

Αμφισβητήσεις και δέσεις στη διαφορική διάγνωση επιδηλιακών όγκων της ωοθήκης

Μ. Καλπακτσίδου-Βακιάνη

Η εκτίμηση της βιολογικής συμπεριφοράς των επιδηλιακών-στρωματικών όγκων της ωοθήκης καθορίζεται μέσα από το σύστημα ιστοπαθολογικής ταξινόμησης των όγκων αυτών, και η ορολογία η οποία χρησιμοποιείται έχει άμεση σχέση με την κλινική αντιμετώπιση. Στις περιπτώσεις που τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά του όγκου αποκλείουν από τα παραδοσιακά κριτηρια ταξινόμησης, η εκτίμηση του κακοήδους δυναμικού του όγκου είναι ασαφής και κυρίως στις περιπτώσεις στις οποίες δεν υπάρχει μακρόχρονη παρακολούθηση και δεν υπάρχουν μελέτες πολλών περιπτώσεων.

Στο κείμενο γίνεται ανασκόπηση των στοιχείων τα οποία αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία για πέντε επιδηλιακούς-στρωματικούς όγκους της ωοθήκης. Οι όγκοι αυτοί έχουν περιγραφεί την τελευταία δεκαετία ή πενταετία και παρουσιάζουν ιστοπαθολογικούς χαρακτήρες που αποκλείουν από τους χαρακτήρες οι οποίοι αναφέρονται στην ταξινόμηση της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ιστοπαθολογική μελέτη και η ταξινόμηση των επιδηλιακών-στρωματικών όγκων της ωοθήκης αποτελούν τμήμα της διαγνωστικής προσέγγισης στη βιολογική συμπεριφορά των όγκων και στην εκτίμηση του κακοήδους δυναμικού του νεοπλασματικού ιστού. Η εκτίμηση του στοιχείου αυτού αποτελεί το στόχο τόσο του κλινικού όσο και του εργαστηριακού γιατρού.

Στις περιπτώσεις που παρατηρούνται καθορισμένοι ιστοπαθολογικοί χαρακτήρες οι οποίοι τοποθετούν τον όγκο σε σαφή δέση στο σύστημα ταξινόμησης, θεωρείται δεδομένη η συσχέτιση της ορολογίας με τη βιολογική συμπερι-

φορά του όγκου. Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις που οι ιστολογικοί χαρακτήρες δεν ταυτίζονται με την παραδοσιακή ταξινόμηση και στους όγκους αυτούς υπάρχει ασάφεια για την κλινική αξιολόγηση της νεοπλασίας και την ορδή θεραπευτική αντιμετώπιση.

Στη συνέχεια αναλύονται πέντε περιπτώσεις επιδηλιακών-στρωματικών όγκων της ωοθήκης, οι οποίοι παρουσιάζουν ιδιαίτερους ιστοπαθολογικούς χαρακτήρες. Αναφέρονται τα ιστοπαθολογικά στοιχεία των όγκων αυτών και η εμπειρία από τις περιορισμένες επιδημιολογικές έρευνες, αφού οι οντότητες αυτές έχουν περιγραφεί την τελευταία πενταετία ή δεκαετία. Οι περιπτώσεις αυτές απαιτούν περαιτέρω έρευνα τόσο σε εργαστηριακό όσο και σε κλινικό επίπεδο για την απόκτηση της αναγκαίας γνώσης που οδηγεί στην ορδή θεραπευτική αντιμετώ-

πιση.

Οι περιπτώσεις που παρουσιάζονται είναι οι εξής:

α. Ορώδης όγκος της ωοθήκης οριακού βαθμού κακοήθειας με μικροδιήθηση του υποστρώματος. (Serous cystadenoma of borderline malignancy with microinvasion).

β. Βλεννώδης όγκος οριακού βαθμού κακοήθειας, ενδοτραχηλικού τύπου. (Mucinous borderline tumor, endocervical type).

γ. Ενδομητριοειδές αδενοϊνώμα της ωοθήκης οριακού βαθμού κακοήθειας. (Endometrioid adenofibroma of borderline malignancy).

δ. Μικροδηλωδες ορώδες καρκίνωμα της ωοθήκης. (Micropapillary serous carcinoma of the ovary).

ε. Μικροκυτταρικό καρκίνωμα της ωοθήκης με υπερασβεστιαμία. (Small cell carcinoma, hypercalcemic type).

