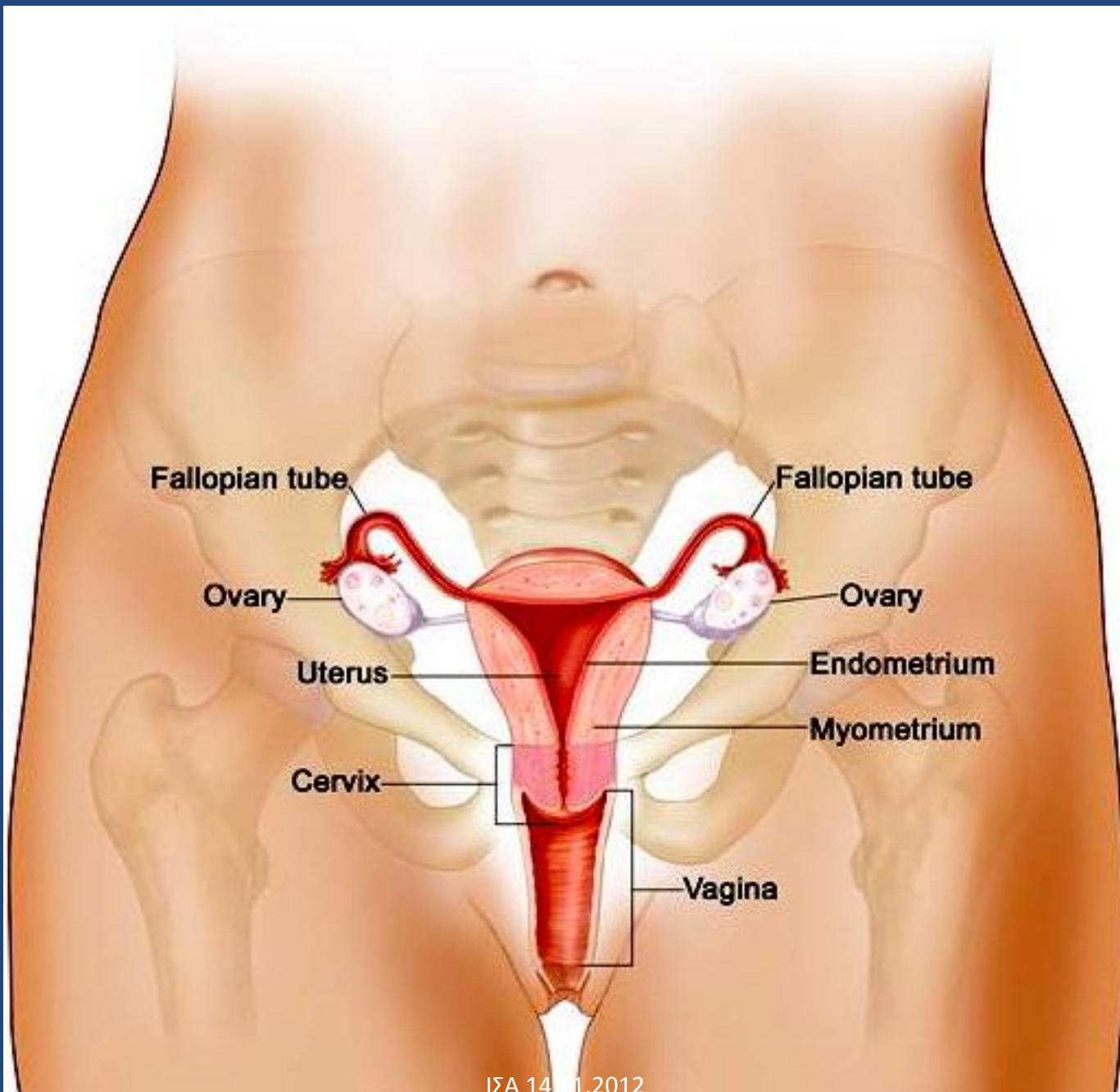


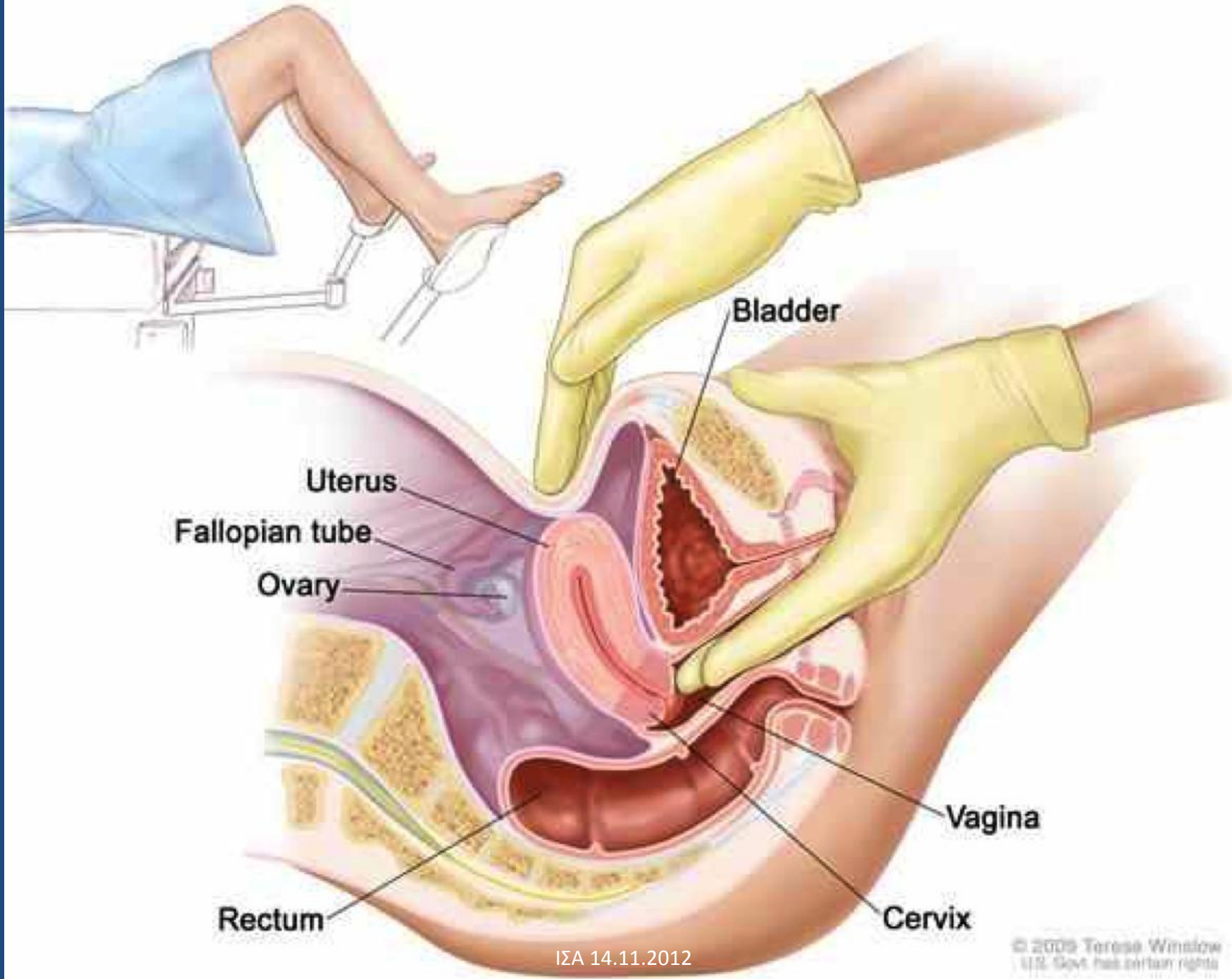
Διαγνωστική προσέγγιση και Θεραπευτικές εξελίξεις στο Γυναικολογικό Καρκίνο

