής ιστών και όχι μόνο λόγω της υπολειπόμενης νόσου. Οι περισσότεροι κλινικοί δεν καθυστερούν την έναρξη χορήγησης χημειοθεραπείας για περισσότερο διάστημα από 3 εβδομάδες μετά την επέμβαση, και έτσι οι μεταβολές του CA125 κατά τη διάρκεια της αρχικής θεραπείας πιθανότατα να οφείλονται στο συνδυασμό χειρουργικής θεραπείας και χημειοθεραπείας.⁽¹⁶⁵⁾

Στη μελέτη μας οι συσχετίσεις των μεταβολών του δείκτη με την ανταπόκριση στην χημειοθεραπεία ανευρέθησαν μέτριες, γεγονός που εξηγείται εάν ληφθούν υπόψη τα ανωτέρω.

Οι επιθηλιακοί καρκίνοι της ωοθήκης χαρακτηρίζονται από ευρύ φάσμα βιολογικής συμπεριφοράς το οποίο κυμαίνεται μεταξύ όγκων άριστης πρόγνωσης με υψηλή πιθανότητα ίασης και εκείνων που επιδεινώνονται ραγδαίως και έχουν ιδιαίτερα φτωχή πρόγνωση.

Αυτό το ευρύ φάσμα αντανακλάται εν μέρει σε διάφορες κλινικοπαθολογοανατομικές μεταβλητές που προαναφέρθηκαν μεταξύ των οποίων το στάδιο της νόσου.⁽¹²³⁾ Η σταδιοποίηση των κοινών επιθηλιακών όγκων της ωοθήκης γίνεται κατά το σύστημα της FIGO που εφαρμόστηκε το 1964 και αναθεωρήθηκε το 1985.^(37, 166) Βασίζεται κατά κύριο λόγο στα ευρήματα της πρώτης ερευνητικής λαπαροτομίας της οποίας η κλινική χρησιμότητα και η προγνωστική αξία είναι τεκμηριωμένη.^(164, 167) Η επιβίωση των ασθενών συνδέεται ισχυρά με το στάδιο, αφού οι ασθενείς σταδίου I (80% - 90%, 5ετής επιβίωση) και οι ασθενείς σταδίου II (40% - 60%, 5ετής επιβίωση) παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικά καλύτερο αποτέλεσμα από εκείνους σταδίου III (10% - 15%, 5ετής επιβίωση και IV (<5% 5ετής, επιβίωση).⁽¹⁶⁷⁾

Υποκατηγοριοποίηση των σταδίων παρέχει ακόμη περισσότερο χρήσιμες προγνωστικές πληροφορίες. Έτσι το στάδιο III διακρίνεται σε τρεις κατηγορίες: IIIa που περιορίζεται στην πύελο με αρνητικούς λεμφαδένες αλλά με ιστολογική επιβεβαίωση μικροσκοπικής διασποράς στις περιτοναϊκές επιφάνειες, IIIb όταν οι εμφυτεύσεις στο περιτόναιο δεν ξεπερνούν τα 2cm σε διάμετρο με λεμφαδένες αρνητικούς και IIIc, όταν οι λεμφαδένες είναι μεγαλύτεροι των 2cm σε διάμετρο και/ή υπάρχει συμμετοχή οπισθοπεριτοναϊκών ή βουβωνικών λεμφαδένων. Μελέτες ανα-

φέρουν 39,5% 5ετή επιβίωση για το στάδιο IIIa, 25,5% για το στάδιο IIIb και 17% για το στάδιο IIIc.⁽¹⁶⁴⁾

Παρά τα προβλήματα υποσταδιοποίησης που σημειώνονται η σταδιοποίηση κατά FIGO εξυπηρετεί ως βάση σχεδιασμού θεραπευτικής αντιμετώπισης.^(38-40, 123) Στη παρούσα μελέτη 4 ασθενείς ανήκαν σε στάδιο IIIb, 47 σε στάδιο IIIc και 28 σε στάδιο IV.

Από την ανάλυση δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά στο χρόνο υποτροπής/επιδείνωσης μεταξύ σταδίου III και IV. Πραγματοποιήθηκε συγχώνευση του IIIb και IIIc υποσταδίου λόγω του μικρού αριθμού ασθενών σταδίου IIIb. Επιπλέον, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα υποεκτίμησης στην περίπτωση του σταδίου III.

Και σ' αυτή τη μελέτη επιβεβαιώθηκε με στατιστική σημαντικότητα διαφορά στην επιβίωση μεταξύ των δύο σταδίων της νόσου, με δυσμενέστερη την πρόγνωση στο στάδιο IV. Από τους 75 ασθενείς οι 20 είχαν ηπατική προσβολή. Η ανάλυση της επιβίωσης στις 150 εβδομάδες έδειξε ότι η προσβολή του ήπατος αποτελεί έναν επιπλέον σημαντικό δυσμενή προγνωστικό παράγοντα.

Συμπερασματικά, τα αναδρομικά αποτελέσματα της εργασίας αυτής που διαπραγματεύονται για πρώτη φορά στη διεθνή βιβλιογραφία τον ρόλο της υπολογιστικής ογκομετρίας στον προχωρημένο καρκίνο της ωοθήκης, καταλήγουν στο ότι η μέθοδος αυτή δεν συμβάλλει θετικά στην προβλεψιμότητα της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία ούτε και στην προγνωστικότητα υποτροπής της νόσου και συνολικής επιβίωσης. Παρ' όλα αυτά υπήρξε προγνωστική αξία με το αρχικό φορτίο μάζας και του υπολειπόμενου μετά τη θεραπεία όγκου. Από τα ανωτέρω αποτελέσματα συνάγεται το τελικό συμπέρασμα ότι η υπολογιστική ογκομετρία δεν υπερέρχει της απλής αξονικής τομογραφίας στον προχωρημένο καρκίνο της ωοθήκης.

Επίσης, θα πρέπει να τονισθεί ότι σε κάθε προσπάθεια εισαγωγής της μεθόδου στην καθημερινή κλινική πρακτική και πέραν των αδυναμιών που ήδη έχουν περιγραφεί, θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπ' όψιν το χρονοβόρον και αντιοικονομικό μειονέκτημα της συγκεκριμένης μεθοδολογίας, ακόμη και με τελευταίων γενιών αξονικούς τομογράφους.



Η ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗ ΓΕΝΟΜΕΝΗ ΣΤΟΧΕΥΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΑΞΗ
ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗ ΓΕΝΟΜΕΝΗ ΣΤΟΧΕΥΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Η ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗ ΓΕΝΟΜΕΝΗ ΣΤΟΧΕΥΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΑΞΗ
ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗ ΓΕΝΟΜΕΝΗ ΣΤΟΧΕΥΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Η ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗ ΓΕΝΟΜΕΝΗ ΣΤΟΧΕΥΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΑΞΗ
ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗ ΓΕΝΟΜΕΝΗ ΣΤΟΧΕΥΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Η ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗ ΓΕΝΟΜΕΝΗ ΣΤΟΧΕΥΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΑΞΗ
ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗ ΓΕΝΟΜΕΝΗ ΣΤΟΧΕΥΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

5α. ΠΕΡΙΛΗΨΗ, 5β. SUMMARY

Η ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗ ΓΕΝΟΜΕΝΗ ΣΤΟΧΕΥΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΑΞΗ
ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗ ΓΕΝΟΜΕΝΗ ΣΤΟΧΕΥΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΑΞΗ



Η παρούσα ανάλυση αφορά τη μοναδική μελέτη στη διεθνή βιβλιογραφία, η οποία διαπραγματεύεται το ρόλο της υπολογιστικής ογκομετρίας στον καρκίνο της ωοθήκης.