Οι τρεις περιπτώσεις αφορούν σε επιδηλιακούς όγκους της ωοθήκης οριακού βαθμού κακοήθειας και οι δύο περιπτώσεις αφορούν σε καρκινώματα της ωοθήκης με ιδιαίτερους μορφολογικούς και βιολογικούς χαρακτήρες τα οποία έχουν περιγραφεί πρόσφατα στη διεθνή βιβλιογραφία.

ΟΡΩΔΕΣ ΚΥΣΤΑΔΕΝΩΜΑ ΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ ΜΕ ΜΙΚΡΟΔΙΗΘΗΣΗ

“Οι όγκοι οριακού βαθμού κακοήθειας της ωοθήκης (Serous Borderline Tumors: SBTs) παρουσιάζουν ανάπτυξη των επιδηλιακών κυττάρων σε βαθμό μεγαλύτερο από εκείνο ο οποίος παρατηρείται στους καλοήθεις όγκους του ίδιου κυτταρικού τύπου και συγχρόνως παρουσιάζουν απουσία διήθησης του υποστρώματος”¹.

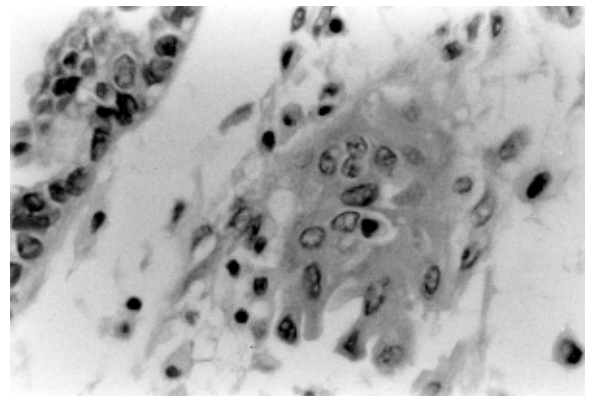
Αυτός είναι ο ορισμός της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας. Αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία ως καρκινώματα χαμηλού βαθμού κακοήθειας (carcinoma of low malignant potential)² αλλά ο όρος όγκοι οριακού βαθμού κακοήθειας είναι προτιμότερος γιατί αποφεύγει τη λέξη καρκίνωμα και με τον τρόπο αυτό βοηθά στην αποφυγή επιθετικών θεραπευτικών σχημάτων.

Ένα από τα σημαντικότερα ιστοπαθολογικά προβλήματα τα οποία παρουσιάζουν οι SBTs, είναι ο έντονος πολλαπλασιασμός των κυττάρων ο οποίος οδηγεί στη δημιουργία ανώμαλων αδενικών ή δηλωδών σχηματισμών³⁻⁵. Οι αδένες συχνά καταδύονται στο υπόστρωμα και

το στοιχείο αυτό είναι δυνατό να διαγνωστεί ως διήθηση. Αυτή η ψευδοδιήθηση πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από την “καταστροφικού τύπου” διήθηση η οποία παρατηρείται στο καρκίνωμα. Το υπόστρωμα στις περιοχές της ψευδοδιήθησης δεν παρουσιάζει ιδιαίτερες διαφοροποιήσεις από το υπόστρωμα στις γύρω θέσεις, κάτι το οποίο δεν συμβαίνει στην περίπτωση των διηθήσεων του καρκινώματος οι οποίες συνυπάρχουν με έντονη δεσμοπλασία του υποστρώματος ή άλλες μεταπλαστικού τύπου αλλοιώσεις⁶.

Υπάρχουν, όμως, περιπτώσεις οι οποίες αν και εμφανίζουν τους ιστοπαθολογικούς χαρακτήρες των SBTs παρουσιάζουν σε μικροσκοπικές εστίες διήθηση του υποστρώματος από επιδηλιακά στοιχεία. Οι όγκοι αυτοί έχουν περιγραφεί πρόσφατα στη διεθνή βιβλιογραφία^{7,8} και παρουσιάζει ενδιαφέρον η εκτίμηση της βιολογικής συμπεριφοράς τους για την αποφυγή εκτεταμένων χειρουργικών επεμβάσεων.