Κωνσταντίνος Σ. Γεννατάς
Παθολόγος Ογκολόγος
Καθηγητής
Πανεπιστημίου Αθηνών



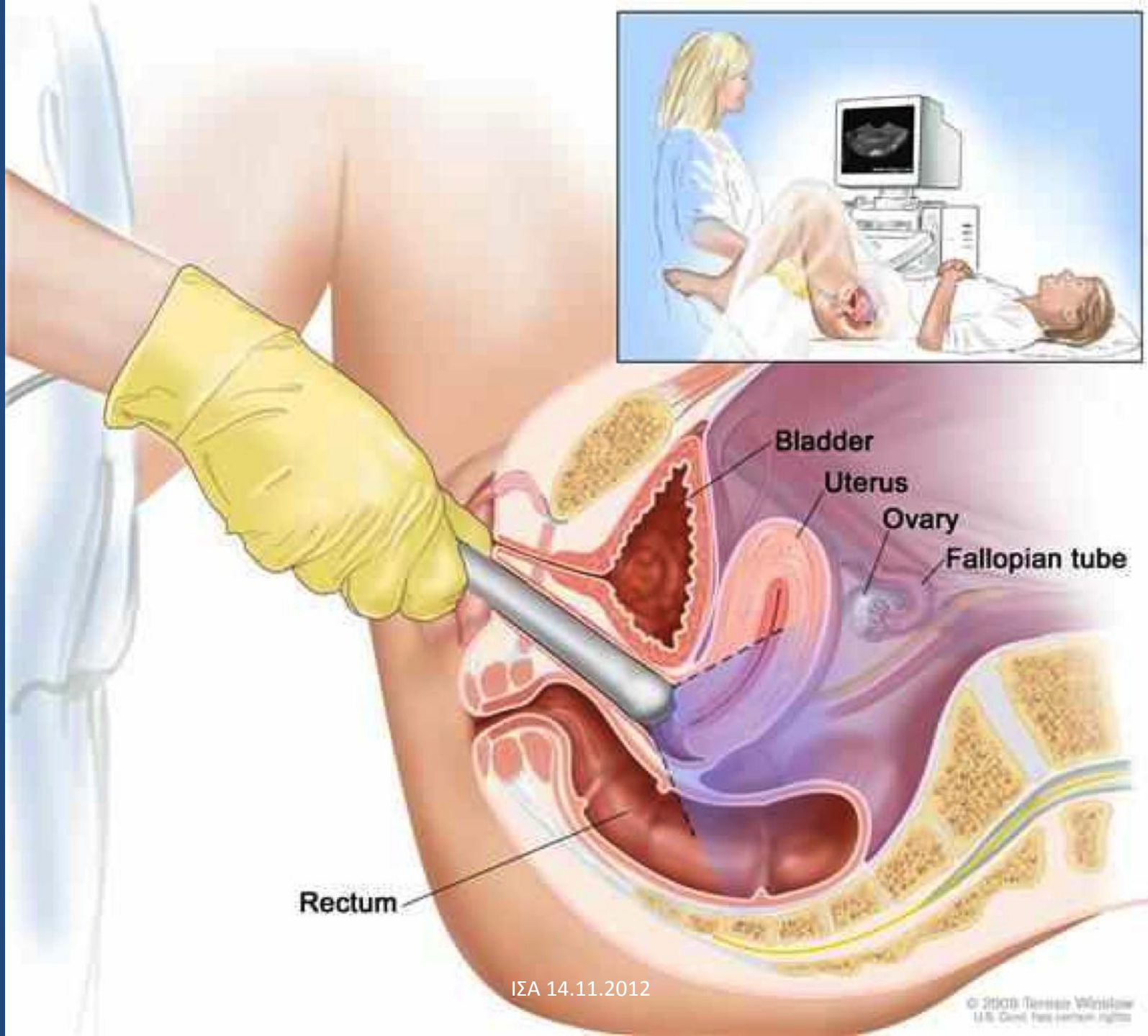
Γυναικολογικός Καρκίνος

- Όγκοι του αιδοίου
- Όγκοι του κόλπου
- Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας
- Καρκίνος του ενδομητρίου
- Καρκίνος των ωοθηκών
- Χοριοκαρκίνωμα
- Γυναικολογικά σαρκώματα



ISA 14.11.2012

© 2009 Teresa Winslow
All Govt. has certain rights



Καρκίνος του Τραχήλου της Μήτρας



Συχνότητα - Θάνατοι

- ΗΠΑ 2012
- Νέες περιπτώσεις 12.170
- Θάνατοι: 4.220.

Κυτταρική ταξινόμηση

- Πλακώδες (επιδερμοειδές) καρκίνωμα 90%.
- Αδενοκαρκίνωμα περίπου 10%.
- **Σπάνια:**
- Αδενοπλακώδες και μικροκυτταρικό.
- Πρωτοπαθή σαρκώματα.
- Λεμφώματα πρωτοπαθή ή μεταστατικά.

Εισαγωγή

- Καρκίνος του Τραχήλου προέρχεται από την περιοχή συμβολής του πλακώδους με το κυλινδρινό επιθήλιο.
- Προηγείται δυσπλασία ή μη διηθητικό καρκίνωμα, *carcinoma in situ* (cervical intraepithelial neoplasia [CIN]), το οποίο στη συνέχεια μεταπίπτει σε διηθητικό καρκίνωμα. Συχνά βραδεία διαδικασία.

Human Papillomavirus και καρκίνος του Τραχήλου

- Η λοίμωξη με τον HPV αποτελεί το μείζονα παράγοντα κινδύνου.
- > 6 εκατομμύρια γυναίκες στις ΗΠΑ έχουν λοίμωξη με HPV.

Εισαγωγή-Πρόγνωση

- Η πρόγνωση εξαρτάται από την έκταση της νόσου κατά τη διάγνωση.
- >90% των περιπτώσεων μπορεί και πρέπει να διαγνωσθούν εγκαίρως με το test Παπανικολάου και ανίχνευση του HPV.
- Το 33% των γυναικών που πρέπει να υποβληθούν σε έλεγχο δυστυχώς δεν το κάνουν.

Εισαγωγή - προγνωστικοί παράγοντες

- Μέγεθος και διαφοροποίηση του όγκου
- Ιστολογικός τύπος
- Λεμφαγγειακή διασπορά
- Αγγειακή διήθηση
- Βάθος στρωματικής διήθησης
- Περιαορτικοί και πυελικοί αδένες
- Ηλικία
- Δείκτης ζωτικότητας

Εισαγωγή -Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες

- Συνύπαρξη λοίμωξης με HIV.
- Υπερέκφραση του ογκογονιδίου *C-myc* σε πλακώδες καρκίνωμα.
- Ο αριθμός των κυττάρων σε φάση S έχει πιθανή προγνωστική αξία σε αρχικό στάδιο.
- Ο HPV τύπος 18.

Εισαγωγή

- Κλινική εικόνα
- Διάγνωση
- Έγκαιρη διάγνωση
- Πρόληψη

Διάγνωση

- Κλινική εξέταση.
- Test Παπανικολάου.
- HPV DNA testing . Ανίχνευση των τύπων του HPV (16,18,31)
- Η σημασία των τύπων του HPV παραμένει ασαφής.
- Κολποσκόπηση-βιοψία.
- **Σταδιοποίηση**

Εισαγωγή

- Το Καρκίνωμα *in situ* του τραχήλου της μήτρας, εάν δεν υποβληθεί δε θεραπεία, θα εξελιχθεί σε διηθητικό καρκίνωμα στο 30% με 70% των περιπτώσεων μέσα σε μία περίοδο 10 με 12 ετών.
- Στο 10% περίπου των ασθενών όμως η μετάπτωση ενός Καρκινώματος *in situ* σε διηθητικό Καρκίνωμα μπορεί να γίνει σε λιγότερο από ένα έτος.
- Καθώς καθίσταται διηθητικό ο όγκος διασπά τη βασική μεμβράνη και εκδηλώνεται ως εξέλκωση, εξωφυτικός όγκος ή εκτεταμένη διήθηση των υποκειμένων ιστών περιλαμβανομένης της κύστης ή του ορθού.

Σταδιοποίηση

- Εκτός από την τοπική διήθηση το Καρκίνωμα του Τραχήλου δίνει λεμφαγγειακές και αιματογενείς μεταστάσεις. Η διασπορά της νόσου γενικών εξαρτάται από την έκταση της τοπικής βλάβης.
- Προσοχή: Σε μερικές περιπτώσεις μικρή βλάβη μπορεί να δώσει μακρινές μεταστάσεις.
- Χειρουργική και μη σταδιοποίηση.
- Εάν υπάρχουν διογκωμένοι αδένες στον απεικονιστικό έλεγχο πρέπει να υπάρχει αρνητική παρακέντηση με βελόνα πριν διενεργηθεί χειρουργική σταδιοποίηση.

Σταδιοποίηση κατά FIGO

- Στάδιο 0: καρκίνωμα in situ
- Στάδιο I: καρκίνωμα περιορισμένο στη μήτρα
- Στάδιο Ia: μικροδιηθητικό
- Στάδιο Ib: μακροδιηθητικό
- Στάδιο IIa: επεκτείνεται στα ανώτερα δύο τρίτα του κόλπου
- Στάδιο IIb: επεκτείνεται στα παραμήτρια, όχι στο πυελικό τοίχωμα

Σταδιοποίηση κατά FIGO

- Στάδιο IIIα: Κατώτερο τρίτο του κόλπου, ± διήθηση παραμητρίων, όχι πυελικό τοίχωμα.
- Στάδιο IIIβ: Πυελικό τοίχωμα ± υδρο- νέφρωση.
- Στάδιο IVα: Επέκταση σε παρακείμενα όργανα: Ουροδόχος ή ορθό.
- Στάδιο IVβ: Μακρινές μεταστάσεις.

Θεραπευτικές επιλογές

- Εγχείρηση.
- Ακτινοθεραπεία.
- Χημειοθεραπεία.
- 5/6 τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης III έδειξαν βελτίωση στην επιβίωση με το συνδυασμό χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα και ακτινοθεραπείας για ασθενείς σταδίων FIGO IB2 έως IVA, που αντιμετωπίζονται με ΑΘ πρώτης γραμμής, και ασθενείς σταδίων FIGO I με IIA με κακούς προγνωστικούς παράγοντες. (μεταστατική νόσος σε πυελικούς αδένες, νόσο στα παραμήτρια ή θετικά χειρουργικά όρια) κατά την αρχική εγχείρηση.
- Ο κίνδυνος θανάτου μειώθηκε κατά 30% με 50% με το συνδυασμό ΑΘ+ΧΘ.

Θεραπευτικές επιλογές

- Η εγχείρηση και η Ακτινοθεραπεία είναι εξίσου αποτελεσματικές στα αρχικά στάδια με μικρό όγκο νόσου.
- Η επιλογή της θεραπείας απαιτεί εκτίμηση του σταδίου, του μεγέθους της νόσου και της μορφής εξάπλωσής της.