- 1) Η προβλεψιμότητα της κλινικής ανταπόκρισης με την υπολογιστική ογκομετρία δεν φαίνεται να υπερέχει της συμβατικής υπολογιστικής αξονικής τομογραφίας σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών.
- 2) Η ογκομετρία δεν έδειξε διαφορά στην ποσοστιαία μεταβολή των όγκων μεταξύ μονοθεραπείας με καρμποπλατίνη και συνδυασμένης χημειοθεραπείας με βάση την ταξόλη.
- 3) Η ογκομετρία του αρχικού φορτίου μάζας έχει προγνωστική αξία μόνο ως προς τους χρόνους υποτροπής ή επιδείνωσης της νόσου και της τριετούς επιβίωσης, αλλά όχι ως προς την συνολική επιβίωση.
- 4) Η ογκομετρία του υπολειπόμενου μετά τη χημειοθεραπεία φορτίου νόσου έχει προγνωστική αξία και ως προς τους χρόνους υποτροπής ή επιδείνωσης και ως προς τη συνολική επιβίωση.
- 5) Η συγκριτική προγνωστικότητα όσον αφορά τους χρόνους υποτροπής ή επιδείνωσης και της συνολικής επιβίωσης μετά τη χημειοθεραπεία δε διαφέρει μεταξύ της μεθόδου της ογκομετρίας και εκείνης της συμβατικής υπολογιστικής αξονικής τομογραφίας.
- 6) Η εφαρμογή της ποσοτικής εκτίμησης στον καρκίνο των ωοθηκών με την υπολογιστική ογκομετρία, φαίνεται να μην υπερέχει της απλής αξονικής στις βασικές παραμέτρους αξιολόγησης. Επίσης φαίνεται να αποτελεί περισσότερο χρονοβόρο και ενδεχομένως αντιοικονομική μέθοδο.



5α. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος των ωοθηκών συνιστά σημαντικό μέλημα της ογκολογίας αφού πρόκειται για χημειοευαίσθητη νόσο που αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου μεταξύ των γυναικολογικών καρκίνων. Η νέα θεραπευτική προσέγγιση τα τελευταία χρόνια έχει βελτιώσει σημαντικά τα ποσοστά ίασης. Η αρχική θεραπευτική προσέγγιση αποτελεί τη μόνη ευκαιρία για ίαση ασθενών με προχωρημένο καρκίνο ωοθηκών. Έτσι, ο καθορισμός προβλεπτικών και προγνωστικών παραγόντων, γίνεται ολοένα και πιο επιτακτικός για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων και η εκτίμηση της ανταπόκρισης αποτελεί βασικό στόχο των κλινικών μελετών. Στο σημείο αυτό η μοντέρνα ιατρική μη επεμβατική απεικόνιση μέσω CT και MRI καλείται να διαδραματίσει βασικό ρόλο προσέγγισης. Παρά τις σημαντικές προόδους που έχουν επιτευχθεί η αξονική τομογραφία προσφέρει ποιοτική μόνο εκτίμηση και μειονεκτεί στον ακριβή ποσοτικό προσδιορισμό της νεοπλασματικής μάζας.

Στην παρούσα διατριβή επιχειρείται για πρώτη φορά η διαπραγμάτευση της υπολογιστικής ογκομετρίας μέσω τρισδιάστατων ανακατασκευών στον καρκίνο των ωοθηκών. Στους βασικούς σκοπούς περιλαμβάνονται: 1) η εκτίμηση της ογκομετρίας σαν προβλεπτική μέθοδο της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία και σαν προγνωστική μέθοδο της έκβασης νόσου μετά τη χημειοθεραπεία, 2) η προγνωστική εκτίμηση του αρχικού όγκου πριν και του υπολειπόμενου φορτίου νόσου μετά τη χημειοθεραπεία, 3) η σύγκριση με τη συμβατική υπολογιστική τομογραφία και 4) η εκτίμηση της θέσης της υπολογιστικής ογκομετρίας στην καθημερινή πρακτική του καρκίνου των ωοθηκών.

Η μέθοδος εφαρμόστηκε αναδρομικά σε 75 γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο ωοθηκών (στάδιο III και IV) οι οποίες είχαν μετρήσιμη και εκτιμήσιμη νόσο με αξονική τομογραφία κοιλίας πριν την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς συμμετείχαν σε δύο διαδοχικά θεραπευτικά πρωτόκολλα με βάση την πλατίνη. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 113,36 εβδομάδες. Για κάθε ασθενή επιλέχθηκαν εικόνες CT που αφορούσαν απεικόνιση πριν την έναρξη της θεραπείας και μετά το τέλος αυτής και χαράχθηκε από ανεξάρτητο εκτιμητή ακτινολόγο η περιφέρεια της ορατής μάζας όγκου. Η ανταπόκριση αξιολογήθηκε με την συμβατική αξονική τομογραφία με βάση τα κριτήρια της WHO και με την εφαρμογή υπολογιστικής ογκομετρίας με τη χρήση ψηφιοποιητή και ειδικού αλγόριθμου σε υπολογιστικό πρό-

γραμμα. Τα αποτελέσματα της ογκομετρίας εκφράσθηκαν σε ποσοστιαίες μεταβολές του αρχικού όγκου σε cm^3 . Επιπλέον πραγματοποιήθηκε συσχέτιση της ανταπόκρισης με τις ποσοστιαίες μεταβολές του καρκινικού δείκτη CA125. Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκαν τα στατιστικά πακέτα SPSS και BMDP.

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων επικεντρώθηκε στους στόχους της μελέτης. Διαπιστώθηκε ότι στον καρκίνο των ωοθηκών η προβλεψιμότητα της κλινικής ανταπόκρισης με την υπολογιστική ογκομετρία δε φαίνεται να υπερέχει της συμβατικής υπολογιστικής αξονικής τομογραφίας ($p > 0,7$). Η ογκομετρία δεν έδειξε διαφορά στην ποσοστιαία μεταβολή των όγκων μεταξύ μονοθεραπείας με καρμυποπλάτινα και συνδυασμένης χημειοθεραπείας με ταξόλη και πλατινούχο. Η ογκομετρία του αρχικού φορτίου μάζας έχει προγνωστική αξία μόνο ως προς τους χρόνους υποτροπής/επιδείνωσης της νόσου και της 3ετούς επιβίωσης ($p < 0,05$) αλλά όχι προς τη συνολική επιβίωση ($p > 0,5$), ενώ η ογκομετρία του υπολειπόμενου μετά τη χημειοθεραπεία φορτίου νόσου έχει προγνωστική αξία και ως προς τους χρόνους υποτροπής/επιδείνωσης και ως προς τη συνολική επιβίωση ($p < 0,01$). Δε σημειώνεται διαφορά στην προγνωστικότητα της ογκομετρίας με τη συμβατική αξονική τομογραφία ($p > 0,5$).

