



Θετικών Επιστημών & Τεχνολογίας

Χημική & Βιομοριακή Ανάλυση

Πτυχιακή / Διπλωματική Εργασία:

«Βιοδείκτες στη πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου ωοθηκών και
η κλινική τους σημασία»

Κυφωνίδα Βασιλική-Σωτηρία

Επιβλέπων καθηγητής: ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΓΕΩΡΓΑΚΙΛΑΣ

Πάτρα, Ιούνιος 2024

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία του φοιτητή/της φοιτήτριας («συγγραφέας/δημιουργός») που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης ο/η συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας του/της συγγραφέα/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του/της συγγραφέα/δημιουργού. Ο/Η συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.

«Βιοδείκτες στη πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου ωοθηκών και
η κλινική τους σημασία»

Κυφωνίδα Βασιλική-Σωτηρία

Επιτροπή Επίβλεψης Πτυχιακής / Διπλωματικής Εργασίας

Επιβλέπων Καθηγητής:

Αλέξανδρος Γεωργακίλας

Καθηγητής Φυσικής

Σχολή Εφαρμοσμένων Μαθηματικών &
Φυσικών Επιστημών

Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο

Συν-Επιβλέπων Καθηγητής:

Κωνσταντίνος Σταθόπουλος

Καθηγητής Βιοχημείας

Ιατρική Σχολή

Πανεπιστήμιο Πατρών

Πάτρα, Ιούνιος 2024

*«Δεν ξέρω κανέναν που να έχει φτάσει στη κορυφή χωρίς πολλή δουλειά. Αυτή είναι η
συνταγή. Δεν θα σε οδηγήσει πάντα στη κορυφή, αλλά θα σε φέρει αρκετά κοντά»*

Μάργκαρετ Θάτσερ

Βρετανίδα Πρωθυπουργός (1925-2013)

Στην ιερή μνήμη της γιαγιάς μου, Κούλας, που έφυγε από καρκίνο ωοθηκών

21/12/2005

Ευχαριστίες

Στο σημείο αυτό και λίγο πριν ολοκληρώσω την Διπλωματική Εργασία, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όσους με στήριξαν στο ταξίδι αυτό.

Πρώτα απ' όλα θα ήθελα να εκφράσω το πιο θερμό ευχαριστώ στο καθηγητή μου, κο Γεωργακίλα Αλέξανδρο για τις συμβουλές κατά τη συγγραφή της εργασίας και την ενθάρρυνση να καταφέρω να το ολοκληρώσω τις στιγμές που πίστευα ότι δεν θα τα κατάφερα. Φυσικά τον ευχαριστώ που άκουσε την πρόταση του θέματος και το δέχτηκε με χαρά, μιας και για μένα ήταν κάτι που συνδέομαι και συναισθηματικά.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά του γονείς μου και τον άντρα μου για την υπομονή που έκαναν και τη στήριξή τους σε όλο το πρόγραμμα αυτού του Μεταπτυχιακού και κυρίως κατά τη συγγραφή αυτής της Διπλωματικής Εργασίας. Ειδικότερα, το μεγαλύτερο ευχαριστώ το οφείλω στη μητέρα μου, που διάβαζε υπομονετικά όλη την Διπλωματική Εργασία καθ' όλη τη διάρκεια συγγραφής της.

Περίληψη

Ο σκοπός της δημιουργίας της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη του καρκίνου των ωοθηκών σε γενικό επίπεδο και συγκεκριμένα η μοριακή του βάση και ακόλουθα οι βιοδείκτες. Στο πρώτο κεφάλαιο θα αναλυθούν οι ωοθήκες, δηλαδή θα περιγραφεί η ανατομία, η φυσιολογία, η ιστολογία και τα νοσήματα των ωοθηκών. Στο δεύτερο κεφάλαιο, θα γίνει περιγραφή του καρκίνου, τα ιστορικά και επιδημιολογικά στοιχεία του, τα στάδια και οι τύποι καρκίνου, η θεραπεία και η διάγνωση. Ακολούθως, στο τρίτο κεφάλαιο θα γίνει αναφορά της μοριακής βάσης του καρκίνου ωοθηκών, στο τέταρτο κεφάλαιο θα περιγραφούν οι βιοδείκτες που τον αφορούν και στο τελευταίο κεφάλαιο θα γίνει αναφορά μεθόδων προσδιορισμού των δεικτών αυτών.

Γενικότερα, ο καρκίνος απασχολεί τις τελευταίες δεκαετίες την επιστημονική κοινότητα σε έντονο βαθμό, καθώς αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά προβλήματα σε παγκόσμιο επίπεδο. Δεν αποτελείται από μια συγκεκριμένη ασθένεια, αλλά από πολλά είδη, τα οποία μπορούν κάποιες φορές να συνδυαστούν και να δημιουργήσουν αυτό που επιστημονικά λέμε «μετάσταση». Η δημιουργία ενός καρκίνου αφορά τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων, δημιουργώντας όγκους, οι οποίοι διακρίνονται σε κακοήθεις και καλοήθεις. Αν και η πρόοδος της επιστήμης και των νέων τεχνολογιών προχωρά με ραγδαίους ρυθμούς, η πάθηση αυτή δεν έχει πλήρη ίαση για όλους τους ασθενείς και πολλές φορές οδηγούνται στο θάνατο.

Ο καρκίνος των ωοθηκών, όπως θα περιγραφεί ακολούθως, είναι η πέμπτη κατά σειρά αιτία θανάτου στις γυναίκες και ταυτόχρονα ανήκει στην ενδέκατη θέση ως ο πιο συχνός καρκίνος μεταξύ γυναικών. Αν και τα γενικά νέα κρούσματα καρκίνου αυξάνονται, έχει παρατηρηθεί μείωση στις διαγνώσεις καρκίνου ωοθηκών. Αυτό θα έλεγε κανείς πως είναι αρκετά ενθαρρυντικό, ωστόσο ένα από τα μειονεκτήματα αυτής της νόσου είναι ότι η διάγνωσή της γίνεται συνήθως σε προχωρημένο στάδιο και έχει μειωμένη συνολική επιβίωση στο ~20% στο τέταρτο στάδιο και ~40% στο τρίτο. Συνήθως το ηλικιακό εύρος είναι πάνω από τα 63 έτη, ωστόσο έχουν γίνει αναφορές και σε μικρότερες ηλικίες. Ο καρκίνος των ωοθηκών σχετίζεται κυρίως με μεταλλάξεις στο TP53 γονίδιο και στα BRCA 1 & BRCA2 γονίδια.

Για να μελετήσει η ιατρική κοινότητα αυτό το είδος καρκίνου, αλλά και άλλα είδη και άλλες παθήσεις δημιούργησε τους βιοδείκτες και τους καρκινικούς δείκτες. Αρχικά οι

καρκινικοί δείκτες μπορεί να είναι, ορμόνες, πρωτεΐνες, αντιγόνα ή ένζυμα και εντοπίζονται σε αρκετά μεγάλες συγκεντρώσεις στους ασθενείς, αφού παράγονται από τον ίδιο τον οργανισμό. Η χρήση τους είναι για να μετρηθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης όγκων σε κάποιο ιστό, να παρακολουθηθεί η θεραπεία και να ελεγχθεί η πιθανότητα επανεμφάνισης της νόσου. Αντίστοιχα οι βιοδείκτες είναι άμεσα συνδεδεμένοι με τη παθογένεια του καρκίνου και ορισμένες μοριακές απορρυθμίσεις με σκοπό να αιτιολογήσουν τις στρατηγικές που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της νόσου.

Φυσικά οι βιοδείκτες είναι αρκετοί και αφορούν πολλές ασθενείς και είδη καρκίνων. Αυτοί που προτείνονται για το καρκίνο των ωοθηκών είναι κυρίως γλυκοπρωτεΐνες (π.χ. CA-125, AFP), ένζυμα (π.χ. LDH), ορμόνες (π.χ. β-hCG), γονίδια (π.χ. BRCA 1), πρωτεΐνες (π.χ. HE4) κ.α.

Άλλοι δείκτες λιγότερο συχνά χρησιμοποιούμενοι είναι το CA 27.29, CA 72-4, CYFRA 21-1, TPA, CA-50, E-cadherin, TIMP-1, VEGF, apo A1, TTR, ENPP1, Ang-2 κ.α., οι οποίοι έχουν εξίσου σημαντικό ρόλο στη πρόγνωση, στη διάγνωση και τη θεραπεία της νόσου.

Λέξεις – Κλειδιά

Καρκίνος, Ωοθήκες, Βιοδείκτες, Μοριακή ογκολογία, Καρκίνος Ωοθηκών

Abstract

The purpose of this diploma was to study ovarian cancer, at a general level and specifically its molecular basis and following biomarkers. The first chapter will analyze the ovaries, and specifically the anatomy, the physiology, the histology and the diseases of the ovaries. In the second chapter, deals with a description of cancer, its historical and epidemiological data, stages and types of cancer, treatment and diagnosis. Subsequently, in chapter three will discuss the molecular basis of ovarian cancer, in chapter four will describe the biomarkers involved and the last chapter will report on methods of determining these markers.

In general, cancer has been of great concern to the scientific community in the last decades, as it is one of the most important problems worldwide. It does not consist of one specific disease, but of many species, which can sometimes combine to create what is scientifically termed 'metastasis'. The formation of a cancer involves the uncontrolled proliferation of cells, creating tumors, which are divided into malignant and benign. Although advances in science and new technologies are progressing rapidly, this condition does not have a complete cure for all patients and many are often fatal.

Ovarian cancer, as will be described below, is the fifth leading cause of death in women and is also the eleventh most common cancer among women. Although overall new cases of cancer are increasing, there has been a decline in ovarian cancer diagnoses. This would be quite encouraging, however one of the disadvantages of this disease is that it is usually diagnosed at an advanced stage and has a reduced overall survival rate of ~20% at stage four and ~40% at third stage. Usually the age range is above 63 years; however, younger ages have been reported. Ovarian cancer is mainly associated with mutations in the TP53 gene and BRCA 1 & BRCA2 genes.

To study this type of cancer, but also other types and other diseases, the medical community created biomarkers and cancer markers. Initially, cancer markers can be hormones, proteins, antigens or enzymes and are found in fairly high concentrations in patients, since they are produced by the body itself. Their use is to measure the risk of tumor growth in a tissue, to monitor treatment and to check the likelihood of recurrence of the disease. Similarly, biomarkers are directly linked to cancer pathogenesis and certain molecular pathways in order to justify the strategies used to treat the disease.

Of course the biomarkers are numerous and apply to many patients and types of cancer. Those proposed for ovarian cancer are mainly glycoproteins (e.g. CA-125, AFP), enzymes (e.g. LDH), hormones (e.g. beta-hCG), genes (e.g. BRCA 1), proteins (e.g. HE4) etc.

Other less commonly used biomarkers are CA 27.29, CA 72-4, CYFRA 21-1, TPA, CA-50, E-cadherin, TIMP-1, VEGF, apo A1, TTR, ENPP1, Ang-2 etc., which have an equally important role in the prognosis, diagnosis and treatment of the disease.

Keywords

Cancer, Ovary, Biomarkers, Molecular oncology, Ovarian cancer

Περιεχόμενα

| | |
|---|------|
| Ευχαριστίες | v |
| Περίληψη..... | vi |
| Abstract | viii |
| Περιεχόμενα | x |
| Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων | xiii |
| Κατάλογος Πινάκων | xiv |
| Συντομογραφίες & Ακρωνύμια..... | xv |
| 1. Εισαγωγή στις ωοθήκες | 1 |
| 1.1 Ανατομία | 1 |
| 1.1.1 Αγγείωση Ωοθηκών | 4 |
| 1.2 Φυσιολογία | 4 |
| 1.2.1 Εμμηνορυσιακός Κύκλος | 6 |
| 1.3 Νοσήματα Ωοθηκών..... | 7 |
| 1.4 Ιστολογία Ωοθηκών..... | 13 |
| 1.4.1 Ιστολογία Φλοιού Ωοθήκης | 13 |
| 1.4.2 Ιστολογία αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων..... | 14 |
| 1.4.3 Ιστολογία ώριμων Γραφειανών ωοθυλακίων..... | 15 |
| 1.4.4 Ιστολογία άτρητων ωοθυλακίων και εμμηνοπαυσιακών ωοθηκών..... | 16 |
| 1.4.5 Ιστολογία ωαγωγών | 16 |
| 2. Καρκίνος | 17 |
| 2.1 Εισαγωγή..... | 17 |
| 2.2 Βιολογία κυττάρων | 18 |
| 2.2.1 Εμβρυονικά κύτταρα..... | 18 |
| 2.2.2 Φυσιολογικά κύτταρα | 19 |
| 2.3 Καρκινογένεση..... | 20 |
| 2.3.1 Ογκογονίδια | 21 |
| 2.3.2 Ογκοκατασταλτικά γονίδια | 22 |
| 2.4 Ιστορικά στοιχεία | 23 |
| 2.5 Επιδημιολογία Καρκίνου ωοθηκών | 27 |
| 2.6 Τύποι Καρκίνου | 29 |
| 2.7 Προδιάθεση-Κληρονομικότητα | 31 |
| 2.7.1 Συμπτώματα και Ευρήματα..... | 32 |
| 2.8 Στάδια Καρκίνου Ωοθηκών | 33 |
| 2.9 Διάγνωση..... | 36 |
| 2.10 Μετάσταση..... | 38 |
| 2.11 Θεραπεία | 41 |
| 3. Μοριακή Βάση του Καρκίνου των Ωοθηκών | 44 |
| 3.1 Τοπολογία | 44 |
| 3.2 Κυτταρικός κύκλος & Ογκογένεση | 47 |
| 3.2.1 Μεταβολισμός καρκίνου και κυτταρικός κύκλος | 49 |
| 3.2.2 Ανοσολογική επιτήρηση καρκίνου & Κυτταρικός κύκλος..... | 50 |
| 3.3 lncRNA | 50 |
| 3.4 RAD51B-RAD51C-RAD51D-XRCC2 | 52 |

| | |
|---|-----|
| 3.5 SMARCA4 | 54 |
| 3.6 CLDN4 | 56 |
| 3.7 Γαγγλιοσίδες GC2 & GC3 | 57 |
| 3.8 BRCA1 & BRCA2 | 58 |
| 3.8.1 Dicer/Drosha και καρκίνος ωοθηκών | 60 |
| 4. Βιοδείκτες στο Καρκίνο των Ωοθηκών | 61 |
| 4.1 Βιοδείκτες-Γενικά στοιχεία | 61 |
| 4.1.1 Καρκινικοί Βιοδείκτες-Ιδιότητες | 61 |
| 4.2 Βιοδείκτες Καρκίνου Ωοθηκών | 62 |
| 4.3 Καρκινικό αντιγόνο 125, CA-125 | 64 |
| 4.3.1 Αλγόριθμος κινδύνου (ROCA) καρκίνου των ωοθηκών | 67 |
| 4.3.2 OVA1 & OVA2 | 67 |
| 4.4 Αντιγόνο CA 19-9 | 68 |
| 4.5 Ανθρώπινη επιδιδυμίδα 4-HE4 | 69 |
| 4.5.1 Αλγόριθμος Κινδύνου Κακοήθειας Ωοθηκών-ROMA | 70 |
| 4.6 Osteopontin | 74 |
| 4.7 Λεπτίνη | 75 |
| 4.8 Αγγειοποιητίνη 2 (Ang-2) | 76 |
| 4.9 Φωσφορική πρωτεΐνη μεταφοράς εξαρτώμενη από νάτριο 2B (NaPi2b) | 76 |
| 4.10 Εκτονουκλεοτιδική πυροφωσφατάση/φωσφοδιεστεράση 1 (ENPP1) | 77 |
| 4.11 E-cadherin | 78 |
| 4.12 Αναστολέας μεταλλοπεπτιδάσης TIMP 1 (TIMP-1) | 79 |
| 4.13 Ειδικό για τα ενδοθηλιακά κύτταρα μόριο 1 (ESM1) | 79 |
| 4.14 Τρανσθυρετίνη-TTR | 80 |
| 4.15 Απολιποπρωτεΐνη A1 (apoA-I) | 81 |
| 4.16 Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) | 81 |
| 4.17 Αμυλοειδές A1 | 82 |
| 4.18 Αιμοπετάλια-D-Dimers-Ινωδογόνο | 83 |
| 4.19 Galectin-1 | 84 |
| 5. Μέθοδοι προσδιορισμού των βιοδεικτών | 86 |
| 5.1 Ανοσοδοκιμασία χημειοφωταύγειας (CLIA) | 86 |
| 5.2 Ηλεκτροχημειοφωταύγεια (ECLIA) | 87 |
| 5.3 Ενζυμική ανοσοπροσροφητική δοκιμασία (ELISA) | 88 |
| 5.4 Φθορισμός in situ υβριδισμός (FISH) | 90 |
| 5.5 Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης (PCR) | 90 |
| 5.6 Ραδιοανοσοδοκιμασία (RIA) | 93 |
| 6. Τεχνητή Νοημοσύνη | 95 |
| 6.1 Ραδιενέργεια & AI | 96 |
| 6.1.1 Omics & Απεικόνιση | 99 |
| 6.1.2 Γονιδιωματική, επιγονιδιωματική, μεταγραφική και άλλες ωμικές | 100 |
| 6.2 Ανάλυση Ετερογένειας & AI βασισμένη σε multiomics | 101 |
| 6.3 Εφαρμογή του AI στη διάγνωση του καρκίνου ωοθηκών | 102 |
| 6.4 Πρόγνωση & AI στο καρκίνο ωοθηκών | 103 |
| 6.5 Μελλοντικές κατευθύνσεις του AI για το καρκίνο ωοθηκών | 104 |
| Συμπεράσματα | 106 |
| Βιβλιογραφία | 107 |

| | |
|---|-----|
| Παράρτημα Α: Σχήματα Χημειοθεραπείας Καρκίνου Ωοθηκών | 112 |
| Παράρτημα Β: Εργαστηριακή διερεύνηση Καρκίνου Ωοθηκών | 119 |
| Βιβλιογραφία Παραρτημάτων..... | 126 |

Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων

| | |
|--|----|
| Εικόνα 1-Περίνεο και πύελος γυναίκας[1] | 1 |
| Εικόνα 2-Άνω όψη γυναικείου πυέλου[1] | 2 |
| Εικόνα 3-Έξω γεννητικά όργανα θήλεος [1] | 2 |
| Εικόνα 4-(Α) Οβελιαία διατομή. (Β) Στεφανιαία διατομή μέσω μήτρας [1]..... | 3 |
| Εικόνα 5-Ορώδες κύστωμα & ορώδες κυσταδένωμα[3] | 8 |
| Εικόνα 6-Ιστολογία του φλοιού της ωοθήκης [4] | 13 |
| Εικόνα 7-Ιστολογία των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων[4] | 14 |
| Εικόνα 8-Ιστολογία των ώριμων Γραφειανών ωοθυλακίων[4] | 15 |
| Εικόνα 9- Το πρώτο ιατρικό βιβλίο με τυπογραφία (De Medicina, Φλωρεντία 1478)[7].. | 24 |
| Εικόνα 10-Επίπτωση καρκίνου ωοθηκών στο παγκόσμιο χάρτη[9-12] | 28 |
| Εικόνα 11-Παγκόσμιος χάρτης θνησιμότητας από καρκίνο ωοθηκών[9-12]..... | 29 |
| Εικόνα 12-Επιθηλιακός όγκος ωοθηκών [13]..... | 30 |
| Εικόνα 13-Καρκίνος ωοθηκών: Διαχείριση & Αξιολόγηση[14] | 37 |
| Εικόνα 14-Φάσεις μετάστασης[16]..... | 39 |
| Εικόνα 15-Τοπολογικά χαρακτηριστικά[18] | 45 |
| Εικόνα 16-Κυτταρικός Κύκλος..... | 48 |
| Εικόνα 17-HE4 κρίσιμος βιοδείκτης [32] | 70 |
| Εικόνα 18-Αρχή Μεθόδου PCR [48] | 91 |

Κατάλογος Πινάκων

| | |
|--|----|
| Πίνακας 1-Ιατρικό Ιστορικό Καρκίνου | 26 |
| Πίνακας 2-Τύποι καρκίνου ωοθηκών | 30 |
| Πίνακας 3-Σταδιοποίηση Καρκίνου Ωοθηκών κατά FIGO' | 36 |
| Πίνακας 4-Βιοδείκτες Καρκίνου ωοθηκών | 64 |

Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

| | |
|----------|---|
| O1-O2-O3 | Οσφυϊκή Μοίρα-Σπόνδυλος Οσφυϊκός 1,2,3 |
| Θ12 | Θωρακική Μοίρα-Σπόνδυλος Θωρακικός 12 |
| GnRH | Gonadotropin Releasing Hormone/Εκλυτική ορμόνη γοναδοτροπινών |
| LH | Lutenizing Hormone/Ωχρινοτρόπος ορμόνη |
| GFRs | Υποδοχείς αυξητικών παραγόντων |
| FSH | Follicle-stimulating hormone/Θυλακιοτρόπος ορμόνη |
| DNA | Deoxyribonucleic Acid/Δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ |
| RAS | RAS proto-oncogene, GTPase |
| PDGFB | Platelet derived growth factor subunit B |
| MYC | MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor |
| RB | Retinoblastoma/Ρετινοβλάστωμα |
| TP53 | Tumor protein p53 |
| APC | Antigen presenting cells |
| ctDNA | Circulating tumor DNA |
| CTCs | Circulating tumor Cells |
| NK | Natural killer Cells |
| DTC | Disseminated tumor Cells |
| MICs | Metastasis initiating cells |
| TME | Tumor Microenvironment |
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors |
| PLD | Pegylated Liposomal Doxorubicin |
| PFS | Progression-free survival |
| PFI | Progression-free interval |
| 2D | Δισδιάστατη δομή |
| 3D | Τρισδιάστατη δομή |
| CA | Καρκινικό αντιγόνο |
| STn | Siasyl-Tn αντιγόνο |
| LFIA | Ανοσοδοκιμασία πλευρικής ροής με βάση το γλυκοβαρίδιο |
| CLIA | Ανοσοδοκιμασία χημειοφωταύγειας |
| ECLIA | Ανοσοδοκιμασία ηλεκτροχημειοφωταύγειας |

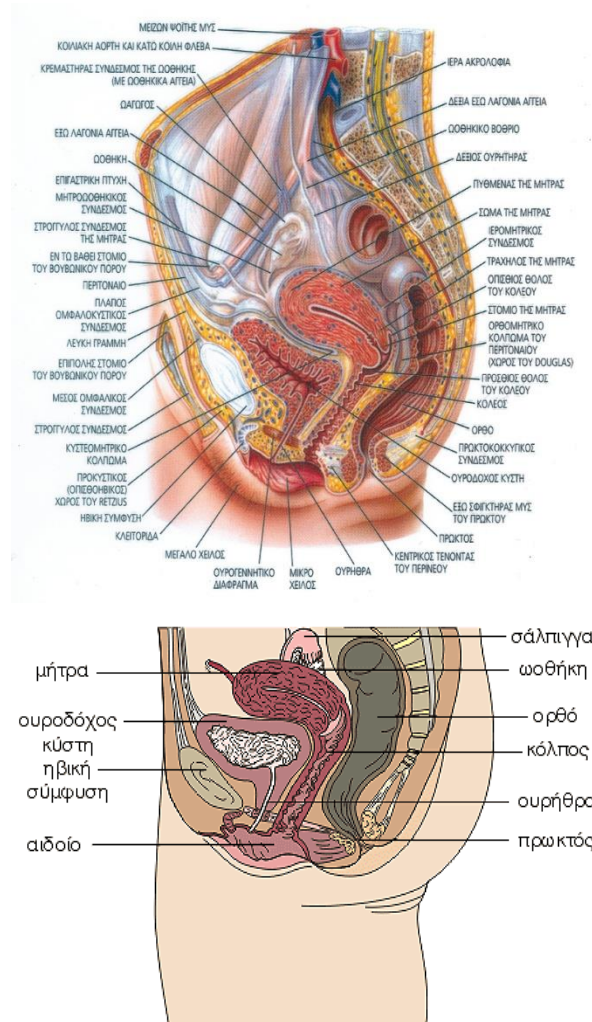
| | |
|-------|--|
| ROCA | Αλγόριθμος κινδύνου καρκίνου ωοθηκών |
| ROMA | Αλγόριθμος Κινδύνου Κακοήθειας Ωοθηκών |
| FDA | Υπηρεσία Τροφίμων & Φαρμάκων |
| RIA | Ραδιοανοσοδοκιμασία |
| ELISA | Ενζυμική ανοσοπροσροφητική δοκιμασία |
| OPN | Οστεοποντίνη |
| TCGA | The Cancer Genome Atlas |

1. Εισαγωγή στις ωοθήκες

1.1 Ανατομία

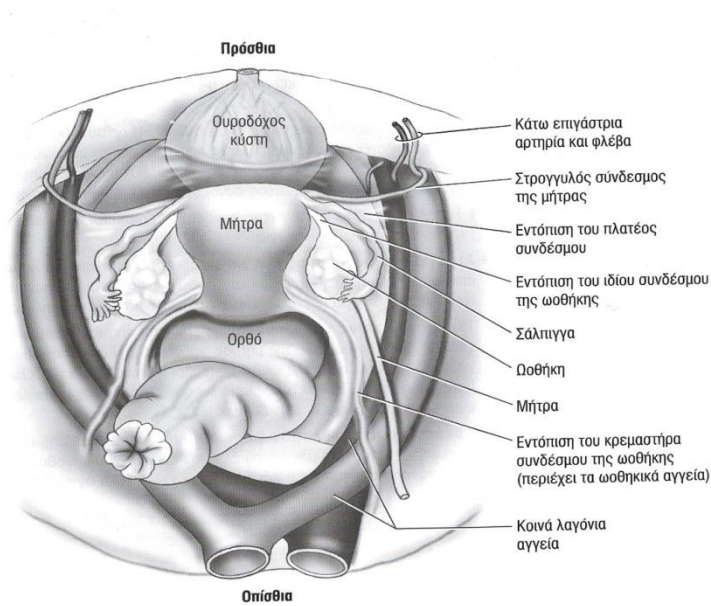
Το περίνεο και η πυέλος είναι περιοχές αλληλένδετες και έχουν συσχέτιση με τα τελικά τμήματα της σπονδυλικής στήλης και με τα οστά της πυέλου. (βλέπε Εικόνα 1) Αναλυτικά, η πυέλος χωρίζεται σε:

- Μείζων πυέλος ή ψευδής. Θεωρείται το τμήμα της κοιλιάς και αφορά το ανώτερο τμήμα της πυέλου.
- Ελάσσων πυέλος ή γνήσια. Αφορά τα κατώτερα τμήματα των ανώνυμων οστών, του κόκκυγα, του ιερού οστού και έχει στόμιο εισόδου και εξόδου.



Εικόνα 1-Περίνεο και πυέλος γυναίκας[1]

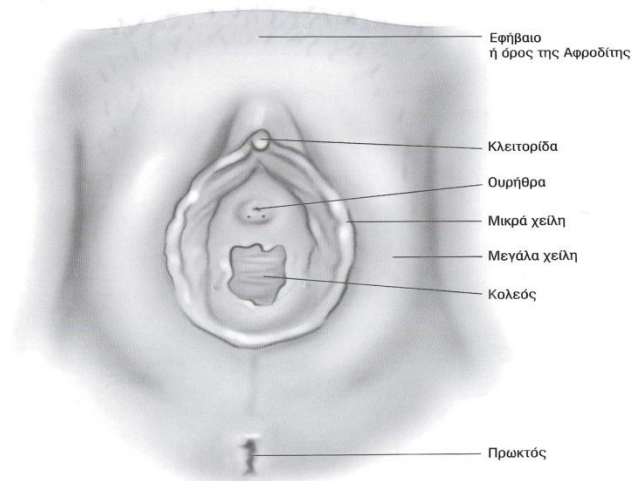
Όπως φαίνεται και στη εικόνα αριστερά, η πυελική κοιλότητα έχει το σχήμα της λεκάνης, περιστοιχίζεται από την γνήσια πυέλο και αποτελείται από το έδαφος, τα τοιχώματα και την πυελική είσοδο. Ουσιαστικά η πυελική κοιλότητα επικοινωνεί προς τα πάνω με την κοιλιακή κοιλότητα και τα ανατομικά στοιχεία που περιέχει είναι αυτά του ουροποιητικού, του αναπαραγωγικού και του γαστρεντερικού συστήματος. Ακριβώς κάτω από το έδαφος της κοιλότητας βρίσκεται το περίναιο, όπου τα όρια του σχηματίζουν τη πυελική έξοδο και περιέχει τα εξωτερικά στόμια του ουρογεννητικού και γαστρεντερικού συστήματος και τα έξω γεννητικά όργανα. (βλέπε Εικόνα 2) Πιο συγκεκριμένα, το αναπαραγωγικό σύστημα των θηλέων εντοπίζεται στο περίνεο και στη πυελική κοιλότητα, ενώ κατά τη κύηση η μήτρα επεκτείνεται στη κοιλιακή χώρα.



Εικόνα 2-Άνω όψη γυναικείου πυέλου[1]

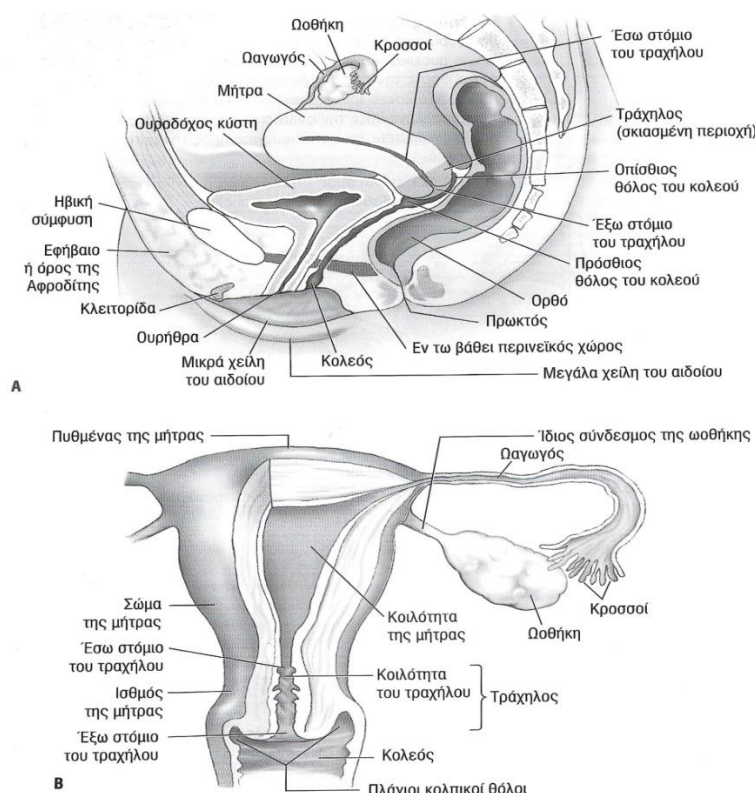
Ο βασικός διαχωρισμός του συστήματος αυτού είναι:

- Έξω γεννητικά όργανα, όπου σε αυτά περιλαμβάνονται το εφηβαίο, η κλειτορίδα, το αιδοίο αποτελούμενο από τα μεγάλα και μικρά χείλη, ο πρόδομος του κολεού , οι αδένες του πρόδομου και οι βολβοί του πρόδομου. (βλέπε Εικόνα 3)



Εικόνα 3-Έξω γεννητικά όργανα θήλεος [1]

- Έσω γεννητικά όργανα. (βλέπε Εικόνα 4). Σε αυτά περιλαμβάνονται η μήτρα, ο κόλπος ή ο κολεός, οι ωαγωγοί ή οι δύο σάλπιγγες και οι ωοθήκες, οι οποίες παράγουν τα γεννητικά κύτταρα των θηλέων ή αλλιώς τις ορμόνες και τα ωάρια.



Εικόνα 4-(Α) Οβελιαία διατομή. (Β) Στεφανιαία διατομή μέσω μήτρας [1]

Όπως και οι όρχεις των ανδρών, έτσι και οι ωοθήκες δημιουργούνται στο οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα και εν συνεχεία κατεβαίνουν πριν την γέννηση παρασύροντας μαζί και τα λεμφαγγεία, τα αιμοφόρα αγγεία και τα νεύρα τους. Αντίθετα όμως με τους όρχεις, οι ωοθήκες δεν μεταφέρονται διαμέσου του βουβωνικού πόρου στο περίνεο αλλά η κάθοδός τους σταματά πριν το έσω βουβωνικό στόμιο και λαμβάνουν τη θέση τους. Όπως ήδη αναφέρθηκε, οι ωοθήκες βρίσκονται στο αναπαραγωγικό σύστημα της γυναίκας και συγκεκριμένα στην ελάχιστονα πύελο ή αλλιώς μικρή λεκάνη αριστερά και δεξιά στη μήτρα. Αναλυτικότερα, εντοπίζονται πίσω από τις σύστοιχες σάλπιγγες και κρέμονται με το μεσσωθήκιο από το πίσω πέταλο του πλατέως συνδέσμου. Σχηματικά παρομοιάζονται με ένα μεγάλο αμύγδαλο βάρους 14gr, πάχους 1cm, μήκους 4cm και πλάτους 2cm και παρότι ανήκουν στα ευκίνητα όργανα συνδέονται με άλλα γειτονικά όργανα με τη βοήθεια συνδέσμων όπως ο κρεμαστήρας σύνδεσμος. Από την άλλη εξωτερικά, η έσω επιφάνεια έρχεται σε επαφή με το κώδωνα της σάλπιγγας και η έξω επιφάνεια τους με το πλάγιο τοίχωμα της λεκάνης. [1,2]

1.1.1 Αγγείωση Ωοθηκών

Η βασική αρτηρία της πυέλου αλλά και του περινέου είναι για κάθε πλευρά η έσω λαγόνια αρτηρία. Ο ρόλος της, πέρα από την αιμάτωση στα πιο πολλά πυελικά σπλάχνα, στα τοιχώματα και στο έδαφος της πυέλου και στα περινεϊκά μορφώματα, είναι να παρέχει κλάδους που λειτουργούν μαζί με τα νεύρα στη γλουτιαία χώρα. Ωστόσο υπάρχουν κι άλλες αρτηρίες, όπως η μέση ιερή αρτηρία και στις γυναίκες, η ωοθηκική, οι οποίες συμβάλλουν στην αιμάτωση των πυελικών μορφωμάτων. [1]

1.2 Φυσιολογία

Τα βασικά όργανα αναπαραγωγής λέγονται γονάδες και στις γυναίκες είναι οι ωothήκες. Οι γονάδες έχουν διπλή λειτουργία, να παράγουν τους γαμέτες, οι οποίοι είναι τα ωάρια για τις γυναίκες και η διαδικασία λέγεται γαμετογένεση και να εκκρίνουν στεροειδείς ορμόνες ή ορμόνες του φύλου, όπως η προγεστερόνη και η οιστραδιόλη. Η οιστραδιόλη είναι η κύρια θηλυκή γεννητική ορμόνη που παράγεται στις ωothήκες με αρκετά συγκεκριμένη δράση στο αναπαραγωγικό γυναικείο σύστημα. Για να παραχθεί, τα ενδοκρινή κύτταρα των ωοθηκών που έχουν μεγάλη συγκέντρωση αρωματάσης, έχουν την ικανότητα να μετατρέπουν τα ανδρογόνα σε οιστραδιόλη. Είναι άξιο να αναφερθεί, επίσης, ότι από τις ωothήκες εκκρίνεται και μικρή ποσότητα τεστοστερόνης, όπως άλλωστε και από τους όρχεις εκκρίνεται οιστραδιόλη. Επιπλέον, οι στεροειδείς ορμόνες μετά την έκκρισή τους από τα επινεφρίδια και τις γονάδες, έχουν την ικανότητα να αλληλομετατραπούν είτε στο αίμα είτε εντός κάποιου οργάνου. Επομένως οι βασικές αρσενικές και θηλυκές γεννητικές ορμόνες δεν ταυτίζονται με το φύλο, αλλά η συγκέντρωσή τους είναι διαφορετική και με καθοριστικό ρόλο.

Όλες αυτές οι ορμόνες έχουν σχεδόν ίδια δράση. Αρχικά προσδένονται σε ενδοκυτταρικούς υποδοχείς, όπου το σύμπλεγμα υποδοχέα-ορμόνης που προκύπτει ενώνεται με το γενετικό υλικό που βρίσκεται στον πυρήνα και λειτουργεί ως μεταγραφικός παράγοντας με σκοπό τη μεταβολή του ρυθμού σχηματισμού του mRNA. Επομένως, αλλάζει ο ρυθμός σύνθεσης των πρωτεϊνών που κωδικοποιήθηκαν από τα μεταγραφόμενα γονίδια. Η επερχόμενη μείωση αλλά και αύξηση της συγκέντρωσης αυτών των πρωτεϊνών εντός των στοχοθετημένων

κυττάρων ή της κυτταρικής έκκρισης τους αποτελεί την απόκριση των κυττάρων στις στεροειδείς ορμόνες.

Πιο συγκεκριμένα, στις γυναίκες, η λειτουργία αναπαραγωγής ελέγχεται από τις αλληλεπιδράσεις του συστήματος υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες και από μια σειρά ορμονών που συνδέονται μεταξύ τους. Η πρώτη ορμόνη είναι η GnRH (γοναδοεκλυτίνη), η οποία ανήκει στις ορμόνες της υπόφυσης και εκκρίνεται από νευροενδοκρινή κύτταρα, καταλήγοντας στη πρόσθια υπόφυση διαμέσων των υποθαλαμοϋποφυσιακών πυλαίων αιμοφόρων αγγείων. Αυτός είναι και ο λόγος που ο εγκέφαλος θεωρητικά είναι ο βασικός ελεγκτής της λειτουργίας της αναπαραγωγής. Για να εκκριθεί η γοναδοεκλυτίνη θα πρέπει να διεγερθεί από δυναμικά ενέργειας στα γοναδοεκλυτινικά παραγωγικά υποθαλαμικά νευροενδοκρινή κύτταρα. Η παραγωγή των δυναμικών ενέργειας πραγματοποιείται διακοπτόμενα όπου στις παύσεις αυτές δεν παράγεται καμία έκκριση. Λειτουργικά, αυτό είναι σημαντικό γιατί τα κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης, που εκκρίνουν γοναδοτροπίνες, δεν ανταποκρίνονται στην γοναδοεκλυτίνη, όταν η συγκέντρωσή της στο πλάσμα είναι μακροχρόνια υψηλή.

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η γοναδοεκλυτίνη διεγείρει την απελευθέρωση γοναδοτροπινών της υπόφυσης. Οι γοναδοτροπίνες αυτές είναι η ωχρινοτροπίνη (LH) και η θυλακιοτροπίνη (FSH), οι οποίες παράγονται από συγκεκριμένο είδος κυττάρων της υπόφυσης και πήραν το όνομά τους από την επίδρασή τους στα όργανα γυναικείας αναπαραγωγής. Η LH και η FSH δρουν μαζί στις γονάδες και προξενούν τη γαμετογένεση και την έκκριση των ορμονών που αφορούν το φύλο. Στη συνέχεια, οι φυλετικές ορμόνες έχουν πολλές επιδράσεις σε ολόκληρο το αναπαραγωγικό σύστημα, ακόμα και στις γονάδες και σε άλλα σημεία του σώματος. Επίσης, οι στεροειδείς ορμόνες επιδρούν ανατροφοδοτικά στην έκκριση της FSH, της LH και της GnRH. Η ανασταλτίνη ή ινχιμπίνη, μια γοναδιακή ορμονοπρωτεΐνη, εξασκεί και αυτή επίδραση ανατροφοδοτικού χαρακτήρα στην πρόσθια υπόφυση. Αυτό σημαίνει ότι κάθε μέρος της ορμονικής αλληλουχίας είναι σημαντικό και απαραίτητο για τη σωστή λειτουργία του συστήματος, μιας και η δυσλειτουργία είτε της υπόφυσης είτε του υποθαλάμου είτε και των δύο ταυτόχρονα, θα προκαλέσει μη έκκριση των ορμονών του φύλου και της γαμετογένεσης, όμοια με τη περίπτωση που υπήρχε βλάβη στις γονάδες. [3]

1.2.1 Εμμηνορυσιακός Κύκλος

Όπως ήδη παρουσιάστηκε και παραπάνω, οι ωοθήκες έχουν διπλό ρόλο, την παραγωγή γαμετών και την έκκριση ορμονών φύλου (προγεστερόνη, οιστρογόνα και ανασταλτίνη). Επιπλέον οι ωοθήκες μπορούν και παράγουν ακόμα δύο ορμόνες, την ακτιβίνη και την ρηλαξίνη, οι οποίες δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς ακόμα. Πριν ξεκινήσει η ωορρηξία, οι ενδοκρινείς λειτουργίες και η γαμετογένεση πραγματοποιούνται στο ίδιο σημείο ανατομικά, που ονομάζεται ωοθηλάκιο. Το ωοθηλάκιο μετά την ωορρηξία μετατρέπεται σε ωχρό σωματίο, μιας και δεν έχει ωάριο αλλά μόνο ενδοκρινή λειτουργία. Επομένως ο κύκλος της γυναίκας χωρίζεται σε δύο βασικές φάσεις, την ωοθυλακική φάση και την ωχρινική, οι οποίες κατ' αντιστοιχία ανήκουν στη παραγωγική φάση και στην εκκριτική φάση του ενδομητρίου. Η ωοθυλακική φάση αρχίζει την πρώτη μέρα της έμμηνο ρύσης και ολοκληρώνεται μετά την ωοθυλακιωρρηξία. Αρχικά γίνεται επιλογή του ωοθυλακίου με αποτέλεσμα να αυξάνεται η FSH, εξαιτίας της αρνητικής δράσης που έχει ο αυξημένος αριθμός των οιστρογόνων. Αυτό σημαίνει ότι το επιλεγμένο ωοθυλάκιο έχει τη μεγαλύτερη δυνατή ευαισθησία στην FSH και είναι το μόνο που ξεκινά να αυξάνεται σε μέγεθος. Ταυτόχρονα, ξεκινά η αύξηση των επιπέδων των οιστρογόνων λόγω της συνεχούς μεγάλης παραγωγής τους από το ωοθυλάκιο. Η αύξηση αυτή έχει ανασταλτικό χαρακτήρα στη GnRH, τη LH και την FSH. Όταν, όμως, τα οιστρογόνα ξεπεράσουν το κατώφλι, παρατηρείται θετική δράση στον υποθάλαμο και την υπόφυση, παρατηρώντας μια μικρή και απότομη αύξηση στην FSH, γιατί η ινχιμπίνη έχει ανασταλτική δράση στην έκκρισή της. Η αύξηση τόσο της FSH και της LH έχει σαν αποτέλεσμα να εισχωρήσει το ωάριο στη δεύτερη μειωτική πρόφαση και να αποκολληθεί από το σύμπλεγμα των κοκκωδών κυττάρων. Επομένως, περίπου την 13η-14η μέρα του κύκλου και 12 ώρες μετά την μεγαλύτερη τιμή που μπορεί να λάβει η LH πραγματοποιείται η ωοθυλακιωρρηξία. Στη συνέχεια ότι έχει απομείνει από το ωοθυλάκιο μετατρέπεται σε ωχρό σωματίο, παράγοντας υψηλές ποσότητες προγεστερόνης. Στη περίπτωση που δεν γίνει εμφύτευση, το ωχρό σωματίο μαζί με το ενδομήτριο αποπίπτει και αρχίζει νέος κύκλος.

Κατά την ωχρινική φάση, το ενδομήτριο έχει το μεγαλύτερο δυνατό πάχος του, όπου υπό την επίδραση της προγεστερόνης, γίνεται παραγωγή μεγάλων ποσοστών θρεπτικών συστατικών, τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφύτευση και θρέψη του ωαρίου που έχει γονιμοποιηθεί. Επιπλέον γίνεται αναστολή της σύσπασης των λείων μυϊκών κυττάρων του μυομητρίου με σκοπό να διευκολυνθεί η εμφύτευση του εμβρύου. Από την άλλη αν δεν

προκύπτει εγκυμοσύνη, το ωχρό σωματίο παύει να παράγει στεροειδείς ορμόνες και πεθαίνει, με αποτέλεσμα την αρχή νέου εμμηνορυσιακού κύκλου. [3]

1.3 Νοσήματα Ωοθηκών

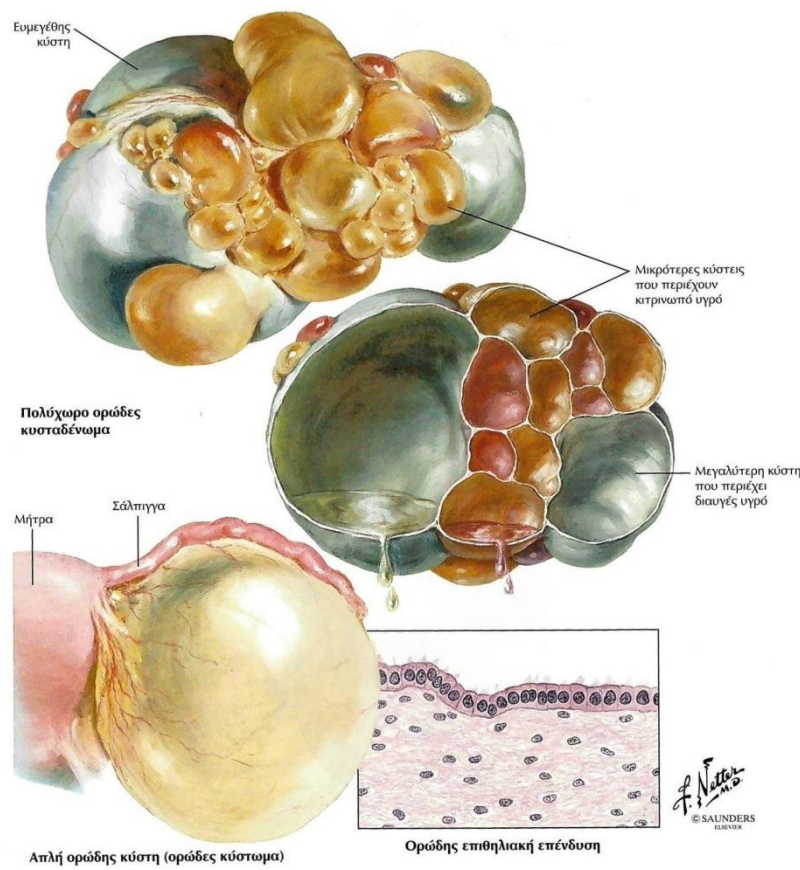
Οι όγκοι των ωοθηκών ανήκουν στις πιο σοβαρές οργανικές παθήσεις, οι οποίες ακολουθούνται από ενδοκρινολογικές της ίδιας περιοχής. Γενικά υπάρχουν περισσότεροι από 25 τύποι όγκων, οι οποίοι χωρίζονται σε αρκετούς υπότυπους. Οι κύριες ομάδες ταξινόμησης είναι:

- Όγκοι γεννητικού επιθηλίου (π.χ. βλεννώδεις ή ορώδεις κυσταδένωμα ή καρκίνωμα)
- Όγκοι γεννητικών κυττάρων (π.χ. τεράτωμα, χοριοκαρκίνωμα, δυσγερίνωμα)
- Όγκοι στρώματος (π.χ. κοκκιοκυτταρικοί όγκοι, θήκωμα, όγκοι κυττάρων Sertoli-Leydig)
- Καλοήθεις όγκοι κυττάρων πύλης (αποτελούνται και από κύτταρα Leydig)

Ο συχνότερος όγκος είναι το ορώδες κυσταδενοκαρκίνωμα και παρατηρείται στο 1% των γυναικών κυρίως σε μεγαλύτερες ηλικίες. Το καρκίνωμα αυτό δεν πραγματοποιεί έκκριση ορμονών και η συμπτωματολογία του είναι συνήθως άλγος και κοιλιακή διάταση μόνο σε περιπτώσεις αύξησης μεγέθους. Η επέκτασή του πραγματοποιείται άμεσα μέσω των λεμφαγγείων και με περιτοναϊκή διασπορά. Επιπλέον η πρόγνωση είναι χαμηλή με συνολικά πενταετή επιβίωση στο 35%.

Αναλυτικότερα, το κυσταδένωμα περιλαμβάνεται σε ομάδα συχνών καλοήθων ωοθηκικών νεοπλασμάτων. Οι ορώδεις κύστες περιλαμβάνουν επιθηλιακό και συνδετικό ιστό με ποικιλομορφία των επιμέρους στοιχείων. Το ορώδες κύστωμα είναι μονόχωρη κύστη επενδεδυμένη από κυβοειδές στρώμα ορώδους επιθηλίου. Πιο συχνά τη βρίσκουμε μονόπλευρη με ομαλότητα στην επιφάνειά της και χροιά λευκόφαιη με υγρό διαυγές και ορώδες. Το ορώδες κυσταδένωμα, από την άλλη, είναι πολύχωρη ή μονόχωρη ορώδης κύστη των ωοθηκών με επιθηλιακές και αδενοειδείς εστίες στα τοιχώματά της. Οι βλάβες αυτές, είναι πολύ συχνά αμφοτερόπλευρες και περιλαμβάνουν πολλαπλές κύστες διαφόρων μεγεθών. Από ιστολογικής άποψης, το τοίχωμα έχει επένδυση από μονήρες στρώμα χαμηλού κυλινδρικού κροσσώτου επιθηλίου ή κυβοειδούς επιθηλίου. Επιπρόσθετα, το ορώδες θηλώδες κυσταδένωμα είναι κύστη ορώδης, είτε πολύχωρη είτε αμφοτερόπλευρη με χαρακτηριστικό την ενδοκυστική ή εξωκυστική αδενωματοώδη ή θηλώδη ανάπτυξη. Αυξημένη τάση υπερπλασίας προκύπτει από αυτή την ανάπτυξη. Κάποιες αλλοιώσεις

επεκτείνονται με αργό ρυθμό προς τη περιτοναϊκή κοιλότητα και μετά από χειρουργική αφαίρεση υποτροπιάζουν, επομένως ανήκουν στη κατηγορία των οριακών όγκων κακοήθειας. Η συνηθέστερη περίοδος που τις παρατηρούμε είναι περίπου 20-50 ετών, δηλαδή στην αναπαραγωγική ηλικία. (βλέπε Εικόνα 5)



Εικόνα 5-Ορώδες κύστωμα & ορώδες κυσταδένωμα[3]

Από την άλλη το βλεννώδες κυσταδένωμα είναι νεόπλασμα κυστικό και ωοθηκικό, επενδεδυμένο από βλεννοπαράγωγο επιθήλιο. Από τυπικής άποψης έχουν ομαλή επιφάνεια και είναι μονόχωρα και αποτελούνται από πολλά διατεταμένα λοβία και μπορούν να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής περιόδου. Υπάρχει ποικιλία σε μέγεθος, ενώ μερικά μπορεί να γίνουν τόσο μεγάλα που διαστέλλουν τη κοιλία. Επίσης, καλοήθεις παραλλαγές αυτών των κυσταδενομμάτων, μικροσκοπικά, παρουσιάζουν κάψα στο συνδετικό ιστό και διαφραγμάτια διαχωριζόμενα, τα οποία επενδύονται από στρώμα μονήρες ψηλών κυλινδρικών κυττάρων με ομοιομορφία στους κύριους πυρήνες και διαύγεια στο κυτταρόπλασμα. Οι πιο επιθετικές οριακά κακοήθεις αλλοιώσεις χαρακτηρίζονται από θηλώδεις συμφύσεις εντός της κύστης. Επιπρόσθετα, τα περιτοναϊκά ψευδομυξώματα

προκαλούνται συχνά από βλεννώδεις ωοθηκικές αλλοιώσεις ή πρωτοπαθείς βλεννώδεις όγκους της σκωληκοειδούς απόφυσης. Το ψευδοβλεννογόνιο επιθήλιο κατακρατείται στη περιτοναϊκή κοιλότητα, οδηγώντας σε προοδευτική κοιλιακή διάταση, αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης και διαταραχή της ουροδόχου κύστεως και του παχέος εντέρου.

