ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ- ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Β.Α.ΤΖΙΓΓΟΥΝΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Δραστηριότητα λυοσωματικών ενζύμων στο περιτοναϊκό υγρό γυναικολογικών καρκίνων, πυελικών φλεγμονών και υγρού καλοήθων κύστεων ωοθηκών.

ΑΝΔΡΕΑΣ ΚΑΠΕΡΩΝΗΣ

ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ - ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ

ΠΑΤΡΑ 2002

1) Στους γονείς μου

2) Στον καθηγητή μου

κ.Βασίλειο Τζιγγούνη

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Βασίλειος Τζιγγούνης	Καθηγητής Μαιευτικής- Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Πατρών Επιβλέπων Καθηγητής Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής
Νικόλαος Μπεράτης	Καθηγητής Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής
Βασίλειος Τσάπανος	Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής- Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Πατρών Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Βασίλειος Τζιγγούνης	Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Πατρών Επιβλέπων Καθηγητής Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής
Νικόλαος Μπεράτης	Καθηγητής Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

Βασίλειος Τσάπανος	Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής- Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Πατρών Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής
Αθανάσιος Παπαβασιλείου	Καθηγητής Βιολογικής Χημείας Πανεπιστημίου Πατρών Μέλος Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής
Αθανάσιος Σκουτέλης	Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων Πανεπιστημίου Πατρών Μέλος Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής
Γεώργιος Συρογιαννόπουλος	Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών Μέλος Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής
Γεώργιος Κουρούνης	Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Πατρών Μέλος Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦ. I ΠΕΡΙ ΑΙΜΑΤΟΣ

ΚΕΦ. II ΦΑΓΟΚΥΤΤΩΣΗ- ΦΛΕΓΜΟΝΗ

ΚΕΦ. III ΛΥΟΣΩΜΑΤΑ-ΛΥΟΣΩΜΑΤΙΚΑ ΕΝΖΥΜΑ

ΚΕΦ. IV ΠΥΕΛΙΚΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΕΣ

ΚΕΦ. V ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

B.1. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

B.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

B.3 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Γ.ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Δ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

E. SUMMARY

ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**ΚΕΦ. Ι Α. ΠΕΡΙ ΑΙΜΑΤΟΣ**

Το αίμα αποτελώντας μια από τις πιο μεγάλες ομοιοστατικές δυνάμεις του οργανισμού, βρίσκεται σε ισορροπία με όλους τους ιστούς του σώματος και επιτελεί σημαντικές λειτουργίες που είναι οι ακόλουθες: α) διανομή θερμότητας, β) μεταφορά των αερίων της αναπνοής, γ) μεταφορά θρεπτικών ουσιών και προ'ιόντων μεταβολισμού.

Οι ιστοί διαμέσου των οποίων ρέει το αίμα είναι εφοδιασμένοι με ειδικούς υποδοχείς έτσι ώστε να αντιδρούν σε μεταβολές της οσμωτικής πίεσης του pH, της θερμοκρασίας καθώς επίσης και όταν διαταράσσεται η ισορροπία των επιπέδων ορισμένων ορμονών.

Το αίμα επίσης αποτελεί το μέσο μεταφοράς των κυττάρων από τους ιστούς αιμοποίησης, σε διάφορους ιστούς και όργανα του ανθρώπινου σώματος.

Περιέχει διάφορους παράγοντες κυτταρικούς και μη, που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε φλεγμονές καθώς επίσης και στην πορεία και εξέλιξη όγκων του ανθρώπινου οργανισμού.

Θεωρείται ένας ιστός που καταλαμβάνει μεγάλη έκταση και που επιτελεί σημαντικές ρυθμιστικές λειτουργίες στην διατήρηση της ακεραιότητας του ανθρώπινου οργανισμού. Το αίμα είναι ένας υγρός συνδετικός ιστός και αποτελείται από δύο μέρη: α) ένα μέρος κυτταρικό, β) ένα μέρος υγρό που παρεμβάλλεται μεταξύ των κυττάρων, το πλάσμα.

Περιέχεται μέσα στα αιμοφόρα αγγεία και ρέει σε όλο το σώμα. Η ροή

αυτή επιτυγχάνεται με την ώση που δίνεται από την σύσπαση των μυών της καρδιάς, από την ελαστικότητα των μεγάλων αγγείων, από την κίνηση των μυών, την έκταση των πνευμόνων, και από την δύναμη της βαρύτητας. Ένας άνθρωπος ηλικιωμένος με φυσιολογικές λειτουργίες περιέχει 5lt. όγκο αίματος.

Το ανθρώπινο αίμα ^{1, 6} είναι ένα υγρό κοκκινωπού χρώματος του οποίου το ειδικό βάρος κυμαίνεται από 1052 έως 1064. Αν το αφήσουμε ακίνητο για μικρό χρονικό διάστημα πήζει και σχηματίζει μια μάζα που μοιάζει με ζελέ, αν όμως εμποδίσουμε την πήξη του αίματος το κυτταρικό μέρος του καθιζάνει και στην επιφάνεια μένει το υγρό του μέρος, το πλάσμα.

Μετά από φυγοκέντρηση μιας στήλης αίματος μπορούμε να διακρίνουμε τρία στρώματα:

Το κατώτερο στρώμα αντιστοιχεί στο 45% του συνολικού όγκου αίματος είναι κόκκινου χρώματος και αποτελείται από ερυθροκύτταρα. Πάνω από αυτό βρίσκεται ένα πιο λεπτό στρώμα χρώματος άσπρου-φαιού που αντιστοιχεί στο 1% του ολικού όγκου. Δίνει την εικόνα μιας λεπτής ταινίας και αποτελείται από τα αιμοπετάλια και τα λευκοκύτταρα, που με τη σειρά τους διακρίνονται στον άνθρωπο σε πέντε τύπους: λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, βασεόφιλα. Το επάνω στρώμα της στήλης αποτελείται από το πλάσμα το υγρό μέρος του αίματος, σύστασης πρωτεϊνικής, με pH ελαφρά αλκαλικό κιτρινωπού χρώματος. Ο αιματοκρίτης σε γεν. εξέταση αίματος που αποτελεί συχνή εξέταση στην καθημερινή κλινική πράξη προσδιορίζεται από τον όγκο του αίματος που καθιζάνει.

Ο αριθμός των ερυθροκυττάρων είναι κατά πολύ μεγαλύτερος εκείνου

των λευκοκυττάρων. Ο φυσιολογικός αριθμός των ερυθροκυττάρων είναι περίπου $5 \times 10^6 \text{ mm}^3$ ενώ των λευκοκυττάρων είναι $5 \times 10^3 \text{ mm}^3$.

Ο μέσος αριθμός των διαφορετικών τύπων των λευκοκυττάρων του κυκλοφορούντος αίματος για κάθε mm³ είναι:

Ουδετερόφιλα	4.400
Ηωσινόφιλα	200
Βασεόφιλα	5
Λεμφοκύτταρα	2.500
Μονοκύτταρα	300

Τα ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο φαινόμενο της φλεγμονής. Η κυρίαρχη λειτουργία των ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων είναι εκείνη της καταστροφής των μικροβίων και των άλλων λοιμωξιογόνων παραγόντων που εισέρχονται στον οργανισμό. Τα ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα είναι απαραίτητα για την ζωή του οργανισμού.

Ένα άτομο που δεν έχει καθόλου ουδετερόφιλα ή έχει αλλοιωμένα ουδετερόφιλα πεθαίνει από λοίμωξη. Κάθε οργανισμός που υφίσταται φαγοκύττωση από τα ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα καταστρέφεται, υπάρχουν όμως και μικροοργανισμοί που ανθίστανται στο μηχανισμό της φαγοκύττωσης και πρέπει να αντιμετωπισθούν από τα αντισώματα ή από άλλα κύτταρα άμυνας του οργανισμού ώστε να μην προκαλέσουν βλάβη σε αυτόν.

Σημαντική εξαίρεση είναι ο βάκιλλος της φυματίωσης που επιζεί στην φαγοκύττωση από την πλευρά των ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων και πρέπει να ελεγχθεί από το αμυντικό σύστημα μονοκυττάρων-μακροφάγων.

Η κυτταρική τους μεμβράνη όμως έχει υποδοχείς επιφάνειας που μπορούν να συνδέσουν μερικές οπсонίνες και να μπορέσουν έτσι αυτά με τη σειρά τους να βοηθήσουν τον μηχανισμό της φαγοκύττωσης.

ΚΕΦ. ΙΙ Β. ΦΑΓΟΚΥΤΤΩΣΗ - ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Φαγοκύττωση είναι η ιδιότητα που έχει το κύτταρο να απορροφά στερεές ουσίες. Στο φαινόμενο της φαγοκύττωσης εμπλέκονται δύο κατηγορίες κυττάρων τα πολυμορφοπυρηνικά λευκοκύτταρα και τα μακροφάγα του χαλαρού συνδετικού ιστού 10 (Εικόνα 1).

Το σύστημα των μακροφάγων αποτελείται από τα ακόλουθα κύτταρα:

Α) Τα ελεύθερα μακροφάγα ή αυτά που είναι συνδεδεμένα με τον συνδετικό ιστό, Β) Τα κύτταρα του δικτύου σινουσοειδών του ήπατος (κύτταρα του Kupffer), Γ) Τα προμονοκύτταρα του μυελού των οστών, Ε) Η μικρογλία του νευρικού συστήματος.

Εκτός από το φαινόμενο της φαγοκύττωσης έχουμε και αυτό της πινοκύττωσης που το κύτταρο απορροφά υγρό υλικό. Όταν το υγρό υλικό που απορροφάται από το κύτταρο έχει πάρα πολύ μικρές διαστάσεις και το φαινόμενο γίνεται ορατό μόνο από το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, χρησιμοποιείται ο όρος μικροπινοκύττωση.

Στην πρώτη φάση του φαινομένου της φαγοκύττωσης το ξένο σώμα έρχεται σε επαφή με την κυτταρική μεμβράνη του πολυμορφοπυρηνικού λευκοκυττάρου και σε εκείνο το σημείο της επαφής σχηματίζεται μια εκκόλπωση που περικλείει, το ξένο σώμα που πρόκειται να απορροφηθεί από το κύτταρο. Τα μακροφάγα αντί να σχηματίζουν αυτή την εκκόλπωση βγάζουν ψευδοπόδια και περικλείουν το ξένο σώμα. Στη συνέχεια το ξένο σώμα περιτριγυρίζεται κυκλικά από την μεμβράνη του κυτταροπλάσματος και καταλήγει να περιέρχεται τελικά μέσα σε μια κοιλότητα και να αποτελεί το φαγόσωμα.

Η κυτταρική μεμβράνη του ξένου σώματος έρχεται σε επαφή με την κυτταρική μεμβράνη που πρόκειται να φιλοξενήσει το ξένο σώμα, στην προκειμένη περίπτωση αυτή του πολυμορφοπυρηνικού λευκοκυττάρου, ακολουθεί μια λύση των μεμβρανών που στη συνέχεια αποκαθίστανται. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να μην διαταράσσεται η συνέχεια της κυτταρικής μεμβράνης του κυττάρου που φιλοξενεί το ξένο σώμα, αλλά και το ξένο σώμα να περιβάλλεται από μια μεμβράνη του κυτταροπλάσματος και να βρίσκεται στο εσωτερικό του κυττάρου που το φιλοξενεί σαν φαγόσωμα.

Στην περίπτωση των μικροβίων το υλικό το οποίο καταπίνεται πρέπει να καταστραφεί, και τα υπολείμματα να απομακρυνθούν από το κύτταρο. Το φαινόμενο αυτό γίνεται με την είσοδο των λυοσωμάτων που περιέχουν ένζυμα που δρουν καταλυτικά επάνω στο ξένο σώμα προκαλώντας την λύση του.

Το φαγόσωμα φ έρχεται σε επαφή με το λυόσωμα, οι δύο μεμβράνες συγκολλούνται και στην ζώνη συγκόλλησης σχηματίζεται ένα άνοιγμα που φέρει σε επαφή τα δύο μέρη (κοιλότητα) και σχηματίζεται μία ενιαία κοιλότητα που λέγεται κοιλότητα κατάποσης. Τα ένζυμα της λύσης που περιέχονται στο λυόσωμα έρχονται έτσι σε επαφή με το ξένο σώμα και το απορροφούν. Τα προϊόντα της πέψης αυτής μπορούν να χρησιμοποιηθούν μετά την διάχυσή τους μέσα στην μεμβράνη του κυτταροπλάσματος σαν πηγές ενέργειας ή σε διάφορες αντιδράσεις σύνθεσης ή ενζυματικές. Τα υλικά που δεν υφίστανται πέψη ή τα υπολείμματα της πέψης μένουν μέσα στην κοιλότητα που γίνεται υπολειπόμενο σώμα και απομακρύνεται από το κύτταρο μέσω ενός μηχανισμού ανάλογου της φαγοκύττωσης αλλά, με αντίθετη πορεία.

Εκείνο που έχει μεγάλη σημασία να υπογραμμίσουμε στο φαινόμενο της φαγοκύττωσης που περιγράψαμε, είναι ότι η πρόσληψη και η κατάποση του ξένου σώματος από τον οργανισμό και συχνά παθογόνου γι' αυτόν, γίνεται σε διαμερίσματα του κυττάρου που γύρω γύρω περιχαρακώνονται από κυτταρόπλασμα και την κυτταροπλασματική μεμβράνη χωρίς έτσι να εμπλέκονται στο φαινόμενο τα υπόλοιπα μέρη του κυττάρου.

Σε παθολογικές καταστάσεις το κύτταρο μπορεί να συνεχίζει να αποθηκεύει στα φαγοσώματα ουσίες που δεν μπορεί να πέψει όπως συμβαίνει στη σιλίκωση. Υπάρχουν επίσης μερικές ασθένειες γενετικής βάσης που οφείλονται στην έλλειψη ορισμένων ενζύμων των λυοσωμάτων. Το υλικό αποθηκεύεται στο κύτταρο και προκαλεί παθολογικές καταστάσεις μερικές από τις οποίες είναι πολύ σοβαρές όπως π.χ. γλυκογένωση ή λιπιδωση ή ασθένεια του Fabry.