Συμπερασματικά, η προσέγγιση με υπολογιστική ογκομετρία προσδιορίζει την προγνωστικότητα του φορτίου νεοπλασματικής μάζας πριν και μετά τη θεραπεία. Φαίνεται όμως να μην υπερέχει της απλής αξονικής τομογραφίας στις βασικές παραμέτρους αξιολόγησης.

Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι αποτελεί χρονοβόρο και αντισυμβατική μέθοδο που περιορίζει την καθημερινή πρακτική. Ενδεχομένως, υπάρχει η ανάγκη εφαρμογή νέων αντιλήψεων στην προσέγγιση των απεικονιστικών δυνατοτήτων.



5β. SUMMARY

Ovarian cancer remains an area of high priority in Oncology because is a chemosensitive disease and also represents the leading cause of death among gynecological cancers. During the past years it has been substantial improvement in cure rates due to the developing of new chemotherapeutic approaches. The initial therapeutic approach is the only opportunity to cure patients with advanced disease. Therefore, the determination of predictive and prognostic indicators is becoming more important in the therapeutic decision. On the other hand clinical response has been used as an endpoint in ovarian cancer trials. At this point the modern medical non invasive imaging procedures have to obtain a more objective approach.

Even though great progress has been done through the last decade, the CT-scan provides more qualitative evaluation than accurate quantitative measurement of the tumor.

This thesis attempted for the first time to determine the value of 3D volumetry in ovarian cancer. The aims of this study were to evaluate volumetry: 1) as a predictive method for response to treatment, 2) as a prognostic method concerning the subsequent outcome of the disease, 3) as a prognostic indicator of the estimation of the initial prior to chemotherapy tumor volume and the residual after treatment tumor load and finally 4) to compare the 3D volumetry methodology with the conventional CT and to prove its usefulness in daily clinical practice.

Seventy-five women with advanced ovarian cancer (stage III, IV) presented with measurable disease on CT scan prior to chemotherapy were studied, retrospectively. Patients received platinum based treatment according to two running protocols. Median follow up was 113,36 weeks. An independent radiologist performed the selection of the CT scans which were done before the initiation of chemotherapy and after the completion of therapy. The tumor contours were identified and delineated in each slice. The response was documented by using bidimensional measurements according to WHO criteria and by volumetry based on three-dimensional approach by utilizing a digitizer and a specific algorithm on a software computed program.



A correlation between the clinical response and the changes in the levels of CA125 was performed. SPSS and BMDP were employed for statistical analysis. The analysis of the results were focused on the main goals of the study.

According to the results the following conclusions can be drawn: 1) no predictive value concerning responses was found between 3D volumetry and bidimensional CT evaluation, ($p>0,7$), 2) no difference was also noticed between the two treatment groups (platinum single treatment versus taxol-platinum combinations), 3) prognostic value for initial tumor volume concerning time to relapse or progression and 3-year survival time (but not overall survival) was in favor of 3D volumetry, 4) also, prognostic value for residual tumor volume concerning TTP or TTR as well as overall survival was in favor of 3D volumetry and 5) in comparison with the conventional CT-scan no difference with the 3D volumetry was found concerning the prognostic value (TTP/TTR/overall survival) of the patients. From this study it seems that 3D volumetry is not a usefull method for primary response evaluation or follow-up in ovarian cancer.



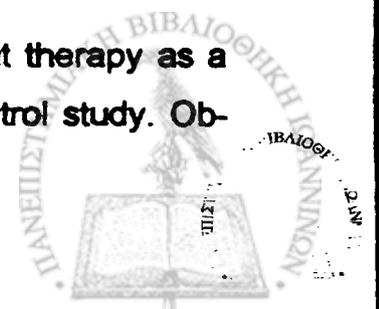
1. Daly M, and Lambert G. Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer. *Surv Oncol* 1979, 26:255-264
2. Wrensch MR, Tinker HK. Ovarian cancer risk among migrants in Australia and Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992; 1:101-107
3. Schmitt P, Gatta G, Piantadosi S, et al. *Women's Health*. Rosen G, Binst J, eds. Robert O. Young. Sixth ed. St. Louis, MO: Mosby, 1997. 1007-1016
4. Schmitt P, Gatta G, Piantadosi S, et al. *Women's Health*. Rosen G, Binst J, eds. Robert O. Young. Sixth ed. St. Louis, MO: Mosby, 1997. 1007-1016

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

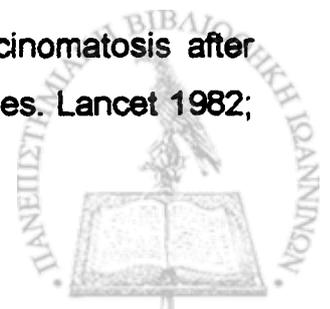
1. Schmitt P, Gatta G, Piantadosi S, et al. *Women's Health*. Rosen G, Binst J, eds. Robert O. Young. Sixth ed. St. Louis, MO: Mosby, 1997. 1007-1016
2. Schmitt P, Gatta G, Piantadosi S, et al. *Women's Health*. Rosen G, Binst J, eds. Robert O. Young. Sixth ed. St. Louis, MO: Mosby, 1997. 1007-1016
3. Schmitt P, Gatta G, Piantadosi S, et al. *Women's Health*. Rosen G, Binst J, eds. Robert O. Young. Sixth ed. St. Louis, MO: Mosby, 1997. 1007-1016
4. Schmitt P, Gatta G, Piantadosi S, et al. *Women's Health*. Rosen G, Binst J, eds. Robert O. Young. Sixth ed. St. Louis, MO: Mosby, 1997. 1007-1016
5. Schmitt P, Gatta G, Piantadosi S, et al. *Women's Health*. Rosen G, Binst J, eds. Robert O. Young. Sixth ed. St. Louis, MO: Mosby, 1997. 1007-1016
6. Schmitt P, Gatta G, Piantadosi S, et al. *Women's Health*. Rosen G, Binst J, eds. Robert O. Young. Sixth ed. St. Louis, MO: Mosby, 1997. 1007-1016
7. Schmitt P, Gatta G, Piantadosi S, et al. *Women's Health*. Rosen G, Binst J, eds. Robert O. Young. Sixth ed. St. Louis, MO: Mosby, 1997. 1007-1016
8. Schmitt P, Gatta G, Piantadosi S, et al. *Women's Health*. Rosen G, Binst J, eds. Robert O. Young. Sixth ed. St. Louis, MO: Mosby, 1997. 1007-1016
9. Schmitt P, Gatta G, Piantadosi S, et al. *Women's Health*. Rosen G, Binst J, eds. Robert O. Young. Sixth ed. St. Louis, MO: Mosby, 1997. 1007-1016
10. Schmitt P, Gatta G, Piantadosi S, et al. *Women's Health*. Rosen G, Binst J, eds. Robert O. Young. Sixth ed. St. Louis, MO: Mosby, 1997. 1007-1016
11. Schmitt P, Gatta G, Piantadosi S, et al. *Women's Health*. Rosen G, Binst J, eds. Robert O. Young. Sixth ed. St. Louis, MO: Mosby, 1997. 1007-1016
12. Schmitt P, Gatta G, Piantadosi S, et al. *Women's Health*. Rosen G, Binst J, eds. Robert O. Young. Sixth ed. St. Louis, MO: Mosby, 1997. 1007-1016
13. Schmitt P, Gatta G, Piantadosi S, et al. *Women's Health*. Rosen G, Binst J, eds. Robert O. Young. Sixth ed. St. Louis, MO: Mosby, 1997. 1007-1016