Παράλληλα, η δερματοειδής κύστη ή καλοήθες τεράτωμα των ωοθηκών είναι σύννηθες κυστικό καλοήθες νεόπλασμα προερχόμενο από βλαστικά κύτταρα και περιέχει διαφοροποιημένα στοιχεία τριών βλαστικών δερμάτων. Μερικές φορές οι όγκοι αυτοί είναι αμφοτερόπλευροι και έχουν ποικιλία στο μέγεθος, είναι ωοειδείς με μεγάλο βάρος, λευκόφαιη ή κιτρινωπή επιφάνεια, ομαλή με ποικιλία συνδυασμών μυξωματώδους σημγηματογόνου υλικού και τρίχες. Από ιστολογική άποψη, το τοίχωμα έχει επένδυση από πλακώδες επιθήλιο και τα συστατικά στοιχεία του αφορούν καλά διαφοροποιημένους ιστούς ενδοδέρματος, μεσοδέρματος και εξωδέρματος. Κακοήθεις μεταστάσεις σε επιδερμοειδές καρκίνωμα εμφανίζονται περίπου στο 2% των περιπτώσεων. Το συμπαγές εμβρυϊκό τεράτωμα είναι ένα σπάνιο κακοήθες νεόπλασμα παρατηρούμενο σε νεαρές γυναίκες. Κατά την εξέταση σε εγκάρσια τομή, τα κακοήθη τερατώματα παρουσιάζουν εμφάνιση ρακώδη και περιέχουν νεκρωτικές εστίες, αιμορραγικές και κυστικού εκφυλισμού. Μικροσκοπικά, οι υψηλά διαφοροποιημένες περιοχές συνυπάρχουν με φτωχά διαφοροποιημένα στοιχεία που χαρακτηρίζονται από αδιαφοροποίητα, εμβρυϊκά, καρκινωματώδη ή σαρκωματώδη στοιχεία.

Προχωρώντας, ο κοκκιοκυτταρικός όγκος είναι καλόηθες και πιο σπάνια κακόηθες νεόπλασμα, το οποίο αποτελείται από κύτταρα με αρχιτεκτονικό πρότυπο και χαρακτηριστικά κοκκιοκυττάρων του γραφιανού ωοθηλακίου. Επιπλέον, αναγνωρίζονται και μικρές δομές αδενοειδείς που θυμίζουν μη ώριμα ωοθηλάκια, τα οποία καλούνται σωμάτια Call-Exner. Συνήθως μακροσκοπικά οι όγκοι είναι μονόπλευροι με σύσταση μαλθακή και χροιά κιτρινωπή με συχνές κυστικές περιοχές. Αυτοί οι όγκοι που παράγουν ορμόνες εμφανίζονται σχεδόν εξίσου συχνά σε γυναίκες ενήλικες νεαρής ηλικίας και σε γυναίκες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση, ενώ πιο σπάνια εμφανίζονται σε θήλυ προ ήβης και προκαλούν πρόωμη ψεύτικη ήβη. Οι όγκοι των κυττάρων θήκης είναι καλοήθεις, μονόπλευροι, οιστρονοπαραγωγικοί όγκοι, οι οποίοι αποτελούνται από κύτταρα που μοιάζουν με αυτά της έσω θήκης. Βρίσκονται σε γυναίκες με εμμηνόπαυση και μετά από μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ενώ σπανιότερα εντοπίζονται σε νεαρές ενήλικες. Από ιστολογικής άποψης ο όγκος αποτελείται από εναλλασσόμενα ταινιοειδή συσσωματώματα επιμηκών στρωματικών κυττάρων με πυρήνα ωοειδή και κυτταρόπλασμα κενοτοπιώδες που

περιέχει λίπος (χαρακτηριστικό των κυττάρων θήκης), τα οποία διαχωρίζονται από ζώνες κολλαγόνου.

Είναι χρήσιμο να αναφερθεί και το αρρενοβλάστωμα ή όγκοι κυττάρων Sertoli-Leydig, το οποίο είναι αποτελούμενο από κύτταρα με χαρακτηριστικό την ορχική διαφοροποίηση σε γονάδες που είναι προς ανάπτυξη. Οι περισσότεροι όγκοι εντοπίζονται σε γυναίκες νεαρής μέχρι μέσης ηλικίας και το 25% εξ' αυτών είναι κακοήθεις. Αυτοί οι όγκοι περιβάλλονται από κάψα, είναι συμπαγείς, λοβωτοί, ομαλοί και μονόπλευροι. Ιστολογικά διαπιστώνονται διαφορετικά αρχιτεκτονικά πρότυπα, εκ των οποίων συμπεριλαμβάνονται και οι σχηματισμοί αδενίων ή σωλήνων εκ κυλινδρικών και κυβοειδών κυττάρων (Sertoli κύτταρα), περιοχές με πολυγωνικά μεγάλα διάμεσα κύτταρα ή κύτταρα Leydig και σε κάποιες περιοχές αδιαφοροποίητες εντοπίζονται επιθηλιοειδή ή ατρακτοειδή κύτταρα. Μακροσκοπικά σε διατομή εγκάρσια έχουν κιτρινόφαιη χροιά και πολλές νεκρωτικές εστίες, αιμορραγικές και κυστικής εκφύλισης. Ενδεχομένως, οι όγκοι του επινεφριδιακού, επικουρικού ιστού προέρχονται από ιστό έκτοπο επινεφριδιακό που εντοπίζεται στις ωοθήκες. Είναι σπάνιοι και είναι αποτελούμενοι από πολυγωνικά μεγάλα κύτταρα με κεντρικό πυρήνα και διαύγεια στο κυτταρόπλασμα, ενώ οι κυτταρικοί όγκοι Leydig είναι σπάνια νεοπλάσματα προερχόμενα από κύτταρα της πύλης των ωοθηκών. Η σχετιζόμενη με αυτά τα νεοπλάσματα αρρενοποίηση έχει χαρακτηριστική υπερτροφία κλειτορίδας, ακμή, αυξημένη μυϊκή μάζα και υπερτρίχωση.

Ένας άλλος όγκος είναι το δυσγερμίνωμα, ο οποίος είναι κακοήθης μονόπλευρος επιθηλιακός ανάλογος του σεμινωμάτων των όρχεων. Είναι πιθανό να συσχετιστεί με ψευδοερμαφροδιτισμό ή γοναδική δυσγενεσία. Η πλειοψηφία αυτών των όγκων εντοπίζεται σε νεαρή ηλικία ενήλικων γυναικών. Είναι συμπαγής όγκος διαφορετικών μεγεθών αποτελούμενο από αθροίσεις ή ταινίες πολυγωνικών ή στρογγυλών κυττάρων με ομοιόμορφους στρογγυλούς και κεντρικούς πυρήνες με άφθονες μιτώσεις και εμφανή πυρήνια, ενώ συχνά παρατηρείται και από λεμφοκύτταρα διήθηση του στρώματος. Αν και τα δυσγερμινώματα θεωρούνται κακοήθη και έχουν ακτινολογική ευαισθησία, εμφανίζουν ποικιλομορφία στο βαθμό επιθετικής βιολογικής συμπεριφοράς, σχετιζόμενοι με αύξηση και επέκταση πέραν της κάψας. Αντιθέτως, ο όγκος Brenner, ο οποίος είναι ένα καλοήθες, σπάνιο, μονόπλευρο ινοεπιθηλιακό νεόπλασμα αποτελούμενο από πολυεδρικές αθροίσεις των κυττάρων, θυμίζει τα κύτταρα του μεταβατικού επιθηλίου περιβαλλόμενα από συνδετικό ιστό της ουροδόχου κύστης. Όσο αφορά τη μικροσκοπική εικόνα, οι αθροίσεις αυτές

παρομοιάζονται με εικόνα πλακόστρωτου, ενώ είναι πιθανό να παρατηρηθούν μονήρεις ή πολλαπλές μικρές κύστες μετά το πέρας των 40 ετών ή μετά από εμμηνόπαυση.

Άλλοι όγκοι του στρώματος είναι τα ινώματα ωοθηκών, οι οποίοι ανήκουν στους καλοήθεις όγκους με μικρές έμμισχες επιφανειακές αλλοιώσεις ή ευμεγέθη πυελική μάζα. Η ανάπτυξή τους είναι συνήθως μονόπλευρη, παρά το γεγονός πως η μια ωοθήκη πιθανόν να εμφανίσει πολλαπλούς όγκους. Τα πιο πολλά ινώματα εντοπίζονται σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, αλλά πιθανότατα να εντοπιστούν και σε άλλες ηλικίες. Επιπλέον σχετίζονται συχνά με το σύνδρομο Meigs, το οποίο έχει χαρακτηριστικά υδροθώρακα και ασκίτη. Γενικά τα ινώματα έχουν κάψα, συμπαγή σύσταση και λευκόφαιη ως ωοειδή χροιά, ενώ αποτελούνται από πυκνές λευκωπές δέσμες συνδετικού ιστού. Σε πιο μεγάλα νεοπλάσματα εντοπίζονται περιοχές εκφύλισης κύστεων και αιμορραγίας. Από μικροσκοπική σκοπιά, οι όγκοι αυτοί αποτελούνται από κύτταρα στροβιλοειδώς ατρακτοειδή διαπλεκόμενα με μικρούς ομοιόμορφους πυρήνες. Η εξαίρεση του όγκου της πυέλου έχει σαν χαρακτηριστικό αποτέλεσμα την αφαίρεση του ασκίτη και του υδροθώρακα. Από την άλλη το ινοσάρκωμα των ωοθηκών θεωρείται σπάνιο νεόπλασμα, αποτελούμενο με ατρακτοειδή κύτταρα ακανόνιστων υπερχρωματικών πυρήνων και η επέκτασή τους μπορεί να γίνει με άμεση διήθηση των γύρω οργάνων ή διαμέσων αγγείων.

Είναι επίσης χρήσιμο να τονιστεί ότι τα ωοθηκικά καρκινώματα μπορεί να είναι είτε πρωτοπαθή είτε δευτεροπαθή ή μεταστατικά. Τα πρωτοπαθή μπορεί να είναι κυστικά ή συμπαγή. Ο τρίτος κατά σειρά σε συχνότητα κακοήθης όγκος του αναπαραγωγικού συστήματος των γυναικών είναι το καρκίνωμα των ωοθηκών, το οποίο ακολουθεί τους καρκίνους της μήτρας και του τραχήλου και παρατηρείται σε ασθενείς σε ηλικία 40-60 ετών και στη πλειοψηφία τους είναι ορώδη θηλώδη αδενοκαρκινώματα. Σπανιότερο είναι το βλεννώδες κυσταδενοκαρκίνωμα και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι οι κύστες που είναι βλεννώδεις δεν είναι τόσο πιθανό να παρουσιάζουν κακοήθεια συγκριτικά με θηλώδεις αλλοιώσεις. Τα περισσότερα εξ' αυτών καρκινώματα των ωοθηκών έχουν σχετικά μεγάλο μέγεθος κατά το στάδιο της διάγνωσης. Από ιστολογική πλευρά, αυτό που παρατηρείται είναι αθροίσεις συμπαγείς νεοπλασματικών κυττάρων με έντονη πυρηνική ατυπία. Ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο, το ένα τρίτο μέχρι και το μισό των περιπτώσεων παρουσιάζει αμφοτερόπλευρη προσβολή των ωοθηκών. Συγκριτικά με τα ψευδοβλεννώδη κυσταδενοκαρκινώματα είναι πιθανότερο τα ορώδη θηλώδη να είναι αμφοτερόπλευρα.

Τέλος το επιδερμοειδές καρκίνωμα είναι πιθανό να έχει ανάπτυξη σε έδαφος δερμοειδούς κύστης.

Επιπρόσθετα, τα συμπαγή πρωτοπαθή ωοθηκικά καρκινώματα χαρακτηρίζονται ως αταξινόμητα ή αδιαφοροποίητα και με βάση τη διάταξη και το πρότυπο του συνδετικού ιστού και των επιθηλιακών στοιχείων χωρίζονται σε έξι τύπους:

- Μυελοειδές καρκίνωμα
- Σκιρρώδες καρκίνωμα
- Κυψελιδικό καρκίνωμα
- Συμπαγές αδenoκαρκίνωμα
- Πλεξοειδές καρκίνωμα
- Καρκίνωμα με πλακώδη μετάπλαση ή αδenoακάνθωμα

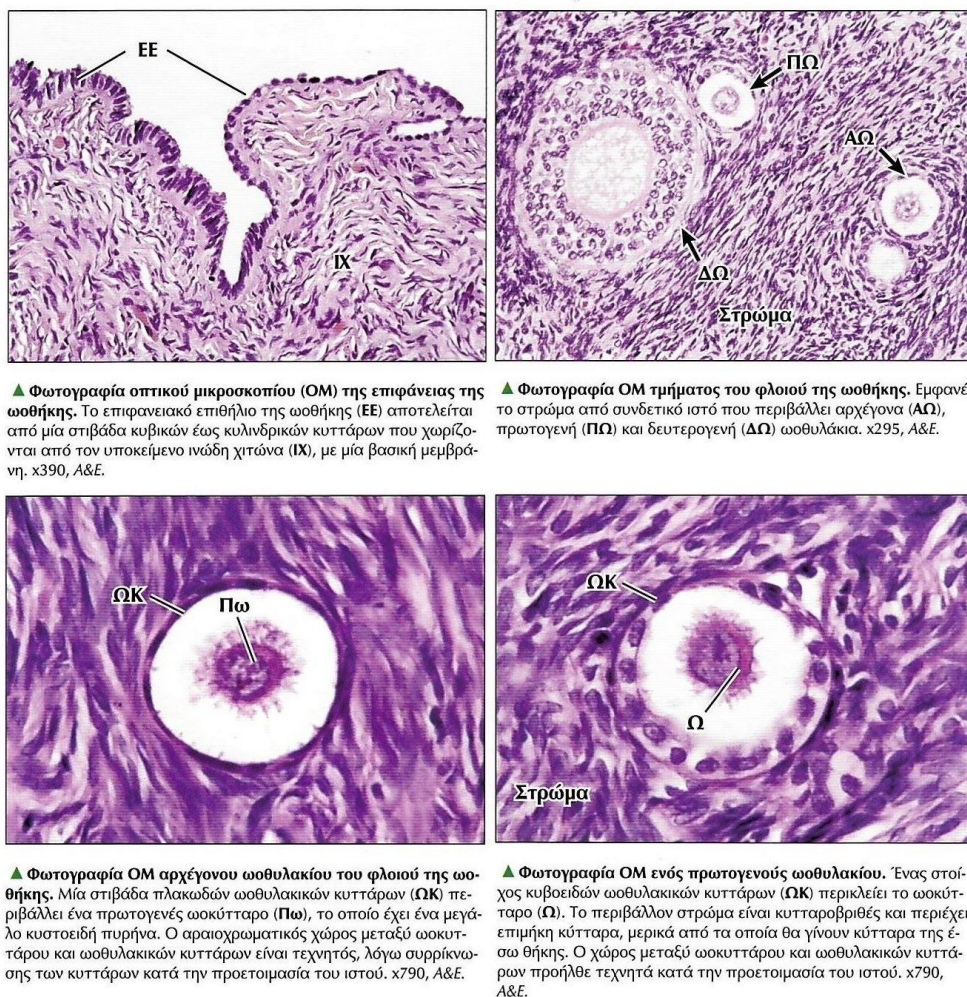
Η επέκταση του καρκινώματος των ωοθηκών γίνεται με πολλούς τρόπους, συμπεριλαμβανομένης και της τοπικής διήθησης των διαφόρων εξαρτηματικών δομών. Επίσης παρατηρείται και μεταστατική επέκταση διαμέσου του οπισθοπεριτοναίου στην αντίπλευρη ωοθήκη, λεμφική προς άλλα όργανα της πυέλου και τους λεμφαδένες, εμφύτευση περιτόναιου και επέκταση σε όργανα που είναι απομακρυσμένα αιματογενώς ή λεμφογενώς. Σημαντικό για τη πρόγνωση είναι ο ιστολογικός τύπος και η έκταση διήθησης κατά τη διάγνωση. Εξίσου σημαντικό είναι και το γεγονός ότι η ωοθήκη είναι συχνό μεταστατικό καρκίνωμα από άλλες πρωτοπαθείς εστίες, όπως μαστός, στομάχι, πνεύμονες, πάγκρεας, παχύ έντερο, μήτρα, σάλπιγγες, ουροδόχος κύστη, ήπαρ και η άλλη ωοθήκη και παρατηρείται πιο συχνά στη τέταρτη και έκτη δεκαετία ζωής με συχνό εύρημα τον ασκίτη. Το 75% των περιπτώσεων παρουσιάζει αμφοτερόπλευρη συμμετοχή και ποικιλία στο μέγεθος των αλλοιώσεων, από μικρές ως και ευμεγέθεις. Η επιφάνεια της διατομής είναι πιθανό να είναι ομοιόμορφη και συμπαγής ή δικτυωτή και κυστική, ανάλογα με την αιμορραγική έκταση και τη νέκρωση που υπάρχει. Υπάρχει πιθανότητα να ανευρίσκονται και εστίες στην κοιλιά, ενώ τα χαρακτηριστικά της ιστολογίας μπορεί να σχετίζονται με πρωτοπαθή εστία. Δευτεροπαθές ωοθηκικό καρκίνωμα είναι ο όγκος Krukenberg με χαρακτηριστικό γνώρισμα τη παρουσία κυττάρων δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου, όπου ο πυρήνας παρεκτοπίζεται στη μία άκρη του κυττάρου από το κυτταροπλασματικό περιεχόμενο, είναι επίπεδος και προσδίδεται όψη διαυγούς κυτταροπλάσματος και διατείνει

το κύτταρο. Πρωτοπαθής καρκίνος του στομάχου αποτελεί τη κύρια πρωτοπαθή εστία του όγκου Krukenberg με γενικά πτωχή πρόγνωση στο δευτεροπαθές αυτό καρκίνωμα.[3]

1.4 Ιστολογία Ωοθηκών

1.4.1 Ιστολογία Φλοιού Ωοθήκης

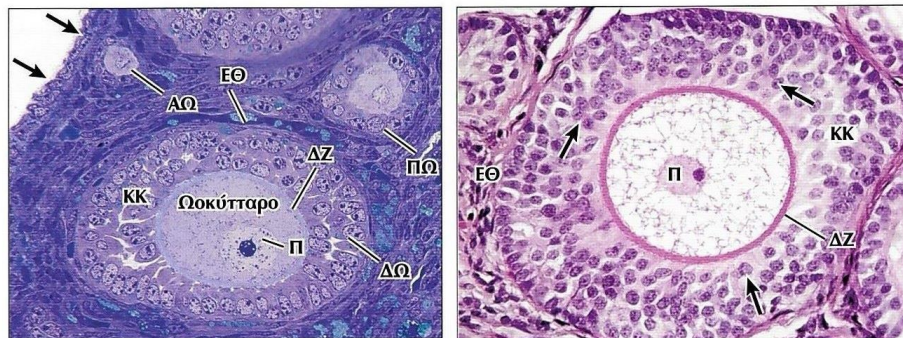
Όπως ήδη αναφέρθηκε τα ωοθηλάκια αποτελούνται από ωοκύτταρα τα οποία περιβάλλονται από μια στιβάδα ωοθυλακικών επιθηλιακών κυττάρων και η ανάπτυξή τους παρουσιάζει πολυπλοκότητα. Κατά τον ερχομό στη ζωή, όλα τα ωογόνια αλλάζουν σε πρωτογενή ωοκύτταρα, τα οποία βρίσκονται στη πρόφαση της πρώτης μειωτικής διαίρεσης. Στο φλοιό τα ωοθυλάκια μπορεί να είναι αρχέγονα ή ωριμάζοντα (είτε πρωτογενή είτε δευτερογενή ωοθυλάκια) και ώριμα ή Γραφειανά. (βλέπε Εικόνα 6) [4]



Εικόνα 6-Ιστολογία του φλοιού της ωοθήκης [4]

1.4.2 Ιστολογία αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων

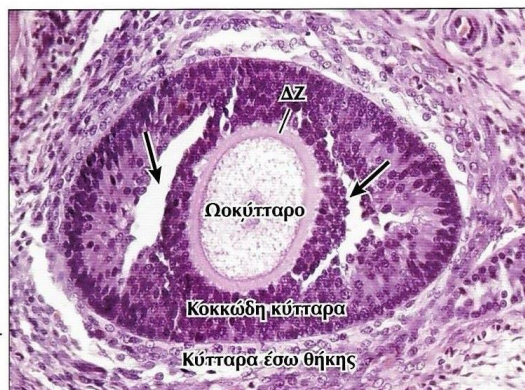
Στη διαδικασία της ωρίμανσης εμπλέκονται το περιβάλλον στρώμα και το επιθήλιο των ωοθυλακίων και υφίσταται τόσο υπερτροφία όσο και υπερπλασία. Από το σχηματισμό τους προκύπτει ένα πολύστιβο συμπαγές δευτερογενές ωοθυλάκιο στο οποίο, ενεργά μιτωτικά κοκκώδη κύτταρα καθίστανται πλακώδη σχηματίζοντας αρκετές ομόκεντρες στιβάδες πυκνών κυττάρων. Όταν το προς ανάπτυξη ωοθυλάκιο φτάσει σε διάμετρο 200μm, οι χώροι αυτοί ενώνονται και συσσωρεύουν πιο πολύ υγρό με σκοπό να σχηματίσουν μια ενιαία κοιλότητα που λέγεται ωοθυλακικό άντρο. Το υγρό εντός του άντρου είναι διαυγές και ιξώδες (ωοθυλακικό υγρό) και είναι πλούσιο σε αυξητικούς παράγοντες, στεροειδείς ορμόνες και υαλουρονικό οξύ, τα οποία παράγονται από τα κοκκώδη κύτταρα. Τα κύτταρα της έσω θήκης γίνονται κενотоπιώδη και εκκρίνουν στεροειδή ανδροστενδιόνη, από την οποία παράγονται τα οιστρογόνα με τη βοήθεια των κοκκωδών κυττάρων. Επιπλέον γίνεται σχηματισμός μιας εξωτερικής στιβάδας των κυττάρων της έσω θήκης, η οποία είναι συνεχής με τα κύτταρα του συνδετικού ιστού του στρώματος. (βλέπε Εικόνα 7)[4]



▲ Φωτογραφία ΟΜ του φλοιού της ωοθήκης μύς. Ακριβώς κάτω από το επιφανειακό επιθήλιο της ωοθήκης (βέλη) βρίσκονται τμήματα αρκετών ωοθυλακίων σε διαφορετικά στάδια ωρίμανσης, με ένα ωοκύτταρο σε κάθε ωοθυλάκιο. Φαίνονται ένα μικρό αρχέγονο ωοθυλάκιο (ΑΩ), ένα μεγαλύτερο πρωτογενές ωοθυλάκιο (ΠΩ) και ένα πολύστιβο δευτερογενές ωοθυλάκιο (ΔΩ). Τα κοκκώδη κύτταρα (ΚΚ) του δευτερογενούς ωοθυλακίου σχηματίζουν πολύστιβο επιθήλιο ενώ τα κύτταρα στα άλλα δύο ωοθυλάκια βρίσκονται σε μία στιβάδα. Το ωοκύτταρο στο δευτερογενές ωοθυλάκιο έχει έναν έκκεντρο ευχρωματικό πυρήνα (Π) με ένα ευδιάκριτο πυρηνίσκο. Μία λεπτή διαφανή ζώνη (ΔΖ) περιβάλλει την κυτταρική μεμβράνη του ωοκυττάρου. Τα κύτταρα της έσω θήκης (ΕΘ) με μικρά αραιοχρωματικά λιποσταγονίδια βρίσκονται στο περιβάλλον στρώμα πλησίον των ωοθυλακίων. x420, Μπλε της τολουιδίνης, Ημιλεπτή τομή πλαστικού.

▲ Φωτογραφία ΟΜ ενός δευτερογενούς ωοθυλακίου πριν να σχηματισθεί το άντρο. Ο ευχρωματικός πυρήνας (Π) του ωοκυττάρου έχει ένα μικρό εμφανή έκκεντρο πυρηνίσκο. Μία έντονα χρωματισμένη εωσινοφιλική διαφανή ζώνη (ΔΖ) περιβάλλει το ανοιχτόχρωμο κυστοειδές κυτταρόπλασμα. Αρκετές στιβάδες κοκκωδών κυττάρων (ΚΚ), κάποια από τα οποία υφίστανται μίτωση, (βέλη) φέρονται ομόκεντρα γύρω από το ωοκύτταρο. Το περιβάλλον στρώμα δείχνει μια πρώιμη (αρχόμενη) οργάνωση σε έσω θήκη (ΕΘ). x375, Α&Ε.

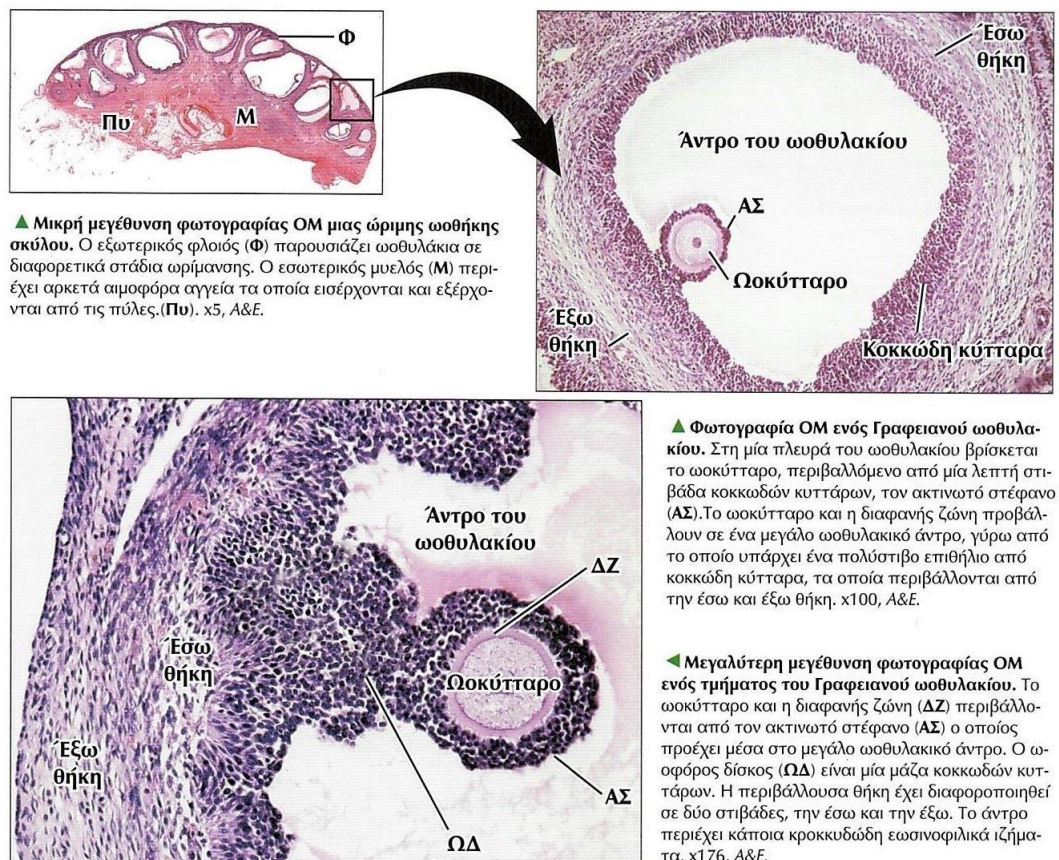
► Φωτογραφία ΟΜ ενός δευτερογενούς ωοθυλακίου στο τελικό στάδιο. Κοκκώδη κύτταρα περιβάλλουν το ωοκύτταρο και τη διαφανή του ζώνη (ΔΖ). Πλησίον της εξωτερικής στιβάδας των κοκκωδών κυττάρων βρίσκεται μία στιβάδα στρωματικών κυττάρων, τα κύτταρα της έσω θήκης. Αρκετοί ανώμαλοι χώροι μεταξύ των κυττάρων ή χώροι του άντρου (βέλη), βρίσκονται μεταξύ των κοκκωδών κυττάρων. Καθώς οι χώροι συσσωρεύουν υγρό, διευρύνονται, συρρέουν και σχηματίζουν μία κοιλότητα, το ωοθυλακικό άντρο. x270, Α&Ε.



Εικόνα 7-Ιστολογία των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων[4]

1.4.3 Ιστολογία ώριμων Γραφειανών ωοθυλακίων

Το τελικό στάδιο της ανάπτυξης των ωοθυλακίων αποτελεί το ώριμο Γραφειανό ή τριτογενές ωοθυλάκιο μετά από 12-14 ημέρες. Έχει διάμετρο 1,5-2,5cm και περιέχει το ωοκύτταρο, το οποίο είναι στο μέγιστο μέγεθός του (~150μm). Το πρωτογενές ωοκύτταρο εντοπίζεται σε έκκεντρα τοποθετημένη πάχυνση της στιβάδας των κοκκωδών κυττάρων, που καλείται ωοφόρος δίσκος και προέχει του άντρου. Όλο το εύρος του φλοιού καταλαμβάνεται από το προβάλλον ωοθυλάκιο και συνήθως προέχει πάνω από την επιφάνεια της ωοθήκης. Στο σημείο που εφάπτονται, ο ινώδης χιτώνας και η θήκη γίνονται πιο λεπτά στην επιφάνεια. Η διαφανής ζώνη και το ωοκύτταρο αποκολλώνται από το ωοθυλακικό τοίχωμα και κινούνται ελεύθερα μέσα στο υγρό του άντρου. Πριν την ωοθυλακιόρρηξη, το ωοκύτταρο υφίσταται μειωτική διαίρεση με σκοπό να σχηματίσει ένα δευτερογενές μεγάλο ωοκύτταρο και ένα πιο μικρό πολικό σωματίο που θα εκφυλιστεί. Το δευτερογενές ωοκύτταρο έχει απλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων και παραμένει μέχρι το στάδιο της μετάφασης της 2^{ης} μειωτικής διαίρεσης. (βλέπε Εικόνα 8)[4]



Εικόνα 8-Ιστολογία των ώριμων Γραφειανών ωοθυλακίων[4]

1.4.4 Ιστολογία άτρητων ωοθυλακίων και εμμηνοπαυσιακών ωοθηκών

Κατά τη φυσιολογική αναπαραγωγική περίοδο της γυναίκας, είναι ικανά να ωριμάσουν περίπου 400 ωοθυλάκια από τα 400.000 που είναι παρόντα κατά τη γέννηση. Από την εμβρυική περίοδο μέχρι και την εμμηνόπαυση τα ωοθυλάκια εκφυλίζονται είτε σαν αρχέγονα είτε μετέπειτα στα στάδια της ανάπτυξης τους. Τα υπολείμματα τους παραμένουν στις ωοθήκες ως άτρητα ωοθυλάκια. Η ατρησία ή αλλιώς η εκφύλιση των ωοθυλακίων παρουσιάζεται αρχικά στο ωοκύτταρο, το οποίο υφίσταται κυτταρική λύση και συρρικνώνεται. Στη συνέχεια γίνεται εκφύλιση των ωοθυλακικών κυττάρων. Οι ωοθήκες μετά την εμμηνόπαυση είναι πιο μικρές και έχουν όψη ρυτίδων με λίγα αραιά σκορπισμένα στο χώρο ωοθυλάκια μη εξελιγμένα και αρκετά υπολείμματα από ωχρά σωμάτια που έχουν μετατραπεί σε λευκά. Το πιο σύνηθες εύρημα μιας ωοθήκης που βρίσκεται στη φάση εμμηνόπαυσης είναι η παρουσία μεγάλων ανώμαλων κυστικών ωοθυλακίων που εμπεριέχεται υγρό.[4]

1.4.5 Ιστολογία ωαγωγών

Ένας ωαγωγός αποτελείται από εσωτερικό βλεννογόνο και εξωτερικό και μυϊκό ορογόνο. Ανάλογα με τη φάση του κύκλου μπορεί να προκύψουν αλλαγές τόσο στο ύψος του επιθηλίου όσο και στο σχετικό αριθμό των κυτταρικών τύπων σε τοπικό επίπεδο. Κατά τη παραγωγική φάση, τα επιθηλιακά κύτταρα είναι αρκετά κυλινδρικά και τα κροσσωτά υπερέχουν, ενώ κατά την εκκριτική φάση το επιθήλιο είναι κυλινδρικό ως κυβικό με μεγάλο αριθμό peg κυττάρων, τα οποία κάνουν σύνθεση και έκκριση γλυκοπρωτεϊνών, που δουλειά τους είναι η εξασφάλιση της θρέψης των ωοκυττάρων. Τέλος, όσο αφορά τον ορογόνο είναι ένας χαλαρός συνδετικός ιστός με εξωτερικό κάλυμμα μεσοθηλιακών κυττάρων που επικοινωνούν με το σπλαχνικό περιτόναιο, ενώ ο μυϊκός χιτώνας αποτελείται από δύο στιβάδες λείων μυϊκών ινών μη διαχωριζόμενες, εκ των οποίων η μία είναι έξω επιμήκη και η άλλη έσω κυκλωτερή.[4]

2. Καρκίνος

2.1 Εισαγωγή

Ο καρκίνος ανήκει στη κατηγορία των γενετικών νόσων, κατά την οποία τα φυσιολογικά κύτταρα μετατρέπονται σε κακοήγη, μια διαδικασία με πολλά στάδια γενετικών και επιγενετικών αλλαγών. Το DNA ή δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ κωδικοποιεί αμινοξέα που χρησιμεύουν στο σχηματισμό πρωτεϊνών. Οι μεταλλάξεις του DNA κάνουν τροποποίηση στη πρωτεϊνوسύνθεση, επιτρέποντας στα μετασχηματισμένα κύτταρα να αναπτύσσονται ασταμάτητα. Ο σχηματισμός κακοήθειας έχει άμεση σχέση με τα ογκογονίδια, την υπερέκφραση αυξητικών παραγόντων, τις αλλαγές στη κυτταρική μεμβράνη, τους ενδοκυττάριους μεταβιβαστές σημάτων που είναι ελαττωματικοί και άλλους παράγοντες. Αυτό το φαινόμενο ονομάστηκε πολυσταδιακή έννοια της καρκινογένεσης ή multihit concept of tumor development. Φυσικά, οι περισσότερες εξ' αυτών νεοπλασίες όπως ήδη αναφέρθηκε αφορούν γενετικές μεταλλάξεις, ωστόσο υπάρχουν περιπτώσεις όπου ορισμένα γονίδια, τα οποία είναι μεταλλαγμένα, να προκαλέσουν καρκινογένεση και να κληρονομούνται. Άλλος ένας τρόπος δημιουργίας καρκίνου, είναι πιθανό να προκαλέσει η διατροφή, η έκθεση του ασθενή σε ακτινοβολίες, χημικά ή ιούς, αλλά και η κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος.

Αναλυτικότερα, η διαδικασία των πολλαπλών σταδίων που πιθανόν να προκαλούν καρκινογένεση είναι:

1. Η ενεργοποίηση ή μετάλλαξη που πιθανόν να αφορά μη αναγκαστικούς παράγοντες της ανάπτυξης των κυττάρων και του πολλαπλασιασμού τους, ογκογονίδια, στάδια μεταβολισμού με πλεονεκτήματα, λειτουργίες κατασταλτικού γονιδίου μη δραστικές και αυτονομία στον έλεγχο μεταξύ κυττάρων.
2. Ο επιλεκτικός κλωνικός πολλαπλασιασμός συμβαίνει πάντα από ένα μόνο κύτταρο με ορισμένα καινούρια πλεονεκτήματα ανάπτυξης, τα οποία επιτρέπουν εμφάνιση περαιτέρω μεταλλάξεων.
3. Η επιλογή περαιτέρω χαρακτηριστικών κακοήθειας δίνουν τη δυνατότητα της εξέλιξης από τη φάση της καλοήθους υπερπλασίας σε μια νεοπλασματική αυτόνομη ανάπτυξη.

4. Οι κλωνικοί καρκίνοι προκύπτουν από μεταλλάξεις με ένα μωσαϊκό ποικίλλων γενετικών και λειτουργικών δραστηριοτήτων και είναι πιο αυτόνομοι και εξαρτώμενοι από τις ορμόνες και άλλους παράγοντες του ξενιστή.
5. Οι πρόσθετες αλλαγές διευκολύνουν την ικανότητα εισβολής και εξάρτησης με την εγκαθίδρυση μεμονωμένων ή ομάδων κυττάρων από απόσταση.

Αυτά τα στάδια δεν είναι δεδομένο ότι μπορεί να πραγματοποιούνται ξεχωριστά και καθένα από αυτά περιλαμβάνει πολλές αλλαγές στην αντιγονικότητα, τα ρυθμιστικά ένζυμα και την απρόσφορη έκφραση των αυξητικών παραγόντων και άλλων κέντρων ενεργοποίησης του γονιδιώματος. [5.6]

2.2 Βιολογία κυττάρων

2.2.1 Εμβρυονικά κύτταρα

Τα πρώιμα κύτταρα υποβάλλονται σε κυτταρική διαίρεση και αυξάνουν τον αριθμό και το μέγεθός τους στο έμβρυο. Ακολουθούν όλες τι φάσεις του κυτταρικού κύκλου με συγκεκριμένη σειρά και μετά την ολοκλήρωσή της μίτωσης, τα κύτταρα είναι έτοιμα να εισέλθουν εκ νέου στο κυτταρικό κύκλο. Έχουν περιορισμένα σημεία ελέγχου, δεν περνούν πολύ χρόνο στη G₀ φάση και ακόμη κι αν είναι όλες οι επιφάνειές τους σε επαφή με άλλα κύτταρα, συνεχίζουν να εισέρχονται στο κύκλο, κάτι το οποίο σημαίνει ότι δεν έχουν εξαρτώμενη από τη πυκνότητα αναστολή επαφής.

Τα πρώιμα εμβρυονικά κύτταρα έχουν σφαιρικό σχήμα, είναι μικρά και λειτουργικά και μορφολογικά αδιαφοροποίητα, συνδεδεμένα χαλαρά μεταξύ τους αλλάζοντας συνέχεια θέση στην προς ανάπτυξη εμβρυονική κυτταρική μάζα. Επιπλέον έχουν τη δυνατότητα ωρίμανσης σε όλα τα είδη διαφοροποιημένου κυττάρου, κάτι το οποίο λέγεται πολυδύναμη ή ολοδύναμη ή πλειοδύναμη κατάσταση (pluripotent, totipotent, multitotent). Αυτή η πολυδυναμικότητα συνδυαστικά με την ταχεία μίτωση βοηθά στην επιβίωση των κυττάρων αυτών και στην εξέλιξή τους ακόμα κι όταν η κατάστασή τους δεν είναι ευνοϊκή. Επίσης έχουν φυσιολογικά διπλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων, με μεγάλο πυρήνα συγκριτικά με τα φυσιολογικά κύτταρα λόγω της κατάστασης μίτωσης. Έχουν πιο μικρό κυτταρόπλασμα από τα φυσιολογικά κύτταρα εξαιτίας της απουσίας των διαφοροποιημένων λειτουργιών, ενώ εκφράζονται λίγα γονίδια, τα οποία ρυθμίζουν τα χαρακτηριστικά του εμβρύου και την ανάπτυξή του, ενώ τα υπόλοιπα είναι σε καταστολή.

Την όγδοη ημέρα μετά τη σύλληψη, τα κύτταρα αρχίζουν τη διαδικασία της διαφοροποίησης, όπου κάθε κύτταρο δεσμεύεται και αυτοτοποθετείται σε μια ομάδα κυττάρων με συγκεκριμένη μορφολογία και λειτουργία. Η διαφοροποίηση αυτή, αποτελεί μια λειτουργία επιλεκτικής καταστολής και έκφρασης συγκεκριμένων γονιδίων χωρίς να περιλαμβάνεται απώλεια αυτών. Η δέσμευση περιέχει τη καταστολή της λειτουργίας των συγκεκριμένων γονιδίων, τα οποία κάνουν ρύθμιση και καθοδήγηση της γρήγορης ανάπτυξης των πρώιμων εμβρυονικών κυττάρων και έχουν τη δυνατότητα ενεργοποίησης των γονιδίων που αρχίζουν τη κυτταρικών διαφοροποίηση των οστών, των νεύρων, των μυών και άλλων κυττάρων. [5,6]

2.2.2 Φυσιολογικά κύτταρα

Στα φυσιολογικά κύτταρα, η κυτταρική διαίρεση είναι μια διαδικασία που συμβαίνει τακτικά. Τα κύτταρα διαιρούνται με σκοπό την ανάπτυξη φυσιολογικών ιστών ή την αντικατάσταση ιστών που έχουν καταστραφεί. Για να ξεκινήσει η διαδικασία της μίτωσης θα πρέπει οι συνθήκες που επικρατούν να είναι οι καλύτερες δυνατές, όπως η παροχή αίματος, η ύπαρξη συγκεκριμένων ειδικών αυξητικών παραγόντων, η επαρκής διατροφή, ο κατάλληλος χώρος και η ύπαρξη μορίων που σκοπός τους είναι ο έλεγχος του κυτταρικού κύκλου. Στη περίπτωση που κάποιο από τα παραπάνω απουσιάζει ή δεν βρίσκεται σε επάρκεια τότε η κυτταρική διαίρεση μειώνεται ή δεν πραγματοποιείται καν. Μόλις ολοκληρωθεί η κυτταρική διαίρεση σε ικανοποιητικά επίπεδα τότε σταματά με σκοπό να πάψει να σχηματίζεται ποσότητα ιστού που χαρακτηρίζεται ως περιττή. Ένας άλλος λόγος που σταματά η κυτταρική διαίρεση είναι όταν κάποιο κύτταρο έχει άμεση επαφή σε όλες τις πλευρές του με άλλα παρόμοια κύτταρα.

Πιο συγκεκριμένα, ο κυτταρικός κύκλος αποτελείται από μια σειρά φάσεων που οδηγούν στο διπλασιασμό του DNA και τη διαίρεση των κυττάρων. Οι φάσεις από τις οποίες αποτελείται είναι η φάση S, η μίτωση M, η φάση G_1 & G_2 και η φάση G_0 που αποτελεί τη φάση ανάπαυσης. Κατά τη μίτωση οι αδελφές χρωματίδες διαχωρίζονται με σκοπό να σχηματιστούν δύο θυγατρικά κύτταρα. Στη συνέχεια, το κύτταρο μπαίνει στη φάση G_1 για να ξεκινήσει ένα νέο κυτταρικό κύκλο ή στη G_0 . Στη G_1 φάση γίνονται η μεταγραφή και η μετάφραση, ενώ στην S φάση πραγματοποιείται η αντιγραφή του DNA και στη G_2 γίνεται η σύνθεση των πρωτεϊνών αλλά και ο σχηματισμός των κυτταρικών οργανιδίων.

Για να μπορέσει το κύτταρο να περάσει από τη μία φάση του κύκλου στην άλλη, περνάει από σημεία ελέγχου, τα οποία αποτελούν ένα μηχανισμό προστασίας με σκοπό ενδεχομένως να αποτραπούν πιθανά λάθη κατά την αντιγραφή. Τα σημεία ελέγχου είναι καθοδηγούμενα από τις κυκλίνες, μια οικογένεια εξειδικευμένων πρωτεϊνών και τα κύρια σημεία που εντοπίζονται είναι G_1/S , S/G_2 & G_2/M εξασφαλίζοντας ότι το περιβάλλον του κυττάρου και το ίδιο το κύτταρο προχωρά στο επόμενο στάδιο ολοκληρώνοντας επιτυχώς τις διαδικασίες.

Τα φυσιολογικά ώριμα κύτταρα είναι μορφολογικά και λειτουργικά διαφοροποιημένα, με άλλα λόγια έχουν συγκεκριμένη μορφολογία και το λιγότερο μία εξειδικευμένη λειτουργία. Σε κάθε ιστό τα κύτταρα είναι συνδεδεμένα μεταξύ τους πολύ στενά και δεν μεταναστεύουν από τον ένα ιστό σε άλλον. Εντός του πυρήνα βρίσκονται αποθηκευμένα τα γονίδια. Όλα τα φυσιολογικά κύτταρα έχουν εντός τους όλο το γενετικό υλικό, το οποίο είναι κατάλληλο για το συγκεκριμένο είδος κυττάρων. Τα φυσιολογικά κύτταρα έχουν 46 χρωμοσώματα, εκ των οποίων τα 22 ζευγάρια είναι αυτοσωμικά μη φυλετικά και ένα ζευγάρι το οποίο είναι φυλετικό, ωστόσο τα σπερματοζώαρια και τα ωάρια περιέχουν 23 χρωμοσώματα. Παρόλο που όλα τα κύτταρα περιέχουν πλήρως τα ανθρώπινα γονίδια, δεν είναι όλα ενεργά. [5,6]

2.3 Καρκινογένεση

Όπως ήδη αναφέρθηκε και παραπάνω, η καρκινογένεση ορίζεται η διαδικασία όπου τα φυσιολογικά κύτταρα μετατρέπονται σε κακοήγη μετά από επιγενετικές και γενετικές αλλαγές, όπως έλλειψη, μετάθεση, διπλασιασμό, αναστροφή ή προσθήκη.

Οι γενετικές μεταλλάξεις δεν είναι σπάνιες αλλά συχνά επισκευάζονται από κυτταρικούς μηχανισμούς. Για να προκληθεί καρκίνος σημαίνει ότι δεν επιδιορθώθηκαν διαταραχές στα γονίδια που κάνουν ρύθμιση της κυτταρικής διαφοροποίησης και αύξησης, καταστολή της αύξησης των όγκων ή επιδιόρθωση του DNA που έχει καταστραφεί. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τα καρκινικά κύτταρα να μην καθοδηγούνται από σήματα που ρυθμίζουν την κυτταρική ανάπτυξη με συνέπεια να πραγματοποιείται ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός.

Ωστόσο ορισμένες φορές ο καρκίνος μπορεί να οφείλεται σε κληρονομικό γονίδιο, ενώ τις περισσότερες φορές οφείλεται σε μεταλλάξεις γονιδίων που γίνονται κατά τη διάρκεια της ζωής του ανθρώπου. Οι μεταλλάξεις αυτές μπορεί να είναι επίκτητες ή και σποραδικές και είναι πιθανό να είναι αποτέλεσμα περιβαλλοντικών, χημικών ή φυσικών παραγόντων ή έκθεσης σε ιονίζουσα ή υπεριώδη ακτινοβολία ή σε έκθεση σε ιούς. Άλλος ένας λόγος παρουσίας καρκινικών κυττάρων μπορεί να είναι η παρουσία λαθών κατά την αντιγραφή, κάτι το οποίο σημαίνει ότι προκαλούνται αλλαγές στα νουκλεοτίδια ή θραύσεις στις αλυσίδες του γενετικού υλικού. Όσο αφορά τις επίκτητες μεταλλάξεις δεν είναι μεταβιβάσιμες στους απογόνους λόγω του ότι εντοπίζονται μόνο στα νεοπλασματικά κακοήγη κύτταρα. [5,6]

2.3.1 Ογκογονίδια

Υπεύθυνα για την ανάπτυξη ενός καρκίνου είναι δύο τύποι γονιδίων, τα ογκογονίδια και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια. Τα ογκογονίδια είναι προερχόμενα από μεταλλάξεις φυσιολογικών γονιδίων, τα λεγόμενα πρωτοογκογονίδια. Αυτά, ρυθμίζουν την λειτουργία των μετατροπών των σημάτων, των ρυθμιστών της απόπτωσης και του κυτταρικού κύκλου, των μεταγραφικών παραγόντων, των αυξητικών παραγόντων και των υποδοχέων των αυξητικών παραγόντων (GFRs).

Χαρακτηριστικό παράδειγμα θα μπορούσε να είναι οι αυξητικοί παράγοντες, οι οποίοι φυσιολογικά προκαλούν ενεργοποίηση στη κυτταρική ανάπτυξη και επιδιόρθωση και δρουν ως σηματοδότες μεταξύ των κυττάρων. Επίσης, συνδέονται με καθορισμένους υποδοχείς στη πλασματική μεμβράνη και ρυθμίζουν το πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Στη περίπτωση που γίνει κάποια γενετική μετάλλαξη προκαλείται παραγωγή μεγάλης ποσότητας αυξητικού παράγοντα με συνέπεια τα κύτταρα-στόχος να πάθουν υπερδιέγερση και να ξεκινήσει ο ασταμάτητος πολλαπλασιασμός τους. Κάποια άλλα ογκογονίδια μπορεί να επηρεάζουν τη μεταφορά σημάτων και να ενεργοποιούν μια σειρά πρωτεϊνικών κινασών με αποτέλεσμα να πραγματοποιείται και σε αυτή τη περίπτωση ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός.

Η αρχική μετάλλαξη πραγματοποιείται σε ένα μόνο αντίγραφο του πρωτοογκογονιδίου και για να δημιουργηθεί καρκίνος είναι απαραίτητο να γίνουν συνεχείς μεταλλάξεις. Ορισμένα παραδείγματα πρωτοογκογονιδίων, τα οποία μεταβάλλονται σε διάφορα είδη

καρκίνου είναι το MYC (λευχαιμία, καρκίνος πνεύμονα, λέμφωμα κ.α.), το RAS (καρκίνος μαστού, ωοθηκών, πνεύμονα, ουροδόχου κύστης κ.α.) και το PDGFB (δερματοϊνοσάρκωμα, γλοιώμα). Άλλο παράδειγμα που αφορά το καρκίνου του μαστού είναι η υπερέκφραση ανθρώπινου αυξητικού παράγοντα. [5,6]

2.3.2 Ογκοκατασταλτικά γονίδια

Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια είναι γονίδια τα οποία κωδικοποιούν πρωτεΐνες που περιορίζουν τη κυτταρική διαίρεση, επιδιορθώνουν το ελαττωματικό γενετικό υλικό και προάγουν την απόπτωση. Οι βλάβες των γονιδίων που συμβάλλουν στον ασταμάτητο πολλαπλασιασμό των κυττάρων λέγονται μεταλλάξεις απώλειας λειτουργίας. Η ενεργοποίηση ογκογονιδίου και η αντίστοιχη απώλεια λειτουργίας του ογκοκατασταλτικού συμβάλλουν στην εμφάνιση της κακοήθειας. Το ίδιο αποτέλεσμα συμβαίνει και στη περίπτωση που εμφανίζονται μεταλλάξεις σε αυτά τα δύο είδη γονιδίων.

Το πρώτο ογκοκατασταλτικό που προσδιορίστηκε ήταν το γονίδιο του ρετινοβλαστώματος RB, το οποίο έχει τη τάση να προδιαθέτει το φορέα για τη δημιουργία ρετινοβλαστώματος και οστεοσαρκώματος. Τα γνωστότερο μεταλλαγμένο ογκοκατασταλτικό γονίδιο του ανθρώπου είναι το TP53 που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 17. Σε φυσιολογικές συνθήκες η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί, συμβάλλει στο να παρεμποδίζεται ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων στη φάση G₁, στην επιδιόρθωση του γενετικού υλικού και στην απόπτωση. Όταν υπάρχει έλλειψη του TP53, επιτρέπεται στα κύτταρα που διαθέτουν κι άλλες μεταλλάξεις να πολλαπλασιάζονται, κάτι που βλέπουμε συχνά σε ασθενείς με νεοπλασίες, όπως καρκίνο ωοθηκών, μαστού, οισοφάγου, ήπατος, εγκεφάλου, ουροδόχου κύστης, πνευμόνων και σε περιπτώσεις λεμφώματος, λευχαιμίας και σαρκώματος.