Η φαγοκύττωση είναι ένα φαινόμενο που έχει ανάγκη από ενέργεια. Η ενέργεια αυτή παράγεται από την υδρόλυση του ATP μέσω του ενζύμου ATPase, του οποίου η παρουσία αποδείχθηκε μέσα στις κοιλότητες της φαγοκυττώσης. Επίσης έχει βρεθεί ότι κάτω από την κυτταρική μεμβράνη υπάρχουν μικρές ίνες 45-50 Å ^ο πάχους που αποτελούνται από πρωτεΐνες που συσπώνται και μοιάζουν με αυτές της ακτίνης και της μυοσίνης. Διάφορες παρατηρήσεις αποδεικνύουν ότι αυτές οι πρωτεΐνες με μηχανισμούς όχι ακόμα γνωστούς, εισέρχονται στο φαινόμενο της φαγοκύττωσης. Στην εξέλιξη του ανωτέρω φαινομένου της φαγοκύττωσης πρωταρχικό ρόλο κατέχει η ένωση των λυοσωμάτων ² και των άλλων κόκκων του

κυτταροπλάσματος του ουδετερόφιλου κυττάρου 5 με τα φαγοσώματα.

Στα ουδετερόφιλα οι μικροί ειδικοί κόκκοι εκκρίνονται πρώτοι μετά από 30 δευτερόλεπτα από το σχηματισμό του φαγοσώματος. Στη συνέχεια ενώνονται με αυτό οι κόκκοι χρώματος γαλάζιου²². Όπως συμβαίνει στα μακροφάγα έτσι και στα ουδετερόφιλα, το φαγόσωμα ενώνεται με τους κόκκους που περιβάλλονται με τη σειρά τους από μία μεμβράνη. Μαζί, περιβάλλονται από μία άλλη μεμβράνη και παραμένουν περιορισμένα μέσα σε μία κοιλότητα αποτελώντας το φαγολυόσωμα γ ή ετερολυόσωμα, που προστατεύει το κύτταρο από τα ένζυμα και τους άλλους παράγοντες που περιέχονται μέσα στην κοιλότητα.

Κατά την διάρκεια της φαγοκύττωσης αυξάνει η κατανάλωση O_2 και υπάρχει κατανάλωση ATP που δημιουργείται μέσω του μηχανισμού της γλυκόλυσης. Το ATP παίζει ένα αναμφίβολα σπουδαίο ρόλο στον μηχανισμό του φαγοσώματος και των άλλων λειτουργιών της κυτταρικής μεμβράνης που συνδέονται με την φαγοκύττωση. Οι κόκκοι χρώματος γαλάζιου έχουν φύση λυσοσωμική και περιέχουν ένζυμα υδρόλυσης όξινα όπως DNA si ή η όξινη φωσφατάση, εστεράση, λιπάση κ.α. Περιέχουν επίσης λυσοζύμα, ένα σύνθετο ένζυμο που προκαλεί υδρόλυση του κυτταρικού τοιχώματος των μικροβίων. Οι κόκκοι χρώματος γαλάζιου περιέχουν επίσης μυελοπεροσιδάση που ενώνεται με το H_2O_2 που προκαλεί την παραγωγή ενεργού O_2 που έχει δράση μικροβιοκτόνο.

Επίσης και οι ειδικοί κόκκοι περιέχουν εκτός από λυσοζύμα, την λακτοφερίνη μια πρωτεΐνη που παρουσιάζει συγγένεια προς το σίδηρο (στην μορφή του οξειδωμένου σιδήρου). Η λακτοφερίνη έχει δράση μικροβιοκτόνο, στατική

όμως, γιατί τα μικρόβια έχουν ανάγκη από σίδηρο που η λακτοφερίνη τον δεσμεύει και έτσι δεν είναι πια διαθέσιμος. Επίσης τα ειδικά κοκκία περιέχουν ενώσεις κατιόντων πλούσιες σε αργινίνη και λυσίνη που είναι και αυτές μικροβιοκτόνες. Αυτοί οι κόκκοι μπορούν να σχηματίσουν γαλακτικό οξύ, υπεροξειδία, ιωδιούχα, χλωριούχα, λιπαρά οξέα και λεκιθίνες που όλες αυτές έχουν δράση να εμποδίζουν και να σκοτώνουν τους μικροοργανισμούς. Μερικές βασικές ιδιότητες των ουδετερόφιλων και των άλλων λευκοκυττάρων φαίνονται στον μηχανισμό της φλεγμονής. Όταν έρχονται σε επαφή με τον οργανισμό ή εισβάλλουν σε αυτόν μικρόβια ή χημικές ενώσεις που προκαλούν ερεθισμό ξεκινάει μια σειρά αντιδράσεων που συνιστούν το φαινόμενο της φλεγμονής και που σε μεγάλο μέρος αφορά τα αγγεία και τον συνδετικό ιστό.

Η βασική ουσία του συνδετικού ιστού υφίσταται διάσπαση και γίνεται πιο υγρή. Τα τριχοειδή αγγεία και τα φλεβίδια της περιοχής που προσβάλλεται διευρύνονται και αυξάνεται έτσι η ροή του φερόμενου αίματος και η θερμοκρασία της περιοχής αυτής. Η διαπερατότητα του τοιχώματος του τριχοειδούς αυξάνει και βγαίνει προς τα έξω ορός στον γύρω συνδετικό ιστό δημιουργώντας έτσι οίδημα και αύξηση της πίεσης στις τελικές νευρικές τοπικές απολήξεις. Τοπικά επίσης παρατηρείται μία απάντηση των μακροφάγων, των ηοσινόφιλων λευκοκυττάρων, των μαστοκυττάρων και των άλλων κυττάρων του συνδετικού ιστού.

Τα ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα που κυκλοφορούν τα μονοκύτταρα και τα λεμφοκύτταρα διαπερνούν σε μεγάλο αριθμό το τοιχώμα των τριχοειδών αγγείων και των φλεβιδίων για να φθάσουν στην θέση της φλεγμονής.

Εάν οι παράγοντες που δημιουργούν το φαινόμενο της φλεγμονής είναι μικροβιακής αιτιολογίας, η έκταση αυτού του φαινομένου εξαρτάται από τον βαθμό ικανότητας που έχουν να προκαλέσουν λοίμωξη και από την αντίσταση του φιλοξενούμενου.

Απ' τα λευκοκύτταρα -τα ουδετερόφιλα στο μεγαλύτερο μέρος τους κινούνται προς το σημείο της φλεγμονής, και ένα μέρος αυτών πεθαίνει στο πεδίο της μάχης από τα μικρόβια ή από αλλαγές του pH.

Τα νεκρά λευκοκύτταρα και αυτά που βρίσκονται σε εκφύλιση σχηματίζουν ένα υλικό κιτρινωπού χρώματος κρεμώδους σύστασης που ονομάζεται πύο. Εν συντομία ο ανωτέρω μηχανισμός λαμβάνει χώρα κατά το φαινόμενο της φλεγμονής δίνοντας τα εξωτερικά χαρακτηριστικά αυτής που σύμφωνα με τους αρχαίους είναι *tumor, rubor, dolor, calor*.

Όταν τελειώσει η οξεία φάση της φλεγμονής στην περιοχή που έχει προσβληθεί φθάνουν τα μακροφάγα, που εξαφανίζουν διαμέσου της φαγοκύττωσης και της απελευθέρωσης των ενζύμων λύσης, τα κυτταρικά υπολείμματα και τους παράγοντες ερεθισμού που έχουν παραμείνει. Όσον αφορά αυτές τις αντιδράσεις συμμετέχουν τα τοπικά μακροφάγα που είναι συνδεδεμένα με τον συνδετικό ιστό.

Σε μερικές περιπτώσεις τα μακροφάγα μπορούν να συσσωρευτούν και να σχηματίσουν όζους. Υπάρχουν πράγματι ασθένειες μεταξύ των οποίων η φυματίωση, η βρουκέλωση, που χαρακτηρίζονται από αυτές τις συσσωρεύσεις

των μακροφάγων και χαρακτηρίζονται σαν οζώδεις ασθένειες (granulomatosis). Επίσης από τα λευκοκύτταρα, τα ηοσινόφιλα και τα βασεόφιλα, έχουν φαγοκυτταρικές ικανότητες όπως και τα ουδετερόφιλα.

Στον οργανισμό του ανθρώπου υπάρχουν συστήματα πολυπεπτιδίων και προτεϊνών που στο μεγαλύτερο μέρος τους ανήκουν στην κατηγορία των ενζύμων. Είναι στενά συνδεδεμένα με διάφορα φαινόμενα που λαμβάνουν χώρα στον ανθρώπινο οργανισμό, όπως της πήξης του αίματος, της φλεγμονής και της ανοσοποίησης. Το σύστημα του συμπληρώματος παίζει σημαντικό ρόλο στο φαινόμενο της φλεγμονής. Είναι φτιαγμένο από τουλάχιστον 10 στοιχεία του πλάσματος, που όταν ενεργοποιηθούν αντιδρούν με τρόπο διαδοχικής δράσης το ένα μετά το άλλο. Η ενεργοποίηση του γίνεται μετά από την δημιουργία του συμπλέγματος αντιγόνου-αντισώματος ή και από την απουσία αυτού, χρησιμοποιώντας όμως την εναλλακτική οδό πολυσακχαριδίων, ενδοτοξινών, IgG, IgA.

Μερικά στοιχεία του συμπληρώματος μπορούν συνδεδεμένα, με μια ορισμένη κατηγορία αντισωμάτων που ονομάζονται λισίνες να προκαλέσουν την λύση του κυττάρου.

Άλλα στοιχεία που προκαλούν την απελευθέρωση ισταμίνης από την πλευρά των μαστοκυττάρων και των βασεόφιλων λευκοκυττάρων, έχουν χημειοτακτική δράση επάνω στα ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα, δημιουργώντας έξαρση του φαινομένου της φαγοκύττωσης, προκαλώντας σύσπαση λείων μυϊκών ινών και δίνοντας έναρξη στο φαινόμενο πήξης του αίματος.

Ένα άλλο σύστημα του πλάσματος είναι αυτό των κινινών των οποίων πρόγονοι είναι οι προκαλρικρεΐνες.

Προΐόντα ενδιάμεσα της διαδοχής των κινινών, όπως οι καλρικρεΐνες είναι χημειοστατικά για τα ουδετεροφιλα λευκοκύτταρα και προκαλούν την ενεργοποίηση του παράγοντα του Hageman.

Ένα προΐόν αυτής της ομάδος των ουσιών είναι το εννιαπεπτίδιο βραδυκινίνη, που είναι ένας παράγοντας πολύ ενεργός με ισάξια δράση με αυτή της ισταμίνης, στο να αυξάνει την διαπερατότητα των τριχοειδών, και να προκαλεί την σύσπαση του λείου μυός των αγγείων.

Επίσης και αυτό το σύστημα συνδέεται με την πήξη του αίματος. Ένα κεντρικό στοιχείο σε αυτές τις αντιδράσεις είναι ο παράγοντας του Hageman, μια πρωτεΐνη του πλάσματος ικανή να ματατρέψει τις προκαλρικρεΐνες στην ενεργή μορφή τους και να προχωρήσει από την μια πλευρά στον μηχανισμό της πήξης του αίματος, και από την άλλη να οδηγήσει σε ινωδόλυση δηλ. την λύση του πύγματος.

Άλλες ουσίες όπως οι προσταγλαδίνες έχουν δράση φλεγμονώδη, προκαλώντας την εμφάνιση πόνου, πυρετού, μυϊκής σύσπασης. Εκτός από τις λισίνες, και οι οπσονίνες βοηθούν στο φαινόμενο της φαγοκύττωσης.

Στο φαινόμενο της φαγοκύττωσης κεντρική θέση κατέχει η αντιμικροβιακή δράση των λευκοκυττάρων, που διαμέσου της απελευθέρωσης των κόκκων ελευθερώνουν ισχυρές ουσίες και γι' αυτό το λόγο, όταν διεισδύσουν σ' έναν ιστό και πάθουν λύση στο εσωτερικό του, προκαλούν διαταραχή στην δομή του ιστού αυτού.

Η ουριχαιμία είναι ένα περάδειγμα ασθένειας που εξαρτάται από τον πα-
ραπάνω περιγραφέντα μηχανισμό. Υπάρχουν σύνδρομα, που έχει αλλοιωθεί ο
σχηματισμός των κόκκων και η απελευθέρωσή τους από την πλευρά των ου-
δετερόφιλων λευκοκυττάρων. Αυτές οι ασθένειες που περιλαμβάνουν την
χρόνια κοκκίωση της νεογνικής ηλικίας, το σύνδρομο του Chediak-Higashi,
την έλλειψη της μυελοπερισιδάσης αλληλεπιδρούν με την ικανότητα του ορ-
γανισμού στην καταπολέμηση των μικροβίων και μπορούν να είναι τόσο
βαριές ώστε να προκαλούν το θάνατο από έλλειψη άμυνας του οργανισμού α-
πέναντι στις λοιμώξεις.

ΚΕΦ. ΙΙΙ Γ. ΛΥΟΣΩΜΑΤΑ - ΛΥΟΣΩΜΙΚΑ ΕΝΖΥΜΑ

Τα λυοσώματα είναι μία κατηγορία οργανιδίων του κυτταροπλάσματος διαμέτρου 0,5-0,6 μ. Περιβάλλονται από μία μεμβράνη, και περιέχουν ένζυμα υδρόλυσης α που δρουν σε pH όξινο. Μπορούν να απομονωθούν με φυγοκέντρηση κατακερματισμένων κυττάρων και βρίσκονται στο περιφερικό τμήμα του ιζήματος. Στις ηλεκτρονικές μικροφωτογραφίες εμφανίζονται σαν ωοειδή σώματα ή κυκλικά, περιβαλλόμενα από μία μεμβράνη και περιέχοντα υλικό κοκκώδες διαφορετικής πυκνότητας. Μπορούν να προσδιοριστούν από την πλευρά της κυτταροχημείας με τις αντιδράσεις της όξινης φωσφατάσης που αποτελεί ένα δείκτη που χρησιμοποιείται συχνά με τις ειδικές αντιδράσεις για τα άλλα ένζυμα που περιέχονται στα λυοσώματα. Σε αυτά τα παρασκευάσματα της κυτταροχημείας τα λυοσώματα μπορούν να είναι διακριτά στο οπτικό μικροσκόπιο σαν στίγματα αλλά μόνο στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο είναι δυνατό να αναλυθούν (Εικόνα 2).

