

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

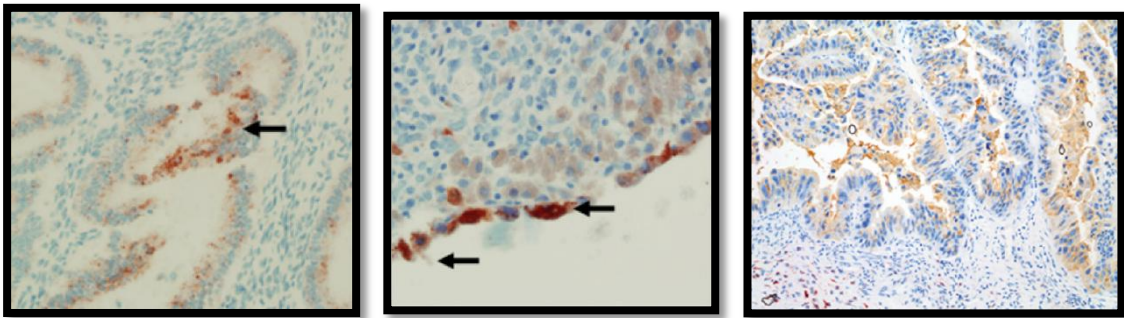
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

*Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών*

«ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ»

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΗΣ  
ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ RCAS1 ΣΕ  
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ, ΣΕ  
ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ ΩΟΘΗΚΩΝ ΚΑΙ ΣΕ  
ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΩΟΘΗΚΩΝ ΕΠΙ  
ΕΔΑΦΟΥΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ

---



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αναστασία Π. Σαμπάνη  
Μαιευτήρας – Γυναικολόγος

Αθήνα 07/02/2014

## Περιεχόμενα

|                                                                    | Σελ. |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| Περίληψη                                                           | 4    |
| Αγγλική περίληψη                                                   | 5    |
| <b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>                                                | 7    |
| <b>1. Ενδομήτριο</b>                                               | 8    |
| 1.1. Στοιχεία ανατομίας                                            | 8    |
| 1.2. Στοιχεία εμβρυολογίας                                         | 10   |
| 1.3. Στοιχεία φυσιολογίας                                          | 12   |
| 1.3.1. Υποθαλαμο-υποφυσιακός άξονας                                | 12   |
| 1.3.2. Φυσιολογία της εμμήνου ρύσεως                               | 15   |
| 1.3.2.1. Φυσιολογικός έμμηνος κύκλος                               | 16   |
| 1.3.2.2. Ορμονικές διακυμάνσεις                                    | 18   |
| 1.3.2.3. Κυκλικές μεταβολές του ενδομητρίου                        | 19   |
| 1.3.2.3.1. Παραγωγική (υπερπλαστική) φάση                          | 19   |
| 1.3.2.3.2. Εκκριτική φάση                                          | 23   |
| 1.3.2.3.3. Εμμηνορρυσία                                            | 24   |
| 1.3.2.3.4. Μορφολογικές αλλαγές του ενδομητρίου                    | 24   |
| <b>2. Ενδομητρίωση</b>                                             | 27   |
| 2.1. Αιτιολογία                                                    | 27   |
| 2.1.1. Γενετικοί παράγοντες                                        | 28   |
| 2.1.2. Ανοσολογικοί παράγοντες                                     | 29   |
| 2.2. Επίπτωση                                                      | 30   |
| 2.3. Διάγνωση                                                      | 30   |
| 2.3.1. Κλινική εικόνα                                              | 30   |
| 2.3.2. Κλινική εξέταση                                             | 33   |
| 2.3.3. CA 125                                                      | 34   |
| 2.3.4. Λαπαροσκοπικά ευρήματα                                      | 35   |
| 2.4. Ιστολογική επιβεβαίωση                                        | 36   |
| 2.5. Ταξινόμηση                                                    | 38   |
| 2.6. Αυθόρμητη εξέλιξη                                             | 38   |
| 2.7. Θεραπεία                                                      | 41   |
| 2.7.1. Χειρουργική αντιμετώπιση                                    | 41   |
| 2.7.1.1. Αποτελέσματα χειρουργικής θεραπείας                       | 42   |
| 2.7.2. Φαρμακευτική αντιμετώπιση                                   | 44   |
| 2.7.2.1. Αντισυλληπτικά δισκία                                     | 44   |
| 2.7.2.2. Προγεσταγόνα                                              | 45   |
| 2.7.2.3. Γεστρινόνη                                                | 46   |
| 2.7.2.4. Δαναζόλη                                                  | 47   |
| 2.7.2.5. Αγωνιστές της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH) | 48   |
| 2.7.2.6. Αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής θεραπείας            | 49   |
| 2.8. Υποτροπή                                                      | 49   |
| 2.9. Πρόληψη υπογονιμότητας                                        | 50   |
| <b>3. Καρκίνος ωοθηκών</b>                                         | 51   |
| 3.1. Επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών                              | 51   |
| 3.1.1. Παθολογοανατομία                                            | 52   |
| 3.1.1.1. Ορώδεις όγκοι                                             | 53   |
| 3.1.1.2. Βλεννώδεις όγκοι                                          | 56   |
| 3.1.1.3. Ενδομητριοειδείς όγκοι                                    | 57   |
| 3.1.1.4. Διαυγοκυτταρικοί ή μεσонеφρικοί όγκοι                     | 59   |
| 3.1.1.5. Όγκοι Brenner                                             | 59   |
| 3.1.1.6. Αδιαφοροποίητα καρκινώματα                                | 61   |
| 3.1.2. Κλινικά γνωρίσματα                                          | 61   |

|                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.1.3. Γενετικός κίνδυνος εμφάνισης επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών               | 62  |
| 3.1.4. Συμπτώματα και σημεία                                                       | 64  |
| 3.1.5. Διάγνωση                                                                    | 65  |
| 3.1.6. Τρόποι επέκτασης                                                            | 66  |
| 3.1.7. Προγνωστικοί παράγοντες                                                     | 67  |
| 3.1.8. Σταδιοποίηση                                                                | 68  |
| 3.1.9. Θεραπεία                                                                    | 69  |
| 3.1.10. Επιβίωση                                                                   | 71  |
| <b>4. RCAS1</b>                                                                    | 72  |
| 4.1. Εισαγωγή                                                                      | 72  |
| 4.2. Δομή και ιδιότητες                                                            | 72  |
| 4.3. RCAS1 και ογκογένεση                                                          | 73  |
| 4.4. Βιολογικές λειτουργίες                                                        | 74  |
| 4.4.1. Επαγωγή απόπτωσης κυττάρων του ανοσοποιητικού                               | 74  |
| 4.4.2. Έλεγχος ερυθροποίησης                                                       | 75  |
| 4.4.3. Επαγωγή αγγειογένεσης                                                       | 76  |
| 4.4.4. Αναδόμηση συνδετικού ιστού                                                  | 77  |
| 4.4.5. Επαγωγή διηθητικού και μεταναστευτικού δυναμικού καρκινικών κυττάρων        | 78  |
| 4.5. Σχέση RCAS1 και φυσιολογίας / παθολογίας γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος | 79  |
| 4.5.1. Φυσιολογικός έμμηνος κύκλος                                                 | 79  |
| 4.5.2. Ενδομητρίωση ωοθηκών                                                        | 79  |
| 4.5.3. Καρκίνος ενδομητρίου, τραχήλου μήτρας και ωοθηκών                           | 81  |
| 4.5.4. Πλακούντας                                                                  | 86  |
| 4.6. Σχέση RCAS1 με μη γυναικολογικές παθήσεις                                     | 87  |
| 4.6.1. Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου                                               | 87  |
| 4.6.2. Αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος                                                   | 87  |
| 4.6.3. Καρκίνος θυρεοειδούς                                                        | 89  |
| 4.6.4. Πλακώδες καρκίνωμα στοματικής κοιλότητας και οισοφάγου                      | 90  |
| 4.7. Η σημασία του RCAS1                                                           | 91  |
| <b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>                                                                | 93  |
| 1. Υλικό και Μέθοδος                                                               | 94  |
| 1.1. Υλικό                                                                         | 94  |
| 1.2. Μέθοδος                                                                       | 95  |
| 2. Αποτελέσματα                                                                    | 96  |
| 3. Συζήτηση                                                                        | 104 |
| 3.1. RCAS1 και Φυσιολογικό Ενδομήτριο                                              | 104 |
| 3.2. RCAS1 και Ενδομητρίωση                                                        | 105 |
| 3.3. RCAS1 και Καρκίνος Ωοθηκών                                                    | 106 |
| 4. Συμπεράσματα                                                                    | 108 |
| Βιβλιογραφία                                                                       | 110 |

## Περίληψη

Το ενδομήτριο αποτελεί ένα από τα τρία στρώματα του τοιχώματος της μήτρας. Από την ήβη μέχρι την εμμηνόπαυση, υφίσταται κυκλικές ορμονικές μεταβολές, υπό την επίδραση των παραγόμενων ωοθηκικών ορμονών. Οι μεταβολές αυτές συνθέτουν τον ενδομητρικό κύκλο, ο οποίος διαιρείται σε υπερπλαστική και εκκριτική φάση.

Ως ενδομητρίωση ορίζεται η παρουσία ενδομητρικού ιστού εκτός της μήτρας. Οι συχνότερες θέσεις εμφύτευσης είναι τα σπλάχνα της πυέλου και το περιτόναιο, ενώ η βαρύτητα της νόσου, ποικίλει. Αποτελεί μια ορμονοεξαρτώμενη νόσο, της οποίας η παθογένεια παραμένει ακόμη ασαφής.

Ο καρκίνος των ωοθηκών αποτελεί στον Δυτικό κόσμο, την συχνότερη αιτία θανάτου μεταξύ των γυναικολογικών καρκίνων. Λόγω της ανατομικής τους θέσης, ο καρκίνος των ωοθηκών προκαλεί ελάχιστα συμπτώματα, πριν φτάσει να καταλαμβάνει ένα μεγάλο μέγεθος, ή πριν προλάβει να διασπαρεί, επιβαρύνοντας αντίστοιχα κατά πολύ την πρόγνωση των ασθενών.

Η πρωτεΐνη RCAS1 αποτελεί ένα καρκινικό αντιγόνο, που απαντάται σε πολλούς διαφορετικούς ανθρώπινους κακοήθεις όγκους. Έχει αναγνωριστεί ως προγνωστικός παράγοντας σε 15 διαφορετικά είδη ανθρώπινου καρκίνου και έχει συσχετιστεί με αυξημένη επιθετικότητα και πτωχή πρόγνωση. Η δράση της διαμεσολαβείται μέσω της τροποποίησης της ανοσολογικής λειτουργίας, η οποία δίνει τη δυνατότητα στα νεοπλασματικά κύτταρα, να διαφύγουν της ανοσολογικής επιτήρησης. Παράλληλα, δρώντας ως ανοσορυθμιστικός παράγοντας του ενδομητρίου, επηρεάζει την ανοσορυθμιστική ικανότητα των κυττάρων του και την αντοχή τους στα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Τέλος, η έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 στο έκτοπο ενδομήτριο, επιβεβαιώνει την θεωρία της «ανοσοανεπάρκειας» σύμφωνα με την οποία, η επιβίωση των διασπειρόμενων ενδομητρικών κυττάρων στις νέες έκτοπες θέσεις, διευκολύνεται από την ισχυρή καταστολή της κυτταροτοξικής δράσης του ανοσοποιητικού.

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η μελέτη της έκφρασης της πρωτεΐνης RCAS1 σε ιστολογικά δείγματα φυσιολογικού ενδομητρίου (20), διαιρεμένα ισόποσα στις δύο φάσεις του ενδομητρικού κύκλου, σε δείγματα ενδομητρίωσης ωοθηκών (20), καθώς και σε δείγματα αδενοκαρκινώματος ωοθηκών επί εδάφους ενδομητρίωσης (10) και η αξιολόγηση της δράσης της πρωτεΐνης, τόσο στις χαρακτηριστικές μεταβολές που συμβαίνουν στο μικροπεριβάλλον του ενδομητρίου κατά την διάρκεια του καταμήνιου κύκλου, όσο και στην παθογένεση της ενδομητρίωσης και του καρκίνου των ωοθηκών.

Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, το φυσιολογικό ενδομήτριο, κατά την διάρκεια της εκκριτικής φάσης του καταμήνιου κύκλου, χαρακτηρίζεται από διπλάσια έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 (70%), συγκριτικά με την έκφραση κατά την παραγωγική φάση του κύκλου (30%), η ενδομητρίωση των ωοθηκών

χαρακτηρίζεται από σημαντικά χαμηλότερη έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 (45%), συγκριτικά με την έκφραση στα φυσιολογικό ενδομήτριο κατά την εκκριτική φάση του κύκλου και υψηλότερη έκφραση συγκριτικά με την έκφραση κατά την παραγωγική φάση του κύκλου, ενώ το ενδομητριοειδές αδενοκαρκίνωμα των ωοθηκών, χαρακτηρίζεται από την υψηλότερη έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 (100%), συγκριτικά, τόσο με την έκφραση της πρωτεΐνης στα φυσιολογικό ενδομήτριο κατά την εκκριτική φάση του κύκλου, όσο και με την έκφραση στα δείγματα ενδομητρίωσης των ωοθηκών. Τα παραπάνω ευρήματα βρίσκονται σε συμφωνία με τα ευρήματα άλλων διεθνών μελετών, επιβεβαιώνοντας και από τη μεριά μας, την κλινική σπουδαιότητα της έκφρασης της πρωτεΐνης RCAS1, τόσο στην ανοσορρυθμιστική δράση του φυσιολογικού ενδομητρίου, ιδιαίτερα κατά την εκκριτική φάση του κύκλου, όσο και στην παθογένεση της ενδομητρίωσης και του αδενοκαρκινώματος των ωοθηκών.

## Αγγλική περίληψη

The endometrium is one of the three layers of the uterine wall. From puberty to menopause, undergoes cyclic hormonal changes under the influence of the generated ovarian hormones. These changes constitute the endometrial cycle, which is divided into proliferative and secretory phase.

Endometriosis is defined as the presence of endometrial tissue outside the uterus. The most common implant sites are the pelvic viscera and the peritoneum, while the severity of the disease varies. Endometriosis is a hormone dependent disease, whose pathogenesis remains unclear.

Ovarian cancer is, in the Western world, the most common cause of death among gynecological cancers. Because of their anatomical position, ovarian cancer causes few symptoms before it reaches a large size, or before it dispersed, charging heavily the prognosis of patients.

RCAS1 protein is a tumor antigen, which is found in many different human malignancies. It has been recognized as a prognostic factor in 15 different types of human cancers and has been associated with increased aggressiveness and poor prognosis. Its action is mediated through the modification of immune function, which enables tumor cells to escape immune surveillance. At the same time, acting as immunomodulatory agent of endometrium, affects the immunoregulatory ability of endometrial cells and their resistance to immune cells. Finally, the expression of RCAS1 protein in ectopic endometrium, confirms the theory of "immunodeficiency" whereby, survival of dispersible endometrial cells in new ectopic sites, is facilitated by the strong suppression of the immune system cytotoxic activity.

The purpose of this thesis is to study the expression of RCAS1 protein in histological specimens of normal endometrium (20), divided equally between the two phases of

the endometrial cycle, ovarian endometriosis specimens (20) and in ovarian adenocarcinoma specimens on the ground of endometriosis (10) and to evaluate the activity of the protein, in the characteristic changes that occur in the microenvironment of the endometrium during the menstrual cycle, and in the pathogenesis of endometriosis and ovarian cancer.

Based on the results of this study, normal endometrium during the secretory phase of the menstrual cycle, marked by double RCAS1 expression (70%) compared with expression in the proliferative phase of the cycle (30%); ovarian endometriosis is characterized by significantly lower RCAS1 expression (45%), compared with expression in normal endometrium during the secretory phase of the cycle, and higher expression compared with expression in the proliferative phase of the cycle; endometrioid ovarian adenocarcinoma, characterized by the higher RCAS1 expression (100%), compared both to the protein expression in normal endometrium during the secretory phase of the cycle, and with expression in samples of ovarian endometriosis. These findings are in agreement with the findings of other international studies, confirming, and on our part, the clinical significance of the RCAS1 expression, both in the immunomodulatory activity of normal endometrium, especially during the secretory phase of the cycle and in the pathogenesis of endometriosis and ovarian adenocarcinoma.

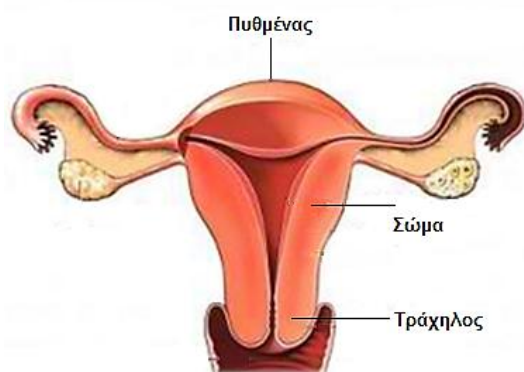
## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

---

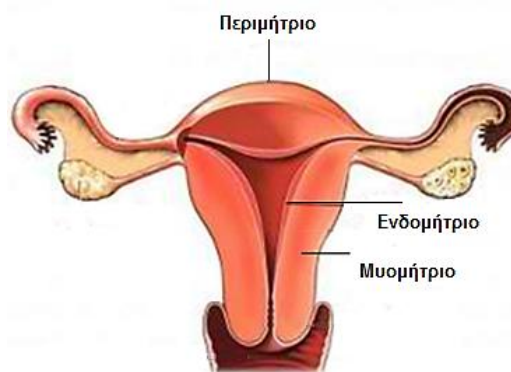
## 1. Ενδομήτριο

### 1.1. Στοιχεία ανατομίας

Η μήτρα είναι ένα κοίλο μυώδες όργανο το οποίο προέρχεται από τη συνένωση των δύο πόρων του Müller και χρησιμεύει για την ανάπτυξη του γονιμοποιηθέντος ωαρίου σε έμβρυο, για τον τοκετό του εμβρύου και για την έμμηνο ρύση. Για τον λόγο αυτό, η μήτρα χαρακτηρίζεται από πλούσια αιμάτωση και ανθεκτικά μυϊκά τοιχώματα. Βρίσκεται μέσα στην ελάσσονα πύελο, ανάμεσα στην ουροδόχο κύστη και στο απευθυσμένο και έχει από κάτω της τον κόλπο με το περίνεο και από πάνω της τις εντερικές έλικες. Το σχήμα της μοιάζει με αχλάδι, αποπεπλατυσμένο από εμπρός προς τα πίσω, η βάση του οποίου στρέφεται προς τα πάνω και εμπρός, εμφανίζοντας δύο επιφάνειες, την πρόσθια και την οπίσθια και δύο πλάγια χείλη, δεξιό και αριστερό, στα οποία προσφύονται οι πλατείς σύνδεσμοι της μήτρας. Το σώμα της μήτρας ποικίλει σε μέγεθος και σχήμα, ανάλογα με την ηλικία, την ορμονολογική κατάσταση και τον αριθμό των τοκετών. Κατά την γέννηση, ο τράχηλος και το σώμα της μήτρας έχουν περίπου το ίδιο μέγεθος· στην ενήλικη γυναίκα, το σώμα της μήτρας έχει αυξηθεί σε μέγεθος φτάνοντας 2 – 3 φορές το μέγεθος του τραχήλου.



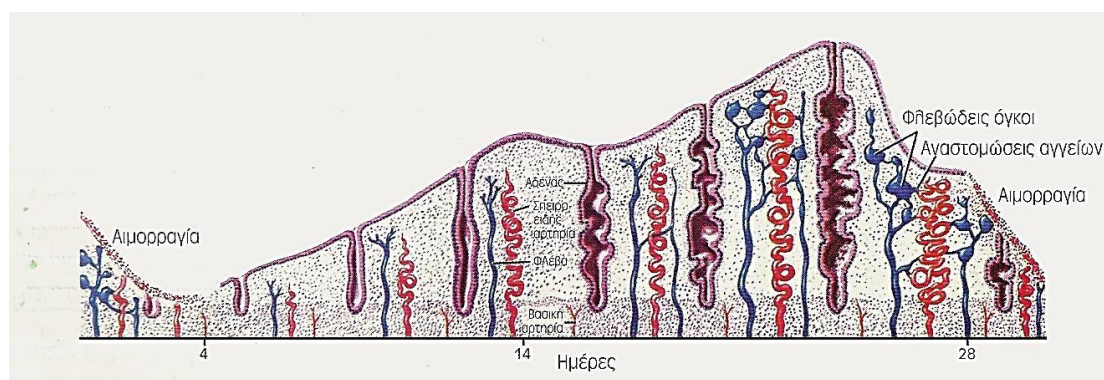
**Σχήμα 1.** Τα μέρη της μήτρας.



**Σχήμα 2.** Τα τοιχώματα της μήτρας.

Στη μήτρα διακρίνουμε από πάνω προς τα κάτω τρία μέρη: τον πυθμένα, το σώμα και τον τράχηλο ή αυχένα (Σχήμα 1). Σαν όριο ανάμεσα στον πυθμένα και το σώμα χρησιμεύει η μεσοσαλπγγική γραμμή, μια φανταστική γραμμή που ενώνει τους δύο ωαγωγούς, ενώ μεταξύ του σώματος και του τραχήλου, παρεμβάλλεται μια στενότερη ζώνη της μήτρας, ο ισθμός. Το τοίχωμα της μήτρας αποτελείται από τρεις χιτώνες, οι οποίοι από έξω προς τα μέσα είναι, ο ορογόνος (ή περιμήτριο), ο μυϊκός (ή μυομήτριο) και ο βλεννογονικός χιτώνας (ή ενδομήτριο). Το ενδομήτριο, ή βλεννογονικός χιτώνας, αποτελεί ένα από τα τρία στρώματα-χιτώνες του τοιχώματος της μήτρας (Σχήμα 2)<sup>[1]</sup>. Αφορίζει την ενδομητρική κοιλότητα, η οποία έχει τριγωνικό σχήμα και

αντιπροσωπεύει την επιφάνεια του βλεννογόνου του σώματος της μήτρας. Προς τα άνω, συνεχίζεται με τον βλεννογόνο που καλύπτει τους ωαγωγούς και προς τα κάτω, με το βλεννογόνο που υπαλείφει τον τράχηλο της μήτρας. Βρίσκεται ακριβώς πάνω στο μυϊκό χιτώνα της μήτρας, χωρίς να παρεμβάλλεται υποβλεννογόνιος χιτώνας. Μέχρι το έξω τραχηλικό στόμιο, το ενδομήτριο αποτελείται από κυλινδρικό μονόστιβο επιθήλιο, πέρα από το οποίο μεταπίπτει στο επιθήλιο του κολεού, δηλαδή σε πολύστιβο πλακώδες. Ειδικότερα, ο βλεννογόνος του σώματος της μήτρας, εμφανίζει μονόστιβο κροσσωτό επιθήλιο και χόριο πλούσιο σε τριχοειδή αιμοφόρα και λεμφοφόρα αγγεία και άφθονα συνδετικά κύτταρα, τα οποία μεγαλώνουν κατά το προαιμορροϊκό στάδιο και περιέχουν μεγάλες ποσότητες γλυκογόνου. Ο αδένες είναι σωληνοειδείς και τα πυθμενικά τους τμήματα εισέχουν μέσα στο μυομήτριο. Εκκρίνουν αλκαλική βλέννα και γλυκογόνο, ενώ από τα πυθμενικά τους τμήματα γίνεται η ανάπλαση του βλεννογόνου της μήτρας που αποπίπτει σε κάθε έμμηνο ρύση, ή τοκετό. Ειδικότερα, υπό την επίδραση των στεροειδών ορμονών της ωοθήκης, το ενδομήτριο και οι αδένες του αυξάνονται σε μέγεθος διαφοροποιούμενοι σε δύο ζώνες, την επιφανειακή ή λειτουργική και την εν τω βάθει ή βασική. Εφόσον δεν επιτευχθεί κύηση, παράλληλα με τις ορμονικές μεταβολές του καταμήνιου κύκλου, το ενδομήτριο αποπίπτει προοδευτικά και η απόπτωση αυτή εκδηλούμενη με τη μορφή της αιμόρροιας από την μήτρα, αποτελεί την έμμηνο ρύση ή περίοδο (Σχήμα 3). Ο βλεννογόνος του τραχήλου της μήτρας είναι λεπτότερος εκείνου του σώματος και αποτελείται από μονόστιβο ή δίστιχο κροσσωτό επιθήλιο, χόριο και αδένες. Ενίοτε, ο εκφορητικός τους πόρος αποφράσσεται, οπότε ο αδένας μετατρέπεται σε κύστη γεμάτη από βλέννα (τα επονομαζόμενα *ωάρια* ή *θυλάκια του Naboth*). Ο βλεννογόνος του ενδοτραχήλου εμφανίζει κατά την πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια της τραχηλικής κοιλότητας πτυχές που ονομάζονται φοινικοειδείς πτυχές. Αντίστοιχα με το έξω στόμιο της μήτρας το κροσσωτό επιθήλιο μεταπίπτει σε πολύστιβο πλακώδες, το οποίο και αποτελεί το επιθήλιο του κολεού. Το όριο κατά το οποίο τα δύο επιθήλια συναντιούνται – το *κυλινδροπλακώδες όριο* – δεν έχει σταθερή θέση, εξαρτάται δε από την ορμονική διέγερση. Η δυναμική αυτή αντιπαράταξη των δύο επιθηλίων αποτελεί τη ζώνη μεταπτώσεως, η οποία είναι πιο ευάλωτη στην ανάπτυξη πλακώδους νεοπλασίας.



**Σχήμα 3.** Το ενδομήτριο και οι αδένες του.

## 1.2. Στοιχεία εμβρυολογίας

Το ουροποιητικό και το γεννητικό σύστημα του θήλεος έρχονται σε στενή συνάφεια μεταξύ τους, όχι μόνο ανατομικά, αλλά και εμβρυολογικά. Και τα δύο προέρχονται κυρίως από το αρχέγονο μεσόδεσμα και ενδόδεσμα, με σημαντική την επαγωγική επίδραση του εμβρυϊκού ουροποιητικού συστήματος, στο αναπτυσσόμενο γεννητικό σύστημα. Ως συνέπεια, περίπου το 10% των βρεφών γεννιούνται με κάποια ανωμαλία του ουρογεννητικού συστήματος, με τις ανωμαλίες του ενός, να αντανακλώνται συχνά σε ανωμαλίες του άλλου συστήματος.

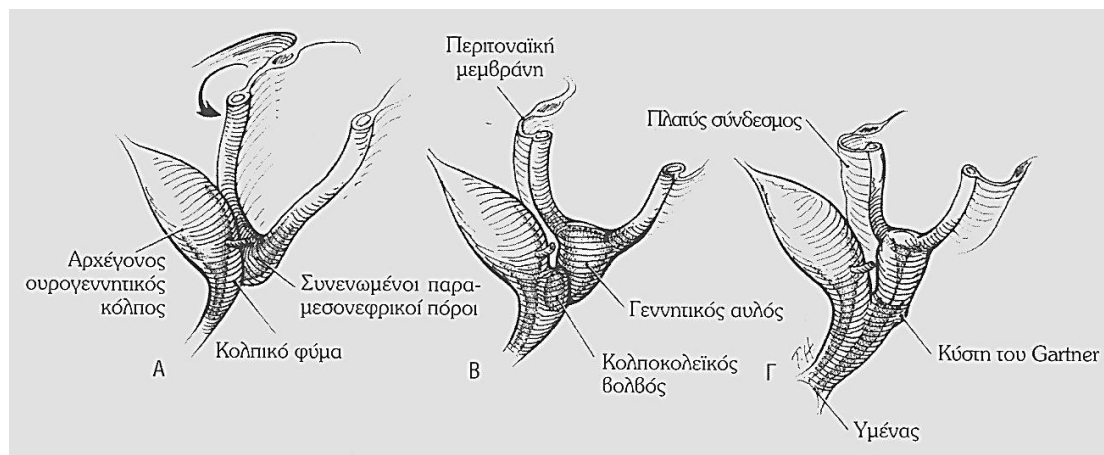
Αν και το φύλο καθορίζεται γενετικά κατά την γονιμοποίηση, το αρχέγονο γεννητικό σύστημα δεν κάνει διάκριση μεταξύ των δύο φύλων. Αυτό είναι γνωστό ως «αδιαφοροποίητο στάδιο» της γεννητικής ανάπτυξης, κατά την διάρκεια του οποίου τα αρρενα και θήλεα έμβρυα έχουν γονάδες με προεξάρχουσες φλοιώδεις και μυελώδεις μοίρες, διπλές ομάδες γεννητικών πόρων και εξωτερικά γεννητικά όργανα που φαίνονται όμοια. Ειδικότερα, μέχρι τα τέλη της 6<sup>ης</sup> εβδομάδας της κύησης, η ανάπτυξη της αρχέγονης γεννητικής οδού, είναι κοινή και για τα δύο φύλα. Η γεννητική οδός σε αυτό το στάδιο της ανάπτυξης, αποτελείται από δύο ζεύγη γεννητικών πόρων, τους μεσονεφρικούς (*πόροι του Wolf*) και τους παραμεσονεφρικούς (*πόροι του Muller*). Στο κεφαλικό άκρο των μεσονεφρικών πόρων, αναπτύσσεται η αρχέγονη γονάδα. Τα δύο ζεύγη των γεννητικών πόρων, καταλήγουν στον ουρογεννητικό κόλπο, ο οποίος εκβάλλει στο γεννητικό φύμα, το οποίο, μαζί με τις γεννητικές πτυχές και τα γεννητικά ογκώματα, θα σχηματίσουν τα εξωτερικά γεννητικά όργανα.

Τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα μεταναστεύουν από τον λεκιθικό σάκο διαμέσου του μεσεντερίου του παχέος εντέρου του εμβρύου προς το μεσέγχυμα του οπισθίου τοιχώματος του σώματος, περίπου στο επίπεδο του δέκατου θωρακικού σπονδύλου, όπου βρίσκεται και η αρχική θέση της μελλοντικής ωοθήκης. Μόλις τα γεννητικά κύτταρα φτάσουν σε αυτή την περιοχή, προκαλούν πολλαπλασιασμό των κυττάρων του παρακείμενου μεσόνεφρου και του επιθηλίου της σπλαχνικής κοιλότητας του εμβρύου, σχηματίζοντας, εσωτερικά του μεσόνεφρου, ένα ζεύγος γεννητικών ταινιών. Η ανάπτυξη των γονάδων εξαρτάται απολύτως από τον πολλαπλασιασμό αυτόν, μιας και οδηγεί στον σχηματισμό ένας αθροίσματος κυττάρων με υποστηρικτικό ρόλο (*τις αρχέγονες γεννητικές δοκίδες*), τα οποία επενδύουν τα γεννητικά κύτταρα και χωρίς αυτά, οι γονάδες γρήγορα θα εκφυλιζόντουσαν.

Οι παραμεσονεφρικοί πόροι ή πόροι του Muller, σχηματίζονται κατόπιν σε πλάγια θέση ως προς τους μεσονεφρικούς πόρους, αναπτύσσονται αρχικώς κεφαλοουριαία και έπειτα προς τα έσω, για να συνενωθούν κατά το μέσον. Έρχονται σε επαφή με τον ουρογεννητικό κόλπο στην περιοχή της οπίσθιας ουρήθρας, σε μια ελαφρά διόγκωση, γνωστή ως κολπικό φύμα. Στη συνέχεια, η φυλετική ανάπτυξη ελέγχεται από την παρουσία ή την απουσία του παράγοντα ανάπτυξης των όρχεων, που κωδικοποιείται στο χρωμόσωμα Y και επεξεργάζεται από τα σωματικά κύτταρα της γεννητικής ταινίας. Ο παράγοντας ανάπτυξης των όρχεων έχει ως αποτέλεσμα, την εκφύλιση της

φλοιώδους μοίρας των γονάδων και την διαφοροποίηση της μυελώδους σε κύτταρα του Sertoli. Τα κύτταρα του Sertoli εκκρίνουν μια γλυκοπρωτεΐνη, γνωστή ως αντιμυλλεριανή ορμόνη (*anti-mullerian hormone, AMH*), η οποία στο αρσενικό έμβρυο προκαλεί υποστροφή του συστήματος των παραμεσονεφρικών πόρων, και πιθανότατα αποτελεί το σήμα για την διαφοροποίηση των κυττάρων του Leydig από το περιβάλλον μεσέγχυμα. Τα κύτταρα του Leydig παράγουν τεστοστερόνη και, με την επίδραση του μετατρεπτικού ενζύμου 5-αναγωγή, διϋδροτεστοστερόνη. Η τεστοστερόνη είναι υπεύθυνη για την εξέλιξη του συστήματος των μεσονεφρικών πόρων σε σπερματικούς πόρους, επιδιδυμίδα, εκσπερματικούς πόρους και σπερματοδόχο κύστη, ενώ κατά την εφηβεία, οδηγεί σε σπερματογένεση και σε αλλαγές των κύριων και δευτερευόντων σεξουαλικών χαρακτηριστικών. Η διϋδροτεστοστερόνη έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη, των ανδρικών εξωτερικών γεννητικών οργάνων, του προστάτη, καθώς και των βολβοουρηθραίων αδένων. Σε απουσία του παράγοντα ανάπτυξης των όρχεων, η μυελώδης μοίρα των γονάδων υποστρέφει και οι φλοιώδεις γεννητικές δοκίδες, διασπώνται σε απομονωμένα αθροίσματα κυττάρων, τα αρχέγονα ωοθυλάκια. Τα γεννητικά κύτταρα διαφοροποιούνται σε ωογόνια και εισέρχονται στην πρώτη μειωτική διαίρεση ως πρωτογενή ωοκύτταρα, όπου και παραμένουν έτσι μέχρι την εφηβεία. Σε απουσία της αντιμυλλεριανής ορμόνης, το σύστημα των μεσονεφρικών πόρων εκφυλίζεται, παρόλο που στο ένα τέταρτο των ενηλίκων γυναικών μπορεί να βρεθούν υπολείμματα του στο μεσωθήκιο (*επωοθήκιο, παρωοθήκιο*), ή κατά μήκος του πλάγιου τοιχώματος της μήτρας, ή του κόλπου (*κύστη του Gartner*)<sup>[2]</sup>.

Ακολουθεί η ανάπτυξη του συστήματος των παραμεσονεφρικών πόρων. Η κατώτερη, συνενωμένη τους μοίρα σχηματίζει το μητροκολπικό, ή γεννητικό σωλήνα (3<sup>ος</sup>-5<sup>ος</sup> μήνας), από τον οποίο θα προκύψει αργότερα το επιθήλιο και οι αδένες της μήτρας και του ανώτερου κόλπου. Αρχικά, κατά τη συνένωση των μέσων τοιχωμάτων των παραμεσονεφρικών πόρων, δημιουργείται στο κέντρο του μητροκολπικού σωλήνα ένα διάφραγμα, το μητριάιο διάφραγμα. Η πλήρης ανάπτυξη της μήτρας σε μία μονήρη κοιλότητα, επιτελείται από την 13<sup>η</sup> έως τη 20<sup>η</sup> εβδομάδα και εξαρτάται από την εκφύλιση του μητριάιου διαφράγματος του μητροκολπικού σωλήνα. Αποτυχία επαναρρόφησης του μητριάιου διαφράγματος, οδηγεί στην ανάπτυξη διαφόρων ανατομικών ανωμαλιών, τόσο της μήτρας, όσο και του κόλπου. Καθώς οι παραμεσονεφρικοί πόροι συμπλησιάζουν προς τη μέση γραμμή προκειμένου να συνενωθούν, έλκονται μακριά από το οπίσθιο τοίχωμα του σώματος, ενώ παράλληλα, οι περιτοναϊκές στοιβάδες μεταφέρονται μαζί με τις ουρογεννητικές ακρολοφίες στο επίπεδο της μέσης γραμμής, όπου με τη συνένωσή τους, σχηματίζεται μια πλατιά εγκάρσια πτυχή του μεσεντερίου, γνωστή ως πλατύς σύνδεσμος της μήτρας. Η πτυχή αυτή του περιτοναίου, διαιρεί την πυελική κοιλότητα σε δύο κοιλώματα, το ευθυμητρικό και το ευθυκυστικό (*Σχήμα 4*).



**Σχήμα 4.** Η εμβρυολογική ανάπτυξη του γεννητικού συστήματος του θήλεος: ο σχηματισμός της μήτρας και του κόλπου.

Περίπου τη 19<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης, το σπλαγχνικό μεσέγχυμα διαφοροποιείται σε κύτταρα του στρώματος του ενδομητρίου και σε μυομήτριο, ενώ το περιτοναϊκό κάλυμμα, αποτελεί τον ορογόνο της μήτρας. Κατά την γέννηση, το ενδομήτριο επενδύεται από χαμηλό κυλινδρικό ή κυβοειδές επιθήλιο. Τα μη συνενωμένα κεφαλικά τμήματα των παραμεσонеφρικών πόρων σχηματίζουν τους ωαγωγούς, ενώ τα χροανοειδή άνω στόμιά τους, σχηματίζουν τους κώδωνες των ωαγωγών. Με την κάθοδο της ωοθήκης, οι ωαγωγοί τοποθετούνται σε εγκάρσια θέση.

### 1.3. Στοιχεία φυσιολογίας

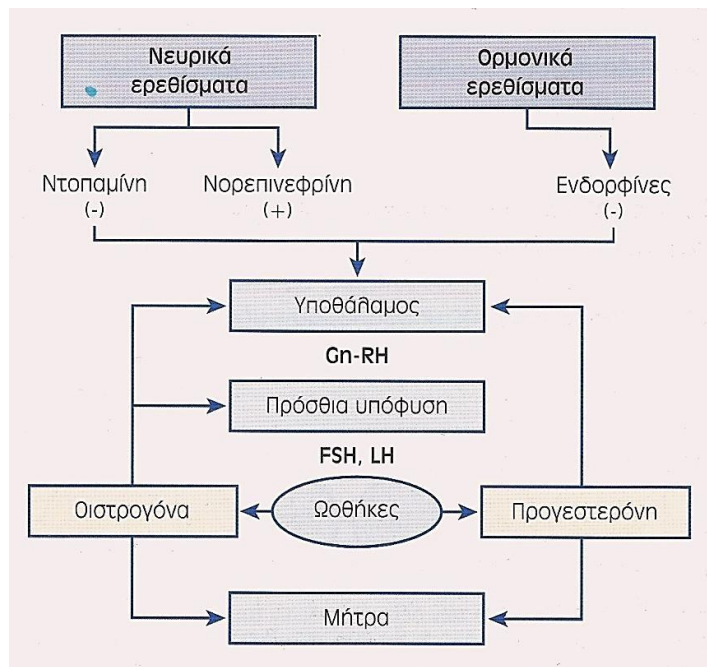
Από την ήβη μέχρι την εμμηνόπαυση, το ενδομήτριο υφίσταται κυκλικές ορμονικές μεταβολές υπό την επίδραση των παραγόμενων ωοθηκικών ορμονών. Οι μεταβολές αυτές συνθέτουν τον εμμηνορρυσιακό κύκλο, τελικό αποτέλεσμα του οποίου είναι η *έμμηνος ρύση*, η οποία συνίσταται στην πτώση του πεπαχυσμένου ενδομητρίου <sup>[3]</sup>.

Κάθε εμμηνορρυσιακός κύκλος, αντιπροσωπεύει μια σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ υποθαλάμου, ωοθηκών και ενδομητρίου. Οι κυκλικές μεταβολές των γοναδοτροπινών και των στεροειδών ορμονών, έχουν σαν αποτέλεσμα την ωρίμανση του ωοθυλακίου, την ωοθυλακιορρηξία και την ωχρινοποίηση. Αντίστοιχες μεταβολές συμβαίνουν στο ενδομήτριο, επιτρέποντας την επιτυχή εμφύτευση του αναπτυσσόμενου εμβρύου <sup>[4]</sup>.

#### 1.3.1. Υποθαλαμο-υποφυσιακός άξονας

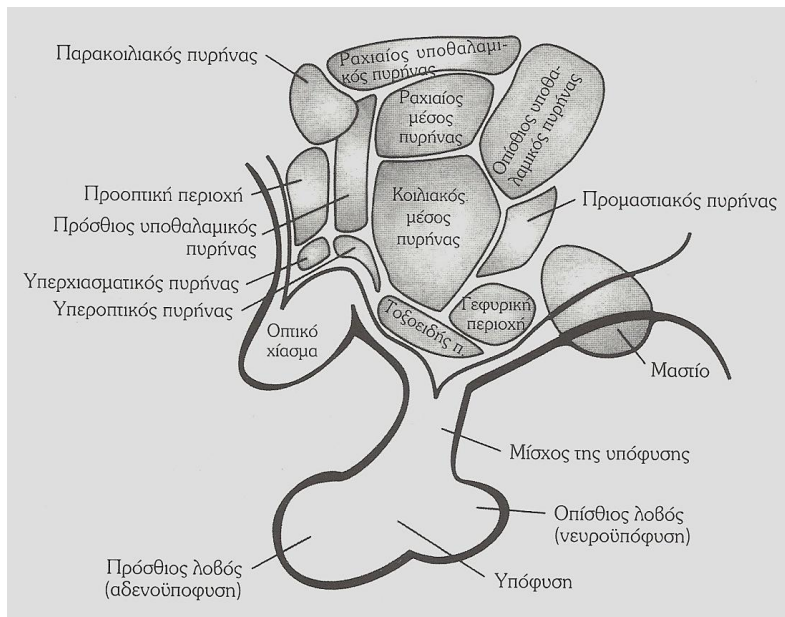
Ο υποθάλαμος είναι ένα μικρό όργανο του νευρικού συστήματος, εντοπιζόμενο στην βάση του εγκεφάλου, πάνω από το οπτικό χίασμα και κάτω από την τρίτη κοιλία. Συνδέεται άμεσα με την υπόφυση και ρυθμίζει τις περισσότερες από τις εκκρίσεις της. Μεταξύ των κύριων εκκριτικών παραγόντων του υποθαλάμου, είναι η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (*Gonadotropin-Releasing Hormone, GnRH*), η οποία

ελέγχει την έκκριση της ωχρινοτρόπου (*Luteinizing Hormone, LH*) και της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (*Follicle-Stimulating Hormone, FSH*), από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης (Σχήμα 5) <sup>[3]</sup>.



**Σχήμα 5.** Άξονας υποθαλάμου – υπόφυσης – ωοθηκών.

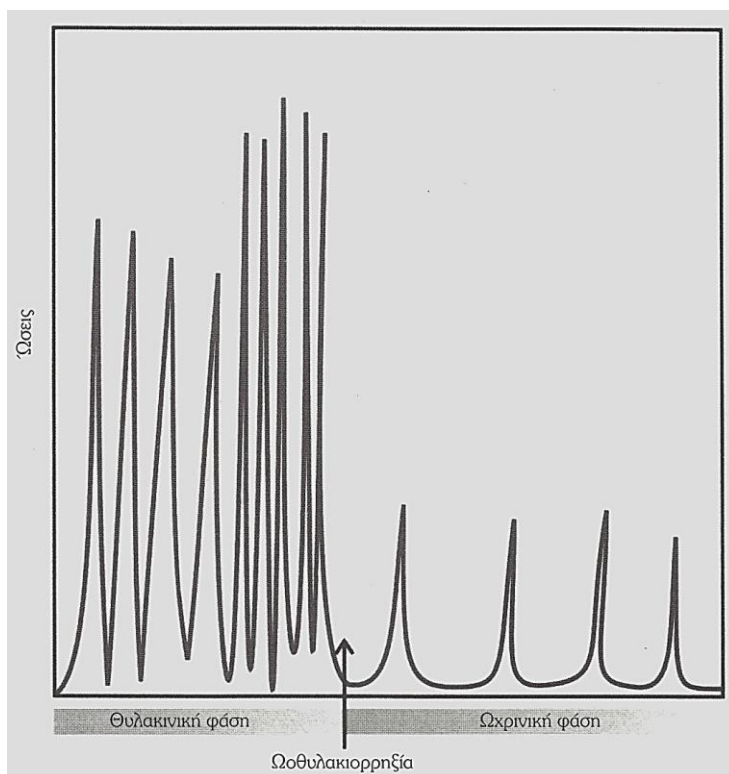
Η GnRH αποτελεί τον παράγοντα ελέγχου της έκκρισης των γοναδοτροπινών. Είναι ένα δεκαπεπτίδιο που παράγεται από νευρώνες των οποίων τα κυτταρικά σώματα βρίσκονται κυρίως στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου (Σχήμα 6, 7). Η GnRH διαφέρει από τις υπόλοιπες εκκριτικές ορμόνες του υποθαλάμου, τόσο στην ιδιότητά της να ρυθμίζει ταυτόχρονα την έκκριση δύο ορμονών (*FSH* και *LH*), όσο και στο γεγονός ότι, για να είναι αποτελεσματική, πρέπει να εκκρίνεται κατά ώσεις, επηρεάζοντας αντίστοιχα και την έκκριση των δύο γοναδοτροπινών <sup>[5]</sup>. Η συνεχής, κατά ώσεις έκκριση της GnRH είναι απαραίτητη, λόγω του εξαιρετικά μικρού χρόνου ημίσειας ζωής (2-4 min), ως αποτέλεσμα της ταχείας πρωτεολυτικής διάσπασής της. Κατά την διάρκεια του καταμήνιου κύκλου, η κατά ώσεις έκκριση της GnRH ποικίλλει και ως προς την συχνότητα και ως προς την ποσότητα, εβρισκόμενη συνεχώς υπό αυστηρή ρύθμιση (Σχήμα 8). Ειδικότερα, η ωοθυλακική (ή παραγωγική) φάση, χαρακτηρίζεται από συχνές ώσεις έκκρισης της GnRH, μικρού πλάτους. Στο τέλος της παραγωγικής φάσης, αυξάνεται και η συχνότητα και το πλάτος των ώσεων. Αντίθετα, κατά την διάρκεια της ωχρινικής (ή εκκριτικής) φάσης, επιμηκύνεται προοδευτικά ο χρόνος μεταξύ των ώσεων και μειώνεται το πλάτος τους. Οι διακυμάνσεις αυτές στην έκκριση της GnRH, είναι άμεσα υπεύθυνες για αντίστοιχες μεταβολές στην έκκριση των γοναδοτροπινών από την υπόφυση, επηρεάζοντας εν τέλει τις κυκλικές μεταβολές που συμβαίνουν στο ενδομήτριο, στα πλαίσια του εμμηνορρυσιακού κύκλου <sup>[5]</sup>.



**Σχήμα 6.** Τα κυτταρικά σώματα των νευρών στον υποθάλαμο.



**Σχήμα 7.** Η δομή του δεκαπεπτιδίου της GnRH.



**Σχήμα 8.** Η κατά ώσεις έκκριση της GnRH στην διάρκεια του καταμήνιου κύκλου.

Η υπόφυση βρίσκεται πίσω από τον υποθάλαμο στη βάση του εγκεφάλου, εντός μιας οστέινης κοιλότητας – *τουρκικό εφίππιο* – και διαχωρίζεται από την κρανιακή κοιλότητα με μια πάχυνση της σκληράς μήνιγγας – *διάφραγμα του εφίππιου*. Διαιρείται σε τρεις περιοχές, ή λοβούς: τον πρόσθιο, το μέσο και τον οπίσθιο. Ο πρόσθιος λοβός της υπόφυσης – *αδενοϋπόφυση* – διαφέρει εμβρυολογικά και δομικά κατά πολύ του οπισθίου λοβού – *νευροϋπόφυση*. Ο οπίσθιος λοβός, μπορεί να ιδωθεί ως μια άμεση, φυσιολογική προέκταση του υποθαλάμου, με τον οποίο συνδέεται μέσω του – *δίκην δακτύλου* – μίσχου της υπόφυσης. Ο υποθάλαμος αποτελεί την πηγή παραγωγής όλων των ορμονών του οπισθίου λοβού της υπόφυσης <sup>[6]</sup>.

Ο πρόσθιος λοβός της υπόφυσης, είναι υπεύθυνος για την έκκριση των κύριων παραγόντων έκλυσης των ορμονών (ή *εκλυτικών ορμονών*). Τα ειδικά εκκριτικά κύτταρα του προσθίου λοβού, παράγουν έξι πρωτεϊνικές ορμόνες: την θυλακιοτροπίνη (FSH), την ωχρινοτροπίνη (LH), την θυρεοτροπίνη (TSH), την προλακτίνη (PRL), την αυξητική ορμόνη (GH) και τη φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH). Οι γοναδοτροπίνες FSH και LH παράγονται και αποθηκεύονται στα γοναδοτρόπα κύτταρα του προσθίου λοβού και είναι υπεύθυνες για την διέγερση των ωοθυλακίων της ωοθήκης. Δομικά, υπάρχει μεγάλη ομοιότητα μεταξύ των δύο ορμονών, FSH και LH. Είναι και οι δύο γλυκοπρωτεΐνες με ταυτόσημες α-υπομονάδες, διαφοροποιούμενες μόνο στην δομή των β-υπομονάδων τους, οι οποίες τους προσδίδουν ειδικότητα ως προς τον υποδοχέα <sup>[7]</sup>. Έτσι, η σύνθεση των β-υπομονάδων είναι το ρυθμιστικό βήμα στην βιοσύνθεση των γοναδοτροπινών.

### 1.3.2. Φυσιολογία της εμμήνου ρύσεως

Χαρακτηριστικά του φυσιολογικού έμμηνου κύκλου αποτελούν, η τακτική, κυκλική ορμονική παραγωγή και ο πολλαπλασιασμός του ενδομητρικού βλεννογόνου, στα πλαίσια της προετοιμασίας για την εμφύτευση του εμβρύου. Διαταραχές του έμμηνου κύκλου και κατά συνέπεια της φυσιολογίας της εμμήνου ρύσεως, είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως στειρότητα, καθ' εξιν αποβολές και κακοήθειες <sup>[3]</sup>. Οι διαταραχές της εμμηνορρυσίας είναι ένας από τους σημαντικότερους λόγους για τους οποίους ζητείται συχνά ιατρική βοήθεια (*Πίνακας 1*).

**Πίνακας 1.** Ορισμοί ανωμαλιών του εμμηνορρυσιακού κύκλου.

|                                                                       |                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Ολιγομηνόρροια:</i>                                                | Επεισόδια αιμορραγίας σε ακανόνιστα χρονικά διαστήματα (35 ημερών - 6 μηνών)                           |
| <i>Πολυμηνόρροια (ή συχνομηνόρροια):</i>                              | Συχνά επεισόδια αιμορραγιών σε διαστήματα $\leq 21$ ημερών                                             |
| <i>Μηνορραγία:</i>                                                    | Τακτικά επεισόδια αιμορραγιών με υπερβολική διάρκεια ( $> 5$ ημερών) & ποσότητα αίματος ( $> 80$ ml)   |
| <i>Μητρορραγία:</i>                                                   | Αιμορραγία σε ακανόνιστα χρονικά διαστήματα                                                            |
| <i>Μηνομητρορραγία:</i>                                               | Υπερβολική, παρατεταμένη αιμορραγία που εμφανίζεται σε ακανόνιστα – αλλά συχνά – χρονικά διαστήματα    |
| <i>Υπομηνόρροια:</i>                                                  | Αιμορραγία μειωμένης ποσότητας σε τακτά χρονικά διαστήματα                                             |
| <i>Αιμορραγία μεταξύ δύο έμμηνων κύκλων (αιμορραγία εκ διαφυγής):</i> | Αιμορραγία (συνήθως όχι υπερβολικής ποσότητας) που συμβαίνει ανάμεσα σε φυσιολογικούς έμμηνους κύκλους |

### 1.3.2.1. Φυσιολογικός έμμηνος κύκλος

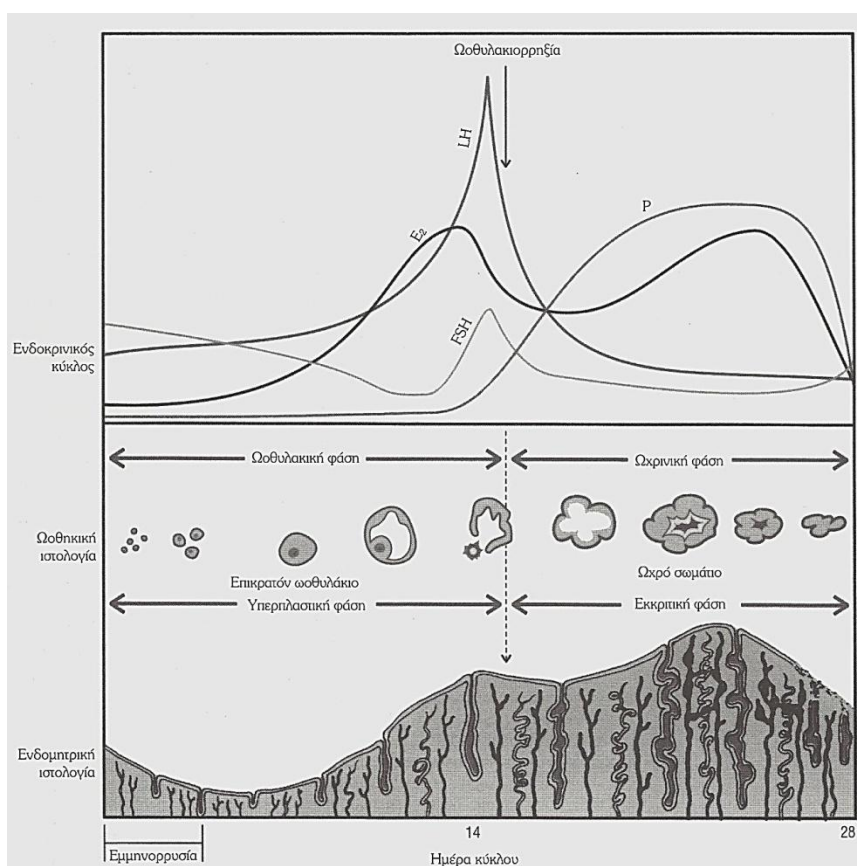
Με βάση το υπό εξέταση όργανο, ο φυσιολογικός έμμηνος κύκλος μπορεί να διαιρεθεί σε δύο μέρη: τον ωοθηκικό και τον ενδομητρικό κύκλο. Ο ωοθηκικός κύκλος διαιρείται με την σειρά του σε ωοθυλακική (ή οιστρογονική) φάση και ωχρινική (ή εκκριτική) φάση, ενώ ο ενδομητρικός κύκλος διαιρείται αντίστοιχα σε υπερπλαστική και εκκριτική φάση (Σχήμα 9).

Οι φάσεις του ωοθηκικού κύκλου, περιγράφονται ως εξής:

1. *Ωοθυλακική, ή οιστρογονική φάση.* Κατά την διάρκεια της φάσης αυτής, προωθείται, μέσω ορμονικής παλίνδρομης ρύθμισης, η οργανωμένη ανάπτυξη ενός απλού, επικρατούντος ωοθυλακίου, με σκοπό να είναι ώριμο και έτοιμο για την ωοθυλακιορρηξία κατά το μέσο του κύκλου. Η μέση διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης κυμαίνεται από 10 – 14 ημέρες, ενώ τυχόν διακυμάνσεις της διάρκειάς της, ευθύνονται κατά κύριο λόγο για τις διακυμάνσεις της συνολικής διάρκειας του καταμήνιου κύκλου <sup>[8]</sup>.
2. *Ωχρινική ή εκκριτική φάση.* Περιλαμβάνει το διάστημα από την ωοθυλακιορρηξία, έως την έναρξη της εμμηνορρυσίας, με μέση διάρκεια τις 14 ημέρες <sup>[8]</sup>. Μετά την ωοθυλακιορρηξία, το απομένον περίβλημα του ωοθυλακίου, μετατρέπεται στον κύριο ρυθμιστή της ωχρινικής φάσης, το ωχρό σωμάτιο. Τα μεμβρανώδη κοκκιώδη κύτταρα που παραμένουν στο ωοθυλάκιο, αρχίζουν να προσλαμβάνουν λιπίδια και το χαρακτηριστικό κίτρινο χρώμα της ώχρας, στο οποίο το ωχρό σωμάτιο οφείλει το όνομά του. Τα κύτταρα αυτά, ως ενεργά εκκριτικά στοιχεία, παράγουν κυρίως προγεστερόνη, η οποία υποστηρίζει το ενδομήτριο κατά την διάρκεια της ωχρινικής φάσης. Συμπληρωματικά, παράγουν σε σημαντικές ποσότητες, οιστρογόνα και ανασταλτίνη. Σε αντίθεση με το αναπτυσσόμενο ωοθυλάκιο, η βασική μεμβράνη

του ωχρού σωματίου υφίσταται εκφύλιση, ενώ ως απάντηση στην έκκριση διαφόρων παραγόντων, νεόπλαστα αιμοφόρα αγγεία εισβάλλουν στα κοκκιώδη ωχρινικά κύτταρα, επιτρέποντας έτσι την είσοδο μεγάλων ποσοτήτων ωχρινικών ορμονών, στην κυκλοφορία.

(Οι φάσεις του ενδομητρικού κύκλου περιγράφονται παρακάτω στο κεφάλαιο «Κυκλικές μεταβολές του ενδομητρίου», σελ.10.)



**Σχήμα 9.** Ο φυσιολογικός έμμηνος κύκλος. Στον πάνω διάγραμμα απεικονίζονται οι κυκλικές μεταβολές της FSH, LH, οιστραδιόλης (E<sub>2</sub>) και προγεστερόνης (P), σε σχέση με την χρονική στιγμή της ωοθυλακιορρηξίας. Στο κάτω σχήμα συσχετίζονται το επίπεδα των ορμονών, τόσο με τον ωοθητικό κύκλο, κατά την ωοθυλακική και ωχρινική φάση, όσο και με τον ενδομητρικό κύκλο, κατά την υπερπλαστική και εκκριτική φάση.

Ένας φυσιολογικός έμμηνος κύκλος διαρκεί συνήθως από 21 – 35 ημέρες, η εμμηνορροσία διαρκεί από 2 – 6 ημέρες, ενώ η μέση απώλεια αίματος κυμαίνεται από 20 – 60 ml <sup>[9]</sup>. Μελέτες σε ένα μεγάλο αριθμό γυναικών με φυσιολογικό κύκλο, έχουν δείξει ότι, περίπου τα δύο τρίτα των ενηλίκων γυναικών έχουν κύκλους διάρκειας από 21 – 35 ημέρες <sup>[10]</sup>, ενώ τα άκρα της αναπαραγωγικής ζωής (πριν την εμμηναρχή και

περιεμμηνοπαυσιακά), χαρακτηρίζονται από ένα υψηλό ποσοστό ανωορρηκτικών (ή εν γένει ανώμαλων) κύκλων.