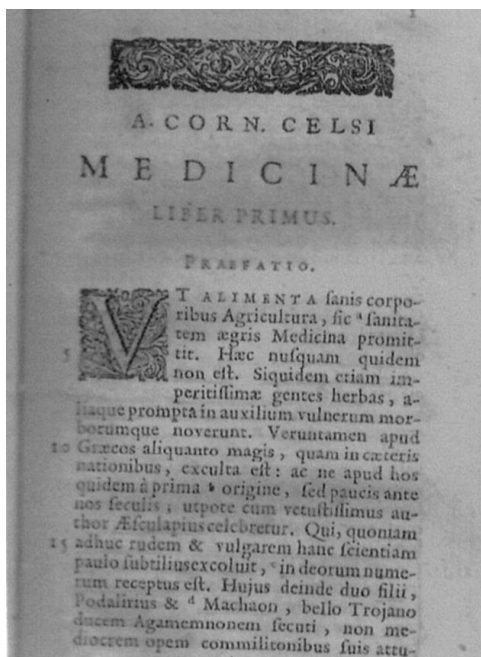
Παραδείγματα ογκοκατασταλτικών που είναι μεταλλαγμένα και προδιαθέτουν του φορείς για εμφάνιση καρκίνου είναι τα γονίδια BRCA1 & BRCA2 (καρκίνος ωοθηκών και μαστού), TP53 (καρκίνος ωοθηκών, μαστού, ουροδόχου κύστης, πνεύμονα, ήπατος και προστάτη), APC (μη κληρονομικός καρκίνος παχέος εντέρου και οικογενής αδενωμάτωσης) και RB1 (καρκίνου μαστού, πνεύμονα, ουροδόχου κύστης, σάρκωμα και ρετινοβλάστωμα). [5,6]

2.4 Ιστορικά στοιχεία

Υπάρχει ένα παλιό ρητό που υποστηρίζει ότι ο καρκίνος είναι τόσο παλιός όσο και ο άνθρωπος στη Γη, ωστόσο υπάρχουν παλαιοπαθολογικά ευρήματα που δείχνουν ότι οι όγκοι υπήρχαν σε ζώα στην προϊστορική εποχή πριν την παρουσία των ανθρώπων στο πλανήτη. Στην ιατρική, η πιο παλιά γραπτή περιγραφή ασθενειών και καρκίνου βρέθηκε στο πάπυρο του Edwin Smith περίπου το 3000 π.Χ. και αναφέρεται στο καρκίνο του μαστού. Ο συγγραφέας ανέφερε πως πρόκειται για μια σοβαρή ασθένεια χωρίς να υπάρχει θεραπεία. Από την άλλη το Ebers Papyrus με χρονολογία κοντά στο 1500 π.Χ., αναφέρει για πρώτη φορά όγκο μαλακών ιστών και ένα λιπώδη όγκο συμπεριλαμβάνοντας αναφορές σε πιθανούς όγκους δέρματος, στομάχου, μήτρας και ορθού. Προχωρώντας, υπάρχουν αναφορές πως οι Αιγύπτιοι έκανα προσπάθειες να θεραπεύσουν διάφορους όγκους με καυτηριασμό, άλατα και μαχαίρια και μέχρι το 19^ο αιώνα έκαναν χρήση της «αιγυπτιακής αλοιφής» που ήταν πάστα αρσενικού. Την ίδια εποχή οι Ινδοί, οι Κινέζοι, οι Πέρσες, οι Εβραίοι και οι Σουμέριοι χρησιμοποιούσαν τσάι, χυμό φρούτων, σύκα και βραστό λάχανο για να θεραπεύσουν όγκους, ενώ σε προχωρημένο στάδιο έκαναν χρήση διαλυμάτων από σίδηρο, χαλκό, θείο και υδράργυρο. Αρκετά από αυτά τα παρασκευάσματα χρησιμοποιήθηκαν είτε για εξωτερική είτε για εσωτερική χρήση για περισσότερο από 3000 χρόνια.

Όσον αφορά τους Έλληνες και πιο συγκεκριμένα τον Ιπποκράτη και τους μαθητές του χαρακτήρισαν την ιατρική ως ένα μείγμα τέχνης και επιστήμης και πίστευαν πως οι δεισιδαιμονίες είναι αυτές που μπορούν να προκαλέσουν το καρκίνο. Πίστευαν πως ο καρκίνος είναι αποτέλεσμα φυσικών αιτιών, εκλογικεύοντας ότι η στέρηση αίματος, βλέννας, χολής και άλλων εκκρίσεων του σώματος, κυρίως σε μεγάλες ηλικίες μπορεί να προκαλέσουν τη συγκεκριμένη ασθένεια. Πιο συγκεκριμένα, ο Ιπποκράτης παρομοίασε την ανάπτυξη του καρκίνου ως ένα κινούμενο καβούρι, οδηγώντας τον στους όρους καρκίνωμα και καρκίνος. Οι Έλληνες γιατροί γνώριζαν για το καρκίνο του μαστού, του δέρματος, του στομάχου και του στόματος, ενώ ο Ιπποκράτης περιέγραψε και τους πολύποδες και τα πρωκτικά κονδυλώματα, χρησιμοποιώντας ένα κάτοπτρο για να εξετάσει αν η βλάβη ήταν πιο ψηλά στο κόλον. Μάλιστα, θεωρούσε πως ο καρκίνος του τραχήλου και του μαστού με αιματηρή έκκριση ήταν απειλητικοί για τη ζωή. Μετά τη Ρωμαϊκή Αυτοκρατορία, ο Κέλσος ένας νέος γιατρός με επιρροή, έκανε τα λατινικά τη γλώσσα της Ιατρικής, συνεχίζοντας την άποψη του Ιπποκράτη για το καρκίνο και μάλιστα

πρόσθεσε στα γραπτά του και επιπρόσθετες αναφορές επιφανειακών καρκίνων αλλά και σπλαχνικών και παρεγχυματικών, όπως του παχέος εντέρου, του ήπατος και της σπλήνας. (βλέπε Εικόνα 9) Αναφορές λένε πως γνώριζε ότι ο καρκίνος μαστού σε προχωρημένο στάδιο έχει τη τάση να υποτροπιάζει στη μασχάλη με ή χωρίς πρήξιμο του βραχίονα και μπορεί να προκαλέσει και θάνατο μετά από εξάπλωση ε μακρινά όργανα.



Εικόνα 9- Το πρώτο ιατρικό βιβλίο με τυπογραφία (De Medicina, Φλωρεντία 1478)[7]

Στο Materia Medica αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τον Πλίνιο η χρήση των φαρμάκων για τον καρκίνο. Ο Πλίνιος πρότεινε σύνθετα φυτικά και άλλα φάρμακα εσωτερικής χρήσης σε προχωρημένο στάδιο καρκίνου τόσο πριν όσο και μετά από την χειρουργική επέμβαση. Αξιέπαινη θεωρείται μια συνταγή του από μείγμα στάχτης θαλάσσιων καβουριών, μέλι, ασπράδι αυγού και κονιοποιημένα περιττώματα γερακιών. Ακολουθώντας, ο Αρεταίος ήταν εκείνος που απέδωσε τη πρώτη περιεκτική περιγραφή των συμπτωμάτων και της θεραπείας του καρκίνου και στις σημειώσεις του βρέθηκε πως διαχώριζε το καρκίνο σε δύο μορφές, μία σταθερή στην αφή χωρίς έλκος και μια με έλκος και άσχημη οσμή. Και τις δύο βλάβες τις θεώρησε χρόνιες και θανατηφόρες και τις συσχέτισε με πόνο και οίδημα στη βουβωνική χώρα. Μετά τον Αρεταίο, ακολούθησε η πεποίθηση του Γαληνού ότι η παχιά μαύρη χολή ήταν ικανή να προκαλέσει ελκώδη και ανίατο καρκίνο, ενώ η λεπτή κίτρινη χολή μπορούσε να προκαλέσει μη ελκώμενο καρκίνο αλλά ιάσιμο.

Μάλιστα πίστευε πως ο καρκίνος ήταν ασθένεια των αρρώστων και έπρεπε για να αντιμετωπιστεί να ληφθούν καθαρτικά. Οι σημειώσεις του μεταφράστηκαν από τα ελληνικά στα λατινικά και δόθηκαν σε όλες τις χώρες. Οι θεωρίες τους ταίριαζαν με το χριστιανισμό και με βυζαντινές και αραβικές διδασκαλίες δημιουργώντας καθυστερήσεις στη πρόοδο της κατανόησης του καρκίνου και της θεραπείας του για αρκετούς αιώνες. Περίπου το 500 μ.Χ. ήταν η περίοδος που εισήχθη η θεραπεία του καρκίνου του μαστού με ακρωτηριασμό από τον Αέτιο, γιατρό του αυτοκράτορα Ιουστινιανού. Ένα από τα περιστατικά που αντιμετώπισε ήταν και οι μη ελκώδεις βλάβες τραχήλου της μήτρας, των χειλών και του πρωκτού με καυτηρίαση αλλά δεν πρόσφερε θεραπεία σε ελκώδεις καρκίνους. Περίπου 100 χρόνια μετά ο Παύλος από την Αίγινα εισήγαγε τη θυρεοειδεκτομή, καθώς επίσης προσπάθησε να αφαιρέσει και όγκους, συστήνοντας την αποφυγή της χειρουργικής επέμβασης σε περιπτώσεις που ο καρκίνος δεν είναι αισθητός. Έκτοτε πολλοί ήταν οι γιατροί που προσπάθησαν να θεραπεύσουν το καρκίνο με χειρουργικές και άλλες μεθόδους. Επίσης ήταν και οι πρωτοπόροι στην ογκολογία και παρά τις ελλείψεις συνέβαλαν στην διάγνωση, θεραπεία και ανίχνευση του καρκίνου. Στο Πίνακα 1 αναφέρεται περιληπτικά η ιστορία του καρκίνου από την αρχή της ανακάλυψής του μέχρι και το 1400 μ.Χ. περίπου.[7]

| Έτος | Ιατρικό Ιστορικό | Έτος | Ιατρικό Ιστορικό |
|-----------|--|-----------|--|
| 3000 π.Χ. | Περιγραφή καρκίνου μαστού | 1037 μ.Χ. | Πολυπεκτομή με συρμάτινη θηλιά |
| 1500 π.Χ. | Περιγραφή θεραπείας με βότανα, μεταλλικά στοιχεία και αρσενικό. Αναφορά σε όγκους μαλακών ιστών | 1080 μ.Χ. | Ιατρική σχολή Σαλέρνο και Μονπελιέ |
| 375 π.Χ. | Εισαγωγή καρκίνου, καρκινώματος, κονδυλωμάτων. Αναφορά σε καρκίνους δέρματος, στόματος, μαστού και στομάχου. Χρήση καυτηριασμού. | 1106 μ.Χ. | Αιμορραγία προ επέμβασης, μη εκτεταμένη χειρουργική επέμβαση |

| Έτος | Ιατρικό Ιστορικό | Έτος | Ιατρικό Ιστορικό |
|-------------|---|--------------|--|
| 50 μ.Χ. | Χειρουργική καρκίνου, καρκίνος μαστού και μασχάλη, καρκίνος ήπατος, παχέος εντέρου και σπλήνας, λεμφοίδημα βραχίονα, επιφανειακοί και εν τω βάθει καρκίνοι, μείγματα για μη εγχειρήσιμους καρκίνους | 1162 μ.Χ. | Καρκίνος οισοφάγου, υστερεκτομή, απόφραξη ορθού, οισοφαγική κάνουλα για έγχυση τροφής και στένωση |
| 79 μ.Χ. | Εσωτερικές θεραπείες προ και μετά επέμβασης, έκδοση βιβλίου φαρμάκων | 1163 μ.Χ. | Ολιστική θεραπεία |
| 138 μ.Χ. | Ελκώμενοι και μη καρκίνοι μήτρας | 1215 μ.Χ. | Απαγόρευση χειρουργικών επεμβάσεων από τον Πάπα |
| 200 μ.Χ. | Εισαγωγή του σαρκώματος, κίτρινης και μαύρης χολής. Αναφορά του πρώτου φαρμάκου στη Ρώμη | 1296 μ.Χ. | Καρκίνος τοπικά διηθητικός, ευρείας εκτομής, ρινοφαρυγγικός καρκίνος, γενική αναισθησία με όπιο |
| 403 μ.Χ. | Εντοπισμός νέκρωσης σε καρκίνο | 1315 μ.Χ. | Κλινικός διαχωρισμός καλοήθων και κακοήθων όγκων του μαστού. Μάθηση της περιφερειακής ανατομίας από τους χειρουργούς |
| 562 μ.Χ. | Περιγραφή μαστεκτομής, καρκίνος τραχήλου της μήτρας, αιδοίου και πρωκτού | 1320 μ.Χ. | Ταξινόμηση καρκίνων με βάση το μέγεθος, τη θέση το βάθος και δημιουργία θεωρίας καρκινογόνων παραγόντων στην Αγγλία |
| 690 μ.Χ. | Αναφορά στο καρκίνο του εντέρου, ανώδυνος καρκίνος | 1368 μ.Χ. | Θεραπεία καρκίνου με κρύο, δίαιτα και καθαρτικά |
| 932 μ.Χ. | Απόφραξη χοληδόχου πόρου και εντέρου | 1390 μ.Χ. | Καρκίνος του πρωκτού: σταθερός και ανίατος |

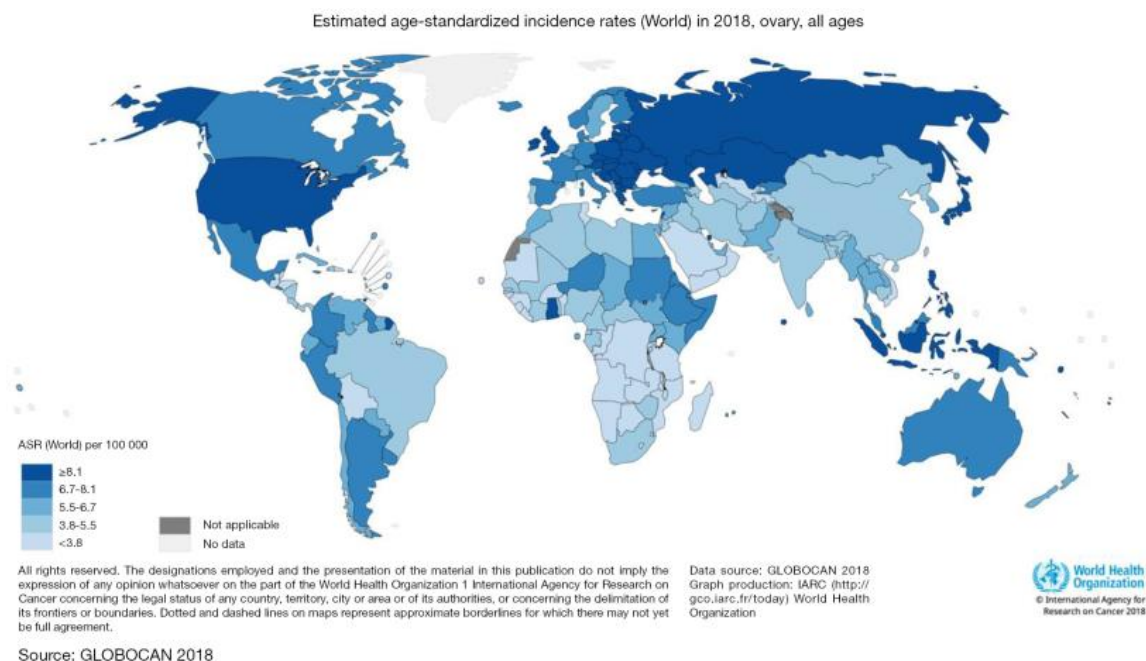
Πίνακας 1-Ιατρικό Ιστορικό Καρκίνου[7]

2.5 Επιδημιολογία Καρκίνου ωοθηκών

Στη κοινωνία είναι γνωστό πως ο καρκίνος του μαστού είναι συχνά ο πρώτος θανατηφόρος καρκίνος στο γυναικείο πληθυσμό. Κάθε Οκτώβριο γίνονται εκδηλώσεις και ενημερώσεις σχετικά με αυτό το είδος γυναικείας κακοήθειας, ωστόσο οι περισσότεροι άνθρωποι δεν γνωρίζουν πως ο πιο θανατηφόρος από όλους τους όγκους του αναπαραγωγικού συστήματος είναι ο καρκίνος των ωοθηκών, του οποίου η Παγκόσμια ημέρα είναι στις 8 Μαΐου. Έχει χαρακτηριστεί και ως σιωπηλός δολοφόνος εξαιτίας της δυσκολίας εύρεσής του, μιας και δεν διαγιγνώσκεται μέχρι να φτάσει σε προχωρημένο στάδιο λόγω των μη σαφών συμπτωμάτων του. Πρακτικά, υπολογίζεται πως πάνω από το 70% των ασθενών με καρκίνο ωοθηκών διαγιγνώσκονται όταν η ασθένεια βρίσκεται στο 3^ο ή 4^ο στάδιο. Σε τελευταίες έρευνες έχει αναφερθεί ότι τα ποσοστά επιβίωσης μετά τη πενταετία ανέρχονται στο 47,4% και τα δεδομένα δείχνουν πως συνήθως δεν ανήκει σε πρωτοπαθή καρκίνο, αντιθέτως προέρχονται από τις σάλπιγγες.

Γενικά, τα ποσοστά καρκίνου των ωοθηκών τα τελευταία χρόνια έχουν μειωθεί λόγω της αυξανόμενης χρήσης αντισυλληπτικών χαπιών και της μείωσης της χρήσης ορμονοθεραπειών κατά την εμμηνόπαυση. Τα ποσοστά επίπτωσης μειώθηκαν κατά 1 με 2% από το 1990 έως και τα μέσα της δεκαετίας του 2010 και κατά 3% από το 2015 έως και το 2019. Από το 2018, ο καρκίνος των ωοθηκών ήταν ο 7^{ος} συχνότερος καρκίνος στις γυναίκες σε παγκόσμιο επίπεδο, ενώ είναι η δεύτερη συχνότερη αιτία κακοήθειας μετά το καρκίνο μαστού σε γυναίκες ηλικιακά μεγαλύτερες των 40 χρόνων κυρίως σε αναπτυγμένες χώρες. Μετά από εξέταση όλων των τύπων καρκίνων προέκυψε ότι είναι ο ενδέκατος πιο κοινός τύπος καρκίνου στις γυναίκες, η πέμπτη αιτία θανάτου και όπως ήδη αναφέρθηκε ο πιο θανατηφόρος. (βλέπε Εικόνα 10) Κατά μέσο όρο στις ΗΠΑ, υπάρχουν περισσότερες από 22,000 νέες αναφορές καρκίνου ωοθηκών το έτος με 14,000 θανάτους να σχετίζονται με αυτό το τύπο. Επιπλέον, η Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία εκτιμά ότι το 2024 στις ΗΠΑ, περίπου 19,680 γυναίκες θα διαγνωστούν με καρκίνο ωοθηκών και περίπου 12,740 θα πεθάνουν από αυτό. Αυτό σημαίνει ότι αναλογικά περίπου 1 γυναίκα στις 87 θα εμφανίσει καρκίνο ωοθηκών κατά τη διάρκεια της ζωής της και η πιθανότητα να πεθάνει από αυτό είναι περίπου 1 στις 130 γυναίκες χωρίς να υπολογίζονται οι χαμηλοί πιθανοί κακοήθεις όγκοι των ωοθηκών. Τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων αναφέρουν ότι οι λευκές γυναίκες έχουν τον πιο υψηλό επιπολασμό, με 11,3/100,000 γυναίκες να επηρεάζονται. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανά εθνότητα είναι οι

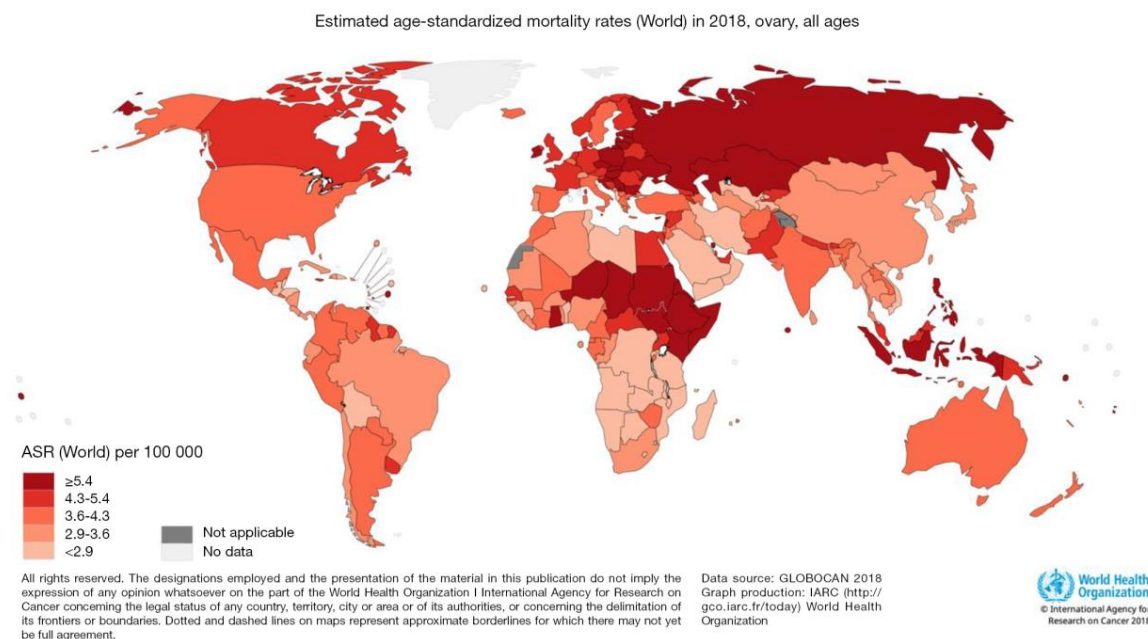
Ισπανοί, οι Ασιάτες ή Νησιώτες του Ειρηνικού, οι Αφροαμερικανοί, οι Αμερικάνοι Ινδιάνοι και οι κάτοικοι της Αλάσκας, των οποίων τα ποσοστά των θετικών περιστατικών ανέρχονται σε 9,8, 9, 8,5 και 7,9 ανά 100,000 άτομα αντιστοίχως. Σπανιότερα, ο καρκίνος ωοθηκών εντοπίζεται σε γυναίκες μικρότερες των 30 ετών, ενώ ο κίνδυνος αυξάνεται με την ηλικία ειδικά μετά τα 50 έτη και με μέση διάγνωση μεταξύ 50 και 70 χρονών. Κάποια εθνικά υπόβαθρα έχει αποδειχθεί ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου κυρίως σε Ολλανδούς, Ισλανδούς, Εβραίους και κατοίκους με γαλλική καναδική καταγωγή. Επίσης η μείωση θανάτου από καρκίνο ωοθηκών πιθανότατα να οφείλεται στις καλύτερες θεραπείες και στο μικρότερο αριθμό γυναικών που διαγιγνώσκονται. Από το 1975 το ποσοστό θανάτους έχει μειωθεί κατά 40% με το μεγαλύτερο μέρος αυτής της μείωσης να σημειώνεται από τα μέσα της δεκαετίας του 2000. (βλέπε Εικόνα 11)



Εικόνα 10-Επίπτωση καρκίνου ωοθηκών στο παγκόσμιο χάρτη[9-12]

Σε μελέτη που έγινε για τους παράγοντες κινδύνου του καρκίνου ωοθηκών προέκυψε η κατηγοριοποίηση του σε τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους. Σημειώθηκε ότι οι γυναίκες στο γενικό πληθυσμό δεν είχαν την ικανότητα να αναγνωρίσουν τα συμπτώματα του καρκίνου και μάλιστα πρότειναν ότι κάποιοι παράγοντες, όπως τα μη φυσιολογικά αποτελέσματα του τεστ Παπανικολάου, συνδέονται εσφαλμένα με το καρκίνο. Μόνο το 40% των γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη θεωρήθηκε πως ήταν έστω και ελάχιστα εξοικειωμένες με τα συμπτώματα. Μάλιστα θεωρήθηκε πως αν ήξεραν ποια σημάδια να

αναζητήσουν μετά από διδασκαλία στους παράγοντες κινδύνου από υγειονομικές δομές, πιθανόν να μπορούσαν να αποτρέψουν τη καθυστερημένη διάγνωση.[9-12]



Source: GLOBOCAN 2018

Εικόνα 11-Παγκόσμιος χάρτης θνησιμότητας από καρκίνο ωοθηκών[9-12]

2.6 Τύποι Καρκίνου

Η ανάπτυξη του καρκίνου ωοθηκών τείνει να προκύπτει από τρία είδη ιστών, όπου περίπου κατά 85-95% μπορεί να είναι επιθηλιακά κύτταρα (βλέπε Εικόνα 12), 5-8% από στρωματικά και 3-5% από γεννητικά κύτταρα. Ο τύπος του καρκίνου των ωοθηκών παρουσιάζει ποικιλομορφία εξαρτώμενη από την ηλικία του ασθενούς. Συνήθως, όγκοι επιθηλιακών κυττάρων εντοπίζονται σε γυναίκες >50 ετών, ενώ οι όγκοι που οφείλονται σε στρωματικά κύτταρα μπορεί να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε ηλικία με πιο συχνό τα ανδροβλαστώματα στην εφηβεία. Από την άλλη οι όγκοι των γεννητικών κυττάρων εμφανίζονται σε ασθενείς ηλικίας 15 με 19 ετών και σε ποσοστό κάτω του 1%.[13]



Εικόνα 12-Επιθηλιακός όγκος ωοθηκών [13]

Στο πίνακα που ακολουθεί αναγράφονται οι τύποι και τα χαρακτηριστικά του καρκίνου ωοθηκών καθώς επίσης και τα ποσοστά εμφάνισης του. (βλέπε Πίνακας 2)[13]

| Τύπος καρκίνου | % Ποσοστό εμφάνισης | Χαρακτηριστικά |
|---------------------------------------|---------------------|---|
| Επιθηλιακά κύτταρα | 85-95% | Πιο κοινό σε ασθενείς >50 ετών, 15% αυτών είναι οριακά ή έχουν χαμηλό δυναμικό κακοήθειας με 10ετή επιβίωση και 99% αυτών εντοπίζονται στο Στάδιο I |
| Υδαρή | | Ο συχνότερος καρκίνος ωοθηκών, 40% όλων των καρκίνων ωοθηκών |
| Ενδομητριοειδή | | 20% όλων των καρκίνων ωοθηκών, 15% συνυπάρχουν με ενδομητρίωση, 40% διμερές |
| Βλεννώδη | | 25% όλων των τύπων με ασαφή προέλευση και μπορεί να εμφανιστεί σε συνδυασμό με ενδομητρίωση, σχετίζεται με ψευδομύζωμα περιτοναίου |
| Στρωματικά κύτταρα Granulosa-theca | 5-8% | Προερχόμενο από φυλετικό μυελό εμβρυϊκών γονάδων Ευρύ φάσμα ηλικιών, μπορεί να προκαλέσει πρόωγη σεξουαλική ανάπτυξη σε προεφηβία, πιθανός συσχετισμός με υπερπλασία ενδομήτριου, κυστική νόσο μαστού και καρκίνωμα ενδομήτριου σε ενήλικες, σύνδρομο Meigs, ασκίτης στο 40% του ινώδους όγκου θηλώματος |
| Sertoli-Leydig | | Συχνό στην εφηβεία, μπορεί να είναι αρρενωποποίηση, μπορεί να εμποδίσει τη φυσιολογική σεξουαλική ανάπτυξη των γυναικών |
| Γεννητικά κύτταρα | 3-5% | Εντοπίζεται κυρίως σε παιδιά και νέες γυναίκες 20-30 ετών, είναι κακοήθες και μονομερές |
| Όγκος ενδοδερμικού κόλπου | | Συχνότερος καρκίνος ωοθηκών γεννητικών κυττάρων τα παιδιά >15cm με διάμεση ηλικία τα 18 έτη και το 1/3 των ασθενών είναι προεμμηναρρικοί |
| Εμβρυϊκό | | Πρώιμη εφηβεία, πρωτόγονο εμβρυϊκό καρκίνωμα εξαιρετικά κακοήθες |
| | | Σωματικό ανώριμο τεράτωμα |
| | | Τροφοβλάστη: χοριοκαρκινώματα |
| Ωριμο | | Κατά κύριο λόγο καλοήθες, δερμοειδείς κύστεις |
| Όγκος Krukenberg | 5% | Τυπικά από πρωτογενή σημεία του γαστρεντερικού ή του μαστού |

Πίνακας 2-Τύποι καρκίνου ωοθηκών[13]

2.7 Προδιάθεση-Κληρονομικότητα

Ένας από τους μεγαλύτερους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου ωοθηκών είναι το οικογενειακό ιστορικό και τα σχετιζόμενα γενετικά σύνδρομα. Ο κίνδυνος ζωής μιας γυναίκας αυξάνεται κατά 5% όταν υπάρχει ιστορικό καρκίνου των ωοθηκών. Μάλιστα, η αύξηση αυτή ανεβαίνει στο 7% στη περίπτωση που υπάρχουν δύο συγγενικά πρόσωπα με ιστορικό. Τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών διατρέχουν γυναίκες που έχουν συγκεκριμένες γονιδιακές μεταλλάξεις. Μία στις 500 γυναίκες εμφανίζει σύνδρομο κληρονομικού καρκίνου των ωοθηκών και των μαστών, μια μετάλλαξη η οποία είναι αυτοσωμική στα γονίδια BRCA1 ή BRCA2. Τα σύνδρομα αυτά αυξάνουν το κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού, παγκρέατος, ωοθηκών και προστάτη. Μάλιστα σε ποσοστό 23 με 54% ανέρχεται ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου ωοθηκών κατά τη διάρκεια της ζωής. Συνολικά το σύνδρομο κληρονομικού καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών είναι υπεύθυνο για το 12% των περιπτώσεων του καρκίνου ωοθηκών. Αυξημένος κίνδυνος υπάρχει και σε ασθενείς με σύνδρομο Lynch II, ενώ καθ' όλη τη διάρκεια ζωής σε φορείς του κληρονομικού συνδρόμου μη πολυποδιοειδούς καρκίνου του παχέος εντέρου, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου ωοθηκών ανέρχεται στο 12%.

Γενικότερα οι παράγοντες αυξημένου κινδύνου που σχετίζονται με αυτό το είδος καρκίνου είναι η καθυστερημένη τεκνοποίηση, η πρόωμη έμμηνος ρύση, η ενδομητρίωση, κάποια θεραπεία υποκατάστασης οιστρογόνων για χρονικό διάστημα πάνω από 5 έτη, τα γενετικά σύνδρομα, δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, η ύστερη εμμηνόπαυση και το οικογενειακό ιστορικό που δηλώνει γενετική προδιάθεση. Επιπρόσθετα, οι παράγοντες μειωμένου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου ωοθηκών είναι η πρόωμη εμμηνόπαυση, υστερεκτομή, δίαιτα χαμηλών λιπαρών, χρήση αντισυλληπτικών, σαλπινγική απολίνωση, ύστερη αρχή της έμμηνος ρύση, θηλασμός για διάστημα 18 μηνών και άνω και οι πολλαπλές κύσεις. Διάφοροι τροποποιησιμοι παράγοντες κινδύνου είναι η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η καθιστική ζωή και η δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα αμύλου, οι οποίοι δεν έχουν τεκμηριωθεί ως αιτίες καρκίνου των ωοθηκών αλλά σχετίζονται με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισής του. Επιπλέον, η αυξημένη ημερήσια πρόσληψη φυτικών ινών, η χρήση καροτίνης, βιταμινών C και E και ακόρεστων λιπαρών οξέων και η αυξημένη φυσική δραστηριότητα έχουν συσχετιστεί με μέτριο προς μειωμένο κίνδυνο καρκίνου ωοθηκών.

Όσο αφορά τη κληρονομικότητα, μελέτη έδειξε ότι 1 στις 40 Εβραίες Ασκενάζι γυναίκες εμφανίζουν το κληρονομικό σύνδρομο καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών. Πιο συγκεκριμένα, στις Ασκενάζι γυναίκες υπάρχει κληρονομικότητα όταν έστω και ένας συγγενής πρώτου βαθμού διαγνωσθεί με καρκίνο μαστού ή ωοθηκών ή δύο συγγενείς δεύτερου βαθμού από την ίδια πλευρά της οικογένειας. Στο γενικό γυναικείο πληθυσμό, η κληρονομικότητα υφίσταται όταν υπάρχει ιστορικό είτε προσωπικό είτε οικογενειακό με καρκίνο ενδομητρίου ή παχέος εντέρου, όταν δύο συγγενείς πρώτου βαθμού διαγνωσθούν με καρκίνο μαστού εκ των οποίων ο ένας διαγνώστηκε σε ηλικία >50 ετών, όταν 3 ή περισσότεροι συγγενείς πρώτου ή δεύτερου βαθμού διαγνωσθούν με καρκίνο μαστού, όταν υπάρχει συνδυασμός καρκίνου μαστού και ωοθηκών μεταξύ συγγενών πρώτου και δεύτερου βαθμού, όταν ένας συγγενής πρώτου βαθμού διαγνωσθεί με αμφοτερόπλευρο καρκίνο μαστού, όταν δύο ή περισσότεροι συγγενείς 1^{ου} και 2^{ου} βαθμού διαγνωσθούν με καρκίνο ωοθηκών, όταν ένας συγγενής 1^{ου} ή 2^{ου} βαθμού διαγνωσθεί με συνδυασμό καρκίνου ωοθηκών και μαστού και όταν διαγνωσθεί άντρας συγγενής με καρκίνο μαστού. Παρόλα αυτά όμως έχει βρεθεί ότι οι περισσότεροι ασθενείς με διαγνωσμένο καρκίνο ωοθηκών δεν έχουν αναφέρει κάποιο οικογενειακό ιστορικό και η αιτιολογία της πάθησης ήταν άγνωστη.[13]

2.7.1 Συμπτώματα και Ευρήματα

Σύμφωνα με αναφορές, οι ερευνητές προσπάθησαν να ταξινομήσουν πιθανά συμπτώματα και φυσικά ευρήματα που σχετίζονται με το καρκίνο των ωοθηκών. Αυτό που παρατηρήθηκε ήταν ότι η ναυτία, η κούραση, η δυσκοιλιότητα, η διάρροια, ο πρώιμος κορεσμός, ο πόνος της πυέλου, ο πόνος στη πλάτη, η κοιλιακή πληρότητα και συμπτώματα που σχετίζονται με το ουροποιητικό ήταν ορισμένα από τα στοιχεία που πιθανόν παραπέμπουν την ιατρική κοινότητα να βοηθηθεί ούτως ώστε να διαγνωσθεί ο καρκίνος των ωοθηκών σε συνδυασμό και με άλλα διαγνωστικά. Εκτός από αυτά τα συμπτώματα, ο καρκίνος των ωοθηκών μπορεί να εμφανιστεί με παρανεοπλασματικά σύνδρομα, όπως υποξία παρεγκεφαλικής εκφύλισης, ξαφνικές σμηγματοροϊκές κερατώσεις (Leser-Trélat) ή ανεξήγητα αυθόρμητα υποτροπιάζοντα ή μεταναστευτικά φλεβικά θρομβωτικά συμβάντα (σύνδρομο Trousseau). Σε προχωρημένο στάδιο η νόσος μπορεί να εμφανιστεί με συμπτωματολογία τοπικής εξάπλωσης ή μετάστασης, όπως δύσπνοια και απόφραξη εντέρου ή ουρητήρα. Εξάιρεση στη καθυστερημένη εμφάνιση

των συμπτωμάτων του καρκίνου αυτού είναι οι στρωματικοί όγκοι σεξουαλικού λώρου, οι οποίοι προκαλούν ορμονικές εκδηλώσεις. Επιπλέον, τα φυσικά ευρήματα που βρέθηκαν ήταν η κοιλιακή μάζα, βουβωνική λεμφαδενοπάθεια, πυελική ή προσφυτική μάζα και το οξύδιο Sister Mary Joseph, το οποίο είναι εν τω βάθι υποδόρια οξύδιο στη περιοχή του ομφαλού που έχει συσχετιστεί με μεταστάσεις ενδοκοιλιακού καρκίνου. Μια άλλη μελέτη σύλλεξε και εξέτασε τα εμφανιζόμενα συμπτώματα σε γυναίκες >60ετών για χρονικό διάστημα ενός έτους πριν από τη διάγνωση του καρκίνου. Βρέθηκε ότι οι ασθενείς με γαστρεντερικά συμπτώματα είχαν διαγνωσθεί με καρκίνο ωοθηκών σε μεταγενέστερο στάδιο και σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μεταξύ της εμφάνισης και της διαγνωστικής αξιολόγησης συγκριτικά με ασθενείς που είχαν γυναικολογικά συμπτώματα όπως μη φυσιολογική κολπική αιμορραγία ή πόνο στα γεννητικά όργανα.

Σαφώς ένα μεμονωμένο κοιλιακό ή γυναικολογικό ή ουρογεννητικό σύμπτωμα χαρακτηρίζεται ως μη ειδικό για το καρκίνο των ωοθηκών. Ωστόσο έχει προταθεί ένας δείκτης συμπτωμάτων με βάση τα αναδρομικά δεδομένα των αρχικών συμπτωμάτων σε γυναίκες που έχουν διαγνωσθεί με καρκίνο ωοθηκών. Υποστηρίζεται ότι η παρουσία ενός από τα έξι συμπτώματα (δηλαδή κοιλιακό άλγος, πυελικός πόνος, αυξημένο μέγεθος κοιλιάς, φούσκωμα, δυσκολία στη σίτιση και πρώιμος κορεσμός), που εμφανίζεται περισσότερο από 12 ημέρες το μήνα για διάστημα μικρότερο του ενός έτους, έχει 56,7% ευαισθησία για καρκίνο ωοθηκών σε πρώιμο στάδιο και 79,5% ευαισθησία για προχωρημένο στάδιο.[13,14]

2.8 Στάδια Καρκίνου Ωοθηκών

Η σταδιοποίηση του καρκίνου βοήθησε την ιατρική κοινότητα να καθορίσει πόσο προχωρημένη είναι η νόσος και να βοηθήσει στην αντιμετώπιση και θεραπεία της. Κάθε στάδιο διαχωρίζεται από το προηγούμενο με βάση το μέγεθος του όγκου, το πόσο έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος και το βάθος της εισβολής στους γύρω ιστούς. Η κλασσική σταδιοποίηση του καρκίνου χωρίζεται σε τέσσερα βασικά στάδια:

- Στάδιο I ή τοπικό. Ο όγκος περιορίζεται στο όργανο που προσβάλλει, εν προκειμένω στις ωοθήκες και δεν έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος.

- Στάδιο II ή Τοπικό-προχωρημένο. Ο όγκος έχει εξαπλωθεί στους γύρω ιστούς, όπως η μήτρα αλλά δεν έχει εντοπιστεί σε πιο απομακρυσμένα σημεία του σώματος.
- Στάδιο III ή Προχωρημένο. Ο όγκος έχει εξαπλωθεί στους γύρω λεμφαδένες ή όργανα της λεκάνης (π.χ. ήπαρ, έντερα), αλλά δεν έχει προχωρήσει σε απομακρυσμένα όργανα.
- Στάδιο IV ή Προχωρημένο-Μεταστατικό. Ο όγκος έχει εξαπλωθεί σε απομακρυσμένα σημεία του σώματος.

Κάθε στάδιο περιλαμβάνει υποκατηγορίες που περιγράφουν αναλυτικότερα το βάθος της εισβολής του όγκου στους ιστούς και φυσικά το βαθμό εξάπλωσής του. Αναλυτικότερα, το 2014, η επιτροπή Γυναικολογικής Ογκολογίας του FIGO προχώρησε σε αναθεώρηση των σταδίων του καρκίνου των ωοθηκών, του περιτοναίου και της σάλπιγγας. Οι κανόνες ταξινόμησης αναφέρουν πως οι αξονικές τομογραφίες έχουν την ικανότητα οριοθέτησης της εξάπλωσης της νόσου σε κάποιο βαθμό, όμως προτείνεται η σταδιοποίηση του καρκίνου ωοθηκών, σάλπιγγας και περιτοναίου να γίνεται χειρουργικά. Και αυτό γιατί τα ευρήματα που προκύπτουν μπορούν και καθορίζουν την ακριβή ιστολογική διάγνωση, το στάδιο του όγκου και τη πρόγνωση του κάθε ασθενή. Μάλιστα σε επιλεγμένους ασθενείς που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο είναι καλό να ξεκινά η χημειοθεραπεία πριν τη χειρουργική επέμβαση, ωστόσο και σε αυτή τη περίπτωση πρέπει να επιβεβαιώνεται η νόσος με κυτταρολογικό ή ιστολογικό έλεγχο. Επιπλέον, οι ακτινογραφίες θώρακος πιθανόν να χρησιμεύουν για τη διαπίστωση ύπαρξης ή μη υπεζωκοτικών συλλογών, αλλά λόγω των σπάνιων απομακρυσμένων μεταστάσεων δεν είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθεί άλλη ακτινολογική αξιολόγηση, εκτός κι αν είναι συμπτωματική. Η ενημερωμένη και αναθεωρημένη ταξινόμηση των σταδίων βασίστηκε στα ευρήματα που προέκυψαν μέσα από χειρουργική διερεύνηση. Στο Πίνακα 3 παρουσιάζεται η ταξινόμηση του 2014 του FIGO.[6,15]

| Στάδια Καρκίνου | Τύπος |
|--|-----------|
| Στάδιο I-Περιορισμός ωοθηκών | T1-N0-M0 |
| IA: Όγκος που περιορίζεται σε μία ωοθήκη, χωρίς όγκο στην επιφάνεια των ωοθηκών και κακοήγη κύτταρα στους ασκίτες. | T1a-N0-M0 |

| Στάδια Καρκίνου | Τύπος |
|--|---------------|
| IB: Όγκος που περιορίζεται και στις δύο ωοθήκες χωρίς κακοήγη κύτταρα στους ασκίτες και χωρίς όγκο στην επιφάνεια των ωοθηκών. | T1b-N0-M0 |
| IC: Όγκος που περιορίζεται σε μία ή και στις δύο ωοθήκες | |
| IC1: Χειρουργική διαρροή | T1c1-N0-M0 |
| IC2: Όγκος στην επιφάνεια των ωοθηκών | T1c2-N0-M0 |
| IC3: Κακοήγη κύτταρα στην κυτταρολογική εξέταση ασκίτη ή πλυσίματος. | T1c3-N0-M0 |
| Στάδιο II: Όγκος είτε στη μία ή και στις δύο ωοθήκες με έκταση στη πύελο | T2-N0-M0 |
| IIA: Επέκταση στη μήτρα ή στις σάλπιγγες | T2a-N0-M0 |
| IIB: Επέκταση σε άλλους ιστούς της πυέλου | T2b-N0-M0 |
| Στάδιο III: Όγκος στις ωοθήκες με ιστολογικά και κυτταρολογικά επιβεβαιωμένη εξάπλωση στο περιτόναιο έξω από τη λεκάνη ή/και μετάσταση στους βουβωνικούς λεμφαδένες | T1-3/N0-1/M0 |
| IIIA1: κυτταρολογικά ή ιστολογικά επιβεβαιωμένοι οπισθοπεριτοναϊκοί λεμφαδένες | T1/T2-N1-M0 |
| IIIA1 (i): Ως 10mm μετάσταση | |
| IIIA1 (ii): >10mm μετάσταση | |
| IIIA2: Μικροσκοπική εξωπυελική περιτοναϊκή προσβολή με ή χωρίς θετικούς οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες | T3a2-N0/N1-M0 |
| IIIB: Μακροσκοπική περιτοναϊκή μετάσταση ≤ 2 cm πέραν της λεκάνης με ή χωρίς μετάσταση στους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες | T3b-N0/N1-M0 |
| IIIC: Μακροσκοπική περιτοναϊκή μετάσταση ≥ 2 cm πέραν της λεκάνης με ή χωρίς μετάσταση στους περιτοναϊκούς λεμφαδένες (περιλαμβάνεται και διασπορά του όγκου στο ήπαρ και στη σπλήνα χωρίς παρεγχυματική συμμετοχή οργάνων) | T3C-N0/N1-M0 |

| Στάδια Καρκίνου | Τύπος |
|---|-------------------------|
| Στάδιο IV: Απομακρυσμένες μεταστάσεις εκτός των περιτοναϊκών μεταστάσεων | Οποιοδήποτε T, N, M1 |
| IVA: Υπεζωκοτική συλλογή με θετική κυτταροκαλλιέργεια | |
| IVB: Παρεγχυματικές μεταστάσεις και μεταστάσεις σε όργανα εξωκοιλιακά συμπεριλαμβανομένων των βουβωνικών λεμφαδένων και των λεμφαδένων εκτός κοιλιακής κοιλότητας | |

Πίνακας 3-Σταδιοποίηση Καρκίνου Ωοθηκών κατά FIGO^{1,2}[6,15]

2.9 Διάγνωση

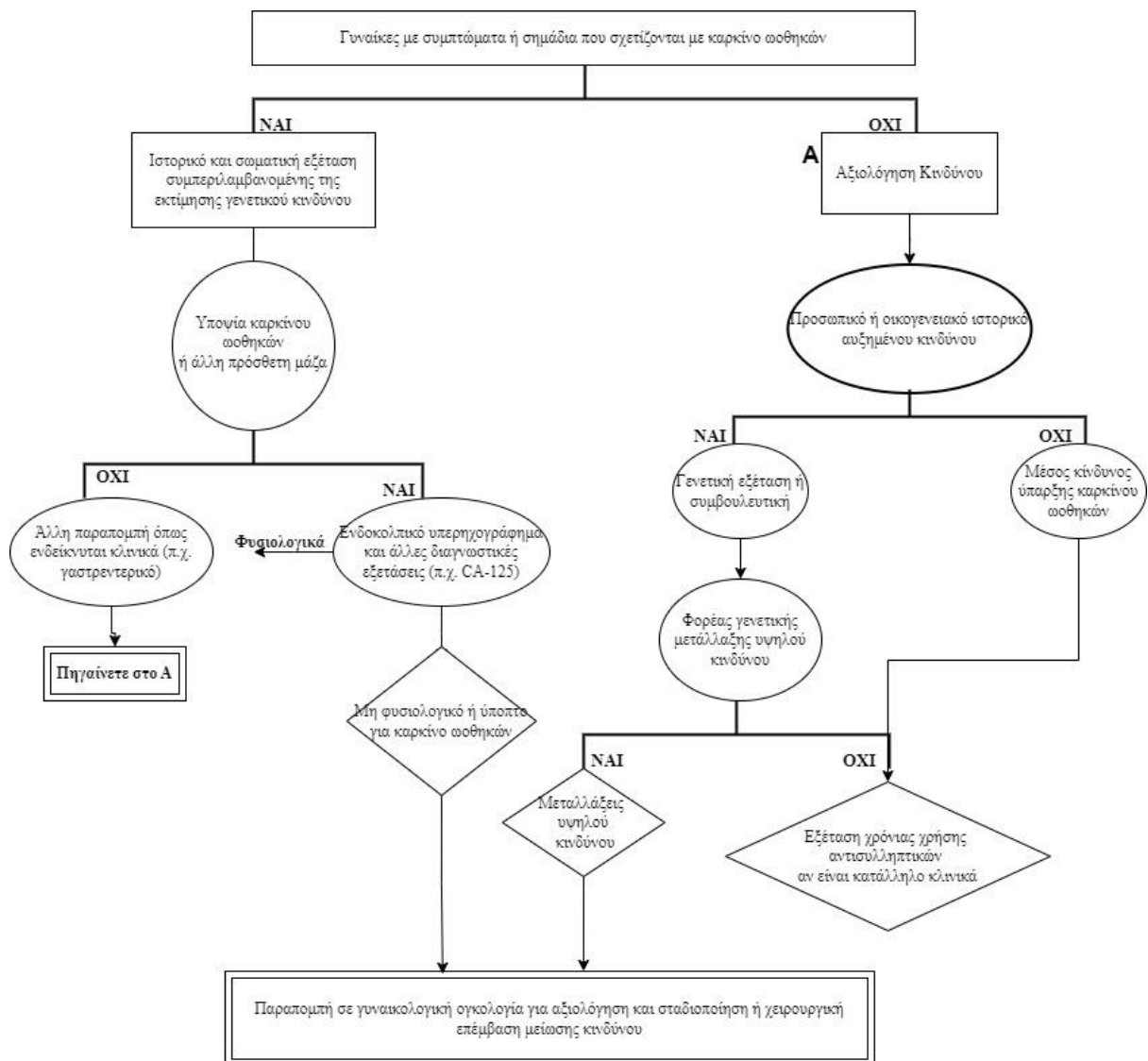
Για να προχωρήσει ένας γιατρός στη διάγνωση του καρκίνου ωοθηκών θα πρέπει πρώτα απ' όλα να καθοδηγηθεί από το ιστορικό των συμπτωμάτων και να αξιολογήσει τους παράγοντες κινδύνου που αναφέρθηκαν και παραπάνω, συμπεριλαμβάνοντας και το ιστορικό τόσο το προσωπικό όσο και το οικογενειακό. Όλες αυτές οι πληροφορίες βοηθούν στο να καθοριστεί αν ο καρκίνος των ωοθηκών πρέπει να θεωρηθεί αιτία της συμπτωματολογίας τους ασθενούς.

Ένας τρόπος για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση είναι η σωματική εξέταση. Όταν ένας ασθενής έχει συμπτωματολογία σχετιζόμενη με καρκίνο των ωοθηκών θα πρέπει να υποβληθεί σε πλήρη έλεγχο σωματικής εξέτασης στην οποία συμπεριλαμβάνεται η ορθοκολπική εξέταση με άδεια κύστη με στόχο να γίνει αξιολόγηση των μαζών της πυέλου και της κοιλιάς. Παρόλα αυτά, η σωματική εξέταση έχει περιορισμένη ακρίβεια ειδικά σε ασθενείς που είναι παχύσαρκοι μιας και ο όγκος μπορεί εύκολα να μην εντοπιστεί ή αν εντοπιστεί θα μπορούσε να ευθύνεται για άλλες παθήσεις πέραν του καρκίνου των ωοθηκών. Μια άλλη εξέταση που θα μπορούσε να βοηθήσει στη διάγνωση είναι η αξιολόγηση ενδοκρινικών σημείων του σώματος σχετικά με το αν λειτουργούν

¹Όπου N0- Καμία περιφερειακή μετάσταση στους λεμφαδένες, N1-Περιφερειακή μετάσταση λεμφαδένων, M0-χωρίς μακρινή μετάσταση & M1- Απομακρυσμένη μετάσταση με εξαίρεση τη περιτοναϊκή.

²Συγκριτικά με το παλιό σύστημα, IC στάδιο χωρίζεται σε 3 υποκατηγορίες, έχει εξαιρεθεί το στάδιο IIC και το IIC αναθεωρήθηκε με βάση τη εξάπλωση στους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες χωρίς ενδοπεριτοναϊκή διάδοση, λόγω αναλύσεων που έδειξαν πως αυτοί οι ασθενείς έχουν σημαντικά καλύτερη επιβίωση από όσους έχουν ενδοπεριτοναϊκή διάδοση.