Ένζυμα που περιέχονται στα λυοσώματα του ήπατος γάτου π.χ. οξική ριβονουκλεάση, οξική δεσοσφιριβονουκλεάση, οξική φωσφατάση, φωσφοπρωτεΐνοφωσφατάση, κατεψίνες, κολλαγενάση, α-μαννοσιδάση, B-N ακτετυλογλυκοσαμινιδάση, β-γλυκουρονιδάσης, β-γαλακτοσιδάσης, α-μαννοσιδάση, αρυλσοφατάση έχουν απομονωθεί και μελετηθεί ευρέως από κύτταρα ήπατος γάτου. Περιέχουν αρκετά υδρολυτικά ένζυμα και είναι γεγονός ότι σε μία δομή ιστού όπως είναι το ήπαρ μπορούν να βρεθούν διάφορες υποκατηγορίες λυοσωμάτων που διαφέρουν πολύ λίγο μεταξύ τους ως προς το περιεχόμενο των ενζύμων. Σε ένα ηπατικό κύτταρο μπορούν να βρεθούν περίπου 200

λυοσώματα. Τα λυωσώματα μπορούν να βρεθούν σε διαφορετικά στάδια που αντιστοιχούν σε διαφορετικές μορφές με τις οποίες παρουσιάζονται (Εικόνα 3).

Τα πρωταρχικά λυοσώματα ή σώματα αποθήκευσης είναι προϊόντα του συστήματος Colgi. Η σύνθεσή τους περιλαμβάνει τον σχηματισμό των ενζύμων στο ανώμαλο ενδοπλασματικό δίκτυο, το πέρασμα αυτών στο σύστημα Colgi, όπου μπορούν να συνδεθούν με σάκχαρα. Στη συνέχεια ελευθερώνονται σαν σωματίδια πλούσια σε ένζυμα και περιβαλλόμενα από μεμβράνη. Τα λυοσώματα με το περιεχόμενό τους σε ένζυμα υδρόλυσης είναι οργανίδια πέψης και η διαφοροποίησή τους εξηγείται σε σχέση με το ρόλο που παίζουν αυτά όταν γίνεται πρόσληψη ξένων ουσιών από την πλευρά του κυττάρου (Εικόνα 4).

Ένα κύτταρο μπορεί να απορροφήσει στερεό υλικό (φαγοκύττωση) ή υλικό υγρής φύσεως (πινοκύττωση) 27. Υπάρχουν δύο τύποι πινοκύττωσης. Μία μορφή μακροσκοπική που παρατηρείται στο οπτικό μικροσκόπιο, και μια μικροσκοπική που παρατηρείται μόνο στο μικροσκόπιο.

Στο εσωτερικό του κυτταροπλάσματος, τα φαγοσώματα ή τα πινοσώματα μπορούν να συναντήσουν πρωταρχικά λυοσώματα και να ενωθούν με αυτά, διαμέσου της ένωσης των αντίστοιχων μεμβρανών να σχηματίσουν τα δευτεροπαθή λυοσώματα ή ετερολυοσώματα ή ετεροφαγοσώματα. Στη συνέχεια της ένωσης ενός πρωταρχικού λυοσώματος με ένα φαγόσωμα ή ένα πινόσωμα, τα ένζυμα υδρόλυσης μπορούν να απορροφήσουν το περιεχόμενο των τελευταίων. Πράγματι μετά την ένωση του πρωταρχικού λυοσώματος με

το φαγόσωμα ή το πινόσωμα για τον σχηματισμό ενός ετερολυοσώματος εμφανίζονται καινούριες ουσίες και μία αυξημένη δράση των ενζύμων υδρόλυσης.

Πολλές από αυτές τις ουσίες που εισέρχονται στα λυοσώματα πέπτονται και τα προΐόντα τους εκκρίνονται στο κυτταρόπλασμα. Τα λυοσώματα εμπλουτισμένα εκλεκτικά με καθορισμένες ουσίες και αυξημένη ενζυματική δράση αποτελούν στοιχεία ενεργά του κυττάρου και έχουν ζωή σχετικά μεγάλη.

Στο τέλος της ανάπτυξής τους τα δευτεροπαθή λυοσώματα γίνονται υπολειμματικά σωμάτια, δομές που περικλείονται από μια μεμβράνη και περιέχουν χρωστικές ουσίες, μυελινικά σώματα, λιπίδια και υλικά διάφορης προέλευσης που είναι υπολείμματα ουσιών που δεν υπέστησαν ολοκληρωτικά τον μηχανισμό της πέψης τους. Τα υπολειμματικά σώματα μπορούν να απομακρυνθούν από το κύτταρο όπως συμβαίνει στα μακροφάγα και σε πολλά άλλα κύτταρα των σπονδυλωτών ή μπορούν να αποθηκευθούν, αποτελώντας σημάδι χρήσης ή γήρανσης.

Μια άλλη ομάδα δευτεροπαθών λυοσωμάτων είναι εκείνα των αυτοφαγικών κοιλοτήτων ή κυτταρολυοσωμάτων, δομές που περικλείονται από μεμβράνη και περιέχουν μέρος των μιτοχονδρίων και ριβοσωμάτων του κυττάρου. Προέρχονται από τμήματα του ομαλού ενδοπλασματικού δικτύου και περικλείουν ένα μικρό τμήμα του κυτταροπλάσματος. Αυτές οι κοιλότητες στην συνέχεια ενώνονται με τα πρωταρχικά λυοσώματα με τον ίδιο τρόπο όπως τα φαγοσώματα. Ένας άλλος μηχανισμός μπορεί να είναι η κατευθείαν κατάποση

ενός μικρού μέρους του κυτταροπλάσματος από το λυόσωμα. Ο σχηματισμός των αυτοφαγοσωμάτων αποτελεί ένα αξιόπιστο μηχανισμό "εσωτερικού ελεγχου" του κυττάρου γιατί έτσι αποβάλλει αυτό υλικό που έχει υποστεί εξαλλαγή ή γήρανση. Οι αυτοφαγικές κοιλότητες αυξάνουν με την παρατεταμένη δίαιτα, με την γήρανση και μετά από κακώσεις ιστών. Αποτελούν την βάση των μηχανισμών εκείνων δια μέσου των οποίων επιτυγχάνεται η καταστροφή των γηρασμένων οργανιδίων του κυττάρου. Στα ηπατοκύτταρα του γάτου τα μιτοχόνδρια, έχουν χρόνο ημισείας ζωής 10 ημερών και οι αυτοφαγικές κοιλότητες μπορούν να απομακρύνουν τα μιτοχόνδρια που υφίστανται πέψη και αντικαθίστανται από καινούργια. Τα λυοσώματα εξασκούν αρκετές μεταβολικές λειτουργίες στα κανονικά κύτταρα. Τα λυοσώματα είναι η έδρα στην οποία το γλυκογόνο αποθηκεύεται και κάτω από την δράση του ενζύμου α-γλυκοσιδάση που περιέχεται στα λυοσώματα γίνεται η διάσπασή του. Σε ένα τύπο γλυκογένεσης μία ασθένεια της νεογνικής ηλικίας που λείπει το ένζυμο από το γλυκογόνο αποθηκεύεται στο ήπαρ και προκαλεί αύξηση του όγκου του (ηπατομεγαλία).

Τα λυοσώματα συμμετέχουν επίσης στην παραγωγή και στην διάσπαση των ορμονών όπως π.χ. στην διάσπαση της θυρεογλοβουλίνης. Η απομάκρυνση της περίσσειας μιας ορμόνης, ή δομών που περιέχουν ορμόνη, είναι μια λειτουργία που συνδέεται με το φαινόμενο της αυτοφαγοκύττωσης. Στα εκκριτικά κύτταρα της αδενουπόφυσης έχει παρατηρηθεί από την πλευρά των λυοσωμάτων αυτοφαγοκύττωση κόκκων που περιέχουν λακτοτρόπο ορμόνη. Τα λυοσώματα αποτελούν δομές που μοιάζουν σε πολλά σημεία με τους

κόκκους έκκρισης αλλά παρουσιάζουν το χαρακτηριστικό ότι δεν εκκρίνονται από το κύτταρο αλλά παραμένουν στο κυτταρόπλασμα. Είναι πιθανό ότι τα μικροφάγα ελευθερώνουν εκλεκτικά λυοσώματα σε θέσεις όπως η ερυθρά κοιλότητα της σπλήνας.

Η μεμβράνη που περικλείει το λυόσωμα έχει το ρόλο να προστατεύει το κύτταρο από την δράση λύσης των λυοσωμικών ενζύμων, έτσι ώστε τα λυοσώματα να παρουσιάζουν μια συμπεριφορά διαμέσου της οποίας το κύτταρο μπορεί να συγκεντρώσει αρκετά ένζυμα πέψης χωρίς να υφίσταται αυτόπεψη (με εξαίρεση τον τρόπο σχηματισμού των αυτοφαγοσωμάτων). Ο κυτταρικός θάνατος και η αυτόλυση μετά τον θάνατο του κυττάρου είναι συνέπεια της διάσπασης των λυοσωμάτων.

Έχει θεμελιώδη σημασία σε πιο σημείο η μεμβράνη ενός λυοσώματος μένει ακέραιη ή υφίσταται ρήξη. Έχουν ανακαλυφθεί αρκετές ασθένειες που εμπλέκονται τα λυοσώματα. Η μεμβράνη των λυοσωμάτων των λευκοκυττάρων είναι εξαιρετικά ανθεκτική στην ρήξη αυτής στο σύνδρομο του Chediak-Higashi και την χρόνια κοκκιομάτωση της νεογνικής ηλικίας.

Τα μικράβια που εισέρχονται στον οργανισμό δεν υφίστανται την λύση των λυοσωματικών ενζύμων στα ανωτέρω σύνδρομα. Έτσι δεν μπορεί να λειτουργήσει η άμυνα του οργανισμού ενάντια στα μικρόβια και τα άτομα που προσβάλλονται πεθαίνουν από λοιμώξεις.

Επίσης η ουριχαιμία "gotta" αποδείχθηκε ότι είναι μια ασθένεια που συνδέεται με την λειτουργία των λυοσωμάτων. Σε ορισμένα άτομα λόγω της γενετικής προδιάθεσης σχηματίζονται κρύσταλλοι 11 ουρικού οξέως στις

αρθρώσεις και σε άλλα διαστήματα συνδετικού ιστού λόγω της υψηλής στάθμης ουρικού οξέως στα υγρά του οργανισμού. Αυτοί οι κρύσταλλοι ουρικού οξέως περικυκλώνονται από τα ενδοκύτταρα και όταν ενσωματώνονται στα δευτερεύοντα λυοσώματα προκαλούν την λύση των ίδιων των λυοσωμάτων και την απελευθέρωση υδρολυτικών ενζύμων. Τα λευκοκύτταρα καταστρέφονται και τα ένζυμα που απελευθερώνονται στον ιστό προκαλούν την χαρακτηριστική φλεγμονή της αρθρίτιδας από ουριχαιμία.

IV. ΠΥΕΛΙΚΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΕΣ

Οι πυελικές φλεγμονές συμβαίνουν αρκετά συχνά και έχουν μερικές φορές σοβαρές επιπλοκές ώστε να αποτελούν το πιο σπουδαίο πρόβλημα που συναντάται στην πρακτική γυναικολογία **36**. Ένα ευρύ φάσμα πυελικών φλεγμονών αρχόμενο από τη μη επιπλεγμένη γονοκοκκική σαλπιγγωθηκίτιδα, φθάνοντας μέχρι το σηπτικό shock συνέπεια ρήξης πυελικού αποστήματος, έρχονται να ζητήσουν λύση από το γυναικολόγο.

Ακολουθεί μια γενική κατάσταση των πυελικών με την συχνότητα εμφάνισής τους.

(1) Πυελική φλεγμονή

(α) Οξεία σαλπιγγίτις

(1) Γονοκοκκική

(2) Μη γονοκοκκική

(β) IUD συνδιαζόμενη πυελική κυτταρίτιδα

(γ) Σαλπιγγωθηκικό απόστημα

(δ) Πυελικό απόστημα

(2) Φλεγμονή της λοχείας

(α) Καισαρική τομή (συχνά)

(β) Φυσιολογικός τοκετός (μη συχνά)

(3) Μετεγχειρητικά από γυναικολογικό χειρουργείο

(α) Κυτταρίτιδα από παραμητρίτιδα

(β) Κολπικό απόστημα

(γ) Σαλπιγγωθηκικό απόστημα

- (4) Φλεγμονή συνδιαζόμενη με αποβολή
 - (α) Κυτταρίτιδα από απόξεση
 - (β) Ατελής σηπτική έκτρωση
- (5) Δευτεροπαθή από άλλες φλεγμονές
 - (α) Σκωληκοειδίτις
 - (β) Εκκολπωματίτις
 - (γ) Φυματίωση

Ο όρος πυελική φλεγμονή PID είναι ένας γενικός όρος για οξεία, υπόξεια, επαναλαμβανόμενη, ή χρονίζουσα φλεγμονή των σαλπίγγων και των ωοθηκών συχνά με εμπλοκή και των πλησίων ιστών. Πολλές φλεγμονές που βλέπουμε στην κλινική πράξη είναι μικροβιακές, αλλά και οι μύκητες και τα παράσιτα μπορούν να προκαλέσουν PID. Οι τρεις προτεινόμενες οδοί της διασποράς των μικροοργανισμών της πυελικής φλεγμονής είναι: α) η λεμφική οδός, β) η αιματογενής οδός, γ) η κοιλιακή οδός.

Η λεμφική οδός μπορεί να οδηγήσει σε πυελική φλεγμονή χρησιμοποιούμενη σαν κατ' εξοχή οδό διασποράς των μικροβίων μετά από τοκετό, στην περίοδο της λοχείας, μετά από αποβολή, μετά από τοποθέτηση IUD **50**, και να προκαλέσει εξοπεριτοναϊκή κυτταρίτιδα των παραμητρίων. Η οδός ενδομητρίου ενδοσάλπιγγας-περιτοναίου χρησιμοποιείται σαν οδός διασποράς των μικροβίων που μπορεί να οδηγήσει σε πυελική φλεγμονή εκτός περιόδου λοχείας.

Στην περίπτωση αυτή τα παθογόνα μικρόβια φθάνουν στην σάλπιγγα, δη-

μιουργούν πυώδη φλεγμονή και μέσω των κροσσών της σάλπιγγας έχουμε την διασπορά πύου στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Αυτές οι φλεγμονές παρουσιάζονται με ενδομητρίτιδα, φλεγμονή των εξαρτημάτων, και περιτονίτιδα. Σε σπάνιες περιπτώσεις π.χ. στην φυματίωση, η οδός διασποράς που ακολουθείται είναι αιματογενής.

Η έγκαιρη διάγνωση και η κατάλληλη θεραπεία των διαφόρων μορφών PID είναι υποχρεωτική για την πρόληψη βλάβης του αναπαραγωγικού συστήματος της γυναίκας. Συχνές σεξουαλικές επαφές με πολλαπλούς συντρόφους προδιαθέτουν σε επαναλαμβανόμενες φλεγμονές, διαδίδοντας την ασθένεια στο σύστημα αναπαραγωγής της γυναίκας και μπορεί να οδηγήσουν σε στειρώση και αυξημένο κίνδυνο για σαλπιγγική κύηση. Η αρχική γονοκοκκική φλεγμονή (πολύ συχνά σε άτεκνες κοπέλες) μπορεί να είναι σχετικά ασυμπτωματική και η ασθενής να μην ξανάρθει στο γυναικολόγο έως ότου εμφανισθεί εκ νέου η φλεγμονή. Η γονόρροια που εμπλέκει μόνο το κατώτερο γεννητικό σύστημα και την ουρήθρα είναι σχετικά ασυμπτωματική. Σοβαρή συμπτωματική γονόρροια εμπλέκει η σάλπιγγα και το περιτόναιο. Εάν η αρχική φλεγμονή είναι εντοπισμένη στο κατώτερο γεννητικό σύστημα η κατάλληλη θεραπεία μπορεί να λύσει το πρόβλημα. Η παρουσία ενδοσαλπιγγίτιδας ή ωθηκικής φλεγμονής έχουν βαρύτερη πρόγνωση όσον αφορά την μελλοντική γονιμότητα. Αρχικά εθεωρείτο ότι ο γονόκοκκος ήταν ο μόνος μικροοργανισμός υπεύθυνος για οξεία πυελική φλεγμονή εκτός της περιόδου της λοχείας.

Τελευταίες εκτιμήσεις έδειξαν ότι ο *N. Gonorrhoe* 23, 27 απομονώθηκε μόνο στο 40-60% γυναικών με οξεία σαλπιγγίτιδα. Στην Σουηδία *C. trachomatis*

εκτιμάται ότι αποτελεί το 60% των σαλπιγγίτιδων. Παρ' όλα αυτά μελέτες στην U.S.A. με λήψη υγρού από τη σάλπιγγα υποστηρίζουν ότι το *Chlamydia trachomatis* είναι υπεύθυνο μόνο για το 35% μερικών πυελικών φλεγμονών.

Δεν είναι σαφές πόσο συχνά η σαλπιγγίτιδα οφείλεται μόνο σε *Chlamydia* ή σε συνδυασμό με άλλο μικροοργανισμό. Μη γονοκοκκικά παθογόνα μικρόβια που βρίσκονται στη χλωρίδα του κόλπου μπορούν να ενέχονται σε πολλές περιπτώσεις σαλπιγγίτιδας-περιτονίτιδας. Τελευταίες παρατηρήσεις έδειξαν ότι πυελικές φλεγμονές μπορεί να είναι πολυμικροβιακές με μείξη^{12,17} αναεροβίων και αεροβίων βακτηριδίων. Όλα αυτά τα βακτηρίδια είναι μέλη της φυσιολογικής κολπικής και ενδοτραχηλικής χλωρίδας και περιλαμβάνουν *Bacteriodes*, *Escherichia coli*, *aerobic*, *streptococcus* και *reptococcus*. Η μη κατάλληλη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής δηλ. αντιβιοτικών καθώς επίσης και μικρή διάρκεια χορήγησης μπορεί να οδηγήσουν σε μη επιθυμητά αποτελέσματα βραχυπρόθεσμα π.χ. πόνος και μακροπρόθεσμα π.χ. στειρότητα. Το σπουδαίο στοιχείο για την διάγνωση είναι η κλινική ετοιμότητα του γιατρού. Για ασθενείς υψηλού κινδύνου π.χ. μετά από γυναικολογικό χειρουργείο, μετά από τοκετό, μετά από αποβολή, ο πυρετός είναι πρωταρχικό σημάδι. Για γυναίκες χωρίς αυτά τα στοιχεία εάν υποπτευόμαστε γονόρροια Gram υλικό ενδοτραχήλου πυώδες ή υγρό που λαμβάνεται από δουλγασσιοπαρακέντηση μπορεί να είναι χρήσιμο. Μπορεί να σωθεί μερικές φορές η ζωή της άρρωστης, εάν το υπεύθυνο μικρόβιο είναι το *Chlostridium perfringens*. Εκτός από τον προσδιορισμό του γονόκοκκου η λήψη καλλιιεργειών για πυελικές φλεγμονές δεν έχει πρακτική σημασία για την κλινική αντιμετώπιση. Συνήθως αυτές οι φλεγμονές είναι πολυ-

μικροβιακές και διάφορες τεχνικές πρέπει να χρησιμοποιηθούν για ανάλυση μικροβίων. Μέχρι να βγουν τα αποτελέσματα η γυναίκα έχει θεραπευθεί με εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία **13,14,15,16**. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος έχει θέση για διάγνωση ύποπτης πυελικής φλεγμονής και πρέπει να γίνεται όποτε χρειάζεται περιτοναϊκό υλικό για την διάγνωση. Αντένδειξη για δουλγασσειοκέντρηση είναι η ύπαρξη μάζας στο δουλγλάσσιο και η περίπτωση που η μήτρα έχει κλήση, κάμψη προς τα πίσω και είναι ακίνητη με συμφύσεις.

V. ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Με τον όρο γυναικολογικό καρκίνο αναφερόμαστε στις κακοήθεις νεοπλασίες του γυναικείου γεννητικού συστήματος που διακρίνονται σε κακοήγη νεοπλασία του κόλπου, σε κακοήγη νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας, σε κακοήγη νεοπλασία του ενδομητρίου σε κακοήγη νεοπλασία των ωοθηκών, σε κακοήγη νεοπλασία των σαλπίγγων, και σε κακοήγη νεοπλασία του μαστού.

Στην παρούσα διατριβή θα περιγράψουμε δύο μορφές γυναικολογικού καρκίνου, τον καρκίνο των ωοθηκών και τον καρκίνο του ενδομητρίου. (εικ. 5,6,7)

Πριν ασχοληθούμε με τις δύο κατηγορίες γυναικολογικού καρκίνου που αναφέραμε προηγούμενα, θα ήταν χρήσιμο να δώσουμε τον προσδιορισμό της λέξης <<καρκίνος>> ή <<κακοήθεια>>, ή <<νεοπλασία>>.

Η πάθηση που ονομάζεται καρκίνος προσδιορίζεται από τέσσερα χαρακτηριστικά, που περιγράφουν τον τρόπο με τον οποίο δρουν τα κακοήγη κύτταρα, που φυσικά είναι τελείως διαφορετικός από τον τρόπο δράσης των αντιστοίχων φυσιολογικών κυττάρων του οργανισμού.

1. Κλωνοποίηση. Σε πολλές περιπτώσεις, ο καρκίνος γεννάται από ένα αρχικό κύτταρο (stem- cell), το οποίο πολλαπλασιάζεται και σχηματίζει ένα κλώνο από κακοήγη κύτταρα.

2. Αυτονομία. Η ανάπτυξη των κακοηθών κυττάρων δεν ρυθμίζεται από τις κανονικές βιοχημικές και φυσικές επιδράσεις που ασκεί το περιβάλλον.

3. Αναπλασία. Δεν υπάρχει φυσιολογική, και συντονισμένη διαφοροποίηση των κυττάρων.

4. Μετάσταση. Τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσουν ικανότητα για μία συνεχή ανάπτυξη, και διασπορά σε διάφορα μέρη του ανθρώπινου σώματος.

Ιδιότητες που μοιάζουν με τα ανωτέρω χαρακτηριστικά μπορούν να παρουσιάσουν και κανονικά -μη παθολογικά κύτταρα- σε ιδιαίτερες περιπτώσεις, όπως για παράδειγμα στην εμβρυογέννηση και στην επούλωση ενός τραύματος, μόνο που στην περίπτωση των καρκινικών κυττάρων τα χαρακτηριστικά αυτά είναι τα μη αντιστοιχούντα ή βρίσκονται σε υπερβολή.

Ο μηχανισμός δια μέσου του οποίου ένα φυσιολογικό κύτταρο μετατρέπεται σε ένα άλλο κύτταρο που παρουσιάζει τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά ονομάζεται κακοήθεις νεοπλασία.

Ο καρκίνος του ενδομητρίου εμφανίζεται σε γυναίκες που βρίσκονται στην ηλικία των 50-60 χρόνων.

Παρουσίασε μια έξαρση στην δεκαετία του 1970 λόγω της αυξημένης χορήγησης οιστρογόνων ⁵¹ σαν θεραπεία υποκατάστασης σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Στην δεκαετία του 1980 είχαμε μια απότομη πτώση της εμφάνισης του καρκίνου του ενδομητρίου λόγω της χρησιμοποίησης της προγεστερόνης στην θεραπεία υποκατάστασης, σε συνδυασμό βέβαια και με την μείωση της περιεκτικότητας σε οιστρογόνα των χαπιών που χρησιμοποιούντο στην ανωτέρω θεραπεία.

Η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του ενδομητρίου έχει μείνει σταθερή τα τελευταία χρόνια. Η εμφάνιση μητρορραγίας διευκολύνει την διάγνωσή του σε αρχικά στάδια. Ο καρκίνος των ωοθηκών και ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας παρουσιάζουν μεγαλύτερη θνησιμότητα από τον

Τα οιστρογόνα αναφέρονται σαν ο αιτιολογικός παράγοντας εμφάνισης του καρκίνου του ενδομητρίου, γιατί υπάρχει μεγάλη συχνότητα εμφάνισης της ανωτέρω κακοήθειας σε ασθενείς που παρουσιάζουν μεταβολή στον μηχανισμό μεταβολισμού των οιστρογόνων, και σε αυτές που λαμβάνουν εξωγενή οιστρογόνα.

Προσβάλλει συνήθως γυναίκες παχύσαρκες με πολυκυστικές ωοθήκες, με προβλήματα στειρότητας, υπερτασικές και διαβητικές, χωρίς όμως να αποκλείεται η εμφάνιση του αναφερθέντος καρκίνου σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν τα ανωτέρω χαρακτηριστικά. Σε αντίθεση με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας δεν συνδέεται με την σεξουαλική δραστηριότητα.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν εξωγενή χορήγηση οιστρογόνων για το σύνδρομο Turner ή παρουσιάζουν γοναδική αγενεσία, ή σημαντική ενδογενή αύξηση των οιστρογόνων λόγω κακοήθειας των ωοθηκών από κοκκιώδη κύτταρα, μπορεί να είναι επιρρεπείς στην εμφάνιση καρκίνου του ενδομητρίου.

Τελευταία και η ταμοξιφαίνη ⁵⁴ που παρουσιάζει οιστρογονικές ιδιότητες για δράση στο ενδομήτριο έχει συνδεθεί με υπερπλασία του ενδομητρίου και καρκίνου των ωοθηκών.

Δεκάδες μελέτες έχουν δείξει την συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ χορήγησης οιστρογόνων και καρκίνου του ενδομητρίου. Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου εξαρτάται τόσο από την δόση όσο και από την διάρκεια έκθεσης της ασθενούς στην χρήση οιστρογόνων, και μειώνεται με την διακοπή χορήγησης αυτών. Ο κίνδυνος φαίνεται να μηδενίζεται με την χορή-

Φαίνεται ότι υπάρχει κάποιος γενετικός παράγοντας 52 που συντελεί στην ανάπτυξη του καρκίνου του ενδομητρίου. Οι γυναίκες με ιστορικό καρκίνου ωοθηκών, εντέρου, ή καρκίνου του μαστού όπως και αυτές με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του ενδομητρίου είναι εκτεθειμένες σε μεγαλύτερο κίνδυνο.

Μερικά ογκογονίδια όπως Ha-Ka και N-vas-C-mic και Her-21-neu βρέθηκαν ότι εμπλέκονται στον καρκίνο του ενδομητρίου.

Η ταξινόμηση του σταδίου του καρκίνου του ενδομητρίου βασίζεται στην ερευνητική εξέταση της κοιλιάς με λαπαροτομία, σε έκπλυμα της πυελικής κοιλότητας, στην ολική υστερεκτομή, με σαλπινγγοθηκικοεκτομή και σε βιοψία πυελικών και αορτικών λεμφαδένων.

Ο βαθμός επιθετικότητας της καρκινικής μάζας περιγράφεται με την χρησιμοποίηση του όρου grade.

Grade 1, όταν έχουμε λιγότερο από 5% μη φολιδωτό στερεό υλικό καρκινικής μάζας. Grade 2, 6%-50% στερεό υλικό μη φολιδωτό καρκινικής μάζας. Grade 3, πάνω από 50% στερεό υλικό μη φολιδωτής μάζας.

Σημαντική ατυπία του πυρήνα των κυττάρων που δεν συμβαδίζει με τον βαθμό της αρχιτεκτονικής της κυτταρικής μάζας αυξάνει το βαθμό(grade) του καρκίνου κατά ένα πόντο.

Το 75% της διάγνωσης του καρκίνου του ενδομητρίου 53 γίνεται στο στάδιο I, και αυτό εξηγεί την καλή πρόγνωση του καρκίνου αυτού. Το 11% της διάγνωσης γίνεται στο στάδιο II, και το υπόλοιπο 11% και 3% αντίστοιχα

στο στάδιο III και IV.

Ταξινόμηση των καρκίνων του σώματος τη μήτρας σύμφωνα με την FIGO.

Στάδιο I.

Στάδιο Ia. G1,2,3. Όγκος εντοπισμένος στο ενδομήτριο.

Στάδιο Ib. G1,2,3. Διείσδυση σε λιγότερο από το 1/2 του πάχους του μυομητρίου.

Στάδιο Ic. G1,2,3. Διείσδυση σε περισσότερο από το 1/2 του πάχους του μυομητρίου.

Στάδιο II.

Στάδιο IIa. G1,2,3. Εντοπισμός του όγκου μόνο στους ενδοτραχηλικούς αδένες.

Στάδιο IIβ. G1,2,3. Διείσδυση του όγκου στο σώμα του τραχήλου.

Στάδιο III.

Στάδιο IIIa. G1,2,3. Όγκος που διειδύει στον ορώδη χιτώνα της μήτρας και ή στο εξάρτημα ή έχουμε θετική κυτταρολογική εξέταση από το περιτοναϊκό υγρό.

Στάδιο IIIβ. G 1,2,3. Κολπικές μεταστάσεις.

Στάδιο IIIc. G 1,2,3. Μεταστάσεις σε πυελικούς ή παραορτικούς λεμφαδένες.

Στάδιο IV.

Στάδιο IVa. G1,2,3. Ο καρκίνος διεισδύει στην ουροδόχο κύστη ή το βλεννογόνο του εντέρου.

Στάδιο IVβ. G1,2,3. Απομακρυσμένες μεταστάσεις που συμπεριλαμβάνουν μεταστάσεις στην ενδοκοιλιακή χώρα και ή στους πυελικούς λεμφαδένες.

Η ιστολογική ταξινόμηση του καρκίνου του ενδομητρίου είναι η ακόλουθη: α) αδеноκαρκίνωμα , β) αδеноκαρκίνωμα, με φολιδωτή διαφοροποίηση, γ) αδеноφωλιδωτό καρκίνωμα, δ) ορώδες καρκίνωμα, ε) καρκίνωμα καθάρων κυττάρων, στ) μικτοί τύποι καρκινώματος.

Η εμφάνιση ανώμαλης κολπικής αιμόρροιας είναι το πιο σημαντικό και ανησυχητικό σύμπτωμα, ιδίως σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η διάγνωση γίνεται με διαγνωστική κλασματική απόξεση.

Ο κολπικός υπέρηχος ⁵³ μπορεί να βοηθήσει στην μέτρηση του πάχους του ενδομητρίου. Εάν αυτό είναι μεγαλύτερο των 5mm χρειάζεται να γίνεται διαγνωστική κλασματική απόξεση για να θέσουμε οριστικά την διάγνωση του καρκίνου του ενδομητρίου.

Ο προσδιορισμός των υποδοχέων οιστρογόνων και προγεστερόνης και η μέτρηση αυτών αποτελεί σημαντική βοήθεια για το μελλοντικό πλαίσιο της θεραπείας ,καθώς και στην απόφαση χορήγησης μελλοντικά ορμονικής θεραπείας.⁵⁵

Η χειρουργική θεραπεία μαζί με χορήγηση ακτινοβολίας ⁵⁹ είναι οι μόνες μέθοδοι θεραπείας με υψηλό ποσοστό επιτυχίας στην θεραπεία του καρκίνου του ενδομητρίου.

Σε περίπτωση υποτροπής καρκίνου του ενδομητρίου που δεν ανταποκρίθηκε στην χειρουργική θεραπεία ή στην ακτινοβολία, η από του στόματος χορήγηση μεγεστρόλης (Megace) ή παρεντερικά καπροΐκής υδροξυπρογεστερόνης, φαίνεται να έχει σημαντικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της υποτροπιάζουσας νόσου.

Ο μέσος χρόνος ανταπόκρισης είναι οι 20 μήνες, και οι ασθενείς που ανταποκρίνονται στην θεραπεία, έχουν πιθανότητα να ζήσουν τετραπλάσιο χρόνο από εκείνους τους ασθενείς που δεν παρουσίασαν βελτίωση.

Περίπου 30% από τους ασθενείς που ανταποκρίνονται θετικά ζουν για μια πενταετία ακόμη. Ο μικρότερος χρόνος χορήγησης του ανωτέρου φαρμάκου για να έχουμε κάποια μικρά αποτελέσματα είναι οι 3 μήνες. Σημαντικό ρόλο στην ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία αυτή αποτελεί ή ύπαρξη ή όχι υποδοχέων οιστρογόνων και προγεστερόνης.

Ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου βαθμού διαφοροποίησης (grade) III, έχουν μικρό αριθμό οιστρογονικών υποδοχέων και αυτών της προγεστερόνης, και δεν ανταποκρίνονται στην ανωτέρω θεραπεία.

Η ταμοξιφαίνη 57 χρησιμοποιήθηκε σαν ένα άλλο είδος χορήγησης ορμονικού παράγοντα για προχωρημένο στάδιο καρκίνου του ενδομητρίου ή σε περίπτωση υποτροπής του.

Από τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία καρκίνου ενδομητρίου προχωρημένου σταδίου ή υποτροπιάζουσας μορφής, με σημαντική δράση αναφέρουμε την δοξουμπικίνη και την

cis πλατίνη.

Η ανταπόκριση των ασθενών με την χορήγηση της ανωτέρω θεραπείας ανέρχεται σε ποσοστό 30%. Το ποσοστό όμως της πλήρους ανταπόκρισης είναι της τάξεως του 5% - 10%.

Η πρόγνωση εξαρτάται από την ηλικία, από τον βαθμό διαφοροποίησης της καρκινικής μάζας, από το κλινικό στάδιο, και από τον βαθμό διείσδυσης του πάχους του μυομητρίου.⁶⁰

Στάδιο I. πενταετής προοπτική επιβίωσης 85,3% των ασθενών.

Στάδιο II. πενταετής προοπτική επιβίωσης 70,2% των ασθενών.

Στάδιο III. πενταετής προοπτική επιβίωσης 49,2% των ασθενών.

Στάδιο IV. πενταετής προοπτική επιβίωσης 18,7% των ασθενών.

Σαν τελικό συμπέρασμα μπορούμε να πούμε, ότι μόνο η χειρουργική θεραπεία - απλή ολική κοιλιακή υστερεκτομή μετ' εξαρτημάτων - σε ασθενείς που δεν εμφανίζουν παράγοντες κινδύνου, μπορεί να οδηγήσει σε πενταετή επιβίωση το 95% των ασθενών.

Η ύπαρξη παραγόντων κινδύνου (παχυσαρκία, διαβήτης, υπέρταση, άτοκες γυναίκες με ιστορικό στειρότητας, ή γυναίκες με πολλαπλές διαγνωστικές αποξέσεις για ανώμαλη κολπική αιμορραγία), απαιτούν πιο επιθετική αντιμετώπιση με προσθήκη δόσεων ακτινοβολίας και σε μερικές περιπτώσεις και χημειοθεραπείας.

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι η πρώτη αιτία θανάτου στις Ηνωμένες πολιτείες της Αμερικής. Το 15%-20% όλων των καρκίνων του γυναικείου γυναικολογικού συστήματος, αρχίζουν από την ωοθήκη ή την σάλ-

πιγγα, και συνδέονται με μεγαλύτερη θνησιμότητα σχετικά με τους άλλους

καρκίνους του γυναικείου γεννητικού συστήματος.

Το 1 στα 70 νεογεννηθέντα θήλυ θα παρουσιάσει καρκίνο των ωοθηκών κατά την διάρκεια της ζωής της. Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι μια πάθηση της εμμηνοπαυσιακής γυναίκας και του προεμμηνορυσιακού κοριτσιού, παρ' όλα αυτά εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες γυναικών.

Η αιτιολογία του καρκίνου των ωοθηκών είναι άγνωστη.

Οι πολλαπλές ωοθηλακιορρηξίες μπορούν να δώσουν την δυνατότητα σε μεταλλάξεις σωματικού γονιδιακού υλικού καθώς και σε απώλεια τμήματος αυτού, συμβάλλοντας στην έναρξη και στην εξάπλωση του όγκου.

Η θεωρία αυτή υποστηρίζεται από παρατηρήσεις που έχουν γίνει σε γυναίκες με χρόνια ανωοθηλακιορρηξία, πολυτόκες, και θηλάζουσες, και έχουν οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι οι ανωτέρω παράγοντες έχουν προστατευτικό ρόλο στην εμφάνιση του καρκίνου των ωοθηκών.

Η εγκυμοσύνη μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών στο 30%-60%. Η χρησιμοποίηση αντισυλληπτικών χαπιών, επίσης μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου ωοθηκών στο 30% -60%, σε συνάρτηση βέβαια και με τον χρόνο λήψης των ανωτέρω χαπιών.

Ο ρόλος που διαδραματίζει η διαίτα σαν αιτιολογικός παράγοντας εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών δεν έχει ακόμη προσδιορισθεί, αλλά πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν, ότι η αυξημένη κατανάλωση λίπους βρίσκεται σε συνάρτηση με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των

39

ωοθηκών.

Η έκθεση ασθενών στο ταλκ, ιδιαίτερα σε αυτές που το χρησιμοποιούν

στα εξωτερικά τους όργανα , έχει ενοχοποιηθεί σαν παράγοντας κινδύνου εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών.

Οι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και στην πρόοδο καρκίνου των ωοθηκών. Ασθενείς με σύνδρομο Turner (45XO), παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση δυσгерμινώματος και γοναδοβλαστώματος. Η ύπαρξη Υ χρωματοσώματος όπως εμφανίζεται στο σύνδρομο Turner's με μωσαϊσμό (45 XO/46XY) και στο σύνδρομο Klinefelter's (XXY) ,αυξάνει επιπλέον τον κίνδυνο. Άλλες γενετικές διαταραχές συνδέονται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη επιθηλιακών νεοπλασιών των ωοθηκών, συμπεριλαμβανομένης της οικογενειακής εμφάνισης τερατωμάτων, και της εμφάνισης όγκων των σωληναρίων του φύλλου σε ασθενείς με σύνδρομο Peutz- Jegher's .

Η μοριακή βιολογική εξήγηση της σύνδεσης μεταξύ τους των ανωτέρω φαινομένων, παραμένει άγνωστη.

Πολλές περιπτώσεις του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών ⁶¹ παρουσιάζουν κληρονομική διάθεση. Κατά προσέγγιση το 7% μορφών επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών συμβαίνει σε γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό της ανωτέρω νόσου.

Περιγράφονται τρεις κατηγορίες συνδρόμων που κληρονομούνται:1) καρκίνος των ωοθηκών με ειδική ανατομική θέση, 2) οικογενειακές περιπτώσεις γυναικών με καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών, 3) το σύνδρομο οικογε-

γενεϊακού καρκίνου που χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση καρκίνου του εντέρου, και αδενοκαρκινώματος ωοθήκης, μαστού, ή μήτρας ή σε συνδυασμούς των ανωτέρω.

Μοριακές βιολογικές μελέτες έδειξαν ότι το χρωμόσωμα 17 έχει σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία της νόσου. Είναι η έδρα του ενζύμου p53 κατασταλτικού ογκογονιδίου, του HER- 2/ neu γονιδίου, και του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα για τον επιδερμικό παράγοντα αύξησης.

Επιπλέον το μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 17 φαίνεται ότι είναι η έδρα 2 υποτιθέμενων κατασταλτικών ογκογονιδίων, του BRCA-1 γονιδίου και του γονιδίου προ'ιμπίτινης, που και τα δύο μαζί παίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη και στην πρόοδο του κληρονομικού καρκίνου των ωοθηκών.

Ο καρκίνος των ωοθηκών ταξινομείται σε τρεις κατηγορίες:

- A) Επιθηλιακές μορφές: 1. ορώδες 2. βλεννώδες 3. ενδομητριοειδές 4. καθαρών κυττάρων 5. μεταβατικών κυττάρων 6. αδιαφοροποιητών κυττάρων.
- B) Σπερματικών κυττάρων: 1. δυσγερμίνωμα 2. ενδοδερμικός όγκος 3. ανώριμο τεράτωμα 4. εμβρυον'ικό καρκίνωμα 5. χοριοκαρκίνωμα 6. γοναδοβλάστωμα ή μικτών γεννητικών γεννητικών κυττάρων.
- Γ) Σωληναρίων του φύλλου και του στρώματος: 1. Ογκος κοκκιωδών κυττάρων 2. ίνωμα 3. θήκωμα 4. Sertoli- Leydig.
- Δ) Νεοπλασίες μεταστατικές στην ωοθήκη: 1. μαστού 2. στομάχου 3. ενδομητρίου 4. λέμφωμα.

Η διάγνωση του καρκίνου των ωοθηκών γίνεται συνήθως σε προχωρημένο

στάδιο, γιατί η μορφή αυτή του καρκίνου δεν δίνει αρχικά σημαντικά κλινικά συμπτώματα όπως ναυτίας, δυσπεψίας, και αλλαγής των κενώσεων του εντέρου, που είναι και τα πιο συνήθη. Ανώμαλη κολπική αιμόρροια υπάρχει μόνο, όταν συνυπάρχει και καρκίνος του ενδομητρίου, ή σαν συνέπεια μετάστασης στο κατώτερο γεννητικό σύστημα.

Διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, παρατηρούνται στο 15% των ασθενών αναπαραγωγικής ηλικίας με καρκίνο των ωοθηκών. Η διάγνωση των όγκων της ωοθήκης ⁶² μπορεί να γίνει με την γυναικολογική εξέταση και με μη επεμβατικές μεθόδους όπως ο υπερηχογραφικός έλεγχος, ^{70,64} και σε ειδικές περιπτώσεις η CT (αξονική τομογραφία), και η MRI (μαγνητική τομογραφία), όπου θέλουμε να έχουμε περισσότερες πληροφορίες.

Στην φυσιολογική γυναικολογική εξέταση πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη οριμένα χαρακτηριστικά που διαφοροποιούν την καλοήγη ωοθηκική μάζα από την κακοήγη.

A) Καλοήθης

κινητή

κυστική

μονόπλευρη

λεία

B) Κακοήθης

ακίνητη

συμπαγής

αμφοτερόπλευρη

οζώδης

Στον εργαστηριακό έλεγχο υπάρχουν ορισμένοι δείκτες που χρησιμοποιούνται όπως CA-125 ⁶² AFP, B-HCG που είναι ενδεικτικοί της νόσου.

Η σταδιοποίηση του καρκίνου των ωοθηκών σύμφωνα με την FIGO είναι η ακόλουθη.

42

Σταδιο Ι. Περιορισμένη νόσος στις ωοθήκες

Στάδιο Ια. Μία ωοθήκη εμπλεκόμενη.

Στάδιο Ιb. Και οι δύο ωοθήκες

Στάδιο Ιc. Ια ή Ιb και όγκος στην επιφάνεια της ωοθήκης, ραγείσα κάψα της ωοθήκης, κακοήθης ασκίτης ή θετική κυτταρολογική εξέταση περιτοναϊκού υγρού για κακοήγη κύτταρα.

Στάδιο ΙΙ. Επέκταση της νεοπλασίας από την ωοθήκη στη πύελο.

Στάδιο ΙΙα. Επέκταση στην μήτρα ή την σάλπιγγα.

Στάδιο ΙΙb. Επέκταση σε άλλα πυελικά όργανα.

Στάδιο ΙΙc. Ια ή Ιb και όγκος στην επιφάνεια της ωοθήκης, ραγείσα κάψα ωοθήκης, κακοήθης ασκίτης ή θετική κυτταρολογική εξέταση περιτοναϊκού υγρού για κακοήγη κύτταρα.

Στάδιο ΙΙΙ. Επέκταση της νόσου στην κοιλιακή χώρα.

Στάδιο ΙΙΙα. Επιφάνεια του περιτόναιου της κοιλιακής χώρας με μικροσκοπικές μεταστάσεις.

Στάδιο ΙΙΙb. Μεταστάσεις όγκων < 2 cm σε μέγεθος.

Στάδιο ΙΙΙc. Μεταστάσεις όγκων > 2 cm σε μέγεθος ή μεταστάσεις σε λεμφαδένες πυελικούς, παραορτικούς, ή βουβωνικούς.

Στάδιο ΙV. Απομακρυσμένες μεταστάσεις.

Κακοήθεις διεισδύσεις στις πλευρικές κοιλότητες.

Μεταστάσεις στο πνευμονικό παρέγχυμα.

Ηπατικές ή σπληνικές μεταστάσεις του παρεγχύματος των ανωτέρω οργάνων (μη επιφανειακές).

43

Μεταστάσεις σε λεμφαδένες της υπερκλειδίου χώρας ή του δέρματος.

Η χειρουργική αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών⁶⁸ γί-

νεται με ολική κοιλιακή υστερεκτομή μετ' εξαρτημάτων. Γίνεται επίσης αφαίρεση τμήματος επιπλόου για πιθανή ύπαρξη μικροσκοπικών μεταστάσεων, λήψη περιτοναϊκού υγρού αν υπάρχει, ή έκπλυση της περιτοναϊκής κοιλότητας και λήψη του υγρού αυτού και βιοψία πυελικών ή παραορτικών λεμφαδένων. Το ανωτέρω ληφθέν υλικό θα οδηγήσει στην σταδιοποίηση του όγκου των ωοθηκών και στην περαιτέρω θεραπεία.

Στις περιπτώσεις που η νόσος είναι αρκετά προχωρημένη στο χειρουργείο πρέπει να γίνεται όσο το δυνατό μεγαλύτερη αφαίρεση της μάζας του όγκου, ⁶⁵ γιατί αυτό βοηθάει στην μείωση των κύκλων χημιοθεραπείας που χρησιμοποιούνται σε δεύτερο χρόνο, καθώς επίσης και στην καλύτερη ανταπόκριση του όγκου στην χημιοθεραπεία. Η ανωτέρω χειρουργική αντιμετώπιση αναφέρεται σ' ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών επιθηλιακής προέλευσης.

Ο ρόλος της "second look" λαπαροτομίας έχει αναθεωρηθεί τα τελευταία χρόνια. Στο παρελθόν μετά το τέλος του κύκλου της χημιοθεραπείας εγίνετο λαπαροτομία δεύτερης ματιάς, "second look" για έλεγχο της ύπαρξης ή όχι νόσου. Τα τελευταία χρόνια όμως αποδείχθηκε ότι με "second look" αρνητικό δεν σημαίνει ότι δεν μπορούμε να έχουμε υποτροπή της νόσου σε ένα ποσοστό 40-60% των ασθενών μετά από 2 χρόνια.

Σε ασθενείς με όγκο των ωοθηκών προέλευσης ιστολογικής εκ γεννητικών κυττάρων ⁶³ σε αρχικό στάδιο, και σε νεαρής ηλικίας άτομα η χειρουργική αντιμετώπιση που γίνεται είναι η αφαίρεση του εμπλεκόμενου εξαρτήματος με

44

διατήρηση της μήτρας και του εξαρτήματος ,της απέναντι πλευρας.

Το δυσγερμίνωμα τη ωοθήκης έχει την ιδιότητα να δίνει μεταστάσεις σε πυελικούς και παραορτικούς λεμφαδένες με απουσία ύπαρξης άλλων μεταστά-

σεων. Η βιοψία των ανωτέρω λεμφαδένων είναι πολύ σημαντική. Μετά το χειρουργείο ακολουθεί χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη.

Υπάρχουν πολλά χημειοθεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών. Ένα από τα πιο συνήθη είναι η χορήγηση cis πλατίνης σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη κάθε τρεις εβδομάδες, για 6-8 κύκλους.

Πολλά καινούργια χημειοθεραπευτικά φάρμακα, βρίσκονται σήμερα στην πρώτη γραμμή αντιμετώπισης του καρκίνου των ωοθηκών, όπως η ταξόλη VP16, η ιφωσφαμίδη, η πλαξίτερη.

Πρέπει να αναφέρουμε ότι, ο μόνος όγκος που είναι ευαίσθητος στην ακτινοβολία και γι' αυτό προτιμάται η ακτινοθεραπεία σαν συμπληρωματική θεραπεία, είναι το δυσγερμίνωμα. Στις άλλες περιπτώσεις καρκίνου των ωοθηκών τα αποτελέσματα της ακτινοθεραπείας είναι περιορισμένα.

Η πρόγνωση σε πενταετή διάρκεια επιβίωσης του καρκίνου των ωοθηκών είναι η ακόλουθη: α) επιθηλιακής προέλευσης όγκος ωοθηκών: St I 80%, St II 40%- 50%, St III 30%, St IV 10%. β) όγκος ωοθηκών εκ γεννητικών κυττάρων: δυσγερμίνωμα 85%, ανώριμα τεράτωμα 70%- 80%, ενδοδερμικός όγκος 60%-70%.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

A) Ασθενείς. Μελετήσαμε το περιτοναϊκό υγρό που ελήφθει από 5 ασθενείς με πυελική φλεγμονή, (4 ασθενείς είχαν οξεία σαλπιγγίτιδα και 1 ασθενής ραγέν σαλπιγγικοωθηκικό απόστημα). 10 ασθενείς με κακοήγη γυναικολογικό καρκίνο, (7 ασθενείς με πρωτοπαθή καρκίνο ωοθηκών, και 3 με καρκίνο του ενδομητρίου) και 10 γυναίκες με πρόβλημα στειρότητας (6 πρωτοπαθούς και 4 δευτεροπαθούς) που χρησιμοποιήθηκαν σαν δείγματα αναφοράς, καθώς επίσης και το υγρό από 7 καλοήθεις κύστες ωοθηκών (ορώδες κυστοαδένομα)

Το περιτοναϊκό υγρό από τις ασθενείς με οξεία σαλπιγγίτιδα και στειρότητα ελήφθει κατά την διάρκεια διαγνωστικής λαπαροσκόπησης, και από τις ασθενείς με γυναικολογικό καρκίνο και σαλπιγγικοωθηκικό απόστημα κατά διάρκεια διαγνωστικής λαπαροτομίας.

Στο περιτοναϊκό υγρό της ασθενούς με σαλπιγγικοωθηκικό απόστημα απομονώθηκε το μικρόβιο *E-Coli* και *Bacteroides spp.* Σε μία ασθενή με σαλπιγγίτιδα ο αιτιολογικός παράγοντας ήταν το μικρόβιο *E-Coli* και σε μία άλλη το *Chlamydia trachomatis*. Οι καλλιέργειες του περιτοναϊκού υγρού για τις άλλες 2 ασθενείς ήταν αρνητικό.

Από τις 7 ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών 1 ασθενής βρισκόταν στο στάδιο **IIc**, 3 ασθενείς στο στάδιο **IIIa**, 2 ασθενείς στο στάδιο **IIIb**, και 1 ασθενής στο στάδιο **IV**, σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά **FIGO**.

Ιστολογικά 5 ασθενείς είχαν ορώδες κυστοαδενοκαρκίνωμα, 1 ασθενής είχε βλεννώδες καρκίνωμα, και 1 ασθενής παρουσίαζε καρκίνωμα διαυγών κυττάρων. Από τις 3 ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου, 1 βρισκόταν

στο στάδιο Ic, 1 στο στάδιο IIa και 1 στο στάδιο IIIa. Δύο από τις ασθενείς είχαν αδενοκαρκίνωμα, όσο αφορά τον ιστολογικό τύπο του καρκίνωματος, και 1 ασθενής είχε σαν ιστολογικόν τύπο καρκίνωμα εκ διαυγών κυττάρων.

Η ανωτέρω μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ρίου. Υπήρξε επίσης συναίνεση των ανωτέρω ασθενών για την συμμετοχή τους στην παρούσα μελέτη.

B) Μετρήσεις ενζύμων: Το περιτοναϊκό υγρό και το υγρό των ωθηκικών κύστεων φυγοκεντρήθηκε για 20 min, και το επιπλέον τμήμα του υγρού ελεύθερο κυττάρων, τοποθετήθηκε στους -70°C έως ότου γίνουν οι μετρήσεις των ενζύμων.

Η δραστικότητα των ενζύμων β-γλυκουρονιδάσης, β-γαλακτοσιδάσης, και α-μαννοσιδάσης, προσδιορίσθηκαν ως ακολούθως.

Συνοπτικά το υγρό των ωθηκικών κύστεων, καθώς επίσης και το περιτοναϊκό υγρό το ελεύθερο κυττάρων επώασθηκαν με το κατάλληλο υπόστρωμα για 30min στους 37°C , και οι αντιδράσεις διεκόπησαν με 5ml 85mM ρυθμιστικού διαλύματος γλυκίνης-ανθρακικού με pH 10,5.

Η β-γλυκουρονιδάση μετρήθηκε επάζοντας 50 ml περιτοναϊκό υγρό με 150μl υποστρώματος που περιείχε 1mM 4 - methylumbellifery I(MU)-B-D glucuronide σε 100 mM οξικού ρυθμιστικού διαλύματος με pH 4.0.

Ο συντελεστής διαφοροποίησης της μέτρησης ήταν 2.8%. Η δραστικότητα

Η δραστικότητα της β-γαλακτοσιδάσης μετρήθηκε με την επώαση 25 mL δείγματος υγρού, με 75 μl υπόστρωμα, που περιείχε 0,5 mM, 4MU-β-D-

galactoside σε 100mM ρυθμιστικού διαλύματος κιτρικού οξέος-φωσφατάσης

pH 4,35 με 400mM χλωριούχου νατρίου. Ο συντελεστής διαφοροποίησης της μέτρησης ήταν 2,5%.

Η δραστικότητα της α-μαννοσιδάσης προσδιορίσθηκε από την επώαση 20 μl δείγματος περιτοναϊκού υγρού ή υγρού κύστεως, με 200μl 4MU -α-D-man-pyranoside σε 100mM ρυθμιστικού διαλύματος κιτρικού οξέος- φωσφατάσης pH 4. Ο συντελεστής διαφοροποίησης της μέτρησης ήταν 1,8%.

Γ) **Στατιστική ανάλυση:** Οι τιμές των ανωτέρω μετρήσεων συγκρίθηκαν μεταξύ τους χρησιμοποιώντας το t- test δυο σκελών. Οι δραστικότητες των ενζύμων συγκρίθηκαν μεταξύ τους, και σε σχέση με το στάδιο του όγκου χρησιμοποιώντας την συσχέτιση του Pearson. Τα αποτελέσματα εκφράσθηκαν σε μέση τιμή $\pm$ SD. Σημασία για τιμή του $SD \geq 0,05$. Οι δραστικότητες των μετρηθέντων ενζύμων εκφράσθηκαν σε n-moles ανά mL δείγματος υγρού ανά ώρα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

A) Πυελική φλεγμονή: Στο περιτοναϊκό υγρό των ασθενών με πυελική φλεγμονή, η δραστικότητα του ενζύμου β-γλυκουρονιδάσης ήταν 148 ± 82 , της β-γαλακτοσιδάσης ήταν 278 ± 82 , και της α-μαννοσιδάσης 291 ± 140 .

Στο περιτοναϊκό υγρό των γυναικών με προβλήματα στειρότητας, ελεύθερο από πυελική φλεγμονή ή γυναικολογικό καρκίνο, η δραστικότητα των ανωτέρω ενζύμων ήταν 22 ± 9 , 46 ± 10 , και 80 ± 23 , αντίστοιχα.

Η διαφορά στην δραστικότητα των ανωτέρω τριών ενζύμων, μεταξύ ασθενών και δειγμάτων ήταν σημαντική. ($t=4,956$, $p=0,003$; $t=6,796$

48

$p=0,00001$; και $t=4,384$ $p=0,0003$ αντίστοιχα.)

Η μεγαλύτερη δραστικότητα των υπό μελέτην ενζύμων μετρήθηκε

στο περιτοναϊκό υγρό της ασθενούς με το ραγέν σαλπιγγωθηκικό απόστημα, (294, 459 και 520 αντίστοιχα) σε συσχέτισμό με τις δραστηριότητες των ενζύμων που βρέθηκαν στις ασθενείς με την οξεία σλπιγγίτιδα (86 ± 44 , 234 ± 65 , 233 ± 56 αντίστοιχα).

Β) Καλοήθεις νεοπλασματικές κύστες: Στο υγρό που ελήφθη από τις ωθητικές κύστες, η δραστηριότητα της β- γλυκουρονιδάσης ήταν 20 ± 9 , της β- γαλακτοσιδάσης 45 ± 8 , και της α-μαννοσιδάσης ήταν 80 ± 23 .

Οι δραστηριότητες των ανωτέρω ενζύμων δεν διαφέρουν σημαντικά από εκείνες που μετρήθηκαν στο περιτοναϊκό υγρό γυναικών με προβλήματα στειρότητας που χρησιμοποιήθηκαν σαν δείγματα αναφοράς.

Γ) Γυναικολογικός καρκίνος: Η δραστηριότητα της β- γλυκουρονιδάσης, β-γαλακτοσιδάσης, και α-μαννοσιδάσης στο περιτοναϊκό υγρό των ασθενών με καρκίνο του ενδομητρίου και καρκίνο των ωθηκών ήταν 113 ± 35 , 210 ± 82 , και 243 ± 123 αντίστοιχα. Η διαφορά της δραστηριότητας των ανωτέρω ενζύμων που μετρήθηκε στο περιτοναϊκό υγρό των ασθενών που χρησιμοποιήθηκαν σαν δείγμα αναφοράς ήταν σημαντική ($t=8,055$ $p<0,000001$; $t=6,314$ $p=0,000006$ $t=4,123$ $p=0,00006$ αντίστοιχα).

Επίσης υπήρχε μια σημαντική διαφορά στην δραστηριότητα των ενζύμων β-γλυκουρονιδάσης, β-γαλακτοσιδάσης και α-μαννοσιδάσης μεταξύ του περιτοναϊκού υγρού των ασθενών με γυναικολογικό καρκίνο και του υγρού εκείνων με καλοήθεις νεοπλασματικές κύστες. ($t=6,873$ $p=0,00005$; $t=5,272$

49

$p=0,00009$; $t=3,790$ $p=0,002$ αντίστοιχα). Η θέση, ο ιστολογικός τύπος και η ταξινόμηση κατά **FIGO** των γυναικολογικών καρκίνων καθώς επίσης και η δραστηριότητα των ανωτέρω ενζύμων μετρήθηκε στο περιτοναϊκό υγρό

για κάθε περίπτωση ασθενούς αναφέρονται στον πίνακα I.

Υπήρξε μια σημαντικά θετική συσχέτιση μεταξύ σταδίου καρκίνου και της δραστηριότητας της β-γλυκουρονιδάσης ($r=0,845$ $p=0,006$) αλλά απέτυχε να φθάσει το επίπεδο αυτής της θετικής συσχέτισης η δραστικότητα των δύο άλλων ενζύμων β-γαλακτοσιδάσης ($r=0,705$ $p=0,08$), και α-μαννοσιδάσης ($r=0,730$ $p=0,06$).

Επίσης σημαντικά θετική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ δραστηριότητας β-γαλακτοσιδάσης ($r=0,843$ $p=0,002$), β-γλυκουρονιδάσης και α-μαννοσιδάσης ($r=0,887$ $p<0,000001$) και β-γαλακτοσιδάσης ($r=0,986$ $p<0,000001$) στο περιτοναϊκό υγρό των ασθενών με γυναικολογικό καρκίνο.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα ώριμα λυοσωμικά ένζυμα είναι γλυκοπρωτεΐνες ενσωματωμένες στην λιποπρωτεϊνική μεμβράνη των οργανιδίων που λέγονται λυοσώματα. Οι πρόγονοι αυτών των ενζύμων συνθέτονται επάνω στην μεμβράνη των πολυσωμάτων **72** του ανώμαλου ενδοπλασματικού δικτύου.

Ακολουθως, η ταξινόμηση και η τοποθέτηση λυοσωμικών ενζύμων στον τελικό τους προορισμό, κατευθύνεται **71** από μια σειρά πρωτεϊνικά και υδατανθρακικά σήματα αναγνώρισης, που είναι εντοπισμένα στα ένζυμα. Ένα τμήμα, πάνω από το 20% των ώριμων λυοσωμικών ενζύμων εκκρίνεται πρώτα στο εξωκυττάριο υγρό, και στην συνέχεια ενσωματώνεται μετά από

50

την σύνδεση του με υποδοχείς της φωσφορικής-6-μαννόζης που βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων, στο εσωτερικό του κυττάρου και αποθηκεύεται στα λυοσώματα.

Σε προηγούμενες μελέτες έχειδειχθεί ότι η δραστικότητα δια-

φόρων λυοσωμικών ενζύμων είναι αυξημένη στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με μηνιγγίτιδα μικροβιακής αιτιολογίας **75**, όπως επίσης και στο περιτοναϊκό υγρό ασθενών με περιτονίτιδα **76** μικροβιακής αιτιολογίας.

Η αυξημένη δραστικότητα των λυοσωμικών ενζύμων στο εξωκυττάριο υγρό μερικών ασθενών αποδίδεται στην έξοδο αυτών των ενζύμων διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης ή της δυσλειτουργίας του μηχανισμού έκκρισης-ανάκτησης, που διευκολύνεται από το φαινόμενο της φλεγμονής.

Στην πυελική φλεγμονή σε καλοήθεις και κακοήθεις καταστάσεις των ωοθηκών και των σαλπίγγων, καθώς επίσης και σε κακοήθεις καταστάσεις του σώματος της μήτρας, υγρό μπορεί να εγκιστούται ή να αποθηκεύεται στο δουγλάσειο. Ο προορισμός αυτής της μελέτης ήταν να προσδιορίσει την δραστικότητα τριών λυοσωμικών ενζύμων, β-γλυκουρονιδάσης, β-γαλακτοσιδάσης, και α-μαννοσιδάσης, στο υγρό καλοήθων νεοπλασματικών ωοθηκικών κύστεων, στο περιτοναϊκό υγρό ασθενών με πυελική φλεγμονή σε καρκίνο των ωοθηκών, και καρκίνου του ενδομητρίου, καθώς επίσης και σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ούτε πυελική φλεγμονή ούτε γυναικολογικό καρκίνο.

Αυτή είναι η πρώτη διαγνωστική προσέγγιση πυελικών φλεγμονών και γυναικολογικού καρκίνου χρησιμοποιώντας την δραστικότητα λυοσωμικών

51

ενζύμων στο περιτοναϊκό υγρό.

Η αυξημένη δραστικότητα των τριών μετρηθέντων ενζύμων, α-μαννοσιδάσης, β-γλυκοθρονιδάσης, β-γαλακτοσιδάσης στο περιτοναϊκό υγρό ασθενών με πυελική φλεγμονή, είναι σε συμφωνία με προηγούμενες αναφορές που έδειξαν αυξημένη δραστικότητα των λυοσωμικών ενζύμων στο

εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με μηνιγγίτιδα μικροβιακής αιτιολογίας, και στο περιτοναϊκό υγρό ασθενών με περιτονίτιδα μικροβιακής αιτιολογίας.

Παρ' όλα αυτά η δραστικότητα των ενζύμων που μετρήθηκε σε ασθενείς με οξεία σαλπιγγίτιδα ήταν στο κατώτερο σημείο δραστικότητας σε σχέση με την μέτρηση που είχε γίνει στους ασθενείς με περιτονίτιδα μικροβιακής αιτιολογίας. Η μεγαλύτερη δραστικότητα των μελετηθέντων ενζύμων, που βρέθηκε στο περιτοναϊκό υγρό της ασθενούς με ραγέν σαλπιγγοωθηκικό απόστημα, δείχνει ότι η δραστικότητα των ενζύμων σε μερικές περιπτώσεις είναι μεγαλύτερη από αυτήν που βρέθηκε στην οξεία σαλπιγγίτιδα.

Παρ' όλα αυτά ο μικρός αριθμός των ασθενών που μελετήθηκε με πυελική φλεγμονή, δεν επιτρέπει μια καταφατική απάντηση στο ανωτέρω θέμα και χρειάζεται να γίνουν συμπληρωματικές μελέτες.

Η αυξημένη δραστικότητα των λυοσωμικών ενζύμων που μετρήθηκαν στο περιτοναϊκό υγρό ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών και ενδομητρίου,⁷⁷ φαίνεται να έχει την δυναμική κλινικής εφαρμογής του στην διάγνωση των γυναικολογικών καρκίνων.

Η μέτρηση της δραστικότητας των ανωτέρω ενζύμων μπορεί να αποδειχθεί ότι δεν αποτελεί μόνο μια συμπληρωματική κυτταρολογική διαγνω-

52

στική εξέταση του ελεύθερου ή εγκυστομένου υγρού, αλλά η αυξημένη δραστικότητα των ανωτέρω ενζύμων μπορεί να προηγείται της ύπαρξης κακοήθων κυττάρων στο υγρό.

Αυτό υποστηρίζεται από το γεγονός ότι η δραστικότητα των μελετηθέντων λυοσωμικών ενζύμων ήταν αυξημένη στο περιτοναϊκό υγρό ασθενών με γυναικολογικό καρκίνο, και αρνητική κυτταρολογική εξέταση περιτο-

να'ϊκού υγρού.

Η ύπαρξη δραστικότητας των ανωτέρω σε εγκυστωμένο υγρό καλοήθων νεοπλασματικών κύστεων, που δεν διαφέρει σημαντικά από αυτή που βρέθηκε σε φυσιολογικό περινα'ϊκό υγρό, υποδεικνύει ότι η μέτρηση των ανωτέρω ενζύμων σε εγκυστωμένο υγρό καρκίνου των ωοθηκών, μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμο στην πρώ'ιμη διάγνωση μερικών περιπτώσεων.

Ποιό συγκεκριμένα η δραστικότητα της β-γλυκουρονιδάσης και της β-γαλακτοσιδάσης ήταν σχεδόν ίδια τόσο στο φυσιολογικό περιτον'ϊκό υγρό, όσο και στις καλοήθεις κύστεις ωοθηκών, η δραστικότητα δε της α-μαννοσιδάσης ήταν μεγαλύτερη στο φυσιολογικό υγρό, αλλά η διαφορά δεν ήταν τόσο σημαντική.

Η αιτία της αυξημένης δραστικότητας των λυοσωμικών ενζύμων στο περιτονα'ϊκό υγρό ασθενών με γυναικολογικό καρκίνο είναι άγνωστη. Η αυξημένη δραστικότητα αυτών των ενζύμων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό α-με περιτονίτιδα μικροβιακής αιτιολογίας αποδόθηκε σε αυξημένη ενζυμική διαφυγή δια μέσου των κυτταρικών μεμβρανών στο εξωκυττάριο υγρό.

Αυτό μπορεί να οφείλεται σε διαταραχή της τελικής αποθήκευσης ⁷³ των

53

ενζύμων στα λυοσώματα, ή σε διαταραχή του μηχανισμού έκκρισης-ανάκτησης των λυοσωμικών ενζύμων ⁷⁴.

Επιπρόσθετα, η αυξημένη εξωκυττάρια συγκέντρωση, των λυοσωμικών ενζύμων σε ασθενείς με γυναικολογικό καρκίνο μπορεί να οφείλεται σε μια αυξημένη ενζυματική σύνθεση από την πλευρά των κακοήθων κυττάρων, ή από αυξημένο αριθμό νεκρών κυττάρων.

Είναι εύλογο στο να δεχθούμε ότι η παρουσία αυξημένης ενζυματικής

δράσης στο περιτοναϊκό υγρό ασθενών με γυναικολογικό καρκίνο εντοπισμένον στην πρωταρχική του θέση, χωρίς εμπλοκή του περιτοναίου, προκύπτει από μεταφορά διαμέσου λεμφικών διαύλων αυξημένης ποσότητας λυσοσωμικών ενζύμων, απελευθερωμένων στην περιοχή του όγκου από τα κακοήθη κύτταρα.

Επειδή η δραστικότητα των μελετηθέντων ενζύμων επικαλύπτεται σημαντικά σε ασθενείς με πυελική φλεγμονή και γυναικολογικό καρκίνο, για την διαφοροδιάγνωση μεταξύ αυτών των καταστάσεων πρέπει να εφαρμοσθούν κλινικά δεδομένα και συμπληρωματικές εργαστηριακές μέθοδοι.

Το μεγάλο ερώτημα που γεννάται από την παρατηρούμενη αυξημένη δραστικότητα των λυσοσωμικών ενζύμων στο περιτοναϊκό υγρό ασθενών με κακοήθεις όγκους είναι στο πόσο ενωρίς χρονικά σε σχέση με το στάδιο της νόσου, αυξάνει η δραστικότητα αυτών των ενζύμων.

Ένα άλλο ερώτημα που χρειάζεται απάντηση είναι αν η αυξημένη δραστικότητα των λυσοσωμικών ενζύμων στο περιτοναϊκό υγρό είναι μια αμετάβλητη παράμετρος στο γυναικολογικό καρκίνο, τουλάχιστο για τα περιστατι-

54

κά που βρίσκονται στο ίδιο ή προχωρημένο κατά FIGO στάδιο.

Συμπληρωματικές μελέτες για τον προσδιορισμό της δραστικότητας των λυσοσωμικών ενζύμων στο περιτοναϊκό και εγκυστωμένο υγρό, και ειδικότερα σε ασθενείς με γυναικολογικό καρκίνο αρχικού σταδίου, χρειάζεται να γίνουν, για να μας διαφωτίσουν στις ανωτέρω σημαντικές κλινικές μας ερωτήσεις.

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι. Θέση, ιστολογικός τύπος και χειρουργική σταδιοποίηση κατά **FIGO** των γυναικολογικών καρκίνων, δραστηριότητα στο περιναϊκό υγρό της β-γλυκουρονιδάσης, β-γαλακτοσιδάσης, α-μαννοσιδάσης.

ΘΕΣΗ	ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ	ΣΤΑΔΙΟ	β-γλυκ	β-γαλ	α-μαν
ενδομήτριο	αδενοκαρκίνωμα	Ic	67	172	163
ενδομήτριο	αδενοκαρκίνωμα	IIa	105	214	163
ενδομήτριο	καρκίνωμα διαυγών κυττάρων	IIIa*	101	179	218
ωοθήκη	ορώδες κυσταδενοκαρκίνωμα	IIC	74	163	156

ωοθήκη	ορώδες κυσταδενοκαρκίνωμα	IIIa	95	163	156
ωοθήκη	ορώδες κυσταδενοκαρκίνωμα	IIIa	122	214	244
ωοθήκη	ορώδες κυσταδενοκαρκίνωμα	IIIa	126	214	264
ωοθήκη	ορώδες κυσταδενοκαρκίνωμα	IIIb	116	163	156
ωοθήκη	βλεννώδες καρκίνωμα	IIIb	137	194	260
ωοθήκη	καρκίνωμα διαυγών κυττάρων	IV	189	434	572

β-Gluc=β-γλυκουρονιδάση β-Gal=β-γαλακτοσιδάση α-man=α-μαν-
νοσιδάση

*Αρνητικό απο κύτταρα περιτοναϊκό υγρό

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η δραστικότητα των λυοσωμικών ενζύμων είναι αυξημένη στο εξωκυττάριο υγρό ασθενών με μηνιγγίτιδα και περιτονίτιδα μικροβιακής αιτιολογίας.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να ερευνήσουμε αν η δραστικότητα αυτών των ενζύμων ήταν αυξημένη στο περιτοναϊκό υγρό ασθενών με πυελική φλεγμονή και γυναικολογικό καρκίνο.

Η δραστικότητα της β-γλυκουρονιδάσης, β-γαλακτοσιδάσης και α-μαννοσιδάσης μετρήθηκε στο περιτοναϊκό υγρό 5 ασθενών με PID, 10 ασθενών με γυναικολογικό καρκίνο, 10 ασθενών που χρησιμοποιήθηκαν σαν σημείο αναφοράς και το υγρό 7 ασθενών με καλοήθεις κύστεις ωοθηκών.

Η μέση τιμή της $\pm$ SD της δραστικότητας της β-γλυκουρονιδάσης, β-γαλακτοσιδάσης, και της α-μαννοσιδάσης στην PID ήταν 148 ± 82 , 278 ± 112 , και 291 ± 140 nmol 4-methylumbelliferone/ ml / h αντίστοιχα.

Στα δείγματα αναφοράς ήταν 22 ± 9 , 48 ± 10 και 80 ± 23 , αντίστοιχα ($p \leq 0,003 - 0,00001$). Στο γυναικολογικό καρκίνο η δραστικότητα ήταν 113 ± 35 , 210 ± 82 , και 243 ± 123 αντίστοιχα (διαφορά από τα δείγματα αναφοράς $p \leq 0,0006 - 0,000001$). Υπήρξε θετική συσχέτιση μεταξύ της δραστικότητας της β-γλυκουρονιδάσης και του σταδίου του καρκίνου.

Η μέτρηση της δραστικότητας των ενζύμων στο υγρό των ωοθηκικών κύστεων δεν διέφερε σημαντικά σε σχέση με αυτή των δειγμάτων αναφοράς.

Η δραστικότητα των λυοσωμικών ενζύμων είναι αυξημένη στο περιτοναϊκό υγρό ασθενών με (PID), πυελική φλεγμονή και γυναικολογικό καρκίνο. Η απουσία επικάλυψης των μετρηθέντων τιμών δραστικότητας των ανω-

τέρω ενζύμων μεταξύ ασθενών με γυναικολογικό καρκίνο και PID σε σχέση με τα δείγματα αναφοράς δείχνει ότι κάποιες μετρήσεις πρέπει να αρχίζουν να εφαρμόζονται για διαγνωστικούς σκοπούς.

The activity of lysosomal enzymes is increased in extracellular fluids of patients with bacterial meningitis and peritonitis. Our objective was to investigate whether the activity of these enzymes is increased in the peritoneal fluid of pelvic inflammatory disease (PID) and gynecologic cancers.

The activity of β -glucuronidase, β -galactosidase and α -mannosidase was measured in the peritoneal fluid of 5 patients with PID, 10 with gynecologic cancer, 10 control subjects, and the fluid of 7 benign ovarian cysts.

The mean $\pm$ SD β -glucuronidase, β -galactosidase, and α -mannosidase activity in PID was 148 ± 82 , 278 ± 112 , and 291 ± 140 nmol 4-methylumbelliferone/ml/h, respectively; in the controls it was 22 ± 9 , 48 ± 10 and 80 ± 23 , respectively ($p \leq 0.003$ - 0.00001). In the gynecologic cancers the activity was 113 ± 35 , 210 ± 82 , and 243 ± 123 , respectively (difference from controls $p \leq 0.0006$ - 0.000001). There was a positive correlation between β -glucuronidase activity and stage of cancer. The activity of the ovarian cysts fluid did not differ significantly from the controls.

The lysosomal enzyme activity is increased in the peritoneal fluid of PID and gynecologic cancers. The absence of overlapping values between patients and controls indicates that such measurements may be applied for diagnostic purposes.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wintrobe MM: Clinical Hematology Geb. Lea and Febiger Philadelphia 1967.
2. Hirshc J.G. A. Cohn "Degranulation of polymorphonuclear Leucocytes following phagocytosis of Microorganisms" J. Exp. Med. 118 1005 (1960).
3. Spitznagel J.K.F, G.Dalledorf e M. S. Leffel: "Characterization of Azurophil and specific Granules purified from Human Polymorphonuclear Leucocytes" Lab. Invest .30, 774(1974).
4. Ramsey W.S. "Locomotion of Human polymorphonuclear Leucocytes" Exp. Cell.Res. 72 789 (1972).
5. Murphy P. The neutrophil, Plenum Publishing Co New York 1976
6. Williams W, S. E.Beutler, A. J. Erslev e R.W. Rundles, Hematology Mc. Graw hill Look company. New York 1972.
7. Novicoff A. B. "Lysosomes and Related particles" in J.Brachet e A.F. Mirsky (eds) the cell vol2 Academic Press in New York 1961.
8. De Duve C. "Lysosomes a new group of Cytoplasmic particles" in T. Hayashi(ed) subcellular particles.The Ronald Press Germany New York 1958.
9. De Duve C. "Lysosomes and phagosomes" Protoplasma 63, 95 (1967)
10. Weiss L: the cells and tissues of the immune system, Prentic-Hall inc Englewood Cliff N.J. 1972.
11. Weissman G. 1 Rite "Molecular Basis of Cuty inflammations: Intera-

ction of Monosodium Urate Crystals with Lysosomes and lysosomes"
Nature (New Biol) 240, 167 (1972).

12. Chow A.W. et al. The bacteriology of acute pelvic inflammatory disease value of Cul -de -sac cultures and relative importance of gonococci and other aerobic or anaerobic bacteria. Am. J. Obstetric Gynecol 122, 876, 1975.
13. Westrom L. et al. Inferility after acute results of treatment with different antibiotics. Cur. Ther. 1979 26 (Suppl) 752.
14. Coldman P. Drug therapy metronidazole N . Eng. J. Med. 303 : 1912, 1980.
15. Thompson Sell Hager WD Wong HH et al. The microbiology and therapy of pelvic inflammatory disease in hospitalized patients. Am. J. Obstetr. Gynecol. 136:179 1980.
16. Eshenbach DA, Holmer KK. Acute pelvic inflammatory disease: current concepts of pathogenesis, etiology and management. Clin Obstret. Gynecol. 18:55, 1975.
17. Anaerobes in pelvic inflammatory disease implication for the centers for disease control and preventions guidelines for treatment of sexually trasmitted disease Clin Infect. Dis. 1999 Jan 28 Suppl 15-29-56.
18. Straus W. "Occurence of phagosomes and phagolysosomes in different segments of the Nephron in Relation to the Reabsorption Transport, Digestion and extrusion of intravenously injected Horseradish peroxides" J. Cell Bid, 21, 295 (1964).

19. Holter, H. "Pinocytosis" Int Rev. Cytol 84,61 (1960).

20. Bainton D.F. J. L. Vluot, e M. X. Farouhar: The develepoment of Neu-
trophillic Polymorphonuclear Leucocytes in Human Bone Marrow origin
and Content of Azurrophil and specific Granules" J. Exp. 134 907
(1971).
21. Cohn 2. A e J.G. Hirsh "The isolation and properties of the specific Cy-
toplasmic Granules of Rabbit Polymorphonuclear Lencocytes" J.R Exp.
Med. 112,983 (1960).
22. Bainton P.F. and Farguhar M.G. Differences in enzyme content of azu-
rophil and specific granules of polymorphonuclear leukocytes Cytoche-
mistry and electron microscopy of bone marrow cells. J. Cell Biol. 45,54
(1970).
23. Bainton D.F. and Farguhar M.G. The development of neutrophilic poly-
morphonvclear leycocytes in human bone marrow. J.Expe. Med. 134,
907 (1971).
24. Bretz U and Baggiolini M. Association of the alkaline phosphatase of
rabbit polymorphonuclear leycocytes with the membrane of the specific
granules. J. Cell Biol. 59 696 (1973).
25. Cohn Z.A. and Hirsch. J.G. The isolation and properties of the specific cy-
toplasmic granules of rabbit polymorphonuclear leycocytes. I.Exp. Med.
112, 983, 1960.
26. Cordon A.S. Symposium: studies of leucocyte phisiology Ann. N.Y. acad
Sci. 136, 779 (1967).

27. Stochem K and Wohlfarth - Bottermann KE Pinocytosis (endocytosis) in
Handbook of molecular cytology (Lima de Faria A ed) North Holland,

Amsterdam 1969.

28. Cuananan R.G. Jr et al. Laparoscopic findings in patients with pelvic pain. *Am.J. Obstetr Gynecol.* 146, 589, 1983.
29. Hager W.D. et al. Criteria for diagnosis and grading of salpingitis *obstetr Gynecol.* 61, 113, 1983.
30. Homer KK. The chlamydia epidemic. *JAMA* 245, 1718, 1961.
31. Sweet U. Diagnosis and treatment of pelvic inflammatory disease in the emergency room. *Sex Trasm Dis.(Suppil):*134:68.
32. Sweet U. et ai: Use of laparoscopy to determine microbiologic etiology of acute salpigitis. *Am. J. Obstetr* 1979: 134:68.
33. Treharne J.D. et al: Antibodies to chlamydia trachomatis in acute salpingitis. *Br. J. Vener Dis.* 1999, 55:28.
34. Witkin ss et al Cell - Mediates immune response to recombinant 57 KD heat - shock protein of chlamidia trachomatis in woman with salpingitis *J. Infect. Dis.* 1993. 167:1379.
35. Yuan Y. et al. Monoclonal antibodies define genus - specific species - specific and cross - reactive epitopes of the chlamydia 60 - Kilodalton heat shock protein (hsp 60) specific immunodirection and purification of chlamydia hsp 60 infect immunol 1992, 60:2288.
36. Eschnbach DA Buchanan TH. Pollock them et al. Polymicrobial etiology of acute pelvic inflammatory disease. *N. Eng. J. Med.* 293:166, 1975.

63

37. St. John RK Brown S.T. Teller. CW. Pelvic inflammatory disease 1960. *Ann. J. Obstetr. Gynecol.* 138 : 845, 1980.
38. Wertrom L. Incidence, prevalence and trends of acute pelvic inflamma-

tion disease and its consequences in industrialized countries. *Ann. J. Obstetr. Gynecol.* 138:680, 1980.

39. Jacobson I. Westromic, objectivized diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. *Am. J. Obstetr. Gynecol.* 105:1066, 1969.
40. Angerman NS, Evans MI, Moravec WD et al. C-reactive protein in the evaluation of antibiotic therapy for pelvic infection. *J. Reprod Med* 25: 63, 1983.
41. Ries A et al. Pelvic inflammatory disease in a diabetic patient after endometrial biopsy. *Obst. Gynecol. Surv.* 199 May 54(5) 283-4.
42. Nuner T. Roconis J T. *Mycoplasma hominis* and *ureoplasma urealyticum* in different gynecologic diseases. *Invest. Clin.* 1999 May 40(1)9-24.
43. Pettit RK et al. Response of gonococcal clinical isolates to acidic condition. *Am J. Obstetr. Gynecol.* 1996 Feb. 160 (297 1) 265-9.
44. Shafer MA et al. Is the routine pelvic examination needed with the advent of urine-based screening for sexually transmitted diseases. *Arch Ped. Adolesc Med* 1999 Feb. 153 (2), 119-25.
45. Kattakhodjaeva MH et al. The effect of laser radiation on the metabolic processes of cellular membranes in pelvic inflammatory disease. *Alaska med.* 1999 Jan. Mar 41 (1) 13-5.
46. Pelvic actinomycosis: A review and preliminary look prevalence. *Am. J. obstetr. Gynecol* 1999 Feb. 180 (2 pt)265-9.

64

47. Guiot Fetal. A case of *enterobius vermicularis* salpingitis. *J. Gynecol. obstetr (Paris)* 1998 Dec. 27 (6) 822-4 French.
48. Puttemans PJ et al. A decade of salpinoscopy. *Eur. J. Obstetr. Gynecol.*

Reprod. biol. 1998 Dec 81 (2), 197-206.

49. Sarma S. Relationship between use of the intrauterine device and pelvic inflammatory disease. Arch Fam. Med. 1999 May-Jun. 8 (3) 197.
50. Holter A. Pinocytosis internat Rev. Cytol. 8, 481, 1960.
51. ACOG :Estrogen replacement therapy and endometrial cancer. Committee opinion No 126 American College of Obstetricians and Gynecologists August 1993.
52. Borst MR et al. Oncogene alterations in endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1990;38:364.
53. Bourne TH et al: Detection of endometrial cancer by transvaginal ultrasonography with color flow imaging and blood flow analysis Gynecol oncol 1991, 40:253.
54. Seonid MAF Jonson Weed J.C. Gynecologic tumors in tamoxifen-treated women with breast cancer. Obst. Gynecol 1993, 82:165.
55. Thigfen T et al. A randomized trial of medroxyprogesterone acetate (MPA) 200 mg versus 1000mg daily in advanced or recurrent endometrial carcinoma. A gynecologic oncology group study Proc ASCO 1991, 10:185.
56. Petherson F. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer .Int.J. Gynecol. Obstet. 1991; 36 (Suppl) 132.

65

57. Quinn M.A Campbell J. S. Tamoxifen therapy in advanced recurrent endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1989: 321.
58. Rubin GL et al . Estrogen replacement therapy and the risk of endometrial cancer. Remaining controversion. Am. J. Obst. Gynecol.1990;

162:148.

59. Morrow CP. Disaia P.J. Jownsend D. E. The role of postoperative irradiation in the management of stage I adenocarcinoma of the endometrium. *A.m.J.Rontgenol* 1976 127:325.
60. Assessment of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol .Oncol.* 1990: 38:46.
61. Buy. J.N Et al .Epithelial tumors of the ovary. CT findings and correlation. *U.S Radiology* 1990 78:811.
62. Finkler N. J. Benacewaf B. Lavin P T et al: Comparison of serum CA-25 clinical impression and ultrasound in the impression and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses. *Obtetr. Gynecol.* 1988, 72:659.
63. Gerhensen D.M. Update on malignant ovarian germ cell tumors. *Cancer* 1993 , 71(4 Suppl) 1981.
64. Guidorri F, Sonnendecker E. W: Evaluation of preoperative investigation in patients admitted for ovarian primary cytoreductive surgery. *Gynecol. Oncol.* 1991 40:244.
65. Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer.

66

Cancer 1993 .71 (4Suppl) 1534.

66. Hasson H.M. Laparoscopic management of ovarian cysts. *J. Reprod. Med.* 1990. 35 :863.
67. Luxman D. Bergman A. Sagi J. David M.P. The postmenopausal adnexal mass. Correlation between ultrasonic and pathologic findings. *Obst. Gynecol.* 1991 77. 726.

68. Mc Guire W.P . Primary treatment of epithelial ovarian malignancies. Cancer. 1993 71 (4Suppl) 1541.
69. Andolff C. Jorgensen C. Simple andexal cysts diagnosed by ultrasound in postmenopausal women J. C. U. 1988. 16 :201.
70. Transvaginal colour flow imaging. A possible new screening tecnique for ovarian cancer: Br. Med. J. 1989 . 299 :1367.
71. Kornfeld S. Trafficking of lysosomal enzymes in normal and disease states. J. Clin Invest 1986; 77:1-6.
72. Erickson AH, Blobel G. Early events in the biosynthesis of lysosomal hydrolases: their syntesis in bound polysomes and the role of co and post-tranlational processing in determining their subcellular distribu- tion. J. Cell Biol 1982 ; 93:135-43.
73. Proia RL, Neufeld EF. Synthesis of β - hexosaminidase in cell-free tranlation and in intact fibroblasts: an insoluble precursor a chain in a rare from of Tay - Sachs disease. Proc Nati Acad Sci USA 1982 ; 79:6360-4.
74. Vladutiou Gd, Rattazi M. Exretion-reuptake route of β -hesosaminida-

67

- se in normal and I-cell disease cultured fibroblasts. J.Clin.Invest. 1979; 63: 595-601.
75. Beratis NG, Mavrommatis T, Hatiris I, Kavaliotis J, Tsagaropoulou-Sti- ga H Syrogiannopoulos GA. Increased activity of lysosomal acid hydro- lases in the cell-free cerebrospinal fluid of bacterial meningitis. Pediatr Res 1997; 41:235-41.
76. Beratis NG, Georgiou G, Eliopoulou M. Incresead activity of lysosomal

enzymes in the peritoneal fluid of bacterial peritonitis . Pediatrics, in press.

77. FIGO. Annual Report on the results of treatment in gynecologic Cancer: Int.J. Gynecol.Obstet.36 (Suppl):1991.