### 1.3.2.2. Ορμονικές διακυμάνσεις

Κατά την διάρκεια ενός φυσιολογικού έμμηνου κύκλου, λαμβάνει χώρα ένας αριθμός μεταβολών στις ωοθήκες, τη μήτρα και τα επίπεδα των ορμονών (Σχήμα 9) <sup>[8]</sup>. Ειδικότερα:

1. Κατά την έναρξη κάθε καταμήνιου κύκλου, τα επίπεδα των στεροειδών ορμονών των ωοθηκών είναι χαμηλά· βρίσκονται δε σε αυτά τα χαμηλά επίπεδα, ήδη από το τέλος της ωχρινικής φάσης του προηγούμενου κύκλου.
2. Με την εκφύλιση του ωχρού σωματίου (τέλος ωχρινικής φάσης), αρχίζουν να ανεβαίνουν τα επίπεδα της FSH, ενώ ταυτόχρονα ξεκινά η ανάπτυξη μιας νέας ομάδας ωοθυλακίων. Κατά την ωοθυλακική φάση του κύκλου, τα αναπτυσσόμενα ωοθυλάκια εκκρίνουν διαρκώς αυξανόμενες ποσότητες οιστρογόνων (οιστρογονική φάση), τα οποία αποτελούν το ερέθισμα για την υπερπλασία του ενδομητρίου.
3. Τα αυξανόμενα επίπεδα των οιστρογόνων, προκαλούν αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση στην έκκριση της FSH από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης, η οποία αρχίζει να ελαττώνεται από το μέσο της ωοθυλακικής φάσης. Αντίθετα, η έκκριση των οιστρογόνων διεγείρει την έκκριση της LH καθ' όλη την διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης.
4. Στο τέλος της ωοθυλακικής φάσης και ακριβώς πριν την ωοθυλακιορρηξία, οι επαγόμενοι από την FSH υποδοχείς της LH βρίσκονται επί των κοκκιωδών κυττάρων και με την διέγερση της LH, ρυθμίζουν την έκκριση προγεστερόνης.
5. Μετά από επαρκή οιστρογονική διέγερση (προς το τέλος της ωοθυλακικής φάσης), πυροδοτείται η έκκριση της LH από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης (κύμα αιχμής). Τα αυξημένα ποσά της LH είναι υπεύθυνα για την πρόκληση της ωοθυλακιορρηξίας, η οποία και πραγματοποιείται μετά από 24-36 ώρες. Η επίτευξη ωοθυλακιορρηξίας, προαναγγέλλει την μετάβαση στην ωχρινική φάση του έμμηνου κύκλου.
6. Τα επίπεδα των οιστρογόνων ελαττώνονται κατά την έναρξη της ωχρινικής φάσης ως συνέχεια μιας διαδικασίας που ξεκινά ακριβώς πριν την ωοθυλακιορρηξία και συνεχίζεται μέχρι το μέσο της φάσης αυτής. Από το σημείο αυτό και έπειτα, τα επίπεδα των οιστρογόνων αρχίζουν να ανεβαίνουν ξανά, ως αποτέλεσμα της εκκριτικής δραστηριότητας του ωχρού σωματίου.
7. Τα επίπεδα της προγεστερόνης ανεβαίνουν απότομα μετά την ωοθυλακιορρηξία με τέτοιο τρόπο ώστε, η αύξησή τους, να χρησιμεύει ως μέθοδος επιβεβαίωσης της ωοθυλακιορρηξίας.
8. Τόσο τα επίπεδα των οιστρογόνων, όσο και τα επίπεδα της προγεστερόνης, παραμένουν αυξημένα κατά το χρόνο ζωής του ωχρού σωματίου, ενώ με την

εκφύλισή του ελαττώνονται, προετοιμάζοντας την έλευση του επόμενου έμμηνου κύκλου.

### 1.3.2.3. Κυκλικές μεταβολές του ενδομητρίου

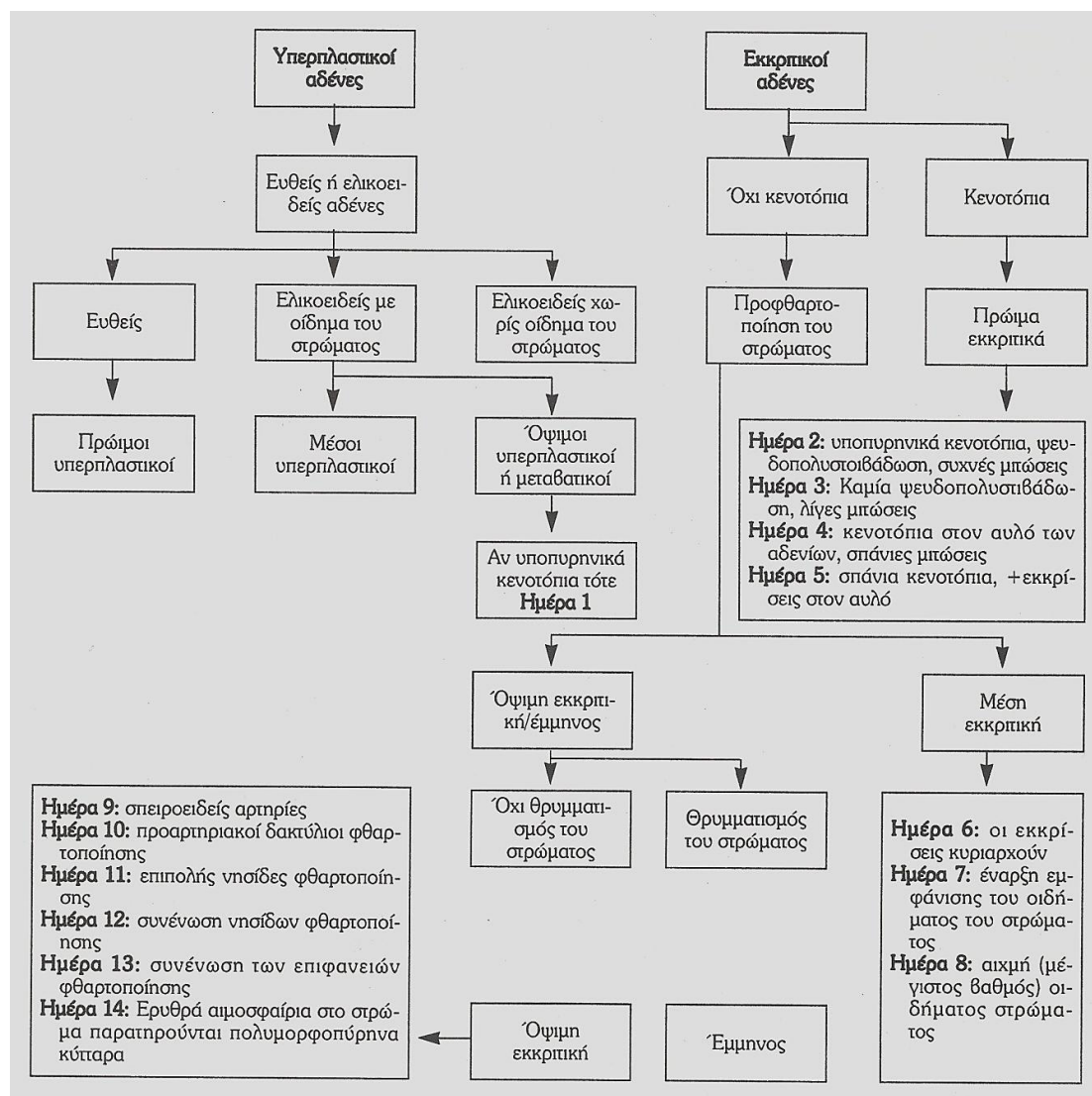
Οι ιστολογικές, κυκλικές μεταβολές που συμβαίνουν στο ενδομήτριο της ενήλικης γυναίκας κατά την διάρκεια του έμμηνου κύκλου, περιγράφηκαν για πρώτη φορά από τους Noyes, Hertig και Rock το 1950 <sup>[11]</sup> (Σχήμα 10). Οι μεταβολές αυτές ακολουθούν μια συγκεκριμένη σειρά, η οποία καθορίζεται από την κυκλική ορμονική παραγωγή των ωοθηκών (Σχήμα 9). Οι ιστολογικές, κυκλικές μεταβολές του ενδομητρίου, γίνονται καλύτερα αντιληπτές σε δύο περιοχές: τους ενδομητρικούς αδένες και το περιβάλλον στρώμα (Σχήμα 11, Εικόνα 1). Τα επιπολής δύο τριτημόρια του ενδομητρίου αποτελούν τη ζώνη πολλαπλασιασμού, η οποία στο τέλος κάθε κύκλου και εφόσον δεν συμβεί γονιμοποίηση του απελευθερωμένου ωαρίου, αποπίπτει. Το τμήμα του ενδομητρίου στο οποίο συμβαίνουν οι κυκλικές μεταβολές καλείται *λειτουργικός φθαρτός* και αποτελείται από μια εν τω βάθει διάμεση ζώνη – *σπογγώδη στιβάδα* – και μια επιπολής συμπαγής ζώνη – *συμπαγή στιβάδα*. Ο *όψιμος ή βασικός φθαρτός* (*decidua basalis*) αποτελεί την βαθύτερη στιβάδα του ενδομητρίου, η οποία δεν υφίσταται σημαντική μηνιαία υπερπλασία και αποτελεί την πηγή αναγέννησης του ενδομητρίου μετά από κάθε έμμηνο ρύση (Εικόνα 2) <sup>[8]</sup>.

Το ενδομήτριο περιλαμβάνει: τα στρωματικά κύτταρα, που αποτελούν τον υποστηρικτικό σκελετό του ενδομητρίου, μια μονή στιβάδα κυλινδρικών επιθηλιακών κυττάρων που καλύπτει όλο το ενδομήτριο και τις αναδιπλώσεις του στρώματος, αγγεία και κύτταρα του ανοσοποιητικού. Οι τεράστιες αναδιπλώσεις του στρώματος που διασχίζουν όλο το μήκος του ενδομητρίου και φτάνουν μέχρι το όριο ενδομητρίου – μυομητρίου, δεν αποτελούν πραγματικούς αδένες. Όλο το μήκος του ενδομητρίου, διαπερνάται από τις σπειροειδείς αρτηρίες και τα τριχοειδή τους. Οι σπειροειδείς αρτηρίες, προέρχονται από τις ακτινωτές αρτηρίες, οι οποίες με την σειρά τους, προέρχονται από τις τοξοειδείς αρτηρίες της μητριαίας αρτηρίας.

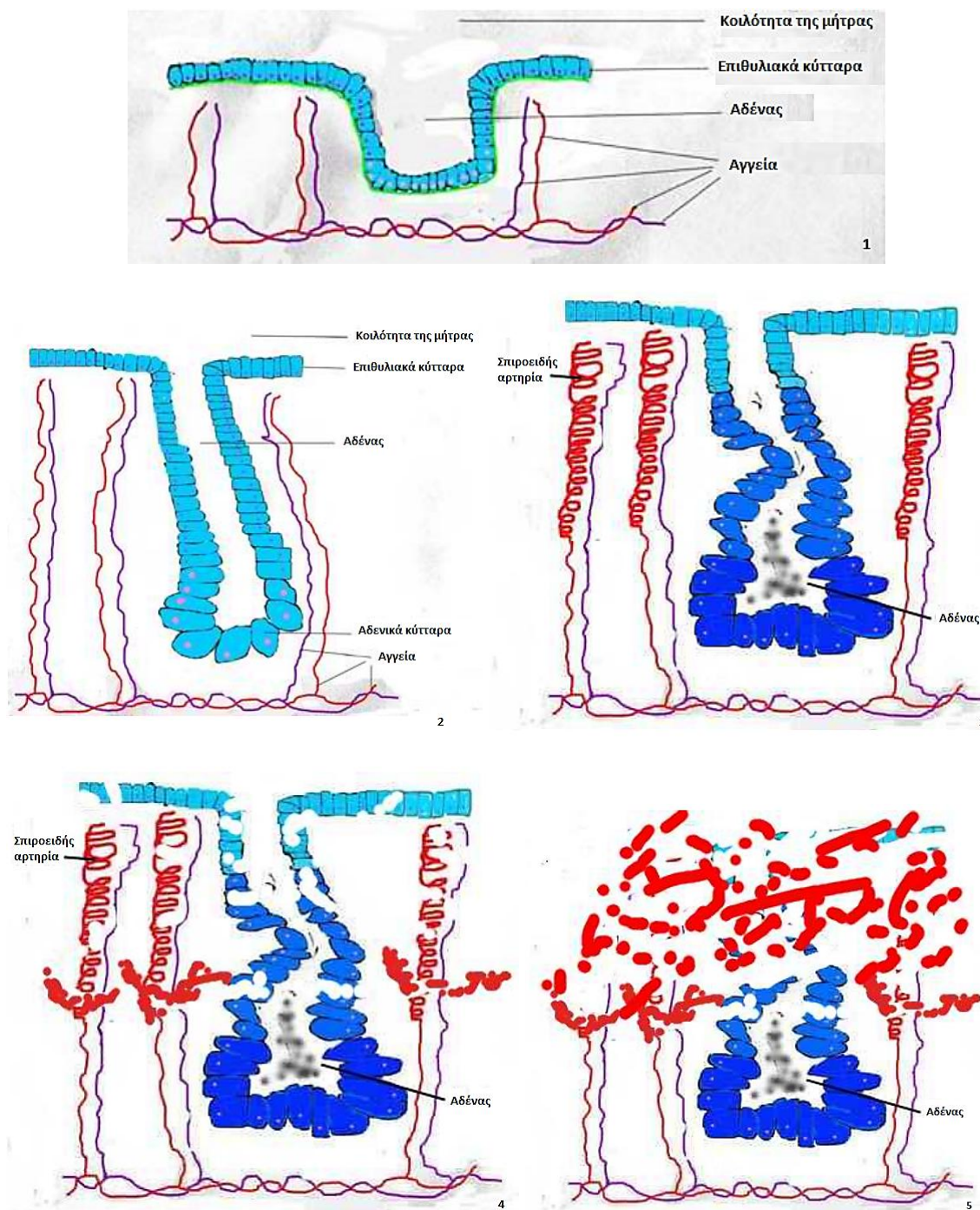
#### 1.3.2.3.1. Υπερπλαστική (ή παραγωγική) φάση

Αξιωματικά, η πρώτη ημέρα της κολπικής αιμορραγίας, αποτελεί την πρώτη ημέρα του κύκλου. Μετά την εμμηνορρυσία, ο βασικός φθαρτός αποτελείται από αρχέγονους αδένες και ελάχιστο πυκνό στρώμα, σε άμεση επαφή με το μυομήτριο (Σχήμα 9). Η υπερπλαστική φάση χαρακτηρίζεται από προοδευτική, μιτωτική αύξηση του λειτουργικού φθαρτού, στα πλαίσια της προετοιμασίας του για την εμφύτευση του εμβρύου, ανταποκρινόμενος στα διαρκώς αυξανόμενα, κυκλοφορούντα επίπεδα των οιστρογόνων <sup>[8]</sup>. Στην αρχή της υπερπλαστικής φάσης, το ενδομήτριο είναι σχετικά λεπτό (*πάχους 1-2mm*). Η κυρίαρχη μεταβολή που παρατηρείται σ' αυτό το χρονικό διάστημα, είναι η εξέλιξη των αρχικά ευθέων, στενών και βραχέων ενδομητρίων αδένων, σε πιο ελικοειδείς δομές, μεγαλύτερου μήκους (Σχήμα 11) <sup>[12]</sup>.

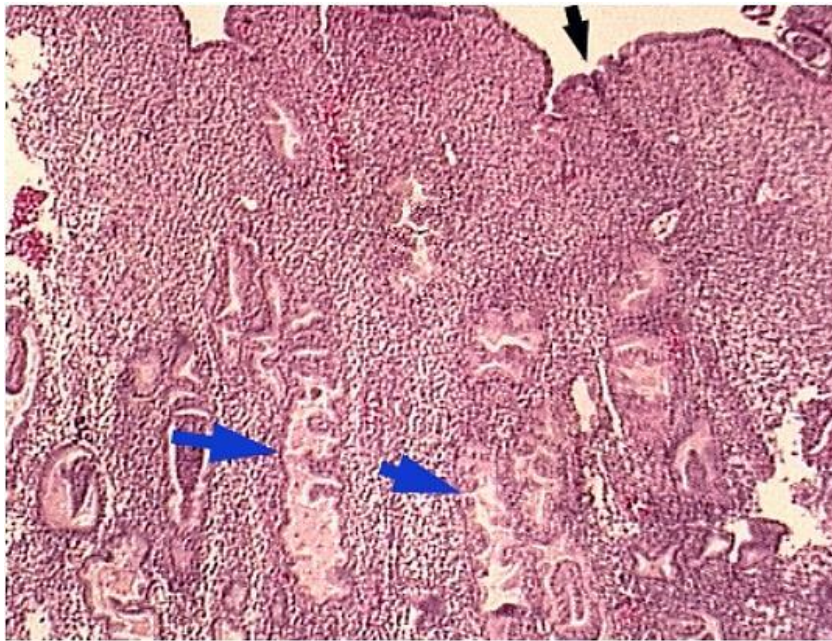
Ιστολογικά, οι υπερπλασσύμενοι αδένες, εμφανίζουν πολλά κύτταρα σε μίτωση, ενώ η μορφολογία του επιθηλίου τους αλλάζει, από χαμηλό κυλινδρικό κατά την πρώιμη παραγωγική περίοδο, σε ψευδοπολύστιβο πριν την ωοθυλακιορρηξία. Το στρώμα, κατά την διάρκεια αυτής της περιόδου, είναι μια στιβάδα πυκνή και συμπαγής, ενώ τα αγγειακά στοιχεία παρατηρούνται σπάνια.



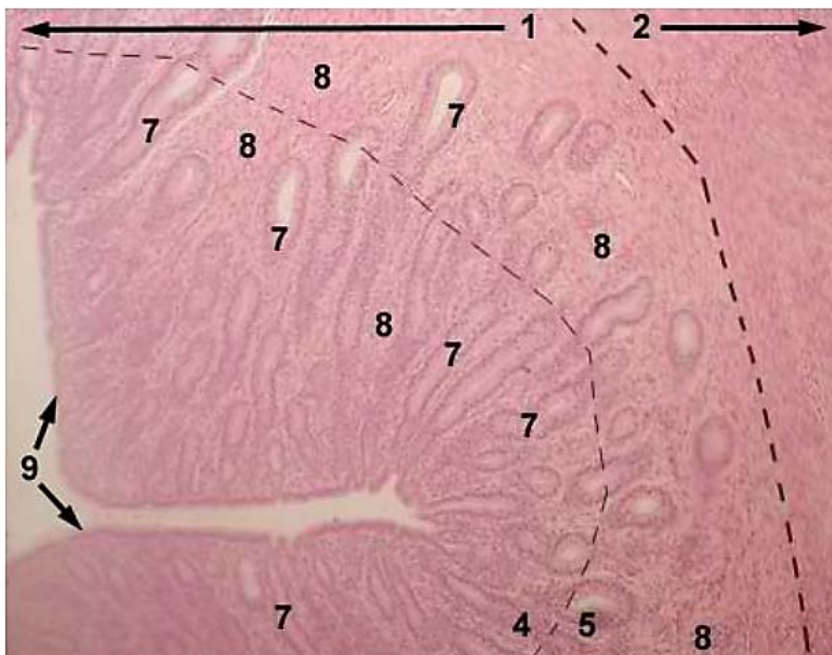
**Σχήμα 10.** Οι ιστολογικές μεταβολές του ενδομητρίου κατά την διάρκεια του έμμηνου κύκλου.



**Σχήμα 11.** Οι ιστολογικές, κυκλικές μεταβολές του ενδομητρίου στη διάρκεια ενός έμμηνου κύκλου, αφορούν κυρίως τους ενδομητρικούς αδένες και το περιβάλλον στρώμα. 1) Αμέσως μετά το τέλος της εμμηνορρυσίας, το ενδομήτριο είναι λεπτό και οι αδένες του αβαθείς, με ευρεία στόμια και πολύ μικρή δραστηριότητα. 2) Υπό την επίδραση των οιστρογόνων και μέχρι τη στιγμή της ωορρηξίας, το ενδομήτριο υπερπλάσσεται. Λίγο πριν την ωορρηξία, οι αδένες του ενδομητρίου έχουν ωριμάσει (είναι βαθύτεροι και τα κύτταρα στη βάση τους έχουν μεταλλαγεί σε αδενικά, με εκκριτική ικανότητα). 3) Υπό την επίδραση της εκκρινόμενης από το ωχρό σώματιο προγεστερόνης, αυξάνεται τόσο η λειτουργικότητα των αδένων του ενδομητρίου, όσο η εν γένει αιμάτωση (σπειροειδείς αρτηρίες). Οι κοιλότητες των αδένων γεμίζουν με πρωτεϊνικό υλικό (εκκριτική φάση του ενδομητρικού κύκλου). 4, 5) Το ενδομήτριο στο τέλος του έμμηνου κύκλου (έναρξη εμμηνορρυσίας). Οι σπειροειδείς αρτηρίες καταστρέφονται και το αίμα διαποτίζει το ενδομήτριο, το οποίο στη συνέχεια αποπίπτει.



**Εικόνα 1.** Ενδομήτριο σε εκκριτική φάση. *Μαύρο βέλος:* Επιθήλιο του ενδομητρίου (κοιλότητα της μήτρας). *Μπλε βέλη:* Ενδομητρικοί αδένες πλήρεις εκκριμάτων.



**Εικόνα 2.** Ενδομήτριο, υπερπλαστική φάση. 1) Ενδομήτριο. 2) Μυομήτριο. 4) Λειτουργικός φθαρτός. 5) Βασικός φθαρτός. 7) Ενδομητρικοί αδένες. 8) Ενδομητρικό στρώμα. 9) Επιθήλιο.

### 1.3.2.3.2. Εκκριτική φάση

Στον τυπικό κύκλο των 28 ημερών, η ωοθυλακιορρηξία πραγματοποιείται κατά την 14η μέρα του κύκλου. Μέσα στις επόμενες 48-72 ώρες, η έναρξη της έκκρισης προγεστερόνης προκαλεί μετάπτωση της ιστολογικής εμφάνισης του ενδομητρίου στην εκκριτική φάση, η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία ηωσινοφιλικών εκκριτικών προϊόντων πλούσιων σε πρωτεΐνες, στον αυλό των ενδομητρικών αδένων (Σχήμα 11). Σε αντίθεση με την υπερπλαστική φάση του έμμηνου κύκλου, η εκκριτική, χαρακτηρίζεται από την επίδραση τόσο των οιστρογόνων, όσο και της προγεστερόνης στα ενδομητρικά κύτταρα. Σε γενικές γραμμές, η επίδραση της προγεστερόνης είναι ανταγωνιστική εκείνης των οιστρογόνων, με αποτέλεσμα την προοδευτική μείωση της περιεκτικότητας του ενδομητρικού κυττάρου σε οιστρογονικούς υποδοχείς. Κατά συνέπεια, στο τελευταίο ήμισυ του κύκλου, υπάρχει ανταγωνισμός μεταξύ, της επαγόμενης από τα οιστρογόνα DNA σύνθεσης και της κυτταρικής μίτωσης<sup>[8]</sup>.

Κατά τη διάρκεια της εκκριτικής φάσης, στα αδενικά κύτταρα του ενδομητρίου σχηματίζονται χαρακτηριστικά κενοτόπια (*PAS + χρώση*) που περιέχουν γλυκογόνο. Μέχρι την 16<sup>η</sup> μέρα του κύκλου, τα κενοτόπια εμφανίζονται υποπηρηνικά, ενώ τις επόμενες μέρες κατευθύνονται προοδευτικά προς τον αυλό του αδένος (Σχήμα 10). Ειδικότερα, μέχρι την 17<sup>η</sup> μέρα του κύκλου, οι πυρήνες των κενοτοπίων παρατηρούνται συνήθως στο κέντρο των κυττάρων, ενώ μέχρι την 19<sup>η</sup>-20<sup>η</sup> μέρα, τα κενοτόπια υπόκεινται σε αποκρινή έκκριση εντός του αυλού των αδένων. Κατά την 6<sup>η</sup>-7<sup>η</sup> μέρα μετά την ωοθυλακιορρηξία (20<sup>η</sup>-21<sup>η</sup> μέρα του κύκλου), παρατηρείται η μέγιστη εκκριτική δραστηριότητα των αδένων, συμβάλλοντας έτσι αποφασιστικά, στην άριστη προετοιμασία του ενδομητρίου για την εμφύτευση της βλαστοκύστης<sup>[9]</sup>.

Το ενδομητρικό στρώμα κατά την πρώιμη εκκριτική φάση (μέχρι την 7<sup>η</sup> μέρα μετά την ωοθυλακιορρηξία – 21<sup>η</sup> μέρα του κύκλου), παραμένει ιστολογικά αναλλοίωτο· κατόπιν, ξεκινά η εμφάνιση οιδήματος, του οποίου η ένταση αυξάνεται προοδευτικά τις επόμενες μέρες. Στην όψιμη εκκριτική φάση, ταυτόχρονα με την κορύφωση του οιδήματος, οι σπειροειδείς αρτηρίες γίνονται με σαφήνεια ορατές, αυξάνουν προοδευτικά σε μήκος και σχηματίζουν έλικες. Μέχρι την 24<sup>η</sup> μέρα του κύκλου, στο περιαγγειακό στρώμα παρατηρείται μια ηωσινοφιλή δομή, γνωστή ως «δακτύλιος» (*cuffing*), η οποία εξελισσόμενη, σχηματίζει νησίδες που ακολουθούνται από περιοχές συμβολών. Η χαρακτηριστική αυτή μορφολογία του οιδηματώδους στρώματος, καλείται «*ψευδοφθαρτός*», λόγω της ομοιότητάς της με τον φθαρτό που εμφανίζεται στην κύηση. Περίπου 2 ημέρες πριν την εμμηνορρυσία, παρατηρείται μια δραματική αύξηση του αριθμού των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων, που μεταναστεύουν από το αγγειακό σύστημα. Η λευκοκυτταρική αυτή διήθηση, αποτελεί προάγγελο της απόπτωσης του ενδομητρικού στρώματος, η οποία συμβαίνει και της έναρξης της εμμηνορρυσίας<sup>[13]</sup>.

### 1.3.2.3.3. Εμμηνορρυσία

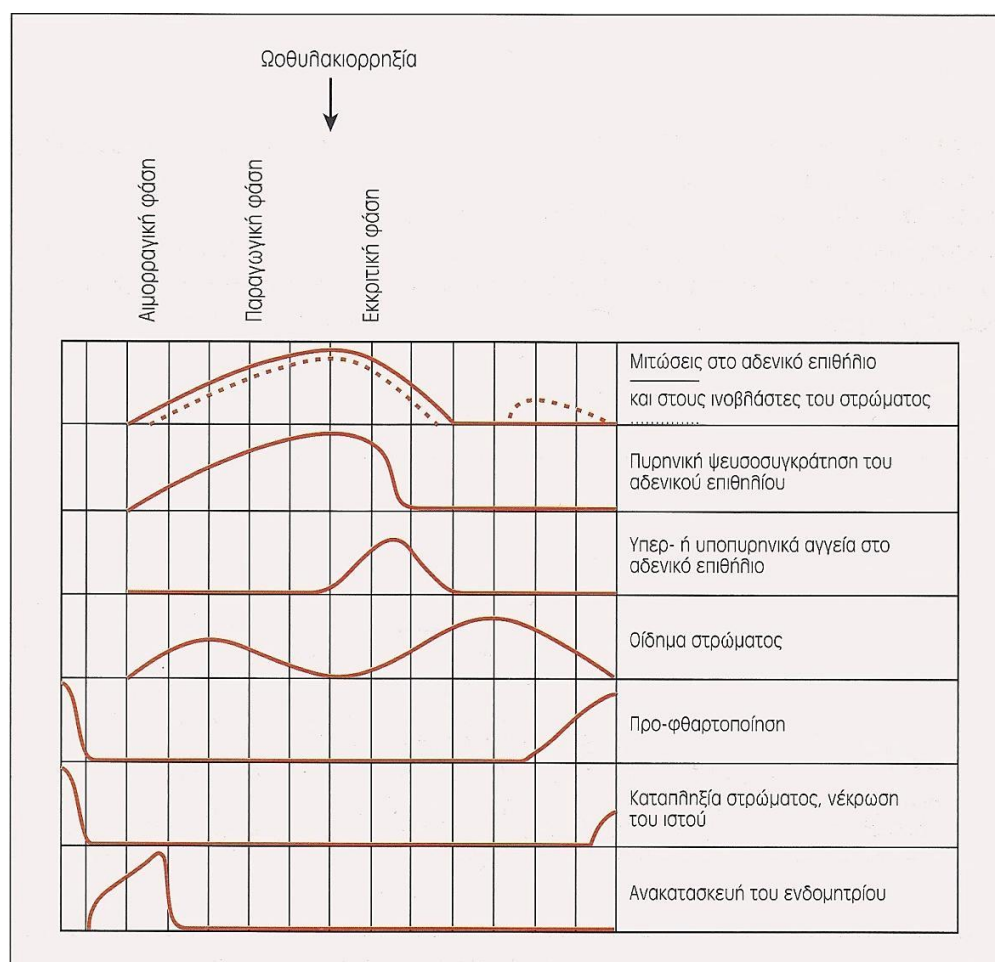
Σε απουσία εμφύτευσης, η έκκριση των αδένων του ενδομητρίου σταματά και ακολουθεί μια ανώμαλη κατάρρευση του λειτουργικού φθαρτού (Σχήμα 11). Το αποτέλεσμα, είναι η απόπτωση του ενδομητρικού στρώματος, μια διαδικασία που ονομάζεται εμμηνορρυσία. Η υποστροφή του ωχρού σωματίου και η κατά συνέπεια διακοπή της παραγωγής οιστρογόνων και προγεστερόνης, αποτελούν τις άμεσες αιτίες της εμμηνορρυσίας. Εξαιτίας της ελάττωσης των φυλετικών στεροειδών, οι σπειροειδείς αρτηρίες εμφανίζουν έντονο αγγειακό σπασμό, ο οποίος οδηγεί σε ενδομήτριο ισχαιμία. Ταυτόχρονα, η ρήξη των λυσοσσωματίων, προκαλεί απελευθέρωση πρωτεολυτικών ενζύμων, η οποία προάγει περαιτέρω την τοπική ιστική εκφύλιση. Η απόπτωση του ενδομητρικού στρώματος, δεν επηρεάζει τον βασικό φθαρτό, ο οποίος παραμένει ως πηγή της επακόλουθης ανάπτυξης του ενδομητρίου. Κατά την διάρκεια του έμμηνου κύκλου παράγονται προσταγλαδίνες, οι οποίες βρίσκονται στα υψηλότερα επίπεδα συγκεντρώσεων, κατά την περίοδο της εμμηνορρυσίας <sup>[14]</sup>. Ειδικότερα, η προσταγλαδίνη F2α (PGF2α), μια ισχυρή αγγειοσυσταλτική ουσία, επιτείνει τον αγγειόσπασμο των αρτηριολίων και κατά συνέπεια την ενδομήτριο ισχαιμία, ενώ η ιδιότητά της να προκαλεί σύσπαση του μυομητρίου, έχει σαν αποτέλεσμα, αφενός την περαιτέρω μείωση της αιμάτωσης του τοιχώματος της μήτρας και αφετέρου, την υποβοήθηση της αποβολής του αποπίπτοντος ενδομητρικού ιστού.

### 1.3.2.3.4. Μορφολογικές αλλαγές του ενδομητρίου

Κατά την διάρκεια του έμμηνου κύκλου, η λειτουργική στιβάδα του ενδομητρίου υφίσταται μια σειρά από σημαντικές αλλαγές, ενώ η βασική στιβάδα επηρεάζεται πολύ λιγότερο. Οι ιστολογικές αλλαγές που συμβαίνουν στο ενδομήτριο υπό την επίδραση των στεροειδών ορμονών του φύλου, επαναλαμβάνονται σε κάθε κύκλο (Σχήμα 12). Τα οιστρογόνα, επάγουν τον πολλαπλασιασμό, τόσο των στρωματικών, όσο και των επιθηλιακών κυττάρων του ενδομητρίου, επάγοντας τη μιτωτική διαδικασία και τη σύνθεση του DNA. Η προγεστερόνη, σε αντίθεση με την πάχυνση του ενδομητρίου που προκαλούν τα οιστρογόνα, αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του ενδομητρίου. Επιπλέον, προετοιμάζει το ενδομήτριο για να υποδεχθεί το γονιμοποιημένο ωάριο, μέσω διαφοροποίησης των στρωματικών και επιθηλιακών κυττάρων. Η προγεστερόνη, επάγει τη σύνθεση και έκκριση από τα επιθηλιακά κύτταρα μιας ουσίας πλούσιας σε γλυκογόνο, ενώ αυξάνει τον όγκο του κυτταροπλάσματος των στρωματικών κυττάρων, μια διαδικασία που είναι γνωστή ως ψευδοφθαρτοποίηση.

Υπό τη επίδραση των ανωτέρων ορμονικών αλλαγών, το ενδομήτριο, κατά την διάρκεια του καταμήνιου κύκλου, διέρχεται από πέντε στάδια, τα οποία περιγράφονται ως εξής: 1) Το στάδιο της επαναεπιθηλιοποίησης, το οποίο ακολουθεί αμέσως μετά το τέλος της έμμηνου ρύσεως. 2) Το στάδιο του πολλαπλασιασμού του ενδομητρίου, υπό την επίδραση της οιστραδιόλης. 3) Το στάδιο της άφθονης

επιθηλιακής έκκρισης, υπό την συνδυαστική δράση οιστρογόνων και προγεστερόνης. 4) Το στάδιο της προεμμηνορρυσιακής ισχαιμίας, που είναι αποτέλεσμα της αύξησης του όγκου του ενδομητρικού ιστού, με αποτέλεσμα τη στάση του αίματος στις σπειροειδείς αρτηρίες. 5) Το στάδιο της εμμήνου ρύσεως, κατά το οποίο παρατηρείται, έντονη αγγειοσύσπαση των σπειροειδών αρτηριών και απόπτωση όλου του ενδομητρίου, πλην της βασικής του στιβάδας.



**Σχήμα 12.** Μεταβολές του ενδομητρίου ανάλογα με τη φάση του καταμήνιου κύκλου.

Η έναρξη της εμμήνου ρύσεως πυροδοτείται από τη πτώση των επιπέδων της προγεστερόνης (Σχήμα 9). Ο μηχανισμός που διέπει τη διαδικασία, βασίζεται στην αγγειοσύσπαση των αρτηριολίων και των σπειροειδών αρτηριών και οδηγεί στην έναρξη της εμμήνου ρύσεως 4 – 24 ώρες μετά. Η αιμορραγία είναι το αποτέλεσμα της χάλασης των αγγείων, ως συνέπεια της ισχαιμίας από επαναιμάτωση. Οι επιπολής στιβάδες του ενδομητρίου, διατείνονται λόγω της δημιουργίας αιματομάτων, ενώ σύντομα σχηματίζονται σχισμές, που οδηγούν στην αποκόλληση του ιστού. Έτσι, η έμμηνη ρύση περιλαμβάνει, τμήματα του ενδομητρίου, αίμα, προϊόντα ινωδόλυσης και, εφόσον η αιμορραγία είναι μεγάλη, πήγματα.

Η περίοδος κατά την οποία το ενδομήτριο μπορεί να επιτρέψει την εμφύτευση της βλαστοκύστης, είναι το χρονικό διάστημα στο οποίο, το ενδομήτριο έχει την κατάλληλη δομή, ώστε, να υποδεχθεί το έμβρυο και να επιτρέψει τη διείσδυσή του στο στρώμα του ενδομητρίου. Το χρονικό αυτό διάστημα, ονομάζεται «*παράθυρο εμφύτευσης*» και κυμαίνεται μεταξύ 20<sup>ης</sup> και 24<sup>ης</sup> ημέρας του κύκλου. Σημαντικό ρόλο στην εμφύτευση της βλαστοκύστης, παίζουν οι ιντεγκρίνες, οι οποίες είναι διακυτταρικά μόρια επικοινωνίας, τα οποία έχει βρεθεί ότι εκφράζονται, τόσο στα επιθηλιακά κύτταρα, όσο και στα κύτταρα του στρώματος.

Το ενδομήτριο είναι ένας δυναμικός ιστός, ο οποίος, εκτός του ότι αποκρίνεται στα κλασσικά ορμονικά ερεθίσματα, παράγει και μια ποικιλία ουσιών, με αυτοκρινή και παρακρινή δράση. Μεταξύ των ουσιών που παράγει το ενδομήτριο περιλαμβάνονται, οι προσταγλαδίνες, οι θρομβοξάνες, οι λευκοτριένες, οι κυτοκίνες (όπως οι *ιντερλευκίνες*) και μια ποικιλία πεπτιδίων, μεταξύ των οποίων, ορμόνες και αυξητικοί παράγοντες.

## 2. Ενδομητρίωση

Η ενδομητρίωση ορίζεται ως η παρουσία ενδομητριοειδούς ιστού (*αδένων και στρώματος*), εκτός της μήτρας. Οι συχνότερες θέσεις εμφύτευσης είναι, τα σπλάχνα της πυέλου και το περιτόναιο. Η ενδομητρίωση ποικίλει σε εμφάνιση, από λίγες, ελάχιστης έκτασης βλάβες σε κατά τα άλλα άθικτα όργανα της πυέλου, μέχρι τις μεγάλες ενδομητριοειδείς κύστες, που παραμορφώνουν την ανατομία των σαλπίγγων και των ωοθηκών και τις εκτεταμένες συμφύσεις που συχνά προσβάλλουν το έντερο, την κύστη και τους ουρητήρες. Η νόσος, εκτιμάται ότι παρουσιάζεται στο 75% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας στις ΗΠΑ και μπορεί να συνοδεύεται από πυελικό άλγος και υπογονιμότητα <sup>[15]</sup>. Τα τελευταία χρόνια, έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην κατανόηση της παθογένειας, της αυτόματης εξέλιξης, της διάγνωσης και της θεραπείας της ενδομητρίωσης.

### 2.1. Αιτιολογία

Παρόλο που η ενδομητρίωση πρωτοπεριγράφηκε το 1800, η ευρεία επίπτωσή της αναγνωρίστηκε μόλις τις τελευταίες δεκαετίες <sup>[16]</sup>. Η ενδομητρίωση, είναι μια οιστρογονοεξαρτώμενη νόσος. Τρεις είναι οι θεωρίες που έχουν προταθεί για την εξήγηση της ιστογένεσης της νόσου: 1) Η έκτοπη μετεμφύτευση ενδομητριοειδούς ιστού, 2) Η μεταπλασία του κοιλωματικού επιθηλίου και 3) Η θεωρία της επαγωγής. Παρόλα αυτά, καμία θεωρία δεν μπορεί από μόνη της να εξηγήσει όλες τις εντοπίσεις της ενδομητρίωσης, σε όλες τις περιπτώσεις.

**Η θεωρία της μετεμφύτευσης.** Η θεωρία της μετεμφύτευσης, που προτάθηκε αρχικά από τον Sampson στα τέλη της δεκαετίας του 20, βασίζεται στην υπόθεση ότι, η ενδομητρίωση προκαλείται από την διασπορά ενδομητριοειδών κυττάρων, μέσω διασαλπιγγικής παλινδρόμησης, κατά την διάρκεια της εμμηνορρυσίας (*ανάδρομη εμμηνορρυσία*) <sup>[17]</sup>. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από σημαντικά κλινικά και πειραματικά δεδομένα <sup>[18,19]</sup>. Ανάδρομη εμμηνορρυσία εμφανίζει το 70-90% των γυναικών, ενώ φαίνεται να είναι συχνότερη στις γυναίκες με ενδομητρίωση, παρά στις υγιείς <sup>[20,21]</sup>. Η παρουσία ενδομητριοειδών κυττάρων στο περιτοναϊκό υγρό, ενδεικτικό σημείο ανάδρομης εμμηνορρυσίας, έχει αναφερθεί στο 59-70% των γυναικών κατά την έμμηνο ρύση, ή την αρχή της θυλακικής φάσης <sup>[22,23]</sup>. Στα στοιχεία που υποστηρίζουν την ύπαρξη ανάδρομης εμμηνορρυσίας, περιλαμβάνεται και η παρουσία κυττάρων του ενδομητρίου στο διήθημα γυναικών που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή διάλυση, κατά την περίοδο της εμμηνορρυσίας <sup>[24]</sup>. Επίσης, ενισχυτικά στην επιβεβαίωση της θεωρίας, λειτουργεί το γεγονός ότι, η ενδομητρίωση ανευρίσκεται συχνότερα στα όργανα της πυέλου που είναι περισσότερο εκτεθειμένα στην ανάδρομη ροή της εμμηνορρυσίας: ωοθήκες, πρόσθιο και οπίσθιο δουλγασσείο, ιερομητρικοί σύνδεσμοι, οπίσθια επιφάνεια μήτρας και οπίσθια επιφάνεια πλατέων συνδέσμων <sup>[25]</sup>.

Το ενδομήτριο που λαμβάνεται κατά την εμμηνορρυσία, μπορεί να αναπτυχθεί όταν ενεθεί, κάτω από το δέρμα της κοιλιακής χώρας, ή στην πυελική κοιλότητα ζώων [26,27]. Ενδομητρίωση ανευρίσκεται στο 50% των πιθήκων Ρέζους μετά από χειρουργική μετάθεση του τραχήλου, με τρόπον ώστε, να είναι δυνατή η ενδοκοιλιακή εμμηνορρυσία [28]. Επιπλέον, η αύξηση της ποσότητας της ανάδρομης εμμηνορρυσίας, ως αποτέλεσμα της απόφραξης της ορθόδρομης ροής των εμμήνων από τη μήτρα, σχετίζεται με αυξημένη επίπτωσης της ενδομητρίωσης, τόσο στις γυναίκες [29,30], όσο και στους μπαμπούνους [31]. Γυναίκες με, μικρότερα μεσοδιαστήματα μεταξύ των εμμήνων ρύσεων και μεγαλύτερη διάρκεια εμμηνορρυσίας, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα ανάδρομης εμμηνορρυσίας και διατρέχουν κατά συνέπεια, μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ενδομητρίωσης [32].

Η ενδομητρίωση των ωοθηκών μπορεί να είναι το αποτέλεσμα, είτε ανάδρομης εμμηνορρυσίας, είτε λεμφικής ροής από τη μήτρα στις ωοθήκες [33]. Η εξωπυελική ενδομητρίωση, αν και σπάνια (1-2%), μπορεί δυνητικά να προέλθει από αιματηρή ή λεμφική διασπορά κυττάρων του ενδομητρίου, σε πολλές γυναικολογικές (αιδοίο, κόλπος, τράχηλος) και μη γυναικολογικές θέσεις. Στις μη γυναικολογικές θέσεις περιλαμβάνονται, ο εντερικός σωλήνας (σκοληκοειδής απόφυση, ορθό, σιγμοειδές κόλο, λεπτό έντερο, κηλικοί σάκοι), οι πνεύμονες και η υπεζωκοτική κοιλότητα, το δέρμα (χειρουργικές ουλές, βουβωνική χώρα, άκρα, ομφαλός), οι λεμφαδένες, τα νεύρα και ο εγκέφαλος [34].

**Μεταπλασία του κοιλωματικού επιθηλίου.** Ο μετασχηματισμός (μεταπλασία) του κοιλωματικού επιθηλίου σε ενδομητριοτικό ιστό, έχει προταθεί ως μηχανισμός δημιουργίας της ενδομητρίωσης, παρόλο που δεν έχει υποστηριχθεί, ούτε από ισχυρά κλινικά, ούτε από πειραματικά δεδομένα.

**Η επαγωγική θεωρία.** Η επαγωγική θεωρία, είναι στην θεωρητική της βάση, μια επέκταση της θεωρίας της μεταπλασίας του κοιλωματικού επιθηλίου. Υποστηρίζει ότι, ένας ενδογενής (άγνωστος) βιοχημικός παράγοντας, μπορεί να διεγείρει την εξέλιξη των αδιαφοροποίητων περιτοναϊκών κύτταρων, σε ενδομητριοτικό ιστό. Η θεωρία αυτή, έχει μεν υποστηριχθεί πειραματικά [35,36], αλλά δεν έχει τεκμηριωθεί κλινικά, σε γυναίκες ή πρωτεύοντα θηλαστικά.

### 2.1.1. Γενετικοί παράγοντες

Ο κίνδυνος ενδομητρίωσης είναι 7 φορές μεγαλύτερος, αν κάποια συγγενής πρώτου βαθμού, πάσχει από ενδομητρίωση [37]. Μιας και δεν έχει αναγνωριστεί ακόμη κάποιος συγκεκριμένος Μενδελειανός τύπος κληρονομικότητας, υποθέτουμε ότι, η κληρονομικότητα είναι πολυπαραγοντική. Έχει βρεθεί πως, ο σχετικός κίνδυνος ενδομητρίωσης μητέρων και αδελφών είναι 7,2 ενώ η επίπτωση στις ομοζυγωτικές δίδυμες αδελφές ασθενών που πάσχουν από ενδομητρίωση, είναι 75% (δλδ., 6 στις 8) [38]. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί η ύπαρξη μιας σχέσης μεταξύ, ενδομητρίωσης και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων (π.χ., *Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος*) [39], καθώς

και μεταξύ, ενδομητρίωσης και των ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων (HLA) [40-42].

### 2.1.2. Ανοσολογικοί παράγοντες

Παρόλο που η ανάδρομη εμμηνορρυσία φαίνεται να είναι συχνή στις γυναίκες, όσες γυναίκες έχουν ανάδρομη εμμηνορρυσία, δεν αναπτύσσουν υποχρεωτικά και ενδομητρίωση. Η λειτουργία του ανοσολογικού συστήματος στις γυναίκες που πάσχουν από ενδομητρίωση, είναι πιθανό να παίζει καίριο ρόλο στην παθογένεση της νόσου, με τρόπον ώστε, η ανάπτυξή της να είναι το αποτέλεσμα, μειωμένης ανοσολογικής κάθαρσης των βιώσιμων ενδομητριοειδών κυττάρων, από την πυελική κοιλότητα [43,44]. Ειδικότερα, έχει αναφερθεί ότι, η μειωμένη κυτταροτοξικότητα ενάντια στα αυτόλογα κύτταρα του ενδομητρίου, φαίνεται να σχετίζεται με την ανάπτυξη της ενδομητρίωσης, παρόλο που, οι χρησιμοποιούμενες τεχνικές διαφέρουν σημαντικά και ως προς τα κύτταρα-στόχους και ως προς τις μεθόδους [45-47]. Από την άλλη μεριά, είναι απίθανο τα αυτόλογα κύτταρα του ενδομητρίου να αποτελούν φυσιολογικό στόχο του ανοσολογικού συστήματος, δεδομένου ότι, η αυτόλογη μεταμόσχευση άλλων ιστών, είναι γενικά μια καλά ανεκτή και επιτυχής διαδικασία [48]. Επιπλέον, παραμένει ακόμη αδιευκρίνιστο κατά πόσο, η δραστηριότητα των κυττάρων-φονέων (NK cells) είναι μικρότερη στις ασθενείς με ενδομητρίωση, συγκριτικά με τις υγιείς γυναίκες. Κάποιες αναφορές δείχνουν μειωμένη δραστηριότητα [46,49-51], ενώ κάποιες άλλες, δεν βρίσκουν αύξηση της δραστηριότητας, ακόμα και σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νόσο [52-54]. Επιπρόσθετα, φαίνεται να υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην δραστηριότητα των NK κυττάρων, μεταξύ των μη πασχόντων από ενδομητρίωση, πράγμα το οποίο μπορεί να σχετίζεται με μεταβλητές όπως, το κάπνισμα, η χρήση φαρμάκων και η άσκηση [55].

Η κατάσταση της μεγαλύτερης αρχικής ενεργοποίησης των περιτοναϊκών μακροφάγων σε γυναίκες με ενδομητρίωση, μπορεί να περιορίσει την γονιμότητα των γυναικών αυτών, είτε μειώνοντας την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων, είτε αυξάνοντας την φαγοκυττάρωσή τους, είτε παρεμβαίνοντας στην διαδικασία της γονιμοποίησης, πιθανότατα αυξάνοντας την έκκριση κυτοκινών, όπως του παράγοντα νέκρωσης των όγκων  $\alpha$  ( $\alpha$ -Tumor Necrosis Factor,  $\alpha$ -TNF) [56-59]. Ο παράγοντας  $\alpha$ -TNF φαίνεται ότι διευκολύνει επιπλέον, την εμφύτευση του έκτοπου ενδομητρίου στην πύελο. Έχει αποδειχθεί ότι, η προσκόλληση των ανθρώπινων κυττάρων του στρώματος του ενδομητρίου στα μεσοθηλιακά κύτταρα *in vitro*, αυξάνει με την προεργασία των μεσοθηλιακών κυττάρων, σε φυσιολογικές ποσότητες του παράγοντα  $\alpha$ -TNF [60]. Τα μακροφάγα κύτταρα, είναι δυνατόν να προάγουν την ανάπτυξη ενδομητριοειδών κυττάρων, εκκρίνοντας παράγοντες ανάπτυξης και αγγειογένεσης, όπως, ο παράγοντας ανάπτυξης της επιδερμίδας (EGF), ο προερχόμενος από τα μακροφάγα παράγοντας ανάπτυξης (MDGF), η ινονεκτίνη και τα προσδετικά μόρια, όπως οι ιντεγκρίνες [61-65].

## 2.2. Επίπτωση

Η ενδομητρίωση συναντάται κυρίως σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, αλλά έχει αναφερθεί και σε εφήβους και σε μετεννηνοπαυσιακές γυναίκες, που λαμβάνουν ορμονική υποκατάσταση <sup>[18]</sup>. Συναντάται σε γυναίκες όλων των εθνικών και κοινωνικών ομάδων. Στις γυναίκες που παρουσιάζουν πυελικό άλγος ή υπογονιμότητα, έχει αναφερθεί υψηλή επίπτωση ενδομητρίωσης, η οποία μπορεί να κυμαίνεται από 20 έως 90% <sup>[66]</sup>. Σε ασυμπτωματικές γυναίκες με περίδεση των ωαγωγών (γυναίκες με αποδεδειγμένη γονιμότητα), η επίπτωση της ενδομητρίωσης κυμαίνεται από 3 έως 43% <sup>[67,68]</sup>. Η μεγάλη διακύμανση στην αναφερόμενη επίπτωση, οφείλεται σε πολλούς παράγοντες, όπως καταρχήν, στην χρησιμοποιούμενη διαγνωστική μέθοδος· η λαπαροσκόπηση, ως μέθοδος εκλογής για την διάγνωση της νόσου, είναι γενικά αποδεκτή ως καλύτερη μέθοδος της λαπαροτομίας, σε ότι αφορά στην διάγνωση της ελάχιστης, ή ήπιας ενδομητρίωσης. Επιπλέον, η ελάχιστη ή ήπια ενδομητρίωση, μπορεί να αναζητηθεί πιο σχολαστικά σε μια συμπτωματική ασθενή, υπό γενική αναισθησία, απ' ότι σε μια ασυμπτωματική ασθενή, κατά την διάρκεια επέμβασης στειροποίησης με απολίνωση των ωαγωγών. Τέλος, ιδιαίτερα σημαντική είναι η εμπειρία του χειρουργού, μιας και η μεγάλη ποικιλότητα στην εμφάνιση των άτυπων ενδομητριοειδών εμφυτεύσεων, κύστεων και συμφύσεων, δυσχεραίνει την αναγνώρισή τους. Οι περισσότερες μελέτες που εκτιμούν την επίπτωση της ενδομητρίωσης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, δεν συνοδεύονται από ιστολογική επιβεβαίωση <sup>[21,69-74]</sup>.

## 2.3. Διάγνωση

### 2.3.1. Κλινική εικόνα

Θα πρέπει να πιθανολογείται η διάγνωση της ενδομητρίωσης, σε κάθε γυναίκα με, υπογονιμότητα, δυσμηνόρροια, δυσπαρεύνια, ή χρόνιο πυελικό άλγος. Παρόλα αυτά, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η νόσος, μπορεί να διαδράμει και ασυμπτωματικά.

**Πόνος.** Στις ενήλικες γυναίκες, η δυσμηνόρροια μπορεί να είναι ιδιαίτερα ενδεικτική ενδομητρίωσης, εφόσον εμφανίζεται μετά από χρόνια ανώδυνης εμμηνορρυσίας. Η δυσμηνόρροια, ξεκινά συνήθως πριν την έναρξη της αιμορραγίας και συνεχίζεται καθ' όλη την διάρκεια της εμμήνου ρύσεως. Στην εφηβεία, ο πόνος μπορεί να εμφανιστεί από την εμμηναρχή και ακολούθως, να συνοδεύει κάθε καταμήνιο κύκλο με τρόπον ώστε, να μην υπάρχει κύκλος ελεύθερος πόνου. Η κατανομή του πόνου ποικίλει, συνήθως όμως είναι αμφοτερόπλευρος. Τοπικά συμπτώματα μπορεί να προκληθούν από την προσβολή του ορθού, του ουρητήρα, ή της ουροδόχου κύστης, ενώ δυνατή είναι και η εμφάνιση οσφυαλγίας. Οι περισσότερες μελέτες, δεν έχουν καταφέρει να ανιχνεύσουν κάποια συσχέτιση μεταξύ, της έντασης του πυελικού άλγους και της βαρύτητας της ενδομητρίωσης <sup>[75]</sup>. Έτσι, κάποιες γυναίκες με εκτεταμένη νόσο μπορεί να είναι ασυμπτωματικές, ενώ κάποιες άλλες με ελάχιστη

μόνο νόσο, μπορεί να αναφέρουν, σοβαρό πυελικό άλγος. Το έντονο πυελικό άλγος και η δυσπαρεύνια, είναι δυνατό να σχετίζονται με εν τω βάθει, διθητική, υποπεριτοναϊκή ενδομητρίωση<sup>[76,77]</sup>. Στους πιθανούς μηχανισμούς πρόκλησης πόνου σε ασθενείς με ενδομητρίωση, συμπεριλαμβάνονται, η τοπική πυελική φλεγμονή, η εν τω βάθει διείσδυση με ιστική βλάβη, ο σχηματισμός συμφύσεων, η ινώδης πάχυνση και η συλλογή αίματος της εμμήνου ρύσεως στο εσωτερικό των εμφυτευμάτων, η οποία οδηγεί σε επώδυνη έλξη κατά την φυσιολογική κίνηση των ιστών<sup>[77,78]</sup>. Σε κάποιες περιπτώσεις, τα έντονα συμπτώματα και κυρίως ο ξαφνικός και δυνατός πόνος, υποδηλώνουν ρήξη ενδομητριοειδούς κύστης, η οποία μοιάζει με έκτοπη κύστη και η διάγνωσή της τίθεται κατά την χειρουργική επέμβαση (Σχήμα 13).



**Σχήμα 13.** Ρήξη ενδομητριοειδούς κύστης.

**Υπογονιμότητα.** Η σχέση μεταξύ ενδομητρίωσης και υπογονιμότητας είναι γενικά αποδεκτή, παρόλο που οι περισσότερες μελέτες που υποστηρίζουν μια τέτοια σχέση, βασίζονται σε αναδρομικές, ή διασταυρούμενες αναλύσεις. Η προσβολή των ωοθηκών από μέτρια ή σοβαρή ενδομητρίωση, οδηγεί στην δημιουργία συμφύσεων, που παρεμποδίζουν την κινητικότητα των ωοθηκών και των ωαγωγών και κατά συνέπεια, την σύλληψη του ωάριου, οδηγώντας σε υπογονιμότητα<sup>[79]</sup>. Η βλαπτική επίδραση της ενδομητρίωσης στην γονιμότητα, έχει περιγραφεί και σε άλλα πρωτεύοντα θηλαστικά, όπως στους μπαμπούνους<sup>[80,81]</sup>. Από την άλλη μεριά, η σχέση μεταξύ υπογονιμότητας και ελάχιστης ή ήπιας ενδομητρίωσης, παραμένει αμφιλεγόμενη, παρόλο που έχουν κατά καιρούς προταθεί πολυάριθμοι αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί, όπως, η διαταραχή της ωορρηξίας, η ανεπάρκεια της ωχρινικής φάσης, το σύνδρομο άρρηκτου ωχρινοποιημένου θυλακίου, οι καθ' έξιν εκτρώσεις, η ανοσολογική διαταραχή και η ενδοπεριτοναϊκή φλεγμονή<sup>[72,82]</sup>. Με

βάση τον αριθμό των ασυμπτωματικών γυναικών που κατά την περίδεση των ωαγωγών βρίσκονται να πάσχουν από ενδομητρίωση, φαίνεται πως, η επίπτωση της ενδομητρίωσης, δεν είναι κατ' ανάγκη μεγαλύτερη στις υπογόνιμες γυναίκες, απ' ότι είναι στις γόνιμες με ενδομητρίωση <sup>[70]</sup>. Στις γόνιμες γυναίκες, η ενδομητρίωση χαρακτηρίζεται ως ελάχιστη, ή ήπια στο 80% και μέτρια ή σοβαρή στο 20% των περιπτώσεων <sup>[83,84]</sup>. Σε γυναίκες με ήπια νόσο, κάποιες μελέτες αναφέρουν, χαμηλότερο μηνιαίο ποσοστό γονιμότητας (*Monthly Fecundity Rate, MFR*), ο οποίος αντιπροσωπεύει τον συνολικό αριθμό κύσεων, διά του αριθμού των μηνών που υπήρξε έκθεση σε κύηση· στις γυναίκες αυτές, το μηνιαίο ποσοστό γονιμότητας είναι 5-11%, συγκριτικά με το 25% στον φυσιολογικό γόνιμο πληθυσμό <sup>[72]</sup>. Άλλες πάλι μελέτες, οι οποίες χρησιμοποιούν την τεχνητή σπερματέγχυση με σπέρμα δότη, αναφέρουν ότι, σε γυναίκες με ελάχιστη ή ήπια ενδομητρίωση, το MFR είναι, είτε μειωμένο (4%), είτε σχεδόν φυσιολογικό (20%) <sup>[83-87]</sup>. Επιπλέον στους μπαμπουίνους, η ελάχιστη ή ήπια ενδομητρίωση, δεν φαίνεται να επηρεάζει την γονιμότητά τους <sup>[88,89]</sup>. Η έλλειψη προοπτικών ελεγχόμενων μελετών σε γυναικείο πληθυσμό, δεν επιτρέπει την αποσαφήνιση της ακριβούς σχέσης μεταξύ, ενδομητρίωσης του περιτοναίου και υπογονιμότητας.