σωστά ή όχι. Επιπλέον, αν σε μια ασθενή υπάρχει υποψία καρκίνου ωοθηκών με βάση τη κλινική εικόνα ή έχει εντοπιστεί πυελική μάζα θα πρέπει να υποβληθεί σε ενδοκοιλιακό υπερηχογράφημα, με στόχο την αξιολόγηση της αρχιτεκτονικής και την αξιολόγηση της αγγείωσης των ωοθηκών, τη διαφοροποίηση των κυστικών από τις συμπαγείς μάζες και την ανίχνευση ασκίτη. Με τη χρήση του ενδοκοιλιακού υπερηχογραφήματος η ειδικότητα και η ευαισθησία στη διάκριση καλοήθων και κακοήθων αλλοιώσεων αυξάνεται με ποσοστό 96% και 86-94% αντίστοιχα. Στη παρακάτω εικόνα (βλέπε Εικόνα 13) φαίνεται ένα τυπικό διάγραμμα ροής για την αξιολόγηση και τη διαχείριση του καρκίνου ωοθηκών.[14]



Εικόνα 13-Καρκίνος ωοθηκών: Διαχείριση & Αξιολόγηση[14]

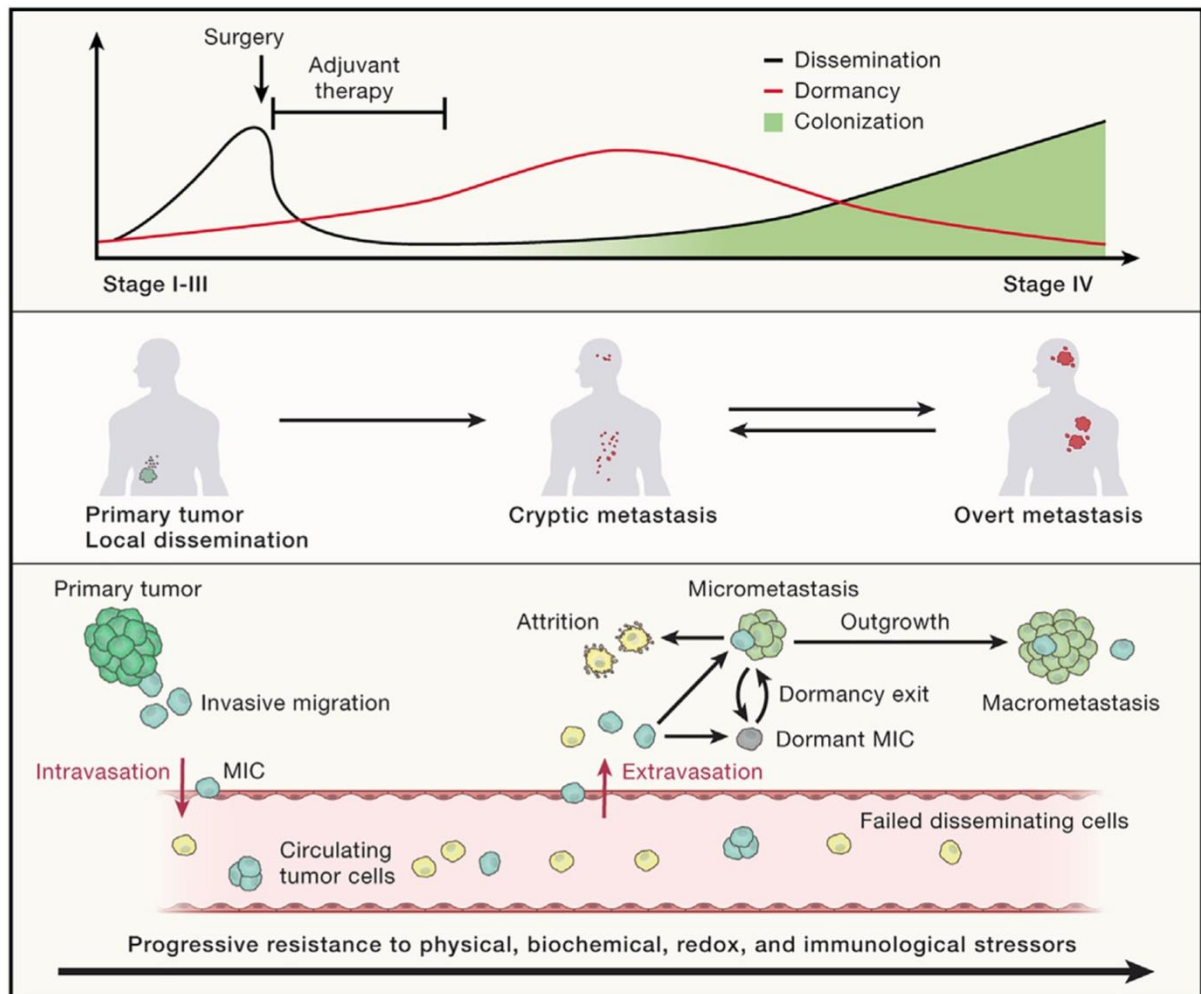
2.10 Μετάσταση

Η μετάσταση είναι η ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων σε όργανα από τα οποία δεν προήλθαν τα αρχικά καρκινικά κύτταρα. Το μεγαλύτερο μέρος των καρκινοπαθών πεθαίνει εξαιτίας μεταστατικής νόσου και όχι λόγω των πρωτοπαθών εστιών. Περιλαμβάνει μία σειρά βιολογικών γεγονότων στα οποία κύτταρα από πρωτοπαθή όγκο αποκτούν προοδευτικά την ικανότητα να εισβάλλουν μέσω του βλεννογόνου σε βαθύτερους ιστούς και διαδίδονται μέσω του αίματος των λεμφαγγείων ή της άμεσης διείσδυσης γειτονικών δομών, μέχρι τελικά να αρχίσει ξανά πολλαπλασιασμός σε απομακρυσμένες τοποθεσίες. Τα καρκινικά κύτταρα έχουν την ικανότητα να υιοθετούν διαφορετικές φαινοτυπικές καταστάσεις και να επιλέγουν τα περιβάλλοντα ώστε να υποστηρίξουν την ανάπτυξή τους και να αποφύγουν το ανοσοποιητικό σύστημα. Όπως είναι γνωστό οι πρωτογενείς όγκοι συχνά μπορούν να θεραπευτούν με τοπικές θεραπείες όπως είναι η ακτινοβολία και η χειρουργική επέμβαση. Ο μεταστατικός καρκίνος, όμως, είναι μία συστηματική ασθένεια που επηρεάζει πολλά όργανα ταυτόχρονα είτε αποικίζοντας άμεσα είτε θέτοντας σε κίνδυνο τη λειτουργία τους είτε αλλάζοντας το μεταβολισμό μέσω αλλοιωμένων εκκριμάτων οδηγώντας τελικά στο θάνατο. Παρατηρείται ότι ακόμα και η ανταπόκριση στη συστηματική θεραπεία μπορεί να είναι δραστικά διαφορετική σε πρωτοπαθή όγκο σε σχέση με μεταστατικές νόσους στον ίδιο ασθενή. Κλινικά, η μετάσταση παραμένει σε μεγάλο βαθμό ανίατη με πολύ λίγες εξαιρέσεις εξαιτίας της επίκτητης αντίστασης των μεταστατικών όγκων στις θεραπείες που ήδη υπάρχουν.

Σήμερα οι εξελίξεις της τεχνολογίας με τη μορφή προσεγγίσεων αλληλουχίας επόμενης γενιάς έχουν μεταμορφώσει τόσο τη βασική επιστήμη του καρκίνου όσο και την κλινική ογκολογία. Αυτό έχει επιτρέψει τη συσσώρευση γονιδιωματικών δεδομένων όγκου που χαρακτηρίζουν πρότυπα έκφρασης και μικροπεριβάλλοντα όγκου ειδικά για την ασθένεια, παρακολουθώντας την εξέλιξη της νόσου και τα πρότυπα αντίστασης ως απόκριση στις θεραπείες μέσω αλληλουχίας του κυκλοφορούντος DNA όγκου (ctDNA) και των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων (CTCs), φωτίζοντας έτσι την ετερογένεια και κλωνικότητα πρωτοπαθών και μεταστατικών όγκων.

Η μετάσταση μπορεί να διαιρεθεί σε τρεις φάσεις που μπορούν να επικαλύπτονται χρονικά (διάδοση, λήθαργος, αποικισμός). Κατά τη διάρκεια των φάσεων αυτών τα καρκινικά κύτταρα υποβάλλονται σε μία σειρά βημάτων με σκοπό να εισβάλλουν στους

ιστούς να επιβιώσουν κατά τη μεταφορά και να αποικίσουν τα όργανα κάτι το οποίο ονομάζεται μεταστατικός καταρράκτης. (Βλέπε Εικόνα 14) [16]



Εικόνα 14-Φάσεις μετάστασης[16]

Κατά τη φάση της διάδοσης τα καρκινικά κύτταρα που φιλοξενούν ογκογόνες μεταλλάξεις εισβάλλουν μέσω της μεμβράνης σε βαθύτερα στρώματα ιστού αποκτώντας έτσι την ικανότητα να επιβιώνουν χωρίς την παρουσία αυξητικών παραγόντων. Ακολουθεί ενδαγγείωση σε εγγύς αιμοφόρα αγγεία ή λεμφαγγεία και τελικά εξαγγείωση σε μακρινά όργανα μέσω διαενδοθηλιακής μετανάστευσης και τριχοειδούς διαταραχής, μετανάστευσης κατά μήκος νευρώνων ή άμεσης τοπικής εξάπλωσης σε παρακείμενους χώρους όπως οι περιτοναϊκή ή υπεζωκοτική κοιλότητα. Τα CTC, στην κυκλοφορία, υφίστανται εκτεταμένη τριβή εξαιτίας των φυσικών οξειδοαναγωγικών και ανοσολογικών στρεσογόνων παραγόντων που αποδεικνύεται σε μοντέλο ποντικών και προκύπτει από το χαμηλό αριθμό CTC στο αίμα μετά την αφαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου. Επίσης,

κυκλοφορούν ως μεμονωμένα κύτταρα ή σε μικροσυστάδες εμπλουτισμένα με καρκινικά κύτταρα που μοιάζουν με βλαστοκύτταρα, επικαλυμμένα με αιμοπετάλια, ουδετερόφιλα ή στρωματικά κύτταρα που προέρχονται από όγκο, τα οποία μπορούν να τα προστατεύσουν από την ανοσολογική επιτήρηση και να προσδώσουν σε συστάδες CTC μεγαλύτερη μεταστατική δυνατότητα από τα μεμονωμένα κύτταρα. Φτάνοντας σε μακρινά όργανα, τα διάσπαρτα κύτταρα όγκου εξαλείφονται περαιτέρω από το υψηλό οξειδωτικό στρες, την έλλειψη υποστηρικτικών αυξητικών παραγόντων ή θρεπτικών ουσιών και την ενεργή άμυνα του ανοσοποιητικού με τη μορφή μακροφάγων ειδικών για τον ιστό φυσικών φονέων κυττάρων (NK), διεισδυτικών T-κυττάρων και άλλους μηχανισμούς ανοσολογικής επιτήρησης. Οι επιζώντες DTC μπορούν να εισέλθουν σε μεταβλητή περίοδο αδράνειας κατά τη διάρκεια της οποίας είτε εξέρχονται από τον κυτταρικό κύκλο είτε εισέρχονται σε μια δυναμική ισορροπία με εκρήξεις πολλαπλασιασμού που αντιμετωπίζονται με ανοσοαποκλεισμό ή άλλο στρωματικό περιορισμό πολλαπλασιαστικών κλώνων από το μικρό περιβάλλον του όγκου, έτσι ώστε να υπάρχει μικρή καθαρή μεταστατική ανάπτυξη. Τόσο ο λήθαργος όσο και η διάδοση θεωρούνται μικρομεταστατική νόσος λόγω ότι τα DTC δεν μπορούν να ανιχνευτούν από την κλινική απεικόνιση και οι ασθενείς δεν γνωρίζουν την υποκλινική νόσο. Οι κλινικά εμφανείς μακρομεταστάσεις προέρχονται από επιτυχημένα κύτταρα έναρξης μετάστασης (MICs) που έχουν προσαρμόσει και επιλέγει το TME για να επιτρέψουν τελικά την ανάπτυξη και τον αποικισμό οργάνων επιλέγοντας αναγεννητικά αγγειογόνα και ανοσοκατασταλτικά προγράμματα. Ο μεταστατικός καταρράκτης αντιπροσωπεύει μια εξελικτική συνέχεια συνεχούς κυτταρικού και μικροπεβαλλοντικού επαναπρογραμματισμού κλωνικής επιλογής υποπληθυσμών καρκινικών κυττάρων που είναι ικανά να αντέξουν επιλεκτικές μικροπεριβαλλοντικές πιέσεις. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να αναπτύσσεται ανεμπόδιστα όγκος ο οποίος οδηγεί σε δυσλειτουργία οργάνων, κατάρρευση της λειτουργίας του οργανισμού και τελικά σε θάνατο. Οι συνεχόμενες αλλαγές περιλαμβάνουν αρκετούς τομείς, οι οποίοι γίνονται κατανοητοί ως αρχές μετάστασης.[16]

2.11 Θεραπεία

Ο καρκίνος των ωοθηκών έχει ως τυπική θεραπεία τη χειρουργική απομάκρυνση του όγκου σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Ωστόσο, υπάρχουν νέα φάρμακα που αναπτύσσονται και δοκιμάζονται ταχέως σε συνεχείς κλινικές δοκιμές με στόχο να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητά τους στη θεραπεία του όγκου των ωοθηκών. Η θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών είναι ένα ζήτημα περίπλοκο εξαιτίας της ετερογένειας που έχουν αυτοί οι όγκοι. Είναι γνωστό ότι σε κάθε ιστολογικό τύπο είναι πιθανό να βρεθούν μοριακοί υπότυποι με ξεχωριστή πρόγνωση ο καθένας. Επομένως θα πρέπει να γίνει καλύτερος χαρακτηρισμός των διαφορών, οι βιοδείκτες που θα χρησιμοποιηθούν να έχουν μεγάλη αξιοπιστία και οι θεραπείες να είναι στοχευμένες.

Όπως ήδη έχει αναφερθεί, για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση της νόσου και να σταδιοποιηθεί χρειάζεται χειρουργική επέμβαση. Κατά τη διάρκεια αυτή θα πρέπει η ιατρική κοινότητα να καταβάλλει προσπάθεια να καθορίσει τον ιστολογικό τύπο του όγκου και το βαθμό κινδύνου. Η κλίμακα που χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο είναι μια κλίμακα υψηλού/χαμηλού βαθμού με εξαίρεση τον ενδομητριοειδές καρκίνο των ωοθηκών που έχει κλίμακα τριών βαθμών (G1, G2, G3). Για να γίνει η αξιολόγηση του σταδίου του όγκου σε χειρουργικούς και παθολογικούς βαθμούς θα πρέπει να ακολουθηθεί η τρέχουσα σύσταση από το FIGO.

Αναλυτικότερα, η τυπική θεραπεία αφορά κυτταρομειωτική χειρουργική απομάκρυνση του όγκου. Σύμφωνα με την ομάδα Γυναικολογικής Ογκολογίας (GOG), η βέλτιστη κυτταρομείωση είχε οριστεί ως υπολειμματικά οζίδια με μέγιστη διάμετρο το 1cm. Μετά όμως από μια πολυπαραγοντική ανάλυση βρέθηκε βελτιωμένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη και ότι σε ομάδα ασθενών με πλήρη εκτομή συγκριτικά με τη βέλτιστη (0,1-1cm) κυτταρομείωση με p-value <0,0001. Επομένως με βάση τις οδηγίες της ESGO του 2017, ο στόχος της επέμβασης είναι η πλήρης εκτομή των υπολειμμάτων της νόσου. Σε ασθενείς με στάδιο III και IV, όμως, η πλήρης εκτομή συχνά είναι αδύνατη εξαιτίας της κατάσχεσης του μεσεντερίου του λεπτού εντέρου και των βλαβών στο χιτώνα του ήπατος. Σε περιπτώσεις που οι ασθενείς έχουν βλάβες μη χειρουργήσιμες πραγματοποιείται πρώτα μια νεοεπικουρική χημειοθεραπεία και ύστερα, αν υπάρξει ανταπόκριση ίσως να γίνει και η χειρουργική επέμβαση. Για να αξιολογηθεί η πορεία της θεραπείας θα πρέπει να έχει ολοκληρωθεί η χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής. Η αξιολόγησή της πραγματοποιείται με

βάση τα απεικονιστικά αποτελέσματα βασιζόμενα στα κριτήρια RECIST 1.1. Η πλειοψηφία των ασθενών έχει καλή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με πλήρη ανταπόκριση, αλλά συχνά οι περισσότεροι εμφανίζουν υποτροπή. Πιο συγκεκριμένα σε ασθενείς με υπολειπόμενη νόσο $<1\text{cm}$, ο κίνδυνος υποτροπής ανέρχεται στο 60-70%, ενώ για ασθενείς με μεγάλου όγκου υπολειμματική νόσο το ποσοστό ανέρχεται στο 80-85%. Για το λόγο αυτό θα πρέπει οι ασθενείς να υποβάλλονται σε τακτικούς ελέγχους. Στη περίπτωση που βρεθεί αυξημένο CA-125 είναι πιθανότατα ένα πρώιμο σύμπτωμα υποτροπής αλλά χωρίς κλινικά συμπτώματα δεν προτείνεται να πραγματοποιηθεί θεραπεία δεύτερης γραμμής.

Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι σε νέες προσεγγίσεις στη θεραπεία πρώτης γραμμής, κλινικές δοκιμές στη φάση III έδειξαν ότι η ενσωμάτωση στοχευμένης αντι-αγγειογενετικής θεραπείας με bevacizumab και πυκνή δόση εβδομαδιαία paclitaxel μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση. Βέβαια έχουν οικονομικές επιπτώσεις και επιβαρύνουν τους ασθενείς, καθώς έχουν μεγαλύτερη τοξικότητα. Στο Παράρτημα Α, αναφέρονται ενδεικτικά χημειοθεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών.

Τέλος, όσο αφορά τη θεραπεία σε περίπτωση υποτροπής, η κύρια θεραπεία που προτείνεται είναι η χημειοθεραπεία. Ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας στη περίπτωση αυτή είναι ο χρόνος που μεσολάβησε από τη προηγούμενη θεραπεία, δηλαδή το διάστημα χωρίς θεραπεία (TFI). Επιπλέον ο χρόνος για την υποτροπή είναι εξίσου καθοριστικός παράγοντας για την ευαισθησία του όγκου στη πλατίνα. Για το λόγο αυτό ακολουθεί η παρακάτω κατηγοριοποίηση, η οποία δεν μπορεί να προσδιοριστεί με ακρίβεια μόνο από το χρονικό διάστημα χωρίς εξέλιξη (PFI):

- Δύστηκτη πλατίνα: όταν ο όγκος εξελίσσεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας της πρώτης γραμμής.
- Ανθεκτικό στη πλατίνα: υποτροπή σε διάστημα 6 μηνών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας πρώτης γραμμής.
- Μερικώς ευαίσθητο: υποτροπή σε διάστημα 6-12 μηνών.
- Εξαιρετικά ευαίσθητο: Υποτροπή μετά από περισσότερο από 1 χρόνο.

Για να επιλεγεί πρωτόκολλο χημειοθεραπείας δεύτερης γραμμής πρέπει να βασιστεί στην ευαισθησία του όγκου στα παράγωγα της πλατίνας. Οι ασθενείς με μερική ή υψηλή

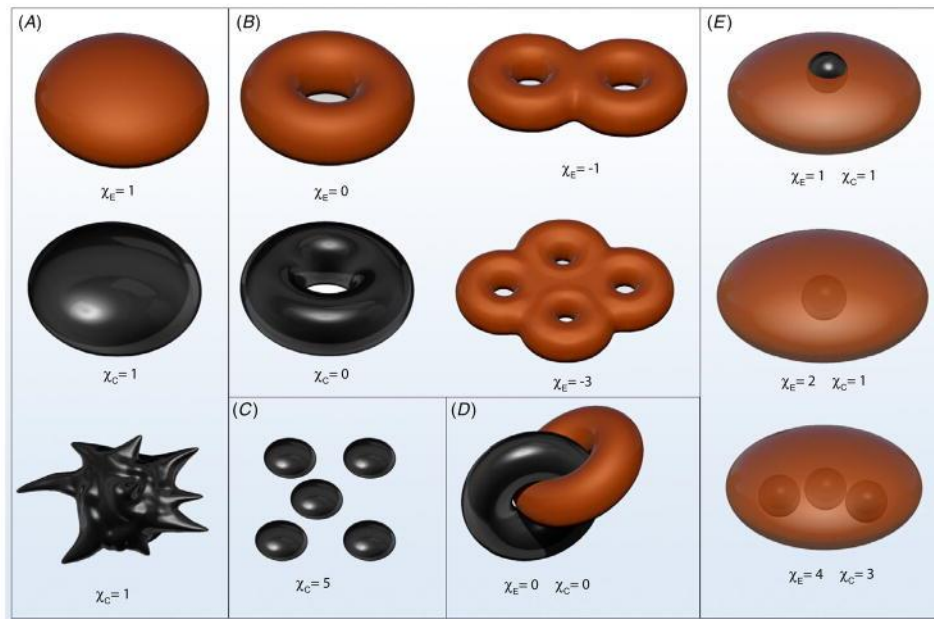
ευαισθησία μπορούν να αντιμετωπιστούν με πλατίνα και με άλλα φάρμακα συνδυαστικά. Συνήθως η καρβοπλατίνη ή η σισπλατίνη χρησιμοποιείται συνδυαστικά με paclitaxel ή PLD ή γεμισιταβίνη με ή χωρίς bevacizumab. Για θεραπεία μερικώς ευαίσθητων υποτροπών, όταν υπάρχει αναφυλαξία σε ενώσεις πλατίνας μπορεί να χρησιμοποιηθεί PLD με τραβεκτεδίνη. Μετά από μελέτες που έγιναν προέκυψε το συμπέρασμα ότι η πρόγνωση σε ασθενείς ανθεκτικούς στη θεραπεία με πλατίνα είναι κακή. Επομένως δεν παρουσιάστηκε κάποιο όφελος από τη συνδυαστική θεραπεία συγκριτικά με μονοθεραπεία με PLD, γεμισιταβίνη, paclitaxel ή τοποτεκάνη. Επίσης ο συνδυασμός χημειοθεραπείας με bevacizumab παρατείνει σε σημαντικό βαθμό την επιβίωση PFS, όμως μόνο οι ασθενείς με καλή αποδοτική κατάσταση επιλέγονται για αυτού του είδους τη θεραπεία. Στα επόμενα κεφάλαια θα γίνει ανάλυση αυτών των θεραπειών και των νέων προσεγγίσεων στη θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών.[17]

3. Μοριακή Βάση του Καρκίνου των Ωοθηκών

3.1 Τοπολογία

Η τοπολογία είναι ένα πεδίο που ανήκει στα μαθηματικά και περιγράφει τη σύνδεση δομών. Τη παρουσίασε πρώτη φορά ο Euler και βελτιώθηκε από τον Poincaré και τον Riemann. Κάνοντας χρήση των εννοιών της θεωρίας της τοπολογίας είναι δυνατό να περιγραφεί η συνδεσιμότητα και η διαμερισματοποίηση των δομών ποσοτικά. Αναλυτικότερα, οι τοπολογικές αναλύσεις έχουν την ικανότητα να καθορίζουν αν μια δομή αποτελείται από μια συνδεδεμένη, ενιαία μάζα ή χωρίζεται σε πολλά μέρη. Μια ακόμα ικανότητα της θεωρίας είναι η ποσοτικοποίηση του αριθμού των κοιλοτήτων ή των οπών σε ένα δεδομένο αντικείμενο. Ο Euler δημιούργησε ένα αριθμό χ με χαρακτηριστική τιμή για κάθε τοπολογική διαμόρφωση, ο οποίος επηρεάζεται από τον αριθμό των αντικειμένων, των κοιλοτήτων και των οπών. (βλέπε Εικόνα 15)

Αναλυτικότερα, όπως φαίνεται και στην εικόνα 15, οι αριθμοί του Euler ονομάζονται χ_E για τα πορτοκαλί σχήματα και χ_C για τα μαύρα. Για ένα αντικείμενο χωρίς οπές ο αριθμός που το αντιπροσωπεύει είναι το 1, χωρίς να εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά της επιφάνειας, ενώ για κάθε τρύπα που υπάρχει στην επιφάνεια το χ μειώνεται κατά μία μονάδα. Από την άλλη για να αυξηθεί το χ θα πρέπει οι κοιλότητες να περιέχονται πλήρως εντός του αντικειμένου. Οι τοπολογικές αυτές εκτιμήσεις είναι χρήσιμες δυνητικά για να πραγματοποιηθεί μελέτης στην οργάνωση των ιστών. Οι ιστοί χαρακτηρίζονται από πολυκύτταρη οργάνωση, η οποία οδηγεί σε καθορισμένα διαμερίσματα χωρισμένα από βιοχημικά και φυσικά εμπόδια. Τα κύτταρα που βρίσκονται στα διαμερίσματα εκτελούν καθορισμένες λειτουργίες όπως είναι η παραγωγή αντισωμάτων κ.α. Τα εμπόδια που κάνουν το διαχωρισμό των διαμερισμάτων αυτών είναι κατασκευασμένα από 2D κυψελωτά φύλλα που συνδέονται με μεμβράνες, οι οποίες σταθεροποιούν τη δομή και παρέχουν γεωμετρικά στοιχεία για τη πόλωση των κυττάρων και τη δημιουργία των ιστών.



Εικόνα 15-Τοπολογικά χαρακτηριστικά[18]

Είναι πολύ σημαντικό τα διαμερίσματα του κάθε ιστού να παραμένουν διακριτά. Έτσι κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης των τραυματισμών και των παθολογικών καταστάσεων, οι αλλαγές στη τοπολογία είναι καλά οργανωμένες ή επισκευάζονται πολύ γρήγορα επομένως δεν υπάρχει ανάμιξη των διαμερισμάτων μεταξύ τους. Ακόμη και στη περίπτωση τραύματος, όπου γίνεται διατάραξη των επιθηλιακών και των ενδοθηλιακών φραγμάτων με σκοπό να συνδεθούν τα διαμερίσματα, ο ιστός επανέρχεται στην αρχική του τοπολογία. Οι μηχανισμοί όπου ρυθμίζεται η τοπολογία δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Στο διάστημα που πραγματοποιείται η ανάπτυξη του ιστού είναι πιθανόν να επιτυγχάνεται με συνεχόμενο τρόπο, με ενδοεπίπεδη 2D επέκταση φραγμών και η ανάπτυξη των περιεχομένων διαμερισμάτων να έχει κατεύθυνση σχεδόν κάθετη προς τα εμπόδια. Κατά τη γαστρίωση του εμβρύου, η αναδίπλωση των κυτταρικών φύλλων μπορεί να παράγει μια διακριτή ανατομία διαφόρων ιστών, ενώ επιτρέπει ταυτόχρονα, στις δομές των φραγμών να μείνουν ανέπαφες. Όμως κατά την επέκταση του ιστού, στη διάρκεια της ανάπτυξης, τα διαμερίσματα προσωρινά διακόπτονται και σφραγίζονται με στόχο να παρέχουν σωστές χωρικές σχέσεις μεταξύ τους. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η αγγειακή ανάπτυξη, όπου η αγγειογένεση με τη βλάστηση και η διάσπαση του εγκολεασμού ενός αγγείου αλλάζουν τον αριθμό των αγγείων του Euler και αυξάνουν τον αριθμό των βρόχων ή των οπών. Όλες αυτές οι αλλαγές επιτυγχάνονται με σκοπιμότητα

χωρίς να επιτρέπεται η ανάμειξη ενδοαγγειακών κυττάρων στον εξωαγγειακό χώρο ή αντίστροφα.

Αντίθετα με τις σκόπιμες αυτές αλλαγές στη τοπολογία κατά την ανάπτυξη, ο τραυματισμός έχει την ικανότητα διατάραξης της υπάρχουσας τοπολογίας αδιακρίτως, επομένως κρίνεται απαραίτητο να γίνει άμεση και γερή επαναδιαμόρφωση των φραγμάτων που χωρίζουν τα διαμερίσματα. Στη μικροανατομία, αυτό έχει τη σημασία ότι τα κύτταρα, π.χ. επιθηλιακά, στο νέα δημιουργημένο άκρο του φραγμού μεταναστεύουν, παραμένοντας συνδεδεμένα με τη δομή του υστερούντος φύλλου με στόχο να βρουν άλλα κύτταρα με τα οποία θα αποκατασταθούν οι κόμβοι. Επί του παρόντος, αυτός ο τύπος συλλογικής μετανάστευσης είναι ενεργός τομέας ερευνητικά χωρίς να είναι γνωστά πολλά στοιχεία για τις περιβαλλοντικές ενδείξεις που καθοδηγούν το κλείσιμο των κυτταρικών φύλλων. Μάλιστα, είναι αποδεδειγμένο ότι στο επιθήλιο, μικρά ελαττώματα μπορούν να κλείσουν μέσω μηχανισμού, όπως λειτουργεί ένα πορτοφόλι, στο οποίο η κυτταροσκελετική τάση και η αναδιαμόρφωση που κάνουν οι σύνδεσμοι μπορούν να καλύψουν άμεσα περιοχές επιθηλιακών μονοστοιβάδων που είναι «απογυμνωμένες». Όσο αφορά πιο περίπλοκους ιστούς (3D ιστούς), είναι απαραίτητο να υπάρχουν αυστηροί κανόνες, οι οποίοι εμποδίζουν τη σύνδεση των άκρων σε διαφορετικά διαμερίσματα. Είναι πιθανό αυτό να πραγματοποιείται αυτόματα εφόσον η τοπολογία διατηρείται σε τοπικό επίπεδο.

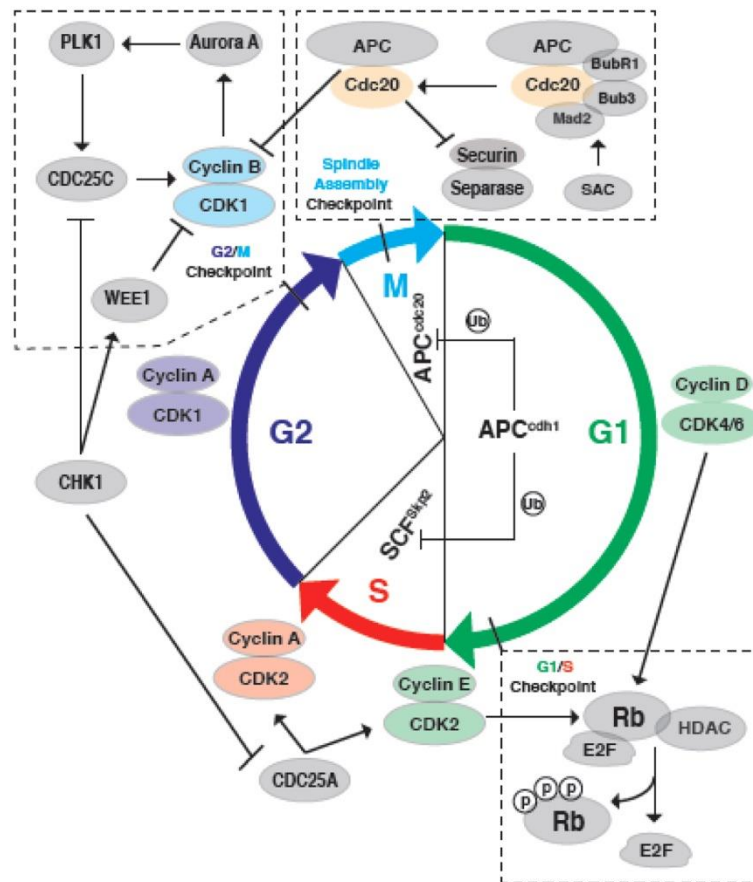
Στη περίπτωση των καρκίνων οι μηχανισμοί προφανώς αποτυγχάνουν. Αναλυτικότερα, οι επιθηλιακοί όγκοι μπορούν να παραμείνουν σε ενιαίο διαμέρισμα, άρα τοπολογικά συνδεδεμένοι, άρα θεωρούνται καλοήθεις και μπορούν να αφαιρεθούν ολοκληρωτικά με χειρουργική επέμβαση. Παρόλα αυτά, αν διασχίζουν τις βασικές μεμβράνες μπορούν να αναμειχθούν με τους γύρω ιστούς και να καταστεί πιο δύσκολη η αφαίρεση και ο έλεγχος. Αυτό που ήδη είναι γνωστό, είναι πως τα επιθηλιακά κύτταρα που υφίστανται επιθηλιακή μεσεγχυματική μετάβαση εγκαταλείπουν την υπάρχουσα ανατομία με σκοπό να αναμειχθούν με το στρωματικό ιστό. Όμως δεν είναι γνωστή η σημαντικότητα αυτής της διαδικασίας κατά το στάδιο εισβολής και μετάστασης ή αν η συλλογική μετανάστευση των κυττάρων μπορεί να παίξει κάποιο ρόλο. Πρόσφατα, οι μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ατελής ανάμειξη των κυτταρικών πληθυσμών εντός των όγκων, μιας και η προσοχή των μελετητών επικεντρώθηκε στην ετερογένεια που έχουν οι όγκοι στο φαινότυπο και στο γονότυπο του καρκίνου. Αν και οι φυσικές και βιολογικές βάσεις

που εμπλέκονται στην ανάμειξη δεν είναι απόλυτα κατανοητές, θα μπορούσαν να έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην διάδοση και στην εξέλιξη του όγκου. Μέχρι σήμερα, η έννοια της τοπολογίας και συγκεκριμένα η εφαρμογή της στο καρκίνο είναι περιορισμένη στην ανάλυση εικόνων, όπου χρησιμοποιήθηκε για το προσδιορισμό των σχέσεων ανάμεσα σε αντικείμενα σε τομές ιστών 2D ως μέθοδος κατάτμησης. [18]

3.2 Κυτταρικός κύκλος & Ογκογένεση

Ο καρκίνος στη κοινή γλώσσα δημιουργείται από την ανεξέλεγκτη παραγωγή κυττάρων. Η ανωμαλία που εντοπίζεται στην εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου είναι ένας θεμελιώδης μηχανισμός που διέπει στην ογκογένεση, καθιστώντας τους ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου λογικούς αντικαρκινικούς θεραπευτικούς στόχους. Στις αρχές της δεκαετίας του 1970, μετά την αναγνώριση του πρώτου γονιδίου *cdc28*, η μεγάλη ιστορία μελέτης του κυτταρικού κύκλου λειτουργεί ως θεμελιώδες γεγονός στη κυτταρική βιολογία. Γενικά, ο κυτταρικός κύκλος αντιπροσωπεύει μια σειρά από ελεγχόμενα γεγονότα που οδηγούν στο διπλασιασμό του DNA του γονιδιώματος και στην αναπαραγωγή των θυγατρικών κυττάρων. Συντόμως, ο κυτταρικός κύκλος χωρίζεται σε τέσσερις φάσεις, τη φάση G1, τη σύνθεση του DNA (S), τη φάση G2 και τη μίτωση M. Η ακεραιότητα και η πιστότητα της αντιγραφής του DNA και ο ακριβής και έγκαιρος διαχωρισμός των αδερφών χρωματίδων ελέγχονται από τα σημεία ελέγχου του κύκλου. Ένα από αυτά τα σημεία ελέγχου είναι το G1/S, το σημείο ελέγχου G2/M και το σημείο ελέγχου συναρμολόγησης της ατράκτου όπου το σύμπλεγμα μιτωτικών σημείων αναστέλλει τη δραστηριότητα λιγάσης. Στο πρώτο σημείο ελέγχου (G1/S) υπάρχει «ανακούφιση» με τη διαδοχική φωσφορυλίωση του Rb από τη Cyclin D-CDK4/6 & Cyclin E-CDK2, στο σημείο ελέγχου G2/M, η δραστηριότητα της κινάσης Cyclin B-CDK1 ελέγχεται ακριβώς από τη σηματοδότηση Chk1/WEE1 και Aurora A/PLK1/CDC25 και στο σημείο ελέγχου της συναρμολόγησης της ατράκτου αναστέλλεται η δραστηριότητα της APC *cdc20* E3 λιγάσης ώστε να απενεργοποιηθεί η αποδόμηση της σεκουρίνης και της κυκλίνης B με στόχο το σταματημό της της μιτωτικής εξέλιξης. Η τακτική και ακριβής εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου ελέγχεται από τη καταστροφή διαδοχικά των κυκλινών από το σύμπλοκο που προάγει την ανάφαση και τα συμπλέγματα λιγάσης Skp1-Cullin 1-F-box (SCF) E3 και ακολουθεί η ενεργοποίηση του μηχανισμού του κυτταρικού κύκλου, στο οποίο

συμπεριλαμβάνονται και τα Cyclin D-CDK4/6 στη G1 φάση, Cyclin E-CDK2 στο τελείωμα της φάσης G1 και Cyclin A-CDK2 στο τελείωμα της G2 φάσης.



Εικόνα 16-Κυτταρικός Κύκλος

Βασιζόμενοι στο βασικό ρόλο για το μηχανισμό του κυτταρικού κύκλου στο προσδιορισμό του διπλασιασμού του DNA του γονιδιώματος, η διακοπή της μεταγωγής σηματοδότησης των ρυθμιστών του κύκλου ή/και των σημείων ελέγχου ή η γενετική παραλλαγή προκαλούν την ακατάλληλη επανείσοδο στο κύκλο και ανώμαλες κυτταρικές διαιρέσεις, το οποίο είναι το βασικό χαρακτηριστικό το καρκίνου. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η υπερέκφραση της Cyclin D/E, Aurora A/B, Skp2, cdc20 και PLK1 που έχει ανιχνευθεί σε διάφορους τύπους ανθρώπινων καρκίνων. Αυτές οι πρωτεΐνες όγκων χρησιμεύουν ως θεραπευτικοί στόχοι με πολλούς αναστολείς όπως το CDK4. (βλέπε Εικόνα 16)

Πολλά στοιχεία δείχνουν πως ο μηχανισμός που έχει ένας κυτταρικός κύκλος ενσωματώνονται σε αρκετά χαρακτηριστικά του καρκίνου. Αυτό σημαίνει ότι οι θεραπείες κατά των ρυθμιστικών πρωτεϊνών του κυτταρικού κύκλου καταστέλλουν τη

διαίρεση των καρκινικών κυττάρων κι έτσι εμποδίζουν την εξέλιξη του κύκλου και αντιστρέφουν το μεταβολισμό των καρκινικών κυττάρων ή κάνουν αποκατάσταση της ανοσολογικής επιτήρησης, βοηθώντας στη καταπολέμηση των όγκων. Η αναδυόμενη τεχνολογία στόχευσης πρωτεόλυσης (PROTAC) είναι μια νέα τεχνολογία, η οποία υιοθετήθηκε για να κάνει στόχευση του ογκογόνου συστατικού του κυτταρικού κύκλου για πρωτεασωματική αποικοδόμηση με τη βοήθεια της ουβικουιτίνης, παρέχοντας πλεονεκτήματα έναντι παραδοσιακών αναστολέων μικρών μορίων και δίνοντας μελλοντικές υποσχέσεις για τη προσέγγιση των κυττάρων στη θεραπεία του καρκίνου. [19]

3.2.1 Μεταβολισμός καρκίνου και κυτταρικός κύκλος

Συγκριτικά με τα πιο πολλά κύτταρα φυσιολογικών ιστών, τα καρκινικά έχουν ως χαρακτηριστικό ένα ξεχωριστό μεταβολικό φαινότυπο που λέγεται φαινόμενο Warburg και συμπεριλαμβάνεται η αερόβια γλυκόλυση και η μειωμένη οξειδωτική φωσφορυλίωση, η οποία παρέχει βιοσυνθετικά με σκοπό να τροφοδοτήσει τη διαίρεση και το πολλαπλασιασμό των παθολογικών κυττάρων σε υψηλά επίπεδα. Αρχικά, η ταλάντωση του μεταβολισμού που συνδέεται με το κυτταρικό κύκλο παρατηρήθηκε σε ζυμομύκητες, όπου φαίνεται πως οι ζύμες προτιμούν το οξειδωτικό μεταβολισμό στη G1 φάση και ακολούθως μετατοπίζονται για να βασιστούν στη γλυκόλυση κατά τη φάση αναγωγής/οικοδόμησης (R/B). Η αντιγραφή του DNA λαμβάνει χώρα μόνο στη φάση R/B και το αναγωγικό NADPH εξασφαλίζει τη χαμηλή συχνότητα αυθόρμητου ρυθμού μετάλλαξης του γενετικού υλικού. Όσο αφορά τα θηλαστικά είναι ασαφές πως και αν ο μεταβολισμός ρυθμίζεται από το μηχανισμό του κυτταρικού κύκλου. Στα θηλαστικά, οι κυκλικές πρωτεΐνες, που τα επίπεδά τους δεν είναι σταθερά κατά το διάστημα που πραγματοποιείται ο κυτταρικός κύκλος, ρυθμίζονται κατά βάση στο μετα-μεταφραστικό επίπεδο. Γενικά, η αποκάλυψη ρυθμιστικών μηχανισμών ανάμεσα στο καρκινικό μεταβολισμό και στο κυτταρικό κύκλο δίνει νέες γνώσεις για να κατανοηθεί η παθογένεση του καρκίνου και να στοχευθεί ο μηχανισμός του κύκλου που θα βοηθήσει στην αναστροφή του μεταβολισμού και θα δώσει τη καλύτερη θεραπεία. [19]

3.2.2 Ανοσολογική επιτήρηση καρκίνου & Κυτταρικός κύκλος

Πριν από περίπου 50 χρόνια πραγματοποιήθηκε η διατύπωση της θεωρίας της ανοσολογικής επιτήρησης του καρκίνου, κάνοντας προώθηση την ανάπτυξη ευνοϊκότερων θεραπευτικών προσεγγίσεων ή με άλλα λόγια την ανάπτυξη της ανοσοθεραπείας. Η μεταγραφή κατ' όγκο RNA-seq και scRNA-seq σχετικά με την απόκριση του αποκλεισμού του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου (ICB) έναντι ανθεκτικών στο ICB όγκων έδειξε ότι τα γονίδια που σχετίζονται με το κυτταρικό κύκλο, στα οποία συμπεριλαμβάνονται και τα βασικά σημεία ελέγχου G2/M και τα γονίδια-στόχοι E2F εμπλουτίζονται σε ομάδες ανθεκτικές στο ICB. Επιπρόσθετα, οι γενετικές ενισχύσεις των Cyclin D1 και CDK4 έχουν αντίστροφη συσχέτιση με την ICB απόκριση σε συμπαγείς όγκους του ανθρώπου. Η δυσλειτουργία της Rb ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης, η οποία σε μεγάλο βαθμό λειτουργεί καταστέλλοντας τη μεταγραφική δραστηριότητα του E2F, είναι ένα αρκετά κοινό χαρακτηριστικό των πιο πολλών τύπων του καρκίνου. Ως εκ τούτου οι CDK4/6 αναστολείς έχουν εφαρμοστεί στη θεραπεία καρκίνων εν μέρει με την αποκατάσταση της κατασταλτικής λειτουργίας του όγκου μέσω της καταστολής της φωσφορυλίωσης του Rb που προκαλείται από το CDK4/6. [19]

3.3 lncRNA

Είναι ήδη γνωστό πως μόνο το 2% του μεταγραφωμένου DNA κωδικοποιεί πρωτεΐνες. Η εξέλιξη στις τεχνολογίες που προσδιορίζουν αλληλουχίες έχει βοηθήσει στο να ερμηνευτεί ο ρόλος του μη κωδικοποιητικού DNA και των αντίστοιχων μη κωδικοποιητικών (ncRNA). Ο όρος ncRNA περιλαμβάνει αρκετούς υπότυπους που έχουν σημαντικό ρόλο στις κυτταρικές λειτουργίες. Τυπικά διαιρούνται με το μήκος τους σε μη κωδικοποιητικά μακρά RNA (lncRNA) και σε μικρά ncRNA, όπως τα miRNA, τα μικρά πυρηνικά (snRNA), τα μικρά ανασταλτικά (siRNA) και τα RNA που αλληλεπιδρούν με piwi (piRNA). Πολλές μελέτες υποστηρίζουν τη βιολογική συνάφεια των lncRNA και τόνισαν τις βασικές λειτουργίες τους σε παθολογικές και φυσιολογικές καταστάσεις, όπως είναι ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων, η ανοσολογική απόκριση, η γένεση όγκου, η διαφοροποίηση και η εισβολή και μετανάστευση του όγκου. Αυτό σημαίνει ότι με βάση τις μελέτες, συμμετέχουν στη μετάσταση και στη πρόοδο του καρκίνου ανάλογα με το τύπου του.

Αναλυτικότερα, τα lncRNA αντιπροσωπεύουν ένα υπότυπο μη κωδικοποιημένων RNA με ιδιότητες ρυθμιστικές στη βιολογία του καρκίνου, συμπεριλαμβάνοντας το κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη μετάσταση και την εισβολή. Παρά τις πολυάριθμες μελέτες που περιγράφουν τις επιπτώσεις τους στα γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες, ο ρόλος τους σε σχέση με το καρκίνο ωοθηκών είναι σχετικά πρόσφατος. Για την ακρίβεια, βρέθηκε πρόσφατα, πως το lncRNA AC005224.4 παρουσιάζει σοβαρές ογκογόνες ιδιότητες. Από τους ερευνητές προτάθηκε πως αυτό το lncRNA προάγει το πολλαπλασιασμό των κυττάρων του καρκίνου ωοθηκών, τη μετάσταση και τη μετάβαση από επιθηλιακό σε μεσεγχυματικό (EMT) μέσω του miR-140-3p κι έτσι αυξάνεται και η έκφραση του SNAI2. Η μετατόπιση της παραλλαγής πλασμακυτώματος 1 (PVT1) ενίσχυσε το μεταναστευτικό και πολλαπλασιαστικό δυναμικό των καρκινικών κυττάρων των ωοθηκών μέσω της διαμόρφωσης της έκφρασης του αυξητικού παράγοντα συνδετικού ιστού. Επιπρόσθετα, το SNHG17 βρέθηκε να καταστέλλει τη EMT σε κύτταρα του καρκίνου των ωοθηκών μέσω της ρύθμισης του άξονα miR-485p/AKT1. Ένα ακόμα lncRNA, το OIP5-AS1, ρυθμίστηκε προς τα πάνω στο καρκίνο των ωοθηκών. Η μείωση του κατέστειλε την EMT, την εισβολή και τη μετανάστευση, ενώ διευκόλυνε την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων των ωοθηκών. Πιο συγκεκριμένα, το OIP5-AS1 αναφέρθηκε ότι λειτουργεί ως ενδογενές ανταγωνιστικό RNA (ceRNA) με miR-92a για τη ρύθμιση της A6 ιντεγκρίνης (ITGA6). Σε μια άλλη μελέτη αναφέρθηκαν παρόμοια συμπεράσματα. Οι ερευνητές υποστήριξαν ότι το OIP5-AS1 δρα ως ceRNA για το miR-137, με αποτέλεσμα την ρύθμιση του ZNF217 ανοδικά και τη προώθηση του EMT. Επιπλέον, η σίγαση του HCG18 κατέστειλε το πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση και το EMT σε καρκινικά κύτταρα των ωοθηκών και μείωσε τα επίπεδα ki67 in vivo. Αυτό το lncRNA λειτουργεί και ως ceRNA για το miR-29a/b, με αποτέλεσμα να εντοπίζεται καθοδική ρύθμιση του TRAF4/5, η οποία ακολούθως ενεργοποιεί το μονοπάτι σηματοδότησης NF-kB. Όμοια το LINC00909 δρα ως ceRNA για το MRC2 mRNA με miR-23-3p και ως εκ τούτου επάγει EMT σε καρκινικά κύτταρα ωοθηκών.

Οι Liu et al. πρότειναν ότι το MIR210HG που προκαλείται από υποξία σχετίστηκε με κακή πρόγνωση και εξέλιξη του καρκίνου. Τα αποτελέσματα των μελετών τους έδειξαν ότι η καταστροφή του MIR210HG καταστέλλει την EMT και την αγγειογένεση υπό υποξικές συνθήκες. Ακόμα ένα ευρέως μελετημένο lncRNA είναι το MALAT1, το οποίο λειτουργεί ως ceRNA που παρεμβαίνει στο miR-22 και κατά συνέπεια αυξάνει την

έκφραση του Snail στον καρκίνο ωοθηκών. Ένας ακόμα συσχετισμός εντοπίζεται μεταξύ της προώθησης EMT σε καρκινικά κύτταρα ωοθηκών του MALAT1 και τη ρύθμιση πρόσθετων σημάτων EMT, όπως το ZEB2 και το RBFOX2. Εξίσου σημαντική είναι μια μελέτη που έγινε από τους Xue et al., η οποία συνδέθηκε με την ανοδική ρύθμιση lncBCAS1-4_1 με σηματοδότηση EMT και βιταμίνης D. Σύμφωνα με τους ερευνητές, το lncBCAS1-4_1 θα μπορούσε να εξαλείψει την αντικαρκινική λειτουργία του 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ λόγω της ανοδικής ρύθμισης του ZEB1.

Τα lncRNA έχουν πολλούς συσχετισμούς με το καρκίνο ωοθηκών. Μάλιστα κάποια από αυτά έχουν συσχετιστεί με την αναστολή του φαινοτύπου EMT στο καρκίνο ωοθηκών, ενώ μέχρι σήμερα οι μελέτες που αφορούν τα lncRNA και την αντίσταση στα φάρμακα του καρκίνου ωοθηκών είναι πολύ λίγες. Η βασική ανησυχία σε αυτά αφορά τη θεραπεία του καρκίνου ωοθηκών, η οποία σχετίζεται με την αντίσταση στη πλατίνη. Η ρυθμιζόμενη από EMT αντίσταση σισπλατίνης έχει εμπλακεί με τον άξονα lncRNA CHRF/miR-10b μέσω της ενεργοποίησης της σηματοδότησης STAT3, την υπερέκφραση H19 και την ανοδική ρύθμιση του lncRNA HCP5. Η σίγαση TMPO-AS1 βρέθηκε ότι αναστέλλει την EMT, τη μετανάστευση, την εισβολή και την αντίσταση 5-FU των κυττάρων του καρκίνου των ωοθηκών μέσω του άξονα miR-200c/TMEFF2 και τη διακοπή της οδού σηματοδότησης PI3K/Akt.

Καταλήγοντας τα lncRNA εμφανίζουν πολλά υποσχόμενη κλινική σημασία στο καρκίνο των ωοθηκών. Ο τρόπος αλληλεπίδρασης με άλλους παράγοντες εμπλεκόμενους στην εξέλιξη του καρκίνου ωοθηκών και τα πρότυπα έκφρασης των lncRNA είναι απαραίτητο να αντιμετωπιστούν περαιτέρω με μελέτες και να δημιουργηθούν αποτελεσματικές θεραπευτικές προσεγγίσεις. [20]

3.4 RAD51B-RAD51C-RAD51D-XRCC2

Οι ρεκομπινάσες RecA/RAD51 διατηρούνται σε μεγάλο βαθμό σε όλα τα είδη. Η ανασυνδυαστική επιδιόρθωση θραυσμάτων διπλού κλώνου γενετικού υλικού απαιτεί να σχηματιστεί ελικοειδές νήμα νουκλεοπρωτεΐνης RAD51 στα άκρα μονόκλωνου DNA (ssDNA) επικαλυμμένα με RPA εκτομή, που προάγουν το ομόλογο ζευγάρωμα και την ανταλλαγή κλώνων με την αδερφή χρωματίδα. Στα κύτταρα του ανθρώπου, η συναρμολόγηση νήματος καθοδηγείται από μηχανισμό πυρήνωσης-επέκτασης και απαιτεί

τα BRCA2, RAD51 και PALB2. Το BRCA2 δεσμεύει το RAD51 μέσω 8 διατηρημένων επαναλήψεων BRC, σταθεροποιώντας τα νήματα RAD51 μέσω C-τερματικής περιοχής δέσμευσης RAD51 και δεσμεύεται απευθείας στο ssDNA. Το PALB2 είναι μια πρωτεΐνη σχετιζόμενη με τη χρωματίνη, η οποία συνδέει το BRCA2 με το σηματοδοτικό BRCA1 και βοηθά στη καθοδήγηση του RAD51 σε σημεία βλάβης του γενετικού υλικού. Αντιθέτως, ο ακριβής ρόλος των 5 παραλογών του RAD51 είναι άγνωστος. Οι πρωτεΐνες συναρμολογούνται σε δύο διακριτά σύμπλοκα με το RAD51C να είναι αμοιβαίο και στα δύο (RAD51B-RAD51C-RAD51D-XRCC2 (BCDX2) & RAD51C-XRCC3 (CX3)), αλλά η μοριακή ανάλυση της λειτουργίας και της δομής τους έχει παρεμποδιστεί από προβλήματα αδιαλυτότητας.