Μακροσκοπικά και μικροσκοπικά οι όγκοι αυτοί παρουσιάζουν χαρακτήρες όμοιους με τους χαρακτήρες του ορώδους κυσταδενώματος οριακού βαθμού κακοήθειας. Οι εστίες μικροδιήθησης έχουν διάμετρο μικρότερη από 3 χλσ. και αποτελούνται από μεμονωμένα κύτταρα ή ομάδες κυττάρων τα οποία είναι σχετικά ευμεγέδη και παρουσιάζουν άφθονο ηωσινόφιλο πρωτόπλασμα (εικόνα 1), ενώ το γύρω υπόστρωμα εμφανίζει ινοβλαστική δραστηριότητα. Σε λίγες περιπτώσεις διαπιστώθηκε διήθηση λεμφαγγείων από ομάδες όμοιων επιδηλιακών κυττάρων⁸. Μία δεύτερη μορφολογία που μπορεί να παρουσιάζουν οι εστίες μικροδιήθησης



Εικόνα 1. Ομάδα επιδηλιακών κυττάρων στο υπόστρωμα, ασαφώς περιγεγραμμένα. Τα κύτταρα εμφανίζουν αρκετό εωσινόφιλο πρωτόπλασμα. HE X400

χαρακτηρίζεται από δηλώδεις σχηματισμούς επιδηλιακών κυττάρων ορώδους τύπου οι οποίοι περιβάλλονται από ζώνη διαύγασης στο γύρω υπόστρωμα⁸.

Στη διαφορική διάγνωση το σημαντικότερο πρόβλημα είναι ο διαχωρισμός των περιπτώσεων αυτών από τις περιπτώσεις του διηθητικού καρκινώματος λόγω της διαφορετικής κλινικής αξιολόγησης των δύο αλλοιώσεων. Δεύτερο σημείο ενδιαφέροντος στη διαφορική διάγνωση είναι οι δυσκολίες που παρουσιάζονται στον καθορισμό και εντόπιση αυτών των μικροσκοπικών εστιών διήθησης, όπως αναφέρεται σε μία εργασία στην οποία σε ανασκόπηση 36 περιπτώσεων ορώδους SBT, διαπιστώθηκε η παρουσία 4 περιπτώσεων με μικροδιήθηση η οποία δεν είχε διαγνωστεί⁸. Τέλος, στην περίπτωση που τα κύτταρα στην εστία μικροδιήθησης είναι ευμεγέδη με ηωσινόφιλο πρωτόπλασμα είναι δυνατό να γίνει σύγχυση με φθαρτοειδή μετατροπή των κυττάρων του υποστρώματος, στην περίπτωση που η γυναίκα βρίσκεται σε εγκυμοσύνη. Προσεκτική μελέτη κυρίως των πυρήνων των κυττάρων οδηγεί στην ορθή διάγνωση.

Πρόσφατα στις περιπτώσεις αυτές έχει αποδειχτεί το στοιχείο της διήθησης με τη μελέτη της βασικής μεμβράνης και κυρίως του στοιχείου της λαμινίνης και του τύπου IV του κολλαγόνου. Τα καλοήγη ορώδη κυσταδενώματα και οι SBTs παρουσιάζουν συνεχόμενη βασική μεμβράνη ενώ αντίθετα τα διηθητικά καρκινώματα παρουσιάζουν διασπάσεις και εκτεταμένη απουσία της βασικής μεμβράνης. Οι εστιές μικροδιήθησης στους όγκους που περιγράφονται χαρακτηρίζονται από πλήρη απουσία της λαμινίνης και του τύπου IV του κολλαγόνου γύρω από τις ομάδες των νεοπλασματικών κυττάρων στις δέσεις της μικροδιήθησης⁹.

Σχετικά με την κλινική εμφάνιση των όγκων αυτών δεν παρατηρήθηκε κακή βιολογική συμπεριφορά στις δύο μελέτες οι οποίες υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία. Στη μία μελέτη που αφορούσε σε 18 περιπτώσεις SBT με μικροδιήθηση της ωοθήκης οι 12 βρισκόταν στο στάδιο I και οι 6 στο στάδιο II ή III⁷. Σε μία ασθενή μόνο παρατηρήθηκε θάνατος από τη νόσο και η ασθενής αυτή βρισκόταν στο στάδιο III. Οι υπόλοιπες ασθενείς βρισκόταν σε ζωή χωρίς στοιχεία ένδειξης της νόσου τα επόμενα 2,5-5,5 χρόνια. Στη δεύτερη εργασία⁸, την οποία αποτελούσαν 21 περιπτώσεις SBT της ωοθήκης με μικροδιήθηση, έγινε κλινική πα-

