



Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών  
Ιατρική Σχολή Αθηνών  
Τομέας Υγείας Μητέρας-Παιδιού  
Π.Γ.Ν.Α. Αλεξάνδρα

Καθηγητής Α. Ροδολάκης  
Διευθυντής  
Α' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής  
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

## **ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ**

**ΠΛΕΥΡΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ**

**ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΑΘΗΝΑ 2021**



*Στους γονείς μου, στον αδερφό μου*



# ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΕ  
ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

**ΠΛΕΥΡΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ**  
**ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ**

Επιβλέπων Καθηγητής : κ. Γεώργιος Βλάχος

Ομότιμος Καθηγητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας

Ιατρική Σχολή Αθηνών ΕΚΠΑ

Τριμελής επιτροπή παρακολούθησης:

**1. Δρ. Γεώργιος Βλάχος**

Ομότιμος Καθηγητής Μαιευτικής – Γυναικολογίας  
Α΄ Μαιευτική - Γυναικολογική κλινική, Ιατρική Σχολή Αθηνών ΕΚΠΑ  
ΠΓΝΑ Αλεξάνδρα

**2. Δρ. Παππά Καλλιόπη**

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μαιευτικής – Γυναικολογίας  
Α΄ Μαιευτική - Γυναικολογική κλινική, Ιατρική Σχολή Αθηνών ΕΚΠΑ  
ΠΓΝΑ Αλεξάνδρα

**3. Δρ. Γιαννουκάκος Δρακούλης**

Ερευνητής Α΄, Διευθυντής Ερευνών, Εργαστήριο Μοριακής Διαγνωστικής ΕΚΕΦΕ  
Δημόκριτος

Επταμελής εξεταστική επιτροπή:

**1. Δρ. Γεώργιος Βλάχος**

Ομότιμος Καθηγητής Μαιευτικής – Γυναικολογίας  
Α΄ Μαιευτική - Γυναικολογική κλινική, Ιατρική Σχολή Αθηνών ΕΚΠΑ  
ΠΓΝΑ Αλεξάνδρα

**2. Δρ. Παππά Καλλιόπη**

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μαιευτικής – Γυναικολογίας  
Α΄ Μαιευτική - Γυναικολογική κλινική, Ιατρική Σχολή Αθηνών ΕΚΠΑ  
ΠΓΝΑ Αλεξάνδρα

**3. Δρ. Γιαννουκάκος Δρακούλης**

Ερευνητής Α΄, Διευθυντής Ερευνών  
Εργαστήριο Μοριακής Διαγνωστικής ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος

**4. Δρ. Ροδολάκης Αλέξανδρος**

Καθηγητής Μαιευτικής – Γυναικολογίας  
Α΄ Μαιευτική - Γυναικολογική κλινική, Ιατρική Σχολή Αθηνών ΕΚΠΑ  
ΠΓΝΑ Αλεξάνδρα

**5. Δρ. Πρωτοπαπάς Αθανάσιος**

Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής – Γυναικολογίας  
Α΄ Μαιευτική - Γυναικολογική κλινική, Ιατρική Σχολή Αθηνών ΕΚΠΑ  
ΠΓΝΑ Αλεξάνδρα

**6. Δρ. Θωμάκος Νικόλαος**

Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής – Γυναικολογίας  
Α΄ Μαιευτική - Γυναικολογική κλινική, Ιατρική Σχολή Αθηνών ΕΚΠΑ  
ΠΓΝΑ Αλεξάνδρα

**7. Δρ. Χαιδόπουλος Δημήτριος**

Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής – Γυναικολογίας  
Α΄ Μαιευτική - Γυναικολογική κλινική, Ιατρική Σχολή Αθηνών ΕΚΠΑ  
ΠΓΝΑ Αλεξάνδρα

## Ὀρκος του Ιπποκράτη

Ορκίζομαι στον θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στον θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμενος τη μαρτυρία όλων των θεών ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή.

Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και την κοινωνία του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδελφία μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να τη μάθουν χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία.

Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο.

Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη.

Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης.

Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους. Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά.

Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγείαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν ὄρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε.

Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωύτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἢν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσι τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοις τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί.

Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξιν.

Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑψηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἄγνῳ δὲ καὶ ὀσίῳ διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν.

Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε.

Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωματῶν καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων.

Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα.

Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγγέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τάναντία τουτέων.

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Ο καρκίνος ωοθηκών αποτελεί νόσο με τη μεγαλύτερη θνητότητα ανάμεσα στις νεοπλασίες του γεννητικού συστήματος θήλεος. Η πρόσφατη εισαγωγή νέων τεχνικών ανάλυσης γονιδιώματος επιτρέπουν την μαζική επεξεργασία δειγμάτων στην κλινική πράξη. Με αυτόν τον τρόπο ανακαλύπτονται νέα παθολογικά αλληλόμορφα γονιδίων που αυξάνουν τον δια βίου κίνδυνο για καρκίνο ωοθηκών αλλά συγχρόνως αναγνωρίζονται αφενός δυνατότητες για στοχευμένη θεραπεία και αφετέρου υποπληθυσμοί που μπορεί να ωφεληθούν από προληπτικές παρεμβάσεις και επεμβάσεις.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας έρευνας, αποτελεί η αναγνώριση κληρονομικών μεταλλάξεων στον ελληνικό πληθυσμό καθώς και η καταγραφή επιδημιολογικών στοιχείων επιβίωσης και υποτροπής σε σχέση με την γενετική κατάσταση των ασθενών.

**Υλικό και Μέθοδοι:** Οι ασθενείς που συμμετείχαν στην έρευνα αντιμετωπίστηκαν στο Π.Γ.Ν.Α. Αλεξάνδρα από την ίδια ομάδα γυναικολόγων ογκολόγων. Όλοι οι ασθενείς συναίνεσαν εξ αρχής εγγράφως για τη λήψη δείγματος αίματος και τη λεπτομερή καταγραφή οικογενειακού δένδρου. Η συνολική επιβίωση υπολογίσθηκε μέχρι τον Μάιο του 2020. Γενετική ανάλυση πραγματοποιήθηκε μέσω της χρήση του γενετικού πάνελ για διερεύνηση καρκίνου TrusightCancer Panel (Illumina, San Diego, USA). Προκειμένου να διερευνηθεί το ενδεχόμενο κληρονομικής προδιάθεσης για κάποιον τύπο καρκίνου, το δείγμα της εξεταζόμενης υποβλήθηκε σε πλήρη ανάλυση της αλληλουχίας 43 γονιδίων που έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη είτε συχνών (π.χ. μαστού, παχέος εντέρου) είτε σπανιότερων μορφών καρκίνου.

**Αποτελέσματα:** Συλλέξαμε γενετικά δεδομένα για 245 ασθενείς από τις οποίες 109 πληρούν τα κριτήρια για συμμετοχή στην έρευνά μας. Συνολικά, 14.7% και 8.3% των ασθενών φέρουν κληρονομικά παθολογικά αλληλόμορφα στα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2* αντίστοιχα, ενώ 3.7% των ασθενών φέρει παθολογικά αλληλόμορφα σε άλλα γονίδια που προδιαθέτουν για καρκίνο, κυρίως στα *MSH6* και *RAD51C*

**Συμπεράσματα:** Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ γενετικής κατάστασης και προσαρμοσμένων παραμέτρων στην έρευνά μας. Οι ασθενείς που δεν ήταν φορείς μεταλλάξεων εμφάνισαν μικρότερη συνολική επιβίωση – χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά – στους 60 μήνες σε σχέση με ασθενείς που ήταν φορείς παθολογικών αλληλόμορφων στα *BRCA* γονίδια (60 μήνες επιβίωση: negative, 52.4% (39-66%), vs. positive, 63.4% (39-85%;  $p=0.128$ )). Μία πιθανή εξήγηση για την απουσία τέτοιων αποτελεσμάτων στην έρευνά μας μπορεί να είναι η αυξημένη συνολική επιβίωση των ασθενών στη σειρά μας, i.e. 68.8% παραμένουν εν ζωή 60 μήνες μετά τη διάγνωση. Το ποσοστό των ασθενών με παθολογικό αλληλόμορφο γονιδίου σχετιζόμενου με προδιάθεση για καρκίνο ωοθηκών είναι 25.68% (28/109) και αυτό βρέθηκε σε τέσσερα διαφορετικά γονίδια. Τόσο η συνολική επιβίωση όσο και το ποσοστό των ασθενών που φέρουν παθολογικά αλληλόμορφα στον ελληνικό πληθυσμό καταγράφονται υψηλότερα από τη διεθνή βιβλιογραφία.



## Abstract

Ovarian cancer is the deadliest cancer of the reproductive system for women in Western societies. The recent implementation of next-generation sequencing (NGS) technologies in the clinical setting is progressively revealing new genetic variants that are involved in ovarian cancer pathogenesis and allows the identification of patient subgroups for which prevention strategies can be developed. Herein, a subset of Greek patients diagnosed with epithelial ovarian cancer were selected for genetic testing by NGS, followed by MLPA. Clinical data were collected from 245 patients, 109 of whom were eligible for inclusion in the study. Overall, 14.7% and 8.3% carried germline *BRCA1* and *BRCA2* pathogenic variants, respectively, while 3.7% carried a damaging variant in additional cancer predisposing genes namely, *MSH6* and *RAD51C*. Patients who were diagnosed at an advanced stage, i.e. III-IV, had significantly shorter overall survival compared to patients with stage I-II cancer at diagnosis. Genetic status and other patients' parameters, evaluated in the study, seem to significantly affect overall survival and disease recurrence.

Although our study did not reach statistical significance on overall survival for patients carrying germline pathogenic variants, identification of such patients is of high importance, given the opportunity they have for targeted therapies. The important role of multi-gene panel testing in unraveling cancer predisposition applies to every ovarian cancer patient, even when personal or familial criteria do not strongly fit with hereditary syndromes.

## Keywords

Ovarian cancer, hereditary cancer, NGS, *BRCA1*, *BRCA2*

## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους συναδέλφους και φίλους που βοήθησαν στην εκπόνηση αυτής της διατριβής. Είτε θεσμικά είτε «υποδόρια» η αρωγή τους υπήρξε καθοριστική. Η έναρξη και η ολοκλήρωση μιας έρευνας, αν και φαντάζουν έννοιες συναφείς με λογική και χρονική συνέχεια, στην ουσία αποτελούν πραγματικότητες που μπορεί να μην τέμνονται ποτέ χωρίς την κατάλληλη καθοδήγηση.

Θεωρώ υποχρέωσή μου να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες στους καθηγητές κ. Γ. Βλάχο, κ. Κ. Παππά και τον διευθυντή κ. Δ. Γιαννουκάκο που με εμπιστεύτηκαν με το θέμα της διδακτορικής διατριβής. Με ιδιαίτερη ευγνωμοσύνη και απόλυτο σεβασμό στο έργο της, θα ήθελα να τονίσω τον καθοριστικό ρόλο της ερευνήτριας κ. Φ. Φωστήρα στη συλλογή και επεξεργασία των δειγμάτων και τη γενετική συμβουλευτική των ασθενών. Επιπρόσθετα, θα ήταν μεγάλη παράλειψη να μην αναφέρω δημόσια τη συμβολή της κ. Α. Χαρβάλου και τη στήριξή της από την αρχική σύλληψη της ιδέας της διατριβής μέχρι την ολοκλήρωσή της.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω από καρδιάς το νοσηλευτικό προσωπικό του Π.Γ.Ν.Α. και ιδιαίτερα την κ. Γ. Ηλιοπούλου για τη βοήθειά της κατά την αναζήτηση εκατοντάδων φακέλων ασθενών όπως και το σύνολο του προσωπικού του εργαστηρίου Μοριακής Διαγνωστικής του Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. Δημόκριτος και ιδιαίτερα την Β. Αποστόλου.

Κλείνοντας θα ήθελα να αναφερθώ ξεχωριστά στον φίλο μου κ. Δ. Καρακώστα για την καθοριστική του βοήθεια στη συγκεκριμένη έρευνα.

Πλεύρης Νίκος

## Περιεχόμενα

Περίληψη.....	8
Βιογραφικό Σημείωμα.....	13
Πρόλογος .....	21
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	23
1. Καρκίνος Ωοθηκών Σαλπίνγγων περιτοναίου.....	25
1.1 Γενικά χαρακτηριστικά .....	23
1.2 Επιδημιολογικά στοιχεία .....	30
1.3 Δεκαετής επιβίωση ανά υπότυπο .....	31
1.4 Κληρονομικότητα.....	32
2. Κατευθυντήριες Οδηγίες.....	36
2.1 Κατηγοριοποίηση κατά WHO .....	38
2.2 Σταδιοποίηση καρκίνου ωοθηκών .....	39
2.3 Ιστοπαθολογία και χαρακτηριστικά επιβίωσης .....	39
2.4 Διαχείριση ασθενών με καρκίνο ωοθηκών .....	41
2.5 Αντιμετώπιση των υποτροπών του ωοθηκικού καρκίνου .....	42
2.6 Γενετική συμβουλευτική.....	43
2.7 Προληπτικές επεμβάσεις – οικογενειακός προγραμματισμός .....	51
3. Βιοδείκτες και καρκίνος .....	52
3.1 Προγνωστικοί και προβλεπτικοί βιοδείκτες.....	52
3.2 Αλγόριθμοι για πρόβλεψη κακοήθειας.....	54
4. Εργαλεία υπολογισμού δια βίου κινδύνου.....	56
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	61
1. Διεισδυτικότητα γονιδίων προδιάθεσης σε καρκίνο ωοθηκών .....	63
1.1 Γονίδια υψηλής διεισδυτικότητας.....	63
1.2 Ενδιάμεσης διεισδυτικότητας γονίδια .....	65
1.3 Γονίδια χαμηλής διεισδυτικότητας/ Γονίδια υπό διερεύνηση.....	69
1.4 Precision medicine .....	70
1.5 Οφέλη στοχευμένης θεραπείας .....	70
2. Απόπτωση και αντί- αποπτωτικές πρωτεΐνες .....	72
2.1 Ρόλος της survivin .....	72
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	75
3. Στατιστική ανάλυση .....	77
3.1 Γενετικών μεταλλάξεων και κλινικών πληροφοριών ασθενών με επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών.....	77
3.2 Αποτελεσμάτων survivin σε ορό ασθενών και σε όγκους ωοθηκών .....	105
4. Συμπεράσματα – Συζήτηση – Επίλογος .....	106
5. Βιβλιογραφία.....	113



## Βιογραφικό Σημείωμα

<b>Νικόλαος Πλεύρης</b>	Μαιευτήρας – Χειρουργός – Γυναικολόγος
-------------------------	--

ΙΔΡΥΜΑ	ΠΤΥΧΙΟ	ΕΤΗ	ΚΛΑΔΟΣ
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. Ιατρική σχολή	Bachelor (equal to M. Sc.)	9/2003 – 5/2010	ΙΑΤΡΙΚΗ
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. Ιατρική σχολή	Διδακτορική διατριβή	11/2014 - Σήμερα	ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. Ιατρική σχολή	Μεταπτυχιακό	09/2018 - Σήμερα	ΕΛΑΧΙΣΤΑ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ, ΡΟΜΠΟΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ ΤΗΛΕΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

### A. Εκπαίδευση

04/2016 – 11/2017	Fellowship στη ρομποτική χειρουργική στη γυναικολογική ογκολογία
09/2015 – 11/2017	Clinical fellowship στη γυναικολογική ογκολογία
10/2017	<b>British Society for Colposcopy and Cervical Pathology accreditation</b>
06/2017	Ολοκλήρωση Advanced Training Skills Module (ATSM)/ Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RGOG) στη Γυναικολογική Ογκολογία
07/2016	Λήψη τίτλου ιατρικής ειδικότητας ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ – ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ υπ' αριθμ: 8231/13-0702016
11/2014 – Σήμερα	Διδακτορική διατριβή: «Γενετική Συμβουλευτική και Μοριακή Γενετική ανάλυση σε γυναίκες με καρκίνο των ωοθηκών»
05/2014	Πλήρης πιστοποίηση αδείας άσκησης επαγγέλματος, Ηνωμένο Βασίλειο, GMC Ref: 7476019
12/2012	Πιστοποίηση διαχείρισης Επειγόντων Μαιευτικής (ALSO) από την Ελληνική Εταιρία Μαιευτικού και Γυναικολογικού Επείγοντος (ΕΕΜΓΕ) – Υποψήφιος εκπαιδευτής
05/2010	Άδεια Άσκησης Επαγγέλματος Εκδίδουσα αρχή: Νομαρχία Αττικής (αριθμός αδείας 28477/21-05-2010)
09/2003 – 05/2010	Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή Βαθμός πτυχίου: Λίαν Καλώς
05/2003	Απόφοιτος Ενιαίου Λυκείου 19,4/20

## Β. Επαγγελματική εμπειρία

14/11/2017 – Σήμερα	<b>Ιδιωτικό ιατρείο Αθήνα – Συνεργάτης ιδιωτικών κλινικών</b>
29/08/2017 – 10/11/2017	<b>Royal Surrey County Hospital Guildford</b> Clinical Fellow, Γυναικολογική Ογκολογία
07/04/2016 – 21/06/2017	<b>Poole General Hospital, Poole</b> Clinical Fellow, Γυναικολογική Ογκολογία
01/09/2015 – 01/03/2016	<b>Queen Elisabeth Hospital, Gateshead, Newcastle,</b> Clinical Research Fellow, Γυναικολογική Ογκολογία
05/06/2014 – 30/08/2015	<b>Γενικό Νοσοκομείο Νικαίας “Άγιος Παντελεήμων ” -</b> Ειδικευόμενος ιατρός - Μαιευτική Γυναικολογική κλινική
14/04/2014 – 30/05/2014	<b>Columbia University Medical Center NY και Valley Hospital NJ , USA ,</b> Visiting Fellowship, Γυναικολογική Ογκολογία
17/02/2014 – 04/04/2014	<b>Royal London Hospital, UK,</b> Honorary Clinical Fellowship, Μαιευτική - Γυναικολογία
09/2012 –04/2013	<b>Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης Θεαγένειο,</b> Μαιευτική Γυναικολογική κλινική, Παρακολούθηση χειρουργείων – Ε.Ι.
10/01/2012 –14/02/2014	<b>Γενικό Νοσοκομείο Χαλκιδικής ,</b> Ειδικευόμενος ιατρός - Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική
06/10/ 2010 – 07/10/2011	<b>Ναυτικό Νοσοκομείο Κρήτης,</b> Ειδικευόμενος Ιατρός – Χειρουργική Κλινική
09/2006 –06/2009	<b>Ιατρική σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών ,</b> Κλινικό Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα

## Γ. Συμμετοχή σε συνέδρια

- ✦ The 10th National Congress of The Romanian Association for Endoscopic Surgery, Romanian Association for Endoscopic Surgery, 21-23.11.2019, Bucharest, Romania
- ✦ Συνέδριο Παθολογίας Τραχήλου & Κολποσκόπησης, Ελληνική Ομάδα Μελετών Παθολογίας Τραχήλου HECPA – Ελληνική Εταιρεία Παθολογίας Τραχήλου και Κολποσκόπησης, 15-17 Νοεμβρίου 2019 Ιωάννινα, Ελλάδα
- ✦ 4ο Επιστημονικό Forum: Ογκολογία: Quo Vadis? ΕΟΠΕ 4 - 6 Οκτωβρίου 2019, Μάνη, Ελλάδα
- ✦ International Ovarian Tumor Analysis certification (IOTA) – 20 September 2019. Athens Greece
- ✦ 47th AAGL Global Congress on Minimally Invasive Gynaecology, American Association of Gynaecological Laparoscopy, 11-15 November 2018, Las Vegas, USA
- ✦ 3rd Masterclass of Gynecological Oncology, Hellenic Society of Gynecological Oncology, 8-9 June 2018, Athens, Greece
- ✦ 14th Panhellenic OBGYN conference, Hellenic Society of Obstetrics and Gynecology, 31/05 – 03/06 2018, Athens, Greece

- ⤴ 6th SEERSS Congress in Robotic Surgery, South Eastern Robotic Surgery Society, 1-3 December 2017, Athens, Greece
- ⤴ 8th Panhellenic conference of Gynecological Oncology, Hellenic Society of Gynecological Oncology, 15-16 September 2017, Athens Greece
- ⤴ 46th AAGL Global Congress on Minimally Invasive Gynaecology, American Association of Gynaecological Laparoscopy, 11-17 November 2017, Washington DC, USA
- ⤴ Olympus / BSGE national training programme for senior trainees, June – September 2017, London / Newcastle surgical training centre, UK
- ⤴ 7th Annual BIARGS conference, British & Irish Association of Robotic Gynaecological Surgeons, 1st -3rd March 2017, Leicester, UK
- ⤴ 45th AAGL Global Congress on Minimally Invasive Gynaecology, American Association of Gynaecological Laparoscopy, 14-18 November 2016, Orlando, USA
- ⤴ Advanced CTG Masterclass -Intrapartum Assessment of Foetus and Management of Foetus at Risk of Intrapartum Hypoxic Injury, Birth UK Maternity training, 14-15 /10/2016, Poole Hospital NHS trust Dorset
- ⤴ Robotically assisted hysterectomy wet lab training on Da Vinci Xi Robot IRCAD France 14-15/09/2016
- ⤴ RCOG Operative Birth Simulation Training (ROBuST), Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) 23 Ιουνίου 2016, Princess Anne Hospital, Southampton
- ⤴ Care of the Critically Ill Surgical Patient (CcrISP) Course, Royal College of Surgeons (RCS) , 26 & 27 Μαΐου 2016, Northern Gynaecological Oncology Centre, Gateshead
- ⤴ 44rd AAGL Global Congress on Minimally Invasive Gynaecology, American Association of Gynaecological Laparoscopy, 15-19 Νοεμβρίου 2015, Las Vegas, USA
- ⤴ Annual Scientific Meeting of the British Gynaecological Cancer Society (BGCS), BGCS 9th-10th Ιουλίου 2015, Newcastle, Great Britain
- ⤴ 12th International Workshop of lower genital tract pathology, 5-7 Μαρτίου 2015, Rome, Italy
- ⤴ 43rd AAGL Global Congress on Minimally Invasive Gynaecology, American Association of Gynaecological Laparoscopy, 17-21 Νοεμβρίου 2014, Vancouver, Canada
- ⤴ 12th Ευρωπαϊκό Σεμινάριο Κολποσκόπησης – Hands on training course, European Federation for colposcopy & Ελληνική Εταιρεία Κολποσκόπησης και Παθολογίας Τραχήλου, 12-14 Ιουνίου 2014, Αθήνα, Ελλάδα
- ⤴ 13th Surgical Masters Course in Total Laparoscopic Hysterectomy and advanced Laparoscopic Procedures, American College of Obstetricians and Gynaecologists and Laparoscopic Institute for Gynaecology and Oncology, 15-17 Μαΐου 2014, San Francisco, USA
- ⤴ Θεωρητικό και πρακτικό σεμινάριο Μαιευτικής Υπερηχογραφίας, Γ΄ Μαιευτική- Γυναικολογική Κλινική Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, 16 Νοεμβρίου 2013, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα
- ⤴ 12ο Σεμινάριο Εκπαίδευσης Εκπαιδευτών ALSO Γραμματεία Ελληνικού Προγράμματος ALSO – ALSG, 14 Σεπτεμβρίου 2013 , Αθήνα, Ελλάδα

- ✦ 17th International Workshop in da Vinci Surgery in South East Europe, 6-7 Ιουνίου 2013, TELEC – Medical University Pleven, Bulgaria
- ✦ Επιστημονικό Συνέδριο Πρόωρου Τοκετού, Γ΄ Μαιευτική- Γυναικολογική Κλινική Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, 9-10 Μάρτιος 2013, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα
- ✦ 7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ογκολογίας, Ελληνική Εταιρία Γυναικολογικής Ογκολογίας, 25-27 Ιανουαρίου 2013, Αθήνα, Ελλάδα
- ✦ 12th Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής Γυναικολογίας, Hellenic Obstetrics and Gynaecology Society, 17 -20 Μαΐου 2012, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα
- ✦ 7ο Ενδοσκοπικό Σεμινάριο Γυναικολογικής Ενδοσκόπησης, Ελληνική Εταιρία Γυναικολογικής Ενδοσκόπησης, 13 Μαΐου 2012, Αθήνα, Ελλάδα
- ✦ 6th International Congress on Robotic Surgery, MIRA Organizing Committee, 11-12 Μαΐου 2011, Αθήνα, Ελλάδα

#### Δ. Ανακοινώσεις σε συνέδρια

- ✦ Non – epithelial ovarian cancer,  
Oral presentation, **3<sup>rd</sup> Masterclass of Gynaecological Oncology**, Hellenic Society of Gynaecological Oncology, 8-9 June 2018 , Athens, Greece
- ✦ Gestational Trophoblastic disease.  
Oral presentation, **14<sup>th</sup> Panhellenic OBGYN conference**, Hellenic Society of Obstetrics and Gynaecology, 31/05 – 03/06 2018, Athens, Greece
- Robotic sentinel lymph node (SLN) mapping in high grade serous endometrial cancer using firefly laser camera  
N. Plevris, I. Biliatis  
**ESGO 2017, Video Abstract**
- Near Infrared Imaging for Lymphatic mapping and Sentinel Node Identification in Endometrial Malignancy using the Da Vinci Xi Surgical system,  
M. Dipper, N Plevris, JA Lippiatt DGOC, Poole Hospital, Dorset  
**RCOG World Congress 2017, Video abstract**
- Glandular abnormalities on smears: Should we offer see and treat on same setting?  
N. Plevris, M. Thiel, R. Diwedi, Royal Bournemouth Hospital  
**BSCCP 2017 Conference, Abstract**
- Retrospective Review of Early Experience in a tertiary Robotic centre. Moving on from laparoscopic to robotic minimal invasive surgery – Dorset Gynecological Oncology Centre experience  
N Plevris, M. Dipper, I Biliatis, A Innamaa, JA Lippiatt DGOC, Poole Hospital, Dorset Video abstract  
**7<sup>th</sup> Annual BIARGS conference, Oral presentation**
- Dynamic Spectral Imaging (DySIS) for Low Grade cytology High Risk HPV positive Colposcopy referrals: Up-to-date outcomes & potential role in standardization of care.  
<sup>1</sup>S. Natsis, <sup>1,2</sup>C. Founta, <sup>3</sup>E. Papagiannakis, <sup>1</sup>N. Ratnavelu, <sup>1</sup>N. Plevris, <sup>1</sup>C. Ang, A. <sup>1</sup>Fisher, <sup>1</sup>R. Naik



<sup>1</sup>Northern Gynaecological Oncology Center, Queen Elizabeth Hospital, Gateshead, UK /<sup>2</sup>Musgrove Park Hospital, Taunton, UK / <sup>3</sup>DySIS Limited LTD, Livingston, UK

**BSCCP 2016 Conference, Abstract**

- Non - cutaneous melanomas of the genital tract: Minimally Invasive robotic treatment of primary vaginal melanoma - case report  
William Burke, Noah Goldman, Nikolaos Plevris / Columbia University, NY, USA - Valley Hospital NJ, USA- IASO Hospital Athens, Greece

**44<sup>rd</sup> AAGL Global Congress, Las Vegas, 15-19 November 2015, Video abstract**

- *Αναδρομική μελέτη αντιμετώπισης γυναικολογικών ογκολογικών περιστατικών στο Γ.Ν. Χαλκιδικής απο το 2011 έως το 2013*  
Οκτασέλιδου Μ. Καμάς Α. , Πλεύρης Ν. Τζεβελέκης Β. , Πατσιαούρα Κ. , Ευαγγελινός Δ.  
Επίκαιρα θέματα Γυναικολογικής Ογκολογίας / Α΄ Μαιευτική Γυναικολογική κλινική Α.Π.Θ –  
**Ελληνική Εταιρία Γυναικολογικής Ογκολογίας 4-5 Απριλίου 2014**

**E. Reviews**

- Peer reviewer για Gynecologic and Obstetric Investigation
- Review committee / video abstract review for AAGL



26<sup>th</sup> February, 2016

Re: Dr Nikolaos Plevris

This is to confirm that Dr Plevris was an Honorary Clinical Research Fellow in our Department for 6 months from September, 2015 to February, 2016.

During this time, he undertook the duties of a Clinical Research Fellow within the Department, which involved attending theatres, clinics and covering the ward, as well as on call duties. During this period Dr Plevris proved himself to be an outstanding clinician and doctor. He had good knowledge of gynecological oncology and showed good clinical judgement. He immersed himself in all of the Departmental activities, working extremely well with all the senior and trainee doctors, as well as nurses and secretaries. In addition to seeing new patient referrals, arranging appropriate investigations, optimizing patients for surgery and then assisting in a wide range of laparoscopic and open surgical procedures, many of which were classified as either radical or ultra-radical. He showed good fundamental surgical skills, signifying great potential as a future Gynae Oncology Surgeon within the specialty. His communication skills were outstanding and he liaised well with all members of the Department, as well as patients. In addition, he was a kind and caring doctor, always wanting what was best for patients and was extremely well liked by all the patients.

Dr Plevris was a dependable, reliable and professional doctor at all times, aiming for the highest standards of care. I am sure he will do extremely well in his future career.

Yours sincerely,

**Mr R Naik**  
**Clinical Director**  
**Northern Gynaecological Oncology Centre**



COLUMBIA UNIVERSITY  
College of Physicians  
and Surgeons

Department of  
Obstetrics and Gynecology  
Division of Gynecologic Oncology  
161 Fort Washington Ave, 8th Fl.  
New York, NY 10032  
212.305.3410 Tel  
212.305.3412 Fax

[www.columbiaobgyn.org](http://www.columbiaobgyn.org)

May 28, 2014

To whom it may concern:

It is my great pleasure to write a letter of recommendation for **Dr. Nikolaos Plevris** following his visiting fellowship at Columbia University Medical Center in New York City and the Valley Hospital in Ridgewood, New Jersey. Nikolaos spent six weeks on our gynecologic oncology service. My partner and I have a busy academic and private practice, seeing over 800 new patients a year and performing over 500 surgical cases annually. We offer comprehensive care for women with gynecologic malignancies and specialize in minimally invasive and robotic surgical techniques for endometrial, ovarian, and cervical cancer. Having worked with residents for the past eleven years, I can say, without reservation, that Nikolaos is a gifted young physician who has a dynamic personality and a great sense of compassion. He integrated seamlessly into our practice and was a pleasure to have in the office and in the operating room.

Though Dr. Plevris was with us only a brief time, he was able to see a wide variety of gynecologic cancer patients in the office and partake in advanced laparoscopic, robotic, and open surgical cases. In this short amount of time, it became clear that Nikolaos is an excellent clinician and will be a gifted surgeon. He will bring home a wealth of laparoscopic and minimally invasive surgical skill.

Most importantly, Dr. Plevris is a physician with a wonderful combination of clinical, surgical, and interpersonal skills. He worked effortlessly with fellow staff and was adored by patients and their families. He proved a caring physician who listens to patients and takes great interest in them as individuals. He is always empathetic and I feel privileged to have had him care for my patients. Dr. Plevris brings a great deal of energy, optimism, and vitality to the practice of medicine. He will be a great contributor to the field of gynecologic oncology and to women's health in the future. He has my highest recommendation as a physician and surgeon.

Sincerely,

William M. Burke, MD  
Clinical Assistant Professor  
Department of Obstetrics and Gynecology  
Columbia University Medical Center  
Director Gynecologic Oncology  
Valley Hospital  
[Wmb7@columbia.edu](mailto:Wmb7@columbia.edu)

Columbia University Medical Center

Date: 08/11/2017



RE: Dr. NIKOLAOS PLEVRIS

Dear Intuitive Training Staff,

We would like to inform you that:

### Dr. NIKOLAOS PLEVRIS

successfully completed a fellowship in the da Vinci® Surgery in GYNECOLOGICAL ONCOLOGY at Poole NHS hospital from 07/04/2016 until 20/07/2016 and at Royal Surrey County Hospital from 29/08/2017 until 08/11/2017.

I certify that during this time, he:

1. Participated in at least 10 minimally invasive da Vinci cases as a patient-side assistant and in at least 20 cases as the console surgeon.
2. Received training on the following topics regarding da Vinci system use: Port placement, Patient, Cart Setup, Docking and Undocking, Instrument Insertion and Exchange, Surgeon Console Settings, Camera Control, Clutching, EndoWrist® Instrument Manipulation, 3rd Arm Control, Range of Motion, Retraction, Dissection, Suturing, Applying Energy, Troubleshooting and Communication.

Dr. NIKOLAOS PLEVRIS is now qualified to perform minimally invasive procedures using the da Vinci Surgical System.

Yours sincerely,

Mr Simon Butler – Manuel MBBS, MD FRCS (Eng.), FRCOG  
Consultant in Gynaecological Oncology  
UK Gynaecological Robotic Training Programme Director  
Royal Surrey County Hospital NHS Trust

Please find attached procedure log which has been reviewed for accuracy.

## Πρόλογος

Η προσέγγιση του ωθηκικού καρκίνου μπορεί – όπως και σε όλες τις περιπτώσεις νεοπλασιών – να γίνει από πολλές πλευρές: την επιστημονική, η οποία αποτελεί και μέλημα της παρούσας διατριβής και εστιάζει στην κλινική πράξη, την προσέγγιση των χρηστών υγείας, που συνήθως υποτιμάται, την προσέγγιση της ιατρικής δαπάνης, που σχετίζεται με τη βιοϊατρική τεχνολογία αλλά και τη δυνατότητα της κοινωνίας να παρέχει πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας. Όλα τα παραπάνω επιδρούν με διαφορετικό τρόπο στην πρόγνωση και κλινική πορεία της νόσου ενώ έχουν μεγάλες επιπτώσεις και στην κατανομή των πόρων επηρεάζοντας την ασθενή και το ευρύτερο οικογενειακό της περιβάλλον.

Σε αυτό το πλαίσιο δεν πρέπει να υποτιμώνται και οποιεσδήποτε ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις στην ασθενή και την οικογένειά της οι οποίες θα μπορούσαν να προκύψουν από ορθολογική χρήση των ανωτέρω μεν, αλλά και από πλημμελή και καθυστερημένη διάγνωση.

Η αντιμετώπιση του ωθηκικού καρκίνου στην Ελλάδα πραγματοποιείται κατά πλειοψηφία σε νοσοκομεία του ΕΣΥ κυρίως λόγω του αυξημένου όγκου περιστατικών ανά κέντρο αναφοράς που απαιτείται για να διατηρείται η επάρκεια στην αντιμετώπιση της νόσου, αλλά επίσης και λόγω του αυξημένου κόστους νοσηλείας ανά περιστατικό, συμπεριλαμβανομένου του χειρουργείου και της διαχείρισης των πιθανών επιπλοκών του. Η παρούσα έρευνα πραγματοποιήθηκε στο μεγαλύτερο κέντρο αναφοράς στη χώρα, στο νοσοκομείο Γ.Ν. Αλεξάνδρα.

Αναλύσαμε 109 δείγματα ασθενών με καρκίνο ωθηκών αναζητώντας παθολογικά αλληλόμορφα σε γονίδια ύποπτα για συμμετοχή στο σύνδρομο κληρονομούμενου καρκίνου ωθηκών – μαστού. Παράλληλα πραγματοποιήθηκε και τηλεφωνική επικοινωνία με κάθε ασθενή προκειμένου να γίνει λήψη ατομικού και οικογενειακού ιστορικού.

Ίσως το σημαντικότερο κομμάτι της έρευνας αυτής να αποτέλεσε ακριβώς αυτή η επικοινωνία.



## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



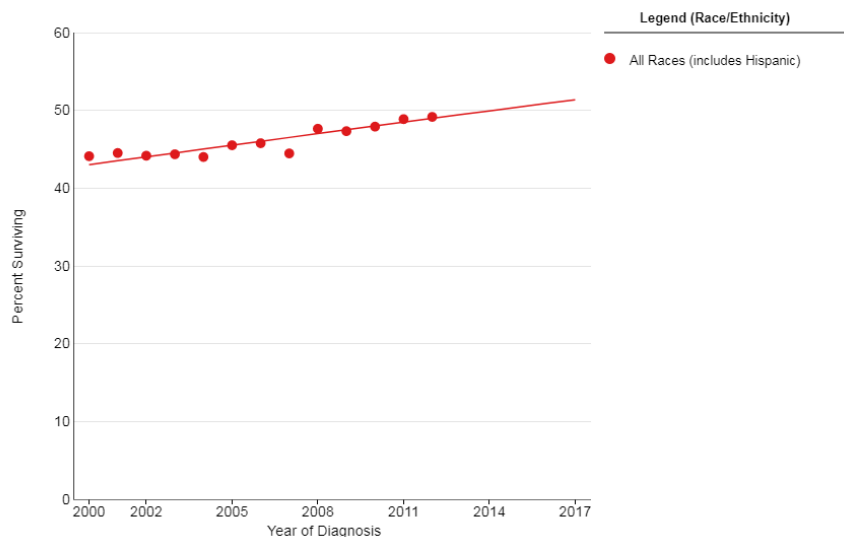


## 1. Καρκίνος Ωοθηκών Σαλπίγγων Περιτοναίου

### 1.1 Γενικά χαρακτηριστικά

Η μελέτη του καρκίνου ωοθηκών – σαλπίγγων – περιτοναίου (εφεξής καρκίνος ωοθηκών) παρουσιάζει πάρα πολλές προκλήσεις. Αποτελεί νόσο με χαμηλό επιπολασμό και ιδιαίτερη δυσκολία στη διάγνωση σε αρχικά στάδια, ενώ ταυτόχρονα περιλαμβάνει ένα πολύ ευρύ φάσμα μορφολογικών, μοριακών και γενετικών υπότυπων. Το φάσμα των κλινικών και εργαστηριακών εκδηλώσεων της νόσου επιβεβαιώνει ότι δεν αποτελεί μια ενιαία οντότητα στους διάφορους υπότυπους της παρότι εφορμάται από το ίδιο όργανο (1). Οι προκλήσεις εκτός από την επιστημονική βάση της νόσου επεκτείνονται και στον τεράστιο αντίκτυπο της νόσου στο σύστημα υγείας και στους ασθενείς. Η χρήση εξειδικευμένων χειρουργικών τεχνικών και στοχευμένης χημειοθεραπείας έχει βοηθήσει στην αύξηση της συνολικής επιβίωσης κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Παρόλα αυτά ο καρκίνος ωοθηκών παραμένει η νόσος με τη μεγαλύτερη θνητότητα ανάμεσα στους γυναικολογικούς καρκίνους παρά το γεγονός ότι είναι μόλις η τέταρτη σε συχνότητα εμφάνισης.

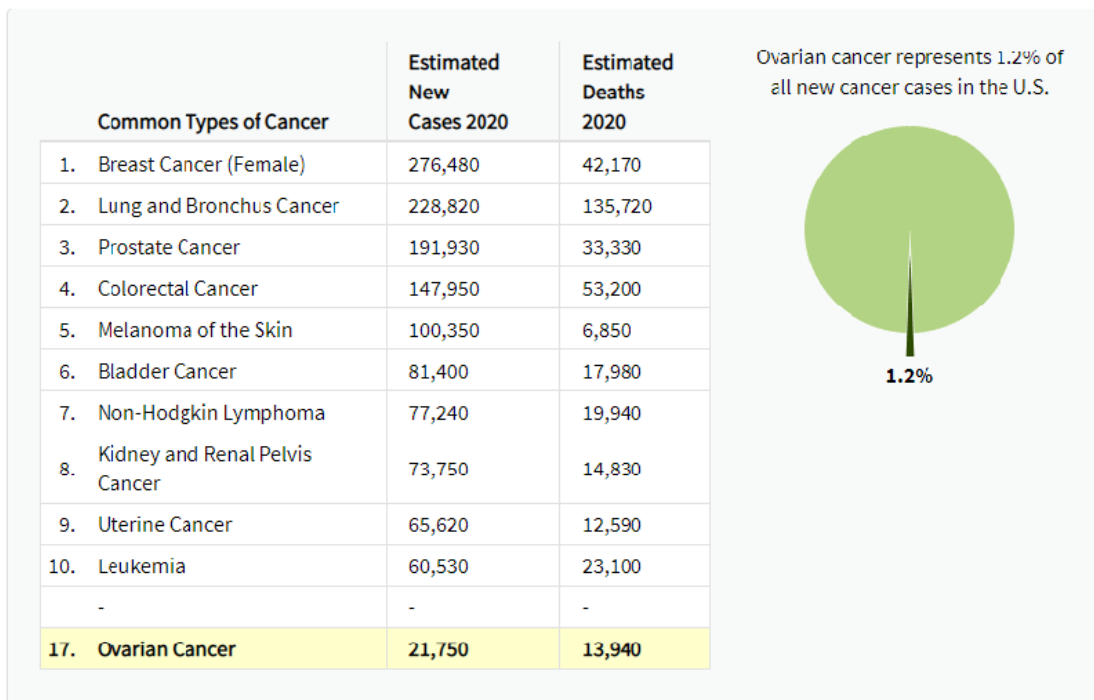
Ovary Cancer  
Recent Trends in SEER Relative Survival Rates, 2000-2016  
Female By Race/Ethnicity, All Stages, 5 years



Created by <https://seer.cancer.gov/explorer> on Sun Oct 25 2020.  
SEER 18 areas (<http://seer.cancer.gov/registries/terms.html>) (San Francisco, Connecticut, Detroit, Hawaii, Iowa, New Mexico, Seattle, Utah, Atlanta, San Jose-Monterey, Los Angeles, Alaska Native Registry, Rural Georgia, California excluding SF/SJ/M/LA, Kentucky, Louisiana, New Jersey, and Georgia excluding ATL/RG).  
The relative survival rates are calculated using annual intervals.  
Survival trends were calculated from the underlying relative survival rates using the JPSurv (Joinpoint Survival Model) Software (<https://anlysisstools.nci.nih.gov/jpsurv/>). National Cancer Institute.  
The trend's direction is "rising" when the entire 95% confidence interval (C.I.) is above 0, "falling" when the entire 95% C.I. is lower than 0, otherwise, the trend is considered stable.  
The Expected Survival Life Tables (<https://seer.cancer.gov/expsurvival/>) by Socio-Economic Standards were used.  
The Expected Survival Life Tables (<https://seer.cancer.gov/expsurvival/>) used for the relative survival calculation only include race groupings for White, Black and Other. Additional race/ethnicity options will be added once expected survival life tables with the additional race/ethnicity groups are available.  
See SEER Explorer Cancer Site Definitions (<https://seer.cancer.gov/explorer/cancer-sites.html>) for details about the coding used for SEER incidence data.  
Ovary excludes borderline cases or histologies 8442, 8451, 8462, 8472, and 8473.

Με βάση τα δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, καταγράφηκαν 295.414 νέα περιστατικά καρκίνου ωοθηκών το 2018, ενώ με βάση εκτιμήσεις του δυτικού τρόπου ζωής, οι οποίες συνηγορούν στην εμφάνιση της νόσου και θα τις περιγράψουμε παρακάτω η προβολή του αριθμού των περιστατικών για το 2040 είναι στα 434.184 νέα περιστατικά (2,3).

Ο καρκίνος ωοθηκών μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε τρεις μεγάλες ομαδοποιήσεις: επιθηλιακοί (που περιλαμβάνουν κύτταρα του ωοθηκικού επιθηλίου), εκ γεννητικών κυττάρων (κύτταρα που περιέχουν τους γαμέτες) και στρωματικοί όγκοι (υποστηρικτικός και δομικός ιστός). Τη συντριπτική πλειοψηφία αποτελεί ο επιθηλιακός τύπος, οποίος και θα αναλυθεί στην παρούσα διδακτορική διατριβή.