**Αυτόματες εκτρώσεις.** Σε μη ελεγχόμενες, ανασκοπικές μελέτες, η ενδομητρίωση φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό αυτόματων εκτρώσεων – έως και 40%, συγκρινόμενο με το γενικό ποσοστό, που κυμαίνεται από 15-25% <sup>[90-92]</sup>. Το ποσοστό των αυτόματων εκτρώσεων φαίνεται να ελαττώνεται, τόσο μετά την χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου, όσο και χωρίς (*προσδοκώμενη*) θεραπεία, χωρίς όμως να έχει βρεθεί κάποια συσχέτιση μεταξύ σταδίου της νόσου και ποσοστού των αποβολών. Σε άλλη μελέτη, στην οποία γόνιμες και υπογόνιμες γυναίκες χωρίς ενδομητρίωση χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου, ανευρέθηκε αυξημένο ποσοστό αυτόματων εκτρώσεων στις υπογόνιμες γυναίκες με ενδομητρίωση πριν την πρώτη εξέταση, εύρημα όμως που δεν επαναλήφθηκε μετά την παρεμβολή θεραπείας <sup>[93]</sup>. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι, το υψηλότερο ποσοστό αυτόματων εκτρώσεων που παρουσιάστηκε στις ασθενείς με ενδομητρίωση, προκύπτει κυρίως ως αποτέλεσμα της μεθόδου επιλογής των ασθενών που έλαβαν μέρος στην μελέτη, δεδομένου ότι, μια υπογόνιμη γυναίκα με ενδομητρίωση, είναι περισσότερο πιθανό να αναζητήσει ιατρική βοήθεια, απ' ότι μια γόνιμη γυναίκα με ενδομητρίωση. Άλλες ανασκοπικές μελέτες που χρησιμοποίησαν ως ομάδα ελέγχου υπογόνιμες γυναίκες χωρίς ενδομητρίωση, ή γυναίκες με αδενομύωση, οι οποίες συνήθως παρουσιάζουν αυτόματες εκτρώσεις, δεν ανέδειξαν αυξημένο ποσοστό εκτρώσεων στην ομάδα των γυναικών με ενδομητρίωση <sup>[94]</sup>. Επιπρόσθετα, μια ακόμα ανασκοπική μελέτη της σειράς καθορισμού του ποσοστού προκλινικών, αυτόματων εκτρώσεων, κατά την οποία χρησιμοποιήθηκε μια ευαίσθητη δοκιμασία μέτρησης της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης του ορού, δεν κατάφερε να αναδείξει κάποια διαφορά μεταξύ των υπογόνιμων γυναικών, με και χωρίς ενδομητρίωση <sup>[95]</sup>. Συμπερασματικά, η σχέση μεταξύ ενδομητρίωσης και αυτόματων εκτρώσεων, δεν είναι εύκολο να εκτιμηθεί με ακρίβεια, λόγω έλλειψης προοπτικών μελετών, με σωστά καθορισμένους πληθυσμούς ελέγχου.

**Ενδοκρινολογικές διαταραχές.** Η ενδομητρίωση έχει συσχετιστεί με διάφορες ενδοκρινολογικές διαταραχές, όπως, ανωορρηξία, ανώμαλη ανάπτυξη ωοθυλακίου, ανεπάρκεια ωχρινικής φάσης, προεμμηνορρυσιακή απώλεια ελάχιστης ποσότητας αίματος (*σύνδρομο άρρηκτου ωχρινοποιημένου ωοθυλακίου*), γαλακτόρροια και υπερπρολακτιναιμία. Παρόλα αυτά, η έλλειψη επαρκών, πειστικών στοιχείων στην διεθνή βιβλιογραφία, δεν μπορεί να επιβεβαιώσει την αυξημένη επίπτωση των ενδοκρινολογικών διαταραχών, στις γυναίκες με ενδομητρίωση.

**Εξωπυελική ενδομητρίωση.** Η εξωπυελική ενδομητρίωση, αν και συχνά είναι ασυμπτωματική, θα πρέπει να μπαίνει στην διαφορική διάγνωση, όταν υπάρχουν συμπτώματα πυελικού πόνου, ή ψηλαφητή μάζα εκτός πυέλου, η οποία παρουσιάζεται με κυκλικό τρόπο. Η συχνότερη εξωπυελική εστία ενδομητρίωσης είναι στο έντερο (*ιδίως το παχύ έντερο και το ορθό*) και μπορεί να εκδηλωθεί με κοιλιακό άλγος και οσφυαλγία, μετεωρισμό, κυκλική αιμορραγία από το ορθό, δυσκοιλιότητα και απόφραξη. Η προσβολή των ουρητήρων μπορεί να οδηγήσει σε κυκλικό κωλικό, δυσουρία και αιματουρία. Η πνευμονική ενδομητρίωση μπορεί να εκδηλωθεί ως πνευμοθώρακας, αιμοθώρακας, ή αιμόπτυση κατά την διάρκεια της εμμηνορρυσίας. Όταν η ασθενής παρουσιάζει ψηλαφητή μάζα και κυκλικό άλγος στην περιοχή του ομφαλού, θα πρέπει να τίθεται η πιθανότητα της ενδομητρίωσης του ομφαλού <sup>[96]</sup>.

### 2.3.2. Κλινική εξέταση

Σε πολλές γυναίκες με ενδομητρίωση, δεν ανευρίσκονται παθολογικά ευρήματα κατά την κλινική εξέταση. Το αιδοίο, ο κόλπος και ο τράχηλος, θα πρέπει να επισκοπούνται για οποιαδήποτε σημεία ενδομητρίωσης, παρόλο που η ανεύρεση ενδομητρίωσης στις περιοχές αυτές, είναι σπάνια (*πχ, σε ουλή επισηοτομής*). Άλλα πιθανά σημεία ενδομητρίωσης είναι, η οζώδης υφή του ιερομητρικού συνδέσμου και του δουλγασσείου, η επώδυνη διόγκωση του ορθοκολπικού διαφράγματος και η ετερόπλευρη, κυστική διόγκωση της ωοθήκης. Σε πιο προχωρημένη νόσο, η μήτρα βρίσκεται συχνά σε μόνιμη, οπίσθια κλίση και η κινητικότητα των ωοθηκών και των ωαγωγών είναι μειωμένη. Κατά την εμμηνορρυσία, θα πρέπει να αναζητούνται στοιχεία εν τω βάθει διηθητικής ενδομητρίωσης (*πάνω από 5 mm κάτω από το περιτόναιο*) στον δουλγασσείο και το ορθοκολπικό διάφραγμα <sup>[97]</sup>. Η κλινική εξέταση, μπορεί να έχει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Για τον λόγο αυτό, η διάγνωση της ενδομητρίωσης, θα πρέπει πάντοτε να επιβεβαιώνεται με την βιοψία των ύποπτων βλαβών, που λαμβάνεται λαπαροσκοπικά. Το υπερηχογράφημα, η υπολογιστική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία, μπορούν να χρησιμοποιηθούν με σκοπό την παροχή επιπρόσθετων και επιβεβαιωτικών πληροφοριών, χωρίς όμως να μπορούν να χρησιμεύσουν στον καθορισμό της πρωτογενούς διάγνωσης.

### 2.3.3. CA 125

Δεν υπάρχει κάποια ειδική αιματολογική δοκιμασία για την διάγνωση της ενδομητρίωσης. Παρόλα αυτά, τα επίπεδα του CA 125, ενός δείκτη που ανευρίσκεται στα παράγωγα του κοιλωματικού επιθηλίου και είναι συχνός στα περισσότερα μη βλεννώδη, επιθηλιακά καρκινώματα των ωοθηκών, έχουν βρεθεί σημαντικά αυξημένα σε γυναίκες με μέτρια ή σοβαρή ενδομητρίωση και φυσιολογικά σε γυναίκες με ελάχιστη ή ήπια νόσο <sup>[98,99]</sup>. Κατά την εμμηνορρυσία, έχει αποδειχθεί μια αύξηση των επιπέδων του δείκτη CA 125 στις γυναίκες, με και χωρίς ενδομητρίωση <sup>[100,101]</sup>. Σε άλλες μελέτες, δεν βρέθηκε κάποια αύξηση του δείκτη κατά την διάρκεια της εμμήνου ρύσεως <sup>[102,103]</sup>, ή βρέθηκε αύξηση μόνο στην μέτρια ή σοβαρή ενδομητρίωση <sup>[104,105]</sup>. Τα επίπεδα του δείκτη CA 125 ποικίλουν σημαντικά, όχι μόνον στις γυναίκες χωρίς ενδομητρίωση (8-22 U/ml στις γυναίκες που δεν βρίσκονται σε έμμηνο ρύση), αλλά και στις ασθενείς με ελάχιστη έως ήπια νόσο (14-31 U/ml σε μη έμμηνο ρύση) και σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ενδομητρίωση (13-95 U/ml σε μη έμμηνο ρύση). Ο λόγος που τα επίπεδα του δείκτη CA 125 είναι αυξημένα στην μέτρια και σοβαρή ενδομητρίωση, δεν είναι σαφής. Έχει γίνει η υπόθεση ότι, οι ενδομητριοτικές βλάβες περιέχουν μεγαλύτερη ποσότητα CA 125 σε σχέση με το φυσιολογικό ενδομήτριο και ότι η συνοδός φλεγμονή, μπορεί να αυξήσει το ποσό του περιεχόμενου CA 125 <sup>[99]</sup>.

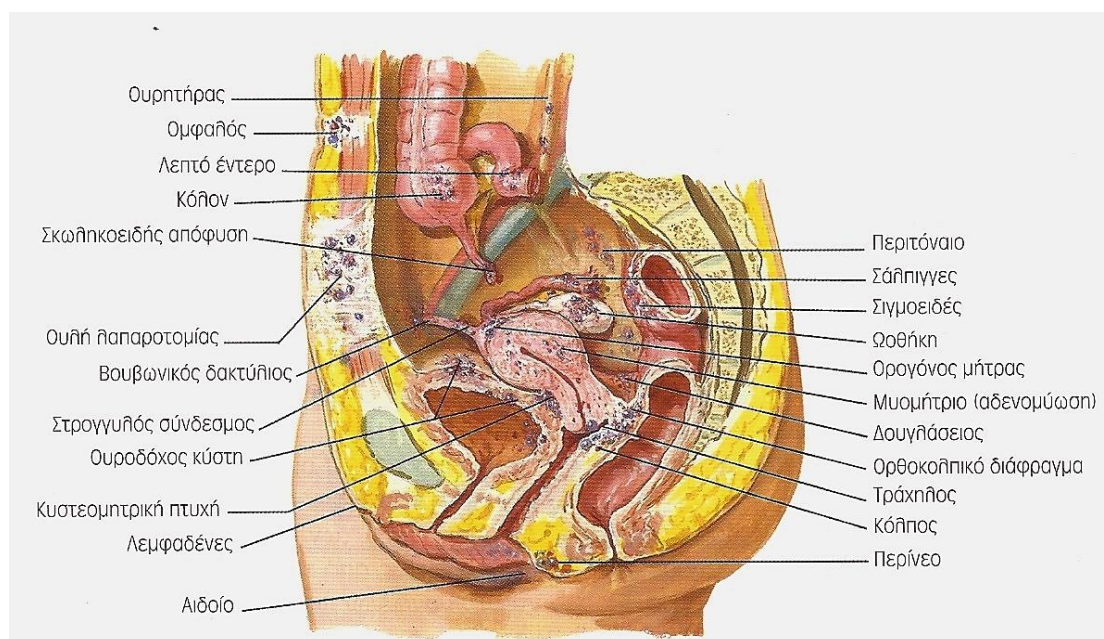
Στις περισσότερες μελέτες, η ειδικότητα του δείκτη CA 125 έχει αναφερθεί να είναι μεγαλύτερη από 80%. Το μεγάλο αυτό ποσοστό ειδικότητας, επιτυγχάνεται σε επιλεγμένες γυναίκες με κλινική εικόνα (υπογονιμότητα ή πόνο), από την οποία μπορεί να τεθεί εξ' αρχής η πιθανότητα της ενδομητρίωσης. Όμως, η χαμηλή ευαισθησία του δείκτη (από 20-50% στις περισσότερες μελέτες), θέτει περιορισμούς στην κλινική χρήση αυτής της δοκιμασίας, για την διάγνωση της ενδομητρίωσης. Θεωρητικά, η ευαισθησία, μπορεί να αυξάνεται κατά την περίοδο της εμμηνορρυσίας, οπότε η αύξηση του δείκτη CA 125 είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες με ενδομητρίωση. Όμως, μελέτες που χρησιμοποίησαν ως ακραίες τιμές τις 35 U/ml ή τις 85 U/ml, δεν βρήκαν σημαντική βελτίωση της ευαισθησίας <sup>[106,107]</sup>. Ευαισθησία 66% βρέθηκε όταν ο δείκτης μετρήθηκε σε κάθε ασθενή, τόσο κατά την θυλακική φάση, όσο και κατά την έμμηνο ρύση και χρησιμοποιήθηκε, αντί μιας τιμής του δείκτη CA 125, ο λόγος της τιμής του κατά την εμμηνορρυσία προς την τιμή κατά την θυλακική φάση ( $>1,5$ ) <sup>[108]</sup>.

Διαδοχικές μετρήσεις του δείκτη CA 125 μπορεί να είναι χρήσιμες για την πρόβλεψη της υποτροπής της ενδομητρίωσης, μετά την αρχική θεραπευτική αντιμετώπιση <sup>[102]</sup>. Τα επίπεδα του CA 125 μειώνονται μετά τον συνδυασμό φαρμακευτικής και χειρουργικής θεραπείας, ή μετά την φαρμακευτική χορήγηση νταναζόλης, αναλόγων της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH – ανάλογα), ή γεστρινόνης, όχι όμως μετά την θεραπεία με ακετονική μεδροξυπρογεστερόνη, ή placebo <sup>[99,101,102,106]</sup>. Τα επίπεδα του δείκτη CA 125 έχει αναφερθεί ότι αυξάνουν σε προθεραπευτικά επίπεδα, μόλις 3, 4, ή 6 μήνες μετά την διακοπή της θεραπείας με νταναζόλη, αναλόγων της GnRH, ή γεστρινόνης <sup>[109,110]</sup>. Η αύξηση των επιπέδων του δείκτη CA

125 μετά την θεραπεία, φαίνεται ότι σχετίζεται με την υπότροπή της ενδομητρίωσης [101,106]. Άλλες όμως μελέτες δεν έχουν τεκμηριώσει κάποια συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του CA 125 μετά την χορήγηση θεραπείας και των υποτροπών της νόσου [111,112]. Περαιτέρω μελέτες με επαναληπτική λαπαροσκόπηση και μεγαλύτερο χρονικό διάστημα παρακολούθησης, είναι απαραίτητες προκειμένου να τεκμηριωθεί κάποιου είδους συσχέτιση.

### 2.3.4. Λαπαροσκοπικά ευρήματα

Στην διαγνωστική λαπαροσκόπηση θα πρέπει να ερευνάται συστηματικά η πυελική και κοιλιακή κοιλότητα για την ύπαρξη ενδομητρίωσης. Η διαδικασία περιλαμβάνει, την επισκόπηση και την ψηλάφηση με αμβλεία μύλη, του εντέρου, της κύστης, της μήτρας, των ωαγωγών, των ωοθηκών, του δουγλασσείου και των πλατέων συνδέσμων (Σχήμα 14).



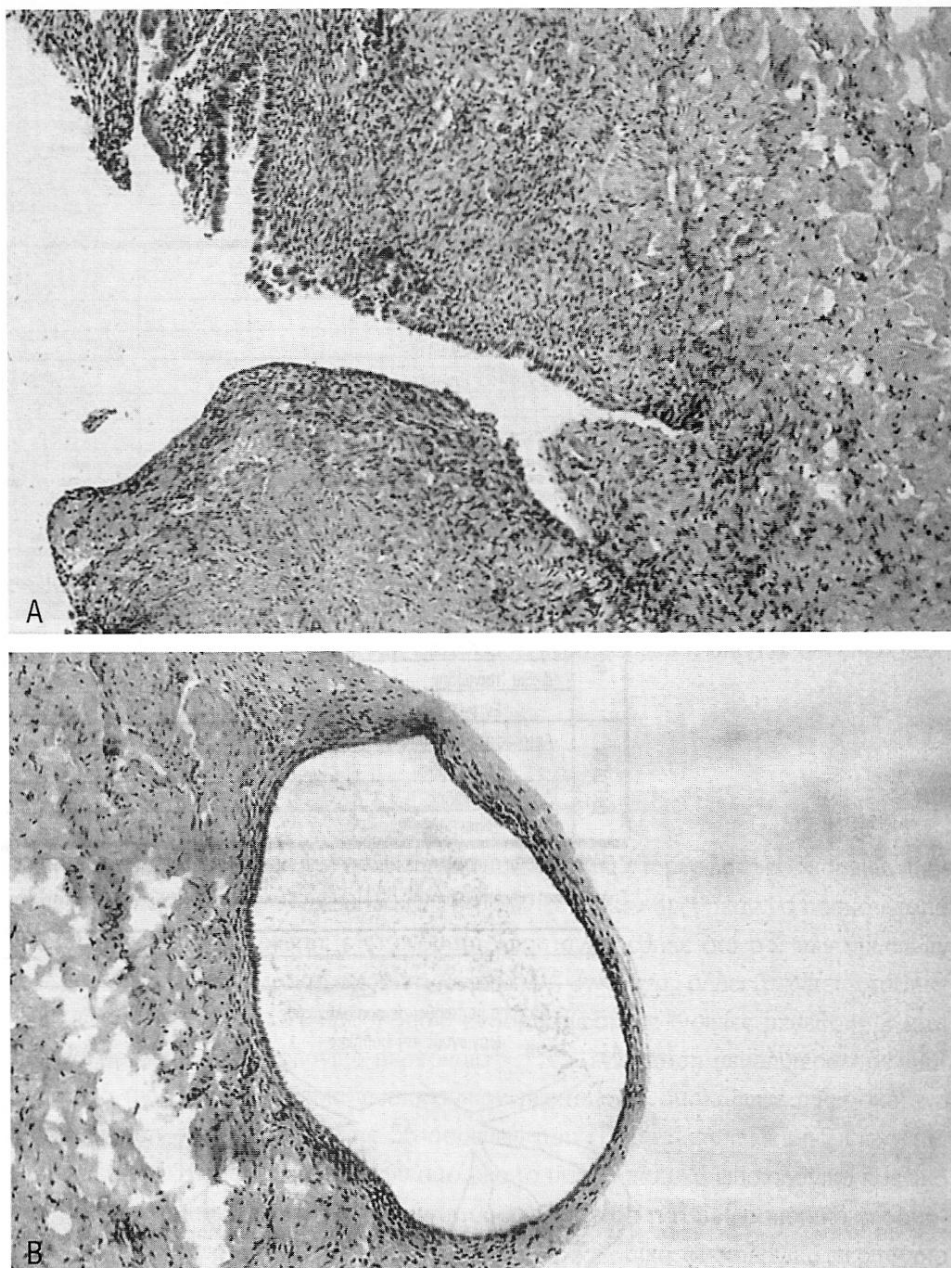
**Σχήμα 14.** Οι θέσεις εντοπίσεις της ενδομητρίωσης.

Χαρακτηριστικά ευρήματα στην λαπαροσκόπηση είναι η παρουσία των τυπικών βλαβών («μπαρουτόσκονη», «πυροβολισμός»), στις ορογονικές επιφάνειες του περιτοναίου. Πρόκειται για μαύρα, φαιά, ή μπλε οζίδια, ή για μικρές κύστες, που περιέχουν παλιές αιμορραγίες και περιβάλλονται από ποικίλου βαθμού ίνωση. Η ενδομητρίωση μπορεί να παρουσιαστεί και με άτυπες βλάβες, όπως, ερυθρά εμφυτεύματα (πετεχειώδη, αγγειακά, πολυποειδή, αιμορραγικά, ερυθρά φλογοειδή), ορώδεις ή διαυγείς φυσαλίδες, λευκές πλάκες ή ουλές, κιτρινόφαιο αποχρωματισμό του περιτοναίου και υποοθηκικές συμφύσεις [15,18].

Η ιστολογική επιβεβαίωση των λαπαροσκοπικών ευρημάτων είναι απαραίτητη για την διάγνωση της ενδομητρίωσης, όχι μόνον για τις άτυπες, αλλά και για τις τυπικής μορφολογίας βλάβες, οι οποίες ανευρίσκονται ιστολογικά αρνητικές στο 24% των περιπτώσεων <sup>[15,113]</sup>. Ήπιες μορφές εν τω βάθει ενδομητρίωσης μπορούν να ανιχνευτούν μόνο με την ψηλάφηση βαθύτερα μιας ενδομητριωτικής βλάβης, ή με την ανεύρεση μιας ψηλαφητής μάζας κάτω από ένα μακροσκοπικά φυσιολογικό περιτόναιο, συνηθέστερα στον οπίσθιο δουλγασσείο χώρο <sup>[97]</sup>. Η διάγνωση της ενδομητρίωσης των ωοθηκών, διευκολύνεται από την προσεκτική επισκόπηση όλων των επιφανειών και των δύο ωοθηκών, η οποία σε προχωρημένα στάδια της νόσου μπορεί να είναι δυσχερής, εξαιτίας της ανάπτυξης συμφύσεων. Στην επιφανειακή ενδομητρίωση των ωοθηκών, οι βλάβες μπορεί να είναι και τυπικές και άτυπες. Οι μεγαλύτερες ενδομητριωτικές κύστεις των ωοθηκών (*ενδομητριώματα*), βρίσκονται συνήθως στην πρόσθια επιφάνεια των ωοθηκών, είναι κεχρωσμένες και συμφύονται με την οπίσθια επιφάνεια του περιτοναίου. Οι ενδομητριωτικές κύστεις των ωοθηκών, συχνά περιέχουν ένα παχύρρευστο, σκουρόχρωμο υγρό (*σοκολατοειδές υγρό*), το οποίο αποτελείται από αιμοσιδηρίνη, προερχόμενη από παλαιότερες ενδοωοθηκικές αιμορραγίες. Επειδή το υγρό αυτό μπορεί να ανευρεθεί και σε άλλες καταστάσεις, όπως οι αιμορραγικές κύστεις του ωχρού σωματίου, ή οι νεοπλασματικές κύστεις, είναι αναγκαία η βιοψία, ή ακόμα καλύτερα, η αφαίρεση της ωοθηκικής κύστης για ιστολογική ταυτοποίηση.

## 2.4. Ιστολογική επιβεβαίωση

Μικροσκοπικά, τα ενδομητριωτικά εμφυτεύματα αποτελούνται από ενδομητριωτικούς αδένες και στρώμα, με ή χωρίς μακροφάγα περιέχοντα αιμοσιδηρίνη (*Εικόνα 3*). Παρόλα αυτά, φαίνεται ότι, η χρήση αυστηρών και μη τεκμηριωμένων ιστολογικών κριτηρίων, μπορεί αν οδηγήσει σε σημαντική υποδιάγνωση της νόσου <sup>[15]</sup>. Επιπλέον, τεχνικά προβλήματα στην λήψη των βιοψιών (*ιδίως των μικρών φουσαλίδων*) και οι ποικίλες μορφές κατεργασίας του ιστού (*σταδιακή ή μερική, αντί των διαδοχικών διατομών*), μπορεί να συμβάλουν σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Η παρουσία ενδομητριοειδούς στρώματος μπορεί να αποτελεί ένα στοιχείο ενδομητρίωσης, χαρακτηριστικότερο της παρουσίας ενδομητριωτικών αδένων <sup>[15]</sup>. Η στρωματική ενδομητρίωση, η οποία αποτελείται από ενδομητριωτικό στρώμα με μακροφάγα πλήρη αιμοσιδηρίνης ή αιμορραγίας, έχει περιγραφεί σε κάποιες ασθενείς, αλλά και σε μπαμπούνους και μπορεί να αναπαριστά ένα πολύ πρώιμο γεγονός στην παθογένεση της νόσου <sup>[15,113-115]</sup>. Οι διαφορετικοί τύποι βλαβών, μπορεί να έχουν διαφορετικούς βαθμούς υπερπλαστικής ή εκκριτικής δραστηριότητας των αδένων <sup>[15]</sup>. Η αγγειοβρίθεια, η μιτωτική δραστηριότητα και η τρισδιάστατη δομή των ενδομητριωτικών βλαβών, αποτελούν παράγοντες-κλειδιά στην ιστολογική διάγνωση της νόσου <sup>[116,117]</sup>. Η εν τω βάθει ενδομητρίωση έχει περιγραφεί ως ένας ειδικός τύπος ενδομητρίωσης ο οποίος χαρακτηρίζεται από υπερπλαστικές λωρίδες στρώματος και αδένων, σε πυκνό ινώδη και λείο μυϊκό ιστό <sup>[97]</sup>.



**Εικόνα 3.** Ιστολογική εικόνα ενδομητρίωσης: αδενώδες ενδομητριοτικό επιθήλιο, περιβαλλόμενο από στρώμα σε (Α) τυπική βλάβη και (Β) διαυγή φυσαλίδα.

**Μικροσκοπική ενδομητρίωση.** Η μικροσκοπική ενδομητρίωση ορίζεται ως, η παρουσία ενδομητριοτικών αδένων και στρώματος, σε ένα μακροσκοπικά φυσιολογικό πυελικό περιτόναιο. Η παρουσία της θεωρείται σημαντική, τόσο στην ιστογένεση της ενδομητρίωσης, όσο και την υποτροπή της νόσου μετά την εφαρμογή θεραπείας <sup>[118,119]</sup>. Η κλινική σημασία της μικροσκοπικής ενδομητρίωσης παραμένει αμφιλεγόμενη, μιας και δεν παρατηρείται πάντα. Χρησιμοποιώντας ασαφή κριτήρια για το τι είναι ένα φυσιολογικό περιτόναιο, λήφθηκαν βιοψίες φυσιολογικού περιτοναίου διαστάσεων 1-3 εκατοστών κατά την διάρκεια λαπαροτομίας, σε 20

γυναίκες με μέτρια ή σοβαρή ενδομητρίωση<sup>[118]</sup>. Η εξέταση των βιοψιών με χαμηλής ισχύος ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σαρώσεως (SEM), αποκάλυψε ανύποπτη μικροσκοπική ενδομητρίωση στο 25% των περιπτώσεων, οι οποίες δεν είχαν διαγνωστεί στο οπτικό μικροσκόπιο. Περιτοναϊκές ενδομητριοτικές εστίες έχουν αναδειχθεί στο οπτικό μικροσκόπιο, σε περιοχές που δεν παρουσίαζαν εμφανή στοιχεία της νόσου<sup>[120]</sup>. Σε διαδοχικές τομές λαπαροσκοπικών βιοψιών φυσιολογικού περιτοναίου, το 13-15% των γυναικών, βρέθηκε να πάσχει από μικροσκοπική ενδομητρίωση, ενώ ενδομητρίωση βρέθηκε στο 6% των γυναικών που δεν εμφάνιζαν μακροσκοπική νόσο<sup>[121,122]</sup>. Αντίθετα, σε άλλες μελέτες, στάθηκε αδύνατη η ανίχνευση μικροσκοπικής ενδομητρίωσης σε βιοψίες μεγέθους 2 mm από μακροσκοπικά φυσιολογικό περιτόναιο<sup>[123]</sup>. Η εξέταση μεγαλύτερου μεγέθους δειγμάτων (5-15 mm) μακροσκοπικά φυσιολογικού περιτοναίου, αποκάλυψε μικροσκοπική ενδομητρίωση σε μία μόνο από τις 55 ασθενείς που εξετάστηκαν<sup>[124]</sup>. Παρομοίως, μια ιστολογική μελέτη διαδοχικών τομών από όλο το μακροσκοπικά φυσιολογικό πυελικό περιτόναιο μπαμπούνων, με και χωρίς ενδομητρίωση, έδειξε ότι, η μικροσκοπική ενδομητρίωση είναι μια σπάνια κατάσταση<sup>[125]</sup>. Ως εκ τούτου, φαίνεται ότι ένα μακροσκοπικά φυσιολογικό περιτόναιο, σπανίως περιέχει μικροσκοπική ενδομητρίωση.

## 2.5. Ταξινόμηση

Το τρέχον σύστημα ταξινόμησης της ενδομητρίωσης είναι το αναθεωρημένο σύστημα ταξινόμησης της Αμερικανικής Εταιρείας Γονιμότητας<sup>[126]</sup>. Βασίζεται στην εμφάνιση, το μέγεθος και το βάθος των ενδομητριοτικών εμφυτεύσεων στο περιτόναιο και τις ωοθήκες, την παρουσία, την έκταση και τον τύπο των συμφύσεων στα εξαρτήματα και τον βαθμό απόφραξης του δουλγασσείου (Σχήμα 15, Σχήμα 16). Το σύστημα ταξινόμησης αντανακλά την έκταση της ενδομητριοτικής νόσου, δεν λαμβάνει υπόψη την ύπαρξη συνοδού πόνου ή στειρότητας, ενώ παρουσιάζει σημαντικές διαφορές μεταξύ διαφορετικών παρατηρητών, αλλά και του ίδιου του παρατηρητή. Είναι το μόνο διεθνώς αποδεκτό πρότυπο για την εκτίμηση της αυθόρμητης εξέλιξης της νόσου, αλλά και για την σύγκριση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων.

## 2.6. Αυθόρμητη εξέλιξη

Η ενδομητρίωση φαίνεται να είναι μία προϊούσα νόσος. Κατά την διάρκεια μιας σειράς παρατηρήσεων σε μία περίοδο παρακολούθησης έξι μηνών, τεκμηριώθηκε επιδείνωση στο 47% των περιπτώσεων, βελτίωση στο 30% και ίαση στο 23%<sup>[127]</sup>. Σε άλλη πάλι μελέτη, η ενδομητρίωση εξελίχθηκε περαιτέρω στο 64% των περιπτώσεων, βελτιώθηκε στο 27%, ενώ παρέμεινε σταθερή στο 9%, σε μια περίοδο δώδεκα μηνών<sup>[128]</sup>. Παρόλα αυτά, δεν έχει παρατηρηθεί αυθόρμητη βελτίωση στο σκορ ή στο στάδιο της νόσου, ούτε σε γυναίκες ούτε σε μπαμπούνους, κατά την διάρκεια επαναληπτικής λαπαροσκόπησης 6-12 μήνες μετά την τεκμηρίωση της

Όνομα ασθενούς \_\_\_\_\_ Ημερομηνία \_\_\_\_\_

Στάδιο 1 (ελάχιστη) 1-5

Στάδιο 2 (ήπια) 6-15

Στάδιο 3 (μέτρια) 16-40

Στάδιο 4 (σοβαρή) >40

Σύνολο \_\_\_\_\_

Λαπαροσκόπηση \_\_\_\_\_ Λαπαροτομή \_\_\_\_\_ Απεικονιστική \_\_\_\_\_

Συνιστώμενη θεραπεία \_\_\_\_\_

Πρόγνωση \_\_\_\_\_

| ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΟ                     | ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ                   | <1 cm          | 1-3 cm            | >3cm           |
|--------------------------------|--------------------------------|----------------|-------------------|----------------|
|                                | Επιπολής                       | 1              | 2                 | 4              |
| ΩΟΘΗΚΕΣ                        | Εν τω βάθει                    | 2              | 4                 | 6              |
|                                | Δεξιά Επιπολής                 | 1              | 2                 | 4              |
|                                | Εν τω βάθει                    | 4              | 16                | 20             |
|                                | Αριστερή Επιπολής              | 1              | 2                 | 4              |
| ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΟΠΙΣΘΙΟΥ ΔΟΥΓΛΑΣΣΕΙΟΥ | Εν τω βάθει                    | 4              | 16                | 20             |
|                                | ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΟΠΙΣΘΙΟΥ ΔΟΥΓΛΑΣΣΕΙΟΥ | Μερική<br>4    | Πλήρης<br>40      |                |
| ΩΟΘΗΚΕΣ                        | ΣΥΜΦΥΣΕΙΣ                      | Περιέλιξη <1/3 | Περιέλιξη 1/3-2/3 | Περιέλιξη >2/3 |
|                                | Αριστερή ταινιώδης             | 1              | 2                 | 4              |
|                                | Εν τω βάθει                    | 4              | 8                 | 16             |
|                                | Δεξιά ταινιώδης                | 1              | 2                 | 4              |
| ΩΑΓΩΓΟΙ                        | Εν τω βάθει                    | 4              | 8                 | 16             |
|                                | Αριστερός ταινιώδης            | 1              | 2                 | 4              |
|                                | Εν τω βάθει                    | 4              | 8                 | 16             |
|                                | Δεξιός ταινιώδης               | 1              | 2                 | 4              |
| ΩΑΓΩΓΟΙ                        | Εν τω βάθει                    | 4              | 8                 | 16             |

\* Αν αποκλείεται πλήρως το κρυσσωτό άκρο του αγωγού, αλλάξτε την βαθμολογία σε 16

Επιπρόσθετη ενδομητρίωση: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Συνοδός παθολογία: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

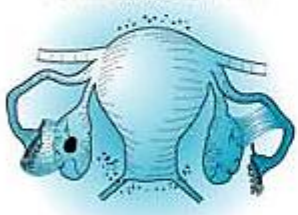
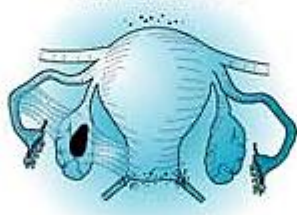
\_\_\_\_\_



**Σχήμα 15:** Πρακτικό σταδιοποίησης ενδομητρίωσης σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Γονιμότητας (American Fertility Society, AFS).

| STAGE I (MINIMAL)                                                                 |         |    | STAGE II (MILD)                                                                   |         |    | STAGE III (MODERATE)                                                               |         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------|----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------|----|------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----|
|  |         |    |  |         |    |  |         |     |
| PERITONEUM                                                                        |         |    | PERITONEUM                                                                        |         |    | PERITONEUM                                                                         |         |     |
| Superficial Endo                                                                  | - 1-3cm | -2 | Deep Endo                                                                         | - > 3cm | -6 | Deep Endo                                                                          | - > 3cm | -6  |
| R. OVARY                                                                          |         |    | R. OVARY                                                                          |         |    | CULDESAC                                                                           |         |     |
| Superficial Endo                                                                  | - < 1cm | -1 | Superficial Endo                                                                  | - < 1cm | -1 | Partial Obliteration                                                               |         | -4  |
| Filmy Adhesions                                                                   | - < 1/3 | -1 | Filmy Adhesions                                                                   | - < 1/3 | -1 | L. OVARY                                                                           |         |     |
| TOTAL POINTS                                                                      |         | 4  | L. OVARY                                                                          |         |    | Deep Endo                                                                          | - 1-3cm | -16 |
|                                                                                   |         |    | Superficial Endo                                                                  | - < 1cm | -1 | TOTAL POINTS                                                                       |         | 26  |
|                                                                                   |         |    | TOTAL POINTS                                                                      |         | 9  |                                                                                    |         |     |

---

| STAGE III (MODERATE)                                                              |         |      | STAGE IV (SEVERE)                                                                 |         |       | STAGE IV (SEVERE)                                                                  |         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------|------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------|-------|------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----|
|  |         |      |  |         |       |  |         |     |
| PERITONEUM                                                                        |         |      | PERITONEUM                                                                        |         |       | PERITONEUM                                                                         |         |     |
| Superficial Endo                                                                  | - > 3cm | -4   | Superficial Endo                                                                  | - > 3cm | -4    | Deep Endo                                                                          | - > 3cm | -6  |
| R. TUBE                                                                           |         |      | L. OVARY                                                                          |         |       | CULDESAC                                                                           |         |     |
| Filmy Adhesions                                                                   | - < 1/3 | -1   | Deep Endo                                                                         | - 1-3cm | -32** | Complete Obliteration                                                              |         | -40 |
| R. OVARY                                                                          |         |      | Dense Adhesions                                                                   | - < 1/3 | -8**  | R. OVARY                                                                           |         |     |
| Filmy Adhesions                                                                   | - < 1/3 | -1   | L. Tube                                                                           |         |       | Deep Endo                                                                          | - 1-3cm | -16 |
| L. Tube                                                                           |         |      | Dense Adhesions                                                                   | - < 1/3 | -8**  | Dense Adhesions                                                                    | - < 1/3 | -4  |
| Dense Adhesions                                                                   | - < 1/3 | -16* | TOTAL POINTS                                                                      |         | 52    | L. Tube                                                                            |         |     |
| L. OVARY                                                                          |         |      |                                                                                   |         |       | Dense Adhesions                                                                    | - > 2/3 | -16 |
| Deep Endo                                                                         | - < 1cm | -4   |                                                                                   |         |       | L. OVARY                                                                           |         |     |
| Dense Adhesions                                                                   | - < 1/3 | -4   |                                                                                   |         |       | Deep Endo                                                                          | - 1-3cm | -16 |
| TOTAL POINTS                                                                      |         | 30   |                                                                                   |         |       | Dense Adhesions                                                                    | - > 2/3 | -16 |
|                                                                                   |         |      |                                                                                   |         |       | TOTAL POINTS                                                                       |         | 114 |

\*Point assignment changed to 16  
\*\*Point assignment doubled

**Σχήμα 16.** Η σταδιοποίηση της ενδομητρίωσης. Ο καθορισμός του σταδίου ή του βαθμού βαρύτητας της νόσου, βασίζεται σε ένα σταθμισμένο σύστημα σημείων, όπως αυτό περιγράφεται στο πρακτικό σταδιοποίησης της νόσου (Σχήμα 15).

αρχικής διάγνωσης<sup>[75,116]</sup>. Πολλές μελέτες δείχνουν ότι, οι άτυπες βλάβες και οι τυπικές εμφυτεύσεις, μπορεί να αναπαριστούν κατά αντιστοιχία, νεώτερο και παλαιότερο τύπο ενδομητρίωσης. Σε μια διασταυρούμενη μελέτη, η επίπτωση των άτυπων βλαβών μειώθηκε με την ηλικία<sup>[129]</sup>. Το συμπέρασμα αυτό επιβεβαιώθηκε και από μία τριετή προοπτική μελέτη, που ανέφερε ότι, η επίπτωση, η συνολική έκταση προσβολής της πυέλου και ο όγκος των άτυπων βλαβών, μειώθηκαν με την ηλικία, ενώ αντίθετα στις τυπικές βλάβες η επίπτωση, η συνολική έκταση προσβολής της πυέλου και το βάθος διήθησης, αυξήθηκαν με την ηλικία<sup>[76]</sup>. Η αναμόρφωση των ενδομητριοτικών βλαβών (εναλλαγή μεταξύ τυπικών και άτυπων μορφών), αναφέρθηκε πως συμβαίνει τόσο στις γυναίκες όσο και στους μπαμπούνους, πράγμα που δείχνει ότι, η ενδομητρίωση, είναι μια δυναμική κατάσταση<sup>[116,127]</sup>. Πολλές μελέτες σε γυναίκες, πιθήκους cynomolgus και τρωκτικά, περιγράφουν ότι η ενδομητρίωση φαίνεται να βελτιώνεται μετά την κύηση<sup>[130-132]</sup>. Τα χαρακτηριστικά

της ενδομητρίωσης κατά την διάρκεια της κύησης ποικίλουν, ενώ οι βλάβες τείνουν να διογκωθούν κατά το πρώτο τρίμηνο, με τάση υποστροφής στην συνέχεια. Μελέτες σε μπαμπουίνους δεν έδειξαν κάποια αλλαγή στον αριθμό ή την συνολική επιφάνεια των ενδομητριοτικών βλαβών, κατά τα δύο πρώτα τρίμηνα της εγκυμοσύνης. Τα αποτελέσματα αυτά, δεν αποκλείουν ένα ευεργετικό όφελος, το οποίο μπορεί να προκύπτει κατά το τρίτο τρίμηνο, ή αμέσως μετά τον τοκετό. Η εγκατάσταση μιας «κατάστασης ψευδοκύησης» με εξωγενή χορήγηση οιστρογόνων και προγεσταγόνων, βασίζεται στην πεποίθηση ότι, η συμπτωματική βελτίωση κατά την διάρκεια της κύησης, μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της φθαρτοποίησης των ενδομητριοτικών εμφυτευμάτων, χωρίς όμως η υπόθεση αυτή να έχει ακόμη τεκμηριωθεί επαρκώς <sup>[133]</sup>.

## 2.7. Θεραπεία

Καμία στρατηγική για την πρόληψη της ενδομητρίωσης δεν είναι απόλυτα επιτυχής. Παρόλο που έχει αναφερθεί μειωμένη συχνότητα ενδομητρίωσης σε γυναίκες που ασχολούνται με αεροβικές δραστηριότητες από μικρή ηλικία, η πιθανή προστατευτική δράση της άσκησης, δεν έχει πλήρως διερευνηθεί <sup>[134]</sup>. Ανεξάρτητα από την κλινική εικόνα εκδήλωσης (*υπογονιμότητα, πόνος, ή ασυμπτωματική νόσος*), η θεραπεία της ενδομητρίωσης ενδείκνυται γιατί, η ενδομητρίωση φαίνεται να εξελίσσεται στα 2/3 των ασθενών μέσα σε ένα χρόνο από την διάγνωση της νόσου, αλλά και γιατί, δεν είναι δυνατή η πρόβλεψη των ασθενών στις οποίες η νόσος τελικά θα εξελιχθεί <sup>[135]</sup>. Δυστυχώς, η εξουδετέρωση των ενδομητριοτικών εμφυτευμάτων με την χειρουργική ή την φαρμακευτική θεραπεία, προσφέρει συχνά παροδική μόνον ανακούφιση. Έτσι, ο στόχος της θεραπευτικής αντιμετώπισης θα πρέπει να είναι διττός· καταρχήν η εξουδετέρωση των ενδομητριοτικών βλαβών και κατά δεύτερον, η αντιμετώπιση των συνεπειών (*πόνος, υπογονιμότητα*), που σχετίζονται συχνά με την φυσική εξέλιξη της νόσου.

### 2.7.1. Χειρουργική αντιμετώπιση

Στις περισσότερες γυναίκες με ενδομητρίωσης η διατήρηση της αναπαραγωγικής λειτουργίας είναι επιθυμητή. Για τον λόγο αυτό, πρέπει να χρησιμοποιείται η λιγότερο επεμβατική μέθοδος και μαζί η λιγότερο δαπανηρή προσέγγιση, με την καλύτερη δυνατή αποτελεσματικότητα. Η λαπαροσκόπηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί στις περισσότερες γυναίκες, ενώ ταυτόχρονα μειώνει το κόστος, την νοσηρότητα και την πιθανότητα μετεγχειρητικής υποτροπής, ή ανάπτυξης συμφύσεων. Η λαπαροτομία πρέπει να φυλάσσεται για ασθενείς με προχωρημένη νόσο και ασθενείς στις οποίες η διατήρηση της γονιμότητας δεν είναι πλέον αναγκαία. Οι ενδομητριοτικές βλάβες μπορούν αν απομακρυνθούν κατά την λαπαροσκόπηση με διπολική πήξη, με λέιζερ CO<sub>2</sub>, με λέιζερ καλίου – τιτανίου – φωσφόρου, ή με λέιζερ αργού. Το λέιζερ CO<sub>2</sub> φαίνεται να είναι η μέθοδος εκλογής, γιατί προκαλεί ελάχιστη μόνο θερμική βλάβη. Στόχος της χειρουργικής επέμβασης είναι η εκτομή ή η καυτηρίαση όλων των ορατών ενδομητριοτικών βλαβών, αλλά και των σχετικών

συμφύσεων, μαζί με την επαναφορά των φυσιολογικών ανατομικών σχέσεων. Οι επιφανειακές ενδομητριοτικές βλάβες, μπορούν να εξαχνωθούν. Τα μικρά ενδομητρίωματα των ωοθηκών (διαμέτρου  $<3\text{ cm}$ ), μπορούν να αναρροφηθούν, να εκπλυθούν και να επισκοπηθούν με κυστεοσκόπηση των μικρών ενδοκυστικών βλαβών των ωοθηκών. Το εσωτερικό τους τοίχωμα μπορεί να εξαχνιστεί, προκειμένου να καταστραφεί το βλεννογονικό επίστρωμα της κύστης<sup>[136]</sup>. Τα μεγάλα ενδομητρίωματα των ωοθηκών (διαμέτρου  $>3\text{ cm}$ ) πρέπει να αναρροφώνται, μετά την εκτομή και απομάκρυνση του κυστικού τοιχώματος από τον φλοιό των ωοθηκών. Προκειμένου να προληφθούν οι υποτροπές, το τοίχωμα της ενδομητριοτικής κύστης πρέπει να απομακρύνεται, ώστε να παραμένει φυσιολογικός ωοθηκικός ιστός. Μόλις το 1/10 της ωοθήκης είναι αρκετό για να διατηρηθεί τόσο η λειτουργικότητά της, όσο και η γονιμότητα<sup>[86]</sup>.

Σε ασθενείς με σοβαρή ενδομητρίωση, συνιστάται να προηγείται της χειρουργικής θεραπείας, ένα τρίμηνο σχήμα φαρμακευτικής αγωγής, με σκοπό την μείωση της αγγειοβρίθειας και του μεγέθους των ενδομητριοτικών όζων<sup>[76]</sup>. Ριζικές επεμβάσεις, όπως ωοθηκεκτομή ή ολική υστερεκτομή, ενδείκνυνται μόνο σε σοβαρές περιπτώσεις και μπορεί να γίνουν, είτε με λαπαροσκοπικά, είτε με λαπαροτομία. Μετά από αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή, απαιτείται ορμονική θεραπεία υποκατάστασης, ενώ ο κίνδυνος υποτροπής του εναπομείναντος ενδομητριοτικού ιστού, είναι αμελητέος. Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υποτροπής, η έναρξη της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης θα πρέπει να καθυστερήσει για 3 μήνες, μετά την διενέργεια της επέμβασης. Η προσθήκη προγεσταγόνων στο σχήμα φαρμακευτικής υποκατάστασης, φαίνεται να ασκεί προστατευτική δράση στο ενδομήτριο. Έχουν αναφερθεί κάποιες περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος ενδομητρίου, που πιθανότατα προέκυψαν από εναπομείναντες ενδομητριοτικές βλάβες, σε γυναίκες που έλαβαν μη αντισταθμιζόμενα οιστρογόνα<sup>[137]</sup>.

#### 2.7.1.1. Αποτελέσματα χειρουργικής θεραπείας

**Πόνος.** Η έκβαση της χειρουργικής θεραπείας των ασθενών με ενδομητρίωση και πόνο, επηρεάζεται από πολλούς ψυχολογικούς παράγοντες που σχετίζονται με την προσωπικότητα, την ύπαρξη κατάθλιψης, αλλά και συζυγικών και σεξουαλικών προβλημάτων. Ενδεικτικά αναφέρεται ο σημαντικός βαθμός εικονικής (placebo) απάντησης στην χειρουργική θεραπεία: η διαγνωστική λαπαροσκόπηση χωρίς πλήρη απομάκρυνση της ενδομητρίωσης, ανακουφίζει τον πόνο στο 50% των ασθενών<sup>[138]</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και με από του στόματος placebo φάρμακα<sup>[139]</sup>. Παρόλο που κάποιες μελέτες αναφέρουν ότι, με την λαπαροσκόπηση με λέιζερ επιτυγχάνεται ανακούφιση του πόνου στο 60-80% των ασθενών με πολύ μικρή νοσηρότητα, καμιά τους δεν είναι προοπτική ή ελεγχόμενη, οπότε δεν επιτρέπουν την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής μεθόδου<sup>[140,141]</sup>. Σε μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, διπλή τυφλή μελέτη, η λαπαροσκόπηση με λέιζερ βρέθηκε να είναι καλύτερη θεραπευτική μέθοδος αντιμετώπισης του πόνου που σχετίζεται με την ήπια και μέτρια

ενδομητρίωση, 6 μήνες μετά την επέμβαση, συγκριτικά με την συντηρητική θεραπεία<sup>[140]</sup>. Στις γυναίκες με ήπια και μέτρια νόσο που αντιμετωπίστηκαν με λείζερ, το 74% παρουσίασε ανακούφιση του πόνου, ενώ δεν αναφέρθηκαν επιπλοκές από την επέμβαση, ή το λείζερ. Οι ασθενείς με σοβαρή νόσο δεν συμπεριελήφθησαν στην μελέτη, επειδή ήταν ήδη γνωστό ότι, η χειρουργική επέμβαση ανακουφίζει τον πόνο στο 80% των ασθενών που δεν ανταποκρινόταν στην χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή<sup>[141]</sup>. Τα αποτελέσματα αυτά, υποδηλώνουν ότι, η λαπαροσκόπηση με λείζερ, μπορεί να είναι αποτελεσματική θεραπευτική μέθοδος στην αντιμετώπιση του πόνου της ενδομητρίωσης, ενώ στις γυναίκες με ελάχιστη ενδομητρίωση, η θεραπεία με λείζερ μπορεί να περιορίσει την εξέλιξη της νόσου.

**Υπογονιμότητα.** Στις περιπτώσεις που η ενδομητρίωση προκαλεί μηχανική παραμόρφωση της πυέλου, η χειρουργική επέμβαση πρέπει να εκτελείται, όταν είναι δυνατή η αναδόμηση της φυσιολογικής πυελικής ανατομίας. Η επιτυχία της χειρουργικής επέμβασης στην αντιμετώπιση της υπογονιμότητας, σχετίζεται άμεσα με την βαρύτητα της νόσου. Έτσι, η θεραπεία της μέτριας ενδομητρίωσης, παρουσιάζει ποσοστό επίτευξης κύησης περίπου 60%, ενώ αντίθετα η θεραπευτική αντιμετώπιση της σοβαρής νόσου, παρουσιάζει ποσοστό επιτυχίας 35%<sup>[142]</sup>. Η προεγχειρητική φαρμακευτική αντιμετώπιση με δαναζόλη, GnRH-αγωνιστές ή προγεσταγόνα, μπορεί να φανεί χρήσιμη στην μείωση της έκτασης της νόσου, σε ασθενείς με προχωρημένη ενδομητρίωση. Σπάνια ενδέκνυνται μετεγχειρητική φαρμακευτική αγωγή μιας και, αφενός παρεμποδίζει την κύηση, αφετέρου, το μεγαλύτερο ποσοστό κύσεων παρατηρείται κατά τους πρώτους 6-12 μήνες από την χειρουργική επέμβαση. Αν εντός 2 ετών από την επέμβαση δεν επέλθει κύηση, οι πιθανότητες μεταγενέστερης γονιμότητας, είναι ελάχιστες<sup>[142]</sup>.

Η χειρουργική αντιμετώπιση των υπογόνιμων γυναικών με ελάχιστη ή ήπια ενδομητρίωση, είναι αμφισβητούμενη. Το συνολικό ποσοστό κύσεων στις γυναίκες με ελάχιστη ή ήπια νόσο, μετά από 5 χρόνια χωρίς θεραπεία, αναφέρεται στο 90%<sup>[82]</sup>. Το ποσοστό αυτό είναι συγκρίσιμο με το 93% που αναφέρεται στις γυναίκες που δεν πάσχουν από ενδομητρίωση. Η λαπαροσκοπική καταστροφή των ενδομητριοτικών εμφυτευμάτων, έχει αναφερθεί πως βελτιώνει την γονιμότητα σε ασθενείς με ελάχιστη ή ήπια νόσο, από μερικούς, αλλά όχι όλους τους ερευνητές<sup>[142-144]</sup>. Είναι πιθανό το μηνιαίο ποσοστό γονιμότητας (MFR), να είναι υψηλότερο κατά του 5 πρώτους 6-12 μήνες μετά τη λαπαροσκοπική επέμβαση, συγκριτικά με την εικονική αντιμετώπιση<sup>[143]</sup>. Με την βοήθεια του MFR και της ανάλυσης life-table, καμιά μελέτη δεν έχει δείξει κάποιο συγκριτικό πλεονέκτημα της χειρουργικής αντιμετώπισης έναντι της αναμονής, στις γυναίκες με ελάχιστη ή ήπια ενδομητρίωση. Ο χειρουργικός καθαρισμός της ενδομητρίωσης του περιτοναίου, μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της εξέλιξης της νόσου, επειδή το ποσοστό υποτροπών είναι μικρότερο, συγκριτικά με την φαρμακευτική αντιμετώπιση. Παρόλα αυτά, δεν έχει αποδειχθεί η βελτίωση της γονιμότητας από την εφαρμογή αυτής της θεραπευτικής μεθόδου, ενώ παράλληλα ενέχεται και ο κίνδυνος της μετεγχειρητικής ανάπτυξης συμφύσεων<sup>[144]</sup>.

### 2.7.2. Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Μιας και είναι γνωστό ότι τα οιστρογόνα επάγουν την ανάπτυξη ενδομητρίωσης, η ορμονοθεραπεία έχει σχεδιαστεί με σκοπό να καταστείλει την σύνθεση των οιστρογόνων, με άμεση συνέπεια, την ατροφία των έκτοπων, ενδομητριοτικών εμφυτευμάτων και την διαταραχή του κύκλου ερεθισμού – αιμορραγίας. Τα εμφυτεύματα της ενδομητρίωσης αντιδρούν στις στεροειδείς ορμόνες των γονάδων, με τρόπο παρόμοιο, αλλά όχι ακριβώς ίδιο, με αυτόν που αντιδρά το φυσιολογικά διεγειρόμενο έκτοπο ενδομήτριο. Ο έκτοπος ενδομητριοτικός ιστός, παρουσιάζει ιστολογικές και βιοχημικές διαφορές, από το φυσιολογικό έκτοπο ενδομήτριο, σε παραμέτρους όπως, η δραστηριότητα των αδένων (*υπερπλασία, έκκριση*), η ενζυμική δραστηριότητα (*17β-υδροξύ-στεροειδική δεϋδρογονάση*) και τα επίπεδα των υποδοχέων των στεροειδών ορμονών (*οιστρογόνων, προγεσταγόνων και ανδρογόνων*). Η χρήση διαιθυλοστιλβοιστρόλης, μεθυλοτεστοστερόνης, ή άλλων ανδρογόνων, δεν συνιστάται πλέον, επειδή δεν είναι αποτελεσματική, έχουν σημαντικές παρενέργειες και θέτουν σε κίνδυνο το έμβρυο, σε περίπτωση που επιτευχθεί κύηση κατά την διάρκεια της θεραπείας.

#### 2.7.2.1. Αντισυλληπτικά δισκία

Η θεραπεία της ενδομητρίωσης με χαμηλής δοσολογίας μονοφασικά συνδυασμένα αντισυλληπτικά (*ένα χάπι την ημέρα για 6-12 μήνες*), χρησιμοποιήθηκε αρχικά για να επιφέρει ψευδοκύηση, μέσω της προκαλούμενης αμηνόρροιας και φθαρτοποίησης του ενδομητριοτικού ιστού <sup>[145]</sup>. Τα οιστρογόνα των αντισυλληπτικών δισκίων, είναι δυνατόν να επάγουν την ανάπτυξη της ενδομητρίωσης. Η μειωμένη έμμηνος ρύση που παρατηρείται συχνά στις γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά δισκία, μπορεί να είναι επωφελής σε γυναίκες με παρατεταμένη, συχνή εμμηνορρυσία, η οποία είναι γνωστό πως αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη ανάπτυξη ενδομητρίωσης. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν πειστικά στοιχεία, σχετικά με την προφύλαξη που μπορεί να παράσχουν τα συνδυασμένα αντισυλληπτικά δισκία, είτε κατά της ανάπτυξης, είτε κατά της υποτροπής της ενδομητρίωσης. Περαιτέρω έρευνες είναι απαραίτητες για την αξιολόγηση της δράσης των από του στόματος αντισυλληπτικών δισκίων, στην πρόληψη της ενδομητρίωσης και στην αντιμετώπιση του συνοδού πόνου.

Η βάση της φαρμακευτικής αντιμετώπισης της ενδομητρίωσης, είναι η αλλαγή του ενδογενούς ορμονικού περιβάλλοντος. Ο Kistner ήταν ο πρώτος που εισήγαγε την έννοια του αδύναμου ενδομητρίου, μέσω της εξουδετέρωσης των φυσιολογικών, κυκλικών, ορμονικών αλλαγών που χαρακτηρίζουν τον καταμμήνιο κύκλο <sup>[146]</sup>. Η εισαγωγή μιας κατάστασης ψευδοκύησης με την χρήση συνδυασμένων αντισυλληπτικών δισκίων, έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην μείωση της δυσμηνόρροιας και του πυελικού άλγους. Επιπλέον, η επακόλουθη της λήψης αντισυλληπτικών δισκίων, αμηνόρροια, μπορεί θεωρητικά να μειώσει και την ποσότητα της ανάδρομης εμμηνορρυσίας (*ενός από τους παράγοντες κινδύνου που έχουν προταθεί στην αιτιολόγηση της ενδομητρίωσης*), μειώνοντας έτσι, τον κίνδυνο

εξέλιξης της νόσου. Παθολογοανατομικά, η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων, συνδέεται με την φθαρτοποίηση του ενδομητριοειδούς ιστού, την νεκροβίωση και την πιθανή υποστροφή του ενδομητριοειδούς ιστού <sup>[145]</sup>. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν πειστικά στοιχεία σχετικά με την δυνατότητα της φαρμακευτικής θεραπείας με αντισυλληπτικά δισκία, να προσφέρει οριστική θεραπεία. Αντίθετα, τα ενδομητριοειδή εμφυτεύματα που επιβιώνουν της προκλητής ατροφίας, επαναενεργοποιούνται μετά το τέλος της αγωγής.

Οποιοσδήποτε χαμηλής δοσολογίας συνδυασμός αντισυλληπτικού δισκίου που περιέχει 30-35  $\mu\text{g}$  αιθυνιλικής οιστραδιόλης, σε καθημερινή χορήγηση, μπορεί να είναι αποτελεσματικός στην θεραπεία της ενδομητρίωσης. Σκοπός της θεραπείας είναι η πρόκληση αμμηνόρροιας, η οποία πρέπει να είναι διάρκειας 6-12 μηνών. Η συμπτωματική ανακούφιση της δυσμηνόρροιας και του πυελικού άλγους, υπολογίζεται στο 60-95% των ασθενών, ενώ το ποσοστό υποτροπών τον πρώτο χρόνο προσεγγίζει το 18%, και από τον δεύτερο χρόνο, το ετήσιο ποσοστό υποτροπών μειώνεται στο 5-10% <sup>[20]</sup>. Επιπλέον, το ποσοστό κυήσεων μετά την θεραπευτική αγωγή, φαίνεται να φτάνει το 50% <sup>[30]</sup>. Παρόλο που τα αντισυλληπτικά δισκία είναι αποτελεσματικά στην πρόκληση ενός φθαρτοποιημένου ενδομητρίου, το οιστρογονικό τμήμα των αντισυλληπτικών, μπορεί δυνητικά να επάγει την ανάπτυξη του ενδομητρίου και να αυξήσει το πυελικό άλγος κατά τις πρώτες βδομάδες της θεραπείας. Η μακροχρόνια σημασία αυτού του γεγονότος, δε έχει ακόμα προσδιοριστεί. Η θεραπεία με τα αντισυλληπτικά δισκία είναι οικονομικότερη συγκριτικά με τα υπόλοιπα θεραπευτικά μέσα και μπορεί να βοηθήσει στην βραχυπρόθεσμη αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης, ενώ σε κάποιες γυναίκες μπορεί να υπάρξουν και μακροπρόθεσμα οφέλη.