ρακολούθηση στις 17 από αυτές και παρατηρήθηκε ότι 16 ασθενείς βρισκόταν σε ζωή και χωρίς στοιχεία της νόσου από 1 έως 11 χρόνια, ενώ μία μόνο ασθενής παρουσίασε υποτροπή στην αντίθετη ωοθήκη 3 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση. Τα αποτελέσματα των δύο αυτών μελετών ενισχύουν την άποψη ότι οι SBT της ωοθήκης με μικροδιήθηση έχουν πρόγνωση παρόμοια με εκείνη των αντίστοιχων όγκων χωρίς χαρακτήρες μικροδιήθησης και για το λόγο αυτό συνιστάται η συντηρητική αντιμετώπιση των ασθενών με διατήρηση της άλλης ωοθήκης και της μήτρας, κυρίως σε νεαρά άτομα. Όμως, ο μικρός αριθμός περιπτώσεων οι οποίες έχουν μελετηθεί και το μικρό χρονικό διάστημα της παρακολούθησης, επιβάλλουν τη διεύρυνση της επιδημιολογικής έρευνας με περισσότερες περιπτώσεις, στοιχείο το οποίο προϋποθέτει βέβαια λεπτομερή εξέταση όλων των SBTs για την αναγνώριση των εστιών μικροδιήθησης.

ΒΛΕΝΝΩΔΗΣ ΟΓΚΟΣ ΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ, ΕΝΔΟΤΡΑΧΗΛΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ

Η παρουσία δύο μορφών επιδηλίου στους βλεννώδεις όγκους της ωοθήκης, ενδοτραχηλικού τύπου και εντερικού τύπου, περιγραφόταν ήδη το 1975 στην ταξινόμηση της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας¹⁰. Στους βλεννώδεις όγκους οριακού βαθμού κακοήθειας, στις περισσότερες περιπτώσεις, παρατηρείται ο εντερικός τύπος του επιδηλίου ενώ σε ποσοστό μόνο 15%, όπως έχει περιγραφεί πρόσφατα¹¹ από τους Rutgers και Scully, παρατηρείται ο ενδοτραχηλικός τύπος του επιδηλίου. Οι συγγραφείς αυτοί ονόμασαν τα βλεννώδη νεοπλάσματα οριακού βαθμού κακοήθειας με ενδοτραχηλικό τύπο επιδηλίου ως Μυλλερριανά βλεννώδη - δηλώδη κυσταδενώματα οριακού βαθμού κακοήθειας ενώ στη βιβλιογραφία ορίζονται ως ενδοτραχηλικού τύπου βλεννώδεις οριακοί όγκοι (endocervical-like mucinous borderline tumors - EMBTs).

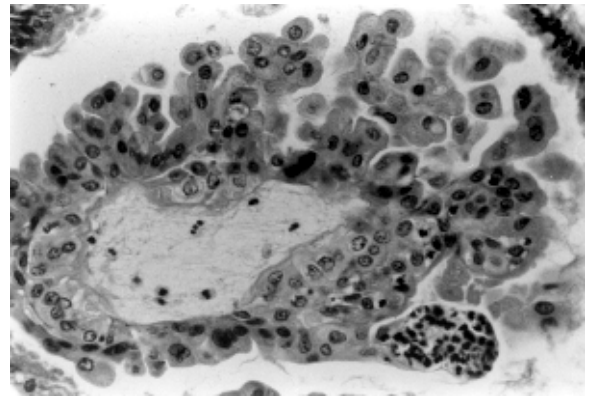
Μακροσκοπικά οι EMBTs παρουσιάζουν διάμετρο 5-10 εκ. συχνά με πολλαπλές κύστες και μικρές δηλώδεις προσεκβολές στην εσωτερική επιφάνεια των κύστεων. Αμφοτερόπλευρη ανάπτυξη απαντάται στο 40% των περιπτώσεων.