SEER database

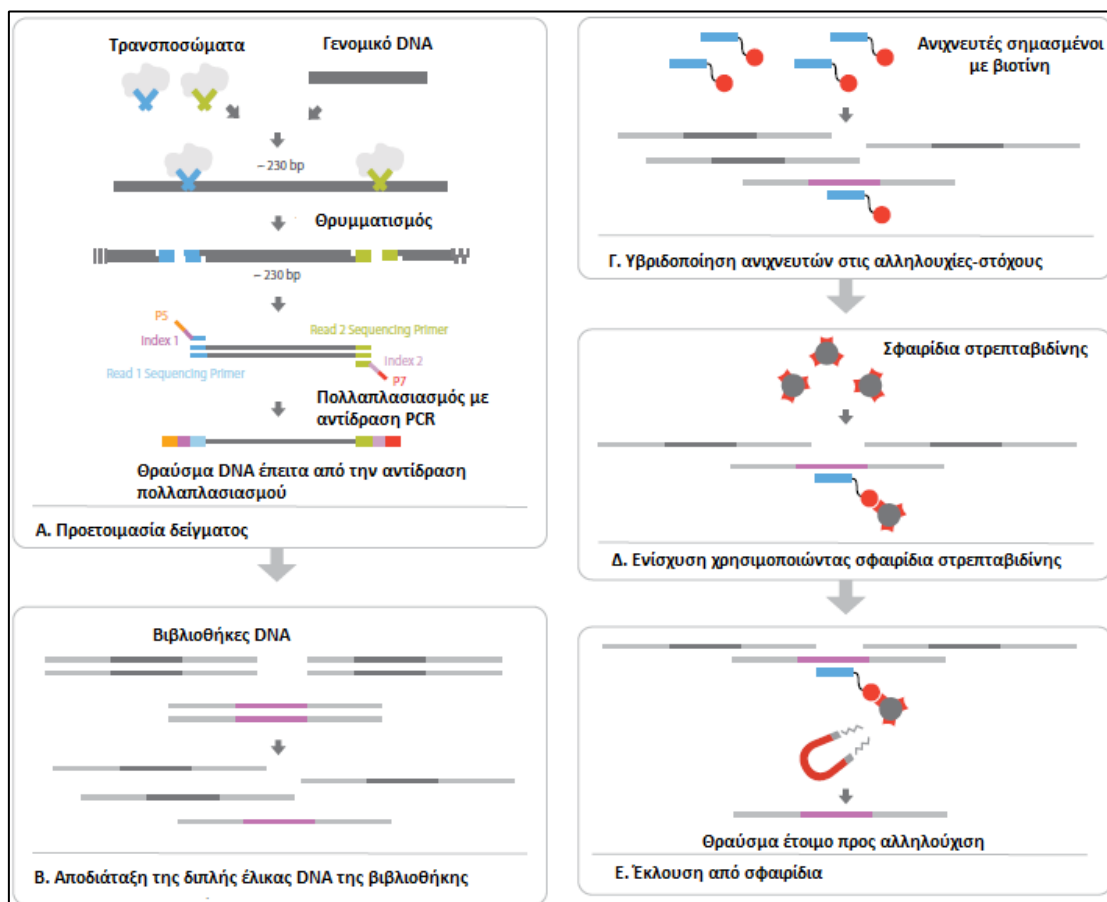
Ο επιθηλιακός τύπος (Επιθηλιακός Καρκίνος Ωοθηκών: ΕΚΩ) αποτελεί το 90% του συνόλου των καρκινωμάτων των ωοθηκών με το 80-85% αυτών να ανήκει στα ορώδη καρκινώματα (2). Ανάλογα με τον βαθμό κυτταρικής ατυπίας και διαταραχής της κυτταρικής αρχιτεκτονικής, οι όγκοι παρουσιάζουν διαφορετικό βαθμό διαφοροποίησης: Ο χαμηλός βαθμός διαφοροποίησης θεωρείται πιο επιθετικός, διηθητικός και περιλαμβάνει νόσο με ταχεία εξελισσόμενα χαρακτηριστικά και γενετική αστάθεια, ενώ ο υψηλός βαθμός διαφοροποίησης περιγράφει βραδεία εξέλιξη, είναι πιο σπάνιος και έχει συνήθως φτωχότερη ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία (3).

Εκτός από τους προδιαθεσικούς παράγοντες για την έκφραση της νόσου, γίνεται προσπάθεια κατανόησης ενδογενών οδών καρκινογένεσης, μοριακών ιδιαιτεροτήτων, όπως επίσης και κατηγοριοποίησης κινδύνου ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο και τέλος διατύπωσης κριτηρίων χειρουργικής ή μη αντιμετώπισης των ασθενών. Όλη αυτή η προσπάθεια για χειρουργικά, ογκολογικά, μοριακά, παθολογοανατομικά και γενετικά κριτήρια γίνεται στη κατεύθυνση αύξησης της πενταετούς επιβίωσης από τη νόσο που παραμένει πολύ χαμηλή στο 47.6% για το σύνολο των σταδίων της νόσου κατά τη διάγνωσή της.

Η δυνατότητα ενός κυττάρου να μεθίσταται, να διαμορφώνει το μικρο-περιβάλλον στα νέα όργανα που εγκαθίσταται, να πυροδοτεί διαδικασίες νέο- αγγείωσης αλλά και να καταστέλλει χυμικές και κυτταρικές ανοσολογικές απαντήσεις του οργανισμού είναι υπό μελέτη και πολλές από αυτές τις μελέτες έχουν δώσει ήδη και στοχευμένους θεραπευτικούς στόχους.

Μελέτες που σχετίζονται με την μοριακή ανάλυση φαίνεται ότι έχουν καθοριστική επίδραση στη προσέγγιση της νόσου. Σε αυτή της κατεύθυνση και ο Παγκόσμιος οργανισμός υγείας (WHO) τροποποίησε την κατηγοριοποίηση του ωοθηκικού καρκίνου, εντάσσοντας μορφολογικά και μοριακά κριτήρια προκειμένου να συνδυάσει ιστοπαθολογικά δεδομένα και δεδομένα από αλληλούχιση DNA νέας γενιάς (NGS – Next Generation Sequencing). Τα βήματα της πειραματικής διαδικασίας

χρησιμοποιώντας το πολυγονιδιακό πάνελ «TruSight Cancer Panel» περιγράφονται αδρά στο παρακάτω σχήμα:



Έχει περιγραφεί στατιστικά σημαντική αύξηση της περιόδου επανεμφάνισης-προόδου της νόσου ανάλογα με την θεραπευτική προσέγγιση. Παρόλα αυτά η μόνη προσέγγιση που μπορεί να λειτουργήσει προληπτικά και να μειώσει κατά 80% τον δια βίου κίνδυνο εμφάνισης νόσου είναι η προληπτική σαλπινγοωθηκτομή. Η συγκεκριμένη προληπτική επέμβαση πραγματοποιείται μόνο σε ασθενείς με διαγνωσμένη μετάλλαξη σε ένα από τα γονίδια προδιάθεσης για καρκίνο ωθηκών-σαλπίνγων-περιτοναίου και καρκίνου μαστού. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN, οι ασθενείς αυτές μπορούν να υποβληθούν σε μια τέτοια επέμβαση, μετά από εκτεταμένη γενετική συμβουλευτική και επίγνωση της σχέσης κινδύνου – οφέλους, και να ακολουθήσουν την κατάλληλη μετεγχειρητική παρακολούθηση, ανάλογα με την μετάλλαξη που φέρουν.

Γαμετικές μεταλλάξεις στα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2* είναι συχνές σε ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο ωθηκών επειδή σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα δια βίου κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου. Πιο συγκεκριμένα, στην περίπτωση ύπαρξης μεταλλάξεων στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο *BRCA1*, η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου ωθηκών μέχρι την ηλικία των 70 ετών πλησιάζει το 45 %, ενώ οι αντίστοιχες μεταλλάξεις του γονιδίου *BRCA2* επιφέρουν κίνδυνο 16.5% (4). Έχει πιστοποιηθεί και η ύπαρξη άλλων γονιδίων που συσχετίζονται με καρκίνο ωθηκών ενώ εκκρεμεί ακόμα και η αποσαφήνιση μεταλλάξεων άγνωστης κλινικής σημασίας (Variants of Unknown Clinical Significance - VUS) (5,6). Υπολογίζεται ότι περίπου 13-15% των ασθενών με καρκίνο των ωθηκών, φέρουν μεταλλάξεις της γαμετικής σειράς στα γονίδια *BRCA1* & *BRCA2*. Αυτό το ποσοστό μπορεί να είναι και υψηλότερο δεδομένου του αριθμού μεταλλάξεων που παραμένουν άγνωστες στα παραπάνω γονίδια αλλά και της παρουσίας κυρίαρχων-ιδρυτικών μεταλλάξεων σε συγκεκριμένους πληθυσμούς.

Τα γονίδια *BRCA1* & *BRCA2* εκφράζουν πρωτεΐνες που σχετίζονται με την επιδιόρθωση του DNA μέσω του ομόλογου ανασυνδυασμού. Σε περίπτωση μετάλλαξής τους, η επιδιόρθωση των βλαβών του γενετικού υλικού του κυττάρου βασίζεται στη μη ομόλογη ένωση, που είναι πιο επιρρεπής σε λάθη κατά την αντιγραφή, αλλά και σε ελλείμματα μονής αλυσίδας και σε γενετική αστάθεια. Περίπου το 50 % των χαμηλής διαφοροποίησης ΕΚΩ περιλαμβάνουν μεταλλάξεις σε γονίδια που σχετίζονται με τον ομόλογο ανασυνδυασμό του DNA (HRR/Homologous Recombination Repair). Παραδείγματα τέτοιων γονιδίων είναι τα *RAD51D*, *PALB2*, *RAD50*, *CHECK2*, *ATR*, *ATM*, καθώς και άλλα, τα οποία προσδίδουν λειτουργία «τύπου-*BRCA*» και σε περίπτωση ύπαρξης μεταλλάξεων προκαλούν παρόμοια γενετική αστάθεια με τη δυσλειτουργία των γονιδίων *BRCA1* & *BRCA2* (8).

Φαίνεται ότι το 20% των χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνων ωθηκών φέρουν μια γενετική προδιάθεση η οποία έχει κληρονομηθεί, ποσοστό που μπορεί να αυξηθεί εάν λάβουμε υποψιν την ανακάλυψη νέων γονιδίων που σχετίζονται με τη νόσο. Αναλογιζόμενοι πόσα νέα περιστατικά καρκίνου ωθηκών θα μπορούσαν να έχουν αποφευχθεί ο γενετικός έλεγχος και πληθυσμιακός έλεγχος οικογενειών με ισχυρό ιστορικό νεοπλασίας θα μπορούσε να μειώσει και την εμφάνιση άλλων καρκίνων μέσω πρόληψης όπως του παγκρέατος, του ορθού και του μαστού. Δεδομένου ότι περίπου 60.000 περιστατικά το χρόνο θα μπορούσαν να έχουν αποφευχθεί, υπάρχουν πλέον αυστηρές κατευθυντήριες οδηγίες ως προς τον γονιδιακό έλεγχο ασθενών αμέσως με τη διάγνωση του καρκίνου ωθηκών αλλά και στοχευμένου ελέγχου της οικογένειας σε περίπτωση ανακάλυψης μεταλλάξεων.

### **Συμπτώματα**

Χάρη στη διευρυμένη χρήση των υπερήχων ο αριθμός των ασυμπτωματικών ασθενών με κακοήθεις πυελικές μάζες έχει αυξηθεί. Παρόλα αυτά η πλειοψηφία των ασθενών με καρκίνο ωθηκών διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο, όταν αρχίζουν και οι πρώτες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου.

Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν από ήπιες έως σοβαρές ενοχλήσεις, οι οποίες λόγω της μη ειδικής φύσης τους μπορεί να αντιμετωπίζονται για μεγάλο χρονικό διάστημα σαν καλοήθεις εκδηλώσεις διαταραχών τους γαστρεντερικού ή ουροποιητικού συστήματος. Μη ειδικά συμπτώματα περιλαμβάνουν, κοιλιακό άλγος και οσφυαλγία, αύξηση της περιμέτρου της κοιλιάς, δυσκοιλιότητα και απώλεια βάρους. Σπάνια η πυελική μάζα μπορεί να είναι ψηλαφητή από την κοιλιά ενώ συχνά η ύπαρξη ωθηκικής μάζας μπορεί να συνοδεύεται από δυσουρικές ενοχλήσεις και κολπική αιμόρροια. Οξεία συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως σε προχωρημένα στάδια της νόσου και σχετίζονται με συστροφή των ωθηκών ή ρήξη της ωθηκικής μάζας ή ακόμα και επιπλοκές που σχετίζονται με το ΓΕΣ όπως ειλεός. Ανάλογα με το στάδιο και τον υπότυπο της νόσου, μπορεί να εμφανιστούν στοιχεία αναιμίας, υπολευκωματιναιμίας καθώς επίσης και παρανεοπλασματικές επιπλοκές.

### **Με μία ματιά**

Νέα περιστατικά 2020 (ΗΠΑ) : 21,750

Μέση ηλικία διάγνωσης : 63 έτη

5ετής επιβίωση: 48.6% (2020)

5ετής επιβίωση: 44.2% (2012)

Δια βίου κίνδυνος: 1.2% (δεδομένα 2015- 2017)

Δια βίου κίνδυνος με ένα συγγενή ά βαθμού φορέα :

2-3.1 φορές \* κίνδυνο γενικού πληθυσμού (5)

## Διάγνωση και αντιμετώπιση

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ  
CA 125 ΑΠΙΕΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ CT, MRI U/S  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ  
ΕΠΙ ΕΞΑΙΡΕΣΙΜΟΤΗΤΑΣ ΝΟΣΟΥ Ή  
ΝΕΟ- ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΧΜΘ

Estimated New Cases in 2020	21,750
% of All New Cancer Cases	1.2%

Estimated Deaths in 2020	13,940
% of All Cancer Deaths	2.3%

5-Year Relative Survival
<b>48.6%</b>
2010-2016



## Παράγοντες κινδύνου

Ηλικία

Κάπνισμα

Πρώιμη εμμηναρχή / καθυστερημένη εμμηνόπαυση

Παχυσαρκία

Μονοθεραπεία με οιστρογόνα

Κληρονομικό οικογενειακό ιστορικό

Ενδομητρίωση / κύστεις ωθηκών

## Προστατευτικοί παράγοντες

Αντισύλληψη

Κύηση

Απολίνωση σαλπίνγων

Υστερεκτομή

Διαιτητικοί παράγοντες

### 1.2 Επιδημιολογικά στοιχεία

Η αποτελεσματική θεραπεία του ωθηκικού καρκίνου σχετίζεται με την έγκαιρη αντιμετώπιση της νόσου, καθώς επίσης και την πρόσβαση των ασθενών σε κατάλληλη χειρουργική αντιμετώπιση και συστημική θεραπεία.

Τα στοιχεία αυτά εν πολλοίς αποτελούν και συνολικότερο κριτήριο για την ποιότητα ενός εθνικού συστήματος υγείας με μετρήσιμα αποτελέσματα την αύξηση της συνολικής επιβίωσης των ασθενών από τη νόσο και σε μεγαλύτερο βαθμό την βελτίωση της ποιότητας ζωής τους μετά την διάγνωση και την πιθανή υποτροπή.

Συνολικότερες εξελίξεις στην θεραπευτική και πρόωρη διάγνωση και -δευτερευόντως- στην χειρουργική αντιμετώπιση, έχουν αυξήσει την πενταετή επιβίωση από νεοπλασίες κατά 20%. Παρά την ιατροτεχνολογική πρόοδο και την ισχυρή σύνδεση μεταξύ ορώδους υπότυπου καρκίνου ωθηκών και κληρονομούμενων μεταλλάξεων που προσφέρει δυνατότητες για προληπτική ιατρική, η επιβίωση από τον καρκίνο ωθηκών, έχει μεταβληθεί σε μικρό βαθμό κατά τις τελευταίες δεκαετίες φτάνοντας το 47% στην πενταετή επιβίωση (7).

Δεδομένα του παγκόσμιου οργανισμού υγείας (World Health Organization), καταγράφουν 293.591 νέες περιπτώσεις καρκίνου ωθηκών (3.6% του συνόλου των νέων περιπτώσεων καρκίνου) και 184.041 θανάτους από τη νόσο (4.3% του συνόλου των θανάτων σχετιζόμενων με καρκίνο). Το ποσοστό αυτό κατατάσσει την νεοπλασία αυτή στην 8η θέση για θάνατο σχετιζόμενο με νεοπλασία στις γυναίκες. Με βάση την ανάπτυξη του πληθυσμού προβλέπεται ότι ο αριθμός των νέων περιστατικών θα φτάσει τις 434.184 μέχρι το 2040.

Μέση ηλικία κατά την διάγνωση είναι τα 63 έτη. Η συνολική επιβίωση συνδέεται με το στάδιο κατά την εμφάνιση. Πενταετής επιβίωση είναι πολύ χαμηλή για ασθενείς σταδίου IV φτάνοντας το 29.2%. Ασθενείς σταδίου I κατά τη διάγνωση εμφανίζουν πενταετή επιβίωση 92.4%. Η κατανομή μεταξύ των δυο κατηγοριών αυτών κατά την διάγνωση είναι 69% και 15% αντίστοιχα<sup>i</sup>.

Αποτελεί νόσο με μεγάλη θνητότητα και νοσηρότητα, καθώς εκτιμάται πως 1 στις 6 γυναίκες καταλήγει μέσα στις πρώτες 90 ημέρες από την διάγνωση.

Ο αριθμός των νέων περιστατικών παρουσιάζει διακυμάνσεις ανάλογα με την χώρα. Στην έρευνά μας συλλέξαμε δεδομένα για τον ελληνικό πληθυσμό από το μεγαλύτερο κέντρο αναφοράς της χώρας. Η θνητότητα της νόσου παρουσιάζεται η ίδια ενώ ο επιπολασμός να διαφοροποιείται στη βάση του σχεδιασμού των εθνικών συστημάτων υγείας και της χρήσης ορμονικής θεραπείας.

Η θεραπεία αυτή μπορεί να έχει τα χαρακτηριστικά από του στόματος αντισυλληπτικών ή ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης (8).

Η Ρωσία και το Ηνωμένο Βασίλειο κατατάσσονται υψηλότερα στα ποσοστά εμφάνισης στο γενικό πληθυσμό καρκίνου ωοθηκών, ενώ η Κίνα στα χαμηλότερα (7).

Δεδομένα από το SEER περιγράφουν την συνολική πενταετή επιβίωση από τη νόσο στο 47.6% για το διάστημα 2015-2019. Ο αριθμός των νέων περιστατικών στις ΗΠΑ είναι 11.4 στις 100.000. Κατά προσέγγιση, το 1.2% των γυναικών θα διαγνωστούν με καρκίνο των ωοθηκών κατά τη διάρκεια της ζωής τους<sup>ii</sup>.

Ευρωπαϊκά δεδομένα από την EUROCARE database παρουσιάζουν κατανομή ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο: ορώδη, βλενώδη, εκ γενετικών κυττάρων, άλλο υπότυπο, αταξινόμητο για το διάστημα 1995-2002, σε 45.8%, 10,1%, 1.5%, 35.9% και 6.8% αντίστοιχα<sup>iii</sup>.

Δεδομένα κατανομής από IARC - International Agency for Research on Cancer – WHO  
συσχέτιση μεταξύ εισοδήματος και κοινωνικού φορτίου νόσου.

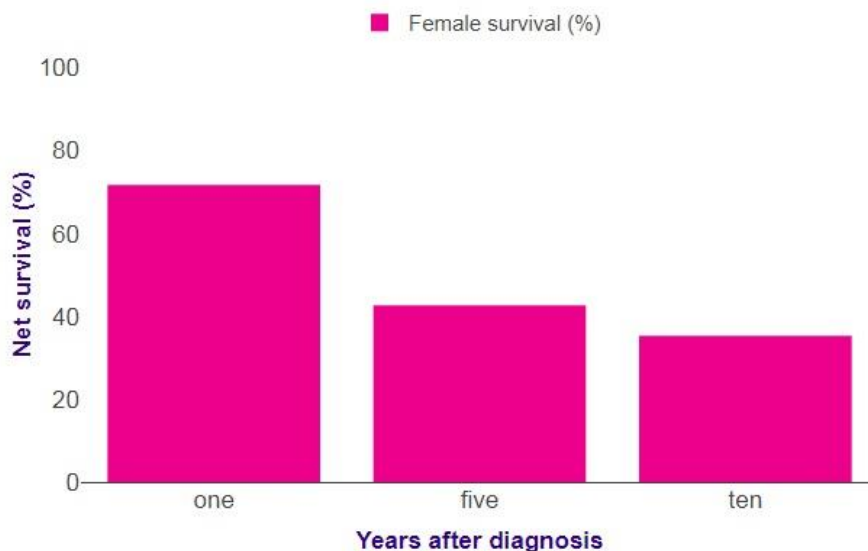
Income level	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
	No	Rank	(%)	Cum.risk	No	Rank	(%)	Cum.risk	No	Prop.
Low income	11 567	14	2.1	0.52	8 958	13	2.3	0.45	19 745	5.23
Low-middle income	84 835	12	2.8	0.65	55 578	12	2.8	0.47	193 179	13.06
Upper middle income	106 324	18	1.5	0.66	62 020	17	1.4	0.39	282 080	21.69
High income	90 865	18	1.2	0.92	57 485	15	2.1	0.49	262 228	42.94

Στην Ευρώπη, ο αριθμός των νέων περιστατικών έχει μειωθεί για τις ηλικίες 70 έως 79 ετών. Από 39.6/100.000 το 2002 σε 38.7/100.00 το 2012. Γαλλία, Ιταλία και Ελλάδα εμφανίζουν τον μικρότερο επιπολασμό με 3.5-4.5 νέα περιστατικά ανά 100.000 γυναίκες (9).

### 1.3 Δεκαετής επιβίωση ανά υπότυπο

71.7% των ασθενών με ωοθηκικό καρκίνο επιβιώνουν τουλάχιστον για ένα έτος, μειώνεται στο 42.6% στην πενταετία και 35.3% στην δεκαετία, όπως φαίνεται στο διάγραμμα για την προσαρμοσμένη στην

ηλικία επιβίωση των ασθενών που διαγνώστηκαν με καρκίνο ωοθηκών κατά το διάστημα 2013-2017 στην Αγγλία.



Ο επιθηλιακός τύπος καθορίζει και τα ποσοστά επιβίωσης εφόσον αποτελεί την πλειοψηφία των περιστατικών. Με βάση δεδομένα από το SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) - National Cancer Institute (NCI) σε ασθενείς που διαγνώστηκαν από το 2009 έως το 2015 η κατανομή 5-ετούς επιβίωσης για άλλους υπότυπους διαφέρει.

	Επιθηλιακός	Στρωματικός	Γεννητικών κυττάρων
All SEER stages combined	47%	88%	93%

#### 1.4 Κληρονομικότητα

Η μεγαλύτερη σύγχρονη αλλαγή σχετίζεται με στροφή των υπηρεσιών υγείας γύρω από τον καρκίνο στις γονιδιακές αλλαγές – μεταλλάξεις και στον μοριακό έλεγχο.

Η ανάλυση σε μοριακό επίπεδο φαίνεται να κερδίζει έδαφος στην μείωση της θνητότητας από τη νόσο. Θεραπευτικές προσεγγίσεις μπορεί να συνδυάζονται με στοχευμένη χρήση βιολογικών παραγόντων, τροποποιημένη χημειοθεραπεία αλλά και προσαρμοσμένη κλινική και ακτινολογική παρακολούθηση ή/ και προληπτικές χειρουργικές επεμβάσεις.

Μέχρι σήμερα γνωρίζουμε ότι η πλειονότητα των νέων περιστατικών κακοήθειας των ωοθηκών, έχουν σποραδικό χαρακτήρα, πιθανώς άγνωστα γενετικά αίτια και εμφανίζουν σωματικές μεταλλάξεις στον



όγκο, ενώ πάνω από το 20% των ασθενών με επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών (ΕΚΩ) έχουν κληρονομική βάση και σχετίζονται με σαφώς παθογόνους μεταλλάξεις της γαμετικής σειράς. Πιο συγκεκριμένα, στο 65-85% αυτών των περιπτώσεων ανιχνεύονται μεταλλάξεις στα γονίδια *BRCA1/2*. (1)

Μεταλλάξεις σε άλλα ογκοκατασταλτικά γονίδια έχουν συσχετιστεί με κληρονομικούς καρκίνους των ωοθηκών, τα πρωτεϊνικά παράγωγα των οποίων μετέχουν σε διάφορους κυτταρικούς μηχανισμούς, αλλά και σε διαφορετικές φάσεις της κυτταρικής ζωής:

- επιδιόρθωση νουκλεοτιδικών αναντιστοιχιών (γονίδια *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* Mismatch Repair-MMR) στο σύνδρομο Lynch,
- προστασία του γονιδιώματος μέσω του ογκοκατασταλτικού γονιδίου *TP53*, στο σύνδρομο Li-Fraumeni
- άλλα γονίδια που εμπλέκονται στο σύστημα επιδιόρθωσης των δίκλωνων θραύσεων του DNA, μέσω του ομόλογου ανασυνδυασμού, όπως τα γονίδια *CHEK2*, *RAD51*, *BRIP1* και *PALB2*.

Η πλειοψηφία των ασθενών με κληρονομική νόσο εμφανίζει μετάλλαξη σε ένα από τα ~20 γονίδια προδιάθεσης για καρκίνο ωοθηκών και μαστού, υποδεικνύοντας ότι περίπου 4200 νέα περιστατικά ΕΚΩ στις ΗΠΑ το χρόνο θα μπορούσαν να είχαν αποφευχθεί. Παράλληλα, προληπτικές επεμβάσεις σε ασθενείς με μεταλλάξεις που αφορούν αφαίρεση ωοθηκών και σαλπίνγων φαίνεται ότι μειώνουν τον κίνδυνο και για καρκίνο σε άλλα όργανα στόχους, όπως ο μαστός.

Σύγχρονες τεχνικές μαζικής αλληλούχισης του γονιδιώματος επιτρέπουν την διεύρυνση της αναζήτησης μεταλλάξεων στον πληθυσμό ελέγχοντας ταυτόχρονα ένα πλήθος γονιδίων που σχετίζονται με τον καρκίνο ωοθηκών. Χωρίς να μπορεί -προς το παρόν- να αποτελεί εξέταση πληθυσμιακού ελέγχου η μαζική αναζήτηση μεταλλάξεων στο γονιδίωμα ασθενών μπορεί, πέρα από τους ίδιους, να ωφελήσει και κλάδους του οικογενειακού τους δένδρου σε αναζήτηση σημειακών μεταλλάξεων και μεσοπρόθεσμα σε ανακάλυψη νέων μεταλλάξεων γονιδίων μικρής και μεσαίας διεισδυτικότητας.

Η ανακάλυψη μεταλλάξεων με υψηλή διεισδυτικότητα και κυρίαρχο ρόλο στην καρκινογένεση στις ωοθήκες περιελάβανε τα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2* και την συσχέτισή τους με τη δια βίου πιθανότητα εμφάνισης της νόσου στον γενικό πληθυσμό αλλά και την συχνότητα των μεταλλάξεών τους σε άτομα που έχουν νοσήσει με καρκίνο ωοθηκών. Ειδικότερα, 15-20% των ασθενών με χαμηλής διαφοροποίησης ορώδη καρκινώματα ωοθηκών είχαν μετάλλαξη στα γονίδια *BRCA1/2*, ενώ αντίστοιχα το 70% των ασθενών με μετάλλαξη στο γονίδιο *BRCA1* εμφάνισαν ορώδη νεοπλασία επιβεβαιώνοντας την μεγάλη διεισδυτικότητα του γονιδίου (4).

Οι δοκιμασίες ελέγχου προδιάθεσης για κληρονομικό καρκίνο έχουν δείξει ότι υπάρχουν τουλάχιστον δύο βασικά κληρονομικά σύνδρομα τα οποία μέχρι στιγμής δικαιολογούν παραπομπή για γενετική συμβουλευτική και κλινική διαχείριση, βάσει διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών.

## 1. Hereditary Breast Ovarian Cancer Syndrome (HBOC)

	ΓΟΝΙΔΙΟ	ΟΡΓΑΝΟ ΣΤΟΧΟΣ				
HBOC	<i>BRCA 1</i>	ΜΑΣΤΟΣ	ΩΟΘΗΚΗ	-----	ΠΑΓΚΡΕΑΣ	ΠΡΟΣΤΑΤΗΣ
	<i>BRCA 2</i>	ΜΑΣΤΟΣ	ΩΟΘΗΚΗ	ΜΕΛΑΝΩΜΑ	ΠΑΓΚΡΕΑΣ	ΠΡΟΣΤΑΤΗΣ

**Hereditary Breast Ovarian Cancer Syndrome (HBOC)** το οποίο σχετίζεται με σαφώς παθογόνους μεταλλάξεις στα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2* και χαρακτηρίζεται από αυξημένη προδιάθεση ανάπτυξης καρκίνου ωθηκών, σαλπίνγων, περιτοναίου καθώς επίσης και μαστού σε άνδρες και γυναίκες. Τα γονίδια αυτά συμμετέχουν στην διαδικασία επιδιόρθωσης διπλής αλυσίδας του DNA Η συνεισφορά των παραπάνω γονιδίων στο σύνδρομο Κληρονομούμενου Καρκίνου Μαστού-Ωθηκών (HBOC) είναι περίπου 70% για το *BRCA1* και 30% για το *BRCA2*, ενώ ο δια βίου κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου ωθηκών ορίζεται ως ~40% και 20%, αντίστοιχα για τους φορείς μεταλλάξεων. Υπολογίζεται ότι περίπου 15% του συνόλου των νέων περιστατικών καρκίνου ωθηκών σχετίζονται με μεταλλάξεις στα *BRCA1* και *BRCA2* γονίδια. Άνδρες φορείς μεταλλάξεων των εν λόγω γονιδίων έχουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο μαστού και προστάτη. Άνδρες και γυναίκες φορείς μεταλλάξεων έχουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο παγκρέατος και μελανώματος. Κατά κανόνα, η ηλικία εμφάνισης κληρονομικού καρκίνου είναι νεότερη από σποραδικούς καρκίνους στο γενικό πληθυσμό στο ίδιο όργανο στόχο και με τον ίδιο ιστολογικό τύπο.

#### Σχετικός κίνδυνος για φορείς παθολογικών αλληλόμορφων *BRCA1,2*

	Ηλικία	Cancer risk <i>BRCA</i> 1	Cancer risk <i>BRCA</i> 2	Risk Gen. Pop.
<b>ΩΟΘΗΚΗ</b>	Έως 50 ετών	Έως 23%	n/a	0,2%
	Έως 70 ετών	Έως 44%	Έως 27%	0,7%
	OC μέσα στην δεκαετία από BC	Έως 12.7%	6.8%	<1%

#### Διαχείριση σχετικού κινδύνου για φορείς παθολογικών αλληλόμορφων *BRCA1,2*

	Προληπτικά μέτρα	Ηλικία έναρξης	F(x)
<b>ΩΟΘΗΚΗ</b>	Χημειοπροφύλαξη (π.χ. αντισύλληψη)	Εξατομίκευση	N/A
	BSO	35 έως 40 ετών, ή μετά ολοκλήρωσης οικογενειακού προγραμματισμού, ή νωρίτερα από την ηλικία εμφάνισης στο νεότερο μέλος της οικογένειας	N/A
	CA-125 / TVUS	30 ετών ή νωρίτερα από την ηλικία εμφάνισης στο νεότερο μέλος της οικογένειας	6 μήνες

## 2. Σύνδρομο Lynch

Το σύνδρομο Lynch είναι γνωστό και ως Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC). Είναι η πιο συνηθής μορφή κληρονομικού καρκίνου παχέος εντέρου και θεωρείται ότι ευθύνεται για το 3 έως 5%

όλων των καρκίνων παχέος εντέρου. Βασίζεται σε μεταλλάξεις των γονιδίων MMR (MLH1, MSH2, MSH6, EPCAM και PMS2) που συχνά υποεκτιμώνται καθώς δεν αναγνωρίζονται πολλές κυρίαρχες μεταλλάξεις.

	ΓΟΝΙΔΙΟ	ΟΡΓΑΝΟ ΣΤΟΧΟΣ				
Hereditary Non- Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC)	MLH1	ΩΟΘΗΚΗ	ΠΑΧΥ ΕΝΤΕΡΟ	ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ	ΠΑΓΚΡΕΑΣ	ΣΤΟΜΑΧΙ
	MSH2					
	MSH6					
	EPCAM					
	PMS2					

Τα γονίδια αυτά συμμετέχουν στην επιδιόρθωση αναντιστοιχίας που προκύπτει κατά την αντιγραφή ζευγών βάσεων του DNA. Μεταλλάξεις στα παραπάνω γονίδια σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου κυρίως παχέος εντέρου και ενδομήτριου. Σχετίζονται και με άλλες νεοπλασίες, όπως των στομάχου, λεπτού εντέρου, ηπατοκυτταρικού, γλοιοβλαστώματος και ευθύνονται περίπου για το 5% των κληρονομούμενων καρκίνων ωθηκών, κυρίως ενδομητριοειδούς ιστολογικού τύπου. Παρά το γεγονός ότι οι μεταλλάξεις σε κάθε ένα από τα παραπάνω γονίδια μπορούν να προκαλέσουν το σύνδρομο Lynch, ο δια βίου κίνδυνος που προσφέρει το καθένα διαφέρει.

**Σχετικός κίνδυνος για φορείς παθολογικών αλληλόμορφων  
MLH1, MSH2, MSH6, EPCAM και PMS2**

	Ηλικία	Gen. Pop.	Cancer risk MLH1	Cancer risk MSH2	Cancer risk MSH6	Cancer risk EPCAM	Cancer risk PMS2
<b>ΩΟΘΗΚΗ</b>	Έως 70 ετών	0.7%	4-12%	4-12%	Αυξημένος Κίνδυνος	4-12%	Αυξημένος Κίνδυνος

**Διαχείριση σχετικού κινδύνου για φορείς παθολογικών αλληλόμορφων  
MLH1, MSH2, MSH6, EPCAM και PMS2**

	Προληπτικά μέτρα	Ηλικία έναρξης	F(x)
<b>ΩΟΘΗΚΗ</b>	BSO	Μετά την ολοκλήρωση του οικογενειακού προγραμματισμού	N/A
	CA-125 / TVUS	Εξατομικευμένη παρακολούθηση	N/A

### 3. Σύνδρομο Li-Fraumeni

Το σύνδρομο Li-Fraumeni μεταβιβάζεται με κυρίαρχο αυτοσωμικό τρόπο και αναφέρεται σε γονιδιακή μετάλλαξη που επηρεάζει τη λειτουργία του ογκοκατασταλτικού γονιδίου TP53. Οι φορείς της μετάλλαξης αυτής έχουν την τάση να εμφανίζουν ένα πολύ μεγάλο εύρος νεοπλασιών και ιδιαίτερα σε μικρή ηλικία. Η πλειοψηφία των νεοπλασιών εμφανίζεται πριν την ηλικία των 45 ετών και σχετίζεται κυρίως με καρκίνο μαστού και σαρκώματα μαλακών μορίων και οστών. Ο καρκίνος μαστού φαίνεται ότι αυξάνεται εκθετικά στις γυναίκες φορείς των μεταλλάξεων και για αυτό και στον γυναικείο πληθυσμό μεταλλάξεις στο γονίδιο TP53 φαίνεται ότι ανεβάζουν κατά πολύ τον δια βίου κίνδυνο (10). Ασθενείς με Li-Fraumeni σύνδρομο, πρέπει να αποφεύγουν την έκθεση στην ιονίζουσα ακτινοβολία, τόσο κατά την διάγνωση όσο και κατά τη θεραπεία, καθώς μπορεί να πυροδοτήσει οδούς καρκινογένεσης.

Με βάση τα παραπάνω ήδη από το 2014 η Society of Gynecological Oncologists, αλλά και άλλοι Οργανισμοί έχουν προτείνει γενετικό έλεγχο για όλες τις ασθενείς που εμφανίζουν επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών ανεξάρτητα από την ηλικία διάγνωσης και το οικογενειακό ιστορικό.

	ΓΟΝΙ-ΔΙΟ	ΟΡΓΑΝΟ ΣΤΟΧΟΣ							
<b>Li-Fraumeni</b>	TP 53	ΜΑΣΤΟΣ	ΩΟΘΗ-ΚΗ	ΠΑΧΥ ΕΝΤΕΡΟ	ΕΝΔΟΜΗ-ΤΡΙΟ	ΜΕΛΑ-ΝΩΜΑ	ΠΑΓΚΡΕΑΣ	ΣΤΟΜΑΧΙ	ΠΡΟΣΤΑ-ΤΗΣ

Οι προ-συμπτωματικοί συγγενείς των ασθενών με διαγνωσμένο ΕΚΩ που έχουν βρεθεί να φέρουν σαφώς παθογόνους μεταλλάξεις γονιδίων θα πρέπει να έχουν τη δυνατότητα πρόσβασης σε προγράμματα γενετικής συμβουλευτικής. Θα πρέπει να ενημερώνονται για τα κλινικά σημεία εμφάνισης της νόσου και τα επιθετικά χαρακτηριστικά της. Η ταχεία οδός καρκινογένεσής της οδηγεί το 70% των γυναικών να παρουσιάζονται σε προχωρημένο στάδιο (Στάδια III / IV) και η πενταετής επιβίωση από τη νόσο να είναι περίπου 30 %. Δοκιμασίες περιοδικού ελέγχου με γυναικολογικό υπέρηχο και καρκινικούς δείκτες δεν έχουν αποδείξει μέχρι σήμερα ότι μπορεί να έχουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα και μπορούν μόνο να χρησιμοποιούνται κατά την διακριτική ευχέρεια του θεράποντος ιατρού. Κατά συνέπεια ασθενείς με υψηλό δια βίου κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου ωοθηκών πρέπει να υποβάλλονται σε γενετική συμβουλευτική και να κατευθύνονται σε εξατομικευμένα προγράμματα. Ειδικότερα, σε ασθενείς με μεταλλάξεις των γονιδίων *BRCA1/2* αυτά θα περιλαμβάνουν είτε προφυλακτικές επεμβάσεις που αφαιρώντας τις ωοθήκες και τα εξαρτήματα μειώνουν κατά περίπου 85% την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου, είτε θα ακολουθούν πρόγραμμα τακτικότερου υπερηχογραφικού και αιματολογικού ελέγχου γνωρίζοντας ότι αυτό δεν μπορεί να τις εξασφαλίσει πλήρως για την εμφάνιση της νόσου (11,12).

Η στρατηγική πρόληψης βάσει βιβλιογραφικών δεδομένων κατευθύνεται στο κομμάτι της μοριακής ανάλυσης και στην ανεύρεση μεταλλάξεων στον ελληνικό πληθυσμό αλλά και σε βιοδείκτες αίματος που θα μπορούσαν να ανιχνεύσουν την νόσο σε αρχικά στάδια.

### 2. Κατευθυντήριες οδηγίες

Οι κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την γονιδιακή ανάλυση αναπτύχθηκαν για προσδιορίζουν ποιους ασθενείς είναι κατάλληλοι για γενετική συμβουλευτική και έλεγχο. Με βάση αυτές, προσδιορίζεται το

χρονικό διάστημα κατά τη διάρκεια της θεραπείας που θα πραγματοποιηθεί ο έλεγχος, η διαχείριση των αποτελεσμάτων, η πρόληψη για άλλα μέλη της οικογένειας, καθώς και η παρακολούθηση των ασθενών, για καρκίνους σε άλλα όργανα - στόχους στους ίδιους.

Διαφοροποιήσεις παρατηρούνται μεταξύ των διαφόρων επιστημονικών κοινοτήτων με μεγάλη εξειδίκευση στον τομέα. Φορείς όπως οι: National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Society of Gynecologic Oncology (SGO), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), European Society for Medical Oncology (ESMO) και American Society of Clinical Oncologists (ASCO) έχουν αναπτύξει ειδικές κατευθυντήριες οδηγίες για των καρκίνο ωθηκών.

Το NCCN προτείνει οι ασθενείς με καρκίνο ωθηκών, σαλπίνγων η πρωτοπαθή περιτοναίου, να υποβάλλονται σε κληρονομικό έλεγχο ανεξαρτήτου ηλικίας. Ο έλεγχος αυτός θα πρέπει να περιλαμβάνει κατ' ελάχιστον τα *BRCA1/BRCA2* γονίδια και γονίδια που περιλαμβάνουν την επιδιόρθωση ομόλογου ανασυνδυασμού (HRD) και αναντιστοιχίας βάσεων (MMR). Ο διευρυμένος αυτός έλεγχος, συστήνεται να πραγματοποιείται ιδιαίτερα σε άτομα με βεβαρυμμένο οικογενειακό ιστορικό καθώς έχουν αυξημένη πιθανότητα να είναι φορεί μεταλλάξεων. Γενετικός έλεγχος προτείνεται σε περιπτώσεις που έχουν αναγνωριστεί μεταλλάξεις στον όγκο. Προτείνεται επίσης να δεχτούν γενετική συμβουλευτική από εξειδικευμένους κλινικούς γενετιστές οι πρώτου και δευτέρου βαθμού συγγενείς, οι οποίοι είναι υγιείς. Δεν προτείνεται έλεγχος σε συγγενείς ασθενών στη βάση μεταλλάξεων απροσδιόριστης κλινικής σημασίας (VUS), ενώ το ισχυρό οικογενειακό ιστορικό δεν αναιρείται από αποτελέσματα αρνητικά για ανεύρεση μεταλλάξεων (13).

Η SGO προτείνει γενετικό έλεγχο κληρονομικότητας και γενετική συμβουλευτική σε ασθενείς με καρκίνο ωθηκών, σαλπίνγων η πρωτοπαθή περιτοναίου ανεξαρτήτως ηλικίας και οικογενειακού ιστορικού. Ο έλεγχος προτείνεται να γίνεται όσο εγγύτερα στην διάγνωση καθώς μπορεί να επηρεάσει την κλινική διαχείριση της ασθενούς. Ενδείκνυται επίσης ενημέρωση και συμβουλευτική πριν την διενέργεια του γενετικού ελέγχου για να κατανοηθούν τα οφέλη καθώς και τα όρια των προσφερόμενων γενετικών δοκιμασιών (14,15).

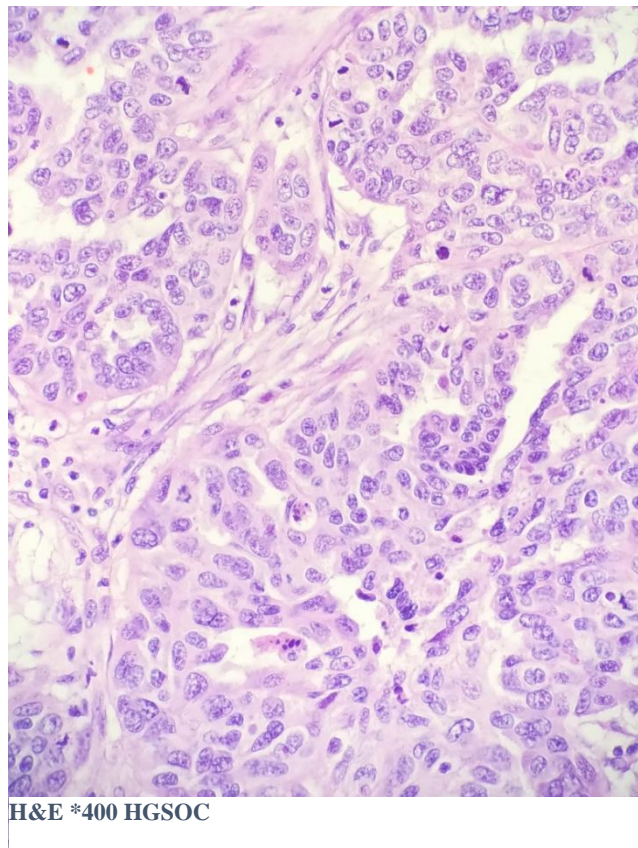
Το NICE προτείνει την διενέργεια γενετικού ελέγχου για *BRCA1* και *BRCA2* αν η πιθανότητα η ασθενής να είναι φορέας είναι μεγαλύτερη από 10%. Αποδεκτές μέθοδοι για τον υπολογισμό αυτής της πιθανότητας περιλαμβάνουν τα BOIDCA1 και Manchester συστήματα υπολογισμού ρίσκου.

Η ESMO προτείνει να υποβάλλονται σε γενετικό έλεγχο για *BRCA* μεταλλάξεις ασθενείς με χαμηλής διαφοροποίησης ιστολογική. Παράλληλα, σε περίπτωση που δεν ανευρεθούν κληρονομικές γενετικές μεταλλάξεις για τα παραπάνω γονίδια, προκρίνεται ο έλεγχος για *BRCA* μεταλλάξεις στον όγκο. Επίσης, συστήνεται να παροτρύνουν οι φορείς μεταλλάξεων τους συγγενείς πρώτου και δευτέρου βαθμού να επιδιώξουν γενετική συμβουλευτική (16).

Τέλος, η ASCO προτείνει όλοι οι ασθενείς με διάγνωση καρκίνου ωθηκών να υποβάλλονται σε γενετικό έλεγχο για *BRCA1* και *BRCA2* γονίδια τουλάχιστον καθώς επίσης και για άλλα γονίδια προδιάθεσης σε καρκίνο. Δεν πρέπει να λαμβάνεται κλινική απόφαση βασισμένη σε σπάνιες γονιδιακές παραλλαγές αδιευκρίνιστης λειτουργικής σημασίας, ενώ και αυτή προτείνει ο έλεγχος να πραγματοποιείται στη διάγνωση (17).

## 2.1 Κατηγοριοποίηση κατά WHO

Η κατηγοριοποίηση κατά WHO κατατέθηκε το 1975, διαμορφώνοντας κατηγορίες όγκων στη βάση των ιστολογικών τους χαρακτηριστικών και της βιολογικής τους συμπεριφοράς. Πρόσφατα ανακοινώθηκε ο εμπλουτισμός - επικαιροποίηση των στοιχείων αυτών, με στόχο να παρασχεθεί σε εργαστηριακούς ιατρούς η δυνατότητα να διαχωρίζουν με μεγαλύτερη ακρίβεια τον κάθε ιστολογικό τύπο. Ταυτόχρονα. Ο διαχωρισμός αυτός θα μπορεί να έχει κλινικές εφαρμογές καθώς οι ομαδοποιήσεις με βάση πλέον το μορφολογικό αλλά και το μοριακό προφίλ των όγκων θα περιγράφουν και εξατομικευμένη πρόγνωση και θεραπεία. Ο συνδυασμός της κατηγοριοποίησης κατά WHO και της σταδιοποίησης κατά FIGO που μας δείχνει την έκταση της νόσου και την ύπαρξη μεταστατικής νόσου θα αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι στο μέλλον για τις αποφάσεις όσον αφορά την θεραπεία κάθε ασθενούς ξεχωριστά.