#### 2.7.2.2. Προγεσταγόνα

Τα προγεσταγόνα μπορούν να ασκήσουν αντιενδομητριοειδή δράση προκαλώντας, αρχικά φθαρτοποίηση του ενδομητριοειδούς ιστού και κατόπιν, ατροφία. Μπορούν να θεωρηθούν ως η θεραπεία εκλογής της ενδομητρίωσης γιατί, είναι εξίσου αποτελεσματικά με την δαναζόλη στην μείωση της βαρύτητας της νόσου σύμφωνα με την ταξινόμηση της Αμερικανικής Ένωσης Γυναικολόγων και στην μείωση του πόνου, ενώ στοιχίζουν λιγότερο και έχουν λιγότερες παρενέργειες από την δαναζόλη. Δεν υπάρχουν στοιχεία γύρω από την καλύτερη δοσολογία, ή το καλύτερο φάρμακο, μεταξύ των διαφόρων προγεσταγόνων. Στις περισσότερες μελέτες, το αποτέλεσμα της θεραπευτικής αγωγής, αξιολογείται μετά από 3-6 μήνες θεραπείας. Η οξική μεδροξυπρογεστερόνη (MPA), είναι το πλέον χρησιμοποιημένο φάρμακο μεταξύ των προγεσταγόνων και είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του πόνου της ενδομητρίωσης, ξεκινώντας με μια αρχική δόση 30 mg την ημέρα από του στόματος (p.o.), η οποία στην συνέχεια αυξάνεται ανάλογα με την κλινική απάντηση και τον τύπο της αιμορραγίας <sup>[147]</sup>. Χορηγούμενη ενδομυϊκά σε δόση 150 mg ανά 3 μήνες, η MPA είναι εξίσου αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του πόνου, αλλά δεν ενδείκνυται σε υπογόνιμες γυναίκες, γιατί προκαλεί εκσεσημασμένη αμηνόρροια και

ανωορρηξία και απαιτείται άλλοτε άλλο διάστημα για να ξεκινήσει και πάλι η ωορρηξία, μετά το πέρας της θεραπείας. Η οξική μεγεστρόλη, χορηγείται σε ημερήσια δόση 40 mg p.o. με καλά αποτελέσματα. Άλλες θεραπευτικές στρατηγικές περιλαμβάνουν, την δεϋδρογεστερόνη (20-30 mg την ημέρα p.o. είτε συνεχώς, είτε κάθε 5 και 25 του μήνα), και την λυνεστρενόλη (10 mg την ημέρα p.o.). Η φυσική προγεστερόνη, δεν έχει ακόμη αξιολογηθεί επαρκώς στην θεραπευτική αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης<sup>[148]</sup>.

Οι παρενέργειες των προγεσταγόνων περιλαμβάνουν την ναυτία, την πρόσληψη βάρους, την κατακράτηση υγρών, και την σημαντική αιμορραγία λόγω υποοιστρογοναιμίας. Η αιμορραγία, αν και συχνή, συνήθως διορθώνεται με την βραχυχρόνια (7 ημέρες) χορήγηση οιστρογόνων. Η κατάθλιψη και άλλες διαταραχές της διάθεσης, αποτελούν πρόβλημα στο 1% περίπου των γυναικών, που ακολουθούν αυτού του είδους την θεραπευτική αγωγή.

### 2.7.2.3. Γεστρινόνη

Η γεστρινόνη είναι ένα παράγωγο της 19-νορτεστοστερόνης με ανδρογονικές, αντιπρογεσταγονικές, αντιοιστρογονικές και αντιγοναδοτροπικές ιδιότητες. Δρα, τόσο κεντρικά, όσο και περιφερικά, αυξάνοντας την ελεύθερη τεστοστερόνη και μειώνοντας την σφαιρίνη που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου (SHBG) (ανδρογονική δράση), μειώνοντας τις τιμές της οιστραδιόλης στον ορό στα επίπεδα των τιμών της πρώιμης θυλακικής φάσης (αντιοιστρογονική δράση), μειώνοντας τα μέσα επίπεδα της ωχρινοποιητικής ορμόνης (LH) στον ορό και παρεμποδίζοντας την αιχμή της LH και της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) (αντιγοναδοτροπική δράση). Η γεστρινόνη προκαλεί αδρανοποίηση των κυττάρων και εκφύλιση των ενδομητριοειδών εμφυτευμάτων, αλλά όχι και την εξαφάνισή τους<sup>[148]</sup>. Αμηνόρροια παρουσιάζεται στο 50-100% των γυναικών, η οποία είναι δοσοεξαρτώμενη.

Η επανεκκίνηση της εμμηνορρυσίας συνήθως πραγματοποιείται 33 ημέρες μετά την διακοπή των φαρμάκων<sup>[149]</sup>. Ένα πλεονέκτημα της γεστρινόνης είναι ο μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής της (28 ώρες), στην από του στόματος χορήγηση. Η συνήθης δόση είναι 2,5 mg δύο φορές την βδομάδα, αλλά μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι, τα 1,25 mg γεστρινόνης δύο φορές την βδομάδα, είναι εξίσου αποτελεσματικά<sup>[149]</sup>. Οι κλινικές παρενέργειες της γεστρινόνης είναι δοσοεξαρτώμενες και παρόμοιες, παρότι λιγότερο έντονες, από αυτές που προκαλεί η δαναζόλη<sup>[148]</sup>. Συμπεριλαμβάνονται, η ναυτία, οι μυϊκές κράμπες, καθώς και οι ανδρογονικές δράσεις όπως, η πρόσληψη βάρους, η ακμή, η σμηγματόρροια, το λιπαρό δέρμα και τα λιπαρά μαλλιά. Η γεστρινόνη φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματική με την δαναζόλη στην αντιμετώπιση του πόνου, αλλά έχει λιγότερες παρενέργειες και επιπλέον, έχει το πλεονέκτημα της χορήγησης δις εβδομαδιαίως. Η κύηση αντενδείκνυται κατά την διάρκεια της θεραπείας, λόγω του κινδύνου αρρενοποίησης του εμβρύου.

#### 2.7.2.4. Δαναζόλη

Η δαναζόλη είναι η περισσότερο αποτελεσματική από τα διαθέσιμα φάρμακα για την θεραπεία της ενδομητρίωσης <sup>[150]</sup>. Στις αναγνωρισμένες φαρμακολογικές ιδιότητες της δαναζόλης συμπεριλαμβάνονται, η καταστολή της GnRH, ή της έκκρισης γοναδοτροπινών, η άμεση αναστολή της στεροειδογένεσης, η αυξημένη μεταβολική κάθαρση της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης, η άμεση ανταγωνιστική και αγωνιστική αλληλεπίδραση με τους υποδοχείς ανδρογόνων και προγεστερόνης στο ενδομήτριο και η εξασθένιση των πιθανών παρενεργειών του ανοσολογικού συστήματος στην αναπαραγωγή <sup>[148,150]</sup>. Οι πολλαπλές δράσεις της δαναζόλης, επάγουν την δημιουργία ενός περιβάλλοντος φτωχού σε οιστρογόνα – των οποίων τα επίπεδα είναι μεταξύ πρώιμης θυλακικής και εμμηνοπαυσιακής φάσης – το οποίο δεν υποστηρίζει την ανάπτυξη ενδομητρίωσης, ενώ η προκαλούμενη αμηνόρροια παρεμποδίζει την περαιτέρω διασπορά ενδομητριοτικών εμφυτευμάτων από την μήτρα στην περιτοναϊκή κοιλότητα.

Η ανοσολογική δράση της δαναζόλης έχει μελετηθεί σε γυναίκες με ενδομητρίωση και αδενομύωση και περιλαμβάνει, μείωση των ανοσοσφαιρινών του ορού, μείωση του παράγοντα C<sub>3</sub> του ορού, αύξηση των επιπέδων του παράγοντα C<sub>4</sub>, μείωση των επιπέδων των αυτοαντισωμάτων διαφόρων φωσφολιπιδικών αντιγόνων και μείωση των επιπέδων του παράγοντα CA 125 στον ορό, κατά την διάρκεια της θεραπείας <sup>[150]</sup>. Η δαναζόλη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των περιφερικών λεμφοκυττάρων σε καλλιέργειες ενεργοποιημένες από μιτογόνα των T-κυττάρων, αλλά δεν επηρεάζει την εξαρτωμένη από τα μακροφάγα ενεργοποίηση των B-λεμφοκυττάρων από τα T-λεμφοκύτταρα <sup>[151]</sup>. Η δαναζόλη αναστέλλει την παραγωγή ιντερλευκίνης-1 (IL-1) και καχεκτίνης (Tumor Necrosis Factor, TNF) από τα μακροφάγα με δόσοεξαρτώμενο τρόπο και καταστέλλει την κυτταροτοξικότητα των κυττάρων στόχων που προκαλείται από τα μακροφάγα/μονοκύτταρα, στις γυναίκες με ήπια ενδομητρίωση. Τα ανοσολογικά αυτά ευρήματα, μπορεί να έχουν ιδιαίτερη σημασία στην θεραπευτική δράση της δαναζόλης στην ενδομητρίωση, ενώ μπορεί επίσης να εξηγήσουν την δράση της δαναζόλης στην θεραπεία πολυάριθμων ανοσολογικών παθήσεων, όπως το κληρονομικό αγγειοοίδημα, η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και η ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα <sup>[152-154]</sup>.

Στην Βόρειο Αμερική χρησιμοποιούνται συχνά δόσεις 800 mg την ημέρα, ενώ στην Ευρώπη και την Αυστραλία χορηγούνται συνήθως δόσεις μικρότερες των 600 mg την ημέρα. Φαίνεται ότι, η απουσία εμμηνορρυσίας αποτελεί καλύτερο δείκτη απάντησης στην θεραπεία, από ότι η ίδια η δόση του φαρμάκου. Μια πρακτική στρατηγική για την χρήση της δαναζόλης είναι, η έναρξη της θεραπείας με 400 mg την ημέρα (δύο δόσεις των 200 mg) και σταδιακή αύξηση της δόσης, μέχρι να επιτευχθεί αμηνόρροια και ανακούφιση των συμπτωμάτων <sup>[150]</sup>.

Οι σημαντικές παρενέργειες της δαναζόλης σχετίζονται με τις ανδρογονικές και υποοιστρογονικές της ιδιότητες. Στις συνηθέστερες παρενέργειες περιλαμβάνονται, η πρόσληψη βάρους, η κατακράτηση υγρών, η ακμή, το λιπαρό δέρμα, η τριχοφυΐα, οι

εξάνψεις, η ατροφική κολπίτιδα, η μείωση του μεγέθους των μαστών, η μείωση της λίμπιντο, η κόπωση, η ναυτία, οι μυϊκές κράμπες και η συναισθηματική αστάθεια. Η βράχυνση της φωνής είναι μια ακόμη παρενέργεια της θεραπείας, η οποία είναι μη αναστρέψιμη. Παρόλο που η δαναζόλη μπορεί να προκαλέσει αύξηση της χοληστερόλης και των επιπέδων της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL), είναι μάλλον απίθανο αυτές οι βραχυπρόθεσμες αλλαγές να έχουν κάποια κλινική σημασία. Η δαναζόλη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο, γιατί κατά κύριο λόγο μεταβολίζεται στο ήπαρ και κατά συνέπεια, μπορεί να προκαλέσει ηπατοκυτταρική βλάβη. Επίσης αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, επειδή μπορεί να προκαλέσει κατακράτηση υγρών. Η χρήση της δαναζόλης αντενδείκνυται και στην κύηση, λόγω της ανδρογονικής της επίδρασης στο έμβρυο.

#### 2.7.2.5. Αγωνιστές της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH)

Οι αγωνιστές της GnRH προσδένονται στους υποδοχείς της GnRH στην υπόφυση και επάγουν αρχικά την σύνθεση και απελευθέρωση των γοναδοτροπινών LH και FSH. Οι αγωνιστές, έχοντας πολύ μεγαλύτερο βιολογικό χρόνο ημίσειας ζωής (3-8 ώρες) από την ενδογενή ορμόνη (3,5 λεπτά), εκθέτουν συνεχώς τους υποδοχείς της GnRH στην παρατεταμένη δραστηριότητά τους. Η συνεχής αυτή έκθεση έχει σαν αποτέλεσμα, την απώλεια των υποδοχέων της υπόφυσης και την καταστολή της δραστηριότητας της GnRH, η οποία οδηγεί τελικά σε χαμηλά επίπεδα γοναδοτροπινών LH και FSH. Η δράση αυτή έχει σαν συνέπεια, την καταστολή της παραγωγής των ωοθηκικών στεροειδών ορμονών και την πρόκληση ιατρογενώς μιας αναστρέψιμης κατάστασης ψευδοεμμηνόπαυσης.

Διάφοροι αγωνιστές της GnRH έχουν αναπτυχθεί και χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς, για την θεραπεία της ενδομητρίωσης. Στους αγωνιστές αυτούς συμπεριλαμβάνονται, η λευπρολίνη, η βουσερελίνη, η ναφαρελίνη, η ιστρελίνη, η γοσερελίνη, η ντεσλορελίνη και η τρυπτορελίνη. Τα φάρμακα αυτά είναι ανενεργά στην από του στόματος χορήγηση και γι' αυτό θα πρέπει να χορηγούνται ενδομυϊκά, υποδόρια, ή ενδορρινικά. Το καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα σχετίζεται συχνά με μια δόση οιστραδιόλης 20-40 pg/ml (75-150 pmol.l). Οι επονομαζόμενες depot μορφές των φαρμάκων είναι ελκυστικές λόγω, της μειωμένης συχνότητας χορήγησης και του ότι, η ενδορρινική χορήγηση μπορεί να επιπλακεί από διαφορές στον ρυθμό απορρόφησης και από προβλήματα που σχετίζονται με την συμμόρφωση των ασθενών<sup>[148]</sup>. Τα αποτελέσματα της χρήσης αγωνιστών της GnRH είναι παρόμοια με αυτά της θεραπείας με δαναζόλη ή με προγεσταγόνα. Οι αγωνιστές της GnRH δεν έχουν δυσμενή επίδραση στα λιπίδια και τις λιποπρωτεΐνες του ορού και οι παρενέργειες τους είναι αποτέλεσμα του προκαλούμενου υποοιστρογονισμού (εξάνψεις, ξηρότητα κόλπου, μειωμένη λίμπιντο, οστεοπόρωση: 6-8% απώλεια οστικής πυκνότητας του δοκιδώδους οστού, μετά από 6 μήνες θεραπείας). Η αναστρεψιμότητα της οστικής απώλειας είναι αμφισβητούμενη και σε κάθε περίπτωση ανησυχητική, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις όπου απαιτείται θεραπεία για περισσότερο από 6 μήνες

<sup>[135]</sup>. Στόχος της θεραπευτικής αγωγής είναι, η καταστολή της ενδομητρίωσης και η διατήρηση οιστρογονικών επιπέδων μεταξύ 30-45 pg/ml. Περαιτέρω καταστολή της οιστραδιόλης, θα προκαλέσει επιπλέον απώλεια οστικής μάζας <sup>[155]</sup>. Η ημερήσια δόση του αγωνιστή της GnRH μπορεί να ρυθμιστεί, με την παρακολούθηση των επιπέδων της οιστραδιόλης, ή με την προσθήκη χαμηλής δόσης προγεσταγόνων, ή με ένα επιπρόσθετο υποστηρικτικό σχήμα οιστρογόνου/προγεσταγόνου. Η προσθήκη για ακόμα 6 μήνες 1,2 mg νοραιθυστερόνης την ημέρα κατά την διάρκεια της θεραπείας με ναφαρελίνη (400 mg ημερησίως) και κατόπιν, θεραπεία για άλλους 6 μήνες με χορήγηση μόνον 1,2 mg νοραιθυστερόνης, θα έχει σαν αποτέλεσμα παρόμοιες υποκειμενικές και αντικειμενικές βελτιώσεις στην ενδομητρίωση, με αυτές που θα προκαλέσει η μονοθεραπεία με ναφαρελίνη. Ένα συνδυασμένο επιπρόσθετο υποστηρικτικό σχήμα με 0,625 mg συζευγμένων οιστρογόνων σε καθημερινή χορήγηση και 2,5 mg οξικής μεδροξυπρογεστερόνης, είναι αποτελεσματικό στην θεραπεία των περισσότερων περιπτώσεων ενδομητρίωσης, χωρίς την παρενέργεια της ταυτόχρονης απώλειας οστικής μάζας <sup>[155]</sup>.

#### 2.7.2.6. Αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής θεραπείας

**Πόνος.** Όπως δείχνουν πολλές προοπτικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες, διπλές τυφλές μελέτες, η φαρμακευτική θεραπεία με προγεσταγόνα, δαναζόλη, γεστρινόνη, ή αγωνιστές της GnRH, έχει παρόμοια αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του πόνου που συνοδεύει την ενδομητρίωση <sup>[34,72,76,97,128,135,139,148,150]</sup>. Με βάση δημοσιευμένες μελέτες, η οξική μεδροξυπρογεστερόνη, η δαναζόλη, η γεστρινόνη και οι αγωνιστές της GnRH, έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα, τόσο στην αποδρομή της λαπαροσκοπικά επιβεβαιωμένης νόσου, όσο και στην ανακούφιση του πόνου <sup>[139]</sup>. Σε ασθενείς με ατελή χειρουργική εκτομή των ενδομητριοτικών βλαβών και επίμονο άλγος, μπορεί να απαιτηθεί μετεγχειρητική φαρμακευτική αγωγή. Η θεραπεία θα πρέπει να διαρκέσει τουλάχιστον 3-6 μήνες· παρόλα αυτά, η ανακούφιση του πόνου μπορεί να είναι βραχεία, λόγω της συχνής υποτροπής της νόσου. Στα μειονεκτήματα της φαρμακευτικής αγωγής έναντι της χειρουργικής θεραπείας περιλαμβάνονται, το υψηλό κόστος των ορμονικών σκευασμάτων, η υψηλή επίπτωση παρενεργειών και το υψηλότερο ποσοστό υποτροπών.

**Υπογονιμότητα.** Η σύλληψη κατά την διάρκεια της φαρμακευτικής θεραπείας, είναι είτε αδύνατη, είτε αντενδείκνυται. Εντούτοις, δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με το κατά πόσο η φαρμακευτική θεραπεία της ελάχιστης ή ήπιας ενδομητρίωσης, προσφέρει καλύτερες πιθανότητες κύησης, απ' ότι η αναμονή <sup>[30,72,82,83,142]</sup>.

## 2.8. Υποτροπή

Η ενδομητρίωση είναι μία νόσος η οποία έχει την τάση να υποτροπιάζει, εκτός από τις περιπτώσεις όπου διενεργείται ριζική χειρουργική επέμβαση. Το ποσοστό υποτροπής κυμαίνεται μεταξύ 5-20% ανά έτος, φτάνοντας ένα συνολικό ποσοστό

40% μετά από 5 χρόνια <sup>[79]</sup>. Το ποσοστό υποτροπής που αναφέρεται σε γυναίκες οι οποίες ακολούθησαν φαρμακευτική αγωγή με αγωνιστές της GnRH προ πενταετίας ήταν, 37% στην ελάχιστη νόσο και 74% στην σοβαρή <sup>[148]</sup>. Γυναίκες με ενδομητρίωση και πυελικό άλγος που αντιμετωπίστηκαν με αγωνιστές της GnRH ή δαναζόλη, παρουσίαζαν παρόμοια ποσοστά υποτροπής και συχνή επανεμφάνιση του πόνου μετά την διακοπή της φαρμακευτικής θεραπείας <sup>[156]</sup>. Επιπλέον, ασθενείς με ενδομητρίωση και πυελικό άλγος που αντιμετωπίστηκαν με πλήρη λαπαροσκοπική εκτομή όλων των μακροσκοπικά ορατών ενδομητριωτικών βλαβών, παρουσίαζαν υποτροπή του πόνου σε αναλογία 1/5 μέσα στα επόμενα πέντε χρόνια <sup>[144]</sup>.

## 2.9. Πρόληψη υπογονιμότητας

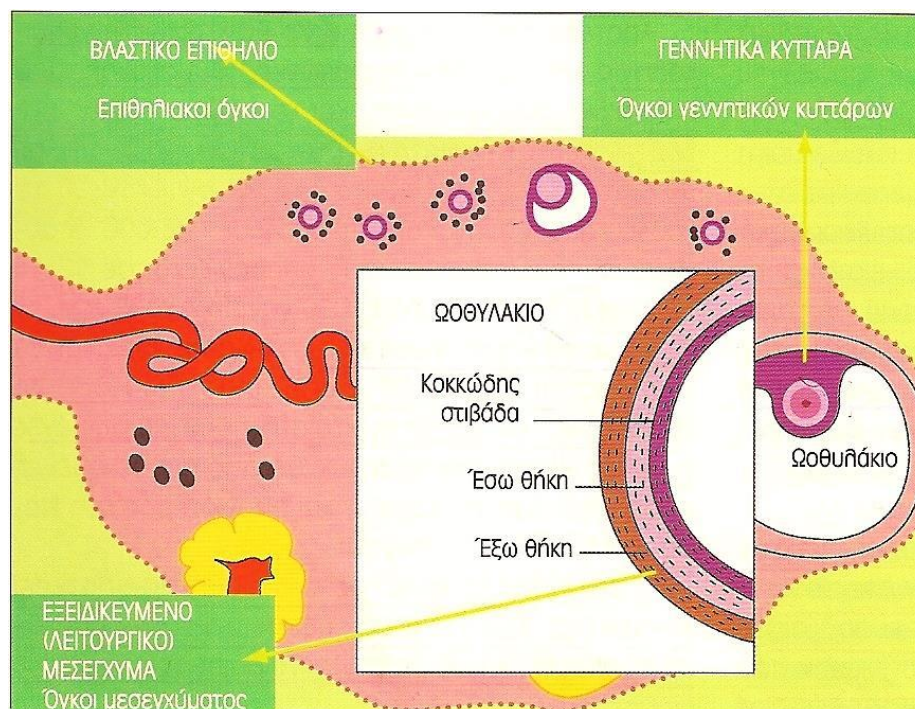
Η τυχαία ανεύρεση ελάχιστης ή ήπιας ενδομητρίωσης σε μια νεαρή γυναίκα που δεν έχει εκδηλώσει άμεσο ενδιαφέρον για τεκνοποίηση, αποτελεί ένα συχνό κλινικό πρόβλημα. Η ήπια νόσος μπορεί να αντιμετωπιστεί με χειρουργική απομάκρυνση των ενδομητριωτικών εμφυτευμάτων την στιγμή της διάγνωσης, η οποία ακολουθείται από την χορήγηση κυκλικών, χαμηλής δοσολογίας, συνδυασμένων αντισυλληπτικών δισκίων, που αποσκοπεί στην πρόληψη των υποτροπών. Η πιο προχωρημένη νόσος, μπορεί να αντιμετωπιστεί φαρμακευτικά για 6 μήνες και κατόπιν να ακολουθήσει κυκλική ή συνεχής χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων, με σκοπό την πρόληψη της εξέλιξης της νόσου.

### 3. Καρκίνος ωοθηκών

Από όλους τους γυναικολογικούς καρκίνους, οι κακοήθειες των ωοθηκών αντιπροσωπεύουν τη σπουδαιότερη κλινική πρόκληση. Οι επιθηλιακοί καρκίνοι αποτελούν τις πιο συχνές κακοήθειες των ωοθηκών και, επειδή παραμένουν συνήθως ασυμπτωματικοί μέχρι να δώσουν μεταστάσεις, οι ασθενείς προσέρχονται με προχωρημένη νόσο, στις περισσότερες των περιπτώσεων. Ο καρκίνος των ωοθηκών αντιπροσωπεύει μια μείζονα χειρουργική πρόκληση, επιβάλλει την εντατική και συχνά περίπλοκη θεραπεία, ενώ απαιτεί εκ μέρους της ασθενούς, μεγάλα ψυχικά και σωματικά αποθέματα. Χαρακτηρίζεται από το υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας ανά περίπτωση από όλους τους γυναικολογικούς καρκίνους. Κάθε χρόνο παρουσιάζονται περισσότερες από 26.700 νέες περιπτώσεις στις Η.Π.Α., ενώ 14.800 γυναίκες αναμένεται να υποκύψουν στην πάθησή τους <sup>[157]</sup>.

#### 3.1. Επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών

Το 90% περίπου των καρκίνων των ωοθηκών, προέρχεται από ιστούς που δημιουργούνται από το βλαστικό επιθήλιο ή «μεσοθήλιο» (Σχήμα 17) <sup>[158]</sup>. Μια ταξινόμηση των ιστολογικών τύπων των επιθηλιακών νεοπλασμάτων των ωοθηκών, παρουσιάζεται στον Πίνακα 2. Η νεοπλασματική διεργασία μπορεί να λάβει χώρα όταν, τα κύτταρα έχουν γενετική προδιάθεση για εμφάνιση ογκογένεσης, ή/και εκτεθούν σε κάποιον ογκογενετικό παράγοντα.



Σχήμα 17. Η ιστογενετική προέλευση των όγκων της ωοθήκης.

**Πίνακας 2.** Επιθηλιακοί όγκοι ωοθηκών

| <i>Ιστολογικός τύπος</i>                                                            | <i>Κυτταρικός τύπος</i> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1 Ορώδεις:<br>Α. Καλοήθεις<br>Β. Οριακοί<br>Γ. Κακοήθεις                            | Ενδοσαλπγγικός          |
| 2 Βλεννώδεις:<br>Α. Καλοήθεις<br>Β. Οριακοί<br>Γ. Κακοήθεις                         | Ενδοτραχηλικός          |
| 3 Ενδομητριοειδείς:<br>Α. Καλοήθεις<br>Β. Οριακοί<br>Γ. Κακοήθεις                   | Ενδομητριοειδής         |
| 4 Διαυγοκυτταρικοί (Μεσонеφροειδείς):<br>Α. Καλοήθεις<br>Β. Οριακοί<br>Γ. Κακοήθεις | Μυλλεριανός             |
| 5 Όγκοι Brenner:<br>Α. Καλοήθεις<br>Β. Οριακοί «εξαπλούμενοι»<br>Γ. Κακοήθεις       | Μεταβατικός             |
| 6 Μεικτοί επιθηλιακοί:<br>Α. Καλοήθεις<br>Β. Οριακοί<br>Γ. Κακοήθεις                | Μικτός                  |
| 7 Αδιαφοροποίητοι                                                                   | Αναπλαστικός            |
| 8 Αταξινόμητοι                                                                      | Μεσοθηλίωμα, κλπ.       |

### 3.1.1. Παθολογοανατομία

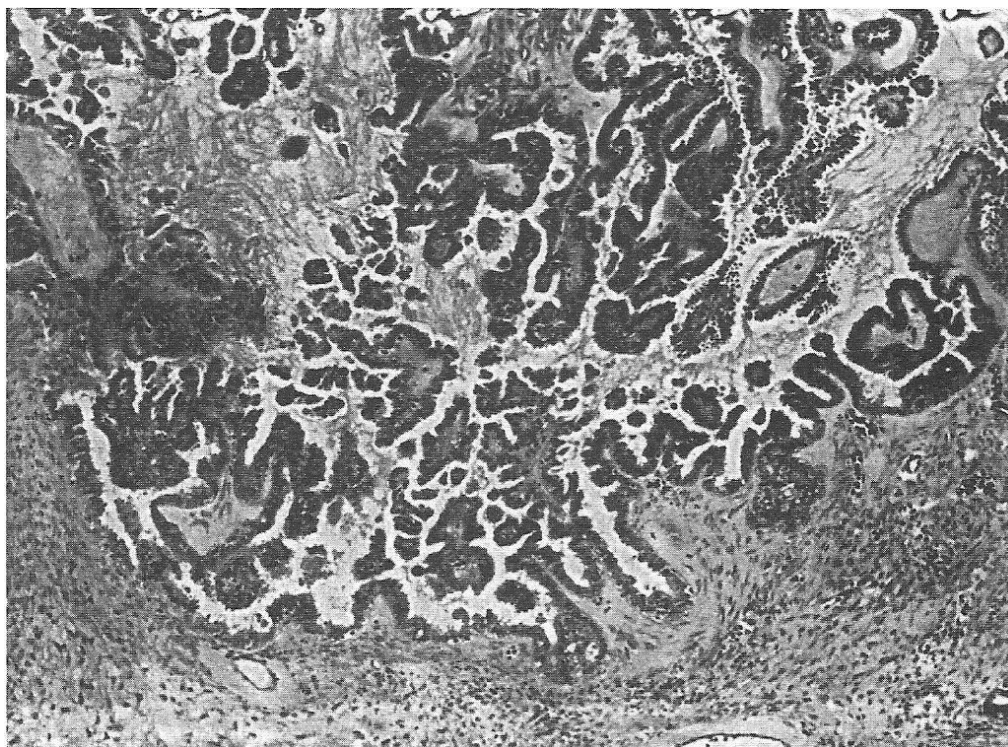
Το 75% των επιθηλιακών καρκίνων των ωοθηκών, ανήκουν στον ορώδη ιστολογικό τύπο. Λιγότερο συχνοί ιστολογικοί τύποι είναι, τα βλεννώδη (20%), τα ενδομητριοειδή (2%), τα Brenner, καθώς και τα αδιαφοροποίητα καρκινώματα, με δεδομένο ότι, καθένας από τους τρεις τελευταίους ιστολογικούς τύπους, αντιπροσωπεύει ποσοστό μικρότερο του 1% των επιθηλιακών βλαβών <sup>[159]</sup>. Κάθε νεοπλασματικός τύπος χαρακτηρίζεται από κάποιο ιστολογικό πρότυπο που αναπαράγει τα χαρακτηριστικά του βλεννογόνου, κάποιου τμήματος, της κατώτερης γεννητικής οδού. Έτσι, για παράδειγμα, ο ορώδης τύπος, έχει ιστολογική εμφάνιση παρόμοια εκείνης του αδενώδους επιθήλιου που περιβάλλει τις σάλπιγγες (ενδοσαλπγγικός κυτταρικός τύπος), ενώ οι βλεννώδεις όγκοι, περιλαμβάνουν κύτταρα που μοιάζουν με εκείνα των ενδοτραχηλικών αδένων (ενδοτραχηλικός

κυτταρικός τύπος) και τα κύτταρα των ενδομητριοειδών όγκων, μοιάζουν με τα κύτταρα του ενδομητρίου (ενδομητριοειδής κυτταρικός τύπος).

**Οριακοί όγκοι.** Μια σημαντική ομάδα νεοπλασματικών όγκων, είναι οι όγκοι χαμηλής κακοήθειας, γνωστοί ως οριακοί όγκοι. Οι οριακοί όγκοι, αποτελούν εστίες που έχουν την τάση να περιορίζονται στις ωοθήκες για μεγάλο χρονικό διάστημα, απαντώνται κατά κύριο λόγο σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και συνοδεύονται με πολύ καλή πρόγνωση <sup>[160]</sup>. Συναντώνται συχνότερα σε γυναίκες ηλικίας μεταξύ 30 και 50 ετών, σε αντίθεση με τα διηθητικά καρκινώματα, τα οποία εμφανίζονται συχνότερα σε ηλικίες μεταξύ 50 και 70 ετών. Σε σπάνιες περιπτώσεις, είναι δυνατόν να παρατηρηθούν μεταστατικές εστίες, οι οποίες διαχωρίζονται σε διηθητικές και μη διηθητικές. Οι διηθητικές μεταστατικές εστίες, είναι πιθανό να εξελιχθούν σε μια προοδευτική νεοπλασματική νόσο μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε εντερική απόφραξη και θάνατο <sup>[160]</sup>. Τα διαγνωστικά κριτήρια των οριακών όγκων είναι τα εξής: 1) Πολλαπλασιασμός επιθηλιακών κυττάρων με σχηματισμό θηλών και ψευδοστιβάδων, 2) Πυρηνική ατυπία και αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα και 3) Απουσία αληθούς διήθησης του στρώματος (χωρίς δηλαδή καταστροφή των ιστών) (Εικόνα 4). Θα πρέπει να τονιστεί ότι, ποσοστό περίπου 20-25% των οριακών κακοήθων όγκων, επεκτείνονται πέραν της ωοθήκης. Οι περιτοναϊκές εμφυτεύσεις είναι δυνατόν να μη διαχωρίζονται από εκείνες που είναι αποτέλεσμα μετάστασης, ενός καλώς διαφοροποιημένου καρκινώματος. Κατά συνέπεια, η διάγνωση των οριακών κακοήθων όγκων, έναντι των κακοήθων όγκων των ωοθηκών, θα πρέπει να βασίζεται στα ιστολογικά γνωρίσματα του πρωτοπαθούς όγκου. Στους κακοήθεις όγκους υπάρχει διήθηση του στρώματος, ενώ στους οριακούς όγκους, έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις μικροδιήθησης (Εικόνα 4) <sup>[160]</sup>.

### 3.1.1.1. Ορώδεις όγκοι

Οι ορώδεις όγκοι των ωοθηκών αναπτύσσονται με εγκολεασμό του επιφανειακού τους επιθηλίου και οφείλουν την ονομασία τους στο ορώδες υγρό που εκκρίνουν, παρόμοιο με εκείνο των σαλπινγικών εκκριτικών κυττάρων (ενδοσαλπινγικός κυτταρικός τύπος). Τα ψαμμώδη σωμάτια, πιο σωστά εστίες ξένου σώματος, συσχετίζονται συχνά με τους εγκολεασμούς και αποτελούν ενδεχομένως απάντηση σε διεγερτικούς παράγοντες που οδηγούν στο σχηματισμό συμφύσεων και στην παγίδευση του επιφανειακού επιθηλίου. Στο τοίχωμα των μεσοθηλιακών εγκολεασμών είναι συχνές οι θηλώδεις εσοχές, οι οποίες αντιπροσωπεύουν πρώιμα στάδια ανάπτυξης ενός θηλώδους, ορώδους κυσταδενώματος. Υπάρχουν αρκετές παραλλαγές στον τρόπο πολλαπλασιασμού των μεσοθηλιακών εγκλείστων. Αρκετές εστίες είναι δυνατόν να καλύπτονται με πεπλατυσμένο, ανενεργό επιθήλιο. Σε παρακείμενες κοιλότητες υπάρχουν θηλώδη εκφύματα, ως αποτέλεσμα τοπικών ερεθιστικών παραγόντων.

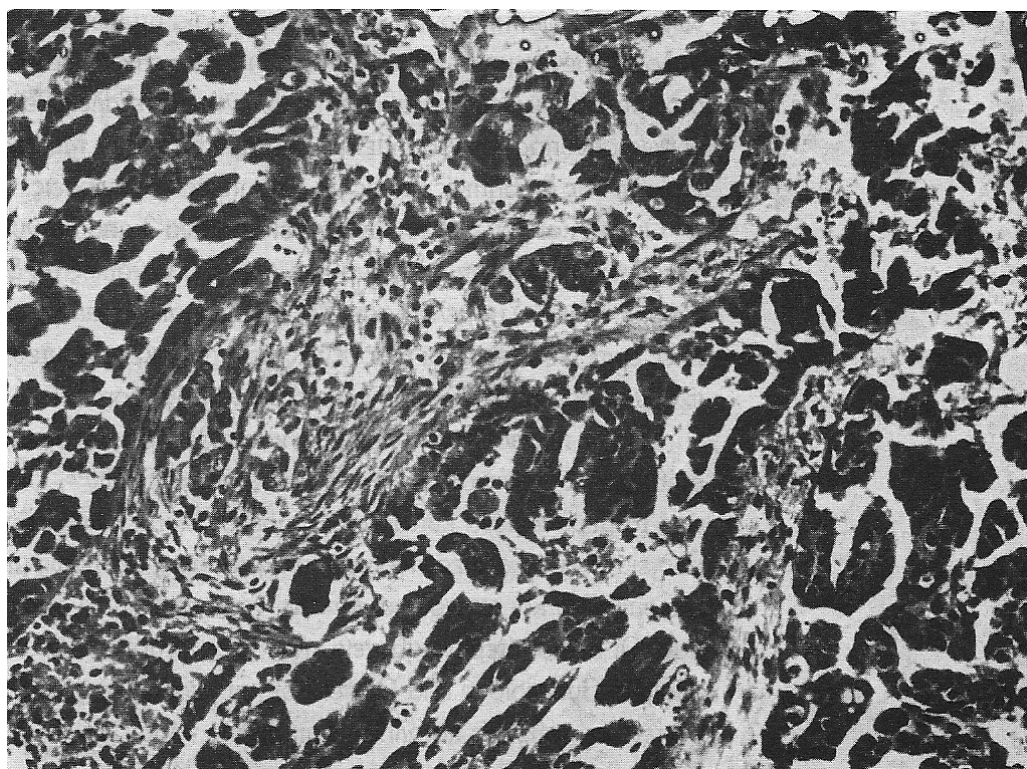


**Εικόνα 4.** Οριακός κακοήθης ορώδης όγκος της ωοθήκης. Πολύπλοκες θηλώδεις πτυχές καλύπτονται από ψευδοστοιβαδωτά κυλινδρικά κύτταρα. Το επιθήλιο και το στρώμα διαχωρίζονται μεταξύ τους σαφώς από μία βασική μεμβράνη, πράγμα που φανερώνει την απουσία διήθησης του στρώματος.

**Οριακοί ορώδεις όγκοι.** Το 10% περίπου των ορώδων νεοπλασμάτων των ωοθηκών, ανήκει στην κατηγορία των όγκων χαμηλής κακοήθειας ή οριακών όγκων, με το 50% αυτών να απαντώνται πριν την ηλικία των 40 ετών. Ποσοστό μέχρι και 40% των γυναικών με ορώδη οριακό όγκο των ωοθηκών εμφανίζει απομακρυσμένες εμφυτεύσεις, με το 40% των γυναικών αυτών, να καταλήγει τελικά από την νόσο <sup>[161]</sup>. Παρόλο που έχουν κατά καιρούς αναφερθεί πολλαπλές εστίες της νόσου στην περιτοναϊκή κοιλότητα, με δευτεροπαθείς εντοπίσεις στην πύελο, το επίπλου και τους γειτονικούς ιστούς – συμπεριλαμβανομένων των λεμφαδένων – οι μεταστάσεις εκτός της κοιλιακής κοιλότητας, αποτελούν εξαίρεση, ενώ ο θάνατος επέρχεται συνήθως συνέπεια εντερικής απόφραξης <sup>[162]</sup>. Οι εμφυτεύσεις διαχωρίζονται ιστολογικά σε διηθητικές και μη διηθητικές μορφές. Στις μη διηθητικές μορφές (*noninvasive*), θηλώδεις σχηματισμοί άτυπων κυττάρων εμφανίζονται στο περιτόναιο σχηματίζοντας εγκολεασμούς, ενώ ο βαθμός της πυρηνικής ατυπίας είναι παρόμοιος με εκείνον του πρωτοπαθούς όγκου. Μερικές εμφυτεύσεις συνοδεύονται από μια δεσμοπλαστική αντίδραση στο στρώμα, η οποία χαρακτηρίζεται από πυκνές στοιβάδες ινοβλαστών και διήθηση από οξεία και χρόνια φλεγμονώδη κύτταρα. Άτυπα κύτταρα, μεμονωμένα ή σε ομάδες, συνδυάζονται με ψαμμώδη σωμάτια, νεκρώσεις, συσσωρεύσεις χοληστερίνης, ή αιμορραγία <sup>[160]</sup>. Οι διηθητικές εμφυτεύσεις, μοιάζουν με το καλά διαφοροποιημένο ορώδες καρκίνωμα και χαρακτηρίζονται από την παρουσία άτυπων κυττάρων που σχηματίζουν ανώμαλους

αδένες με οξέα χείλη. Η ενδιάμεση επιφάνεια μεταξύ επιθηλίου και στρώματος δεν μπορεί να οριστεί με σαφήνεια, ενώ σε πολλές περιπτώσεις η επιφάνεια αυτή έχει εξαλειφθεί. Συνήθως συνυπάρχει αξιοσημείωτη κυτταρική ατυπία, ενώ μεμονωμένα κύτταρα ανευρίσκονται τόσο στις διηθητικές, όσο και στις μη διηθητικές εμφυτεύσεις [162].

**Κακοήγη ορώδη καρκινώματα.** Στις περιπτώσεις αυτές είναι απαραίτητος ο προσδιορισμός της σταδιοποίησης της νόσου. Στο καλά διαφοροποιημένο ορώδες αδενοκαρκίνωμα, κυριαρχούν οι θηλώδεις και οι αδενικοί σχηματισμοί. Οι πυρήνες έχουν κυκλικό ή ωοειδές σχήμα, με 0-2 μιτώσεις ανά πεδίο υψηλής μικροσκοπήσεως (*High-powered field, HPF*) (Εικόνα 5). Τα νεοπλάσματα χαμηλής διαφοροποίησης, χαρακτηρίζονται από την παρουσία συμπαγών κυτταρικών σειρών πυρηνικού πλειομορφισμού και υψηλής μιτωτικής δραστηριότητας, με συνήθως 2-3 μιτώσεις ανά HPF. Οι όγκοι μέτριας διαφοροποίησης είναι ενδιάμεσοι όγκοι, μεταξύ εκείνων με υψηλή και χαμηλή διαφοροποίηση. Πεταλοειδή, αποτιτανωμένα ψαμμώδη σωμάτια, ανευρίσκονται σε ποσοστό 80% των περιπτώσεων ορώδους καρκινώματος των ωοθηκών [159].



**Εικόνα 5.** Καλά διαφοροποιημένο ορώδες θηλώδες αδενοκαρκίνωμα ωοθήκης. Συσσωρεύσεις και θηλώδεις σχηματισμοί κακοήθων κυττάρων, βρίσκονται σε άμεση επαφή με το ινώδες στρώμα, στοιχείο ενδεικτικό διήθησης του στρώματος.

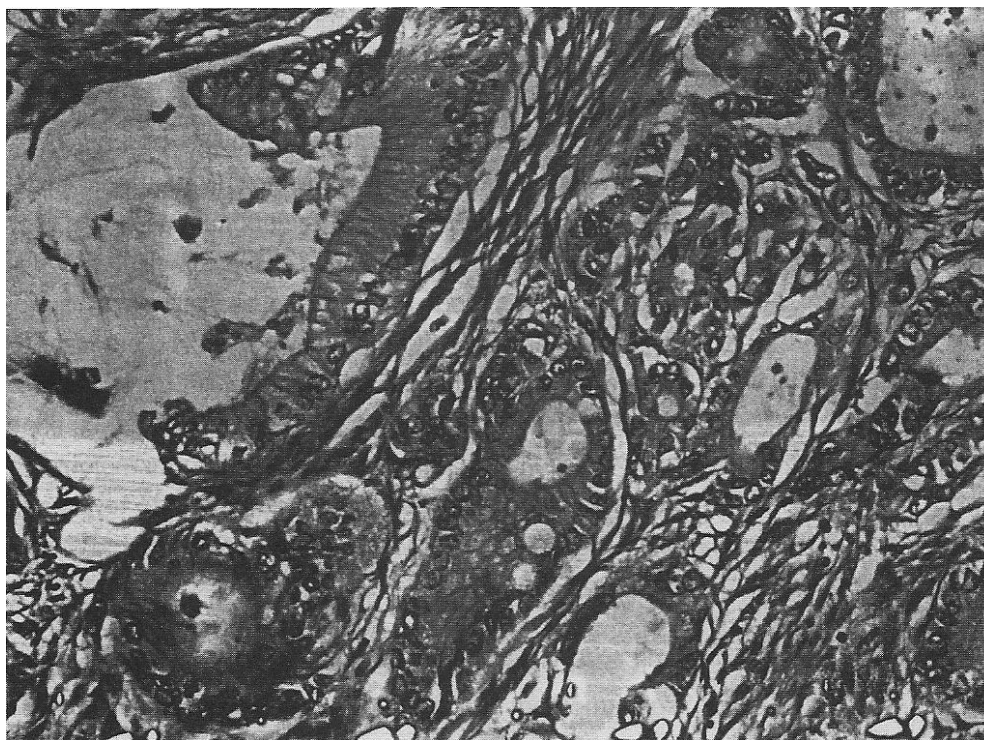
### 3.1.1.2. Βλεννώδεις όγκοι

Περίπου το 8-10% των πρωτοπαθών επιθηλιακών όγκων των ωοθηκών αντιστοιχεί σε κυστικούς όγκους με κοιλότητες επενδυμένες από επιθήλιο, το οποίο εκκρίνει βλέννη. Οι όγκοι αυτοί είναι δυνατόν να φτάσουν σε τεράστιο μέγεθος, καταλαμβάνοντας ολόκληρη την περιτοναϊκή κοιλότητα.

**Οριακοί βλεννώδεις όγκοι.** Οι βλεννώδεις όγκοι χαμηλής κακοήθειας αποτελούν μία αινιγματική οντότητα. Οι βλεννώδεις όγκοι εν γένει, αποτελούνται κατά κύριο λόγο από ενδοτραχηλικά βλεννοεκκριτικά κύτταρα (*ενδοτραχηλικός κυτταρικός τύπος*), ενώ δεν είναι σπάνια η αποκάλυψη εστιών εντερικού ή ενδομητριοειδούς επιθηλίου, ή ακόμα και ορογόνου. Τέτοιες εστίες δεν μεταβάλλουν την πρόγνωση, αλλά αποτελούν απόδειξη της πολλαπλής δυναμικής του επιφανειακού επιθηλίου. Οι όγκοι με περισσότερες από τέσσερις διαστρωματώσεις ή με παρουσία κακοήθων κυττάρων, ταξινομούνται καλύτερα ως καλά διαφοροποιημένα βλεννώδη καρκινώματα. Παρόλο που στις περισσότερες περιπτώσεις οριακών κακοήθων ορώδων όγκων των ωοθηκών συναντάται μια μάλλον ενιαία ιστολογική εικόνα στα διάφορα τμήματα του όγκου, στα βλεννώδη νεοπλάσματα τα ευρήματα μπορεί να είναι διαφορετικά. Έτσι, ένα καλά διαφοροποιημένο βλεννώδες επιθήλιο, μπορεί να γειτνιάζει με μία εστία μικρής διαφοροποίησης. Το γεγονός αυτό, κάνει σημαντική την λήψη πολλαπλών τομών, από πολλά και διαφορετικά σημεία του βλεννώδους νεοπλάσματος, προκειμένου να διαπιστωθεί η σοβαρότερη αναπλαστική διεργασία <sup>[159]</sup>.

**Κακοήθη βλεννώδη καρκινώματα.** Αν και οι θηλώδεις σχηματισμοί είναι αρκετά πιο σπάνιοι στους βλεννώδεις όγκους συγκριτικά με τους ορώδεις, οι αλλοιώσεις αυτές αποτελούν αναμφισβήτητα ευρήματα πολλαπλασιασμού άτυπων κυττάρων και από τις εστίες τους μπορεί να προσδιοριστεί με τη μεγαλύτερη ακρίβεια, η πραγματική μιτωτική δραστηριότητα του βλεννώδους καρκινώματος (*Εικόνα 6*). Οι βλεννώδεις όγκοι είναι ενδοωθητικοί σε ποσοστό 95-98% των περιπτώσεων, ενώ σε ποσοστό 8-10% οι όγκοι συναντώνται αμφοτερόπλευρα. Κακοήθης εξαλλαγή παρατηρείται σε ποσοστό 5-10% των καλοήθων βλεννώδων κύστεων. Επειδή τα περισσότερα βλεννώδη καρκινώματα των ωοθηκών περιέχουν εντερικού τύπου κύτταρα, δεν είναι δυνατή η διάκρισή τους από το μεταστατικό καρκίνωμα της γαστρεντερικής οδού, με βάση μόνο την ιστολογική τους εξέταση. Τα πρωτοπαθή νεοπλάσματα των ωοθηκών μεθίστανται σπάνια στο βλεννογόνο του εντέρου, παρόλο που συνήθως διηθούν το ορογόνο υμένα, ενώ αντίθετα οι γαστρεντερικές εξεργασίες καταλαμβάνουν συνήθως την ωοθήκη, με άμεση λεμφαγγειακή διασπορά <sup>[159,161]</sup>.

**Ψευδομύξωμα του περιτοναίου.** Στο ψευδομύξωμα του περιτοναίου, το νεοπλασματικό επιθήλιο εκκρίνει μεγάλες ποσότητες ζελατινώδους, βλεννώδους υλικού. Συνήθως είναι δευτεροπαθές, αποτέλεσμα ενός βλεννώδους καρκινώματος της ωοθήκης, μιας βλεννοκήλης της σκωληκοειδούς απόφυσης, ή ενός καλά διαφοροποιημένου καρκινώματος του παχέος εντέρου <sup>[163]</sup>.



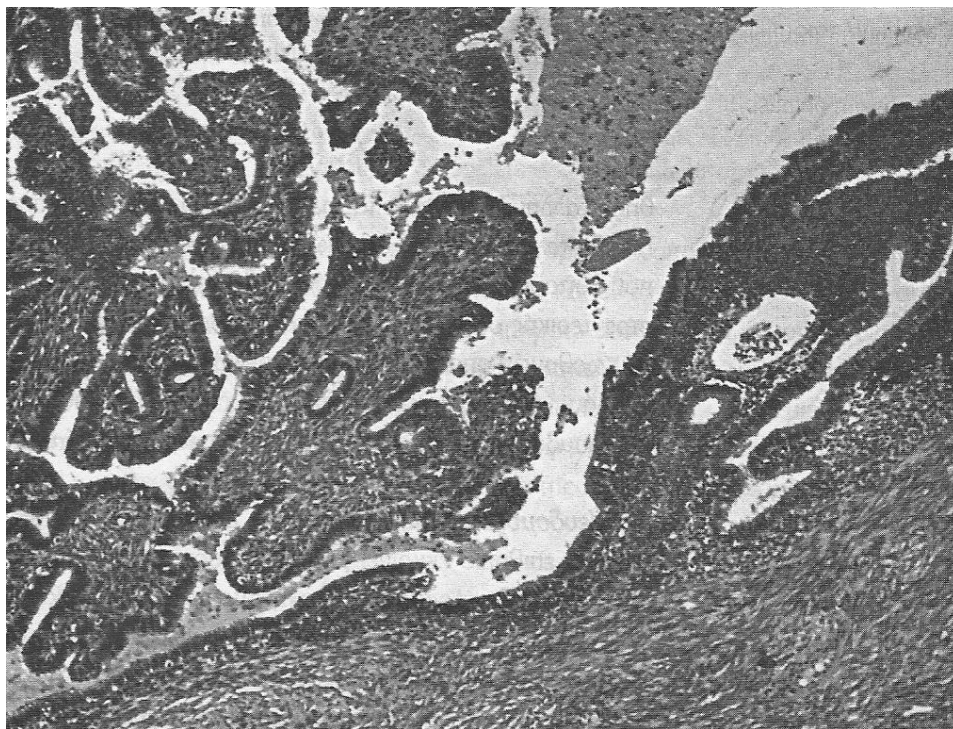
**Εικόνα 6.** Βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα ωοθήκης. Οι ανώμαλοι αδενικοί χώροι, περιβάλλονται από μια στοιβάδα ψηλών κυλινδρικών κυττάρων, με άφθονο βλεννώδες κυτταρόπλασμα, προσομοιάζοντας με τα ενδοτραχηλικά κύτταρα. Οι πυρήνες τους χαρακτηρίζονται από ήπια ατυπία.

### 3.1.1.3. Ενδομητριοειδείς όγκοι

Οι ενδομητριοειδείς όγκοι των ωοθηκών αποτελούν το 6-8% των επιθηλιακών όγκων. Το 1925 ο Sampson υποστήριξε ότι, σε κάποιες περιπτώσεις, το αδενοκαρκίνωμα των ωοθηκών μπορεί να αναπτυχθεί σε εστίες ενδομητρίωσης <sup>[164]</sup>. Τα κριτήριά του ήταν τόσο αυστηρά που, μέχρι το 1960, δημοσιεύτηκαν λίγα μόνο περιστατικά, επειδή απαιτούσαν την ανεύρεση – πέραν του αδενοκαρκινώματος – και τυπικής καλοήθους ενδομητρίωσης, καθώς και την ύπαρξη μιας ενδιάμεσης – μεταβατικής ζώνης μεταξύ των δύο. Τα αδενοκαρκινώματα ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρούνταν στην κοιλότητα της μήτρας, και το ήμισυ περίπου αυτών, περιείχαν πλακώδη στοιχεία. Τα νεοπλάσματα που πληρούσαν αυτά τα κριτήρια, σχετίζονταν με εξαιρετική πρόγνωση.

Η δυνητική κακοήθης εξαλλαγή της ενδομητρίωσης είναι αρκετά σπάνια και συνήθως αναδεικνύεται ιστολογικά, μια ζώνη μετάβασης από το καλόηθες στο κακόηθες επιθήλιο (Εικόνα 7). Οι κακοήθειες που αναπτύσσονται σε έδαφος ενδομητρίωσης, μπορεί να εμφανίζουν τις – χαρακτηριστικές των καλοήθων βλαβών – αιμορραγικές εστίες, ενώ περιλαμβάνουν όλες τις καλοήθεις εκδηλώσεις της ενδομητρίωσης. Τα νεοπλάσματα που αναπτύσσονται de novo από το μεσοθήλιο, δεν

έχουν τα τυπικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα· τα περισσότερα δεν είναι τόσο μεγάλα όσο οι βλεννώδεις όγκοι, ούτε τόσο θηλώδη όσο οι ορώδεις όγκοι <sup>[165]</sup>.



**Εικόνα 7.** Ενδομητριοειδής καρκίνος αναπτυσσόμενος σε έδαφος παρακείμενης ενδομητρίωσης.

**Οριακοί ενδομητριοειδείς όγκοι.** Οι ενδομητριοειδείς όγκοι χαμηλής κακοήθειας, χαρακτηρίζονται από ένα ευρύ μορφολογικό φάσμα. Τα νεοπλάσματα είναι δυνατόν να προσομοιάζουν με έναν ενδομητριοειδή πολύποδα, ή με σύνθετη υπερπλασία του ενδομητρίου, με συσσώρευση των αδένων. Όταν παρατηρούνται αδένες αλλά δεν περιβάλλονται από στρώμα, οι όγκοι χαρακτηρίζονται ως καλά διαφοροποιημένα ενδομητριοειδή καρκινώματα. Μερικοί οριακοί όγκοι εμφανίζουν ένα σημαντικό ινωματώδες στοιχείο, γεγονός που τους προσδίδει την ονομασία «αδενοϊνώματα».

**Κακοήγη ενδομητριοειδή καρκινώματα.** Οι ενδομητριοειδείς όγκοι χαρακτηρίζονται από αδενωματώδη εικόνα, με την παρουσία όλων των πιθανών τύπων επιθηλίου που συναντώνται στη μήτρα. Τα αδenoκαρκινώματα με πλακώδη μεταπλασία καλοήθους εμφάνισης, παρουσιάζουν εξαιρετική πρόγνωση. Αντίθετα, οι ασθενείς με μεικτά αδenoπλακώδη καρκινώματα, εμφανίζουν πολύ χαμηλό ποσοστό επιβίωσης. Στα κακοήγη νεοπλάσματα των ωοθηκών μικρής διαφοροποίησης συναντώνται συχνά «αδενοειδείς» εστίες· οι αλλοιώσεις αυτές δεν αρκούν για να ταξινομηθούν τα νεοπλάσματα ως «ενδομητριοειδή».

**Πολυεστιακή νόσος.** Οι «ενδομητρικοί» ή ενδομητριοειδείς όγκοι αποτελούν τις καλύτερες περιπτώσεις μελέτης της πολυεστιακής νόσου. Οι ενδομητριοειδείς όγκοι

της ωοθήκης, συνοδεύονται συχνά από παρόμοιες αλλοιώσεις του ενδομητρίου. Η διαπίστωση της πολυεστιακής νόσου είναι ζωτικής σημασίας: ασθενείς με πρωτοπαθή εντόπιση στη μήτρα και μεταστάσεις στις ωοθήκες εμφανίζουν πενταετή επιβίωση 30-40%, ενώ αντίθετα, ασθενείς με σύγχρονη πολυεστιακή νόσο μήτρας και ωοθηκών, εμφανίζουν ποσοστό πενταετούς επιβίωσης 75-80% <sup>[166]</sup>. Όταν η ιστολογική εικόνα των όγκων του ενδομητρίου και της ωοθήκης είναι διαφορετική, είναι πιθανό να αντιπροσωπεύουν δύο ανεξάρτητες, πρωτοπαθείς εντοπίσεις. Όταν η ιστολογική εικόνα είναι παρόμοια, το νεόπλασμα του ενδομητρίου μπορεί να θεωρηθεί ως ξεχωριστός πρωτοπαθής όγκος, εφόσον είναι καλά διαφοροποιημένος και εμφανίζει επιφανειακή μόνον διήθηση.

#### 3.1.1.4. Διαυγοκυτταρικοί ή μεσонеφρικοί όγκοι

Η επίπτωση του διαυγοκυτταρικού ή μεσонеφρικού καρκινώματος των ωοθηκών σε σχέση με τους υπόλοιπους όγκους της ωοθήκης, είναι δύσκολο να υπολογιστεί, λόγω της υψηλής συχνότητας με την οποία τα «διαυγή κύτταρα» (*clear cells*) συνυπάρχουν με άλλους κυτταρικούς τύπους. Κλινικά, τα νεοπλάσματα αυτά αποτελούν τους όγκους των ωοθηκών που συνδυάζονται συχνότερα με υπερασβεσταιμία ή υπερπυρεξία και στις περισσότερες των περιπτώσεις, σχετίζονται με μεταστατική νόσο. Συνήθως πρόκειται για αμφοτερόπλευρους όγκους με ομαλή επιφάνεια, εκτός από τις περιπτώσεις όπου η κακοήθεια έχει επεκταθεί πέραν της ωοθήκης. Συχνά συνυπάρχουν κυστικά και συμπαγή στοιχεία.

**Κακοήγη μεσонеφρικά καρκινώματα.** Τα μεσонеφρικά αδenoκαρκινώματα των ωοθηκών εμφανίζουν αρκετούς βασικούς ιστολογικούς τύπους (*σωληνοειδής, κυστικός, θηλώδης και συμπαγής*). Τα νεοπλάσματα αποτελούνται από «διαυγή κύτταρα» (*clear cells*) και «κύτταρα δίκην καρφιών παπουτσιού» (*hobnail cells*). Τα υψηλά «διαυγή κύτταρα» διαθέτουν άφθονο διαυγές ή κενοτοπιώδες κυτταρόπλασμα, υπερχρωματικούς και ανώμαλους πυρήνες, καθώς και πυρηνίσκους διαφόρων μεγεθών. Στα «κύτταρα δίκην καρφιών παπουτσιού» ο πυρήνας προβάλλει μέσα στο άτυπο κυτταρόπλασμα, ενώ σε άλλα νεοπλασματικά κύτταρα εμφανίζεται πυκνό ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα (*Εικόνα 8*). Συνήθως παρατηρούνται εστίες ενδομητρίωσης, μαζί με ενδομητριοειδές καρκίνωμα. Το διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα της ωοθήκης, είναι ιστολογικά παρόμοιο με εκείνο της μήτρας ή του κόλπου νέας γυναίκας, που έχει εκτεθεί σε διαιθυλοστιλβοιστρόλη κατά την διάρκεια της εμβρυϊκής της ζωής <sup>[159]</sup>.