Οι μεταλλάξεις στο BCDX2 είναι γνωστό πως προκαλούν καρκίνο μαστού ή ωοθηκών κληρονομικού τύπου και αναιμία Fanconi. Τα ανθρώπινα παράλογα RAD51 έχουν διατηρημένες τις πτυχές τύπου RecA που περιέχουν 3 μοτίβα δέσμευσης νουκλεοτιδίων (Walker A & B κι ένα κάλυμμα ATP επιπλέον των βρόχων σύνδεσης DNA L1 & L2). Τα RAD51, RAD51B, RAD51C & RAD51D μοιράζονται και μια α-έλικα δέσμη συντηρημένης N-τερματικής περιοχής (NTD), η οποία απουσιάζει στο XRCC2. Με σκοπό λοιπόν, να αναγνωριστούν οι μοριακές λειτουργίες του ανθρώπινου BCDX2, προσδιορίστηκε η δομή του κάνοντας χρήση κρυοηλεκτρονικής μικροσκοπίας. Στα ατομικά μοντέλα, παρατηρήθηκε η παρουσία τριών NTD των RAD51B, RAD51C & RAD51D και τρεις C-τερματικές πτυχές τύπου RecA (RAD51C, RAD51D, XRCC2), λόγω της δυσκολίας επίλυσης της πυκνότητας για την RAD51B. Παρόλα αυτά οι μέσοι όροι κλάσης 2D της ηλεκτρονικής μικροσκοπίας αρνητικής χρώσης έφεραν στο φως ένα κινητό χαρακτηριστικό σχετικά με ένα δομημένο πυρήνα ανεξάρτητα από το νουκλεοτίδιο που ήταν παρόν. Μετά από περιορισμένη πρωτεόλυση με χυμοθρυψίνη, το RAD51B δεν μπορούσε πια να ανιχνευθεί με Western blot, που συμπίπτει με αυξημένο χρόνο κατακράτησης στη διήθηση γέλης και απώλεια της κινητής πυκνότητας στους μέσους όρους της τάξης NS-EM 2D. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η κινητή πυκνότητα αντιστοιχεί στον τομέα C-τερματικό RAD51B (CTD). Η επιβεβαίωση ήρθε με την ταξινόμηση NS-EM 2D του καθαρισμένου BCDX2 από το οποίο είχε διαγραφεί το RAD51B CTD (B NTD CDX2). Έτσι, η C-τερματική πτυχή που μοιάζει με RecA του RAD51B είναι δυναμική και η αλληλεπίδραση του με το RAD51C οδηγείται κυρίως μέσω του RAD51B NTD και του συνδετήρα.

Το ατομικό μοντέλο BCDX2 αποκάλυψε ομοιότητες μεταξύ της διάταξης των περιοχών που μοιάζουν με RecA στο RAD51C-RAD51D-XRCC2 και τριών πρωτομερών RAD51 που συναρμολογούνται σε ένα νήμα νουκλεοπρωτεΐνης με τη στοίβαξη των πτυχών που μοιάζουν με RecA και των υπομονάδων που γεφυρώνουν τα νουκλεοτίδια. Όπως και με το RAD51, ο συνδετήρας και η έλικα που δένει το NTD στην πτυχή που μοιάζει με RecA κάθε υπομονάδας κάνει επαφές κλειδιού με τη γειτονική υπομονάδα. Ωστόσο, στο νήμα RAD51, το NTD δεσμεύει το ίδιο πρωτομερές, ενώ στο BCDX2 το NTD μιας υπομονάδας δεσμεύει τη γειτονική υπομονάδα. Επιπλέον, τα τρία NTDs των RAD51B, RAD51C και RAD51D στοιβάζονται σφιχτά μεταξύ τους, σε αντίθεση με το RAD51 και το RecA όπου χωρίζονται χωρικά για να δημιουργήσουν ένα σημείο εισόδου για το εισβάλλον διπλό DNA. Η στενή ομαδοποίηση των NTD οδηγεί σε περαιτέρω εξειδίκευση για αλληλεπιδράσεις, ενώ η εμπλοκή του RAD51B NTD σε trans, διασφαλίζει τη δυναμική σύνδεση του RAD51B με τον δομικό πυρήνα. Τέλος, η ευθυγράμμιση των πτυχών που μοιάζουν με RecA του RAD51C-RAD51D-XRCC2 σε σχέση με τρία πρωτομερή RAD51 μέσα σε ένα νήμα δείχνει μια ανοιχτή διαμόρφωση σε αντίθεση με το RAD51 όπου οι σφιχτές επαφές πρωτομερούς παρέχουν τον υψηλό βαθμό καμπυλότητας που απαιτείται για το σχηματισμό ελικοειδούς νήματος. [21]

3.5 SMARCA4

Το SMARCA4 είναι γονίδιο που σχετίζεται με το μικροκυτταρικό καρκίνωμα ωοθηκών υπερασβεστιαϊκού τύπου (SCCOHT) και φαίνεται να είναι το μοναδικό γονίδιο προδιάθεσης για το καρκίνο ωοθηκών σχετιζόμενο με αρκετά πρώιμη ηλικία κατά τη διάγνωση (≤ 40 χρόνων). Τα παθογόνα παραλλαγών βλαστικής σειράς (PV) εντοπίστηκαν σε καθιερωμένα γονίδια προδιάθεσης καρκίνου ωοθηκών συχνότερα σε ασθενείς με υψηλόβαθμο ορογόνο, σπάνια σε οριακούς όγκους και σε άλλους επιθηλιακούς καρκίνους ωοθηκών. Στο βλεννώδες καρκίνο ωοθηκών υπάρχει απουσία των PV, υποστηρίζοντας πως η οντότητα αυτή αντιπροσωπεύει ένα φαινότυπο όγκου μη σχετιζόμενο με τα παθογόνα βλαστικής σειράς στα καθιερωμένα γονίδια προδιάθεσης. Τα PV στο γονίδιο SMARCA4 περιορίζονται στο SCCOHT και είναι απίθανο να προδιαθέσουν πρώιμη έναρξη καρκίνου ωοθηκών εκτός του SCCOHT.

Σύμφωνα με τις συστάσεις για τον Κληρονομικό Καρκίνο του Μαστού και των Ωοθηκών (GC-HBOC) της Γερμανικής Κοινοπραξίας, όλες οι γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών (OC) πριν από την ηλικία των 80 ετών, πρέπει να υποβάλλονται σε γονιδιακό γενετικό έλεγχο του BRCA1/2 και άλλων γονιδίων προδιάθεσης, ανεξάρτητα από το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου ή την ιστολογία του όγκου. Από την άλλη, η Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας (ASCO) συνιστά γενετικό έλεγχο για όλες τις γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με επιθηλιακό OC, ανεξάρτητα από την ηλικία τους κατά τη διάγνωση (AAD), την ιστολογία του όγκου ή το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου. Προτάθηκε μάλιστα, από την ASCO ότι η δοκιμή πάνελ πολλαπλών γονιδίων θα πρέπει να καλύπτει, τουλάχιστον, δέκα επιλεγμένα γονίδια προδιάθεσης (BRCA1, BRCA2, BRIP1, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PALB2, RAD51C και RAD51D). Η πιθανότητα ανίχνευσης παθογόνων παραλλαγών βλαστικής σειράς (PVs) στα δέκα αυτά γονίδια προδιάθεσης, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου, την ιστολογία του όγκου και την ηλικία της διάγνωσης. Δύο κλινικές έρευνες αποκάλυψαν μια συνολική μέση ηλικία διάγνωσης περίπου 60 ετών, ενώ οι ασθενείς με PV στο BRCA1 και τα γονίδια επιδιόρθωσης αναντιστοιχίας MSH2 και MSH6 επιδεικνύουν στατιστικά σημαντική μέση ηλικία διάγνωσης συντομότερα από τους ασθενείς που δεν είχαν τα ίδια ευρήματα. Ωστόσο τα PV της βλαστικής γραμμής στα επιλεγμένα γονίδια προδιάθεσης εκτός από το BRCA1 ήταν σπάνια σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο ≤ 40 ετών. Εκτός από τα δέκα επιλεγμένα γονίδια, τα PV βλαστικής γραμμής που προκαλούν απώλεια της λειτουργίας του γονιδίου SMARCA4 προδιαθέτουν και για το σπάνιο μικροκυτταρικό καρκίνωμα της ωοθήκης, υπερασβεστιαϊκού τύπου (SCCOHT), το οποίο επηρεάζει κυρίως γυναίκες κάτω των 40 ετών με μέση ηλικία εμφάνισης 24 μέχρι 30 χρονών. Με βάση τις δημοσιεύσεις, το SMARCA4 φαίνεται να είναι το μοναδικό γονίδιο προδιάθεσης που σχετίζεται με AAD ≤ 40 ετών. Επιπλέον τα βλαστικά PV στα γονίδια προδιάθεσης σπάνια συνδέονται με έναν μόνο φαινότυπο. Για παράδειγμα, τα PV βλαστικής σειράς στο BRCA1 συνδέονται κατά κύριο λόγο με τον υψηλού βαθμού ορώδες φαινότυπο όγκου και με υψηλού βαθμού ενδομητριοειδή και καθαρά κύτταρα OC, με χαμηλότερο επιπολασμό PV. [22]

3.6 CLDN4

Το CLDN4 είναι ένα γονίδιο που τραβά τη προσοχή των ερευνητών εξαιτίας της υψηλής έκφρασης στα δείγματα με καρκίνο ωοθηκών. Μετά από αναλύσεις ROC επιβεβαιώθηκε η διαγνωστική χρησιμότητα του στα διαλογή δειγμάτων με καρκίνο ωοθηκών και φυσιολογικών δειγμάτων. Η ανάπτυξη και η μετάσταση του καρκίνου είναι στο στόχαστρο έντονου ενδιαφέροντος για τους ερευνητές. Πολλές μελέτες έδειξαν ότι οι συνδέσεις όγκων (Tj) έχουν σημαντικό ρόλο στη πρόοδο του καρκίνου. Η CLDN είναι διαμεμβρανική πρωτεΐνη με μέγεθος 20-27 kDa και είναι υπεύθυνη για τη προώθηση προσκόλλησης των κυττάρων μεταξύ τους, ως συστατικό των Tj. Αναλυτικότερα, το μόριο CLDN διασχίζει τη κυτταρική μεμβράνη τέσσερις φορές κατά τη διαδρομή προς το κυτταρόπλασμα, που βρίσκονται το αμινοτελές και το καρβοξυτελικό άκρο. Εξαιτίας της λειτουργίας τους ως ρυθμιστές της διακυτταρικής προσκόλλησης, τα CLDN έχουν σημαντικό ρόλο στη καρκινογένεση και μπορούν να επηρεάσουν την κινητικότητα των όγκων και την επιθετική ανάπτυξή τους. Στη πραγματικότητα, υπάρχουν συνεχώς αυξημένα δεδομένα που υποδηλώνουν πως η απορρύθμιση του CLDN είναι κοινό χαρακτηριστικό ευρείας ποικιλίας καρκίνων, όπως και των ωοθηκών.

Αφού πραγματοποιήθηκε μελέτη, προέκυψε ότι τα επίπεδα έκφρασης του CLDN4 σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών ήταν υψηλότερα απ' ότι στα δείγματα που ήταν φυσιολογικά. Όσοι ασθενείς είχαν υψηλά επίπεδα έκφρασης προέβλεψαν μικρότερο χρόνο συνολικής επιβίωσης και χρόνο επιβίωσης χωρίς νόσο από ασθενείς που είχαν χαμηλά επίπεδα έκφρασης. Επιπλέον, η έκφραση του CLDN4 δεν συνδέθηκε με ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών με μη λεμφική διήθηση, πρώιμο κλινικό στάδιο και ιστολογικό βαθμό. Είναι σημαντικό το γεγονός ότι οι μονομεταβλητές και οι πολυπαραγοντικές αναλύσεις έδειξαν ότι η έκφραση του CLDN4 ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας σχετιζόμενος με κακή πρόγνωση για τη συνολική επιβίωση. Από την άλλη πλευρά η έκφραση του CLDN4 δεν είναι εφικτό να χρησιμοποιηθεί για την ακριβή πρόβλεψη του διαστήματος ελεύθερου προόδου (PFI).

Καταλήγοντας, τα τελευταία χρόνια, πολλές μελέτες έδειξαν ότι ο έλεγχος του CLDN4 έπαιξε ρόλο στην εξέλιξη του καρκίνου ωοθηκών. Οι Jie et al. έδειξαν ότι το ELFN1-AS1 επιταχύνει το κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση και την εισβολή στο καρκίνο ωοθηκών διαμορφώνοντας τον άξονα miR-497-3p/CLDN4. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει

ότι το CLDN4 δρα ως προαγωγέας όγκου, όμως λίγα είναι τα γνωστά στοιχεία για τη κλινική σημασία του στο καρκίνο ωοθηκών. Με βάση τα ευρήματα που προέκυψαν, το CLDN4 μπορεί να χρησιμεύσει ως ένας καινοτόμος προγνωστικός και διαγνωστικός δείκτης για ασθενείς με όγκο ωοθηκών. Έτσι μπορεί το CLDN4 να βελτιώσει τη πρόγνωση των νοσούντων. [23]

3.7 Γαγγλιοσίδες GC2 & GC3

Οι γαγγλιοσίδες είναι στην κατηγορία γλυκολιπιδίων που περιέχουν σιαλικό οξύ και εκφράζονται στις πλασματικές μεμβράνες σχεδόν όλων των κυττάρων. Τα γαγγλιοσίδια GD2 και GD3 είναι μοναδικά λόγω της χαμηλής ή απύσας έκφρασης τους στα φυσιολογικά κύτταρα, ενώ είναι υψηλά στα καρκινικά κύτταρα. Ουσιαστικά, έχουν αιτιολογικό ρόλο ως προς την έναρξη ή την εξέλιξη του όγκου και προκαλούν ανοσοκαταστολή, επιτρέποντας στον όγκο να αποφύγει τις ανοσολογικές αποκρίσεις. Αυτό τα καθιστά κατάλληλα για τη θεραπεία του καρκίνου και των γαγγλιοσιδών.

Τα GD2 και GD3 απορρίπτονται στο εξωκυτταρικό περιβάλλον και είναι εφικτό να μετρηθούν στο αίμα, το οποίο είναι πιο εύκολο να ληφθεί από βιοψία ιστού. Παρόλα αυτά τα GD2 και GD3 δεν έχουν διερευνηθεί ακόμα ως διαγνωστικοί δείκτες στο καρκίνο ωοθηκών. Οι Paraluca et al. ανίχνευσαν σταθερές και στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στην έκφραση των γαγγλιοσιδών GD2 και GD3 σε δείγματα ορού και ιστού από ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών για όλους τους υπότυπους συγκριτικά με τους μάρτυρες. Τα επίπεδα GD2 και GD3 ήταν χαμηλά σε όσα δείγματα ήταν αρνητικά για καρκίνο ωοθηκών και σε όσα ήταν φυσιολογικά. Από την άλλη τα επίπεδα GD2 και GD3 ήταν αρκετά υψηλά σε επεμβατικό καρκίνο ωοθηκών απ' ότι σε μη διηθητικά οριακά δείγματα όγκων.

Συνοπτικά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι τα GD2 και GD3 είναι αυξημένα σε δείγματα ιστών και ορού θετικά για το καρκίνο ωοθηκών. Η διαγνωστική μοντελοποίηση δείχνει ότι το GD2 και GD3 και η ηλικία είναι ισχυροί υποψήφιοι για τη δημιουργία διαγνωστικού πίνακα καρκίνου ωοθηκών. Η επικύρωση μιας δοκιμής σαν αυτή, θα μπορούσε να μειώσει το χρόνο αναμονής των νοσούντων, να επιταχύνει τις θεραπείες και να ελαττώσει τη θνησιμότητα λόγω καρκίνου ωοθηκών. [24]

3.8 BRCA1 & BRCA2

Είναι γνωστό πως οι μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1/2 αυξάνουν το κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου ωοθηκών και μαστού, ωστόσο η κατάσταση τους στα υγιή άτομα παραμένει άγνωστη χωρίς να προηγηθεί γενετικός έλεγχος. Πρακτικά και τα δύο γονίδια έχουν κρίσιμο ρόλο στη μεσολάβηση της επιδιόρθωσης του DNA μέσω του ομόλογου ανασυνδυασμού. Οι μεταλλάξεις βλαστικής γραμμής στο BRCA1/2 είναι υπεύθυνες για ~10-15% των όγκων των ωοθηκών. Όταν σε ένα οργανισμό υπάρχει απώλεια του ομόλογου ανασυνδυασμού, τότε βλάπτεται η ικανότητα των κυττάρων να επιδιορθώσουν τα θραύσματα του DNA, αφήνοντας τα κύτταρα σε ευάλωτη θέση για μεταλλαξογένεση από οξειδωτικό στρες και ιονίζουσα ακτινοβολία.

Για να γίνει έγκαιρη πρόληψη ή ανίχνευση των καρκίνων που σχετίζονται με τα γονίδια αυτά, θα πρέπει να εντοπιστεί ο φορέας μετάλλαξης BRCA1/2. Αυτή τη στιγμή ο γενετικός έλεγχος για τα BRCA1/2 συνιστάται μόνο σε άτομα με οικογενειακό ή προσωπικό ιστορικό καρκίνου ωοθηκών, μαστού, σαλπίγγων ή πρωτοπαθούς περιτοναϊκού ή για όσους προέρχονται από πληθυσμούς με μεγάλο επιπολασμό. Παρόλα αυτά πάνω από τους μισούς φορείς με τέτοια μετάλλαξη δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό. Υπολογίζεται πως μεταξύ των εκτιμώμενων 1 εκατομμυρίων φορέων μετάλλαξης BRCA1/2 στις ΗΠΑ, μόνο το 10% γνωρίζει την κατάσταση του φορέα. Ενώ ο καθολικός γενετικός έλεγχος μπορεί να είναι ανεφικτός ή ανεπιθυμητός, μια λειτουργική εξέταση για «BRCA ness» θα μπορούσε να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα της έγκαιρης ανίχνευσης και πρόληψης του καρκίνου. Ένα τέτοιο τεστ θα μπορούσε να επικεντρώσει τη γενετική συμβουλευτική και τον έλεγχο μεταξύ εκείνων των ατόμων με την υψηλότερη πιθανότητα να έχουν μια παθογόνο μετάλλαξη, ανεξάρτητα από το προσωπικό ή το οικογενειακό ιστορικό. Οι ερευνητικές ομάδες έχουν δείξει ότι τα miRNA συνδέονται άμεσα με την επιδιόρθωση του DNA με τη μεσολάβηση BRCA. Οι όγκοι που σχετίζονται με το καρκίνο ωοθηκών χαρακτηρίζονται από διακριτά προφίλ miRNA. Επιπλέον, τα miRNA κυκλοφορούν στο αίμα και έχουν ως χαρακτηριστικό την σταθερότητα και αναπαραγωγιμότητα.

Τα microRNA είναι περίπου 22 νουκλεοτιδικά μη κωδικοποιητικά RNA, τα οποία διατηρούνται σε μεγάλο βαθμό σε ένα ευρύ φάσμα ειδών και γενικά εμπλέκονται στη μετα-μεταγραφική γονιδιακή ρύθμιση. Τα microRNA ρυθμίζουν αρνητικά την έκφραση

των γονιδίων δεσμεύοντας την 3' αμετάφραστη περιοχή (UTR) των mRNA-στόχων. Δεδομένου ότι τα microRNA δεν απαιτούν τέλειες συμπληρωματικές θέσεις-στόχους και αναγνωρίζουν μικρές θέσεις συμπληρωματικές στην περιοχή 5', ένα microRNA μπορεί να ρυθμίσει εκατοντάδες mRNA και πολλαπλά microRNA μπορεί να ρυθμίσουν ένα μεμονωμένο mRNA. Τα microRNA προβλέπεται να ρυθμίζουν περίπου το 60% όλων των ανθρώπινων γονιδίων και εμπλέκονται σε διαδικασίες όπως η ανάπτυξη, η διαφοροποίηση, ο μεταβολισμός, ο πολλαπλασιασμός, ο κυτταρικός κύκλος και η φλεγμονή και το ανοσοποιητικό σύστημα. Επί του παρόντος, είναι ευρέως γνωστό ότι μπορούν να ρυθμιστούν σε διάφορους ανθρώπινους καρκίνους. Τα υπερεκφρασμένα microRNA μπορεί να λειτουργήσουν ως ογκογονίδια ρυθμίζοντας τα ογκοκατασταλτικά γονίδια, ενώ τα μειωμένα microRNA μπορεί να λειτουργήσουν ως ογκοκατασταλτικά γονίδια ρυθμίζοντας αρνητικά τα ογκογονίδια.

Σημαντικές πληροφορίες για τις λειτουργίες των microRNA στον καρκίνο έχουν δοθεί μέσω της εμπλοκής τους σε γνωστά ογκογόνα μονοπάτια. Τρία ανθρώπινα ογκογονίδια *RAS* (*H-*, *K-* και *N-RAS*) περιέχουν θέσεις δέσμευσης για την οικογένεια *let-7* των microRNA στο 3' UTR τους. Είναι ενδιαφέρον ότι τα microRNA της οικογένειας *let-7*, τα οποία τυπικά ρυθμίζονται σε διάφορους όγκους, έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζουν αρνητικά τα ογκογονίδια *RAS*, δρώντας έτσι ως ογκοκατασταλτικά.

Οι Elias et al. ανέλυσαν τα προφίλ ορού της miRNA έκφρασης σε υγιείς ανθρώπους για να βρουν μεταλλάξεις των γονιδίων αυτών και να προτείνουν έναν πιο άμεσο τρόπο μείωσης του κινδύνου για εμφάνιση της νόσου. Η επιλογή αυτή προήλθε από το γεγονός ότι τα miRNA ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων επιδιόρθωσης του γενετικού υλικού και είναι πιθανό να επηρεάζουν την ικανότητα επιδιόρθωσης και την ευαισθησία σε αναστολείς πολυμεράσης. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν επηρεάζεται η απόδοση ταξινόμησης από το μεταλλαγμένο γονίδιο, την προληπτική ωοθηκεκτομή και τη κατάσταση της εμμηνόπαυσης. Επίσης, η χρήση των microRNA για τον εντοπισμό μεταλλάξεων *BRCA1/2* σε άτομα υψηλού κινδύνου για καρκίνο, πρόσφεραν μια καλή ευκαιρία να μειωθεί το κόστος του προσυμπτωματικού ελέγχου και κατ' επέκταση την έγκαιρη διάγνωση για όλες τις περιπτώσεις ανεξαρτήτου οικονομικού υποβάθρου. [25-26]

3.8.1 Dicer/Drosha και καρκίνος ωοθηκών

Το Drosha και το Dicer είναι απαραίτητα για τη βιογένεση του miRNA. Το Drosha, ένα ένζυμο RNase III, διασπά το pri-miRNA και απελευθερώνει ένα pre-miRNA δομημένο με φουρκέτα στον πυρήνα. Μετά την εξαγωγή του pre-miRNA στο κυτταρόπλασμα, το Dicer, ένα άλλο ένζυμο RNase III, διασπά το pre-miRNA και απελευθερώνει τα διπλά μόρια miRNA. Όταν παράγονται ώριμα διπλά miRNA, συνδέονται με πρωτεΐνες Argonaute (Ago) και σχηματίζουν το επαγόμενο από RNA σύμπλοκο RISC, με αποτέλεσμα την αποδόμηση ή τη μεταφραστική καταστολή συγκεκριμένων mRNA-στόχων. Το 2008, οι Merritt et al. μέτρησαν τα επίπεδα mRNA των Drosha και Dicer σε 111 κλινικά δείγματα επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών και ανέλυσε τις προγνωστικές τιμές. Από αυτά προέκυψε ότι η έκφραση Low Dicer σχετίζεται σημαντικά με προχωρημένο στάδιο καρκίνου των ωοθηκών και χαμηλή έκφραση Drosha με χειρουργική επέμβαση που δεν είναι βέλτιστη.

Η έκφραση Low Dicer είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας επιβίωσης για τη νόσο σε πολυπαραγοντική ανάλυση, καθώς και υψηλής ποιότητας ιστολογικά ευρήματα και αντοχή στη χημειοθεραπεία. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η εξασθενημένη επεξεργασία των microRNA από τους Dicer και Drosha εμπλέκεται στην ογκογένεση του καρκίνου των ωοθηκών και οδηγεί σε κακά κλινικά αποτελέσματα. Οι Vaksman et al. έδειξε ότι οι μεταστατικές θέσεις διαφορικής έκφρασης των Drosha, Dicer, Ago1 και Ago2 στους καρκίνους των ωοθηκών είναι διαφορετικές από εκείνες στα πρωτοπαθή καρκινώματα. Στη μελέτη τους, η υψηλότερη έκφραση της πρωτεΐνης Ago2 στον καρκίνο των ωοθηκών πριν από τη χημειοθεραπεία συσχετίστηκε με μικρότερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου. Οι ερευνητές είδαν παρόμοιες τάσεις τόσο για το Ago1 όσο και για το Ago2 όσον αφορά τη συνολική επιβίωση, υποδηλώνοντας έναν κεντρικό ρόλο αυτών των μορίων στην εξέλιξη του καρκίνου των ωοθηκών. Συλλογικά, αυτές οι αναφορές καταδεικνύουν ότι τα ένζυμα και οι πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη βιογένεση και την επεξεργασία του microRNA σχετίζονται στενά με την ανάπτυξη και την εξέλιξη του καρκίνου των ωοθηκών. [26]

4. Βιοδείκτες στο Καρκίνο των Ωοθηκών

4.1 Βιοδείκτες-Γενικά στοιχεία

Με τον όρο «βιοδείκτη» αναφερόμαστε σε μια ευρεία υποκατηγορία ιατρικών σημείων που μπορούν να παρατηρηθούν «έξω» από τον ασθενή και είναι ικανά να μετρηθούν με ακρίβεια και αναπαραγωγιμότητα. Ο όρος «βιοδείκτης» ξεκίνησε να αναφέρεται περίπου από το 1998, από το National Institute of Health Definitions Biomarkers Working Group. Αργότερα, το Διεθνές Πρόγραμμα Χημικής ασφάλειας με επικεφαλής τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και σε συντονισμό με τη Διεθνή Οργάνωση Εργασίας και τα Ηνωμένα Έθνη, όρισαν ως «βιοδείκτη», κάθε ουσία ή δομή ή και διαδικασία, η οποία μπορεί να μετρηθεί είτε στα προϊόντα του σώματος είτε στο σώμα και να καταφέρει να επηρεάσει ή να προβλέψει την επίπτωση μιας νόσου ή την έκβασή της. Σε αναφορά του ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, σχετικά με την εγκυρότητα των βιοδεικτών, έχει δηλώσει πως ο αληθής ορισμός των βιοδεικτών περιλαμβάνει κάθε μέτρηση σχεδόν που αντικατοπτρίζει μια αλληλεπίδραση ανάμεσα σε ένα βιολογικό σύστημα και ένα πιθανό κίνδυνο, είτε είναι χημικός, είτε φυσικός, είτε βιολογικός. Η μετρούμενη απόκριση μπορεί να είναι φυσιολογική και λειτουργική, βιοχημική σε κυτταρικό επίπεδο ή μοριακή αλληλεπίδραση. Παραδείγματα βιοδεικτών μπορεί να είναι οτιδήποτε, όπως οι παλμοί, η αρτηριακή πίεση, εργαστηριακές εξετάσεις αίματος και ιστών κ.α. [27]

4.1.1 Καρκινικοί Βιοδείκτες-Ιδιότητες

Ως καρκινικός βιοδείκτης χαρακτηρίζεται κάθε παράμετρος που εντοπίζεται στα καρκινικά κύτταρα ή παράγεται από υγιή οργανισμό για την απάντηση της παρουσίας ενός όγκου και μπορεί να μετρηθεί με ποσοτικό τρόπο, δίνοντας πληροφορίες σχετικά με τη διάγνωση, τη παρακολούθηση της θεραπείας και τη πρόγνωση. Καρκινικοί βιοδείκτες χαρακτηρίζονται τα κάτωθι:

- Καρκινικά αντιγόνα, όπως το CA-125
- Ορμόνες, όπως η χοριακή γοναδοτροπίνη
- Ένζυμα, όπως η γαλακτική αφυδρογονάση
- Αντιγόνα στο εμβρυϊκό στάδιο της εξέλιξης, όπως το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο
- Συνάθροισμα αντιγόνων διαφοροποίησης, όπως το CD31

- Ογκογονίδια & ογκοκατασταλτικά, όπως TP53
- Υποδοχείς ορμονών, όπως οι υποδοχείς προγεστερόνης

Αν γίνει σωστή επιλογή των βιοδεικτών μπορούν να συνεισφέρουν στη μελέτη της νόσου, στον έλεγχο μεταστάσεων, στη πρόγνωση, στη θεραπεία και στην έγκαιρη διάγνωση. Για να γίνουν όλα αυτά θα πρέπει να συνδυάζονται ορισμένα κριτήρια. Ιδεατά, ένας καρκινικός βιοδείκτης πρέπει να έχει:

- Υψηλή διαγνωστική και αναλυτική ευαισθησία με σκοπό να ανιχνεύονται μικρές ποσότητες της ουσίας που αντιστοιχεί στη νόσο και να ανιχνεύονται και όλοι οι ασθενείς σε οποιοδήποτε στάδιο κι αν βρίσκονται
- Υψηλή διαγνωστική και αναλυτική ειδικότητα με σκοπό να αποκλείονται τα υγιή άτομα
- Υψηλή αποτελεσματικότητα
- Σταθερότητα στα επίπεδα των βιολογικών υγρών
- Καλή αντιστοιχία στις μεταβολές των βιολογικών υγρών με το μέγεθος του όγκου, τη πορεία της νόσου, το βαθμό κακοήθειας και τη παρουσία μετάστασης
- Ικανότητα να πραγματοποιεί διαφορική διάγνωση με άλλες παθολογικές καταστάσεις και ειδικά με καλοήθεις υπερπλασίες
- Υψηλή προγνωστική ή διαγνωστική αξία θετικού αποτελέσματος
- Εύκολο και φθηνό προσδιορισμό στους ιστούς και στα βιολογικά υγρά με τη χρήση ευρέως χρησιμοποιούμενων μεθόδων

Ωστόσο τα έως τώρα δεδομένα δεν έχουν εντοπίσει κάποιο βιοδείκτη που να καλύπτει όλες αυτές τις προϋποθέσεις, παρόλα αυτά όμως μετά την ολοκλήρωση της χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος γίνονται διαρκείς μελέτες για την εύρεση νέων βιοδεικτών με τα καλύτερα δυνατά χαρακτηριστικά. [28]

4.2 Βιοδείκτες Καρκίνου Ωοθηκών

Όπως ήδη έχει αναφερθεί και σε προηγούμενο κεφάλαιο, ο καρκίνος ωοθηκών είναι ο πιο θανατηφόρος γυναικολογικός καρκίνος με κακή πρόγνωση. Ένας λόγος που έχει κακή πρόγνωση είναι η καθυστέρηση στη διάγνωση λόγω έλλειψης συμπτωμάτων και βιοδεικτών αποτελεσματικών για την έγκαιρη ανίχνευσή του. Ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος δείκτης είναι το καρκινικό αντιγόνο 125 (CA-125) με μικρή όμως

ειδικότητα. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί και άλλοι βιοδείκτες που συνδυάζοντάς τους μπορεί η ιατρική κοινότητα να εντοπίσει το καρκίνο ωοθηκών με βελτιωμένη ειδικότητα και ευαισθησία. Ορισμένοι από αυτούς τους βιοδείκτες αναφέρονται στο πίνακα ακολούθως. (βλέπε Πίνακας 4) Στο κεφάλαιο αυτό θα αναλυθούν ορισμένοι από αυτούς τους βιοδείκτες. [29]

| Βιοδείκτες | |
|--|--|
| Ορός & Πλάσμα | Ούρα |
| CA-125 | Ηωσινόφιλη πρωτεΐνη X |
| CA-125& Prostasin | Αγγειοστατίνη |
| Απολιποπρωτεΐνη A1 | Μεσοθηλίνη |
| IGF-2, Λεπτίνη, Προλακτίνη | FGA, FGB NT & COL3A1 θραύσματα |
| Αμυλοειδές A1 | |
| HE4 | Ιστός |
| Afamin | PA28 |
| B-αιμοσφαιρίνη | NM23-H1, NAGK, FTL, PSMA6, PP1, Annexin-1 |
| Claudine-4 | EphA8 |
| Ινοπεπτίδιο-A | Prx-II, Prx-III, HSP27, HSP60, SCEH, Prohibitin |
| Τρανσφερίνη | |
| Hr, πρόδρομο Hr-1, Hr-α υπομονάδα | Εξωσώματα |
| Θραύσματα παραγόντων συμπληρώματος, EMILIN2, VWF, PEBP1 | HSP70 |
| Osteopontin | |
| TTR | |

| Βιοδείκτες | |
|-----------------------------|--|
| CA-125 & IR-2a | |
| CA-125 & ApoA-1, TTR, ITIH4 | |

Πίνακας 4-Βιοδείκτες Καρκίνου ωοθηκών [29]

4.3 Καρκινικό αντιγόνο 125, CA-125

Το CA-125 είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το MUC16 και εκκρίνεται από το επιθήλιο που καλύπτει την επιφάνεια του σωματικού τοιχώματος και των κοιλιακών οργάνων στη κυκλοφορία του αίματος. Σε ποσοστό μεγαλύτερο του 80% των ασθενών με καρκίνο ωοθηκών κάνει υπερέκφραση και μπορεί να ανιχνευθεί στον ορό βοηθώντας στη διάκριση των κακοήθων όγκων από το φυσιολογικό πληθυσμό των κυττάρων. Για το λόγο αυτό, το 2011 το Εθνικό Ινστιτούτο Αριστείας Υγείας και Φροντίδας του Ηνωμένου Βασιλείου, το πρότεινε ως τεστ για προσυμπτωματικό έλεγχο σε γυναίκες με πιθανή συμπτωματολογία. Οι γυναίκες που βρίσκονταν στη μετεμμηνοπαυσιακή φάση και είχαν επίπεδα CA-125 >35 U/mL είχαν υψηλό κίνδυνο κακοήθειας, ενώ μετά από μελέτη που έγινε βρέθηκε ότι ο συγκεκριμένος δείκτης επί του παρόντος θεωρείται ο καλύτερος, μιας και δεν βρέθηκαν άλλοι δείκτες από τους εξεταζόμενους που να παρείχαν διαγνωστικές διακρίσεις μετά από ανίχνευση καρκίνου ωοθηκών.

Αναφορικά με την ευαισθησία και την ειδικότητα του CA-125 αναφέρεται πως η ανίχνευση του καρκίνου σε πρώιμο στάδιο είναι περιορισμένη, μιας και μόνο το 50% των περιπτώσεων έχουν αυξημένο το δείκτη, επομένως η ευαισθησία είναι χαμηλή μεταξύ 50-62%. Τα επίπεδα του CA-125 στον ορό παρείχαν τη δυνατότητα να ξεχωρίσουν τους ασθενείς που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο συγκριτικά με τους υγιείς. Επίσης σε μελέτη που έγινε από του Funston et al, έγινε μια αναδρομική ανάλυση των επιπέδων του δείκτη πριν από τη διάγνωση με καρκίνο ωοθηκών και αναφέρθηκε πως οι ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα του δείκτη είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα διάγνωσης σε πρώιμο στάδιο από τους ασθενείς που είχαν αυξημένα επίπεδα. Άρα ο προσυμπτωματικός έλεγχος που βασίζεται μόνο στο συγκεκριμένο βιοδείκτη μπορεί να δημιουργήσει καθυστέρηση στη διάγνωση και σε χειρότερα αποτελέσματα.

Η ειδικότητα του βιοδείκτη είναι χαμηλή με ποσοστά 73-77% και οι περισσότεροι από το 60% των ασθενών με αυξημένα επίπεδα CA-125 δεν έχουν καρκίνο ωοθηκών. Αυξημένα επίπεδα μπορεί να εντοπιστούν κατά την εγκυμοσύνη, στον εμμηνορροϊκό κύκλο ή σε άλλες κακοήθειες όπως καρκίνος μαστού, μήτρας, στομάχου, παγκρέατος, ήπατος και παχέος εντέρου ή σε άλλες καταστάσεις όπως οξεία φλεγμονή πυέλου, αδενομύωση, ενδομητρίωση κ.α. Επιπρόσθετα μετά από μελέτη 414 γυναικών από την Ασία με πρόσθετες μάζες εντοπίστηκε ότι το 31,5% αυτών με καλοήγη νόσο είχαν αυξημένα επίπεδα του δείκτη CA-125. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να μειώνεται το ppv. Επομένως υπάρχουν πολλοί παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα του CA-125 στον ορό αίματος δημιουργώντας διακυμάνσεις στα επίπεδα διαφόρων γυναικών.

Για να βελτιωθεί η απόδοση του βιοδείκτη πραγματοποιήθηκαν πολλές μελέτες και αναπτύχθηκαν νέες τεχνικές ανίχνευσής του στον ορό. Μια ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική είναι μια διπλή προσδιοριστική ανοσοδοκιμασία με το αντίσωμα anti-MUC16 (OC125) και το αντίσωμα anti-IgM (M11) για τη μέτρηση των επιπέδων του CA-125 στον ορό. Η μέθοδος αυτή έχει ως περιορισμό ότι τα αντισώματα αυτά δεν μπορούν να ανιχνεύσουν όλες τις επαναλήψεις και είναι πιθανό να αναγνωρίσουν και να χρωματίσουν άλλες πρωτεΐνες με αποτέλεσμα να έχουν χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Ωστόσο οι Wang et al. ανέπτυξαν με ELISA (αντίσωμα-λεκτίνη), μια ανάλυση με βελτιωμένη ειδικότητα στη διαφορική διάγνωση ασθενών με θετικά επίπεδα CA-125, παρόλο που είχε περιορισμένη επίδραση στους οριακούς όγκους των ωοθηκών. Επιπλέον, μελετητές χρησιμοποίησαν τη φασματομετρία μάζας για να ανιχνεύσουν το βιοδείκτη ακινητοποιώντας τα αντισώματά του σε ένα ηλεκτρόδιο με νανοσωματίδια χρυσού σε λειτουργία ηλεκτροστατικής προσρόφησης με στόχο να ενισχυθεί η ευαισθησία και η ειδικότητα του CA-125. Ακόμα μία μέθοδος είναι η ανίχνευση του σε εξωσώματα. Η ανίχνευση εξωσωματικών επιπέδων CA-125 μέσω ανοσοδοκιμασίας δίνει τη καλύτερη απόδοση συγκριτικά με τις παραδοσιακές μεθόδους ανίχνευσης του CA-125 στον ορό σε σχέση με τη περιοχή κάτω από τη καμπύλη (AUC), την ευαισθησία (94,55%) και την ειδικότητα (92,73%).

Εξίσου σημαντική είναι η ανίχνευση γλυκομορφών του CA-125. Το CA-125 είναι μια γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη, όπου πάνω από τα 2/3 του μοριακού του βάρους αποτελείται από γλυκάνη και άφθονα N- και O-γλυκάνες στην εξωκυτταρική αμινοτελική περιοχή. Οι πλευρικές υδατανθρακικές αλυσίδες των γλυκοπρωτεϊνών μπορεί να είναι αποκλίνουσες ή

κολοβωμένες στον ιστό του όγκου εξαιτίας των διαφορετικών διεργασιών γλυκοζυλίωσης που γίνονται κατά τον ογκογόνο σχηματισμό. Στον καρκίνο των ωοθηκών έχουν ανιχνευθεί ανώμαλη N-γλυκοζυλίωση και περικομμένες O-γλυκάνες του CA-125, δημιουργώντας ευκαιρίες να διαφοροποιηθούν οι ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών από τους υγιείς. Πολλές μελέτες έκαναν χρήση των γλυκομορφών CA-125 με στόχο την έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου των ωοθηκών.

Επιπρόσθετα το CA-125 έχει μεγάλες ποσότητες των αντιγόνων Thomsen-nouveau (Tn) (Gal-NAc1-O-Ser/Thr), ένας τύπος O-γλυκάνης που εμφανίζει αυξημένη έκφραση σε καρκινικούς ιστούς των ωοθηκών και έχει χαμηλή έκφραση στα υγιή κύτταρα. Με τη χρήση της ELISA αντισώματος-λεκτίνης ανιχνεύτηκαν από τους Wang et al. τα συνδυασμένα επίπεδα CA-125 και CA-125-Tn για τη διάγνωση του καρκίνου των ωοθηκών. Η μέθοδος αυτή έδωσε καλύτερη απόδοση στα αποτελέσματα συγκριτικά με την απλή παραδοσιακή ανοσοδοκιμασία με αυξημένη ειδικότητα στο 75,5% και ευαισθησία στο 90% σε ασθενείς ηλικίας 45 ετών και άνω. Το sialylation της δομής του Tn οδήγησε στο σχηματισμό του αντιγόνου sialyl-Tn (STn), το οποίο εντοπίζεται στις γλυκοπρωτεΐνες τύπου βλεννίνης των περισσότερων αδενοκαρκινωμάτων του ανθρώπου, ενώ είναι περιορισμένο στα υγιή κύτταρα. Μάλιστα έχει βρεθεί με ραδιοανοσοπροσδιορισμό πως οι συνολικές συγκεντρώσεις του STn στον ορό, αυξάνονται κατά 50%, 9,6% και 3,8% σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών, με ενδομητρίωση και υγιείς αντίστοιχα. Επίσης έχουν γίνει και αναφορές με άλλες μεθόδους για την ανίχνευση του CA-125-STn, όπως μια φθοριομετρική ανοσοδοκιμασία χρονικά αναλυόμενη, μια ανοσοδοκιμασία πλευρικής ροής με βάση το γλυκοβαρίδιο (LFIA) και φθορίζοντων νανοσωματιδίων επικαλυμμένα με anti-ST, οι οποίες απέδωσαν καλύτερα από τις συμβατικές ανοσοδοκιμασίες αυξάνοντας την ευαισθησία και μειώνοντας τα αποτελέσματα που ήταν ψευδώς θετικά. Οι σημαντικότερες βελτιώσεις στην απόδοση παρατηρήθηκαν σε γυναίκες που βρίσκονταν στη μετεμμηνοπαυσιακή φάση και σε ασθενείς με οριακά αυξημένα τα επίπεδα του CA-125 στον ορό, δίνοντας την ευκαιρία να βελτιωθεί η πρόωπη ανίχνευση του καρκίνου των ωοθηκών σε αρκετά χαμηλές συγκεντρώσεις δεικτών. Παρόλα αυτά, η προσέγγιση του CA-125-STn είναι περιορισμένη για την ανίχνευση πολλών ιστολογιών του καρκίνου των ωοθηκών, όπως για παράδειγμα αυτών των διαυγών κυττάρων και των βλεννογόνων καρκίνων. [30]

4.3.1 Αλγόριθμος κινδύνου (ROCA) καρκίνου των ωοθηκών

Μιας και το CA-125 έχει μακρύ βιολογικό χρόνο ημιζωής, η συνεχής μετρήσεις των επιπέδων του στον ορό μπορούν να είναι αρκετά επωφελής. Ο αλγόριθμος ROCA είναι μια μέθοδος ανάλυσης που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του κινδύνου του καρκίνου των ωοθηκών βασιζόμενη σε σειριακές μετρήσεις του CA-125 στον ορό. Στόχος της ανάλυσης αυτής είναι η παρακολούθηση των αυξήσεων στα επίπεδα CA-125 ώστε να μπορούν να αξιολογηθούν περαιτέρω από το TVS. Ο συνδυασμός του ROCA και του TVS βοηθά στην αύξηση της περιορισμένης εξειδίκευσης, βελτιώνοντας την ευαισθησία στο 85% για προγενέστερη ανίχνευση. Με μια μέθοδο προσδιορισμού διαμήκους CA-125 των μέσων τάσεων σε 360 γυναίκες που βρίσκονται στην μετεμμηνοπαυσιακή φάση, η AUC ήταν 0,911 και η ευαισθησία στο 90,5%. Επίσης η UK Collaborative Trial (UKCTOCS) πραγματοποίησε μελέτες ετήσιου πολυτροπικού ελέγχου (διαμήκης CA-125 και TVS δεύτερης γενιάς) και ετήσιων προβολών TVS (TVS test 1^{ης} & 2^{ης} γραμμής) και διαπίστωσε πως το CA-125 screening test επέτρεπε μια ανεπαίσθητη μετατόπιση σταδίου με συχνότητα καρκίνου στο πρώτο στάδιο 47,2% υψηλότερη και στο τέταρτο στάδιο 24,5% χαμηλότερη συγκριτικά με ομάδα ατόμων που δεν υποβλήθηκαν σε έλεγχο. Όμως η μετατόπιση αυτή ήταν μικρή για να αποφέρει στατιστικά σημαντική μείωση της θνησιμότητας μετά από μακροχρόνια παρακολούθηση. [30]

4.3.2 OVA1 & OVA2

Όπως και η ανάλυση ROCA και ROMA που θα δούμε παρακάτω, έτσι και το OVA1 και OVA2 αποτελούν βιοδείκτες πολλαπλών μεταβλητών, εγκεκριμένοι από τον FDA περίπου 15 χρόνια πριν, με στόχο τη διάκριση των κακοηθειών από τις πυελικές μάζες. Το OVA1 αποτελεί συνδυασμό πέντε αναλύσεων πρωτεΐνης ορού. Αναλυτικότερα, ο συνδυασμός αυτός αφορά το CA-125-II, την τρανσθυρετίνη, την τρασφερίνη, τη β2 μικροσφαιρίνη και την απολιποπρωτεΐνη A1. Αποτελεί χρήσιμο εργαλείο στη διαστρωμάτωση των ασθενών ομάδων χαμηλού ή υψηλού κινδύνου όσον αφορά την ανάπτυξη του όγκου των ωοθηκών. Το OVA1 επιτυγχάνει τις βέλτιστες δυνατότητές του όταν χρησιμοποιείται ως πρόσθετο στη φυσική εξέταση και την απεικόνιση. Βελτιωμένη ευαισθησία σε ποσοστό 96% και ειδικότητα σε ποσοστό 35% επιτεύχθηκε όταν χρησιμοποιήθηκε το OVA1 μαζί με τη φυσική αξιολόγηση του ασθενούς από τον ιατρό.

Μεταγενέστερες μελέτες παρήγαγαν μικτά χαρακτηριστικά απόδοσης. Από την άλλη, το OVA2, που ονομάζεται επίσης Overa, είναι ένα τεστ δεύτερης γενιάς για το OVA1. Το OVA2 είναι μια πολυπαραμετρική εξέταση που προέρχεται από έναν συνδυασμό CA-125-II, HE4, απολιπρωτεΐνης A1, τρανσφερρίνης και ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης. Οι Coleman et al. έδωσαν αναφορές για βελτιωμένα χαρακτηριστικά απόδοσης από αυτά του OVA1 με ευαισθησία και ειδικότητα σε ποσοστό 91% και 69% αντίστοιχα. Ως αποτέλεσμα, το τεστ Overa εγκρίθηκε το 2016 από τον FDA για τον προσυμπτωματικό έλεγχο γυναικών με πυελικές μάζες, είτε για υψηλό είτε για χαμηλό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών. [31]

4.4 Αντιγόνο CA 19-9

Το αντιγόνο υδατάνθρακα 19-9 είναι τετρασακχαρίτης υδατάνθρακας που ονομάζεται και siasyl Lewis^a (N-ακετυλνεουραμινικό οξύ-α2-3-γαλακτόζη-β1-3[fucosea 1-4]-N-ακετυλγλυκοζαμίνη) και ανήκει στη πιο μεγάλη οικογένεια βλενωδών δεικτών εκκρινόμενα από τα παγκρεατικά και χοληφόρα κύτταρα του ανθρώπου. Το CA 19-9 έχει επίσης πηγές έκκρισης τα επιθήλια του παχέος εντέρου, του ενδομητρίου, του σάλιου και του στομάχου. Γενικά είναι καθιερωμένος ως δείκτης για το αδενοκαρκίνωμα του παγκρεατικού πόρου με έγκριση από τον FDA το 2002, ωστόσο εντοπίστηκε αυξημένο και σε περιπτώσεις όγκων ωοθηκών, ειδικά στο βλενώδη τύπο. Παρόλα αυτά όμως η κλινική χρησιμότητα που έχει παρεμποδίζεται εξαιτίας της ανεπάρκειας που έχει στην ειδικότητα και την ευαισθησία του πρώιμου καρκίνου από καλοήθεις ασθένειες. Βασικός λόγος αυτού είναι η α1-4-φουκοσυλτρανσφεράση, η οποία δεν παράγεται στο 22% των μη Καυκάσιων ατόμων και στο 6% των Καυκάσιων. Επίσης ορισμένες μελέτες πρότειναν το CA 19-9 ως διαγνωστικό δείκτη για δερμοειδείς κύστες (καλοήθεις), μιας και έγινε ένας επιτυχής συσχετισμός του με την αμφοτερόπλευρη συμμετοχή του όγκου, το μέγεθός του και τη συστροφή συγκριτικά με τις τιμές του CA 19-9 στον ορό. Επίσης διάφορες μελέτες παρουσίασαν μικτά αποτελέσματα της αναλυτικής απόδοσης του αντιγόνου ως βιοδείκτη στο καρκίνο των ωοθηκών. Η ευαισθησία που ανέφεραν μελετητές ήταν στο 50% και στο 97% η ειδικότητα. Όταν χρησιμοποιήθηκε το CA-125 και το CA 19-9 συνδυαστικά η ευαισθησία βελτιώθηκε στο 66,7% και η ειδικότητα στο 95%. Φυσικά σε άλλη μελέτη

που έγινε το CA 19-9 ανίχνευσε βλεννογόνο καρκίνο των ωοθηκών με ευαισθησία 52.7% και ειδικότητα 83.8%. παρά την αποδεδειγμένη χρησιμότητά του στη πρόβλεψη νεοπλασμάτων βλεννώδους τύπου στις ωοθήκες, δεν κατάφερε να διαφοροποιήσει τις καλοήθειες από τις κακοήθειες ή τους οριακά κακοήθεις όγκους. [31]

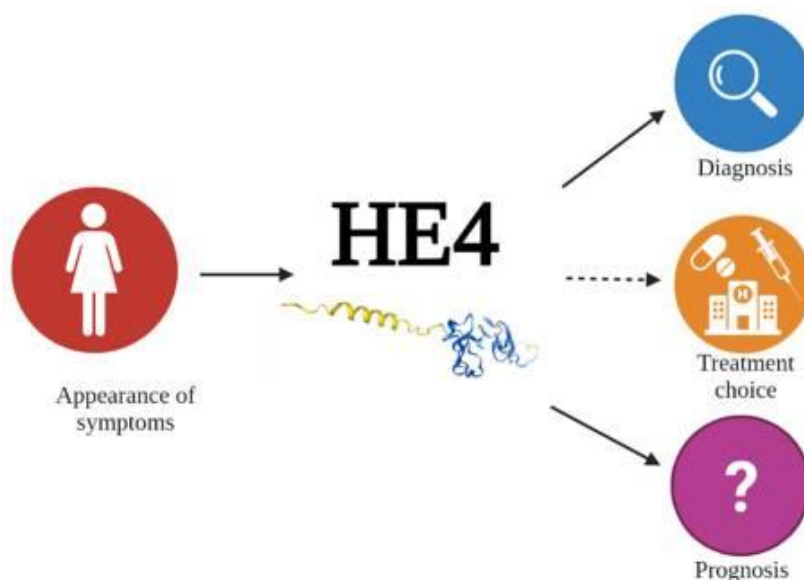
4.5 Ανθρώπινη επιδιδυμίδα 4-HE4

Το HE4 είναι ένας πολλά υποσχόμενος δείκτης πρώιμης ανίχνευσης. Οι μέθοδοι ανίχνευσής του στο ορό είναι με ενζυμική ανοσοπροσροφητική δοκιμασία (ELISA), ραδιοανοσοδοκιμασία (RIA), ανοσοδοκιμασία χημειοφωταύγειας (CLIA) και ανοσοδοκιμασία ηλεκτροχημειοφωταύγειας (ECLIA). Η CLIA και η ECLIA έχουν την υψηλότερη αναπαραγωγιμότητα και παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία σε σύγκριση με άλλες δοκιμές.

Το HE4 κωδικοποιείται ως πρωτεΐνη περίπου 50 αμινοξέων από το WFDC2 γονίδιο (πρωτεΐνη 2 του πυρήνα της τετραδισουλφιδικής πρωτεΐνης ορού γάλακτος) και εντοπίζεται το 20q12-13.1 χρωμόσωμα. Η όξινη πρωτεΐνη ορού γάλακτος, γνωστή και ως WAP, διατηρεί ένα εξαιρετικά εξελικτικά διατηρημένο μοτίβο, το οποίο χαρακτηρίζεται από 8 κυστεΐνες, οι οποίες σχηματίζουν 4 δισουλφιδικούς δεσμούς στο πυρήνα της πρωτεΐνης. Το HE4 εκκρίνεται εξωκυτταρικά ως γλυκοπρωτεΐνη στη κυκλοφορία του αίματος. Επίσης δρα ως αναστολέας, μιας και κάνει αναστολή της ασπαρτικής πρωτεάσης και των πρωτεασών σερίνης και κυστεΐνης, χωρίς όμως να είναι γνωστή η ακριβής λειτουργία του.