Η αναθεώρηση της κατηγοριοποίησης κατά WHO έγινε το 2014. Σημαντικές αλλαγές ενσωματώθηκαν στον κορμό της κατηγοριοποίησης αυτής. Πρώτον αναγνωρίζεται ο ενδοεπιθηλιακός καρκίνος των σαλίγγων (STIC) ως πιθανότερη πηγή προέλευσης του καρκίνου ωοθηκών. Περίπου 30% των ασθενών με καρκίνο ωοθηκών έχουν ακέραιο σαλπγγικό επιθήλιο. Η πλειοψηφία των ασθενών με καρκίνο ωοθηκών αλλά και σχεδόν το σύνολο των ασθενών με *BRCA* μεταλλάξεις, φέρουν εστίες STIC γεγονός που συνηγορεί υπέρ της Μυλερριανής παρά της μεσοθηλιακής προέλευσης της νόσου.

Δεύτερον, υπάρχει εισαγωγή του οροβλενωδούς τύπου ως διακριτή οντότητα..

## 2.2 Σταδιοποίηση καρκίνου ωθηκών

Τα ευρήματα των σταδιοποιητικών επεμβάσεων επηρεάζουν την εξατομικευμένη αντιμετώπιση. Ρήξη της κάψας του ωθηκικού όγκου, θετική κυτταρολογία περιτοναϊκού εκπλύματος, θετικοί για μετάσταση λεμφαδένες, θέση και μέγεθος λεμφαδένων, αναβαθμίζουν το στάδιο της νόσου και σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση. Διαφορετικοί τύποι σχετίζονται με διαφορετική ενδοπεριτοναϊκή κατανομή, οδό καρκινογένεσης και ανταπόκριση στη θεραπεία. Η νέα σταδιοποίηση κατά FIGO ενσωματώνει τα στοιχεία αυτά σε ευθυγράμμιση και με την κατηγοριοποίηση κατά WHO. Η ανάγκη αυτή προκύπτει καθώς ο HGSC αποτελεί την πλειοψηφία των νέων περιστατικών καρκίνου ωθηκών, ενώ παρέχει προκαθορισμένα κριτήρια για την αντιμετώπιση του καρκίνου ωθηκών, σαλπίνγων – πρωτοπαθούς περιτοναίου σαν ένα λόγω της εμβρυολογική προέλευσης από τον κοινό Μυλλεριανό πόρο (6,18).

Διεγχειρητικά και παθολογοανατομικά ευρήματα πρέπει να αναφέρονται σε κάθε περίπτωση. Αυτό ενισχύει και τη θέση ότι ενώ απεικονιστικά δεδομένα μπορούν να δώσουν πολύ λεπτομερή στοιχεία για την κατανομή της νόσου, ο καρκίνος ωθηκών σταδιοποιείται χειρουργικά. Τρεις βασικές αλλαγές εφαρμόζονται στη σταδιοποίηση του καρκίνου ωθηκών. Πρώτον το στάδιο IC χωρίζεται σε τρεις υποκατηγορίες συνυπολογίζοντας την ρήξη της κάψας του όγκου ωθηκών και θετικό κυτταρολογικό έκπλυμα περιτοναίου(19). Δεύτερον, ιστολογικά αποδεδειγμένη νόσος σε συμφύσεις ή εξωφυτική νόσος, αναβαθμίζει το στάδιο της νόσου. Το στάδιο IIC καταργείται ενώ ενδοπεριτοναϊκές μεταστάσεις της νόσου και μέγεθος θετικών λεμφαδένων αναδιαμόρφωσαν το στάδιο III. Βάσει των νέων δεδομένων, προστέθηκαν στοιχεία μικροσκοπικής και μακροσκοπικής διασποράς της νόσου, μαζί με θετικούς οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες χωρίς ενδοπεριτοναϊκή διασπορά. Όριο μεγέθους για διαχωρισμό μεταξύ σταδίου IIIB και IIIC τίθενται τα 2cm. Λιγότερο από το 10% των νέων περιπτώσεων εμφανίζεται με μεταστάσεις μόνο σε οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες και έχει αποδειχθεί ότι έχει καλύτερη πρόγνωση (20). Οι ασθενείς σταδιοποιούνται σε στάδιο IIIAi και IIIAii όταν η κατανομή είναι αποκλειστικά στους λεμφαδένες με διαχωριστικό όριο τα 10 mm σε μεγαλύτερη διάμετρο μεγέθους λεμφαδένα. Μικροσκοπική εξωπυελική συμμετοχή θεωρείται στάδιο IIIA2 με ή χωρίς συμμετοχή λεμφαδένων. Ειδικά για τον καρκίνο περιτοναίου δεν προτείνεται κάποια επίσημη σταδιοποίηση, πέρα από την παραδοχή ότι δεν υπάρχει καρκίνος περιτοναίου σταδίου I.

Η επέμβαση σταδιοποίησης, περιλαμβάνει ενδελεχή έλεγχο όλων των περιτοναϊκών επιφανειών, εκλεκτική λεμφαδενεκτομή σε ασθενείς προχωρημένου σταδίου, επιπλοεκτομή, περιτοναϊκές πλύσεις και αφαίρεση όλων των ύποπτων για μετάσταση εστιών. Συνιστάται η αναφορά του πρωτοπαθούς οργάνου που νοσεί καθώς επίσης και ο ιστολογικός τύπος και πυρηνική διαφοροποίηση στα χειρουργικά και παθολογοανατομικά δεδομένα(6). Η συμμετοχή εξειδικευμένου γυναικολόγου ογκολόγου είναι καθοριστική στην ορθή σταδιοποίηση και αντιμετώπιση ασθενών με καρκίνο ωθηκών.

## 2.3 Ιστοπαθολογία και χαρακτηριστικά επιβίωσης

Η πλειοψηφία των ασθενών με καρκίνο ωθηκών, σαλπίνγων - πρωτοπαθούς περιτοναίου διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο νόσου που ομοιάζει με γενετικά ασταθή νόσο με χαρακτηριστικά έντονου αναδιπλασιασμού και ταχείας διασποράς. Παρόλα αυτά οφείλουμε να αναγνωρίζουμε πως ο καρκίνος ωθηκών, σαλπίνγων - πρωτοπαθούς περιτοναίου δεν αποτελεί ενιαίο οντότητα και ο επιθηλιακός τύπος περιλαμβάνει διαφορετικές μεταλλάξεις μοριακά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά. Σεσημασμένη ετερογένεια μπορεί να αναγνωριστεί ακόμα και εντός του

ίδιου ιστολογικού τύπου καθώς διαφορετικές μοριακές εκτροπές μπορεί να εκκινήσουν οδούς καρκινογένεσης που καταλήγουν στον ίδιο ιστολογικό τύπο (21).

Πέντε διαφορετικοί ιστολογικοί υπότυποι αναγνωρίζονται στην συντριπτική πλειοψηφία του επιθηλιακού καρκίνου ωοθηκών. Αυτοί είναι οι High Grade Serous Cancer (HGSC), Endometrioid Cancer (EC), Mucinous Cancer (MC), Clear Cell Carcinoma (CCC) and Low Grade Serous Cancer (LGSC) (22, 23). Η κλινική σημασία στην διαχείριση και την επιβίωση ανάλογα με τον διαφορετικό υπότυπο είναι τεράστια. Αυτό οφείλεται σε μοριακές παραλλαγές, διαφορετικές πρόδρομες εστίες – βλάβες που οδηγούν στην δημιουργία της νόσου, διαφορετική πρόγνωση και ευαισθησία στη χημειοθεραπεία, διαφορετικό στάδιο κατά την διάγνωση και συμπεριφορά της νόσου (24).

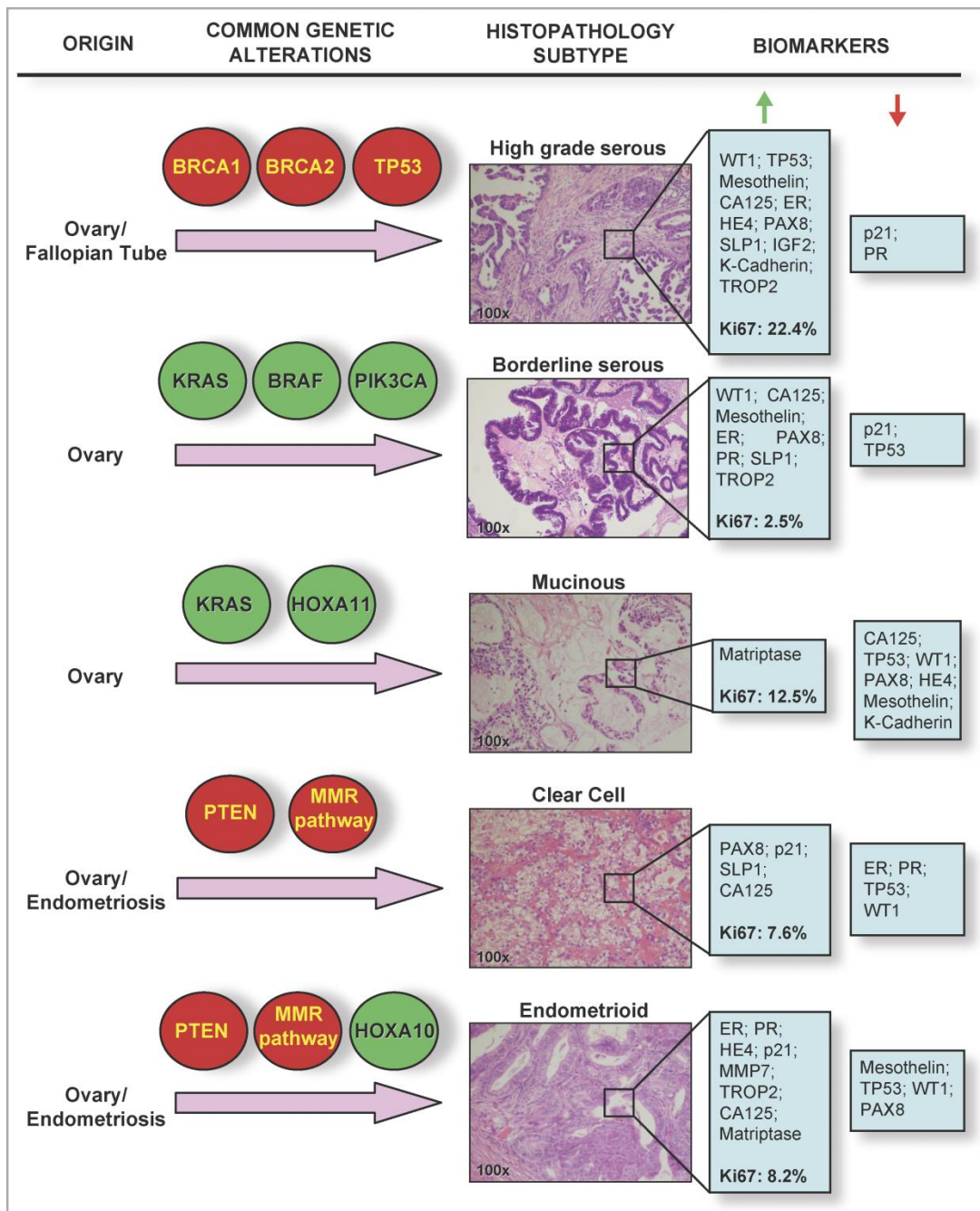
Υπάρχουν δύο βασικές κατηγοριοποιήσεις: Τύπου I και Τύπου II. Οι βλάβες τύπου I περιλαμβάνουν LGSC, EC, MC και CCC και χαρακτηρίζονται από βραδεία εξέλιξη της νόσου, πιο σταθερό γενετικό προφίλ με πιθανή προέλευση από εστίες ενδομητρίωσης και όγκους οριακής κακοήθειας. Οι βλάβες τύπου II περιλαμβάνουν HGSC και χαρακτηρίζονται από πιο επιθετικό φαινότυπο και γενετική αστάθεια. Συνήθως προέρχονται από εστιακές βλάβες στις σάλπιγγες -STIC (Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma) (25, 26). Επιπλέον, τύπου I καρκινώματα χαρακτηρίζονται από γενετικές αλλαγές στο MAPK μονοπάτι (π.χ. KRAS, BRAF γονίδια) καθώς επίσης και σε γονίδια που κωδικοποιούν CDKN2A, PIK3CA, PTEN και ARID1A πρωτεΐνες. Τύπου II βλάβες χαρακτηρίζονται από γενετικό πολυμορφισμό στο TP53 γονίδιο καθώς και σε γονίδια που σχετίζονται με τον ομόλογο ανασυνδυασμό (HR) όπως τα *BRCA1* και *BRCA2*. Σαν επακόλουθο, τεχνικές αναγνώρισης πρώιμων σταδίων καρκίνων τύπου II σχετίζονται με υπερέκφραση ή απουσία έκφρασης του TP53. Και στις δυο περιπτώσεις μπορεί να συνηγορεί υπέρ εμφάνισης STIC αλλαγών στις σάλπιγγες. Ομοίως, διάχυτη χρώση με p16 και έκφραση WT1 σχετίζεται με HGSC ενώ και τα δυο απουσιάζουν σε mucinous και CC καρκίνους (6).

Πιο προηγμένες τεχνικές πέρα της ανοσοϊστοχημείας και της έκφρασης πρωτεϊνών σχετίζονται με RNA αναλύσεις. Αυτές ανέδειξαν τέσσερις διακριτές οντότητες εντός των καρκίνων ωοθηκών, σαλπίγγων – πρωτοπαθούς περιτοναίου χαμηλής διαφοροποίησης. Οι τύποι αυτοί α. mesenchymal, β. immunoreactive, γ. proliferative, δ. differentiated σχετίζονται και με διαφορετικά χειρουργικά και ογκολογικά αποτελέσματα. Ειδικότερα, ο immunoreactive υπότυπος σχετίζεται με καλύτερη συνολική επιβίωση (OS) ενώ ο mesenchymal με χειρότερη.

Η θεραπεία βασιζόμενη σε ιστολογικά ευρήματα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην λήψη αποφάσεων στη θεραπευτική προσέγγιση. Η προσέγγιση μέσω νέο-επικουρικής θεραπείας φαίνεται να ευνοεί ασθενείς με HGSC (αναφέρεται στο 70% των περιπτώσεων) σε σχέση με CCC, LGSC, MC διαγνώσεις οι οποίες φαίνεται ότι επωφελούνται από χειρουργείο αρχικής κυτταρομείωσης καθώς αυτοί οι υπότυποι τείνουν να είναι λιγότερο ευαίσθητοι σε χημειοθεραπεία με βάση τις πλατίνες. Επιπλέον, γενετικές ή μεταλλάξεις στον όγκο *BRCA1* και *BRCA2* αυξάνουν την ευαισθησία της νόσου στη χημειοθεραπεία, ενώ αντιστροφή αυτών των μεταλλάξεων σε πιθανή υποτροπή οδηγεί σε αύξηση της αντίστασης στην χημειοθεραπεία. Έτσι, θεραπεία βασιζόμενη σε μοριακά και παθολογοανατομικά στοιχεία από λαπαροσκοπικής βιοψίες της περιτοναϊκής κοιλότητας μπορεί να προβλέψουν την συμπεριφορά της νόσου στη χημειοθεραπεία αλλά και του αποτελέσματος του κυτταρομειωτικού χειρουργείου σε σχέση με την υπολειπόμενη νόσο (27). Συμπερασματικά συσχέτιση μεταξύ συνολικής επιβίωσης και ιστολογικού υπότυπου έχει περιγραφεί, θέτοντας τη σύνδεση μεταξύ παθολογοανατομικών δεδομένων και επιβίωσης (28).



## Συμμετοχή μοριακών ευρημάτων στην ιστολογική ταυτοποίηση



### 2.4 Διαχείριση ασθενών με καρκίνο ωθηκών

Η συσχέτιση μεταξύ της θεραπείας πρώτης γραμμής και της συνολικής επιβίωσης από τη νόσο έχει μελετηθεί εκτενώς. Συγκεκριμένες έρευνες προτείνουν ότι η αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου ωθηκών με νέο-επικουρική χημειοθεραπεία, η οποία ακολουθείται από ενδιάμεση κύτταρομείωση δεν υπολείπεται της αντιμετώπισης της νόσου με πρωταρχική κύτταρομείωση.

Έρευνες καταλήγουν ότι οι ασθενείς με στάδιο τέσσερα ωθηκικό καρκίνο μπορεί να ωφεληθούν από νέο-επικουρική χημειοθεραπεία πριν το χειρουργείο. Παρόλα αυτά, όλες οι έρευνες καταλήγουν ότι υπάρχει απευθείας συσχέτιση μεταξύ πλήρους κύτταρομείωσης και συνολικής επιβίωσης από τη νόσο, είτε η επέμβαση πραγματοποιηθεί ως πρώτη γραμμής θεραπεία είτε ως ενδιάμεση κύτταρομείωση.

Κατά τη διάγνωση ο προχωρημένος καρκίνος ωοθηκών αντιμετωπίζεται με πρόθεση τη θεραπεία του. Δυστυχώς, αυτό το στόχο δεν μπορούμε να τον εκπληρώσουμε σε περιπτώσεις εμμένουσας νόσου ή υποτροπής του ωοθηκικού καρκίνου οπότε και η νόσος θεωρείται ανίατη.

Η κλινική Αξιολόγηση και η χειρουργική εμπειρία ενός γυναικολόγου – ογκολόγου που θα καθορίσει το εάν ένας ασθενής πρέπει να χειρουργηθεί ή όχι. Οι παράγοντες οι οποίοι θα επηρεάσει την τελική του απόφαση σχετίζονται με τον όγκο της νόσου, τις ανατομικές θέσεις ενδοπεριτοναϊκών Και έξωπεριτοναϊκών μεταστάσεων, το Faggoti score για κάθε ασθενή, την κλινική της κατάσταση και την χειρουργική ικανότητα των γιατρών που εμπλέκονται για την εξαίρεση του συνόλου της νόσου. Δυστυχώς η συντριπτική πλειοψηφία αυτών των γυναικών θα υποτροπιάσει μετά τα πρώτα τρία χρόνια μετά τη θεραπεία της με ένα πολύ χαμηλό ποσοστό πενταετούς επιβίωσης για ασθενείς Σταδίου 4 που φτάνει το 5%.

## **2.5 Αντιμετώπιση των υποτροπών του Ωοθηκικού καρκίνου**

Ακόμα και αν αρχική ανταπόκριση στην νόσο είναι πλήρης, η πλειοψηφία των ασθενών τείνει να υποτροπιάζει κατά την διάρκεια των 16 μηνών που έπονται της ολοκλήρωσης της αρχικής χημειοθεραπείας. Σε περίπτωση υποτροπής κάποιοι ασθενείς μπορεί να επωφεληθούν από ογκομειωτική επέμβαση. Τα κριτήρια για τέτοια επέμβαση σχετίζονται με χρονική απόσταση των υποτροπών από την αρχική θεραπεία (προτιμάται χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 12 μηνών), όπως και με τον αριθμό, την έκταση και την εντόπιση των μεταστάσεων καθώς επηρεάζουν άμεσα την πιθανότητα μηδενικής υπολειπόμενης νόσου μετά το χειρουργείο. Επιπρόσθετα, η βαθμονόμηση κατά AGO ( AGO score ), η οποία περιλαμβάνει υπολειπόμενη νόσο μετά την αρχική ογκομειωτική επέμβαση, ECOG performance score και ασκίτη λιγότερο των 500 ml, φαίνεται να μπορεί να κατηγοριοποιήσει τους ασθενείς ως υποψήφιους ή μη για ογκομειωτικό χειρουργείο κατά την υποτροπή. Κατά το χειρουργείο αυτό ισχύει ό,τι ίσχυε κατά την αρχική αντιμετώπιση, καθώς η απουσία υπολειπόμενης νόσου οδηγεί και σε αυτή την περίπτωση σε μεγαλύτερο διάστημα χωρίς πρόοδο της νόσου και σε μεγαλύτερη χρονικό διάστημα μέχρι νέα υποτροπή και τρίτης γραμμής χημειοθεραπεία.

Το διάστημα χωρίς πρόοδο της νόσου χαρακτηρίζεται και ως το διάστημα ελεύθερο θεραπείας με πλατίνα (platinum-free interval - PFI). Ανάλογα με το παραπάνω διάστημα υπάρχει κατηγοριοποίηση των ασθενών οι οποίοι παρουσιάζουν διαφορές στη συνολική επιβίωση, στο διάστημα ελεύθερο νόσου και στην ανταπόκριση στην θεραπεία δεύτερης γραμμής, όλα προς όφελος του μεγαλύτερου διαστήματος ελεύθερου θεραπείας με πλατίνα. Ασθενείς με διάστημα ελεύθερου πλατίνας μεγαλύτερο των 6 μηνών θεωρούνται πλάτινο-ευαίσθητοι, ενώ με λιγότερο των έξι μηνών θεωρούνται πλάτινο-ανθεκτικοί. Δυστυχώς κάποιοι ασθενείς θα εμφανίσουν πρόοδο νόσου κατά τη διάρκεια της θεραπείας η τέσσερις εβδομάδες μετά την ολοκλήρωσή της. Αυτοί όγκοι θεωρούνται πλάτινο-άντοχοι. Με βάση τη μελέτη ICON-4 , ασθενείς με πλάτινο-ευαίσθητη νόσο θα επωφεληθούν από συνδυασμένη αγωγή με πλατίνες και ταξάνες παρά από αγωγή με μονοθεραπεία με ανάλογα πλατίνας. Επιπλέον, οι μελέτες OCEANS και GOG-213 επιβεβαίωσαν τη χρήση του Bevacizumab σε συνδυασμό με ανάλογα πλατίνας αλλά και σαν μονοθεραπεία συντήρησης που αυξάνει το διάστημα χωρίς πρόοδο της νόσου (29,30).

## 2.6 Γενετική συμβουλευτική

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μοριακούς ελέγχους για αναζήτηση κληρονομούμενων μεταλλάξεων πρέπει να γνωρίζουν τα οφέλη αλλά και την ερμηνεία του αποτελέσματος της εξέτασης. Οι αλυσιδωτές αντιδράσεις ή όχι, ενός αποτελέσματος απαιτούν πάντοτε την συμμετοχή ενός κλινικού γενετιστή στην ερμηνεία τους ειδικότερα στην περίοδο της στοχευμένης θεραπείας που βρισκόμαστε. Η επιτυχία της θεραπείας αυτής κρίνεται στην παρουσία αλληλόμορφων σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες και κατ' επέκταση αποτελούν στόχο για θεραπευτικά σχήματα.

Το αποτέλεσμα αναλύσεων γονιδιακών πάνελ μπορεί να βοηθήσει σε πολλά επίπεδα την κλινική διαχείριση της ασθενούς. Όταν αυτές οι αναλύσεις πραγματοποιούνται μαζί με ένα πλήρες οικογενειακό ιστορικό και οικογενειακό δένδρο μπορούν να δώσουν ικανές πληροφορίες για τη διαμόρφωση προκαταρκτικών σχεδίων διαχείρισης οικογενούς προδιάθεσης. Έτσι, ενδέχεται να οδηγήσουν σε προληπτικές διαγνωστικές εξετάσεις, επεμβάσεις, συμβουλευτική για προγεννητικό έλεγχο, αναγνώριση οφέλους από φάρμακα εγκεκριμένα για τις μεταλλάξεις, να υπάρξει πιθανό όφελος από φάρμακα εγκεκριμένα για άλλες νεοπλασίες αλλά με παρόμοιο γενετικό προφίλ και τέλος να γίνει ένταξη σε ερευνητικά πρωτόκολλα.

Η ανάλυση μέσω πάνελ γονιδίων αναγνωρίζει στόχους για νέες κατηγορίες φαρμάκων όπως οι PARP αναστολείς και η ανοσοθεραπεία. Παράλληλα, μπορεί να συμβάλλει τόσο στην αναγνώριση βιοδεικτών αναφορικά με την επιλογή της θεραπείας και την παρακολούθηση της ανταπόκρισής της όσο και στην αναγνώριση βιοδεικτών με προγνωστική αξία.

Στα πλαίσια αυτά σε όλες τις ασθενείς που υποβλήθηκαν σε γενετικό έλεγχο διανεμήθηκε το παρακάτω ενημερωτικό έντυπο:



ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΟ  
ΑΘΗΝΩΝ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ  
Α' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ – ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ  
ΚΛΙΝΙΚΗ



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΜΟΡΙΑΚΗΣ  
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΦΥΣΙΚΩΝ  
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

«ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ»

Γενετικός έλεγχος σε ασθενείς με διαγνωσμένο καρκίνο ωοθηκών.

**Έλεγχος μεταλλάξεων σε γονίδια προδιάθεσης για καρκίνο μαστού-ωοθηκών**

***Γιατί σας προσφέρεται αυτή η εξέταση;***

Θέλουμε να ελέγξουμε για μεταλλάξεις των γονιδίων *BRCA1* και *BRCA2* λόγω της διάγνωσης του καρκίνου των ωοθηκών σας.

**Γενικές πληροφορίες για τον έλεγχο του γονιδίου *BRCA*** Στην πλειονότητα των γυναικών που αναπτύσσουν καρκίνο ωοθηκών δεν υπάρχει γενετική συσχέτιση και έχει συμβεί κατά τύχη. Ωστόσο, σε ένα στο 20% περίπου των περιπτώσεων ο καρκίνος αναπτύσσεται εξαιτίας μιας ανωμαλίας, που είναι γνωστή ως κληρονομική μετάλλαξη και εμφανίζεται σε ένα συγκεκριμένο γονίδιο. Ένα γονίδιο περιέχει ένα κωδικοποιημένο μήνυμα που λέει στο σώμα μας πώς να λειτουργήσει κανονικά. Γνωρίζουμε ότι κληρονομούμενες μεταλλάξεις στα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2* μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ένα άτομο να αναπτύξει καρκίνο ωοθηκών ( ισχυρή συνάφεια παρουσιάζουν και άλλοι καρκίνοι όπως π.χ. μαστού).

Αυτές οι κληρονομικές μεταλλάξεις βρίσκονται πιο συχνά σε ασθενείς οι οποίοι έχουν ένα ισχυρό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου των ωθηκών ή του μαστού, αλλά μπορεί επίσης να προκύψουν ακόμα και αν δεν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό ( δηλαδή συγγενής που να είχε νοσήσει στο παρελθόν).

**Ποια είναι τα οφέλη που θα έχω από αυτή την εξέταση;** Γνωρίζοντας το αν ή όχι μια μετάλλαξη στα *BRCA1* ή *BRCA2* γονίδιο προκάλεσε τον καρκίνο σας, είναι σημαντικό. Οι πληροφορίες αυτή θα βοηθήσει τον θεράποντα ιατρό σας να πάρει αποφάσεις για μελλοντικές θεραπείες , αν χρειαστεί. Παράλληλα, θα σας παρέχει πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης άλλων μορφών καρκίνου στο μέλλον αλλά μπορεί να υποδείξει και προληπτικές εξετάσεις στις οποίες μπορεί να υποβληθούν άλλα μέλη της οικογένειάς σας.

#### ***Μήπως το αποτέλεσμα της εξέτασης επηρεάσει την οικογένειά μου;***

Για τις περισσότερες γυναίκες, το αποτέλεσμα της εξέτασης θα είναι φυσιολογικό (δεν θα βρεθεί *BRCA* μετάλλαξη) και η οικογένειά σας θα γνωρίζει ότι ο καρκίνος σας ήταν απίθανο να έχει προκληθεί από κληρονομικούς παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου(εξαιρέση αποτελούν οικογένειες με πολλούς συγγενείς που έχουν προσβληθεί από τη νόσο , όπου εκεί θα πρέπει να ερευνηθούν άλλες/νέες μεταλλάξεις). Εάν το τεστ δείχνει ότι έχετε μια μετάλλαξη *BRCA* και έχετε παιδιά, τότε υπάρχει 50 % πιθανότητα η μετάλλαξη να περάσει σε αυτά (ανεξάρτητα αν είναι γιοί ή κόρες).

#### ***Τι θα συμβεί αν η BRCA1 ή BRCA2 μετάλλαξη δεν βρεθεί;***

Αυτό είναι το πιο πιθανό αποτέλεσμα, καθώς η πλειοψηφία των ανθρώπων που θα έχουν καρκίνο θα είναι σποραδικός (έχει συμβεί κατά τύχη) , και όχι εξαιτίας μιας *BRCA1* ή *BRCA2* μετάλλαξης. Ωστόσο, αν η ομάδα μας νομίζει ότι υπάρχουν άλλες γενετικές ανωμαλίες που μπορεί να εμπλέκονται στον καρκίνο σας / ή εσείς επιθυμείτε, μπορεί το ίδιο δείγμα αίματος να αναλυθεί για άλλες πιο σπάνιες μεταλλάξεις γονιδίων. Εκτός από τις ήδη γνωστές μπορεί να αναζητηθούν και νέες μεταλλάξεις γονιδίων επηρεάζοντας έτσι και το μέλλον της αντιμετώπισης του καρκίνου ωθηκών.

#### ***Τι θα συμβεί αν βρεθεί BRCA1 ή BRCA2 μετάλλαξη βρεθεί;***

Θα συναντηθούμε εκ νέου, ώστε να μπορούμε να συζητήσουμε τα αποτελέσματα αυτά με περισσότερες λεπτομέρειες. Θα σας μιλήσω για το τι σημαίνει το αποτέλεσμα, συμπεριλαμβανομένων των διαθέσιμων προληπτικών εξετάσεων για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ενός δεύτερου καρκίνου . Θα συζητήσουμε επίσης το οικογενειακό ιστορικό σας και θα σας δώσουμε πληροφορίες για τα μέλη της οικογένειας που μπορεί να επιθυμούν να υποβληθούν σε έλεγχο.

#### ***Τι θα συμβεί αν το αποτέλεσμα της εξέτασης είναι ασαφές;***

Σε ένα μικρό αριθμό ανθρώπων που εξετάζεται για μια μετάλλαξη *BRCA1* και *BRCA2* γονιδίου ανευρίσκονται μεταλλάξεις σε άλλα γονίδια που μπορεί να μην έχουν ξαναβρεθεί ή να μην έχουμε καταλάβει τη σημασία τους. Για να είμαστε σίγουροι αν αυτό συνδέεται με τον καρκίνο σας θα πρέπει να κάνουμε περισσότερες δοκιμές. Στην περίπτωση αυτή, θα έρθουμε σε επικοινωνία μαζί σας για να συζητήσουμε το αποτέλεσμα με περισσότερες λεπτομέρειες.

**Πρέπει οπωσδήποτε να κάνω την εξέταση ;** Όχι. Είναι απόλυτα δική σας απόφασή . Αν αποφασίσετε να μην κάνετε την εξέταση η περιθαλψή σας θα συνεχιστεί ως έχει ,βασισόμενη στις πληροφορίες που έχει ο θεράπων ιατρός σας.

**Αν θέλω την εξέταση τι θα συμβεί στη συνέχεια;** Εμείς θα σας ζητήσουμε να υπογράψετε ένα έντυπο συγκατάθεσης και ένα δείγμα αίματος θα ληφθεί από εμάς προκειμένου να γίνει η εξέταση.

**Πότε και πώς θα λάβω τα αποτελέσματα της εξέτασης;** Το αποτέλεσμα της εξέτασης θα σας δοθούν προσωπικά. Θα πρέπει να γνωρίζετε ότι τα αποτελέσματα της δοκιμής μπορεί να πάρουν έως και 12 εβδομάδες.

**Ποιος άλλος θα μάθει για το αποτέλεσμα της εξέτασης;** Το αποτέλεσμα της εξέτασης είναι εμπιστευτικό. Οι μόνοι άνθρωποι που έχουν πρόσβαση στο αποτέλεσμα σας είναι οι επαγγελματίες υγείας που εμπλέκονται στη εξέταση και τα εκπαιδευμένα μέλη του προσωπικού που εμπλέκονται στην εργαστηριακή επεξεργασία των δειγμάτων.

### **Σύγχρονες μέθοδοι ανάλυσης και εκτίμησης πιθανότητας καρκίνου ωοθηκών**

Η γενετική ανάλυση σε ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο ωοθηκών μπορεί να έχει εφαρμογές στην ίδια τη διαχείριση των ασθενών. Παράλληλα, σε περίπτωση που διαγνωστεί κληρονομούμενη μετάλλαξη στις δυνατότητες που ανοίγονται περιλαμβάνονται και η πρόληψη, ο έλεγχος και η θεραπεία των οικογενειών τους.

Η εξέταση που σας προσφέρεται περιλαμβάνει την αναζήτηση μεταλλάξεων σε δυο από τα κύρια γονίδια που ευθύνονται για τον κληρονομούμενο καρκίνο ωοθηκών (*BRCA1* και *BRCA2*). Παρόλα αυτά μπορεί να υπάρχουν και άλλες μεταλλάξεις ή συνδυασμός αυτών που να σχετίζονται με τον καρκίνο. Σε οικογένειες με πολύ ισχυρό ιστορικό χωρίς *BRCA* μεταλλάξεις δόκιμο είναι να εξερευνώνται και άλλα γονίδια που ευθύνονται για κληρονομικό καρκίνο ωοθηκών προκειμένου να αναζητηθούν τα αίτια της διευρυμένης παρουσίας της νόσου στην οικογένεια

Η μέθοδος που χρησιμοποιείται από το εργαστήριο μας, δίνει τη δυνατότητα ελέγχου πολλών γονιδίων ταυτόχρονα. Γονίδια που θεωρούνται ύποπτα για τον κληρονομικό καρκίνο ωοθηκών συνεχίζουν να ανακαλύπτονται καθώς επίσης και νέες μεταλλάξεις, αλλάζοντας συνολικά την εκτίμηση κινδύνου εμφάνισης καρκίνου ωοθηκών αλλά και την αντιμετώπιση των ασθενών και των οικογενειών τους.

**Ευρητήριο συχνά χρησιμοποιούμενων ιατρικών όρων** Πολλοί όροι χρησιμοποιούνται για τον καρκίνο από γιατρούς και νοσηλευτές, αλλά οι ασθενείς δεν γνωρίζουν πάντα τι ακριβώς σημαίνουν.

**Καλοήθεια:** δεν περιέχει καρκινικά κύτταρα. Οι καλοήθεις όγκοι έχουν ανώμαλο πολλαπλασιασμό κυττάρων με αποτέλεσμα οι όγκοι να αναπτύσσονται τοπικά χωρίς να εξαπλώνονται σε άλλα μέρη του σώματος. Ωστόσο, καλοήθεις όγκοι δεν είναι πάντα ακίνδυνοι καθώς μερικοί μπορεί να αναπτυχθούν γρήγορα και να βλάψουν γειτονικούς ιστούς.

**Κακοήθεια:** Κακοήθη κύτταρα (τα καρκινικά κύτταρα) είναι κύτταρα με ανώμαλο πολλαπλασιασμό που μπορούν να εισβάλουν σε γειτονικούς ιστούς και να εξαπλωθούν σε ολόκληρο το σώμα.

**Νεόπλασμα:** είναι μια άλλη λέξη για τον όγκο. Αναφέρεται σε νέους, παθολογικούς ιστούς με ανεξέλεγκτη ανάπτυξη. Το νεοπλάσμα μπορεί να είναι καλοήθη ή κακοήθη. **Καρκίνωμα** : είναι οποιοσδήποτε καρκίνος που ξεκινά από τα επιθηλιακά κύτταρα, τα οποία συνθέτουν την εξωτερική στοιβάδα του δέρματος και επενδύουν όργανα και αιμοφόρα αγγεία. Τα καρκινώματα είναι οι πιο κοινί τύποι καρκίνου του μαστού, του πνεύμονα, του νεφρού, του θυρεοειδούς, του παχέος εντέρου, του προστάτη, του στομάχου, των ωοθηκών και του καρκίνου του δέρματος. Ο κίνδυνος για καρκίνο αυξάνεται με την ηλικία, ώστε τελικά αυτοί οι καρκίνοι επηρεάζουν συνήθως ανθρώπους 50 ετών και άνω.

**Στάδιο:** εξαρτάται από το μέγεθος του όγκου και κατά πόσο ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες ή σε μακρινά σημεία του σώματος. Αρχόμενος καρκίνος ταξινομείται σε στάδιο I ενώ καρκίνος που έχει δώσει μεταστάσεις σε μακρινά σημεία του σώματος συνήθως ως στάδιο IV.

**Μετάσταση** είναι η εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων από τον αρχικό όγκο σε άλλα μέρη του σώματος, όπου τα καρκινικά κύτταρα σχηματίζουν νέους όγκους (μεταστάσεις).

**Για περισσότερες πληροφορίες :**

**Νικόλαος Πλεύρης**  
**Μαιευτήρας – Χειρουργός - Γυναικολόγος**  
**υπ. Διδάκτορας Α΄ Μ/Γ Κλινικής**  
**Νοσοκομείο Αλεξάνδρα**  
**Τηλ: 6974442600**  
**E-mail : [BRCAGreece@gmail.com](mailto:BRCAGreece@gmail.com)**

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian Version 1.2016
2. Oncolog MD Andersons' report to physicians , February 2016
3. A beginners guide to *BRCA1* And *BRCA2* , The Royal Marsden NHS Foundation Trust
4. Γυναικολογική Ογκολογία , Στέλιος Κ.Φωτίου

Ένα πλήρες οικογενειακό ιστορικό δίνει τη δυνατότητα στους παρόχους υγείας να κατανοήσουν αν ένας ασθενής, μπορεί να επωφεληθεί από γενετικό έλεγχο για κληρονομικές μεταλλάξεις. Ειδικότερα στον καρκίνο ωοθηκών, ο γενετικός έλεγχος προτείνεται να πραγματοποιείται πλέον σε όλες τις ασθενείς ανεξαρτήτου ηλικίας. Βασικό τμήμα της γενετικής συμβουλευτικής, αποτελεί ένα γενεαλογικό δένδρο τριών γενεών με αυστηρά κριτήρια για την αρίθμηση, την ηλικία νόσησης και θανάτου των μελών καθώς επίσης και με κλινικές και πιθανώς γενετικές πληροφορίες για άλλα μέλη της οικογένειας. Τέτοιου τύπου καταγραφές είναι αρκετά χρονοβόρες και ενδέχεται να περιέχουν αποσπασματικές -ακόμα και λανθασμένες- πληροφορίες για μακρινούς συγγενείς χάνοντας έτσι την ειδικότητά τους όσο απομακρυνόμαστε από την ασθενή. Εντέλει λειτουργεί ως ένα οικογενειακό ιστορικό πληθυσμιακού ελέγχου με στόχο την εξατομίκευση των αποτελεσμάτων μετά την αναγνώριση των μεταλλάξεων.

Τα κυρίαρχα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2* εμφανίζουν αυτοσωμικό κυρίαρχο πρότυπο και ταυτόχρονα υψηλή διεισδυτικότητα με αυξημένο κίνδυνο δια βίου νόσησης για τους φορείς. Με γνώμονα αυτή την κατανομή, η αναγνώριση στο οικογενειακό δένδρο συγγενών πρώτου και δεύτερου βαθμού που έχουν νοσήσει έχει μεγαλύτερη σημασία. Έτσι, το NCCN και η SGO μέσω του αλγόριθμου υπολογισμού δια βίου κινδύνου βάσει κληρονομικότητας, αναφέρονται σε στενούς συγγενείς πρώτου και δεύτερου βαθμού. Στην περίπτωση της ωοθηκών βέβαια, ακόμα και αν τα κριτήρια δεν επιβεβαιώνονται μέσα στο γυναικολογικό δένδρο, προτείνεται η διενέργεια γενετικού ελέγχου σε οποιαδήποτε ηλικία και σε οποιαδήποτε ιστολογικό υπότυπο εκτός του βλενωδούς. Ταυτόχρονα λόγω της ιδιαίτερης φύσης του καρκίνου ωοθηκών στο φάσμα του HBOC (Hereditary Breast and Ovarian Cancer) η ασθενής μπορεί να διατρέχει κίνδυνο για δεύτερο πρωτοπαθή καρκίνο π.χ. μαστού, άρα ενδέχεται να χρειαστεί να τροποποιηθεί και η παρακολούθησή της. Οι πληροφορίες αυτές έχουν εφαρμογή και στα αρσενικά μέλη της οικογένειας.

Ο πατρικός και ο μητρικός κλάδος θα πρέπει να εξεταστούν χωριστά και εξ ορισμού η μετάλλαξη μπορεί να προέρχεται εξίσου και από τις δύο πλευρές.

Πρέπει να συστήνεται η πραγματοποίηση γενετικού ελέγχου της ασθενούς όσο το δυνατόν πιο κοντά στη διάγνωση. Το γενετικό αποτέλεσμα μια γενετικής μετάλλαξης δεν τροποποιείται, σε αντίθεση με σωματικές μεταλλάξεις που μπορεί να τροποποιηθούν σε πιθανή μελλοντική υποτροπή. Με την ίδια λογική και το οικογενειακό ιστορικό θα πρέπει να επανεξετάζεται περιοδικά και να εμπλουτίζεται στην μακρόχρονη σχέση της ασθενούς με τους παρόχους υπηρεσιών υγείας.

Παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο ενός ατόμου να είναι φορέας μεταλλάξεων αποτελούν:

- Μικρή ηλικία διάγνωσης (<45 ετών)
- Πολλοί συγγενείς από την ίδια πλευρά με διάγνωση καρκίνου
- Πολλαπλοί κοινοί πρωτοπαθείς καρκίνοι (στο ίδιο όργανο)
- Ιστολογικοί υπότυποι

Στην περίπτωση του καρκίνου ωοθηκών, η διάγνωση μιας μη βλεννώδους ιστολογίας πληροί τα κριτήρια για να πραγματοποιηθεί γενετικός έλεγχος. Οι απόγονοι των ασθενών αυτών έχουν μια πιθανότητα 50% να κληρονομήσουν το παθολογικό αλληλόμορφο. Προ-εμφυτευτικός έλεγχος μπορεί να πραγματοποιηθεί αλλά, δεδομένου ότι η πλειοψηφία των ασθενειών εμφανίζεται στην ενήλικη ζωή και δεν έχει αποδειχθεί μεγάλη διεισδυτικότητα σε πλήθος γονιδίων, θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε παθολογικά αλληλόμορφα επαρκώς μελετημένων γονιδίων. Προφανώς απαιτείται και κατάλληλη γενετική συμβουλευτική.

### **Διαχείριση αποτελεσμάτων**

Αντιμετώπιση νόσου: Το NCCN δεν προτείνει σε γυναίκες με παθολογικό αλληλόμορφο σε *BRCA1* και *BRCA2* γονίδια κάποια διαφορετική αντιμετώπιση από γυναίκες με σποραδικό καρκίνο ωοθηκών.

Πρόληψη εμφάνισης πρωτοπαθούς νόσου:

Προφυλακτική εξαρτηματεκτομή 30-35 ετών για *BRCA1* και 40-45 ετών για *BRCA2* ή μετά την ολοκλήρωση του οικογενειακού προγραμματισμού.

Παρακολούθηση:

Ετήσιος έλεγχος με CA-125 και διακοιλικό υπερηχογράφημα από την ηλικία των 35 ετών μπορεί να προταθεί σε φορείς παθολογικών αλληλόμορφων. Η εξέταση αυτή πληθυσμιακού ελέγχου δεν είναι αποτελεσματική στην αναγνώριση νόσου αρχικών σταδίων σε υψηλού κινδύνου πληθυσμό.

Κίνδυνος συγγενών:

Η αναγνώριση γονιδίων που προδιαθέτουν σε κληρονομικό καρκίνο ωοθηκών, προϋποθέτει και τον έλεγχο των υπολοίπων μελών της οικογένειας για την σημειακή μετάλλαξη που αναγνωρίστηκε. Αντίστοιχα, αυξημένη παρακολούθηση και προληπτική δράση ενθαρρύνεται για αποφυγή εμφάνισης της νόσου σε άλλα μέλη της οικογένειας (31).

### **Δήλωση συγκατάθεσης**

Κάθε υποψήφιος ασθενής πρέπει να είναι ενήλικας και να έχει υπογράψει συγκατάθεση για την λήψη και επεξεργασία του δείγματος αίματος καθώς επίσης και για την διαχείριση των αποτελεσμάτων. Μια τέτοια δήλωση συγκατάθεσης που χρησιμοποιήθηκε σε αυτή την έρευνα είναι η παρακάτω:



**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ**  
**ΕΘΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**  
**«ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ»**

Ινστιτούτο Πυρηνικών & Ραδιολογικών Επιστημών & Τεχνολογίας, Ενέργειας & Ασφάλειας  
15310 ΑΓΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΑΤΤΙΚΗΣ

**Γονιδιακή εξέταση – Στοιχεία εξεταζόμενου**

Επώνυμο : ..... Όνομα : .....  
Ημερομηνία Γέννησης : 

ΗΜ	ΜΗ	ΧΡ

 Τόπος Γέννησης / Καταγωγή : .....  
Τόπος κατοικίας : ..... Οδός ..... Αριθμός .....  
Τ.Κ. ....  
e-mail .....