#### 3.1.1.5. Όγκοι Brenner

**Οριακοί όγκοι Brenner.** Στις περιπτώσεις των οριακών ή «βλαστικών» όγκων του Brenner, το επιθήλιο δεν διηθεί το στρώμα. Μερικοί ερευνητές, αποκαλούν τους όγκους που μοιάζουν με το χαμηλού βαθμού κακοήθειας θηλώδες καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης από μεταβατικά κύτταρα ως βλαστικούς όγκους και τα

καρκινώματα *in situ* με υψηλότερο βαθμό κακοήθειας που αποτελούνται από μεταβατικά κύτταρα, ως οριακούς, κακοήθεις όγκους Brenner <sup>[167]</sup>. Η πλήρης χειρουργική τους εξαίρεση, οδηγεί συνήθως στην ίαση.



**Εικόνα 8.** Διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα ωοθήκης. Συμπαγής εικόνα κυτταρικών «φύλλων» με διαυγές κυτταρόπλασμα (*hobnail cells*).

**Κακοήθεις όγκοι Brenner.** Οι όγκοι αυτοί απαντώνται σπάνια και αφορούν καλοήθεις όγκους Brenner, στους οποίους συνυπάρχουν διηθητικά μεταβατικά κύτταρα, ή άλλου τύπου καρκίνωμα. Το νεόπλασμα διηθεί τον ιστό καταστρέφοντάς τον.

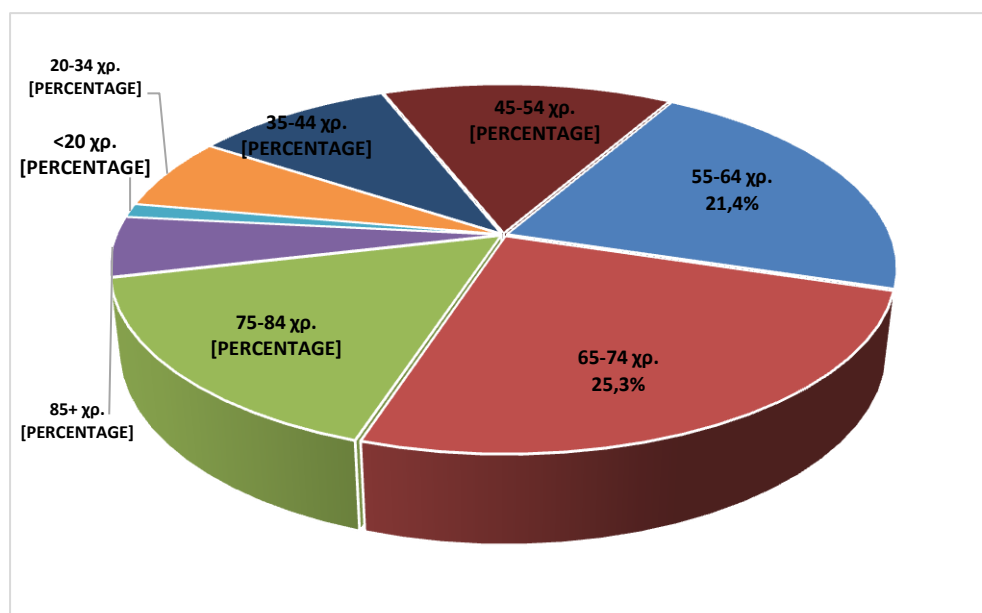
**Νεοπλάσματα από μεταβατικά επιθηλιακά κύτταρα.** Ο ορισμός «όγκος από μεταβατικά κύτταρα», αναφέρεται σε έναν τύπο πρωτοπαθούς καρκινώματος της ωοθήκης, ο οποίος μοιάζει με το καρκίνωμα από μεταβατικά κύτταρα της ουροδόχου κύστης, χωρίς όμως να διαπιστώνεται όγκος Brenner. Ένα σημαντικό εύρημα στις περιπτώσεις αυτές, είναι ότι, τα καρκινώματα της ωοθήκης που περιέχουν καρκίνωμα από μεταβατικά κύτταρα σε ποσοστό πάνω από 50%, είναι πιο ευαίσθητα στη χημειοθεραπεία και έχουν καλύτερη πρόγνωση, συγκριτικά με άλλα καρκινώματα της ωοθήκης, μικρής διαφοροποίησης και αντίστοιχου σταδίου <sup>[168]</sup>. Οι όγκοι από μεταβατικά κύτταρα, διαφέρουν από τους κακοήθεις όγκους Brenner στο ότι, διαγιγνώσκονται συχνότερα σε προχωρημένο στάδιο και, κατά συνέπεια, σχετίζονται με μικρότερο ποσοστό επιβίωσης.

### 3.1.1.6. Αδιαφοροποίητα καρκινώματα

Τα αδιαφοροποίητα καρκινώματα, περιλαμβάνουν κυτταρικές σειρές με μεγάλα και μικρά κύτταρα. Στον τύπο με τα μεγάλα κύτταρα, παρατηρούνται μεγάλοι κυκλικοί ή ωοειδείς πυρήνες, χαρακτηριστικοί πυρηνίσκοι, μέτρια ποσότητα κυτταροπλάσματος και υψηλή μιτωτική δραστηριότητα, ενώ τα κύτταρα σχηματίζουν συμπαγή φύλλα, χωρίς αδενικά στοιχεία ή πλακώδη διαφοροποίηση. Στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα, τα κύτταρα διαθέτουν μικρούς υπερχρωματικούς πυρήνες, λιγοστό κυτταρόπλασμα και υψηλή μιτωτική δραστηριότητα. Το νεόπλασμα απαντάται κυρίως σε νέες γυναίκες, οι οποίες μπορεί να εμφανίζουν και υπερασβεστιαμία. Η ανοσοϊστοχημική μελέτη βοηθά στη διαφοροποίηση του μικροκυτταρικού καρκινώματος από το λέμφωμα, τη λευχαιμία, ή το σάρκωμα.

### 3.1.2. Κλινικά γνωρίσματα

Στις περισσότερες των περιπτώσεων (>80%), οι επιθηλιακοί όγκοι των ωοθηκών, παρατηρούνται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Σχήμα 18). Η μεγαλύτερη επίπτωση της νόσου απαντάται στην ηλικία των 62 χρόνων, ενώ πριν την ηλικία των 45 οι καρκίνοι αυτοί είναι σχετικά σπάνιοι <sup>[157]</sup>. Λιγότερο από το 1% των επιθηλιακών καρκίνων των ωοθηκών εμφανίζεται πριν την ηλικία των 21 χρόνων, με τα δύο τρίτα των κακοηθειών να αφορούν σπερματικούς όγκους. Πάνω από το ένα τρίτο (30%) των νεοπλασμάτων της ωοθήκης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι κακοήγη, ενώ αντίθετα, μόνο το 7% των επιθηλιακών όγκων της ωοθήκης στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, είναι πραγματικά κακοήθες <sup>[158]</sup>.



Σχήμα 18. Επίπτωση καρκίνου των ωοθηκών: κατανομή με βάση την ηλικία <sup>[158]</sup>

### 3.1.3. Γενετικός κίνδυνος εμφάνισης επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών στις γυναίκες της Μεγάλης Βρετανίας, είναι περίπου 1,4 % <sup>[159]</sup>. Ο κίνδυνος αυτός είναι μεγαλύτερος, σε γυναίκες με βεβαρημένο οικογενειακό ιστορικό. Μια ασθενής μπορεί να εμφανίζει γενετικό κίνδυνο ανάπτυξης ενός οικογενούς καρκίνου ωοθηκών (με αποκλειστική προσβολή μόνο των ωοθηκών), ένα κληρονομικό οικογενές σύνδρομο καρκίνου μαστών/ωοθηκών, ή ένα κληρονομικό σύνδρομο καρκίνου παχέος εντέρου χωρίς πολυποδίαση (HNPCC, *Hereditary Non-polyposis Colon Cancer Syndrome*), γνωστό επίσης ως σύνδρομο Lynch II.

**1. Οικογενής καρκίνος ωοθηκών.** Ο κίνδυνος εμφάνισης επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών, είναι μεγαλύτερος επί παρουσίας θετικού οικογενειακού ιστορικού. Ο ακριβής κίνδυνος είναι δύσκολο να προσδιοριστεί, αλλά εξαρτάται από τον αριθμό των συγγενών πρώτου ή δευτέρου βαθμού με ιστορικό επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών. Ειδικότερα:

- Σε οικογένειες με δύο συγγενείς πρώτου βαθμού (*μητέρα, αδελφή, κόρη*) με διαπιστωμένο επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, η πιθανότητα μιας γυναίκας να φέρει ένα ογκογονίδιο, μπορεί να φτάσει το 50%. Ο οικογενής αυτός καρκίνος, ανήκει στον αυτοσωμικό επικρατή τύπο κληρονομικότητας <sup>[169]</sup>.
- Σε οικογένειες με μία συγγενή πρώτου βαθμού και μία συγγενή δευτέρου βαθμού (*γιαγιά, θεία, πρώτη ξαδέλφη, εγγονή*) με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, η πιθανότητα μιας γυναίκας να φέρει ένα ογκογονίδιο είναι επίσης αυξημένη, αλλά ο βαθμός του κινδύνου είναι δύσκολο να προσδιοριστεί με ακρίβεια, εκτός αν έχει προηγηθεί μια λεπτομερής ανάλυση του γενεαλογικού δέντρου. Ο σχετικός κίνδυνος μπορεί να είναι από 3 έως 10 φορές μεγαλύτερος, σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς θετικό οικογενειακό ιστορικό <sup>[170]</sup>.
- Σε οικογένειες με μία συγγενή πρώτου βαθμού με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, η πιθανότητα μιας γυναίκας να φέρει ένα παθολογικό γονίδιο, είναι σχετικά αυξημένη κατά 2 έως 4 φορές <sup>[170]</sup>.

Οι κληρονομικοί καρκίνοι των ωοθηκών συναντώνται συνήθως σε νεότερες γυναίκες (περίπου κατά 10 χρόνια) από ό,τι τα μη κληρονομικά νεοπλάσματα <sup>[169]</sup>. Βασιζόμενοι στη μέση ηλικία των 61 ετών για την ανάπτυξη ενός επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών, μία γυναίκα, με μία συγγενή πρώτου ή δευτέρου βαθμού ασθενή από τη νόσο, που εμφανίζει καρκίνο των ωοθηκών πριν την ηλικία των 50 ετών, θα παρουσιάζει μεγαλύτερη πιθανότητα να φέρει ένα παθολογικό γονίδιο.

**2. Οικογενές σύνδρομο καρκίνου μαστών/ωοθηκών.** Το οικογενές σύνδρομο καρκίνου μαστών/ωοθηκών είναι δυνατόν να υπάρχει σε μια οικογένεια, όταν παρατηρείται ένας συνδυασμός επιθηλιακού καρκίνου μαστών και ωοθηκών, που προσβάλει συγγενείς πρώτου και δευτέρου βαθμού <sup>[171]</sup>. Οι πάσχουσες γυναίκες

εμφανίζουν τους όγκους σε νεαρή ηλικία, ενώ ο καρκίνος των μαστών μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρος. Ένα έχουν προσβληθεί δύο συγγενείς πρώτου βαθμού, τότε είναι πολύ πιθανό να πρόκειται για αυτοσωμικό επικρατή τύπο κληρονομικότητας. Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών μπορεί να είναι από 2 έως 4 φορές μεγαλύτερος, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό <sup>[172]</sup>. Οι γυναίκες με ιστορικό πρωτοπαθούς καρκίνου των μαστών, έχουν διπλάσια αναμενόμενη επίπτωση εμφάνισης μεταγενέστερου καρκίνου των ωοθηκών <sup>[171]</sup>. Ένας γονιδιακός επίτοπος στο 17q χρωμόσωμα, το γονίδιο BRCA1, έχει συσχετιστεί με το οικογενές σύνδρομο καρκίνου μαστών/ωοθηκών <sup>[172]</sup>. Το γονίδιο BRCA1 έχει κλωνοποιηθεί, γεγονός που φανερώνει την προοπτική των μεθόδων μαζικού ελέγχου των γυναικών που βρίσκονται σε κίνδυνο. Η συχνότητα εμφάνισης των μεταλλάξεων του γονιδίου BRCA1 υπολογίζεται περίπου σε 1 ανά 800-1000 γυναίκες. Τα άτομα που έχουν υποστεί μετάλλαξη του γονιδίου, διατρέχουν συνολικό κίνδυνο 85-90% εμφάνισης καρκίνου των μαστών και 50% κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών, κατά την διάρκεια ολόκληρης της ζωής τους. Οι γυναίκες Εβραϊκής καταγωγής (*Ασκενάζι*), εμφανίζουν 1% κίνδυνο μετάλλαξης του γονιδίου BRCA1, δηλαδή 10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο από το γενικό πληθυσμό <sup>[172]</sup>.

**3. Σύνδρομο Lynch II.** Το σύνδρομο Lynch II συνιστάται σε ένα συνδυασμό, οικογενούς καρκίνου του παχέος εντέρου – γνωστού ως *σύνδρομο Lynch I* – και υψηλού ποσοστού εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών, του ενδομητρίου και των μαστών, καθώς και άλλων κακοήθων νεοπλασμάτων του γαστρεντερικού και ουροποιογεννητικού συστήματος <sup>[169]</sup>. Ο κίνδυνος μιας γυναίκας μέλος μιας οικογένειας με σύνδρομο Lynch II, να αναπτύξει επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, εξαρτάται από τη συχνότητα με την οποία απαντάται η νόσος στους συγγενείς πρώτου και δεύτερου βαθμού, αν και οι γυναίκες αυτές, φαίνεται να διατρέχουν τουλάχιστον τριπλάσιο κίνδυνο από τον γενικό πληθυσμό <sup>[169]</sup>.

Σε όλα τα παραπάνω σύνδρομα, οι γυναίκες που διατρέχουν κίνδυνο, ωφελούνται από μία σχολαστική ανάλυση του γενεαλογικού τους δέντρου, στην οποία θα περιλαμβάνονται τουλάχιστον 3 γενεές. Οι αποφάσεις για την αντιμετώπιση λαμβάνονται μετά από προσεκτική μελέτη και – αν είναι δυνατόν – επιβεβαίωση της ιστολογικής διάγνωσης των καρκίνων των ωοθηκών των μελών της οικογένειας. Η αντιμετώπιση μιας γυναίκας με σοβαρό οικογενειακό ιστορικό επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών βασίζεται, στην ηλικία της, τα σχέδια για τεκνοποίηση, καθώς και το βαθμό του κινδύνου. Η διαγνωστική προσέγγιση πρέπει να εξατομικεύεται, μιας και η αξία του μαζικού προληπτικού ελέγχου (*ενδοκολπικό υπερηχογράφημα, επίπεδα καρκινικού δείκτη CA125 στο αίμα*), δεν έχει επιβεβαιωθεί με σαφήνεια στις γυναίκες υψηλού κινδύνου. Ειδικότερα, οι συστάσεις του Αμερικανικού Κολλεγίου Μαιευτήρων και Γυναικολόγων, σχετικά με την αντιμετώπιση των γυναικών με γενετικά σύνδρομα καρκίνου των ωοθηκών <sup>[173]</sup>, είναι οι εξής:

- Οι γυναίκες που επιθυμούν να διατηρήσουν την αναπαραγωγική τους ικανότητα, πρέπει να υποβάλλονται σε περιοδικό προληπτικό έλεγχο με ενδοκολπικό υπερηχογράφημα κάθε 6 μήνες και να λαμβάνεται υπόψη το

ενδεχόμενο διενέργειας προφυλακτικής ωοθηκεκτομής, όταν η γέννηση άλλου παιδιού δεν είναι επιθυμητή. Αντισυλληπτικά από του στόματος μπορούν να χορηγηθούν σε μία νέα γυναίκα πριν αυτή αποκτήσει παιδιά, παρόλο που, η προστατευτική τους δράση στις γυναίκες υψηλού κινδύνου, δεν έχει ακόμα επαρκώς μελετηθεί.

- Οι γυναίκες με οικογενές σύνδρομο ωοθηκικού καρκίνου, ή κληρονομικό σύνδρομο καρκίνου μαστών/ωοθηκών, που δεν επιθυμούν να διατηρήσουν πλέον τη γονιμότητά τους, πρέπει να υποβάλλονται σε προφυλακτική, αμφοτερόπλευρη σαλπινγγο-ωοθηκεκτομή. Ο κίνδυνος πρέπει να διαπιστώνεται με σαφήνεια και να επιβεβαιώνεται κατά προτίμηση με ανάλυση του γενεαλογικού δέντρου, πριν τη διενέργεια της επέμβασης. Οι γυναίκες αυτές θα πρέπει να ενημερώνονται στο ότι, η επέμβαση αυτή δεν προσφέρει απόλυτη προφύλαξη, μιας και είναι δυνατή η περιστασιακή εμφάνιση περιτοναϊκού καρκινώματος, μετά από αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή.
- Οι γυναίκες με διαπιστωμένο σύνδρομο Lynch II, πρέπει να αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο που αντιμετωπίζονται οι γυναίκες με οικογενές σύνδρομο καρκίνου μαστών/ωοθηκών, με την επιπλέον υποχρέωση του περιοδικού, προληπτικού ελέγχου μέσω μαστογραφίας, κολονοσκόπησης και βιοψίας ενδομητρίου.

### 3.1.4. Συμπτώματα και σημεία

Οι περισσότερες γυναίκες με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, δεν παρουσιάζουν συμπτώματα για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Όταν εμφανίζονται τα συμπτώματα, είναι συνήθως ακαθόριστα και μη ειδικά <sup>[158]</sup>. Στα αρχικά στάδια της νόσου, η ασθενής είναι δυνατό να παραπονεθεί, για διαταραχές της εμμήνου ρύσεως. Αν η πυελική μάζα πιέζει την ουροδόχο κύστη ή το ορθό, είναι δυνατό να αναφέρει συχνουρία ή δυσκοιλιότητα. Περιστασιακά, εμφανίζεται διάταση της κάτω κοιλίας, αίσθημα πίεσης ή πόνος, όπως δυσπαρέυνια. Οξεία συμπτωματολογία, όπως οξύ κοιλιακό άλγος λόγω ρήξης ή συστροφής, είναι ασυνήθης. Σε προχωρημένο στάδιο της νόσου, οι ασθενείς εμφανίζουν συχνότερα συμπτώματα που συσχετίζονται με την παρουσία ασκίτη και μεταστάσεων, στο επίπλυν ή το έντερο. Τα συμπτώματα αυτά συνίσταται σε, κοιλιακή διάταση, μετεωρισμό, δυσκοιλιότητα, ναυτία, ανορεξία, ή πρόωρο αίσθημα κορεσμού. Οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες παραπονούνται ενδεχομένως για διαταραχές στη συχνότητα ή την ποσότητα της εμμήνου ρύσεως, ενώ σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, είναι δυνατόν να εμφανιστεί κολπική αιμορραγία.

Το πιο σημαντικό σημείο του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών είναι η παρουσία μιας πυελικής μάζας κατά την αντικειμενική εξέταση. Μια συμπαγής, ανώμαλη, καθηλωμένη πυελική μάζα, είναι ενδεικτική κακοήθειας των ωοθηκών. Αν ταυτόχρονα διαπιστωθεί και μάζα στην άνω κοιλία ή ασκίτης, τότε η διάγνωση του καρκίνου των ωοθηκών θεωρείται σχεδόν δεδομένη. Η αναφορά της ασθενούς για

συμπτώματα από την κοιλιακή χώρα, μπορεί να οδηγήσει στην παράλειψη της πυελικής εξέτασης, με αποτέλεσμα την αδυναμία διαγνώσεως του νεοπλάσματος. Μια ιδιαίτερη ομάδα ασθενών είναι οι μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς στις οποίες, η εμμηνόπαυση συνέβη πέραν του έτους και – εξ' αυτού – οι ωοθήκες τους είναι ατροφικές και αψηλάφητες. Υποστηρίζεται ότι, κάθε ψηλαφητή πυελική μάζα στις ασθενείς αυτές, θα πρέπει να θεωρείται δυνητικά ως κακοήθης, μια κατάσταση που είναι γνωστή ως «μετεμμηνοπαυσιακό σύνδρομο ψηλαφητών ωοθηκών»<sup>[174]</sup>.

### 3.1.5. Διάγνωση

Οι επιθηλιακοί όγκοι των ωοθηκών θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστούν από άλλα καλοήγη νεοπλάσματα και λειτουργικές κύστες των ωοθηκών. Μια ποικιλία καλοήθων καταστάσεων του αναπαραγωγικού συστήματος, όπως η φλεγμονώδης νόσος της πυέλου, η ενδομητρίωση και τα μισχωτά λειομύωματα της μήτρας, μπορούν να μιμηθούν τον καρκίνο των ωοθηκών. Μη γυναικολογικά αίτια μιας πυελικής μάζας, όπως μία φλεγμονώδης ή νεοπλασματική μάζα του παχέος εντέρου, θα πρέπει εξ' αρχής να αποκλειστεί. Ένας πυελικός νεφρός μπορεί πολλές φορές να μιμηθεί τον καρκίνο των ωοθηκών<sup>[158]</sup>.

Τα επίπεδα του καρκινικού δείκτη CA 125 στον ορό έχουν αποδειχθεί χρήσιμα στον διαχωρισμό των κακοήθων από τις καλοήθεις πυελικές μάζες<sup>[175]</sup>. Στις μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με εξαρτηματική μάζα, τα πολύ υψηλά επίπεδα CA 125 στον ορό (>95U/ml), συνδέονται με ποσοστό 96% θετικής προγνωστικής αξίας για κακοήθεια. Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ωστόσο, η ειδικότητα της εξέτασης είναι χαμηλή, μιας και τα επίπεδα του CA 125 μπορούν να βρεθούν αυξημένα και στις κοινές καλοήθεις καταστάσεις.

Στις προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με εξαρτηματική μάζα, είναι λογική μια περίοδος παρακολούθησης, με την προϋπόθεση ότι η μάζα στερείται χαρακτηριστικών που υποδηλώνουν κακοήθεια (*δηλαδή, είναι ευκίνητη, κυστική, αμφοτερόπλευρη και με ομαλό περίγραμμα*). Γενικά, ένα μεσοδιάστημα παρακολούθησης όχι πάνω από 2 μήνες θεωρείται επιτρεπτό, κατά τη διάρκεια του οποίου μπορεί να εφαρμοστεί αγωγή ορμονικής καταστολής, μέσω χορήγησης αντισυλληπτικών δισκίων από το στόμα. Εφόσον η βλάβη δεν είναι νεοπλασματική μπορεί να υποχωρήσει, πράγμα το οποίο αποδεικνύεται από την πυελική εξέταση και το υπερηχογράφημα της πυέλου. Αν η μάζα δεν υποχωρήσει, ή αν αυξηθεί σε μέγεθος, θα πρέπει να θεωρηθεί ως νεοπλασματική και να αφαιρεθεί χειρουργικά. Το μέγεθος της βλάβης είναι ιδιαίτερος σημαντικός. Αν μια κυστική μάζα έχει διάμετρο >8 cm, η πιθανότητα να είναι νεοπλασματική είναι αρκετά μεγάλη, εκτός αν η ασθενής λάμβανε κλομιφαίνη, ή άλλα φάρμακα για την πρόκληση ωορρηξίας<sup>[158]</sup>. Οι ασθενείς των οποίων οι μάζες είναι ενδεικτικές κακοήθειας (*κατά κύριο λόγο συμπαγείς, σχετικά ακίνητες, ή με ανώμαλο περίγραμμα*), πρέπει να υποβάλλονται σε λαπαροτομία. Το ίδιο ισχύει και για τις μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με μάζα των εξαρτημάτων.

Η διάγνωση του καρκίνου των ωοθηκών απαιτεί τη διενέργεια ερευνητικής λαπαροτομίας. Πριν τη σχεδιαζόμενη διερεύνηση, η ασθενής πρέπει να υποβληθεί στο συνήθη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο. Η προεγχειρητική εκτίμηση μιας ασθενούς που πρόκειται να υποβληθεί σε λαπαροτομία, περιλαμβάνει, την απλή ακτινογραφία θώρακος και την εξέταση της ουροποιητικής οδού μέσω ενδοφλέβιας πυελογραφίας. Η υπολογιστική ή μαγνητική τομογραφία κοιλίας και πυέλου δεν έχει αξία σε ασθενείς με σαφή πυελική μάζα. Οι εξετάσεις αυτές πρέπει να διενεργούνται σε ασθενείς με ασκίτη, χωρίς πυελική μάζα, για την αναζήτησης ηπατικών ή παγκρεατικών νεοπλασμάτων. Εφόσον τα ηπατικά ένζυμα είναι φυσιολογικά, η πιθανότητα ηπατικής νόσου είναι μικρή. Το σπινθηρογράφημα ήπατος, σπληνός, οστών και εγκεφάλου δεν είναι απαραίτητο, παρά μόνο σε περιπτώσεις όπου υπάρχουν συμπτώματα και σημεία δηλωτικά μεταστατικής νόσου στις θέσεις αυτές.

Η προεγχειρητική εκτίμηση πρέπει να περιλαμβάνει και τον αποκλεισμό άλλων πρωτοπαθών καρκίνων που μπορεί να έχουν δώσει μεταστάσεις στις ωοθήκες. Έτσι, η διενέργεια βαριούχου υποκλυσμού ή κολονοσκόπησης, ενδείκνυται σε μερικές ασθενείς ηλικίας άνω των 45 ετών, για τον αποκλεισμό μιας πρωτοπαθούς εστίας στο παχύ έντερο, με μετάσταση στις ωοθήκες. Η διερεύνηση αυτή πρέπει να πραγματοποιείται σε κάθε ασθενή με, ενδείξεις λανθάνουσας αιμορραγίας από το γαστρεντερικό, ή εικόνα εντερικής απόφραξης. Αν τα συμπτώματα υποδηλώνουν γαστρική συμμετοχή, ενδείκνυται η διενέργεια ακτινολογικού ελέγχου του ανωτέρου τμήματος της γαστρεντερικής οδού, ή γαστροσκόπησης. Αμφοτερόπλευρη μαστογραφία ενδείκνυται στις περιπτώσεις όπου διαπιστώνεται ψηλαφητή μάζα στο μαστό, μιας και περιστασιακά, ο καρκίνος του μαστού με μεταστάσεις στις ωοθήκες, μιμείται τον πρωτοπαθή καρκίνο των ωοθηκών.

Κυτταρολογική εξέταση του τραχηλικού επιχρίσματος πρέπει να διενεργείται, παρόλο που η αξία της στην ανίχνευση του καρκίνου των ωοθηκών είναι πολύ περιορισμένη. Οι ασθενείς με διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, ή μετεμμηνοπαυσιακή κολπική αιμορραγία, πρέπει να υποβάλλονται σε βιοψία του ενδομητρίου και ενδοτραχηλική απόξεση, για τον αποκλεισμό της παρουσίας καρκίνου της μήτρας ή του ενδοτραχήλου, με μετάσταση στις ωοθήκες.

### 3.1.6. Τρόποι επέκτασης

Ο επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών εξαπλώνεται κατά κύριο λόγο με απόπτωση των καρκινικών κυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα, αλλά και με λεμφογενή και αιματογενή διασπορά.

**Ενδοπεριτοναϊκή απόπτωση.** Ο πιο συνηθισμένος και πρώιμος τρόπος διασποράς του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών, είναι μέσω της απόπτωσης των καρκινικών κυττάρων, τα οποία στη συνέχεια εμφυτεύονται στην επιφάνεια της περιτοναϊκής κοιλότητας. Τα κύτταρα έχουν την τάση να ακολουθούν την πορεία του ενδοπεριτοναϊκού υγρού, το οποίο με τις αναπνευστικές κινήσεις μετακινείται από

την πύελο προς τα άνω, διά μέσου των παρακολικών αυλάκων – ειδικά της δεξιάς – και κατά μήκος των πτυχών του μεσεντερίου, με κατάληξη το δεξιό ημιδιάφραγμα. Κατά συνέπεια, οι μεταστάσεις απαντώνται τυπικά στο οπίσθιο δουγλάσσειο, στις παρακολικές αύλακες, στο δεξιό ημιδιάφραγμα, στην κάψα του ήπατος, στις περιτοναϊκές επιφάνειες του εντερικού σωλήνα και του μεσεντερίου, καθώς και στο μείζων επίπλουν. Η νόσος σπάνια προσβάλλει τον εντερικό αυλό, αλλά προοδευτικά προκαλεί συγκόλληση των εντερικών αγκύλων, οδηγώντας σε μια λειτουργική εντερική απόφραξη, κατάσταση που είναι γνωστή ως «καρκινωματώδης ειλεός».

**Λεμφογενής διασπορά.** Η λεμφογενής διασπορά του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών στους πυελικούς και παραορτικούς λεμφαδένες είναι συχνή, ειδικά σε προχωρημένα στάδια της νόσου <sup>[159]</sup>. Η επέκταση διαμέσου των λεμφικών διαύλων του διαφράγματος αλλά και μέσω των οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων, μπορεί να οδηγήσει σε διασπορά της νόσου άνωθεν του διαφράγματος, ειδικά δε στους υπερκλειδίους λεμφαδένες <sup>[157]</sup>.

**Αιματογενής διασπορά.** Η αιματογενής διασπορά του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών τη στιγμή της διάγνωσης, είναι σπάνια. Η επέκταση της νόσου στο παρέγχυμα των ζωτικών οργάνων, όπως του ήπατος και των πνευμόνων, λαμβάνει χώρα σε ποσοστό μόνο 2-3% των ασθενών <sup>[158]</sup>. Οι περισσότεροι ασθενείς με νόσο άνωθεν του διαφράγματος τη στιγμή της διάγνωσης, εμφανίζουν υγρό στη δεξιά υπεζωκοτική κοιλότητα. Συστηματικές μεταστάσεις συναντώνται συχνότερα σε ασθενείς που έχουν επιζήσει για μερικά χρόνια, μετά την εμφάνιση της νόσου.

### 3.1.7. Προγνωστικοί παράγοντες

Οι προγνωστικοί παράγοντες στον καρκίνο των ωοθηκών διακρίνονται σε παθολογοανατομικούς, βιολογικούς και κλινικούς, επηρεάζοντας αντίστοιχα το αποτέλεσμα της εφαρμοζόμενης θεραπείας.

**Παθολογοανατομικοί παράγοντες.** Η μορφολογία και ο ιστολογικός τύπος, συμπεριλαμβανομένων της αρχιτεκτονικής και του βαθμού ιστολογικής κακοήθειας της βλάβης (*grade*), αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες στον καρκίνο των ωοθηκών. Ο ιστολογικός τύπος γενικά, δεν έχει μεγάλη προγνωστική αξία, παρόλο που, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι, τα διανυκοκυτταρικά καρκινώματα σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση, σε σύγκριση με άλλους ιστολογικούς τύπους <sup>[158,159]</sup>. Ο βαθμός ιστολογικής κακοήθειας από την άλλη, όπως καθορίζεται από τη μορφή διαφοροποίησης, την έκταση της κυτταρικής αναπλασίας και το ποσοστό των αδιαφοροποίητων κυττάρων, φαίνεται να έχει ιδιαίτερη προγνωστική αξία στον καρκίνο των ωοθηκών <sup>[176]</sup>.

**Βιολογικοί παράγοντες.** Αρκετοί βιολογικοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί με την πρόγνωση του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών. Με την βοήθεια της κυτταρομετρίας ροής οι Friedlander και συν. έδειξαν ότι, οι καρκίνοι των ωοθηκών είναι συνήθως ανευπλοειδικοί <sup>[177]</sup>. Μεταγενέστερες μελέτες ανέδειξαν την ύπαρξη

μιας σημαντικής συσχέτισης μεταξύ, σταδιοποίησης κατά FIGO και βαθμού πλοειδικότητας του όγκου <sup>[158,159,176]</sup>. Έτσι, οι καρκίνοι μικρού σταδίου είναι συνήθως διπλοειδικοί, ενώ οι καρκίνοι μεγάλου σταδίου παρουσιάζουν την τάση να είναι ανευπλοειδικοί. Η πλοειδικότητα των όγκων, αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα και έναν από τους πιο σημαντικούς δείκτες επιβίωσης στον καρκίνο των ωοθηκών <sup>[176]</sup>. Συνολικά, έχουν αναγνωριστεί περισσότερα από 60 πρωτο-ογκογονίδια, με τις διάφορες μελέτες να επικεντρώνονται, τόσο στον πολλαπλασιασμό ή την έκφραση των γενετικών επιτόπων, όσο και στην σχέση τους με την ανάπτυξη και την εξέλιξη του καρκίνου των ωοθηκών <sup>[178]</sup>.

**Κλινικοί παράγοντες.** Εκτός από το στάδιο της νόσου, η έκταση της υπολειπόμενης νόσου μετά την αρχική εγχείρηση, η ποσότητα του ασκητικού υγρού, η ηλικία της ασθενούς, αλλά και η γενική της εικόνα, αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες στον καρκίνο των ωοθηκών <sup>[158]</sup>. Ειδικότερα, σε ασθενείς σταδίου I φαίνεται ότι, ο βαθμός κακοήθειας του όγκου και η παρουσία πυκνών συμφύσεων με το τοιχωματικό περιτόναιο της πυέλου, ασκούν μια σημαντικά αρνητική επίδραση στην πρόγνωση της νόσου, κάτι το οποίο δεν συμβαίνει με τη διεγχειρητική κένωση ή τη ρήξη του όγκου <sup>[179]</sup>. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι, οι καρκίνοι των ωοθηκών που υφίστανται διεγχειρητική ρήξη ή κένωση, δεν επιδεινώνουν την πρόγνωση της νόσου, ενώ αντίθετα, οι όγκοι που έχουν ήδη υποστεί ρήξη προεγχειρητικά, φαίνεται να έχουν πραγματικά χειρότερη πρόγνωση.

### 3.1.8. Σταδιοποίηση

Οι επιθηλιακοί καρκίνοι των ωοθηκών σταδιοποιούνται με βάση το σύστημα σταδιοποίησης κατά FIGO, το οποίο βασίζεται στα ευρήματα της χειρουργικής διερεύνησης (Πίνακας 3). Είναι σημαντικό κατά την προεγχειρητική εκτίμηση, να αποκλειστεί η εξωπεριτοναϊκή επέκταση της νόσου.

Η σχολαστική χειρουργική σταδιοποίηση της νόσου είναι ιδιαίτερα σημαντική, μιας και από αυτήν θα καθοριστούν τα επόμενα θεραπευτικά βήματα. Στις ασθενείς στις οποίες η ερευνητική λαπαροτομία δεν αποκαλύπτει μακροσκοπικά σημεία επέκτασης της νόσου, μετά από επισκόπηση και ψηλάφηση όλης της ενδοκοιλιακής κοιλότητας, θα πρέπει να πραγματοποιείται μια προσεκτική περαιτέρω διερεύνηση, για την ανεύρεση πιθανής μικροσκοπικής επέκτασης. Σε παλαιότερες μελέτες στις οποίες οι ασθενείς δεν υποβάλλονταν σε προσεκτική χειρουργική σταδιοποίηση, το ποσοστό συνολικής πενταετούς επιβίωσης του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών σταδίου I, ήταν μόνο 62% <sup>[157]</sup>. Από τότε, τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με νόσο σταδίου Ia ή Ib, έχουν αυξηθεί σημαντικά, φτάνοντας στο 90-100%, ως αποτέλεσμα της σωστής χειρουργικής σταδιοποίησης <sup>[179]</sup>.

**Πίνακας 3.** Σταδιοποίηση πρωτοπαθούς καρκίνου των ωοθηκών κατά FIGO (7η εκδ., 2010).

|                   |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Στάδιο I</b>   |  | <i>Όγκος περιοριζόμενος στις ωοθήκες.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Στάδιο Ia         |  | Όγκος περιοριζόμενος στη μία ωοθήκη, χωρίς διήθηση του ορογόνου χιτώνα ( <i>ανέπαφη κάψα</i> ) και χωρίς ασκίτη.                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Στάδιο Ib         |  | Όγκος περιοριζόμενος και στις δύο ωοθήκες, χωρίς διήθηση του ορογόνου χιτώνα ( <i>ανέπαφη κάψα</i> ) και χωρίς ασκίτη.                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Στάδιο Ic*        |  | Όγκος σταδίου Ia ή Ib, με διήθηση του ορογόνου χιτώνα της μίας ή και των δύο ωοθηκών ( <i>ρήξη της κάψας</i> ), ή με παρουσία καρκινικών κυττάρων στον ασκίτη, ή στις περιτοναϊκές εκπλύσεις.                                                                                                                                                                                      |
| <b>Στάδιο II</b>  |  | <i>Όγκος εντοπιζόμενος στη μία ή και τις δύο ωοθήκες, με επέκταση στην πύελο.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Στάδιο IIa        |  | Όγκος εντοπιζόμενος στη μία ή και τις δύο ωοθήκες, με επέκταση ή/και μετάσταση στη μήτρα ή/και τις σάλπιγγες.                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Στάδιο IIb        |  | Όγκος εντοπιζόμενος στη μία ή και τις δύο ωοθήκες, με επέκταση σε άλλες δομές της πύελου.                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Στάδιο IIγ*       |  | Όγκος σταδίου IIa ή IIb, με παρουσία καρκινικών κυττάρων στον ασκίτη, ή στις περιτοναϊκές εκπλύσεις.                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Στάδιο III</b> |  | <i>Όγκος εντοπιζόμενος στη μία ή και τις δύο ωοθήκες, με περιτοναϊκές μεταστατικές εμφυτεύσεις εκτός της πύελου, ή/και θετικούς οπισθοπεριτοναϊκούς ή βουβωνικούς λεμφαδένες. Η μετάσταση στην επιφάνεια του ήπατος ισοδυναμεί με νόσο σταδίου III. Η νόσος περιορίζεται μακροσκοπικά στην πύελο, αλλά ιστολογικά διαπιστώνεται η επέκτασή της στο λεπτό έντερο ή το επίπλουν.</i> |
| Στάδιο IIIa       |  | Όγκος περιοριζόμενος μακροσκοπικά στην πύελο, με ιστολογικά διαπιστωμένη μικροσκοπική εμφύτευση καρκινικών κυττάρων στις επιφάνειες του κοιλιακού περιτοναίου ( <i>εξωπυελική μικροσκοπική μετάσταση</i> ). Αρνητικοί λεμφαδένες.                                                                                                                                                  |
| Στάδιο IIIb       |  | Όγκος εντοπιζόμενος στη μία ή και τις δύο ωοθήκες, με ιστολογικά διαπιστωμένες μεταστατικές εμφυτεύσεις στις επιφάνειες του κοιλιακού περιτοναίου, που δεν ξεπερνούν σε διάμετρο τα 2 cm ( <i>εξωπυελική μακροσκοπική μετάσταση</i> ). Αρνητικοί λεμφαδένες.                                                                                                                       |
| Στάδιο IIIγ       |  | Κοιλιακές μεταστατικές εμφυτεύσεις διαμέτρου >2 cm, ή/και θετικούς οπισθοπεριτοναϊκούς ή βουβωνικούς λεμφαδένες.                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Στάδιο IV</b>  |  | <i>Όγκος εντοπιζόμενος στη μία ή και τις δύο ωοθήκες, με παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων (εκτός της περιτοναϊκής κοιλότητας). Αν υπάρχει υπεζωκοτική συλλογή, θα πρέπει η κυτταρολογική εξέταση να είναι θετική για ταξινόμησή της νόσου στο στάδιο IV. Η διήθηση του ηπατικού παρεγχύματος, ισοδυναμεί με νόσο σταδίου IV.</i>                                                |

Οι κατηγορίες αυτές βασίζονται στα ευρήματα της κλινικής εξέτασης ή/και της χειρουργικής διερεύνησης. Τα αποτελέσματα της ιστολογικής εξέτασης λαμβάνονται υπόψη στην σταδιοποίηση, όπως και το αποτέλεσμα της κυτταρολογικής εξέτασης, όταν υπάρχει συλλογή υγρού. Η διενέργεια βιοψίας σε ύποπτες εστίες εκτός της πύελου, είναι επιθυμητή.

\*Για την εκτίμηση της επίδρασης στην πρόγνωση των διαφόρων κριτηρίων ταξινόμησης των περιπτώσεων στο στάδιο Ic ή IIγ, είναι σημαντικό να ξέρουμε αν η ρήξη της κάψας ήταν 1) αυτόματη ή 2) προκλήθηκε από το χειρουργό, καθώς και αν η ανίχνευση των καρκινικών κυττάρων έγινε 1) στις περιτοναϊκές εκπλύσεις, ή 2) στον ασκίτη.

### 3.1.9. Θεραπεία

**Οριακοί όγκοι.** Η βασική θεραπεία των οριακών όγκων της ωοθήκης είναι η χειρουργική αφαίρεση του πρωτοπαθούς νεοπλασματος. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να συνηγορούν ότι, η επακόλουθη χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, βελτιώνουν την επιβίωση των ασθενών. Μετά την διενέργεια ταχείας βιοψίας με βάση την οποία θα αποδειχθεί ιστολογικά η οριακότητα του όγκου, οι προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς που επιθυμούν τη διατήρηση της γονιμότητας και της ορμονικής λειτουργίας των

ωοθηκών, μπορεί να υποβληθούν στην «συντηρητική» επέμβαση της ετερόπλευρης ωοθηκεκτομής <sup>[162]</sup>. Στις ασθενείς στις οποίες έχει διενεργηθεί ωοθηκεκτομή ή κυστεκτομή και διαπιστώνεται αργότερα στην παθολογοανατομική εξέταση η παρουσία ενός οριακού όγκου, δεν κρίνεται αναγκαία καμία επιπλέον χειρουργική επέμβαση.

**Στάδιο I.** Η βασική θεραπεία του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών σταδίου I είναι χειρουργική. Περιλαμβάνει την διενέργεια ολικής κοιλιακής υστερεκτομής, αμφοτερόπλευρης σαλπινγο-ωοθηκεκτομής και χειρουργική σταδιοποίηση. Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις μπορεί να επιλεγεί η ετερόπλευρη ωοθηκεκτομή <sup>[157]</sup>.

**Στάδια Ia και Ib, Grade I.** Για τις ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε σχολαστική σταδιοποίηση με τη βοήθεια λαπαροτομίας κατά την οποία δεν υπήρξαν ενδείξεις επέκτασης της νόσου πέραν της ωοθήκης, η κοιλιακή υστερεκτομή μαζί με αμφοτερόπλευρη σαλπινγο-ωοθηκεκτομή, αποτελούν την κατάλληλη θεραπεία εκλογής. Η μήτρα και η αντίπλευρη ωοθήκη μπορούν να διατηρηθούν στις γυναίκες αυτές, εφόσον επιθυμούν τη διατήρηση της γονιμότητάς τους. Η κατάσταση των γυναικών θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά με περιοδική εξέταση της πυέλου και καθορισμό των επιπέδων του CA 125 στον ορό και σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει να εκτελείται συμπληρωματική εκτομή της μήτρας και της ωοθήκης, αμέσως μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος τεκνοποίησης. Οι ασθενείς αυτών των σταδίων δεν φαίνεται να επωφελούνται από την επικουρική ακτινοβολία και χημειοθεραπεία <sup>[157]</sup>.

**Στάδια Ia και Ib Grade 2 και 3 και στάδιο Iγ.** Στις ασθενείς των οποίων η νόσος χαρακτηρίζεται από μικρή διαφοροποίηση, ή από την ύπαρξη κακοήθων κυττάρων στο ασκητικό υγρό ή τις περιτοναϊκές εκπλύσεις, ενδείκνυται περαιτέρω θεραπεία. Παρόλο που η ιδανική θεραπεία αυτών των ασθενών δεν είναι γνωστή, οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν τη χημειοθεραπεία ή την ακτινοθεραπεία <sup>[157]</sup>.

**Στάδια II, III και IV.** Η θεραπεία όλων των ασθενών με νόσο προχωρημένου σταδίου ακολουθεί παρόμοια προσέγγιση, με τροποποιήσεις που βασίζονται στη γενική κατάσταση της ασθενούς, καθώς και στην έκταση της υπολειπόμενης νόσου κατά την έναρξη της θεραπείας. Η αντιμετώπιση ξεκινά από την χειρουργική διερεύνηση, κατά την οποία θα πρέπει να αφαιρείται σε όσο το δυνατόν μεγαλύτερη έκταση, η νεοπλασματική νόσος. Η εγχείρηση αφαίρεσης όσο το δυνατόν μεγαλύτερης μάζας του πρωτοπαθούς όγκου και της συνυπάρχουσας μεταστατικής νόσου, είναι γνωστή ως χειρουργικός περιορισμός των διαστάσεων του όγκου (*debulking ή cytoreductive surgery*). Η θεραπεία συμπληρώνεται με μία συνδυαστική χημειοθεραπεία για έναν εμπειρικό πλήθος κύκλων. Σε μερικές ασθενείς με πλήρως εξαιρεθείσα νεοπλασματική νόσο, μπορεί να προστεθεί και ακτινοβολία ολόκληρης της κοιλιάς. Για τις ασθενείς χωρίς κλινικά ευρήματα νόσου και αρνητικούς νεοπλασματικούς δείκτες, μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, μπορεί να πραγματοποιηθεί μία επαναληπτική (*second look*) λαπαροτομία (*επανεπέμβαση*). Αν η επαναληπτική λαπαροτομία αναδείξει εμμένουσα νόσο, τότε μπορεί να συσταθεί η

διενέργεια θεραπείας δεύτερης γραμμής (*second line*) ή περισώσεως (*salvage*), παρόλο που η αποτελεσματικότητα αυτών των θεραπειών είναι περιορισμένη <sup>[157]</sup>.

### 3.1.10. Επιβίωση

Η πρόγνωση των ασθενών με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, σχετίζεται με αρκετές κλινικές παραμέτρους. Συμπεριλαμβάνοντας ασθενείς απ' όλα τα στάδια της νόσου, οι ασθενείς με ηλικία μικρότερη των 50 ετών, έχουν μικρότερο ποσοστό πενταετούς επιβίωσης (40%), συγκριτικά με το ποσοστό των ασθενών ηλικίας άνω των 50 ετών (15%) <sup>[158]</sup>. Το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης για τις προσεκτικά και σωστά σταδιοποιημένες ασθενείς με νεοπλάσματα σταδίου I και II είναι 80-100%, ανάλογα με τον βαθμό ιστολογικής σταδιοποίησης (*grade*) του όγκου. Το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης για το στάδιο IIIα είναι περίπου 30-40%, για το στάδιο IIIβ 20% και για το στάδιο IIIγ και IV μόλις 5% <sup>[159]</sup>. Συμπεριλαμβάνοντας ασθενείς απ' όλα τα στάδια της νόσου, το ποσοστό αθροιστικής πενταετούς επιβίωσης για το βαθμό κακοήθειας (*grade*) I του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών είναι 40%, για τον βαθμό κακοήθειας II, 20% και για τον βαθμό κακοήθειας III, 5-10% <sup>[158]</sup>. Τα ποσοστά δεκαετούς και εικοσαετούς επιβίωσης στις ασθενείς με οριακούς όγκους των ωοθηκών, είναι 95 και 90% αντίστοιχα <sup>[160]</sup>. Οι ασθενείς με μικροσκοπική υπολειμματική νόσο κατά την έναρξη της θεραπείας, έχουν ποσοστό πενταετούς επιβίωσης περίπου 40-75% <sup>[159]</sup>. Οι ασθενείς χωρίς ενδείξεις νόσου κατά την επαναληπτική λαπαροτομία (*second look*), έχουν ποσοστό πενταετούς επιβίωσης περίπου 50%, εκείνες με μικροσκοπική νόσο 35% και εκείνες με μακροσκοπική νόσο μόλις 5% <sup>[157]</sup>.

## 4. RCAS1

### 4.1. Εισαγωγή

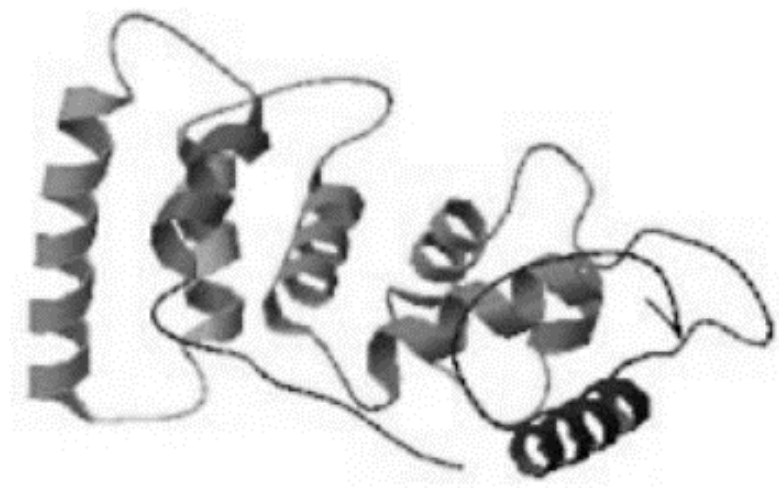
Η πρωτεΐνη RCAS1 αποτελεί ένα καρκινικό αντιγόνο που απαντάται σε πολλούς διαφορετικούς ανθρώπινους κακοήθεις όγκους <sup>[180]</sup>. Έχει αναγνωριστεί, βάσει ανοσοϊστοχημικών μεθόδων, ως προγνωστικός παράγοντας σε 15 διαφορετικά είδη ανθρώπινου καρκίνου, ενώ η παρουσία της έχει συσχετιστεί με αυξημένη επιθετικότητα του όγκου, καθώς και με πτωχή πρόγνωση <sup>[181,182]</sup>.

Η πρωτεΐνη RCAS1 (*Receptor-binding cancer antigen expressed on SiSo cells, καρκινικό αντιγόνο εκφραζόμενο στα κύτταρα SiSo και προσδεδεμένο σε κυτταρικό υποδοχέα*), αναγνωρίστηκε αρχικά ως το αντιγόνο του μονοκλωνικού αντισώματος 22-1-1. Το μονοκλωνικό αντίσωμα 22-1-1, προέκυψε ως αποτέλεσμα ανοσολογικής απάντησης ποντικών, μετά την έγχυση κυττάρων της κυτταρικής σειράς SiSo, η οποία προέρχεται από τα καρκινικά κύτταρα ανθρώπινου προελεύσεως αδενοκαρκινώματος του τραχήλου της μήτρας <sup>[183]</sup>. Με βάση ανοσοϊστοχημικές εξετάσεις διαπιστώθηκε ότι, τα ιστολογικά παρασκευάσματα γυναικολογικών καρκίνων (*αδενοκαρκινώματα ενδομητρίου, αδενοκαρκινώματα και πλακώδη καρκινώματα τραχήλου της μήτρας, αδενοκαρκινώματα ωοθηκών*) παρουσίαζαν έντονα θετική χρώση για το μονοκλωνικό αντίσωμα 22-1-1, σε αντίθεση με τις δυσπλασίες του τραχήλου της μήτρας και τους υγιείς ιστούς, οι οποίοι παρουσίαζαν μικρή ή και καμία αντίδραση. Όταν, στο πλαίσιο της ίδιας μελέτης, εξετάστηκαν δείγματα παγκρεατικού, γαστρικού, ορθοκολικού και οισοφαγικού καρκίνου, τα δείγματα αυτά παρουσίασαν επίσης θετική αντίδραση στο αντίσωμα 22-1-1 <sup>[183]</sup>. Κατά συνέπεια, θεωρήθηκε πιθανό, το αντίστοιχο αντιγόνο του μονοκλωνικού αντισώματος 22-1-1 να εντοπίζεται ευρέως σε νεοπλασματικούς ιστούς και να σχετίζεται με την νεοπλασματική ανάπτυξη και μάλιστα, με τις περισσότερες επιθετικές μορφές της. Λίγα χρόνια μετά, απομονώθηκε το γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση της αντίστοιχης περιοχής ως αλυσίδα cDNA, στο οποίο δόθηκε η ονομασία RCAS1 <sup>[184]</sup>.

### 4.2. Δομή και ιδιότητες

Το γονίδιο που κωδικοποιεί το αντιγόνο RCAS1, κατευθύνει τη σύνθεση μιας αλληλουχίας 213 αμινοξέων, η οποία αποδίδει μια πρωτεΐνη βάρους 40KD (*Σχήμα 19*). Η πρωτεΐνη αυτή, εντοπίζεται κυρίως στο σωματίο του Golgi και έχει χαρακτηριστικά τύπου II μεμβρανικής πρωτεΐνης: μία μόνο διαμεμβρανική περιοχή, αμινοτελικό άκρο προς την εσωτερική/κυτταροπλασματική επιφάνεια της μεμβράνης και καρβοξυτελικό άκρο προς την εξωτερική/εξωκυττάρια ή ενδο-οργανδιακή επιφάνεια. Χαρακτηριστικά, το καρβοξυλικό άκρο διαθέτει δομή σπειροειδούς έλικας από διαπλεκόμενες α-έλικες (*coiled coil structure*), η οποία επιτρέπει το σχηματισμό ολιγομερών <sup>[185]</sup>. Η εναλλακτική διάταξη της αλληλουχίας των αμινοξέων, οδηγεί στο

σχηματισμό της διαλυτής μορφής της πρωτεΐνης<sup>[185]</sup>. Η έκκριση της διαλυτής μορφής είναι το αποτέλεσμα της επίδρασης των πρωτεολυτικών μηχανισμών στη διαμεμβρανική μορφή (*ectodomain shedding*), η οποία οδηγεί στην απόσπαση από την κυτταρική μεμβράνη<sup>[186]</sup>.



**Σχήμα 19.** Η δομή της πρωτεΐνης RCAS1.

### 4.3. RCAS1 και ογκογένεση

Το αντιγόνο RCAS1, αμέσως μετά την αναγνώρισή του, σχετίστηκε με την διακοπή του κυτταρικού κύκλου και την απόπτωση, στα ανθρώπινα κύτταρα που εκφράζουν τον υποδοχέα του<sup>[184]</sup>. Φαίνεται μάλιστα ότι η αποπτωτική του επίδραση εκδηλώνεται κατά κύριο λόγο από τη διαλυτή, εκκρινόμενη μορφή του αντιγόνου, που περιγράφηκε ανωτέρω<sup>[186]</sup>. Η συσχέτιση της πρωτεΐνης RCAS1 με την ογκογένεση, βασίζεται στο γεγονός ότι, η αποπτωτική της επίδραση σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος – *T* και *B* λεμφοκύτταρα όπως και κύτταρα *NK* (φυσικοί φονείς) – αυξάνει την ικανότητα των νεοπλασματικών κυττάρων να διαφεύγουν της ανοσολογικής επιτήρησης<sup>[184,187]</sup>. Πράγματι, μέχρι σήμερα έχουν αναφερθεί, περισσότερες από 15 ανοσοϊστοχημικές μελέτες διαφόρων ιστολογικών παρασκευασμάτων κακοήθων νεοπλασμάτων, οι οποίες αναδεικνύουν τη σχέση της αυξημένης έκφρασης της πρωτεΐνης RCAS1 από τα νεοπλασματικά κύτταρα, με τον αυξημένο αριθμό λεμφοκυττάρων σε απόπτωση, ή τη μειωμένη λεμφοκυτταρική διήθηση του όγκου<sup>[181]</sup>.

Ο μηχανισμός μέσω του οποίου η πρωτεΐνη RCAS1 επάγει την απόπτωση στα κύτταρα που φέρουν τον υποδοχέα της δεν έχει σαφώς προσδιοριστεί, καθώς δεν έχει ακόμη απομονωθεί ούτε και ο δυνητικός υποδοχέας της<sup>[186]</sup>. Έχει περιγραφεί η οδός της κασπάσης 3, όπως και η κατάρρευση του διαμεμβρανικού δυναμικού των μιτοχονδρίων, στα κύτταρα του αιμοποιητικού συστήματος<sup>[180]</sup>. Φαίνεται ωστόσο

ότι, ο πρωτεολυτικός μηχανισμός έκκρισης της πρωτεΐνης RCAS1, είναι ιδιαίτερα σημαντικός για την επαγωγή της απόπτωσης, εφόσον επιτρέπει την επίδραση της διαλυτής πρωτεΐνης σε απομακρυσμένα κύτταρα που φέρουν τον υποδοχέα της και όχι μόνο στα γειτονικά κύτταρα των κυττάρων που την παράγουν, όπως πιθανώς συμβαίνει με τη διαμεμβρανική μορφή της πρωτεΐνης <sup>[186]</sup>. Η διαμεσολαβούμενη από πρωτεολυτικούς μηχανισμούς έκκριση της πρωτεΐνης RCAS1, κινητοποιείται από πολλά μοριακά ερεθίσματα, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται οι αυξητικοί παράγοντες και οι προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, ενώ ενδέχεται ο μηχανισμός έκκρισης της πρωτεΐνης να κινητοποιείται και στο πλαίσιο της κακοήθους εξαλλαγής των νεοπλασματικών κυττάρων <sup>[186]</sup>.

## 4.4. Βιολογικές λειτουργίες

### 4.4.1. Επαγωγή απόπτωσης κυττάρων του ανοσοποιητικού

Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι η πρωτεΐνη RCAS1 μπορεί να λειτουργήσει ως προσδετικό μόριο για δυνητικούς υποδοχείς που εντοπίζονται σε ποικίλες ανθρώπινες κυτταρικές σειρές, όπως T και B λεμφοκύτταρα και κύτταρα NK, παρεμποδίζοντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και προάγοντας την απόπτωση <sup>[180,184]</sup>. Το αποπτωτικό αποτέλεσμα της πρωτεΐνης RCAS1 έχει επίσης διαπιστωθεί σε *in vitro* καλλιέργειες κυττάρων ανθρώπινου λεμφώματος, χρόνιας μυελοκυτταρικής λευχαιμίας και οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας, τα οποία φέρουν υποδοχείς της πρωτεΐνης <sup>[184]</sup>. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι, *in vitro*, η έκφραση του υποδοχέα της πρωτεΐνης RCAS1 στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων, φαίνεται να ευοδώνεται από την ενεργοποίηση των ίδιων των λεμφοκυττάρων, ενώ παλίνδρομα η σύνδεση του υποδοχέα με την πρωτεΐνη RCAS1 μειώνει τον πολλαπλασιασμό και κινητοποιεί την απόπτωση στα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα <sup>[182]</sup>.