Μικροσκοπικά υπάρχουν λεπτές δηλώδεις προσεκβολές στην εσωτερική επιφάνεια των κοιλοτήτων οι οποίες επενδύονται από επιδη-

λιο και αποτελούνται από συνδετικό υπόστρωμα, μορφολογία η οποία υπενθυμίζει οροδηλώδη όγκο οριακού βαθμού κακοήθειας της ωοθήκης. Το επιθήλιο είναι βλεννώδες - ενδοτραχηλικού τύπου και σε συχνές θέσεις μπορεί να παρουσιάζει ηωσινόφιλο πρωτόπλασμα με διάταξη των κυττάρων σε πολλαπλούς στοίχους, κυρίως στις κορυφές των δηλών, σε περισσότερο από τέσσερις στιβάδες και συχνά με χαρακτηριστικές πυρηνικές ατυπίες (εικόνα 2). Σε ποσοστό μικρότερο από 10% είναι δυνατόν να παρατηρηθεί ποικίλη μορφολογία του επιθηλίου, όπως ορώδες, ενδομητριοειδές και πλακώδες. Στην περίπτωση αυτή ο όγκος μπορεί να ταξινομηθεί ως μικτού επιθηλιακού τύπου¹². Συχνά παρατηρείται διήθηση από πολυμορφοπύρρηνα στο επιθήλιο των δηλωδών μορφωμάτων.

Οι όγκοι αυτοί είναι δυνατόν σε ποσοστό 30% να συνυπάρχουν με ενδομητρίωση, ενώ ψευδομύξωμα του περιτοναίου δεν έχει παρατηρηθεί. Ενδιαφέρουσα επίσης είναι η σύγχρονη παρουσία περιτοναϊκών εμφυτεύσεων σε ποσοστό περίπου 20%. Αναλυτικότερα οι διαφορές του EMBT της ωοθήκης από τον αντίστοιχο εντερικού τύπου (εντερικού τύπου βλενώδης οριακός όγκος της ωοθήκης. Intestinal Mucinous Borderline Tumor: IMBT) παρουσιάζονται από τους συγγραφείς Rutgers και Scully (πίνακας 1) σε μία μελέτη 27 περιπτώσεων EMBT¹¹.

Νεότερες μελέτες με ιστοχημικές και ανοσοϊστοχημικές μεθόδους έδειξαν τις εξής διαφορές: στους IMBTs παρατηρήθηκαν καλυκοειδή κύτταρα, κύτταρα Paneth και αργενταφινικά κύτταρα δετικά στη χρώση Grimelius. Η παρουσία κυττάρων δετικών στη χρώση Grimelius



Εικόνα 2. EMBT. Διάταξη των κυττάρων σε πολλαπλούς στοίχους και μεσοκυττάρια διήθηση από πολυμορφοπύρρηνα HE X230.

σε ποσοστό 3% στους EMBTs βρίσκεται συμβατή με την σπάνια παρουσία στον ενδοτράχηλο αργενταφινικών κυττάρων. Ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση της ανίχνευσης γαστρικού τύπου κυττάρων στους όγκους εντερικού τύπου¹³⁻¹⁵. Τα βλεννώδη κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου δεν μπορούν να διαχωριστούν από τα βλεννώδη κύτταρα του ενδοτραχήλου στο οπτικό μικροσκόπιο. Τα δύο είδη όμως κυττάρων παρουσιάζουν διαφορετικές ιστοχημικές αντιδράσεις. Στα κύτταρα γαστρικού τύπου απαντάται άφθονη ουδέτερη βλέννη ενώ στα κύτταρα ενδοτραχηλικού τύπου παρατηρείται σε ίσο ποσοστό παρουσία ουδέτερης και οξίνης βλέννης. Με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους η παρουσία του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου ήταν έντονη και διάχυτη στους όγκους εντερικού τύπου αναφέρεται στην εργασία των Rut-

Πίνακας 1. Διαφορές χαρακτήρων μεταξύ EMBT* και IMBT**

	EMBT	IMBT
Αμφω-εντόπιση	40%	10%
Μέγεθος	Μικρό	Μεγάλο
Ενδομητρίωση	30%	-
Φλεγμονή	+	-
Θηλώδεις σχηματισμοί	87%	17%
Αργενταφινικά κύτταρα	3%	86%
Ψευδομύξωμα περιτοναίου	-	+(17%)
Περιτοναϊκές εμφυτεύσεις	+(20%)	-
Κριτήρια Κακοήθειας	Διήθηση υποστρώματος	Πολυστιβάδωση και ατυπία κυττάρων
Η αιτία θανάτου	0%	14%

* Ενδοτραχηλικός τύπος βλεννώδους οριακού όγκου της ωοθήκης

** Εντερικός τύπος βλεννώδους οριακού όγκου της ωοθήκης

gers και Bell η οποία αφορά σε μία μελέτη 64 περιπτώσεων όγκων οριακού βαθμού κακοήθειας βλεννώδους τύπου της ωοθήκης. Στην εργασία αυτή παρατηρήθηκε ποσοστό δετικής χρώσης για το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο 92% στους όγκους εντερικού τύπου και 64% στους όγκους ενδοτραχηλικού τύπου¹⁶.