	ΕΠΩΝΥΜΟ	ΟΝΟΜΑ	ΤΟΠΟΣ ΚΑΤΑΓΩΓΗΣ
ΠΑΤΕΡΑΣ			
ΜΗΤΕΡΑ			

**Συγκατάθεση για γονιδιακή εξέταση**

**ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ**

Ο σκοπός αυτής της γονιδιακής εξέτασης είναι να καθοριστεί εάν έχω κληρονομήσει κάποια μεταλλαγμένη μορφή γονιδίου που εμπλέκεται στην ανάπτυξη καρκίνου. Τα γονίδια τα οποία θα αναλυθούν εξαρτώνται κυρίως από το οικογενειακό ιστορικό. Γνωρίζω και κατανοώ ότι αυτή η εξέταση δεν ανιχνεύει άλλες μεταλλάξεις εκτός από αυτές των γονιδίων για τα οποία συμφωνείται να πραγματοποιηθεί η ανάλυση. Επίσης, κατανοώ ότι οι μεταλλάξεις στα παραπάνω γονίδια σχετίζονται με αυξημένο δια βίου κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου και ότι υπάρχουν συγκεκριμένες κατευθυντήριες κλινικές οδηγίες, για τις οποίες και θα ενημερωθώ, αλλά δεν είμαι υποχρεωμένος να ακολουθήσω.  
Κατανοώ ότι πρέπει να είμαι τουλάχιστον 18 ετών για να υποβληθώ σε αυτή την εξέταση.

**ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ**

Η γονιδιακή εξέταση απαιτεί αιμοληψία. Συμφωνώ να παραχωρήσω στο Εργαστήριο λεπτομερείς πληροφορίες για το ιστορικό της οικογένειάς μου. Μετά την ολοκλήρωση της εξέτασης, κατανοώ ότι το Εργαστήριο θα επικοινωνήσει μαζί μου και θα κανονίσει για μένα μια συνάντηση, ούτως ώστε να παραλάβω προσωπικά τα αποτελέσματα της εξέτασης. Εναλλακτικά θα ενημερωθώ τηλεφωνικά. Κατανοώ ότι μελλοντικά ενδέχεται το Εργαστήριο να έρθει σε επαφή μαζί μου για να πάρει επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την υγεία μου και την κατάσταση της υγείας άλλων μελών της οικογένειάς μου.

**ΙΑΤΡΙΚΟ ΑΠΟΡΡΗΤΟ**

Οι πληροφορίες που παρέχω στο Εργαστήριο καθώς και το αποτέλεσμα της γονιδιακής εξέτασης είναι απόρρητα. Ενδέχεται να χρησιμοποιηθούν για ερευνητικές ή επιστημονικές δημοσιεύσεις χωρίς να περιέχουν κανένα στοιχείο της ταυτότητάς μου.

Έχω διαβάσει και πάρει ένα αντίγραφο από αυτό το έντυπο συγκατάθεσης και συμφωνώ να υποβληθώ στη γονιδιακή εξέταση. Κατανοώ τις πληροφορίες που δίνονται σε αυτό το κείμενο και είχα την ευκαιρία να ενημερωθώ και να κάνω τις ερωτήσεις που τυχόν είχα σχετικά με την εξέταση και την όλη διαδικασία.

Ημερομηνία : ..... Υπογραφή : .....

Η λήψη έγγραφης συγκατάθεσης πρέπει να εξασφαλίζεται πριν από τη διενέργεια της εξέτασης. Πρέπει παράλληλα να αποσαφηνίζονται:

- Ο σκοπός της εξέτασης
- Πληροφορίες για την επιλογή των γονιδίων που θα ελεγχθούν
- Σημασία ανεύρεσης είτε παθολογικών αλληλόμορφων, είτε καμίας μετάλλαξης είτε αλληλόμορφων απροσδιορίστου κλινικής σημασίας
- Αποτελέσματα τα οποία να μην είναι πλήρως κατατοπιστικά, δεδομένου ότι μπορεί να ελέγχουν συγκεκριμένες μεταλλάξεις γονιδίων



- Πιθανότητα απόγονοι ή άλλοι συγγενείς να είναι ήδη φορείς μεταλλάξεων χωρίς να το γνωρίζουν / σημασία επικοινωνίας αποτελεσμάτων σε περίπτωση αλληλόμορφων με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου
- Ψυχολογικοί παράγοντες που σχετίζονται με το αποτέλεσμα
- Εμπιστευτικότητα αποτελεσμάτων
- Χρήση αποτελεσμάτων για ερευνητικούς σκοπούς
- Περιγραφή follow-up



**Table 2. Genetic Test Results to Determine the Presence of a Cancer-Predisposing Gene**

<i>Result</i>	<i>Description</i>
<i>True-positive</i>	The person is a carrier of an alteration in a known cancer-predisposing gene.
<i>True-negative</i>	The person is not a carrier of a known cancer-predisposing gene that has been positively identified in another family member.
<i>Indeterminate (uninformative)</i>	The person is not a carrier of a known cancer-predisposing gene, and the carrier status of other family members is either also negative or unknown.
<i>Inconclusive (variants of unknown significance)</i>	The person is a carrier of an alteration in a gene that currently has no known significance.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν εγγράφως αποτέλεσμα γονιδιακού ελέγχου με εξατομικευμένα αποτελέσματα και σαφή διατύπωση σε σχέση με την ανεύρεση παθολογικών αλληλόμορφων. Παράλληλα γίνεται μνεία και για πιθανή ανεύρεση μεταλλάξεων με άγνωστη κλινική συμπεριφορά τονίζοντας ότι δεν δικαιολογούν από μόνες τους οποιαδήποτε τροποποίηση σε κλινικούς χειρισμούς. Επίσης, αναφέρεται το σύνολο των γονιδίων που ελέγχθηκαν και ενδέχεται να υπάρχει και κάποια τελική σύσταση από πλευράς γενετικού κινδύνου π.χ. σε πρόταση για το follow up της ασθενούς. Τέλος περιλαμβάνεται και σχετική βιβλιογραφία. Παρακάτω είναι ένα υπόδειγμα αποτελέσματος γονιδιακού ελέγχου.



ΕΘΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΕΡΕΥΝΑΣ  
ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ «ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ»

T. Θ. 60037 | 153 10 ΑΓΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ | ΤΗΛ: 210 650 3000 • FAX: 210 653 2649 | www.demokritos.gr

ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΠΥΡΗΝΙΚΩΝ & ΡΑΔΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ & ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ, ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ & ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ

☎ 210-6503841, -3823 / 📠 210-6503876 / ✉ dnalab@rrp.demokritos.gr

Αγία Παρασκευή

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ

Όνοματεπώνυμο ασθενούς:

Εξεταζόμενα γονίδια προδιάθεσης σε καρκίνο - πλήρης ανάλυση περιοχών εξονίων: *APC, ATM, BAP1, BLM, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDKN2A, CHEK2, FANCM, FH, FLCN, MEN1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NF2, PALB2, PMS1, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, RB1, RECQL4, RET, SDHB, SDHC, SDHD, SLX4, SMAD4, STK11, TP53, TSC1, TSC2, VHL*

Μέθοδος: NGS, Illumina Trusight™ Cancer Sequencing Panel

MLPA (μόνο για τα γονίδια *BRCA1* & *BRCA2*)

Υλικό: Ολικό περιφερικό αίμα

Προκειμένου να διερευνηθεί το ενδεχόμενο κληρονομικής προδιάθεσης σε κάποιον τύπο καρκίνου, το δείγμα της εξεταζόμενης υποβλήθηκε σε πλήρη ανάλυση της αλληλουχίας 42 γονιδίων που έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη είτε συχνών (π.χ. μαστού, παχέος εντέρου), είτε σπανιότερων μορφών καρκίνου.

**Αποτέλεσμα**

Η ανάλυση των παραπάνω γονιδίων ήταν **ΑΡΝΗΤΙΚΗ** για παθογόνους μεταλλάξεις. Επιπλέον, δεν ανιχνεύτηκε καμία σπάνια γονιδιακή παραλλαγή άγνωστης λειτουργικής σημασίας.

\* Οι παραλλαγές που έχουν MAF >1% (Minor Allele Frequency) στις βάσεις δεδομένων 1000Genomes & EVS, καθώς και οι σπάνιοι (MAF<1%) γνωστοί πολυμορφισμοί δεν παρατίθενται στα αποτελέσματα του γονιδιακού ελέγχου. Οι παραλλαγές στα γονίδια μέτριας ή χαμηλής διεισδυτικότητας καταγράφονται μόνο στην περίπτωση που αξιολογούνται ως σαφώς (Class 5) ή ενδεχομένως (Class 4) παθογόνοι.

**Άλλα ευρήματα**

Η εξεταζόμενη βρέθηκε να φέρει τη μετάλλαξη **c.1187G>A / p.Gly396Asp** (HGVS nomenclature) / rs36053993 (NCBI 1000 Genomes) στο γονίδιο **MUTYH σε ετερόζυγη κατάσταση** (στο ένα μόνο αλληλόμορφο). Μεταλλάξεις **και στα δύο αλληλόμορφα** του γονιδίου **MUTYH** (OMIM 604933) προκαλούν σύνδρομο πολυποδίασης (MUTYH-associated polyposis)<sup>1</sup>. Τα άτομα που φέρουν ετερόζυγη μετάλλαξη στο γονίδιο **MUTYH** εκτιμάται ότι έχουν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης πολυπόδων και καρκίνου του παχέος εντέρου σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (5-10%), δεδομένο που καθιστά αιτιολογημένη τη συχνότερη κλινική παρακολούθησή<sup>2</sup>.



Ειρήνη Κωνσταντοπούλου, PhD  
Εργαστηριακή Γενετίστρια – Κύρια Ερευνήτρια



Δρακούλης Γιαννουκάκος, PhD  
Διευθυντής Ερευνών

- Nielsen M, Joerink-van de Beld MC, Jones N, Vogt S, Tops CM, Vasen HF, Sampson JR, Aretz S, Hes FJ. Analysis of MUTYH genotypes and colorectal phenotypes in patients with MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology* (2009) 136:471-6.
- Win AK, Dowty JG, Cleary SP, Kim H, Buchanan DD, Young JP, Clendenning M, Rosty C, MacInnis RJ, Giles GG, Boussioutas A, Macrae FA, Parry S, Goldblatt J, Baron JA, Burnett T, Le Marchand L, Newcomb PA, Haile RW, Hopper JL, Cotterchio M, Gallinger S, Lindor NM, Tucker KM, Winship IM, Jenkins MA. Risk of colorectal cancer for carriers of mutations in MUTYH, with and without a family history of cancer. *Gastroenterology* (2014) 146:1208-11.

**ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ-ΔΙΕΥΚΡΙΝΗΣΕΙΣ:**

- Μια συνήθης ανάλυση με τις μεθόδους αλληλούχισης νέας γενεάς (next-generation sequencing) μπορεί να αποκλύψει πολλές σπάνιες γονιδιακές παραλλαγές άγνωστης λειτουργικής σημασίας. Η καταγραφή και η αναφορά τέτοιου είδους ευρημάτων γίνεται μόνο για τις περιπτώσεις όπου υπάρχουν ενδείξεις (λόγω φύσης ή θέσης) για την επίπτωση στη λειτουργία του αντίστοιχου γονιδίου.
- Η παρούσα ανάλυση δεν δύναται να ανιχνεύσει γονιδιακές αναδιατάξεις (CNVs, LGRs). Έχει όμως ελεγχθεί με ανεξάρτητη μέθοδο (MLPA) η παρουσία γονιδιακών αναδιατάξεων στα γονίδια **BRCA1** & **BRCA2**.
- Καμία μέθοδος ανάλυσης δεν είναι ακριβής 100%, υπό την έννοια ότι μπορεί να συμβαίνουν σπάνια γενετικά φαινόμενα τα οποία δεν δύνανται να ανιχνευθούν με τις διαθέσιμες μεθόδους ανάλυσης.

**2.7 Προληπτικές επεμβάσεις - οικογενειακός προγραμματισμός**

Με βάση τα κριτήρια του NCCN συστήνεται η πραγματοποίηση εξαρτηματεκτομής άμφω στην ηλικία μεταξύ 35 και 40 ετών, ή κατά την ολοκλήρωση του οικογενειακού προγραμματισμού σε ασθενείς με παθολογικά αλληλόμορφα στο γονίδιο **BRCA1**. Επειδή η εμφάνιση καρκίνου ωοθηκών σε ασθενείς με

παθολογικά αλληλόμορφα στο γονίδιο *BRCA2* εμφανίζεται συνήθως 8-10 χρόνια αργότερα, μπορούμε δικαιολογημένα να μεταφέρουμε την ηλικία πραγματοποίησης της επέμβασης. Σε όλες τις περιπτώσεις επιδιώκεται η πραγματοποίηση της επέμβασης νωρίτερα από την ηλικία στην οποία εμφανίστηκε η νόσος στο νεότερο μέλος της οικογένειας. Η αφαίρεση μόνο των σαλπίνγων βρίσκεται ακόμα σε ερευνητικό στάδιο. Αφήνοντας πίσω το όργανο – στόχο, που είναι η ωοθήκη παραμένει ο κίνδυνος για εμφάνιση καρκίνου ενώ σε αυτές τις ασθενείς φαίνεται ότι η αφαίρεση των ωοθηκών μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού.

Σε περίπτωση που συστηθεί αλλά δεν γίνει αποδεκτή η επέμβαση μείωσης ρίσκου, στις γυναίκες αυτές προτείνεται ο τακτικός έλεγχος με διακολπικό υπερηχογράφημα και μέτρηση CA-125. Οι ασθενείς πρέπει να γνωρίζουν ότι το όφελος από την παρακολούθηση αυτή είναι αμφίβολο, ενώ θα πρέπει να ενθαρρύνονται για έναρξη προληπτικών εξετάσεων στην ηλικία μεταξύ 30 και 35 ετών.

Οι ασθενείς που φέρουν παθολογικές μεταλλάξεις σε *BRCA1* και *BRCA2* γονίδια έχουν προσδιάθεση στην εμφάνιση καρκίνου του προστάτη και μαστού σε άνδρες καθώς επίσης και καρκίνο παγκρέατος και μελάνωμα σε μικρότερο βαθμό από ότι στα πλαίσια του HBOC. Για αυτό το σκοπό συστήνονται περιοδικές εξετάσεις από χειρουργούς και ουρολόγους καθώς και αυτοεξέταση από την ηλικία των 35 ετών για το μαστό και 45 ετών για τον προστάτη. Η ηλικία έναρξης των ελέγχων για εμφάνιση μελανώματος εξατομικεύεται ανάλογα με το οικογενειακό ιστορικό, ενώ σε ασυμπτωματικούς φορείς δεν προτείνεται προληπτικός έλεγχος για καρκίνο παγκρέατος (31).

### **3. Βιοδείκτες και καρκίνος**

#### **3.1 Προγνωστικοί και προβλεπτικοί βιοδείκτες**

Έως σήμερα, μελέτες έχουν αποδείξει ότι δεν υπάρχει διαδικασία μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου που να μπορεί να συμβάλλει στην πρόληψη του καρκίνου των ωοθηκών. Η ύπαρξη δοκιμασιών που θα κατηγοριοποιούν τις ωοθηκικές μάζες βάσει πιθανότητας θα συμβάλλουν στην σωστή αντιμετώπιση των ωοθηκικών όγκων. Η σωστή διαχείριση σε αυτά τα ζητήματα συμβάλλει καθοριστικά στην συνολική επιβίωση και επανεμφάνιση της νόσου. Παράλληλα, η διάκριση αυτή προ εγχειρητικά θα επέτρεπε αναγνώριση του ΕΚΩ σε αρχικά στάδια, στα οποία η νόσος δεν θα έχει δώσει κλινικά και πιθανόν όχι απεικονιστικά σημεία (11)

Από το σύνολο των βίο δεικτών που έχουν μελετηθεί, δεν υπάρχει πιστοποίηση για τη χρήση κανενός τέτοιου δείκτη στο πλαίσιο του πληθυσμιακού ελέγχου. Ο δείκτης που χρησιμοποιείται ως επί το πλείστον για την προεγχειρητική διάφοροδιάγνωση μεταξύ κακοήθειας και καρκίνου, είναι το καρκινικό αντιγόνο 125, γνωστό και ως Ca-125. Παρά την ευρεία χρήση του για την εκτίμηση πιθανότητας κακοήθειας πυελικών μαζών, η πιστοποίησή του παραμένει ως δείκτης παρακολούθησης της μετεγχειρητικής πορείας, της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία και της πιθανότητας επανεμφάνισης σε ασθενείς με ΚΣΠΩ. Τόσο η ευαισθησία, όσο και η ειδικότητά του, παραμένουν χαμηλές στα αρχικά στάδια του καρκίνου ωοθηκών. Παρόλα αυτά ακόμα και όταν υπάρχουν υπερηχογραφικά ευρήματα, το CA125 δεν έχει υψηλή ευαισθησία. Η ανάγκη να περιγράψουμε δείκτες με προγνωστική αξία για καρκίνο ωοθηκών είναι μεγάλη καθώς μελέτες έχουν δείξει πως το 30% των ασθενών παραγωγικής ηλικίας με καρκίνο ωοθηκών, δεν θα είχαν θεωρηθεί υψηλού κινδύνου με βάση αυτά τα κριτήρια (33).

Παράλληλα, ο συνδυασμός βιοδεικτών με υπερηχογραφικά / απεικονιστικά ευρήματα παρουσιάζει αυξημένη πιθανότητα ψευδώς αρνητικών ευρημάτων ενώ η κλινική εξέταση και τα υποκειμενικά χαρακτηριστικά της δεν μπορούν να αποτελούν πρόταση για εξέταση μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου. Τέλος, η βιοψία ενδοπυελικής εξαρτηματικής μάζας χωρίς άλλα απεικονιστικά ευρήματα, δεν ενδείκνυται λόγω πιθανής ρήξης και ιατρογενούς ενδοπεριτοναϊκής διασποράς (12).

Ένα μεγάλο σύνολο βιοδεικτών έχει αναλυθεί μέσω πολλαπλών προσεγγίσεων. Σε αυτήν την κατεύθυνση έχουν δημιουργηθεί ήδη δυο πολυπαραγοντικοί δείκτες (multivariate index assay / MIA) με άδεια χρήσης για πρόβλεψη κακοήθειας. Οι βιοδείκτες αυτοί αποτελούν τμήματα αλγορίθμων 1ης (MIA) και 2ης (MIA2G) γενιάς πολυπαραγοντικών σχέσεων πρόγνωσης κακοήθειας για καρκίνο ωθηκών(34). Απλά μοντέλα περιλαμβάνουν την απόλυτη τιμή του CA-125 και υπερηχογραφικούς δείκτες όπως το PI και RI. Επιπρόσθετα, μπορεί να αξιολογούνται μορφολογικά χαρακτηριστικά, όπως εσωτερικές αντανάκλασεις, διαφραγμάτια, ελεύθερο ασκίτικο υγρό, μέγεθος συμπαγούς τμήματος κτλ, όπως κατά την ΙΟΤΑ κατηγοριοποίηση. Οι αλγόριθμοι 1ης (MIA) και 2ης (MIA2G) γενιάς αποτελούν προηγμένα μοντέλα με πολλαπλούς αλγόριθμους στο εσωτερικό τους οι οποίοι απαιτούν ειδικό λογισμικό για τον υπολογισμό τους. Αξιολογούν ανεξάρτητα και στο συνπαράγοντες με αποτέλεσμα να δίνουν πιθανότητες κακοήθειας για πυελικές μάζες. (RCOG green top 62)

Επιστημονικές ενώσεις όπως η American College of Obstetricians and Gynecologists και η Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada αναγνωρίζουν στις κατευθυντήριες οδηγίες για παραπομπή ασθενών σε γυναικολόγο ογκολόγο όταν :

- CA 125 > 200 units/ml,
- Παρουσία ασκίτη,
- Ευρήματα που συνηγορούν υπέρ απομακρυσμένων μεταστάσεων
- Συγγενής πρώτου βαθμού με ιστορικό καρκίνου ωθηκών ή μαστού. [Le T, Giede C, Salem S, Lefebvre G, Rosen B, Bentley J, et al. Initial evaluation and referral guidelines for management of pelvic/ovarian masses. J Obstet Gynaecol Can. 2009;31(7):668–80.]

Η ιδανική προσέγγιση για του βιοδείκτες θα ήταν να έχουν ευαισθησία και ειδικότητα που να προσεγγίζει το 100%. Le T, Giede C, Salem S, Lefebvre G, Rosen B, Bentley J, et al. Initial evaluation and referral guidelines for management of pelvic/ovarian masses. J Obstet Gynaecol Can. 2009;31(7):668–80. Η MIA1G περιλαμβάνει τους βιοδείκτες: CA 125, beta 2-microglobulin, apolipoprotein A1 (ApoA1), transferrin, και prealbumin.

Οι βιοδείκτες αυτοί δεν χρησιμοποιούνται για πληθυσμιακό έλεγχο αλλά για εκτίμηση πυελικών μαζών και πρόγνωση κακοήθειας. Ο απώτερος στόχος είναι ο διαχωρισμός των ασθενών που θα παραπεμφθούν σε γυναικολόγο ογκολόγο (32). Προηγούμενες μελέτες δείχνουν, ότι η MIA1G εμφανίζει μεγαλύτερη ευαισθησία και μικρότερη ειδικότητα στην αναγνώριση κακοήθειας ωθηκικής προέλευσης σε σύγκριση με το CA 125 από μόνο του (35). Άλλες μελέτες αποδεικνύουν μεγαλύτερη ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία της MIA σε σύγκριση με την κλινική εκτίμηση και το CA 125 σε γυναίκες με πυελικές μάζες (32)

Οι δείκτες που περιλαμβάνονται στο MIA1G είναι: Ca – 125 / Απολιποπρωτεΐνη A1 / B 2 μικροσφαιρίνη / Τρανσφερρίνη / Τρανσθυρετίνη.

Στη MIA2G περιλαμβάνονται οι εξής δείκτες: Ca – 125 / Απολιποπρωτεΐνη A1 / Τρανσφερρίνη / FSH / human epididymis protein 4 (HE4) και Τρανσφερρίνη.

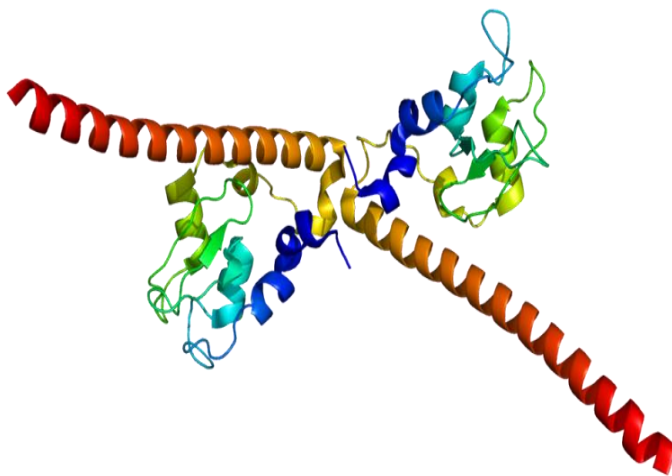
Η προσπάθεια για αξιολόγηση αυτών των αλγορίθμων δεν ολοκληρώθηκε καθώς δεν είχαμε πρόσβαση στο λογισμικό που απαιτείται για τον υπολογισμό της τελικής πιθανότητας. Για το σκοπό αυτό μελετήσαμε του παράγοντες αυτούς ξεχωριστά και συγκρίναμε την προγνωστική αξία τους σε σχέση με το CA 125. Εκτός από τους παραπάνω δείκτες συμπεριλάβαμε και την σουρβιβίνη, καθώς αποτελεί πολλά υποσχόμενο δείκτη στην πρόγνωση καρκινωμάτων (36). Άλλοι πιθανοί βιοδείκτες, όπως ο Human Epididymis Protein 4 (HE4) (γλυκο-πρωτεΐνη που εκκρίνεται από το Μυλλεριανό επιθήλιο του γυναικείου συστήματος αναπαραγωγής). Ο βιοδείκτης αυτός εξετάστηκε σε συνδυασμό με το CA 125. Ο αλγόριθμος ROMA υπολογίζει την πιθανότητα μια πυελική μάζα να είναι κακοήθης. Η κλινική αξία, η ευαισθησία, η ειδικότητα, η θετική και αρνητική προγνωστική αξία αυτών των βιοδεικτών και ευρημάτων διακολλικού υπερηχογραφήματος χρειάζονται μεγαλύτερες έρευνες για να αξιολογηθούν.(37, 38)

Άλλες μελέτες στρέφονται στην ανάλυση περιοχών μεθυλίωσης ελεύθερου DNA για πρόγνωση αναγνώριση του ωθηκικού καρκίνου (39).

Η μεθυλίωση αποτελεί σύνηθες επιγενετικό γεγονός επηρεάζοντας την έκφραση των πρωτεϊνών και την λειτουργία καθαυτών των γονιδίων. Η μεθυλίωση ειδικότερα όγκο- κατασταλτικών γονιδίων, παρατηρείται πολύ συχνά κατά την διαδικασία καρκινογένεσης.(40). Με αυτό τον τρόπο ευρεία ανάλυση μεθυλιωμένου DNA μπορεί να διακρίνει μεταξύ ελεύθερου καρκινικού DNA και φυσιολογικού ελεύθερου DNA (41) .

### ***Η οικογένεια αντιαποπτωτικών πρωτεϊνών IAP και η birc -5 ή SURVIVIN: Μία πρωτεΐνη με σημαίνοντα ρόλο στον καρκίνο***

Η σουρβιβίνη είναι ένα μέλος της οικογένειας των IAP αντιαποπτωτικών πρωτεϊνών, οι οποίες φαίνεται να διατηρούνται σε λειτουργία σε όλη την εξέλιξη, καθώς οι ομόλογες πρωτεΐνες της βρέθηκαν τόσο σε σπονδυλωτά όσο και ασπόνδυλα. Η σουρβιβίνη, όπως και τα άλλα μέλη, ανακαλύφθηκε λόγω της δομικής ομοιότητας της με τις πρωτεΐνες της οικογένειας IAP στο ανθρώπινο λέμφωμα των Β-κυττάρων.



Η ταυτότητα της survivin, είναι OMIM: 603352,  
MGI: 1203517, HomoloGene: 37450  
GeneCards: BIRC5

Πρόσφατη μετα -ανάλυση αναφέρει πως η έκφραση της BIRC- 5 πρωτεΐνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη σταδιοποίηση διαφοροποιώντας το στάδιο I -II FIGO έναντι III- IV. Η σουρβιβίνη προτείνεται ως κλινικο-παθολογικός δείκτη του καρκίνου των ωθηκών. Απαιτούνται περισσότερες κυρίως διότι με τις υπάρχουσες μελέτες δεν διαχωρίζονται τα κλάσματα της survivin, που φαίνεται να αποτελούν σημαντική παράμετρο(42).

Άλλες μελέτες έδειξαν ότι, πλέον της σταδιοποίησης FIGO, η έκφραση κυτταροπλασματικής survivin αποτελεί ανεξάρτητο μοριακό δείκτη για την πρόγνωση. Ειδικές αλληλουχίες survivin small hairpin RNA (shRNA) που στοχοποιούν την survivin μπορεί να καταστείλουν την έκφραση της survivin, να ενισχύσουν την απόπτωση και να αυξήσουν την ευαισθησία των καρκινικών ωθηκικών κυττάρων στο paclitaxel αλλά όχι στην cisplatin.(43)

Προσπάθεια γίνεται και στην κατεύθυνση της κατανόησης του ωθηκικού καρκίνου και των πιθανών παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνισή του.

### **3.2 Αλγόριθμοι για πρόβλεψη κακοήθειας**

Δεν υπάρχει πιστοποιημένη εξέταση πληθυσμιακού ελέγχου για πρόληψη του καρκίνου ωθηκών. Σε μη επιλεγμένους πληθυσμούς CA 125 και υπερηχογραφικά ευρήματα σχετίζονται με ψευδώς θετικά και ψευδώς αρνητικά ευρήματα και κατά συνέπεια δεν περιλαμβάνονται σε κατευθυντήριες οδηγίες πρόληψης του καρκίνου ωθηκών. (44)

Ο έλεγχος πληθυσμού υψηλού ρίσκου στα πλαίσια γνωστών κληρονομούμενων μεταλλάξεων και έρευνες πραγματοποιούνται στην κατεύθυνση αναγνώρισης νέων μεταλλάξεων(45).

Η μέτρηση του αντιγόνου Ca – 125 εμφανίζει και άλλους περιορισμούς σε ό,τι αφορά τη χρήση του καθώς παρά την υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, έχει περιορισμένη να διαφοροδιάγνωση μεταξύ καλοήθειας και κακοήθειας σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η βελτίωση της διαγνωστικής απόδοσης θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει κριτήρια αποφυγής άσκοπων χειρουργικών επεμβάσεων (λόγω ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων) και προεγχειρητικής διάκρισης μεταξύ καλοήθειας και κακοήθειας. Επίσης παραμένει το ερώτημα κατα πόσον, είτε σε συνδυασμό είτε σαν δοκιμασίες δεύτερου επιπέδου, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν νέοι βιολογικοί δείκτες μαζί με διεθνώς αναγνωρισμένα πρωτόκολλα παρακολούθησης και τυποποιημένης εκτίμησης υπερηχογραφικών ευρημάτων όπως αυτά κατατίθενται από την ανάλυση της IOTA (International Ovarian Tumor Analysis). Κλινική εικόνα, μέτρηση δεικτών και υπερηχογραφικά ευρήματα παραμένουν οι κύριες μέθοδοι προσέγγισης της παθολογίας των εξαρτημάτων, με μεγαλύτερη έμφαση στα απεικονιστικά ευρήματα των ύποπτων ωθηκών που δείχνει ο υπέρηχος.

**Η πληρότητα μιας προγνωστικής δοκιμασίας θα προέβλεπε μια ευαισθησία πάνω από 75%, ειδικότητα πάνω από 98 % - αφήνοντας μόνο στο 2% την αναγκαιότητα συνδυαστικού screening με υπέρηχο – καθώς και PPV 10%.**

## RMI

Ο ακριβής χαρακτηρισμός της ωθηκικής παθολογίας με χρήση υπερηχογραφικών, αιματολογικών και επιδημιολογικών δεδομένων. Το RMI αποτελεί ένα τέτοιο αλγόριθμο. Στόχος είναι η άρση της υποκειμενικότητας που παρέχεται από την εκτίμηση του υπερηχογραφιστή, ο περιορισμός της λανθασμένης κατανομής κακοηθειών σε σχέση με το RMI, η αναγνώριση σε αρχικά στάδια της νόσου (ειδικά στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες), η κάλυψη του διαγνωστικού κενού σε μάζες που δεν μπορούν να εφαρμοστούν τα κριτήρια της IOTA (25%), καθώς επίσης και η πρώιμη αναγνώριση όγκων οριακής - δυνητικής κακοήθειας.

Criteria	Scoring system
<b>Menopausal status (A)</b>	
Premenopausal	1
Postmenopausal	3
<b>Ultrasound features (B)</b>	
Multiloculated	No feature = 0
Solid areas	One feature = 1
Bilateral	>1 feature = 3
Ascites	
Metastases	
<b>Serum CA 125 (C)</b>	<b>Absolute level</b>
<b>Risk of Malignancy Index (RMI) = A x B x C</b>	

Το RMI >200 εμφάνισε ευαισθησία 70.5 % (95 % CI 46.87–86.72), και ειδικότητα 87.8 % (95 % CI 74.46–94.68), θετική προγνωστική αξία 70.5%, και αρνητική προγνωστική αξία 87.8 % (46).

## ROMA

Η HE4 εκφράζεται σε αρκετούς φυσιολογικούς ιστούς αλλά και σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών. Ο κίνδυνος επιθηλιακού καρκίνου υπολογίζεται με χρήση ειδικού λογισμικού που συνυπολογίζει την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση, την απόλυτη τιμή HE4 και CA 125. Η ευαισθησία της εξέτασης φτάνει το 74% και η ειδικότητα το 75.8%.(47)

ROMA score considers:	
• Serum HE4 level	
• Serum CA125 level	
• Menopausal status	
Premenopausal patients:	
ROMA score $\geq 1.31$	High likelihood of finding malignancy
ROMA score $< 1.31$	Low likelihood of finding malignancy
Postmenopausal patients:	
ROMA score $\geq 2.77$	High likelihood of finding malignancy
ROMA score $< 2.77$	Low likelihood of finding malignancy

### Ova 1

Το μεγάλο αυτό ποσοστό στο οποίο τα κριτήρια δεν μπορούσαν να εφαρμοστούν καθώς επίσης και το γεγονός ότι αυτά λειτούργησαν καλύτερα σε εύκολα προσδιοριζόμενες παθολογίες εξαρτημάτων φανερώνουν και τα επόμενα βήματα της έρευνας (IOTA phase 5) καθώς επίσης και την ανάγκη για διερεύνηση νέων βιολογικών αντικαρκινικών δεικτών. Τα τελευταία έτη γίνεται μεγάλη προσπάθεια για την ανάπτυξη τέτοιων δεικτών πρώιμης διάγνωσης, αναγνώρισης κακοήθειας (μεταστατικής, διηθητικής, οριακής), σταδιοποίησης και παρακολούθησης της θεραπείας της, ώστε να αντιμετωπισθεί πιο αποτελεσματικά. Σε αυτή την κατεύθυνση έχει εγκριθεί από το FDA το πολυπαραγοντικό τεστ (index assay), OVA1, για το triage των πυελικών μαζών από το 2009. Το τεστ αφορά την παράλληλη εξέταση CA-125, b2-microglobulin, transferrin, ApoA1 and TTR. Το OVA1 score κυμαίνεται από 0 έως 10, με cutoffs 5.0 για την προ-εμμηνοπαυσιακή και 4.4 για την εμμηνοπαυσιακή γυναίκα<sup>iv</sup>. (48)

Η ευαισθησία της δοκιμασίας κυμαίνεται στο 94% με ειδικότητα 35% , χαμηλή θετική προγνωστική αξία 40% και υψηλή αρνητική προγνωστική αξία 93%. Σε συνδυασμό με γυναικολογική εκτίμηση από γυναικολόγο-ογκολόγο η ευαισθησία της εξέτασης έφτανε το 99% και η αρνητική προγνωστική της αξία στο 98% (49). Τα δεδομένα αυτά ως τμήμα της PLCO έρευνας επιβεβαίωσαν την χαμηλή ευαισθησία της δοκιμασίας περιορίζοντας έτσι την χρηστικότητα της συγκεκριμένης εξέτασης (50).

## 4. Εργαλεία υπολογισμού δια βίου κινδύνου

Η ανακάλυψη νέων γονιδίων που σχετίζονται με την εμφάνιση νεοπλασιών θα αλλάξει την προοδευτικά την προσέγγισή μας τόσο θεραπευτικά, όσο και στο επίπεδο της πρόληψης. Υπάρχουν διάφορα μοντέλα που μπορούν με τα σημερινά δεδομένα να υπολογίσουν δια βίου κίνδυνο εμφάνισης κληρονομούμενης νόσου και κατ' επέκταση να καθορίσουν ποιοι ασθενείς χρήζουν γενετικής συμβουλευτικής. Κάθε δοκιμασία μπορεί να δώσει διαφορετικές πιθανότητες, ενώ η πρόσφατες (2019) οδηγίες της ASCO για



γενετικό έλεγχο κατά τη διάγνωση όλων των μη βλεννώδους ιστολογικής καρκίνων ωθηκών καθιστούν αυτά τα εργαλεία υπολογισμού περιττά.

Κληρονομικός καρκίνος Μαστού – Ωθηκών (HBOC).

### **BRCAPRO**

<https://projects.iq.harvard.edu/bayesmendel/BRCAPro>

Υπολογίζει την πιθανότητα ενός ατόμου να είναι φορέας μιας *BRCA1* ή *BRCA2* μετάλλαξης, ή και των δύο. Τα δεδομένα που χρειάζεται να εισάγουμε σχετίζονται με το ατομικό ιστορικό του εξεταζόμενου ατόμου καθώς και συγγενών του πρώτου και δευτέρου βαθμού. Το BRCAPRO έχει μεγάλη ειδικότητα στην πρόβλεψη γενετικών αποτελεσμάτων όταν η πιθανότητα να φέρει η ασθενής ένα παθολογικό αλληλόμορφο είναι κάτω από 70% (51).

Οι ασθενείς που ωφελούνται περισσότερο είναι αυτοί που εμφανίζουν ενδιάμεση πιθανότητα να είναι φορείς μεταλλάξεων. Η υψηλή αρνητική προγνωστική αξία της εξέτασης εμφανίζει σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις αποτέλεσμα χαμηλού ρίσκου, και αρνητικά γενετικά αποτελέσματα

Πριν από την χρήση της δοκιμασίας αυτής, κλινικοί γενετιστές πρέπει να αξιολογήσουν κατά πόσο τα αποτελέσματα μπορεί να καθορίσουν διαφορετική κλινική διαχείριση της ασθενούς και των συγγενών της. Σε περίπτωση που ασθενείς χαμηλού ρίσκου δεν θα προβούν σε αλλαγές της παρακολούθησής τους, προληπτικό έλεγχο και επεμβάσεις, τότε οι πληροφορίες που παρέχονται από την δοκιμασία αυτή είναι άχρηστες (51).

**Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm (BOADICEA) – Cambridge University**

<http://ccge.medschl.cam.ac.uk/boadicea/>

Είναι μια εφαρμογή σε υπολογιστές που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό δια βίου κινδύνου καρκίνου μαστού και ωθηκών σε μια οικογένεια στα πλαίσια του οικογενειακού της ιστορικού. Χρησιμοποιείται επίσης για τον υπολογισμό της πιθανότητας μιας ασθενούς να έχει μεταλλάξεις σχετιζόμενες με το γονίδια *BRCA1* και *BRCA2*.

UNIVERSITY OF CAMBRIDGE  
Centre for Cancer Genetic Epidemiology

Consultand  
Enter details of the consultand...

Clinical history Breast cancer pathology Genetic testing

First name/ID Anon

Personal details  
Sex and status  Male  Female  Alive  Dead  Ashkenazi origin  
Age or Age at death  Exact  Approx Age range  Unknown  
Year of birth  Exact  Approx Year range  Unknown

Breast cancer  Age at diagnosis  Exact  Approx Age range  Unknown  
Contralateral BC  Age at diagnosis  Exact  Approx Age range  Unknown  
Ovarian cancer  Age at diagnosis  Exact  Approx Age range  Unknown  
Prostate cancer  Age at diagnosis  Exact  Approx Age range  Unknown  
Pancreatic cancer  Age at diagnosis  Exact  Approx Age range  Unknown

Logout Reset Go Back Skip Continue

© 2016 Centre for Cancer Genetic Epidemiology  
Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge

Ατομικό ιστορικό, ιστορικό καρκίνου μαστού και πιθανά γενετικά αποτελέσματα εισάγονται στο πρόγραμμα. Παράγεται ένα γενεαλογικό δένδρο και υπολογίζεται και η ξεχωριστά η πιθανότητα να είναι φορέας μεταλλάξεων στα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2* η ασθενής καθώς επίσης η πιθανότητα να μην είναι φορέας καμίας από τις παραπάνω μεταλλάξεις. Η πιθανότητες αυτές παραμετροποιούνται με βάση τα πρότυπα αναλύσεων του Ηνωμένου Βασιλείου.

## Penn II Model

Αντίστοιχα χρησιμοποιείται για υπολογισμό πιθανότητας η ασθενής να βρεθεί θετική για μετάλλαξη στα *BRCA1* και *BRCA2* γονίδια. Δεν υπολογίζει την πιθανότητα μία ασθενής να εμφανίσει νεοπλασία απλώς ανιχνεύει την πιθανότητα ύπαρξης κληρονομικής μετάλλαξης.

The Penn II Risk Model		
Penn II BRCA1/BRCA2 Mutation Prediction Report		
<b>A. Patient Parameters</b>		
1. Presence of Ashkenazi (Eastern European) Jewish ancestry in the family?		No
2. Number of women in the family diagnosed with both breast and ovarian cancer?		0
3. Number of women in the family diagnosed with ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (in the absence of breast cancer)?		2
4. Number of breast cancer cases in the family diagnosed in women under the age of 50?		0
5. What is the age of the youngest breast cancer diagnosis in the family?		60
6. Presence of mother-daughter breast cancer diagnoses in the family?		No
7. How many women with bilateral breast cancer in the family? (Note: Count women with cancer in both breasts, not two primaries in one breast.)		0
8. Number of men diagnosed with breast cancer in the family?		0
9. Presence of pancreatic cancer in the family?		No
10. Number of men diagnosed with prostate cancer in the family?		0
<b>B. Patient's Information</b>		
1. Patient's first name		NA
2. Patient's last name		NA
3. Patient's age		NA
4. Clinic location		NA
C. Adjusted factor considering closest relative with breast cancer: 0.25000		
D. Family side in question: Paternal		
<b>E. Family and Individual Risk</b>		
	<b>Individual</b>	<b>Family</b>
BRCA1	2.0%	7.0%
BRCA2	1.0%	3.0%

Αποτελεί εμπειρικό μοντέλο με μεγαλύτερη ευαισθησία σε οικογένειες με πολλά άτομα που έχουν εμφανίσει κληρονομική νόσο. (> 2 άτομα με καρκίνο μαστού ή ωοθηκών στην οικογένεια). Δεν σχεδιάστηκε για να καθορίσει ποια άτομα είναι υποψήφια για γενετικό έλεγχο (52)

## Σύνδρομο Lynch

MMRpro

<https://projects.iq.harvard.edu/bayesmendel/mmrpro>

PREMM 5 Model

<https://premm.dfc.harvard.edu/>

Αποτελούν δοκιμασίες που εξετάζουν την ηλικία νόσησης και την πρωτοπαθή εστία. (έντερο, ωοθήκη, ενδομήτριο) για την ασθενή και τους συγγενείς πρώτου και δευτέρου βαθμού. Υπολογίζεται η πιθανότητα μεταλλάξεων στα γονίδια ομόλογου ανασυνδυασμού: *MSH1*, *MSH2*, *MSH5*, *PMS2* και *EPCAM*. Ειδικά για το PREMM2 μοντέλο, αν η πιθανότητα είναι πάνω από 2.5% προτείνεται η παραπομπή για γενετικό έλεγχο με πάνελ γονιδίων ή/και έλεγχο μικροδορυφορικής αστάθειας, ή/και ανοσοϊστοχημικό έλεγχο (53).

### Σύνδρομο Li-Fraueni

<https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/jco.2009.22.7967>

Το σύνδρομο Li-Fraumeni συναντάται σε ασθενείς που εμφανίζουν διάγνωση καρκίνου συνήθως σε ηλικία μικρότερη των 30 ετών. Σχετίζεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο TP 53 . Τα κριτήρια Chompret που εισήγαγε γαλλική ομάδα που ασχολείται με το σύνδρομο αυτό εμφανίζουν μια πολύ μεγάλη ευαισθησία (92%) και ικανοποιητική ειδικότητα (53%). Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην παρουσία μετάλλαξης στο TP53 κυρίως σε ασθενείς με παρουσία θετικού οικογενειακού ιστορικού (54).

**Table 1.** 2009 Chompret Criteria for Germline *TP53* Mutation Screening

Criterion	
I.	Proband with tumor belonging to LFS tumor spectrum (eg, soft tissue sarcoma, osteosarcoma, brain tumor, premenopausal breast cancer, adrenocortical carcinoma, leukemia, lung bronchoalveolar cancer) before age 46 years AND at least one first- or second-degree relative with LFS tumor (except breast cancer if proband has breast cancer) before age 56 years or with multiple tumors; OR
II.	Proband with multiple tumors (except multiple breast tumors), two of which belong to LFS tumor spectrum and first of which occurred before age 46 years; OR
III.	Patient with adrenocortical carcinoma or choroid plexus tumor, irrespective of family history

Abbreviation: LFS, Li Fraumeni syndrome.



## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## 1. Διεσδυτικότητα γονιδίων προδιάθεσης σε καρκίνο ωθηκών

Η εξέλιξη της παράλληλης αλληλούχισης νέα γενιάς (Next-generation sequencing – NGS) έχει οδηγήσει σε εν τω βάθι διερεύνηση της γενετικής πολυπλοκότητας και μοριακών αλλαγών στον επιθηλιακό καρκίνο ωθηκών. Η μαζική αλληλούχιση επιτρέπει την ταυτόχρονη ανάλυση πολλαπλών ύποπτων γονιδίων για προδιάθεση σε καρκίνο ωθηκών με χαμηλό κόστος και υψηλή ευαισθησία, ειδικότητα και ακρίβεια. Ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο ωθηκών, είναι υποψήφιοι για στοχευμένη θεραπεία μέσω ακριβώς αυτής της τεχνικής. Ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών φέρει κληρονομικές μεταλλάξεις που προκαλούν απώλεια της λειτουργίας των γονιδίων και των γονιδιακών προϊόντων. Τα γονίδια αυτά συμμετέχουν στην επιδιόρθωση βλαβών κατά τον αναδιπλασιασμό του DNA είτε μέσω της διαδικασίας ομόλογου ανασυνδυασμού (Homologous Recombination – HR) είτε μέσω της επιδιόρθωσης αναντιστοιχίας βάσεων (Mis-Match-Repair – MMR). Τα γονίδια προδιάθεσης σε καρκίνο ωθηκών δύναται να ταξινομηθούν σε τρεις κατηγορίες, ανάλογα με τον σχετικό κίνδυνο που προσφέρουν στο άτομο στην δια βίου πιθανότητα εμφάνισης της νόσου: γονίδια υψηλής διεσδυτικότητας συνεισφέρουν ένα σχετικό κίνδυνο πάνω από 5, ενώ χαμηλής διεσδυτικότητας ένα σχετικό κίνδυνο από 1 έως 2. Ενδιάμεσης διεσδυτικότητας γονίδια συμβάλλουν στον σχετικό κίνδυνο από 2 έως 5. Αξίζει να σημειωθεί ότι βρίσκονται υπό διερεύνηση για τη συμμετοχή τους στον σχετικό αυτό κίνδυνο γονίδια των οποίων η συσχέτιση με εμφάνιση καρκίνου ωθηκών έχει πρόσφατα αναγνωρισθεί. Τα γονίδια που περιγράφονται στη βάση της διεσδυτικότητας τους, μαζί με την εντόπισή τους σε κάθε χρωμόσωμα, την ιστολογικό υπότυπο που παράγουν και την συσχέτισή τους με την προδιάθεση για καρκίνο σε άλλα όργανα περιλαμβάνεται στον πίνακα 1.

### 1.1 Γονίδια υψηλής διεσδυτικότητας

#### **BRCA 1 και BRCA 2**

Τα *BRCA 1* και *BRCA 2* ογκοκατασταλτικά γονίδια αναγνωρίστηκαν και κλωνοποιήθηκαν την δεκαετία του 1990. Το *BRCA1* έχει τέσσερεις διακριτές λειτουργικές δομές :

1. zinc-finger (RING finger),
2. a serine και
3. δύο C-terminus (BRCT) τμήματα.

Αυτά κωδικοποιούν πρωτεΐνες που παίζουν καθοριστικό ρόλο στην επιδιόρθωση του DNA μέσω του ομόλογου συνδυασμού. Ειδικότερα για την πρωτεΐνη *BRCA2*, λειτουργεί ως πρόπλασμα για άλλες πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην επιδιόρθωση της διπλής έλικας και στην σταθεροποίηση των συμπλόκων *RAD51*-ssDNA.

Οι κληρονομούμενες μεταλλάξεις στα *BRCA 1* και *BRCA 2* γονίδια, προδιαθέτουν ισχυρά σε εμφάνιση καρκίνου μαστού και ωθηκών. Τα παθολογικά αλληλόμορφα του *BRCA1* σχετίζονται με 72% και 44% κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού και ωθηκίων μέχρι την ηλικία των 80 αντίστοιχα. Σε ασθενείς φορείς μεταλλάξεων ο αθροιστικός κίνδυνος για 20 έτη μετά την πρώτη εμφάνιση της νόσου στον άλλο μαστό είναι 40%. Η μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου σε φορείς *BRCA1* μεταλλάξεων είναι το 54 έτη (55). Η απώλεια λειτουργίας εντοπίζεται σε τμήματα του γονιδίου που καθορίζουν το κυτταρικό περιβάλλον και κυρίως την αλληλεπίδραση με άλλες πρωτεΐνες. Παρομοίως, *BRCA2* μεταλλάξεις σχετίζονται με 69% και 17% κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού και ωθηκών μέχρι την ηλικία των 80 αντίστοιχα. Η μέση ηλικία εμφάνισης του καρκίνου ωθηκών για αυτούς τους ασθενείς είναι τα 59 έτη (56).

Ο δια βίου κίνδυνος για εμφάνιση καρκίνου παγκρέατος σε φορείς *BRCA 2* μεταλλάξεων εκτιμάται από 5-10% ενώ άνδρες-φορείς έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου σε άλλα όργανα, όπως προστάτη (20%) και μαστού (6%) (57). Άτομα με ομοζυγωτία στις *BRCA2* μεταλλάξεις έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αναιμίας Fanconi.

Η συντριπτική πλειοψηφία του κληρονομικού καρκίνου ωθηκών αποδίδεται σε *BRCA 1* και *BRCA 2* μεταλλάξεις, η συχνότητα των οποίων κυμαίνεται ανάμεσα σε διαφορετικούς πληθυσμούς με διαφορετικές κυρίαρχες μεταλλάξεις. Τρεις γενετικές κληρονομικές κυρίαρχες μεταλλάξεις ευθύνονται για περίπου το 40% των καρκίνων ωθηκών στον εβραϊκό πληθυσμό των Ashkenazi (58, 59), ενώ πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι ο αθροιστικός επιπολασμός του ωθηκικού καρκίνου είναι 0.53 και 0.62 για *BRCA1* και *BRCA2* φορείς αντίστοιχα(60).

Η συμμετοχή των μεταλλάξεων στο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου εξαρτάται από την εντόπιση του παθολογικού αλληλόμορφου στα γονίδια *BRCA 1* και *BRCA 2*. Μεταλλάξεις που εντοπίζονται στο κεντρικό τμήμα του γονιδίου σχετίζονται με αύξηση περισσότερο του κινδύνου για καρκίνου ωθηκών και λιγότερο του κινδύνου για καρκίνου μαστού(61).

Κληρονομούμενες παθολογικές μεταλλάξεις στα *BRCA 1* και *BRCA 2* γονίδια έχουν αναγνωριστεί σε όλους του ιστολογικού υπότυπους του καρκίνου ωθηκών πέρα από τον βλεννώδη τύπο (62). Κυρίως οι μεταλλάξεις αυτές συσχετίζονται με την ανάπτυξη HGSC και η ύπαρξη του γονιδίου συνδέεται με προχωρημένο στάδιο κατά τη διάγνωση, ενώ ακολουθούν σε συχνότητα εμφάνισης: χαμηλής διαφοροποίησης ενδομητριοειδής καρκίνος ωθηκών, διαυγοκυτταρικός, καρκινοσάρκωμα και αδιαφοροποίητοι όγκοι. Επιπλέον, PARP-inhibitors επηρεάζοντας στοχευμένα την απώλεια λειτουργίας των ογκοκατασταλτικών γονιδίων *BRCA 1* και *BRCA 2* στα καρκινικά κύτταρα, προσφέρουν σημαντική αύξηση του διαστήματος ελεύθερου νόσου. Η συνθήκη αυτή ισχύει σε χήμιο-ευαίσθητους όγκους στη χημειοθεραπεία.

Αδιαμφισβήτητη κληρονομικές *BRCA 1* και *BRCA 2* μεταλλάξεις ευθύνονται για την πλειοψηφία των κληρονομούμενων καρκίνων ωθηκών. Στο σύνολο των περιστατικών αναγνωρίζονται στο 18% (*BRCA1*: 11.6%, *BRCA2*: 6.4%) (65)

Σε μελέτη που περιλάμβανε 1915 ασθενείς με καρκίνο ωθηκών πραγματοποιήθηκε NGS και περίπου 14.6% των ασθενών ήταν φορείς μεταλλάξεων είτε στο *BRCA1* (9.5%) είτε στο *BRCA2* (5.1%). Το 13.6% *BRCA 1* και *BRCA 2* μεταλλάξεων αποτελούσαν τις κυρίαρχες μεταλλάξεις των Ashkenazi εβραίων. Στο σύνολο των ασθενών που εξετάστηκαν, 16.1% των ασθενών με HGSC ήταν φορείς μεταλλάξεων σε *BRCA 1* και *BRCA 2* γονίδια. Η συχνότητα εμφάνισης *BRCA 1* και *BRCA 2* μεταλλάξεων ήταν χαμηλότερη σε χαμηλής διαφοροποίησης ορώδεις καρκίνους ωθηκών και καρκινοσαρκώματα. Η συνολική επιβίωση για ασθενείς με *BRCA 1* και *BRCA 2* είναι μεγαλύτερη από ασθενείς που δεν φέρουν μεταλλάξεις στα γονίδια αυτά. Ειδικότερα φορείς μεταλλάξεων στο *BRCA 2* γονίδιο εμφανίζουν το μεγαλύτερο διάστημα χωρίς πρόοδο της νόσου και συνολικής επιβίωσης, κάτι που επιβεβαιώνεται και από την βιβλιογραφία (4).

Η ευρύτερη συσχέτιση της εμφάνισης νεοπλασιών με την ηλικία καταγράφεται και στο επίπεδο της κληρονομικότητας. Πρόσφατα 18% των ασθενών με επιθηλιακό καρκίνο ωθηκών έφεραν παθολογικές μεταλλάξεις στα *BRCA 1* και *BRCA 2* γονίδια ενώ ο επιπολασμός ήταν πάνω από 10% σε ασθενείς που διαγνώστηκαν πριν από το 60ο έτος της ηλικίας τους. Η ίδια ποσόστωση ίσχυε σε ασθενείς που



διαγνώστηκαν σε μεγαλύτερο έτος ηλικίας αλλά είχαν ισχυρό οικογενειακό ιστορικό ή ατομικό ιστορικό καρκίνου μαστού. *BRCA 1* και *BRCA 2* καρκίνοι ήταν στην πλειοψηφία τους HGSC ενώ όσοι ήταν ενδομητριοειδείς ωθηκών ήταν χαμηλής διαφοροποίησης. Δεν βρέθηκαν μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια σε LGSC, αδιαφοροποίητους και βλεννώδεις όγκους (66).

## TP53

Το ογκοκατασταλτικό γονίδιο TP53 κωδικοποιεί την μεταγραφή παραγόντων που ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια του κυτταρικού στρες και συμβάλλει καθοριστικά στις διαδικασίες πολλαπλασιασμού και απόπτωσης του κυττάρου καθώς επίσης και στην επιδιόρθωση του DNA και την γενετική σταθερότητα (67). Κληρονομικές ελλειπτικές μεταλλάξεις στο TP53 δημιουργούν αλληλία που προκαλούν το σύνδρομο Li Fraumeni. Το σύνδρομο αυτό προδιαθέτει για πολλαπλές νεοπλασίες όπως καρκίνο μαστού σε πολύ νεαρή ηλικία, σάρκωμα, νεοπλασίες εγκεφάλου και ενδοκρινών αδένων, καρκίνο παχέος εντέρου, καρκίνο κεφαλής-τραχήλου και επιθηλιακό καρκίνο ωθηκών (10, 68). Φορείς μεταλλάξεων στο TP53 γονίδιο έχουν ένα δια βίου κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου που ξεπερνάει το 90% μέχρι την ηλικία των 70 ετών(69), ενώ συγχρόνως όσοι νοσούν χαρακτηρίζονται από μικρότερη συνολική επιβίωση, μεγαλύτερη αντίσταση στη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία και υψηλά ποσοστά υποτροπής (70). Παρόλο που μόνο ένα μικρό ποσοστό των ωθηκικών καρκίνων (0.32%-0.84%) σχετίζεται με κληρονομούμενες ελλειπτικές μεταλλάξεις του TP53 γονιδίου(4, 65), φορείς των μεταλλάξεων αυτών έχουν ένα πολύ μεγάλο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου στις ωθήκες (OR=18.50)(71). Κληρονομικές μεταλλάξεις στο TP53 βρέθηκαν και σε ασθενείς που δεν πληρούσαν τα κριτήρια για Li-Fraumeni σύνδρομο αλλά είχαν καρκίνο ωθηκών χαμηλής διαφοροποίησης.

## 1.2 Ενδιάμεσης διεισδυτικότητας γονίδια

### MLH1-MSH2-MSH6

Κληρονομούμενα παθολογικά αλληλία σε γονίδια επιδιόρθωσης αναντιστοιχίας (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) , κωδικοποιούν πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην επιδιόρθωση του DNA. Οι μεταλλάξεις αυτές προκαλούν το σύνδρομο Lynch (LS) και προδιαθέτουν για καρκίνους γαστρεντερικού, ενδομήτριου, ωθηκών, παγκρέατος, ουροποιητικού και εγκεφάλου. Γυναίκες με LS έχουν δια βίου κίνδυνο 8-15% για εμφάνιση καρκίνου ωθηκών ενώ το σύνδρομο αυτό ευθύνεται για το 10-15% όλων των κληρονομούμενων καρκίνων ωθηκών κυρίως ενδομητριοειδούς και διαυγοκυτταρικής ιστολογίας(72). Υπάρχει διαστρωμάτωση στο ποσοστό που κάθε γονίδιο συμβάλλει στην εμφάνιση καρκίνου ωθηκών καθώς τα MLH1 και MSH2 προσφέρουν ένα ποσοστό 6-24% δια βίου κίνδυνο , ενώ το MSH6 1-13%. Η συνολική επιβίωση γυναικών με LS είναι καλύτερη από τις γυναίκες με *BRCA 1* και *BRCA 2* μεταλλάξεις ή μεταλλάξεις σε γονίδια επιδιόρθωσης αναντιστοιχίας που δεν οδηγούν σε ορώδη ιστολογικό υπότυπο ενώ παρατηρείται και νεότερη ηλικία κατά τη διάγνωση. Ασθενείς με μεταλλάξεις που επηρεάζουν την λειτουργία γονιδίων αναντιστοιχίας προσφέρουν θεραπευτικό στόχο για τη χρήση ανοσοθεραπείας Immune checkpoint blockade therapy (72).

Από άλλες μελέτες, η συμβολή των MMR στο σύνολο των περιστατικών καρκίνου ωθηκών είναι χαμηλή (0.48% , 9/1893) και η πλειοψηφία των καρκίνων αυτών είναι μη ορώδους τύπου(73). Επιπλέον, μεταλλάξεις στο MSH2 και MSH6 αυξάνουν κατά 14 και κατά 5 φορές τον κίνδυνο αντίστοιχα, ενώ

σχετίζονται και με μικρότερη ηλικία διάγνωσης της νόσου. Επιθηλιακός καρκίνος ωοθηκών στα MMR γονίδια ήταν κατά 41% ορώδης, 41% ενδομητριοειδής και 18% διαυγοκυτταρικός. Ο ρόλος του MLH1 δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένος όσον αφορά την συμμετοχή του στην προδιάθεση για καρκίνο ωοθηκών και περαιτέρω έρευνες πρέπει να πραγματοποιηθούν. Παρόλα αυτά εκτιμάται ότι φορείς του MLH1 έχουν 20% κίνδυνο εμφάνισης της νόσου μέχρι την ηλικία των 70 ετών(74).

Μεταλλάξεις στον όγκο στα BRAF, TP53 και KRAS γονίδια δεν βρέθηκαν σε ασθενείς με LS σχετιζόμενο καρκίνο ωοθηκών. Η συχνότητα των PIK3CA μεταλλάξεων ήταν παρόμοια σε EC και CCC ασθενών με LS σε σύγκριση με μη κληρονομούμενο καρκίνο και συνδέεται με μεγαλύτερη επιβίωση (75). Σε άλλη μελέτη, 24 LS σχετιζόμενων καρκίνων μεταλλάξεις στα PTPRH, BIRC3, SHH και TNFRSF6B ήταν παρούσες. Όλα αυτά τα γονίδια συμμετέχουν στην κυτταρική ανάπτυξη, πολλαπλασιασμό και ενδοκυττάρια επικοινωνία. Επίσης, 60% LS καρκίνων βρέθηκαν θετικοί για το p-m TOR, 30 % για το EGFR και απώλεια PTEN στο 74% βάσει ανοσοϊστοχημείας (76, 77). EC και CCC έχουν συσχετισθεί με ενδομητρίωση.

## **BRIP1**

Το BRIP1 συμβάλλει καθοριστικά στην γενετική σταθερότητα του κυττάρου και στην επιδιόρθωση της διπλής έλικας του DNA μέσω ομόλογου ανασυνδυασμού. Κληρονομικές μεταλλάξεις στο BRIP1 συμβάλλουν με ενδιάμεσο ρίσκο στην εμφάνιση καρκίνου ωοθηκών συνήθως σε ορώδη χαμηλής διαφοροποίησης τύπο. Οι μεταλλάξεις αυτές ευθύνονται περίπου για το 4.8% του συνόλου των νέων περιπτώσεων καρκίνου ωοθηκών, αναγνωρίζοντας το BRIP1 ως ένα νέο γονίδιο προδιάθεσης για αυτό το καρκίνο (65). Οι Rafnar et al. αλληλούχισαν Ισλανδικό πληθυσμό και αναφέρουν ότι τα ελλειμματικά BRIP1 αλληλία που κληρονομούνται αυξάνουν τον δια βίου κίνδυνο κατά 8.13 και μειώνουν σε μέση τιμή κατά τέσσερα χρόνια τη συνολική επιβίωση χωρίς να αυξάνουν τον δια βίου κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου μαστού (78).

Ως αποτέλεσμα το BRIP1 αναλύθηκε σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών και σπάνια αλληλία με ελλειπτικές μεταλλάξεις συσχετίστηκαν με πολύ υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου ωοθηκών (OR=25) όπως και μαστού (OR=12). Αντίθετα, μεταλλάξεις που οδηγούν σε αλλαγή της εκφραζόμενης πρωτεΐνης (missense μεταλλάξεις) δεν αυξάνουν τον δια βίου κίνδυνο. BRIP1 φορείς μεταλλάξεων, διαγιγνώσκονται στην ίδια ηλικία με τον γενικό πληθυσμό και φέρουν ένα δια βίου κίνδυνο εμφάνισης νόσου 5.8% (79).

Άλλες μελέτες περιγράφουν ότι τα BRIP1 παθολογικά αλληλία αυξάνουν τον σχετικό κίνδυνο κατά 6 έως 8 φορές και προσφέρουν ένα δια βίου κίνδυνο περίπου 10% (OR=6.4). Η πλειοψηφία των ασθενών με BRIP1 μεταλλάξεις διαγιγνώσκονται σε προχωρημένο στάδιο και είναι κυρίως για χαμηλής διαφοροποίησης όγκους, ενώ πολύ λίγες περιπτώσεις είναι καλής διαφοροποίησης ενδομητριοειδή καρκινώματα. Πρόσφατα συσχετίστηκε απώλεια λειτουργίας στο BRIP1 γονίδιο με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου ωοθηκών σε ασθενείς με ισχυρό οικογενειακό ιστορικό και επίσης σε ασθενείς με ηλικία εμφάνισης της νόσου μετά τα 51 έτη (OR 29.91). Τα δεδομένα αυτά συγκλίνουν υπέρ χαρακτηρισμού του γονιδίου BRIP1 ως γονίδιο υψηλής παρά ενδιάμεσης διεισδυτικότητας για εμφάνιση καρκίνου μετά τα 51 έτη. Σχετικά με την παρακολούθηση φορέων της μετάλλαξης, προφυλακτική σαλπινγωθηκτομή προτείνεται, σε συμφωνία με τις κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN (80).

## **RAD51C**

Το *RAD51C* αποτελεί ένα από τα πέντε γονίδια της οικογένειας πρωτεϊνών *RAD51*.

Η πρωτεΐνη *RAD51C* συμπλέκεται με άλλα πρωτεϊνικά παράγωγα διαμορφώνοντας το σύμπλεγμα πρωτεϊνών BCDX2 που συμμετέχει στον ομόλογο ανασυνδυασμό του DNA. Μεταλλάξεις και στα δυο αλληλόμορφα του γονιδίου σχετίζονται με σύνδρομα που μιμούνται την αναιμία Fanconi, ενώ ετερόζυγες μεταλλάξεις εμφανίζουν φαινότυπο συσχετιζόμενο με το κληρονομικό καρκίνο μαστού/ωοθηκών.

Αρχικά οι Meindl et al. αλληλούχισαν το *RAD51C* σε 110 οικογένειες με καρκίνο μαστού/ωοθηκών και αναγνωρίστηκαν παθολογικές μεταλλάξεις στο *RAD51C* σε ποσοστό 1.3 % αλλά σε καμία οικογένεια με διάγνωση μόνο καρκίνου μαστού(81). Σε ανάλυση στον Φινλανδικό πληθυσμό, άλλες δυο νέες μεταλλάξεις του *RAD51C* ανακαλύφθηκαν σε ασθενείς με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό καρκίνου ωοθηκών. Καμία μετάλλαξη στο *RAD51C* δεν βρέθηκε σε ασθενείς με καρκίνο μαστού(82). Σε ισπανική μελέτη βρέθηκαν μεταλλάξεις στο *RAD51C* στο 1.3% οικογενειών με ιστορικό καρκίνου μαστού και ωοθηκών και πολύ σπάνια σε οικογένειες με μόνη διάγνωση καρκίνου μαστού(83).

Σε ανάλυση 1132 ασθενών από οικογένειες με ιστορικό καρκίνου ωοθηκών με ή χωρίς ιστορικό καρκίνου μαστού και από 272 τυχαίες περιπτώσεις καρκίνου ωοθηκών βρέθηκε ένας σχετικός κίνδυνος για εμφάνιση καρκίνου ωοθηκών 5.88. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με καρκίνο μαστού(84).

Τέλος, ο δια βίου κίνδυνος για εμφάνιση καρκίνου ωοθηκών και μαστού μέχρι τα 80 έτη σε φορείς μεταλλάξεων στο γονίδιο *RAD51C* είναι 11% και 21% αντίστοιχα(85). Καρκίνοι ωοθηκών σχετιζόμενοι με *RAD51C* μεταλλάξεις είναι κυρίως ορώδεις χαμηλής διαφοροποίησης και κάποιοι ενδομητριοειδείς. Φορείς εμφανίζουν την νόσο 6 χρόνια νωρίτερα από τον γενικό πληθυσμό με αυξημένη πιθανότητα για ορώδη υπότυπο (OR=7.4) από άλλους τύπους (OR 5.2) και 6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα νόσησης. Τα δεδομένα αυτά κατηγοριοποιούν το *RAD51C* ως μέτριας διεισδυτικότητας γονίδιο για ωοθηκικό καρκίνο.

## **RAD51D**

Το *RAD51D* αποτελεί ένα από τα πέντε γονίδια της οικογένειας πρωτεϊνών *RAD51* και συμμετέχει στην επιδιόρθωση του DNA μέσω του ομόλογου αναδιπλασιασμού δημιουργώντας το BCDX2 σύμπλεγμα. Το σύμπλεγμα αυτό προσκολλάται στη μονή αλυσίδα του DNA μετά από βλάβη και αναγνωρίζει την παθολογική και την φυσιολογική αλυσίδα βάσεων κατά την επιδιόρθωση. Οι Loveday et al. αλληλούχισαν 911 *BRCA1* και *BRCA2* αρνητικές για μετάλλαξη οικογένειες και βρήκαν μεταλλάξεις απώλειας λειτουργίας σε ποσοστό 0.9% αποδεικνύοντας ότι οι *RAD51D* μεταλλάξεις αυξάνουν 6 φορές το κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου ωοθηκών, φτάνοντας σε ποσοστό περίπου 10% μέχρι την ηλικία των 80 ετών. Φορείς ενδέχεται να αναπτύξουν καρκίνο ωοθηκών έως και 9 έτη νωρίτερα από το γενικό πληθυσμό(86). Κανένα από τα περιστατικά που αναλύθηκαν και είχαν ατομικό ιστορικό μόνο καρκίνου μαστού δεν είχε μεταλλάξεις στο γονίδιο *RAD51D*. *RAD51D* μεταλλάξεις αυξάνουν κατά 6.34 τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου ωοθηκών ειδικότερα σε ασθενείς που διαγιγνώσκονται μετά τα 60 έτη(87). Άλλες μελέτες συσχετίζουν μεταλλάξεις του με 13% κίνδυνο για ωοθήκη και 20 % κίνδυνο για μαστό μέχρι την ηλικία των 80. Ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί σε περιπτώσεις ισχυρού οικογενειακού ιστορικού(85). Συμπερασματικά το *RAD51D* θα πρέπει να περιλαμβάνεται στο πάνελ γονιδίων για κληρονομικό καρκίνο ωοθηκών, καθώς φορείς παθολογικών αλληλόμορφων του, μπορεί να επωφεληθούν από την χορήγηση PARP αναστολέων. Οι *RAD51D* όγκοι ωοθηκών είναι κυρίως ορώδεις ακολουθούμενοι από

ενδομητριοειδή τύπο. Συμπερασματικά, το *RAD51D* είναι ένα επαρκώς περιεγραμμένο γονίδιο ενδιάμεσης διεισδυτικότητας για κληρονομικό καρκίνο ωοθηκών και μπορεί να αναλύεται παραλληλία με τα *BRCA 1* και *BRCA 2* γονίδια.

### **ATM**

Το γονίδιο ATM κωδικοποιεί την σχετιζόμενη με το PI3K σερίνη / θρεονίνη κινάση, η οποία διατηρεί γενετική σταθερότητα φωσφορυλιώνοντας διαφορετικές πρωτεΐνες κατά την διάρκεια του κυτταρικού κύκλου, της απόπτωσης και επιδιόρθωσης του DNA όπως από τα γονίδια *CHEK2*, *BRCA1* και *TP53*. Το ATM συμμετέχει στην επιδιόρθωση των ελλειμμάτων διπλής αλύσου που μπορεί να προκληθούν από ακτινοβολία, χημειοθεραπεία ή από ενδογενείς διαδικασίες του κυτταρικού κύκλου όπως ανασυνδυασμό κατά τη διάρκεια της μειωτικής διαδικασίας.

Παθολογικά αλληλόμορφα του γονιδίου ATM που κληρονομούνται είναι πιο συχνά σε ασθενείς με ωοθηκικό καρκίνο από ότι στο γενικό πληθυσμό, συμβάλλοντας έτσι σε μια αύξηση του σχετικού κινδύνου (OR= 2.4)(4). Η συγκεκριμένη αύξηση επιβεβαιώνεται και από άλλες έρευνες στις οποίες παθολογικά αλληλόμορφα στο ATM γονίδιο που εκφράζονται, παρατηρούνταν σχετική αύξηση του κινδύνου (OR = 2.25) σε ασθενείς χωρίς ατομικό/οικογενειακό ιστορικό καρκίνου μαστού ή παγκρέατος. Νεότερες έρευνες κατατάσσουν το ATM στα ενδιάμεσης διεισδυτικότητας γονίδια με παρεμφερή άνθηση του σχετικού κινδύνου (OR = 2.85)(71).

### **PALB2**

Το PALB2 (partner and localizer of *BRCA2*) ογκοκατασταλτικό γονίδιο, κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που περιλαμβάνεται στην επιδιόρθωση θραυσμάτων διπλής έλικας του DNA μέσω του ομόλογου ανασυνδυασμού και αλληλεπιδρά με τα *BRCA1* και *BRCA 2* γονίδια. Κληρονομούμενες ομοζυγωτικές μεταλλάξεις προκαλούν την αναιμία Fanconi και προδιαθέτουν για κακοήθες σε παιδική ηλικία, ενώ ετεροζυγωτικές μεταλλάξεις σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου μαστού. Ο δια βίου κίνδυνος υπολογίζεται σε 14% στα 50 έτη και 44% στα 80 έτη. Με βάση αυτά τα δεδομένα, το PALB2 μπορεί να κατηγοριοποιηθεί στα ενδιάμεσου κινδύνου γονίδια για προδιάθεση για καρκίνο ωοθηκών. Το 2011, αναγνωρίστηκαν κληρονομικές μεταλλάξεις στο PALB2 στο 3.4% ασθενών με ισχυρό οικογενειακό ιστορικό. Το 55% αυτών το ασθενών είχαν μέλη της οικογένειας με ωοθηκικό καρκίνο. Παρόλο που ο καρκίνος ωοθηκών ήταν πιο συχνός μεταξύ αυτών των ασθενών δεν συγκροτούσε στατιστικά σημαντική πιθανότητα. Ομοίως, δεν αναγνωρίστηκε σημαντική διαφορά μεταξύ φορέων παθολογικών αλληλίων και πληθυσμού ελέγχου(79).

Αντίθετα, οι Norquist et al. παρατήρησαν ότι PALB2 παθολογικά αλληλία εμφανίζονται πολύ συχνότερα σε γυναίκες με καρκίνο ωοθηκών από το γενικό πληθυσμό με πιθανότητα από 4.4 έως 10.2. Η πλειοψηφία των διαγνώσεων ήταν ορώδης καρκίνος ωοθηκών χαμηλής διαφοροποίησης(4). Νεότερες μελέτες χαρακτηρίζουν τον σχετικό κίνδυνο στο 2.2 προσφέροντας δια βίου κίνδυνο 5% έως τα 80 έτη. Η ίδια μελέτη εμφανίζει σχετικό κίνδυνο 7.18 για καρκίνο μαστού, θηλέων 2.37 για καρκίνο παγκρέατος και 7.14 για καρκίνο μαστού αρρένων. Δεν υπήρξε συσχέτιση με καρκίνο προστάτη και ορθού. Δια βίου κίνδυνος για καρκίνο μαστού θήλεος ήταν 53%, παγκρέατος 3% και μαστού άρρενος 1% μέχρι τα 80 έτη. Συμπερασματικά, μπορεί να κατηγοριοποιηθεί στα γονίδια ενδιάμεσης διεισδυτικότητας με σημαντική συνεισφορά στην κλινική διαχείριση των φορέων των παθολογικών αλληλίων.

### 1.3 Γονίδια χαμηλής διεισδυτικότητας / Γονίδια υπό διερεύνηση

#### **BARD1**

Το BARD1 (*BRCA1-associated RING domain protein-1*) είχε αρχικά περιγραφεί ως μια *BRCA1* – πρωτεΐνη διαμεσολάβησης που περιλαμβάνεται στην επιδιόρθωση(88) , στη διαδικασία σήμανσης με ubiquitin και στη μετάφραση του DNA με σκοπό την γενετική του σταθερότητα (89). Ο ρόλος και η συμβολή του στον καρκίνο ωθηκών και μαστού παραμένει ασαφής. Ειδικότερα, κάποιες έρευνες με παθολογικά αλλήλια στο BARD1 έδειξαν ότι μπορεί να θεωρηθούν ύποπτα για καρκίνο μαστού, αλλά κληρονομούμενα αλλήλια του γονιδίου αυτού έχουν αμφιλεγόμενη συμβολή στον καρκίνο ωθηκών (65).

Μέσω μαζικής αλληλούχισης γονιδιώματος βρέθηκαν σε μελέτες παθολογικά αλλήλια που τροποποιούν την πρωτεΐνη που εκφράζεται με ασαφή κλινική σημασία. Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα δεν συγκροτούν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ φορέων και μη των παθολογικών αλληλίων(79). Αντίθετα, κληρονομούμενα παθολογικά αλλήλια του BARD1 βρέθηκαν σε τυχαίο δείγμα ασθενών με καρκίνο ωθηκών καταλήγοντας σε μια αύξηση του σχετικού κινδύνου σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (OR = 4.2). Η ιστολογική των ασθενών αυτών ήταν κυρίως ορώδης χαμηλής διαφοροποίησης. Τα παθολογικά αλλήλια του BARD1 είναι σπάνια σε ασθενείς με καρκίνο ωθηκών αλλά σημαντικά συχνότερα στο γενικό πληθυσμό. Το γεγονός αυτό δημιουργεί μεγάλα διαστήματα εμπιστοσύνης στο καθορισμό του συνολικού ρίσκου για εμφάνιση καρκίνου ωθηκών. Η μειωμένη συχνότητα εμφάνισης σε μελέτες μεταξύ ασθενών και πληθυσμού ελέγχου, κατηγοριοποιεί το BARD1 ως ένα σπάνιο γονίδιο προδιάθεσης για καρκίνο ωθηκών. Εν κατακλείδι, το BARD1 αποτελεί ένα νέο γονίδιο που συσχετίζεται με την ανάπτυξη καρκίνου ωθηκών. Αλλήλια BARD 1 με ελλειπτικές μεταλλάξεις σχετίζονται με μικρή αύξηση του δια βίου κινδύνου, ενώ επιπλέον μελέτες απαιτούνται για τον ακριβέστερο προσδιορισμό του συνολικού ρίσκου που συνεισφέρει, κυρίως λόγω της σπανιότητάς του.

#### **NBN**

Το γονίδιο NBN κωδικοποιεί την πρωτεΐνη nibrin και αποτελεί τμήμα του πρωτεϊνικού συμπλέγματος MRE11/RAD50 (MRN) που επιδιορθώνει βλάβες διπλής έλικας. Αποτελεί σύμπλεγμα που διορθώνει ζωτικής σημασίας βλάβες διπλής έλικας σε σημεία ελέγχου του κυτταρικού κύκλου, στην κυτταρική επικοινωνία και στη σταθερότητα του γενετικού υλικού. Το σύμπλεγμα MRN ξεκινάει την επιδιόρθωση του DNA μέσω σημείων ελέγχου που αλληλοεπιδρούν με τα πρωτεϊνικά παράγωγα των ATM, *BRCA1* και CHEK2(90). Λόγω των καθυστερήσεων παθολογικών αλληλίων που δημιουργούνται αλλά και της συσσώρευσης μεταλλάξεων που μπορεί να προκύψουν από έλλειψη της nibrin, το γονίδιο αυτό κατατάσσεται στα ογκοκατασταλτικά γονίδια. Κληρονομούμενα ομοζυγωτικά παθολογικά αλλήλια, προκαλούν το αυτοσωμικό υπολειπόμενο σύνδρομο: Nijmegen breakage syndrome, ενώ ετεροζυγωτικά παθολογικά αλλήλια προδιαθέτουν για καρκίνο μαστού, ορθού προστάτη αλλά όχι ωθηκών.

Αρχικές μελέτες σε τυχαίο δείγμα ασθενών με καρκίνο ωθηκών πραγματοποιήθηκαν χωρίς σύγκριση στο γενικό πληθυσμό και κατ'επέκταση δεν μπορούσαν να εκτιμήσουν τον βαθμό που συμβάλλουν τα παθολογικά αλλήλια αυτού του γονιδίου στο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου ωθηκών. Επίσης, άλλες μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν συσχέτιση μεταξύ παθολογικών αλληλίων που τροποποιούν το νόημα του NBN, καθώς δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ φορέων και μη φορέων. Συμπερασματικά, ο επιπολασμός παθολογικών αλληλίων του NBN είναι πολύ χαμηλός, με πολύ χαμηλή πιθανότητα προδιάθεσης για καρκίνο ωθηκών (4, 71, 79, 91).

## 1.4 Precision medicine

Η αναγνώριση της διαδικασίας καρκινογένεσης αποτελεί προϋπόθεση στην αποτελεσματική και στοχεύουσα θεραπεία και πρόληψη του ΚΣΠΩ. Η ουσία αυτής της ανάλυσης, που εμφανίζει κλώνους και ομαδοποιήσεις εντός του ΚΩΣΠ, είναι η ανακάλυψη της γενετικής προέλευσης της νόσου. Η ύπαρξη μεταλλάξεων στα ογκοκατασταλτικά γονίδια μπορεί να επηρεάσει τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων με πολλαπλούς τρόπους. Μπορεί να τροποποιήσει αυτοκρινείς και παρακρινείς παράγοντες, υποδοχείς που σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, ενώ δίνει και τη δυνατότητα στα καρκινικά κύτταρα να επιβιώνουν δίνοντας μεταστάσεις.

Οι πρόσφατες εξελίξεις στη θεραπευτική του καρκίνου με χρήση των αναστολέων της πολυμεράσης PAR (poly-ADPribosepolymerase - PARP) έχουν προσθέσει ένα επιπλέον κίνητρο για την ταυτοποίηση κληρονομούμενων παραγόντων που προδιαθέτουν για καρκίνο των ωοθηκών. Αυτό συμβαίνει καθώς οι αναστολείς της PARP επιδρούν επιλεκτικά στα κύτταρα εκείνα που φέρουν μεταλλάξεις στα γονίδια *BRCA1* & *BRCA2* και είναι πολύ αποτελεσματικοί στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών που φέρουν αυτές τις μεταλλάξεις. Παράλληλα, στοχοθέτηση γονιδίων με μεταλλάξεις που σχετίζονται με παρεμφερείς διαδικασίες επιδιόρθωσης γονιδιώματος, όπως γονιδίων επιδιόρθωσης ελλείψεων νουκλεοτιδίων (Nucleotid Excision Repair - NER) καθώς και γονιδίων επιδιόρθωσης της αναντιστοιχίας (Mis Match Repair – MMR), περιγράφει αύξηση της ευαισθησίας σε PARP αναστολείς. Έτσι περιγράφεται μια ομάδα γονιδίων, μεταλλάξεις των οποίων δύναται να σχετίζονται με το φαινόμενο «τύπου-*BRCA*» στα κύτταρα αυτά, αιτιολογώντας την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο ωοθηκών ανεξάρτητα από την ύπαρξη μεταλλάξεων στα γονίδια *BRCA1/2*, παρά την εκλεκτική δράση των PARP αναστολέων.

Τέτοια γονίδια (MisMatchRepair – MMR) εκφράζονται και στο πλαίσιο του συνδρόμου Lynch, αλλά το ποσοστό των καρκίνων των ωοθηκών που σχετίζεται με γαμετικές μεταλλάξεις στα γονίδια *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* επιδιόρθωσης της αναντιστοιχίας (MMR) δεν έχει προσδιοριστεί επαρκώς και ποικίλει ανάμεσα στους πληθυσμούς.

## 1.5 Οφέλη στοχευμένης θεραπείας

Η ιδανική αντιμετώπιση κάθε καρκίνου ανεξαρτήτως οργάνου προέλευσης θα ήταν η ίαση του οργανισμού από τη νεοπλασία. Προσπάθειες για επιμήκυνση της συνολικής επιβίωσης, της περιόδου ελεύθερης νόσου και για την ποιότητα ζωής των ασθενών συγκλίνουν στην παραπάνω κατεύθυνση. Η ιδανική αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου ωοθηκών αποτελείται από αρχικό ογκομειωτικό χειρουργείο, που να ακολουθείται από χημειοθεραπεία με βάση την ανάλογα πλατίνας. Ο συνδυασμός αυτός επιτυγχάνει μεγαλύτερη συνολική επιβίωση με μειωμένη τοξικότητα από τις θεραπευτικές πράξεις.

Η στοχευμένη θεραπεία πέρα από την ιδιαίτερη κλινική κατάσταση του κάθε ασθενούς, σχετίζεται κυρίως με μοριακούς και γενετικούς δείκτες που μπορεί να αποτελέσουν στόχο για συστηματική θεραπεία. Νεότερα χημειοθεραπευτικά φάρμακα βασίζονται στη δράση τους στην ύπαρξη συγκεκριμένων γενετικών μεταλλάξεων είτε κληρονομικών είτε απευθείας στον όγκο. Στη βάση αυτών των νέων επιστημονικών δεδομένων η ASCO πρόσφατα δημοσίευσε κατευθυντήριες οδηγίες προσπαθώντας να εναρμονίσει διαφορετικές πρακτικές σε μία ενιαία σύσταση για την διαχείριση των ογκολογικών ασθενών με καρκίνο ωοθηκών. Στα πλαίσια αυτά, προτείνεται η διενέργεια γενετικού ελέγχου σε όλες τις ασθενείς με διάγνωση καρκίνου ωοθηκών κατά την διάγνωσή της νόσου. Η κλινική σημασία αυτής

της πληροφορίας σχετίζεται με την χρήση εκλεκτικών φαρμάκων εγκεκριμένων από τον FDA σε φορείς γενετικών μεταλλάξεων σε γονίδια ύποπτα για προδιάθεση σε καρκίνο ωοθηκών.

Στη βάση αυτών των δεδομένων, ακόμα και ασθενείς με γνωστή απουσία παθολογικών αλληλίων στα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2* θα πρέπει να υποβάλλονται σε γενετικό έλεγχο στον όγκο για σωματικές μεταλλάξεις στα προαναφερθέντα γονίδια. Περίπου 5-7% των ασθενών με αρνητικό τεστ για κληρονομικές μεταλλάξεις φέρουν σωματικές μεταλλάξεις στα παραπάνω γονίδια. Συνοπτικά, ο συνδυασμένος έλεγχος για κληρονομούμενες και σωματικές μεταλλάξεις στον όγκο μπορεί να ανακαλύψει παθολογικά αλλήλια στο 1/3 των ασθενών προς εξέταση(65).

Η πλειοψηφία των ασθενών θα ανταποκριθεί στη αρχική χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και θα παρουσιάσει πλήρη ανταπόκριση της νόσου με μεγαλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα στις ασθενείς που δεν είχαν μακροσκοπικά υπολειπόμενη νόσο μετά το χειρουργείο. Η ανταπόκριση στην θεραπεία (συνδυασμένη ή μεμονωμένα χειρουργείο / χημειοθεραπεία) αξιολογείται μέσω της ανταπόκρισης βιοχημικών δεικτών στο αίμα αλλά και περαιτέρω απεικονιστικών ευρημάτων. Δυστυχώς, σχεδόν 70% των ασθενών υποτροπιάζει μέσα σε 36 μήνες από την αρχική θεραπεία αναδεικνύοντας των ωοθηκικό καρκίνο ως τη νόσο με τη μεγαλύτερη θνητότητα ανάμεσα στους γυναικολογικούς καρκίνους. Μεγάλο ποσοστό των ασθενών που θα υποτροπιάσουν θα ανταποκριθούν σε χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής όμοια με την αρχική αλλά με περισσότερες συνήθως παρενέργειες. Θεραπεία συντήρησης. Ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην θεραπεία ή υποτροπιάζουν σε λιγότερους από έξι μήνες από την αρχική θεραπεία τείνουν να έχουν την χειρότερη πρόγνωση.

Η αντιμετώπιση υποτροπών αποτελεί μια εξατομικευμένη θεραπεία. Αυτό συμβαίνει, καθώς η χρονική απόσταση της υποτροπής από την εμφάνιση της νόσου, η προηγηθείσα χημειοθεραπεία, η έκταση και η εντόπιση των υποτροπών θα επηρεάσουν το ογκολογικό αποτέλεσμα. Η ανθεκτικότητα που αναπτύσσεται στα φάρμακα πρώτης γραμμής σχετίζεται με την ετερογένεια του όγκου. Έτσι, η αναζήτηση σωματικών μεταλλάξεων αντιπροσωπεύει το φορτίο των παθολογικών αλληλίων ανά πάσα στιγμή με συγκεκριμένες διαγνωστικές και θεραπευτικές προκλήσεις.

Νεότερα χημειοθεραπευτικά φάρμακα προστίθενται στην παραδοσιακή χημειοθεραπεία που βασίζεται σε πλατίνες και ταξάνες. Τα φάρμακα αυτά περιλαμβάνουν αντι-αγγειογενετικούς παράγοντες, ανοσοθεραπεία και αναστολείς PARP στην αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου ωοθηκών. Μελέτες έχουν ασχοληθεί με την δράση του αντί – VEGF (endothelial- derived growth factor) παράγοντα Bevacizumab. Το φάρμακο αυτό προσδένεται στο VEGF και αποτρέπει τη σύνδεσή του με υποδοχείς σταματώντας με αυτό τον τρόπο την αγγειογένεση. Οι τυχαίοποιημένες μελέτες που το επιβεβαιώνουν αυτό, είναι οι ICON-7 και GOG-218. Περιγράφουν όφελος στις ασθενείς στα πλαίσια της επικουρικής θεραπείας κυρίως στο διάστημα χωρίς πρόοδο της νόσου μετά την αρχική αντιμετώπιση. Αξίζει να σημειωθεί ότι ασθενείς με παθολογικά αλλήλια που επηρεάζουν την τελική έκφραση της πρωτεΐνης στα γονίδια επιδιόρθωσης αναντιστοιχίας βάσεων, αποτελούν παράγοντα στοχευμένης θεραπείας μέσω της ανοσοθεραπείας με το εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα Pembrolizumab(92).