Καρκίνος Τραχήλου και Εγκυμοσύνη

- Σε περιπτώσεις **μη διηθητικού Καρκίνου** δεν χρειάζεται θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αλλά κολποσκόπηση για τον αποκλεισμό διηθητικής νόσου.
- Η θεραπεία του **διηθητικού Καρκίνου** εξαρτάται από το στάδιο της νόσου και την ηλικία της κυήσεως.
- Συνιστάται άμεση θεραπεία ανάλογα με το στάδιο της νόσου εάν η διάγνωση τεθεί **πριν την ωρίμανση του εμβρύου** και **καθυστέρηση** της θεραπείας εάν η διάγνωση τεθεί στο τελευταίο τρίμηνο.
- Για στάδια IA και IB μπορεί να καθυστερήσει η θεραπεία μέχρι να ωριμάσει ικανοποιητικά το έμβρυο.

Στάδιο 0. (cervical intraepithelial neoplasia ή adenocarcinoma *in situ*.) Κατευθυντήριες οδηγίες

- Ύαση: Περίπου 100%.
- Κολποσκόπηση – βιοψία.
- Κωνοειδής βιοψία.
- Η επιλογή θεραπείας εξαρτάται από την ηλικία, επιθυμία τεκνοποίησης άλλα προβλήματα υγείας και κυρίως την έκταση της νόσου.
- **Για εξωτραχηλικές βλάβες:**
- LEEP (loop electrosurgical excision procedure)
- Laser - Conization.
- Κρυοθεραπεία.
- Υστερεκτομή ή ΑΘ εάν αντενδείκνυται η εγχείρηση.
- **Για ενδοτραχηλικές βλάβες:**
- laser ή cold-knife conization, υστερεκτομή ή ΑΘ.

Στάδιο ΙΑ

- **Υστερεκτομή.** Εάν η διήθηση είναι < 3 mm σε κωνοειδή βιοψία με ελεύθερα χειρουργικά όρια και δεν υπάρχει αγγειακή ή λεμφαγγειακή διήθηση δεν απαιτείται αφαίρεση λεμφαδένων. Ωοθηκεκτομή δεν είναι απαραίτητη, εξαρτάται από την ηλικία.
- **Κωνοειδής εκτομή.** Όταν υπάρχει επιθυμία διατήρησης της γονιμότητας.
- **Υστερεκτομή.** Διήθηση 3 έως 5 mm. Διήθηση λεμφαδένων περίπου 10%.
- Αβέβαιο βάθος λόγω διήθησης των χειρουργικών ορίων .
- **Ενδοκοιλιακή Ακτινοθεραπεία.** Όταν αντενδείκνυται η εγχείρηση.

Στάδιο IB

- Ακτινοθεραπεία ή ριζική υστερεκτομή και αμφοτερόπλευρος λεμφαδενικός καθαρισμός επιτυγχάνουν ίαση σε ποσοστό 85% με 90% στα στάδια IA2 και IB1 με μικρό όγκο νόσου.
- Ίδια 5ετής επιβίωση.
- Για αδеноκαρκίνωμα >4 cm, ΧΘ+ΑΘ.
- Μετά από χειρουργική σταδιοποίηση ασθενείς με μικρό όγκο νόσου (<2εκ) σε παραορτικούς αδένες και ελεγχόμενη πυελική νόσο μπορεί να ιαθούν με ΑΘ +ΧΘ.
- **Θεραπευτικές επιλογές.**
- Ριζική υστερεκτομή και αμφοτερόπλευρος λεμφαδενικός καθαρισμός.
- Μετεγχειρητική ΑΘ +ΧΘ. (ΑΘ 50 Gy σε 5 εβδομάδες + ΧΘ με cisplatin ± 5-FU με θετικούς πυελικούς αδένες ή θετικά χειρουργικά όρια ή υπολειμματική νόσο στα παραμήτρια.
- ΑΘ+ΧΘ με cisplatin ή cisplatin/5-FU για ασθενείς με ογκώδη νόσο.

Στάδιο ΙΙΑ Καρκίνου Τραχήλου

- ΑΘ ή ριζική υστερεκτομή. Ποσοστό ίασης 75% με 80%.
- Κριτήρια επιλογής.
- Η ίδια 5ετής επιβίωση.
- Το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου σημαντικός προγνωστικός παράγοντας.

Στάδια IIb, III και IVa Καρκίνου Τραχήλου Θεραπευτικές επιλογές:

- ΑΘ + ΧΘ: Εξωτερική και ενδοκοιλοτική ΑΘ + cisplatin ή cisplatin/fluorouracil.

Στάδιο IVB Καρκίνος Τραχήλου

- Δεν υπάρχει καθιερωμένο σχήμα Χημειοθεραπείας.
- Κλινικές μελέτες.
- **ΑΘ.**
- **Χημειοθεραπεία:**
 - Cisplatin (15%–25% response rate).
 - Ifosfamide (31% response rate).
 - Paclitaxel (17% response rate).
 - Ifosfamide-cisplatin.
 - Irinotecan (21% response rate σε προθεραπευμένους ασθενείς).
 - Paclitaxel/cisplatin (46% response rate).
 - Cisplatin/gemcitabine (41% response rate).
 - Cisplatin/topotecan (27% response rate).

 - Συνδυασμοί φαρμάκων.

Η αντιμετώπιση της υποτροπής

- Τοπική υποτροπή: Εξεντέρωση. 5ετής επιβίωση 32% με 62%.
- Κλινικές μελέτες.
- Cisplatin 50mg/m² κάθε 3 εβδομάδες.
- Μελέτες Gynecologic Oncology Group (GOG).
- Διπλασιασμός πλατίνας προσθήκη ifosfamide ή paclitaxel αυξάνει το ποσοστό ανταπόκρισης και το χρόνο μέχρι την επιδείνωση αλλά με αυξημένη τοξικότητα και χωρίς αύξηση στην επιβίωση.
- Η προσθήκη topotecan 0.75 mg/m² τις 3 πρώτες ημέρες κάθε κύκλου 21 ημερών στο cisplatin αύξησε τη διάμεση επιβίωση κατά 2.9 μήνες (6.5–9.4 μήνες; $P = .017$) με αυξημένη αιματολογική τοξικότητα.

Καθιερωμένες θεραπευτικές επιλογές

Υποτροπή στην πύελο μετά από εγχείρηση. ΑΘ+ ΧΘ (fluorouracil ± mitomycin) ίαση 40% με 50%. ΧΘ για ανακούφιση.

Cisplatin (15%–25% response rate).

Ifosfamide (15%–30% response rate).

Paclitaxel (17% response rate). Irinotecan (21% response rate in patients previously treated with chemotherapy).

Bevacizumab (11% r r, 24% PFS for at least 6 months).

Ifosfamide/cisplatin.

Paclitaxel/cisplatin (46% response rate).

Cisplatin/gemcitabine (41% response rate).

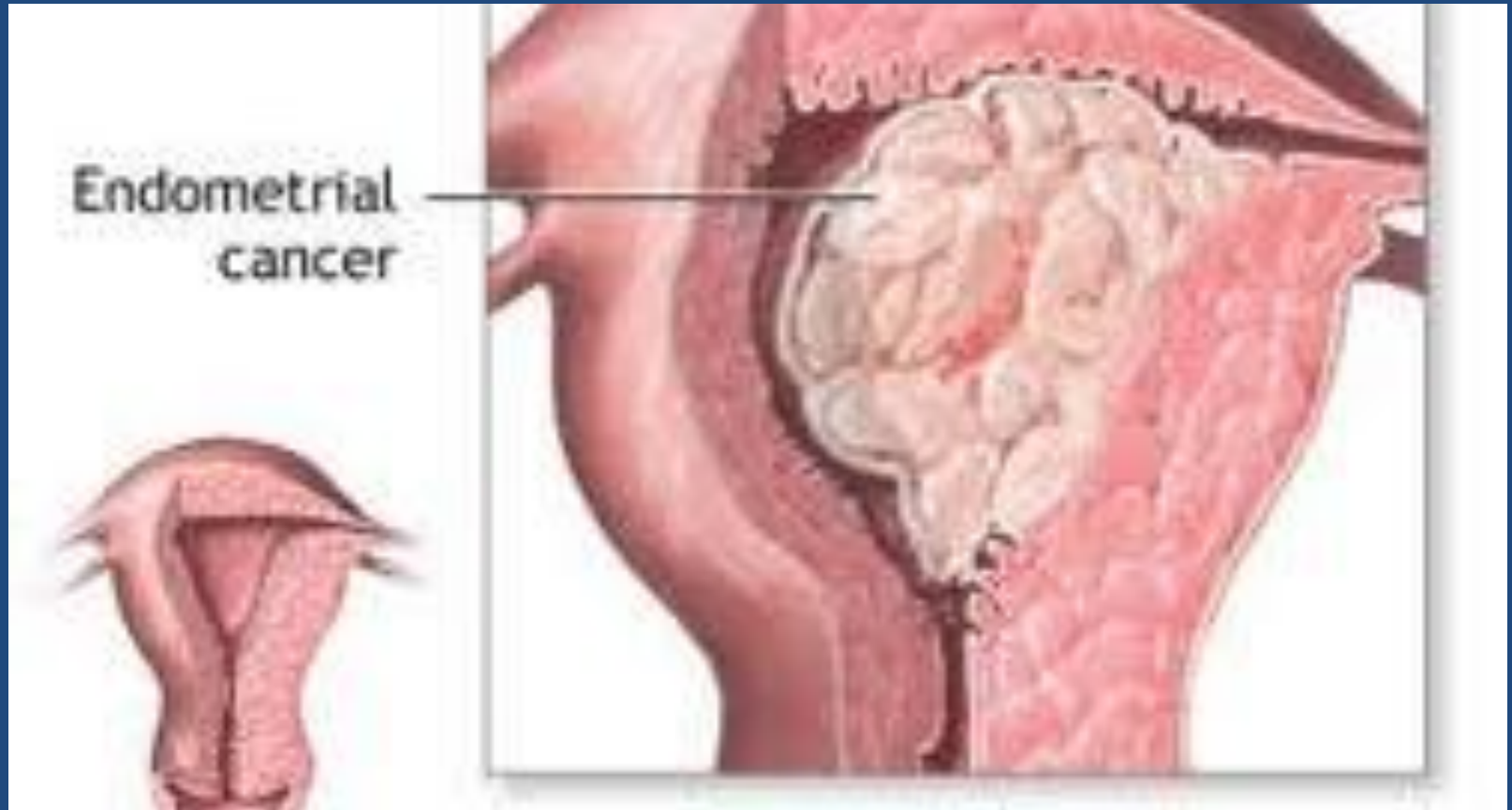
Cisplatin/topotecan (27% response rate).