Το κλινικό ενδιαφέρον στο διαχωρισμό των δύο αυτών ομάδων επιδηλιακών όγκων βλεννώδους τύπου της ωοθήκης βρίσκεται στην αξιολόγηση των κριτηρίων κακοήθειας, στοιχείο το οποίο έχει κλινική πρακτική σημασία για την εκτίμηση της βιολογικής συμπεριφοράς των όγκων αυτών. Οι όγκοι ενδοτραχηλικού τύπου είναι δυνατόν να εμφανίσουν έντονη κυτταρική και αρχιτεκτονική ατυπία και το κριτήριο της πολυστιβάδωσης των κυττάρων, το οποίο είχε διατυπωθεί από τους Hart και Norris το 1973¹⁷ για τους όγκους εντερικού τύπου, δεν ισχύει όσο αφορά την εκτίμησή του για την κατάταξη των όγκων αυτών στην κατηγορία του καρκινώματος. Πρακτικά αυτό μεταφράζεται στην πολύ καλή βιολογική συμπεριφορά των EMBTs η οποία αναφέρεται στις διάφορες επιδημιολογικές έρευνες, και παρουσιάζεται με ποσοστό θανάτου 0% (πίνακας 1) σε αντίθεση με τους όγκους εντερικού τύπου οι οποίοι θεωρούνται καρκινώματα στην περίπτωση που υπάρχει έντονη αρχιτεκτονική και κυτταρική ατυπία.

Συμπερασματικά τα χαρακτηριστικά του EMBT της ωοθήκης, τα οποία παρουσιάζουν κλινικό ενδιαφέρον, είναι: η έντονη αρχιτεκτονική και κυτταρική ατυπία με παράλληλη καλοήγη βιολογική συμπεριφορά, η απουσία ψευδομυζώματος του περιτοναίου και η δυνατότητα παρουσίας περιτοναϊκών εμφυτεύσεων, στοιχείο το οποίο πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά τη χειρουργική επέμβαση για την ενδεχόμενη λήψη βιοψιών από το περιτόναιο¹².

ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΕΙΔΕΣ ΑΔΕΝΟΪΝΩΜΑ ΤΗΣ ΩΟΘΗΚΗΣ ΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ

Τα αδενοϊνώματα ή κυσταδενοϊνώματα είναι όγκοι συμπαγείς ή εν μέρει κυστικοί οι οποίοι αποτελούνται τόσο από επιδηλιακά όσο και από στρωματικά στοιχεία. Το επιδηλίό τους παρουσιάζει ποικίλη μορφολογία. Συχνά το επιδηλίο είναι ορώδους τύπου, σπανιότερα βλεννώδους τύπου και σε λίγες περιπτώσεις ενδομητριοειδούς τύπου.

Τα ενδομητριοειδή αδενοϊνώματα ταξινομούνται σε τρεις κατηγορίες. Στα καλοήγη, τα κακοήγη και τα οριακού βαθμού κακοήθειας. Αρκετοί συγγραφείς προσδέτουν και τέταρτη κατηγορία του άτυπου αδενοϊνώματος ενδομητριοειδούς τύπου¹⁸⁻²⁰, κατηγορία η οποία βρίσκεται στη δέση μεταξύ καλοήθους και οριακού βαθμού κακοήθειας. Σύμφωνα λοιπόν με την άποψη αυτή τα ενδομητριοειδή αδενοϊνώματα ταξινομούνται σε: καλοήγη, άτυπα ή παραγωγικά, οριακού βαθμού κακοήθειας και κακοήγη, ανάλογα με τη μορφολογία του επιδηλιακού τους στοιχείου. Τα καλοήγη χαρακτηρίζονται από επιδηλίο με χαρακτήρες ενδομητρίου παραγωγικού τύπου, τα άτυπα ή παραγωγικά από επιδηλίο με χαρακτήρες σύνδετης υπερπλασίας του ενδομητρίου, τα οριακού βαθμού κακοήθειας από στοιχεία άτυπης υπερπλασίας ή καλώς διαφοροποιημένου αδενοκαρκινώματος, χωρίς όμως στοιχεία διήθησης του υποστρώματος και τα κακοήγη από χαρακτήρες διηθητικού αδενοκαρκινώματος (πίνακας 2).