Ασθενείς με παθολογικά αλλήλια στα *BRCA1* και *BRCA2* μπορούν να επωφεληθούν από την χρήση PARP (Poly ADP-ribose polymerase) – αναστολέων. Η τοξικότητα της συγκεκριμένης κατηγορίας απέναντι στα καρκινικά κύτταρα με τις παραπάνω μεταλλάξεις σχετίζεται με την έλλειψη πρωτεϊνών απαραίτητων για τις διαδικασίες επιδιόρθωσης της διπλής έλικας του DNA μέσω του ομόλογου ανασυνδυασμού (HR – homologous recombination). Η πρωτεΐνη PARP μεσολαβεί στην επιδιόρθωση της μονής αλυσίδας του DNA και στη γενετική σταθερότητα. Κατ'επέκταση, αποτρέποντας την λειτουργία των PARP πρωτεϊνών

διακόπτεται ο ομόλογος ανασυνδυασμός και οδηγούμαστε στο κυτταρικό θάνατο του νεοπλαστικού κυττάρου. Τα οφέλη των συγκεκριμένων στοχευμένων θεραπειών επιβεβαιώθηκαν μέσω της μελέτης SOLO 1. Σε αυτή τη μελέτη, ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών και *BRCA 1* και *BRCA 2* παθολογικά αλληλία, που έλαβαν θεραπεία συντήρησης μετά την ολοκλήρωση χημειοθεραπείας με Parp-inhibitor (OLAPARIB), εμφάνισαν στατιστικά σημαντικό όφελος όσον αφορά το διάστημα χωρίς πρόοδο της νόσου μετά την αρχική πλήρη ή μερική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία. Πιο συγκεκριμένα εμφάνισαν 70% λιγότερο κίνδυνο πρόοδου της νόσου σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία placebo-controlled. Το όφελος της συγκεκριμένης αγωγής φαίνεται ότι επεκτείνεται και σε ευρύτερα τμήματα των ασθενών με καρκίνο ωοθηκών πιθανώς λόγω αλληλίων που μιμούνται την λειτουργία των *BRCA* γονιδίων και προσφέρουν στόχο για την δράση των παραπάνω φαρμάκων. Λόγω αυτών των *BRCA*-ness ιδιοτήτων το FDA έχει εγκρίνει την χρήση των PARP αναστολέων ως θεραπεία συντήρησης της υποτροπής του επιθηλιακού καρκίνου ωοθηκών που υπήρξε αρχικά ευαίσθητος στην χημειοθεραπεία με πλατίνες ανεξάρτητα γενετικού αποτελέσματος(93).

## **2. Απόπτωση και αντί- αποπτωτικές πρωτεΐνες**

Η απόπτωση ή προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος, είναι μία καλά ρυθμισμένη λειτουργία των πολυκυττάρων οργανισμών. Η απόπτωση ενεργοποιείται ή καταστέλλεται από πολλούς παράγοντες. Δύο είναι τα μονοπάτια ενεργοποίησης του μηχανισμού της απόπτωσης: το ενδογενές και το εξωγενές μονοπάτι. Το εξωγενές μονοπάτι εμπεριέχει εξωτερικά σήματα που ενεργοποιούν υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης και μεταβιβάζουν εξωτερικά σήματα προς το εσωτερικό του κυττάρου. Το ενδογενές μονοπάτι, προέρχεται από διάφορα ενδοκυττάρια σήματα, αλλά κυρίως από τα μιτοχόνδρια. Οι αναστολές της απόπτωσης είναι μία ομάδα πρωτεϊνών που δρουν κυρίως στο ενδογενές μονοπάτι της απόπτωσης αναστέλλοντας τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο και συχνά μπορεί να οδηγήσουν σε καρκίνο ή άλλες παθολογικές καταστάσεις αν υποστούν μετάλλαξη(εις) ή αν η ρύθμισή τους είναι δυσλειτουργική. Αρκετοί από τους αναστολές της απόπτωσης δρουν στο επίπεδο αναστολής της δράσης των κασπασών, μίας οικογένειας των πρωτεασών της κυστεΐνης που έχουν σημαίνοντα ρόλο στην απόπτωση.

### **2.1 Ο ρόλος της survivin**

Η έκφραση της survivin σε διαφορετικά καρκινώματα.

Η σουρβιβίνη εκφράζεται κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, ενώ εκφράζεται λιγότερο σε φυσιολογικούς ιστούς ενηλίκων και υπερεκφράζεται σε διάφορους καρκίνους (Mita et al, 2008). Μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της υψηλής έκφρασης του mRNA της survivin και της επιθετικής συμπεριφοράς του όγκου έχει βρεθεί σε πολλούς τύπους καρκίνου, όπως του παχέος εντέρου, του μαστού, του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, των γλοιωμάτων και των λεμφωμάτων u964 των Β-κυττάρων(94, 95).

Η άγριου τύπου σουρβιβίνη και η σουρβιβίνη-ΔEx3 έχει αποδειχθεί ότι είναι αναστολές της απόπτωσης, ενώ η survivin-2β έχει προ-αποπτωτικές λειτουργίες με διμερισμό της με την άγριου τύπου σουρβιβίνη και μειώνοντας την αντιαποπτωτική δράση της wt-survivin γι' αυτό και έχει αποτελέσει πειραματικό εμβόλιο με πρώτα αποτελέσματα θετικά (96). Ο λόγος σουρβιβίνη-2β/άγριου τύπου σουρβιβίνη είναι υψηλότερος σε δείγματα όγκων συγκριτικά με τους φυσιολογικούς ιστούς. Η σουρβιβίνη-2α εκφράζεται επίσης σε υψηλά επίπεδα σε κακοήγη κύτταρα και εξασθενεί την αντιαποπτωτική επίδραση της άγριου τύπου survivin(97) .



Τα επτά διαφορετικά μετα-γραφήματα της Survivin
Survivin <b>άγριου τύπου</b> (wild type), η οποία έχει τρία ιντρόνια και τέσσερα εξόνια.
<b>Survivin-2β</b> , που έχει μία ένθεση ενός εναλλακτικού εξονίου 2β.
<b>Survivin -ΔEx-3</b> , στην οποία το εξόνιο 3 απομακρύνθηκε. Η απομάκρυνση του εξονίου 3 οδηγεί σε μια μετατόπιση πλαισίου που παράγει ένα μοναδικό καρβοξυλο-άκρο με μια νέα λειτουργία. Αυτή η νέα λειτουργία μπορεί να περιλαμβάνει ένα πυρηνικό σήμα εντοπισμού. Επιπλέον, παράγεται ένα μιτοχονδριακό σήμα εντοπισμού.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Survivin-2α</b>, που προκύπτει από την εισαγωγή των εξονίων 1 και 2 στο 5' άκρο του ιντρονίου 2</li> </ul>
<b>Survivin-3β</b> , το οποίο έχει μία ένθεση ενός εναλλακτικού εξονίου 3β
<b>Survivin-2β+32</b> , το οποίο συνδυάζει το εξόνιο 2β και την ένθεση 32 επιπλέον νουκλεοτιδίων από το ιντρόνιο 2. Αυτή η πρωτεΐνη είναι ακόμα υπό έρευνα, για το αν αποτελεί μια νέα ισομορφή της σουρβιβίνης.
<b>Survivin-image (SI)</b> , που προκύπτει μερικώς από το γονίδιο της σουρβιβίνης, μερικώς από το γονίδιο Image του καρκίνου των οφθαλμών και από μια ένθεση 7 νουκλεοτιδίων. Αυτή η πρωτεΐνη είναι ακόμα υπό μελέτη, όπως και η σουρβιβίνη-2β+32.

Μελέτη survivin και αντι-σουρβινικών αντισωμάτων στον ορό των ασθενών σε διάφορα είδη καρκίνου. Λίγες είναι οι μελέτες που αναφέρονται στην ανίχνευση της survivin και των αντι-σουρβινικών αντισωμάτων στο αίμα. Σύμφωνα με τις λίγες υπάρχουσες μελέτες, η σουρβιβίνη στο αίμα, θα μπορούσε να αποτελέσει ένα δείκτη εύκολα ανιχνεύσιμο στην ιατρική ρουτίνα. Σε μία πρόσφατη μελέτη σε διάφορους καρκίνους, όπως μαστού, παχέος εντέρου, ωθηκών και επί πλέον σε περίπου 10% άλλων καρκίνων, τα επίπεδα survivin στο αίμα με ELISA ήταν υψηλότερα στους ασθενείς μέχρι και 4 φορές. Στη συγκεκριμένη μελέτη τα επίπεδα survivin ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα από τους υγιείς (196.23 pg./ml vs. 117.73 pg./ml, respectively, P=0.01) (98).

Άλλες μελέτες στον καρκίνο ωθηκών, έδειξαν πως τα επίπεδα της survivin βρέθηκαν αυξημένα σε ασθενείς με θετική κυτταρολογία περιτοναϊκού ξηπλύματος και μεταστάσεις στο επίπλου. Υψηλά επίπεδα συνηγορούν δηλαδή υπέρ περιτοναϊκής μετάστασης ορώδους καρκινώματος και μπορεί να αποτελούν χρήσιμο προγνωστικό βιοδείκτη (99).

Στον καρκίνο του στομάχου (100) τα επίπεδα της survivin στο αίμα, αποτελούν καλό δείκτη παρακολούθησης θεραπείας και πρόγνωσης σε τοπική επέκταση της νόσου, αλλά όχι στο προσδόκιμο επιβίωσης.

Μία ενδιαφέρουσα μελέτη αφορά την διερεύνηση έκφρασης της survivin σε καρκίνο του παγκρέατος σε σχέση με τα επίπεδα στο αίμα(101), κατά την οποία τα επίπεδα στο αίμα σχετίζονταν στατιστικά

σημαντικά με την έκφραση στο πάγκρεας. Αποτελέσματα που δεν συνάδουν με τις περισσότερες μελέτες αναφέρονται από τον GoričarK, (102) καθώς τα υψηλά επίπεδα surnivini μετά από θεραπεία στο μεσοθηλίωμα συνηγορούν κατά τους συγγραφείς με καλή πρόγνωση και μεγαλύτερη ελεύθερη νόσου περίοδο.

Τέλος, η ανίχνευση αυτο-αντισωμάτων έναντι της surnivini έχει μελετηθεί σε διάφορους καρκίνους, όπως πνεύμονα, μαστού, οισοφάγου, και ήπατος και η διαγνωστική τους σημασία είναι υπό διερεύνηση(103). Φαίνεται πως σε διάφορους καρκίνους, εγείρονται αυτο-αντισώματα έναντι της surnivini. Η εν λόγω μελέτη σε περίπου 600 ασθενείς και 360 υγιείς εθελοντές συμπεραίνει πως η ανίχνευση αυτο-αντισωμάτων έδειξε καλή ειδικότητα και ευαισθησία στην ανίχνευση καρκίνου του πνεύμονα και μάλιστα σε στάδια I και II, ενώ την χαμηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα έδειξαν στον καρκίνο του ήπατος.

Η σουρβιβίνη εκφράζεται κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, ενώ εκφράζεται λιγότερο σε φυσιολογικούς ιστούς ενηλίκων και υπέρ εκφράζεται σε διάφορους καρκίνους (9).

Μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της υψηλής έκφρασης του mRNA της surnivini και της επιθετικής συμπεριφοράς του όγκου έχει βρεθεί σε πολλούς τύπους καρκίνου, όπως του παχέος εντέρου, του μαστού, του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, των γλοιομάτων και των λεμφωμάτων u964 των B-κυττάρων.(10)

Στον καρκίνο του στομάχου τα επίπεδα της surnivini στο αίμα, αποτελούν καλό δείκτη παρακολούθησης θεραπείας και πρόγνωσης σε τοπική επέκταση της νόσου, αλλά όχι στο προσδόκιμο επιβίωσης.

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**



### 3. Στατιστική ανάλυση

#### 3.1 Γενετικών μεταλλάξεων και κλινικών πληροφοριών ασθενών με επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών

##### Μέθοδος

Το σύνολο των δεδομένων αντλήθηκε από τα αρχεία του ογκολογικού συμβουλίου του Γ.Ν. Αλεξάνδρα. Δείγματα αίματος και λεπτομερές οικογενειακό ιστορικό συλλέχθηκαν κατόπιν έγγραφης συγκατάθεσης για κάθε ασθενή ξεχωριστά. Πληροφορίες σε σχέση με την συνολική επιβίωση αφορούν το διάστημα μέχρι τον Μάιο 2020.

##### Next-generation sequencing

Η γενετική ανάλυση πραγματοποιήθηκε μέσω του πάνελ γονιδίων , TrusightCancer Panel (Illumina, San Diego, USA).



Αναλυτής Επόμενης Γενεάς Αλληλούχησης MiSeq

Η γενετική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τα ακόλουθα βήματα:

Germline DNA was enzymatically fragmented, adaptor tagged, indexed and captured to target genomic regions of 42 cancer predisposing genes, following the manufacturer's instructions (Illumina, San Diego, USA).

Amplified libraries were evaluated qualitatively and quantitatively using Fragment Analyzer (Advanced Analytical Technologies, Heidelberg, Germany). Indexed libraries were sequenced on MiSeq using the Standard V2 kit performing 150 base paired-end reads, while FASTQ, BAM and VCF files were generated through IlluminaMiSeq Reporter; annotation was performed against the human reference genome

GRCh38 using VariantStudio V.3. All identified pathogenic and likely pathogenic variants were confirmed by Sanger sequencing.

Τα γονίδια που εξετάστηκαν αντιπροσωπεύουν πιθανούς θεραπευτικούς στόχους και αλληλόμορφα με χαμηλή, μεσαία και υψηλή διεισδυτικότητα στην καρκινογένεση στην ωθήκη και την πρόγνωση των ασθενών(104, 105).

Ειδικότερα, τα παθογόνα και πιθανώς παθογόνα γονίδια που εξετάσαμε είναι τα ακόλουθα 42 *APC, ATM, BAP1, BLM, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDKN2A, CHEK2, DICER1, FANCM, FH, FLCN, MEN1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NF2, PALB2, PMS1, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, RB1, RECQL4, RET, SDHB, SDHC, SDHD, SLX4, SMAD4, STK11, TP53, TSC1, TSC2, VHL*.

### **Multiplex ligation-dependent probe amplification analysis (MLPA)**

Detection of LGRs was conducted using the SALSA P002-D1 *BRCA1* and P045-C1 *BRCA2* /*CHEK2* probemixes, following manufacturer's instructions, while analysis was performed with the Coffalyser software (MRC Holland, Amsterdam, the Netherlands).

### **Στατιστική ανάλυση**

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται χρησιμοποιώντας τον αριθμό των συμμετεχόντων (N), τις μέσες τιμές (μ.τ), τις τυπικές αποκλίσεις (σ.α), τις διαμέσους και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (Interquartile range). Στις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιούμε τις συχνότητες (ν) και τα αντίστοιχα ποσοστά (%). Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής των συνεχών μεταβλητών έγινε χρησιμοποιώντας το Kolmogorov-Smirnov Test και το normal probability plot.

Η σύγκριση των κατηγοριών των γενετικού αποτελέσματος σε σχέση με τους ποσοτικούς και ποιοτικούς δημογραφικούς και κλινικούς δείκτες πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το Χι-τετράγωνο τεστ (Chi-square test) για τις κατηγορικές και το μοντέλο Ανάλυσης Διακύμανσης (ANOVA model) για τις συνεχείς. Η σύγκριση των ατόμων με υποτροπή και μη σε σχέση με τους ποσοτικούς και ποιοτικούς δημογραφικούς και κλινικούς δείκτες πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το Fisher exact test για τις κατηγορικές και το t-τεστ για ανεξάρτητα δείγματα (independent samples t-test) για τις συνεχείς. Το πολλαπλό διωνυμικό λογαριθμικό μοντέλο με την ταυτόχρονη συμμετοχή όλων των μεταβλητών ανεξαρτήτως αποτελέσματος από την μονοδιάστατη ανάλυση (multiple binary logistic regression with enter method) χρησιμοποιήθηκε για την διερεύνηση των ανεξάρτητων δεικτών που επηρεάζουν την υποτροπή (όχι vs ναι).

Η μέθοδος Kaplan Meier, το test log-rank και το απλό και πολλαπλό μοντέλο παλινδρόμησης του COX (Cox regression model) χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των δεδομένων που αφορούν τον χρόνο επιβίωσης των συμμετεχόντων.

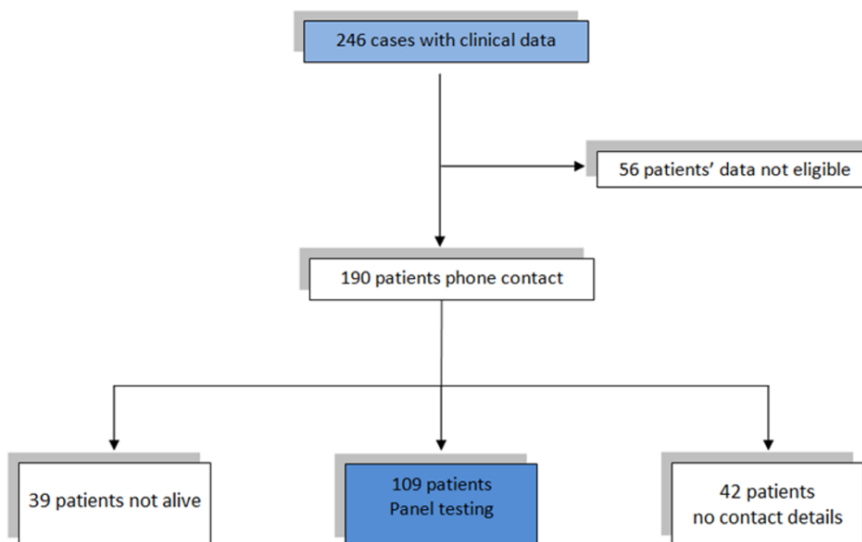
Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS v19.00 (IBM Corporation, Somers, NY, USA). Όλα τα τεστ είναι διπλής κατεύθυνσης (two-sided). Η τιμή p-value <0.05 καθορίστηκε σαν επίπεδο στατιστικά σημαντικής διαφοράς, επίσης θα καταγραφούν και οι οριακές στατιστικά σημαντικές διαφορές (0.05 < P < 0.1).

### **Έγκριση επιστημονικής επιτροπής**

Όλοι οι ασθενείς συμμετείχαν σε εκτενή συζήτηση σχετικά με τα οφέλη καθώς και τα όρια της προσφερόμενης εξέτασης. Παρόμοια συζήτηση πραγματοποιήθηκε και στα πλαίσια των πιθανών αποτελεσμάτων της εξέτασης. Για την πρόσβαση στα αρχεία του ογκολογικού συμβουλίου δόθηκε άδεια από το επιστημονικό συμβούλιο του νοσοκομείου Αλεξάνδρα.

## Αποτελέσματα

Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε από τα αρχεία του ογκολογικού συμβουλίου του νοσοκομείου Αλεξάνδρα κατά το διάστημα 2012 έως 2017. Συνολικά συνελέγησαν δεδομένα για 246 ασθενείς από τους οποίους οι 109 πληρούν τα κριτήρια ένταξης στην έρευνα. Από τους αρχικούς ασθενείς 56 αποκλείστηκαν λόγω ηλικίας μικρότερης των 18 ετών ή καρκίνο ωθηκών μη επιθηλιακής ιστολογίας. 39 στιγμές δεν συναίνεσαν για να συμμετάσχουν ενεργά ενώ σε 42 ασθενείς υπήρχαν ελλείψεις στα στοιχεία επικοινωνίας. Η ηλικία κατά την διάγνωση κυμαίνεται μεταξύ 34,81 ετών με μέσο όρο τα 58 έτη.



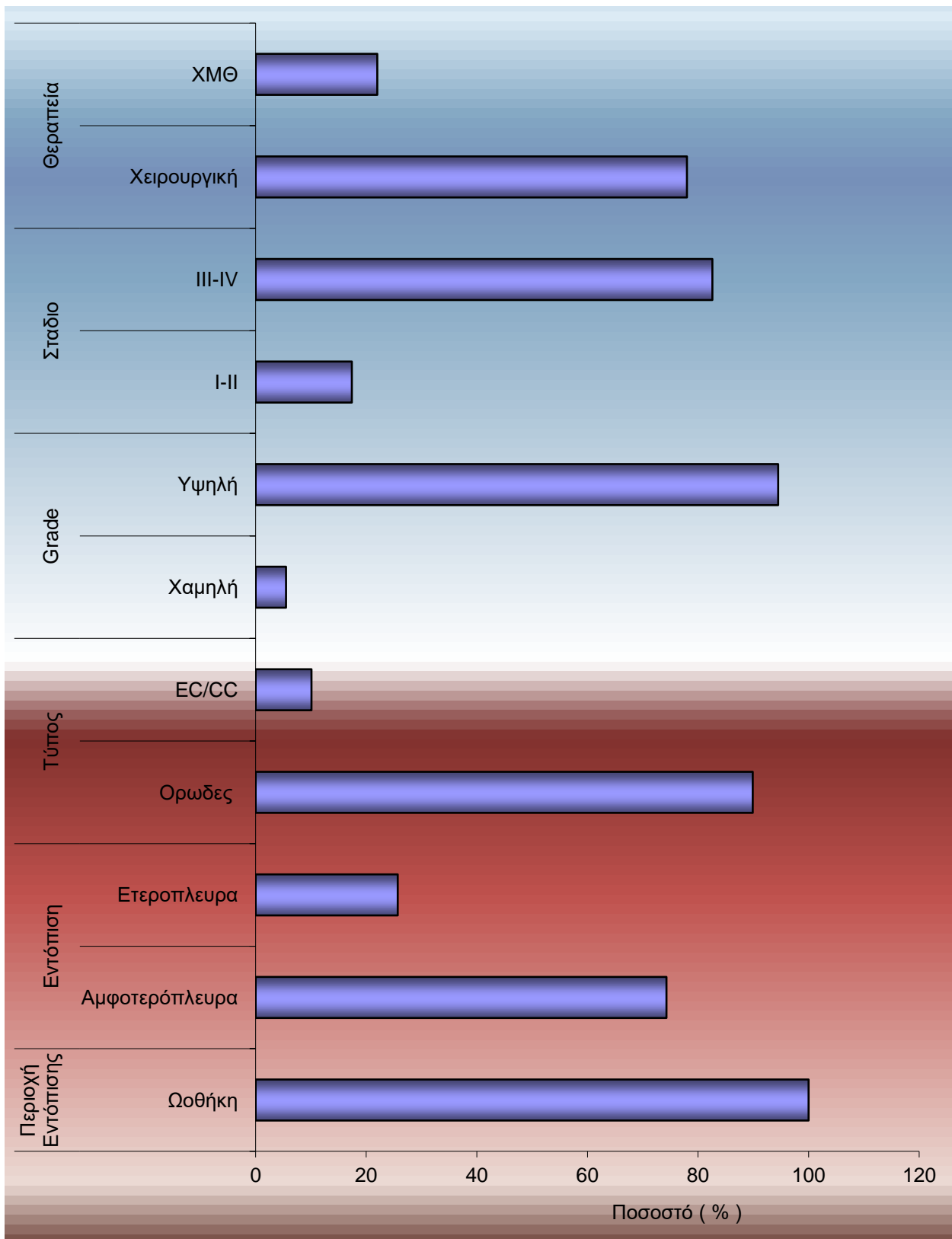
Με βάση τις ιστολογικές εκθέσεις 100 ασθενείς εμφάνισαν πρωτοπαθή καρκίνο ωθηκών, έξι πρωτοπαθή καρκίνο σαλπίγγων και τρεις πρωτοπαθή καρκίνο περιτόναιου. 14 ασθενείς εμφάνισαν κατά τη διάγνωση σύγχρονο πρωτοπαθή καρκίνο ωθηκών και ενδομήτριου ενώ μία ασθενής σύγχρονο πρωτοπαθή καρκίνο ωθηκών και τραχήλου της μήτρας.

Πίνακας 1: Δημογραφικά στοιχεία μελέτης

		N	%
Περιοχή Εντόπισης	Ωοθήκη	109	100%
Εντόπιση	Αμφοτερόπλευρα	81	74,3
	Ετερόπλευρα	28	25,7
Τύπος	Ορώδες	98	89,9
	EC/CC	11	10,1
Grade	Χαμηλή	6	5,5
	Υψηλή	103	94,5
Στάδιο	I-II	19	17,4

	III-IV	90	82,6
Θεραπεία	Χειρουργική	85	78,0
	ΧΜΘ	24	22,0
TB	Θετικό	56	51,4
Ηλικία	N/A	53	48,6
Διάστημα μέχρι ΧΜΘ n=55		58.08±10.51 ( 34-81)	
Διάστημα μέχρι ΧΜΘ n=55 median		43.1±32.29(19-227)	
Αριθμός λεμφαδένων n=24	Μέση τιμή ±ΤΑ (ελάχιστη-μέγιστη)	34( 19-227)	
Θετικοί λεμφαδένες n=24		17.92±11.69(1-44)	
Ποσοστό θετικών λεμφαδένων n=24		0.79±1.06(0-3)	
		22.2%±38.93(0-100)	
Ποσοστό θετικών λεμφαδένων n=24		0.79/17.92=4.5%	



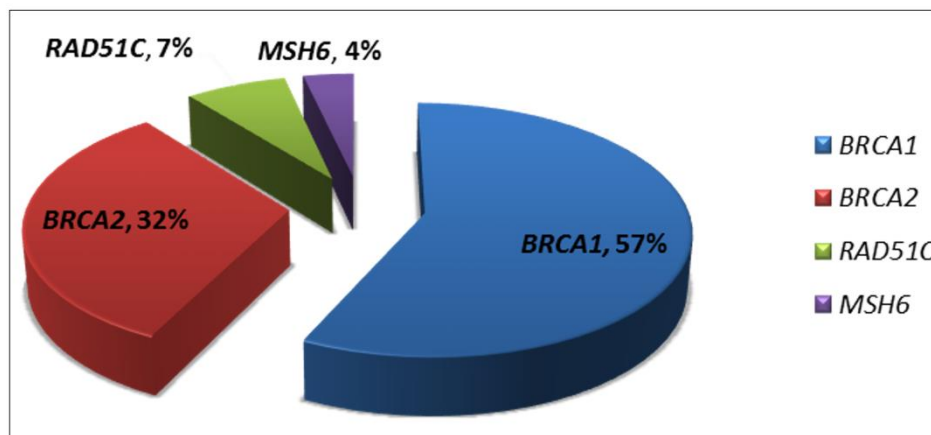


**Γράφημα 1 : Δημογραφικά στοιχεία μελέτης**

**Πίνακας 2: Αποτελέσματα Γενετικού τεστ**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<i>BRCA 1-2 negative</i>	53	48,6
Panel negative	27	24,8
<i>BRCA 1 positive</i>	16	14,7
<i>BRCA 2 positive</i>	9	8,3
Panel positive	4	3,7

Γενετική ανάλυση πραγματοποιήθηκε μέσω NGS και επιβεβαιώθηκε μέσω MLPA. Παθολογικά αλληλόμορφα βρέθηκαν στο 25.68% (28/109). Από αυτές, 14.7% και 8.3% έφεραν *BRCA1* και *BRCA2* παθολογικά αλληλόμορφα αντίστοιχα. Επιπλέον, 3.7% των ασθενών έφεραν παθολογικά αλληλόμορφα σε άλλα γονίδια όπως *RAD51C* (2 ασθενείς ) και *MSH6* (1 ασθενής). Όλα τα παθολογικά αλληλόμορφα, η συχνότητα και η κατανομή τους φαίνονται στους παρακάτω πίνακες – διαγράμματα. Αξίζει να σημειωθεί πως βρέθηκε σε μία ασθενή ένα *ATM* αλληλόμορφο ( c.1516G>T) με αδιευκρίνιστη κλινική σημασία. Από το αρχικό δείγμα ασθενών, μόνο 52 από τις 246 είχαν υποβληθεί σε γενετικό έλεγχο. Δηλαδή μόνο στο 21% τον γυναικών, είχε προταθεί / είχαν συναινέσει σε γονιδιακό έλεγχο.



Description of germline pathogenic variants among ovarian cancer patients.

Patient ID	Gene	DNA variation	Protein consequence
F2656	<i>BRCA1</i>	c.3340G>T	p.(Glu1114Ter)
F2507	<i>BRCA1</i>	c.3375_3376del	p.(Pro1126IlefsTer6)
F0006	<i>BRCA1</i>	c.3700_3704del	p.(Val1234GlnfsTer8)
F2071	<i>BRCA1</i>	c.3700_3704del	p.(Val1234GlnfsTer8)
F2118	<i>BRCA1</i>	c.3700_3704del	p.(Val1234GlnfsTer8)
F2208	<i>BRCA1</i>	c.3700_3704del	p.(Val1234GlnfsTer8)
F3067	<i>BRCA1</i>	c.3756_3759del	p.(Ser1253ArgfsTer10)
F3108	<i>BRCA1</i>	c.4964_4982del	p.(Ser1655TyrfsTer16)
F1949	<i>BRCA1</i>	c.5212G>A	p.(Gly1738Arg)
F1895	<i>BRCA1</i>	c.5251C>T	p.(Arg1751Ter)
F2519a	<i>BRCA1</i>	c.5266dup	p.(Gln1756ProfsTer74)
F2707	<i>BRCA1</i>	c.5266dup	p.(Gln1756ProfsTer74)
F3313	<i>BRCA1</i>	c.5266dup	p.(Gln1756ProfsTer74)
F2454	<i>BRCA1</i>	c.5407-754_5592+8273del	p.(Gly1803_Tyr1863del)
F3312	<i>BRCA1</i>	c.5407-754_5592+8273del	p.(Gly1803_Tyr1863del)
F0013	<i>BRCA1</i>	c.5467G>A	p.Gly1803_Alal813del
F0023	<i>BRCA2</i>	c.2339C>G	p.(Ser780Ter)
F2975	<i>BRCA2</i>	c.2644del	p.(Leu882PhefsTer13)
F0025	<i>BRCA2</i>	c.5576_5579del	p.(Ile1859LysfsTer3)
F2483a	<i>BRCA2</i>	c.7806-2A>T	p.Ala2603_Arg2659del
F3136	<i>BRCA2</i>	c.7879A>T	p.(Ile2627Phe)
F0017	<i>BRCA2</i>	c.9016_9017del	p.(Tyr3006GlnfsTer11)
F2093	<i>BRCA2</i>	c.9089_9090insA	p.(Thr3033AsnfsTer11)
F3187	<i>BRCA2</i>	c.9104A>C	p.(Tyr3035Ser)
F0020	<i>BRCA2</i>	c.9117G>A	p.Val2985GlyfsTer4
F3107	<i>MSH6</i>	c.776del	p.(Gly259ValfsTer20)
F2269	<i>RAD51C</i>	c.706-2A>G	p.Val236_Alal279del
F3166	<i>RAD51C</i>	c.706-2A>G	p.Val236_Alal279del

Variant nomenclature was based on the following reference sequences: *BRCA1* NM\_007294.4; *BRCA2* NM\_000059.4; *MSH6* NM\_000179.3; *RAD51C* NM\_058216.3

Σύμφωνα με τα χειρουργικά δεδομένα, το 90% είχε τύπο ορώδη και το 10,1% ενδομητριοειδή και διαυγοκυτταρικό. Το 5.5% είχε low grade πυρηνική διαφοροποίηση και το 94,5% high grade. Κατά τη διάγνωση το 17,4% είχε νόσο σταδίου I-II και το 82,6% σταδίου III-IV. Όσον αφορά την πρωταρχική αντιμετώπιση, το 78% υπεβλήθη σε πρωτοπαθές ογκομειωτικό χειρουργείο και το 22% σε νέο επικουρική ακτινοθεραπεία.

Στο 51,4% πραγματοποιήθηκε TB κατά τη διάρκεια της επέμβασης με θετικό αποτέλεσμα. Ο μέσος αριθμός λεμφαδένων και θετικών λεμφαδένων ήταν περίπου 18 και 1 αντίστοιχα με το ποσοστό των

θετικών λεμφαδένων να είναι 4,5%. Η διάμεσος μέχρι το διάστημα για την έναρξη ΧΜΘ ήταν 34 ημέρες μετά το αρχικό χειρουργείο κυτταρομείωσης.

		N	%
Histological Subtype	Serous	98	89,9
	EC/CC	11	10,1
Grade	Low	6	5,5
	High	103	94,5
Stage	I-II	19	17,4
	III-IV	90	82,6
Initial treatment	Surgical	85	78,0
	NACT	24	22,0
Age		58.08±10.51 ( 34-81)	

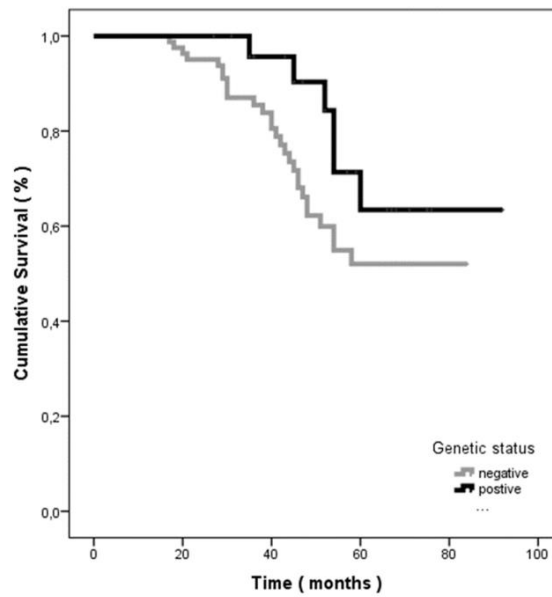
Table 3. Demographic, clinical and histopathological characteristics of the patient cohort.

Πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση χειρουργικών και γενετικών δεδομένων με στόχο την ανεύρεση συσχετίσεων μεταξύ των μεταβλητών και την σχέση τους με την συνολική επιβίωση και την πιθανότητα υποτροπής.

Η επιβίωση των ασθενών μετρήθηκε στους 48 και 60 μήνες, Βάσει των αποτελεσμάτων αυτών, η πλειοψηφία των ασθενών οι οποίοι είναι φορείς παθολογικών αλληλόμορφων είχαν μεταλλάξεις στα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2*, με μόνο τρεις ασθενείς να είναι φορείς άλλων μεταλλάξεων. Προκειμένου να καταλήξουμε σε αντικειμενικά συμπεράσματα δεδομένου τόσο του μικρού αριθμού όσο και της κατά πολύ μικρότερης συμμετοχής στον κίνδυνο εμφάνισης νεοπλασίας των εκτός *BRCA1* και *BRCA2* παθολογικών αλληλόμορφων, διαχωρίσαμε την ανάλυσή μας. Περιορίσαμε την ανάλυσή μας στους φορείς *BRCA1* και *BRCA2* μεταλλάξεων σε πρώτο επίπεδο και έπειτα μελετήσαμε το σύνολο των μεταλλάξεων ως panel positive και panel negative αποτέλεσμα.

Η ανάλυσή μας έδειξε ότι οι φορείς δεν είχαν στατιστικά μικρότερη συνολική επιβίωση στους 60 μήνες σε σχέση με ασθενείς με σποραδικό καρκίνο ωοθηκών.

(60 months' survival: negative, 52.4% (39-66%), vs. positive, 63.4% (39-85%;  $p=0.128$ ). Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στο παρακάτω διάγραμμα:

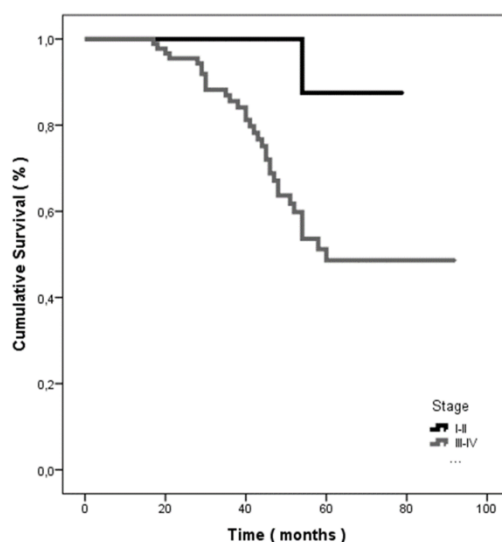


Αξίζει να σημειωθεί πως η συνολική επιβίωση είχε στατιστικά σημαντική διαφορά όταν περιλάβαμε και τα non-*BRCA* παθογόνα αλληλόμορφα στην ανάλυση.  
(HR: 2.36, 95% CI 1,01–5.75 ; p =0,050 )

Multiple Cox proportional hazard regression analysis to overall survival including all pathogenic variant carriers.

		HR	95%CI		p-value
Age		1,01	,98	1,05	0.537
Genetic result	Positive result	1.00			<b>0,050</b>
	Negative result	2,36	1,01	5,75	
Laterality	Bilateral	1.00			0,349
	Unilateral	0,63	0,24	1,66	
Stage	I-II	1.00			<b>0,037</b>
	III-IV	8,47	1.14	63,10	
Initial treatment	Surgical	1.00			0.813
	NACT	0,91	,41	2,03	

Επιπλέον, ασθενής που διαγνώστηκαν σε μεγαλύτερο στάδιο, i.e. III-IV, είχαν στατιστικά σημαντική μικρότερη συνολική επιβίωση συγκριτικά με τους ασθενείς που διαγνώστηκαν σε μικρότερο στάδιο. I.e. I-II (p=0.07). Αναπαράσταση αυτής της σχέσης στο παρακάτω γράφημα:



Επιπλέον, η συνολική επιβίωση δεν βρέθηκε να έχει στατιστική συσχέτιση με την αρχική εντόπιση ( $p=0.273$ ), την αρχική θεραπεία (χειρουργείο ή ΧΜΘ,  $p=0.500$ ), ιστολογικό υπότυπο ( $p=0.655$ ) ορ ή ηλικία κατά τη διάγνωση ( $p=0.579$ ).

Ο μέσος χρόνος από την διάγνωση στην επικουρική χημειοθεραπεία υπολογίστηκε σε 34 ημέρες από το ογκομειωτικό χειρουργείο.

Table 4. Uni-factorial analysis of Overall Survival.

		N	Survival 60 months	95%CI		p-value
Genetic result	Negative result	81	52,4%	39%	66%	0.128
	Positive result	25	63,4%	39%	85%	
Laterality	Bilateral	79	50%	38%	64%	0.273
	Unilateral	27	73%	48%	98%	
Stage	I-II	17	88%	66%	100%	<b>0.017</b>
	III-IV	89	48%	34%	62%	
Initial treatment	Surgical	83	56%	40%	72%	0.500
	NACT	23	46%	21%	71%	
		N	Survival 48months	95%CI		p-value
Histological subtype	EC/CC	10	80%	57%	100%	0.665
	Serous	96	68%	53%	79%	
			HR	95%CI		p-value
Age			1.01	0.98	1.04	0.579

Χρησιμοποιώντας πολυπαραγοντική ανάλυση κινδύνου Cox, παρατηρήσαμε ότι τα στάδια III-IV (HR: 7.65, 95% CI 1.02–57.39;  $p = 0.048$ ) αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο από καρκίνο ωθηκών. Κανένας άλλος παράγοντας δεν φαίνεται να επηρεάζει την συνολική επιβίωση. Δεδομένα στον παρακάτω πίνακα:

Table 5. Multiple Cox proportional hazard regression analysis to overall survival including only *BRCA1* and *BRCA2* carriers.

		HR	95%CI		p-value
Age		1,01	,98	1,05	0.584
Genetic result	Positive result	1.00			0,119
	Negative result	2,06	0,83	5,13	
Laterality	Bilateral	1.00			0,439
	Unilateral	0,68	0,26	1,81	
Stage	I-II	1.00			<b>0,048</b>
	III-IV	7,65	1.02	57,39	
Initial treatment	Surgical	1.00			0.869
	NACT	1,07	,48	2,39	

Αξίζει να σημειωθεί πως η πλειοψηφία των ασθενών παραμένουν εν ζωή στην έρευνά μας μέχρι και 60 μήνες από την διάγνωση (68.8%; 75/109). Αυτό το αποτέλεσμα, αναφέρεται κατά 74.42% στους panel negative ασθενείς και κατά 68% στους ασθενείς φορεί παθολογικού αλληλόμορφου.

### Panel positive- Panel negative σύγκριση

Η σύγκριση των δημογραφικών και κλινικών δεικτών πραγματοποιήθηκε ανάλογα με το αποτέλεσμα του γενετικού τεστ. Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες *BRCA1-2* negative, Panel negative και Positive result για τις μεταβλητές Ηλικία ( $p=0,590$ ), Εντόπιση ( $p=0,736$ ), Τύπος ( $p=0,170$ ), Στάδιο ( $p=0,804$ ), Θεραπεία ( $p=0,727$ ), και Grade ( $p=0,243$ ) (Πίνακας 5i)

**Πίνακας 5i:** Σύγκριση δημογραφικών και κλινικών δεικτών *BRCA1-2* negative, Panel negative και Positive result

		<i>BRCA1-2</i> negative	Panel negative	Positive result	<b>p-value</b>
Ηλικία	Μέση τιμή ± ΤΑ	58,19±9,71	59,48±11,37	56,59±11,27	0,590
Εντόπιση	Αμφοτερόπλευρα	39(73.6%)	19(70.4%)	23(79.3%)	0.736
	Ετερόπλευρα	14(26.4%)	8(29.6%)	6(20.7%)	
Τύπος	Ορώδες	48(90.6%)	22(81.5%)	28(96.6%)	0.170
	EC/CC	5(9.4%)	5(18.5%)	1(3.4%)	
Στάδιο	I-II	8(15.1%)	5(18.5%)	6(20.7%)	0.804
	III-IV	45(84.9%)	22(81.5%)	23(79.3%)	
Θεραπεία	Χειρουργική	41(77.4%)	20(74.1%)	24(82.8%)	0.727
	ΧΜΘ	12(22.6%)	7(25.9%)	5(17.2%)	
Grade	Χαμηλή	1(1,9%)	2(7,4%)	3(10,3%)	0,243
	Υψηλή	52(98,1%)	25(92,6%)	26(89,7%)	

Στον Πίνακα 5ii παρουσιάζεται η σύγκριση των δημογραφικών και κλινικών δεικτών ανάμεσα σε θετικά και αρνητικά γενετικά αποτελέσματα.

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες Negative result και Positive result για τις μεταβλητές: Ηλικία (  $p=0,373$  ), Εντόπιση (  $p=0,621$  ), Τύπος (  $p=0,282$  ), Στάδιο (  $p=0,579$  ), Θεραπεία (  $p=0,604$  ), και Grade (  $p=0,190$  ).



**Πίνακας 5ii:** Σύγκριση δημογραφικών και κλινικών δεικτών ανάμεσα στις Θετικό και αρνητικό γενετικό αποτέλεσμα

		Negative result	Positive result	p-value
Ηλικία	Μέση τιμή ±ΤΑ	58,63±10,25	56,59±11,27	0,373
Εντόπιση	Αμφοτερόπλευρα	58(72,5%)	23(79.3%)	0.621
	Ετερόπλευρα	22(27,5%)	6(20.7%)	
Τύπος	Ορώδης	70(87,5%)	28(96.6%)	0.282
	EC/CC	10(12,5%)	1(3.4%)	
Στάδιο	I-II	13(13.3%)	6(20.7%)	0.579
	III-IV	67(83,8%)	23(79.3%)	
Θεραπεία	Χειρουργική	61(76,3%)	24(82.8%)	0.604
	ΧΜΘ	19(23,8%)	5(17.2%)	
Grade	Χαμηλή	3(3,8%)	3(10,3%)	0,190
	Υψηλή	77(96,3%)	26(89,7%)	

Η σύγκριση μεταξύ δημογραφικών και κλινικών δεικτών αναλύοντας χωριστά τα θετικά αποτελέσματα για τα *BRCA1* και *BRCA2* γονίδια εμφανίζει περιορισμού λόγω του χαμηλού αριθμού ασθενών σε κάθε κατηγορία. Παρόλα αυτά συμβαδίζοντας με στοιχεία της ενιαίας ανάλυσης αυτής της κατηγορίας, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες *BRCA1-2 negative*, *Panel negative*, *BRCA1 positive*, *BRCA2 positive* για τις μεταβλητές: Ηλικία (  $p=0,341$ ), Εντόπιση ( $p=0,579$ ), Τύπος ( $p=0,160$ ), Στάδιο ( $p=0,352$ ), Θεραπεία ( $p=0,807$ ), και Grade ( $p=0,520$ ). (Πίνακας 5)

**Πίνακας 6:** Σύγκριση δημογραφικών και κλινικών δεικτών ανάμεσα στις ομάδες *BRCA1-2 negative*, Panel negative, *BRCA1 positive*, *BRCA2 positive*

		<i>BRCA1-2 negative</i>	Panel negative	<i>BRCA1 positive</i>	<i>BRCA2 positive</i>	<b>p-value</b>
Ηλικία		58,19±9,71	59,48±11,37	53.81±11,04	59.22±7.84	0.341
Εντόπιση	Αμφοτερόπλευρα	39(73.6%)	19(70.4%)	14(87.5%)	6(66.7%)	0.579
	Ετερόπλευρα	14(26.4%)	8(29.6%)	2(12.5%)	3(33.3%)	
Τύπος	Ορώδες	48(90.6%)	22(81.5%)	16(100.0%)	16(100.0%)	0.160
	EC/CC	5(9.4%)	5(18.5%)	0(0.0%)	0(0.0%)	
Στάδιο	I-II	8(15.1%)	5(18.5%)	1(6.3%)	3(33.3%)	0.352
	III-IV	45(84.9%)	22(81.5%)	15(93.8%)	6(66.7%)	
Θεραπεία	Χειρουργική	41(77.4%)	20(74.1%)	13(81.3%)	8(88.9%)	0.807
	ΧΜΘ	12(22.6%)	7(25.9%)	3(18.8%)	1(11.1%)	
Grade	Χαμηλή	1(1,9%)	2(7,4%)	1(6.3%)	1(11.1%)	0.520
	Υψηλή	52(98,1%)	25(92,6%)	15(93.8%)	8(88.9%)	

Στον Πίνακα 6ι παρουσιάζουμε την μόνο-παραγοντική ανάλυση επιβίωσης των δημογραφικών και κλινικών δεικτών. Παρατηρούμε ότι τα άτομα με γενετικό αποτέλεσμα panel negative έχουν στατιστικά σημαντικά μικρότερη επιβίωση σε σχέση με αυτούς που έχουν *BRCA 1-2 Negative* ( $p=0.004$ ) και Panel Positive ( $p=0.001$ ) αντίστοιχα.