Μελέτες έχουν δείξει ότι εκφράζεται σε πολλά επιθήλια που βρίσκονται στη στοματική κοιλότητα, στην αναπνευστική οδό, στα περιφερικά νεφρικά σωληνάκια και στο βλεννογόνο του παχέος εντέρου, ωστόσο δεν εντοπίστηκε στα φυσιολογικά επιθήλια των ωοθηκών. Η πρώτη φορά που συσχετίστηκε με το καρκίνο των ωοθηκών ως πιθανός δείκτης ήταν το 2003 από τους Hellstrom et al. Ο δείκτης αυτός έχει άμεση εξάρτηση για την έκφρασή του με τον ιστολογικό τύπο του καρκίνου των ωοθηκών. Η έκφρασή του εντοπίζεται κυρίως σε ενδομήτριους και ορώδεις όγκους που είναι και η πλειοψηφία αυτού του είδους καρκίνου και σπανιότερα σε βλεννογόνους επιθηλιακούς και

βλαστικούς. Μάλιστα κάποιες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η αυξημένη έκφρασή του στον ορό εντοπίστηκε σε ποσοστό 92% των ασθενών με καρκίνο ωοθηκών με παρόμοια ευαισθησία και ειδικότητα με το δείκτη CA-125. (βλέπε Εικόνα 17) Συγκριτικά με τον CA-125, το HE4 αυξάνεται πιο σπάνια σε καλοήθειες, όπως είναι η αδενομύωση, η ενδομητρίωση και τα ινομύωματα με αποτέλεσμα να μην τίθεται κίνδυνος επηρεασμού της ειδικότητάς του. Επιπρόσθετα έχει αποδειχθεί ότι έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από το CA-125 στο στάδιο της πρώιμης ανίχνευσης. Πριν από περίπου 20 χρόνια, το 2009, ο FDA ενέκρινε το HE4 ως δείκτη για τη διάγνωση και παρακολούθηση του καρκίνου των ωοθηκών και το 2011 εγκρίθηκε και η χρήση του συνδυαστικά με τον CA-125 ως μέρος του ROMA.[32]



Εικόνα 17-HE4 κρίσιμος βιοδείκτης [32]

4.5.1 Αλγόριθμος Κινδύνου Κακοήθειας Ωοθηκών-ROMA

Ο ROMA ή Αλγόριθμος Κινδύνου Κακοήθειας των Ωοθηκών είναι ένας αλγόριθμος λογιστικής παλινδρόμησης, ο οποίος κάνει συνδυασμό των τιμών του HE4, του CA-125 και τη κατάσταση της εμμηνόπαυσης της ασθενούς με σκοπό να κατηγοριοποιήσει τις γυναίκες σε χαμηλού ή υψηλού κινδύνου πιθανότητες να διαγνωστούν με όγκο. Παρά την αυξημένη ευαισθησία σε ποσοστό 94% και η αρνητική προγνωστική αξία (NPV) σε ποσοστό 99%, η ROMA παρουσίασε ειδικότητα 75% στη πρόβλεψη καρκίνου ωοθηκών σε γυναίκες με πυελική μάζα, άρα θεωρείται πως ο βιοδείκτης HE4 είναι πιο αξιόπιστος όταν μελετάται μόνος του. Μάλιστα κάποιες μελέτες έδειξαν αυξημένη έκφραση HE4

στον ορό αίματος σε περίπου 92% ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών με παρόμοια ευαισθησία και ειδικότητα με το CA-125.

Αξίζει να σημειωθεί ότι ο HE4 έχει ως μοναδικό ρόλο να μπορεί να εμπλέκεται και στη πρόγνωση, μιας και πολλές μελέτες ανέφεραν μετά από διερεύνηση τη σημασία του HE4 είτε στην έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου τη περίοδο παρακολούθησης, είτε τη παρακολούθηση της ύφεσης, είτε τη θεραπευτική απάντηση. Δυνητικά έχει την ικανότητα να εντοπίσει ασθενείς με υψηλό κίνδυνο στη πρωτογενή αντίσταση της πλατίνας. Επιπλέον η μεγάλη έκφρασή του σχετίζεται με τη κακή επιβίωση του καρκίνου και είναι πιθανό να παίζει σημαντικό ρόλο στην έγκαιρη πρόβλεψη της υποτροπής του. Ωστόσο συνδυαστικά με το CA-125 φαίνεται να έχει πιο αυστηρό προγνωστικό χαρακτήρα, αφού έχει αναφερθεί πως μαζί αυτοί οι δύο βιοδείκτες είναι πιο αποτελεσματικοί απ' ότι μόνοι τους. Επιπρόσθετα, αναφέρθηκε πως μεταξύ ασθενών με μεταλλαγμένο BRCA 1 ή/και 2 και σποραδικό καρκίνο ωοθηκών, το HE4 είχε διαφορετική έκφραση και συγκεκριμένα υψηλά επίπεδα του βιοδείκτη εντοπίστηκαν σε ασθενείς άγριου τύπου. Ένα επιπλέον χαρακτηριστικό είναι ότι σε αυτούς τους ασθενείς, τα υψηλά επίπεδα HE4 συσχετίστηκαν με μικροοζώδη καρκινομάτωση με κακή πρόγνωση. Για το λόγο αυτό πολλές μελέτες επικεντρώθηκαν στο δείκτη αυτό για να διευκρινίσουν καλύτερα τους μηχανισμούς που το HE4 οδηγεί στη παθογένεση του καρκίνου ωοθηκών και να επιβεβαιώσουν αν θα πρέπει να προτείνεται ως θεραπευτικός στόχος. [32]

4.5.2 Κυτταρικός κύκλος & HE4

Η σημασία του HE4 στην εξέλιξη του όγκου έχει διερευνηθεί *in vitro*, επιβεβαιώνοντας τον ρόλο του στην προώθηση του πολλαπλασιασμού μέσω της ρύθμισης του κυτταρικού κύκλου. Από αυτή την άποψη, πειράματα σίγησης HE4 που πραγματοποιήθηκαν στην κυτταρική σειρά SKOV3 έδειξαν διακοπή του κυτταρικού κύκλου στη φάση G0/G1, εμποδίζοντας την είσοδο στη φάση S. Αντίθετα, η διέγερση με ανασυνδυασμένο HE4 προωθεί τη μετάβαση στη φάση G2/M. Επιπλέον, *in vivo* μελέτες έδειξαν ότι τα ποντίκια με νοκ-άουτ HE4 παρουσιάζουν μείωση στην ανάπτυξη OC. Μεταξύ αυτών, ορισμένες αναφορές έδειξαν ότι τα πειράματα σίγησης HE4 που πραγματοποιήθηκαν σε OC κυτταρική σειρά SKOV3, μείωσαν την οδό ERK, μειώνοντας σημαντικά τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, ενώ η υπερέκφραση του HE4 οδηγεί σε ενεργοποίηση ERK. Ένας

άλλος μηχανισμός στον οποίο εμπλέκεται η HE4 είναι οι οδοί EGF/EGFR. Η δέσμευση του EGF με τον δεσμευμένο στη μεμβράνη υποδοχέα του EGFR, οδηγεί στην ενεργοποίηση της οδού MAPK/ERK. Υπάρχουν δύο μηχανισμοί με τους οποίους το HE4 αλληλεπιδρά με την οδό EGF/EGFR. Η μία κατευθύνει τον έναν μέσω της δέσμευσης στον EGFR και η έμμεση μετά από θεραπεία EGF που αυξάνει την έκφραση HE4 και την πυρηνική μετατόπιση. Για να επιβεβαιωθούν αυτά τα αποτελέσματα, τα πρόσφατα ευρήματα έδειξαν ότι η καταστροφή του HE4 μείωσε σημαντικά τα επίπεδα φωσφορυλίωσης ERK και EGFR, αναστέλλοντας την ανάπτυξη της κυτταρικής σειράς SKOV3. Το μονοπάτι σηματοδότησης PI3K/AKT γενικά υπερεκφράζεται κατά τη διάρκεια της καρκινογένεσης, καθώς το AKT έχει καθιερωθεί ως ισχυρός προαγωγέας ογκογένεσης. Πολλές μελέτες έδειξαν ότι η υπερέκφραση του HE4 προκάλεσε αύξηση της AKT προάγοντας την κυτταρική ανάπτυξη, ενώ η καταστροφή του HE4 έχει αντίστροφη επίδραση. Η αποακετυλάση ιστόνης 3 (HDAC3) και HE4 υπάρχουν και οι δύο στον πυρήνα και το κυτταρόπλασμα του κυτταρικού κλάσματος και είναι γνωστό ότι το HDAC3 προάγει τον πολλαπλασιασμό, την εισβολή και τη μετανάστευση στα καρκινικά κύτταρα των ωοθηκών. Πράγματι, υπάρχουν αναφορές ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ HDAC3 και HE4 ενεργοποιεί το μονοπάτι σηματοδότησης PI3K/AKT και επιπλέον, η έκφραση HE4 επηρεάζεται άμεσα από την παρουσία HDAC3. [32]

4.5.3 Αγγειογένεση & HE4

Στο μικροπεριβάλλον του όγκου, το HE4 έχει τη δυνατότητα να μεταβάλλει τις οδούς σηματοδότησης για να τροποποιήσει την έκφραση των σχετικών γονιδίων. Δεδομένου ότι η HE4 είναι μια εκκριτική πρωτεΐνη, μπορεί να λειτουργεί ενδοκυτταρικά μέσω αυτοκρινών ή παρακρινών μηχανισμών. Η εξέλιξη του όγκου και η αγγειογένεση συνήθως επηρεάζονται από την υποξία, μια κατάσταση που προκαλείται από τον επαγόμενο από την υποξία παράγοντα 1-άλφα (HIF1α) που, όταν σχετίζεται με την υποξική κατάσταση, μπορεί να ρυθμίσει τον VEGF, ο οποίος είναι απαραίτητος για τη νεοαγγείωση. Η αγγειογενετική λειτουργία του HE4 στο OC προάγεται από τον VEGF από κοινού με τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (EGF) και την ινσουλίνη. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι η σύνθεση του VEGF προάγεται από την IL-1α η οποία είναι ευθέως ανάλογη με τη συγκέντρωση HE4. Ένα άλλο στοιχείο που υποστηρίζει τον κεντρικό ρόλο του HE4 στην ογκογένεση OC είναι ότι είναι σε θέση να ενεργοποιήσει την πρωτεΐνη STAT3, έναν

πολυλειτουργικό μεταγραφικό παράγοντα που εμπλέκεται σε πολλαπλές βιολογικές διεργασίες. Η ενεργοποίηση του STAT3 με τη μεσολάβηση του HE4 προάγει τη μεταγραφή προ-αγγειογενετικών παραγόντων όπως η IL-8 και η HIF1α. Η IL-8 οδηγεί σε επίμονη στρατολόγηση ουδετερόφιλων στον ιστό του όγκου που διεγείρει τη νεοαγγειογένεση, ενώ η αλληλεπίδραση HE4-HIF1α πρέπει να χαρακτηριστεί καλύτερα. Το HIF1α είναι ένας βασικός μεσολαβητής της κυτταρικής προσαρμογής στην υποξία μέσω της ενεργοποίησης σηματοδοτικών και μεταβολικών οδών που προάγουν την κυτταρική επιβίωση. Πειράματα *in vitro* που πραγματοποιήθηκαν με αναστολή της λειτουργίας HIF1α, έδειξαν σημαντική μείωση στα επίπεδα HE4. Επιπρόσθετα, η φυσική αλληλεπίδραση μεταξύ των περιοχών υποκινητή του γονιδίου HIF1α και HE4 αυξάνει τη σύνθεση πρωτεΐνης HE4. Η αλλαγή αυτών των οδών και ειδικότερα της IL8 και του HIF1α περιγράφεται στο HGSOc ως δυσμενής παράγοντας πρόγνωσης. Έχει επίσης αναφερθεί ότι οι αναστολείς STAT3 είναι σε θέση να εμποδίσουν τον σχηματισμό ενδοθηλιακής κοιλότητας που προκαλείται από HE4 μειώνοντας την IL-8 και τον HIF1α. Υποστηρίζοντας το ρόλο του HE4 στη μικροαγγειακή διήθηση του καρκίνου ωοθηκών, υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν ότι τα επίπεδα HE4 στον ορό σχετίζονται θετικά με μια αυξημένη μικροαγγειακή πυκνότητα στον ιστό OC. Η αγγειογένεση του όγκου ρυθμίζεται επίσης από τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο-1 (PD-1), ο οποίος καταστέλλει την αντικαρκινική λειτουργία των CD8+ T κυττάρων. Η HE4 έχει επίσης αποδειχθεί ότι εμπλέκεται στη ρύθμιση άλλων πρωτεϊνών που είναι υπεύθυνες για την αγγειογένεση όπως οι μεταλλοπρωτεάσες, η AKT και η αννεξίνη II (ANXA2). Όπως περιγράφεται βιβλιογραφικά, οι HE4 και ANXA2, ένας νεοαγγειογενής παράγοντας επαγωγής, ήταν και οι δύο πρωτεΐνες που αλληλεπιδρούν με το CD147. Ειδικότερα, το HE4 θα μπορούσε να προάγει την εισβολή και τη μετάσταση του καρκίνου ρυθμίζοντας την έκφραση του CD147. Τέλος, αυτός ο μηχανισμός έχει προταθεί ως ένας ενδιαφέρων θεραπευτικός στόχος του καρκίνου ωοθηκών. [32]

4.6 Osteopontin

Η οστεοποντίνη (OPN) είναι γλυκοπρωτεΐνη εξωκυτταρικής μήτρας με λειτουργία πρωτεΐνης προσκόλλησης των κυττάρων και ιδιότητες κυτοκίνης. Έχει καλά τεκμηριωμένο ρόλο στην επούλωση πληγών, στη φλεγμονή, στη ρύθμιση μακροφάγων και στη διάδοση του όγκου. Ο ρόλος της ως βιοδείκτης αποδείχθηκε στατιστικά σημαντικός με θετική συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων της και του καρκίνου ωοθηκών μετά από μια μετα-ανάλυση 15 συνολικά μελετών που περιείχαν 1653 άτομα. Οι Hu et al. πραγματοποίησαν σε δεύτερο χρόνο μια άλλη τέτοια ανάλυση με συνολική ειδικότητα και ευαισθησία 88% και 66%, αντίστοιχα, του δείκτη μόνο όμως στη διάγνωση με αποτέλεσμα να θεωρείται χρήσιμος βιοδείκτης με πειστική ακρίβεια. Παρόλα αυτά δεν έγινε σύγκριση με το CA-125, επομένως η ικανότητά του διαγνωστικά είναι άγνωστη. Επιπλέον παρατηρήθηκαν και σημειώθηκαν διάφορα επίπεδα έκφρασης της οστεοποντίνης σε διαφορετικούς ιστολογικούς υπότυπους. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα ήταν τα υψηλότερα επίπεδα βλεννογόνου συγκριτικά με τους ορώδεις υπότυπους του καρκίνου ωοθηκών. Τα επίπεδα ήταν και σχετικά υψηλότερα σε προχωρημένα στάδια της νόσου. Μάλιστα μελέτες έδειξαν ότι η ισομορφία της οστεοποντίνης c συνδέεται με την αντίσταση σε χημειοθεραπευτικά κυτταρικά μοντέλα και η καταστροφή της αυξάνει την ευαισθησία στη θεραπεία. Αυτό θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για να γίνει διερεύνηση επιθετικών κοορτών ασθενειών κατά το προσυμπτωματικό έλεγχο και θα ήταν ίσως πιθανό να καθοδηγήσει τις θεραπευτικές αποφάσεις.

Σε μελέτη που έγινε και αξιολογεί ένα πάνελ πολλαπλών δεικτών αγγειογένεσης αποτελούμενο από 16 δείκτες συμπεριλαμβανομένων των HE4 και CA-125 σε 156 ασθενείς με 50 υγιείς μάρτυρες, 38 επιβεβαιωμένων καρκίνων ωοθηκών, 6 οριακών και 62 καλοηθών μαζών, βρέθηκε ότι το OPN είναι ένας υποσχόμενος δείκτης αγγειογένεσης, ενώ συγκρίνει το καρκίνο ωοθηκών έναντι των υγιών με 69% ευαισθησία και 78% ειδικότητα, αλλά και των κακοηθών έναντι των καλοηθών όγκων ωοθηκών με 72% ευαισθησία και 82% ειδικότητα. Τέλος, η προσθήκη της οστεοποντίνης σε πάνελ με τριπλούς δείκτες, στα οποία συμπεριλαμβάνεται και το HE4 και το CA-125 είχε ως αποτέλεσμα να σημειωθεί σημαντικά βελτιωμένη ακρίβεια απ' ότι ο κάθε δείκτης μόνος του. [33]

4.7 Λεπτίνη

Η λεπτίνη είναι μια πεπτιδική ορμόνη, η οποία ρυθμίζει την όρεξη, το μεταβολισμό, τη σύνθεση του σώματος και την αναπαραγωγική λειτουργία. Η σύνθεσή της γίνεται κυρίως σε λευκά λιποκύτταρα. Ο λιπώδης ιστός χωρίζεται σε καφέ και λευκό λίπος. Ο λευκός λιπώδης ιστός χρησιμοποιείται για να αποθηκεύει ενέργεια, να εκκρίνει λιποκίνες και να μονώνει το σώμα. Από την άλλη ο καφές λιπώδης ιστός περιέχει αρκετά υψηλές ποσότητες μιτοχονδρίων και μεσολαβεί στη θερμογένεση χωρίς ρίγη. Ουσιαστικά τα καφέ λιποκύτταρα κάνουν παραγωγή θερμότητας και διατηρούν την ομοιόσταση του σώματος.

Η αύξηση των επιπέδων λεπτίνης σχετίζονται με κακή πρόγνωση στο καρκίνο των ωοθηκών. Μετά από ανάλυση δειγμάτων όγκου ασθενών που πραγματοποιήθηκε, προέκυψε ότι η συνολική επιβίωση είχε σημαντική μείωση στην ομάδα των ασθενών που είχαν μεγάλη έκφραση της λεπτίνης συγκριτικά με την ομάδα που είχε χαμηλή έκφραση. Στη συνέχεια η διαδικασία επαναλήφθηκε από το TCGA και βρέθηκε ότι οι ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης είχαν χειρότερα ποσοστά επιβίωσης χωρίς εξέλιξη. Επιπρόσθετα, η λεπτίνη έχει συσχετιστεί και με τη χημειοανθεκτικότητα στον επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών. Εξίσου σημαντικό είναι και το γεγονός ότι μειώνει την αναλογία των κυττάρων στη G2/M φάση στα κύτταρα του καρκίνου των ωοθηκών και μειώνει τις OV-MZ-15 καρκινικές σειρές που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πακλιταξέλη στους μικροσωληνίσκους.

Αναλυτικότερα, η ινσουλίνη είναι ο πρωταρχικός ρυθμιστής της παραγωγής λεπτίνης μέσω του μεταβολισμού της γλυκόζης. Η λεπτίνη συνδέεται με τους υποδοχείς της παχυσαρκίας, οδηγώντας έτσι στην ενεργοποίηση της σηματοδότησης της κινάσης JAK/STAT, PI3K & MAP. Εν συνεχεία μπορεί να προκαλέσει εξέλιξη του όγκου και μετάσταση μέσω των οδών σηματοδότησης σε όγκους σχετιζόμενους με τη παχυσαρκία. Επομένως μέσω της ενεργοποίησης των οδών αυτών, η λεπτίνη προκαλεί διέγερση στην ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων των ωοθηκών και αποτρέπει την απόπτωσή τους. Επίσης, αποδείχθηκε ότι αυξάνει την ανάπτυξη των καρκίνου με *in vitro* δοσοεξαρτώμενο τρόπο. *In vitro*, επίσης, παρουσίασε αντι-αποπτωτική δράση στα κύτταρα του καρκίνου των ωοθηκών, αναστέλλοντας τη διάσπαση της πολυμεράσης και απέδειξε ότι διεγείρει την έκφραση της μεταλλοπρωτεϊνάσης της μήτρας, της D1 κυκλίνης και της Mcl-1 πρωτεΐνης με στόχο την επαγωγή της κυτταρικής εισβολής και την εξέλιξη του όγκου.

Τέλος, παίζει ρόλο στην ανοσολογική απόκριση, την αγγειογένεση και τη λιπόλυση και αυξάνει τη συστηματική φλεγμονή. Αυτές οι αλλαγές προάγουν την επιβίωση, τη μετανάστευση και το πολλαπλασιασμό των κυττάρων του καρκίνου των ωοθηκών. [34]

4.8 Αγγειοποιητίνη 2 (Ang-2)

Η αγγειοποιητίνη 2 είναι μια αγγειογόνος πρωτεΐνη, η οποία εκφράζεται σε ενδοθηλιακά κύτταρα στο σημείο της αγγειακής αναδιαμόρφωσης. Επίσης έχει ρόλο σύνδεσης του υποδοχέα TEK κινάσης-τυροσίνης. Η ρύθμιση της δραστηριότητάς της διαμεσολαβείται από τον επαγόμενο από υποξία παράγοντα 1^α και τον VEGF. Κατά 60% μοιράζεται την ίδια αλληλουχία αμινοξέων με την αγγειοποιητίνη 1, όμως έχουν διαφορετικές λειτουργίες. Η Ang-2 είναι ανταγωνιστής του υποδοχέα Tie-2, ενώ η Αγγειοποιητίνη 1 είναι αγωνιστής. Επίσης η αγγειοποιητίνη 2 δεν κάνει σύνδεση με την εξωκυτταρική μήτρα, άρα μπορεί να είναι ενεργό σε διαφορετικές θέσεις στο σώμα. Μάλιστα σε μελέτη που έγινε και εξετάστηκε καρκινικός ιστός και ορός από 138 ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών, εντοπίστηκε ότι τη μεγαλύτερη έκφραση της Αγγειοποιητίνης 2 την είχαν ασθενείς με οπισθοπεριτοναϊκή εξάπλωση συγκριτικά με του ασθενείς που είχαν ενδοπεριτοναϊκή νόσο. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η Ang-2 μπορεί να φανεί χρήσιμη ως μοριακός δείκτης σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών με πρόιμη εξάπλωση στους λεμφαδένες αλλά και για ασθενείς που κάνουν λήψη bevacizumab ως στοχευμένη θεραπεία. [35]

4.9 Φωσφορική πρωτεΐνη μεταφοράς εξαρτώμενη από νάτριο 2B (NaPi2b)

Το NaPi2b εντοπίζεται στην επιφάνεια του κυττάρου και ρυθμίζει την ομοιόσταση των φωσφορικών σε φυσιολογικές συνθήκες. Η κωδικοποίησή του γίνεται από το γονίδιο SLC34A2 και εκφράζεται στο 80-90% των περιπτώσεων καρκίνου ωοθηκών. Επίσης είναι πιθανό να ανιχνευθεί στους καρκινικούς ιστούς κατά τη βιοψία. Η έκφραση του γονιδίου SLC34A2 προσδιορίστηκε σε 41 δείγματα καρκίνου ωοθηκών σε μεταφραστικό και μεταγραφικό επίπεδο, λαμβάνοντας υπόψη κλινιπαθολογικά χαρακτηριστικά, όπως η

παρουσία ασκίτη, η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία κ.α. Για αυτό το λόγο μπορεί να είναι ένας δείκτης πρόβλεψης της ανταπόκρισης σε νεοεπικουρικές χημειοθεραπείες.

Μια αρκετά διαφορετική μελέτη, η οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά, αφορούσε τα αποτελέσματα της θεραπείας σε ασθενείς με ανθεκτικότητα στη πλατίνα με αντίσωμα anti-NaPi2b συζευγμένο με αντιμιτωτικό φάρμακο monomethylauristatin E-lifastuzumab vedotin (LIFA). Από τους ασθενείς που εξετάστηκαν, οι 47 έλαβαν LIFA και οι 48 πεγκυλιωμένη δοξορουβικίνη (PLD). Βρέθηκε ότι η επιβίωση χωρίς εξέλιξη ήταν παρατεταμένη σε ασθενείς που πήραν LIFA συγκριτικά με την άλλη ομάδα, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά. Ακολούθησαν κι άλλες μελέτες, οι οποίες συνολικά έδειξαν ότι το NaPi2b πληροί τις προϋποθέσεις να γίνει βιοδείκτης του καρκίνου ωοθηκών και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως στόχος για τη θεραπεία. [35]

4.10 Εκτονουκλεοτιδική πυροφωσφατάση/φωσφοδιεστεράση 1 (ENPP1)

Η ENPP1 είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη τύπου II με ικανότητες φωσφοδιεστεράσης και πυροφωσφατάσης. Επίσης είναι ρυθμιστής εξωκυτταρικής σηματοδότησης ATP και GTP και παίζει ρόλο στην ισορροπία των φωσφορικών αλάτων και στην ανοργανοποίηση των οστών, όμως συχνά κάνει υπερέκφραση σε διάφορους καρκίνους, όπως καρκίνος μαστού, ωοθηκών και γλοίωμα. Οι Wang et al έκαναν μια μελέτη σε 241 ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών για το ENPP1 και αποκάλυψαν ότι η έκφρασή του είχε σημαντική αύξηση στο HGSOE σε ποσοστό 85,4% και χαμηλή στο ορώδες αδενοκαρκίνωμα με ποσοστό 1,03%. Παρόλα αυτά δεν εντοπίστηκε σε ασθενείς με φυσιολογικό επιθήλιο ωοθηκών. Τα ευρήματα που ακολούθησαν επιβεβαίωσαν ότι ο ENPP1 έχει αξία ως μοριακός δείκτης και στόχος για τη στοχευμένη θεραπεία. Μάλιστα εκτός από την έκφραση στο καρκίνο, βρέθηκε ότι επάγει ισχυρή αναδιαμόρφωση του ανοσοποιητικού, μιας και εκφράζεται σε μακροφάγα και ουδετερόφιλα, προάγοντας την εξέλιξη του καρκίνου με χρήση του μονοπατιού STING που σχετίζεται με αντικαρκινικούς αμυντικούς μηχανισμούς. Οι Ruin-Fernandez de Cordoba et al. έκαναν μια ανασκόπηση προκλινικών μελετών με το ENPP1, αναφέροντας αναστολείς όπως:

STF-1623, δρα μέσω αποσιδήρωσης Zn^{2+}

AVA-NP-695

ZX-8177, μπορεί να χορηγηθεί με αντι-προγραμματισμένο death-ligand 1

RBS2418

Σύμφωνα με την έρευνα, η αυξημένη έκφραση του ENPP1 μπορεί να συσχετιστεί με εμφάνιση HGOC και πιθανότητα να υποδηλώνει και κακή πρόγνωση, ενώ ταυτόχρονα μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως θεραπευτικός στόχος. [35]

4.11 E-cadherin

Ανήκει στην οικογένεια διαμεμβρανικών πρωτεϊνών που διατηρούν τη κυτταρική προσκόλληση και συμμετέχει στη μεταγωγή σήματος, επηρεάζοντας τον πολλαπλασιασμό, την διαφοροποίηση των κυττάρων και την επιβίωση. Η ρύθμισή της γίνεται προς τα κάτω κατά την διάρκεια της EMT, η οποία συσχετίζεται με μεσεγχυματικό φαινότυπο. Η EMT διαδικασία στους όγκους μπορεί να ξεκινήσει και να προωθηθεί από πολλαπλές οδούς σηματοδότησης, ακόμα κι εκείνων που προέρχονται από το μικροπεριβάλλον του καρκίνου και την υποξία. Μάλιστα έχει αποδειχθεί ότι διαταράσσεται ένας αριθμός αγγειοφόρων, συμπεριλαμβανομένου του εταίρου της E-cadherin, της κινάσης φωσφατιδυλνινοσιτόλης 3 (PI3K) και της β-κατενίνης.

Επομένως, αξιολογήθηκαν τα αποτελέσματα 18 κυτταρικών γραμμών και η έκφραση της E-cadherin με χρήση μικροσυστοιχιών και ανοσοφθορισμού σε 108 ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών και βρέθηκε ότι τα χαμηλά επίπεδά της και τα υψηλά επίπεδα κερατίνης 7 προβλέπουν κακή ανταπόκριση σε θεραπείες στη HGOC. Επίσης επιβεβαιώθηκε ότι η δοκιμασία κερατίνης 7 με E-cadherin μπορεί να αποτελέσει ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη ανταπόκρισης στη θεραπεία HGOC. Άλλη έρευνα βασισμένη σε έκφραση mRNA της E-cadherin και σε κυτταρικές σειρές σε 20 περιστατικά με υπάρχον ασκίτη σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών, αποκάλυψε ότι όταν εντοπίζεται απώλεια στην έκφρασή της, αυτό σχετίζεται με την εξέλιξη και την επιθετικότητα του καρκίνου. Τέλος, τα επίπεδα της E-cadherin έχουν συσχέτιση και με τα επίπεδα CA-125. [35]

4.12 Αναστολέας μεταλλοπεπτιδάσης TIMP 1 (TIMP-1)

Το TIMP-1 είναι ιστός-αναστολέας της MMP-9, ενός μέλους των ζελατινασών. Τα MMP είναι ομάδα περισσότερων από 20 εξαρτώμενων από ψευδάργυρο πρωτεολυτικών ενζύμων και τα οποία συμμετέχουν σε διαδικασίες αποδόμησης και αναδιαμόρφωσης της μήτρας. Έχει βρεθεί ότι το TIMP-1 μοντελοποιεί τη δραστηριότητα της μεταλλοπρωτεϊνάσης της μήτρας και έχει και ρόλο στην εξέλιξη του καρκίνου ωοθηκών, μεσολαβώντας στη μετάσταση μέσω του αποικισμού, της μετανάστευσης και της εισβολής των καρκινικών κυττάρων. Μπορεί να εντοπιστεί τόσο στον ασκίτη όσο και στο πλάσμα. Μετά από μελέτη που έγινε σε 70 δείγματα ασκίτων και 20 δείγματα πλάσματος εντοπίστηκε ότι η συγκέντρωση του είναι υψηλότερη στον ασκίτη και συσχετίζεται με τον όγκο του. Όσο αναφορά τα επίπεδα ορού σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών σε οποιοδήποτε στάδιο και αν βρίσκονται είναι υψηλότερα μετά από κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση, ενώ τα χαμηλότερα επίπεδα εντοπίζονται μετά την θεραπεία. Οι Sonego et al. έκαναν μελέτη και παρατήρησαν πως τα υψηλά επίπεδα σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών τρίτου και τέταρτου σταδίου είχαν συσχέτιση με μειωμένη συνολική επιβίωση ειδικά εάν οι ασθενείς αυτοί λάμβαναν θεραπεία με πλατίνα ή bevacizumab. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα το TIMP-1 να σχετιστεί με την εξέλιξη και τη ρύθμιση της αντίστασης στην πλατίνα και την δυνατότητα του να χρησιμοποιηθεί ως νέος βιοδείκτης. Σύμφωνα μάλιστα με τους ερευνητές αυτό υποδηλώνει ότι το TIMP-1 μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως στόχος για στοχευμένη θεραπεία. Η επιβεβαίωση αυτού προέκυψε από μία μελέτη που έγινε σε κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα (CTCs) σε 38 ασθενείς με HGSOc, όπου διαπιστώθηκε ότι εκτός από τους δείκτες βλαστοκυττάρων CD24 και CD44, το TIMP-1 προάγει την προώθηση του καρκίνου υποδηλώνοντας τον θεραπευτικό του στόχο. Ανάλογα μάλιστα με τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε, τα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα ανιχνεύτηκαν από 18-88%. [35]

4.13 Ειδικό για τα ενδοθηλιακά κύτταρα μόριο 1 (ESM1)

Το γονίδιο ESM1 Εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 5q11.2 και η εμπλοκή του αφορά τη μετανάστευση, τον πολλαπλασιασμό, την αγγειογένεση, την εισβολή και τη διαφυγή από την απόπτωση. Επιπρόσθετα μπορεί και ρυθμίζει τη σηματοδότηση της συντηρητικής

οδού κατενίνης Wnt/ β , η οποία σχετίζεται με την καρκινογένεση και με την οδό AKT/mTOR, η οποία προάγει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων αλλά και αναστέλλει την απόπτωση. Οι ερευνητές πραγματοποίησαν μία μοριακή μελέτη με 379 δείγματα καρκίνου ωοθηκών, της οποίας τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η έκφραση του γονιδίου αυτού είναι υψηλότερη σε καρκινικούς ιστούς συγκριτικά με υγιείς ιστούς και περιογκικούς. Πιο συγκεκριμένα η έκφραση του ESM1 συσχετίστηκε με κλινικές παραμέτρους όπως ήταν η υποτροπή του καρκίνου και η μετάσταση στους λεμφαδένες. Το συμπέρασμα που προέκυψε ήταν ότι το ESM1 έχει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και την πρόοδο του καρκίνου ωοθηκών και συσχετίστηκε αρνητικά με την συνολική επιβίωση αλλά θετικά με το PFS, θεωρώντας το ως ένα νέο βιοδείκτη και θεραπευτικό στόχο. [35]

4.14 Τρανσθυρετίνη-TTR

Η τρανσθυρετίνη είναι μια πρωτεΐνη ορού που η σύνθεσή της πραγματοποιείται κατά κύριο λόγο στο ήπαρ, τον αμφιβληστροειδή και το χοριοειδές πλέγμα. Δεσμεύει και μεταφέρει τις ορμόνες του θυρεοειδή και το σύμπλεγμα ρετινόλης-δεσμευτικής πρωτεΐνης-αμφιβληστροειδούς. Παραδοσιακά το TTR θεωρείτο βιοδείκτης των διατροφικών καταστάσεων, αλλά βρέθηκε να ρυθμίζεται και στον καρκίνο των ωοθηκών. Μάλιστα, στον ορό των ασθενών με καρκίνο ωοθηκών παρατηρήθηκαν χαμηλά επίπεδα, ωστόσο χρησιμοποιείται για την διάγνωση του καρκίνου ωοθηκών συνδυαστικά με άλλους βιοδείκτες. Μετά από μελέτες οι Kozak et al. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι όταν το TTR συνδυάζεται με το CA-125 μπορεί να βελτιώσει σε σημαντικό βαθμό την ανίχνευση πρώιμου σταδίου του καρκίνου ωοθηκών. Επιπλέον οι Kim et al. ανέφεραν ότι ο συνδυασμός του TTR, του CA-125 και της απολιποπρωτεΐνης A1 μπορεί να ωφελήσει στη διάγνωση του καρκίνου ωοθηκών. Από την άλλη βιβλιογραφικά, δεν υπάρχουν πολλές αναφορές που αξιολογούν τη τρανσθυρετίνη ως μεμονωμένο δείκτη για τη διάγνωση αυτής της πάθησης, επομένως και δεν προτείνεται για μεμονωμένη χρήση αλλά συνδυαστικά με άλλους βιοδείκτες. [36]

4.15 Απολιποπρωτεΐνη A1 (apoA-I)

Η απολιποπρωτεΐνη A1 είναι απαραίτητο συστατικό και βασική δομική πρωτεΐνη της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL). Ο κύριος ρόλος της είναι η αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης και η κυτταρική ομοιόστασή της από την αναγνώρισή της. Έχει πολυλειτουργικό ρόλο στην ανοσία, την απόπτωση, τη φλεγμονή, την ιογενή λοίμωξη κ.λπ. ξεπερνώντας τα όρια δυνατοτήτων της να προστατεύει το καρδιαγγειακό σύστημα και να μειώνει το κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων, κάνοντας τη HDL γνωστή ως προστατευτικό σωματίδιο απομάκρυνσης λίπους. Μια δραστηριότητά της είναι η αντικαρκινική. Πρόσφατα ανακαλύφθηκε ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπευτικό μόριο κατά του καρκίνου, εξαιτίας των αποτελεσμάτων του σε μοντέλα ποντικών. Πιο συγκεκριμένα στο καρκίνο των ωοθηκών, αποδείχθηκε ότι υπάρχει συσχέτιση του καρκίνου αυτού με μειωμένη συγκέντρωση apo A1. Αναλυτικότερα, η υπερέκφραση της ανθρώπινης απολιποπρωτεΐνης A1 σε διαγονιδιακά ποντίκια έδειξε αναστολή της ανάπτυξης του όγκου και βελτίωση στο ποσοστό επιβίωσης. Μετά από εξετάσεις που έγιναν σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών έχουν προκύψει αναφορές με μειωμένα επίπεδα apo A1 στον ορό. Για το λόγο αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνδυαστικά με τη τρανσθυρετίνη, τη β αιμοσφαιρίνη και το CA-125 ως βιοδείκτες διάγνωσης του καρκίνου ωοθηκών. [37]

4.16 Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF)

Ο VEGF αποτελεί μια οικογένεια αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα και μαζί με τους συγγενείς υποδοχείς αποτελούν κορυφαίους μοριακούς παράγοντες στην αγγειογένεση των όγκων. Στην οικογένεια του VEGF περιλαμβάνονται το VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD και ο αυξητικός παράγοντας πλακούντα (PIGF). Μετά από μελέτη που έγινε σε 130 ασθενείς προέκυψε ότι τα επίπεδα του VEGFC στο πλάσμα και η έκφραση ιστών COX-2 προέβλεψαν σε ισχυρό βαθμό την υποτροπή και την κακή πρόγνωση. Αναλυτικότερα, το VEGFC είχε αυξημένες τιμές στη κακοήγη υποομάδα χωρίς σημαντική διαφορά σε καλοήθεις και οριακές περιπτώσεις. Μάλιστα, παρατηρήθηκε ότι το υποσύνολο των ασθενών με πολύ αυξημένα επίπεδα VEGFC κατά την αρχική τους εμφάνιση, επανήλθε μετά από την επέμβαση με υποτροπή πιο γρήγορα

από την υποομάδα ασθενών με ήπια αύξηση του VEGFC. Επίσης παρατηρήθηκε ανοδικά ρυθμισμένη έκφραση ιστών σε όλες τις περιπτώσεις των υποομάδων του επιθηλιακού καρκίνου ωοθηκών, χωρίς να χαρακτηρίζεται ως ειδικός δείκτης για κακοήθεια. Επομένως σε περίπτωση που εντοπιζόταν αύξηση της έκφρασης των ιστών και των επιπέδων στο πλάσμα, θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως υποψήφια για νόσο μεγάλης επιθετικότητας ή με κακή πρόγνωση, ενώ σε περιπτώσεις με έκφραση ιστού και αρνητικά επίπεδα στο πλάσμα πιθανώς να χαρακτηριστεί ως ήπια κατάσταση η νόσος. Ο VEGFC, λοιπόν, στο πλάσμα είναι ένας σημαντικός προγνωστικός δείκτης. [38-39]

4.17 Αμυλοειδές A1

Το αμυλοειδές A του ορού είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης, η οποία συντίθεται κυρίως στο ήπαρ και αυξάνεται δραματικά κατά τη διάρκεια φλεγμονωδών ασθενειών. Τα επίπεδα του στον ορό μπορεί να αυξηθούν και περισσότερο από 1000 φορές και γι' αυτό θεωρείται ότι είναι ένας δείκτης φλεγμονής αρκετά ευαίσθητος. Οι μελέτες που έγιναν έχουν δείξει ότι η φλεγμονή και η χρόνια λοίμωξη, ειδικότερα η έκκριση και η βιοσύνθεση προφλεγμονωδών κυτοκινών σχετίζονται με το καρκίνο. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι η συγκέντρωση του αμυλοειδούς A είναι σε σημαντικό βαθμό υψηλή σε διάφορους τύπους καρκίνου. Πιο συγκεκριμένα, στο καρκίνο των ωοθηκών το αμυλοειδές A υπερεκφράζεται και αυτή η υπερέκφραση σχετίζεται με προχωρημένα κλινικά χαρακτηριστικά. Μάλιστα πραγματοποιήθηκε μελέτη που μετρούσε και τα επίπεδα του αμυλοειδούς A σε ασθενείς μετά από θεραπεία. Τα αποτελέσματα έδειξαν εντυπωσιακή μείωση των επιπέδων στον ορό μετά τη θεραπεία σε σύγκριση με τα δείγματα που μετρήθηκαν πριν την αγωγή. Κλινικά αυτό σημαίνει ότι οι γιατροί έχουν την δυνατότητα αξιολόγησης της επίδρασης της θεραπείας στους ασθενείς με όγκο ωοθηκών ανιχνεύοντας τα επίπεδα του A1 αμυλοειδούς στον ορό. Εξετάζοντας το αμυλοειδές A στον ορό υγιών ατόμων, ατόμων με καλοήγη όγκο και με καρκίνο ωοθηκών, προκύπτει ότι η ομάδα ασθενών με καρκίνο ωοθηκών έχει σημαντικά υψηλότερες τιμές αμυλοειδούς A συγκριτικά με τους υγιείς ασθενείς. Επιπλέον κάνοντας χρήση των καμπυλών επιβίωσης Kaplan-Meier προέκυψε ότι οι ασθενείς με υψηλή έκφραση αμυλοειδούς A1 είχαν χειρότερη συνολική επιβίωση συγκριτικά με εκείνους που είχαν χαμηλή τιμή. Διαφορά μάλιστα υπάρχει και στις αναλύσεις που περιορίζονται σε υπότυπους ιστολογίας, όπου η

ορώδης ομάδα και η ενδομητριοειδής έχουν σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση με βάση τα επίπεδα του αμυλοειδούς.

Εξίσου σημαντικό είναι το γεγονός ότι το αμυλοειδές Α βρέθηκε ότι σχετίζεται θετικά με το πολλαπλασιασμό επηρεάζοντας τα γονίδια στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου. Ανάλογα τον υπότυπο του αμυλοειδούς Α προέκυψε ότι το αμυλοειδές Α1, όπως και το Α4 θα μπορούσαν να εκφραστούν σε ιστούς ωοθηκών με όγκο, ενώ οι άλλοι υπότυποι όχι. Όλα τα παραπάνω θα μπορούσαν να επιβεβαιώσουν ότι το αμυλοειδές Α είναι ιδανικός προγνωστικός βιοδείκτης για την έκβαση της θεραπείας και θεραπευτικός στόχος για τον επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών τόσο μεμονωμένα, όσο και συνδυαστικά με άλλους βιοδείκτες όπως το HE4 και το CA-125. [40]

4.18 Αιμοπετάλια-D-Dimers-Ινωδογόνο

Τα τελευταία χρόνια πολλοί ερευνητές εξετάζουν τη προγνωστική αξία του αριθμού των αιμοπεταλίων πριν τη θεραπεία του καρκίνου ωοθηκών. Όλο και περισσότερο έχει βρεθεί ότι πολλαπλά βιολογικά συστατικά συμμετέχουν σε συνεργατική σχέση μεταξύ των αιμοπεταλίων και των κακοηθειών. Είναι αποδεδειγμένο το γεγονός ότι η αλληλεπίδραση αιμοπεταλίων και καρκινικών κυττάρων συμμετέχουν στην αιμορραγία του όγκου, την εξαγγείωση των καρκινικών κυττάρων, τη μετάβαση από το επιθήλιο στο μεσεγχυματικό που προάγει επεμβατικές συμπεριφορές, τη μετάσταση θωρακίζοντας τα καρκινικά κύτταρα έναντι της λύσης του όγκου και τη διακοπή των καρκινικών κυττάρων να μεταναστεύουν σε ιστούς-στόχους. Επιπρόσθετα, έχει αποδειχθεί ότι τα αιμοπετάλια απομονώνουν ρυθμιστές αγγειογένεσης και απελευθερώνουν αυτές τις ενώσεις με τέτοιο τρόπο ώστε να ρυθμίζεται η αγγειογένεση. Ως επί το πλείστον, οι μελέτες που έγιναν αναφέρουν ότι ο αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων μπορεί να δηλωθεί ως κακός προγνωστικός παράγοντας. Ωστόσο οι Hu et al. αναφέρουν ότι ο αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων προ θεραπείας σχετίζεται με μικρό διάστημα μέχρι την εξέλιξη της νόσου και μειωμένη συνολική επιβίωση, ενώ τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου και D-διμερούς στο πλάσμα δεν βρέθηκαν να είναι σημαντικοί ανεξάρτητοι δείκτες. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι βρέθηκε με ισχυρές ενδείξεις πως το ποσοστό μείωσης των επιπέδων των αιμοπεταλίων μετά το πέρας της αρχικής θεραπείας είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της ανταπόκρισης της θεραπείας και η ανεπάρκεια στη μείωση των

αιμοπεταλίων σχετίστηκε με συντομευμένο διάστημα μέχρι την εξέλιξη της νόσου και μειωμένη συνολική επιβίωση στον υποτροπιάζοντα επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών. Επίσης, η εξέταση για τη μείωση των αιμοπεταλίων σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να βοηθήσει στη στοχευμένη θεραπεία. Τέλος το γεγονός ότι εντοπίζεται διακύμανση στον αριθμό των αιμοπεταλίων κατά την αρχική θεραπεία υποδηλώνει πως τα αιμοπετάλια έχουν ρόλο στη πρόβλεψη της υποτροπής της νόσου και της εξάρτησης της εξέλιξης του όγκου. Επομένως, μπορεί να θεωρηθεί χρήσιμος δείκτης μαζί με το CA-125 για τη παρακολούθηση της ανταπόκρισης της θεραπείας και την υποτροπή. [41]

4.19 Galectin-1

Το galectin-1 είναι πρωτεΐνη δέσμησης β γαλακτοσίδης που συμμετέχει σε διάφορες βιολογικές λειτουργίες όπως είναι η ανάπτυξη ιστών, ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων, το μάτισμα και η ανοσορύθμιση. Είναι, επίσης, ομοδιμεριζόμενη πλειοτροπική πρωτεΐνη, που η λειτουργία της εξαρτάται από τη θέση και τη συγκέντρωσή της. Η γαλεκτίνη-1 παρουσιάζει εξωκυτταρικές και ενδοκυτταρικές λειτουργίες και βρίσκεται και εντός και εκτός του κυττάρου. Εξωκυτταρικά αλληλεπιδρά με εξαρτώμενο τρόπο από το σάκχαρο με τα συζευγμένα β-γαλακτοσίδης γλυκόλης και ενδοκυτταρικά δεσμεύεται με διάφορες πρωτεΐνες με ανεξάρτητο τρόπο από το σάκχαρο. Έχει ανιχνευθεί σε αρκετές κακοήθειες, όπως ο καρκίνος του ήπατος, του παγκρέατος, του μαστού, του προστάτη και των ωοθηκών. Η πρωτεΐνη αυτή έχει εμπλοκή σε διαδικασίες της καρκινογένεσης όπως είναι η αγγειογένεση, η ανοσοκαταστολή και η μετάσταση. Επιπλέον, έχει επικυρωθεί σε διάφορες ασθένειες, όπως είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ως πιθανός βιοδείκτης για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης και της εξέλιξης της θεραπείας. Λόγω της αναζήτησης νέων βιοδεικτών, μετά από μελέτες προέκυψε πως τα επίπεδα της galectin-1 στον ορό ασθενών με όγκους ωοθηκών ήταν υψηλότερα συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό. Οι Masoodi et al. ανέφεραν για πρώτη φορά ότι οι γυναίκες με όγκο στις ωοθήκες και στη φάση μετά την εμμηνόπαυση έτειναν να έχουν υψηλότερα επίπεδα galectin-1 στον ορό σε σύγκριση με τις γυναίκες που ήταν στη προεμμηνόπαυση. Αντίθετα οι Chen et al. δεν εντόπισαν κάποια συσχέτιση μεταξύ του galectin-1 στον ορό και στη κατάσταση της εμμηνόπαυσης. Έτσι προτείνεται από τους Masoodi et al. ότι τα υψηλά επίπεδα γαλεκτίνης-1 σε γυναίκες που είναι στο στάδιο μετά την εμμηνόπαυση να αποτελούν

ένδειξη κακής ογκολογικής έκβασης. Επίσης η γαλεκτίνη-1 έχει σημαντικά υψηλά επίπεδα σε επιθηλιακούς και ορώδεις όγκους. Τέλος, τα επίπεδα της γαλεκτίνης-1 στον ορό ήταν διακριτά μεταξύ των ασθενών με και χωρίς εμπλεκόμενους λεμφαδένες, και διαφορά στις τιμές εντοπίζεται και σε ασθενείς με και χωρίς μετάσταση. Η διαφορά της με το CA-125 είναι ότι έχει μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα και ευαισθησία ανάμεσα σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών και υγιούς ανθρώπους. Επομένως θεωρείται κατάλληλος βιοδείκτης μη επεμβατικός για την έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου ωοθηκών, τη παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και τη μετάσταση. [42]

5. Μέθοδοι προσδιορισμού των βιοδεικτών

Η χρήση των τεχνικών Μοριακής διαγνωστικής έχει βοηθήσει αρκετά στο να μελετηθούν οι βιοδείκτες τόσο για το καρκίνο των ωοθηκών, όσο και για άλλες παθήσεις και τύπους καρκίνου. Προσδιορίζοντας, λοιπόν, με τη χρήση διαφόρων μεθόδων ένζυμα, πρωτεΐνες, γονίδια κοκ. γίνεται έγκαιρα γνωστή η ύπαρξη της ασθένειας, η διάγνωσή της, η πρόγνωση της, η θεραπεία και η ανταπόκριση που θα έχει ο ασθενής. Ακολούθως θα περιγραφούν ορισμένες από αυτές τις τεχνικές, με τις οποίες μπορεί να βρεθεί εργαστηριακά η ύπαρξη καρκίνου ωοθηκών, να εντοπιστεί η πρόγνωση και να επιλεγεί η καλύτερη θεραπεία.

5.1 Ανοσοδοκιμασία χημειοφωταύγειας (CLIA)

Η μέθοδος αυτή είναι μια τεχνική ανοσοδοκιμασίας, όπου ο «δείκτης» της αντίδρασης είναι ένα φωταυγές μόριο. Αναλυτικότερα, η φωταύγεια είναι η εκπομπή ορατής ή σχεδόν ορατής ακτινοβολίας παραγόμενη από ηλεκτρόνιο που μεταβαίνει από μια κατάσταση διεγερμένη σε μια θεμελιώδη κατάσταση. Στη φασματοφωτομετρία, η φωταύγεια πλεονεκτεί έναντι της απορρόφησης στο ότι είναι ένα απόλυτο μέτρο, ενώ η δεύτερη είναι σχετική. Χαρακτηρίζεται ως χημειοφωταύγεια γιατί προσδιορίζει εξεργετικές χημικές αντιδράσεις ως πιο σωστή πηγή ενέργειας για τη παραγωγή ηλεκτρονικής διεγερμένης κατάστασης.

Τα μηχανήματα με μετρήσεις CLIA χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση των συγκεντρώσεων φαρμάκων, βιταμινών, ορμονών, καρκινικών δεικτών, δεικτών που αφορούν λοιμώδη νοσήματα ή βλάβες του μυοκαρδίου και αυτοαντισωμάτων. Τα κύρια πλεονεκτήματά της είναι το ευρύ δυναμικό της εύρος, η υψηλή ένταση σήματος, η απουσία παρεμβολών, άρα έχει υψηλή ειδικότητα, η ταχεία λήψη του σήματος, η μεγάλη σταθερότητα των αντιδραστηρίων και η χαμηλή κατανάλωσή τους, η μειωμένη διάρκεια επώασης και η πλήρης συμβατότητα με τα πρωτόκολλα της ανοσολογικής ανάλυσης. Μειονεκτεί στο υψηλό κόστος, στη περιορισμένη ανίχνευση Ag, στα κλειστά αναλυτικά συστήματα και στο πίνακα περιορισμένων δοκιμών. Επιπρόσθετα, σε πολλά συστήματα χημειοφωταύγειας εντοπίζεται χαμηλό επίπεδο εκπομπής υπόβαθρου. Επιπλέον εξαιτίας του μικρού τμήματος εκπομπής χημειοφωταύγειας, οι αντιδράσεις που έχουν πολύπλοκη

κινητική είναι πιθανό να δώσουν μη γραμμικά διαγράμματα απόκρισης συγκριτικά με τη συγκέντρωση της ουσίας που αναλύεται.