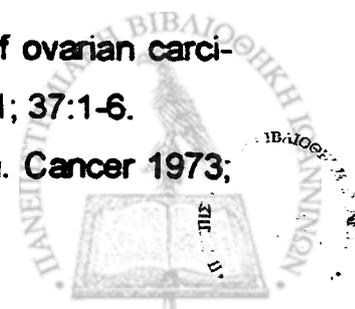
1. Daly M. and Oubrams G.I. Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998; 25:255-264.
2. Kliewer Ev, Smith KR. Ovarian cancer mortality among imigrants in Australia and Canada. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1990; 4:453-458.
3. Robert F. Ozols, Thomas C. Hamilton, William J. Hoskins, Robert C. Bast, Jr, and Robert C. Young. Summary of Symposium. Biology and therapy of ovarian cancer. *Sem Oncol* 1991; 18 (No 3): 297-306.
4. Jensen OM, Esteve J, Moller H, Renard H. Cancer in the European Community and its member States. *Eur J Cancer* 1990; 26:1167-1256.
5. Ries LAG, Miller BA, Hankey BF: SEER Cancer Statistics Review 1973-1991 in NIH Publ 1997; 94:2789, Bethesda, MD, National Cancer Institute.
6. John EM, Whittemore AS, Harris R, et al: Characteristics relating to ovarian cancer risk: Collaborative analysis of seven US case - control studies. V. Epithelial cancer in black women. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:142 - 147.
7. Casagrande JT, Lowe EW, Pike MC. Incessant ovulation and ovarian cancer. *Lancet* 1979; ii: 170 - 172.
8. Παπαποστόλου Μ. Η επιδημιολογική διερεύνηση του καρκίνου των ωοθηκών στην Ελλάδα. Διατριβή υφηγεσίας 1981.
9. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, et al: A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1995; 76:284- 290.
10. Whittemore AS, Wu ML, Raffenbarger RSJ: Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. II. Exposures to talcum powder, tobacco, alcohol, and coffee. *Am J. Epidemiol* 1988; 128:1228 - 1240.
11. Rodriguez C, Calle EE, Coates RJ, et al: Estrogen replacement therapy and fatal ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1995; 141:828-835.
12. Weiss NS, Hill DA: Postmenopausal estrogens and progestogens and the incidence of gynecological cancer. *Maturitas* 1996; 23:235 - 239.
13. Hempling RE, Wong C, Piver MS et al: Hormone replacement therapy as a risk factor for epithelial ovarian cancer. Results of a case control study. *Obstetr Gynecol* 1997; 89:1012 - 1016.



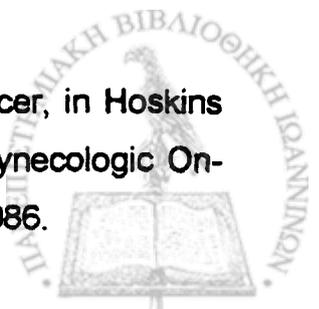
14. Schildkraut, JM, Bastos E, Berchuck A: Relationship between lifetime ovulatory cycles and overexpression of mutant p53 in epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:932-938.
15. Cramer DW, Muto MG, Reichardt JK, et al: Characteristics of women with a family history of ovarian cancer. I. Galactose consumption and metabolism. *Cancer* 1994; 74:1309-1317.
16. Risch HA, Jain M, Marrett LD, et. al: Dietary lactose intake, lactose intolerance, and the risk of epithelial ovarian cancer in Southern Ontario (Canada). *Cancer Courses Control* 1994; 5:540-548.
17. Herrinton LJ, Weiss NS, Beresford SA et al: Lactose and galactose intake and metabolism in relation to the risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1995; 141:407-416.
18. Doll R, Peto R. The causes of cancer. Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J. Natl Cancer Inst* 1981; 66:1193-1208.
19. Ponder BAJ. Inherited predisposition to cancer. *Trends Genet* 1990; 6:213-218.
20. Lynch HT, Casey MJ, Lynch T, White E.K, Godwin A, Genetics and ovarian carcinoma. *Semin Oncol* 1998; 25(No3):265-280.
21. Lewis ACW, Davison BC – Familial ovarian cancer. *Lancet* 1969; 2:235-237.
22. Piver MS, Mettlin CJ, Tsukada Y. Familial ovarian cancer registry. *Obstet Gynecol* 1984; 64:195-199.
23. Piver MS, Barlow JJ, Sawyer DM. Familial ovarian cancer. Increasing in frequency?. *Obstet Gynecol* 1982; 60:397-400.
24. Lynch HT, Bewtra C, Lynch JT. Familial ovarian carcinoma. *Am. J. Med* 1986; 81:1073-1076.
25. P. Perez R, Godwin A.K, Hamilton T.C, Ozols R.F. Ovarian cancer biology. *Semin Oncol* 1991; 18(No3):186-204.
26. Auesperg N, Edelson M.I, Mok S.C, Johnson S.W, Hamilton T.C. The biology of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998; 3(Vol25):281-304
27. Tobacman J, Tucker M, Kase R, et al. Intraabdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian - cancer - prone families. *Lancet* 1982; 2:795-797.



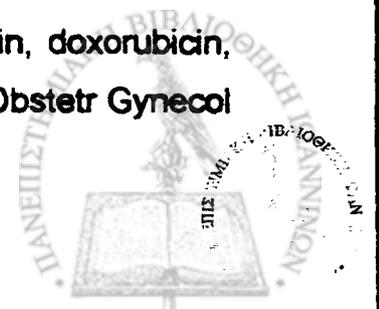
28. Cramer D, Welch W: Determinants of ovarian cancer risk. II. Interferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst.* 1983; 71:717-721.
29. Van Houwelingen JC, Bokkel Huinink W, Van der Burg ATM, et al: Predictability of the survival of patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7:769-773.
30. Lund B, Williamson P: Prognostic factors for overall survival in patients with advanced ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 1991; 2:281-287.
31. Warwick J, Kehoe S, Earl H, et al: Long term follow up patients with advanced ovarian cancer treated in randomised clinical trails. *Br J Cancer* 1995; 72:1513-1517.
32. Kappen HJ, Neijt JP: Advanced ovarian cancer. Neural network analysis to predict treatment outcome. *Ann Oncol* 1993; 4(suppl):31-34
33. Eisenhauer E.A., Gore M., Neight JP. Ovarian cancer: should we be managing patients with good and bad prognostic factors in the same manner? *Ann Oncol*; 1999 10(Supl 1): S9-S15.
34. Tai Y-T, Lee S, Niloff E, et al. BAX protein expression and clinical outcome in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1996; 16:2583-90.
35. Παπαδημητρίου Κ.Σ. Ειδική Παθολογική Ανατομική (Συστηματική Παθολογία) 1990.
36. Farias-Eisner R, Walker L.D, Berek J.S. Gynecological cancers in: *Manual of Clinical Oncology*. Casciato D, Lowitz B.B. (ed 3) Little, Brown Company, Boston, New York. p:216-223
37. Peterson F, Kolstad P, Ludwing H, et al: Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. International Federation of Gynecology and Obstetrics 1988; Stockholm Sweden.
38. Young RC, Decker DG, Wharton JT et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983; 250:3072-3076.
39. Boente M.P, Chi S.D, Hoskins W.J. The role of surgery in the management of ovarian cancer: Primary and interval cytoreductive surgery. *Semin Oncol* 1998; 25(No3):326-334.
40. Aure JC, Hoeg K, Kolstad P. Clinical and histologic studies of ovarian carcinoma. Long – term follow up of 950 cases. *Obst Gynecol.* 1971; 37:1-6.
41. Sall S, Stone ML. The treatment of ovarian cancer. *Prog. Clin. Cancer* 1973; 5:249.