Ακόμα τα άτομα σταδίου III-IV έχουν στατιστικά σημαντικά μικρότερη επιβίωση σε σχέση με αυτούς που έχουν σταδίου I-II ( $p=0.009$ ). Δεν υπάρχει διαφορά στην επιβίωση ανάμεσα σε αυτούς με Αμφοτερόπλευρη και Ετερόπλευρη εντόπιση ( $p=0.246$ ), ανάμεσα σε ασθενείς που έκαναν πρωτοπαθή ογκομειωτική επέμβαση και ασθενείς που υπεβλήθησαν σε νεοεπικουρική ΧΜΘ ( $p=0.55$ ), ανάμεσα σε αυτούς με τύπο ορώδη και EC/CC ( $p=0.506$ ). Τέλος δεν επηρεάζει η ηλικία την επιβίωση ( $p=0.58$ ).

**Πίνακας 6i:** Μόνο-παραγοντική ανάλυση επιβίωσης των δημογραφικών δεικτών

		N	Επιβίωση 60 μήνες	95%ΔΕ		p-value
Γενετικό αποτέλεσμα	BRCA 1-2 negative	53	60% <sup>a</sup>	53%	77%	<b>0.001</b>
	Panel negative	27	32%	12%	52%	
Εντόπιση	Panel Positive	29	67% <sup>b</sup>	44%	90%	0,246
	Αμφοτερόπλευρα	81	51%	38%	64%	
	Ετερόπλευρα	28	73%	48%	98%	
Στάδιο	I-II	19	89%	70%	100%	<b>0,009</b>
	III-IV	90	48%	35%	61%	
Θεραπεία	Χειρουργική	84	57%	44%	70%	0.550
	ΧΜΘ	25	48%	23%	73%	
		N	Επιβίωση 48 μήνες	95%ΔΕ		p-value
Τύπος	EC/CC	11	81%	58%	100%	0,506
	Ορώδες	98	66%	55%	77%	
			HR	95%ΔΕ		p-value
Ηλικία			1.01	0.98	1.04	0.589

a :  $p=0,004$  vs Panel negative , b :  $p=0,001$  vs Panel negative,

Στον Πίνακα 6ii παρουσιάζουμε την μόνο-παραγοντική ανάλυση επιβίωσης των δημογραφικών και κλινικών δεικτών. Παρατηρούμε ότι ασθενείς με γενετικό αποτέλεσμα negative έχουν στατιστικά σημαντικά μικρότερη επιβίωση σε σχέση με ασθενείς με γενετικό αποτέλεσμα positive - επιβίωση 60 μηνών ; negative [ 51% ( 38%-64%) vs positive [ 67% ( 44%-90%) ;  $p=0.045$  -.

Ακόμα ασθενείς σταδίου III-IV έχουν στατιστικά σημαντικά μικρότερη επιβίωση σε σχέση με ασθενείς που σταδίου I-II ( $p=0.009$ ).

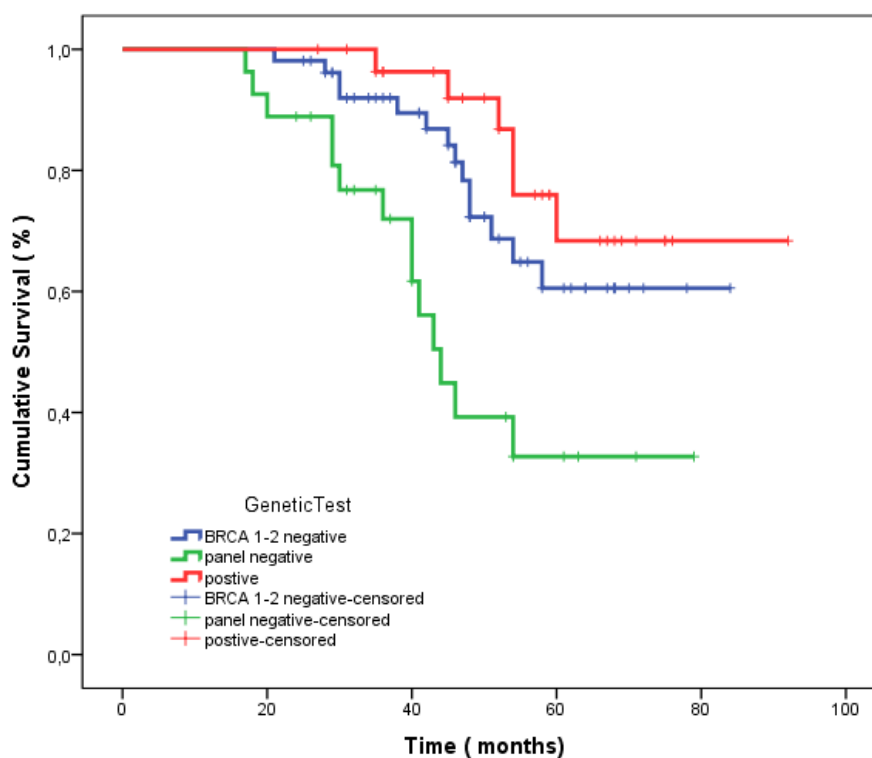
Δεν υπάρχει διαφορά στην επιβίωση ανάμεσα σε ασθενείς με Αμφοτερόπλευρη και Ετερόπλευρη εντόπιση (  $p=0.246$  ), και ανάμεσα σε ασθενείς που έκαναν πρωτοπαθής ογκομειωτική επέμβαση και ασθενείς που υπεβλήθησαν σε νεοεπικουρική ΧΜΘ (  $p=0.550$  ), ανάμεσα σε αυτούς με τύπο ορώδη και EC/CC (  $p=0.506$  ) .

Τέλος δεν επηρεάζει η ηλικία την επιβίωση ( $p=0.589$ ).

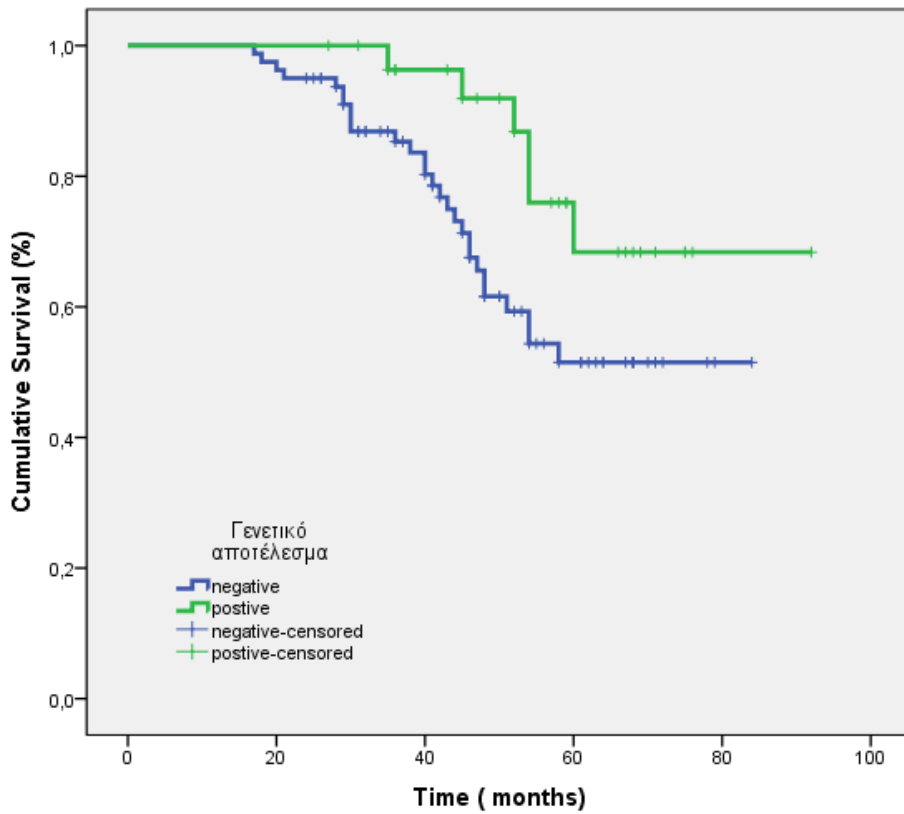
**Πίνακας 6ii:** Μόνο-παραγοντική ανάλυση επιβίωσης των δημογραφικών δεικτών

		N	Επιβίωση 60 μήνες	95%ΔΕ		p-value
Γενετικό αποτέλεσμα	Negative result	53	51%	38%	64%	<b>0.045</b>
	Positive result	29	67%	44%	90%	
Εντόπιση	Αμφοτερόπλευρα	81	51%	38%	64%	0,246
	Ετερόπλευρα	28	73%	48%	98%	
Στάδιο	I-II	19	89%	70%	100%	<b>0,009</b>
	III-IV	90	48%	35%	61%	
Θεραπεία	Χειρουργική	84	57%	44%	70%	0.550
	ΧΜΘ	25	48%	23%	73%	
		N	Επιβίωση 48 μήνες	95%ΔΕ		p-value
Τύπος	EC/CC	11	81%	58%	100%	0,506
	Ορώδης	98	66%	55%	77%	
			HR	95%ΔΕ		p-value
Ηλικία			1.01	0.98	1.04	0.589

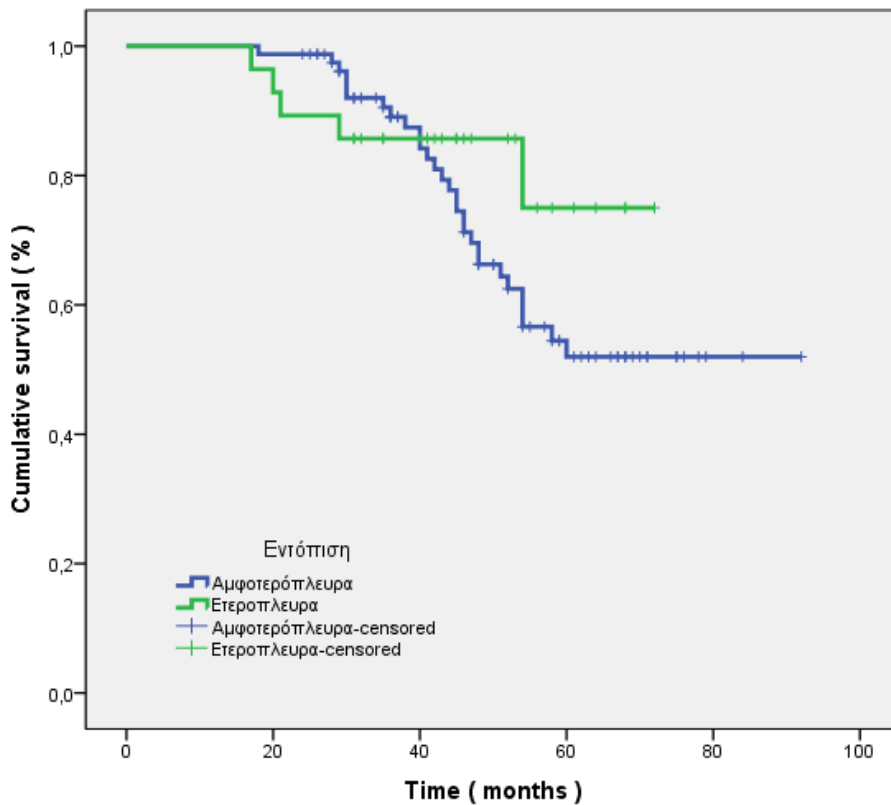
**Γράφημα 4i:** Ανάλυση επιβίωσης του Γενετικού τεστ



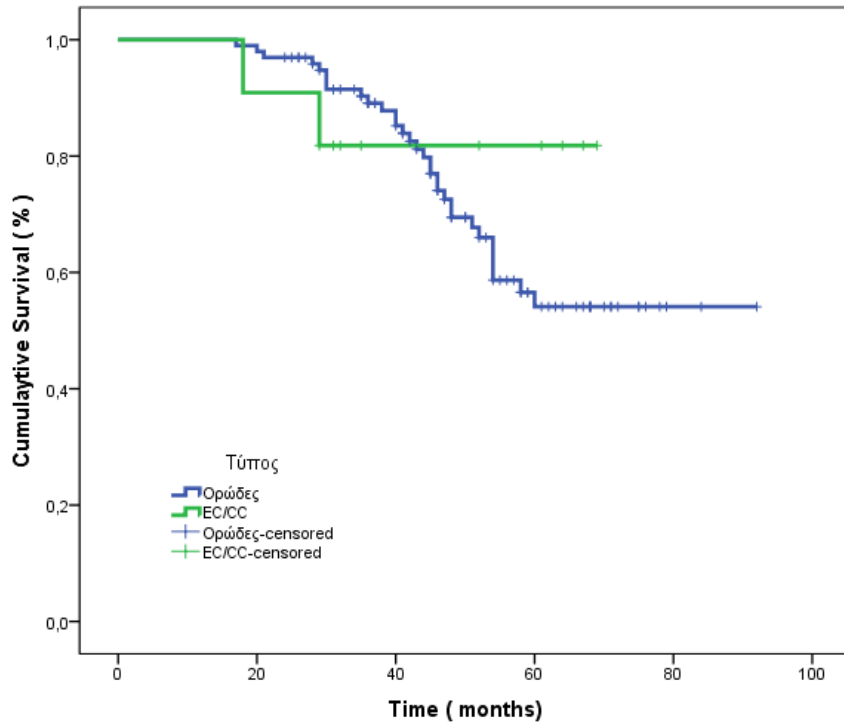
**Γράφημα 4ii:** Ανάλυση επιβίωσης του Γενετικού τεστ



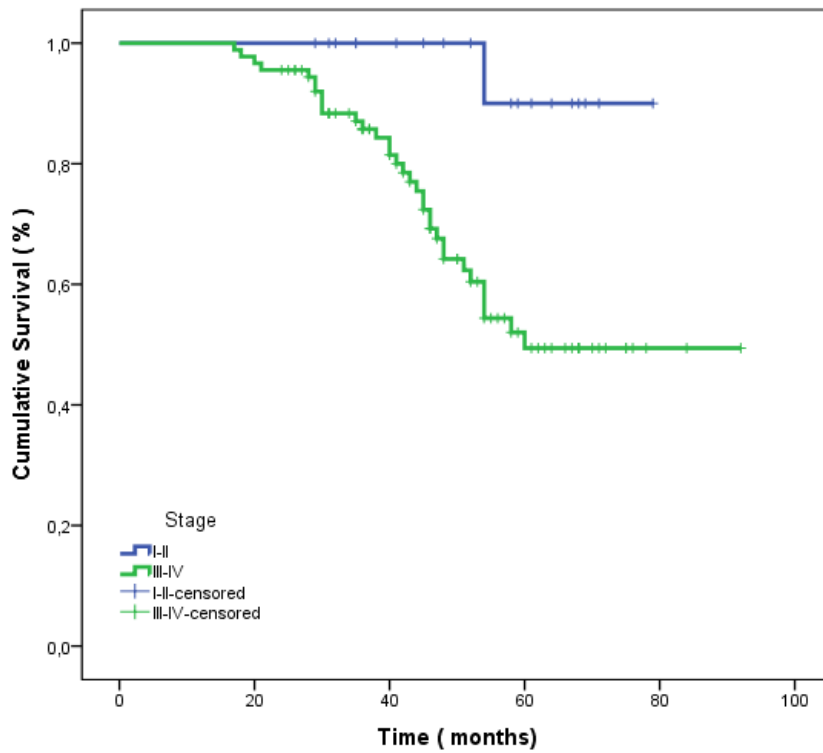
**Γράφημα 5:** Ανάλυση επιβίωσης Εντόπισης



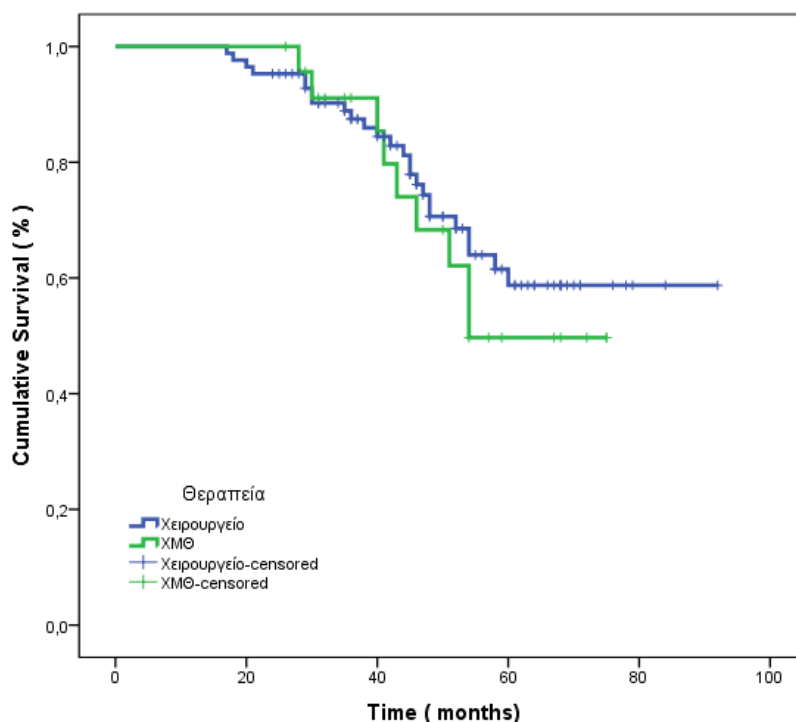
**Γράφημα 6:** Ανάλυση επιβίωσης Τύπου



**Γράφημα 7:** Ανάλυση επιβίωσης Σταδίου



**Γράφημα 8:** Ανάλυση επιβίωσης Θεραπείας



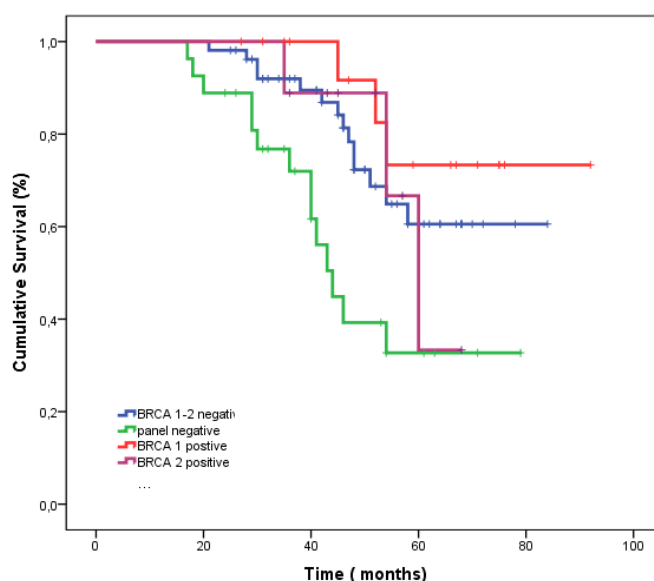
Στον Πίνακα 7 παρουσιάζουμε την μόνο-παραγοντική ανάλυση επιβίωσης του γενετικού αποτελέσματος σε 4 κατηγορίες. Παρατηρούμε ότι τα άτομα με γενετικό αποτέλεσμα panel negative έχουν στατιστικά σημαντικά μικρότερη επιβίωση σε σχέση με αυτούς που έχουν *BRCA 1-2 negative* ( $p=0.004$ ) και Panel Positive ( $p=0.008$ ) αντίστοιχα .

**Πίνακας 7:** Μόνο-παραγοντική ανάλυση επιβίωσης του Γενετικού αποτελέσματος

Γενετικό αποτέλεσμα		N	Επιβίωση 48 μήνες	95%ΔΕ		p-value
Γενετικό αποτέλεσμα	<i>BRCA 1-2 negative</i>	53	68% <sup>a</sup>	43%	77%	<b>0.006</b>
	Panel negative	27	39%	12%	52%	
	<i>BRCA 1 positive</i>	16	82% <sup>b</sup>	46%	100%	
	<i>BRCA 2 positive</i>	9	89%	0%	90%	

a:  $p=0,004$  vs Panel negative , b :  $p=0,008$  vs Panel negative

**Γράφημα 9:** Ανάλυση επιβίωσης του Γενετικού τεστ



Στον Πίνακα 8α παρουσιάζεται το μοντέλο Cox proportional hazard regression –enter method με σκοπό να ανιχνεύσουμε παράγοντες που επηρεάζουν τον χρόνο επιβίωσης. Παρατηρούμε ότι γενετικό αποτέλεσμα panel αρνητικό (HR: 3,47, 95% CI 1,55–7,75 ;  $p = 0,002$ ), στάδιο III-IV (HR: 36.60, 95% CI 3.16–423.96;  $p = 0,004$ ) και τύπος EC/CC (HR: 7,80, 95% CI 1,08–56,39 ;  $p = 0,042$ ) σχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα επιβίωσης. Κανένας άλλος παράγοντας δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στον χρόνο επιβίωσης.

**Πίνακας 8α:** Πολυπαραγοντική ανάλυση Cox proportional hazards σε σχέση με την επιβίωση-enter method

		HR	95%ΔΕ		p-value
Ηλικία		1,01	,97	1,05	0.656
Γενετικό αποτέλεσμα	BRCA 1-2 negative	1.00			<b>0,001</b>
	Panel negative	3,47	1,55	7,75	<b>0,002</b>
	Panel Positive	0,64	,24	1,69	0,369
Εντόπιση	Αμφοτερόπλευρα	1.00			0,240
	Ετερόπλευρα	0,53	,19	1,52	
Στάδιο	I-II	1.00			<b>0,004</b>
	III-IV	36,60	3,16	423,96	
Τύπος	Ορώδες	1.00			<b>0.042</b>
	EC/CC	7,80	1,08	56,39	
Θεραπεία	Χειρουργική	1.00			0.387
	ΧΜΘ	0,69	,29	1,61	



Στον Πίνακα 8βi παρουσιάζεται το μοντέλο Cox proportional hazard regression – enter method με σκοπό για να ανιχνεύσουμε παράγοντες που επηρεάζουν τον χρόνο επιβίωσης χωρίς την μεταβλητή τύπος που έχει υψηλή συγγραμμικότητα με το Στάδιο . Παρατηρούμε ότι γενετικό αποτέλεσμα panel αρνητικό (HR: 3,73, 95% CI 1,70–8,19 ;  $p=0,001$ ) και στάδιο III-IV (HR: 12,48, 95% CI 1,60–97,16 ;  $p=0,016$  ) σχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα επιβίωσης. Κανένας άλλος παράγοντας δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στον χρόνο επιβίωσης.

**Πίνακας 8βi:** Πολυπαραγοντική ανάλυση Cox proportional hazards σε σχέση με την επιβίωση-enter method

Ηλικία		HR	95%ΔΕ		p-value
		1,01	,97	1,05	0.692
Γενετικό αποτέλεσμα	<i>BRCA 1-2 negative</i>	1.00			<b>&lt;0,001</b>
	Panel negative	3,73	1,70	8.19	<b>0,001</b>
	Panel Positive	0,65	,24	1,71	0,380
Εντόπιση	Αμφοτερόπλευρα	1.00			0,415
	Ετερόπλευρα	0,67	0,25	1,77	
Στάδιο	I-II	1.00			<b>0,016</b>
	III-IV	12.48	1.60	97.16	
Θεραπεία	Χειρουργική	1.00			0.347
	ΧΜΘ	0,67	,29	1,55	

Στον Πίνακα 8βii παρουσιάζεται το μοντέλο Cox proportional hazard regression –enter method με σκοπό να ανιχνεύσουμε παράγοντες που επηρεάζουν τον χρόνο επιβίωσης χωρίς την μεταβλητή Τύπος που έχει υψηλή συγγραμμικότητα με το Στάδιο. Παρατηρούμε ότι το αρνητικό γενετικό αποτέλεσμα (HR: 2.36 , 95% CI 1,01–5.75 ;  $p=0,050$ ) και το στάδιο III-IV (HR: 8,47 , 95% CI 1,14–63,10 ;  $p=0,037$  ) σχετίζονται με μειωμένη πιθανότητα επιβίωσης. Κανένας άλλος παράγοντας δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στον χρόνο επιβίωσης.

**Πίνακας 8βii:** Πολυπαραγοντική ανάλυση Cox proportional hazards σε σχέση με την επιβίωση-enter method

Ηλικία		HR	95%ΔΕ		p-value
		1,01	,98	1,05	0.537
Γενετικό αποτέλεσμα	Positive result	1.00			<b>0,050</b>
	Negative result	2,36	1,01	5,75	
Εντόπιση	Αμφοτερόπλευρα	1.00			0,349
	Ετερόπλευρα	0,63	0,24	1,66	
Στάδιο	I-II	1.00			<b>0,037</b>
	III-IV	8,47	1.14	63,10	
Θεραπεία	Χειρουργική	1.00			0.813
	ΧΜΘ	0,91	,41	2,03	

Στον Πίνακα 9i παρουσιάζουμε την μόνο-παραγοντική ανάλυση υποτροπής των δημογραφικών και κλινικών δεικτών. Παρατηρούμε ότι τα άτομα με γενετικό αποτέλεσμα *BRCA 1-2 negative*, *panel negative* και *panel positive* έχουν παρόμοιο ποσοστό υποτροπής ( $p=0.509$ ).

Δεν υπάρχει διαφορά στο ποσοστό υποτροπής ανάμεσα σε ασθενείς με στάδιο I-II και III-IV ( $p=0.456$ ), ασθενείς με αμφοτερόπλευρη και ετερόπλευρη εντόπιση ( $p=0.752$ ), ασθενείς που έκαναν πρωτοπαθή ογκομειωτική επέμβαση και νεοεπικουρική ΧΜΘ ( $p=0.504$ ), ασθενείς με τύπο ορώδη και EC/CC ( $p=0.353$ ). Τέλος δεν επηρεάζει η ηλικία την υποτροπή ( $p=0.267$ ).

**Πίνακας 9i:** Μόνο-παραγοντική ανάλυση της υποτροπής σε σχέση με τους δημογραφικούς δείκτες

		Υποτροπή				p-value
		OXI		NAI		
Γενετικό αποτέλεσμα	<i>BRCA 1-2 negative</i>	48	90,6%	5	<b>9,4%</b>	0.509
	Panel negative	22	81,5%	5	<b>18,5%</b>	
	Panel Positive	25	86,2%	4	<b>13,8%</b>	
Εντόπιση	Αμφοτερόπλευρα	71	87,7%	10	<b>12,3%</b>	0,752
	Ετερόπλευρα	24	85,7%	4	<b>14,3%</b>	
Στάδιο	I-II	18	94,7%	1	<b>5,3%</b>	0,456
	III-IV	77	85,6%	13	<b>14,4%</b>	
Θεραπεία	Χειρουργική	75	88,2%	10	<b>11,8%</b>	0.504
	ΧΜΘ	20	83,3%	4	<b>16,7%</b>	
Τύπος	Ορώδης	84	85,7%	14	<b>14,3%</b>	0,353
	EC/CC	11	100,0%	0	<b>0,0%</b>	
			OR	95%ΔΕ		p-value
Ηλικία			1.03	0.98	1.09	0.267

Στον Πίνακα 9ii παρουσιάζουμε την μόνο-παραγοντική ανάλυση υποτροπής των δημογραφικών και κλινικών δεικτών. Παρατηρούμε ότι τα άτομα με γενετικό αποτέλεσμα αρνητικό και θετικό έχουν παρόμοιο ποσοστό υποτροπής ( $p=1,000$ ).

Δεν υπάρχει διαφορά στο ποσοστό υποτροπής ανάμεσα σε αυτούς με στάδιο I-II και III-IV ( $p=0.456$ ), αυτούς με Αμφοτερόπλευρη και Ετερόπλευρη εντόπιση ( $p=0.752$ ), αυτούς που έκαναν χειρουργείο και ΧΜΘ ( $p=0.504$ ), αυτούς με τύπο ορώδη και EC/CC ( $p=0.353$ ). Τέλος δεν επηρεάζει η ηλικία την υποτροπή ( $p=0.267$ ).

**Πίνακας 9ii:** Μόνο-παραγοντική ανάλυση της υποτροπής σε σχέση με τους δημογραφικούς δείκτες

		Υποτροπή				p-value
		OXI		NAI		
Γενετικό αποτέλεσμα	Negative result	70	87,5%	10	<b>12,5%</b>	1,000
	Positive result	25	86,2%	4	<b>13,8%</b>	
Εντόπιση	Αμφοτερόπλευρα	71	87,7%	10	<b>12,3%</b>	0,752
	Ετερόπλευρα	24	85,7%	4	<b>14,3%</b>	
Στάδιο	I-II	18	94,7%	1	<b>5,3%</b>	0,456
	III-IV	77	85,6%	13	<b>14,4%</b>	
Θεραπεία	Χειρουργική	75	88,2%	10	<b>11,8%</b>	0.504
	ΧΜΘ	20	83,3%	4	<b>16,7%</b>	
Τύπος	Ορώδης	84	85,7%	14	<b>14,3%</b>	0,353
	EC/CC	11	100,0%	0	<b>0,0%</b>	
Ηλικία			OR 1.03	95%ΔΕ 0.98   1.09		p-value 0.267

Στον Πίνακα 10i παρουσιάζεται το μοντέλο πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης –enter method με σκοπό για να ανιχνεύσουμε παράγοντες που επηρεάζουν την υποτροπή. Παρατηρούμε ότι κανένας από τους παράγοντες δεν επηρεάζει στατιστικά σημαντικά την υποτροπή: Ηλικία ( $p = 0,295$ ), Γενετικό αποτέλεσμα ( $p = 0,453$ ), Στάδιο ( $p = 0,219$ ), Εντόπιση ( $p = 0,520$ ) και Θεραπεία ( $p = 0,722$ ).

**Πίνακας 10i :** Πολυπαραγοντική ανάλυση logistic regression της υποτροπής σε σχέση με τους δημογραφικούς δείκτες enter method

		OR	95%ΔΕ		p-value
Ηλικία		1,03	,97	1,10	0.295
Γενετικό αποτέλεσμα	BRCA 1-2 negative	1.00			0,453
	Panel negative	2,32	,59	9,11	0,228
	Panel Positive	1,91	,44	8,19	0,386
Εντόπιση	Αμφοτερόπλευρα	1.00			0,520
	Ετερόπλευρα	1,59	,39	6,47	
Στάδιο	I-II	1.00			0,219
	III-IV	4,01	,44	36,80	
Θεραπεία	Χειρουργική	1.00			0.722
	ΧΜΘ	1,29	,32	5,25	

Στον Πίνακα 10ii παρουσιάζεται το μοντέλο πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης –enter method με σκοπό για να ανιχνεύσουμε παράγοντες που επηρεάζουν την υποτροπή. Παρατηρούμε ότι κανένας από τους παράγοντες δεν επηρεάζει στατιστικά σημαντικά την υποτροπή: Ηλικία (p =0,316 ), Γενετικό αποτέλεσμα (p =0,652 ), Στάδιο (p =0,253), Εντόπιση (p =0,537 ) και Θεραπεία (p =0,706 ).

Ενδεικτικά η ερμηνεία για το γενετικό αποτέλεσμα είναι:

Τα άτομα με θετικό γενετικό αποτέλεσμα έχουν 30% μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής σε σχέση με αυτά με αρνητικό χωρίς βέβαια στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα.

**Πίνακας 10ii:** Πολυπαραγοντική ανάλυση logistic regression της υποτροπής σε σχέση με τους δημογραφικούς δείκτες enter method

		OR	95%ΔΕ		p-value
Ηλικία		1,03	,97	1,10	0.316
Γενετικό αποτέλεσμα	Negative result	1.00			0,652
	Positive result	1,35	,37	4,92	
Εντόπιση	Αμφοτερόπλευρα	1.00			0,537
	Ετερόπλευρα	1,55	,38	6,27	
Στάδιο	I-II	1.00			0,253
	III-IV	3,57	,40	31,73	
Θεραπεία	Χειρουργική	1.00			0.706
	ΧΜΘ	1,31	,32	5,27	

**Πίνακας 11:** Δημογραφικά στοιχεία μελέτης

		<b>N</b>	<b>%</b>
Γενετικό αποτέλεσμα	<i>BRCA 1-2 negative</i>	16	37,2
	panel negative	16	37,2
	panel positive	11	25,6
Στάδιο	I-II	10	23,3
	III-IV	33	76,7
Θηλασμός	όχι	13	30,2
	ναι	30	69,8
Ιστορικό ΣΔ	όχι	34	79,1
	ναι	9	20,9
Θυρεοειδής	όχι	30	69,8
	ναι	13	30,2
Κάπνισμα	όχι	33	76,7
	ναι	10	23,3
Θάνατος	όχι	42	97,7
	ναι	1	2,3
Υποτροπή	όχι	36	83,7
	ναι	7	16,3
Ηλικία	ΜΤ±ΤΑ (ελ-μεγ)	64,14±10,58(41-83)	
BMI	ΜΤ±ΤΑ (ελ-μεγ)	26,74±4,46(18,3-39,1)	
Διάστημα συμπτώματα-θεραπεία	Διάμεσος ( ελ-μεγ)	90(10-1825)	
Διάστημα διάγνωση-θεραπεία	Διάμεσος ( ελ-μεγ)	30(5-150)	
Ηλικία εμμηναρχής	ΜΤ±ΤΑ (ελ-μεγ)	13,24±1,63(10-17)	
Ηλικία εμμηνόπαυσης	ΜΤ±ΤΑ (ελ-μεγ)	50,81±3,93(42-60)	
Κυήσεις	Διάμεσος ( ελ-μεγ)	2(0-12)	
Διάρκεια θηλασμού	Διάμεσος ( ελ-μεγ)	100 ( 0-3285)	

**Πίνακας 12:** Σύγκριση δημογραφικών και κλινικών δεικτών ανάμεσα στις 3 συγκρινόμενες ομάδες

		BRCA1-2 negative		Panel negative		Positive result		p-value
		n	%	n	%	n	%	
Στάδιο	I-II	2	12.5	5	31.3	3	27.3	0.425
	III-IV	14	87.5	11	68.8	8	72.4	
Θηλασμός	όχι	4	25	4	25	5	45.5	0.444
	ναι	12	75	12	75	6	54.5	
Ιστορικό ΣΔ	όχι	13	81.3	14	87.5	7	63.6	0.314
	ναι	3	18.8	2	12.5	4	36.4	
Θυρεοειδής	όχι	11	68.8	10	62.5	9	81.8	0.558
	ναι	5	31.5	6	37.5	2	18.2	
Κάπνισμα	όχι	11	68.8	15	93.8	7	63.6	0.121
	ναι	5	31.5	1	6.3	4	36.4	
		MT	TA	MT	TA	MT	TA	p-value
Ηλικία		<b>65,50</b>	11,64	<b>64,75</b>	10,07	<b>61,27</b>	10,11	0.581
BMI		<b>27,32</b>	4,86	<b>26,83</b>	4,48	<b>25,77</b>	4,06	0.684
Ηλικία εμμηναρχής		<b>12,75</b>	1,39	<b>13,78</b>	1,87	<b>13,18</b>	1,47	0.203
Ηλικία εμμηνόπαυσης		<b>49,17</b>	4,28	<b>52,00</b>	4,18	<b>50,89</b>	2,15	0.169
Διάρκεια έμμηνου ρύσης		<b>36,17</b>	3,95	<b>38,22</b>	4,69	<b>37,56</b>	1,88	0.402
		Διαμ	IQR	Διαμ	IQR	Διαμ	IQR	p-value
Διάστημα συμπτώματα-θεραπεία		<b>65,0</b>	150,0	<b>97,5</b>	296,3	<b>90,0</b>	75,0	0.486
Διάστημα διάγνωση-θεραπεία		<b>30,0</b>	45,0	<b>25,0</b>	18,8	<b>30,0</b>	45,0	0.606
Κυήσεις		<b>2,5</b>	2,0	<b>2,5</b>	2,0	<b>2,0</b>	2,0	0.940
Διάρκεια θηλασμού		<b>135,0</b>	348,8	<b>105,0</b>	192,5	<b>120,0</b>	210,0	0.746

Στον Πίνακα 12 παρουσιάζεται η σύγκριση των δημογραφικών και κλινικών δεικτών ανάμεσα στις 3 συγκρινόμενες ομάδες. Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες BRCA1-2 negative, Panel negative και Positive result για τις μεταβλητές: Στάδιο (  $p=0,425$  ), Θηλασμός (  $p=0,444$  ), Ιστορικό ΣΔ (  $p=0,314$  ), Θυρεοειδής (  $p=0,558$  ), Κάπνισμα (  $p=0,121$  ), Ηλικία (  $p=0,581$  ), BMI (  $p=0,684$  ), Διάστημα συμπτωμάτων και θεραπείας (  $p=0,486$  ), Διάστημα διάγνωσης και

θεραπείας (p=0,606), ηλικία εμμηναρχής (p=0,203), ηλικία εμμηνόπαυσης (p=0,169), διάρκεια έμμηνου ρήσεως ( p=0,402) , αριθμός κυήσεων ( p=0,940) και διάρκεια θηλασμού ( p=0,746).

**Πίνακας 13:** Μονοπαράγοντική ανάλυση της υποτροπής σε σχέση με τους δημογραφικούς δείκτες

	---	Μη υποτροπή		Υποτροπή		p-value
		n	%	n	%	
Στάδιο	I-II	10	27,8%	0	0,0%	0.172
	III-IV	26	72,2%	7	100,0%	
Θηλασμός	όχι	11	30,6%	2	28,6%	1.000
	ναι	25	69,4%	5	71,4%	
Ιστορικό ΣΔ	όχι	29	80,6%	5	71,4%	0.624
	ναι	7	19,4%	2	28,6%	
Θυρεοειδής	όχι	25	69,4%	5	71,4%	1.000
	ναι	11	30,6%	2	28,6%	
Κάπνισμα	όχι	27	75,0%	6	85,7%	1.000
	ναι	9	25,0%	1	14,3%	
Γενετικά αποτελέσματα	BRCA 1-2 negative	14	38,9%	2	28,6%	0.478
	Panel negative	12	33,3%	4	57,1%	
	Panel Positive	10	27,8%	1	14,3%	
		Μέση τιμή	TA	Μέση τιμή	TA	p-value
Ηλικία		63,89	10,98	65,43	8,85	0.729
BMI		26,45	4,63	28,23	3,33	0.338
Ηλικία εμμηναρχής		13,10	1,54	14,00	2,00	0.183
Ηλικία εμμηνόπαυσης		50,90	3,88	50,33	4,55	0.750
Διάρκεια έμμηνου ρύσης		37,69	3,92	35,83	4,02	0.297
		Διαμ	IQR	Διαμ	IQR	Διαμ
Διάστημα συμπτώματα-θεραπεία		75,00	135,00	240,00	285,00	0.041
Διάστημα διάγνωση-θεραπεία		30,00	33,75	30,00	10,00	0.885
Κυήσεις		2,00	2,75	2,00	2,00	0.429
Διάρκεια θηλασμού		90,00	232,50	120,00	415,00	0.640

Στον Πίνακα 13 παρουσιάζεται η σύγκριση των δημογραφικών και κλινικών δεικτών ανάμεσα στα άτομα με υποτροπή και αυτά χωρίς. Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα άτομα με υποτροπή και αυτά χωρίς για τις μεταβλητές:

Στάδιο ( $p=0,172$ ), Θηλασμός ( $p=1,000$ ), Ιστορικό ΣΔ ( $p=0,624$ ), Θυρεοειδής ( $p=1,000$ ), Κάπνισμα ( $p=1,000$ ), Γενετικό αποτέλεσμα ( $p=0,478$ ), Ηλικία ( $p=0,729$ ), BMI ( $p=0,338$ ), Διάστημα διάγνωσης και θεραπείας ( $p=0,885$ ), ηλικία εμμηναρχής ( $p=0,183$ ), ηλικία εμμηνόπαυσης ( $p=0,750$ ), διάρκεια έμμηνου ρήσεως ( $p=0,297$ ), αριθμός κυήσεων ( $p=0,429$ ) και διάρκεια θηλασμού ( $p=0,640$ ) ενώ υπάρχει διαφορά μόνο για την μεταβλητή **Διάστημα συμπτωμάτων και θεραπείας** ( $p=0,041$ ).

**Πίνακας 14:** Πολυπαραγοντική ανάλυση της υποτροπής σε σχέση με τους δημογραφικούς δείκτες

	Reference category	OR	95%ΔΕ		p-value
Στάδιο ( III-IV)	I-II	---	---	---	---
Θηλασμός ( ναι)	όχι	3,72	,25	54,92	0,339
Ιστορικό ΣΔ	όχι	7,00	,34	145,87	0,209
Θυρεοειδής	όχι	0,66	,04	11,72	0,777
Κάπνισμα	όχι	0,63	,03	13,85	0,772
Ηλικία	---	1,01	,90	1,13	0,915
BMI	---	1,20	,93	1,55	0,160
Κυήσεις	---	0,46	,16	1,29	0,141
Διάρκεια θηλασμού	----	1,00	1,00	1,00	0,389
Γενετικά αποτελέσματα	<i>BRCA 1-2 negative</i>				0,539
	Panel negative	3,44	,30	38,90	0,318
	Panel Positive	0,92	,04	23,60	0,958

Στον Πίνακα 14 παρουσιάζεται το μοντέλο πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης –enter method με σκοπό να ανιχνεύσουμε παράγοντες που επηρεάζουν την υποτροπή. Αρχικά αποκλείσαμε την μεταβλητή Στάδιο από την ανάλυση διότι τα άτομα Σταδίου I-II δεν είχαν καμιά υποτροπή και δημιουργούσε πρόβλημα στην ανάλυση. Παρατηρούμε ότι κανένας από τους παράγοντες δεν επηρεάζει στατιστικά σημαντικά την υποτροπή: Θηλασμός ( $p=0,339$ ), Ιστορικό ΣΔ ( $p=0,209$ ), Θυρεοειδής ( $p=0,777$ ), Κάπνισμα ( $p=0,772$ ), Γενετικό αποτέλεσμα ( $p=0,539$ ), Ηλικία ( $p=0,915$ ), BMI ( $p=0,160$ ), αριθμός κυήσεων ( $p=0,141$ ) και διάρκεια θηλασμού ( $p=0,389$ ).



### 3.2 Αποτελεσμάτων survivin σε ορό ασθενών και σε όγκους ωοθηκών

#### Πιλοτική μελέτη επιπέδων Survivin στον ορό ασθενών

Πραγματοποιήθηκε πιλοτική μελέτη ασθενών με πυελική μάζα ή / και αυξημένο CA 125 για τον έλεγχο βιοδεικτών σε προ εγχειρητικά δείγματα. Βιοδείκτες που περιλαμβάνονται σε δυο πολυπαραγοντικούς αλγορίθμους (multivariate index assay / MIA) με άδεια χρήσης για πρόβλεψη κακοήθειας ωοθηκών μελετήθηκαν σε συνδυασμό με την σουρβιβίνη. Η ανάλυσή μας βασίζεται σε βιοδείκτες, η ευαισθησία των οποίων έχει ήδη ανιχνευθεί όσον αφορά την παρουσία τους σε ΕΚΩ, ενώ παράλληλα θέλουμε να διερευνήσουμε συσχέτιση προβλεπτική όσον αφορά τα επίπεδα της survivin στο αίμα και ωοθηκικής κακοήθειας.