Σε μελέτη της επίδρασης της πρωτεΐνης RCAS1 στα T λεμφοκύτταρα *in vitro*, η εισαγωγή της πρωτεΐνης RCAS1 στην καλλιέργεια, οδήγησε σε μείωση του πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων, αύξηση των λεμφοκυττάρων σε απόπτωση και μείωση της έκκρισης ιντερφερόνης- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) <sup>[188]</sup>. Αντίστροφα, η αδρανοποίηση του RCAS1 (με *αλληλουχίες RNA σίγησης*) και η μείωση της παραγωγής του, οδήγησε σε αποκατάσταση του πολλαπλασιασμού των T λεμφοκυττάρων, μείωση των T λεμφοκυττάρων σε απόπτωση καθώς και σε μερική αποκατάσταση της ικανότητας έκκρισης IFN- $\gamma$  <sup>[188]</sup>.

Η σημασία της αποπτωτικής επίδρασης του RCAS1 στη νεοπλασματική ανάπτυξη, αναδεικνύεται από την ανοσοϊστοχημική ανάλυση ιστολογικών παρασκευασμάτων ασθενών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας <sup>[189]</sup>. Σε ιστολογικά παρασκευάσματα, τόσο από την πρωτοπαθή εστία όσο και από λεμφαδενικές μεταστάσεις, φάνηκε ότι, η έκφραση του RCAS1 σχετιζόταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με τον αριθμό των λεμφοκυττάρων σε απόπτωση, τόσο στις πρωτοπαθείς όσο και στις λεμφαδενικές

εντοπίσεις των καρκινικών κυττάρων. Παράλληλα, η έκφραση του RCAS1 στις λεμφαδενικές εντοπίσεις, ήταν σημαντικά υψηλότερη από ότι στις πρωτοπαθείς. Τα αποτελέσματα αυτά συνηγορούν υπέρ της υποθέσεως ότι, η πρωτεΐνη RCAS1 αναστέλλει την ανάπτυξη των κλώνων των κυττάρων του ανοσοποιητικού, κινητοποιώντας την απόπτωση τους, με αποτέλεσμα η προς τα άνω ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου RCAS1, να επιτρέπει την διαφυγή των καρκινικών κυττάρων από την ανοσολογική επιτήρηση <sup>[181,185,189]</sup>. Με δεδομένο ότι, η ανάπτυξη λεμφαδενικών μεταστάσεων προϋποθέτει τη διαφυγή των νεοπλασματικών κυττάρων από την ανοσολογική επιτήρηση, η πρωτεΐνη RCAS1 φαίνεται να σχετίζεται με την αύξηση του μεταστατικού δυναμικού των κακοήθων νεοπλασμάτων <sup>[189]</sup>. Είναι επίσης αξιοσημείωτη η πιθανότητα, η πρωτεΐνη RCAS1 να συσχετίζεται, όχι μόνο με την τοπική αλλά και τη συστηματική ανοσοκαταστολή. Μέτρηση των επιπέδων του RCAS1 του ορού και των περιφερικών λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με καρκίνο τραχήλου της μήτρας (*πλακώδη καρκινώματα και αδenoκαρκινώματα*), ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ, των υψηλότερων επιπέδων RCAS1 του ορού και του χαμηλότερου αριθμού περιφερικών λεμφοκυττάρων <sup>[190]</sup>.

#### 4.4.2. Έλεγχος ερυθροποίησης

Η πρωτεΐνη RCAS1 παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα κύτταρα του ερυθροποιητικού μυελού των οστών και έχει ένα καίριο ρόλο στον έλεγχο της ερυθροποίησης, επάγοντας την απόπτωση στα πρόδρομα ερυθροποιητικά κύτταρα <sup>[180]</sup>. Οι ερευνητές απομόνωσαν πρόδρομα ερυθροποιητικά κύτταρα από το περιφερικό αίμα και τα καλλιέργησαν, χρησιμοποιώντας αιμοποιητικούς, αυξητικούς παράγοντες. Αρχικά, διαπιστώθηκε ότι ο υποδοχέας της πρωτεΐνης RCAS1, εκφράζεται στην επιφάνεια των φυσιολογικών πρόδρομων ερυθροποιητικών κυττάρων, και μάλιστα η έκφρασή του ρυθμίζεται προς τα κάτω, καθώς τα κύτταρα διαφοροποιούνται προς την ώριμη μορφή. Παράλληλα, τα καλλιεργούμενα αιμοποιητικά κύτταρα τίθενται σε διαδικασία απόπτωσης όταν προστεθεί στην καλλιέργεια η πρωτεΐνη RCAS1, επίδραση η οποία σημειώθηκε εντονότερα στα λιγότερο ώριμα κύτταρα. Επίσης, η ανοσοϊστοχημική χρώση με το μονοκλωνικό αντίσωμα 22-1-1, ανέδειξε την παρουσία του RCAS1 στο κυτταρόπλασμα των φυσιολογικών μακροφάγων του ερυθροποιητικού μυελού των οστών, όπως και των μακροφάγων που προήλθαν από διαφοροποίηση μονοκυττάρων του περιφερικού αίματος. Τα ανωτέρω ευρήματα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι, τα μακροφάγα που εντοπίζονται στο εσωτερικό των ερυθροβλαστικών νησίδιών του αιμοποιητικού μυελού των οστών, προάγουν τον κυτταρικό θάνατο των πρόδρομων ερυθροποιητικών κυττάρων, ιδίως δε των πλέον ανώριμων μορφών τους, περιορίζοντας τη διαδικασία της ερυθροποίησης.

Παρόμοια αποτελέσματα έδωσε η επαγωγή της απόπτωσης των πρόδρομων ερυθροποιητικών κυττάρων μέσω της έκκρισης RCAS1 από μακροφάγα, ιδίως κατόπιν διεγέρσεως των τελευταίων με λιποπολυσακχαρίτες <sup>[191]</sup>. Ειδικότερα, η εφαρμογή της τεχνικής RT-PCR ανέδειξε την έντονη αύξηση της παραγωγής του

mRNA που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη RCAS1 στα μακροφάγα, μετά την *in vitro* διέγερση με λιποπολυσακχαρίτες, ενώ στο εναιώρημα των καλλιέργειών των διεγερμένων μακροφάγων, ανιχνεύθηκε διαλυτή μορφή της πρωτεΐνης RCAS1. Η συγκαλλιέργεια των πρόδρομων ερυθροποιητικών κυττάρων με τα διεγερμένα μακροφάγα, οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη κυτταρόλυση των ερυθροποιητικών κυττάρων, από ότι η συγκαλλιέργεια με τα μη διεγερμένα μακροφάγα. Αντίθετα, η προσθήκη του ειδικού για το RCAS1 μονοκλωνικού αντισώματος 22-1-1, μείωσε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό το κυτταροτοξικό αποτέλεσμα της πρωτεΐνης RCAS1. Η συσχέτιση μεταξύ των λιποπολυσακχαριτών, της παραγωγής του RCAS1 από τα μακροφάγα και της απόπτωσης των ερυθροποιητικών κυττάρων, ενδεχομένως να αποτελεί ένα μηχανισμό εγκατάστασης αναιμίας επί χρόνιας νόσου, δεδομένου ότι οι λιποπολυσακχαρίτες, είναι μεσολαβητές της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης <sup>[192]</sup>. Επιπλέον, η προσθήκη της πρωτεΐνης RCAS1 σε καλλιέργειες φυσιολογικών πρόδρομων κοκκιοκυττάρων και μακροφάγων, μείωσε το σχηματισμό των αποικιών, ένδειξη ότι ο κυτταρικός θάνατος και στα πρόδρομα κοκκιοκύτταρα και μακροφάγα, επάγεται από την πρωτεΐνη RCAS1 <sup>[180]</sup>.

#### 4.4.3. Επαγωγή αγγειογένεσης

Υπάρχουν ενδείξεις σχετικά με την συμβολή της έκφρασης της πρωτεΐνης RCAS1 στη νεοπλασματική ανάπτυξη, μέσω επαγωγής της νεοαγγειογένεσης <sup>[182,186]</sup>. Οι Sonoda και συνεργάτες, μελέτησαν την επίδραση της πρωτεΐνης RCAS1 στη νεοπλασματική ανάπτυξη και στη συνοδό αγγειογένεση, τόσο *in vitro* σε κυτταρικές καλλιέργειες, όσο και *in vivo* σε ισχυρά ανοσοκατεσταλμένα ποντίκια, ενώ εξετάστηκαν επίσης και δείγματα πλακωδών και αδενικών καρκινωμάτων τραχήλου της μήτρας <sup>[193]</sup>. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι:

1. Η αναστολή της έκφρασης του γονιδίου RCAS1 με αλληλουχίες RNA σίγησης, οι οποίες εγχύθηκαν σε ισχυρά ανοσοκατεσταλμένα ποντίκια, τα οποία είχαν προηγουμένως επιμολυνθεί με καρκινικά κύτταρα των σειρών SiSo (κύτταρα από ανθρώπινο αδenoκαρκίνωμα τραχήλου της μήτρας) και HOUA (κύτταρα από ανθρώπινο αδenoκαρκίνωμα ενδομητρίου), επιβράδυνε σημαντικά την *in vivo* νεοπλασματική ανάπτυξη.
2. Η εισαγωγή του γονιδίου RCAS1 στα κύτταρα της σειράς COS-7 (παρόμοια με ινοβλάστες νεφρικά κύτταρα αφρικανικού πιθήκου), οδήγησε σε αυξημένο ρυθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού *in vivo*, με αποτέλεσμα όγκους μεγαλύτερου μεγέθους στα επιμολυσμένα και ισχυρώς ανοσοκατεσταλμένα ποντίκια, καθώς και αύξηση των επιπέδων της πρωτεΐνης VEGF (παράγοντας ανάπτυξης αγγειακού ενδοθηλίου) και κατά συνέπεια, αύξηση της αγγειογένεσης.
3. Τα υψηλότερα επίπεδα έκφρασης του γονιδίου RCAS1 στα δείγματα καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, σχετίζονταν σε στατιστικά σημαντικό

βαθμό, με τα υψηλότερα επίπεδα της πρωτεΐνης VEGF και με τη μεγαλύτερη πυκνότητα των τριχοειδών αγγείων.

#### 4.4.4. Αναδόμηση συνδετικού ιστού

Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι η έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1, ιδίως της μορφής που εκκρίνεται από την κυτταρική μεμβράνη στο περιβάλλον, σχετίζεται με την διαφοροποίηση των χαρακτηριστικών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, ευνοώντας έτσι τη νεοπλασματική ανάπτυξη<sup>[181]</sup>.

Η έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 από νεοπλασματικά κύτταρα, έχει βρεθεί να σχετίζεται με τη μείωση των θετικών για τη βιμεντίνη κυττάρων του στρώματος, θέτοντας έτσι το ενδεχόμενο η πρωτεΐνη RCAS1 να επάγει την αναδόμηση του συνδετικού ιστού<sup>[181,194]</sup>. Συγκεκριμένα, σε ανοσοϊστοχημικές μελέτες ιστολογικών παρασκευασμάτων από επιθηλιακά καρκινώματα ωοθηκών<sup>[194]</sup> και από επιθηλιακά καρκινώματα τραχήλου της μήτρας<sup>[195]</sup> διαπιστώθηκε ότι, τα υψηλότερα επίπεδα έκφρασης του RCAS1 από τα καρκινικά κύτταρα, σχετίζονταν με τη μείωση των θετικών για βιμεντίνη κυττάρων του στρώματος. Είναι γνωστό ότι, η έλλειψη βιμεντίνης στους ινοβλάστες προκαλεί, μείωση της μηχανικής αντοχής και της ακαμψίας τους και αύξηση της κινητικότητας τους<sup>[196]</sup>. Παράλληλα, η μειωμένη περιεκτικότητα του στρώματος σε βιμεντίνη, σχετίζεται με ανώμαλη έκφραση και κατανομή των μορίων προσκόλλησης στις κυτταρικές επιφάνειες<sup>[197]</sup>. Επομένως, υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι, το πτωχό σε βιμεντίνη στρώμα, διαφοροποιεί την αλληλεπίδραση καρκινικών και στρωματικών κυττάρων, με πιθανώς ευνοϊκό τρόπο για την διηθητική ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων<sup>[198]</sup>.

Η απάντηση των κυττάρων σε ποικίλα αποπτωτικά ερεθίσματα, περιλαμβάνει την πρωτεόλυση της βιμεντίνης από κασπάσες, σε τμήματα που ενισχύουν τους μηχανισμούς της απόπτωσης στο κύτταρο<sup>[199]</sup>. Η πρωτεΐνη RCAS1 αποτελεί αποπτωτικό ερέθισμα για τα κύτταρα που εκφράζουν τον υποδοχέα της<sup>[184]</sup>. Επομένως, οι αποπτωτικοί μηχανισμοί που ενεργοποιεί η πρωτεΐνη RCAS1, μπορούν να επηρεάσουν την ανάπτυξη των στρωματικών κυττάρων, αλλάζοντας το μικροπεριβάλλον του όγκου<sup>[198]</sup>. Βιβλιογραφικά αναφέρεται επίσης η στατιστικά σημαντική σχέση της πρωτεΐνης RCAS1 με τις μεταβολές της μεταλλοπρωτεϊνάσης-1 και της λαμινίνης-5 στο μικροπεριβάλλον του όγκου, σε αδενικά και πλακώδη καρκινώματα τραχήλου της μήτρας<sup>[195]</sup>. Η μεταλλοπρωτεϊνάση-1 του στρώματος αποτελεί ιστική κολλαγενάση με ικανότητα πέψης πρωτεϊνών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, ενώ η λαμινίνη-5 μόριο αγκυροβόλησης των επιθηλιακών κυττάρων στη βασική μεμβράνη των επιθηλίων. Διάσπαση της λαμινίνης-5 από το ένζυμο MMP-1 (*Μεταλλοπρωτεϊνάση Εξωκυττάριας Ουσίας-1*) οδηγεί σε απελευθέρωση τμημάτων της, που λειτουργούν ως αυξητικοί παράγοντες<sup>[200]</sup>.

Τα παραπάνω ευρήματα συνηγορούν υπέρ του ότι, ο καίριος ρόλος της πρωτεΐνης RCAS1 στην ογκογένεση, έγκειται στην τροποποίηση του συνδετικού ιστού που

περιβάλλει τον όγκο <sup>[186]</sup>. Εξάλλου, πρόσφατα διαπιστώθηκε έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 και από τα κύτταρα του περιβάλλοντος στρώματος, σε ιστολογικά παρασκευάσματα καρκινωμάτων του φάρυγγα και του λάρυγγα και μάλιστα, σε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον κίνδυνο τοπικής μετεγχειρητικής υποτροπής του καρκινώματος <sup>[201]</sup>.

#### 4.4.5. Επαγωγή διηθητικού και μεταναστευτικού δυναμικού καρκινικών κυττάρων

Η παρουσία ορισμένων γλυκανικών αντιγονικών επιτόπων στην κυτταρική επιφάνεια, συνδέεται με την κυτταρική προσκόλληση, την διήθηση και τη μετάσταση των καρκινικών κυττάρων <sup>[202]</sup>. Σύμφωνα με κάποιες ενδείξεις, η έκφραση του γονιδίου RCAS1 επάγει την εμφάνιση τέτοιων γλυκανικών αντιγόνων, τα οποία δεν εκφράζονται στην επιφάνεια των υγιών, καλοήθων κυττάρων, παρά μόνο στα πρώιμα στάδια της εμβρυϊκής τους ανάπτυξης <sup>[202]</sup>. Οι βιολογικοί – κυτταρικοί μηχανισμοί που συνδέουν την έκφραση του γονιδίου RCAS1 με την εμφάνιση των γλυκανικών αντιγόνων, δεν έχουν καταστεί ακόμα σαφείς· προτείνεται ωστόσο ότι περιλαμβάνουν διαταραχές: α) της διαδικασίας γλυκοζυλίωσης των πρωτεϊνών που επιτελείται στη συσκευή Golgi, β) της τοπογραφικής οργάνωσης των γλυκοτρανφερασών στη συσκευή Golgi και γ) της μεταφοράς γλυκοπρωτεϊνών σε κυστίδια, από τη συσκευή Golgi ως την κυτταρική μεμβράνη <sup>[202]</sup>.

Πολλές είναι οι βιβλιογραφικές αναφορές που αναφέρονται στη σχέση των τροποποιημένων γλυκανικών αντιγόνων, με τις διηθητικές και μεταναστευτικές ιδιότητες των καρκινικών κυττάρων <sup>[203]</sup>. Στους υποκείμενους μηχανισμούς περιλαμβάνονται: 1) η διαταραχή της αλληλεπίδρασης των καρκινικών κυττάρων με τα T κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα, 2) η ανοχή των νεοπλασματικών κυττάρων στην κυτταρολυτική επίδραση των κυττάρων φονέων, 3) η παρεμπόδιση των διακυτταρικών συνδέσεων που μεσολαβούνται από ιντεγκρίνες και E-καντερίνες και 4) η αύξηση της ικανότητας προσκόλλησης των καρκινικών κυττάρων στις κυτταρικές επιφάνειες των υγιών ιστών, συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων <sup>[203]</sup>. Εξάλλου, η έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 σε περιπτώσεις καρκινώματος παχέος εντέρου, έχει σχετιστεί με την ανώμαλη έκφραση των διασυνδετικών πρωτεϊνών της οικογένειας των καντερινών, οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στη διήθηση και τη μετάσταση της νεοπλασίας, αλλά και στην πρόγνωση των ασθενών. Επιπλέον, η ανώμαλη έκφραση των καντερινών βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με την βραχύτερη επιβίωση των ασθενών, μόνον για τους RCAS1 θετικούς κακοήθεις όγκους και όχι για τους RCAS1 αρνητικούς <sup>[204,205]</sup>.

## 4.5. Σχέση RCAS1 και φυσιολογίας / παθολογίας γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος

Η πρωτεΐνη RCAS1 είναι μια από τις πρωτεΐνες του ενδομητρίου που λειτουργεί ως ανοσορρυθμιστικός παράγοντας <sup>[206]</sup>. Έχει δε διαπιστωθεί διακύμανση των επιπέδων της, ανάλογα με τη φάση του έμμηνου κύκλου <sup>[207]</sup>. Η πρωτεΐνη εκφράζεται επίσης στο σαλπγγικό βλεννογόνο, στο φθαρτό, και στο ενδομήτριο του τράχηλου της μήτρας <sup>[206]</sup>.

### 4.5.1. Φυσιολογικός έμμηνος κύκλος

Οι μεταβολές της έκφρασης της πρωτεΐνης RCAS1 από το ενδομήτριο κατά την διάρκεια του έμμηνου κύκλου, αφορούν τόσο στα κύτταρα του ενδομητρίου, όσο και στον ορό του αίματος. Σε ότι αφορά στην έκφραση του RCAS1 στα κύτταρα του υγιούς ενδομητρίου, μέθοδοι ανοσοϊστοχημείας και Western blot ανέδειξαν ότι, η εκκριτική φάση του έμμηνου κύκλου χαρακτηρίζεται από υψηλότερη έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1, σε σχέση με την παραγωγική του φάση <sup>[207]</sup>. Σε άλλη μελέτη αναζήτησης της έκφρασης του RCAS1 στα κύτταρα του υγιούς ενδομητρίου, ανεδείχθη στατιστικά σημαντική διαφορά της έκφρασης μεταξύ πρώιμης εκκριτικής και όψιμης παραγωγικής φάσης του κύκλου, με υψηλότερα επίπεδα κατά την διάρκεια της δεύτερης <sup>[208]</sup>. Στην ίδια μελέτη, τα χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης του RCAS1 σημειώθηκαν στην πρώιμη εκκριτική φάση, ενώ στο μέσο της εκκριτικής φάσης, η έκφραση του RCAS1 ήταν υψηλότερη σε στατιστικά σημαντικό βαθμό σε σχέση με την αρχή της εκκριτικής φάσης <sup>[208]</sup>.

Η συγκέντρωση της πρωτεΐνης RCAS1 στον ορό σε υγιείς γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, μεταβάλλεται κατά τρόπο ανάλογο κατά τη διάρκεια του έμμηνου κύκλου: οι χαμηλότερες τιμές παρατηρούνται κατά την παραγωγική φάση, ενδιάμεσες κατά την εκκριτική, ενώ οι υψηλότερες τιμές παρατηρούνται κατά την εμμηνορρυσία. Τα επίπεδα της εκκριτικής και της εμμηνορρυσιακής φάσης του κύκλου, είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερα, σε σχέση με αυτά της παραγωγικής φάσης <sup>[206]</sup>.

Η προετοιμασία του ενδομητρίου για την ενδεχόμενη εμφύτευση του εμβρύου, περιλαμβάνει μεταβολές της αλληλεπίδρασης των κυττάρων του ενδομητρίου και των κυττάρων του ανοσοποιητικού. Οι μεταβολές της έκφρασης της πρωτεΐνης RCAS1 κατά τη διάρκεια του έμμηνου κύκλου, σχετίζονται πιθανότατα με την ανοσορρυθμιστική ικανότητα των κυττάρων του ενδομητρίου και την αυξημένη αντοχή τους στα κύτταρα του ανοσοποιητικού <sup>[208]</sup>.

### 4.5.2. Ενδομητρίωση ωοθηκών

Ο μηχανισμός της παλίνδρομης εμμηνορρυσίας, δεν επαρκεί για την αιτιολόγηση της ανάπτυξης της ενδομητρίωσης, εφόσον η παλίνδρομος έμμηνος ρύση απαντάται σχεδόν στο 95% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, αλλά η ενδομητρίωση

αναπτύσσεται μόνο στο 15-20% αυτών <sup>[206]</sup>. Νεότερα ερευνητικά δεδομένα προτείνουν ότι, η ενδομητρίωση εγκαθίσταται επί συνθηκών διαφοροποιημένης αλληλεπίδρασης μεταξύ έκτοπου ενδομητρίου και κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, που επιτρέπει στα έκτοπα κύτταρα να διαφύγουν της ανοσολογικής επιτήρησης και να αναπτυχθούν στις έκτοπες θέσεις <sup>[206]</sup>.

Η επιβίωση των έκτοπων κυττάρων του ενδομητρίου, είναι πιθανό ότι προάγεται από τα ίδια τα κύτταρα του ενδομητρίου, μέσω της εκλεκτικής καταστολής των κυτταροτοξικών κυττάρων του ανοσοποιητικού <sup>[209]</sup>. Φυσιολογικά, οι ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες των ενδομητρικών κυττάρων διαφοροποιούνται, ανάλογα με τις μεταβολές του ενδομητρίου κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού έμμηνου κύκλου. Είναι πιθανό, η επιβίωση των ενδομητρικών κυττάρων σε έκτοπες θέσεις, να οφείλεται στη διατήρηση της ανοσοκατασταλτικής τους ικανότητας, καθ' όλη τη διάρκεια του έμμηνου κύκλου <sup>[206]</sup>. Η παραγόμενη από τα κύτταρα του ενδομητρίου πρωτεΐνη RCAS1, συμμετέχει στη ρύθμιση της δραστηριότητας του ανοσοποιητικού συστήματος και υπόκειται σε διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια του κύκλου <sup>[206]</sup>. Άλλωστε, η παρουσία της πρωτεΐνης RCAS1, έχει διαπιστωθεί στον έκτοπο ενδομητρικό ιστό των ωοθηκών, μέσω ανοσοϊστοχημικών μεθόδων και αποτύπωσης Western blot <sup>[207,210]</sup>.

Η συγκέντρωση της πρωτεΐνης RCAS1 του ορού σε υγιείς γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια του έμμηνου κύκλου: οι χαμηλότερες τιμές παρατηρούνται κατά την παραγωγική φάση, ενδιάμεσες κατά την εκκριτική φάση και οι υψηλότερες κατά την εμμηνορρυσία. Τα επίπεδα της εκκριτικής και της εμμηνορρυσιακής φάσης του κύκλου, είναι στατιστικά σημαντικά αυξημένα, σε σχέση με αυτά της παραγωγικής φάσης <sup>[206]</sup>. Σε αντίθεση με τις υγιείς γυναίκες κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού έμμηνου κύκλου, οι ασθενείς με ενδομητρίωση, δεν παρουσιάζουν τις ίδιες διακυμάνσεις του RCAS1 στον ορό, ανάλογα με τη φάση του έμμηνου κύκλου. Συγκεκριμένα, στις πάσχουσες από ενδομητρίωση ωοθηκών, η τιμή του RCAS1 στον ορό παραμένει σχεδόν σταθερή κατά τη διάρκεια του έμμηνου κύκλου, και σε επίπεδα συγκρίσιμα με αυτά της εκκριτικής φάσης των υγιών γυναικών. Επισημαίνεται πως αυτή η σταθερή τιμή του RCAS1 του ορού κατά την διάρκεια της παραγωγικής φάσης των γυναικών με ενδομητρίωση ωοθηκών, υπερβαίνει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό την αντίστοιχη τιμή του RCAS1 του ορού κατά την διάρκεια της παραγωγικής φάσης των υγιών γυναικών. Είναι επίσης αξιοσημείωτο το γεγονός ότι, τα επίπεδα του RCAS1 του ορού βρέθηκαν να σχετίζονταν με το κλινικό στάδιο (*αριθμός και μέγεθος εστιών*) της ενδομητρίωσης <sup>[206]</sup>.

Τα παραπάνω δεδομένα υποστηρίζουν την πιθανότητα, η επιβίωση των έκτοπων ενδομητρικών κυττάρων, να ευοδώνεται από την καταστολή των κυτταροτοξικών κυττάρων του ανοσοποιητικού, η οποία παραμένει σε ένα σταθερό επίπεδο καθ' όλη τη διάρκεια του έμμηνου κύκλου, όπως προκύπτει από τη σταθερή συγκέντρωση του RCAS1 στον ορό, σε ασθενείς με ενδομητρίωση ωοθηκών. Φαίνεται επίσης ότι το έκτοπο ενδομήτριο έχει ανοσορρυθμιστικό ρόλο, εφόσον μέσω της έκκρισης του

RCAS1, μπορεί να καταστέλλει την κυτταρική ανοσία. Όσο αυξάνεται η έκταση των ενδομητριοεστικών εστιών, τόσο διαταράσσεται η κυκλική διακύμανση του RCAS1 στον ορό <sup>[206]</sup>. Επομένως, η συγκέντρωση της πρωτεΐνης RCAS1 του ορού, μπορεί να αποτελέσει μελλοντικά χρήσιμο βιοχημικό δείκτη της εκλεκτικής καταστολής της κυτταρικής ανοσίας, που σχετίζεται με την ανάπτυξη της ενδομητρίωσης <sup>[206]</sup>.

Όσον αφορά στην ανίχνευση της πρωτεΐνης RCAS1 στο έκτοπο ενδομήτριο, με την χρήση ανοσοϊστοχημικών μεθόδων και Western blot αποτύπωσης, η μελέτη των Wicherek και συνεργατών επί ενδομητριοεστικού ιστού ωοθηκών, δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην έκφραση του RCAS1 μεταξύ ενδομητριοεστικού ιστού και υγιούς ενδομητρίου κατά την εκκριτική φάση του έμμηνου κύκλου, παρόλο που στα δείγματα της ενδομητρίωσης εντοπίστηκαν και RCAS1 θετικά μακροφάγα <sup>[207]</sup>. Ωστόσο, σε επόμενη μελέτη αναδείχθηκε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, χαμηλότερη έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 σε ωοθηκική ενδομητρίωση σε σχέση με το υγιές ενδομήτριο, κατά το μέσο της εκκριτικής φάσης του κύκλου <sup>[210]</sup>. Παρομοίως, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη έκφραση του RCAS1 σε υποδόρια ενδομητρίωματα επί εδάφους παλαιάς καισαρικής τομής, σε σχέση με το υγιές ενδομήτριο. Τα επίπεδα του RCAS1 σε ενδομητρίωματα των ωοθηκών, δε διέφεραν σημαντικά από τα επίπεδα έκφρασής του σε υποδόρια ενδομητρίωματα, ενώ RCAS1 θετικά μακροφάγα ανευρέθηκαν στα ωοθηκικά ενδομητρίωματα, όχι όμως και στα υποδόρια ενδομητρίωματα ή στο υγιές ενδομήτριο. Ο πληθυσμός των μακροφάγων ήταν μεγαλύτερος στα ωοθηκικά και στα υποδόρια ενδομητρίωματα, από ότι στο φυσιολογικό ενδομήτριο. Οι διαφοροποιήσεις αυτές της έκφρασης του RCAS1, συνοδεύονταν από αλλαγές στην έκφραση των δεικτών CD25, CD56 και CD69 στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων <sup>[210]</sup>.

Η προτεινόμενη πιθανή ερμηνεία των παραπάνω αποτελεσμάτων, είναι η καταστολή της κυτταροτοξικής ανοσολογικής απάντησης, ως αποτέλεσμα των ανοσορρυθμιστικών ιδιοτήτων των κυττάρων του ενδομητρίου. Η μειωμένη έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 στα υπό εξέταση ενδομητρίωματα, είναι πιθανό να οφείλεται στο μειωμένο αριθμό των κυττάρων φυσικών φονέων (NK) <sup>[210]</sup>. Η δυσλειτουργία των κυττάρων NK, η οποία έχει διαπιστωθεί σε περιπτώσεις ενδομητρίωσης, έχει βρεθεί να σχετίζεται με τη μειωμένη αντιγονοπαρουσιαστική ικανότητα των μακροφάγων <sup>[211,212]</sup>. Η διαφοροποιημένη αλληλεπίδραση των κυττάρων NK, όπως και των κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων με τα μακροφάγα, είναι πιθανό να προάγει την επιβίωση του έκτοπου ενδομητρίου <sup>[210]</sup>.

#### 4.5.3. Καρκίνος ενδομητρίου, τραχήλου μήτρας και ωοθηκών

**Καρκίνος ενδομητρίου.** Υψηλά επίπεδα έκφρασης της πρωτεΐνης RCAS1 στο αδενοκαρκίνωμα του ενδομητρίου, έχουν διαπιστωθεί πρόσφατα με την εφαρμογή ανοσοϊστοχημικών χρώσεων και Western blot αποτύπωσης, σε ιστολογικά παρασκευάσματα ασθενών. Η έκφραση του RCAS1 έχει βρεθεί στατιστικά σημαντικά υψηλότερη σε ιστολογικά παρασκευάσματα αδενοκαρκινωμάτων του

ενδομητρίου, σε σύγκριση, τόσο με τα παρασκευάσματα ενδομητριοειδούς ιστού ωοθηκών, όσο και με τα δείγματα υγιούς ενδομητρίου, στην παραγωγική αλλά και την εκκριτική φάση του έμμηνου κύκλου <sup>[207]</sup>.

Σε μελέτη των Zhou και συνεργατών σε δείγματα αδενοκαρκινωμάτων ενδομητρίου (ενδομητριοειδών, ορωδών και διανοκυτταρικών), απλής σύνθετης και άτυπης υπερπλασίας ενδομητρίου και υγιούς ενδομητρίου, διαπιστώθηκε υψηλότερη έκφραση του RCAS1 στα αδενοκαρκινώματα του ενδομητρίου, σε σχέση με τις περιπτώσεις απλής και σύνθετης υπερπλασίας, ενώ το υγιές ενδομήτριο ήταν αρνητικό για την έκφραση του RCAS1 <sup>[213]</sup>. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι, τα αδενοκαρκινώματα χαρακτηρίζονταν από κοκκιώδη θετική χρώση για το RCAS1, με διάχυτη κατανομή στην κυτταρική μεμβράνη και το κυτταρόπλασμα. Αντίθετα, στις περιπτώσεις απλής και σύνθετης υπερπλασίας του ενδομητρίου, η θετική χρώση για το RCAS1 ήταν επίσης κοκκιώδης, αλλά περισσότερο εντοπισμένη στην εκκριτική περιοχή του κυτταροπλάσματος. Ειδικά για τα αδενοκαρκινώματα του ενδομητρίου, η υψηλού επιπέδου έκφραση του γονιδίου RCAS1, σχετιζόταν θετικά, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, με το βάθος διήθησης του μυομητρίου, την αγγειακή διήθηση και την ύπαρξη οιστρογονικών υποδοχέων <sup>[213]</sup>.

Σε παλαιότερη αναδρομική μελέτη που αφορούσε σε ενδομητριοειδή αδενοκαρκινώματα του σώματος της μήτρας, οι Sonoda και συνεργάτες, εξέτασαν τη σχέση της έκφρασης της πρωτεΐνης RCAS1 με τα κλινικο-παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του όγκου και την πρόγνωση των ασθενών <sup>[214]</sup>. Από τις 106 θετικές για το RCAS1 περιπτώσεις επί συνόλου 147 εξεταζομένων περιπτώσεων καρκίνου του ενδομητρίου, 51, 25 και 30 περιπτώσεις αναδείχθηκαν θετικές για το RCAS1 σε ποσοστό 5-25, 26-50 και 51-100% των κυττάρων αντίστοιχα. Με άλλα λόγια, 51 περιπτώσεις εμφάνισαν φυσιολογική έκφραση, 25 περιπτώσεις θετική έκφραση και 30 περιπτώσεις υπερέκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 <sup>[214]</sup>. Ανάμεσα στις περιπτώσεις καρκίνου του ενδομητρίου με υπερέκφραση του RCAS1 (>50% κυττάρων) και στις περιπτώσεις καρκίνου του ενδομητρίου φυσιολογικής και θετικής έκφρασης (0-50% κυττάρων), δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τον ιστολογικό βαθμό κακοήθειας, το βαθμό διήθησης του τραχηλικού στρώματος, το βαθμό διήθησης του λεμφαγγειακού χώρου και την ύπαρξη μεταστάσεων. Υπήρξε ωστόσο σημαντική συσχέτιση της υπερέκφρασης του RCAS1 με το πιο προχωρημένο χειρουργικό στάδιο, το μεγαλύτερο βάθος διήθησης του μυομητρίου και το μεγαλύτερο ποσοστό θετικής κυτταρολογικής εξέτασης του περιτοναϊκού εκπλύματος <sup>[214]</sup>. Ενδιαφέρον ωστόσο είναι το γεγονός ότι, ως προς την συνολική επιβίωση, οι ασθενείς με υπερέκφραση του RCAS1 είχαν σημαντικά πτωχότερη πρόγνωση, από τις ασθενείς με φυσιολογική ή θετική έκφρασή του. Ειδικότερα, για τις υποομάδες με φυσιολογική, θετική έκφραση και υπερέκφραση του RCAS1, η συνολική επιβίωση ήταν 96, 78 και 40% αντίστοιχα (μετά από ένα διάστημα 48 μηνών παρακολούθησης). Κατόπιν πολυπαραγοντικής ανάλυσης, η υπερέκφραση του RCAS1 και η ύπαρξη μεταστάσεων, αναδείχθηκαν σε ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες, οι οποίοι σχετιζόνταν με χειρότερη πρόγνωση για τις ασθενείς <sup>[214]</sup>. Στο πλαίσιο της ίδιας

μελέτης, το RCAS1 ανιχνεύθηκε σε 11 μόνο από τις εξεταζόμενες περιπτώσεις υπερπλασίας του ενδομητρίου, εκ των οποίων μόνον οι 3 εμφάνιζαν θετική χρώση (27,2%), ενώ οι 8 εμφάνιζαν φυσιολογική χρώση (73%). Στα εξεταζόμενα τέλος 30 δείγματα υγιούς ενδομητρίου και σώματος της μήτρας, το RCAS1 ανιχνεύθηκε μόνο σε 8 περιπτώσεις, εκ των οποίων οι 7 παρουσίασαν φυσιολογική και μόνο 1 θετική έκφραση <sup>[214]</sup>.

**Καρκίνος τραχήλου της μήτρας.** Η σημασία της έκφρασης της πρωτεΐνης RCAS1 στην κλινική συμπεριφορά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, μελετήθηκε πολύ σύντομα μετά την ανακάλυψη της. Η αναζήτηση του RCAS1 με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους σε δυσπλασίες και πλακώδη καρκινώματα του τραχήλου της μήτρας, ανέδειξε θετική χρώση για τα *in situ* και τα διηθητικά πλακώδη καρκινώματα, ενώ αρνητική για το υγιές τραχηλικό ενδομήτριο και τις δυσπλαστικές περιοχές <sup>[215]</sup>. Μάλιστα, η χρώση για το RCAS1 ήταν εντονότερη στα διηθητικά από ότι στα *in situ* καρκινώματα.

Η σχέση του RCAS1 με το αδενοκαρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας, μελετήθηκε κατόπιν σε αναδρομική μελέτη <sup>[216]</sup>. Η ανοσοϊστοχημική χρώση των δειγμάτων του αδενοκαρκινώματος του τραχήλου της μήτρας, ανέδειξε στατιστικά σημαντικά μειωμένη συνολική πενταετή επιβίωση για τις περιπτώσεις με υψηλή έκφραση του RCAS1 (>25% των κυττάρων θετικά κεχρωσμένα), σε σχέση με τις περιπτώσεις χαμηλότερης έκφρασης (έως 25% των κυττάρων θετικά κεχρωσμένα). Η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε το επίπεδο έκφρασης του RCAS1, όπως και το στάδιο της νόσου, σε ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της επιβίωσης των ασθενών. Δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση της έκφρασης του RCAS1 με άλλες κλινικο-παθολογοανατομικές παραμέτρους (ηλικία, χειρουργικό στάδιο της νόσου, βάθος διήθησης μυομητρίου, λεμφαδενικές μεταστάσεις, λεμφαγγειακή διήθηση, προσβολή παραμητρίων, ιστολογικό βαθμό κακοήθειας) <sup>[216]</sup>.

Η συσχέτιση της έκφρασης της πρωτεΐνης RCAS1 τόσο με την πρόγνωση, όσο και με τα κλινικο-παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, επιτεύχθηκε σε μια πιο πρόσφατη, επίσης αναδρομική μελέτη <sup>[195]</sup>. Η ανοσοϊστοχημική χρώση για το RCAS1 σε ιστολογικά παρασκευάσματα ασθενών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, ανέδειξε σημαντική συσχέτιση του επιπέδου έκφρασης του RCAS1, με το διηθητικό δυναμικό των κυττάρων. Χαρακτηριστικά, η παρουσία του RCAS1 διαπιστώθηκε σε ενδοεπιθηλιακό και διηθητικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, αλλά όχι και σε δυσπλασίες της ίδιας περιοχής. Στους πάσχοντες από διηθητικό καρκίνο, η έκφραση του RCAS1 σχετιζόταν σημαντικά με τη διήθηση του λεμφαγγειακού χώρου, τις λεμφαδενικές μεταστάσεις -σε δύο ή περισσότερες εστίες- και το μέγεθος του όγκου. Ωστόσο, δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση του RCAS1 με τον ιστολογικό υπότυπο του όγκου. Επιπλέον, ο αριθμός των στρωματικών κυττάρων θετικών για βιμεντίνη στο συνδετικό ιστό που περιέβαλλε τον όγκο, παρουσίαζε σημαντική μείωση του επιπέδου έκφρασης του RCAS1. Σημαντική ήταν επίσης, η σχέση των μεταβολών της λαμνίνης και του ενζύμου MMP-1 του στρώματος, με τα επίπεδα έκφρασης του RCAS1 από τα

νεοπλασματικά κύτταρα. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν την υπόθεση ότι, η έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1, σχετίζεται με το υψηλότερο αυξητικό, διηθητικό και μεταστατικό δυναμικό του όγκου. Το αποτέλεσμα αυτό ενδεχομένως να διευκολύνεται από την κινητοποίηση της αναδόμησης του συνδετικού ιστού, που επίσης σχετίζεται με την παρουσία του RCAS1 στα κύτταρα του όγκου. Τέλος, όσον αφορά στην πορεία της νόσου, τα ποσοστά της συνολικής επιβίωσης για τους ασθενείς με υπερέκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 ήταν σημαντικά μικρότερα, από εκείνα των ασθενών χωρίς υπερέκφραση <sup>[195]</sup>.

**Καρκίνος ωοθηκών.** Η ανοσοϊστοχημική εξέταση δειγμάτων από καρκίνο των ωοθηκών (*ορώδη, βλεννώδη και ενδομητριοειδή καρκινώματα*), ανέδειξε έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1, τόσο στα νεοπλασματικά ωοθηκικά κύτταρα, όσο και στα μακροφάγα κύτταρα και τους ινοβλάστες που διηθούσαν τον όγκο και μάλιστα σε διαφορετικό επίπεδο έκφρασης ανάμεσα στο κέντρο της νεοπλασματικής φωλέας και τις παρυφές του όγκου <sup>[217]</sup>. Σημειώθηκε θετική συσχέτιση της έκφρασης του RCAS1 από τα νεοπλασματικά κύτταρα και τα κύτταρα του μικροπεριβάλλοντος του όγκου, με την παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων. Η συσχέτιση αυτή κρίθηκε ως στατιστικά σημαντική για το κυτταρόπλασμα και την κυτταρική μεμβράνη των καρκινικών ωοθηκικών κυττάρων, τα μακροφάγα και τους ινοβλάστες στο κέντρο του όγκου, καθώς και τη μεμβράνη των καρκινικών κυττάρων στις παρυφές του όγκου. Στατιστικά μη σημαντική συσχέτιση προέκυψε για το κυτταρόπλασμα των καρκινικών ωοθηκικών κυττάρων, τους ινοβλάστες και τα μακροφάγα στις παρυφές του όγκου. Τα αποτελέσματα αυτά συνηγορούν υπέρ της υποθέσεως ότι, η παρουσία της πρωτεΐνης RCAS1 στα κύτταρα του στρώματος, σχετίζεται με την διαφοροποίηση της λειτουργίας του, η οποία επιτρέπει την ανάπτυξη του όγκου και τη διήθηση των υγιών ιστών, από τα καρκινικά κύτταρα των περιφερικών ζωνών πολλαπλασιασμού του όγκου <sup>[217]</sup>.

Σε ότι αφορά στην απόκριση στη χημειοθεραπεία, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με την τοπική έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1. Ειδικότερα:

1. Ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής, είχαν χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης του RCAS1 στις παρυφές του όγκου, συγκριτικά με τις ασθενείς που χρειάστηκαν και δεύτερης γραμμής χημειοθεραπευτική αγωγή.
2. Σε δείγματα ασθενών που έλαβαν νεοεπικουρική θεραπεία προ της ογκομειωτικής χειρουργικής επέμβασης, σημειώθηκαν υψηλότερα επίπεδα έκφρασης του RCAS1 στα μακροφάγα στο κέντρο του όγκου, σε σχέση με τις ασθενείς στις οποίες προηγήθηκε η ογκομειωτική επέμβαση.
3. Στατιστικά μη σημαντικές θετικές συσχετίσεις σημειώθηκαν μεταξύ: 1) της μεμβρανικής χρώσης για το RCAS1 των καρκινικών κυττάρων στο κέντρο του όγκου και της χορήγησης νεοεπικουρικής θεραπείας και 2) της κεντρικής

διήθησης του όγκου από RCAS1 θετικά μακροφάγα και της παρουσίας κακοήθους ασκητικής συλλογής<sup>[217]</sup>.

**Η πρωτεΐνη RCAS1 του ορού.** Στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα έκφρασης της πρωτεΐνης RCAS1 του ορού έχουν συσχετιστεί, τόσο με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, όσο και με τον καρκίνο του ενδομητρίου, συγκριτικά με τις υγιείς γυναίκες<sup>[190]</sup>. Διαφορές σημειώθηκαν σε σχέση με τον ιστολογικό τύπο καθώς, στις περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος, τα επίπεδα του RCAS1 στον ορό ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα, απ' ό,τι στις περιπτώσεις πλακώδους καρκινώματος. Ωστόσο, δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση των επιπέδων του RCAS1 στον ορό, με το στάδιο της νόσου<sup>[190]</sup>.

Κατά παρόμοιο τρόπο, τα επίπεδα της πρωτεΐνης RCAS1 του ορού ανευρέθηκαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό υψηλότερα σε πάσχουσες από καρκίνο των ωοθηκών, συγκριτικά με τις πάσχουσες από καλοήθεις ωοθηκικούς όγκους και τις υγιείς γυναίκες<sup>[218]</sup>. Ως προς τον ιστολογικό τύπο, τόσο για το βλεννώδη όσο και για τον ενδομητριοειδή ιστολογικό τύπο, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές RCAS1 του ορού στις πάσχουσες από κακοήθεις όγκους, συγκριτικά με τις πάσχουσες από καλοήθεις. Ωστόσο, δε σημειώθηκε σημαντική διαφορά στη συγκέντρωση του RCAS1 του ορού μεταξύ κακοήθων και καλοήθων όγκων, ορώδους και βλαστικού ιστολογικού τύπου. Ο βλεννώδης ιστολογικός υπότυπος, τόσο των καλοήθων όσο και των κακοήθων ωοθηκικών όγκων, σχετιζόταν με περισσότερο αυξημένα επίπεδα RCAS1 του ορού, συγκριτικά με τους άλλους ιστολογικούς υπότυπους. Στατιστικά σημαντική συσχέτιση των επιπέδων RCAS1 του ορού με το βαθμό κακοήθειας ή το στάδιο της νόσου κατά FIGO, δεν διαπιστώθηκε<sup>[218]</sup>.

Η κλινική σημασία της έκφρασης της πρωτεΐνης RCAS1 του ορού σε ασθενείς με κακοήθεις όγκους του τραχήλου της μήτρας, του ενδομητρίου και των ωοθηκών, αναδεικνύεται από μελέτες συσχέτισης με την ανταπόκριση στη θεραπεία<sup>[190,218]</sup>. Συνεχόμενες μετρήσεις του RCAS1 του ορού ανέδειξαν, στατιστικά σημαντική αντίστροφη συσχέτιση των επιπέδων του με την ανταπόκριση στη θεραπεία, τόσο για τα πλακώδη και αδενικά καρκινώματα του τραχήλου της μήτρας και του ενδομητρίου, όσο και για τα καρκινώματα των ωοθηκών<sup>[190,218]</sup>. Επομένως, η τιμή της πρωτεΐνης RCAS1 του ορού, είναι πιθανό να αποτελέσει ένα βιοχημικό δείκτη ανταπόκρισης στη θεραπεία, για τις συγκεκριμένες κακοήθεις νεοπλασίες.

Τέλος, η δοκιμασία τετραζολίου μετά την προσθήκη ορού ασθενών με καρκίνο τραχήλου ή ενδομητρίου σε καλλιέργειες κυττάρων K562, ανέδειξε αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, η οποία εν μέρει αποκαταστάθηκε μετά την αναστολή του RCAS1, μέσω εισαγωγής στην καλλιέργεια, του ειδικού για το RCAS1 μονοκλωνικού αντισώματος<sup>[190]</sup>. Ανάλογα αποτελέσματα αναφέρονται για την ίδια δοκιμασία, με χρήση ορού ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών<sup>[218]</sup>. Το ανασταλτικό αποτέλεσμα της πρωτεΐνης RCAS1 του ορού στην κυτταρική ανάπτυξη *in vitro*, είναι ενδεικτικό της παρόμοιας *in vivo* επίδρασης στα κυτταροτοξικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που φέρουν τον υποδοχέα

της, όπως και τα κύτταρα της σειράς K562 <sup>[218]</sup>. Συμπερασματικά, τα παραπάνω ευρήματα συνηγορούν υπέρ του ανοσοκατασταλτικού ρόλου της διαλυτής, εκκρινόμενης μορφής της πρωτεΐνης RCAS1, η οποία ευοδώνει τη νεοπλασματική ανάπτυξη.

#### 4.5.4. Πλακούντας

Η παρουσία της πρωτεΐνης RCAS1 στον ανθρώπινο φυσιολογικό πλακουντιακό ιστό (*τροφοβλαστικά κύτταρα και ιστιοκύτταρα χοριακών λαχνών*), έχει διαπιστωθεί τόσο με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους, όσο και με τη μέθοδο Western blot <sup>[219,220]</sup>. Ενδεχομένως, η ανοσοκατασταλτική δράση της πρωτεΐνης RCAS1, να διασφαλίζει τη διατήρηση της κύησης, προστατεύοντας το κύημα από την ανοσολογική αντίδραση του μητρικού οργανισμού <sup>[220]</sup>.

Διαφορές στην έκφραση του RCAS1 έχουν διαπιστωθεί σε υλικό απόξεσης, επί αυτόματων αποβολών και επί παλίνδρομων κυήσεων, σε περιπτώσεις όπου η απόξεση πραγματοποιήθηκε επί αρνητικής καρδιακής λειτουργίας του εμβρύου <sup>[219]</sup>. Οι αυτόματες αποβολές χαρακτηρίζονται από μειωμένη έκφραση του RCAS1, τόσο στους αδένες του ενδομητρίου, όσο και στα κυτταροτροφοβλαστικά κύτταρα, παράλληλα με την αυξημένη διήθηση των αδένων του ενδομητρίου από NK κύτταρα, ενώ, οι αποξέσεις επί αρνητικής καρδιακής λειτουργίας χαρακτηρίζονται από υψηλότερα επίπεδα RCAS1 και από λίγα, μεμονωμένα κύτταρα NK <sup>[219]</sup>. Σε άλλη μελέτη που αφορούσε δείγματα φθαρτού γυναικών με φυσιολογική τελειόμηνη κύηση, διαπιστώθηκε υψηλότερη έκφραση του RCAS1 σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, σε σχέση με τα δείγματα φθαρτού γυναικών των οποίων η κύηση κατέληξε σε γέννηση θνησιγενούς εμβρύου <sup>[221]</sup>. Τα ευρήματα αυτά δεικνύουν ότι, η έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 παρεμβαίνει στην καταστολή της κυτταροτοξικότητας του μητρικού οργανισμού, που είναι απαραίτητη για την εμφύτευση και την εγκατάσταση του εμβρύου στον φθαρτό <sup>[220]</sup>.

Η έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 στα κύτταρα του φθαρτού, έχει επίσης σχετιστεί με την έναρξη του τοκετού, κατά τη γέννηση θνησιγενούς εμβρύου. Δείγματα φθαρτού από περιπτώσεις όπου η γέννηση του θνησιγενούς εμβρύου χρειάστηκε ιατρική παρέμβαση, ανέδειξαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα έκφρασης του RCAS1, σε σχέση με τις περιπτώσεις όπου, ο τοκετός του θνησιγενούς κυήματος εξελίχθηκε αυτόματα <sup>[221]</sup>. Κατά παρόμοιο τρόπο, η ανοσοϊστοχημική χρώση δειγμάτων φθαρτού για το RCAS1, μετά την γέννηση θνησιγενούς εμβρύου, έχει αναδείξει στατιστικά σημαντικά υψηλότερη έκφραση του RCAS1 στις περιπτώσεις όπου, η έναρξη του τοκετού -μετά την διαπίστωση του ενδομήτριου θανάτου- χρειάστηκε χορήγηση ωκυτοκίνης και προσταγλαδινών, συγκριτικά με τις περιπτώσεις όπου, η έναρξη του τοκετού επιτεύχθηκε μόνο με χορήγηση ωκυτοκίνης <sup>[222]</sup>. Τα παραπάνω ευρήματα αποτελούν ενδείξεις ότι, η αυτόματη επαγωγή του τοκετού σε περιπτώσεις ενδομήτριου θανάτου, σχετίζεται με τη μείωση της δράσης των ανοσοκατασταλτικών παραγόντων -όπως η πρωτεΐνη RCAS1- και με την αύξηση

της μητρικής κυτταρικής ανοσίας έναντι στο κύημα, που έχει ως αποτέλεσμα την αυτόματη εκκένωση της μήτρας <sup>[222]</sup>.

#### 4.6. Σχέση RCAS1 με μη γυναικολογικές παθήσεις

Η πρωτεΐνη RCAS1 έχει συσχετιστεί με πάνω από 15 διαφορετικά είδη ανθρώπινων κακοήθων νεοπλασιών. Παρακάτω παρουσιάζονται στοιχεία σχετικά με τα κακοήθη νεοπλάσματα, για τα οποία υπάρχουν οι περισσότερες βιβλιογραφικές αναφορές.

##### 4.6.1. Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου

Η πρωτεΐνη RCAS1 έχει συσχετιστεί, τόσο με τα κλινικο-παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του ορθοκολικού καρκίνου, όσο και με την πρόγνωση των ασθενών, σε ανοσοϊστοχημικές μελέτες και σε μελέτες μέτρησης των επιπέδων του RCAS1 στον ορό. Ειδικότερα, όπως αναφέρεται σχετικά στη βιβλιογραφία, έχει σημειωθεί στατιστικά σημαντική συσχέτιση, τόσο της θετικής ανοσοϊστοχημικής χρώσης για το RCAS1, όσο και των υψηλότερων συγκεντρώσεων του RCAS1 στον ορό, με την παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων, το πιο προχωρημένο στάδιο της νόσου κατά Duke's και τη βραχύτερη συνολική επιβίωση των ασθενών <sup>[223,224]</sup>. Στατιστικά σημαντική συσχέτιση της θετικής χρώσης για το RCAS1, με την παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων και το πιο προχωρημένο στάδιο κατά TNM, διαπιστώθηκε και σε άλλη μελέτη, με τη χρώση του RCAS1 να είναι εντονότερη στις νεοπλασματικές μεταστατικές εστίες <sup>[225]</sup>. Τα υψηλότερα επίπεδα συγκεντρώσεων του RCAS1 στον ορό και η θετική χρώση για το RCAS1, συσχετίστηκαν επίσης με τον υψηλότερο βαθμό κακοήθειας και την πτωχότερη διαφοροποίηση των νεοπλασμάτων <sup>[224,225]</sup>. Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης η στατιστικά σημαντική συσχέτιση της έκφρασης του RCAS1 από τα νεοπλασματικά κύτταρα, με τον αριθμό των διηθούντων τον όγκο λεμφοκυττάρων σε απόπτωση και με το αλλοιωμένο πρότυπο έκφρασης των καντερινών, των διαμεμβρανικών πρωτεϊνών που μετέχουν στις διακυτταρικές συνδέσεις <sup>[204,205,223]</sup>. Ως προς τη χρησιμότητα της πρωτεΐνης RCAS1 ως βιοχημικού διαγνωστικού δείκτη, η μελέτη των Giaginis και συνεργατών, διαπίστωσε στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα στον ορό των πασχόντων από ορθοκολικό καρκίνο, συγκριτικά με τους πάσχοντες από καλοήγη αδενώματα παχέος εντέρου και την υγιή ομάδα ελέγχου <sup>[224]</sup>. Η διαφορά ήταν σημαντική ακόμα και για τα καρκινώματα χαμηλού σταδίου (*Duke's A και B*) και καλής ιστολογικής διαφοροποίησης, ένδειξη ότι η πρωτεΐνη RCAS1 του ορού, είναι πιθανό να αποτελέσει έναν δείκτη πρώιμης ανίχνευσης της νόσου.

##### 4.6.2. Αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος

Η παρουσία της πρωτεΐνης RCAS1 στα εξωκρινή καρκινώματα του παγκρέατος, έχει διαπιστωθεί από ανοσοϊστοχημικές μελέτες, σε ποσοστά 96% (77/80) <sup>[226]</sup>, 100% (20/20) <sup>[227]</sup>, 86%(65/76) <sup>[228]</sup> και 87,5% (28/32) <sup>[229]</sup> επί των εξεταζόμενων δειγμάτων

αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος. Σε ότι αφορά στις περιπτώσεις χρόνιας παγκρεατίτιδας, οι Akashi και συνεργάτες διαπίστωσαν έκφραση του RCAS1 σε 2 από τις 5 περιπτώσεις που εξέτασαν, οι Yang και συνεργάτες σε 4 από τις 10, ενώ και οι 7 περιπτώσεις χρόνιας παγκρεατίτιδας που εξέτασαν οι Hiraoka και συνεργάτες, ήταν αρνητικές για την πρωτεΐνη RCAS1<sup>[226,227,229]</sup>. Οι Akashi και συνεργάτες διαπίστωσαν επίσης θετική χρώση για το RCAS1 και στις 6 περιπτώσεις ενδοπορικού θηλώδους βλεννώδους αδενώματος που συμπεριέλαβαν στη μελέτη τους<sup>[227]</sup>.

Στη μελέτη των Hiraoka και συνεργατών, προέκυψε οριακά στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα, στην έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 στα κύτταρα του αδενοκαρκινώματος, την ύπαρξη λεμφαδενικών μεταστάσεων και το στάδιο της νόσου<sup>[226]</sup>. Δε σημειώθηκε ωστόσο σημαντική συσχέτιση με άλλες κλινικο-παθολογοανατομικές παραμέτρους, όπως το βάθος διήθησης, ή ο βαθμός κακοήθειας του όγκου. Οι Giaginis και συνεργάτες αναφέρουν, στατιστικά σημαντική συσχέτιση της θετικής ανοσοϊστοχημικής χρώσης για το RCAS1, με τον ιστολογικό βαθμό κακοήθειας και το μέγεθος του όγκου, η οποία ωστόσο δεν παρατηρήθηκε για τα υπόλοιπα κλινικο-παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του όγκου<sup>[228]</sup>.

Σε ότι αφορά στην προγνωστική σημασία της έκφρασης της πρωτεΐνης RCAS1 από τα νεοπλασματικά κύτταρα, οι Hiraoka και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι, τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με υψηλό επίπεδο έκφρασης του RCAS1 ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα, από εκείνα των ασθενών με χαμηλό επίπεδο έκφρασης<sup>[226]</sup>. Κατόπιν πολυπαραγοντικής ανάλυσης, το επίπεδο έκφρασης του RCAS1 από τη νεοπλασματική εστία, αναδείχθηκε σε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα. Ωστόσο, στη μελέτη των Giaginis και συνεργατών, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του επιπέδου έκφρασης της πρωτεΐνης RCAS1 από τη νεοπλασματική εστία, με την επιβίωση των ασθενών<sup>[228]</sup>.