Cisplatin/vinorelbine (30% response rate).

Καρκίνος Τραχήλου Μήτρας-Συμπεράσματα

- Έγκαιρη διάγνωση.
- Πρόληψη- εμβόλιο.

Καρκίνος του Ενδομητρίου



Συχνότητα - Θάνατοι

- **ΗΠΑ 2012:**
- Νέες περιπτώσεις: 47.130.
- Θάνατοι: 8.010.

Καρκίνος του Ενδομητρίου

- Είναι ο πιο συχνός Γυναικολογικός Καρκίνος.
- Καλύπτει το 6% όλων των μορφών Καρκίνου στις γυναίκες.
- Είναι ιάσιμος σε υψηλό ποσοστό.
- Διάγνωση με απόξεση του ενδομητρίου.
- Το τεστ Παπανικολάου δεν αποτελεί εξέταση εκλογής.

Καρκίνος του ενδομητρίου

- Παρουσιάζεται συνήθως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.
- Χορήγηση αμιγών οιστρογόνων.
- Παχυσαρκία.
- Χρόνια ανωορρηξία (Stein – Leventhal).
- Οιστρογονοπαραγωγοί όγκοι ωοθηκών.
- Γενετικοί παράγοντες.

Διάγνωση

- Κάθε γυναίκα με μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία χρειάζεται γυναικολογική έρευνα με απόξεση.

Κυτταρική Ταξινόμηση Καρκίνου Ενδομητρίου

- Ενδομητριοειδές αδενοκαρκίνωμα-το πιο συχνό. (Συχνά συνυπάρχει πλακώδης μεταπλασία).
- Αδενοπλακώδες. Περιέχει αδενικό και πλακώδες επιθήλιο.
- Διαυγοκυτταρικοί και ορώδεις θηλώδεις όγκοι όμοιοι με των ωοθηκών.
- Σπάνια: Βλεννώδεις, πλακώδεις και αδιαφοροποίητοι όγκοι.

Συχνότητα κυτταρικών τύπων Καρκίνου Ενδομητρίου

- **Endometrioid (75%–80%).**
- Ciliated adenocarcinoma.
- Secretory adenocarcinoma.
- Papillary or villoglandular.
- Adenocarcinoma with squamous differentiation.
- Adenoacanthoma. Adenosquamous.
- **Uterine papillary serous (<10%).**
- **Mucinous (1%). Clear cell (4%).**
- **Squamous cell (<1%). Mixed (10%). Undifferentiated.**

Καρκίνος Ενδομητρίου

- Ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου σημαντικός προγνωστικός παράγοντας και χρήσιμος για την επιλογή θεραπείας.
- Έκθεση σε οιστρογόνα μόνον συνδέεται με αυξημένη συχνότητα ενώ ο συνδυασμός οιστρογόνων και προγεστερόνης εμποδίζει την αύξηση της συχνότητας από τη μονοθεραπεία με οιστρογόνα.

Καρκίνος Ενδομητρίου

- Ιστορικό σύνθετης υπερπλασίας με ατυπία.
- Χορήγηση tamoxifen για τη θεραπεία Καρκίνου του Μαστού.
- Η επέκταση της νόσου εξαρτάται εν μέρει από τη διαφοροποίηση.
- Οι καλά διαφοροποιημένοι όγκοι είναι συχνά επιφανιακοί.
- Οι χαμηλής διαφοροποίησης όγκοι διηθούν πιο συχνά το μυομήτριο.

Καρκίνος Ενδομητρίου

- Η διήθηση του μυομητρίου συνδέεται με διήθηση λεμφαδένων και μακρινές μεταστάσεις.
- Οι μεταστάσεις αφορούν συνήθως τους πνευλικούς και παραορτικούς αδένες.
- Πνεύμονες
- Βουβωνικούς και υπερκλείδιους αδένες
- Ήπαρ, Οστά, Εγκέφαλο, Κόλπο.

Σταδιοποίηση

- **Carcinomas** (*Carcinosarcomas should be staged as carcinoma*)
- **Stage T N M**
- 0^c Tis N0 M0 (*FIGO no longer includes stage 0, Tis*).
- I T1N0M0
- IA T1aN0M0
- IB T1bN0M0
- II T2N0M0
- III T3N0M0
- IIIA T3aN0M0
- IIIB T3bN0M0
- IIIC1 T1–T3N1M0
- IIIC2 T1–T3N2M0
- IVA T4Any N M0
- IVB Any T Any NM1

Σταδιοποίηση

- Στάδιο I: όγκος περιορισμένος στο σώμα της μήτρας.
- Στάδιο II: ο όγκος διηθεί τον τράχηλο αλλά δεν επεκτείνεται πέραν της μήτρας.
- Στάδιο III: ο όγκος επεκτείνεται πέραν της μήτρας αλλά όχι έξω από την αληθή πύελο
- Στάδιο IV: απομακρυσμένες μεταστάσεις/ ενδοκοιλιακοί ή βουβωνικοί αδένες.

Στάδιο I προγνωστικές ομάδες

- Ασθενείς με Όγκο βαθμού 1, με διήθηση μόνο του μυομητρίου, χωρίς ενδοπεριτοναϊκή επέκταση έχουν διήθηση λεμφαδένων <5%.
- Ασθενείς με Όγκο βαθμού 2 ή 3 και διήθηση < 50% του μυομητρίου, χωρίς ενδοπεριτοναϊκή νόσο έχουν διήθηση πνευλικών αδένων 5% με 9% και 4% παραορτικών αδένων.
- Ασθενείς με βαθειά διήθηση του μυομητρίου και υψηλού βαθμού όγκους και/ή ενδοπεριτοναϊκή νόσο έχουν θετικούς πνευλικούς αδένες 20% με 60% και 10% με 30% παραορτικούς.

Αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες σταδίου I

- 1) Διήθηση μυομητρίου.
- 2) Αγγειακή διήθηση.
- 3) Πολλές μιτώσεις.
- 4) Απουσία υποδοχέων προγεστερόνης.
- 5) Ανευπλοειδία
- 6) Υψηλό κλάσμα φάσης S.

Η σημασία της θετικής κυτταρολογικής εξέταση περιτοναϊκού εκπλύματος

- Ασαφής σημασία.
- Γενικώς θεωρείται ότι πρέπει να συνυπάρχει και άλλη εκτός μήτρας νόσος για να χορηγηθεί μετεγχειρητική θεραπεία.
- Οι υποδοχείς προγεστερόνης θεωρούνται ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για τα στάδια I και II.

Προγνωστικοί παράγοντες

- Η μέτρηση των υποδοχέων προγεστερόνης και οιστρογόνων πρέπει να περιλαμβάνεται όταν είναι δυνατό στην εκτίμηση ασθενών σταδίου I και II.
- Η υπερέκφραση του ογκογονιδίου *Her-2/neu* συνδέεται με κακή πρόγνωση.

Θεραπεία

- Χειρουργική θεραπεία.
- Ακτινοθεραπεία.
- Ορμονοθεραπεία.
- Χημειοθεραπεία.

Θεραπευτικές επιλογές

- Εγχείρηση ΚΟΥΜΕ.
- ΚΟΥΜΕ+ ΑΘ (όταν υπάρχει διήθηση του μυομητρίου >50% ή βαθμός 3 με διήθηση ενδομητρίου).
- Σε 2 τυχαιοποιημένες μελέτες η **μετεγχειρητική ΑΘ** σε στάδιο I δεν βελτιώνει την επιβίωση. Μειώνει τις τοπικές υποτροπές (3%–4% vs. 12%–14%) με αύξηση στις παρενέργειες.
- Η **βραχυθεραπεία** του κοιλιακού κολοβώματος έχει λιγότερες παρενέργειες, μειώνει τις τοπικές υποτροπές αλλά δεν αυξάνει την επιβίωση.