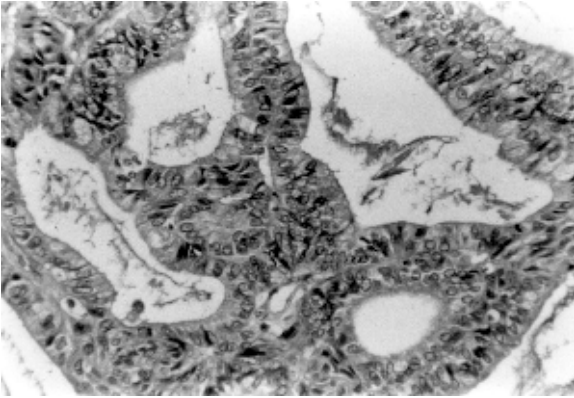
Στο αδενοϊνώμα οριακού βαθμού κακοήθειας, στο οποίο το επιδηλιακό στοιχείο παρουσιάζει χαρακτήρες άτυπης υπερπλασίας ή και καλώς διαφοροποιημένου αδενοκαρκινώματος (εικόνα 3), δεν παρατηρείται αντίδραση του υποστρώματος όμοια με αυτή που παρατηρείται στα καρκινώματα, δηλαδή δεν παρατηρούνται χαρακτηριστικές καταστροφικού τύπου διήθησης του υποστρώματος¹⁸. Το ενδιαφέρον στην αναγνώριση του όγκου αυτού είναι ότι, παρά την έντονη ατυπία του επιδηλιακού στοιχείου, η βιολογική συμπεριφορά του όγκου είναι καλή και αυτό, από την πλευρά του κλινικού γιατρού, αξιοποιείται με τη συντηρητική θεραπευτική αντιμετώπιση.

Παρά το γεγονός ότι οι περιπτώσεις που έχουν μελετηθεί δεν είναι πολλές, θα πρέπει να επισημανθεί το ευρύ φάσμα ηλικίας στο οποίο έχει παρατηρηθεί ο όγκος αυτός (22-79 χρόνια), η μονόπλευρη εντόπιση του όγκου, και η δυνατότητα παρουσίας στον όγκο περιορισμένων εστιών καρκινώματος. Το τελευταίο αυτό στοιχείο επιβάλλει τον λεπτομερή έλεγχο του όγκου και επισημαίνει τις δυσκολίες οι οποίες υπάρχουν στον καθορισμό του κακοήθους δυναμικού του όγκου στη φάση της ταχείας βιοψίας^{21,22}.

Σε μία ανασκόπηση των 70 περιπτώσεων που είχαν ανακοινωθεί στη βιβλιογραφία μέχρι το 1993 ο Norris²⁰ τόνισε την ανάγκη συντηρητικής θεραπευτικής αντιμετώπισης κυρίως σε

Πίνακας 2. Ενδομητριοειδή αδενοϊνώματα

Ταξινόμηση	Μορφολογία του επιθηλίου
Καλοήγη:	Αδρανές ή παραγωγικό ενδομήτριο
Ατυπα ή παραγωγικά:	Σύνδετη υπερπλασία του ενδομητρίου
Οριακά:	Ατυπη υπερπλασία ή καλώς διαφοροποιημένο καρκίνωμα
Κακοήγη:	Αδενοκαρκίνωμα



Εικόνα 3. Επιθήλιο ενδομητριοειδούς τύπου με ενδοαυλικούς σχηματισμούς και πυρηνική ατυπία: χαρακτηρισες συμβατοί με αδενοκαρκίνωμα ενδομητρίου καλής διαφοροποίησης HE X240.