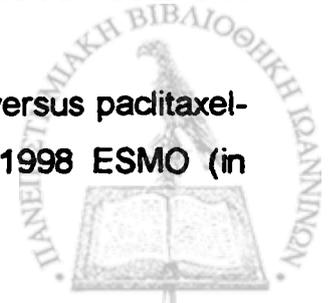
42. Kent SN, McKay DG. Primary cancer of the ovary. *Ann J Obstet Gynecol.* 1960; 80:430-438.
43. Pearse WH, Behrman SJ. Carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 1954; 3:32-45.
44. Vincent T. De Vita, Hellman Jr. S., Rosenberg S.A. *Cancer Principles and Practice of Oncology* (5th edition). Copyright 1997.
45. Bast RC, Klog TL, St Lohn E. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N. Eng. J Med* 1983; 309:883-887.
46. Young R.C, Perez C.A, Hoskins W.J. Diagnosis and staging of the ovary. In: *Cancer Principles & Practice of Oncology.* (4th Edition 1993). Pages 1231-1235.
47. Van Nagell JR, De Priest PD. Early diagnosis of ovarian cancer. In: *Macrkman M, Hoskins WJ, eds. Cancer of the ovary.* New York: 1994 Raven Press.
48. Burke N. et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. *JAMA* 1997; 277:997-1003
49. Jacobs I, Davies AP, Bridges I, et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA125 measurement and ultrasonography. *Br.Med.Journal* 1993; 306:1030-1034.
50. Einhorn N, Sjorall K, Knapp RC et al. Prospective evaluation of serum CA125 levels for the early detection of ovarian cancer. *Obst. Gynecol.* 1992; 80:14-18.
51. Niloff JM, Knapp RC, Lavin PT, Malkasian G, Berek J, Mortel R, et al. The CA125 assay as a predictor of clinical recurrence in epithelial ovarian cancer. *Am J. Obstet Gynecol* 1986;155:56-60.
52. Parker SL, Tong T, Bolden S, et al: *Cancer Statistics, 1997.* *CA Cancer J Clin* 1997; 47:5-27.
53. Munoz KA, Harlan CC, Trimble EL. Patterns of care for women with ovarian cancer in the United States. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15:279.
54. MC Gowan L, Leshner LP, Norris HJ, et al. Misstaging of ovarian cancer. *Obstetr Gynecol* 1985; 65:658-572
55. Ozols RF, Rubin SL, Thomas G, et al: Epithelial ovarian cancer, in Hoskins WJ Perez CA, Young RC (eds): *Principles and Practice of Gynecologic Oncology* (ed 2). Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 1997; :919-986.



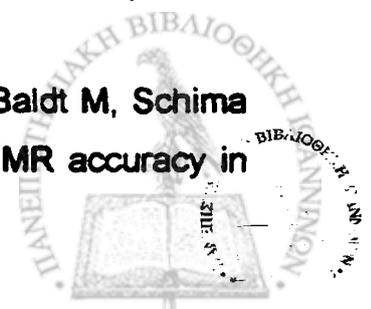
56. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian Cancer: Screening, treatment and follow up. April 5-7. *Gynecol Oncol* 1994; 55(Suppl): S4-S14.
57. Berek JS. Interval debulking of ovarian cancer – an interim measure. *N Engl J Med* 1995; 332:675-7
58. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD. Second look laparotomy in stage III epithelial ovarian cancer: clinical variables associated with disease status. *Obstet Gynecol* 1984; 64:207-216.
59. Athanasiou A, Barbounis V, Alevizakos N, Pectasidis D, Dimitriadis M, Varthalitis I, Zis J. Second look and no second look approach give practically identical results. *Ann Oncol Proc ESMO* 1990; 12:15.
60. J.S Berek, K Bertelsen, A du Bois, MF Brady, J. Carmichael, E.A Eisenhauer, M. Gore, S. Grenman, T.C. Hamilton, S.W. Hansen, P.G Harper, G. Horvath, S.B Kaye, H.J. Luck, B. Lund, W.P McGuire, J.P Neijt, R.F Ozols, M.K.B Parmar, M.J. Piccart-Gebhart, R. Van Rijswijt, P. Rosenberg, G.I.S. Rustin, C. Sessa, J.T Thigpen, C. Trope, M.K Tuxen, I Vergote, J.B Vermoken and P.H.B.Willemse. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Ann of Oncol* 1999; 10(Suppl 1):S87-S92.
61. M.J. Piccart, G.C.E Stuart, J Cassidy, K. Bertelsen, M.K.B Parmar, E.A. Eisenhauer, S.B. Kaye, C. Trope, K. Swenerton, P. Harper and J.B. Vermorken. Intergroup collaboration in ovarian cancer: a giant step forward. *Ann Of Oncol* 1999; 10(Suppl 1):S83-S86.
62. J.P. Neijt. New therapy for ovarian cancer. *N Engl J. Med* 1996; 334(4):50-51.
63. Mc Guire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Patridge EE, Look KY, Clarke-Pearson DL, Davidson M. 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.
64. Balvert-Locht HR, Coebergh JW, Hop WC, et al: Improved prognosis of ovarian cancer in the Netherlands during the period 1975-1985: A registry-based study. *Gynecol Oncol* 1991; 42:3-8
65. Fanning J, Bennett TZ, Hilgers RD: Meta-analysis of cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy of ovarian carcinoma. *Obstetr Gynecol* 1993; 80:954-960.