Θεραπευτικές επιλογές

- Η μετεγχειρητική χορήγηση προγεστερόνης δεν έχει αποδώσει.
- Είναι όμως ανοικτή σε ερευνητικά πρωτόκολλα με θετικούς υποδοχείς.
- Σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο δίνει σημαντικές ανταποκρίσεις αλλά σπανίως ιάσεις.

Στάδιο I Καρκίνου Ενδομητρίου

- ΚΟΥΜΕ ενδείξεις:
- Επιλεκτική αφαίρεση λεμφαδένων.
- Εάν είναι αρνητικοί δεν χρειάζεται μετεγχειρητική θεραπεία.
- Η Μετεγχειρητική ΑΘ μειώνει τις τοπικές υποτροπές αλλά δεν βελτιώνει την επιβίωση ενώ έχει και αξιόλογη τοξικότητα.

Στάδιο II Καρκίνου Ενδομητρίου

- Εάν υπάρχει διήθηση του τραχήλου ριζική υστερεκτομή και αμφοτερόπλευρη σαλπινγγο-ωοθηκεκτομή + αφαίρεση πυελικών και παραορτικών λεμφαδένων.
- Εάν ο τράχηλος είναι κλινικά ελεύθερος αλλά η ιστολογική εξέταση δείξει διήθηση έχει θέση η μετεγχειρητική ΑΘ.

Στάδιο III Καρκίνου Ενδομητρίου

- Εγχείρηση+ ΑΘ.
- Εάν η νόσος είναι ανεγχείρητη λόγω επέκτασης στο πυελικό τοίχωμα έχει ένδειξη η ΑΘ.
- Συνήθως: Ενδοκοιλιακή +Εξωτερική ΑΘ.

Στάδιο III

- Οι ασθενείς που δεν υποψήφιοι για εγχείρηση ή ΑΘ μπορεί να υποβληθούν σε θεραπεία με προγεστερόνη.
- Εάν η προεγχειρητική σταδιοποίηση είναι I ή II αλλά βρεθούν θετικοί αδένες ή εξαρτήματα έχει ένδειξη η ΑΘ.
- Δυσμενής πρόγνωση- ερευνητικά πρωτόκολλα.

Στάδιο III

- ΧΘ doxorubicin.
- Cisplatin + doxorubicin
- αύξηση ανταποκρίσεων
- βελτίωση Ελεύθερης Επιδείνωσης Επιβίωσης,
- αμετάβλητη συνολική επιβίωση.

Στάδιο III

- Paclitaxel + doxorubicin = cisplatin + doxorubicin.
- Doxorubicin + cisplatin + paclitaxel + granulocyte colony-stimulating factor > cisplatin + doxorubicin με αυξημένη τοξικότητα.

Στάδιο IV Καρκίνου Ενδομητρίου

- Εντοπίσεις-συμπτώματα.
- ΑΘ εξωτερική/ενδοκοιλιοτική.
- Ορμονοθεραπεία (Πνευμονικές).
- Χημειοθεραπεία.

Στάδιο IV

- Προγεστερόνη: Ποσοστό ανταπόκρισης 15% - 30%.
- Διαφοροποίηση
- Υποδοχείς
- hydroxyprogesterone, medroxyprogesterone, megestrol.

Στάδιο IV

- G O G doxorubicin.
- Προσθήκη cisplatin στη doxorubicin αύξηση ποσοστού ανταπόκρισης και χρόνου μέχρι την επιδείνωση χωρίς αλλαγή στη συνολική επιβίωση. Υπεροχή έναντι ΑΘ σε επιλεγμένες περιπτώσεις.
- Paclitaxel και doxorubicin ίδιο αποτέλεσμα με cisplatin και doxorubicin.
- doxorubicin, cisplatin και paclitaxel καλύτερος από cisplatin και doxorubicin: Ανταποκρίσεις 57% vs 34%.

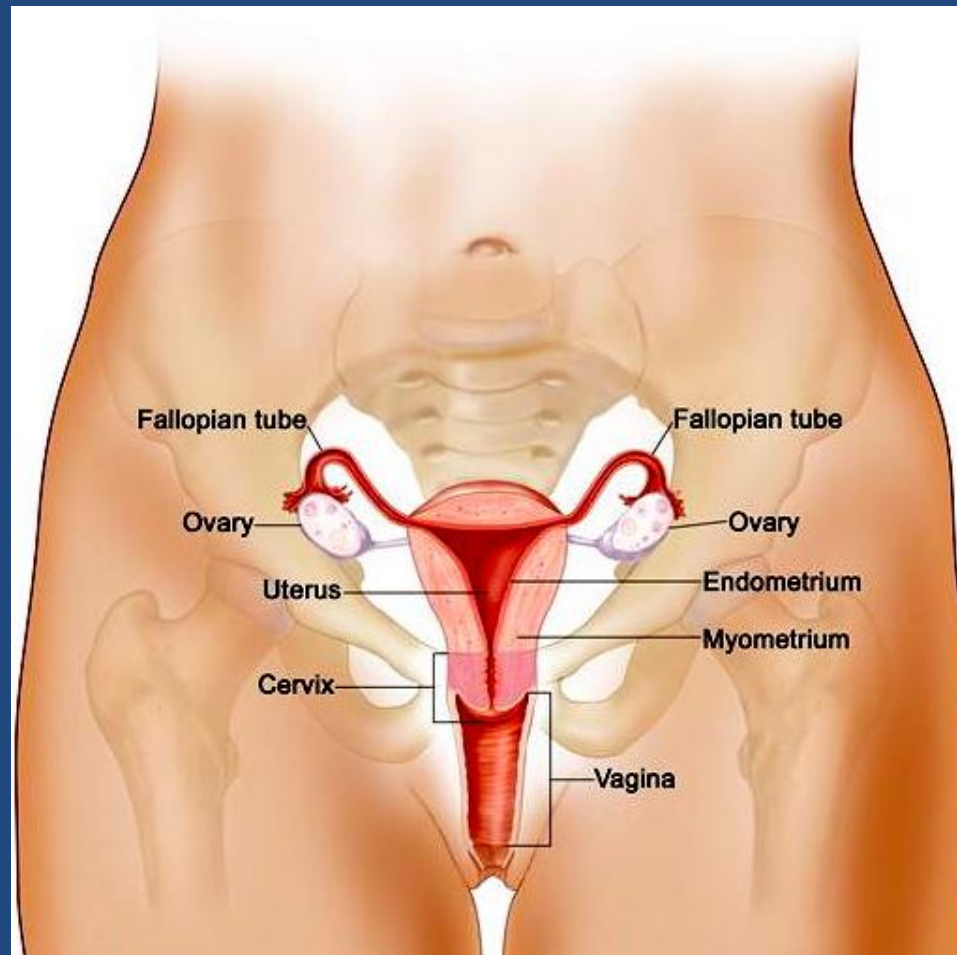
Η αντιμετώπιση της υποτροπής

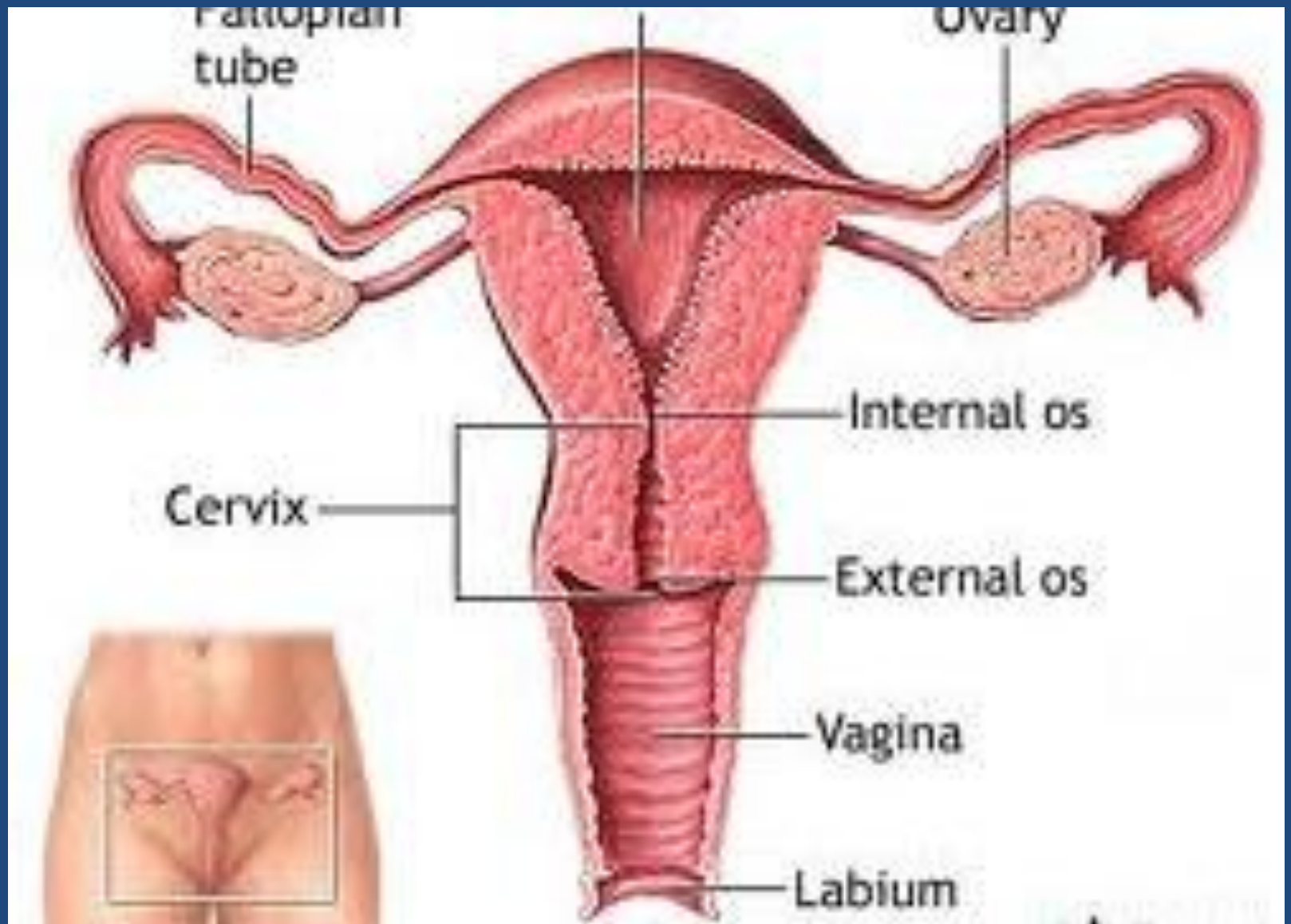
- ΑΘ
- Προγεστερόνη ανταπόκριση 75% με θετικούς υποδοχείς 7% χωρίς υποδοχείς.
- Αρνητικοί υποδοχείς συνδέονται με μικρή ανταπόκριση στην ορμονοθεραπεία, αλλά και με καλύτερη ανταπόκριση στη ΧΘ.
- Tamoxifen (20 mg X2 ημερησίως) ανταπόκριση στο 20% ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν στην προγεστερόνη.
- ΧΘ Doxorubicin (33%) –Paclitaxel CPDD.