#### Μέθοδος

Το σύνολο των ασθενών προήλθε από τα εργαστήρια του ΙΑΣΩ. Ασθενείς με πυελική μάζα ή αυξημένο CA 125 αφού υπέγραψαν δήλωση συγκατάθεση εξετάστηκαν για τους παρακάτω δείκτες:

#### **SURVIVIN CA 125 APO A1 PAB HE4 Ca 125 ROMA CRP TRF FSH CA 15-3 B2 M**

Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος ELISA μέσω του kit Biosite με ευαισθησία ορισμένη

< 2 pg/ml. Ως cut off ορίσαμε ως υψηλή τιμή survivin τα 50 pg/ml

- Σε 30 ασθενείς η σουρβιβίνη βρίσκεται σε συμφωνία με το Ca 125
- Σε 6 ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών: συμφωνία
- Σε 15 ασθενείς συμβαδίζει
- Σε 3 ασθενείς με καρκίνο συμβαδίζει
- Σε μία ασθενή με κυστικό μόρφωμα αλλά όχι καρκίνο η σουρβιβίνη ήταν υψηλή ενώ το Ca 125 φυσιολογικό
- Σε 6 ασθενείς με μόρφωμα αλλά όχι καρκίνο η τιμή του δείκτη είναι χαμηλή ενώ υψηλό (ψευδώς θετικό) το Ca 125
- Ο δείκτης θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί επιπλέον του Ca 125 στον ορό για να αυξήσει την ειδικότητα
- Η μελέτη των κλασμάτων της σουρβιβίνης σε καρκίνο ωοθηκών αποτελεί επόμενο στόχο της μελέτης

A/A	ΗΛΙΚΙΑ	SURVIVIN	CA 125	APO A1	PAB	HE4	CA 125	ROMA	CRP	TRF	FSH	CA 15-3	B2 M
1	52	93,2	36,03	150	27,7	83,9	36,8	30,1	0,53	227	47,1	12,1	1,92
2	65	44,6	7,19	205	28,5	56,6	6	7,0	0,2	299	60,6	12	1,99
3	69	47,7	23,29	219	32,8	54,1	23,4	16,4	0,08	341	18,9	9,9	1,59
4	50	39,7	24,35	239	50,6	82,7	24,5	23,9	0,01	286	26,4	6	1,7
5	82	24,2	78,33	201	30,6	76,7	84,8	41,9	0,24	289	80,5	6,3	1,99
6	59	32,6	12,62	190	14,7	39,4	13,7	8,7	0,14	295	29,1	26,1	1,2
7	59	42,5	8,61	138	17,1	45,7	9,4	7,8	0	356	62,7	11,2	2,23
8	56	46,0	12,56	142	38,5	32,3	13,9	7,2	0,5	359	4,2	29,7	1,27
9	44	40,4	125,8	177	26,8	277,9	143,4	80,2	3,37	267	5,8	21	1,58
10	38*		19,69	225	39,2	77,1	20,3	20,3	0,03	367	10,9	21,6	1,7
11	83	40,1	4,41	202	35,4	60,8	5,2	6,8	0,17	326	62,6	4,4	1,78
12	78	46,7	1624,5	145	25,8	187,4	1818,9	94,5	0,28	207	98,3	68,9	2,55
13	39	13,7	400,9	119	22,9	112,8	322,9	74,1	0,04	266	3,7	34,8	1,89
14	66	21,4	51,9	175	25,7	98,9	87,3	49,0	0,26	229	51,2	18	1,79

Πίνακας. Αποτελέσματα ασθενών με πελκική μάζα ή αυξημένο CA 125.

#### 4. Συμπεράσματα – Συζήτηση – Επίλογος

Η έρευνα μας αποτελεί μια από τις πρώτες προσπάθειες σε πανελλαδικό επίπεδο για κεντρική καταγραφή όλων των καρκίνων ωοθηκών και επιμέρους επεξεργασία επιδημιολογικών και κλινικών αποτελεσμάτων.

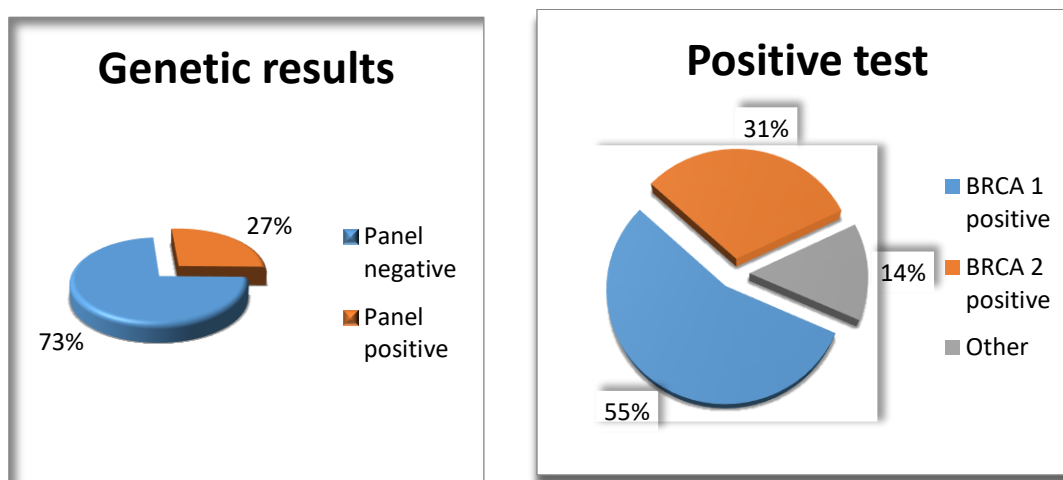
Όσον αφορά το κομμάτι των βιοδεικτών, η ανίχνευση της survivin αποτελεί δείκτη προγνωστική σημασίας για τον ορώδη καρκίνο ωοθηκών(106). Φαίνεται ότι η έκφρασή της αυξάνει σε προχωρημένα στάδια της νόσου και αποτελεί προγνωστικό δείκτη ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία(107). Όπως αποδεικνύεται και στη μελέτη μας όταν χρησιμοποιείται μαζί με τον CA 125 αυξάνει την αρνητική προγνωστική αξία της εξέτασης(108).

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα συμπεράσματα υπερβαίνουν την κλινικά δεδομένα γενετικής ανάλυσης και κατανομής παθολογικών αλληλόμορφων γονιδίων στον ελληνικό πληθυσμό και περιλαμβάνουν στοιχεία που σχετίζονταν με τις έξεις και διατροφή των ασθενών, όπως και με την προσέγγιση των παρόχων υγείας απέναντί τους με χαρακτηριστικότερο παράδειγμα την σύσταση για γονιδιακό έλεγχο κατά την διάγνωση του ωοθηκικού καρκίνου.

Στην τελευταία αυτή περίπτωση, μόνο το 21% του συνόλου των ασθενών με ωοθηκικό καρκίνο που συζητήθηκαν στο Ο.Σ. του Αλεξάνδρα κατά το διάστημα 2013-2017 υπεβλήθη σε γονιδιακό έλεγχο.

Για να εξετάσουμε την κληρονομική προδιάθεση, υποβάλαμε τους ασθενείς σε αιματολογικό έλεγχο για panel γονιδίων μέσω NGS. Τα γονίδια που επιλέξαμε για να περιληφθούν στο πάνελ προέκυψαν βάσει της διεσδυτικότητάς και συμβολής τους στα πλαίσια του κληρονομικού συνδρόμου καρκίνου μαστού-ωθηκών και άλλων κακοηθειών, ώστε να εξετάζονται παράλληλα με τα γονίδια BRCA1 και BRCA2.

Από τους ασθενείς που εξετάσαμε (109 γυναίκες) βρέθηκαν παθολογικά αλληλόμορφα γονιδίων σε ποσοστό που υπερβαίνει την διεθνή βιβλιογραφία και δεδομένα άλλων χωρών. Το ποσοστό των ασθενών με παθολογικό αλληλόμορφο γονιδίου σχετιζόμενου με προδιάθεση για καρκίνο ωθηκών είναι 25.68% (28/109) και αυτό βρέθηκε σε τέσσερα διαφορετικά γονίδια. Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών εμφάνισε παθολογικά αλληλόμορφα στα γονίδια BRCA1 (14.7%) και BRCA 2 (8.3%). Πέρα από αυτά, παθολογικά αλληλόμορφα σε άλλους ασθενείς βρέθηκαν και στα γονίδια *MSH6* (1 ασθενής), *RAD51C* (2 ασθενείς) και *ATM* (1 ασθενής) συνολικά ευθύνονται για το 3.7% των ασθενών με παθολογικά αλληλόμορφα.



Μέσω της NGS, ανεδείχθησαν από τους ασθενείς φορείς των παθολογικών αλληλόμορφων, 14,7% και 8.3% εμφάνισαν παθολογικά αλληλόμορφα στα γονίδια BRCA1 και BRCA2 αντίστοιχα. Επιπλέον, 3.7% των ασθενών έφερε παθολογικό αλληλόμορφο σε κάποιο από τα γονίδια *MSH6*, *RAD511C* και *ATM* γονίδια του panel, Αξίζει να σημειωθεί ότι σε μία ασθενή βρέθηκε VUS μετάλλαξη στο γονίδιο *ATM*. Δεν υπήρξε στατιστική συσχέτιση μεταξύ γενετικού αποτελέσματος και χειρουργικών και επιδημιολογικών στοιχείων στα πλαίσια της έρευνάς μας όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

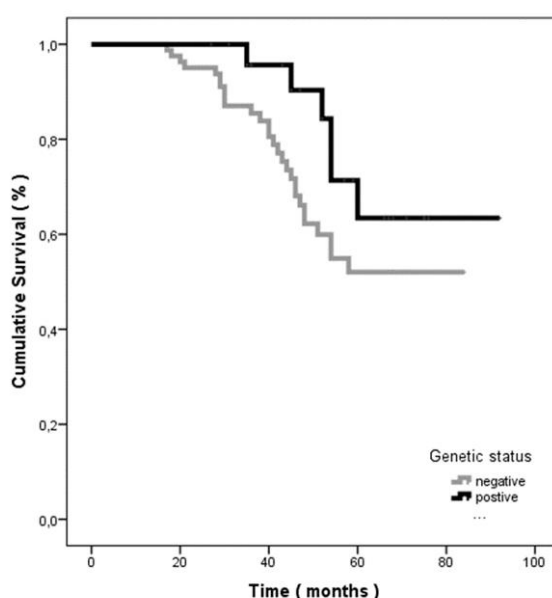
Με σκοπό την αντικειμενική παρουσίαση των αποτελεσμάτων της έρευνας και του δεδομένου αριθμού ασθενών καταλήξαμε σε ένα τεχνικό διαχωρισμό στην τελική μας ανάλυση. Ο διαχωρισμός αυτός βασίστηκε σε δυο άξονες:

1. Την συντριπτική πλειοψηφία των περιστατικών που οι ασθενείς υπήρξαν φορείς BRCA1 και BRCA2 μεταλλάξεων σε σχέση με το πλήθος των ασθενών που έφεραν παθολογικά αλληλόμορφα εκτός BRCA.
2. Την διαφορά στην διεσδυτικότητα και την αύξηση του δια βίου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου ωθηκών μεταξύ των BRCA και non BRCA παθολογικών αλληλόμορφων.

**Με σκοπό να επιτύχουμε αμερόληπτα στατιστικά αποτελέσματα προχωρήσαμε σε στατιστική ανάλυση ΜΟΝΟ των ασθενών που έφεραν παθολογικά αλληλόμορφα στα *BRCA1* και *BRCA2*. Αυτή η τροποποίηση στο πλήθος των ασθενών επέφερε αλλαγές και στο στατιστικό αποτέλεσμα.**

Στατιστικά σημαντική συσχέτιση δεν βρέθηκε μεταξύ γενετική κατάσταση και προσαρμοσμένων παραμέτρων στην έρευνά μας.

Οι ασθενείς που δεν ήταν φορείς μεταλλάξεων εμφάνισαν μικρότερη συνολική επιβίωση – χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά – στους 60 μήνες σε σχέση με ασθενείς που ήταν φορείς παθολογικών αλληλόμορφων στα BRCA γονίδια, (60 μήνες επιβίωση: negative, 52.4% (39-66%), vs. positive, 63.4% (39-85%; p=0.128)).



		N	Επιβίωση 60 μήνες	95% CI		p-value
Γενετικό αποτέλεσμα	Αρνητικό	81	52,4%	39%	66%	0.128
	Θετικό	25	63,4%	39%	85%	
Εντόπιση	Αμφοτερόπλευρα	79	50%	38%	64%	0.273
	Ετερόπλευρα	27	73%	48%	98%	
Στάδιο	I-II	17	88%	66%	100%	<b>0.017</b>
	III-IV	89	48%	34%	62%	
Αρχική αντιμετώπιση	Χειρουργείο	83	56%	40%	72%	0.500
	NACT	23	46%	21%	71%	
		N	Επιβίωση 48 μήνες	95% CI		p-value
Ιστολογικός Υπότυπος	EC/CC	10	80%	57%	100%	0.665
	Ορώδης	96	68%	53%	79%	
			HR	95% CI		p-value
Ηλικία			1.01	0.98	1.04	0.579

Παρατηρήσαμε ότι προηγμένο Στάδιο κατά την διάγνωση (III-IV) μπορεί να μειώσει σημαντικά την συνολική επιβίωση.

#### Επισημάνση:

Αξίζει να σημειωθεί πως η συνολική επιβίωση των φορέων παθολογικών αλληλόμορφων έφτασε στατιστικά σημαντική διαφορά, όταν έγινε σύγκριση ανάμεσα σε όλους τους ασθενείς με παθολογικά αλληλόμορφα και στους ασθενείς με αρνητικό αποτέλεσμα γενετικού ελέγχου. (HR: 2.36, 95% CI 1,01–5.75 ;  $p=0,050$ )

		HR	95%CI		p-value
Ηλικία		1,01	,98	1,05	0.537
Γενετικό Αποτέλεσμα	Θετικό	1.00			<b>0,050</b>
	Αρνητικό	2,36	1,01	5,75	
Εντόπιση	Αμφοτερόπλευρα	1.00			0,349
	Ετερόπλευρα	0,63	0,24	1,66	
Στάδιο	I-II	1.00			<b>0,037</b>
	III-IV	8,47	1.14	63,10	
Αρχική Αντιμετώπιση	Surgical	1.00			0.813
	NACT	0,91	0,41	2,03	

Είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία πως ασθενείς χωρίς εντοπισμένο παθολογικό αλληλόμορφο στα γονίδια BRCA1 και BRCA2 επηρεάζουν αρνητικά την συνολική επιβίωση των ασθενών. Στην έρευνά μας αναλύσαμε την συνολική επιβίωση των ασθενών (OS) στου 48 και 60 μήνες αντίστοιχα. Βάσει των αποτελεσμάτων ασθενείς που δεν φέρουν παθολογικά αλληλόμορφα στα πλαίσια του panel γονιδίων, έχουν σημαντικά μικρότερη συνολική επιβίωση σε σχέση με τους ασθενείς που φέρουν κάποιο παθολογικό αλληλόμορφο. ( $p=0.006$  στους 48 μήνες). Η συνολική επιβίωση επηρεάζεται αρνητικά, από αρνητικό για παθολογικά αλληλόμορφα γενετικό αποτέλεσμα και προχωρημένο στάδιο νόσου κατά τη διάγνωση

Στην έρευνά μας δεν μπορέσαμε να αποδείξουμε στατιστικά σημαντική βελτιωμένη πρόγνωση επιβίωσης σε φορείς BRCA1/2 μεταλλάξεων όπως έχει αποδειχθεί στο παρελθόν(109)(106).

Ειδικότερα προηγούμενες μελέτες συσχετίζουν την μεγαλύτερη επιβίωση(18) με καλύτερη ανταπόκριση στην χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα(19). Ειδικότερα η φορεία γενετικών μεταλλάξεων στα γονίδια BRCA1/2 έχει προσδιοριστεί σαν ανεξάρτητος παράγοντας για βελτιωμένη συνολική επιβίωση στον προχωρημένο καρκίνο ωοθηκών (110). Η εξήγησή για αυτό βρίσκεται στην ανεπάρκεια του ομόλογου ανασυνδυασμού DNA (111) και κατ' επέκταση στην αδυναμία επιδιόρθωσης ελλειμμάτων διπλής έλικας που προκαλούν τα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα(112). Παρόλα αυτά, κατά πόσο η αύξηση της πενταετούς επιβίωσης υποδηλώνει και αύξηση της συνολικής επιβίωσης, παραμένει ερώτημα. Οι Kotsopoulos *et al.* μελέτησαν 1421 ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών και βρήκαν ότι παρόλο που η συνολική επιβίωση για αυτούς τους ασθενείς ήταν αυξημένη αρχικά, δεν συσχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα

επιβίωσης, όταν η περίοδος της παρακολούθησης επεκτάθηκε στα 10 χρόνια(113). Αντί αυτού, η έρευνα έδειξε ότι απουσία υπολειπόμενης νόσου μετά το ογκομειωτικό χειρουργείου ήταν ο ισχυρότερος ανεξάρτητος παράγοντας επιβίωσης, κάτι που είχε αναφερθεί και από τους Martín-Cameán *et al*(114). Μία πιθανή εξήγηση για την απουσία τέτοιων αποτελεσμάτων στην έρευνά μας, μπορεί να είναι η αυξημένη συνολική επιβίωση των ασθενών στη σειρά μας, i.e. 68.8% παραμένουν εν ζωή 60 μήνες μετά την διάγνωση. Δεδομένα από την Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) βάση δεδομένων, για τα έτη 2015 – 2019 έδειξαν ότι η πενταετής επιβίωση για τον καρκίνο ωοθηκών υπήρξε 47.6%. Παρότι δεν μπορούμε να αποδείξουμε την αιτία της αυξημένης συνολικής επιβίωσης στην μελέτη μας, θεωρούμε ότι σχολαστικό αρχικό ογκομειωτικό χειρουργείο με μέγιστη προσπάθεια για optimal debulking είναι καθοριστικό στην αυξημένη συνολική επιβίωση του πληθυσμού που μελετήσαμε.

Η συζήτησή γύρω από την πρωτοπαθή αντιμετώπιση του ωοθηκικού καρκίνου παραμένει ενεργή μεταξύ παρόχων υγείας. Παρόλα αυτά, είναι αποδεκτό ότι η πλήρης κυτταρομείωση κατά το ογκομειωτικό χειρουργείο παραμένει ο πιο ισχυρός προγνωστικός ανεξάρτητος παράγοντας είτε συμβαίνει κατά την διάρκεια του πρωταρχικού ογκομειωτικού χειρουργείου (PDS) είτε κατά την διάρκεια ενδιάμεσης κυτταρομείωσης μετά απο 3 ή περισσότερους κύκλους χημειοθεραπείας (NACT). (115, 116). Κατευθυντήριες οδηγίες δημοσιευμένες από την ASCO και SGO προτείνουν ότι γυναίκες που έχουν περιτοναϊκή νόσο και είναι σε θέση να χειρουργηθούν μπορούν να αντιμετωπιστούν είτε με PDS η NACT ως αρχική θεραπεία (117). Αυτές οι συστάσεις βασίζονται σε δύο μελέτες – την EORTC και την Chorus trial – που έχουν δεχτεί πολλές κριτικές σε σχέση με τον σχεδιασμό τους, τα κριτήρια συμμετοχής των ασθενών σε αυτές και την «χειρουργική προσπάθεια» που καταβλήθηκε κατά το αρχικό χειρουργείο, κρίνοντας από την υπολειπόμενη νόσο κατά το τέλος της επέμβασης. Πλήρης κυτταρομείωση στην CHORUS trial ήταν περίπου 30% για ασθενής που υπεβλήθησαν είτε σε PDS είτε σε IDS, ενώ στην EORTC πλήρης κυτταρομείωση στην ομάδα που υπεβλήθη σε PDS παρατηρήθηκε μόνο στο 19.4%(118, 119). Η συνολική επιβίωση στην μελέτη μας συσχετίστηκε με το στάδιο κατά τη διάγνωση. Ασθενείς σταδίου III-IV κατά τη διάγνωση είχαν σημαντικά μικρότερη επιβίωση από ασθενείς σταδίου I-II. Σε ευθυγράμμιση με αυτά τα αποτελέσματα δεδομένα της βιβλιογραφίας αποδεικνύουν, ότι ασθενείς σταδίου IV έχουν πολύ χαμηλή πενταετή επιβίωση που φτάνει το 29.2%, ενώ ασθενείς σταδίου I έχουν πενταετή επιβίωση που φτάνει το 92.4%. Δυστυχώς η κατανομή των ασθενών για τα στάδια IV και I είναι 69% και 15%, αντίστοιχα (7).

Κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες, μικρή βελτίωση των δεικτών επιβίωσης και θνητότητας έχει παρατηρηθεί στους ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών, κυρίως λόγω της ανάπτυξης των χειρουργικών τεχνικών και της στοχευμένης θεραπείας. (120).

Σε αυτό το πλαίσιο η εισαγωγή γενετικού ελέγχου μέσω πάνελ γονιδίων μπορεί αφ ενός να βρει υποψηφίους που να ανταποκρίνονται καλύτερα σε θεραπείες με PARP αναστολείς(121, 122), αλλά μπορεί να συντονίσει χειρουργικές προληπτικές επεμβάσεις ή/και την ριζικότητα των παρεμβάσεων των γυναικολόγων ογκολόγων. (123). Ο χρονισμός της πραγματοποίησης του γενετικού ελέγχου είναι πολύ σημαντικός και συστήνεται να πραγματοποιείται κατά την διάγνωση. Οι κατευθυντήριες οδηγίες από την ASCO διευκρινίζουν πως έλεγχος πρέπει να γίνεται ακόμα και επι αρνητικού οικογενειακού ιστορικού, ενώ αν ο έλεγχος για κληρονομικές μεταλλάξεις βγει αρνητικός, θα πρέπει να πραγματοποιείται σωματικός έλεγχος για μεταλλάξεις στον όγκο. Αυτό συμβαίνει καθώς 5-7% των ασθενών μπορεί να είναι φορεία αμιγώς σωματικών μεταλλάξεων στον όγκο (124). Κατά την διάρκεια των διάφορων ιατρικών προσπελάσεων οι γενετικές πληροφορίες θα πρέπει να διαχέονται στα μέλη της οικογένειας με την συγκατάθεσή τους. Η πρόληψη του καρκίνου της ωοθηκών και η θεραπεία του φαίνεται να περνάει μέσα από αυτές τις πολύτιμες γενετικές πληροφορίες.

### **Περιορισμοί έρευνας**

Οι περιορισμοί προκύπτουν από την επιλογή των ασθενών από το ίδιο – ένα νοσηλευτικό ίδρυμα με κοινό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, περιοχή προέλευσης και όλες οι επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν από την ίδια ομάδα χειρουργών γυναικολόγων ογκολόγων. Επιπρόσθετα ο αριθμός των ασθενών είναι περιορισμένος και η παρακολούθηση των ασθενών περιορίστηκε στην πενταετία. Τέλος, δεν καταγράφηκαν δεδομένα σε σχέση με τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα κάθε ασθενούς, τα οποία θα μπορούσαν να επηρεάσουν την συνολική επιβίωση των ασθενών.





## 5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Lheureux S, Braunstein M, Oza AM.** *Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine.* CA Cancer J Clin. 2019;69(4):280-304.
2. **Siegel RL, Miller KD, Jemal A.** *Cancer statistics, 2019.* CA Cancer J Clin. 2019;69(1):7-34.
3. **Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al.** *Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018.* Eur J Cancer. 2018;103:356-87.
4. **Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al.** *Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma.* JAMA Oncol. 2016;2(4):482-90.
5. **Stratton JF, Pharoah P, Smith SK, Easton D, Ponder BA.** *A systematic review and meta-analysis of family history and risk of ovarian cancer.* Br J Obstet Gynaecol. 1998;105(5):493-9.
6. **Prat J.** *Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features.* Virchows Arch. 2012;460(3):237-49.
7. **Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY.** *Ovarian cancer.* Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16061.
8. **Malvezzi M, Carioli G, Rodriguez T, Negri E, La Vecchia C.** *Global trends and predictions in ovarian cancer mortality.* Ann Oncol. 2016;27(11):2017-25.
9. **Oberaigner W, Minicozzi P, Bielska-Lasota M, Allemani C, de Angelis R, Mangone L, et al.** *Survival for ovarian cancer in Europe: the across-country variation did not shrink in the past decade.* Acta Oncol. 2012;51(4):441-53.
10. **Chompret A, Brugieres L, Ronsin M, Gardes M, Dessarps-Freichay F, Abel A, et al.** *P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals.* Br J Cancer. 2000;82(12):1932-7.
11. **Hoskins P, Eccleston A, Hurry M, Dyer M.** *Targeted surgical prevention of epithelial ovarian cancer is cost effective and saves money in BRCA mutation carrying family members of women with epithelial ovarian cancer. A Canadian model.* Gynecol Oncol. 2019;153(1):87-91.
12. **Rajagopal PS, Nielsen S, Olopade OI.** *USPSTF Recommendations for BRCA1 and BRCA2 Testing in the Context of a Transformative National Cancer Control Plan.* JAMA Netw Open. 2019;2(8):e1910142.
13. **National Comprehensive Cancer Network.** *Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®).* Ovarian Cancer. Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer 2017 [Available from: <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/ovarian.pdf>].
14. **Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, Richardson DL, Committee SGOCP.** *Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions.* Gynecol Oncol. 2015;136(1):3-7.
15. **Oncologists SoG.** *SGO Clinical Practice Statement: Genetic Testing for Ovarian Cancer 2014* [Available from: <https://www.sgo.org/resources/genetic-testing-for-ovarian-cancer/>].
16. **Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, et al.** *Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening.* Ann Oncol. 2016;27(suppl 5):v103-v10.

17. **Konstantinopoulos PA, Lacchetti C, Annunziata CM.** *Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline Summary.* JCO Oncol Pract. 2020;16(8):e835-e8.
18. **Prat J, Oncology FCoG.** *Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum.* Int J Gynaecol Obstet. 2014;124(1):1-5.
19. **Bakkum-Gamez JN, Richardson DL, Seamon LG, Aletti GD, Powless CA, Keeney GL, et al.** *Influence of intraoperative capsule rupture on outcomes in stage I epithelial ovarian cancer.* Obstet Gynecol. 2009;113(1):11-7.
20. **Ferrandina G, Scambia G, Legge F, Petrillo M, Salutari V.** *Ovarian cancer patients with "node-positive-only" Stage IIIC disease have a more favorable outcome than Stage IIIA/B.* Gynecol Oncol. 2007;107(1):154-6.
21. **Blagden SP.** *Harnessing Pandemonium: The Clinical Implications of Tumor Heterogeneity in Ovarian Cancer.* Front Oncol. 2015;5:149.
22. **Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, et al.** *The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications.* Arch Gynecol Obstet. 2016;293(4):695-700.
23. **McCluggage WG.** *Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis.* Pathology. 2011;43(5):420-32.
24. **Kalloger SE, Kobel M, Leung S, Mehl E, Gao D, Marcon KM, et al.** *Calculator for ovarian carcinoma subtype prediction.* Mod Pathol. 2011;24(4):512-21.
25. **Kurman RJ, Shih Ie M.** *Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm.* Hum Pathol. 2011;42(7):918-31.
26. **Kurman RJ, Shih Ie M.** *The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded.* Am J Pathol. 2016;186(4):733-47.
27. **Wang C, Armasu SM, Kalli KR, Maurer MJ, Heinzen EP, Keeney GL, et al.** *Pooled Clustering of High-Grade Serous Ovarian Cancer Gene Expression Leads to Novel Consensus Subtypes Associated with Survival and Surgical Outcomes.* Clin Cancer Res. 2017;23(15):4077-85.
28. **Chen GM, Kannan L, Geistlinger L, Kofia V, Safikhani Z, Gendoo DMA, et al.** *Consensus on Molecular Subtypes of High-Grade Serous Ovarian Carcinoma.* Clin Cancer Res. 2018;24(20):5037-47.
29. **Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al.** *OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer.* J Clin Oncol. 2012;30(17):2039-45.
30. **Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al.** *Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial.* Lancet Oncol. 2017;18(6):779-91.
31. **Petrucelli N, Daly MB, Pal T.** *BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer.* In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. GeneReviews((R)). Seattle (WA)1993.
32. **Ueland FR, Desimone CP, Seamon LG, Miller RA, Goodrich S, Podzielinski I, et al.** *Effectiveness of a multivariate index assay in the preoperative assessment of ovarian tumors.* Obstet Gynecol. 2011;117(6):1289-97.
33. **Practice Bulletin No. 174 Summary: Evaluation and Management of Adnexal Masses.** Obstet Gynecol. 2016;128(5):1193-5.

34. **Abdurrahman HA, Jawad AK, Alalalf SK.** *Preoperative assessment of ovarian tumors using a modified multivariate index assay.* J Ovarian Res. 2018;11(1):41.
35. **Kozak KR, Su F, Whitelegge JP, Faull K, Reddy S, Farias-Eisner R.** *Characterization of serum biomarkers for detection of early stage ovarian cancer.* Proteomics. 2005;5(17):4589-96.
36. **Coleman RL, Herzog TJ, Chan DW, Munroe DG, Pappas TC, Smith A, et al.** *Validation of a second-generation multivariate index assay for malignancy risk of adnexal masses.* Am J Obstet Gynecol. 2016;215(1):82 e1- e11.
37. **Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al.** *A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass.* Gynecol Oncol. 2009;112(1):40-6.
38. **Rosenthal AN, Fraser LSM, Philpott S, Manchanda R, Burnell M, Badman P, et al.** *Evidence of Stage Shift in Women Diagnosed With Ovarian Cancer During Phase II of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study.* J Clin Oncol. 2017;35(13):1411-20.
39. **Widschwendter M, Zikan M, Wahl B, Lempiainen H, Paprotka T, Evans I, et al.** *The potential of circulating tumor DNA methylation analysis for the early detection and management of ovarian cancer.* Genome Med. 2017;9(1):116.
40. **Lehmann-Werman R, Neiman D, Zemmour H, Moss J, Magenheimer J, Vaknin-Dembinsky A, et al.** *Identification of tissue-specific cell death using methylation patterns of circulating DNA.* Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113(13):E1826-34.
41. **Demetriou CA, Chen J, Polidoro S, van Veldhoven K, Cuenin C, Campanella G, et al.** *Methylome analysis and epigenetic changes associated with menarcheal age.* PLoS One. 2013;8(11):e79391.
42. **He X, Yang K, Wang H, Chen X, Wu H, Yao L, et al.** *Expression and clinical significance of survivin in ovarian cancer: A meta-analysis.* PLoS One. 2018;13(5):e0194463.
43. **Chen L, Liang L, Yan X, Liu N, Gong L, Pan S, et al.** *Survivin status affects prognosis and chemosensitivity in epithelial ovarian cancer.* Int J Gynecol Cancer. 2013;23(2):256-63.
44. **Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, et al.** *Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial.* Lancet. 2016;387(10022):945-56.
45. **Skates SJ, Greene MH, Buys SS, Mai PL, Brown P, Piedmonte M, et al.** *Early Detection of Ovarian Cancer using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm with Frequent CA125 Testing in Women at Increased Familial Risk - Combined Results from Two Screening Trials.* Clin Cancer Res. 2017;23(14):3628-37.
46. **Javdekar R, Maitra N.** *Risk of Malignancy Index (RMI) in Evaluation of Adnexal Mass.* J Obstet Gynaecol India. 2015;65(2):117-21.
47. **Anton C, Carvalho FM, Oliveira EI, Maciel GA, Baracat EC, Carvalho JP.** *A comparison of CA125, HE4, risk ovarian malignancy algorithm (ROMA), and risk malignancy index (RMI) for the classification of ovarian masses.* Clinics (Sao Paulo). 2012;67(5):437-41.
48. **Nolen BM, Lokshin AE.** *Biomarker testing for ovarian cancer: clinical utility of multiplex assays.* Mol Diagn Ther. 2013;17(3):139-46.
49. **Cramer DW, Bast RC, Jr., Berg CD, Diamandis EP, Godwin AK, Hartge P, et al.** *Ovarian cancer biomarker performance in prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial specimens.* Cancer Prev Res (Phila). 2011;4(3):365-74.
50. **Berry DA, Iversen ES, Jr., Gudbjartsson DF, Hiller EH, Garber JE, Peshkin BN, et al.** *BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes.* J Clin Oncol. 2002;20(11):2701-12.

51. **Lindor NM, Johnson KJ, Harvey H, Shane Pankratz V, Domchek SM, Hunt K, et al.** *Predicting BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: comparison of PENN II model to previous study.* *Fam Cancer.* 2010;9(4):495-502.
52. **Kastrinos F, Uno H, Ukaegbu C, Alvero C, McFarland A, Yurgelun MB, et al.** *Development and Validation of the PREMM5 Model for Comprehensive Risk Assessment of Lynch Syndrome.* *J Clin Oncol.* 2017;35(19):2165-72.
53. **Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Bouvignies E, et al.** *2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome.* *J Clin Oncol.* 2009;27(26):e108-9; author reply e10.
54. **Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al.** *Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers.* *JAMA.* 2017;317(23):2402-16.
55. **Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al.** *Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies.* *Am J Hum Genet.* 2003;72(5):1117-30.
56. **Breast Cancer Linkage C.** *Cancer risks in BRCA2 mutation carriers.* *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(15):1310-6.
57. **Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Kwan E, et al.** *Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer.* *Am J Hum Genet.* 2001;68(3):700-10.
58. **Hirsh-Yechezkel G, Chetrit A, Lubin F, Friedman E, Peretz T, Gershoni R, et al.** *Population attributes affecting the prevalence of BRCA mutation carriers in epithelial ovarian cancer cases in israel.* *Gynecol Oncol.* 2003;89(3):494-8.
59. **Gabai-Kapara E, Lahad A, Kaufman B, Friedman E, Segev S, Renbaum P, et al.** *Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2.* *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(39):14205-10.
60. **Rebbeck TR, Mitra N, Wan F, Sinilnikova OM, Healey S, McGuffog L, et al.** *Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer.* *JAMA.* 2015;313(13):1347-61.
61. **Song H, Cicek MS, Dicks E, Harrington P, Ramus SJ, Cunningham JM, et al.** *The contribution of deleterious germline mutations in BRCA1, BRCA2 and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population.* *Hum Mol Genet.* 2014;23(17):4703-9.
62. **Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al.** *Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.* *Lancet.* 2017;390(10106):1949-61.
63. **Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al.** *Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.* *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1274-84.
64. **Walsh T, Casadei S, Lee MK, Pennil CC, Nord AS, Thornton AM, et al.** *Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing.* *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(44):18032-7.
65. **Morgan RD, Burghel GJ, Flaum N, Bulman M, Clamp AR, Hasan J, et al.** *Prevalence of germline pathogenic BRCA1/2 variants in sequential epithelial ovarian cancer cases.* *J Med Genet.* 2019;56(5):301-7.

66. **Lane DP.** *Cancer. p53, guardian of the genome.* Nature. 1992;358(6381):15-6.
67. **Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, et al.** *Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations.* J Clin Oncol. 2009;27(8):1250-6.
68. **Olivier M, Hollstein M, Hainaut P.** *TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use.* Cold Spring Harb Perspect Biol. 2010;2(1):a001008.
69. **Fernandez-Cuesta L, Oakman C, Falagan-Lotsch P, Smoth KS, Quinaux E, Buysse M, et al.** *Prognostic and predictive value of TP53 mutations in node-positive breast cancer patients treated with anthracycline- or anthracycline/taxane-based adjuvant therapy: results from the BIG 02-98 phase III trial.* Breast Cancer Res. 2012;14(3):R70.
70. **Lu HM, Li S, Black MH, Lee S, Hoiness R, Wu S, et al.** *Association of Breast and Ovarian Cancers With Predisposition Genes Identified by Large-Scale Sequencing.* JAMA Oncol. 2019;5(1):51-7.
71. **Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al.** *Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade.* Science. 2017;357(6349):409-13.
72. **Pal T, Akbari MR, Sun P, Lee JH, Fulp J, Thompson Z, et al.** *Frequency of mutations in mismatch repair genes in a population-based study of women with ovarian cancer.* Br J Cancer. 2012;107(10):1783-90.
73. **Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al.** *Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome.* JAMA. 2011;305(22):2304-10.
74. **Niskakoski A, Kaur S, Renkonen-Sinisalo L, Lassus H, Jarvinen HJ, Mecklin JP, et al.** *Distinct molecular profiles in Lynch syndrome-associated and sporadic ovarian carcinomas.* Int J Cancer. 2013;133(11):2596-608.
75. **Jonsson JM, Bartuma K, Dominguez-Valentin M, Harbst K, Ketabi Z, Malander S, et al.** *Distinct gene expression profiles in ovarian cancer linked to Lynch syndrome.* Fam Cancer. 2014;13(4):537-45.
76. **Cancer Genome Atlas Research N.** *Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma.* Nature. 2011;474(7353):609-15.
77. **Rafnar T, Gudbjartsson DF, Sulem P, Jonasdottir A, Sigurdsson A, Jonasdottir A, et al.** *Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer.* Nat Genet. 2011;43(11):1104-7.
78. **Ramus SJ, Song H, Dicks E, Tyrer JP, Rosenthal AN, Intermaggio MP, et al.** *Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer.* J Natl Cancer Inst. 2015;107(11).
79. **Weber-Lassalle N, Hauke J, Ramser J, Richters L, Gross E, Blumcke B, et al.** *BRIP1 loss-of-function mutations confer high risk for familial ovarian cancer, but not familial breast cancer.* Breast Cancer Res. 2018;20(1):7.
80. **Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, Erven V, Wappenschmidt B, Niederacher D, et al.** *Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene.* Nat Genet. 2010;42(5):410-4.
81. **Pelttari LM, Heikkinen T, Thompson D, Kallioniemi A, Schleutker J, Holli K, et al.** *RAD51C is a susceptibility gene for ovarian cancer.* Hum Mol Genet. 2011;20(16):3278-88.
82. **Osorio A, Endt D, Fernandez F, Eirich K, de la Hoya M, Schmutzler R, et al.** *Predominance of pathogenic missense variants in the RAD51C gene occurring in breast and ovarian cancer families.* Hum Mol Genet. 2012;21(13):2889-98.

83. **Loveday C, Turnbull C, Ruark E, Xicola RM, Ramsay E, Hughes D, et al.** *Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer.* Nat Genet. 2012;44(5):475-6; author reply 6.
84. **Yang X, Song H, Leslie G, Engel C, Hahnen E, Auber B, et al.** *Ovarian and breast cancer risks associated with pathogenic variants in RAD51C and RAD51D.* J Natl Cancer Inst. 2020.
85. **Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, Hughes D, Ruark E, Frankum JR, et al.** *Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer.* Nat Genet. 2011;43(9):879-82.
86. **Lilyquist J, LaDuca H, Polley E, Davis BT, Shimelis H, Hu C, et al.** *Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls.* Gynecol Oncol. 2017;147(2):375-80.
87. **Wu LC, Wang ZW, Tsan JT, Spillman MA, Phung A, Xu XL, et al.** *Identification of a RING protein that can interact in vivo with the BRCA1 gene product.* Nat Genet. 1996;14(4):430-40.
88. **Brzovic PS, Rajagopal P, Hoyt DW, King MC, Kleivit RE.** *Structure of a BRCA1-BARD1 heterodimeric RING-RING complex.* Nat Struct Biol. 2001;8(10):833-7.
89. **Kobayashi J, Antoccia A, Tauchi H, Matsuura S, Komatsu K.** *NBS1 and its functional role in the DNA damage response.* DNA Repair (Amst). 2004;3(8-9):855-61.
90. **Bernards SS, Norquist BM, Harrell MI, Agnew KJ, Lee MK, Walsh T, et al.** *Genetic characterization of early onset ovarian carcinoma.* Gynecol Oncol. 2016;140(2):221-5.
91. **Zhang L, Peng Y, Peng G.** *Mismatch repair-based stratification for immune checkpoint blockade therapy.* Am J Cancer Res. 2018;8(10):1977-88.
92. **Lynce F, Isaacs C.** *How Far Do We Go With Genetic Evaluation? Gene, Panel, and Tumor Testing.* Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016;35:e72-8.
93. **Virrey JJ, Guan S, Li W, Schonthal AH, Chen TC, Hofman FM.** *Increased survivin expression confers chemoresistance to tumor-associated endothelial cells.* Am J Pathol. 2008;173(2):575-85.
94. **Nakayama K, Kamihira S.** *Survivin an important determinant for prognosis in adult T-cell leukemia: a novel biomarker in practical hemato-oncology.* Leuk Lymphoma. 2002;43(12):2249-55.
95. **Ling X, Cheng Q, Black JD, Li F.** *Forced expression of survivin-2B abrogates mitotic cells and induces mitochondria-dependent apoptosis by blockade of tubulin polymerization and modulation of Bcl-2, Bax, and survivin.* J Biol Chem. 2007;282(37):27204-14.
96. **Wajapeyee N, Britto R, Ravishankar HM, Somasundaram K.** *Apoptosis induction by activator protein 2alpha involves transcriptional repression of Bcl-2.* J Biol Chem. 2006;281(24):16207-19.
97. **Gunaldi M, Isiksacan N, Kocoglu H, Okuturlar Y, Gunaldi O, Topcu TO, et al.** *The value of serum survivin level in early diagnosis of cancer.* J Cancer Res Ther. 2018;14(3):570-3.
98. **No JH, Jeon YT, Kim YB, Song YS.** *Quantitative detection of serum survivin and its relationship with prognostic factors in ovarian cancer.* Gynecol Obstet Invest. 2011;71(2):136-40.
99. **Bozkaya Y, Ozdemir NY, Sezer S, Kostek O, Demirci NS, Yazici O, et al.** *Is serum survivin expression a predictive biomarker in locally advanced gastric cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy?* Cancer Biomark. 2018;22(1):143-9.
100. **Jaiswal PK, Goel A, Mittal RD.** *Survivin: A molecular biomarker in cancer.* Indian J Med Res. 2015;141(4):389-97.

101. **Goricar K, Kovac V, Franko A, Dodic-Fikfak M, Dolzan V.** *Serum Survivin Levels and Outcome of Chemotherapy in Patients with Malignant Mesothelioma.* Dis Markers. 2015;2015:316739.
102. **Xiu Y, Sun B, Jiang Y, Wang A, Liu L, Liu Y, et al.** *Diagnostic Value of the Survivin Autoantibody in Four Types of Malignancies.* Genet Test Mol Biomarkers. 2018;22(6):384-9.
103. **Castera L, Krieger S, Rousselin A, Legros A, Baumann JJ, Bruet O, et al.** *Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes.* Eur J Hum Genet. 2014;22(11):1305-13.
104. **Prapa M, Solomons J, Tischkowitz M.** *The use of panel testing in familial breast and ovarian cancer.* Clin Med (Lond). 2017;17(6):568-72.
105. **Dong Z, Yang L, Lai D.** *KLF5 strengthens drug resistance of ovarian cancer stem-like cells by regulating survivin expression.* Cell Prolif. 2013;46(4):425-35.
106. **Berinstein NL, Karkada M, Oza AM, Odunsi K, Vilella JA, Nemunaitis JJ, et al.** *Survivin-targeted immunotherapy drives robust polyfunctional T cell generation and differentiation in advanced ovarian cancer patients.* Oncoimmunology. 2015;4(8):e1026529.
107. **Salz W, Eisenberg D, Plescia J, Garlick DS, Weiss RM, Wu XR, et al.** *A survivin gene signature predicts aggressive tumor behavior.* Cancer Res. 2005;65(9):3531-4.
108. **Hoskins PJ, Gotlieb WH.** *Missed therapeutic and prevention opportunities in women with BRCA-mutated epithelial ovarian cancer and their families due to low referral rates for genetic counseling and BRCA testing: A review of the literature.* CA Cancer J Clin. 2017;67(6):493-506.
109. **Gallagher DJ, Konner JA, Bell-McGuinn KM, Bhatia J, Sabbatini P, Aghajanian CA, et al.** *Survival in epithelial ovarian cancer: a multivariate analysis incorporating BRCA mutation status and platinum sensitivity.* Ann Oncol. 2011;22(5):1127-32.
110. **Muggia F, Safra T.** *'BRCAness' and its implications for platinum action in gynecologic cancer.* Anticancer Res. 2014;34(2):551-6.
111. **Foulkes WD.** *BRCA1 and BRCA2: chemosensitivity, treatment outcomes and prognosis.* Fam Cancer. 2006;5(2):135-42.
112. **Kotsopoulos J, Rosen B, Fan I, Moody J, McLaughlin JR, Risch H, et al.** *Ten-year survival after epithelial ovarian cancer is not associated with BRCA mutation status.* Gynecol Oncol. 2016;140(1):42-7.
113. **Martin-Camean M, Delgado-Sanchez E, Pinera A, Diestro MD, De Santiago J, Zapardiel I.** *The role of surgery in advanced epithelial ovarian cancer.* Ecancermedicallscience. 2016;10:666.
114. **Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J.** *Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO).* Cancer. 2009;115(6):1234-44.
115. **Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Levine DA, et al.** *Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm.* Gynecol Oncol. 2009;114(1):26-31.
116. **Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al.** *Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline.* J Clin Oncol. 2016;34(28):3460-73.

117. **Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al.** *Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer.* N Engl J Med. 2010;363(10):943-53.
118. **Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al.** *Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial.* Lancet. 2015;386(9990):249-57.
119. **Claussnitzer M, Cho JH, Collins R, Cox NJ, Dermitzakis ET, Hurles ME, et al.** *A brief history of human disease genetics.* Nature. 2020;577(7789):179-89.
120. **Federici G, Soddu S.** *Variants of uncertain significance in the era of high-throughput genome sequencing: a lesson from breast and ovary cancers.* J Exp Clin Cancer Res. 2020;39(1):46.
121. **Robson ME, Bradbury AR, Arun B, Domchek SM, Ford JM, Hampel HL, et al.** *American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility.* J Clin Oncol. 2015;33(31):3660-7.
122. **Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lachetti C, Armstrong D, Grisham RN, Goodfellow PJ, et al.** *Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline.* J Clin Oncol. 2020;38(11):1222-45.
123. **LaDuca H, Stuenkel AJ, Dolinsky JS, Keiles S, Tandy S, Pesaran T, et al.** *Utilization of multigene panels in hereditary cancer predisposition testing: analysis of more than 2,000 patients.* Genet Med. 2014;16(11):830-7.

---

i <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>

ii <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>

iii <https://www.eurocare.it/>

iv <https://www.aacc.org/cln/articles/2013/march/ovarian-cancer>