Η CLIA σαν μέθοδος έχει τεχνολογία που επιτρέπει αναλυτικές διαδικασίες με χαμηλότερα όρια ανίχνευσης από άλλες μεθόδους. Αυτό σημαίνει ότι είναι σε θέση να προσδιορίσει αντισώματα σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις. Με άλλα λόγια, πολλές ασθένειες που εξελίσσονται με αργούς ρυθμούς και έχουν πλήρη εμφάνιση της νόσου αρκετούς μήνες ή και χρόνια μετά, με τη μέθοδο αυτή μπορούν να εντοπιστούν. Εξαιτίας της ειδικότητας και ευαισθησίας που έχει σε ένα ευρύ φάσμα εξετάσεων, προορίζεται για περαιτέρω ανάπτυξη. Οι νέες τεχνολογίες έχουν ως στόχο την αύξηση της αποτελεσματικότητας, τη μείωση των χρόνων επώασης και την αύξηση της ευαισθησίας με σκοπό να μειωθεί σημαντικά ο χρόνος ανάλυσης με τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα. [43]

5.2 Ηλεκτροχημειοφωταύγεια (ECLIA)

Είναι ένας συνδυασμός ηλεκτροχημικών αντιδράσεων και φωταύγειας, ο οποίος μετατρέπει την ηλεκτρική ενέργεια σε φως. Η ηλεκτροχημειοφωταύγεια διαφέρει από τη CLIA. Τα αντιδραστικά είδη που παράγουν την αντίδραση χημειοφωταύγειας παράγονται ηλεκτροχημικά από σταθερές ουσίες στην επιφάνεια του ηλεκτροδίου. Τα φωτοφόρα, που είναι ουσίες που εκπέμπουν φως, στη ECLIA, επιτυγχάνουν μια κατάσταση υψηλής ενέργειας που προκαλείται από τη μεταφορά ηλεκτρονίων στην επιφάνεια ηλεκτροδίων μέσω οξειδωσης-αναγωγής. Η εκπομπή φωτός από τα διεγερμένα φωτοφόρα δημιουργεί τα φωτόνια ενώ επιστρέφουν στη θεμελιώδη κατάστασή τους. Ουσιαστικά τα φωτοφόρα είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν ως ετικέτες για τα βιομόρια. Τα βιομόρια αυτά μπορούν να ποσοτικοποιηθούν και να ανιχνευθούν με τη μέτρηση της ποσότητας του φωτός που εκπέμπεται.

Η τεχνική αυτή είναι σημαντική διαγνωστική τεχνική με μεγάλη ευελιξία και πλεονεκτήματα. Οι εφαρμογές της περιλαμβάνουν το διαχωρισμό και το προσδιορισμό ποσοτικά πολλών ενδοκυτταρικών και εξωκυτταρικών βιομορίων και την ανίχνευσή τους. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται και τα ένζυμα, οι μεταβολίτες, τα νουκλεϊκά οξέα, οι πρωτεΐνες και οι ορμόνες. Μια ακόμη χρήση της μεθόδου είναι η οπτικοποίηση των

κυττάρων, η μελέτη διαμεμβρανικών και ενδομεμβρανικών πρωτεϊνών, η ανίχνευση νουκλεϊκών οξέων και η ανάλυση φαρμάκων.

Όσο αφορά τα πλεονεκτήματα, η ECLIA έχει φωτοφόρα που είναι μικρές, σταθερές ουσίες που έχουν την ικανότητα να επισημάνουν ένα ευρύ φάσμα μορίων χωρίς διασταυρούμενη αντίδραση με ελάχιστη παρεμβολή φόντου. Έχει μεγάλη ευαισθησία εξαιτίας των πολλαπλών κύκλων διέγερσης και δίνει ένα ευρύ φάσμα ανίχνευσης με χαμηλά όρια, προσφέρονται και βελτιωμένη σταθερότητα αντιδραστηρίων. Επιπλέον έχει ευαισθησία σε περιπτώσεις διαρροής φωτός και φωταύγειας φόντου από τα αντιδραστήρια.

Αναφορικά με τη διαδικασία δοκιμής, η μέθοδος βασίζεται στην αλληλεπίδραση αντισώματος-αντιγόνου. Χρησιμοποιεί τρεις κύριες αρχές αλληλεπίδρασης για την ανίχνευση αναλυτών (άμεση, sandwich, ανταγωνιστική) ανάλογα με τι θέλει ο ερευνητής να προσδιορίσει. [44]

5.3 Ενζυμική ανοσοπροσοροφητική δοκιμασία (ELISA)

Οι ενζυμικές ανοσοδοκιμασίες κάνουν χρήση καταλυτικών ιδιοτήτων που έχουν τα ένζυμα για να ανιχνεύουν και να ποσοτικοποιούν ανοσολογικές αντιδράσεις. Η ενζυμική ανοσοπροσοροφητική δοκιμασία είναι μία ετερογενής τεχνική η οποία χρησιμοποιείται σε κλινικές αναλύσεις. Σε αυτή την ανάλυση ένα από τα συστατικά της αντίδρασης προσροφάται μη ειδικά ή ομοιοπολικά και δεσμεύεται στην επιφάνεια μιας στερεής φάσης όπως για παράδειγμα ένα μαγνητικό σωματίδιο. Αυτό έχει ως στόχο να διευκολύνεται ο διαχωρισμός των δεσμευμένων και ελεύθερα επισημασμένων αντιδραστηρίων. Ουσιαστικά ένα δείγμα δείγματος ή βαθμολογητή που περιέχει αντιγόνο και πρόκειται να ποσοτικοποιηθεί προστίθεται και αφήνεται να συνδεθεί με ένα αντίσωμα στερεάς φάσης. Στη συνέχεια γίνεται προσθήκη ενός σημασμένου με ένζυμο αντίσωμα σχηματίζοντας ένα σύμπλεγμα sandwich. Το μη δεσμευμένο αντίσωμα ξεπλένεται και προστίθεται ενζυμικό υπόστρωμα. Η ποσότητα του προϊόντος που δημιουργείται είναι ανάλογη με την ποσότητα του αντιγόνου που έχει το δείγμα.

Για να ολοκληρωθεί μια τέτοια διαδικασία, ακολουθούνται τα εξής βήματα:

Πρώτα από όλα γίνεται επικάλυψη είτε με αντίσωμα είτε με αντιγόνο, στη συνέχεια συνήθως με την προσθήκη αλβουμίνης βόειου ορού πραγματοποιείται ο αποκλεισμός και ακολουθεί η αντίχνευση και τελικά η ανάγνωση. Η αντίχνευση πραγματοποιείται με προσθήκη ενός στρώματος που μπορεί να δημιουργήσει ένα χρώμα. Τα υποστρώματα που είναι διαθέσιμα για χρήση με τη συγκεκριμένη μέθοδο είναι πάρα πολλά αυτά που χρησιμοποιούνται όμως πιο συχνά είναι η υπεροξειδάση χρένου και η αλκαλική φωσφατάση. Το πρώτο υπόστρωμα με την αλλαγή δίνει χρώμα μπλε ενώ η αλκαλική φωσφατάση μπορεί και μετρά το κίτρινο χρώμα μετά από επώαση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος 15 έως 30 λεπτών.

Η ELISA έχει 4 βασικούς τύπους που μπορεί να δουλέψει. Ο πρώτος τύπος είναι η άμεση όπου υπάρχει επικάλυψη με αντιγόνο πλάκα και αντίσωμα διαλογής. Ο δεύτερος τύπος είναι η έμμεση με την ίδια επικάλυψη αλλά με αντιγόνο ή αντίσωμα διαλογής. Ο τρίτος τύπος είναι η ανταγωνιστική όπου έχει να κάνει με αντισώματα προσυμπτωματικού ελέγχου και ο τελευταίος τύπος είναι η sandwich ELISA που είναι με επικάλυψη με αντίσωμα πλάκα και αντιγόνο διαλογής.

Όπως όλες οι μέθοδοι έτσι και αυτή έχει κάποιους παράγοντες που μπορούν να την επηρεάσουν. Οι παράγοντες αυτοί μπορούν να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε φάση της διαδικασίας ακόμα και από τη συλλογή του δείγματος. Η ποιότητα της πλάκας ανάλυσης, του ρυθμιστικού διαλύματος επικάλυψης, του ρυθμιστικού διαλύματος αποκλεισμού, του αντιγόνου στόχου, του αντισώματος σύλληψης, του αντισώματος αντίχνευσης, του συζυγούς ενζύμου, των πλύσεων του υποστρώματος και της αντίχνευσης σήματος μπορούν να επηρεάσουν τη σωστή δοκιμασία.

Το σίγουρο είναι όμως ότι αν γίνει σωστή διαδικασία από τη συλλογή του δείγματος μέχρι την ολοκλήρωση της μεθόδου, τότε η συγκεκριμένη μέθοδος θα μπορέσει να χρησιμοποιηθεί σε πάρα πολλά περιβάλλοντα ακόμα και για γρήγορες δοκιμές προσυμπτωματικού ελέγχου για αντίχνευση ιών, βακτηρίων, μυκήτων, αυτοάνοσων ασθενειών, ομαδοποιήσεις αίματος, εργαστηριακή και κλινική έρευνα, ιατροδικαστική τοξικολογία και αντίχνευση αντισωμάτων για ιούς. [45]

5.4 Φθορισμός in situ υβριδισμός (FISH)

Αποτελεί μια από τις καταλληλότερες τεχνικές για τον εντοπισμό συγκεκριμένων αλληλουχιών DNA, τη χαρτογράφηση γονιδίων, τη ταυτοποίηση ογκογονιδίων ή γενετικών εκτροπών και τη διάγνωση γενετικών ασθενειών. Αρχικά, η τεχνική αυτή δημιουργήθηκε για τη μελέτη χρωμοσωμάτων θηλαστικών και εφαρμόστηκε για πρώτη φορά σε χρωμοσώματα φυτών. Οι παραλλαγές που χρησιμοποιούνται είναι πάρα πολλές ορισμένες από αυτές είναι οι Double Fusion FISH, Cryo-FISH & Comet-FISH.

Ως τεχνική έχει πλέον γίνει ένα ουσιαστικό εργαλείο για τη γονιδιακή χαρτογράφηση και τον χαρακτηρισμό των χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Η μέθοδος αυτή ουσιαστικά βασίζεται σε επισημασμένους ανιχνευτές. Η FISH περιλαμβάνει DNA ή RNA ανιχνευτές προσαρτημένοι σε ένα φθορίζον μόριο αναφοράς με συγκεκριμένη αλληλουχία-στόχο, η οποία μπορεί να παρατηρηθεί υπό μικροσκοπία φθορισμού. Με δεδομένο ότι το DNA στόχος παραμένει άθικτο, μπορούν να ληφθούν πληροφορίες σχετικά με τις θέσεις των ανιχνευτών σε σχέση με τις ζώνες χρωμοσωμάτων.

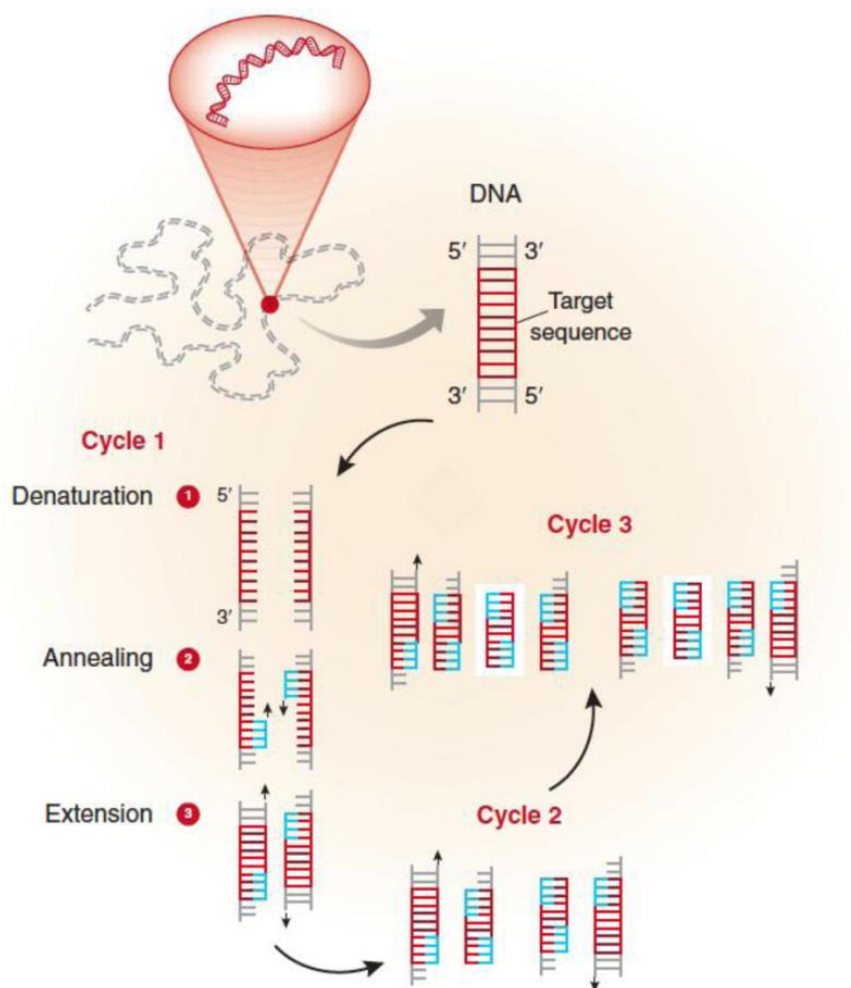
Στην ιατρική, η συγκεκριμένη μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιήσει για τη διάγνωση, την αξιολόγηση της ύφεσης μιας ασθένειας και συγκεκριμένα του καρκίνου και την αξιολόγηση της πρόγνωσης της. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να ανιχνεύσει παθολογικά κύτταρα πολύ πιο εύκολα από άλλες τυπικές κυτταρογενετικές μεθόδους.

Ένα από τα βασικά πλεονεκτήματα της είναι η παροχή μοριακών πληροφοριών σχετικά με τη μορφολογία που έχουν τα κύτταρα. Τα κλινικά εργαστήρια έχουν επωφεληθεί από αυτή την τεχνική γιατί η κυτταρογενετική του καρκίνου ωφελήθηκε καθώς είναι μία μέθοδος γρήγορη και μπορεί να εκτελεστεί σε ιστούς, σε παρασκευάσματα αφής ή σε κυτταροκαλλιέργειες. [46]

5.5 Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης (PCR)

Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης είναι μια απλή ενζυμική δοκιμασία, κατά την οποία επιτρέπεται η ενίσχυση ενός θραύσματος DNA. Όπως δήλωσε και ο δημιουργός της «επιτρέπει την επιλογή τμήματος DNA που ενδιαφέρει τον ερευνητή και του προσφέρει αφθονία». Για να πραγματοποιηθεί η μέθοδος, χρησιμοποιείται DNA από ιστούς, οργανισμούς, περιφερικό αίμα, δέρμα, μαλλιά, σάλιο και μικρόβια. Δεν απαιτείται μεγάλη

ποσότητα, αλλά αρκούν μόνο μερικά ίχνη γενετικού υλικού, ώστε η μέθοδος να δημιουργήσει πολλά αντίγραφα που θα αναλυθούν περαιτέρω. Για αυτό το λόγο είναι μια αρκετά ευαίσθητη δοκιμασία.



Εικόνα 18-Αρχή Μεθόδου PCR [48]

Για να πραγματοποιηθεί μια ανάλυση είναι απαραίτητη η παρουσία εκμαγείου DNA, εκκινητών κατάλληλων για την αντίδραση, νουκλεοτιδίων και DNA πολυμεράση. Ουσιαστικά, η DNA πολυμεράση αποτελεί το ένζυμο-κλειδί που μπορεί και συνδέει τα μεμονωμένα νουκλεοτίδια με στόχο τη δημιουργία του προϊόντος. Τα νουκλεοτίδια περιλαμβάνουν και τις τέσσερις βάσεις (αδενίνη, κυτοσίνη, θυμίνη, γουανίνη) και η λειτουργία τους είναι να χρησιμοποιηθούν από την DNA πολυμεράση ως δομικά στοιχεία για τη δημιουργία του προκύπτοντος PCR προϊόντος. Η λειτουργία των εκκινητών είναι να προσδιορίσουν στην αντίδραση το ακριβές DNA προϊόν που θα ενισχυθεί και χρησιμεύουν ως σημείο επέκτασης για την ανάπτυξη της πολυμεράσης. Πρακτικά είναι

μικρά θραύσματα γνωστής αλληλουχίας, συμπληρωματικής του στόχου που θα ανιχνεύσουν και θα ενισχύσουν. Για να αναλυθεί ένα προϊόν χρησιμοποιούνται δύο βασικές μέθοδοι οπτικοποίησης, μία με βρωμιούχο αιθίδιο (χημική χρωστική, η οποία δίνει χρώμα στο ενισχυμένο προϊόν) και μια με επισήμανση των νουκλεοτιδίων ή των εκκινητών με φθορίζον χρωστική. (βλέπε Εικόνα 18) Η μέθοδος που χρησιμοποιεί φθορίζουσες χρωστικές επιτρέπει την άμεση ενσωμάτωση στο PCR προϊόν. Για να μελετηθεί και να αναλυθεί το προϊόν της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης, χρησιμοποιείται συνήθως ηλεκτροφόρηση με γέλη αгарόζης, η οποία διαχωρίζει το DNA ανάλογα με το φορτίο και το μέγεθος. Είναι μια αρκετά εύκολη μέθοδος και με μικρό κόστος.

Η PCR χωρίζεται σε επιμέρους μεθόδους που έχουν ως αρχή την ίδια βάση αλλά ανάλογα το τι μετρά πραγματοποιείται και η αντίστοιχη. Αναλυτικότερα, οι μέθοδοι αυτοί είναι η ποσοτική PCR, PCR αντίστροφης μεταγραφής, multiplex PCR, nested PCR, Hot start PCR, ανασυνδυαστική PCR, digital PCR, in situ PCR, Colony PCR, touchdown PCR, Rapid PCR κ.α. Αυτή που απασχολεί κυρίως την ογκολογία και τον καρκίνο των ωοθηκών είναι η ποσοτική PCR.

Η qPCR δίνει επιπλέον πληροφορίες πέρα από την απλή ανίχνευση του γενετικού υλικού που πραγματοποιεί. Πρακτικά αυτό σημαίνει ότι μπορεί να προσδιορίσει την ποσότητα του DNA ή του γονιδίου που υπάρχει στο δείγμα. Στην ογκολογία χρησιμοποιείται για την απομόνωση και ενίσχυση του γενετικού υλικού των ογκοκατασταλτικών γονιδίων ή των πρωτοογκογονιδίων. Μια ακόμα χρήση της είναι η ανάλυση μεμονωμένων κυττάρων και ο ποσοτικός προσδιορισμός πρωτεϊνών, mRNA και συνδυασμοί DNA.

Πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι έχει απλότητα στη κατανόηση και τη χρήση της, παράγει γρήγορα αποτελέσματα, έχει μεγάλη ευαισθησία με δυνατότητες παραγωγής δισεκατομμυρίων αντιγράφων για κλωνοποίηση, αλληλούχιση και ανάλυση. Παρά τα πλεονεκτήματά της, όπως και άλλες μέθοδοι έχει περιορισμούς. Βασικό μειονέκτημα της είναι η ευκολία στην επιμόλυνση του δείγματος, δημιουργώντας παραπλανητικά αποτελέσματα. Ένα ακόμα μειονέκτημα είναι ότι για να σχεδιαστούν οι εκκινητές απαιτούνται δεδομένα μιας προηγούμενης αλληλουχίας, άρα η μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αναγνωριστεί η παρουσία ή η απουσία γνωστού γονιδίου ή παθογόνου. Επιπλέον, περιορισμό αποτελεί το γεγονός ότι οι εκκινητές μπορούν να

συνδεθούν με μη ειδικό τρόπο με αλληλουχίες παρόμοιες και όχι ταυτόσημες με το στόχο.

[47]

5.6 Ραδιοανοσοδοκιμασία (RIA)

Ανακαλύφθηκε περίπου τη δεκαετία του 1950 και αποτελεί ορόσημο στην ιστορία των ραδιονουκλεϊδίων. Σαν μέθοδος προσφέρει ένα μέσο προσδιορισμού υλικών μη μετρήσιμων ή ανιχνεύσιμων με δυσκολία. Βασίζεται στον ανταγωνισμό ανάμεσα στο επισημασμένο και το μη επισημασμένο αντιγόνο για συγκεκριμένες θέσεις του αντισώματος, σχηματίζοντας σύμπλοκα αντισώματος-αντιγόνου. Όταν η διαδικασία βρίσκεται σε κατάσταση ισορροπίας, το ραδιενεργό σύμπλοκο διαχωρίζεται από το ελεύθερο αντιγόνο. Για να προσδιοριστεί η συγκέντρωση του αντιγόνου σε ένα άγνωστο δείγμα θα πρέπει να γίνει σύγκριση της αναλογίας B/F με την αντίστοιχη αναλογία που λαμβάνεται από τα γνωστά δείγματα με ίδια ποσότητα αντισώματος.

Λόγω της ικανότητας να έχει ευκολία στην ανάλυση μεγάλου αριθμού δειγμάτων με καλή ακρίβεια, η μέθοδος αυτή εφαρμόστηκε για να προσδιοριστούν ποσοτικά ουσίες που είναι ήδη μετρήσιμες αλλά με πιο δύσκαμπτες μεθόδους. Τα βασικά πλεονεκτήματά της είναι ότι προσεγγίζει και εφαρμόζει την αρχή της σε πεπτιδικές ορμόνες σχεδόν σε κάθε αντιγόνο ταυτόχρονα, εκπληρώνει την ανάγκη που υπήρχε από καιρό για την ανάλυση ορμονών που δεν ήταν εφικτό να μελετηθούν με άλλες προσεγγίσεις, παρέχει μεγάλη ευαισθησία και δημιουργεί μέτρηση που είχε ως βάση την ανοσοχημική αντίδραση σε δοκιμαστικούς σωλήνες εκατοντάδων δειγμάτων ταυτόχρονα σε όποιο εργαστήριο διαθέτει εξοπλισμό για να μετρά ραδιενέργεια. Επιπλέον, όταν ο αντιορός που έχει δημιουργηθεί είναι κατάλληλος και βρίσκεται σε βέλτιστες συνθήκες ανάλυσης για το μετρούμενο που μελετάται, τα αποτελέσματα είναι αναπαραγώγιμα. Από την άλλη, η RIA μειονεκτεί στο υψηλό κόστος, στην επιπρόσθετο χρόνο επώασης με σκοπό την εξασφάλιση της καθίζησης του συμπλέγματος και στο γεγονός ότι είναι εξαιρετικά επικίνδυνα για τον χειριστή αν δεν λάβει τα απαραίτητα μέτρα.

Άξιο αναφοράς είναι ότι πολλοί ερευνητές έκαναν χρήση της συγκεκριμένης μεθόδου για να προσδιορίσουν γοναδοτροπίνες, θυρεοειδοτρόπο ορμόνη, προλακτίνη, ωκυτοκίνη κ.α. Ένας ακόμα λόγος που η μέθοδος είναι κατάλληλη, είναι το ότι πέρα από το προσδιορισμό των συγκεντρώσεων, μπορεί να αναλύσει επακριβώς και εξίσου εύκολα

μεγάλες ποσότητες δειγμάτων. Οι βασικές εφαρμογές της έχουν να κάνουν σε κλινικό και ερευνητικό επίπεδο με την γαστρεντερολογία και την ενδοκρινολογία, ωστόσο τις τελευταίες δεκαετίες εφαρμόζεται και στους κλάδους της αιματολογίας, της νεφρολογίας, της φαρμακολογίας και της ογκολογίας που μας ενδιαφέρει στη συγκεκριμένη εργασία.
[48]

6. Τεχνητή Νοημοσύνη

Η τεχνητή νοημοσύνη είναι ένας νέος τομέας της επιστήμης, κατά το οποίο οι ηλεκτρονικοί υπολογιστές μιμούνται τον άνθρωπο και προσπαθούν να εκτελούν κάποιες εργασίες που απαιτούν συνήθως τη γνώση του ανθρώπου, όπως π.χ. η λήψη αποφάσεων. Τα βασικά της πεδία είναι η βαθιά μάθηση (DL) και η μηχανική μάθηση (ML). Αυτά τα δύο πεδία έχουν δείξει μεγάλες επιδόσεις συγκριτικά με τις παραδοσιακές προσεγγίσεις στο μοριακό χαρακτηρισμό του καρκίνου, στη διάγνωση, στη πρόγνωση, στη ταξινόμηση ασθενών και στη λήψη προβλέψεων σε διάφορους τύπους, όπως αυτός των ωοθηκών.

Παραδοσιακά, στο προγραμματισμό γίνεται χρήση προγραμμάτων που δημιουργούνται με το χέρι και κάνουν χρήση δεδομένων εισόδου για να παράξουν μια επιθυμητή «έξοδο». Η ML κάνει χρήση αλγορίθμων για να μπορεί να μαθαίνει με αυτόματο τρόπο και σε επανάληψη από αυτά τα δεδομένα, με σκοπό να εκτελέσει μια εργασία, δίνοντας τη δυνατότητα στον υπολογιστή να μαθαίνει χωρίς να είναι ρητά προγραμματισμένοι. Το DL είναι ένα υποσύνολο του ML, το οποίο έχει εμπνευστεί από τα ανθρώπινα νευρωνικά τεχνητά δίκτυα και προσπαθεί να μιμηθεί τη διαδικασία μάθησης του εγκεφάλου των ανθρώπων. Στην ML, η διαδικασία μετατροπής ενός συνόλου με κατεργασμένων δεδομένων σε σχετικά χαρακτηριστικά γίνεται με χειροκίνητο τρόπο, ενώ αυτή η διαδικασία εξαγωγής στην DL είναι πλήρως αυτοματοποιημένη.

Οι Hatamikia et al. εξέτασαν 34 μελέτες, εκ των οποίων το 88% έκανε χρήση της ML, μόνο 4 μελέτες έκαναν χρήση της DL και 2 μόνο μελέτες χρησιμοποίησαν συνδυασμό της ML και DL. Από τις τέσσερις μελέτες, οι τρεις πραγματοποίησαν συνδυασμό γονιδιωματικής, επιγονιδιωματικής και μεταγραφικής. Τα έως τώρα δεδομένα δείχνουν ότι μόνο οι τεχνικές με ML έχουν προταθεί για τη πρόβλεψη πλήρους χειρουργικής κυτταρομείωσης και υπολειπόμενης νόσου. Από την άλλη και η ML και η DL έχουν χρησιμοποιηθεί για γενικούς διαγνωστικούς και προγνωστικούς στόχους ή εφαρμογές, όπως για παράδειγμα, η πρόβλεψη επιβίωσης, η ανταπόκριση στη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία, η υποτροπή και η διαφοροποίηση μεταξύ καλοήθειας, κακοήθειας και των διαφόρων υποτύπων του καρκίνου.

Είναι βέβαιο πως η τεχνητή νοημοσύνη θα φέρει επανάσταση στην υγειονομική περίθαλψη. Ενώ όλο και περισσότερο προκαλεί έναν ενθουσιασμό στην ιατρική

κοινότητα, ταυτόχρονα δημιουργεί και βασικές προκλήσεις για τη χρήση της. Οι βασικότερες προκλήσεις που πρέπει να αντιμετωπίσει έχουν άμεση συσχέτιση με τη διαθεσιμότητα των δεδομένων, την προκατάληψη που συνεχίζει να υφίσταται, τη ποιότητα και την εκπαίδευση των μοντέλων. Ωστόσο έχει φέρει και θα εξακολουθεί να φέρνει μεγάλες προόδους στην ανακάλυψη βιοδεικτών κυρίως για το καρκίνο και συγκεκριμένα για τον καρκίνο του παγκρέατος και των ωοθηκών. Όπως ήδη αναφέρθηκε ο καρκίνος των ωοθηκών είναι δύσκολα ανιχνεύσιμος στα πρώτα στάδια, εξαιτίας της έλλειψης συμπτωμάτων. Έτσι, εφαρμόζοντας τις τεχνολογίες της τεχνητής νοημοσύνης και τις ML μεθόδους επιτυχώς, θα έχει σημειωθεί ένα σημαντικό ποσοστό μείωσης της σχετιζόμενης νοσηρότητας και θνησιμότητας με το καρκίνο, ειδικά στους όγκους ωοθηκών και παγκρέατος. [49-50]

6.1 Ραδιενέργεια & AI

Ανάμεσα στους πιο συχνά χρησιμοποιούμενους αλγόριθμους ML για τις εργασίες ταξινόμησης στο καρκίνο ωοθηκών είναι οι μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης, τα δίκτυα πολλαπλών επιπέδων perceptron, τα τυχαία δάση, τα δέντρα απόφασης, η λογιστική παλινδρόμηση και η ενίσχυση ακραίας κλίσης XGBoost. Οι τεχνικές αυτές κάνουν την επεξεργασία αριθμητικών χαρακτηριστικών, όπως δεδομένα δημογραφικά ή κλινικά ή αποτελέσματα εξετάσεων, σχετικά απλή. Παρόλα αυτά, οι ιατρικές εικόνες είναι πολυδιάστατες και πρέπει να μετατραπούν σε αριθμητικά χαρακτηριστικά για να χρησιμοποιηθούν στους ML αλγόριθμους. Τα radiomics είναι μια μέθοδος που χρησιμοποιείται για την εξαγωγή ποσοτικών χαρακτηριστικών απεικόνισης ηλεκτρονικά και επιτρέπουν τη χρήση απεικονιστικών δεδομένων για μηχανική μάθηση. Τα χαρακτηριστικά αυτής της μεθόδου είναι αριθμητικοί περιγραφείς σχήματος, έντασης και υφής μιας δομής. Η κωδικοποίηση των πληροφοριών που λαμβάνονται σε πολυδιάστατες εικόνες σε διανύσματα χαρακτηριστικών, επιτρέπει το συνδυασμό πληροφοριών από ακτινολογικά δεδομένα με άλλες μεθόδους. Αρκετά ακτινοδιαγνωστικά χαρακτηριστικά συσχετίζονται σε μεγάλο βαθμό, άρα είναι ζωτικής σημασίας και οι μέθοδοι επιλογής χαρακτηριστικών, μιας και βελτιώνουν την απόδοση του ML μοντέλου, εξαλείφουν τα περιττά και άσχετα χαρακτηριστικά και επιλέγουν αυτά που έχουν μεγαλύτερη συνάφεια μειώνοντας κατ' αυτό τον τρόπο το υπολογιστικό κόστος της μοντελοποίησης. Από όλες

τις μελέτες που έγιναν, το 82% εξέτασε ξανά τη χρήση επιλογής των χαρακτηριστικών ως μέρος των μοντέλων τους.

Ένα σημείο που προκαλεί συμφόρηση σε πολλές τέτοιες μελέτες είναι το γεγονός ότι η εξαγωγή των ραδιενεργών χαρακτηριστικών απαιτεί κατάτμηση των περιοχών ενδιαφέροντος με χειροκίνητο τρόπο, κάτι το οποίο είναι χρονοβόρο και πάσχει από τη μεταβλητότητα ανάμεσα στους παρατηρητές. Από την άλλη, οι DL αλγόριθμοι προσπαθούν να εντοπίσουν σύνθετες συσχετίσεις των αρχικών χαρακτηριστικών κάνοντας χρήση συνδυασμούς διαφορετικών νευρωνικών βαθιών στρωμάτων και προσπαθούν να δημιουργήσουν νέα χαρακτηριστικά που να βελτιώνουν την απόδοση ενός έργου ταξινόμησης συγκριτικά με τα αρχικά χαρακτηριστικά. Τα νευρωνικά δίκτυα που είναι συνεπτυγμένα είναι μια κοινή μέθοδος DL κι ένας τύπος δικτύου κατάλληλος για τους υπολογιστές και την ανάλυση εικόνων με σκοπό τη ταξινόμηση τους ή την αυτοματοποιημένη εξαγωγή των χαρακτηριστικών τους. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι προσεγγίσεις της DL απαιτούν πολύ μεγάλα σύνολα ιατρικών δεδομένων συγκριτικά με τις τυπικές μεθόδους της χειροκίνητης ακτινογραφίας και τις ML μεθόδους για την αποτελεσματικότερη προσαρμογή του μοντέλου εκπαίδευσης και τη παραγωγή των επιθυμητών αποτελεσμάτων.

Τα δεδομένα που χρησιμοποιούνται πιο συχνά στις αναθεωρημένες μελέτες για τον καρκίνο των ωοθηκών είναι κλινικά και δημογραφικά δεδομένα. Αυτά τα δεδομένα, ακόμη κι αν δεν θεωρούνται παγκοσμίως ως κατάλληλα, είναι ευρέως διαθέσιμα, συλλέγονται εύκολα, δεν είναι ακριβά και θα μπορούσαν να ενσωματωθούν στην κλινική περίθαλψη πιο εύκολα από τα προγνωστικά μοντέλα που βασίζονται σε αρκετά πιο ακριβό προσδιορισμό αλληλουχίας DNA ή RNA, μεθυλίωση DNA, ή πρωτεομικά δεδομένα. Είναι ενδιαφέρον ότι το 50% των μελετών αυτών, ωφελήθηκαν από πληροφορίες υψηλής απόδοσης από ραδιολογικά δεδομένα, που ελήφθησαν κυρίως από αξονική τομογραφία (27%) ακολουθούμενη από μαγνητική τομογραφία (21%) και σπανιότερα από υπερήχους (3%). Όλες αυτές οι μελέτες συνδύαζαν τις ραδιενεργές υπογραφές με κλινικά δεδομένα και οι περισσότερες από αυτές συνδυάστηκαν επίσης με βιοδείκτες ορού, ενώ μόνο πολύ λίγες έλαβαν υπόψη τα γονίδια ή την ιστοπαθολογία. Σε όλες σχεδόν τις μελέτες που εξετάστηκαν, ο συνδυασμός πολλαπλών τύπων δεδομένων βελτίωσε τη συνολική προγνωστική απόδοση σε σύγκριση με έναν μεμονωμένο τύπο δεδομένων, με τη μόνη εξαίρεση των Wang et al., του οποίου το μοντέλο DL που βασίζεται μόνο σε δεδομένα CT

πέτυχε υψηλότερη προγνωστική απόδοση σε κοόρτες επικύρωσης, όσον αφορά την ακρίβεια και την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) σε σύγκριση με το συνδυασμένο μοντέλο (κλινικές πληροφορίες και χαρακτηριστικά DL). Αυτό το αποτέλεσμα επιβεβαιώνει τη σημασία της ενσωμάτωσης πολλαπλών τύπων δεδομένων για τον εμπλουτισμό του χώρου δεδομένων που χρησιμοποιείται από τις τεχνικές τεχνητής νοημοσύνης.

Βρέθηκαν επτά μελέτες που συνδύαζαν κλινικά χαρακτηριστικά και βιοδείκτες ορού για διαφορετικές ερευνητικές εργασίες. Αυτές οι μελέτες χρησιμοποίησαν μια ποικιλία κλινικών χαρακτηριστικών, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, του έτους διάγνωσης και της χειρουργικής επέμβασης, της κατάστασης απόδοσης, του ιστολογικού τύπου, του βαθμού και του σταδίου του όγκου, του χρόνου της επέμβασης, της παρουσίας ασκίτη, της θέσης της ογκώδους νόσου στο χειρουργείο, του μεγέθους της μεγαλύτερης απόθεσης όγκου, εντόπιση του όγκου, διάμετρος όγκου, έκβαση της χειρουργικής επέμβασης και υπολειπόμενο μέγεθος όγκου μετά την αρχική επέμβαση. Επιπλέον, διερευνήθηκαν διάφοροι βιοδείκτες ορού όπως το αντιγόνο του καρκίνου 125 (CA-125), το αντιγόνο του καρκίνου 153, η αλφαφετοπρωτεΐνη, το καρκινοεμβρυικό αντιγόνο και το υδατανθρακικό αντιγόνο 19-9. Σε αυτές τις μελέτες, χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικοί αλγόριθμοι ML για διάφορους στόχους, συμπεριλαμβανομένης της διαφοροποίησης μεταξύ καλοήθων και κακοήθων όγκων, πρόβλεψη πλήρους χειρουργικής κυτταρομείωσης, επιβίωση, προσδιορισμός κλινικού σταδίου, ιστοτύπου, υπολειπόμενου επιβάρυνση όγκου, ιστοπαθολογικός τύπος καρκίνου και πρόβλεψη εισαγωγής στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Σε τρεις μόνο αναφορές, οι αλγόριθμοι μπόρεσαν να επιτύχουν ακρίβεια περίπου 0,97. Σε δύο αναφορές, δεν χρησιμοποιήθηκε μέθοδος επιλογής χαρακτηριστικών, ενώ δύο μελέτες ανέφεραν ακρίβεια έως και 0,87 και 0,73, αντίστοιχα, για την πρόβλεψη πλήρους χειρουργικής κυτταρομείωσης χρησιμοποιώντας αλγόριθμους XGBoost και τεχνητού νευρωνικού δικτύου. Σε δύο μελέτες, επιτεύχθηκε υψηλότερη ακρίβεια στη διάκριση καλοήθων από κακοήθεις βλάβες (0,97 και 0,96, αντίστοιχα) συγκριτικά με τον προσδιορισμό του κλινικού σταδίου και εκτός από μία μελέτη, όλες οι μελέτες χρησιμοποίησαν σύνολα δεδομένων περισσότερων από 290 ασθενών. [49]

6.1.1 Omics & Απεικόνιση

Μέχρι σήμερα, είκοσι μελέτες έχουν συνδυάσει δεδομένα απεικόνισης με άλλους τύπους δεδομένων. Δεκαπέντε από αυτές τις μελέτες συνδύασαν δεδομένα απεικόνισης με κλινικά χαρακτηριστικά και βιοδείκτες ορού. Δύο μελέτες συνδύασαν δεδομένα απεικόνισης με κλινικά δεδομένα και μεταγραφική (γονιδιακή έκφραση, RNA). Δύο μελέτες συνδύασαν δεδομένα απεικόνισης με κλινικά δεδομένα, βιοδείκτες ορού και ιστοπαθολογικά δεδομένα και δύο μελέτες συνδύασαν δεδομένα απεικόνισης με κλινικά δεδομένα, βιοδείκτες ορού και γονιδιωματική (DNA και κυκλοφορούν DNA όγκου). Η CT και η μαγνητική τομογραφία ήταν οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες μέθοδοι απεικόνισης, ενώ η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET)/CT χρησιμοποιήθηκε μόνο σε τρεις μελέτες. Το Radiomics χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις μελέτες με δεδομένα απεικόνισης, εκτός από τρεις μελέτες που χρησιμοποίησαν είτε έγχρωμο Doppler US και μορφολογικούς περιγραφείς και σημασιολογικά χαρακτηριστικά CT είτε εξήγαγαν χαρακτηριστικά DL από εικόνες. Όλες οι μελέτες χρησιμοποίησαν αλγόριθμους ML, εκτός από μία που χρησιμοποιούσε μόνο αλγόριθμους DL και δύο μελέτες χρησιμοποίησαν μοντέλα ML και DL σε δεδομένα εικόνας.

Οι στόχοι των αναθεωρημένων μελετών που συνδυάζουν δεδομένα απεικόνισης και άλλα omics ήταν η διάκριση μεταξύ καλοήθων, κακοήθων και οριακών όγκων, η πρόβλεψη επιβίωσης, η πρόβλεψη υποτροπής και αντίστασης πλατίνης, η πρόβλεψη ανταπόκρισης στη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία, η πρόβλεψη υποξίας, η πρόβλεψη περιτοναϊκών μεταστάσεων και η πρόβλεψη πλήρους χειρουργικής κυτταρομείωσης. Η ενσωμάτωση κλινικών μεταβλητών με ραδιενεργά βελτίωσε την απόδοση της πρόβλεψης μετάλλαξης BRCA και πέτυχε AUC 0,74 σε σύγκριση με μόνο 0,62 στα δεδομένα εκπαίδευσης. Η υψηλότερη AUC (0,81) αναφέρθηκε επίσης χρησιμοποιώντας ένα ραδιομικό-κλινικό νομογράφημα στο σε σύγκριση με τα ραδιομικά ή ένα κλινικό μοντέλο. Η AUC για το μοντέλο ραδιενεργών που βασίζεται στις ΗΠΑ σε συνδυασμό με τα κλινικά χαρακτηριστικά έφθασε το 0,91. Η καλύτερη απόδοση (δείκτης C 0,70, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,66–0,74) επιτεύχθηκε με την ενσωμάτωση κλινικών και PET ραδιομικών χαρακτηριστικών σε σύγκριση με τη χρήση μόνο ραδιομικών ή κλινικών χαρακτηριστικών. Μια υψηλότερη μέτρηση AUC αναφέρθηκε επίσης χρησιμοποιώντας ένα συνδυασμένο μοντέλο (0,77) σε σύγκριση με τη χρήση μόνο ραδιομικών (0,72) ή κλινικών δεδομένων (0,69). Οι ερευνητές ανέφεραν υψηλότερη απόδοση

χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο ραδιομυελικού υγρού-CA-125 (AUC 0,94) σε σύγκριση με ένα μοντέλο που χρησιμοποιεί μόνο ραδιενέργεια (AUC 0,92). Μια υψηλότερη AUC επιτεύχθηκε επίσης χρησιμοποιώντας ένα συνδυασμένο μοντέλο (0,78) σε σύγκριση με το κλινικό μοντέλο (0,67) και το πολυραδιοτικό μοντέλο (0,74). Μια άλλη μελέτη με συνδυασμένο μοντέλο βασισμένο σε ραδιενεργά και κλινικοπαθολογικούς παράγοντες κινδύνου οδήγησε σε απόλυτη αύξηση της AUC κατά 5% σε σύγκριση με κλινικά δεδομένα. Επιπλέον, ο συνδυασμός ραδιομικών υπογραφών με άλλους τύπους δεδομένων έχει επίσης δώσει πολλές υποσχέσεις, όπως π.χ. ένα ραδιοϊστοπαθολογικό μοντέλο, ένα ραδιομικό-κλινικό-γονιδιωματικό μοντέλο, ένα ραδιογονιδιωματικό μοντέλο, ένα ραδιογονιδιωματικό-κλινικοπαθολογικό-γονιδιωματικό μοντέλο και ένα μοντέλο ραδιοϊατρικών-κλινικών-ακτινολογικών χαρακτηριστικών έδειξαν υψηλότερη απόδοση σε σύγκριση με τη χρήση μόνο ραδιενεργών, κλινικών, γονιδιωματικών και ιστολογικών μοντέλων. Ωστόσο, υπάρχει ακόμη περιθώριο για βελτιστοποίηση των διαφορετικών δομικών στοιχείων των αγωγών ραδιομικής για τη βελτίωση της AUC και των ενσωματωμένων προγνωστικών πολυμικών.

6.1.2 Γονιδιωματική, επιγονιδιωματική, μεταγραφική και άλλες ωμικές

Βρέθηκαν ακόμη επτά μελέτες που ενσωμάτωσαν τη γονιδιωματική και την επιγονιδιωματική (μεθυλίωση DNA και DNA), τη μεταγραφική (γονιδιακή έκφραση, RNA και άλλα δεδομένα ωμικής. Τρεις μελέτες συνδύασαν τη γονιδιωματική, την επιγονιδιωματική και τη μεταγραφική για καλοήγη έναντι κακοήθους διαφοροποίησης, πρόβλεψη επιβίωσης και υποτυποποίηση. Δύο μελέτες συνδύασαν τη γονιδιωματική, την επιγονιδιωματική και τη μεταγραφική με κλινικά δεδομένα για την πρόβλεψη της επιβίωσης και για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία. Επιπλέον, μια μελέτη συνδύασε τη μεταγραφική με κλινικά δεδομένα για να προβλέψει την ανταπόκριση στη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία, ενώ σε μια άλλη μελέτη, οι ερευνητές συνδύασαν δεδομένα γονιδιωματικής, μεταγραφικής, παθολογίας και πρωτεϊνικής για να προβλέψουν την επιβίωση στον καρκίνο των ωοθηκών. Από αυτές τις μελέτες, τέσσερις χρησιμοποίησαν ML και τρεις χρησιμοποίησαν DL. Οι ερευνητές ανέφεραν ότι ένας συνδυασμός παραλλαγής αριθμού αντιγράφων, mRNA και δεδομένων μεθυλίωσης (AUC 0,96) είχε καλύτερη απόδοση χρησιμοποιώντας μόνο την παραλλαγή αριθμού αντιγράφων (AUC 0,54), το mRNA (AUC 0,94) και τη μεθυλίωση (AUC 0,75).

Ένα μοντέλο *multiomics* πέτυχε επίσης υψηλότερη απόδοση (C-Index $0,571 \pm 0,036$, μέση \pm τυπική απόκλιση) σε σύγκριση με μοντέλα που χρησιμοποιούν μονά *omics*. Ένα ολοκληρωμένο μοντέλο που βασίζεται σε κλινικές πληροφορίες και δεδομένα γονιδιακής έκφρασης αύξησε την ακρίβεια κατά περισσότερο από 19% και 45% σε σύγκριση με ένα μοντέλο που χρησιμοποιεί μόνο δεδομένα γονιδιακής έκφρασης σε δύο διαφορετικά σύνολα δεδομένων. Μια AUC πάνω από 0,95 επιτεύχθηκε ενσωματώνοντας κλινικές και γονιδιωματικές μεταβλητές. Μερικοί ερευνητές πέτυχαν την καλύτερη ακρίβεια χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο πολυομικής που συνδυάζει χαρακτηριστικά ιστοπαθολογικής εικόνας και γονιδιωματική (AUC 0,91) σε σύγκριση με το μοντέλο που χρησιμοποιεί μόνο χαρακτηριστικά ιστοπαθολογικής εικόνας (AUC 0,70). Επιπλέον, ένα ολοκληρωμένο μοντέλο πολυομικής που βασίζεται στη μεθυλίωση του DNA, την αλλαγή αριθμού αντιγράφων και το RNA, πέτυχε υψηλότερη AUC (0,70) από ό,τι όταν χρησιμοποιούσε δεδομένα μεθυλίωσης (AUC 0,53), αλλαγή αριθμού αντιγράφων (AUC 0,64) και δεδομένα RNA μόνο (AUC 0,66). [49]

6.2 Ανάλυση Ετερογένειας & AI βασισμένη σε *multiomics*

Οι γονιδιωματικές μελέτες πολλαπλών δειγμάτων από μεμονωμένους νοσούντες πρόσφεραν στην επιστήμη λεπτομερείς μελέτες ετερογένειας ανάμεσα στους ασθενείς και αποκάλυψαν ποικίλα πρότυπα κλωνικής εξάπλωσης του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών, με αποτέλεσμα να πιστεύεται ότι διαμορφώνουν το τοπικό ανοσομικροπεριβάλλον του όγκου, επηρεάζουν την ευαισθησία στη θεραπεία και έχουν προγνωστική αξία. Η αξονική τομογραφία κοιλίας και πυέλου είναι αρκετά σημαντική για τη κλινική πορεία του ασθενούς με αυτό το τύπο καρκίνου και παρέχει στιγμιότυπα του πολυτοπικού φορτίου της νόσου σε όσους βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο.