Πρόγνωση

- Η μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία αποτελεί πρώιμο σύμπτωμα του ενδομητρικού καρκίνου. Για το λόγο αυτό η διάγνωση τίθεται σε πρώιμο στάδιο στο 85% περίπου των περιπτώσεων.
- Οι περισσότερες ασθενείς μπορεί να υποβληθούν σε θεραπεία με σκοπό την ίαση.

Καρκίνος Ωοθηκών





ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Συχνότητα – Θάνατοι
- ΗΠΑ 2012:
- Νέες περιπτώσεις: 22.280
- Θάνατοι: 15.500

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Κακοήθεις Όγκοι ωοθηκών.
- Ο επιθηλιακός ΚΩ είναι μια από τις πιο συχνές γυναικολογικές Κακοήθεις Νόσους και η 5^η αιτία θανάτου από Κακοήθεις όγκους στις γυναίκες.
- 50% των περιπτώσεως σε ηλικία > 65 ετών.

Καρκίνος Ωοθηκών-Γενετική

- Το 5-10% των ΚΩ είναι οικογενείς.
Διαιρούνται σε 3 ομάδες:
- ΚΩ μόνον,
- ΚΩ και Καρκίνος Μαστού ή
- ΚΩ και Καρκίνος π. Εντέρου.

Καρκίνος Ωοθηκών-Γενετική

- ◆ Ο πιο σημαντικός παράγων κινδύνου είναι το οικ. Ιστορικό ενός 1^{ου} βαθμού συγγενούς με ΚΩ.
- ◆ Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε γυναίκες με 2 ή περισσότερες συγγενείς με ΚΩ.
- ◆ Ο κίνδυνος είναι μικρότερος με ένα 1^{ου} και ένα 2^{ου} βαθμού συγγενής με ΚΩ.

Καρκίνος Ωοθηκών-Γενετική

- Στις περισσότερες οικογένειες με το σύνδρομο Καρκίνου Μαστού και Καρκίνου Ωοθηκών υπάρχουν μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1 ή BRCA2.
- Γυναίκες με μεταλλάξεις του BRCA1 έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν ΚΩ. Έχουν όμως –ίσως-καλύτερη επιβίωση από ασθενείς με αρνητικό BRCA1.

Καρκίνος Ωοθηκών-Γενετική

- Σε γυναίκες με μεταλλάξεις στο BRCA 1 ή BRCA2 η προφυλακτική ωοθηκεκτομή μετά τα την ηλικία των 35 ετών, εάν έχουν τελειώσει την τεκνοποίηση, αποτελεί ενδεδειγμένη ενέργεια.
- Αξίζει να συζητηθεί με τις γυναίκες που φέρουν μετάλλαξη .

Παράγοντες κινδύνου: Λίπος

- ■ Women's Health Initiative (N= 48.835)
- ■ Randomized to low fat diet or usual diet
- ■ Over 8.1 years of 57 cases of ovarian cancer in low fat diet group vs 103 in usual diet group
- ■ Δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΩ.
- Prentice R, Thomson CA, et al. JNCI, 99:1534, 2007

Εισαγωγή

- Κλινική εικόνα.
- Διάγνωση.
- Καθυστέρηση στη διάγνωση
- Κάθε χρόνο οι θάνατοι αντιστοιχούν στο 65% περίπου των νέων περιπτώσεων.

Ευνοϊκοί προγνωστικοί παράγοντες:

- ◆ Νεαρή ηλικία
- ◆ Καλός δείκτης ζωτικότητας
- ◆ Κυτταρικός τύπος εκτός του βλεννώδους και του διαυγοκυτταρικού.
- ◆ Αρχικό στάδιο
- ◆ Καλή διαφοροποίηση
- ◆ Μικρός όγκος πριν αλλά και μετά την κυτταρομείωση
- ◆ Απουσία ασκίτη.

Επέκταση της νόσου

Επέκταση στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Διήθηση εντέρου και κύστεως.

Θετικοί αδένες

24% στο Στάδιο I,

50% στο στάδιο II,

74% στο στάδιο III,

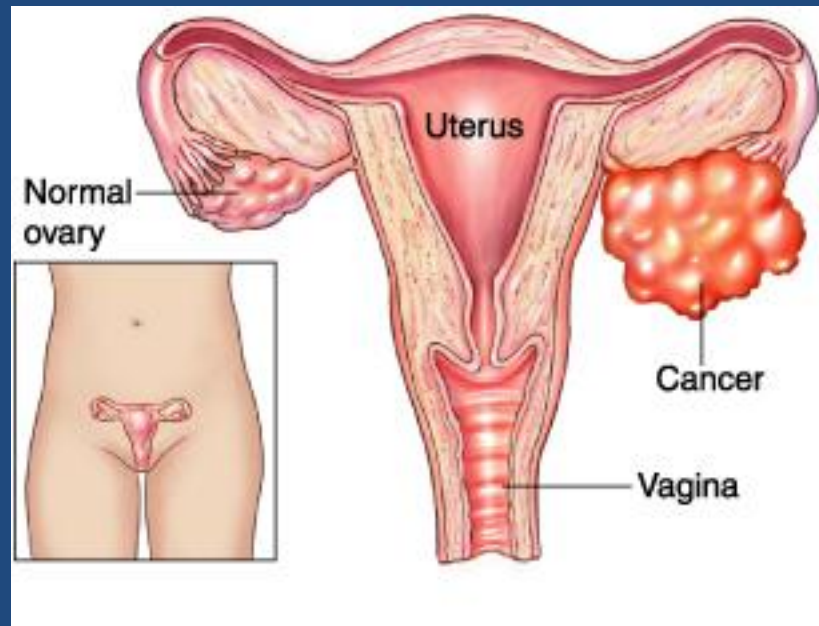
73% στο στάδιο IV.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΩΟΘΗΚΩΝ

Οι ωοθήκες περιλαμβάνουν τρεις διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους:

- 1)Γεννητικά κύτταρα,
- 2)Στρωματικά κύτταρα και
- 3)Επιθηλιακά κύτταρα.

Από τα κύτταρα αυτά προκύπτουν διαφόρων ειδών όγκοι.



Όγκοι από γενετικά κύτταρα

- Ovarian germ cell tumours (OGCT) are a type of ovarian neoplasm principally affecting young women.
- They are derived from primitive germ cells of the embryonic gonad, and may undergo germinomatous or embryonic differentiation.
- They differ in clinical presentation, histology and biology, and include both benign (predominantly) and malignant subtypes. Germ cell tumours (GCT) account for 15-20% of all ovarian neoplasms, and constitute the second largest group of ovarian neoplasms.
- Less than 5% of ovarian cancers are of germ cell origin.

Όγκοι από γενετικά κύτταρα

➤ **Teratomas**

Teratomas develop from totipotential germ cells, and consequently contain all three germ cell layers: ectoderm, mesoderm and endoderm. Teratomas are classified into immature (malignant), mature (dermoid cyst) and monodermal (struma ovarii, carcinoid).

➤ **Dermoid cysts** contain mature tissue, and upon gross examination skin, teeth, bone, hair, sebaceous glands and neural tissue predominate; whilst cartilage, respiratory and intestinal epithelium are also common. They are cystic tumours with a firm capsule.

➤ **Monodermal teratoma** comprise mainly one tissue element. For example the most common type of monodermal teratoma, Struma ovarii, is comprised of at least 50% mature thyroid tissue (of any type). Argentaffin cells in dermoid cysts are usually the site of origin for ovarian carcinomas, although this is rare.