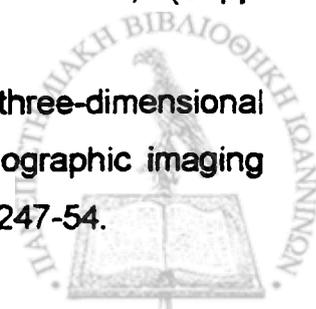
66. Bell DR, Woods RL, Levi JA. Advanced ovarian cancer: a prospective randomized trial of chlorambucil versus combined cyclophosphamide and cisplatin. *Aust NZ J Med* 1982; 12:245-249.
67. Decker DG, Fleming TR, Malkasian GD, Webb MJ, Jefferies JA, Edmondson JH. Cyclophosphamide plus cisplatin in combination: treatment program for stage III or IV ovarian carcinoma. *Obst Gynecol* 1982; 60:481-487.
68. Bruckner HW, Cohen CJ, Goldberg JD. Improved chemotherapy for ovarian cancer with cisplatin and adriamycin. *Cancer* 47:2288-2294, 181
69. Conte PF, Bruzzone M, Chiara S. A randomized trial comparing cisplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin doxorubicin and cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4:965-971.
70. Neijt JP, Ten Bokkel Huinink WW, Van der Burg MEL. Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens (CHAP-5 VS CP) in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5:1157-1168.
71. Teeling M, Carney DN. Carboplatin and cyclophosphamide combination chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Proc ASCO* 1987; 6:117.
72. William P. McGuire, Ozols R. F. Chemotherapy of advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998; 25(Vol3):340-348.
73. A. du Bois, J.P. Neijt & J.T. Thigpen. First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in advanced ovarian cancer - a new standard of care? *Ann of Oncol* 1999; 10(Suppl):S35-S41.
74. Pecorelli S, Bolis G, Vassena L. Randomized comparison of cisplatin and carboplatin in advanced ovarian cancer. *Proc ASCO* 1988; 7:136
75. Anderson H, Wagstaff J, Crowther D. Comparative toxicity of cisplatin, carboplatin and iproplatin in combination with cyclophosphamide in patients with advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer Clin Onc* 1988; 24:1471-1479.
76. Ten Bokkel Huinink WW, Van der Burg MEL, Van Oosterom AT. A pilot study of CHAC-1. *Cancer Treat Res* 1985; 12:77-82.
77. Du Bois A, Richter B, Warm M et al. Cisplatin/paclitaxel vs carboplatin/paclitaxel as 1st-line treatment in ovarian cancer. *Proc Am Soc. Clin Oncol* 1998; 17:1395(Abstr)
78. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen M et al. Paclitaxel-cisplatin versus paclitaxel-carboplatin in previously untreated ovarian cancer. *Proc. 1998 ESMO* (in press)



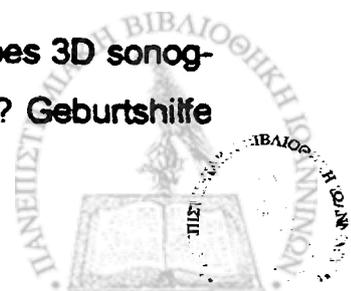
79. Markman M. Intraperitoneal therapy of ovarian Cancer. *Semin Oncol* 1998; 25(No3):356-360.
80. M. A Bookman. Biological Therapy of Ovarian Cancer. Current Directions. *Semin Oncology* 1998; 125(No3):381-396.
81. Lanciano R, Shailaja Reddy S, Com B and Randall M. Update on the role of radiotherapy in ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998; 25(No3):361-371.
82. Abrams HL, McNeil B.J. Medical implications of computed tomography ("CAT scanning"). *N Engl J Med* 1978; 298:310-8
83. Castellino R.A, Delaraz R.L, Larson S.M. Imaging techniques in cancer. In: *Cancer Principles & Practise of Oncology*, 4th Edition 1993. Pages 507-517.
84. Levitt RG, Sagel SS, Stanley RJ. Detection of neoplastic involvement of the mesentery and omentum by computed tomography. *AJR* 1978; 131:835-838.
85. Jeffrey RB Jr. CT demonstration of peritoneal implants *AJR* 1980; 135:323-326.
86. Mitchell DG, Hill MC, Hill S, Zalondec C. Serous carcinoma of the ovary: CT identification of metastatic calcified implants. *Radiology* 1986; 158:649-652.
87. Amendola MC, Walsh JW, Amendola BE, Tinnado J, Hall DJ, Goplerud DR. Computed tomography in the evaluation of carcinoma of the ovary. *J. Comput Assist Tomogr* 1981; 5:179-186.
88. Clarke - Pearson DL, Bandy LC, Dudrinski M, Heaston D. Computed tomography in evaluation of patients with ovarian carcinoma in complete clinical remission. Correlation with surgical-pathologic findings. *JAMA* 1986; 255:627-630.
89. Forstner R, Hricak H, Occhipinti KA, Powell CR, Braukel SD, Stern JJ. Ovarian Cancer: staging with CT and MR imaging. *Radiology* 1975; 197:619-626.
90. Johnson RJ, Blackledge G, Eddleston B, Crowther D. Abdominopelvic computed tomography in the management of ovarian carcinoma. *Radiology* 1983; 146:447-452.
91. Griffiths CT, Parker LM, Fuller AF, Jr. Role of cytoreductive surgical treatment in the management of advanced ovarian carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1979; 63:235-240.
92. Prayer L, Kainz C, Kramer J, Stiglbauer R, Schurawitrki H, Baldt M, Schima W, Pollzleitner D, Reinthaller A, Koelbl H, Imhof H. CT and MR accuracy in



- the detection of tumor recurrence in patients treated for ovarian cancer. *J. Computer Assisted Tomography* 1993; 17(4):626-632.
93. G Frasci, A Contino, RV Iaffaroli, P Mastrantonio, S Conforti, G Perico. Computerized tomography of the abdomen and pelvis with peritoneal administration of soluble contrast (IPC-CT) in detection of residual disease for patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 52:154-160.
 94. Goldhirsh A, Triller JK, Greiner R, Dreher E, Davis BW. Computed tomography prior to second-look operation in advanced ovarian cancer. *Radiology* 1984; 152:861-867.
 95. Robinson P. Liver. In: *Imaging in Oncology* (Husband J and Reznek RH, eds) Isis Medical Media, Oxford, 1998; 787-809.
 96. Perez C.A, Brady Luther. *Principles and practice of radiation Oncology*. Second edition Lippincott J.B. Company, New York 1994.
 97. Szmigielski, S, Zielinski H, Stawar B, Gil J, Sobczynski J, Sokolska G, Jeljaszewicz J, Pulverer G. Local microwave hyperthermia in treatment of advanced prostatic adenocarcinoma. *Urol Res* 1988; 16(1):1-7
 98. Schratte-Sehn AU, Handl-Zeller L, Eilenberger M, Havelec L, Schratte M. Strahlenther. Transrectal sonographic (TRUS) prostatic volumetry in assessing tumor response to radiation. *Strahlenther Onkol* 1992; 168(9):520-3
 99. Arimoto T. Significance of computed tomography-measured volume in the prognosis of cervical carcinoma. *Cancer* 1993 15; 72(8):2383-8.
 100. Arian-Schad KS, Juettner FM, Ratzenhofer B, Leitner H, Porsch G, Pinter H, Ebner F, Hackl AG, Friehs GB. Intraoperative plus external beam irradiation in nonresectable lung cancer: assessment of local response and therapy-related side effects. *Radiother Oncol* 1990 19(2):137-44.
 101. Hagen T, Neidl K, Piepgras U. Information improving secondary evaluation procedures in neuroradiology. *Radiologe* 1994; 34(11):632-8.
 102. De Leon MJ, Convit A, DeSanti S, Bobinski M, George AE, Wisniewski HM, Rusinek H, Carroll R, Saint Louis LA. Contribution of structural neuroimaging to the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 1997; 9(Suppl 1):183-90
 103. Borges AC, Bartel T, Muller S, Baumann G. Dynamic three-dimensional transesophageal echocardiography using a computed tomographic imaging probe-clinical and limitation. *Int J Card Imaging* 1995; 11(4):247-54.