Υπάρχουν ενδείξεις που υποστηρίζουν τη σημασία της συγκέντρωσης της πρωτεΐνης RCAS1 του ορού, στη διαφορική διάγνωση του αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος, από τις καλοήθεις παγκρεατικές παθήσεις. Ειδικότερα, έχουν διαπιστωθεί, σημαντικά υψηλότερα επίπεδα RCAS1 του ορού σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, σε πάσχοντες από πορογενές αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος, σε σχέση με τα επίπεδα των πασχόντων από παγκρεατικές φλεγμονές και από καλοήγη παγκρεατικά αδενώματα<sup>[185,227,229]</sup>. Τα αποτελέσματα των Akashi και συνεργατών υποστηρίζουν ότι, το καλόηθες ενδοπορικό θηλώδες - βλεννώδες αδένωμα του παγκρέατος, χαρακτηρίζεται από σημαντικά υψηλότερα επίπεδα RCAS1 του ορού σε σχέση με τις παγκρεατικές φλεγμονές, ενώ εκείνα των Yamaguchi και συνεργατών, δεν σημείωσαν σημαντική διάφορα. Τέλος, κατόπιν μετρήσεων των επιπέδων των νεοπλασματικών δεικτών CA19-9 και CEA, καθώς και της πρωτεΐνης RCAS1 στον ορό πασχόντων από αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος και καλοήθεις παγκρεατικές νόσους, οι Yamaguchi και συνεργάτες, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, η συνδυασμένη μέτρηση του CA 19-9 και του RCAS1 στον ορό, έχει υψηλή ευαισθησία για: 1) τη διάγνωση του αδενοκαρκινώματος (95% ευαισθησία, 69% ειδικότητα), 2) τη διάγνωση της μη εξαιρέσιμης νόσου (94% ευαισθησία, 80% ειδικότητα) και 3) την ανίχνευση της

μετεγχειρητικής υποτροπής (100% ευαισθησία, 92%ειδικότητα), η οποία δεν ήταν δυνατό να επιτευχθεί με κανένα μεμονωμένο δείκτη <sup>[185]</sup>. Παρόλο που οι παραπάνω ενδείξεις υπογραμμίζουν τη σημασία της πρωτεΐνης RCAS1 του ορού ως βιοχημικού καρκινικού δείκτη, δεδομένα που να υποστηρίζουν ενδεχόμενη συσχέτισή της με την επιβίωση των ασθενών με αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος, δεν είναι ακόμα διαθέσιμα.

#### 4.6.3. Καρκίνος θυρεοειδούς

Η έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 έχει διαπιστωθεί σε καλοήθεις και κακοήθεις παθήσεις του θυρεοειδούς, με εφαρμογή ανοσοϊστοχημικών μεθόδων σε παρασκευάσματα θυρεοειδεκτομών <sup>[230,231]</sup>. Από τη μελέτη των Giaginis και συνεργατών, προκύπτουν διαφορές της έκφρασης της πρωτεΐνης RCAS1 μεταξύ καλοήθων (*θυρεοειδίτιδα Hashimoto, υπερπλαστικά θυρεοειδικά οζίδια*) και κακοήθων (*θηλώδη, θυλακιώδη, μυελώδη και αναπλαστικά καρκινώματα*) παθήσεων του θυρεοειδούς <sup>[230]</sup>. Συγκεκριμένα, το ποσοστό των θετικών για το RCAS1 θυλακιωδών κυττάρων, ήταν σημαντικά υψηλότερο στις κακοήθεις, απ' ότι στις καλοήθεις βλάβες. Οι περιπτώσεις θηλώδους καρκινώματος, χαρακτηρίζονταν από μεγαλύτερο ποσοστό θετικών για το RCAS1 θυλακιωδών κυττάρων, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, συγκριτικά με τους υπερπλαστικούς καλοήθεις όζους. Δεδομένου ότι, το θηλώδες καρκίνωμα και ο καλοήθης υπερπλαστικός όζος, αποτελούν την πιο συχνή κακοήθη και καλοήθη αντίστοιχα παθολογοανατομική οντότητα του θυρεοειδούς, μεταξύ των οποίων συχνά προκύπτει δυσκολία διαφορικής διάγνωσης, η διαφορά στην έκφραση του RCAS1, θα μπορούσε ίσως να χρησιμοποιηθεί, για την ασφαλέστερη μεταξύ τους διάκριση.

Όσον αφορά στις κακοήθεις βλάβες του θυρεοειδούς, η υπερέκφραση του RCAS1 σχετίστηκε σε σημαντικό βαθμό με το δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67, το μέγεθος του όγκου, την παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων και τη διήθηση της θυρεοειδικής κάψας, προτείνοντας τη συσχέτιση του RCAS1 με την κακοήθη εξαλλαγή των κυττάρων και την αύξηση της επιθετικότητας του όγκου <sup>[230]</sup>. Τα αποτελέσματα αυτά συνάδουν με εκείνα παλαιότερης ανοσοϊστοχημικής μελέτης, στην οποία διαπιστώθηκε ότι, η υπερέκφραση της πρωτεΐνης RCAS1, σχετίζεται με την πτωχότερη διαφοροποίηση και την περισσότερο επιθετική συμπεριφορά του θυρεοειδικού καρκινώματος <sup>[231]</sup>. Ειδικότερα, η υπερέκφραση του RCAS1 από τα νεοπλασματικά κύτταρα, ήταν συχνότερη σε στατιστικά σημαντικό βαθμό: 1) στα αναπλαστικά καρκινώματα, σε σύγκριση με τα καλώς διαφοροποιημένα, θηλώδη ή θυλακιώδη και 2) στο ευρέως διηθητικό θυλακιώδες καρκίνωμα, σε σύγκριση με το ελάχιστα διηθητικό θυλακιώδες καρκίνωμα. Επίσης, η υπερέκφραση του RCAS1 ήταν σημαντικά εντονότερη στα πλέον αποδιαφοροποιημένα καρκινώματα. Αντίθετα, ο υγιής θυρεοειδικός ιστός, όπως και τα καλοήθη θυλακιώδη αδενώματα, ήταν αδύναμα θετικά έως αρνητικά στην έκφραση του RCAS1 <sup>[231]</sup>.

Τα παραπάνω αποτελέσματα αναδεικνύουν τη σημασία της πρωτεΐνης RCAS1 στη διάγνωση και την πρόγνωση των κακοήθων θυρεοειδικών παθήσεων. Ιδιαίτερα ενδιαφέρον μελλοντικό ερευνητικό πεδίο αποτελεί, η συγκέντρωση της πρωτεΐνης RCAS1 του ορού σε περιπτώσεις κακοήθων θυρεοειδικών παθήσεων, αλλά και η δυνατότητα χρησιμοποίησής της ως βιοχημικού δείκτη πρόγνωσης, διάγνωσης υποτροπών και ανταπόκρισης στη θεραπεία <sup>[230]</sup>.

#### 4.6.4. Πλακώδες καρκίνωμα στοματικής κοιλότητας και οισοφάγου

**Πλακώδες καρκίνωμα στοματικής κοιλότητας.** Η ανοσοϊστοχημική μελέτη πλακωδών καρκινωμάτων και δυσπλασιών της στοματικής κοιλότητας, ανέδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση του επιπέδου έκφρασης της πρωτεΐνης RCAS1 σε σχέση με το υγιές επιθήλιο, με το χαμηλότερο επίπεδο έκφρασης στην ήπια, μέτρια και βαριά δυσπλασία και το υψηλότερο επίπεδο στο πλακώδες καρκίνωμα <sup>[232]</sup>. Στο πλαίσιο της ίδιας μελέτης, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση της έκφρασης του RCAS1 από τα κύτταρα των πλακωδών καρκινωμάτων της γλώσσας, με κλινικο-παθολογοανατομικές παραμέτρους όπως, το μέγεθος του όγκου, η παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων και το στάδιο της νόσου. Το στάδιο της νόσου, για το πλακώδες καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας, σχετίστηκε επίσης με τη θετική χρώση για το RCAS1 από τους Fukuda και συνεργάτες <sup>[233]</sup>. Ενδείξεις της πιθανής ανοσοκατασταλτικής επίδρασης του RCAS1, που παράγεται από το πλακώδες καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας, αποτελούν:

1. Ο στατιστικά σημαντικά υψηλότερος αριθμός λεμφοκυττάρων σε απόπτωση που παρατηρούνται στο μικροπεριβάλλον του όγκου, σε RCAS1 θετικά καρκινώματα, σε σχέση με τα RCAS1 αρνητικά <sup>[234]</sup> και
2. Η *in vitro* απόπτωση των περιφερικών λεμφοκυττάρων, κατόπιν συγκαλλιέργειας με καρκινικά RCAS1 θετικά κύτταρα.

Ως προς την προγνωστική σημασία του RCAS1, οι Tsai και συνεργάτες αναφέρουν, στατιστικά σημαντικά βραχύτερη ολική επιβίωση των ασθενών με υψηλό επίπεδο έκφρασης του RCAS1 από τα πλακώδη καρκινώματα της στοματικής κοιλότητας, σε σύγκριση με τους ασθενείς με χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης του αντιγόνου <sup>[232]</sup>. Ιδιαίτερα για τα κινητά πλακώδη καρκινώματα της γλώσσας, οι Theoharis και συνεργάτες διαπίστωσαν, έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 και στις 49 εξεταζόμενες περιπτώσεις καρκινώματος, με τα υψηλότερα επίπεδα έκφρασης από τα νεοπλασματικά κύτταρα, να σχετίζονται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με, το μικρό βάθος διήθησης, την απουσία ενδείξεων διήθησης του μυϊκού ιστού και το χαμηλό μιτωτικό δείκτη <sup>[187]</sup>. Οριακά σημαντική ήταν η θετική συσχέτιση του επιπέδου έκφρασης του RCAS1, με τη φλεγμονώδη διήθηση του στρώματος, πλησίον του όγκου. Τέλος, θετική συσχέτιση, ωστόσο μη σημαντική, διαπιστώθηκε ανάμεσα, στο επίπεδο έκφρασης του RCAS1 και στην απουσία περινευρικής ή αγγειακής διήθησης, όπως και λεμφαδενικών μεταστάσεων. Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν την

υπόθεση ότι, η υψηλή έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1, σχετίζεται με τα πιο πρώιμα στάδια της ογκογένεσης του πλακώδους καρκινώματος της γλώσσας. Στη συγκεκριμένη μελέτη, ούτε η συνολική, ούτε η ελεύθερη νόσου επιβίωση, σχετίστηκε με το επίπεδο νεοπλασματικής έκφρασης της πρωτεΐνης RCAS1.

**Πλακώδες καρκίνωμα οισοφάγου.** Όσον αφορά στο πλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου, μία μελέτη έχει αναδείξει στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ, της έκφρασης της πρωτεΐνης RCAS1 στη νεοπλασματική εστία, της παρουσίας λεμφαδενικών μεταστάσεων και του παθολογοανατομικού σταδίου της νόσου <sup>[235]</sup>. Η έντονη αλλά και η μέτρια θετική χρώση για το RCAS1, σχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης, συγκριτικά με την πιο αδύναμη χρώση <sup>[235]</sup>. Η σχέση της θετικής για το RCAS1 χρώσης, με την βραχύτερη μετεγχειρητική επιβίωση, σε στατιστικά μάλιστα σημαντικό βαθμό, είχε αναδειχθεί ήδη σε προηγούμενη μελέτη <sup>[236]</sup>. Και οι δύο αυτές μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, η θετικότητα για το RCAS1 αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα πτωχής προγνωστικής αξίας για τους ασθενείς.

Οι διακυμάνσεις των συγκεντρώσεων της πρωτεΐνης RCAS1 στο ορό και η διερεύνηση της αξίας της ως βιοχημικού δείκτη, σε σχέση με τα πλακώδη καρκινώματα της στοματικής κοιλότητας και του οισοφάγου, μένει να αναζητηθεί σε μελλοντικές μελέτες.

#### 4.7. Η σημασία του RCAS1

Συμπερασματικά, η πρωτεΐνη RCAS1, τόσο στη διαμεμβρανική όσο και στη διαλυτή της μορφή, φαίνεται πως συμμετέχει στη νεοπλασματική ανάπτυξη, επηρεάζοντας αφενός τη συμπεριφορά των νεοπλασματικών κυττάρων, και αφετέρου τους αμυντικούς μηχανισμούς του ξενιστή. Η πιθανή κλινική χρησιμότητα της, έγκειται στην ανάδειξή της σε βιοχημικό δείκτη διάγνωσης -τόσο της πρωτοπαθούς, όσο και της υποτροπιάζουσας κακοήθους νόσου- πρόγνωσης και ανταπόκρισης των ασθενών στη θεραπεία, ενδεχόμενο που υποστηρίζεται από αρκετές μέχρι σήμερα μελέτες. Αξιοσημείωτο είναι τέλος το γεγονός ότι, η πρωτεΐνη RCAS1 μπορεί να αποτελέσει αντικείμενο στοχευμένης θεραπείας, με σκοπό την αναστολή των μηχανισμών ογκογένεσης, στους οποίους φαίνεται να παίζει έναν κεντρικό ρόλο.

Ειδικότερα, οι πιθανές μελλοντικά αναπτυσσόμενες θεραπευτικές στρατηγικές, θα μπορούσαν να βασιστούν:

1. Στην παραγωγή ειδικών μονοκλωνικών αντισωμάτων, όπως το αντίσωμα 22-1-1, με ιδιότητα στην αδρανοποίηση της πρωτεΐνης.
2. Στην αναστολή του μηχανισμού πρωτεολυτικής έκκρισης της διαλυτής μορφής της πρωτεΐνης, με σκοπό να παρεμποδισθεί η συστηματική της επίδραση στον οργανισμό.

3. Στην αναστολή της μετάφρασης του mRNA που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη, μέσω εισαγωγής αλληλουχιών siRNA, με συνέπεια τη μείωση της παραγόμενης από το κύτταρο πρωτεΐνης.

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

---

## 1. Υλικό και Μέθοδος

### 1.1. Υλικό

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η μελέτη της έκφρασης της πρωτεΐνης RCAS1 σε κύτταρα φυσιολογικού ενδομητρίου, σε κύτταρα ενδομητρίωσης ωοθηκών, καθώς και σε κύτταρα αδenoκαρκινώματος ωοθηκών επί εδάφους ενδομητρίωσης και η αξιολόγηση της δράσης της πρωτεΐνης, τόσο στις χαρακτηριστικές μεταβολές που συμβαίνουν στο μικροπεριβάλλον του ενδομητρίου κατά την διάρκεια του καταμήνιου κύκλου, όσο και στην παθογένεση της ενδομητρίωσης και του καρκίνου των ωοθηκών.

Ειδικότερα, για τη μελέτη της έκφρασης της πρωτεΐνης RCAS1, χρησιμοποιήθηκαν ιστολογικά δείγματα από είκοσι (20) περιπτώσεις φυσιολογικού ενδομητρίου, εκ των οποίων, οι δέκα (10) αντιστοιχούσαν σε ενδομήτριο που βρισκόταν στην παραγωγική φάση του καταμήνιου κύκλου και οι άλλες δέκα (10), σε ενδομήτριο που βρισκόταν στην εκκριτική φάση του κύκλου. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκαν ιστολογικά δείγματα από είκοσι (20) περιπτώσεις ενδομητριοειδών κύστεων ωοθήκης και δέκα (10) περιπτώσεις ενδομητριοειδούς αδenoκαρκινώματος ωοθηκών, στα οποία, εκτός από την έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1, μελετήθηκε και η έκφραση των οιστρογονικών υποδοχέων  $\alpha$  (ER- $\alpha$ ) (Πίνακας 4).

**Πίνακας 4.** Υλικό της μελέτης.

| A/A | Είδος                                     | Αριθμός περιστατικών | Ηλικία |
|-----|-------------------------------------------|----------------------|--------|
| 1   | Φυσιολογικό ενδομήτριο, παραγωγικής φάσης | 10                   | 42-50  |
|     | Φυσιολογικό ενδομήτριο, εκκριτικής φάσης  | 10                   |        |
| 2   | Ενδομητριοειδείς κύστεις ωοθηκών          | 20                   | 18-42  |
| 3   | Ενδομητριοειδές αδenoκαρκίνωμα ωοθηκών    | 10                   | 27-76  |

Τα ιστολογικά δείγματα που αντιστοιχούσαν σε φυσιολογικό ενδομήτριο, προήλθαν από ένα μικτό πληθυσμό, ηλικίας 42-50 ετών, ο οποίος βρισκόταν σε προ- και μετα-εμμηνοπαυσιακή περίοδο. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε επέμβαση υστερεκτομής για την αντιμετώπιση καλοήθων νεοπλασμάτων της μήτρας (λειομνώματα), ή καλοήθων νεοπλασμάτων του τραχήλου της μήτρας. Τα ιστολογικά δείγματα που αντιστοιχούσαν σε ενδομητριοειδείς κύστεις ωοθηκών, προήλθαν από ένα πληθυσμό, ηλικίας 18-42 ετών, ο οποίος βρισκόταν σε προ-εμμηνοπαυσιακή περίοδο. Σε οκτώ (8) περιπτώσεις οι ενδομητριοειδείς κύστεις αφορούσαν τη ΔΕ ωοθήκη και σε δώδεκα (12) περιπτώσεις, αφορούσαν την ΑΡ ωοθήκη. Το μέγεθος των ενδομητριοειδών κύστεων κυμαινόταν από 2-7,9 cm. Τα ιστολογικά δείγματα που

αντιστοιχούσαν σε ενδομητριοειδές καρκίνωμα ωοθηκών, προήλθαν από ένα μικτό πληθυσμό, ηλικίας 27-76 ετών, ο οποίος βρισκόταν σε προ- και μετά-εμμηνοπαυσιακή περίοδο. Τα περιστατικά ταξινομήθηκαν με βάση την κλινική σταδιοποίηση κατά FIGO (2010) και την ταξινόμηση κατά TNM (2010), ως ακολούθως: εννέα (9) περιπτώσεις αντιστοιχούσαν σε νόσο σταδίου I και μία (1) περίπτωση αντιστοιχούσε σε νόσο σταδίου III. Ως προς την ιστοπαθολογική ταξινόμηση της νόσου, η κατάταξη ήταν η εξής: έξι (6) περιπτώσεις με νόσο καλής διαφοροποίησης (G1), τρεις (3) περιπτώσεις με νόσο μέτριας διαφοροποίησης (G2) και μία (1) περίπτωση με νόσο χαμηλής διαφοροποίησης (G3). Όλες οι γυναικολογικές επεμβάσεις από τις οποίες προήλθαν τα ιστολογικά δείγματα της μελέτης, διενεργήθηκαν στην Β' Γυναικολογική και Μαιευτική Κλινική του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Αρεταίειο Νοσοκομείο.

## 1.2. Μέθοδος

Οι τομές των ιστολογικών δειγμάτων, μετά την επεξεργασία ρουτίνας, εξετάσθηκαν και χρωματίστηκαν με την κλασική χρώση αιματοξυλίνης – ηωσίνης. Σε όλες τις περιπτώσεις ελήφθησαν συμπληρωματικές τομές για την ανοσοϊστοχημική μελέτη, η οποία βασίστηκε στη μέθοδο Ventana Auto-Immunostainer. Για την ανίχνευση του αντιγόνου RCAS1, χρησιμοποιήθηκε το πολυκλωνικό αντίσωμα RCAS1 Rabbit Polyclonal (*Εταιρεία SPRING*), σε αραιώση 1:25. Ο προσδιορισμός της ελάχιστης συγκέντρωσης για την ανίχνευση του αντισώματος, καθώς και του βέλτιστου χρόνου και της θερμοκρασίας επώασης, έγινε μετά από προκαταρκτικές δοκιμές.

Ειδικότερα, η ανοσοϊστοχημική χρώση των ιστών, περιελάμβανε τα ακόλουθα στάδια:

1. Τοποθέτηση των τομών παραφίνης πάχους 5μ στον κλίβανο στους 60° C για 15 λεπτά.
2. Αποπαραφίνωση και ενυδάτωση των τομών μέσω ξυλόλης (*επί 10 και 5 λεπτά, αντίστοιχα*) και διαδοχική εμβάπτισή τους σε αιθανόλη 100°, 96°, 80° και 70°, καθώς και σε δισαπεσταγμένο νερό.
3. Εμβάπτιση των τομών σε TBS buffer (*pH: 7,6*), 3 αλλαγές ανά 5 λεπτά.
4. Αναστολή της δράσης της ενδογενούς υπεροξειδάσης με επώαση 8 λεπτών σε διάλυμα H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 3%, σε θερμοκρασία δωματίου.
5. Έκπλυση των τομών με TBS buffer (*pH: 7,6*), 3 αλλαγές ανά 5 λεπτά.
6. Τοποθέτηση των τομών σε buffer κιτρώδους διαλύματος (*pH: 6*), σε φούρνο μικροκυμάτων, με εναλλαγές του buffer ανά 5 λεπτά.
7. Επικάλυψη των τομών με το πρωτογενές πολυκλωνικό αντίσωμα, στην κατάλληλη αραιώση, *επί 45 λεπτά*, σε θερμοκρασία δωματίου.
8. Έκπλυση των τομών με TBS buffer (*pH: 7,6*), 3 αλλαγές ανά 5 λεπτά.
9. Επικάλυψη των τομών με το δευτερογενές αντίσωμα, συνδεδεμένο με βιοτίνη (*ανά 1000μl TBS 10μl βιοτίνης*) *επί 30 λεπτά*.
10. Έκπλυση των τομών με TBS buffer (*pH: 7,6*), 3 αλλαγές ανά 5 λεπτά.

11. Επικάλυψη των τομών με το σύμπλεγμα streptABComplex/HRP, Duet (DAKO), επί 30 λεπτά ( $1000 \mu\text{l TBS} + 10 \mu\text{l A} + 10 \mu\text{l B}$ ), σε θερμοκρασία δωματίου. Παρασκευή του διαλύματος 15 λεπτά πριν τη χρήση του.
12. Έκπλυση των τομών με TBS buffer (pH: 7,6), 3 αλλαγές ανά 5 λεπτά.
13. Εφαρμογή του χρωμογόνου DAB ( $100 \mu\text{l Tris - buffer} + 2 \text{ epp. DAB} + 100 \mu\text{l H}_2\text{O}_2$  3%) επί 10 λεπτά.
14. Έκπλυση των τομών σε νερό βρύσης.
15. Αντίχρωση των τομών με διάλυμα αιματοξυλίνης – ηωσίνης επί 1 λεπτό, έκπλυση σε νερό βρύσης, αφυδάτωση με διαδοχικές εμβαπτίσεις σε αιθανόλη  $70^\circ$ ,  $80^\circ$ ,  $96^\circ$  και  $100^\circ$ , ξυλόλη A και ξυλόλη B και το τέλος, επίστρωση.
16. Μικροσκόπηση των πλακιδίων με μικροσκόπιο Olympus.

Η έκφραση της θετικής (+) ανοσοαντίδρασης αξιολογήθηκε με ημιποσοτική μέθοδο, ως εξής:

- Αρνητική (-) όταν η θετική χρώση αφορούσε μέχρι το 10% των κυττάρων
- Θετική με ένα σταυρό (+) όταν η θετική χρώση αφορούσε το 10-30% των κυττάρων
- Θετική με δύο σταυρούς (++) όταν η θετική χρώση αφορούσε πάνω από το 30% των κυττάρων.

Σε όλες τις περιπτώσεις, μελετήθηκε η έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 τόσο στο κυτταρόπλασμα, όσο και στη μεμβράνη των υπό εξέταση κυττάρων.

## 2. Αποτελέσματα

Αναλυτικά τα αποτελέσματα φαίνονται στους Πίνακες 5-7, Εικόνα 9. Συνοπτικά τα αποτελέσματα, έχουν ως εξής:

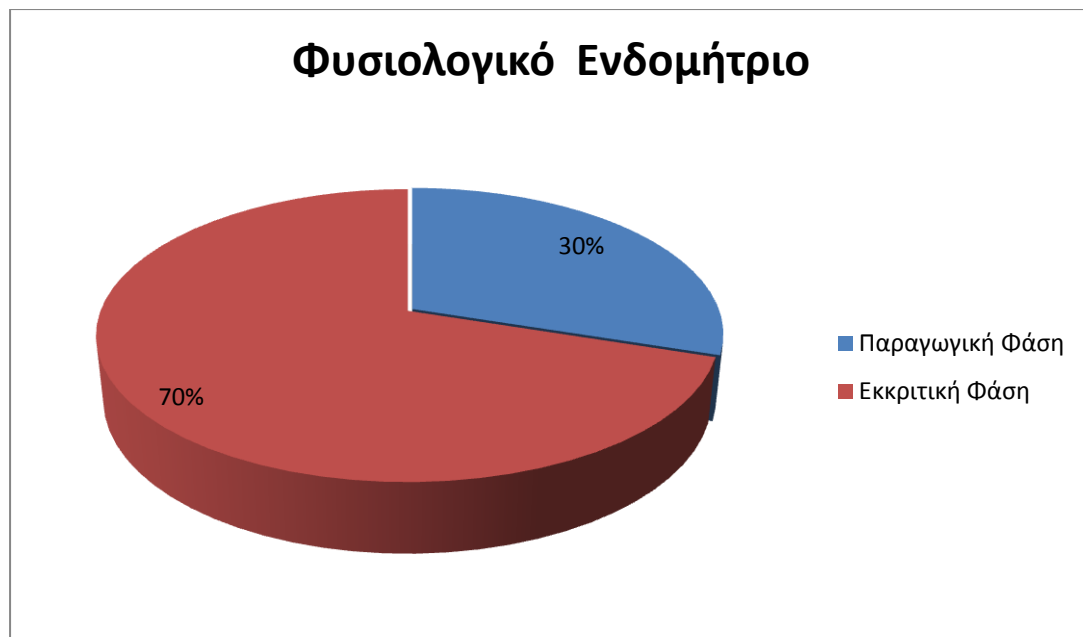
- Πίνακας 5: Φυσιολογικό ενδομήτριο. Θετική ανοσοαντίδραση για την πρωτεΐνη RCAS1 παρατηρήθηκε σε 3 από τις 10 περιπτώσεις (30%) φυσιολογικού ενδομητρίου παραγωγικής φάσης και σε 7 από τις 10 περιπτώσεις (70%) φυσιολογικού ενδομητρίου εκκριτικής φάσης. Σε μία δε περίπτωση φυσιολογικού ενδομητρίου εκκριτικής φάσης, η ανοσοαντίδραση χαρακτηρίστηκε ως θετική με 2 σταυρούς (++) . Η εντόπιση της πρωτεΐνης RCAS1 ήταν κυρίως κυτταροπλασματική και μόνο σε 3 από τις 20 συνολικά περιπτώσεις που εξετάστηκαν, η εντόπιση ήταν κατεξοχήν μεμβρανώδης (Σχήμα 20).
- Πίνακας 6: Ενδομητριοσικές κύστες ωοθηκών. Θετική ανοσοαντίδραση για την πρωτεΐνη RCAS1 παρατηρήθηκε σε 9 από τις 20 περιπτώσεις (45%) ενδομητριοσικών κύστεων ωοθηκών. Ειδικότερα, σε 7 από τις 20 περιπτώσεις (35%) η ανοσοαντίδραση χαρακτηρίστηκε ως θετική με ένα σταυρό (+) και σε 2 από τις 20 περιπτώσεις (10%), η ανοσοαντίδραση χαρακτηρίστηκε ως θετική με 2 σταυρούς (++) , ήταν δηλαδή έντονη και εκτεταμένη και αφορούσε

περισσότερο από το 30% των υπό εξέταση κυττάρων. Σε ότι αφορά δε την εξέταση των οιστρογονικών υποδοχέων, θετικότητα υπήρξε σε 4 από τις 20 περιπτώσεις (20%) ενδομητριοειδών κύστεων ωοθηκών (Σχήμα 21).

- Πίνακας 7: Ενδομητριοειδές αδενοκαρκίνωμα ωοθηκών. Θετική ανοσοαντίδραση για την πρωτεΐνη RCAS1 παρατηρήθηκε σε 10 από τις 10 περιπτώσεις (100%) ενδομητριοειδούς αδενοκαρκινώματος ωοθηκών. Ειδικότερα, σε 2 από τις 10 περιπτώσεις (20%), η ανοσοαντίδραση χαρακτηρίστηκε ως θετική με ένα σταυρό (+) και σε 8 από τις 10 περιπτώσεις (80%), η ανοσοαντίδραση χαρακτηρίστηκε ως θετική με 2 σταυρούς (++), ήταν δηλαδή έντονη και εκτεταμένη και αφορούσε περισσότερο από το 30% των υπό εξέταση κυττάρων. Σε περαιτέρω ανάλυση των περιστατικών με βάση τα κλινικο-παθολογοανατομικά τους χαρακτηριστικά, δεν φάνηκε καμία ουσιαστική διαφοροποίηση της έκφρασης της πρωτεΐνης RCAS1 ως προς τον βαθμό διαφοροποίησης (*Grade*) και το στάδιο της νόσου (*Stage*). Ειδικότερα, από τα 8 περιστατικά ενδομητριοειδούς αδενοκαρκινώματος ωοθηκών με 2 σταυρούς (++) θετική ανοσοαντίδραση, τα 4 (50%) αφορούσαν νόσο Grade 1, 3 (37,5%) αφορούσαν νόσο Grade 2 και ένα περιστατικό (12,5%) νόσο Grade 3. Και τα 2 περιστατικά με ένα σταυρό (+) θετικής ανοσοαντίδρασης, αφορούσαν νόσο Grade 1. Επιπλέον, από τα 10 περιστατικά ενδομητριοειδούς αδενοκαρκινώματος ωοθηκών, τα 9 (90%) αφορούσαν νόσο σταδίου I και το ένα περιστατικό (10%) αφορούσε νόσο σταδίου III. Σε ότι αφορά δε την εξέταση των οιστρογονικών υποδοχέων, θετικότητα υπήρξε σε 10 από τις 10 περιπτώσεις (100%) ενδομητριοειδούς αδενοκαρκινώματος ωοθηκών (Σχήμα 22).

**Πίνακας 5.** Η έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 στα κύτταρα φυσιολογικού ενδομητρίου.

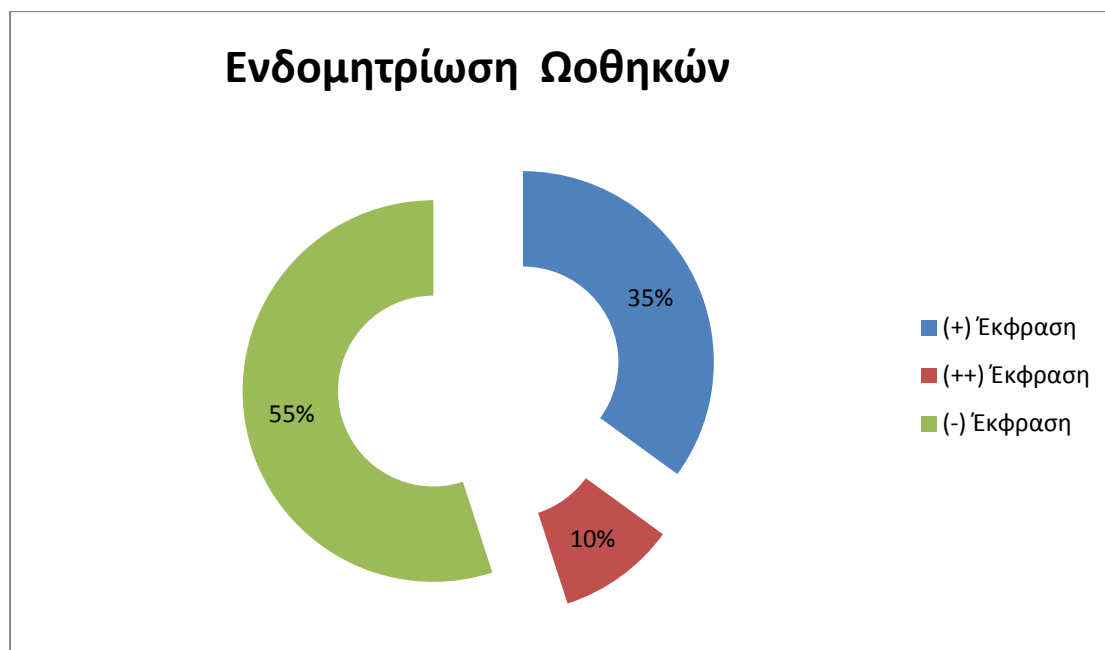
| Παραγωγική Φάση |  | Έκφραση RCAS1 |                    |
|-----------------|--|---------------|--------------------|
| A/A             |  | Κυτταρόπλασμα | Κυτταρική Μεμβράνη |
| 1               |  | -             | -                  |
| 2               |  | +             | +                  |
| 3               |  | -             | -                  |
| 4               |  | +             | -                  |
| 5               |  | -             | -                  |
| 6               |  | -             | -                  |
| 7               |  | -             | -                  |
| 8               |  | +             | -                  |
| 9               |  | -             | -                  |
| 10              |  | -             | -                  |
| Εκκριτική Φάση  |  | Έκφραση RCAS1 |                    |
| A/A             |  | Κυτταρόπλασμα | Κυτταρική Μεμβράνη |
| 1               |  | +             | -                  |
| 2               |  | ++            | +                  |
| 3               |  | -             | -                  |
| 4               |  | +             | -                  |
| 5               |  | +             | -                  |
| 6               |  | -             | -                  |
| 7               |  | -             | -                  |
| 8               |  | +             | +                  |
| 9               |  | +             | -                  |
| 10              |  | +             | -                  |



**Σχήμα 20.** Κατανομή της έκφρασης της πρωτεΐνης RCAS1 στα κύτταρα του φυσιολογικού ενδομητρίου, ως προς τις φάσεις του καταμήνιου κύκλου.

**Πίνακας 6.** Η έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 στα κύτταρα ενδομητριοειδών κύστεων ωοθηκών.

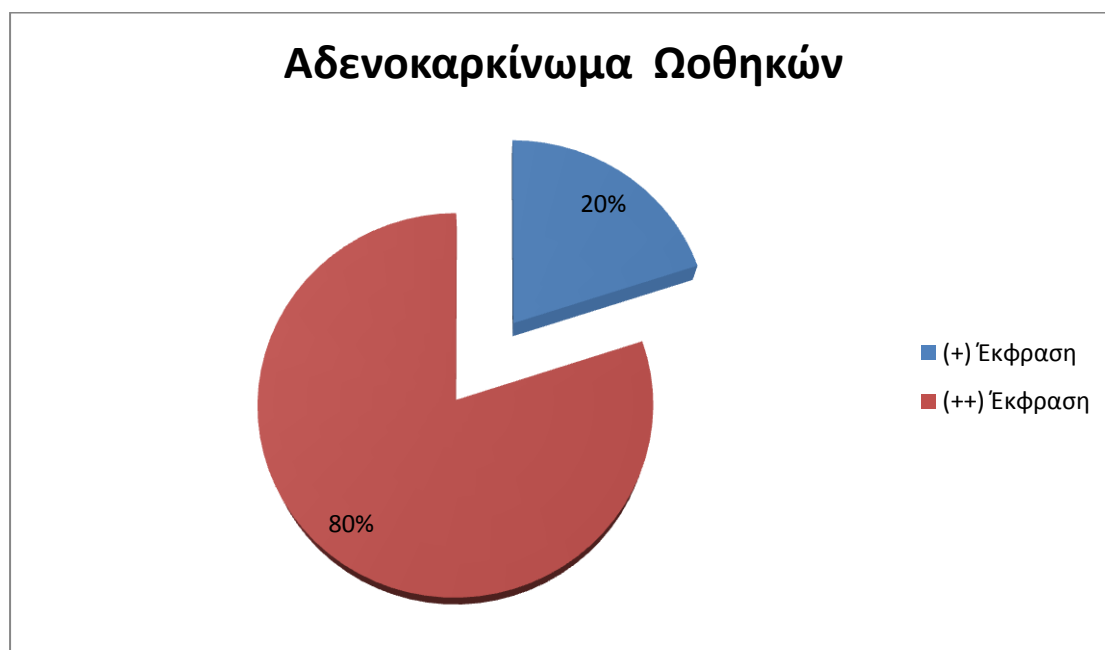
| <i>A/A</i> | <b>RCAS1</b>         |                           | <b>ER-α</b>               |
|------------|----------------------|---------------------------|---------------------------|
|            | <i>Κυτταρόπλασμα</i> | <i>Κυτταρική Μembrάνη</i> | <i>Κυτταρική Μembrάνη</i> |
| 1          | +                    | -                         | -                         |
| 2          | -                    | -                         | -                         |
| 3          | ++                   | +                         | +                         |
| 4          | -                    | -                         | -                         |
| 5          | +                    | -                         | -                         |
| 6          | -                    | -                         | -                         |
| 7          | -                    | -                         | -                         |
| 8          | +                    | -                         | +                         |
| 9          | -                    | -                         | -                         |
| 10         | -                    | -                         | -                         |
| 11         | +                    | -                         | +                         |
| 12         | -                    | -                         | -                         |
| 13         | +                    | +                         | -                         |
| 14         | -                    | -                         | -                         |
| 15         | -                    | -                         | -                         |
| 16         | +                    | -                         | -                         |
| 17         | -                    | -                         | -                         |
| 18         | ++                   | +                         | +                         |
| 19         | -                    | -                         | -                         |
| 20         | +                    | -                         | -                         |

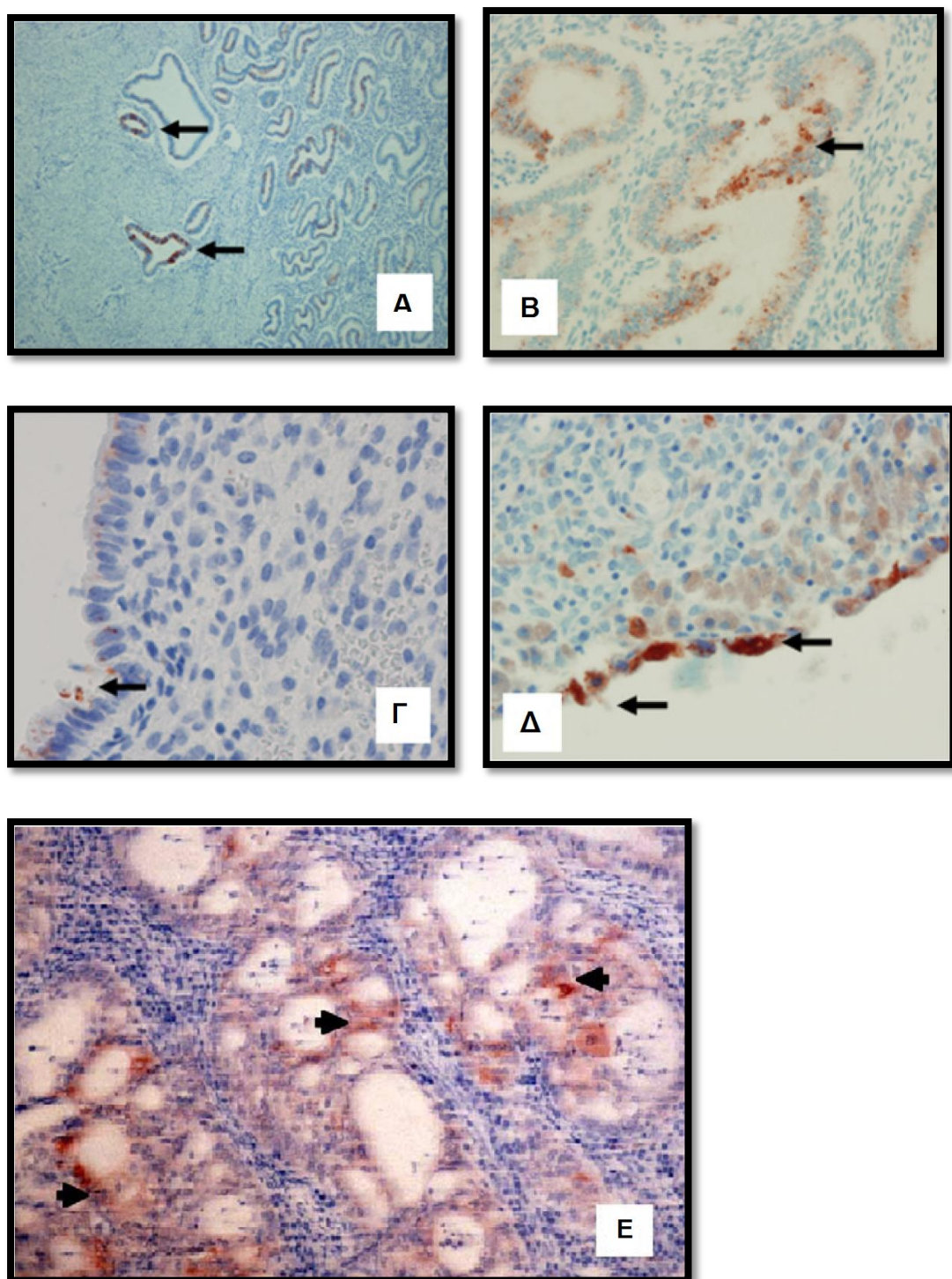


**Σχήμα 21.** Κατανομή της έκφρασης της πρωτεΐνης RCAS1 στα κύτταρα των ενδομητριοστικών κύστεων ωοθηκών.

**Πίνακας 7.** Η έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 στα κύτταρα ενδομητριοειδούς αδενοκαρκινώματος ωοθηκών.

| Α/Α | Σταδιοποίηση | Διαφοροποίηση | RCAS1         |                    | ER-α               |
|-----|--------------|---------------|---------------|--------------------|--------------------|
|     |              |               | Κυτταρόπλασμα | Κυτταρική Μembrάνη | Κυτταρική Μembrάνη |
| 1   | 1            | G2            | ++            | +                  | +                  |
| 2   | 1            | G1            | ++            | -                  | +                  |
| 3   | 1            | G1            | +             | -                  | +                  |
| 4   | 1            | G2            | ++            | +                  | +                  |
| 5   | 1            | G1            | ++            | +                  | +                  |
| 6   | 1            | G1            | ++            | -                  | +                  |
| 7   | 3            | G3            | ++            | -                  | +                  |
| 8   | 1            | G2            | ++            | +                  | +                  |
| 9   | 1            | G1            | ++            | -                  | +                  |
| 10  | 1            | G1            | +             | +                  | +                  |

**Σχήμα 22.** Κατανομή της έκφρασης της πρωτεΐνης RCAS1 στα κύτταρα του ενδομητριοειδούς αδενοκαρκινώματος των ωοθηκών.



**Εικόνα 9.** Έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 σε: φυσιολογικό ενδομήτριο – εκκριτικής φάσης (Α,Β), ενδομητρίωση ωοθηκών (Γ,Δ) και αδενοκαρκίνωμα ωοθηκών (Ε).

### 3. Συζήτηση

Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας διπλωματικής εργασίας, το φυσιολογικό ενδομήτριο κατά την διάρκεια της εκκριτικής φάσης του καταμήνιου κύκλου, χαρακτηρίζεται από διπλάσια έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1, συγκριτικά με την έκφραση κατά την παραγωγική του φάση. Η ενδομητρίωση των ωοθηκών χαρακτηρίζεται από σημαντικά χαμηλότερη έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1, συγκριτικά με την έκφραση στο φυσιολογικό ενδομήτριο κατά την εκκριτική φάση του καταμήνιου κύκλου, ενώ υπερέχει συγκρινόμενη με την έκφραση της πρωτεΐνης κατά την παραγωγική φάση του κύκλου. Τέλος, το ενδομητριοειδές αδενοκαρκίνωμα των ωοθηκών, χαρακτηρίζεται από την υψηλότερη έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1, συγκρινόμενη τόσο με την έκφραση της πρωτεΐνης στο φυσιολογικό ενδομήτριο κατά την εκκριτική φάση του κύκλου, όσο και με την έκφραση στα δείγματα ενδομητρίωσης των ωοθηκών.

#### 3.1. RCAS1 και Φυσιολογικό Ενδομήτριο

Οι χαρακτηριστικές μεταβολές που συμβαίνουν στο μικροπεριβάλλον του ενδομητρίου κατά τη διαδικασία της φθαρτοποίησής του, η οποία λαμβάνει χώρα στη διάρκεια της εκκριτικής φάσης του καταμήνιου κύκλου, φαίνεται ότι διευκολύνουν την ανάπτυξη της παθολογίας που σχετίζεται με την ενδομητρίωση ή τον καρκίνο <sup>[237]</sup>. Κατά τη διάρκεια της εκκριτικής φάσης του κύκλου, τα φυσιολογικά κύτταρα του ενδομητρίου χαρακτηρίζονται από την ικανότητά τους, να ελέγχουν την κυτταροτοξική επίδραση των ενεργοποιημένων επιχώριων λεμφοκυττάρων (*T και B λεμφοκυττάρων και κυττάρων φυσικών φονέων NK*) και να προστατεύονται έναντι της αποπτωτικής τους δράσης. Την συνύπαρξη αυτή, μεταξύ των ενεργοποιημένων ανοσοκυττάρων και των κυττάρων του ενδομητρίου κατά την διάρκεια της εκκριτικής φάσης του κύκλου, εξυπηρετεί η έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 από τα κύτταρα του ενδομητρίου <sup>[238]</sup>. Η ικανότητα των κυττάρων του ενδομητρίου να ελέγχουν την κυτταροτοξική επίδραση των κυττάρων του ανοσοποιητικού, καθιστά δυνατή και τη συνύπαρξη των κυττάρων του ενδομητρίου με τα κύτταρα της τροφοβλάστης, όταν αργότερα υποδεχθούν το γονιμοποιημένο ωάριο. Ειδικότερα, φαίνεται ότι, η δομή του ενδομητρίου, δηλαδή, η παρουσία των κυττάρων του λεμφικού ιστού, παρέχει προστασία στο ενδομήτριο από την καταστροφική ανάπτυξη της τροφοβλάστης <sup>[237]</sup>.

Η πρωτεΐνη RCAS1 είναι υπεύθυνη για την καταστολή της κυτταροτοξικής δραστηριότητας των κυττάρων του ανοσοποιητικού <sup>[183]</sup>. Η έκφραση της πρωτεΐνης στα κύτταρα του φυσιολογικού ενδομητρίου κατά την διάρκεια της εκκριτικής φάσης του κύκλου, φαίνεται να είναι σημαντικά μεγαλύτερη από την έκφρασή της κατά την διάρκεια της παραγωγικής φάσης <sup>[208]</sup>. Ειδικότερα, η έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 στο φυσιολογικό ενδομήτριο, αυξάνεται στο τέλος της παραγωγικής φάσης του κύκλου και μειώνεται κατά την έναρξη της εκκριτικής φάσης. Κατόπιν, αυξάνεται και πάλι κατά το μέσο της εκκριτικής φάσης, όπου και παραμένει αυξημένη μέχρι και το

τέλος της. Η σημαντικά υψηλότερη έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 στο φυσιολογικό ενδομήτριο κατά την εκκριτική φάση του καταμήνιου κύκλου, συμβαδίζει με τη μεγαλύτερη διήθηση του ενδομητρίου από κυτταροτοξικά κύτταρα, τα οποία στην φάση αυτή, βρίσκονται σε αυξημένη δραστηριότητα <sup>[237]</sup>. Συνεπώς, η έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 στο φυσιολογικό ενδομήτριο, είναι πιθανό να σχετίζεται με την καταστολή της δράσης των κυττάρων φυσικών φονέων (NK) και της εξ αυτών μεσολαβούμενης κυτταρόλυσης <sup>[183]</sup>.

### 3.2. RCAS1 και Ενδομητρίωση

Η ανοχή που παρουσιάζει το ενδομήτριο στην απόπτωση, φαίνεται ότι παίζει καθοριστικό ρόλο στην έκτοπη επιβίωση των κυττάρων του <sup>[208]</sup>. Ο φυσιολογικός καταμήνιος κύκλος, χαρακτηρίζεται από μεταβολές του επιπέδου της απόπτωσης των κυττάρων του ενδομητρίου, με βάση τις ορμονικές μεταβολές του κύκλου. Καμία όμως μεταβολή στην απόπτωση δεν παρατηρείται στα κύτταρα του έκτοπου ενδομητρίου, κατά την διάρκεια των ορμονικών μεταβολών του κύκλου <sup>[239]</sup>. Με τη διαπίστωση αυτή συμβαδίζει και το εύρημα που αφορά την έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 στο έκτοπο ενδομήτριο, η οποία δεν φαίνεται να υπόκειται σε μεταβολές που σχετίζονται με την φάση του καταμήνιου κύκλου, όπως συμβαίνει με την έκφραση της πρωτεΐνης στο φυσιολογικό ενδομήτριο <sup>[237]</sup>.

Η ενδομητρίωση συνοδεύεται από μειωμένη ανοσολογική δραστηριότητα και το κλινικό στάδιο της ενδομητρίωσης φαίνεται να σχετίζεται με τον βαθμό της ανοσοανεπάρκειας <sup>[240-242]</sup>. Ο μηχανισμός της ανοσοανεπάρκειας στην ενδομητρίωση, δεν έχει ακόμη εξηγηθεί επαρκώς. Το 1994 οι Dmowski και συνεργάτες, πρότειναν τη θεωρία της «ανοσοανεπάρκειας» προκειμένου να δικαιολογήσουν την παθογένεση της ενδομητρίωσης <sup>[243]</sup>. Η υπόθεση αυτή παραμένει αναπόδεικτη, όπως μένει αναπάντητο και το ερώτημα, αν, η μείωση της ανοσολογικής αντίδρασης που συνοδεύει την ανάπτυξη της ενδομητρίωσης, αποτελεί τον πρωταρχικό μηχανισμό, ή αναπτύσσεται κατόπιν δευτεροπαθώς. Οι Lebonic και συνεργάτες κατέδειξαν ότι, ενώ η παλίνδρομη εμμηνορρυσία εμφανίζεται σχεδόν στο 90% των γυναικών, μόνο στο 15-20% αυτών, τα κύτταρα του ενδομητρίου που διασπείρονται στην περιτοναϊκή κοιλότητα θα επιβιώσουν στις νέες έκτοπες θέσεις τους, αναπτύσσοντας ενδομητρίωση <sup>[43]</sup>. Το κρίσιμο γεγονός για την επιβίωση των κυττάρων του ενδομητρίου στις έκτοπες θέσεις, φαίνεται να είναι, η ισχυρή καταστολή της ανοσολογικής κυτταροτοξικής δραστηριότητας, τη στιγμή της διασποράς των κυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα, κατά την διάρκεια της παλίνδρομης εμμηνορρυσίας. Μεταξύ των άλλων, τα κύτταρα φυσικοί φονείς (NK) αποδείχθηκε ότι, είχαν περιορισμένη κυτταρολυτική δραστηριότητα στις ενδομητριοσικές εστίες <sup>[240]</sup>.

Η έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 στο έκτοπο ενδομήτριο, μας επιτρέπει να υποθέσουμε ότι, η θεωρία της «παλίνδρομης εμμηνορρυσίας» σε συνδυασμό με την απαντώμενη ανοσοανεπάρκεια, μπορούν να ερμηνεύσουν τις μοριακές μεταβολές που

διευκολύνουν την ανάπτυξη της ενδομητρίωσης. Η έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 στα ενδομητριοσικά κύτταρα των ωοθηκών, συμβαδίζει με την υπόθεση ότι, η καταστολή της κυτταροτοξικής ανοσοαντίδρασης εκ μέρους της πρωτεΐνης, αποτελεί μία δευτερογενή δράση της φυσιολογικής ικανότητας των κυττάρων του ενδομητρίου, να ρυθμίζουν την δραστηριότητα των κυττάρων του ανοσοποιητικού. Η μειωμένη έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 στα κύτταρα ενδομητρίωσης των ωοθηκών, συγκριτικά με την έκφραση της πρωτεΐνης στα κύτταρα του φυσιολογικού ενδομητρίου κατά την εκκριτική φάση του κύκλου, είναι πιθανό να οφείλεται, τόσο στο μειωμένο αριθμό των κυττάρων φυσικών φονέων (NK), όσο και στην περιορισμένη κυτταρολυτική τους ικανότητα, η οποία φαίνεται να σχετίζεται με τη μειωμένη αντιγονοπαρουσιαστική ικανότητα των μακροφάγων, τα οποία με την σειρά τους, φαίνεται να παίζουν ένα κρίσιμο ρόλο στην ανοσολογία της ενδομητρίωσης [214]. Η περαιτέρω ανάπτυξη της ενδομητρίωσης είναι πιθανό ότι καθίσταται εφικτή, από τη συνεχή και σταθερή, χωρίς να υπόκειται στις φυσιολογικές διακυμάνσεις του καταμήνιου κύκλου, καταστολή της κυτταροτοξικής δράσης των κυττάρων του ανοσοποιητικού, κατά την διάρκεια όλων των επόμενων κύκλων.

### 3.3. RCAS1 και Καρκίνος Ωοθηκών

Η καταστολή της κυτταροτοξικής δράσης των κυττάρων του ανοσοποιητικού, αποτελεί ένα βασικό μηχανισμό που επιτρέπει την ανάπτυξη του όγκου. Η καταστολή αυτή γίνεται αντιληπτή σε διάφορα καρκινικά κύτταρα, μέσω της έκφρασης πρωτεϊνών, στις οποίες περιλαμβάνεται και η πρωτεΐνη RCAS1 [216]. Παρότι η πρωτεΐνη RCAS1 δεν εκφράζεται στον φυσιολογικό ωοθηκικό ιστό, εκφράζεται έντονα στην επιφάνεια και το κυτταρόπλασμα των κυττάρων του αδενοκαρκινώματος των ωοθηκών [183]. Η υπερέκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 στα κύτταρα του ενδομητριοειδούς αδενοκαρκινώματος των ωοθηκών, είναι πιθανό να αντανακλά την καταστροφή των φυσιολογικών ρυθμιστικών μηχανισμών που λαμβάνει χώρα κατά την καρκινογένεση [237]. Η πρωτεΐνη RCAS1 αναγνωρίστηκε ως ένα από τα αντιγόνα που θα μπορούσαν να αποτελέσουν ένα χρήσιμο δείκτη της έγκαιρης διάγνωσης του καρκίνου των ωοθηκών, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου [220]. Στην διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται υψηλή έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 στον καρκίνο των ωοθηκών, και σημαντική συσχέτιση της έκφρασής της με την εξέλιξη, την διήθηση και την συνολική επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και του ενδομητρίου [197]. Σε μία μελέτη, η έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 ήταν ιδιαίτερα υψηλή σε 22 από 30 περιπτώσεις καρκίνου ωοθηκών σταδίου I, 26 από 29 περιπτώσεις τελικού σταδίου, αλλά μόνο σε μία από τις 20 περιπτώσεις φυσιολογικών ωοθηκών [244]. Με άλλα λόγια, η πρωτεΐνη RCAS1 παρουσιάζει υψηλή έκφραση στον καρκίνο των ωοθηκών, χωρίς ωστόσο να ανιχνεύεται ανοσοϊστοχημικά στις φυσιολογικές ωοθήκες [220].

Οι μηχανισμοί που ρυθμίζουν την παραγωγή της πρωτεΐνης RCAS1, δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί, αλλά πιθανολογείται ότι σχετίζονται με την πρωτεολυτική διαδικασία που χαρακτηρίζει το περιβάλλον του όγκου. Το εξωκυττάριο τμήμα διαφόρων

πρωτεϊνών της κυτταρικής μεμβράνης, μπορεί να διασπαστεί πρωτεολυτικά, γεγονός που οδηγεί στην απελευθέρωση των πρωτεϊνών <sup>[245]</sup>. Αυτή η πρωτεολυτική διαδικασία, αλλιώς ονομαζόμενη και εκτοπεριοχική απόπτωση, έχει αποδειχθεί ότι αφορά, αυξητικούς παράγοντες και τους υποδοχείς τους, μόρια κυτταρικής προσκόλλησης, πρωτεΐνες της εξωκυττάριας ουσίας και άλλες μεμβρανικές πρωτεΐνες, όπως η πρωτεΐνη RCAS1. Η εκτοπεριοχική απόπτωση αυτών των πρωτεϊνών επηρεάζει τις βιολογικές τους δράσεις, με αποτέλεσμα να αποτελεί μία σημαντική ρυθμιστική διαδικασία της λειτουργικότητας των μεμβρανικών πρωτεϊνών, στην οποία περιλαμβάνονται, η επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων, η διαφοροποίηση των κυττάρων και η συντήρηση των ιστών <sup>[246]</sup>.

Η ρύθμιση της έκφρασης της πρωτεΐνης RCAS1 φαίνεται να σχετίζεται και με τα επιθετικά χαρακτηριστικά του όγκου. Η προσθήκη πεπτιδικών αυξητικών παραγόντων και η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από τα μιτογόνα, έχουν σαν αποτέλεσμα την επαγωγή της εκτοπεριοχικής απόπτωσης <sup>[247]</sup>. Τα ενεργοποιημένα μιτογονικά σηματοδοτικά μονοπάτια, είναι πιθανό να σχετίζονται με την επιθετική συμπεριφορά που χαρακτηρίζει τον καρκίνο των ωοθηκών <sup>[248,249]</sup>. Στα καρκινικά κύτταρα με επιθετικό δυναμικό, η περίσσεια της πρωτεΐνης RCAS1 θα μπορούσε να παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην ταχεία ανανέωση της πρωτεΐνης, μέσω της εκτοπεριοχικής απόπτωσης. Επιπλέον, η πρωτεΐνη RCAS1 φαίνεται ότι συμβάλλει στην εξέλιξη του όγκου, όχι μόνο μέσω της επαγωγής της απόπτωσης των λεμφοκυττάρων, αλλά και μέσω της αναδιαμόρφωσης του συνδετικού ιστού του στρώματος του όγκου, με βάση νεότερα δεδομένα, σύμφωνα με τα οποία, ο υποθετικός υποδοχέας της εκφράζεται και στη μεμβράνη των ινοβλαστών <sup>[250]</sup>.

Η αγγειογένεση είναι μια περίπλοκη και πολλαπλώς ρυθμιζόμενη διαδικασία, η σημασία της οποίας είναι ζωτική για την ανάπτυξη, τόσο του όγκου, όσο και των μεταστάσεών του. Η πρωτεΐνη RCAS1 μπορεί να αυξήσει την αγγειογένεση μέσω πολύπλοκων μηχανισμών, όπως η επαγωγή του παράγοντα ανάπτυξης του αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF) <sup>[251]</sup>. Ο VEGF είναι ένας από τους αγγειογενετικούς παράγοντες που έχουν αναφερθεί στον καρκίνο των ωοθηκών, με σημαντική ρυθμιστική δράση στην ανάπτυξη, τόσο του όγκου, όσο και της περιτοναϊκής διασποράς <sup>[252]</sup>.

Μέχρι σήμερα είναι γνωστό ότι, η πρωτεΐνη RCAS1 επάγει την απόπτωση των κυττάρων που φέρουν τον υποθετικό υποδοχέα της, συμπεριλαμβανομένων των περιφερικών λεμφοκυττάρων, *in vivo* και *in vitro* <sup>[192]</sup>. Επιπλέον γνωρίζουμε ότι, η απουσία ενδο-ογκικών T λεμφοκυττάρων, σχετίζεται με σημαντικά χειρότερη επιβίωση στον καρκίνο των ωοθηκών <sup>[263]</sup>. Κατά συνέπεια, η έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 στα καρκινικά ωοθηκικά κύτταρα, μπορεί να συμβάλλει στην εξέλιξη του όγκου, ενώ σχετίζεται και με την φτωχή κλινική έκβαση της νόσου <sup>[197]</sup>.