Όγκοι από γενετικά κύτταρα

- **Immature teratomas** account for approximately 20% of all malignant GCT. They are classified as Grade I, II or III if they have 0 or 1, 3 or less, or 4 or more low-power fields (x-40) containing immature neuroepithelium per section, respectively. Immature teratomas are solid tumours containing immature or embryonal tissues. Immature neuroepithelium is the predominant immature tissue found.
- **Dysgerminoma**
Dysgerminomas have a solid, lobulated, tan, flesh-like gross appearance with a smooth surface. Microscopically dysgerminoma cells are round and ovoid, contain abundant cytoplasm, irregularly shaped nuclei, >1 prominent nucleolus. These cells have a propensity to aggregate forming cords and sheets. Lymphocytic and granulocytic infiltration of the fibrous septa are often evident.

Όγκοι από γενετικά κύτταρα

➤ **Endodermal Sinus Tumor (EST)**

Gross examination of EST, also known as **yolk sac tumour**, demonstrate smooth, glistening, hemorrhagic and necrotic surfaces. Histology reveals a wide range of patterns (microcystic, endodermal sinus, solid, alveolar-glandular, papillary, macrocystic, hepatoid, primitive endodermal). The classic pattern contains Schiller-Duval bodies (central capillary surrounded by simple papillae) and eosinophilic globules containing AFP. Intracellular and extracellular hyaline droplets (periodic acid-Schiff positive) are also seen in EST.

➤ **Embryonal Carcinoma**

Gross examination of embryonal carcinoma reveals a solid, haemorrhagic, necrotic tumour, resembling a larger form of EST. Embryonal glands, glandlike clefts (embryoid bodies), and syntrophoblastic giant cells are present microscopically.

Όγκοι από γενετικά κύτταρα

- Choriocarcinoma is a very rare solid, haemorrhagic tumour, composed of malignant cytotrophoblast and syncytiotrophoblast. Nongestational and gestational choriocarcinoma have identical histologies.
- **Mixed Germ Cell Tumour**
As the name suggests, mixed germ cell tumours contain >1 histological type. Dysgerminoma with EST, and immature teratomas with EST are frequent combinations.
- **Polyembryoma**
Histological analysis of polyembryoma demonstrates erythroid bodies in different stages of presomite development.

Στρωματικοί όγκοι των Ωοθηκών

- Ovarian sex cord-stromal tumours are subdivided into the following clinicopathological entities:
- Granulosa cell tumour
- Theca cell tumour
- Thecoma
- Fibroma
- Sertoli-Leydig cell tumour
- Sex cord tumour with annular tubules
- Lipid cell tumour
- Gynandroblastoma.

Επιθηλιακός Καρκίνος των Ωοθηκών

- Αποτελεί την πιο συχνή μορφή Καρκίνου των Ωοθηκών.
- Προέρχεται από τα επιθηλιακά κύτταρα που καλύπτουν την επιφάνεια των ωοθηκών.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΩΟΘΗΚΩΝ

- Το 70 με 75% περίπου των γυναικών με Καρκίνο των ωοθηκών έχουν προχωρημένη νόσο κατά το χρόνο της αρχικής διαγνώσεως της νόσου.

Σταδιοποίηση

- **Stage I** Growth limited to the ovaries.
- Ia Growth limited to one ovary; no ascites present containing malignant cells. No tumor on the external surface; capsule intact.
- Ib Growth limited to both ovaries; no ascites present containing malignant cells. No tumor on the external surfaces; capsules intact.
- Ic^b Tumor either stage Ia or Ib, but with tumor on surface of one or both ovaries, or with capsule ruptured, or with ascites present containing malignant cells, or with positive peritoneal washings.
- **II** Growth involving one or both ovaries with pelvic extension.
- Iia Extension and/or metastases to the uterus and/or tubes.
- Iib Extension to other pelvic tissues.
- Iic^b Tumor either stage Iia or Iib, but with tumor on surface of one or both ovaries, or with capsule(s) ruptured, or with ascites present containing malignant cells, or with positive peritoneal washings.

Σταδιοποίηση

- III Tumor involving one or both ovaries with histologically confirmed peritoneal implants outside the pelvis and/or positive regional lymph nodes. Superficial liver metastases equals stage III. Tumor is limited to the true pelvis, but with histologically proven malignant extension to small bowel or omentum.
- IIIa Tumor grossly limited to the true pelvis, with negative nodes, but with histologically confirmed microscopic seeding of abdominal peritoneal surfaces, or histologic proven extension to small bowel or mesentery.
- IIIb Tumor of one or both ovaries with histologically confirmed implants, peritoneal metastasis of abdominal peritoneal surfaces, none exceeding 2 cm in diameter; nodes are negative.
- IIIc Peritoneal metastasis beyond the pelvis >2 cm in diameter and/or positive regional lymph nodes.

Σταδιοποίηση

- IV Growth involving one or both ovaries with distant metastases.
- If pleural effusion is present, there must be positive cytology to allot a case to stage IV.
- Parenchymal liver metastasis equals stage IV.

Επιθηλιακός Καρκίνος των Ωοθηκών

- Θεραπευτικές επιλογές:
- Εγχείρηση,
- Χημειοθεραπεία,
- Στοχεύουσα θεραπεία/νεότερα φάρμακα,
- Ακτινοθεραπεία.

Επιθηλιακός Καρκίνος Ωοθηκών. Στάδια I και II. Θεραπευτικές επιλογές

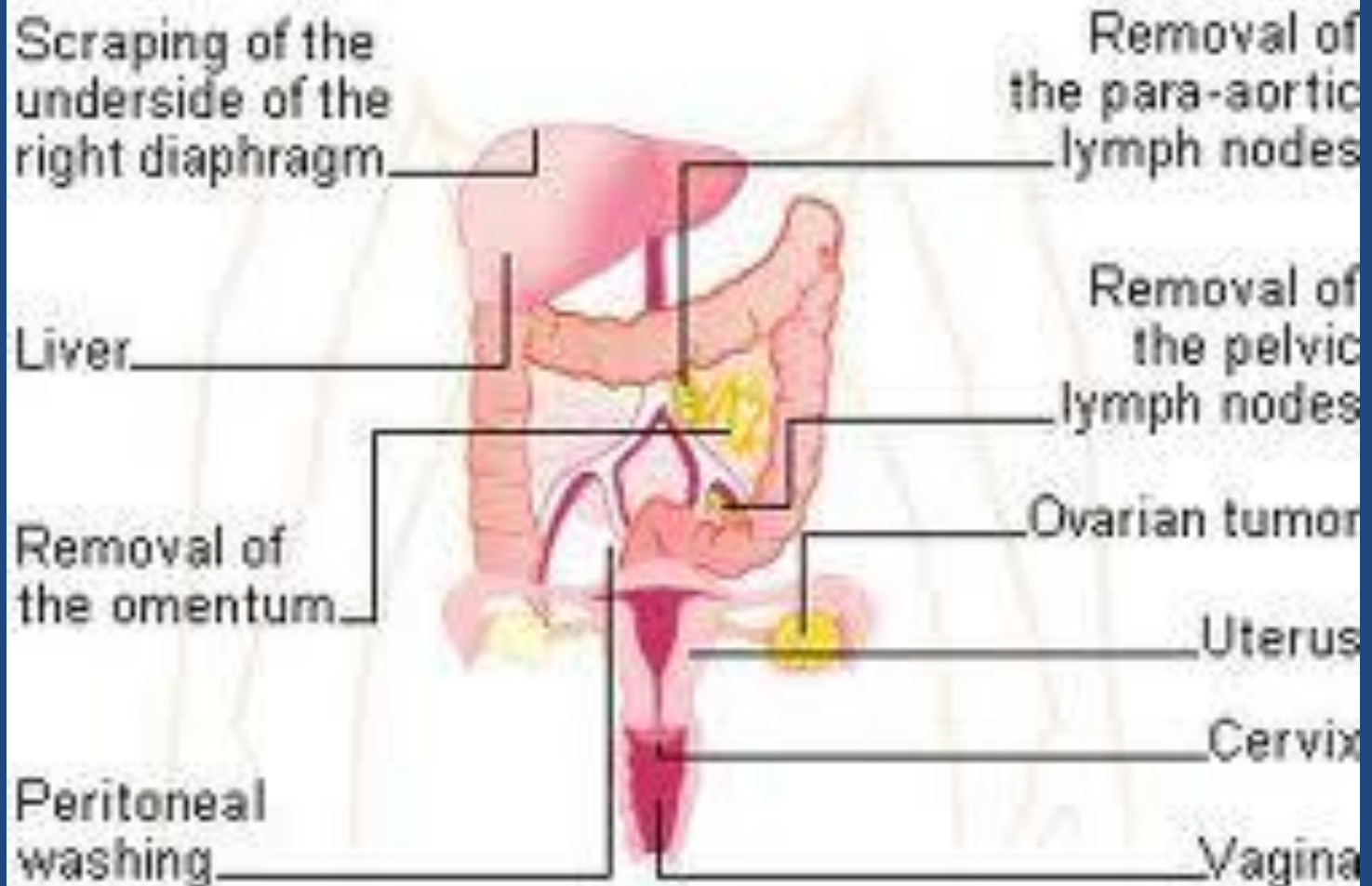
- Εγχείρηση
- Ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση P-32 ή ΑΘ
- Συστηματική Χημειοθεραπεία.
 - Παράγωγα πλατίνας + Αλκ. παράγοντες
 - Παράγωγα πλατίνας + paclitaxel.