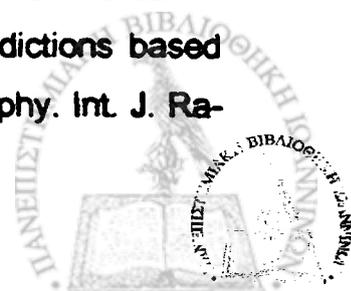


104. Kaminaga T, Naito H, Takamiya M, Nishimura T. Quantitative evaluation of mitral regurgitation with ultrafast CT. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18(2):239-42.
105. Hirose T, Inomoto T, Awane M, Shirakata Y, Nada T, Moriyasu F, Uemoto S, Inomata Y, Tanaka A, Tanaka K, Yamaoka Y. Direct measurement of graft and recipient liver fossa size by computed tomography for avoiding problems due [correction of clue] to large graft size in living-related liver transplantation. *Clin Transplant* 1998; 12(1):49-55.
106. Higashiyama H, Yamaguchi T, Mori K, Nakano Y, Yokoyama T, Takeuchi T, Yamamoto N, Yamaoka Y, Tanaka K, Kumada K. et al. Graft size assessment by preoperative computed tomography in living related partial liver transplantation. *Br J Surg* 1993; 80(4):489-92.
107. Jensen J, Kragsskov J, Wenzel A, Sindet-Pedersen S. Volumetry of bone grafts by three-dimensional computed tomographic reconstruction: an animal study in the minipig. *Dentomaxillofac Radiol* 1998 Jan; 27(1):41-4.
108. Bankier AA, Hormann M, Aram L, Fleischmann D. Diagnostic imaging within the scope of lung transplantation. *Radiologe* 1997; 37(3):211-9.
109. Yoshida J, Yamasaki S, Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T, Hasegawa H, Takayasu K, Muramatsu Y, Moriyama N, Hirobashi S. Growing cavernous haemangioma of the liver: 11-fold increase in volume in a decade. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6(4):414-6.
110. Maas R, Krupski G, Meyer-Pannwitt U, Henne-Bruns D, Kremer B, Brotsch CE, Bucheler E. Liver regeneration in man. A prospective CT-volumetric study. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1993; 158(5):456-62.
111. Yanaga K, Honda H, Ikeda Y, Nishizaki AT, Yamamoto K, Sugimachi K. Significance of liver size in hepatic surgery. *HPB Surg* 1997; 10(4):195-9
112. Qin Y, Van Cauteran M, Osteaux M, Willems G. Quantitative study of the growth of experimental hepatic tumors in rats by using magnetic resonance imaging. *Int J Cancer* 1992; 51(4):665-70.
113. Steiner H, Staudach A, Spitzer D, Graf AH, Wienerroither H. Does 3D sonography present new perspectives for gynecology and obstetrics? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1993 Nov; 53(11):779-82.

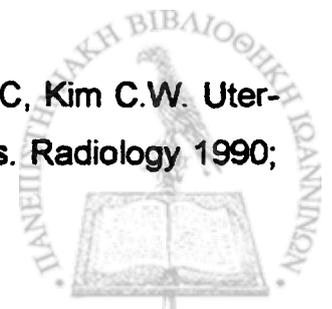


114. Hofmann HM, Ebner F, Haas J, Einspieler R, Justich E, Lahousen M, Pickel H, Burghardt E. Magnetic resonance imaging in clinical cervical cancer: pre-therapeutic tumour volumetry. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998; 2(4):789-802.
115. Kruger K, Heindel W, Fielder K, Gossmann A, Kugel H, Schafer H, Raab M, Li B, Lackner K. Direct-current treatment of chemically induced mammary carcinoma in an animal model: MR volumetric assessment of the effect of the therapy. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1998; 169(1):85-91.
116. WHO, WHO Handbook for reporting results of Cancer Treatment. Offset publication 1979, The Hague, Nijhoff no:48
117. Hendee W.R, Tumor Volume. *Medical Radiation Physics* 1979; 2.
118. Chris M.G. Thomas, Leon F.A.G. Massuger, Martin F.G. Segers, Charles P.T. Schijf, Wim H. Doesburg, and Theo Wobbes. Analytical and clinical performance of improved abbot IMX CA125 Assay: Comparison with Abbott CA125 RIA. *Clin. Chem.* 1995; 41(2):211-216
119. Klein J.P. and Moeschberger M.L. *Survival Analysis: Techniques for censored and truncated data.* New York 1997.
120. Agresti A. *Categorical data analysis.* New York. John Willey and Sons 1990
121. Conover, W.J. *Practical nonparametric statistics.* New York. John Wiley and Sons. 1980.
122. Ozols R.F, Hamilton T.C, Hoskins W.J, Bast R.C, Young R.C. Summary of Symposium: Biology and therapy of ovarian cancer. *Semin Oncol.* 1991; 18(No3):297-306.
123. E.A. Eisenhauer, M. Gore, J.P. Neijt. Ovarian cancer: should we be managing patients with good and bad prognostic factors in the same manner? *Annal Oncology* 1999; 10(Suppl 1): S9-S1
124. Gaspakini G, Pozza F, Harris AI. Evaluating the potential usefulness of new prognostic indicator in node-negative breast cancer. *J. Natl Cancer Inst.* 1993; 85: 1206-19.
125. EORTC Scientific Strategy Meeting. Educational Sessions. Brussels, 25-26 March 1999.
126. Pfeifer T, Hausler MD, Tomczak R, Rilinger N, Zeitler H, Laasch HU, Friedrich JM, Safi F. The value of tumor volumetry as opposed to bidimen-

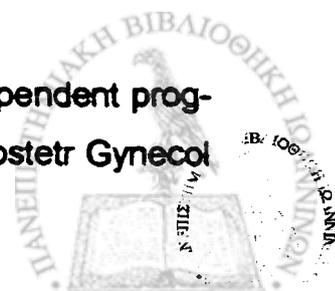
- sional determination of tumor size metastases from colorectal hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1992; 157(6): 548-51.
127. Castello P, Duszlak EJ, Lokich J, Matelski H, Clouse ME. Assessment of tumor response by computed tomography liver volumetry. *J Comput Tomogr* 1983; 7(3): 323-6.
128. G. Liszka, U. Thalacker, A. Somogyi, G. Nemeth. Judgement of the effectivity of radiotherapy on the basis of volume change by lymph node metastasis of head and neck tumors.
129. Nina A. Mayr, Vincent A. Magnotta, James C. Ehrhardt James Wheeler, Joel I Sorosky, B-Cher Wen, Charles S Davis, Retta E. Pelsang, Barrie Anderson, J Fred Doombos, David H Hussey, Nillian J. C. Yuh. Usefulness of tumor volumetry by magnetic resonance in assessing response to radiation therapy in carcinoma of the uterine cervix. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys.* 1996; 35(5): 915-924.
130. Nina A Mayr, William T.C. Yuh, Jie Zheng, James C. Ehrhardt, Joel J. Sorosky, Vincent A. Magnotta, Retta E. Pelsang, David Husey. Tumor size evaluated by pelvic examination compared with 3D MR quantitative analysis in the prediction of outcome for cervical cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys.* 1997; 39(2): 395-404.
131. Hedvig Hricak. Magnetic resonance tumor volumetry in cervical cancer. *Int J Radiation Oncology Biol. Phys.* 1996; 35(5): 1113-1114.
132. Brady M.F, Thigpen J.T, Vermorken J.B, Parmar M.K.B. Randomised trials in ovarian cancer: trial design considerations. *Ann Oncol* 1999; 10(Suppl1):S75-S82.
133. Johnson C.R, Khandelwal S.R, Schmidt – Ullrich R.K, Ravalese IJ, Wazer D.E. The influence of quantitative tumor volume measurements on local control in advanced head and neck cancer using concomitant boost accelerated superfractional irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol.* 1995; 32: 635-641.
134. Johnson C.R, Thames H.D, Huang D.T, Schmidt – Ullrich R.K. The tumor volume and clonogen number relationship: tumor control predictions based upon tumor volume estimates derived from computed tomography. *Int. J. Radiat. Oncolo. Biol. Phys.* 1995; 33: 281-287.