Το *radiomics* επιτρέπει τη ποσοτικοποίηση της ετερογένειας μεταξύ των περιοχών με μη επεμβατικό τρόπο. Η ενσωμάτωση της με τα μοριακά *omics* παρέχει μοναδικές ευκαιρίες για να αποκωδικοποιηθεί η σχέση της ετερογένειας στην απεικόνιση σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο. Οι Vargas et al. ανέπτυξαν, με βάση τη CT-ακτινοδιαγνωστική, μετρικές χωρικής ετερογένειας σε πολλαπλές μεταστατικές βλάβες και τα ενσωμάτωσαν με βάση την απεικόνιση με κλινικές μεταβλητές και τη γονιδιωματική που αφορούσε τη

πρόβλεψη της επιβίωσης και την αντίσταση στη πλατίνη. Είναι άξιο αναφοράς ότι αυτός ο ολοκληρωμένος προγνωστικός πολυομικός δείκτης υπερείχε σε σχέση με τα άλλα μοντέλα που βασίζονταν σε λιγότερους τύπους δεδομένων, αλλά και σε σχέση με ένα πολυομικό μοντέλο που περιλάμβανε την ακτινοδιαγνωστική χωρίς να λαμβάνει υπόψη την ετερογένεια μεταξύ των περιοχών του ασθενούς. Επιπρόσθετα, έχει αποδειχθεί ότι η πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία και η 18F-φθορο-δεοξυ-γλυκόζη-PET διαθέτουν πολύ μεγάλες δυνατότητες για να βελτιωθεί η κατανόηση της ενδοτοπικής ετερογένειας, μιας και οι ομάδες που βασίζονται στην απεικονιστική διάχυση, τις μεταβολικές παραμέτρους και την αγγείωση συσχετίστηκαν με υποξικά πρότυπα και διακριτές γενετικές αλλοιώσεις. [49]

6.3 Εφαρμογή του ΑΙ στη διάγνωση του καρκίνου ωοθηκών

Όπως ήδη έχει αναφερθεί, η ιατρική έρευνα επικεντρώνεται στην εφαρμογή του ΑΙ στην ογκολογία, ωστόσο απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να αναπτυχθούν διαγνωστικά εργαλεία για την έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου ωοθηκών. Οι Chen και Zhang χρησιμοποίησαν μια 2D τεχνολογία σκέδασης φωτός για να ανιχνεύσουν μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα ωοθηκών έγκαιρα. Τα αποτελέσματα δεκαπλάσιας διασταυρούμενης επικύρωσης από αλγόριθμους μηχανής ενός φορέα υποστήριξης, έδειξαν υψηλή ευαισθησία στο 95,9% και μέτρια προς υψηλή ειδικότητα στο 87,5% στην ανίχνευση κακοήθων κυττάρων. Η διάγνωση με τη βοήθεια από ηλεκτρονικό υπολογιστή, CADx, μπορεί να χρησιμεύσει για να βελτιωθεί η διαγνωστική ακρίβεια των ιστολογικών υποτύπων του ωοθηκικού καρκίνου. Κάνοντας χρήση νευρωνικών δικτύων (DCNN) σε 85 δείγματα ιστών ασθενών από το Ιατρικό Πανεπιστήμιο Xinjiang, από το 2003 ως και το 2016 (18 δείγματα καρκινώματος διαυγών κυττάρων, 21 ενδομητριοειδούς, 22 βλεννώδους και 24 ορώδους καρκινώματος), οι Wu et al. χρησιμοποίησαν κυτταρολογικές εικόνες για να ταξινομήσουν αυτόματα τους υπότυπους με ακρίβεια 72,8%. Το ποσοστό της ακρίβειας αυξήθηκε στο 78,2% μετά από αύξηση της εικόνας, η οποία έδειξε συσχέτιση της απόδοσης του μοντέλου, της ποιότητας και της ποσότητας των εικόνων για την εκπαίδευση του DCNN. Αρκετά υποσχόμενη βρέθηκε και η εφαρμογή του ΑΙ στη διαγνωστική πρόβλεψη του επιθηλιακού καρκίνου ωοθηκών πριν τη παρέμβαση προγνωστικών αλγορίθμων που είναι ωφέλιμες για την εξατομικευμένη θεραπεία. Μετά

από μελέτη που έκαναν το 2019 οι Kawakami et al. σε 334 ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών και 101 με καλοήθεις όγκους, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι έλαβαν προγνωστικές και διαγνωστικές πληροφορίες από 32 βιοδείκτες και κλινικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται συνηθέστερα σε εξετάσεις δειγμάτων περιφερικού αίματος πριν τη θεραπεία. Η μέθοδος που χρησιμοποίησαν έδειξε στατιστικά σημαντική ικανότητα της διάκρισης του επιθηλιακού καρκίνου ωοθηκών από τους όγκους που ήταν καλοήθεις με ακρίβεια 92,4% και χαμηλή εμπιστοσύνη στη πρόβλεψη του σταδίου με ακρίβεια 69%. Εξίσου χαμηλή απόδοση υπήρχε και στη πρόβλεψη ιστολογικών τύπων του επιθηλιακού καρκίνου, ωστόσο αυτό ίσως να ευθύνεται στο γεγονός ότι το επίπεδο των βιοδεικτών στον ορό δεν διακρίνει χαρακτηριστικά των διαφορετικών τύπων. [50]

6.4 Πρόγνωση & ΑΙ στο καρκίνο ωοθηκών

Οι τρέχουσες βιβλιογραφίες αναφέρουν ότι η χρήση μεθόδων βαθιάς μάθησης μπορεί να προσφέρει βελτίωση στη πρόβλεψη της πρόγνωσης ασθενών με καρκίνο στις ωοθήκες. Οι Enshaei et al. ανέπτυξαν έναν αλγόριθμο τεχνητού νευρωνικού δικτύου (ANN), κάνοντας χρήση κλινικών δεδομένων και δεδομένων επιβίωσης σε 668 ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών κατά το διάστημα μιας δεκαετίας με στόχο να προβλέψουν το συνολικό ποσοστό πενταετούς επιβίωσης με ακρίβεια 93%. Το μοντέλο αυτό μπορούσε να προβλέψει με επάρκεια και τα χειρουργικά αποτελέσματα βέλτιστης, υποβέλτιστης και πλήρους κυτταρομείωσης ανάμεσα στις εκάστοτε περιπτώσεις με ακρίβεια 77,7%. Οι Wang et al. δημιούργησαν μία νέα προσέγγιση συνδυάζοντας χαρακτηριστικό βαθιάς μάθησης με συμβατική αναλογική παλινδρόμηση κινδύνου Cox (DL-CPH) για να εξάγουν προγνωστικά δεδομένα από 8917 εικόνες CT, 245 ασθενών με υψηλό βαθμό ορώδους καρκίνου των ωοθηκών από 2 διαφορετικά νοσοκομεία. Για να μπορέσουν να διασφαλίσουν την ελάχιστη προκατάληψη επιλογής όγκου που επηρεάζει τα χαρακτηριστικά βαθιάς μάθησης υπολόγισαν το συντελεστή συσχέτισης εντός της τάξης (ICCC) χρησιμοποιώντας δεδομένα 40 ασθενών που αντιστοιχούν σε δύο ακτινολόγους που επιλέχθηκαν με τυχαίο τρόπο. Το μοντέλο εντόπισε με επιτυχία δύο ομάδες ασθενών υψηλού κινδύνου και χαμηλού κινδύνου υποτροπής στα 3 χρόνια. Αν είναι εφικτό να επικυρωθεί σε μελλοντικές μελέτες αυτή η προσέγγιση θα επέτρεπε την πρόβλεψη της υποτροπής από εικόνες CT χωρίς να υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης. Από την άλλη, οι

Lu et al. χρησιμοποίησαν μοντέλα μηχανικής μάθησης από προεγχειρητικές εικόνες CT 364 ασθενών με επιθηλιακό καρκίνο για να δημιουργήσουν και να επικυρώσουν μία μαθηματική περιγραφή του φαινοτύπου και της πρόγνωσης του όγκου. Αυτή η μέτρηση του πρωτοπαθούς όγκου των ωοθηκών μη επεμβατικά εντόπισε με συνέπεια ασθενείς με μέση συνολική επιβίωση κάτω των δύο ετών, το οποίο σχετίζεται σημαντικά με επιβίωση χωρίς εξέλιξη. [50]

6.5 Μελλοντικές κατευθύνσεις του ΑΙ για το καρκίνο ωοθηκών

Οι στατιστικές μέθοδοι που είναι συμβατικές, είναι περιορισμένες στην ικανότητα τους να αναλύουν πολύπλοκα και μεγάλα ιατρικά δεδομένα. Οι προγνωστικοί αλγόριθμοι της τεχνητής νοημοσύνης φαίνεται να μπορούν να βελτιώνουν την προγνωστική και διαγνωστική ακρίβεια του καρκίνου ωοθηκών πριν από την παρέμβαση ενώ πολλές φορές ξεπερνούν τις περισσότερες ήδη υπάρχουσες συμβατικές μεθόδους. Παρόλα αυτά όμως ο αλγόριθμος αυτός που αποδίδει και τη μεγαλύτερη προγνωστική ισχύ για ένα δεδομένο σύνολο μεταβλητών δεν έχει γίνει ακόμη κατανοητός. Όλες οι μελλοντικές μελέτες που θα επιδιώκουν να βελτιώσουν την προγνωστική και διαγνωστική ακρίβεια στον καρκίνο των ωοθηκών θα πρέπει να διασφαλίσουν τη σωστή επικύρωση των μοντέλων για την εκτίμηση της απόδοσης και της αμερόληπτης γενίκευσης. Αυτό σημαίνει ότι δεν αρκεί απλώς να γίνει η επιλογή της προσέγγισης με την ισχυρότερη απόδοση σε εκπαιδευμένα δεδομένα αλλά θα πρέπει η απόδοση να είναι αρκετά καλή σε δεδομένα που δεν έχουν δει ακόμη το μοντέλο. Για να πραγματοποιηθεί αυτό, είναι βέβαιο ότι πρέπει να γίνουν περισσότερες μελέτες σε διαφορετικούς πληθυσμούς που να αναφέρουν αυτή την απόδοση γενίκευσης. Η πρωταρχική πρόκληση της εφαρμογής των μεθόδων του ΑΙ, ειδικά των νευρωνικών δικτύων στον καρκίνο των ωοθηκών είναι η μεγάλη ανάγκη για συλλογή δεδομένων σε πολύ μεγάλα δείγματα ούτως ώστε να μάθουν οι μηχανές. Οι μελλοντικές μελέτες θα χρειαστεί να καθορίσουν τρόπους αύξησης του μεγέθους των δειγμάτων πιθανότατα από μεγάλες κοορτές ή σε συνδυασμό δεδομένων πολλών θέσεων, δεδομένου ότι ο επιπολασμός του καρκίνου των ωοθηκών είναι αρκετά χαμηλός. Ένας τρόπος ούτως ώστε να ξεπεραστεί η δυσκολία αύξησης των δειγμάτων στις κλινικές μελέτες είναι η χρήση νέας τεχνολογίας όπως είναι τα δίκτυα δημιουργίας αντιπάλων για την αύξηση των υπαρχόντων δεδομένων. Κάνοντας συνεχείς βελτιώσεις στην τεχνητή

νοημοσύνη σε συνδυασμό με τη χρήση μεγάλων δεδομένων και την αυξημένη αποτελεσματικότητα στους υπολογιστικούς πόρους θα υπάρξει μεγάλη δυνατότητα για να πραγματοποιηθεί έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου του ωοθηκών και να βελτιωθεί η πρόγνωση του. [50]

Συμπεράσματα

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι μια ιδιαίτερα σοβαρή νόσος εξαιτίας της αργοπορημένης διάγνωσής του. Συνεπώς είναι υψίστης σημασίας να βρεθούν τρόποι έγκαιρης διάγνωσης και πρόγνωσης. Εξίσου σημαντική είναι και η έγκαιρη θεραπεία, λόγω του υψηλού ποσοστού θνησιμότητας.

Οι βιοδείκτες είναι αρκετά σημαντικοί για τη πρόληψη, τη πρόγνωση, τη διάγνωση και τη θεραπεία του καρκίνου ωοθηκών. Το CA-125 είναι ο πιο γνωστός βιοδείκτης που αφορά το καρκίνο των ωοθηκών και είτε μόνος του είτε συνδυαστικά με το HE4 μπορεί να δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα και με καλή ακρίβεια και ευαισθησία σε περιπτώσεις διάγνωσης των καρκίνων που αφορούν τις ωοθήκες. Επίσης είναι ένας οικονομικός βιοδείκτης και ευρέως χρησιμοποιούμενος ανά τον κόσμο. Αν και στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετοί βιοδείκτες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν, πολλές φορές αυτοί δεν είναι ιδιαίτερα βοηθητικοί στα πρώιμα στάδια. Επομένως, θα ήταν προτιμότερο να βρεθούν νέοι βιοδείκτες ή να πραγματοποιηθούν μελέτες με πολλαπλούς συνδυασμούς των υπάρχοντων δεικτών, ούτως ώστε να βελτιωθεί η συνολική επιβίωση των ασθενών.

Επιπρόσθετα, τα τελευταία χρόνια έχει αρχίσει να γίνεται και χρήση της τεχνητής νοημοσύνης για να βελτιωθεί η νόσος σε θέματα πρόγνωσης, διάγνωσης και θεραπείας. Ωστόσο οι μελέτες είναι ακόμα σε πολύ αρχικό στάδιο και παρά τα ικανοποιητικά αποτελέσματα που δίνουν, δεν είναι ακόμα εφικτό να χρησιμοποιηθεί στη ρουτίνα της ιατρικής κοινότητας.

Εν κατακλείδι, ο καρκίνος των ωοθηκών παρά τη μείωση των ποσοστών στη διάγνωση, έχει ακόμα αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας. Η επιστήμη και οι τεχνολογικές προσεγγίσεις ακόμα βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο, μιας και οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί εντοπίζουν κυρίως τις τελευταίες δεκαετίες, γεγονός που κάνει την ιατρική επιστήμη «φτωχή» σε γνώσεις στη συγκεκριμένη πάθηση. Ωστόσο μελετώντας τα στατιστικά στοιχεία που δίνει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας για το καρκίνο των ωοθηκών, η βελτίωση είναι εμφανής και αναμένεται μελλοντικά να εξελιχθεί περισσότερο.

Βιβλιογραφία

- 1) Drake, R. L., Vogl, W., & Mitchell, A. W. (2007). *Gray's Anatomy* (Τόμ. Ι). (Δ. Τουςίμης, Μεταφρ.) Αθήνα: Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης.
- 2) Εγκυκλοπαίδεια-Πάπυρος Larousse Britannica. (2007). *Πάπυρος Larousse Britannica* (Τόμ. 52). Εκδοτικός Οργανισμός Πάπυρος.
- 3) Vander, A., Sherman, J., Luciano, D., & Τσακόπουλος, Μ. (2011). Φυσιολογία του ανθρώπου-Μηχανισμοί της λειτουργίας του Οργανισμού (8η έκδοση εκδ., Τόμ. ΙΙ). (Ν. Γελαδάς, Μ. Τσακόπουλος, Επιμ., Ν. Γελαδάς, Θ. Κοκκορόγιαννης, Γ. Νάσσης, Μ. Κοσκολού, Χ. Καλαϊτζή, Κ. Κωστίκας, και συν., Μεταφρ.) Αθήνα: Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης.
- 4) Ovalle, W. K., & Narimney, P. C. (2011). *Ιστολογία*. (Λ. Ανδριοπούλου-Οικονόμου, Επιμ.) Αθήνα: Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης.
- 5) Maximilian Buja, L., & Krueger, G. R. (2008). *Παθολογική Ανατομική-Άτλας Βασικών Ιατρικών Επιστημών* (Τόμ. VI). (P. Kelly, G. Otis, Επιμ., & Ε. Ιερεμία, Μεταφρ.) Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
- 6) Wood, E. M. (2002). *Secrets Αιματολογίας Ογκολογίας*. (Ι. Μελέτης, Επιμ.) Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη.
- 7) Λαβδανίτη, Ι. Μ. (2017). *Ογκολογική Νοσηλευτική*. Αθήνα: Εκδόσεις ΒΗΤΑ.
- 8) Ιστορικά στοιχεία: Hajdu S. I. (2011). A note from history: landmarks in history of cancer, part 1. *Cancer*, 117(5), 1097–1102.
- 9) Stewart, C., Ralyea, C., & Lockwood, S. (2019). Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Seminars in oncology nursing*, 35(2), 151–156.
- 10) Roett, M. A., & Evans, P. (2009). Ovarian cancer: an overview. *American family physician*, 80(6), 609–616.
- 11) Gaona-Luviano, P., Medina-Gaona, L. A., & Magaña-Pérez, K. (2020). Epidemiology of ovarian cancer. *Chinese clinical oncology*, 9(4), 47.
- 12) Society, A. C. (2024). Key Statistics for Ovarian Cancer. USA.

- 13) Roett, M. A., & Evans, P. (2009). Ovarian cancer: an overview. *American family physician*, 80(6), 609–616.
- 14) Doubeni, C. A., Doubeni, A. R., & Myers, A. E. (2016). Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. *American family physician*, 93(11), 937–944.
- 15) Berek, J. S., Renz, M., Kehoe, S., Kumar, L., & Friedlander, M. (2021). Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 155 Suppl 1(Suppl 1), 61–85.
- 16) Gerstberger, S., Jiang, Q., & Ganesh, K. (2023). Metastasis. *Cell*, 186(8), 1564–1579.
- 17) Cortez, A. J., Tudrej, P., Kujawa, K. A., & Lisowska, K. M. (2018). Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 81(1), 17–38.
- 18) Munn L. L. (2013). Dynamics of tissue topology during cancer invasion and metastasis. *Physical biology*, 10(6), 065003.
- 19) Liu, J., Peng, Y., & Wei, W. (2022). Cell cycle on the crossroad of tumorigenesis and cancer therapy. *Trends in cell biology*, 32(1), 30–44.
- 20) Lampropoulou, D. I., Papadimitriou, M., Papadimitriou, C., Filippou, D., Kourlaba, G., Aravantinos, G., & Gazouli, M. (2023). The Role of EMT-Related lncRNAs in Ovarian Cancer. *International journal of molecular sciences*, 24(12), 10079.
- 21) Greenhough, L. A., Liang, C. C., Belan, O., Kunzelmann, S., Maslen, S., Rodrigo-Brenni, M. C., Anand, R., Skehel, M., Boulton, S. J., & West, S. C. (2023). Structure and function of the RAD51B-RAD51C-RAD51D-XRCC2 tumour suppressor. *Nature*, 619(7970), 650–657.
- 22) Herold, N., Schmolling, J., Ernst, C., Ataseven, B., Blümcke, B., Schömig-Markiefka, B., Heikaus, S., Göhring, U. J., Engel, C., Lampe, B., Rhiem, K., Harter, P., Hauke, J., Schmutzler, R. K., & Hahnen, E. (2023). Pathogenic germline variants in SMARCA4 and further cancer predisposition genes in early onset ovarian cancer. *Cancer medicine*, 12(14), 15256–15260.

- 23) Hu, P., Lei, L., Wang, Y., Tian, X., Wei, X., Jiang, N., & Liu, L. (2023). CLDN4 as a Novel Diagnostic and Prognostic Biomarker and Its Association with Immune Infiltrates in Ovarian Cancer. *Mediators of inflammation*, 2023, 1075265.
- 24) Galan, A., Papaluca, A., Nejatie, A., Matanes, E., Brahimi, F., Tong, W., Hachim, I. Y., Yasmeen, A., Carmona, E., Klein, K. O., Billes, S., Dawod, A. E., Gawande, P., Jeter, A. M., Mes-Masson, A. M., Greenwood, C. M. T., Gotlieb, W. H., & Saragovi, H. U. (2023). GD2 and GD3 gangliosides as diagnostic biomarkers for all stages and subtypes of epithelial ovarian cancer. *Frontiers in oncology*, 13, 1134763.
- 25) Elias, K., Smyczynska, U., Stawiski, K., Nowicka, Z., Webber, J., Kaplan, J., Landen, C., Lubinski, J., Mukhopadhyay, A., Chakraborty, D., Connolly, D. C., Symecko, H., Domchek, S. M., Garber, J. E., Konstantinopoulos, P., Fendler, W., & Chowdhury, D. (2023). Identification of BRCA1/2 mutation female carriers using circulating microRNA profiles. *Nature communications*, 14(1), 3350.
- 26) Kinose, Y., Sawada, K., Nakamura, K., & Kimura, T. (2014). The role of microRNAs in ovarian cancer. *BioMed research international*, 2014, 249393.
- 27) Strimbu, K., & Tavel, J. A. (2010). What are biomarkers?. *Current opinion in HIV and AIDS*, 5(6), 463–466.
- 28) Σκορίλας, Α. (2020). Κλινική Βιοχημεία και Μοριακή Διαγνωστική (Τόμ. Ι). Αθήνα: Π.Χ. Πασχαλίδη.
- 29) Bonifácio V. D. B. (2020). Ovarian Cancer Biomarkers: Moving Forward in Early Detection. *Advances in experimental medicine and biology*, 1219, 355–363.
- 30) Zhang, R., Siu, M. K. Y., Ngan, H. Y. S., & Chan, K. K. L. (2022). Molecular Biomarkers for the Early Detection of Ovarian Cancer. *International journal of molecular sciences*, 23(19), 12041.
- 31) Wanyama, F. M., & Blanchard, V. (2021). Glycomic-Based Biomarkers for Ovarian Cancer: Advances and Challenges. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(4), 643. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040643>
- 32) Anastasi, E., Farina, A., Granato, T., Colaiacovo, F., Pucci, B., Tartaglione, S., & Angeloni, A. (2023). Recent Insight about HE4 Role in Ovarian Cancer Oncogenesis. *International journal of molecular sciences*, 24(13), 10479.

- 33) Ghose, A., McCann, L., Makker, S., Mukherjee, U., Gullapalli, S. V. N., Erekkath, J., Shih, S., Mahajan, I., Sanchez, E., Uccello, M., Moschetta, M., Adeleke, S., & Boussios, S. (2024). Diagnostic biomarkers in ovarian cancer: advances beyond CA125 and HE4. *Therapeutic advances in medical oncology*, 16, 17588359241233225.
- 34) Tondo-Steele, K., & McLean, K. (2022). The "Sweet Spot" of Targeting Tumor Metabolism in Ovarian Cancers. *Cancers*, 14(19), 4696.
- 35) Markowska, A., Kojs, Z., Twardawa, D., Pietras, J., & Markowska, J. (2024). Selected markers of ovarian cancer and their relation to targeted therapy (Review). *Experimental and therapeutic medicine*, 27(5), 236.
- 36) Zheng, X., Chen, S., Li, L., Liu, X., Liu, X., Dai, S., Zhang, P., Lu, H., Lin, Z., Yu, Y., & Li, G. (2018). Evaluation of HE4 and TTR for diagnosis of ovarian cancer: Comparison with CA-125. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, 47(6), 227–230.
- 37) Mangaraj, M., Nanda, R., & Panda, S. (2016). Apolipoprotein A-I: A Molecule of Diverse Function. *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB*, 31(3), 253–259.
- 38) Caporarello, N., Lupo, G., Olivieri, M., Cristaldi, M., Cambria, M. T., Salmeri, M., & Anfuso, C. D. (2017). Classical VEGF, Notch and Ang signalling in cancer angiogenesis, alternative approaches and future directions (Review). *Molecular medicine reports*, 16(4), 4393–4402.
- 39) Bhaskari, J., Bhagat, R., Shilpa, V. et al. Pre-operative plasma VEGF-C levels portend recurrence in epithelial ovarian cancer patients and is a bankable prognostic marker even in the initial assessment of a patient. *J Ovarian Res* 17, 77 (2024).
- 40) Li, Z., Hou, Y., Zhao, M. et al. Serum amyloid a, a potential biomarker both in serum and tissue, correlates with ovarian cancer progression. *J Ovarian Res* 13, 67 (2020).
- 41) Hu, Q., Hada, A. & Han, L. Platelet count as a biomarker for monitoring treatment response and disease recurrence in recurrent epithelial ovarian cancer. *J Ovarian Res* 13, 78 (2020).
- 42) Masoodi, M., Shah, Z.A., Beigh, A.H. et al. Galectin-1 as a predictive biomarker in ovarian cancer. *J Ovarian Res* 14, 123 (2021).

- 43) Cinquanta, L., Fontana, D. E., & Bizzaro, N. (2017). Chemiluminescent immunoassay technology: what does it change in autoantibody detection?. *Auto-immunity highlights*, 8(1), 9.
- 44) Mahadevarao Premnath S, Zubair M. Electrochemiluminescence Method. [Updated 2024 Jun 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK594228/>
- 45) Alhajj M, Zubair M, Farhana A. Enzyme Linked Immunosorbent Assay. [Updated 2023 Apr 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555922/>
- 46) Shakoori A. R. (2017). Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) and Its Applications. *Chromosome Structure and Aberrations*, 343–367
- 47) Garibyan, L., & Avashia, N. (2013). Polymerase chain reaction. *The Journal of investigative dermatology*, 133(3), 1–4.
- 48) Goldsmith S. J. (1975). Radioimmunoassay: review of basic principles. *Seminars in nuclear medicine*, 5(2), 125–152.
- 49) Hatamikia, S., Nougaret, S., Panico, C., Avesani, G., Nero, C., Boldrini, L., Sala, E., & Woitek, R. (2023). Ovarian cancer beyond imaging: integration of AI and multiomics biomarkers. *European radiology experimental*, 7(1), 50.
- 50) Mikdadi, D., O'Connell, K. A., Meacham, P. J., Dugan, M. A., Ojiere, M. O., Carlson, T. B., & Klenk, J. A. (2022). Applications of artificial intelligence (AI) in ovarian cancer, pancreatic cancer, and image biomarker discovery. *Cancer biomarkers : section A of Disease markers*, 33(2), 173–184.

Παράρτημα Α: Σχήματα Χημειοθεραπείας Καρκίνου Ωοθηκών

1. Καρκίνος Ωοθηκών (Γεννητικών Κυττάρων) ^[Π1]

Συνδυαστικά σχήματα

ΒΕΡ

Μπλεομυκίνη: 30 μονάδες ενδοφλέβια τις ημέρες 2, 9 & 16

Ετοποσίδη: 100mg/m² ενδοφλέβια τις ημέρες 1-5

Σισπλατίνη: 20mg/m² ενδοφλέβια τις ημέρες 1-5

Επανάληψη κύκλου κάθε 21 ημέρες

2. Καρκίνος Ωοθηκών (Επιθηλιακός) ^[Π1]

Συνδυαστικά σχήματα

CC

Καρμποπλατίνη: 300 mg/m² ενδοφλέβια την πρώτη ημέρα

Κυκλοφωσφαμίδη: 600 mg/m² ενδοφλέβια τη πρώτη ημέρα

Επανάληψη κύκλου κάθε 28 ημέρες

CP

Σισπλατίνη: 100 mg/m² ενδοφλέβια τη πρώτη ημέρα

Κυκλοφωσφαμίδη: 600 mg/m² ενδοφλέβια τη πρώτη ημέρα

Επανάληψη κύκλου κάθε 28 ημέρες

CT

Σισπλατίνη: 75 mg/m² ενδοφλέβια τη δεύτερη ημέρα

Πακλιταξέλη: 135 mg/m² ενδοφλέβια σε 24 ώρες τη πρώτη ημέρα

Επανάληψη κύκλου κάθε 21 ημέρες

Καρμποπλατίνη & Πακλιταξέλη

Καρμποπλατίνη: Στόχος AUC: 6-7.5 ενδοφλέβια τη πρώτη μέρα

Πακλιταξέλη: 175 mg/m² ενδοφλέβια σε 3 ώρες τη πρώτη ημέρα

Επανάληψη κύκλου κάθε 21 ημέρες

Εναλλακτικά:

Καρμποπλατίνη: Στόχος AUC: 2 ενδοφλέβια τη πρώτη, την όγδοη και δέκατη πέμπτη μέρα

Πακλιταξέλη: 60 mg/m² ενδοφλέβια σε τη πρώτη, την όγδοη και δέκατη πέμπτη ημέρα

Επανάληψη κύκλου κάθε 28 ημέρες

Καρμποπλατίνη & Πακλιταξέλη & Μπεβασιζουμάμπη

Καρμποπλατίνη: Στόχος AUC: 6 ενδοφλέβια τη πρώτη μέρα

Πακλιταξέλη: 175 mg/m² ενδοφλέβια σε 3 ώρες τη πρώτη ημέρα

Μπεβασιζουμάμπη: 15mg/kg ενδοφλέβια τη πρώτη ημέρα

Επανάληψη κύκλου κάθε 21 ημέρες για κύκλους, ακολουθεί μπεβασιζουμάμπη συντήρησης για τους κύκλους 7 ως 22

Καρμποπλατίνη & Δοσεταξέλη

Καρμποπλατίνη: Στόχος AUC: 6 ενδοφλέβια τη πρώτη μέρα

Δοσεταξέλη: 60 mg/m² ενδοφλέβια τη πρώτη ημέρα

Επανάληψη κύκλου κάθε 21 ημέρες

Καρμποπλατίνη & Πηγκυλιωμένη λιποσωμική Δοξορουβικίνη

Καρμποπλατίνη: Στόχος AUC: 5 ενδοφλέβια τη πρώτη μέρα

Δοξίλ: 30 mg/m² ενδοφλέβια τη πρώτη ημέρα

Επανάληψη κύκλου κάθε 28 ημέρες

Γκεμισιταμπίνη & Πηγκυλιωμένη λιποσωμική Δοξορουβικίνη

Γκεμισιταμπίνη: 1000 mg/m² ενδοφλέβια τη πρώτη και όγδοη ημέρα

Δοξίλ: 30 mg/m² ενδοφλέβια τη πρώτη ημέρα

Επανάληψη κύκλου κάθε 21 ημέρες

Γκεμισιταμπίνη & Σισπλατίνη

Γκεμισιταμπίνη: 800-1000 mg/m² ενδοφλέβια τη πρώτη και όγδοη ημέρα

Σισπλατίνη: 30 mg/m² ενδοφλέβια τη πρώτη και όγδοη ημέρα

Επανάληψη κύκλου κάθε 21 ημέρες

Γκεμισιταμπίνη & Καρμποπλατίνη

Γκεμισιταμπίνη: 1000 mg/m² ενδοφλέβια τη πρώτη και όγδοη ημέρα

Καρμποπλατίνη: Στόχος AUC: 4 ενδοφλέβια τη πρώτη μέρα

Επανάληψη κύκλου κάθε 21 ημέρες

Πακλιταξέλη & Ενδοπεριτοναϊκή Σιπλατίνη & Ενδοπεριτοναϊκή Πακλιταξέλη

Πακλιταξέλη: 135 mg/m² ενδοφλέβια σε 24 ώρες τη πρώτη ημέρα

Σισπλατίνη: 100 mg/m² ενδοπεριτοναϊκά τη δεύτερη ημέρα

Πακλιταξέλη: 135 mg/m² ενδοπεριτοναϊκά την όγδοη ημέρα

Επανάληψη κύκλου κάθε 21 ημέρες και μέχρι 6 κύκλους

Πεμετρεξίδη & Καρμποπλατίνη

Πεμετρεξίδη: 500 mg/m² ενδοφλέβια τη πρώτη ημέρα

Καρμποπλατίνη: Στόχος AUC: 5 ενδοφλέβια τη πρώτη μέρα

Επανάληψη του κύκλου κάθε 21 ημέρες. Χορηγείται φυλλικό οξύ σε δόση 350 ως 1000μg από του στόματος χρήση ξεκινώντας 1-2 εβδομάδες προ θεραπείας και βιταμίνη B12 σε 1000 μg δόση ενδομυϊκά με έναρξη 1 με 2 εβδομάδες πριν τη 1^η δόση της θεραπείας επαναλαμβάνοντάς το κάθε 3 κύκλους. Χορήγηση και δεξαμεθαζόνης 4mg από το στόμα 2 φορές/ημέρα και μια ημέρα πριν τη θεραπεία, την ημέρα της θεραπείας και μια ημέρα μετά τη θεραπεία με πεμετρεξίδη.

Μονοθεραπείες

Αλτρεταμίνη

260mg/m²/μέρα από το στόμα σε 4 διηρημένες δόσεις μετά το κάθε γεύμα και πριν το βραδινό ύπνο

Επανάληψη κάθε 14-21 ημέρες

Πεγκυλιωμένη λιποσωμική Δοξορουβικίνη

40-50mg/m² ενδοφλέβια εντός ώρας την πρώτη ημέρα

Επανάληψη κάθε 28 ημέρες

Πακλιταξέλη

135mg/m² ενδοφλέβια εντός τριώρου την πρώτη ημέρα

Επανάληψη κάθε 21 ημέρες

Ιξαμπεπιρόνη

20mg/m² ενδοφλέβια την πρώτη, όγδοη και δέκατη πέμπτη ημέρα

Επανάληψη κάθε 28 ημέρες

Τοποτεκάνη

1,5mg/m² ενδοφλέβια εντός τριώρου τις 1-5 ημέρες

Επανάληψη κάθε 21 ημέρες

Γκεμισιταμίνη

800mg/m² ενδοφλέβια/εβδομάδα για 3 εβδομάδες

Επανάληψη κάθε 4 εβδομάδες

Ετοποσίδη

50mg/m²/ημέρα από στόματος χρήση τις ημέρες 1-21

Επανάληψη κάθε 28 ημέρες

Βινορελμίνη

30mg/m² ενδοφλέβια τη πρώτη και όγδοη ημέρα

Επανάληψη κάθε 21 ημέρες

Πεμετρεξίδη

900mg/m² ενδοφλέβια τη πρώτη ημέρα

Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Χορηγείται φυλλικό οξύ σε δόση 350 ως 1000μg από του στόματος χρήση ξεκινώντας 1 εβδομάδα προ θεραπείας και βιταμίνη B12 σε 1000 μg δόση ενδομυϊκά με έναρξη 1 με 2 εβδομάδες πριν τη 1^η δόση της θεραπείας επαναλαμβάνοντάς το κάθε 3 κύκλους. Χορήγηση και δεξαμεθαζόνης 4mg από το στόμα 2 φορές/ημέρα και μια ημέρα πριν τη θεραπεία, την ημέρα της θεραπείας και μια ημέρα μετά τη θεραπεία με πεμετρεξίδη.

Μπεβασιζουμάμπη

15mg/kg ενδοφλέβια τη πρώτη ημέρα

Επανάληψη του κύκλου κάθε 21 ημέρες

Καπεσιταμπίνη

1000mg/m² από στόματος 2 φορές/ημέρα από τη πρώτη έως δέκατη τέταρτη ημέρα

Επανάληψη κάθε 21 ημέρες

Παράρτημα Β: Εργαστηριακή διερεύνηση Καρκίνου Ωοθηκών

Στο καρκίνο των ωοθηκών οι βασικές εργαστηριακές εξετάσεις που γίνονται για τη νόσο είναι τα ακόλουθα: ^[Π2]

- Υπερηχογράφημα κάτω κοιλίας και διακολπικό για αναζήτηση νεοπλασιών
- CA-125 (>35), CA 15-3, TPA (>8 IU/L)
- BRCA1 & BRCA2 (αναζήτηση φορέων μετάλλαξης)
- Her-2neu (υπερέκφραση 20% των ασθενών)
- Αξονική τομογραφία πυέλου & κοιλίας (μετάσταση)

Πιθανοί Δείκτες που είναι αυξημένοι στον επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών ^[Π3]

CA-125: Ανήκει στις γλυκοπρωτεΐνες με χρόνο ημιζωής 4-5 ημέρες. Αυξάνεται σε αρκετούς τύπους καρκίνου, στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, σε κύστες ωοθηκών, σε ινομώματα μήτρας, στην ενδομητρίωση, σε ηπατικές παθήσεις, σε νεφρική ανεπάρκεια και διαβητική νεφροπάθεια, στη παχυσαρκία, στην οξεία παγκρεατίτιδα, στη χρήση πολλών ποσοτήτων καφεΐνης, στο κάπνισμα, στην έμμηνο ρύση, σε συλλογές πλευριτικές και περικαρδιακές, σε ασκίτη, σε εντερικές φλεγμονές και πνευμονικές παθήσεις.

Έχει ως μέθοδο προσδιορισμού την ανοσολογική τύπου sandwich με χρήση χημειοφωταύγειας (CLIA) με χρήση δύο αντισωμάτων (πολυκλωνικό και μονοκλωνικό) και τα αποδεκτά είδη δείγματος είναι ορός, περιτοναϊκό υγρό, περικαρδιακό υγρό και πλευριτικό υγρό. Η σταθερότητα του δείγματος είναι ~8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, 1 ημέρα σε ψυγείο και 3 μήνες σε κατάψυξη. Μη αποδεκτά δείγματα είναι όσα έχουν αιμόλυση, λιπαιμία και απόψυξη-κατάψυξη πολλές φορές, ενώ πρέπει να παραλαμβάνεται το δείγμα εντός 2 ωρών.

CEA: Ανήκει στις γλυκοπρωτεΐνες κι έχει χρόνο ημιζωής 3-11 ημέρες, έχοντας ως συνέπεια τη καθυστερημένη ελάττωση στον ορό των ασθενών μετά από θεραπεία ή χειρουργική αφαίρεση. Αυξάνεται σχεδόν σε όλους τους καρκίνους, στην εγκυμοσύνη, στη χρήση αλκοολούχων ποτών, σε παθήσεις φλεγμονής του πεπτικού συστήματος, σε

πολύποδες ορθού, σε ηπατοπάθειες, σε πνευμονικές παθήσεις, στη ΧΝΑ, στην αθηρωμάτωση, στον υποθυρεοειδισμό, στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και σε καπνιστές. Άξιο αναφοράς είναι ότι στο καρκίνο των ωοθηκών που μελετάμε έχει αυξημένες τιμές όταν η νόσος είναι προχωρημένο στάδιο.

Έχει ως μέθοδο προσδιορισμού την ανοσολογική τύπου sandwich με χρήση χημειοφωταύγειας (CLIA) με χρήση δύο αντισωμάτων (πολυκλωνικό και μονοκλωνικό) και τα αποδεκτά είδη δείγματος είναι το αίμα-ορός, περιτοναϊκό υγρό, ΕΝΥ και πλευριτικό υγρό. Η σταθερότητα του δείγματος είναι ~8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, 1 εβδομάδα σε ψυγείο και 1 χρόνο σε κατάψυξη.

CA 19-9: Ανήκει στις γλυκοπρωτεΐνες με χρόνο ημιζωής 4-8 ημέρες. Αυξάνεται σε καρκίνο ωοθηκών, παγκρέατος, χοληδόχου κύστεως και πόρου, χολαγγείων, ήπατος, στομάχου, οισοφάγου, μαστού και πνεύμονα. Επίσης παρατηρείται αύξηση και στη κύηση, στη παγκρεατίτιδα, στην ελκώδη κολίτιδα, σε ηπατοπάθειες, σε πρωτοπαθή χολική κίρρωση, σε χρόνια ενεργή ηπατίτιδα, στον αποφρακτικό ίκτερο, σε νεφρικές παθήσεις, στη κυστική ίνωση, σε ρευματικά νοσήματα και σε παθήσεις χοληφόρων οδών. Η μέθοδος προσδιορισμού είναι η ανοσολογική τύπου sandwich με χρήση χημειοφωταύγειας (CLIA) με δείγματα αίματος-ορού ή πλάσμα (EDTA ή ηπαρίνη), ενώ μη αποδεκτά είναι τα δείγματα πλάσματος με κιτρικό νάτριο, αιμολυμένα, λιπαιμικά και μετά από πολλές καταψύξεις-αποψύξεις. Μάλιστα επιβάλλεται πριν την εξέταση να έχει γίνει αποχή από πολυβιταμινούχα σκευάσματα και σκευάσματα που περιέχουν βιοτίνη. Η σταθερότητα του δείγματος είναι εντός 5 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου, 1 εβδομάδα στο ψυγείο και 3 μήνες στη κατάψυξη.

CA 15-3: Ανήκει στις γλυκοπρωτεΐνες και έχει χρόνο ημιζωής ~5-7 ημέρες. Αυξάνεται στο καρκίνο μαστού, πνεύμονα, ήπατος, παγκρέατος, ωοθηκών, παχέος εντέρου, σαλπίγγων, μήτρας, προστάτη και σαρκοείδωση. Επίσης παρατηρείται αύξηση σε περιπτώσεις γαλουχίας, κίρρωσης ήπατος, κύησης στο 1^ο τρίμηνο, καλοήθεις καταστάσεις μαστού, φλεγμονώδεις νόσους πύελου, κύστες ωοθηκών, ενδομητρίωση, χρόνια ηπατίτιδα, νεφρικές παθήσεις και στο συστηματικό ερυθρεματοειδές.

Έχει ως μέθοδο προσδιορισμού την ανοσολογική τύπου sandwich με χρήση χημειοφωταύγειας (CLIA) με δείγματα αίμα-ορό (EDTA ή ηπαρίνη). Απορρίπτονται τα δείγματα που είναι αιμολυμένα, λιπαιμικά, μετά από πολλές αποψύξεις/καταψύξεις και

δείγματα πλάσματος με κιτρικό νάτριο. Η σταθερότητα του δείγματος είναι ~8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, 5 ημέρες σε ψύξη και 3 μήνες στη κατάψυξη.

CA 27.29: Ανήκει στις γλυκοπρωτεΐνες με χρόνο ημιζωής τις 5-8 ημέρες. Αυξάνεται σε καρκίνο μαστού, εντέρου, στομάχου, παγκρέατος, ωοθήκης, νεφρών, μήτρας, ήπατος και πνευμόνων. Αύξηση παρατηρείται και στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, στην ενδομητρίωση, σε παθήσεις νεφρών και ήπατος, στην ινοκυστική μαστοπάθεια και σε κύστεις ωοθήκης.

Η μέθοδος προσδιορισμού είναι η ανοσολογική τύπου sandwich με χρήση χημειοφωταύγειας (CLIA) και το δείγμα που χρησιμοποιείται είναι ορός αίματος. Η σταθερότητα του δείγματος είναι ~8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, 2 μέρες σε ψύξη και 3 μήνες κατάψυξη.

OPN: Ανήκει στις μη κολλαγονούχες γλυκοπρωτεΐνες με χρόνο ημιζωής τα 11 λεπτά. Αυξάνεται σε καρκίνο οισοφάγου, στομάχου, προστάτη, ήπατος, ωοθηκών, παχέος εντέρου και ορθού, πνευμόνων, μαστού, θυρεοειδή, οστών, στο μελάνωμα και στο μεσοθηλίωμα. Αύξηση υπάρχει και σε περιπτώσεις αυτοάνοσων νοσημάτων, στη σπειραματονεφρίτιδα, οστεοπόρωση, άσθμα, μυϊκή δυστροφία, διαβήτη, παχυσαρκία, μη αλκοολική ηπατίτιδα, κάπνισμα και διάμεση νεφρίτιδα.

Προσδιορίζεται με ανοσοενζυματική μέθοδο (EIA) με δείγματα ορού, ενώ τα μη αποδεκτά δείγματα είναι τα λιπαιμικά και τα αιμολυμένα. Έχει σταθερότητα δείγματος ~4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, 3 ημέρες σε ψυγείο και 2 μήνες σε κατάψυξη.

HE4: Ανήκει στις γλυκοπρωτεΐνες και αυξάνεται σε καρκίνο τραχήλου της μήτρας, ωοθηκών, ενδομητρίου, πνεύμονα, ήπατος, μαστού και σπανιότερα σε καρκίνο στομάχου και εντέρου. Επίσης αύξηση παρατηρείται σε νεφρική ανεπάρκεια, κυσταδένωμα, σαλπινγοωθηκικό απόστημα, κάπνισμα, μεγάλη ηλικία, ενδομητρίωση, κύστεις ωοθήκης και κίρρωση του ήπατος.

Έχει ως μέθοδο αναφοράς την ανοσοχημειοφωταύγεια με παραμαγνητικά μικροσωματίδια (CMIA) και με ανοσοηλεκτροχημειοφωταύγεια (ECLIA) με είδη δείγματος αίμα-ορός και πλάσμα, ενώ μη αποδεκτά θεωρούνται τα δείγματα που είναι αιμολυμένα και λιπαιμικά. Η σταθερότητα του δείγματος είναι 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, 3 μέρες σε ψυγείο και 2 μήνες στη κατάψυξη.

CYFRA 21-1: Είναι κλάσμα των κυτταροκερατινών-νηματοειδών πρωτεϊνών που αποτελούν το κύριο δομικό στοιχείο των πλακώδων επιθηλιακών κυττάρων. Ο χρόνος ημιζωής του είναι από 10-24 ώρες. Αυξάνεται σε μικροκυτταρικούς και μη μικροκυτταρικούς καρκίνους του πνεύμονα, καρκίνο ουροδόχου κύστης, μαστού, ωοθηκών, παγκρέατος, στομάχου, κεφαλής και τραχήλου, οισοφάγου, θυρεοειδούς, υπεζωκότα και στο χολαγγειοκαρκίνωμα.

Προσδιορίζεται με ανοσολογική με χρήση χημειοφωταύγειας μέθοδο (CLIA) και ηλεκτροχημειοφωταύγεια (ECLIA) με ορό για είδος δείγματος και μη αποδεκτά το πλάσμα και τα ικτερικά, λιπαιμικά ή αιμολυμένα δείγματα. Η σταθερότητα του δείγματος είναι 48 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, 2 εβδομάδες σε ψύξη και 2 μήνες σε κατάψυξη.

MSLN: Ανήκει στις γλυκοπρωτεΐνες με άγνωστο προς στιγμήν χρόνο ημιζωής. Αυξάνεται στο μεσοθηλίωμα, στο καρκίνο ωοθηκών, παγκρέατος, πνευμόνων, ήπατος και χολαγγειακού δένδρου. Αύξηση υπάρχει και στη νεφρική ανεπάρκεια και σε μη καρκινικές συλλογές στις ορογόνες κοιλότητες.

Η μέθοδος προσδιορισμού είναι η ανοσοενζυμική μέθοδος για τη παρακολούθηση σθενών με επιθηλιοειδή ή διαφασικό μεσοθηλίωμα, η οποία έχει εγκριθεί από τον FDA και προσδιορίζει τις ισομορφές 3 και 1. Το δείγμα που χρησιμοποιείται είναι ορός αίματος και δεν αποδεχόμαστε δείγματα με αιμόλυση και λιπαιμία. Η σταθερότητα του δείγματος είναι 4 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, 3 ημέρες σε ψύξη και 2 μήνες σε κατάψυξη.

TPA: Αποτελεί μείγμα διαλυτών κλασμάτων κυτταροκερατινών 8 και 18. Έχει χρόνο ημιζωής τις 5-7 ημέρες και αυξάνεται σε καρκίνο ουροδόχου κύστης, παχέος εντέρου, μαστού, πνεύμονα, στομάχου, προστάτη, ωοθήκης, σε σάρκωμα και σε λέμφωμα. Επιπλέον αυξάνεται και στο 3^ο τρίμηνο της κύησης, σε παθήσεις πνευμόνων, σε ηπατίτιδες, σε κίρρωση του ήπατος, σε χολοκυστίτιδα, γαστρίτιδα, παγκρεατίτιδα και σακχαρώδη διαβήτη.

Προσδιορίζεται με ανοσολογική με χρήση χημειοφωταύγειας μέθοδο (CLIA) και ηλεκτροχημειοφωταύγεια (ECLIA) με ορό αίματος, ενώ μη αποδεκτά θεωρούνται τα αιμολυμένα, λιπαιμικά δείγματα, το πλάσμα με κιτρικό νάτριο και οι πολλαπλές αποψύξεις και καταψύξεις. Η σταθερότητα του δείγματος σε θερμοκρασία δωματίου είναι 5 ώρες, 1 εβδομάδα σε ψύξη και 3 μήνες σε κατάψυξη.

CA-50: Ανήκει στις γλυκοπρωτεΐνες ή στα γλυκολιπίδια. Έχει χρόνο ημιζωής τις 3-5 ημέρες και αυξάνεται σε καρκίνο στομάχου, οισοφάγου, παγκρέατος, χοληφόρων οδών, ήπατος, μαστού, πνεύμονα, ωοθηκών προστάτη, νεφρών και κύστης. Αύξηση εντοπίζεται και στη παγκρεατίτιδα, σε ηπατίτιδα και φλεγμονές χοληφόρων οδών.

Προσδιορίζεται με ανοσολογική τύπου sandwich με χρήση χημειοφωταύγειας μέθοδο (CLIA) και είδος δείγματος αίμα-ορός ή πλάσμα (EDTA ή ηπαρίνη) ενώ μη αποδεκτά δείγματα είναι το πλάσμα με κιτρικό νάτριο, τα αιμολυμένα, λιπαιμικά δείγματα και όσα έχουν αποψυχθεί και καταψυχθεί πολλές φορές. Η σταθερότητα του δείγματος είναι στις 5 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, 1 εβδομάδα στο ψυγείο και 3 μήνες στη κατάψυξη.

CA 72-4: Ανήκει στις γλυκοπρωτεΐνες και έχει χρόνο ημιζωής 3-7 ημέρες. Αυξάνεται σε καρκίνο στομάχου, οισοφάγου, παχέος εντέρου, χοληφόρων οδών, παγκρέατος, μαστού, ωοθηκών και πνεύμονα. Αύξηση υπάρχει και σε φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου.

Προσδιορίζεται με ανοσολογική τύπου sandwich με χρήση χημειοφωταύγειας μέθοδο (CLIA) και ηλεκτροχημειοφωταύγεια (ECLIA) με ορό αίματος, ενώ τα μη αποδεκτά δείγματα είναι το πλάσμα σε κιτρικό νάτριο, τα λιπαιμικά, αιμολυμένα δείγματα και οι πολλαπλές αποψύξεις-καταψύξεις. Η σταθερότητα του είναι στις 5 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, 1 εβδομάδα σε ψυγείο και 3 μήνες σε κατάψυξη.

PTHrP: Είναι πρωτεΐνη με διάφορες ισομορφές αμινοξέων και χρόνο ημιζωής από 1-4 ώρες ανάλογα την ισομορφή. Αυξάνεται σε καρκίνο πνεύμονα, κεφαλής, τραχήλου, ωοθηκών, οισοφάγου, τραχήλου μήτρας, αιδοίου, μαστού, δέρματος, ουροδόχου κύστης, νεφρών, σε λευχαιμίες, σε ινσουλίνωμα, σε πολλαπλό μυέλωμα, σε φαιοχρωμοκύττωμα, τα οποία όλα αυτά μπορεί να συνοδεύονται με υπερασβεσταιμία. Αύξηση παρατηρείται και σε περιπτώσεις κύησης, γαλουχίας ή οστεοπόρωσης.

Προσδιορίζεται με την ανοσοενζυμική μέθοδο (EIA) με δείγματα αίματος σε ειδικά σωληνάκια με ανασταλτικές ουσίες πρωταεσών και ειδικό σύστημα συλλογής. Τα δείγματα που είναι μη αποδεκτά είναι τα αιμολυμένα, τα λιπαιμικά και η παραμονή σε θερμοκρασία δωματίου. Η σταθερότητά του είναι 3 ημέρες σε ψύξη και 3 μήνες σε κατάψυξη.

TATI: Ανήκει στις πρωτεΐνες και είναι γνωστή ως παγκρεατικός αναστολέας θρυψίνης ή ως Kazal type 1 αναστολέας με χρόνο ημιζωής τα 6 λεπτά. Αυξάνεται σε καρκίνο

ενδομητρίου, στομάχου, παγκρέατος, παχέος εντέρου-ορθού, νεφρών, ουροδόχου κύστης, ήπατος και στο βλεννώδες καρκίνωμα ωοθηκών. Αύξηση παρατηρείται και στη παγκρεατίτιδα, σε οξύ τραυματισμό, σε οξεία φλεγμονώδη νοσήματα και στη νεφρική ανεπάρκεια.

Προσδιορίζεται με ραδιοανοσολογική μέθοδο (RIA) σε δείγματα ορού με μη αποδεκτά αυτά που είναι λιπαιμικά και αιμολυμένα. Η σταθερότητα του δείγματος είναι 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, 2 ημέρες σε ψύξη και 3 μήνες σε κατάψυξη.

Πιθανοί δείκτες που είναι αυξημένοι στο καρκίνο ωοθηκών γεννητικών κυττάρων^[Π3]

HCG: Ανήκει στις γλυκοπρωτεΐνες και φυσιολογικά παράγεται κατά τη κύηση. Έχει χρόνο ημιζωής από 1-1,5 ημέρα. Αυξάνεται στο χοριοκαρκίνωμα, σε μη σεμινωμάτωδη όγκο όρχεων, στο σεμίνωμα, στο καρκίνο ωοθηκών, πνεύμονα, μαστού, εντέρου, στομάχου, στον ηπατοκυτταρικό καρκίνο, στο ηπατοβλάστωμα, στο χολαγγειοκαρκίνωμα, σε νευροενδροκρινείς όγκους, στο μελάνωμα και στο οστεοσάρκωμα. Αύξηση υπάρχει και σε φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, υδατώδης μύλη της κύησης, πρωτοπαθή υπογοναδισμό, έλκος δωδεκαδακτύλου, κίρρωση ήπατος, βαριά νεφρική ανεπάρκεια και χρήση ναρκωτικών.

Προσδιορίζεται με ανοσολογική τύπου sandwich με χρήση χημειοφωταύγειας μέθοδο (CLIA) και ηλεκτροχημειοφωταύγεια (ECLIA) με ορό αίματος και θα πρέπει 12 ώρες προ της εξέτασης να γίνεται αποχή από πολυβιταμινούχα σκευάσματα και σκευάσματα με προσθήκη βιοτίνης. Η σταθερότητα του δείγματος σε θερμοκρασία δωματίου είναι 8 ώρες ενώ σε ψύξη 3 ημέρες και σε κατάψυξη 2 μήνες.

AFP: Ανήκει στις γλυκοπρωτεΐνες με χρόνο ημιζωής τις 2-7 ημέρες. Αυξάνεται σε πρωτοπαθή ηπατοκυτταρικό καρκίνο, παιδικό ηπατοβλάστωμα, καρκίνο οφειλόμενο σε κακοήθεια εκ γεννητικών κυττάρων, σε καρκίνο όρχεων, ωοθηκών, στομάχου, παχέος εντέρου, πνεύμονα, παγκρέατος, χοληφόρων οδών και σε ηπατικές μεταστάσεις. Αύξηση έχει και σε χρόνια και οξεία ηπατίτιδα, τοξική ηπατοπάθεια, κίρρωση ήπατος, πολύποδες εντέρου, νεφρίτιδα, πολύδυμη κύηση, κύηση και σπανιότερα σε κληρονομική παραμονή, αταξία-τηλαγγεικτασία και κληρονομική τυροσιναιμία.

Προσδιορίζεται με ανοσολογική τύπου sandwich με χρήση χημειοφωταύγειας (CLIA) ή ηλεκτροχημειοφωταύγεια (ECLIA) με ορό ή ENY. Μη αποδεκτά δείγματα είναι τα αιμολυμένα, τα λιπαιμικά, οι πολλαπλές αποψύξεις-καταψύξεις και το πλάσμα, ενώ η σταθερότητα δείγματος είναι 1 ημέρα σε θερμοκρασία δωματίου, 3 μήνες σε κατάψυξη και 1 εβδομάδα σε ψύξη.

LDH: Είναι ένζυμο, το οποίο καταλύει τη μετατροπή του γαλακτικού οξέος σε πυροφωσφορικό και αντιστρόφως. Έχει χρόνο ημιζωής από 1 ώρα έως 3 ημέρες αναλόγως το ισοένζυμο. Αυξάνεται σε καρκίνους ωοθήκης, όρχεων, πνευμόνων, ήπατος, στο οστεοσάρκωμα, στην οξεία λευχαιμία, στο λέμφωμα, στο μεσοθηλίωμα ορογόνων υμένων και στο μελάνωμα δέρματος. Αύξηση υπάρχει και σε περιπτώσεις ηπατίτιδας, πνευμονοπάθειας, εμφράγματος του μυοκαρδίου, σε υποξία, σε νεφροπάθειες, σε κακοήγη αναιμία, σε αιμολυτικές αναιμίες, στη λοιμώδη μονοπυρήνωση, στη μεγαλοβλαστική αναιμία, σε μυοπάθειες και στον COVID-19.

Προσδιορίζεται με ενζυμική φωτομετρική μέθοδο και ως δείγμα χρησιμοποιείται ο ορός αίματος, ενώ μη αποδεκτά είναι τα αιμολυμένα, λιπαιμικά δείγματα και το πλάσμα. Η σταθερότητα του δείγματος είναι ~8 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, 4 ημέρες σε ψύξη και 6 εβδομάδες σε κατάψυξη.

Βιβλιογραφία Παραρτημάτων

- [Π1] Chu, E. (2014). Πρωτόκολλα Χημειοθεραπείας (7η Έκδοση εκδ., Τόμ. Ι). (Κ. Συρίγος, Επιμ., & Ν. Κατσίκη, Μεταφρ.) Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιανού.
- [Π2] Μουλόπουλος, Σ. Δ. (2019). Εργαστηριακή Διερεύνηση των Νόσων (2η Έκδοση εκδ.). Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιανού.
- [Π3] Λεγάκης, Ν. Ι., & Αδαμόπουλος, Δ. Λ. (2021). ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΚΟΗΘΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ στη καθημερινή πράξη. Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιανού

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν.1599/1986, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας, δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχει έργα/εισφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης.