



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ  
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΧΗΜΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

## ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Ογκολογία:

Από την Ογκογένεση έως τη Θεραπεία



### ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

---

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ Α) ΔΕΙΚΤΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ, Β) ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΙΣΤΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΔΟΣΗΣ-ΟΓΚΟΥ ΚΑΙ Γ) ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΤΟΥ 18F-FDG PET/CT, ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΡΙΖΙΚΗ ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΧΗΜΕΙΟ-ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΑΝΕΓΧΕΙΡΗΤΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ. ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΕΥΣΟΥΝ ΩΣ ΔΥΝΗΤΙΚΟΙ ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ;

---

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΤΟΛΙΑ ΜΑΡΙΑ - ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ  
ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΒΟΥΛΓΑΡΑΚΗ ΔΕΣΠΟΙΝΑ – ΒΙΟΛΟΓΟΣ  
Α.Μ. 1140068

ΗΡΑΚΛΕΙΟ ΚΡΗΤΗΣ, 2024



UNIVERSITY OF CRETE  
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES  
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY



NATIONAL HELLENIC RESEARCH FOUNDATION  
INSTITUTE OF CHEMICAL BIOLOGY

## INTERSTITUTIONAL PROGRAM OF POSTGRADUATE STUDIES IN ONCOLOGY



### MASTER THESIS

---

EVALUATION OF A) BLOOD INFLAMMATORY MARKERS, B) DOSE-VOLUME HISTOGRAM PARAMETERS AND C) METABOLIC PARAMETERS OF 18F-FDG PET/CT, IN PATIENTS UNDERGOING RADICAL MODERN CHEMO-RADIOTHERAPY FOR UNOPERATED CERVICAL CANCER. CAN THEY BE USED AS POTENTIAL PREDICTIVE BIOMARKERS OF TREATMENT RESPONSE?

---

SUPERVISOR: TOLIA MARIA, RADIATION ONCOLOGIST, ASSOCIATE PROFESSOR

VOULGARAKI DESPOINA – BIOLOGIST  
1140068

HERAKLEION CRETE, 2024

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο σπουδών για την απόκτηση Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης που απονέμει το τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης, σε συνεργασία με το Ινστιτούτο Χημικής Βιολογίας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών.

Εγκρίθηκε από την κάτωθι τριμελή εξεταστική επιτροπή:

## **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

### **ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ**

### **ΒΑΘΜΙΔΑ**

Τόλια Μαρία

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινοθεραπείας  
(Επιβλέπουσα)

Σουγκλάκος Ιωάννης

Καθηγητής Παθολογικής Ογκολογίας

Βρεκούσης Θωμάς

Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας

## Ευχαριστίες

Η παρούσα ερευνητική εργασία εκπονήθηκε στο Πανεπιστήμιο Κρήτης, στην Ιατρική σχολή και συγκεκριμένα στο εργαστήριο Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας της καθηγήτριας Μαρίας Τόλια (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου) κατά το χρονικό διάστημα 2023-2024. Είναι το αποτέλεσμα μιας σειράς αλληλεπιδράσεων με διάφορα άτομα, καθένα από τα οποία έπαιξε ένα σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της.

Πρωτίστως, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την κυρία Τόλια (Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινοθεραπείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης και Διευθύντρια του εργαστηρίου Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας) για την δυνατότητα που μου έδωσε να πραγματοποιήσω την μεταπτυχιακή μου εργασία στο εργαστήριο της αλλά και για την συνεχή και πολύτιμη καθοδήγηση της, τις ουσιώδεις συμβουλές, καθώς επίσης και την ενθάρρυνση που μου παρείχε σε όλο αυτό το χρονικό διάστημα όχι μόνο σε εργαστηριακό αλλά και σε προσωπικό επίπεδο. Την ευχαριστώ μάλιστα, για τον πολύτιμο χρόνο που διέθεσε για να μου δώσει σημαντικά στοιχεία πάνω στο θέμα αλλά και για την βοήθεια που ποτέ δε δίστασε να μου προσφέρει.

Παράλληλα θα επιθυμούσα να εκφράσω ένα βαθύ ευχαριστώ και στον κύριο Σουγκλάκο Ιωάννη (Καθηγητής Παθολογικής Ογκολογίας) όπως επίσης και στον κύριο Βρεκούση Θωμά (Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας), οι οποίοι με μεγάλη προθυμία ενέκριναν την πραγματοποίηση της μεταπτυχιακής μου εργασίας ως Μέλη Επιτροπής Αξιολόγησης. Θερμές ευχαριστίες επίσης στην Καθηγήτρια Πυρηνικής Ιατρικής κ. Σοφία Κουκουράκη, Χρυσόστομο Αντωνιάδη, Ειδικευόμενο Ιατρό Εργαστηρίου Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, ΠΑΓΝΗ και Ευτυχία Μόσα, Ακτινοθεραπευτή Ογκολόγο, Επιμ. Β' Ακτινοθεραπείας, Γενικό Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Αθηνών Αγ. Σάββας.

Τέλος, ένα εγκάρδιο ευχαριστώ στους γονείς μου οι οποίοι υπήρξαν πάντα ένα ανεκτίμητο στήριγμα για μένα και στους οποίους οφείλω όλη τη διαδρομή των σπουδών μου μέχρι σήμερα αλλά και σε ένα πολύ αγαπημένο μου πρόσωπο, την Ανδρώνη Δήμητρα, για την αδιάκοπη συμπαράσταση και ενθάρρυνση της στις δύσκολες στιγμές κατά τη διάρκεια αυτής της διπλωματικής εργασίας.

## Πίνακας Περιεχομένων

Ευχαριστίες .....	4
Περίληψη.....	6
Abstract.....	7
Σκοπός.....	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	9
1. Εισαγωγή .....	9
1.1 Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας.....	9
1.1.1 Επίπτωση και Επιδημιολογία .....	9
1.1.2 Διάγνωση και Συμπτωματολογία .....	11
1.1.3 Παθογένεση/Μοριακή Βιολογία.....	12
1.1.4. Σταδιοποίηση και εκτίμηση κινδύνου .....	13
1.1.5 Θεραπευτικές επιλογές.....	14
1.1.6 Παρακολούθηση, μακροπρόθεσμες επιπτώσεις και επιβίωση .....	22
1.2 Δυνητικοί προβλεπτικοί βιοδείκτες ανταπόκρισης στη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο καρκίνο τραχήλου μήτρας.....	23
1.2.1 Δείκτες φλεγμονής αίματος [C-reactive protein (CRP), Φερριτίνη, Αλβουμίνη] ..	23
1.2.2 Δεδομένα του Ιστογράμματος Δόσης Όγκου [Dose Volume Histogram (DVH)].	25
1.2.3 Μεταβολικές παραμέτροι του (18)F-FDG PET/CT (π.χ. SUV max).....	27
2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	29
2.1 Μεθοδολογία.....	29
2.1.1 Σκοπός της μελέτης.....	29
2.1.2 Ερευνητικά ερωτήματα .....	29
2.1.3 Υπό μελέτη πληθυσμός.....	29
2.1.4 Τύπος μελέτης.....	29
2.1.5 Ερευνητική διαδικασία .....	29
2.1.6 Στατιστική μεθοδολογία .....	29
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	31
3.1 Χαρακτηριστικά δείγματος.....	31
3.2 Ερευνητικά ερωτήματα.....	33
3.2.1 Διαφοροποιήθηκε το επίπεδο της Αλβουμίνης, 3 μήνες μετά τη θεραπεία; .....	33
3.2.2 Διαφοροποιήθηκε το επίπεδο της Φερριτίνης, 3 μήνες μετά τη θεραπεία;.....	36
3.2.3 Διαφοροποιήθηκε το επίπεδο της CRP, 3 μήνες μετά τη θεραπεία; .....	39
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	42
6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	46

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ένας καρκίνος που σχηματίζεται στους ιστούς του τραχήλου της μήτρας. Είναι ο τέταρτος συχνότερος καρκίνος σε γυναίκες κάτω των 45 ετών και αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες παγκοσμίως. Προκαλείται κυρίως από μόλυνση με τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) και ταξινομείται σε τέσσερα στάδια διευκολύνοντας την πρόγνωση και την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας.

**Σκοπός:** Στην παρούσα μελέτη, διερευνάται ο τοπικά προχωρημένος καρκίνος του τραχήλου της μήτρας ο οποίος συμπεριλαμβάνει τα στάδια IB2-IVA. Πιο συγκεκριμένα ελέγχεται η συσχέτιση ποσοτικών παραμέτρων ως δυνητικά προβλεπτικών βιοδεικτών ανταπόκρισης σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο τραχήλου μήτρας, οι οποίοι υποβάλλονται σε σύγχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία.

**Υλικό-Μέθοδοι:** Οι παράμετροι οι οποίοι εκτιμήθηκαν είναι: α) δείκτες φλεγμονής αίματος (CRP, Φερριτίνης, Αλβουμίνης), β) τα δεδομένα του ιστογράμματος δόσης όγκου και γ) μεταβολικές παράμετροι του (18)F-FDG PET/CT (π.χ. SUV max). Η καταγραφή αυτών έγινε σε δυο χρονικές στιγμές, α)πριν την έναρξη της ακτινοθεραπείας (baseline) και 3 μήνες μετά το πέρας της ακτινοθεραπείας. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εξωτερική ακτινοθεραπεία πυέλου ή εκτεταμένη, με νεότερες τεχνικές (3DCRT/IMRT/VMAT), στο Εργαστήριο Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου (ΠΑΓΝΗ).Ο σχεδιασμός των πεδίων ακτινοβολήσης πραγματοποιήθηκε με την καθοδήγηση του PET/CT (PET-CT Guided). Η συνολική δόση ακτινοθεραπείας ήταν 45-50.4 Gy/1.8 Gy/συνεδρία. Πραγματοποιήθηκε ακτινοβολήση στην πρωτοπαθή εστία και στους περιοχικούς διηθημένους λεμφαδένες. Επιπρόσθετα, έγινε εβδομαδιαία χορήγηση ακτινοευαισθητοποιού σισπλατίνης (40 mg/m<sup>2</sup> εβδομαδιαίως, για 5 - 6 κύκλους). Οι ασθενείς έλαβαν και ενδοκοιλιακή βραχυθεραπεία, βασισμένη σε MRI κάτω κοιλίας, μετά την ολοκλήρωση της εξωτερικής ακτινοθεραπείας.

**Αποτελέσματα:** Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας δείχνουν ότι μεταξύ των παραμέτρων που εκτιμήθηκαν, η μέση τιμή τόσο της αλβουμίνης όσο και της φερριτίνης πριν την ακτινοθεραπεία δεν βρέθηκαν να διαφέρουν στατιστικώς σημαντικά από την αντίστοιχη 3 μήνες μετά την ακτινοθεραπεία. Αντιθέτως, η μέση τιμή της CRP πριν την ακτινοθεραπεία βρέθηκε, στατιστικώς σημαντικά, υψηλότερη από την αντίστοιχη 3 μήνες μετά την ακτινοθεραπεία. Το μέγεθος επίδρασης βρέθηκε μάλιστα πολύ μεγάλης πρακτικής σημασίας αναδεικνύοντας έτσι την ύψιστη χρησιμότητα της ως προβλεπτικό βιοδείκτη ανταπόκρισης.

**Συμπεράσματα:** Τα παραπάνω δεδομένα αποκαλύπτουν ένα δυνητικά καθοδηγητικό υλικό που θα μπορούσε να λαμβάνεται υπ'όψιν ως προβλεπτικός βιοδείκτης, στους θεραπευτικούς χειρισμούς του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

**Λέξεις – Κλειδιά :** καρκίνος τραχήλου μήτρας, χημειο-ακτινοθεραπεία, προβλεπτικοί βιοδείκτες, δείκτες φλεγμονής, ιστογράμμο δόσης-όγκου, SUVmax

## Abstract

**Introduction:** Cervical cancer is a cancer that infiltrates the cervix tissues. It is the fourth most common cancer in women under the age of 45 years and is one of the leading causes of cancer death in women worldwide. It is mainly caused by infection with the human papilloma virus (HPV) and is classified into four stages facilitating the prognosis and the choice of the appropriate treatment.

**Aim:** In the present study, locally advanced cervical cancer -including stages IB2-IVA- is investigated. More specifically, the correlation of quantitative parameters as potentially predictive biomarkers of response in patients with locally advanced cervical cancer undergoing modern chemo-radiotherapy is tested.

**Materials and Methods:** The parameters evaluated were: a) blood inflammatory markers (CRP, Ferritin, Albumin), b) volume dose histogram data and c) metabolic parameters of (18)F-FDG PET/CT (SUV max). These were measured at two different times, a) before the start of radiotherapy (baseline) and 3 months after the end of radiotherapy. The patients underwent external pelvic radiation therapy or extensive, with newer techniques (3DCRT/IMRT/VMAT), at the Radiation Oncology Department, University General Hospital of Heraklion (PAGNI). The planning of the radiation fields was carried out with the guidance of PET/CT (PET-CT Guided). The total radiotherapy dose was 45-50.4 Gy/1.8 Gy/session. Irradiation was performed on the primary site and the regional infiltrated lymph nodes. In addition, the radiosensitizer cisplatin was administered weekly (40 mg/m<sup>2</sup> weekly, for 5 - 6 cycles). Patients also received intraabdominal brachytherapy, based on lower abdominal MRI, after completion of external beam radiotherapy.

**Results:** The results of the present work show that among the parameters evaluated, the mean value of both albumin and ferritin before radiotherapy were not found to be statistically significantly different from the corresponding 3 months after radiotherapy. On the contrary, the mean value of CRP before radiotherapy was found, statistically significantly, higher than the corresponding value 3 months after radiotherapy. The effect size was indeed found to be of great practical importance thus highlighting its highest utility as a predictive biomarker of response.

**Conclusion:** The above data reveal a potentially guiding material that could be considered as a predictive biomarker in the therapeutic management of cervical cancer.

**Keywords:** cervical cancer, chemo-radiotherapy, inflammatory markers, predictive biomarkers, dose-volume histogram, SUVmax

## Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η συσχέτιση διάφορων ποσοτικών παραμέτρων, ως δυνητικά προβλεπτικών βιοδεικτών ανταπόκρισης σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας οι οποίοι υποβάλλονται σε σύγχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία. Ειδικότερα, ο ερευνητικός στόχος της μελέτης μας είναι να εξετάσουμε μεταβολές σε συγκεκριμένους δείκτες στον ορό των ασθενών αυτών όπως: α) δείκτες φλεγμονής αίματος (CRP, Φερριτίνη, Αλβουμίνη), β) τα δεδομένα του ιστογράμματος δόσης όγκου και γ) μεταβολικές παραμέτρους του (18)F-FDG PET/CT (SUV max). Η καταγραφή των επιπέδων των δεικτών πραγματοποιήθηκε σε δυο χρονικές στιγμές (baseline και 3 μήνες μετά το πέρας της θεραπείας). Έτσι λοιπόν, μέσω της αξιολόγησης των αλλαγών των προαναφερθέντων δεικτών επιχειρήσαμε να αναδειχθούν νέοι προβλεπτικοί βιοδείκτες στους οποίους μπορεί να χρησιμοποιήσουμε, εξασφαλίζοντας σημαντικά οφέλη τόσο στην καλύτερη αξιολόγηση της ανταπόκρισης των ασθενών στην μεταβολικά καθοδηγούμενη χημειο-ακτινοθεραπεία, αλλά και στη δυνατότητα καθοδήγησης της εξατομικευμένης θεραπείας με μεγαλύτερη αξιοπιστία.



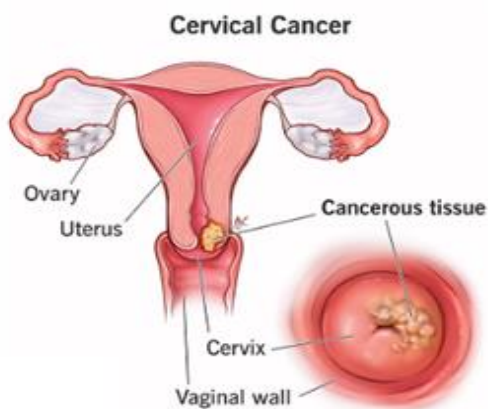
## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. Εισαγωγή

#### 1.1 Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

##### 1.1.1 Επίπτωση και Επιδημιολογία

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί μια νόσο, η οποία χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη κακοηθών κυττάρων στους ιστούς του τραχήλου της μήτρας. Είναι ο τέταρτος συχνότερος καρκίνος και μια από τις κύριες αιτίες θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες παγκοσμίως, με εκτιμώμενα 604.000 νέα κρούσματα και 342.000 θανάτους το 2020 (Singh *et al.*, 2023).



**Σχήμα 1.** Καρκινικοί ιστοί που σχηματίζονται στον τράχηλο της μήτρας (canceroustissue). Διακρίνεται η μήτρα(uterus), ο τράχηλος (cervix), οι ωοθήκες (ovaries) και τοκολπικό τοίχωμα (vaginalwall).

Σχεδόν το 90% των θανάτων από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σημειώθηκαν σε αναπτυσσόμενες περιοχές του κόσμου. Η μεγάλη γεωγραφική διακύμανση/μεταβολή στα ποσοστά καρκίνου του τραχήλου της μήτρας αντανακλά διαφορές στην εφαρμογή του προσυμπτωματικού ελέγχου (ο οποίος επιτρέπει την έγκαιρη ανίχνευση και την αφαίρεση προκαρκινικών βλαβών) και στην επικράτηση της μόλυνσης από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV). Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας εξακολουθεί να αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας ακόμη και στις ανεπτυγμένες χώρες καθώς περισσότερες από 58.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου του τραχήλου της μήτρας διαγιγνώσκονται και περίπου 24.000 ασθενείς πεθαίνουν στην Ευρώπη κάθε χρόνο (International Agency for Research on Cancer, EUCAN). Η πενταετής σχετική επιβίωση για τις Ευρωπαϊκές γυναίκες που διαγνώστηκαν με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας το 2000-2007 ήταν 62%, κυμαινόμενο από 57% στην Ανατολική Ευρώπη έως 67% στη Βόρεια Ευρώπη. Η επιβίωση ήταν ιδιαίτερα χαμηλή (< 55%) στη Βουλγαρία, τη Λετονία και την Πολωνία και υψηλότερη στη Νορβηγία (71%) (Sant *et al.*, 2015). Η επιβίωση μειώθηκε με την αύξηση της ηλικίας κατά τη διάγνωση, από 81% για τις ηλικίες 15-44 ετών σε 34% για τις γυναίκες 75 ετών. Η επιβίωση αυξήθηκε σημαντικά από 61% το 1999-2001 σε 65% το 2005-2007.

Η σταδιοποίηση κατά FIGO είναι ένας από τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες. Η πιο σημαντική αιτία καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι η διαρκής μόλυνση από τον ιό των θηλωμάτων (HPV). Ο HPV ανιχνεύεται στο 99% των όγκων του τραχήλου της μήτρας, ιδιαίτερα οι ογκογόνοι υπότυποι όπως ο HPV 16 και 18. Μέχρι σήμερα, τρία εμβόλια HPV είναι

αδειοδοτημένα και διαθέσιμα: α) Διδύναμο (bivalent HPV virus-like particle vaccine - 2vHPV), β) Τετραδύναμο (quadrivalent HPV virus-like particle vaccine - 4vHPV) και γ) το 9 δύναμο (nine-valent HPV virus-like particle vaccine - 9vHPV). Και τα 3 εμβόλια παρέχουν προστασία έναντι του HPV 16 και 18. Το 4vHPV περιλαμβάνει επίσης τους υπότυπους HPV 6 και 11 οι οποίοι προκαλούν το 90% των κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων. Επιπλέον, το 9vHPV καλύπτει 5 ακόμη ογκογόνους υπότυπους HPV (HPV 31, 33, 45, 52 και 58) επιπλέον των υποτύπων που περιλαμβάνονται ήδη στο 4vHPV, οι οποίοι μάλιστα προκαλούν ένα επιπλέον 15% των καρκίνων που σχετίζονται με τον HPV στις γυναίκες και 4% αυτών των καρκίνων σε άνδρες (Petrosky et al., 2015). Τόσο το 2vHPV εμβόλιο όσο και το 4vHPV έχουν σημαντική διασταυρούμενη προστατευτική (cross-protective) δράση έναντι άλλων ογκογόνων ιών (Paavonen et al., 2009). Και τα τρία εμβόλια είναι αποτελεσματικά έναντι της σχετικής λοίμωξης και δυσπλασίας του τραχήλου, του κόλπου, του αιδοίου και του πρωκτού (Joura et al., 2015). Αναφορές μετά την αδειοδότηση από χώρες με καθιερωμένα προγράμματα εμβολιασμού για τον HPV δείχνουν ότι ο εμβολιασμός HPV έχει ευεργετική επίδραση σε επίπεδο πληθυσμού ήδη 3 χρόνια μετά την εισαγωγή ενός προγράμματος εμβολιασμού κατά του HPV (Markowitz et al., 2016), συμπεριλαμβάνοντας μειώσεις στην επίπτωση υψηλού βαθμού βλαβών του τραχήλου της μήτρας και στη επίπτωση εμφάνισης κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων (Ali et al., 2013). Η προφυλακτική χορήγηση του εμβολίου HPV μπορεί να αποτρέψει αποτελεσματικά τη μόλυνση και τη νόσο/ασθένεια που σχετίζεται με τα εμβόλια για υπότυπους HPV (vaccine HPV types). Η επίδραση του εμβολιασμού εναντίον του καρκίνου παραμένει προς προσδιορισμό, αλλά, αναμένεται να αποτρέψει > 70% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας.

Για πολλά χρόνια, το τεστ Παπανικολάου (Παπ) είναι η τυπική μέθοδος για τον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, μειώνοντας την επίπτωση κατά 60%-90% και το ποσοστό θνησιμότητας κατά 90%. Ωστόσο, οι περιορισμοί αυτής της κυτταρολογικής εξέτασης είναι η ευαισθησία (50%) και το σημαντικό ποσοστό ανεπαρκών δειγμάτων. Πιο πρόσφατα, ένα τεστ HPV εισήχθη ως εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου, καθώς το HPV δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA) υπάρχει σχεδόν σε όλους τους καρκίνους του τραχήλου της μήτρας και έχει δείξει υψηλότερη ευαισθησία για υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας (CIN2+) από αυτή που επιτυγχάνεται κυτταρολογικά σε διάφορες μελέτες. Μια συγκεντρωτική ανάλυση τεσσάρων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών του προσυμπτωματικού ελέγχου του τραχήλου της μήτρας με βάση τον ιο HPV σε σύγκριση με τη συμβατική κυτταρολογική εξέταση έδειξε ότι ο προσυμπτωματικός έλεγχος του τραχήλου της μήτρας με βάση τον HPV παρέχει 60%–70% μεγαλύτερη προστασία έναντι του διηθητικού καρκίνου σε σύγκριση με τον κυτταρολογικό έλεγχο (Ronco et al., 2014). Τα ευρήματα υποστηρίζουν τον προσυμπτωματικό έλεγχο με βάση τον HPV με διαλογή (triage), σε παρατεταμένα διαστήματα, ξεκινώντας από την ηλικία των 30 ετών. Ειδικά σε έναν εμβολιασμένο πληθυσμό όταν οι δυσπλαστικές βλάβες θα είναι λιγότερο συχνές, ο προσυμπτωματικός έλεγχος με τεστ Παπανικολάου θα είναι πιο δύσκολος. Ο κυτταρολογικός έλεγχος του τεστ ΠΑΠ έχει σημαντικούς περιορισμούς. Βασίζεται στην υποκειμενική ερμηνεία των μορφολογικών αλλοιώσεων που υπάρχουν σε δείγματα του τραχήλου της μήτρας που πρέπει να συλλέγονται με τη δέουσα προσοχή στα δειγματοληπτικά κύτταρα της περιοχής μετάπτωσης (transformation zone). Επίσης, η εξαιρετικά επαναλαμβανόμενη φύση της εργασίας του ελέγχου πολλών επιχρισμάτων οδηγεί σε κόπωση, η οποία πάντα προκαλεί λάθη στην ερμηνεία. Ως εκ τούτου, η πρωτογενής πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι πλέον δυνατή μέσω ανοσοποίησης (immunization) με εξαιρετικά αποτελεσματικά εμβόλια HPV [II, A] και η δευτερογενής πρόληψη έχει αποκτήσει ώθηση με την άφιξη του ευαίσθητου

τεστ HPV DNA(sensitive HPV DNA testing) για τη βελτίωση των παραδοσιακών κυτταρολογικών προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου ΠΑΠ [II,A].

### 1.1.2 Διάγνωση και Συμπτωματολογία

Η μη φυσιολογική κυτταρολογική εξέταση του τραχήλου της μήτρας ή ένα θετικό τεστ HPV υψηλού κινδύνου (high-risk HPV test) θα πρέπει να οδηγήσει σε κολποσκόπηση και βιοψία ή σε διαδικασίες εκτομής, όπως ηλεκτροχειρουργική εκτομή και η κωνοειδής εκτομή (conisation). Ο πρώιμος καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι συχνά ασυμπτωματικός, ενώ η τοπικά προχωρημένη νόσος μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως ανώμαλη κολπική αιμόρροια (αυτόματη ή μετά από συνουσία), αιμόρροια, δυσχέρεια στην ούρηση, αυξημένες και ασυνήθιστες εκκρίσεις, πυελικό πόνο και δυσπαρεούνια (Mwaka *et al.*, 2016). Η μακροσκοπική νόσος είναι μεταβλητή. Τα καρκινώματα μπορεί να είναι εξωφυτικά, που αναπτύσσονται έξω από την επιφάνεια ή ενδοφυτικά με στρωματική διήθηση με ελάχιστη επιφανειακή ανάπτυξη. Ορισμένοι πρώιμοι καρκίνοι δεν ανιχνεύονται εύκολα και ακόμη και οι βαθιά διεισδυτικοί όγκοι μπορεί να μην είναι καλά ορατοί, κατά την κλινική εξέταση. Εάν η εξέταση είναι δύσκολη ή υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με την επέκταση στον κόλπο ή τα παραμήτρια, η εξέταση θα πρέπει κατά προτίμηση να γίνεται υπό αναισθησία από μια διεπιστημονική ομάδα που περιλαμβάνει έναν γυναικολόγο ογκολόγο και έναν ακτινοθεραπευτή ογκολόγο. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, αναγνωρίζει τρεις κατηγορίες επιθηλιακών όγκων του τραχήλου της μήτρας, το πλακώδες καρκίνωμα, το οποίο αποτελεί περίπου το 80% όλων των περιπτώσεων, το αδενοκαρκίνωμα, το οποίο έχει πιο δυσμενή πρόγνωση και δεν είναι τόσο συχνό (περίπου το 10-20% των περιπτώσεων) και άλλους πιο σπάνιους τύπους όπως αδενοπλακώδες, νευροενδοκρινείς όγκοι, αδιαφοροποίητο καρκίνωμα, αδενοκυστικό κ.α που εμφανίζονται σε ποσοστό 3-5% στον πληθυσμό (Lax *et al.*, 2011).

Τα πλακώδη καρκινώματα αποτελούνται από κύτταρα που είναι αναγνωρίσιμα πλακώδη αλλά ποικίλλουν είτε ως προς τον τρόπο ανάπτυξης, είτε ως προς την κυτταρολογική μορφολογία. Αρχικά, ταξινομήθηκαν χρησιμοποιώντας το σύστημα βαθμονόμησης του Broders. Στη συνέχεια, ταξινομήθηκαν σε κερατινοποιούμενα, μη κερατινοποιημένα και μικροκυτταρικά πλακώδη καρκινώματα. Στην πιο πρόσφατη ταξινόμηση του WHO, ο όρος μικροκυτταρικό καρκίνωμα προοριζόταν για όγκους νευροενδοκρινικού τύπου. Τα κερατινοποιητικά καρκινώματα πλακωδών κυττάρων χαρακτηρίζονται από την παρουσία περλών κερατίνης (keratin pearls). Οι μιτώσεις δεν είναι συχνές. Τα μη κερατινοποιούμενα καρκινώματα πλακωδών κυττάρων δεν σχηματίζουν πέρλες κερατίνης (keratin pearls) εξ ορισμού, αλλά μπορεί να δείχνουν μεμονωμένη κυτταρική κερατινοποίηση. Οι μετατροπές σε διαυγή κύτταρα (clear-cell) μπορεί να είναι εμφανείς σε ορισμένους όγκους και δεν πρέπει να παρερμηνεύονται ως διαυγές καρκίνωμα (clear-cell carcinoma). Στα αδενοκαρκινώματα, η διάταξη των διηθητικών αδένων (invasive glands) είναι πολύ μεταβλητή και ορισμένοι όγκοι, είναι εν μέρει ή εκτενώς θηλώδεις. Περίπου το 80% των αδενοκαρκινωμάτων του τραχήλου της μήτρας είναι ενδοτραχηλικού τύπου. Σε αντίθεση με το φυσιολογικό ενδοτραχηλικό βλεννογόνο επιθήλιο, τα καρκινικά κύτταρα δεν είναι προφανώς βλεννώδη και παρουσιάζουν μια μάλλον χαρακτηριστική εμφάνιση με ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα. Ο πιο κοινός τύπος είναι ο βλεννώδης τύπος που περιλαμβάνει ενδοτραχηλικό, εντερικό και γαστρικό υπότυπο. Η μεγάλη πλειοψηφία των αδενοκαρκινωμάτων ενδοτραχηλικού τύπου είναι αρχιτεκτονικά καλά διαφοροποιημένα, αλλά είναι κυτταρολογικά βαθμού 2 ή 3. Μόνο ένα υποσύνολο θηλώδους ή αδενικού αδενοκαρκινώματος θεωρείται καλά διαφοροποιημένο για την καλή τους πρόγνωση όταν είναι σε καθαρή μορφή. Οι όγκοι με μια βασική συνιστώσα του αδενοκαρκινώματος,

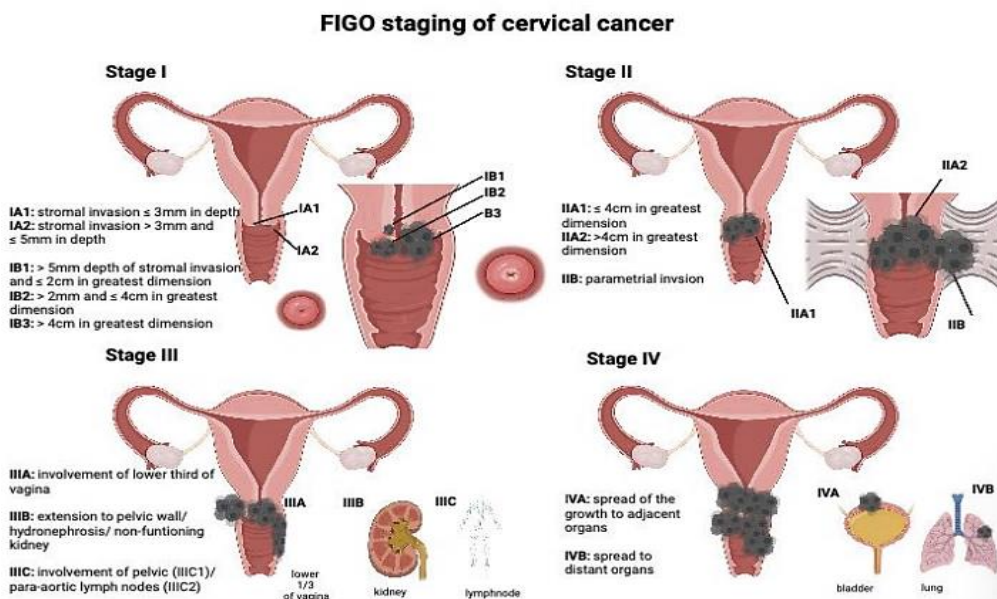
συμπεριφέρονται ως αδενοκαρκινώματα κλασσικού τύπου. Σε αντίθεση τα πλακώδη καρκινώματα του τραχήλου της μήτρας, η διαφορική διάγνωση του πρώιμου διηθητικού αδενοκαρκινώματος από το αδενοκαρκίνωμα *insitu* που παρουσιάζει κάπως περίπλοκη αρχιτεκτονική μπορεί να είναι δύσκολη. Στο βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα κυριαρχούν κύτταρα πλούσια σε βλέννη. Ορισμένα παρουσιάζουν χαρακτηριστικά γαστρικού τύπου και μερικά είναι τύπου ελάχιστης απόκλισης (*minimal deviation type*) (ή κακοήθους αδενώματος). Οι σπάνιοι όγκοι είναι μικτά αδενοπλάκωδη καρκινώματα και περιλαμβάνουν το λεγόμενο καρκίνωμα από υαλώδη κύτταρα (*glassy cell*). Οι άλλοι πιο σπάνιοι τύποι αδενοκαρκινώματος του τραχήλου της μήτρας συμπεριλαμβάνουν το διαυγοκυτταρικό (*clear-cell*) καρκίνωμα και το μεσονεφρικό αδενοκαρκίνωμα. Τέλος, οι νευροενδοκρινείς όγκοι περιλαμβάνουν καρκινοειδή, άτυπα καρκινοειδή και νευροενδοκρινικά καρκινώματα. Η διάγνωση είναι ιστολογική και μπορεί να επιβεβαιωθεί και με νευροενδοκρινικούς δείκτες.

### 1.1.3 Παθογένεση/Μοριακή Βιολογία

Ο HPV έχει αναγνωριστεί ως ο σημαντικότερος αιτιολογικός παράγοντας στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Ωστόσο, για να προκύψει καρκίνος του τραχήλου απαιτούνται δεκαετίες και μεσολαμβάν και άλλοι παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται είτε με κίνδυνο μόλυνσης με τον ιό HPV είτε με κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου όταν η μόλυνση με τον HPV είναι ήδη εγκατεστημένη. Πιο συγκεκριμένα τέτοιοι παράγοντες είναι η πρώιμη έναρξη της σεξουαλικής επαφής ή η μη χρήση προφύλαξης με πολλαπλούς συντρόφους, η μακροχρόνια χρήση ορμονικών αντισυλληπτικών, η κακή υγιεινή, η μόλυνση με σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα κ.α. Παράλληλα, η ανοσοανεπάρκεια ή οι θεραπείες που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, η κακή διατροφή με την μειωμένη άσκηση όπως και η έλλειψη τακτικών γυναικολογικών εξετάσεων και προληπτικών τεστ Παπανικολάου αποτελούν εξίσου απειλή για τις γυναίκες (Kashyap et al., 2019). Ο HPV 16/18 ευθύνεται για τουλάχιστον τα δύο τρίτα των καρκινωμάτων του τραχήλου της μήτρας σε όλες τις ηπείρους. Οι HPV 31, 33, 35, 45, 52 και 58 είναι οι επόμενοι πιο συχνοί τύποι καρκίνου παγκοσμίως. Τα εμβόλια HPV έχουν μεγάλη επίδραση στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και στους καρκίνους που σχετίζονται με τον HPV σε άνδρες και γυναίκες, οδηγώντας έτσι σε ετήσια μείωση κατά 90% του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, 85% του καρκίνου του κόλπου που συσχετίζεται με HPV, 87% του καρκίνου του αιδοίου που συσχετίζεται με HPV (Serano et al., 2015), 92% του καρκίνου του πρωκτού που συσχετίζεται με τον HPV (Alemany et al., 2015) και 85% του καρκίνου του πέους συσχετίζεται με τον HPV (Alemany et al., 2016). Τα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα και οι πρόδρομοί τους, οι ενδοεπιθηλιακές πλακώδεις βλάβες, σχετίζονται με τη μόλυνση από HPV σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις και η παρουσία του HPV 16 DNA σχετίζεται με κακή πρόγνωση. Τα αδενοκαρκινώματα περιλαμβάνουν μια ετερογενή ομάδα όγκων. Το ενδοτραχηλικό αδενοκαρκίνωμα συνήθους τύπου και ο πρόδρομός του, το αδενοκαρκίνωμα *insitu*, έχει αποδειχθεί θετικό για τον HPV σχεδόν στο 90% και στο 100% των περιπτώσεων, αντίστοιχα. Ο HPV 18 είναι πιο κοινός στα αδενοκαρκινώματα και τα αδενοπλάκωδη καρκινώματα παρά στα καρκινώματα των πλακωδών κυττάρων. Σε αντίθεση με το ενδοτραχηλικό αδενοκαρκίνωμα του συνήθους τύπου, οι άλλοι σπανιότεροι τύποι, συμπεριλαμβανομένου του διαυγοκυτταρικού (*clear-cell*) αδενοκαρκινώματος και του μεσονεφρικού αδενοκαρκινώματος φαίνεται να μην σχετίζονται με τον HPV.

### 1.1.4. Σταδιοποίηση και εκτίμηση κινδύνου

Οι όγκοι του τραχήλου της μήτρας σταδιοποιούνται χρησιμοποιώντας τη σταδιοποίηση κατά FIGO (Παγκόσμια Ομοσπονδία Μαιευτικής και Γυναικολογίας) και TNM (T-όγκος, N-λεμφαδένες, M-μεταστάσεις) ταξινομήσεις σταδιοποίησης (8η έκδοση). Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο μόνος γυναικολογικός καρκίνος που σταδιοποιείται κλινικά με βάση το μέγεθος του όγκου, την κολπική ή παραμήτρια συμμετοχή, τη διήθηση της ουροδόχου κύστης/ορθού και τις απομακρυσμένες μεταστάσεις. Πιο αναλυτικά, στο στάδιο I ο καρκίνος εντοπίζεται μόνο στον τράχηλο και ανάλογα αν πρόκειται για μικρής ή μεγάλης έκτασης εντάσσεται στο στάδιο IA ή IB αντίστοιχα. Στο στάδιο II, ο καρκίνος πλέον έχει εξαπλωθεί και έξω από το τράχηλο αλλά δεν έχει οδηγηθεί στο τοίχωμα της πυέλου, ενώ με βάση τη διήθηση ή όχι των παραμητρίων κατατάσσεται στο στάδιο IIB ή IIA αντίστοιχα. Στη συνέχεια, προχωρώντας στο στάδιο III, ο καρκίνος έχει διηθήσει το κατώτερο τριτημόριο του κόλπου (στάδιο IIIA) ή μάλιστα επεκτείνεται στο πυελικό τοίχωμα ή προκαλεί υδρονέφρωση ή επηρεάζει τη λειτουργικότητα του νεφρού (στάδιο IIIB). Τέλος στο στάδιο IV, ο καρκίνος έχει επεκταθεί και σε άλλα μέρη του σώματος δημιουργώντας μετάσταση. Στο στάδιο IVA, το άτομο έχει προσβληθεί στη κύστη ή/και στο τοίχωμα του ορθού, ενώ στο στάδιο IVB έχει επεκταθεί και σε πιο απομακρυσμένα όργανα όπως πνεύμονες, ήπαρ ή οστά. Ο τοπικά προχωρημένος καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, ο οποίος και μελετάται στην παρούσα εργασία συμπεριλαμβάνει τα στάδια IIB-IVA όπου η νόσος εκτείνεται πέρα των ορίων της μήτρας, έξω από τον τράχηλο, στους περιβάλλοντες ιστούς.



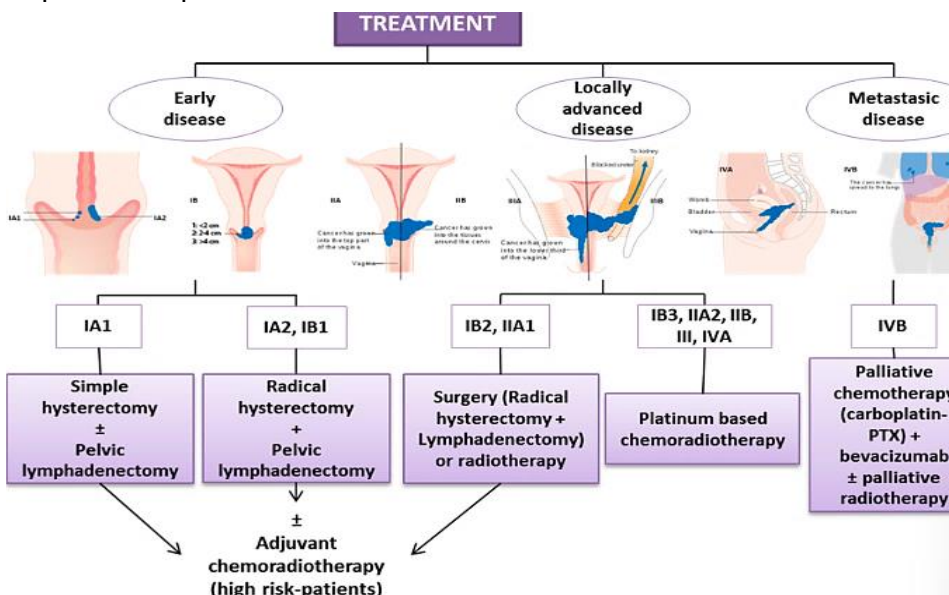
**Σχήμα 2.** FIGO σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (Schubert *et al.*, 2023)

Απαιτεί εξέταση υπό αναισθησία, ακτινολογική απεικόνιση όπως ακτινογραφία θώρακος και ενδοφλέβια πυελογραφία. Αυτά έχουν αντικατασταθεί ευρέως από πιο σύγχρονα διαγνωστικά εργαλεία. Άλλες απεικονιστικές μελέτες χρησιμοποιούνται για να προσδιοριστεί με μεγαλύτερη ακρίβεια η έκταση της νόσου και να επιτραπεί η προσαρμογή της θεραπείας, αλλά δεν επηρεάζουν το κλινικό στάδιο. Η αξονική τομογραφία (CT) μπορεί να ανιχνεύσει παθολογικούς λεμφαδένες, ενώ η μαγνητική τομογραφία (MRI) μπορεί να καθορίσει το μέγεθος του όγκου, τον βαθμό διήθησης του στρώματος, την παραμήτρια διήθηση, την κολπική επέκταση και την

επέκταση στο τραχηλικό σώμα με υψηλή ακρίβεια (Wagenaar et al., 2011). Πιο πρόσφατα, η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) έχει τη δυνατότητα να προσδιορίζει με ακρίβεια την έκταση της νόσου, ιδιαίτερα σε λεμφαδένες που δεν είναι μακροσκοπικά διογκωμένοι και σε απομακρυσμένες περιοχές, με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Σε πρώιμο στάδιο της νόσου, το PET/CT έχει ευαισθησία 53%–73% και ειδικότητα 90%–97% για την ανίχνευση της συμμετοχής των λεμφαδένων, ενώ σε πιο προχωρημένα στάδια η ευαισθησία για την ανίχνευση της συμμετοχής των παρααορτικών λεμφαδένων αυξάνεται στο 75% με ειδικότητα 95% (Patel et al., 2001). Η ανάγκη για προθεραπευτική χειρουργική αξιολόγηση των παρααορτικών λεμφαδένων στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (LACC) είναι ακόμα θέμα συζήτησης (Brockbank et al., 2011) Η εκτίμηση κινδύνου όγκου περιλαμβάνει το μέγεθος του όγκου, το στάδιο, το βάθος της διήθησης του όγκου, την κατάσταση των λεμφαδένων, την διήθηση του λεμφαγγειακού χώρου (LVSI) και τον ιστολογικό υπότυπο. Η κατάσταση των λεμφαδένων και ο αριθμός των λεμφαδένων που διηθούνται, είναι οι πιο σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες. Στα στάδια IB-IIA, τα ποσοστά 5ετούς επιβίωσης χωρίς λεμφαδενική μεταστάση και με μετάσταση λεμφαδένων είναι 88%-95% και 51%-78%, αντίστοιχα (Kim et al., 2000). Δεν είναι ξεκάθαρο το εάν ο ιστολογικός τύπος είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την επιβίωση. Παρόλο που ορισμένες μελέτες δεν έχουν δείξει διαφορές στην επιβίωση μεταξύ του αδενοκαρκινώματος και του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος, η πλειονότητα έχει δείξει ότι το αδενοκαρκίνωμα έχει χειρότερη πρόγνωση με 10%-20% διαφορές στα ποσοστά 5ετούς συνολικής επιβίωσης (OS). Το μικροκυτταρικό νευροενδοκρινικό καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας είναι μια σπάνια ασθένεια, που αντιπροσωπεύει μόνο έως και το 2% όλων των διηθητικών καρκίνων του τραχήλου της μήτρας, αλλά έχει ιδιαίτερη τάση να εξαπλώνεται εξ αποστάσεως, κάτι παρόμοιο με το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα. Ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν συστηματικά συμπτώματα, όπως απώλεια βάρους. Επιπλέον, οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν ένα παρανεοπλασματικό σύνδρομο όπως το σύνδρομο της απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH), το σύνδρομο Cushing, την υπερασβεστιαμία ή μια νευρολογική διαταραχή. Τα πιο συχνά εμπλεκόμενα όργανα συμπεριλαμβάνουν το ήπαρ, τα επινεφρίδια, τα οστά, τον μυελό των οστών και τον εγκέφαλο.

### 1.1.5 Θεραπευτικές επιλογές

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας εξαρτάται από την έκταση της νόσου, όπως αυτή προκύπτει από την σταδιοποίηση του καρκίνου. Με βάση τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Κλινικής Πρακτικής της ESMO (Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ιατρικής Ογκολογίας) οι θεραπευτικές μέθοδοι περιλαμβάνουν το χειρουργείο, την χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία.



**Σχήμα 3.** Θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ανά στάδιο (Ayen et al., 2020)



## **Αντιμετώπιση τοπικής/τοπικο-περιοχικής νόσου Πρωταρχική θεραπεία**

### Χειρουργική επέμβαση

Η χειρουργική θεραπεία στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας προσαρμόζεται στο στάδιο της νόσου, σύμφωνα με την ταξινόμηση FIGO και TNM. Ο μικροδιηθητικός καρκίνος του τραχήλου της μήτρας (στάδιο IA1) χωρίς έμβολα σε λεμφαγγεία (LVSI) μπορεί να αντιμετωπιστεί με κωνοειδή εκτομή του τραχήλου ή απλή τραχηλεκτομή για τη διατήρηση της γονιμότητας [I, B] (Dittrich et al., 2014). Απλή υστερεκτομή μπορεί να πραγματοποιηθεί, εάν η ασθενής δεν επιθυμεί να διατηρήσει τη γονιμότητα. Στο στάδιο IA1 με LVSI, θα πρέπει να συζητηθεί η χειρουργική εκτίμηση των πνευλικών λεμφαδένων, συμπεριλαμβανομένου του φρουρού λεμφαδένα (SLN).

Σε ασθενείς με στάδιο FIGO IA2, IB και IIA, η ριζική υστερεκτομή με αμφοτερόπλευρη λεμφαδενεκτομή (με ή χωρίς SLN) είναι καθιερωμένη θεραπεία, εάν ο ασθενής δεν επιθυμεί τη διατήρηση της γονιμότητας [I, B]. Αυτό μπορεί να γίνει είτε με λαπαροτομία, είτε με λαπαροσκόπηση (η οποία μπορεί να υποβοηθηθεί ρομποτικά). Η ελάχιστη επεμβατική προσέγγιση, αποκτά διαρκώς έδαφος και είναι τυπική στα περισσότερα κέντρα, καθώς φαίνεται να προσφέρει παρόμοια ογκολογική ασφάλεια, με μικρότερη μετεγχειρητική νοσηρότητα (Geetha et al., 2012).

### Λεμφαδένας φρουρός στον καρκίνο του τραχήλου μήτρας

Η μελέτη SLN (SLND) είναι τυπική στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού καθώς και του καρκίνου του αιδοίου και αυξανόμενα στοιχεία υποδηλώνουν επίσης σημαντικό ρόλο για το SLND στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Ενώ τα στοιχεία εξακολουθούν να εξελίσσονται και οι κατευθυντήριες συστάσεις δεν έχουν ακόμη καθοριστεί με σαφήνεια, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς σταδίου I FIGO με όγκους 4 cm. Ορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι το ποσοστό ανίχνευσης είναι υψηλότερο εάν ο όγκος είναι < 2 cm. Η χρωστική εγχύεται απευθείας στον τράχηλο και χρησιμοποιείται μπλε βαφή, ραδιοκολλοειδές τεχνητό ή πράσινη φθορίζουσα ινδοκυανίνη (technetium radiocolloid or fluorescent indocyanine green). Το SLND θα πρέπει να γίνεται μόνο σε κέντρα με αρκετή εμπειρία και εκπαίδευση. Οι λεμφαδένες φρουροί πρέπει να εξετάζονται αμφοτερόπλευρα [II, B] (Diab et al., 2017).

### Χειρουργική θεραπεία της μήτρας

Δεδομένου ότι η ακτινοθεραπεία (RT) και η χειρουργική επέμβαση είναι εξίσου αποτελεσματικές στα αρχικά στάδια, η χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να εξετάζεται μόνο σε ασθενείς με στάδια (μέχρι FIGO IIA) χωρίς παράγοντες κινδύνου, που απαιτούν επικουρική θεραπεία [I, A]. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η επί του παρόντος η ριζική υστερεκτομή με εκτενή εξαίρεση των παραμητρίων, πιθανότατα συνιστά υπερθεραπεία σε πολλούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε αυτούς με μικρούς και τοπικά περιορισμένους όγκους. Μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, όπως η μελέτη SHAPE, μελετούν ασθενείς για να συγκρίνουν την απλή υστερεκτομή με τη ριζική υστερεκτομή σε αυτή την ομάδα ασθενών (Canadian Cancer Trials Group).

### Νεοεπικουρική χημειοθεραπεία σε χειρουργική επέμβαση

Το σκεπτικό για τη χρήση της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας (NACT) περιλαμβάνει: (i) μείωση του μεγέθους του πρωτοπαθούς όγκου, επιτρέποντας τη λειτουργικότητα (ii) εκκρίωση της μικρομεταστατικής νόσου και (iii) πιθανή αύξηση στην αγγείωση του όγκου και μείωση του αριθμού των υποξικών κυττάρων (Benedetti-Panici et al., 1998). Σε μια μετα-ανάλυση, η

NACT ακολουθούμενη από ριζική χειρουργική επέμβαση έδειξε μια εξαιρετικά σημαντική μείωση κατά 35% στον κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με την RT μόνο [αναλογία κινδύνου (HR)= 0,65; P= 0,0004], με απόλυτη βελτίωση 14% στην επιβίωση στα 5 χρόνια, αυξανόμενη από 50% σε 64% (Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration, 2003). Η ανάλυση περιελάμβανε δεδομένα από 872 ασθενείς με τοπικο-περιοχική προχωρημένη νόσο (LACC) που συμμετείχαν σε πέντε διαφορετικές δοκιμές. Η μεγαλύτερη δοκιμή που συμπεριλήφθηκε σε μια δεύτερη μετα-ανάλυση, συμπεριέλαβε 441 ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σταδίου FIGO IB2-III και συνέκρινε την NACT με βάση την πλατίνα(platinum-based), ακολουθούμενη από ριζική χειρουργική επέμβαση, με σύμμορφη RT. Η κύρια κριτική αυτής της μελέτης σχετίζεται με την μικρότερη (suboptimal) χορήγηση της RT. Σχεδόν το 27% των ασθενών δεν έλαβαν πυελική RT. Το 11% των ασθενών έλαβε λιγότερο από 60 Gy συνολική δόση ακτινοβολίας εξωτερικής πύελου στο σημείο A και η ενδιάμεση συνολική δόση που χορηγήθηκε ήταν 70 Gy, ενώ η βέλτιστη θεραπεία θεωρείται ότι είναι 80-90 Gy στο σημείο A. Επιπλέον, σε όλες αυτές τις μελέτες, η ομάδα ελέγχου, η RT μόνη της χωρίς ταυτόχρονη χημειοθεραπεία, δεν αντιπροσωπεύει το τρέχον standard of care για το LACC. Επιπλέον, η συνολική δόση RT και ο ενδιάμεσος χρόνος χορήγησης RT ήταν μερικές φορές υποδεέστεροι (suboptimal). Επιπλέον, ακολούθησε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που συγκρίνει τη NACT μόνο με χειρουργική επέμβαση έναντι χειρουργικής επέμβασης η οποία επιβεβαίωσε ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τη NACT είχαν υψηλότερο τοπικό έλεγχο [αναλογία πιθανοτήτων (OR)=0,67;95% confidence interval(CI):0,45–0,99; P=0,04] (Rydzewska et al., 2012). Η ανάλυση της παθολογοανατομικής ανταπόκρισης, έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση στα παθολογοανατομικά ευρήματα με NACT (OR = 0,54, P < 0,0001 για την κατάσταση των λεμφαδένων, OR=0,58, P= 0,002 για διήθηση των παραμητρίων). Ωστόσο, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών δεν θα υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση λόγω της τοξικότητας της θεραπείας ή της ανεπαρκούς ανταπόκρισης. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η NACT μπορεί να προσφέρει πλεονέκτημα έναντι της χειρουργικής επέμβασης μόνο σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (οριακό LACC, παρουσία θετικών λεμφαδένων, διήθηση παραμητρίων στη μαγνητική τομογραφία), μειώνοντας την ανάγκη για επικουρική RT [I, C].

#### Χημειοακτινοθεραπεία σε τοπικά προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας

Η CRT ήταν το standard of care σε ασθενείς με ογκώδη (bulky) νόσο IB2–IVA για σχεδόν δύο δεκαετίες. Η σχεδόν ταυτόχρονη δημοσίευση πέντε τυχαιοποιημένων δοκιμών, τρεις σε LACC (Whitney et al., 1999), (Rose et al., 1999), (Keys et al., 1999) που καταδεικνύουν συλλογικά μια βελτίωση τόσο στην επιβίωση χωρίς νόσο (DFS) όσο και στο OS με ταυτόχρονη χημειοθεραπεία και RT έναντι της τυπικής RT/hydroxyurea(που εγκρίθηκε από το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου) άλλαξε την κλινική πρακτική παγκοσμίως [I, A] (Morris et al., 1999), (Peters et al., 2000). Ωστόσο, εκφράστηκαν ανησυχίες σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής των αποτελεσμάτων εν όψει της επιλογής ασθενών, του παρατεταμένου συνολικού χρόνου θεραπείας, της έλλειψης μιας ομάδας ελέγχου που θα λάβει μόνο ακτινοθεραπεία (RT-only control arm) και της κακής έκβασης στην ομάδα ελέγχου. Πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση δεδομένων μεμονωμένων ασθενών για την ανάλυση αυτών των ζητημάτων (Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration, 2008). Οι συγγραφείς εντόπισαν 18 τυχαιοποιημένες μελέτες, με μια ομάδα ελέγχου που έλαβε μόνο ακτινοθεραπεία, από 11 χώρες με την επακόλουθη ανάλυση να περιορίζεται σε 13 δοκιμές. Η ανάλυση επιβεβαίωσε το όφελος της CRT αλλά με μικρότερο αποτέλεσμα. Το HR (αναλογία κινδύνου) για το OS και το DFS ήταν 0,81 και 0,78, αντίστοιχα, που μεταφράζεται σε απόλυτη βελτίωση 6% και 8% στο OS και στο DFS, αντίστοιχα. Το εκτιμώμενο απόλυτο όφελος



επιβίωσης για την CRT σε σύγκριση με την RT μόνο ήταν 10% για εκείνους με νόσο σταδίου FIGO/II, σε σύγκριση με 3% για εκείνους με FIGO στάδιο III/IVa. Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο σχήμα είναι η εβδομαδιαία σισπλατίνη 40 mg/m<sup>2</sup>, αν και η μετα-ανάλυση ανέφερε επίσης σημαντικά οφέλη με παράγοντες μη πλατίνες [I, A] [34]. Πιο πρόσφατα, μια ομάδα επιστημόνων στο Μεξικό πραγματοποίησαν μια μεγάλη τυχαίοποιημένη δοκιμή φάσης III που συνέκρινε την τυπική CRT με μια πιο εντατική ταυτόχρονη προσέγγιση με γεμισταβίνη/σισπλατίνη, ακολουθούμενη από δύο επιπλέον κύκλους επικουρικής χημειοθεραπείας (Duenas-Gonzalez et al., 2011). Ωστόσο, παρά την αναφερόμενη βελτίωση κατά 9% στην επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου (Progression-Free Survival-PFS) στα 3 χρόνια, με εντατικοποίηση της θεραπείας, αυτή η προσέγγιση δεν έχει υιοθετηθεί ευρέως εν μέσω ανησυχιών σχετικά με την τοξικότητα [II, C]. Δυο διεθνείς μελέτες χημειοθεραπείας που χορηγήθηκαν είτε πριν (INTERLACE) είτε μετά τη CRT (OUTBACK) βρίσκονται σε εξέλιξη και ελπίζουμε ότι θα απαντήσουν στο ερώτημα εάν αυτή η προσέγγιση θα βελτιώσει περαιτέρω την συνολική επιβίωση (OS). Οι τεχνικές πρόοδοι στην απεικόνιση και στις τεχνικές της RT, παρέχουν αυξημένη ακρίβεια στην εφαρμογή της βραχυθεραπείας. Αυτή η προσέγγιση υποστηρίχθηκε από ομάδες στην Αυστρία, Δανία και Γαλλία με διπλό στόχο τη βελτίωση του αποτελέσματος μέσω της κλιμάκωσης της δόσης με ταυτόχρονη μείωση της τοξικότητας στους γύρω φυσιολογικούς ιστούς (Tanderup et al., 2016). Μια πρόσφατα δημοσιευθείσα πολυκεντρική μελέτη κοορτής (RetroEMBRACE) έδειξε εξαιρετικά ποσοστά τοπικού ελέγχου 93% και 79% για ασθενείς με νόσο σταδίου FIGO IIB και IIIB, αντίστοιχα, στα 3 χρόνια (Sturdza et al., 2016) Ωστόσο, η 5ετής OS ήταν 65% και, ενώ αυτό είναι καλύτερο από τους ιστορικούς ελέγχους, πρέπει να φανεί εάν αυτό αντιπροσωπεύει πραγματικά μια βελτίωση στην επιβίωση, σε σχέση με την τυπική CRT με χαμηλότερες δόσεις RT. Με ενδιάμεση παρακολούθηση 43 μηνών, η 5ετής G3-G5 νοσηρότητα, ήταν 5%, 7% και 5% στην ουροδόχο κύστη, το γαστρεντερικό και τον κόλπο, αντίστοιχα, επιβεβαιώνοντας ότι ο βελτιωμένος τοπικός έλεγχος επιτεύχθηκε με χαμηλό κίνδυνο νοσηρότητας [I, B]. Δεδομένης της σπανιότητας του μικροκυτταρικού νευροενδοκρινικού καρκινώματος, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα που καθοδηγούν τη θεραπεία αυτού του τύπου καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Οι περισσότεροι κλινικοί γιατροί χρησιμοποιούν τη χρήση συνδυασμένης θεραπείας (χειρουργική επέμβαση ακολουθούμενη από χημειοθεραπεία ή συνδυασμένη CRT) για δυνητικά εξαιρεσίμη νόσο περιορισμένου σταδίου, ριζική CRT για τοπικά προχωρημένη μη εξαιρεσίμη αλλά μη μεταστατική νόσο, και παρηγορητική χημειοθεραπεία μόνο για άτομα με μεταστατική νόσο, χρησιμοποιώντας σχήματα χημειοθεραπείας που χρησιμοποιούνται συνήθως για μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

#### Νεοεπικουρική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία

Η έννοια της χορήγησης χημειοθεραπείας πριν από την RT [νεοεπικουρική ή επαγωγική] έχει διερευνηθεί σε κλινικές δοκιμές με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Πραγματοποιήθηκε μια μετα-ανάλυση δεδομένων μεμονωμένων ασθενών σε 18 τυχαίοποιημένες δοκιμές στις οποίες συμμετείχαν πάνω από 2000 ασθενείς (Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration, 2004). Η ετερογένεια στον σχεδιασμό της δοκιμής απέκλεισε μια ενοποιημένη ανάλυση. Ωστόσο, οι συγγραφείς προσδιόρισαν τη διάρκεια του κύκλου και την ένταση της δόσης πλατίνας ως σημαντικούς παράγοντες για τον προσδιορισμό της επίδρασης της NACT στο αποτέλεσμα. Οι δοκιμές που παρείχαν χημειοθεραπεία μικρού κύκλου (14 ημέρες) έδωσαν ένα HR 0,83, ισοδύναμο με βελτίωση 7% στην 5ετή επιβίωση. Αντίθετα, οι δοκιμές με μεγαλύτερους κύκλους χημειοθεραπείας (> 14 ημέρες) έδωσαν HR 1,25, που ισοδυναμεί με μια απόλυτη μείωση στην επιβίωση ενός ποσοστού 8% στα 5 χρόνια. Η επιταχυνόμενη επαναπληθυσμοποίηση των ανθεκτικών καρκινικών κυττάρων, κατά τη

διάρκεια παρατεταμένων διαστημάτων (έως 6 εβδομάδες σε ορισμένες μελέτες) μεταξύ NACT και RT μπορεί να ευθύνεται για την επιβλαβή επίδραση που παρατηρείται σε ορισμένες μελέτες. Η εν εξελίξει δοκιμή INTERLACE, η οποία τυχαίοποιεί ασθενείς με LACC μεταξύ ριζικής CRT και 6 εβδομάδων επαγωγικής χημειοθεραπείας, που ακολουθείται αμέσως την 7η εβδομάδα από την ριζική CRT, επιδιώκει να αντιμετωπίσει ορισμένα από αυτά τα ζητήματα μελετώντας τη χρήση ενός προγράμματος κλιμάκωσης της δόσης, που ενσωματώνει την ταξάνη και εξαλείφει το διάστημα μεταξύ της επαγωγικής χημειοθεραπείας και RT.

#### Σταδιοποίηση λεμφαδένων και ακτινοθεραπεία

Σε ασθενείς με LACC, ο σχεδιασμός θεραπείας RT βασίζεται σε ακριβείς πληροφορίες σταδιοποίησης. Η μαγνητική τομογραφία πυέλου και η κλινική εξέταση είναι απαραίτητες για τον προσδιορισμό της τοπικής έκτασης του όγκου, τόσο για τον προγραμματισμό της εξωτερικής RT, όσο και για τον προγραμματισμό της βραχυθεραπείας. Οι πληροφορίες για την κατάσταση των παρααορτικών λεμφαδένων, είναι επίσης απαραίτητες για τον σχεδιασμό της θεραπείας, ιδιαίτερα για τον προσδιορισμό της του ανώτερου ορίου του πεδίου της RT. Η σταδιοποίηση FIGO δεν λαμβάνει υπόψη την κατάσταση των λεμφαδένων και αυτή είναι μια από τις αδυναμίες αυτής της ταξινόμησης. Οι χειρουργικές σειρές υποδεικνύουν ότι η συχνότητα της διήθησης των παρααορτικών λεμφαδένων, αυξάνεται με το στάδιο από περίπου 5% σε ασθενείς με νόσο σταδίου I σε 25% σε εκείνους με νόσο σταδίου III (Berman et al., 1984). Υπάρχει μεγάλη συζήτηση σχετικά με τον καλύτερο τρόπο αξιολόγησης των παρααορτικών λεμφαδένων. Σε ορισμένα μέρη του κόσμου, το PET/CT χρησιμοποιείται συνήθως για σταδιοποίηση ενώ αλλού υπάρχει εξάρτηση από τη χειρουργική εξερεύνηση της παρααορτικής περιοχής. Οι συνεχιζόμενες τυχαίοποιημένες δοκιμές θα αντιμετωπίσουν περαιτέρω αυτό το ζήτημα (Indonesia University). Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό υπό το πρίσμα των ευρημάτων μιας πολυκεντρικής, τυχαίοποιημένης μελέτης, που έδειξε εξαιρετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με αρνητικές PET σαρώσεις και μετάσταση 5 mm που ανιχνεύθηκε ιστολογικά μετά από χειρουργική αφαίρεση και στη συνέχεια αντιμετωπίστηκε με CRT με εκτεταμένα πεδία [Gouy et al., 2013].

#### **Επικουρική θεραπεία**

Οι γυναίκες με παράγοντες κινδύνου στο παθολογοανατομικό δείγμα, θα πρέπει να λαμβάνουν επικουρική θεραπεία μετά από υστερεκτομή. Ορίζονται δύο κατηγορίες κινδύνου: ασθενείς μεσαίου και υψηλού κινδύνου. Ωστόσο, παράγοντες ενδιάμεσου κινδύνου όπως η LVSI, το μεγάλο μέγεθος όγκου και η εν τω βάθει στρωματική διήθηση (DSI) δεν αυξάνουν σημαντικά το ποσοστό υποτροπής μόνοι τους, αλλά, όταν συνδυάζονται, ο κίνδυνος υποτροπής αυξάνεται σε 15%-20%, παρόμοιο με αυτόν των παράγοντων υψηλού κινδύνου.

#### Νόσος ενδιάμεσου κινδύνου

Μια τυχαίοποιημένη μελέτη της Γυναικολογικής Ογκολογικής Ομάδας (GOG) που χορήγησε σε 277 γυναίκες να λάβουν RT πυέλου (χωρίς χημειοθεραπεία) ή καμία περαιτέρω θεραπεία, έδειξε όφελος για μετεγχειρητική RT σε γυναίκες με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: εν των βάθει τραχηλική στρωματική διήθηση (στη μέση ή το ένα τρίτο βάθος), LVSI και μεγάλο μέγεθος όγκου (> 4 cm). Με διάμεση παρακολούθηση 10 ετών, έχει αποδειχθεί σημαντικό όφελος για το PFS (HR 0,54), αλλά όχι για την OS (HR 0,7, P: 0,07) (Rotman et al., 2006)

### Νόσος υψηλού κινδύνου

Οι γυναίκες με έναν ή περισσότερους αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες όπως θετικά ή κοντινά χειρουργικά όρια, θετικοί λεμφαδένες ή μικροσκοπική συμμετοχή παραμητρίων, θεωρούνται ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής. Σε αυτό το πλαίσιο ασθενών, η επικουρική CRT ενδείκνυται με βάση μια κλινική τυχαιοποιημένη μελέτη χορήγησε, σε 268 γυναίκες IA2, IB και IIA σε επικουρική RT με ή χωρίς χημειοθεραπεία (σισπλατίνη-5-φθοροουρακίλη) για τέσσερις κύκλους [33]. Η χρήση χημειοθεραπείας σχετίστηκε με σημαντικά καλύτερη OS 4 ετών (81% έναντι 71%) και PFS (80% έναντι 63%) και το αποτέλεσμα ήταν καλύτερο για ασθενείς που ολοκλήρωσαν τρεις έως τέσσερις κύκλους χημειοθεραπείας [I, ENA]. Οι ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας με νόσο ενδιάμεσου κινδύνου, δεν χρειάζονται περαιτέρω επικουρική θεραπεία [II, B], ενώ η επικουρική CRT συνιστάται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου [I, A].

### **Διαχείριση προχωρημένης/μεταστατικής νόσου**

Ο μεταστατικός ή υποτροπιάζων καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι συνήθως μια συμπτωματική και αρνητική κατάσταση για τον ασθενή. Η παρηγορητική χημειοθεραπεία με στόχο την ανακούφιση των συμπτωμάτων και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής ενδείκνυται εάν ο ασθενής έχει performance status (PS) 2 και δεν έχει γνωστές αντενδείξεις. Η σισπλατίνη 50 mg/m<sup>2</sup> κάθε 3 εβδομάδες ήταν, για δύο δεκαετίες, το standard of care. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα ήταν απογοητευτική λόγω του χαμηλού ποσοστού απόκρισης (20%), του μικρού ενδιάμεσου PFS (2,8–3,2 μήνες) και της OS (6,2–8,0 μήνες). Οι διπλέτες (doublets) με βάση τη σισπλατίνη με τοποτεκάνη ή πακλιταξέλη έχουν επιδείξει ανωτερότητα στη μονοθεραπεία με σισπλατίνη όσον αφορά το ποσοστό ανταπόκρισης και το PFS (Moore et al., 2004), (Long et al., 2005). Η σισπλατίνη σε συνδυασμό με τοποτεκάνη έδειξε ανώτερη OS, σε σύγκριση με τη σισπλατίνη μόνη της. Και οι δύο δοκιμές έδειξαν επίσης ότι το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν σαφώς κατώτερο σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως εκτεθεί σε CRT. Επιπλέον, η αναδρομική ανάλυση έδειξε ότι η μαύρη φυλή, η ενδοπυελική εντόπιση και όχι η μη πυελική, η PS 1 ή 2 και η πρώτη υποτροπή εντός 1 έτους από τη διάγνωση μπορεί επίσης να είναι κακοί προγνωστικοί παράγοντες που σχετίζονται με χαμηλότερη απόκριση (Moore et al., 2010). Ο συνδυασμός τριών φαρμάκων πακλιταξέλης-ιφωσφαμίδης-σισπλατίνης (TIP) έχει δείξει πολλά υποσχόμενες αποκρίσεις (συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης 62%, με πλήρη ανταπόκριση 26%) και θεωρείται ως ενεργό σχήμα με αποδεκτή τοξικότητα σε προχωρημένο/υποτροπιάζοντα καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (Kosmas et al., 2009). Μια μεγάλη τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης III (GOG-204) που συνέκρινε τέσσερις διαφορετικές διπλέτες (doublets) με βάση τη σισπλατίνη με πακλιταξέλη, τοποτεκάνη, γεμισαβίνη ή βινορελβίνη δεν ήταν σε θέση να αποδείξει την υπεροχή οποιουδήποτε σχήματος. Ωστόσο, η πακλιταξέλη-σισπλατίνη έδειξε το υψηλό ποσοστό ανταπόκρισης (29%), ενδιάμεσο PFS (5,8 μήνες) και ενδιάμεσο OS (12,8 μήνες) και θεωρήθηκε το προτιμώμενο σχήμα με βάση την ισορροπία μεταξύ αποτελεσματικότητας και προφίλ τοξικότητας [II, B] (Monk et al., 2009). Η αγγειογένεση του όγκου παίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και έχει συσχετιστεί με κακή πρόγνωση. Η μπεβασιζουμάμπη αποτρέπει την αγγειογένεση του όγκου αναστέλλοντας τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα και αποδείχθηκε ότι είναι ενεργή σε μια μελέτη φάσης II (GOG-227C) στον υποτροπιάζοντα καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (Monk et al., 2009). Με βάση αυτή την παρατήρηση, η μελέτη GOG-240 διερεύνησε την προσθήκη μπεβασιζουμάμπης στη χημειοθεραπεία σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III, στην οποία η OS ήταν το κύριο τελικό καταληκτικό σημείο.

Ασθενείς με πρωτογενές στάδιο IVB ή υποτροπιάζουσα/εμμένουσα νόσο, καλή PS (0 ή 1) και μετρήσιμη νόσο τυχαιοποιήθηκαν σε πακλιταξέλη-σισπλατίνη ή πακλιταξέλη-τοποτεκάνη, με ή χωρίς μπεβασιζουμπάμπη. Δύο βασικά συμπεράσματα προέκυψαν από αυτή τη μελέτη: πρώτον, η διάμεση OS παρατείνεται σημαντικά με την προσθήκη μπεβασιζουμπάμπης (16,8 έναντι 13,3 μηνών, HR 0,765, 95%CI: 0,62–0,95; P =0,0068) και δεύτερον, η διπλέτα χωρίς πλατίνη, δεν υπερτερεί της σισπλατίνης-πακλιταξέλης, ακόμη και στον πληθυσμό που είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία με σισπλατίνη. Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μπεβασιζουμπάμπη, είχαν υψηλότερο κίνδυνο για βαθμό  $\geq 2$  υπέρτασης (25% έναντι 1,8%), φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια βαθμού  $\geq 3$  (8,2% έναντι 1,8%) και πιθανότητα δημιουργίας συριγγίου βαθμού  $\geq 2$  (8,6% έναντι 1%). Αυτές οι παρενέργειες πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, κατά τη διάρκεια της θεραπείας (Tewari et al., 2014). Ο συνδυασμός πακλιταξέλης και καρβοπλατίνης θα μπορούσε να θεωρηθεί εναλλακτική θεραπευτική επιλογή, σε ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για σισπλατίνη. Αν και μια ιαπωνική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που συνέκρινε τα δύο σχήματα έδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα, ο συνδυασμός με σισπλατίνη ήταν ανώτερος από την καρβοπλατίνη σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη έκθεση σε σισπλατίνη (Kitagawa et al., 2015). Ο συνδυασμός καρβοπλατίνης/πακλιταξέλης/μπεβασιζουμπάμπης μελετάται σε μια πολυκεντρική, με ένα σκέλος, παρεμβατική μελέτη (CECILIA), για την αξιολόγηση την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού σε υποτροπιάζοντα ή/και μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (NCT02467907). Η πακλιταξέλη και η σισπλατίνη σε συνδυασμό με μπεβασιζουμπάμπη θεωρούνται το προτιμώμενο σχήμα πρώτης γραμμής σε μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα καρκίνο του τραχήλου της μήτρας με βάση την ισορροπία μεταξύ αποτελεσματικότητας και προφίλ τοξικότητας [I, A]. Σε ασθενείς που εξελίσσονται μετά από θεραπεία πρώτης γραμμής, έχουν αξιολογηθεί διαφορετικοί κυτταροστατικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της βινορελβίνης, της τοποτεκάνης, της γεμισιταβίνης ή της πακλιταξέλης συνδεδεμένης με νανοσωματίδια λευκωματίνης (Πίνακας 4). Ωστόσο, τα ποσοστά απόκρισης είναι χαμηλά και η διάρκεια των απαντήσεων μικρή. Επομένως, δεν μπορεί να δοθεί σύσταση σχετικά με την πιο αποτελεσματική θεραπεία δεύτερης γραμμής. Μερικοί ασθενείς αναπτύσσουν μικρές πνευμονικές μεταστάσεις μόνο, οι οποίες δεν εξελίσσονται γρήγορα και μπορούν να αντιμετωπιστούν με στερεοτακτική RT ή/και πολιτική προσεκτικής αναμονής, καθυστερώντας συχνά τη συστηματική χημειοθεραπεία για σημαντικό χρονικό διάστημα. Η RT μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα νόσο, στην περίπτωση oligομεταστατικής νόσου και για ασθενείς με μια μόνο λεμφαδενική μετάσταση στην περιοχή της πυέλου, στις παρααορτική και υπερκλειδία περιοχή, καθώς η υψηλή δόση RT συχνά οδηγεί σε μακροχρόνιο έλεγχο της νόσου και σε παρατεταμένο διάστημα χωρίς εξέλιξη. Η ανακουφιστική RT βραχείας διάρκειας χρησιμοποιείται για τη θεραπεία συμπτωμάτων από απομακρυσμένες μεταστάσεις.

#### Τοπική υποτροπή του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας μετά από ριζική χειρουργική επέμβαση

Οι θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς που υποτροπιάζουν στη λεκάνη/πύελο μετά από πρωτογενή χειρουργική επέμβαση είναι είτε ριζική RT είτε πυελική εξεντέρωση. Τα αναφερόμενα ποσοστά επιβίωσης κυμαίνονται από 6% έως 77%. Οι ασθενείς με κεντρικές υποτροπές έχουν καλύτερες προγνώσεις από εκείνους με υποτροπή του πλάγιου τοιχώματος της πυέλου. Οι ασθενείς με κεντρικές υποτροπές είχαν ποσοστό 10 ετούς επιβίωσης 77%, για όσους δεν είχαν ψηλαφητό όγκο και 10 ετές ποσοστό επιβίωσης 48% εάν η υποτροπή ήταν < 3 cm. Σε μια σειρά δεν υπήρχαν μακροχρόνια επιζώντες μεταξύ των ασθενών με ογκώδη (> 3

cm) κεντρική υποτροπή. Οι κύριοι προγνωστικοί παράγοντες που σχετίζονται με την επιβίωση μετά από ακτινοβολία διάσωσης σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα πυελική νόσο περιλαμβάνουν το διάστημα ελεύθερο νόσου (disease-free interval), τη θέση υποτροπής (δηλαδή το κεντρικό έναντι του πυελικού πλευρικού τοιχώματος) και το μέγεθος. Υψηλότερες δόσεις RT μπορούν να χορηγηθούν με βραχυθεραπεία και αυξάνουν την πιθανότητα τοπικού ελέγχου σε ασθενείς με κεντρικές υποτροπές, μικρής διαμέτρου. Οι ασθενείς με υποτροπές κεντρικού ή πυελικού τοιχώματος, μεγάλης διαμέτρου έχουν κακή πρόγνωση και θα πρέπει να καταβληθούν προσπάθειες για την έγκαιρη ανίχνευση των πυελικών υποτροπών για να αυξηθεί η πιθανότητα μακρύτερης επιβίωσης (Friedlander et al., 2002).

## **Διατήρηση γονιμότητας**

Πάνω από το 40% των γυναικών με πρώιμο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας προσβάλλονται κατά την αναπαραγωγική ηλικία και επιθυμούν να παραμείνουν γόνιμες. Έτσι, πολλοί ασθενείς απαιτούν μια πιο συντηρητική αντιμετώπιση για τη διαχείριση αυτών των βλαβών, προκειμένου να αυξηθεί η πιθανότητα να έχουν μια ομαλή εγκυμοσύνη στο μέλλον.

### Στάδιο FIGO IA1

Σύμφωνα με τις περισσότερες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, το πρώτο διαγνωστικό και θεραπευτικό βήμα για μικροσκοπικούς όγκους είναι η κωνοειδής εκτομή (Yoneda et al., 2015). Παρουσία αρνητικών ορίων και απουσίας κλινικών αντενδείξεων για χειρουργική επέμβαση, η κωνοειδής βιοψία, μπορεί να αποτελέσει ριζική θεραπεία. Για ασθενείς με LVSI, οι οποίοι έχουν αυξημένο κίνδυνο προσβολής λεμφαδένων, συνιστάται λεμφαδενικός καθαρισμός της πυέλου (PLND) (Yoneda et al., 2015). Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο βιοψίας του φρουρού. Επιπλέον, για αυτούς τους ασθενείς, ορισμένοι ερευνητές, προτείνουν τραχηλεκτομή, μια χειρουργική επέμβαση κατά την οποία αφαιρείται ο τράχηλος της μήτρας και οι παρακείμενοι ιστοί [II, B].

### Στάδιο FIGO IA2

Σε ασθενείς που επιθυμούν να διατηρήσουν τη γονιμότητα, η κωνοειδής βιοψία ή η ριζική τραχηλεκτομή με PLND αποτελεί τον standard θεραπευτικό χειρισμό (.NCCN Guidelines for treatment of cervical cancer). Η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού είναι υπό μελέτη, αλλά μπορεί να ληφθεί υπ'οψιν [II, B].

### Στάδιο FIGO IB1 < 2 cm

Επιστημονικά στοιχεία δείχνουν ότι η τραχηλεκτομή με πυελική λεμφαδενεκτομή είναι η καταλληλότερη χειρουργική θεραπεία για την διατήρηση γονιμότητας σε ασθενείς με αυτούς τους όγκους. Όγκοι > 2 cm σχετίζονται σαφώς με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής (3% για βλάβες 2 cm έναντι 17% για βλάβες > 2 cm). Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες τονίζουν ότι αυτή η διαδικασία ισχύει κυρίως για όγκους με διάμετρο ≤2 cm [II, B] (Lanowska et al., 2011), (Landoni et al., 2007). Επί του παρόντος, όπως τεκμηριώνεται από τις περισσότερες διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές, η ριζική τραχηλεκτομή θεωρείται μια τυπική διαδικασία που προστατεύει τη γονιμότητα σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και όγκους < 2 cm. Ωστόσο, η χαμηλή επίπτωση συμμετοχής των παραμητρίων, που αναφέρθηκε σε ασθενείς με όγκους < 2 cm και χωρίς λεμφαδενική νόσο ή LVSI υποδηλώνει ότι η λιγότερο ριζική θεραπεία μπορεί να είναι μια ορθή επιλογή για διατήρηση γονιμότητας και σε αυτές τις βλάβες (χαμηλότερη νοσηρότητα, υψηλότερο ποσοστό εγκυμοσύνης). Ορισμένες μελέτες

έχουν αναφέρει απουσία υπολειπόμενης νόσου σε δείγματα τραχηλεκτομής στο εύρος 60%-65%, αμφισβητώντας την ανάγκη για ριζική χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με όγκους χαμηλού κινδύνου (Plante et al., 2013). Τέλος, ορισμένοι ερευνητές και πιο συγκεκριμένα οι Landoni et al., (2007), Manco et al., (2011), Fagotti et al., (2011), Fanfani et al., (2014) και Choi et al., (2013) έχουν προτείνει την κωνοειδή εκτομή με/χωρίς NACT και σε αυτό το στάδιο όγκου [II, C].

#### FIGO στάδιο IB> 2 cm

Για όγκους > 2 cm, το NACT ακολουθούμενο από κωνοειδή εκτομή ή τραχηλεκτομή μπορεί επίσης να είναι μια ορθή επιλογή, αλλά η υποσταδιοποίηση με NACT στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας IB1 και IB2 πριν από τη χειρουργική επέμβαση που προστατεύει τη γονιμότητα εξακολουθεί να είναι σε ερευνητικό επίπεδο [I, C].

#### Εξατομικευμένη ιατρική

Σε αυτό το πλαίσιο ασθένειας, απαιτείται περισσότερη έρευνα για τον εντοπισμό μοριακών δεικτών που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε πρόοδο στην εξατομικευμένη ιατρική.

### **1.1.6 Παρακολούθηση, μακροπρόθεσμες επιπτώσεις και επιβίωση**

Δεν υπάρχει οριστική συμφωνία για την καλύτερη παρακολούθηση μετά τη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Τουλάχιστον, οι επισκέψεις παρακολούθησης με πλήρη κλινική εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της πνευλο-ορθικής εξέτασης και του ιστορικού ασθενούς, θα πρέπει να διεξάγονται από ιατρό με εμπειρία στην παρακολούθηση ασθενών με καρκίνο. Υπάρχουν λίγα στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι η κυτταρολογική εξέταση του κολπικού κολοβώματος προσθέτει σημαντικά στοιχεία, στην κλινική εξέταση για την ανίχνευση της πρώιμης υποτροπής της νόσου. Η χρήση ρουτίνας διαφόρων άλλων ακτινολογικών ή βιολογικών ερευνών παρακολούθησης σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δεν υποστηρίζεται, επειδή ο ρόλος αυτών των ερευνών δεν έχει ακόμη αξιολογηθεί με οριστικό τρόπο. Η αξονική τομογραφία ή η σάρωση PET/CT θα πρέπει να πραγματοποιείται όπως ενδείκνυται κλινικά. Το follow-up των ασθενών περιλαμβάνει επισκέψεις παρακολούθησης κάθε 3-6 μήνες τα πρώτα 2 χρόνια και κάθε 6-12 μήνες στα έτη 3-5. Οι ασθενείς θα πρέπει να επιστρέψουν σε ετήσιες γενικές και πνευλικές εξετάσεις, μετά από 5 χρόνια παρακολούθησης χωρίς υποτροπές [III, C].

## 1.2 Δυνητικοί προβλεπτικοί βιοδείκτες ανταπόκρισης στη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο καρκίνο τραχήλου μήτρας

### 1.2.1 Δείκτες φλεγμονής αίματος [C-reactive protein (CRP), Φερριτίνη, Αλβουμίνη]

Όπως προαναφέρθηκε η τυπική θεραπεία για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο τραχήλου της μήτρας, δηλαδή σταδίου κατά FIGO IIB-IVA, είναι η ταυτόχρονη χημειοακτινοθεραπεία. Πιο συγκεκριμένα, χορηγείται συνδυασμός εξωτερικής ακτινοθεραπείας και βραχυθεραπείας και συγχρόνως για ενισχυμένα αποτελέσματα χορηγείται σε εβδομαδιαία βάση ακτινοευσαιθητοποιός χημειοθεραπεία (πλατινούχα σκευάσματα - σισπλατίνη). Στόχος της χορήγησης ακτινοθεραπείας είναι η παράταση της συνολικής επιβίωσης (Overall Survival) και της ελεύθερης νόσου επιβίωσης (Disease Free Survival). Επιπλέον σκοπεύει στη βελτίωση του τοπικού ελέγχου, δηλαδή τον έλεγχο της αύξησης του όγκου και στην εξουδετέρωση του πρωτοπαθούς όγκου και των πιθανών διηθημένων λεμφαδένων. Κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας, παράγονται μια σειρά από πρωτεΐνες (πρωτεΐνες οξείας φάσης) οι οποίες προκαλούν φλεγμονή και οξειδωτικό στρες. Αυτές παράγονται στο ήπαρ και η συγκέντρωσή τους σχετίζεται με την ύπαρξη φλεγμονής ή νεοπλασματος. Οι πρωτεΐνες αυτές είναι η CRP (C-reactive protein), η φερριτίνη και η αλβουμίνη.

Η CRP είναι δείκτης οξείας αντίδρασης και λόγω της ταχείας κινητικότητάς της παρέχει αξιόπιστες πληροφορίες για την τρέχουσα κατάσταση φλεγμονής του ατόμου. Μάλιστα, διατηρεί ορισμένα πλεονέκτηματα καθώς έχει σταθερό χρόνο ημιζωής και απλή μέτρηση. Η σχέση της με τις κυτοκίνες και ο πιθανός λειτουργικός της ρόλος έχουν δώσει σημαντική διάσταση στην κλινική της χρήση ως δείκτη φλεγμονής (Leeuwen *et al.*, 1994). Η σχέση μεταξύ των επιπέδων της CRP και των αποτελεσμάτων επιβίωσης σε ασθενείς με καρκίνο τραχήλου της μήτρας έχει διερευνηθεί εκτενώς. Η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και μπορεί επίσης να επηρεάσει την αναδιαμόρφωση του τραχηλικού ιστού, καθώς και την απελευθέρωση των κυτοκινών και των χημειοκινών. Μόρια που σχετίζονται με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που προκαλούνται από φλεγμονή περιλαμβάνουν τον παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF), τις χημειοκίνες, τις ιντερλευκίνες και τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS). Τέτοια μόρια μπορούν να προκαλέσουν παραγωγή CRP στο ήπαρ ως μέρος της φλεγμονώδους απόκρισης (Deivendran *et al.*, 2014). Σε μελέτη βρέθηκε πως ασθενείς με υψηλά επίπεδα της CRP στον ορό πριν την ακτινοθεραπεία είχαν χειρότερη συνολική επιβίωση στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Ειδικότερα, διαπιστώθηκε πως εκείνοι με αυξημένα επίπεδα CRP πριν από τη θεραπεία (CRP>0,5mg/dL) είχαν χειρότερη πρόγνωση από εκείνους με χαμηλά επίπεδα CRP (CRP<0,5mg/dL) (Polterauer *et al.*, 2007). Στην ίδια μελέτη μάλιστα, προέκυψε ότι τα επίπεδα της CRP συσχετίστηκαν θετικά με τα επίπεδα του SCC-Ag (Αντιγόνο Καρκινώματος Πλακώδους Επιθηλίου), ενός από τους προγνωστικούς δείκτες που χρησιμοποιούνται σήμερα για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, ο οποίος μάλιστα όταν είναι αυξημένος συνδέεται με χειρότερη πρόγνωση των ασθενών (Guo *et al.*, 2020). Επομένως, όπως διαπιστώθηκε η μη αυξημένη αναλογία CRP μετά/προ της ακτινοθεραπείας, καθώς και αντίστοιχα η μη αυξημένη αναλογία CRP μετά/προ της θεραπείας, συσχετίστηκε σημαντικά με καλύτερη συνολική επιβίωση του εκάστοτε ασθενή. Δεδομένου ότι οι αναφερόμενες τιμές CRP ανιχνεύονται τακτικά στις εξετάσεις αίματος, κρίνεται σημαντικό να ενσωματωθούν στην πρακτική ρουτίνας στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και να έχουν ευρεία προοπτική εφαρμογής.

Η φερριτίνη είναι μια πρωτεΐνη που δεσμεύει το σίδηρο και αποτελεί τον καλύτερο δείκτη αποθεμάτων σιδήρου στο σώμα. Το επίπεδο της έχει βρεθεί αυξημένο σε διάφορες κακοήθειες και μάλιστα η φερριτίνη ορού έχει καθιερωθεί ως προγνωστικός δείκτης για διάφορες μορφές καρκίνου, μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνεται και ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας (Vikram *et al.*, 2017). Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με μελέτες, τα επίπεδα φερριτίνης στον ορό μπορεί να βοηθήσουν στον προσδιορισμό της έκτασης του καρκίνου πέρα από τον τράχηλο και της πρόγνωσης των ασθενών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Η ανάπτυξη αυξημένων επιπέδων φερριτίνης μάλιστα συνδέθηκε στενά με κακή πρόγνωση (Torti *et al.*, 2018). Επιπρόσθετα, σε μια άλλη μελέτη υπολογίστηκαν τα επίπεδα της φερριτίνης ορού σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και έτσι προέκυψε πόσο σημαντική είναι η μέτρηση αυτή για τον έλεγχο της θεραπείας. Ειδικότερα, μέσω ανοσοπροσδιορισμού μετρήθηκαν οι τιμές της φερριτίνης ορού στους ασθενείς με τη συγκεκριμένη γυναικολογική κακοήθεια. Τα επίπεδα φερριτίνης στον ορό ήταν αυξημένα (πάνω από 200 ng/ml) σε πολλούς ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και στην υποτροπή του, ενώ στο αρχικό στάδιο ήταν σχεδόν εντός του φυσιολογικού εύρους της φερριτίνης. Οι μετρήσεις της φερριτίνης ορού έδειξαν πτώση σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν σε ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία. Από την άλλη, σε ασθενείς με εξέλιξη του όγκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι τιμές της φερριτίνης αυξήθηκαν. Τα υψηλότερα επίπεδα φερριτίνης βρέθηκαν σε ασθενείς στη περίπτωση της υποτροπής και του θανάτου. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι ο προσδιορισμός της φερριτίνης ορού μπορεί να είναι χρήσιμος για την ανίχνευση υποτροπής και την παρακολούθηση του αποτελέσματος της θεραπείας (Washizuka *etal.*, 1981).

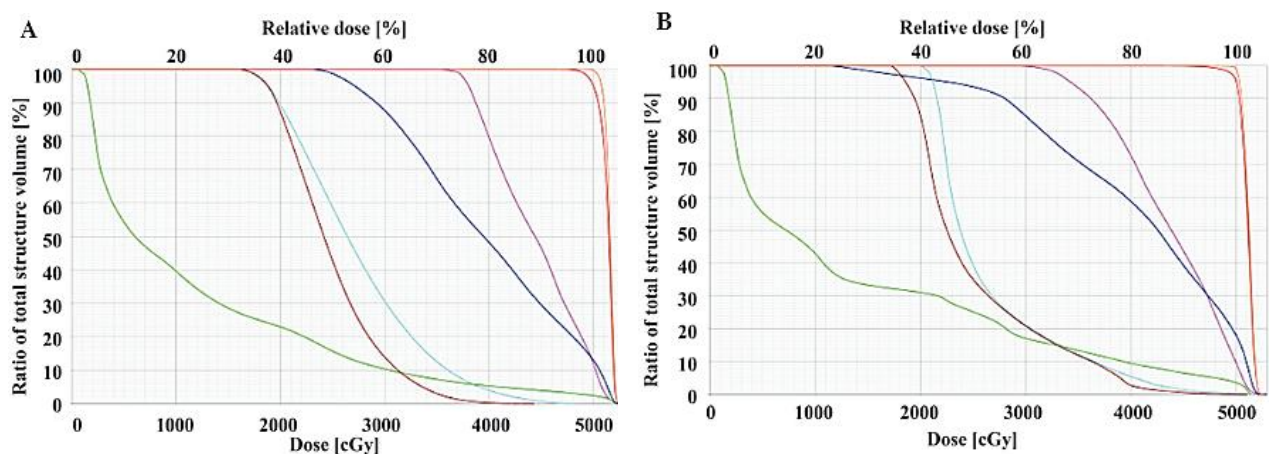
Η αλβουμίνη ορού είναι ένας δείκτης της λειτουργίας της σπλαχνικής πρωτεΐνης και σημαντικός βιοχημικός δείκτης ορού της διατροφικής κατάστασης των ασθενών που σχετίζεται με την ανάπτυξη καρκίνου. Παρουσία υποθρεψίας ή φλεγμονής, η σύνθεσή της καταστέλλεται (Wang *et al.*, 2023). Σε μια μελέτη, αναλύθηκε η προγνωστική σημασία της αλβουμίνης ορού που επηρεάζει την συνολική επιβίωση (OS) και την επιβίωση-χωρίς εξέλιξη (PFS) σε 200 ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που έλαβαν οριστική χημειοακτινοθεραπεία. Η μεγαλύτερη ηλικία, η μετάσταση στους λεμφαδένες, η μη πλήρης ανταπόκριση (CR) στη θεραπεία και τα χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης ορού προέκυψαν ως προγνωστικοί παράγοντες κακής συνολικής επιβίωσης (OS) και επιβίωσης χωρίς εξέλιξης (PFS) στην παραπάνω ανάλυση. Μάλιστα, οι ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση στη θεραπεία παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερο επίπεδο αλβουμίνης ορού συγκριτικά με εκείνους που δεν είχαν πλήρη ανταπόκριση. Το επίπεδο αλβουμίνης ορού πριν από τη θεραπεία ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για την επιβίωση. Ως εκ τούτου, θα μπορούσε να είναι ένας κατάλληλος βιοδείκτης για να καθοδηγήσει τη συστηματική θεραπεία και να προβλέψει τα αποτελέσματα των ασθενών (Onal *et al.*, 2022). Σύμφωνα με μελέτες, η πρόγνωση μπορεί να επηρεαστεί και από άλλους παράγοντες όπως η βασική διατροφική κατάσταση και η κατάσταση φλεγμονής. Σε μια έρευνα παρατήθηκαν πιθανές αλλαγές κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας σε αυτούς τους παράγοντες, ώστε να αξιολογηθεί η προγνωστική επίδραση τους και οι αλλαγές αυτών στην κλινική πράξη. Μεταξύ άλλων μελετήθηκαν και τα επίπεδα της αλβουμίνης πριν, μετά και κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας (RT) και αξιολογήθηκαν για να συσχετιστούν με την επιβίωση τους. Η αλβουμίνη ορού ήταν μειωμένη κατά τη διάρκεια της θεραπείας ενώ μετά το πέρας αυτής επέστρεψε στα επίπεδα που είχε προ της θεραπείας. Μάλιστα όπως προέκυψε, η αλβουμίνη <35 g/L (ορίζεται ως υπολευκωματιναιμία) κατά τη διάρκεια της RT ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας κακής πρόγνωσης τόσο για την συνολική επιβίωση όσο και για την επιβίωση-χωρίς εξέλιξη. Οι αλλαγές στην αλβουμίνη κατά τη διάρκεια ή μετά



την ακτινοθεραπεία έδειξαν μεγαλύτερη προγνωστική αξία από τα αρχικά τους επίπεδα. Επομένως, η πρόληψη της υπολευκωματιναιμίας κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας αποτελεί σημαντική προτεραιότητα διαχείρισης στην κλινική πρακτική του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του τραχήλου (Zhang *et al.*, 2022).

### 1.2.2 Δεδομένα του Ιστογράμματος Δόσης Όγκου [Dose Volume Histogram (DVH)]

Ο σχεδιασμός πλάνων θεραπείας σε τρισδιάστατη μορφή περιλαμβάνει έναν μεγάλο όγκο πληροφοριών περί της δόσης ως αποτέλεσμα υπολογισμών του όγκου του ιστού και της δόσης της ακτινοβολίας. Ειδικότερα, το σύστημα σχεδιασμού ακτινοθεραπείας υπολογίζει σε κάθε εικόνα (τομή) της αξονικής τομογραφίας την κατανομή δόσης. Με βάση την τρισδιάστατη κατανομή δόσης υπολογίζεται η δόση στον όγκο-στόχο και τα κρίσιμα όργανα και γίνεται η εκτίμηση του σχεδιασμού θεραπείας. Τα δεδομένα αυτά συμπυκνώνονται και παριστάνονται γραφικά σε δισδιάστατη δομή με αποτέλεσμα να προκύπτουν τα ιστογράμματα δόσης όγκου (DVH). Τα DVH χρησιμοποιούνται, κυρίως, ως εργαλείο ποσοτικής αξιολόγησης του πλάνου και για τη σύγκριση των δόσεων από διαφορετικά πλάνα θεραπείας ή σε διαφορετικές δομές. Πρόκειται για ιστογράμματα που συσχετίζουν τη δόση ακτινοβολίας με τον όγκο του ιστού στον σχεδιασμό των πλάνων θεραπείας. Ουσιαστικά, παρουσιάζουν το ποσοστό του όγκου και των υγιών οργάνων που απορρόφησε συγκεκριμένη τιμή δόσης, καθώς έχει αποδειχθεί ότι η ανταπόκριση του όγκου και των υγιών ιστών στην ακτινοβολία δεν εξαρτάται μόνο από την τιμή της μέσης ή μέγιστης δόσης που απορρόφησαν αλλά κυρίως από το ποσοστό του όγκου του οργάνου που απορροφά συγκεκριμένη δόση. Ένα DVH που χρησιμοποιείται κλινικά συνήθως περιλαμβάνει όλες τις δομές και τους στόχους ενδιαφέροντος στο πλάνο ακτινοθεραπείας, με κάθε γραμμή να απεικονίζεται με διαφορετικό χρώμα, αντιπροσωπεύοντας μια διαφορετική δομή (Drzymala *et al.*, 1991).



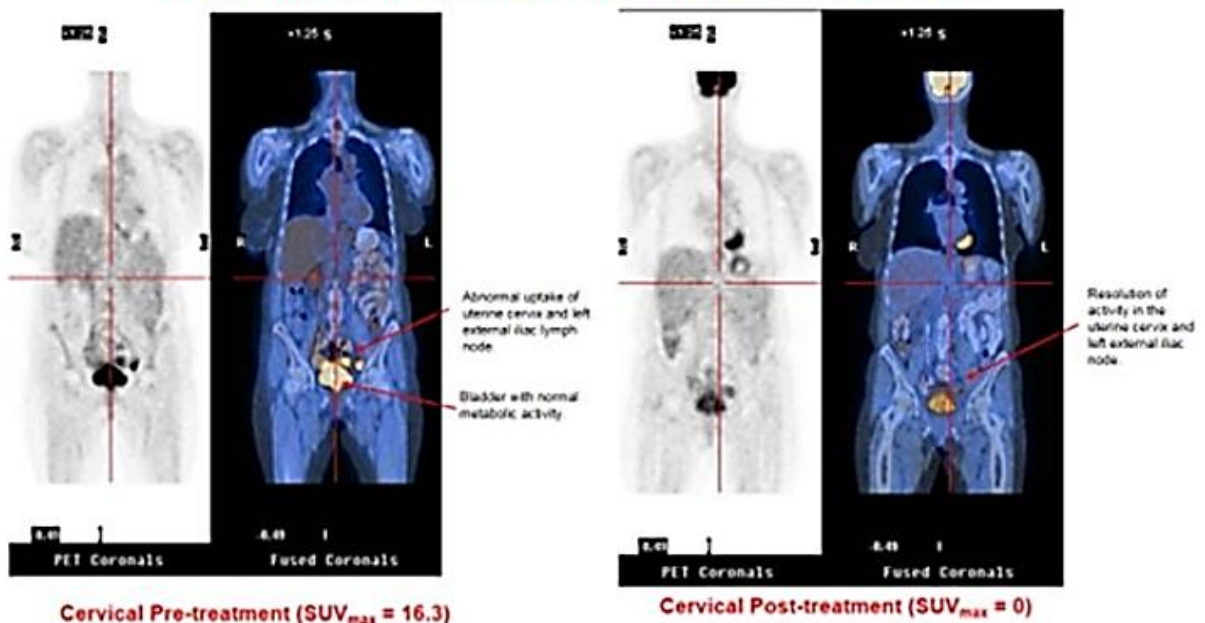
**Σχήμα 4.** Ιστόγραμμα όγκου δόσης ενός αντιπροσωπευτικού ασθενούς για (Α) Ογκομετρικά διαμορφούμενη τοξοειδής θεραπεία (VMAT) και (Β) Ακτινοθεραπεία με πεδία διαμορφούμενης έντασης (IMRT) σε μετεγχειρητική ακτινοβολία καρκίνου τραχήλου υψηλού κινδύνου σταδίου IB-IIA. Κόκκινη γραμμή - PTV (planning target volume), Πορτοκαλί γραμμή - CTV (clinical target volume), Σκούρα μπλε γραμμή - Κύστη, Μωβ γραμμή - Ορθό, Κίτρινη γραμμή - Λεπτό Έντερο, Κυανή γραμμή - Αριστερό μηριαίο οστό, Καφέ γραμμή - Δεξιό μηριαίο οστό (Qiao *et al.*, 2015)

Πιο συγκεκριμένα, στην απλούστερη μορφή του, ένα ιστόγραμμα δόσης όγκου αντιπροσωπεύει μια κατανομή συχνότητας των τιμών της δόσης μέσα σε καθορισμένο όγκο, που μπορεί να είναι το ίδιο το PTV (Planning Target Volume) ή ένα συγκεκριμένο όργανο στη περιοχή του PTV. Αντί να εμφανίζει την συχνότητα, το DVH συνήθως εμφανίζεται με τη μορφή του « επί τοις εκατό του όγκου του συνολικού όγκου », στη τεταγμένη έναντι της δόσης στην τετμημένη, δηλαδή ο κατακόρυφος άξονας αναπαριστά τις περισσότερες φορές το ποσοστό του όγκου (και όχι τον απόλυτο όγκο). Ουσιαστικά τα DVH παρουσιάζουν το ποσοστό του όγκου σε cm<sup>3</sup> του PTV και κάθε οργάνου ενδιαφέροντος που λαμβάνει συγκεκριμένη δόση ακτινοβολίας. Οι ακτινοθεραπευτές ογκολόγοι με την ανάλυση ενός ιστογράμματος δόσης όγκου μπορούν να αξιολογήσουν τον πιθανό κίνδυνο παρενεργειών και τοξικότητας σε διάφορα όργανα και ιστούς. Οι πληροφορίες αυτές συμβάλλουν στη βελτιστοποίηση του πλάνου θεραπείας για την ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων. Ωστόσο, λόγω των ελλιπών πληροφοριών περί της θέσης του όγκου, δεν θα πρέπει να αποτελεί το μοναδικό κριτήριο για την αξιολόγηση του πλάνου θεραπείας (Drzymala *et al.*, 1991). Έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες για την διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ των παραμέτρων του ιστογράμματος δόσης όγκου και της κλινικής πρόγνωσης σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο τραχήλου της μήτρας. Σε μια έρευνα έγινε αναδρομική ανάλυση σε 110 τέτοιους ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε εξωτερική ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με ενδοκοιλιακή/διάμεση βραχυθεραπεία με ή χωρίς χημειοθεραπεία για 8 έτη. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν έπειτα από πολύμηνη παρακολούθηση ήταν πως τα HR-CTVD100, HR-CTVD98 και HR-CTVD90 ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες, που επηρέαζαν την 5ετή συνολική επιβίωση (OS), την ειδική για τον καρκίνο επιβίωση (CSS) και τα ποσοστά τοπικού έλεγχου (LC). Μάλιστα, το HR-CTVD98 είχε προγνωστικές τιμές για το 5-ετές OS, CSS και LC και το HR-CTVD100 είχε προγνωστικές τιμές για το 5-ετές OS, CSS, ενώ το HR-CTVD90 είχε προγνωστική αξία μόνο για το 5ετές LC. Επομένως προέκυψε μια σημαντική εξάρτηση των OS, CSS και LC από το D98 για HR-CTV (Zhang *et al.*, 2020), Το HR-CTV είναι ο όγκος κλινικού στόχου υψηλού κινδύνου, που φέρει τον υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής και επιλέγεται με κλινική εξέταση και απεικόνιση κατά τη στιγμή της βραχυθεραπείας. Τα D100, D90 και D98 αφορούν την ελάχιστη δόση που λαμβάνεται από το 100%, το 90% και το 98% του όγκου του HR-CTV αντίστοιχα. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και μια άλλη μελέτη, καθώς προέκυψε πως η κλιμάκωση της δόσης του HR-CTV D90 από 87 Gy σε 97 Gy συνέβαλε στην αύξηση της 5-ετούς OS, CSS και LC κατά 7,95%, 4,25% και 2,83%, αντίστοιχα. Έτσι λοιπόν, το CTVHR D90 μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη της επίπτωσης των OS, CSS και LC σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που υποβάλλονται σε θεραπεία με ριζική ακτινοθεραπεία. Το CTVHR D90  $\geq$  97 Gy επιπλέον συσχετίστηκε με πολλά υποσχόμενη επιβίωση και τοπικό έλεγχο (Cheng *et al.*, 2018). Μάλιστα, ανάμεσα στις παραμέτρους του DVH, ο GTV\_P όγκος (primary tumor volume) κρίνεται σημαντικός για ανάλυση. Σύμφωνα με έρευνα, όσο μεγαλύτερος όγκος GTV\_P, τόσο χειρότερη είναι η επιβίωση. Το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας με όγκο όγκου <40 cm<sup>3</sup> ήταν σημαντικά καλύτερο από αυτό των ασθενών με >40 cm<sup>3</sup> (Srivastava *etal.*, 2017). Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα, οι συγκεκριμένες παράμετροι του ιστογράμματος της δόσης όγκου θα πρέπει να διερευνώνται εκτενώς ώστε να επιτυγχάνεται μεγαλύτερη επιβίωση και αυξημένος τοπικός έλεγχος του όγκου στους ασθενείς.

### 1.2.3 Μεταβολικές παραμέτροι του (18)F-FDG PET/CT (π.χ. SUV max)

Η εξέταση πυρηνικής ιατρικής Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET scan - Positron Emission Tomography) σε συνδυασμό με την Αξονική Τομογραφία αποτελεί μια σημαντική διαγνωστική εξέταση. Ο ρόλος της PET/CT έχει καθιερωθεί στην Ογκολογία, η κλινική της εφαρμογή είναι ευρεία και μπορεί να βελτιώσει τα θεραπευτικά αποτελέσματα μέσω της υψηλής διαγνωστικής βοήθειας που προσφέρει. Πρόκειται για μια μη επεμβατική διαγνωστική εξέταση με μεγάλη ευαισθησία, που προσφέρει τομογραφική απεικόνιση και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό ποσοτικών παραμέτρων αναφορικά με την μεταβολική δραστηριότητα ιστών. Στην Ογκολογία, το ευρέως χρησιμοποιούμενο ραδιοφάρμακο στην απεικόνιση με την ποζιτρονική υπολογιστική τομογραφία/αξονική τομογραφία (PET/CT) είναι η φθόριο-18 φθοριοδεοξυγλυκόζη (18F-FDG). Η πρόσληψή της αντιστοιχεί στη γλυκολυτική δραστηριότητα, η οποία είναι αυξημένη στα περισσότερα καρκινικά κύτταρα (Almuhaideb *et al.*, 2011). Σύμφωνα με την σύγχρονη επιστημονική βιβλιογραφία, σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο τραχήλου μήτρας εκτελείται τακτικά η 18F-FDGPET/CT στη διάγνωση, σταδιοποίηση, επανασταδιοποίηση και αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Ο ιδανικός χρόνος για τη διενέργεια της εξέτασης αυτής είναι τουλάχιστον 6 εβδομάδες έπειτα από τη χειρουργική επέμβαση και 3 μήνες μετά τη συμπλήρωση της συνδυαστικής χημειο-ακτινοθεραπείας. Η τιμή του SUVmax, δηλαδή ο βαθμός πρόσληψης της 18F-FDG στον πρωτοπαθή όγκο, προσφέρει πολύτιμες προγνωστικές πληροφορίες για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία και τη συνολική επιβίωση, της λεμφαδενικής συμμετοχής, ενώ όγκοι τραχήλου της μήτρας με υψηλότερη τιμή SUVmax είναι πιθανό να είναι φτωχά διαφοροποιημένοι και να συνοδεύονται από μεταστατική λεμφαδενοπάθεια. Η μεταθεραπευτική μεταβολική ανταπόκριση φαίνεται να αποτελεί προβλεπτικό παράγοντα της επιβίωσης (Sistani *et al.*, 2021). Σε πολλαπλές έρευνες έχει αναδειχθεί ισχυρή συσχέτιση διάφορων μεταβολικών παραμέτρων αυτής της εξέτασης με τη συνολική επιβίωση ή την υποτροπή των ασθενών.

### PET Scan of Locally Advanced Cervical Cancer Showing Resolution of Metabolic Activity in the Cervix



**Σχήμα 5.** Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων τοπικά προχωρημένου καρκίνου του τραχήλου της μήτρας που δείχνει υποχώρηση της μεταβολικής δραστηριότητας στον τράχηλο (Gubbi *et al.*, 2015).

Πιο συγκεκριμένα, σε μια μελέτη διερευνήθηκε η προγνωστική αξία διαφόρων παραμέτρων της εξέτασης 18F-FDG PET/CT πριν και μετά τη θεραπεία σε γυναίκες με καρκίνο τραχήλου μήτρας, με τη συνολική επιβίωση (OS) και την υποτροπή ως μέτρα έκβασης. Η SUVmax (που αντιπροσωπεύει το pixel με την υψηλότερη δραστηριότητα πρόσληψης 18F-FDG), ο MTV (ο όγκος του μεταβολικού όγκου, αναφέρεται στον μεταβολικά ενεργό όγκο του όγκου που τμηματοποιείται χρησιμοποιώντας FDG PET) και η TLG (γλυκόλυση ολικής βλάβης) μετρήθηκαν κατά την έναρξη και μετά τη θεραπεία στον πρωτοπαθή όγκο, στις μεταστάσεις της πυέλου και των απομακρυσμένων λεμφαδένων, στις μεταστάσεις σε απομακρυσμένα όργανα και στο συνολικό φορτίο του όγκου και συσχετίστηκαν με τη συνολική επιβίωση. Όπως προέκυψε, οι παράμετροι SUVmax, MTV και TLG της FDG PET-CT που μετρήθηκαν μετά τη θεραπεία μπορούν να προβλέψουν τη συνολική επιβίωση και την υποτροπή στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Οι παράμετροι που μετρήθηκαν πριν από τη θεραπεία είχαν συνολικά χαμηλότερο προγνωστικό δυναμικό και μόνο το MTV και το TLG έδειξαν σημαντική συσχέτιση με το συνολική επιβίωση και την υποτροπή (Markus *et al.*, 2023). Σε μια άλλη έρευνα, εξετάστηκαν ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο τραχήλου μήτρας που υποβλήθηκαν σε προ-θεραπευτική εξέταση 18F-FDG PET/CT και ταυτόχρονη χημειοακτινοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία. Σε αυτούς καταγράφηκαν οι μεταβολικές παράμετροι SUVmax, η TLG, ο MTV τόσο της τραχηλικής βλάβης όσο και του λεμφαδένα (LN) όπου φάνηκε να συσχετίζονται με την επιβίωση τους. Η TLG του τραχήλου της μήτρας και η SUVmax του λεμφαδένα πριν την θεραπεία, μπορεί να είναι σημαντικοί προγνωστικοί βιοδείκτες για τη συνολική επιβίωση (OS), την επιβίωση ελεύθερης νόσου (DFS) και την επιβίωση ελεύθερης απομακρυσμένης μετάστασης (DMFS) (Wang *et al.*, 2021). Επιπλέον σε μια άλλη μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με FIGOIII C1 στάδιο, αναλύθηκαν οι παράμετροι της 18F-FDG PET/CT εξέτασης τόσο στον πρωτοπαθή όγκο όσο και στους μεταστατικούς πυελικούς λεμφαδένες (PLN) πριν από την ριζική ακτινοχημειοθεραπεία με βάση τη σισπλατίνη. Αυτή η μελέτη ήταν η πρώτη η οποία έδειξε πως σε ασθενείς όπως οι προαναφερθέντες, το υψηλό SUVmean (δείχνει τη μέση πρόσληψη τη 18F-FDG), το SUVmax και το TLG του πρωτοπαθούς όγκου στην εξέταση FDG-PET-CT συνδέθηκαν με μεγαλύτερη συνολική επιβίωση (OS). Αντίθετα, το χαμηλότερο SUVmean και το SUVmax συνδέθηκαν με μικρότερη επιβίωση ελεύθερης απομακρυσμένης μετάστασης DMFS (Burchardt *et al.*, 2021). Τέλος, σε μια άλλη μελέτη καταγράφηκε μια προσπάθεια για την αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ των παραμέτρων της FDG PET/CT και της ανταπόκρισης στην οριστική ακτινοχημειοθεραπεία σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Οι ασθενείς αυτοί υποβλήθηκαν σε PET/CT κατά τη σταδιοποίηση και μετά τη θεραπεία και οι παράμετροι SUVmax, SUVmean, TLG και MTV του πρωτοπαθούς όγκου και των μεταστατικών λεμφαδένων, μετρήθηκαν και συγκρίθηκαν μεταξύ ασθενών με και χωρίς πλήρη μεταβολική απόκριση (CMR). Αυτό που σημειώθηκε ήταν πως το SUVmax και το SUVmean του πρωτοπαθούς όγκου καθώς και των μεταστατικών λεμφαδένων, του MTV και του TLG βρέθηκαν να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ ασθενών με CMR και μη CMR. Οι παράμετροι μάλιστα αυτές, είναι υψηλότερες σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που δεν θα ανταποκριθούν στην οριστική θεραπεία χημειοακτινοθεραπείας. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς που δεν είναι μεταστατικοί κατά τη σταδιοποίηση, οι τιμές MTV και TLG μπορούν να χρησιμεύσουν ως προγνωστικός παράγοντας για την ανταπόκριση στη θεραπεία και επομένως μπορεί να αλλάξουν τη στρατηγική θεραπείας (Gill *et al.*, 2022). Συνοψίζοντας, η διερεύνηση των συγκεκριμένων παραμέτρων κρίνεται αναγκαία καθώς έχουν αναδειχθεί ως σημαντικοί προγνωστικοί βιοδείκτες επιβίωσης και μπορούν να συμβάλλουν στην βελτιστοποίηση και την εξατομίκευση της θεραπείας.

## 2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 2.1 Μεθοδολογία

#### 2.1.1 Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση των επιπέδων CRP, Αλβουμίνης και Φερριτίνης στον ορό πριν και 3 μήνες μετά τη θεραπεία, σε ανεγχείρητο καρκίνο τραχήλου μήτρας.

#### 2.1.2 Ερευνητικά ερωτήματα

- Διαφοροποιήθηκε το επίπεδο της Αλβουμίνης, 3 μήνες μετά τη θεραπεία;
- Διαφοροποιήθηκε το επίπεδο της Φερριτίνης, 3 μήνες μετά τη θεραπεία;
- Διαφοροποιήθηκε το επίπεδο της CRP, 3 μήνες μετά τη θεραπεία;

#### 2.1.3 Υπό μελέτη πληθυσμός

Ο πληθυσμός της μελέτης ήταν ασθενείς που υποβάλλονται σε ριζική σύγχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία για ανεγχείρητο καρκίνο τραχήλου μήτρας στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης (ΠΑΓΝΗ).

#### 2.1.4 Τύπος μελέτης

Πρόκειται για μία προοπτική μελέτη παρατήρησης.

#### 2.1.5 Ερευνητική διαδικασία

Έγινε καταγραφή, σε 2 χρονικές στιγμές (baseline και 3 μήνες μετά το πέρας της θεραπείας), των ακόλουθων δεικτών φλεγμονής αίματος: α) CRP, β) Φερριτίνη, και γ) Αλβουμίνη. Οι τιμές που θεωρήθηκαν ως φυσιολογικές ήταν οι ακόλουθες: CRP (< 5 mg/dL), Φερριτίνη (30-400 ng/ml ♂, 13-150 ng/ml ♀), και Αλβουμίνη (3,6-5,5 g/dL). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εξωτερική ακτινοθεραπεία πυέλου ή εκτεταμένη, με IMRT ή VMAT τεχνικές, στο ΠΑΓΝΗ. Ο σχεδιασμός των πεδίων ακτινοβόλησης πραγματοποιήθηκε με την καθοδήγηση του PET/CT. Η συνολική δόση ακτινοθεραπείας ήταν 45-50,4 Gy/1,8 Gy ανά συνεδρία. Ταυτόχρονα πραγματοποιήθηκε ακτινοβόληση στην πρωτοπαθή εστία και στους περιοχικούς διηθημένους λεμφαδένες. Χορηγήθηκε, επίσης, ακτινοευσθητοποιό cisplatin (40 mg/m<sup>2</sup> εβδομαδιαίως, για 5 - 6 κύκλους). Οι ασθενείς έλαβαν και ενδοκοιλιακή βραχυθεραπεία, βασισμένη σε MRI κάτω κοιλίας, μετά την ολοκλήρωση της εξωτερικής ακτινοθεραπείας. Η δόση που χορηγήθηκε ήταν ≥ 8000 cGy στη μακροσκοπικά ορατή νόσο.

#### 2.1.6 Στατιστική μεθοδολογία

Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έγινε μέσω του λογισμικού SPSS 26. Για την περιγραφική στατιστική ανάλυση, οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή (mean) και τυπική απόκλιση (standard deviation).

Για τη σύγκριση της μεταβλητότητας των επιπέδων των δεικτών φλεγμονής αίματος (CRP, Φερριτίνη, και Αλβουμίνη), πριν την έναρξη της ακτινοθεραπείας και στους 3 μήνες μετά, έγινε χρήση του paired t-test. Για τον έλεγχο της κανονικότητας χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία των Shapiro-Wilk, παράλληλα με τη μελέτη της γραφικής παράστασης «Normal Q-Q plot». Ο λόγος που γίνεται χρήση γραφήματος οφείλεται στο γεγονός ότι σε μικρού μεγέθους δείγματα (n<30) οι στατιστικές δοκιμασίες σχεδόν πάντα καταλήγουν στην αποδοχή της κανονικότητας.

Η ελάχιστη τιμή του επιπέδου στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 5%. Η στατιστική σημασία αναφέρεται στην πιθανότητα ότι το παρατηρούμενο ή πιο ακραίο αποτέλεσμα θα μπορούσε να προκύψει τυχαία, δεδομένου ότι η μηδενική υπόθεση είναι αληθής. Όμως, ένα μικρό μέγεθος δείγματος -όπως στην παρούσα μελέτη- μπορεί να μην έχει την απαραίτητη ισχύ για να ανιχνεύσει ένα αποτέλεσμα, ακόμα κι όταν υπάρχει, οδηγώντας σε μεγαλύτερη τιμή  $p$ . Ως στατιστική ισχύ αναφέρεται η ικανότητα ενός τεστ να ανιχνεύει ένα αποτέλεσμα όταν υπάρχει.

Πρακτική σημασία, από την άλλη, σημαίνει ότι ο αντίκτυπος μίας επίδρασης (μέγεθος επίδρασης) είναι αρκετά σημαντικός ώστε να έχει πρακτική αξία. Για παράδειγμα, μία μελέτη με μικρό μέγεθος δείγματος μπορεί να βρει ένα μεγαλύτερο αποτέλεσμα που δεν είναι στατιστικά σημαντικό (τιμή  $p > 0,05$ ). Ενώ τα αποτελέσματα δεν είναι στατιστικά σημαντικά λόγω της χαμηλότερης στατιστικής ισχύος του μικρότερου δείγματος, το μεγαλύτερο μέγεθος επίδρασης μπορεί να εξακολουθεί να έχει πρακτική σημασία.

Αυτή η διάκριση υπογραμμίζει τη σημασία της εξέτασης πέρα από την τιμή  $p$  κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Τα μεγέθη των επιπτώσεων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη παράλληλα με την τιμή  $p$  για να επιτευχθεί μια πιο ολοκληρωμένη κατανόηση των ευρημάτων.

Συνοπτικά, ένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα δεν είναι πάντα πρακτικά σημαντικό και ένα αποτέλεσμα που στερείται στατιστικής σημασίας μπορεί ωστόσο να έχει πρακτική σημασία. Ως εκ τούτου, η πρακτική σημασία θα πρέπει να αξιολογηθεί για να διασφαλιστεί ότι τα αποτελέσματα έχουν νόημα σε ένα πραγματικό πλαίσιο.

Για την αξιολόγηση της σπουδαιότητας μίας επίδρασης, έγινε χρήση του μεγέθους επίδρασης (effect size). Το μέγεθος επίδρασης είναι μία αντικειμενική και τυποποιημένη μέτρηση του μεγέθους της παρατηρούμενης επίδρασης. Όσο μεγαλύτερο το μέγεθος της επίδρασης τόσο σημαντικότερη η επίδραση, ακόμη και αν δεν είναι στατιστικώς σημαντική. Το μέγεθος επίδρασης, η πρακτική δηλαδή σημασία του αποτελέσματος, θα υπολογιστεί βάσει των κριτηρίων του Cohen. Σύμφωνα με τον Cohen, στην περίπτωση του ελέγχου διαφοράς μέσων όρων, το μέγεθος της επίδρασης είναι χαμηλό εάν η τιμή του είναι μικρότερη από 0,5, μέσο εάν κυμαίνεται μεταξύ 0,5-0,8 και μεγάλο εάν είναι μεγαλύτερο από 0,8.

### 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 3.1 Χαρακτηριστικά δείγματος

Το δείγμα της μελέτης αποτελούν 5 γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας  $61,8 \pm 4,9$  έτη (Πίνακας 1). Στον Πίνακα 2 καταγράφονται ο βαθμός πρόσληψης της 18F-FDG (SUVmax) στην καρκινική βλάβη ανά ανατομική περιοχή. Ο Πίνακας 3 περιγράφει τους δοσιμετρικούς παράγοντες του πλάνου θεραπείας για κάθε ασθενή ξεχωριστά.

**Πίνακας 1. Περιγραφικοί δείκτες ηλικίας συμμετεχόντων**

Ηλικία	Mean	61,8
	Standard Deviation	4,9
	Median	59
	Range	11
	Percentile 25	59
	Percentile 75	66

**Πίνακας 2. Βαθμός πρόσληψης της 18F-FDG (SUVmax) στην καρκινική βλάβη, ανά ανατομική περιοχή, για κάθε ασθενή**

	Ιδασθενών				
	1	2	3	4	5
PET Πρωτοπαθής Όγκος Τραχήλου	18,37	19,71	16,12	16,86	7,41
PET Όγκος Κόλπου ΑΚΘ	0	0	0	8,14	0
PET Λεμφαδένας Έξω Λαγόνιος	14,40	9,12	5,12	6,49	0
PET Λεμφαδένας Έσω Λαγόνιος	0	0	0	0	0
PET Λεμφαδένας Κοινός Λαγόνιος	0	0	6,93	0	7,52
PET Λεμφαδένας Παρασπονδύλιος	0	0	5,12	0	0
PET Λεμφαδένας Προιερός	0	0	0	3,00	9,07

**Πίνακας 3. Δοσιμετρικοί παράγοντες του πλάνου θεραπείας για κάθε ασθενή**

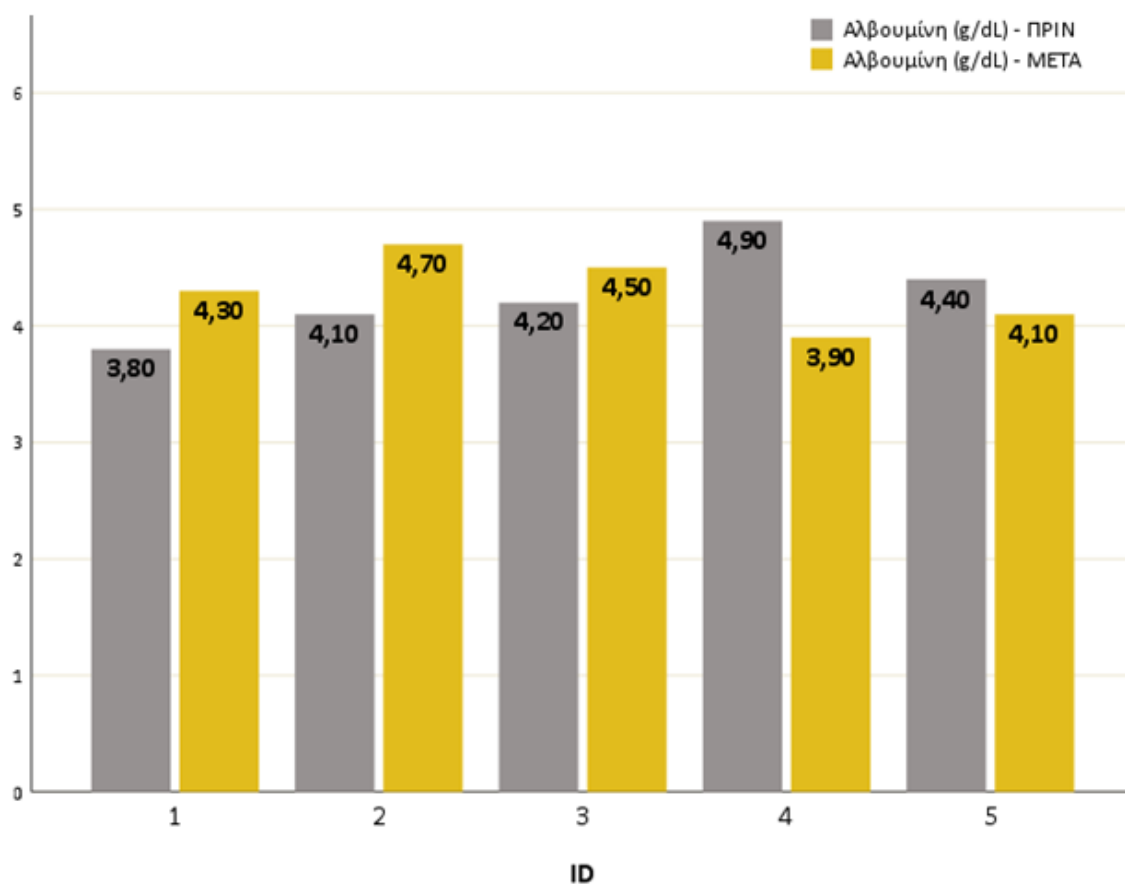
	Παθολογιών				
	1	2	3	4	5
PTV1 Volume (cm <sup>3</sup> )	1386,51	1415,92	1861,17	1429,00	2363,36
PTV2 Volume (cm <sup>3</sup> )	279,76	193,40	221,32	17,40	52,49
PTV3 Volume (cm <sup>3</sup> )	0	58,53	0	294,91	168,51
PTV4 Volume (cm <sup>3</sup> )	0	0	0	0	27,41
PTV1 Min Dose (cGy)	3606,20	3868,50	3484,40	3998,80	0
PTV2 Min Dose (cGy)	448,50	12,10	457,50	429,60	0,30
PTV3 Min Dose (cGy)	0	452,50	0	440,60	7,80
PTV4 Min Dose (cGy)	0	0	0	0	323,70
PTV1 Max Dose (cGy)	5027,50	4717,60	4909,90	5148,60	5285,00
PTV2 Max Dose (cGy)	559,20	552,50	580,30	555,60	1,70
PTV3 Max Dose (cGy)	0	552,50	0	560	362,90
PTV4 Max Dose (cGy)	0	0	0	0	362,90
PTV1 Mean Dose (cGy)	4629,60	4515,40	4513,40	4942,90	5049,00
PTV2 Mean Dose (cGy)	538,40	386,40	546,20	534,20	1,00
PTV3 Mean Dose (cGy)	0	532,10	0	539,40	209,70
PTV4 Mean Dose (cGy)	0	0	0	0	353,20



## 3.2 Ερευνητικά ερωτήματα

### 3.2.1 Διαφοροποιήθηκε το επίπεδο της Αλβουμίνης, 3 μήνες μετά τη θεραπεία;

Πριν από την ακτινοθεραπεία, 5 ασθενείς βρέθηκαν εντός φυσιολογικών ορίων όσον αφορά την Αλβουμίνη. Μετά από ακτινοθεραπεία, υψηλότερα επίπεδα, συγκριτικά με την πρώτη μέτρηση, βρέθηκαν σε 3 ασθενείς και χαμηλότερα επίπεδα Αλβουμίνης παρατηρήθηκαν σε 2 ασθενείς.



Γράφημα 1. Επίπεδα Αλβουμίνης στις δύο μετρήσεις ανά ασθενή

Η μέση τιμή της Αλβουμίνης πριν την ακτινοθεραπεία και 3 μήνες μετά υπολογίστηκε  $4,28 \pm 0,41$  g/dL και  $4,30 \pm 0,32$  g/dL, αντίστοιχα. Από τις μέσες τιμές και τα τεταρτημόρια δεν φαίνεται να υπάρχει διαφοροποίηση μεταξύ των δύο μετρήσεων (Πίνακας 4).

**Πίνακας 4. Μέση τιμή και τυπική απόκλιση Αλβουμίνης στις δύο μετρήσεις**

	Αλβουμίνη (g/dL) - ΠΡΙΝ	Αλβουμίνη (g/dL) - ΜΕΤΑ
N	5	5
Mean	4,28	4,30
Standard Deviation	0,41	0,32
Minimum	3,80	3,90
Maximum	4,90	4,70
Percentile 25	4,10	4,10
Median	4,20	4,30
Percentile 75	4,40	4,50

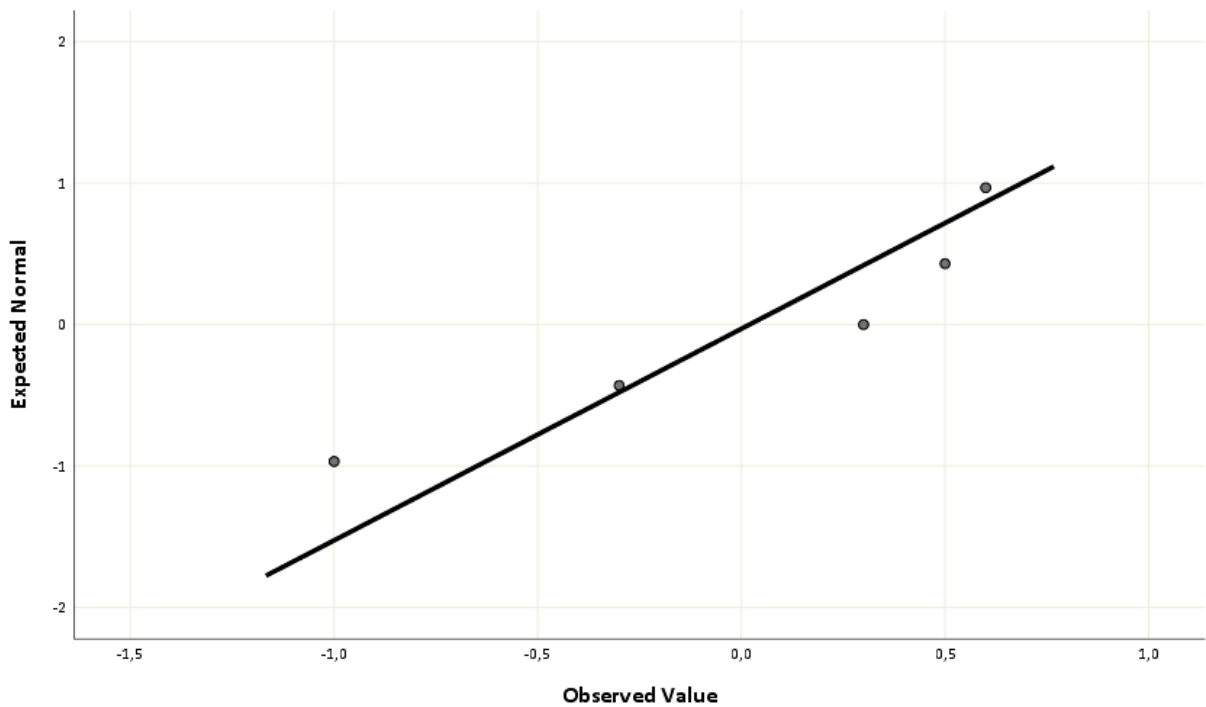
Η αλγεβρική δοκιμασία των Shapiro-Wilk, της διαφοράς μεταξύ των δύο μετρήσεων της Αλβουμίνης, έδειξε ότι η συνθήκη της κανονικότητας ισχύει ( $p = 0,323$ ). Επιπλέον, και τα γραφήματα «Normal Q-Q plot», «Detrended Normal Q-Q plot» και «Boxplot» έδειξαν ότι η κατανομή της διαφοράς μεταξύ των δύο μετρήσεων της Αλβουμίνης δεν απέχει σημαντικά από την κανονική.

**Πίνακας 5. Έλεγχος κανονικότητας της διαφοράς μεταξύ των δύο μετρήσεων της Αλβουμίνης**

	Kolmogorov-Smirnova			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
alb_diff	0,262	5	0,200*	0,883	5	0,323

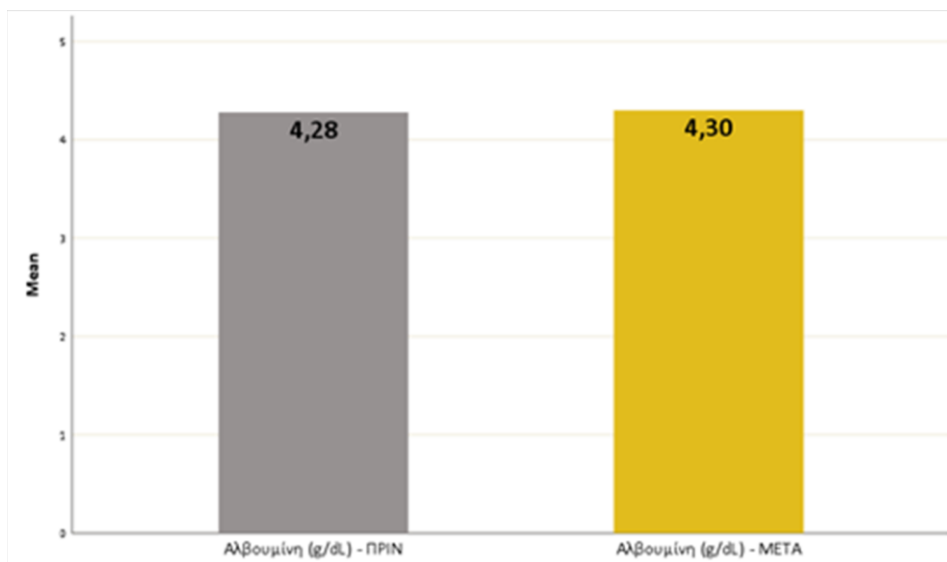
\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction



**Γράφημα 2. Normal Q-Q plot της διαφοράς μεταξύ των δύο μετρήσεων της Αλβουμίνης**

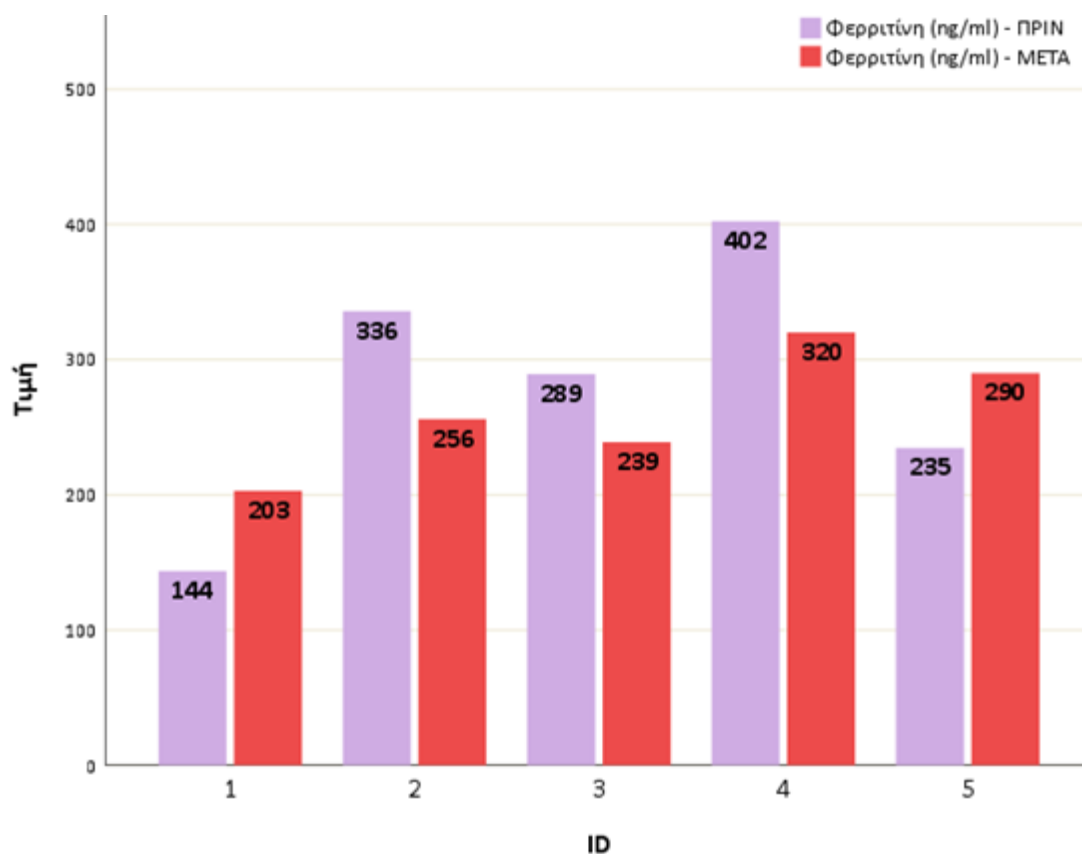
Βάσει των αποτελεσμάτων του t-test για εξαρτημένα δείγματα, η μέση τιμή της Αλβουμίνης πριν την ακτινοθεραπεία ( $M = 4,28$ ,  $SD = 0,41$ ) δεν βρέθηκε να διαφέρει, στατιστικώς σημαντικά, από την αντίστοιχη 3 μήνες μετά την ακτινοθεραπεία ( $M = 4,30$ ,  $SD = 0,32$ ),  $t(4) = 0,067$  ( $p = 0,950$ ). Το μέγεθος επίδρασης βρέθηκε ίσο με 0,05, δηλαδή πολύ μικρής πρακτικής σημασίας.



**Γράφημα 3. Μέση τιμή Αλβουμίνης στις δύο μετρήσεις**

### 3.2.2 Διαφοροποιήθηκε το επίπεδο της Φερριτίνης, 3 μήνες μετά τη θεραπεία;

Πριν από την ακτινοθεραπεία, μία ασθενής βρέθηκε εντός φυσιολογικών ορίων όσον αφορά την Φερριτίνη. Μετά από ακτινοθεραπεία, υψηλότερα επίπεδα, συγκριτικά με την πρώτη μέτρηση, βρέθηκαν σε 2 ασθενείς και χαμηλότερα επίπεδα Φερριτίνης παρατηρήθηκαν σε 3 ασθενείς.



Γράφημα 1. Επίπεδα Φερριτίνης στις δύο μετρήσεις ανά ασθενή

Η μέση τιμή της Φερριτίνης πριν την ακτινοθεραπεία και 3 μήνες μετά υπολογίστηκε  $281,09 \pm 98,53$  g/dL και  $261,60 \pm 45,26$  g/dL, αντίστοιχα. Από τις μέσες τιμές και τα τεταρτημόρια φαίνεται να υπάρχει μία μικρή μείωση μετά την ακτινοθεραπεία (Πίνακας 6).

**Πίνακας 6. Μέση τιμή και τυπική απόκλιση Φερριτίνης στις δύο μετρήσεις**

	Φερριτίνη (ng/ml) - ΠΡΙΝ	Φερριτίνη (ng/ml) - ΜΕΤΑ
N	5	5
Mean	281,09	261,60
Standard Deviation	98,53	45,26
Minimum	143,52	203,00
Maximum	402,30	320,00
Percentile 25	234,60	239,00
Median	289,30	256,00
Percentile 75	335,74	290,00

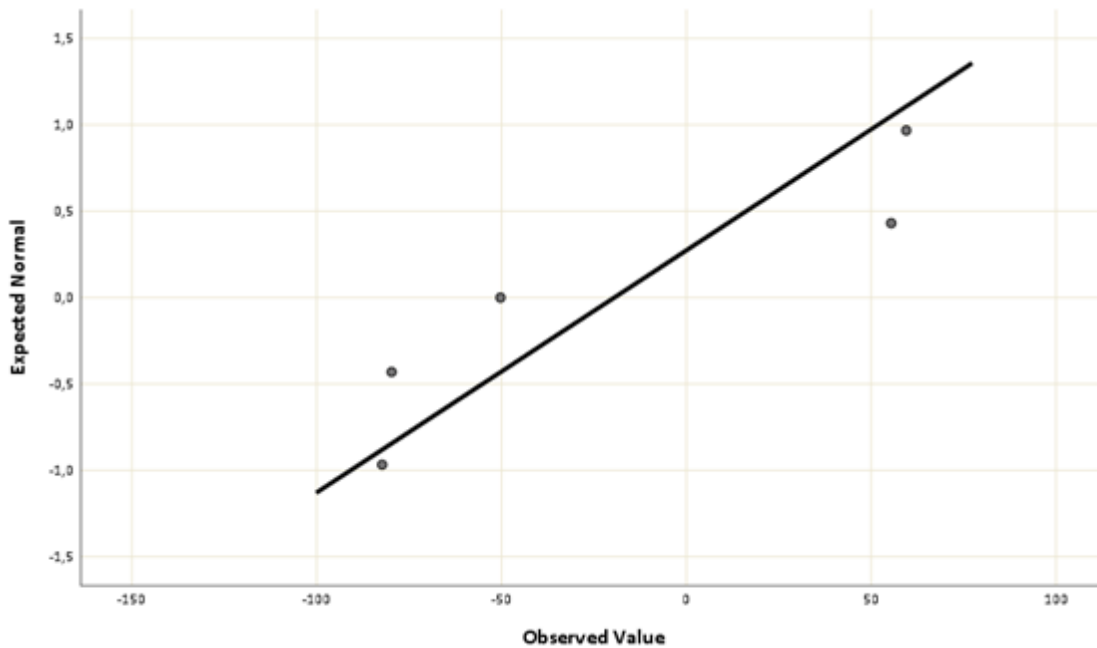
Η αλγεβρική δοκιμασία των Shapiro-Wilk, της διαφοράς μεταξύ των δύο μετρήσεων της Φερριτίνης, έδειξε ότι η συνθήκη της κανονικότητας ισχύει ( $p = 0,067$ ). Επιπλέον, και τα γραφήματα «Norma IQ-Q plot», «Detrended Normal Q-Q plot» και «Boxplot» έδειξαν ότι η κατανομή της διαφοράς μεταξύ των δύο μετρήσεων της Φερριτίνης δεν απέχει σημαντικά από την κανονική.

**Πίνακας 7. Έλεγχος κανονικότητας της διαφοράς μεταξύ των δύο μετρήσεων της Φερριτίνης**

	Kolmogorov-Smirnova			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ferr_diff	0,267	5	0,200*	0,790	5	0,067

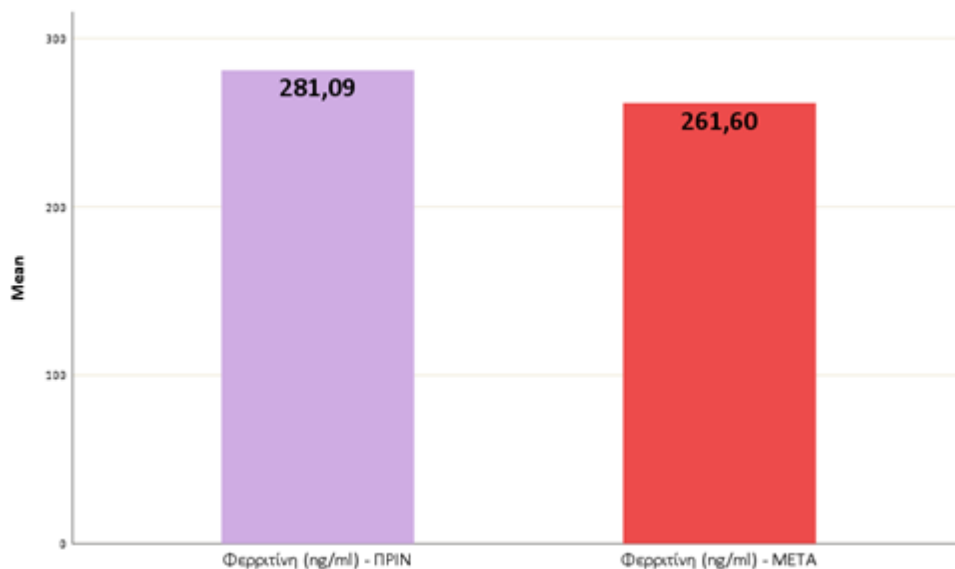
\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction



**Γράφημα 2. Normal Q-Q plotτης διαφοράς μεταξύ των δύο μετρήσεων της Φερριτίνης**

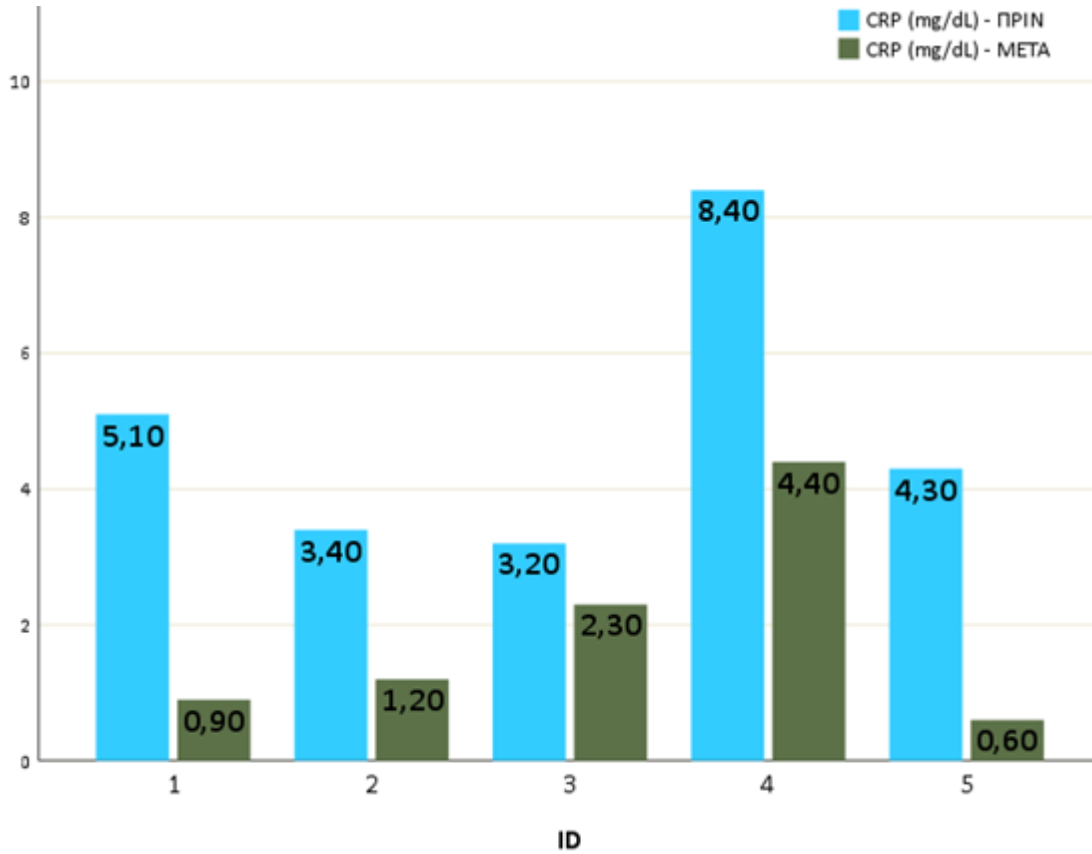
Βάσει των αποτελεσμάτων του t-test για εξαρτημένα δείγματα, η μέση τιμή της Φερριτίνης πριν την ακτινοθεραπεία ( $M = 281,09$ ,  $SD = 98,53$ ) δεν βρέθηκε να διαφέρει, στατιστικώς σημαντικά, από την αντίστοιχη 3 μήνες μετά την ακτινοθεραπεία ( $M = 261,60$ ,  $SD = 45,26$ ),  $t(4) = 0,611$  ( $p = 0,574$ ). Το μέγεθος επίδρασης βρέθηκε ίσομε 0,25, δηλαδή μικρής πρακτικής σημασίας.



**Γράφημα 3. Μέση τιμή Φερριτίνης στις δύο μετρήσεις**

### 3.2.3 Διαφοροποιήθηκε το επίπεδο της CRP, 3 μήνες μετά τη θεραπεία;

Πριν από την ακτινοθεραπεία, 3 ασθενείς βρέθηκαν εντός φυσιολογικών ορίων όσον αφορά την CRP. Μετά από ακτινοθεραπεία, χαμηλότερα επίπεδα CRP παρατηρήθηκαν και στις 5 ασθενείς.



Γράφημα 4. Επίπεδα CRP στις δύο μετρήσεις ανά ασθενή

Η μέση τιμή της CRP πριν την ακτινοθεραπεία και 3 μήνες μετά υπολογίστηκε  $4,88 \pm 2,11$  g/dL και  $1,88 \pm 1,55$  g/dL, αντίστοιχα. Από τις μέσες τιμές και τα τεταρτημόρια φαίνεται να υπάρχει μία σημαντική μείωση μετά την ακτινοθεραπεία (Πίνακας 8).

**Πίνακας 8. Μέση τιμή και τυπική απόκλιση CRP στις δύο μετρήσεις**

	CRP (mg/dL) - ΠΡΙΝ	CRP (mg/dL) - ΜΕΤΑ
N	5	5
Mean	4,88	1,88
Standard Deviation	2,11	1,55
Minimum	3,20	0,60
Maximum	8,40	4,40
Percentile 25	3,40	0,90
Median	4,30	1,20
Percentile 75	5,10	2,30

Η αλγεβρική δοκιμασία των Shapiro-Wilk, της διαφοράς μεταξύ των δύο μετρήσεων της CRP, έδειξε ότι η συνθήκη της κανονικότητας ισχύει ( $p = 0,248$ ). Επιπλέον, και τα γραφήματα «Normal Q-Q plot», «Detrended Normal IQ-Q plot» και «Boxplot» έδειξαν ότι η κατανομή της διαφοράς μεταξύ των δύο μετρήσεων της CRP δεν απέχει σημαντικά από την κανονική.

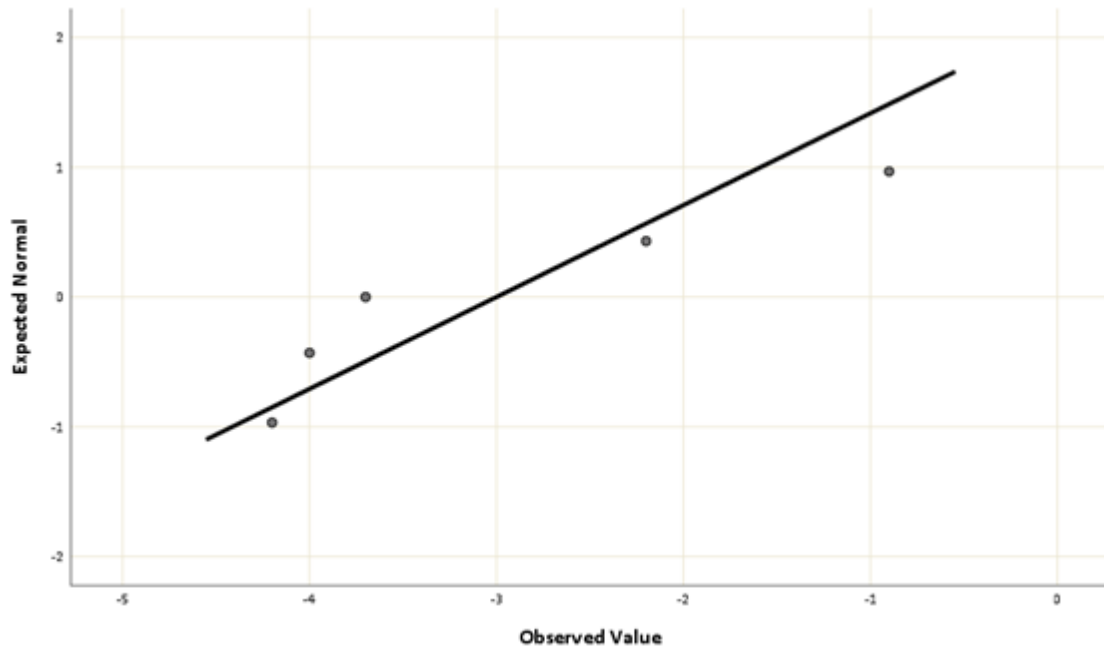
**Πίνακας 9. Έλεγχος κανονικότητας της διαφοράς μεταξύ των δύο μετρήσεων της CRP**

	Kolmogorov-Smirnova			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
CRP_diff	0,290	5	0,197	0,865	5	0,248

\*. This is a lower bound of the true significance.

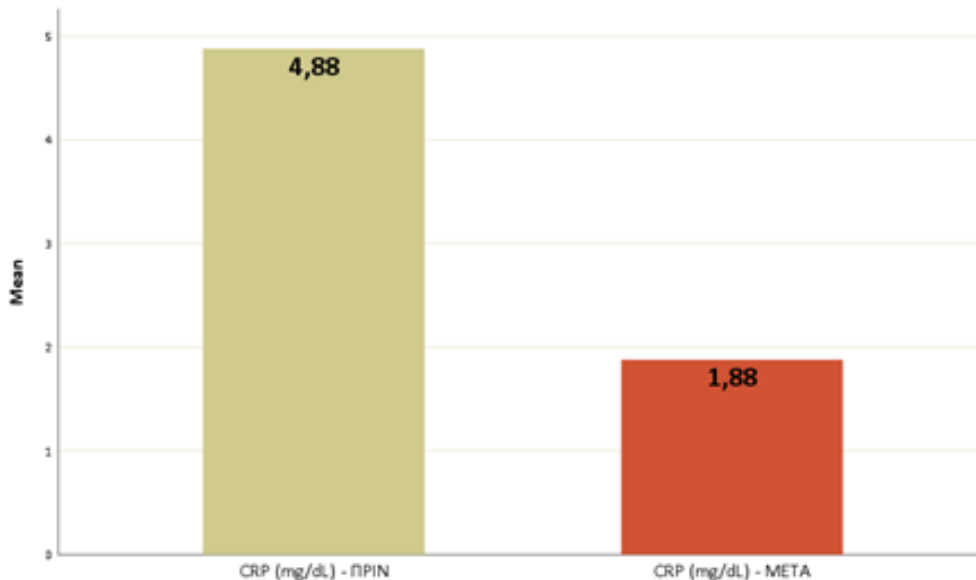
a. Lilliefors Significance Correction





**Γράφημα 5. Normal Q-Q plot της διαφοράς μεταξύ των δύο μετρήσεων της CRP**

Βάσει των αποτελεσμάτων του t-test για εξαρτημένα δείγματα, η μέση τιμή της CRP πριν την ακτινοθεραπεία ( $M = 4,88$ ,  $SD = 2,11$ ) βρέθηκε, στατιστικώς σημαντικά, υψηλότερη από την αντίστοιχη 3 μήνες μετά την ακτινοθεραπεία ( $M = 1,88$ ,  $SD = 1,55$ ),  $t(4) = 4,749$  ( $p = 0,009$ ). Το μέγεθος επίδρασης βρέθηκε ίσο με 1,62, δηλαδή πολύ μεγάλης πρακτικής σημασίας.



**Γράφημα 6. Μέση τιμή CRP στις δύο μετρήσεις**

## 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα ερευνητική εργασία, πραγματοποιήθηκε διερεύνηση διάφορων ποσοτικών παραμέτρων οι οποίοι θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως δυνητικά προβλεπτικοί βιοδείκτες ανταπόκρισης σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας οι οποίοι υποβάλλονται σε σύγχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία. Ειδικότερα στα πλαίσια της μελέτης μας, εκτιμήθηκαν και αξιολογήθηκαν μεταβολές σε συγκεκριμένους δείκτες όπως: α) δείκτες φλεγμονής αίματος (CRP, Φερριτίνη, Αλβουμίνη), β) τα δεδομένα του ιστογράμματος δόσης όγκου και γ) μεταβολικές παραμέτροι του (18)F-FDG PET/CT (π.χ. SUV max). Η καταγραφή μάλιστα των επιπέδων των προαναφερθέντων δεικτών στον ορό πραγματοποιήθηκε σε δυο χρονικές στιγμές (baseline και 3 μήνες μετά το πέρας της θεραπείας).

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο τέταρτος συχνότερος καρκίνος σε γυναίκες κάτω των 45 ετών και μια από τις κύριες αιτίες θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες παγκοσμίως (Singh et al., 2023). Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) έχει αναγνωρισθεί ως ο σημαντικότερος αιτιολογικός παράγοντας, όμως για να προκύψει καρκίνος του τραχήλου απαιτούνται δεκαετίες και μεσολαβούν και άλλοι παράγοντες όπως η πρώιμη έναρξη της σεξουαλικής επαφής, η μη χρήση προφύλαξης με πολλαπλούς συντρόφους, η ανοσοανεπάρκεια, η έλλειψη διενέργειας προληπτικών τεστ Παπανικολάου κ.α (Kashyap et al., 2019). Μέχρι και σήμερα, τρία εμβόλια είναι αδειοδοτημένα και διαθέσιμα τα οποία χαρακτηρίζονται ιδιαίτερα αποτελεσματικά έναντι της σχετικής λοίμωξης και δυσπλασίας του τραχήλου, το διδύναμο, το τετραδύναμο και το εννιαδύναμο (Joura et al., 2015). Το τεστ Παπανικολάου (Παπ) είναι η τυπική μέθοδος για τον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, ενώ τελευταία εισήχθη και το τεστ HPV DNA που έχει επιδείξει υψηλότερη ευαισθησία και προστασία σε σύγκριση με τον κυτταρολογικό έλεγχο (Ronco et al., 2014). Ο πρώιμος καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι συχνά ασυμπτωματικός, ενώ συμπτώματα όπως ανώμαλη κολπική αιμόρροια, αυξημένες και ασυνήθιστες εκκρίσεις, δυσχέρεια στην ούρηση, πυελικός πόνος καταγράφονται συνήθως στην τοπικά προχωρημένη νόσο (Mwaka et al., 2016). Τρεις είναι οι κύριες κατηγορίες επιθηλιακών όγκων του τραχήλου της μήτρας που αναγνωρίζονται σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, το πλακώδες καρκίνωμα, το αδενοκαρκίνωμα και άλλοι πιο σπάνιοι τύποι όπως αδενοπλακώδες, νευροενδοκρινείς όγκοι, αδιαφοροποίητο καρκίνωμα, αδενοκυστικό κ.α (Lax et al., 2011). Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας ταξινομείται σε τέσσερα στάδια κατά FIGO, όπου μάλιστα η σταδιοποίηση αυτή είναι ένας από τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες (Schubert et al., 2023). Στην μελέτη μας, οι ασθενείς μας χαρακτηρίζονται από τοπικά προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, είναι δηλαδή σταδίου IIB-IVA όπου η νόσος εκτείνεται πέρα των ορίων της μήτρας, έξω από τον τράχηλο, στους περιβάλλοντες ιστούς.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας εξαρτάται από την έκταση της νόσου και σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Κλινικής Πρακτικής της ESMO (Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ιατρικής Ογκολογίας) οι θεραπευτικές μέθοδοι που προτείνονται είναι το χειρουργείο, η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία. Στην περίπτωση μας, σύμφωνα με κλινικές μελέτες, όταν ο όγκος εκτείνεται στους γειτονικούς ιστούς και έχει ξεφύγει από τα όρια της μήτρας (στάδια κατά FIGO IIB-IVA), έχουμε δηλαδή τοπικά προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία. Η ακτινοθεραπεία

στην προκειμένη περίπτωση χορηγείται ως συνδυασμός εξωτερικής ακτινοθεραπείας και βραχυθεραπείας και μάλιστα για ενισχυμένα αποτελέσματα χορηγείται στον ασθενή σε εβδομαδιαία βάση ακτινοευαισθητοποιός χημειοθεραπεία (πλατινούχα σκευάσματα-με βάση τη σισπλατίνη). Σε ορισμένους ασθενείς πριν το χειρουργείο χορηγείται νεοεπικουρική χημειοθεραπεία για την επίτευξη της μείωσης του όγκου, ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία, χωρίς όμως να αποτελεί την επικρατέστερη θεραπευτική προσέγγιση (Ayen et al., 2020). Με γνώμονα αυτά τα δεδομένα, στην έρευνα μας οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εξωτερική ακτινοθεραπεία πυέλου ή εκτεταμένη, με IMRT ή VMAT τεχνικές στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, ενώ ο σχεδιασμός των πεδίων ακτινοβόλησης πραγματοποιήθηκε με την καθοδήγηση του PET/CT. Η συνολική δόση ακτινοθεραπείας ήταν 45-50.4 Gy/1.8 Gy/συνεδρία. Επιπρόσθετα, διενεργήθηκε ταυτόχρονη ακτινοβόληση στην πρωτοπαθή εστία και στους περιοχικούς διηθημένους λεμφαδένες και εβδομαδιαία γινόταν χορήγηση ακτινοευαισθητοποιού cisplatin (40 mg/m<sup>2</sup> εβδομαδιαίως, για 5 - 6 κύκλους). Μετά την ολοκλήρωση μάλιστα της εξωτερικής ακτινοθεραπείας, οι ασθενείς έλαβαν και ενδοκοιλιακή βραχυθεραπεία, βασισμένη σε MRI κάτω κοιλίας. Η δόση που χορηγήθηκε ήταν  $\geq 8000$  cGy στη μακροσκοπικά ορατή νόσο.

Αξίζει να σημειωθεί πως ποικίλες έρευνες έχουν αναδείξει την σημασία της μελέτης διάφορων ποσοτικών παραμέτρων και της ενσωμάτωσης αυτών στη πρακτική ρουτίνας στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Λαμβάνοντας υπόψιν αυτά τα δεδομένα, αποφασίσαμε να μελετήσουμε εκτενέστερα αυτές τις παραμέτρους σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που υποβάλλονται σε σύγχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία. Απώτερος σκοπός της έρευνας μας είναι να διερευνηθεί αν θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως δυνητικοί προβλεπτικοί βιοδείκτες ανταπόκρισης στη θεραπεία. Ειδικότερα στα πλαίσια της προοπτικής μελέτης παρατήρησης που διενεργήσαμε, στόχος ήταν η αξιολόγηση των επιπέδων CRP, Αλβουμίνης και Φερριτίνης στον ορό πριν και 3 μήνες μετά τη θεραπεία για ανεγχείρητο καρκίνο τραχήλου μήτρας, ώστε να διαπιστώσουμε αν υπάρχει διαφοροποίηση στο πέρας αυτού του διαστήματος. Επιπρόσθετα, εκτός αυτών μελετήθηκαν διεξοδικά και ο βαθμός πρόσληψης της 18F-FDG (SUV<sub>max</sub>) στην καρκινική βλάβη ανά ανατομική περιοχή όπως αντίστοιχα καταγράφηκαν και οι τιμές από δοσιμετρικούς παράγοντες [GTV\_P όγκος (primary tumor volume)] του πλάνου θεραπείας για κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Οι τιμές της CRP, της φερριτίνης και της αλβουμίνης, οι γνωστές ως πρωτεΐνες οξείας φάσης των οποίων η παραγωγή προκαλείται από την ακτινοθεραπεία, χαρακτηρίζονται ως αξιόπιστοι και εύκολα αποκτήσιμοι βιοδείκτες. Η συγκέντρωση αυτών σχετίζεται με ύπαρξη φλεγμονής ή νεοπλάσματος (Van Leeuwen et al., 1994). Η παρούσα μελέτη, υποδηλώνει πως η τιμή της CRP πριν την ακτινοθεραπεία είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερη από την αντίστοιχη 3 μήνες μετά την ακτινοθεραπεία ( $p=0,009$ ). Το μέγεθος της επίδρασης μάλιστα βρέθηκε ίσο 1,62, δηλαδή πολύ μεγάλης πρακτικής σημασίας. Από τις συνολικά 5 ασθενείς μας, 3 από αυτές ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων όσον αφορά την CRP (<5 mg/dL) πριν την θεραπεία και οι υπόλοιπες πάνω από αυτά. Μετά την ακτινοθεραπεία παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της CRP σε όλες τους. Σύμφωνα με μια έρευνα, τα υψηλά επίπεδα της CRP στον ορό πριν την ακτινοθεραπεία (CRP>0,5mg/dL) συσχετίστηκαν με χειρότερη συνολική επιβίωση και χειρότερη πρόγνωση στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Έτσι, διαπιστώθηκε πως η μη αυξημένη αναλογία CRP μετά/προ της ακτινοθεραπείας, συσχετίστηκε σημαντικά με καλύτερη συνολική επιβίωση του εκάστοτε ασθενή (Polterauer et al., 2007). Αναφορικά με τις άλλες παραμέτρους, η τιμή της αλβουμίνης κυμαινόταν στα ίδια επίπεδα χωρίς καμία σημαντική διαφοροποίηση και το μέγεθος της

επίδρασης ήταν πολύ μικρής πρακτικής σημασίας. Η τιμή της λοιπόν πριν τη θεραπεία δεν βρέθηκε να διαφέρει στατιστικώς σημαντικά από την αντίστοιχη 3 μήνες μετά την ακτινοθεραπεία. Πριν τη θεραπεία και οι 5 ασθενείς ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων όσον αφορά την αλβουμίνη (3.6 – 5.5 g/dL) επίπεδα τα οποία μετά την ακτινοθεραπεία ανέβηκαν σε 3 ασθενείς και μειώθηκαν σε 2 αντίστοιχα. Σύμφωνα με μελέτη, σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που έλαβαν οριστική χημειοακτινοθεραπεία τα χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης ορού προέκυψαν ως προγνωστικοί παράγοντες κακής συνολικής επιβίωσης (OS) και επιβίωσης χωρίς εξέλιξης (PFS) και εκείνες με πλήρη ανταπόκριση στη θεραπεία παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερο επίπεδο αλβουμίνης ορού συγκριτικά με εκείνες που δεν είχαν πλήρη ανταπόκριση (Onal et al., 2022). Μάλιστα, η πρόληψη της υπολευκωματιναιμίας κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας (<35 g/L) αποτελεί σημαντική προτεραιότητα διαχείρισης στην κλινική πρακτική του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του τραχήλου (Zhang et al., 2022). Παράλληλα αξίζει να αναφερθεί πως στη μελέτη μας, η τιμή της φερριτίνης σημείωσε μια πολύ μικρή μείωση μετά την θεραπεία, τιμή όμως που δεν βρέθηκε να διαφέρει στατιστικώς σημαντικά από την αντίστοιχη 3 μήνες μετά την ακτινοθεραπεία. Και σε αυτήν μάλιστα, όπως και στην αλβουμίνη, το μέγεθος της επίδρασης ήταν πολύ μικρής πρακτικής σημασίας. Με βάση τα δεδομένα μιας μελέτης σχετικά με την φερριτίνη, αναδείχθηκε πως αυξημένα επίπεδα φερριτίνης στον ορό (πάνω από 200 ng/ml) παρατηρήθηκαν σε πολλούς ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και στην υποτροπή του, τα οποία μάλιστα έπεφταν σε εκείνους που ανταποκρίθηκαν σε ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία ή αυξάνονταν σε εκείνους με εξέλιξη του όγκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας (Washizuka et al., 1981).

Εκτός των παραπάνω, ιδιαίτερα ευρήματα προέκυψαν από την καταγραφή του βαθμού πρόσληψης της 18F-FDG (SUVmax) στην καρκινική βλάβη ανά ανατομική περιοχή όπως και των τιμών από δοσιμετρικούς παράγοντες [GTV\_P όγκος (primary tumor volume) του πλάνου θεραπείας για κάθε ασθενή ξεχωριστά. Από τα δεδομένα που προέκυψαν, προέκυψε πόσο σημαντικοί είναι και αυτοί οι βιοδείκτες για να καθοδηγήσουν τη συστηματική θεραπεία και να προβλέψουν τα αποτελέσματα των ασθενών. Τα ιστογράμματα δόσης – όγκου είναι γνωστά για την συνεισφορά τους στη βελτιστοποίηση του πλάνου θεραπείας για την ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων (Drzymala et al., 1991). Σύμφωνα με έρευνα, όσο μεγαλύτερος είναι ο όγκος GTV\_P (primary tumor volume), τόσο χειρότερη είναι η επιβίωση και μάλιστα το ποσοστό της 5ετούς επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας με όγκο όγκου <40 cm<sup>3</sup> ήταν σημαντικά καλύτερο από αυτό των ασθενών με >40 cm<sup>3</sup> (Srivastava et al., 2017). Τέλος, σύμφωνα με αρκετές μελέτες η τιμή του SUVmax, δηλαδή ο βαθμός πρόσληψης της 18F-FDG ελέγχεται τακτικά σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο τραχήλου μήτρας καθώς προσφέρει πολύτιμες προγνωστικές πληροφορίες για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία, την υποτροπή και τη συνολική επιβίωση (Sistani et al., 2021). Η μεταθεραπευτική μεταβολική ανταπόκριση φαίνεται να αποτελεί προβλεπτικό παράγοντα της επιβίωσης (Sistani et al., 2021).

## 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μέσω αυτής της σημαντικής μείωσης που παρατηρήθηκε στην τιμή της CRP μετά την ακτινοθεραπεία, η οποία ήταν βέβαια και στατιστικά σημαντική, προκύπτει το συμπέρασμα πως θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως δυνητικά προβλεπτικός βιοδείκτης ανταπόκρισης στη θεραπεία. Η μείωση αυτή συνδέεται με καλύτερη συνολική επιβίωση και καλύτερη πρόγνωση στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, σύμφωνα και με έρευνες. Είναι λοιπόν αναγκαίο να προταθεί και να ενσωματωθεί ως βασική παράμετρος μέτρησης στην κλινική πρακτική του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Με αυτόν τον τρόπο η επιστήμη της Ογκολογίας θα μπορέσει να εξασφαλίσει τη δημιουργία πιο αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων αλλά και την δυνατότητα καλύτερης αξιολόγησης της ανταπόκρισης των ασθενών σε μια στοχευμένη θεραπεία αλλά και καθοδήγησης αυτής με μεγαλύτερη αξιοπιστία.

Στην παρούσα μελέτη, το στάδιο της νόσου ήταν το ίδιο σε όλους τους ασθενείς και το φορτίο του όγκου συγκρίσιμο. Η αντίδραση του ιστού έναντι του όγκου και στην ακτινοθεραπεία αναμένεται επίσης να είναι παρόμοια. Αυτά είναι μερικά από τα δυνατά σημεία της παρούσας μελέτης. Ωστόσο, τα συμπεράσματα της παρούσας έρευνας σχετικά με την προγνωστική αξία των πρωτεϊνών που ερευνήθηκαν αποδυναμώνονται από τον μικρό αριθμό ασθενών και τη σχετικά σύντομη παρακολούθηση.

## 6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, Eslahi M, Ginsburg O, Lauby-Secretan B, Arbyn M, Basu P, Bray F, and Vaccarella S, (2023) Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet of Global Health*, 11(2), e197–e206.
2. Mwaka A, Orach C, Were E, Lyratzopoulos G, Wabinga H and Roland M, (2016) Awareness of cervical cancer risk factors and symptoms: cross-sectional community survey in post-conflict northern Uganda. *Health Expectations*, 19(4), 854-867.
3. Lax S, (2011) Histopathology of cervical precursor lesions and cancer. *Acta Dermatovenerologica Alpina Pannonica et Adriatica*, 20(3), 125-33.
4. Kashyap N, Krishnan N, Kaur S, and Ghai S, (2019) Risk Factors of Cervical Cancer: A Case-Control Study. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 6(3), 308–314.
5. Schubert M, Bauerschlag D, Muallem M, Maass N and Alkatout I, (2023) Challenges in the Diagnosis and Individualized Treatment of Cervical Cancer. *Medicina* 2023, 59(5), 925.
6. Áyen A, Martínez Y and Boulaiz H, (2020) Targeted Gene Delivery Therapies for Cervical Cancer. *Cancers*, 12(5), 1301.
7. International Agency for Research on Cancer, EUCAN (<http://eco.iarc.fr/eucan>)
8. Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R et al, (2015) Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999–2007: results of the EURO CARE-5 study. *European Journal of Cancer*, 51(15), 2191–2205.
9. Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hairi S et al, (2015) Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, 64(11), 300–304.
10. Paavonen J, Naud P, Salmeron J et al, (2009) Efficacy of human papillomavirus (HPV) 16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*, 374(9686), 301-314.
11. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE et al, (2015) A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *New England Journal of Medicine*, 372(8), 711–723.
12. Markowitz LE, Liu G, Hariri S et al, (2016) Prevalence of HPV after introduction of the vaccination program in the United States. *Pediatrics*, 137: e20151968.
13. Ali H, Donovan B, Wand H et al, (2013) Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *British Medical Journal*, 346: f2032
14. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM et al, (2014) Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*, 383, 524–532.
15. Serrano B, de Sanjose S, Tous S et al, (2015) Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *European Journal of Cancer*, 51: 1732–1741.
16. Alemany L, Cubilla A, Halc G et al, (2016) Role of human papillomavirus in penile carcinomas worldwide. *European Urology*, 69: 953–961.

17. Alemany L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I et al, (2015) Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *International Journal of Cancer*, 136: 98–107.
18. Wagenaar HC, Trimos JB, Postema S et al, (2001) Tumor diameter and volume assessed by magnetic resonance imaging in the prediction of outcome for invasive cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 82: 474–482
19. Patel CN, Nazir SA, Khan Z et al, (2011) 18F-FDG PET/CT of cervical carcinoma. *American Journal of Roentgenology*, 196: 1225–1233.
20. Brockbank E, Kokka F, Bryant A et al, (2011) Pre-treatment surgical para-aortic lymph node assessment in locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4: CD008217.
21. Kim SM, Choi HS and Byun JS, (2000) Overall 5-year survival rate and prognostic factors in patients with stage IB and IIA cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. *International Journal of Gynecological Cancer*, 10: 305–312.
22. Dittrich R, Lotz L, Hackl J et al, (2014) Fertilit atserhalt bei Krebserkrankungen. *Frauenarzt*, 55: 240–246.
23. Geetha P and Nair MK, (2012) Laparoscopic, robotic and open method of radical hysterectomy for cervical cancer: a systematic review. *Journal of Minimal Access Surgery*, 8: 67–73.
24. Diab Y, (2017) Sentinel lymph nodes mapping in cervical cancer a comprehensive review. *International Journal of Gynecological Cancer*, 27: 154–158.
25. Canadian Cancer Trials Group, Radical versus simple hysterectomy and pelvic node dissection in patients with low-risk early stage cervical cancer (SHAPE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01658930>.
26. Benedetti-Panici P, Greggi S, Scambia G et al, (1998) Long-term survival following neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. *European Journal of Cancer*, 34: 341–346.
27. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration, (2003) Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomized trials. *European Journal of Cancer*, 39: 2470–2486.
28. Rydzewska L, Tierney J, Vale CL and Symonds PR, (2012) Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12: CD007406.
29. Whitney CW, Sause W, Bundy BN et al, (1999) Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB–IVA carcinoma of the cervix with negative paraaortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology*, 17: 1339–1348.
30. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB et al, (1999) Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *New England Journal of Medicine*, 340: 1144–1153.
31. Morris M, Eifel PJ, Lu J et al, (1999) Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *New England Journal of Medicine*, 340: 1137–1143.
32. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB et al, (1999) Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 340: 1154–1161.

33. Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd et al, (2000) Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *Journal of Clinical Oncology*, 18: 1606–1613.
34. Chemo-radiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration (2008) Reducing uncertainties about the effects of chemo-radiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *Journal of Clinical Oncology*, 26: 5802–5812.
35. Duenas-Gonzalez A, Zarba JJ, Patel F et al, (2011) Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *Journal of Clinical Oncology*, 29: 1678–1685.
36. Tanderup K, Lindegaard JC, Kirisits C et al, (2016) Image guided adaptive brachytherapy in cervix cancer: a new paradigm changing clinical practice and outcome. *Radiotherapy and Oncology*, 120: 365–369.
37. Sturdza A, Potter R, Fokdal LU et al, (2016) Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiotherapy and Oncology*, 120: 428–433.
38. Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (NACCCMA), (2004) Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer. *Cochrane Database of Systemic Reviews*, 2: CD001774.
39. Berman ML, Keys H, Creasman W et al, (1984) Survival and patterns of recurrence in cervical cancer metastatic to periaortic lymph nodes (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecologic Oncology*, 19: 8–16.
40. Indonesia University. 10 vs 14 Days Triple Therapy: H. pylori Infection Eradication. NCT01566240. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/>.
41. Gouy S, Morice P, Narducci F et al, (2013) Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemo-radiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *Journal of Clinical Oncology*, 31: 3026–3033.
42. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR et al, (2006) A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a Gynecologic Oncology Group study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 65: 169–176.
43. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP et al, (2004) Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, 22: 3113–3119.
44. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr et al, (2005) Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, 23: 4626–4633.
45. Moore DH, Tian C, Monk BJ et al, (2010) Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology*, 116: 44–49.
46. Kosmas C, Mylonakis N, Tsakonas G et al, (2009) Evaluation of the paclitaxel–ifosfamide–cisplatin (TIP) combination in relapsed and/or metastatic cervical cancer. *British Journal of Cancer*, 101: 1059–1065.



47. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS et al, (2009) Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology*, 27: 4649–4655.
48. Monk BJ, Sill MW, Burger RA et al, (2009) Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology*, 27: 1069–1074.
49. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd et al, (2014) Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *New England Journal of Medicine*, 370: 734–743.
50. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T et al, (2015) Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: the open-label randomized phase III trial JCOG0505. *Journal of Clinical Oncology*, 33: 2129–2135.
51. Friedlander M and Grogan M; U.S, (2002) Preventative Services Task Force. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist*, 7: 342–347.
52. Yoneda JY, Braganca JF, Sarian LO et al, (2015) Surgical treatment of micro invasive cervical cancer: analysis of pathologic features with implications on radicality. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 25: 694–698.
53. NCCN Guidelines for treatment of cervical cancer. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf)
54. Lanowska M, Mangler M, Spek A et al, (2011) Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic lymphadenectomy: prospective study of 225 patients with early-stage cervical cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 21: 1458–1464.
55. Landoni F, Parma G, Peiretti M et al, (2007) Chemo-conization in early cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 107(Suppl 1): S125–S126.
56. Plante M, Gregoire J, Renaud MC et al, (2013) Simple vaginal trachelectomy in early-stage low-risk cervical cancer: a pilot study of 16 cases and review of the literature. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 23: 916–922.
57. Maneo A, Sideri M, Scambia G et al, (2011) Simple conization and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage IB1 cervical cancer. An Italian experience. *Gynecologic Oncology*, 123: 557–560.
58. Fagotti A, Gagliardi ML, Moruzzi C et al, (2011) Excisional cone as fertility-sparing treatment in early-stage cervical cancer. *Fertility and Sterility*, 95: 1109–1112.
59. Fanfani F, Landoni F, Gagliardi ML et al, (2014) Sexual and reproductive outcomes in early stage cervical cancer patients after excisional cone as a fertility-sparing surgery: an Italian experience. *Journal of Reproduction and Infertility*, 15: 29–34.
60. Choi MC, Jung SG, Park H et al, (2013) Photodynamic therapy for management of cervical intraepithelial neoplasia II and III in young patients and obstetric outcomes. *Lasers in Surgery and Medicine*, 45: 564–572.
61. Leeuwen M and Rijswijk M, (1994) Acute phase proteins in the monitoring of inflammatory disorders. *Baillière's Clinical Rheumatology*, 8 (3), 531-552.
62. Polterauer S, Grimm C, Tempfer C, Sliutz G, Speiser P, Reinthaller A and Hefler L, (2007) C-reactive protein is a prognostic parameter in patients with cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 107(1), 114-7.
63. Guo Q, Zhu J, Wu Y, Wen H, Xia L, Wu X and Ju X, (2020) Predictive value of preoperative serum squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) level on tumor recurrence in cervical squamous cell carcinoma patients treated with radical surgery: A single-institution study. *European Journal of Surgical Oncology*, 46(1), 131-138.
64. Vikram K, Freny K, Snigdha R, Manisha B, Saurabh A and Anurag T, (2017) Estimation of serum ferritin level in potentially malignant disorders, oral squamous cell carcinoma, and

- treated cases of oral squamous cell carcinoma. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 13(3), 550-555.
65. Torti S, Manz D, Paul B, Blanchette-Farra N and Torti F, (2018) Iron and Cancer. *Annual Review of Nutrition* 38, 97–125.
  66. Washizuka N, Yamazaki T, Shimizu T, Kikuchi Y, (1981) [Serum ferritin levels in patient with gynecological malignancy--especially the judgement of therapeutic response and the monitor during the post-therapeutic follow-up period (author's transl)]. *Journal of the Japanese Obstetrical and Gynecological Society*, 33(10), 1695-702.
  67. Wang X, Xu J, Zhang H and Qu P, (2023) The effect of albumin and hemoglobin levels on the prognosis of early-stage cervical cancer: a prospective, single-center–based cohort study. *BMC Women's Health*, 23, Article number: 553.
  68. Onal C, Gultekin M, Yavas G, Oymak E, Sari S, Guler O, Yigit E and Yildiz F, (2022) The impact of serum albumin-to-alkaline phosphatase ratio in cervical cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 42(6), 2426-2432.
  69. Zhang Y, Yin Y, Gong J, Zhou Y, Zhao L, and Wei L, (2022) The impact of serum albumin-to-alkaline phosphatase ratio in cervical cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 42(6), 2426-2432.
  70. Drzymala R, Mohan R, Brewster L, Chu J, Goitein M, Harms W and Urie M, (1991) Dose-volume histograms. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*, 21(1), 71-78.
  71. Zhang N, Tang Y, Guo X, Mao Z, Yang W and Cheng G, (2020) Analysis of dose-effect relationship between DVH parameters and clinical prognosis of definitive radio(chemo)therapy combined with intracavitary/interstitial brachytherapy in patients with locally advanced cervical cancer: A single-center retrospective study. *Brachytherapy*, 19(2), 194-200.
  72. Cheng G, He M, Lu H and Han D, (2018) The Relationships between DVH Parameters and Oncologic Outcomes in Locally Advanced Cervical Cancer Patients Treated with Definitive Radiation Therapy: A Mono-Institutional Retrospective Study. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*, 102(3), 619-620.
  73. Srivastava S, Saini K, Dixit K and Dwivedi D, (2017) Prognostic significance of tumor volume as determined on 3D ultrasound scan in uterine cervix cancer treated by radiotherapy. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 13(2), 324–328.
  74. Almuhaideb A, Papathanasiou N and Bomanji J, (2011) 18F-FDG PET/CT Imaging In Oncology. *Annals of Saudi Medicine*, 31(1), 3–13.
  75. Markus M, Sartor H 3, Bjurberg M, Trägårdh E, (2023) Metabolic parameters of [18F]FDG PET-CT before and after radiotherapy may predict survival and recurrence in cervical cancer. *Acta Oncologica*, 62(2), 180-188.
  76. Wang D, Liu X, Wang W, Huo L, Pan Q, Ren X, Zhang F and Hu K, (2021) The Role of the Metabolic Parameters of 18F-FDG PET/CT in Patients With Locally Advanced Cervical Cancer. *Frontiers in Oncology*, 11:698744.
  77. Burchardt E, Burchardt W, Cegła P, Kubiak A, Roszak A and Cholewiński W, (2021) Pretreatment [18F]FDG PET/CT Prognostic Factors in Patients with Squamous Cell Cervical Carcinoma FIGO IIC1. *Diagnostics*, 11(4), 714.
  78. Gill R, Abdah-Bortnyak R, Amit A, Bar-Peled U and Keidar Z, (2022) [F18]FDG PET/CT-Derived Metabolic and Volumetric Biomarkers Can Predict Response to Treatment in Locally Advanced Cervical Cancer Patients. *Cancers*, 14(18), 4382.

79. Sistani S, Parooie F and Salarzaei M, (2021) Diagnostic Accuracy of 18F-FDG-PET/CT and MRI in Predicting the Tumor Response in Locally Advanced Cervical Carcinoma Treated by Chemoradiotherapy: A Meta-Analysis. *Contrast Media and Molecular Imaging*, 2021:8874990.
80. Schubert M, Bauerschlag D, Muallem M, Maass N and Alkatout I, (2023) Challenges in the Diagnosis and Individualized Treatment of Cervical Cancer. *Medicina* 2023, 59(5), 925.
81. Áyen A, Martínez Y and Boulaiz H, (2020) Targeted Gene Delivery Therapies for Cervical Cancer. *Cancers*, 12(5), 1301.
82. Qiao L, Cheng J, Liang N, Xie J, Luo H and Zhang Z, (2015) A comparative dosimetric study of volumetric-modulated arc therapy vs. fixed field intensity-modulated radiotherapy in postoperative irradiation of stage IB-IIA high-risk cervical cancer. *Oncology Letters*, 11(2).
83. Gubbi A, Kendrick J, Ahmad S and Kacheria S, (2015) Cervical cancer recurrence risk evaluation based on SUV(max) during initial 18F-FDG PET/CT. *Gynecologic Oncology* 137(1).
84. Tolia M, Tsoukalas N, Kyrgias G, Mosa E, Maras A, Kokakis I, Liakouli Z, Kouvaris JR, Liaskonis K, Charalampakis N, Pistevou-Gombaki K, Kelekis N, Kouloulis V. Prognostic Significance of Serum Inflammatory Response Markers in Newly Diagnosed Non-Small Cell Lung Cancer before Chemoirradiation. *Biomed Res Int*. 2015;2015:485732. doi: 10.1155/2015/485732. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26339617; PMCID: PMC4538410.
85. Maria TG, Vasileios KE, Panagiotis PS, Kostas SN. Changes of acute-phase protein levels in the serum of lung cancer patients following radiotherapy. *Int J Clin Exp Med*. 2013;6(1):50-6. Epub 2012 Nov 18. PMID: 23236558; PMCID: PMC3515978.