Η ικανότητα του ενδομητρίου να ρυθμίζει την κυτταροτοξική δράση των κυττάρων του ανοσοποιητικού, μέσω της έκφρασης πρωτεϊνών όπως της πρωτεΐνης RCAS1 και ο υψηλός βαθμός προστασίας του στις βλάβες του DNA, με την συνακόλουθη μεταβολή του αριθμού και της ενεργοποίησης των κυττάρων του ανοσοποιητικού,

που παρατηρείται στο φυσιολογικό ενδομήτριο κατά την διάρκεια του καταμήνιου κύκλου, φαίνεται ότι αποτελούν ουσιαστικούς παράγοντες της παθολογίας που σχετίζεται με την ανάπτυξη της ενδομητρίωσης και του ενδομητριοειδούς καρκίνου. Η κλινική σημασία της πρωτεΐνης RCAS1 επιβεβαιώνεται συνεχώς, μέσα από τα αποτελέσματα μελετών, που διερευνούν τον ρόλο της πρωτεΐνης σε μια σειρά παθολογικών καταστάσεων, κυρίως νεοπλασματικής φύσης. Η αποσαφήνιση των μοριακών μηχανισμών που σχετίζονται με την λειτουργικότητα της πρωτεΐνης RCAS1, θα προσφέρει τη δυνατότητα, όχι μόνο της έγκαιρης διάγνωσης απειλητικών για την ζωή των ασθενών οντοτήτων, όπως είναι ο καρκίνος των ωοθηκών, αλλά και της ανάπτυξης νέων θεραπειών που θα στοχεύουν στην ίδια την πρωτεΐνη.

#### 4. Συμπεράσματα

Η παρούσα διπλωματική εργασία, διερεύνησε την έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 στα κύτταρα του φυσιολογικού ενδομητρίου – παραγωγικής και εκκριτικής φάσης του καταμήνιου κύκλου – στα κύτταρα της ενδομητρίωσης των ωοθηκών, καθώς και στα κύτταρα του ενδομητριοειδούς αδενοκαρκινώματος των ωοθηκών. Τα ευρήματα της μελέτης βρίσκονται σε συμφωνία με τα ευρήματα άλλων διεθνών μελετών, επιβεβαιώνοντας και από τη μεριά μας, την κλινική σπουδαιότητα της έκφρασης της πρωτεΐνης RCAS1 σε μία ποικιλία νοσημάτων και καταστάσεων. Λαμβάνοντας υπόψη τον ιδιαίτερο ρόλο της πρωτεΐνης στην λειτουργικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος, θα μπορούσαμε καταληκτικά να τονίσουμε τα εξής:

- Η υψηλή έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 στα φυσιολογικά κύτταρα του ενδομητρίου κατά την διάρκεια της εκκριτικής φάσης του καταμήνιου κύκλου, είναι πιθανό να οφείλεται στην διήθηση του ενδομητρίου από μεγαλύτερο αριθμό κυτταροτοξικών ανοσολογικών κυττάρων, τα οποία, στην φάση αυτή, βρίσκονται σε αυξημένη δραστηριότητα. Η ανάγκη των κυττάρων του ενδομητρίου να ελέγξουν την κυτταροτοξική επίδραση των ενεργοποιημένων επιχώριων λεμφοκυττάρων και να προστατευθούν έναντι της αποπτωτικής τους δράσης, σε μια περίοδο κατά την οποία λαμβάνουν χώρα οι χαρακτηριστικές μεταβολές της φθαρτοποίησης στο μικροπεριβάλλον του ενδομητρίου, στα πλαίσια της προετοιμασίας της εμφύτευσης, εξυπηρετείται από την έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 και των ανοσοκατασταλτικών της ιδιοτήτων.
- Η έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 στα κύτταρα του έκτοπου ενδομητρίου, υποστηρίζει την θεωρία της «ανοσοανεπάρκειας» σύμφωνα με την οποία, η ενδομητρίωση συνοδεύεται από μειωμένη ανοσολογική δραστηριότητα, επιτρέποντας την επιβίωση των διασπειρόμενων ενδομητρικών κυττάρων, στις νέες, έκτοπες θέσεις τους, εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας. Η θεωρία αυτή, υπογραμμίζει τον κρίσιμο ρόλο της ανοσοανεπάρκειας στην παθογένεση της ενδομητρίωσης, παρόλο που παραμένει ακόμη ασαφής, η πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής της δράση.

- Η υπερέκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 στα κύτταρα του ενδομητριοειδούς αδενοκαρκινώματος των ωοθηκών, είναι πιθανό να αντανακλά την καταστροφή των φυσιολογικών ρυθμιστικών μηχανισμών που λαμβάνει χώρα κατά την καρκινογένεση, με ιδιαίτερη έμφαση στην καταστολή της κυτταροτοξικής δράσης των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Με αυτόν τον τρόπο, η πρωτεΐνη RCAS1 φαίνεται να συμβάλλει στην εξέλιξη της νόσου και στην φτωχή κλινική της έκβαση, ενώ ταυτόχρονα προβάλλει ως ένας νέος θεραπευτικός στόχος, που θα αποσκοπεί στην αναστολή των μηχανισμών ογκογένεσης, στους οποίους φαίνεται να παίζει έναν κεντρικό ρόλο.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Ulukus M, Cakmak H, Arici A. The role of endometrium in endometriosis. *J Soc Gynecol Investig*, 2006 Oct;13(7):467-76.
2. Arey LB. The genital system. In: *Developmental Anatomy*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1974:315.
3. Klentzeris LD. The role of endometrium in implantation. *Hum Reprod*, 1997 Nov;12(11 Suppl):170-5.
4. de Ziegler D, Bouchard P. Understanding endometrial physiology and menstrual disorders in the 1990s. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 1993 Jun;5(3):378-88.
5. Tsaneva-Atanasova K, Mina P, Caunt CJ, Armstrong SP, McArdle CA. Decoding GnRH neurohormone pulse frequency by convergent signalling modules. *J R Soc Interface*, 2012 Jan 7;9(66):170-82.
6. Zhu X, Gleiberman AS, Rosenfeld MG. Molecular physiology of pituitary development: signaling and transcriptional networks. *Physiol Rev*, 2007 Jul;87(3):933-63.
7. Fiddes JC, Talmadge K. Structure, expression and evolution of the genes for human glycoprotein hormones. *Recent Prog Horm Res*, 1984;40:43-78.
8. Mihm M, Gangooly S, Muttukrishna S. The normal menstrual cycle in women. *Anim Reprod Sci*, 2011 Apr;124(3-4):229-36.
9. Mitchell SC, Smith RL, Waring RH. The menstrual cycle and drug metabolism. *Curr Drug Metab*, 2009 Jun;10(5):499-507.
10. Vollman RF. The menstrual cycle. In: Friedman E, ed. *Major Problems in Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1997:1-193.
11. Noyes RW, Hertig AW, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril*, 1950;1:3-25.
12. Son WY, Das M, Shalom-Paz E, Holzer H. Mechanisms of follicle selection and development. *Minerva Ginecol*, 2011 Apr;63(2):89-102.
13. Bourgain C. Endometrial biopsy in the evaluation of endometrial receptivity. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2004 Feb;33(1 Pt 2):S13-7.
14. Schwarz BE. The production and biologic effects of uterine prostaglandins. *Semin Reprod Endocrinol*, 1983;1:189.
15. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012 Sep;98(3):511-9.
16. Dupas C, Christin-Maitre S. What is new about endometriosis? *Ann Endocrinol*. 2008 Sep;69 Suppl 1:S53-6.
17. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the pelvic cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1927;14:422-69.
18. Falcone T, Lebovic DI. Clinical management of endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2011 Sep;118(3):691-705.

19. Larosa M, Facchini F, Pozzoli G, Leone M, Grande M, Monica B. Endometriosis: aetiopathogenetic basis. *Urologia*. 2010 Oct-Dec;77 Suppl 17:1-11.
20. Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS; SOGC. Endometriosis: diagnosis and management. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010 Jul;32(7 Suppl 2):S1-32.
21. Liu DTY, Hitchcock A. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. *Br J Obstet Gynaecol*. 1986;93:859-62.
22. Koninckx PR, De Moor P, Brosens IA. Diagnosis of the luteinized unruptured follicle syndrome by steroid hormone assays on peritoneal fluid. *Br J Obstet Gynaecol*. 1980 Nov;87(11):929-34.
23. Kruitwagen RF, Poels LG, Willemsen WN, de Ronde IJ, Jap PH, Rolland R. Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase. *Fertil Steril*. 1991 Feb;55(2):297-303.
24. Blumenkrantz MJ, Gallagher N, Bashore RA, Tenckhoff H. Retrograde menstruation in women undergoing chronic peritoneal dialysis. *Obstet Gynecol*. 1981 May;57(5):667-70.
25. Jia SZ, Leng JH, Shi JH, Sun PR, Lang JH. Health-related quality of life in women with endometriosis: a systematic review. *J Ovarian Res*. 2012 Oct 18;5(1):29.
26. Story L, Kennedy S. Animal studies in endometriosis: a review. *ILAR J*. 2004;45(2):132-8.
27. D'Hooghe TM, Bambra CS, Raeymaekers BM, De Jonge I, Lauweryns JM, Koninckx PR. Intrapelvic injection of menstrual endometrium causes endometriosis in baboons (*Papio cynocephalus* and *Papio anubis*). *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Jul;173(1):125-34.
28. TeLinde RW, Scott RB. Experimental endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1950;60:1147-73.
29. Lessey BA. Assessment of endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2011 Sep;96(3):522-9.
30. Holoch KJ, Lessey BA. Endometriosis and infertility. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Jun;53(2):429-38.
31. D'Hooghe TM, Bambra CS, Suleman MA, Dunselman GA, Evers HL, Koninckx PR. Development of a model of retrograde menstruation in baboons (*Papio anubis*). *Fertil Steril*. 1994 Sep;62(3):635-8.
32. Fjerbaek A, Knudsen UB. Endometriosis, dysmenorrhea and diet. What is the evidence? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007 Jun;132(2):140-7.
33. Ueki M. Histologic study of endometriosis and examination of lymphatic drainage in and from the uterus. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Jul;165(1):201-9.
34. Schindler AE. Pathophysiology, diagnosis and treatment of endometriosis. *Minerva Ginecol*. 2004 Oct;56(5):419-35.
35. Levander G, Normann P. The pathogenesis of endometriosis; an experimental study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1955;34(4):366-98.

36. Merrill JA. Endometrial induction of endometriosis across Millipore filters. *Am J Obstet Gynecol*. 1966 Mar 15;94(6):780-90.
37. Rotman C, Fischel L, Cortez G, Greiss H, Rana N, Rinehart J, Coulam CB. A Search to Identify Genetic Risk Factors for Endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2012 Nov 20. doi: 10.1111/aji.12034.
38. Nouri K, Ott J, Krupitz B, Huber JC, Wenzl R. Family incidence of endometriosis in first-, second-, and third-degree relatives: case-control study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010 Jul 11;8:85.
39. Nielsen NM, Jørgensen KT, Pedersen BV, Rostgaard K, Frisch M. The co-occurrence of endometriosis with multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus and Sjogren syndrome. *Hum Reprod*. 2011 Jun;26(6):1555-9.
40. Sundqvist J, Falconer H, Seddighzadeh M, Vodolazkaia A, Fassbender A, Kyama C, Bokor A, Stephansson O, Padyukov L, Gemzell-Danielsson K, D'Hooghe TM. Endometriosis and autoimmune disease: association of susceptibility to moderate/severe endometriosis with CCL21 and HLA-DRB1. *Fertil Steril*. 2011 Jan;95(1):437-40.
41. Ishii K, Takakuwa K, Kashima K, Tamura M, Tanaka K. Associations between patients with endometriosis and HLA class II; the analysis of HLA-DQB1 and HLA-DPB1 genotypes. *Hum Reprod*. 2003 May;18(5):985-9.
42. Kitawaki J, Obayashi H, Kado N, Ishihara H, Koshiba H, Maruya E, Saji H, Ohta M, Hasegawa G, Nakamura N, Yoshikawa T, Honjo H. Association of HLA class I and class II alleles with susceptibility to endometriosis. *Hum Immunol*. 2002 Nov;63(11):1033-8.
43. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2001 Jan;75(1):1-10.
44. Ulukus M, Arici A. Immunology of endometriosis. *Minerva Ginecol*. 2005 Jun;57(3):237-48.
45. Meisel M, Straube W. Immunologic aspects of endometriosis. *Zentralbl Gynakol*. 1992;114(5):224-8.
46. Sikora J, Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z. Role of natural killer cell activity in the pathogenesis of endometriosis. *Curr Med Chem*. 2011;18(2):200-8.
47. Osuga Y, Koga K, Hirota Y, Hirata T, Yoshino O, Taketani Y. Lymphocytes in endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2011 Jan;65(1):1-10.
48. Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril*. 1991 Jul;56(1):45-51.
49. Maeda N, Izumiya C, Taniguchi K, Matsushima S, Fukaya T. Role of NK cells and HLA-G in endometriosis. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2012 Jun 1;4:1568-81.
50. Kitawaki J, Xu B, Ishihara H, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, Mizuno S, Ohta M, Obayashi H, Honjo H. Association of killer cell immunoglobulin-like

- receptor genotypes with susceptibility to endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2007 Dec;58(6):481-6.
51. Ota H, Rong H, Igarashi S, Tanaka T. Suppression of natural killer cell activity by splenocyte transplantation in a rat model of endometriosis. *Hum Reprod*. 2002 Jun;17(6):1453-8.
  52. Dias JA Jr, Podgaec S, de Oliveira RM, Carnevale Marin ML, Baracat EC, Abrão MS. Patients with endometriosis of the rectosigmoid have a higher percentage of natural killer cells in peripheral blood. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012 May-Jun;19(3):317-24.
  53. Cakmak H, Guzeloglu-Kayisli O, Kayisli UA, Arici A. Immune-endocrine interactions in endometriosis. *Front Biosci* (Elite Ed). 2009 Jun 1;1:429-43.
  54. Berkkanoglu M, Arici A. Immunology and endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2003 Jul;50(1):48-59.
  55. Siristatidis C, Nissotakis C, Chrelas C, Iacovidou H, Salamalekis E. Immunological factors and their role in the genesis and development of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2006 Apr;32(2):162-70.
  56. Na YJ, Jin JO, Lee MS, Song MG, Lee KS, Kwak JY. Peritoneal fluid from endometriosis patients switches differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages. *J Reprod Immunol*. 2008 Jan;77(1):63-74.
  57. Na YJ, Yang SH, Baek DW, Lee DH, Kim KH, Choi YM, Oh ST, Hong YS, Kwak JY, Lee KS. Effects of peritoneal fluid from endometriosis patients on the release of vascular endothelial growth factor by neutrophils and monocytes. *Hum Reprod*. 2006 Jul;21(7):1846-55.
  58. Tao Y, Zhang Q, Huang W, Zhu H, Zhang D, Luo W. The peritoneal leptin, MCP-1 and TNF- $\alpha$  in the pathogenesis of endometriosis-associated infertility. *Am J Reprod Immunol*. 2011 Apr;65(4):403-6.
  59. Kim YA, Kim JY, Kim MR, Hwang KJ, Chang DY, Jeon MK. Tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced cyclooxygenase-2 overexpression in eutopic endometrium of women with endometriosis by stromal cell culture through nuclear factor-kappaB activation. *J Reprod Med*. 2009 Oct;54(10):625-30.
  60. Cao WG, Morin M, Sengers V, Metz C, Roger T, Maheux R, Akoum A. Tumour necrosis factor- $\alpha$  up-regulates macrophage migration inhibitory factor expression in endometrial stromal cells via the nuclear transcription factor NF-kappaB. *Hum Reprod*. 2006 Feb;21(2):421-8.
  61. Olive DL, Montoya I, Riehl RM, Schenken RS. Macrophage-conditioned media enhance endometrial stromal cell proliferation in vitro. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Apr;164(4):953-8.
  62. Hong M, Zhu Q. Macrophages are activated by 17 $\beta$ -estradiol: possible permissive role in endometriosis. *Exp Toxicol Pathol*. 2004 Mar;55(5):385-91.
  63. Seli E, Arici A. Endometriosis: interaction of immune and endocrine systems. *Semin Reprod Med*. 2003 May;21(2):135-44.
  64. Ricci AG, Olivares CN, Bilotas MA, Meresman GF, Barañao RI. Effect of vascular endothelial growth factor inhibition on endometrial implant

- development in a murine model of endometriosis. *Reprod Sci*. 2011 Jul;18(7):614-22.
65. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, Ishimaru T, Masuzaki H. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Hum Reprod*. 2010 Mar;25(3):642-53.
  66. Wenger JM, Zormpa M, Dällenbach P, Weber L. Endometriosis: an essential differential diagnosis of chronic pelvic pain. *Rev Med Suisse*. 2012 Oct 24;8(359):1998, 2000-2.
  67. Moen MH, Stokstad T. A long-term follow-up study of women with asymptomatic endometriosis diagnosed incidentally at sterilization. *Fertil Steril*. 2002 Oct;78(4):773-6.
  68. Cheewadhanaraks S. Effect of tubal ligation on pelvic endometriosis externa in multiparous women with chronic pelvic pain. *J Med Assoc Thai*. 2004 Jul;87(7):735-9.
  69. Abbas S, Ihle P, Köster I, Schubert I. Prevalence and incidence of diagnosed endometriosis and risk of endometriosis in patients with endometriosis-related symptoms: findings from a statutory health insurance-based cohort in Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012 Jan;160(1):79-83.
  70. Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril*. 2009 Jul;92(1):68-74. Epub 2008 Aug 5.
  71. Parazzini F, Cipriani S, Bianchi S, Gotsch F, Zanconato G, Fedele L. Risk factors for deep endometriosis: a comparison with pelvic and ovarian endometriosis. *Fertil Steril*. 2008 Jul;90(1):174-9.
  72. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and Infertility: A Review of the Pathogenesis and Treatment of Endometriosis-associated Infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012 Dec;39(4):535-49.
  73. Dessole M, Melis GB, Angioni S. Endometriosis in adolescence. *Obstet Gynecol Int*. 2012;2012:869191.
  74. Santos TM, Pereira AM, Lopes RG, Depes Dde B. Lag time between onset of symptoms and diagnosis of endometriosis. *Einstein (Sao Paulo)*. 2012 Jan-Mar;10(1):39-43.
  75. Hidaka T, Nakashima A, Hashimoto Y, Saito S. Effects of laparoscopic radical surgery for deep endometriosis on endometriosis-related pelvic pain. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2012 Sep;21(5):355-61.
  76. Halis G, Mechsner S, Ebert AD. The diagnosis and treatment of deep infiltrating endometriosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2010 Jun;107(25):446-55;
  77. Chapron C, Chopin N, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Vacher-Lavenu MC, Vieira M, Hasan W, Bricou A. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. *Hum Reprod*. 2006 Jul;21(7):1839-45.

78. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update*. 2005 Nov-Dec;11(6):595-606.
79. Adamson GD. Endometriosis classification: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011 Aug;23(4):213-20.
80. De Ziegler D, Streuli MI, Borghese B, Bajouh O, Abrao M, Chapron C. Infertility and endometriosis: a need for global management that optimizes the indications for surgery and ART. *Minerva Ginecol*. 2011 Aug;63(4):365-73.
81. Fazleabas AT. A baboon model for inducing endometriosis. *Methods Mol Med*. 2006;121:95-9.
82. Senapati S, Barnhart K. Managing endometriosis-associated infertility. *Clin Obstet Gynecol*. 2011 Dec;54(4):720-6.
83. Olive DL, Lindheim SR, Pritts EA. Endometriosis and infertility: what do we do for each stage? *Curr Womens Health Rep*. 2003 Oct;3(5):389-94.
84. Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Apr;1127:92-100.
85. Carvalho LF, Below A, Abrão MS, Agarwal A. Minimal and mild endometriosis negatively impact on pregnancy outcome. *Rev Assoc Med Bras*. 2012 Oct;58(5):607-14.
86. Härkki P, Tiitinen A, Ylikorkala O. Endometriosis and assisted reproduction techniques. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Sep;1205:207-13.
87. Rossmanith WG. Minimal endometriosis: a therapeutic dilemma? *Gynecol Endocrinol*. 2009 Nov;25(11):762-4.
88. Braundmeier AG, Fazleabas AT. The non-human primate model of endometriosis: research and implications for fecundity. *Mol Hum Reprod*. 2009 Oct;15(10):577-86.
89. Kyama CM, Overbergh L, Mihalyi A, Cuneo S, Chai D, Debrock S, Mwenda JM, Mathieu C, Nugent NP, D'Hooghe TM. Effect of recombinant human TNF-binding protein-1 and GnRH antagonist on mRNA expression of inflammatory cytokines and adhesion and growth factors in endometrium and endometriosis tissues in baboons. *Fertil Steril*. 2008 May;89(5 Suppl):1306-13.
90. Matalliotakis I, Cakmak H, Dermitzaki D, Zervoudis S, Goumenou A, Fragouli Y. Increased rate of endometriosis and spontaneous abortion in an in vitro fertilization program: no correlation with epidemiological factors. *Gynecol Endocrinol*. 2008 Apr;24(4):194-8.
91. Matorras R, Rodríguez F, Gutierrez de Terán G, Pijoan JI, Ramón O, Rodríguez-Escudero FJ. Endometriosis and spontaneous abortion rate: a cohort study in infertile women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998 Mar;77(1):101-5.
92. Metzger DA, Olive DL, Stohs GF, Franklin RR. Association of endometriosis and spontaneous abortion: effect of control group selection. *Fertil Steril*. 1986 Jan;45(1):18-22.

93. Vercammen EE, D'Hooghe TM. Endometriosis and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2000;18(4):363-8.
94. Burns WN, Schenken RS. Pathophysiology of endometriosis-associated infertility. *Clin Obstet Gynecol.* 1999 Sep;42(3):586-610.
95. Collazo MS, Porrata-Doria T, Flores I, Acevedo SF. Apolipoprotein E polymorphisms and spontaneous pregnancy loss in patients with endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2012 Jul;18(7):372-7.
96. Flannery MT, Messina JL, Bowman K. Umbilical Endometriosis. *Am J Med Sci.* 2012 Aug 7.
97. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril.* 2012 Sep;98(3):564-71.
98. Bast RC Jr, Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, Berkowitz RS, Leavitt T, Griffiths CT, Parker L, Zurawski VR Jr, Knapp RC. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1983 Oct 13;309(15):883-7.
99. Szubert M, Suzin J, Wierzbowski T, Kowalczyk-Amico K. CA-125 concentration in serum and peritoneal fluid in patients with endometriosis - preliminary results. *Arch Med Sci.* 2012 Jul 4;8(3):504-8.
100. Patrelli TS, Berretta R, Gizzo S, Pezzuto A, Franchi L, Lukanovic A, Nardelli GB, Modena AB. CA 125 serum values in surgically treated endometriosis patients and its relationships with anatomic sites of endometriosis and pregnancy rate. *Fertil Steril.* 2011 Jan;95(1):393-6.
101. Kurdoglu Z, Gursoy R, Kurdoglu M, Erdem M, Erdem O, Erdem A. Comparison of the clinical value of CA 19-9 versus CA 125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2009 Nov;92(5):1761-3.
102. Mohamed ML, El Behery MM, Mansour SA. Comparative study between VEGF-A and CA-125 in diagnosis and follow-up of advanced endometriosis after conservative laparoscopic surgery. *Arch Gynecol Obstet.* 2013 Jan;287(1):77-82.
103. Ramos IM, Podgaec S, Abrão MS, Oliveira Rd, Baracat EC. Evaluation of CA-125 and soluble CD-23 in patients with pelvic endometriosis: a case-control study. *Rev Assoc Med Bras.* 2012 Jan-Feb;58(1):26-32.
104. Kadija S, Stefanovic A, Jeremic K, Radojevic MM, Nikolic L, Markovic I, Atanackovic J. The utility of human epididymal protein 4, cancer antigen 125, and risk for malignancy algorithm in ovarian cancer and endometriosis. *Int J Gynecol Cancer.* 2012 Feb;22(2):238-44.
105. Bordin L, Fiore C, Donà G, Andrisani A, Ambrosini G, Faggian D, Plebani M, Clari G, Armanini D. Evaluation of erythrocyte band 3 phosphotyrosine level, glutathione content, CA-125, and human epididymal secretory protein E4 as combined parameters in endometriosis. *Fertil Steril.* 2010 Oct;94(5):1616-21.
106. Check JH. CA-125 as a biomarker for malignant transformation of endometriosis. *Fertil Steril.* 2009 May;91(5):e35.

107. Canda MT, Demir N, Sezer O, Doganay L. Successful treatment of advanced endometriosis with extremely high CA 125 and moderately elevated CA 15-3 levels. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2008;35(3):231-2.
108. O'Shaughnessy A, Check JH, Nowroozi K, Lurie D. CA 125 levels measured in different phases of the menstrual cycle in screening for endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1993 Jan;81(1):99-103.
109. Gungor T, Kanat-Pektas M, Ozat M, Zayifoglu Karaca M. A systematic review: endometriosis presenting with ascites. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Mar;283(3):513-8.
110. Tokmak A, Ugur M, Tonguc E, Var T, Moraloğlu O, Ozaksit G. The value of urocortin and Ca-125 in the diagnosis of endometrioma. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 May;283(5):1075-9.
111. Amaral VF, Ferriani RA, Sá MF, Nogueira AA, Rosa e Silva JC, Rosa e Silva AC, Moura MD. Positive correlation between serum and peritoneal fluid CA-125 levels in women with pelvic endometriosis. *Sao Paulo Med J*. 2006 Jul 6;124(4):223-7.
112. Matalliotakis IM, Goumenou AG, Mulayim N, Karkavitsas N, Koumantakis EE. High concentrations of the CA-125, CA 19-9 and CA 15-3 in the peritoneal fluid between patients with and without endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2005 Jan;271(1):40-5.
113. Nepomnachhikh LM, Lushnikova EL, Pekarev OG, Lushnikova AK, Nikitenko EV. Pathomorphological analysis of internal endometriosis. *Bull Exp Biol Med*. 2012 May;153(1):109-13.
114. Maruyama T, Yoshimura Y. Stem cell theory for the pathogenesis of endometriosis. *Front Biosci*. 2012 Jun 1;4:2854-63.
115. Dehoux JP, Defrère S, Squifflet J, Donneze O, Polet R, Mestdagt M, Foidart JM, Van Langendonck A, Donneze J. Is the baboon model appropriate for endometriosis studies? *Fertil Steril*. 2011 Sep;96(3):728-733.
116. Donneze J, Nisolle M, Casanas-Roux F. Three-dimensional architectures of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril*. 1992 May;57(5):980-3.
117. Lasmar RB, Lasmar BP, Pillar C. Diagram to map the locations of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012 Jul;118(1):42-6.
118. Murphy AA, Green WR, Bobbie D, dela Cruz ZC, Rock JA. Unsuspected endometriosis documented by scanning electron microscopy in visually normal peritoneum. *Fertil Steril*. 1986 Sep;46(3):522-4.
119. Chen CP, Chang HK, Sheu CY, Chen BF, Chang SJ, Wang W. Sonographic detection of previously unsuspected vesical endometriosis in a woman with dysmenorrhea. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 Aug;18(2):183-4.
120. Ceccaroni M, Roviglione G, Rosenberg P, Pesci A, Clarizia R, Bruni F, Zardini C, Ruffo G, Placci A, Crippa S, Minelli L. Pericardial, pleural and diaphragmatic endometriosis in association with pelvic peritoneal and bowel endometriosis: a case report and review of the literature. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne*. 2012 Jun;7(2):122-31.

121. Boyle DP, McCluggage WG. Peritoneal stromal endometriosis: a detailed morphological analysis of a large series of cases of a common and under-recognised form of endometriosis. *J Clin Pathol*. 2009 Jun;62(6):530-3.
122. Nisolle M, Paindaveine B, Bourdon A, Berlière M, Casanas-Roux F, Donnez J. Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. *Fertil Steril*. 1990 Jun;53(6):984-8.
123. Sohler F, Sommer A, Wachter DL, Agaimy A, Fischer OM, Renner SP, Burghaus S, Fasching PA, Beckmann MW, Fuhrmann U, Strick R, Strissel PL. Tissue remodeling and nonendometrium-like menstrual cycling are hallmarks of peritoneal endometriosis lesions. *Reprod Sci*. 2013 Jan;20(1):85-102.
124. Reichelt U, Keichel S, Barcena de Arellano ML, Chiantera V, Schneider A, Mechsner S. High lymph vessel density and expression of lymphatic growth factors in peritoneal endometriosis. *Reprod Sci*. 2012 Aug;19(8):876-82.
125. D'Hooghe TM. Is there added value in inducing endometriosis in baboons by laparotomic peritoneal grafting of uterine tissue obtained after hysterotomy? *Fertil Steril*. 2013 Feb 1. Burney RO, Giudice LC.
126. American Fertility Society: Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis. *Fertil Steril* 1985;43:351-2.
127. Elbiss HM, Thomson AJ. The management of stage III and IV endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Feb;285(2):387-96.
128. Ferrero S, Venturini PL, Ragni N, Camerini G, Remorgida V. Pharmacological treatment of endometriosis: experience with aromatase inhibitors. *Drugs*. 2009 May 29;69(8):943-52.
129. Nnoaham KE, Webster P, Kumbang J, Kennedy SH, Zondervan KT. Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Fertil Steril*. 2012 Sep;98(3):702-712.
130. Vercellini P, Parazzini F, Pietropaolo G, Cipriani S, Frattaruolo MP, Fedele L. Pregnancy outcome in women with peritoneal, ovarian and rectovaginal endometriosis: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2012 Nov;119(12):1538-43.
131. Schenken RS, Williams RF, Hodgen GD. Effect of pregnancy on surgically induced endometriosis in cynomolgus monkeys. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 Dec;157(6):1392-6.
132. Barragán JC, Brotons J, Ruiz JA, Acién P. Experimentally induced endometriosis in rats: effect on fertility and the effects of pregnancy and lactation on the ectopic endometrial tissue. *Fertil Steril*. 1992 Dec;58(6):1215-9.
133. Kalu E, Richardson R, Sellu D, Kubba F. Endometriosis-associated ileocecal perforation in a woman on the pseudopregnancy regimen. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008 Nov-Dec;15(6):764-6.
134. Vitonis AF, Hankinson SE, Hornstein MD, Missmer SA. Adult physical activity and endometriosis risk. *Epidemiology*. 2010 Jan;21(1):16-23.

135. Schrager S, Falleroni J, Edgoose J. Evaluation and treatment of endometriosis. *Am Fam Physician*. 2013 Jan 15;87(2):107-13.
136. Keckstein J, Sasse V, Roth A, Karageorgieva E, Tuttlies F. Laser techniques in gynaecology. *Endosc Surg Allied Technol*. 1994 Jun-Aug;2(3-4):176-80.
137. Higashiura Y, Kajihara H, Shigetomi H, Kobayashi H. Identification of multiple pathways involved in the malignant transformation of endometriosis. *Oncol Lett*. 2012 Jul;4(1):3-9.
138. Howard FM. Surgical treatment of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011 Dec;38(4):677-86.
139. Martínez B, Canser E, Gredilla E, Alonso E, Gilsanz F. Management of patients with chronic pelvic pain associated with endometriosis refractory to conventional treatment. *Pain Pract*. 2013 Jan;13(1):53-8.
140. Paulson JD, Habli M, Alizade A, Borromeo R. The treatment of mild endometriosis with laser laparoscopy: a two-step treatment analysis of patients whose primary therapy was successful. *JSLs*. 2006 Jan-Mar;10(1):30-6.
141. Sutton CJ, Jones KD. Laser laparoscopy for endometriosis and endometriotic cysts. *Surg Endosc*. 2002 Nov;16(11):1513-7.
142. Whitehill K, Yong PJ, Williams C. Clinical predictors of endometriosis in the infertility population: is there a better way to determine who needs a laparoscopy? *J Obstet Gynaecol Can*. 2012 Jun;34(6):552-7.
143. Fatum M, Laufer N, Simon A. Investigation of the infertile couple: should diagnostic laparoscopy be performed after normal hysterosalpingography in treating infertility suspected to be of unknown origin? *Hum Reprod*. 2002 Jan;17(1):1-3.
144. Catenacci M, Sastry S, Falcone T. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2009 Sep;52(3):351-61.
145. Moghissi KS. Pseudopregnancy induced by estrogen-progestogen or progestogens alone in the treatment of endometriosis. *Prog Clin Biol Res*. 1990;323:221-32.
146. Kistner RW. The use of newer progestins in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1958 Feb;75(2):264-78.
147. Cheewadhanaraks S, Choksuchat C, Dhanaworavibul K, Liabsuetrakul T. Postoperative depot medroxyprogesterone acetate versus continuous oral contraceptive pills in the treatment of endometriosis-associated pain: a randomized comparative trial. *Gynecol Obstet Invest*. 2012;74(2):151-6.
148. Kappou D, Matalliotakis M, Matalliotakis I. Medical treatments for endometriosis. *Minerva Ginecol*. 2010 Oct;62(5):415-32.
149. Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;3:CD002122.
150. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD000068.

151. Uchiyama M, Jin X, Zhang Q, Hirai T, Bashuda H, Watanabe T, Amano A, Niimi M. Danazol induces prolonged survival of fully allogeneic cardiac grafts and maintains the generation of regulatory CD4(+) cells in mice. *Transpl Int*. 2012 Mar;25(3):357-65.
152. Jaime-Pérez JC, Colunga-Pedraza PR, Gómez-Ramírez CD, Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, Tarín-Arzaga LC, Gómez-Almaguer D. Danazol as first-line therapy for aplastic anemia. *Ann Hematol*. 2011 May;90(5):523-7.
153. Farkas H, Czaller I, Csuka D, Vas A, Valentin S, Varga L, Széplaki G, Jakab L, Füst G, Prohászka Z, Harmat G, Visy B, Karádi I. The effect of long-term danazol prophylaxis on liver function in hereditary angioedema-a longitudinal study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 Apr;66(4):419-26.
154. Aviña-Zubieta JA, Galindo-Rodríguez G, Robledo I, Vela-Ojeda J, Vadillo-Buenfil M, Rosas-Cabral A, Salazar-Exaire D. Long-term effectiveness of danazol corticosteroids and cytotoxic drugs in the treatment of hematologic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003;12(1):52-7.
155. Soares SR, Martínez-Varea A, Hidalgo-Mora JJ, Pellicer A. Pharmacologic therapies in endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril*. 2012 Sep;98(3):529-55.
156. Kang JL, Wang XX, Nie ML, Huang XH. Efficacy of gonadotropin-releasing hormone agonist and an extended-interval dosing regimen in the treatment of patients with adenomyosis and endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;69(2):73-7.
157. Salani R, Bristow RE. Surgical management of epithelial ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol*. 2012 Mar;55(1):75-95.
158. Mould T. An overview of current diagnosis and treatment in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 May;22 Suppl 1:S2-4.
159. Ng JS, Low JJ, Ilancheran A. Epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012 Jun;26(3):337-45.
160. Tropé CG, Kaern J, Davidson B. Borderline ovarian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012 Jun;26(3):325-36.
161. Schüller S, Ponnath M, Engel J, Ortmann O. Ovarian epithelial tumors and reproductive factors: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Mar 17.
162. Crispens MA. Borderline ovarian tumours: a review of the recent literature. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2003 Feb;15(1):39-43.
163. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Pseudomyxoma peritonei. *Cancer Treat Rev*. 2007 Apr;33(2):138-45.
164. Sampson JA. Endometrial carcinoma of the ovary. *Arch Surg*. 1925;10:1.
165. Terada T. Endometrioid adenocarcinoma of the ovary arising in atypical endometriosis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012;5(9):924-7.
166. Grigoriadis C, Androutsopoulos G, Zygouris D, Arnogiannaki N, Terzakis E. Synchronous squamous cell carcinoma of the endometrium and endometrioid adenocarcinoma of the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2012;33(6):666-8.

167. Uzan C, Dufeu-Lefebvre M, Fauvet R, Gouy S, Duvillard P, Darai E, Morice P. Management and prognosis of borderline ovarian Brenner tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 Oct;22(8):1332-6.
168. Ichigo S, Takagi H, Matsunami K, Murase T, Ikeda T, Imai A. Transitional cell carcinoma of the ovary. *Oncol Lett*. 2012 Jan;3(1):3-6.
169. Pennington KP, Swisher EM. Hereditary ovarian cancer: beyond the usual suspects. *Gynecol Oncol*. 2012 Feb;124(2):347-53.
170. Long KC, Kauff ND. Screening for familial ovarian cancer: a ray of hope and a light to steer by. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 1;31(1):8-10.
171. Meindl A, Ditsch N, Kast K, Rhiem K, Schmutzler RK. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts. *Dtsch Arztebl Int*. 2011 May;108(19):323-30.
172. Edlich RF, Winters KL, Lin KY. Breast cancer and ovarian cancer genetics. *J Long Term Eff Med Implants*. 2005;15(5):533-45.
173. ACOG Committee on Practice Bulletins. Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Gynecol Oncol*. 2009 Apr;113(1):6-11.
174. McDonald JM, Modesitt SC. The incidental postmenopausal adnexal mass. *Clin Obstet Gynecol*. 2006 Sep;49(3):506-16.
175. Uzunoglu S, Aybatlı A, Kaplan PB, Cicin I, Sut N, Sayın C, Varol F. Assessment of CA-125 area under the curve as a prognostic factor in patients with ovarian cancer. *Med Oncol*. 2013 Mar;30(1):447.
176. Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *Int J Gynecol Pathol*. 2000 Jan;19(1):7-15.
177. Friedlander ML, Hedley DW, Swanson C, Russell P. Prediction of long-term survival by flow cytometric analysis of cellular DNA content in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 1988 Feb;6(2):282-90.
178. Xu L, Cai J, Yang Q, Ding H, Wu L, Li T, Wang Z. Prognostic significance of several biomarkers in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of published studies. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013 Apr 18.
179. Rosen DG, Yang G, Liu G, Mercado-Urbe I, Chang B, Xiao XS, Zheng J, Xue FX, Liu J. Ovarian cancer: pathology, biology, and disease models. *Front Biosci*. 2009 Jan 1;14:2089-102.
180. Matsushima T, Nakashima M, Oshima K., Abe Y, Nishimura J, Nawata H, Watanabe T, and Muta K. Receptor binding cancer antigen expressed on SiSo cells, a novel regulator of apoptosis of erythroid progenitor cells. *Blood*. 2001 Jul 15;98(2):313-21.
181. Sonoda K, Miyamoto S, Nakashima M, Wake N. The biological role of the unique molecule RCAS1: a bioactive marker that induces connective tissue remodeling and lymphocyte apoptosis. *Front Biosci*. 2008 Jan 1;13:1106-16.
182. Giaginis C, Giaginis A and Theocharis S. Receptor-binding cancer antigen expressed on SiSo cells (RCAS1): a novel biomarker in the diagnosis and prognosis of human neoplasia. *Histol Histopathol*. 2009 Jun;24(6):761-76.

183. Sonoda K, Nakashima M, Kaku T, Kamura T, Nakano H, Watanabe T. A novel tumor-associated antigen expressed in human uterine and ovarian carcinomas. *Cancer*. 1996 Apr 15;77(8):1501-9.
184. Nakashima M, Sonoda K, Watanabe T. Inhibition of cell growth and induction of apoptotic cell death by the human tumor-associated antigen RCAS1. *Nat Med*. 1999 Aug;5(8):938-42.
185. Yamaguchi K, Enjoji M, Nakashima M, Nakamuta M, Watanabe T, Tanaka M. Novel serum tumor marker, RCAS1, in pancreatic diseases. *World J Gastroenterol*. 2005 Sep 7;11(33):5199-202.
186. Sonoda K, Miyamoto S, Nakashima M, Wake N. Receptor-binding cancer antigen expressed on SiSo cells induces apoptosis via ectodomain shedding. *Exp Cell Res*. 2010 Jul 1;316(11):1795-803.
187. Theocharis S, Klijanienko J, Giaginis C, Rodriguez J, Jouffroy T, Girod A, Tsourouflis G, Sastre-Garau X. RCAS1 expression in mobile tongue squamous cell carcinoma: An immunohistochemical study. *Med Sci Monit*. 2011 Aug;17(8).
188. Han Y, Qin W, Huang G. Knockdown of RCAS1 expression by RNA interference recovers T cell growth and proliferation. *Cancer Lett*. 2007 Nov 18;257(2):182-90.
189. Sonoda K, Miyamoto S, Hirakawa T, Yagi H, Yotsumoto F, Nakashima M, Watanabe T, and Nakano H. Association between RCAS1 expression and microenvironmental immune cell death in uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2005 Jun;97(3):772-9.
190. Sonoda K, Miyamoto S, Hirakawa T, Yagi H, Yotsumoto F, Nakashima M, Watanabe T, Nakano H. Clinical significance of RCAS1 as a biomarker of uterine cancer. *Gynecol Oncol*. 2006 Dec;103(3):924-31.
191. Suehiro Y, Muta K, Nakashima M, Abe Y, Shiratsuchi M, Shiokawa S, Ikuyama S, Yoshikawa Y, Watanabe T, and Nishimura J. A novel mechanism in suppression of erythropoiesis during inflammation: a crucial role of RCAS1. *Eur J Haematol*. 2005 May;74(5):365-73.
192. Koury MJ. RCAS1, physiologic or pathologic mediator of apoptosis. *Blood*. 2001;98:225–226.
193. Sonoda K, Miyamoto S, Yamazaki A, Kobayashi H, Nakashima M, Mekada E, Wake N. Biologic Significance of Receptor-binding Cancer Antigen Expressed on SiSo Cells (RCAS1) as a Pivotal Regulator of Tumor Growth Through Angiogenesis in Human Uterine Cancer. *Cancer*. 2007 Nov 1;110(9):1979-90.
194. Sonoda K, Miyamoto S, Kobayashi H, Ogawa S, Okugawa K, Taniguchi S, Wake N. The level of RCAS1 expression is inversely correlated with the number of vimentin-positive stromal cells in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Jul;19(5):838-43.
195. Sonoda K, Miyamoto S, Hirakawa T, Yagi H, Yotsumoto F, Nakashima M, Watanabe T and Nakano H. Invasive potency related to RCAS1 expression in uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2005 Oct;99(1):189-98.

196. Eckes B, Dogic D, Colucci-Guyon E, Wang N, Maniotis A, Ingber D, Merckling A, Langa F, Aumailley M, Delougee A, Koteliensky V, Babinet C, and Krieg T. Impaired mechanical stability, migration and contractile capacity in vimentin- efficient fibroblasts. *J Cell Sci.* 1998 Jul;111 (Pt 13):1897-907.
197. Nieminen M, Henttinen T, Merinen M, Narttila-Ichihara F, Eriksson JE, and Jalkanen S. Vimentin function in lymphocyte adhesion and transcellular migration. *Nat Cell Biol.* 2006 Feb;8(2):156-62.
198. Sonoda, K. Novel therapeutic strategies to target RCAS1, which induces apoptosis via ectodomain shedding. *Histol Histopathol.* 2011 Nov;26(11):1475-86.
199. Byun Y, Chen F, Chang R, Trivedi M, Green KJ, and Cryns VL. Caspase cleavage of vimentin disrupts intermediate filaments and promotes apoptosis. *Cell Death Differ.* 2001 May;8(5):443-50.
200. Miyazaki K. Laminin-5 (laminin-332): Unique biological activity and role in tumor growth and invasion. *Cancer Sci.* 2006 Feb;97(2):91-8.
201. Dutsch-Wicherek M, Tomaszewska R, Lazar A, Wicherek L, and Skladzien J. The association between RCAS1 expression in laryngeal and pharyngeal cancer and its healthy stroma with cancer relapse. *BMC Cancer.* 2009 Jan 28;9:35.
202. Engelsberg A, Hermosilla R, Karsten U, Schulein R, Dorken B, and Rehm A. The Golgi protein RCAS1 controls cell surface expression of tumor-associated O-linked glycan antigens. *J Biol Chem.* 2003 Jun 20;278(25):22998-3007.
203. Brockhausen I. Mucin-type O-glycans in human colon and breast cancer: glycodynamics and functions. *EMBO Rep.* 2006 Jun;7(6):599-604.
204. Tsujitani S, Honboh T, and Kaibara N. Immune evasion by RCAS1 in relation to the expression of cadherin family proteins in colorectal carcinoma. *Biotherapy.* 2003;17 154-159.
205. Tsujitani S, Saito H, Honboh T, Ataka M, Tanida T, Makino M, Ikeguchi M. Prognostic significance of receptor-binding cancer antigen expressed on SiSo cells (RCAS1) expression in relation to cadherin expression in patients with colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 2007 Aug;50(8):1241-9.
206. Wicherek L. Alterations in RCAS1 Serum Concentration Levels During the Normal Menstrual Cycle and the Lack of Analogical Changes in Ovarian Endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2008 Jun;59(6):535-44.
207. Wicherek L, Popiela TJ, Galazka K, Dutsch-Wicherek M, Opaawski M, Basta A, Klimek M. Metallothionein and RCAS1 expression in comparison to immunological cells activity in endometriosis, endometrial adenocarcinoma and endometrium according to menstrual cycle changes. *Gynecol Oncol.* 2005 Dec;99(3):622-30.
208. Popiela TJ, Wicherek L, Radwan M, Sikora J, Banas T, Basta P, Kulczycka M, Grabiec M, Obrzut B, Kalinka J. The differences in RCAS1 and DFF45 endometrial expression between late proliferative, early secretory, and mid-secretory cycle phases. *Folia Histochem Cytobiol.* 2007;45 Suppl 1:S157-62.

209. Chao KH, Wu MY, Yang JH, Chen SU, Yang YS, Ho HN. Decreased expression of CD25 on decidual activated T lymphocytes is not mediated by reduced CD25 messenger ribonucleic acid. *Fertil Steril*. 2007 Jan;87(1):182-8.
210. Wicherek L, Dutsch-Wicherek M, Galazka K, Banas T, Popiela T, Lazar A, Kleinrok-Podsiadlo B. Comparison of RCAS1 and metallothionein expression and the presence and activity of immune cells in human ovarian and abdominal wall endometriomas. *Reprod Biol Endocrinol*. 2006 Aug 14;4:41.
211. Maeda N, Izumiya C, Kusum T, Masumoto T, Yamashita C, Yamamoto Y, Oguri H, Fukaya T. Killer inhibitory receptor CD158a overexpression among natural killer cells in women with endometriosis is undiminished by laparoscopic surgery and gonadotropin releasing hormone agonist treatment. *Am J Reprod Immunol*. 2004 May;51(5):364-72.
212. Zhang C, Maeda N, Izumiya C, Yamamoto Y, Kusume T, Oguri H, Yamashita C, Nishimori Y, zayashi K, Luo J, Fukaya T. Killer immunoglobulin-like receptor and human leukocyte antigen expression as immunodiagnostic parameters for pelvic endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2006 Feb;55(2):106-14.
213. Zhou X-H, Teng X-D, Song W-Y, Wu Y-J. Expression of receptor-binding cancer antigen expressed on SiSo cells and estrogen receptor subtypes in the normal, hyperplastic, and carcinomatous endometrium. *Int J Gynecol Cancer*. 2008 Jan-Feb;18(1):152-8.
214. Sonoda K, Miyamoto S, Hirakawa T, Kaku T, Nakashima M, Watanabe T, Akazawa K, Fujita T and Nakano H. Association between RCAS1 expression and clinical outcome in uterine endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2003 Aug 4;89(3):546-51.
215. Sonoda K, Kaku T, Kamura T, Nakashima M, Watanabe T, Nakano H. Tumor-associated antigen 22-1-1 expression in the uterine cervical squamous neoplasias. *Clin Cancer Res*. 1998 Jun;4(6):1517-20.
216. Kaku T, Sonoda K, Kamura T, Hirakawa T, Sakai K, Amada S, Ogawa S, Kobayashi H, Nakashima M, Watanabe T and Nakano H. The prognostic significance of tumor-associated antigen 22-1-1 expression in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Clin Cancer Res*. 1999 Jun;5(6):1449-53.
217. Jozwicki W, Windorbska W, Brozyna AA, Jochymski C, Basta P, Sikora J, Stasienko E, Dutsch-Wicherek M, Koper K, Wicherek L. The analysis of receptor binding cancer antigen expressed on SiSo cells (RCAS1) immunoreactivity within the microenvironment of the ovarian cancer lesion relative to the applied therapeutic strategy. *Cell Tissue Res*. 2011 Sep;345(3):405-14.
218. Sonoda K, Miyamoto S, Yotsumoto F, Yagi H, Nakashima M, Watanabe T, Nakano H. Clinical significance of RCAS1 as a biomarker of ovarian cancer. *Oncol Rep*. 2007 Mar;17(3):623-8.
219. Ohshima K, Nakashima M, Sonoda K, Kikuchi M, Watanabe T. Expression of RCAS1 and FasL in human trophoblasts and uterine glands during

- pregnancy: the possible role in immune privilege. *Clin Exp Immunol*. 2001 Mar;123(3):481-6.
220. Wicherek L, Dutsch M, Mak P, Klimek M, Skladzien J, Dubin A. Comparative analysis of RCAS1 level in neoplasms and placenta. *Acta Biochim Pol*. 2003;50(4):1187-94.
  221. Wicherek L, Klimek M, Czekierdowski A, Popiela TJ, Galazka K, Dutsch-Wicherek M. The placental RCAS1 expression during stillbirth. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005 Jun 17;3:24.
  222. Galazka K, Wicherek L, Sikora J, Czekierdowski A, Banas T, Bednarek W, Obrzut B, Blecharz P, Reron A, Kalinka J. RCAS1 decidual immunoreactivity during stillbirth: immune cell presence and activity. *Am J Reprod Immunol*. 2008 Dec;60(6):513-22.
  223. Okada K, Nakashima M, Komuta K, Hashimoto S, Okudaira S, Baba N, Hishikawa Y, Koji T, Kanematsu T, Watanabe T. Expression of tumor-associated membrane antigen, RCAS1, in human colorectal carcinomas and possible role in apoptosis of tumor-infiltrating lymphocytes. *Mod Pathol*. 2003 Jul;16(7):679-85.
  224. Giaginis C, Margeli A, Kouraklis G, Zira A, Tsourouflis G, and Theocharis S. Diagnostic and prognostic utility of serum receptor-binding cancer antigen expressed on SiSo cells (RCAS1) levels in colon cancer patients. *Int J Biol Markers*. 2009 Apr-Jun;24(2):70-6.
  225. Leelawat K, Watanabe T, Nakajima M, Tujinda S, Suthipintawon C, Leardkamolkarn V. Upregulation of tumour associated antigen RCAS1 is implicated in high stages of colorectal cancer. *J Clin Pathol*. 2003 Oct;56(10):764-8.
  226. Hiraoka K, Hida Y, Miyamoto M, Oshikiri T, Suzuoki M, Nakakubo Y, Shinohara T, Itoh T, Shichinohe T, Kondo S, Kasahara N, Katoh H. High expression of tumor-associated antigen RCAS1 in pancreatic ductal adenocarcinoma in an unfavorable prognostic marker. *Int J Cancer*. 2002 May 20;99(3):418-23.
  227. Akashi T, Oimomi H, Nishiyama K, Nakashima M, Arita Y, Sumii T, Kimura T, Ito T, Nawata H, Watanabe T. Expression and diagnostic evaluation of the human tumor-associated antigen RCAS1 in pancreatic cancer. *Pancreas*. 2003 Jan;26(1):49-55.
  228. Giaginis C, Davides D, Zarros A, Noussia O, Zizi-Serbetzoglou A, Kouraklis G, Theocharis S. Clinical Significance of Tumor-associated Antigen RCAS1 Expression in Human Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Dig Dis Sci*. 2008 Jun;53(6):1728-34.
  229. Yang YC, Zhao YP, Liao Q, Zhang TP, Hu Y, Dai MH. Evaluation of RCAS1 as serum tumor marker for pancreatic cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2009 Jul 1;47(13):999-1001.
  230. Giaginis C, Demetriou N, Alexandrou P, Stolakis V, Delladetsima I, Klijanienko J, Griniatsos I, Theocharis S. Receptor-binding cancer antigen

- expressed on SiSo cells (RCAS1) expression in human benign and malignant thyroid lesions. *Med Sci Monit.* 2012 Apr;18(4):BR123-9.
231. Ito Y, Yoshida H, Nakano K, Kobayashi K, Yokozawa T, Hirai K, Matsuzuka F, Matsuura N, Kuma K, Miyauchi A. Overexpression of human tumor-associated antigen, RCAS1, is significantly linked to dedifferentiation of thyroid carcinoma. *Oncology.* 2003;64(1):83-9.
  232. Tsai TC, Yu CH, Cheng SJ, Liu BY, Chen HM, Chiang CP. Expression of RCAS1 is significantly associated with the progression and prognosis of oral squamous cell carcinomas in Taiwan. *Oral Oncol.* 2008 Aug;44(8):759-66.
  233. Fukuda M, Tanaka A, Hamao A, Suzuki S, Kusama K, Sakashita H. Expression of RCAS1 and its function in human squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oncol Rep.* 2004 Aug;12(2):259-67.
  234. Toyoshima T, Nakamura S, Kumamaru W, Kawamura E, Ishibashi H, Hayashida JN, Moriyama M, Ohyama Y, Sasaki M, Shirasuna K. Expression of tumor-associated antigen RCAS1 and its possible involvement in immune evasion in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2006 Jul;35(6):361-8.
  235. Kato H, Nakajima M, Masuda N, Faried A, Sohda M, Fukai Y, Miyazaki T, Fukuchi M, Tsukada K, Kuwano H. Expression of RCAS1 in esophageal squamous cell carcinoma is associated with a poor prognosis. *J Surg Oncol.* 2005 May 1;90(2):89-94.
  236. Nakakubo Y, Hida Y, Miyamoto M, Hashida H, Oshikiri T, Kato K, Suzuoki M, Hiraoka K, Ito T, Morikawa T, Okushiba S, Kondo S, Katoh H. The prognostic significance of RCAS1 expression in squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Cancer Lett.* 2002 Mar 8;177(1):101-5.
  237. Wicherek L, Popiela TJ, Galazka K, Dutsch-Wicherek M, Oplawski M, Basta A, Klimek M. Metallothionein and RCAS1 expression in comparison to immunological cells activity in endometriosis, endometrial adenocarcinoma and endometrium according to menstrual cycle changes. *Gynecol Oncol.* 2005 Dec;99(3):622-30.
  238. Wicherek L, Dutsch-Wicherek M, Galazka K, Banas T, Popiela T, Lazar A, Kleinrok-Podsiadlo B. Comparison of RCAS1 and metallothionein expression and the presence and activity of immune cells in human ovarian and abdominal wall endometriomas. *Reprod Biol Endocrinol.* 2006 Aug 14;4:41.
  239. Sindram-Trujillo AP, Scherjon SA, Van Hulst-Van Miert PP, Kanhai HH, Roelen DL, Claas FH. Comparison of decidual leukocytes following spontaneous vaginal delivery and elective cesarean section in uncomplicated human term pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2004;62:125– 37.
  240. Harada T, Taniguchi F, Izawa M, Ohama Y, Takenaka Y, Tagashira Y, Ikeda A, Watanabe A, Iwabe T, Terakawa N: Apoptosis and endometriosis. *Front Biosci.* 2007; 12:3140–3151.
  241. Vigano P, Somigliana E, Vignali M, Busacca M, Blasio AM: Genetics of endometriosis: current status and prospects. *Front Biosci.* 2007; 12:3247–3255.

242. Herrmann Lavoie C, Fraser D, Therriault MJ, Akoum A: Interleukin-1 stimulates macrophage migration inhibitory factor secretion in ectopic endometrial cells of women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2007; 58:505–513.
243. Dmowski WP, Gebel HM, Braun DP: The role of cell-mediated immunity in pathogenesis of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994; 159:7–14.
244. Chatterjee M, Mohapatra S, Ionan A, Bawa G, Ali-Fehmi R, Wang X, Nowak J, Ye B, Nahhas FA, Lu K, Witkin SS, Fishman D, Munkarah A, Morris R, Levin NK, Shirley NN, Tromp G, Abrams J, Draghici S and Tainsky MA: Diagnostic markers of ovarian cancer by high-throughput antigen cloning and detection on arrays. *Cancer Res.* 2006;66: 1181-1190.
245. Rose-John S and Heinrich PC: Soluble receptors for cytokines and growth factors: generation and biological function. *Biochem J.* 1994;300: 281-290.
246. Izumi Y, Hirata M, Hasuwa H, Iwamoto R, Umata T, Miyado K, Tamai Y, Kurisaki T, Sehara-Fujisawa A, Ohno S and Mekada E: A metalloprotease-disintegrin, MDC9/meltrin-A/ADAM9 and PKC $\alpha$  are involved in TPA-induced ectodomain shedding of membrane-anchored heparin-binding EGF-like growth factor. *EMBO J.* 1998;17: 7260-7272.
247. Montero JC, Yuste L, Diaz-Rodriguez E, Esparis-Ogando A and Pandiella A: Mitogen-activated protein kinase-dependent and independent routes control shedding of transmembrane growth factors through multiple secretases. *Biochem J.* 2002;363: 211-221.
248. Hsu CY, Bristow R, Cha MS, Wang BG, Ho CL, Kurman RJ, Wang TL and Shih IM: Characterization of active mitogen-activated protein kinase in ovarian serous carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2004;10: 6432-6436.
249. Steinmetz R, Wagoner HA, Zeng P, Hammond JR, Hannon TS, Meyers JL and Pescovitz OH: Mechanisms regulating the constitutive activation of the extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling pathway in ovarian cancer and the effect of ribonucleic acid interference for ERK1/2 on cancer cell proliferation. *Mol Endocrinol.* 2004;18: 2570-2582.
250. Zhang Y, Zhu J, Hong X, Zhou Y, Ren K, Shu X, Wang Q. The membrane molecule RCAS1 induces immune cell apoptosis via the RCAS1-RCAS1R pathway. *Int J Mol Med.* 2013 Jun;31(6):1319-26.
251. Sonoda K. Novel therapeutic strategies to target RCAS1, which induces apoptosis via ectodomain shedding. *Histol Histopathol.* 2011 Nov;26(11):1475-86.
252. Dutsch-Wicherek M, Wicherek L. The association of RCAS1 serum concentration with the reversibility or irreversibility of the process of immune cytotoxic activity restriction during normal menstrual cycle, cancer relapse, and surgical treatment for various types of squamous cell carcinomas and adenocarcinomas. *Am J Reprod Immunol.* 2008 Mar;59(3):266-75.
253. Shah CA, Allison KH, Garcia RL, Gray HJ, Goff BA, Swisher EM. Intratumoral T cells, tumor-associated macrophages, and regulatory T cells: association with p53 mutations, circulating tumor DNA and survival in women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2008 May;109(2):215-9.