135. Copeland LJ, Gersherson D.M, Wharton J.T et al. Microscopic disease at second look laparotomy in advanced ovarian cancer. *Cancer* 1985; 55:472-476.
136. Ho AG, Beller U, Speyer JC, Colombo N, Weznr J, Beckman EM. A reassessment of the role of second-look laparotomy in advanced ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 1987; 5(Suppl): 1316-1321.
137. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarina carcinoma. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 1975; 42: 101-104
138. Neijt J, Van der Burg Mel, Vriesendorp R, Ten Bokkel Huinink WW, Van Osterom AT, Van Lindert ALM. Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens (Hexa – CAF VS CHAPS) in advanced ovarian carcinoma. *Lancet* 1984; ii: 594-600
139. Omura G, Brady M, Homesley H, Vordam E, Major F, Buchsbaum H, Park R. Long term follow up and prognostic factor analysis in advanced ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 1138-1150.
140. Hogberg T, Carstensen J, Simonsen E. Treatment results and prognostic factors in a population-based study of epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 1993; 48: 38-49.
141. Gargano G, Catino A, Correale M et al. Prognostic factors in epithelial ovarian cancer. *Eur. J. Gynecol. Oncol* 1992; 13(Suppl): 45-55.
142. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, et al. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstetr. Gynecol.* 1983; 61: 413-420.
143. Delgado G, Oran DH, Petrelli EG. Stage III epithelial ovarian cancer: the role of maximal surgical reduction. *Gynecol. Oncol.* 1984; 18: 290-297.
144. Meigs JV. Tumors of the female pelvic organs. New York. NX Mac Millon. 1934.
145. Criffiths CT, Park LM, Fuller AF. Role of cytoreductive surgery in the management of advanced ovarian cancer. *Cancer Treat. Rep.* 1979; 63:235-240.
146. Hricak H, Powell C.B. Yu K.K. et al. Invasive cervical carcinoma: Role of MR imaging in pretreatment work up – cost minimization and diagnostic efficacy analysis. *Radiology* 1996; 198: 403-409.
147. Kim S. H, Choi B. I, Lee H.P, Kang SB, Choi Y.M, Han M.C, Kim C.W. Uterine cervical carcinoma: Comparison of CT and MR findings. *Radiology* 1990; 175: 45-51.



148. Subak L, Hricak H, Powell C, Azizi L, Stern J. Cervical carcinoma: Computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. *Obstet Gynecol.* 1995; 86: 43-50.
149. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian cancer. *NCI Monograp.* 1975; 42: 101-104.
150. Skarlos D.V, Aravantinos G, Kosmidis P, Pavlidis N, Gennatas K, Beer M, Mylonakis N, Makrantonakis P, Klouvas G, Karpathios S, Linardou H. Carboplatin alone compared with its combination with epirubicin and cyclophosphamide in untreated advanced epithelial ovarian cancer. a Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Eur. J. Cancer* 1996; 32A(No3):421-428.
151. Gobel V, Jurgens H, Etspuler G et al. Prognostic significance of tumor volume in localized Ewing's sarcoma of bone in children and adolescents. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987; 113:187-91.
152. Sauer R, Jurgens H, Burgers JMV et al. Prognostic factors in the treatment of Ewing's sarcoma. *Radiother Oncol* 1987; 10:101-6.
153. Ahrens S, Hoffmann C, Jabar S, Braun-Munzinger G, Paulussen M, Dunst J, Rube C, Winkelmann W, Heinecke A, Gobel U, Winkler K, Harms D, Treuner J, Jurgens H. Evaluation of prognostic factors in a tumor volume-adapted treatment strategy for localized Ewing sarcoma of bone: the CESS 86 experience. *Cooperative Ewing Sarcoma Study. Med Pediatr Oncol* 1999; 32(3):186-95.
154. Hense H.W, Ahrens S, Paulussen M, Lehnert M, Jurgens H. Factors associated with tumor volume and primary metastases in Ewing tumors: Results from the (EI) CESS studies. *Ann Oncol* 1999; 10:1073-77.
155. Hoskins WJ, Rubin SC, Dulaney E et al. The influence of secondary cytoreduction at the time of second look laparotomy on the survival of patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1989; 34: 365.
156. Copeland LH, Gershenson DM, Wharton JT, et al: Microscopic disease at second look laparotomy in advanced ovarian cancer. *Cancer* 1985; 55: 472.
157. Schwartz PE, Smith JP: Second – look operation in ovarian cancer. *An J. Obstet Gynecol.* 1980; 138: 1124.
158. Nagele F, Petru E, Medl M, et al: Preoperative CA125. An independent prognostic factor in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstetr Gynecol* 1995; 86: 259-264.



159. Bast RC, 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; 308: 883-887.
160. Sevelde P, Schemper M, Sporo J. CA125 as an independent prognostic factor for survival in patients with ovarian cancer. *Am J. Obst Gynecol* 1989; 161: 1213-1216.
161. Rustin GLS, Gennings JN, Nelstrop AE, et al: Use of CA125 to predict survival of patients with ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1667-1671.
162. Morgensen O: Prognostic value of CA125 in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 44: 207-212.
163. Yedema CA, Kenemans P, Voorhorst F, et al: CA125 half-life in ovarian cancer: A multivariate survival analysis. *Br. J Cancer* 1993; 67: 1361-1367.
164. Friedlander M. Prognostics in ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998; 25(No3):305-314.
165. Rustin G.J.S, Nelstrop A.E, Bentzen S.M, Piccart M.J, Bertelsen K. Use of tumour markers in monitoring the course of ovarian cancer. *Ann Oncol* 1999; 10(Suppl1):S21-S27.
166. Peterson F, Kolstad P, Ludwig H, et al: Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. International Federation of Gynecology and Obstetrics, 1988 Stockholm.
167. Friedlander M.L, Dembo A. Prognostic factors in ovarian cancer. *Semin Oncol* 1991; 18(No3):205-212.