Επιθηλιακός Καρκίνος Ωοθηκών. Στάδια III και IV

Θεραπευτικές επιλογές

- Εγχείρηση
- Προεγχειρητική Χημειοθεραπεία
- Θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με επιτυχή κυτταρομείωση σταδίου III.
- Θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με μη ικανοποιητική κυτταρομείωση σταδίου III και IV.

PROCEDURES REQUIRED FOR SURGICAL STAGING OF OVARIAN CANCER



Συστηματική Χημειοθεραπεία

- cisplatin, ή carboplatin.
- Ποσοστό ανταπόκρισης > 60%, Διάρκεια ανταπόκρισης > 1 έτους σε γυναίκες με μη ικανοποιητική κυτταρομείωση.
- +cyclophosphamide.
- +paclitaxel
- Cisplatin ή carboplatin + paclitaxel = ο καθιερωμένος συνδυασμός 1ης γραμμής. (induction chemotherapy)
- **Θεραπεία συντηρήσεως**

Καρκίνος Ωοθηκών

- Διάμεση τιμή ανταποκρίσεως 13 με 15 μήνες.
- Διάμεση επιβίωση 17 με 25 μήνες.
- Δεκαετής ελεύθερη νόσου επιβίωση 10 με 15%.
- Η πλειοψηφία των γυναικών παρουσιάζει υποτροπή της νόσου μέσα σε 3 χρόνια από την έναρξη της Χημειοθεραπείας.

Πρόγνωση

- Νέα ηλικία
- Καλός δείκτης ζωτικότητας
- Κυτταρ τύπος εκτός βλεννώδους & διαυγοκυτ.
- Αρχικό στάδιο
- Καλή διαφοροποίηση
- Μικρός όγκος προ-εγχειρητικά
- Απουσία ασκίτη
- Μικρή υπολειμματική νόσος.

Πρόγνωση

- Ασυμπτωματική νόσος στα αρχικά στάδια προχωρημένη συνήθως κατά τη διάγνωση. Οι θάνατοι ετησίως ανέρχονται στο 65% περίπου των νέων περιπτώσεων.
- Η πρόγνωση για τα στάδια III και IV με σημαντική υπολειμματική νόσο είναι κάτω του 10% στα 5 χρόνια.
- Τα αρχικά στάδια ιώνται σε υψηλό ποσοστό.

Φάρμακα χρήσιμα στην αντιμετώπιση του Καρκίνου των Ωοθηκών.

- Carboplatin
- Cisplatin
- Paclitaxel
- Liposomal doxorubicin
- Topotecan
- Cyclophosphamide
- Melphalan
- Vinorelbine
- Doxorubicin
- Epirubicin
- Etoposide (oral)
- Docetaxel
- Gemcitabine
- Ifosfamide
- Megestrol acetate
- Tamoxifen
- Avastin

Η αντιμετώπιση των υποτροπών του Καρκίνου των Ωοθηκών.

Υποτροπή Καρκίνου των Ωοθηκών

- **Νόσος ευαίσθητη στην Πλατίνα**
- (Υποτροπή > 6 μήνες μετά από θεραπεία με Paclitaxel + Πλατίνα)

- **Νόσος ανθεκτική στην Πλατίνα**
- (Υποτροπή \leq 6 μήνες μετά από θεραπεία με Πλατίνα)

Η αντιμετώπιση των υποτροπών

Το 70-80% των ασθενών με επιθηλιακό Καρκίνο Ωοθηκών υποτροπιάζουν μετά από από πρώτης γραμμής Χημειοθεραπεία με πλατίνα-ταξάνη.

Οι ασθενείς αυτοί χρειάζονται τοπική και/ή συστηματική θεραπεία.

Η αντιμετώπιση των υποτροπών

- Η πρόγνωση είναι κακή. Η αντιμετώπιση παραμένει πρόβλημα ανοικτό στην έρευνα.
- Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ήδη λάβει ΧΘ είτε ως μετεγχειρητική (adjuvant) θεραπεία , είτε λόγω υπολειπομένης νόσου.

Η αντιμετώπιση των υποτροπών- Παρακολούθηση

- Η παρακολούθηση των ασθενών μετά την ολοκλήρωση της μετεγχειρητικής Χημειοθεραπείας περιλαμβάνει τη μέτρηση του CA 125, ΑΑΘ ή ΑΤ Θώρακος, ΑΤ ή MRI κοιλίας με σαφείς περιορισμούς.
- Επανεγχείρηση «δεύτερη ματιά» (second-look laparotomy).

Η αντιμετώπιση των υποτροπών

- Ο χρόνος μέχρι την πρώτη υποτροπή κυμαίνεται από λίγους μήνες μέχρι αρκετά χρόνια με διάμεση τιμή 18 με 24 χρόνια.
- Οι μισές υποτροπές παρατηρούνται περισσότερο από 12 μήνες από το τέλος της θεραπείας 1^{ης} γραμμής και το ¼ σε λιγότερο από 6 μήνες.
- Θέσεις υποτροπής: Περιοχή αρχικής νόσου(50%), οπισθοπεριτοναϊκοί ή μακρινοί αδένες, ήπαρ, σπλην, εγκέφαλος και οστά.

Η αντιμετώπιση της ανθεκτικής νόσου και της υποτροπής

- Ασθενείς με ανθεκτική νόσο κατά την αρχική θεραπεία.
- Ασθενείς με υποτροπή μετά από πλήρη ύφεση με την αρχική εγχείρηση και την 1^{ης} γραμμής Χημειοθεραπεία.

Η αντιμετώπιση των υποτροπών

- **A. Ασθενείς με ανθεκτική νόσο:** Χημειοθεραπεία, βιολογικοί παράγοντες, τοπική θεραπεία, ερευνητικά πρωτόκολλα.
- **B. Ασθενείς με υποτροπή:**
 - α. Παρακολούθηση.
 - β. Χρόνος έναρξης της θεραπείας.
 - γ. Επιλογή της θεραπείας.

Η αντιμετώπιση των υποτροπών

- Στόχος της θεραπείας δεν είναι η ίαση αλλά η διατήρηση ή βελτίωση της ποιότητας της ζωής και η αύξηση της επιβίωσης.

Η παρακολούθηση μετά το τέλος της ΧΘ

- Ιστορικό, κλινική εξέταση και CA 125 κάθε 1 με 3 μήνες.
- Απεικονιστικές εξετάσεις. Κάθε πότε;
- Η αξία της έγκαιρης διάγνωσης της υποτροπής.
- Ο χρόνος έναρξης της θεραπείας. Με θετικά εργαστηριακά ευρήματα ή την εμφάνιση συμπτωμάτων;
- Διάμεση επιβίωση 70,8 μήνες ανεξάρτητα από το πότε αρχίζει η θεραπεία.

Εγχείρηση

- Δεύτερη κυτταρομειωτική επέμβαση για ανθεκτική νόσο ή υποτροπή.
- ΠΥ με ΧΘ για υποτροπή είναι σπάνια και η μείωση του όγκου δεν αυξάνει πάντοτε τη επιβίωση.
- Η εγχείρηση μπορεί να προσφέρει σαφές κλινικό κέρδος σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς.

Συστηματική Χημειοθεραπεία Ασθενείς ευαίσθητοι στην Πλατίνα

- Υποτροπή > 6 μήνες από την ολοκλήρωση της αρχικής ΧΘ με cisplatin ή carboplatin.

Συστηματική Χημειοθεραπεία

- Carboplatin και pegylated-liposomal doxorubicin διάμεσο ελεύθερη επιδεινωσης επιβίωση 9 μήνες και διάμεση συνολική επιβίωση 31 μήνες.
- Carboplatin και Epirubicin vs Carboplatin πολύ μικρή διαφορά στην συνολική επιβίωση 17 vs 15 μήνες.

Συστηματική Χημειοθεραπεία

- Paclitaxel + platinum
- Carboplatin + paclitaxel αποτελεί την καθιερωμένη θεραπεία για πλατινο-ευαίσθητη υποτροπή, εάν δεν υπάρχει νευροτοξικότητα.
- Τα παράγωγα της πλατίνας είναι τα πιο σημαντικά φάρμακα.

Συστηματική Χημειοθεραπεία: Ασθενείς ανθεκτικοί στην πλατίνα

- 2) Ασθενείς που υποτροπιάζουν κατά τη διάρκεια της αρχικής ΧΘ με πλατίνα (Platinum-refractory) ή μέσα σε 6 μήνες από τη διακοπή της (platinum resistant).
- Χρησιμοποιούνται: Anthracyclines (κυρίως ως PLD), taxanes, topotecan, και gemcitabine. Προσφέρουν οριακό κέρδος.
- Κλινικές μελέτες.

Υποτροπή του Καρκίνου των Ωοθηκών

- Η αντιμετώπιση ασθενών με υποτροπή Καρκίνου των Ωοθηκών παραμένει πολύ δύσκολη.
- Χρειάζεται έρευνα, έρευνα, έρευνα.
- Δευτερογενή κυτταρομείωση + ΧΘ.
- Εξατομίκευση των επιλογών.
- Προσπάθεια μέχρι το τέλος.

Διαγνωστική προσέγγιση και Θεραπευτικές εξελίξεις στο Γυναικολογικό Καρκίνο

- Σας ευχαριστώ πολύ για τη συμμετοχή σας