άτομα νεαρής ηλικίας και την αποφυγή υπεραξιολόγησης προς όφελος του καρκινώματος, στην περίπτωση παρουσίας εστιών στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Από την άλλη πλευρά η περίπτωση υπό-αξιολόγησης των περιορισμένων εστιών καρκινώματος στον όγκο είναι δυνατόν να δώσει τη λανθασμένη διάγνωση του καλοήθους νεοπλασματος και να στερήσει την ασθενή από την αναγκαία ριζική χειρουργική αντιμετώπιση. Συμπερασματικά, ο συγγραφέας τονίζει την ανάγκη σε πρώτη φάση απλής αφαίρεσης του όγκου, την όχι απόλυτη αξιολόγηση του πορίσματος της ταχείας βιοψίας και συστήνει μακρόχρονη παρακολούθηση των ασθενών.

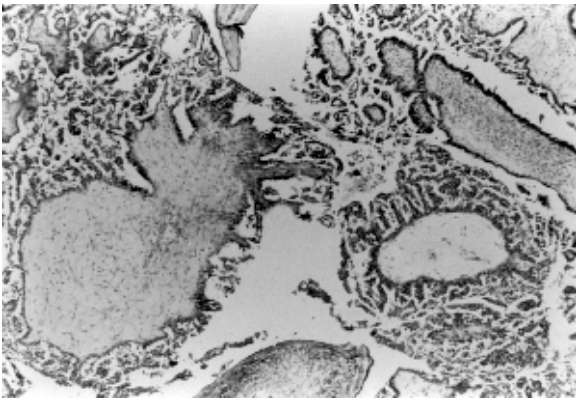
ΜΙΚΡΟΘΗΛΩΔΕΣ ΟΡΩΔΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΗΣ ΩΟΘΗΚΗΣ

Το μικροθηλώδες ορώδες καρκίνωμα της ωοθήκης μπορεί να είναι μη διηθητικού τύπου, ή διηθητικού τύπου με εστίες μικροδιήθησης ή να παρουσιάζει τα στοιχεία του διηθητικού καρκινώματος. Στις περιπτώσεις που δεν παρατηρούνται διηθήσεις, ο όγκος πληρεί τα ιστο-

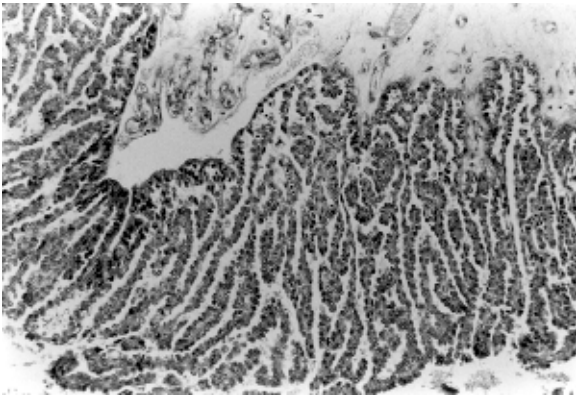
παθολογικά κριτήρια ενός ορώδους όγκου της ωοθήκης οριακού βαθμού κακοήθειας και πιθανότατα μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 90, η ταξινόμηση γινόταν στην κατηγορία των οριακών όγκων. Αν και πρόσφατα^{23,24} περιλαμβάνεται το μικροθηλώδες ορώδες καρκίνωμα της ωοθήκης σε κεφάλαια ανασκόπησης των όγκων της ωοθήκης, λεπτομερής ανάλυση των ιστοπαθολογικών χαρακτήρων και της βιολογικής του συμπεριφοράς δεν αναφέρονται στη διεθνή Βιβλιογραφία.

Μικροσκοπικά ο όγκος χαρακτηρίζεται από πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων τα οποία σχηματίζουν δηλώδη μορφώματα ινοαγγειακών μίσχων και επιθηλιακών στοιχείων (εικόνα 4) τα οποία στην επιφάνεια των ευμεγέθων αυτών δηλωδών μορφωμάτων σχηματίζουν δευτερεύοντες μικροθηλώδεις σχηματισμούς χωρίς υποστήριξη από συνδετικό υπόστρωμα (εικόνα 5). Τα κύτταρα στους τελευταίους αυτούς δηλώδεις σχηματισμούς είναι ομοιόμορφα με στρογγύλους πυρήνες και αύξηση της πυρηνοπλάσματικής αναλογίας. Οι πυρήνες παρουσιάζουν αδρή κατανομή χρωματίνης και αρκετές φορές εμφανές πυρήνιο. Πυρηνοκινήσιες παρατηρούνται σε μικρό αριθμό. Χαρακτηριστική είναι η παρουσία φαμμωδών σωματίων τα οποία αρκετές φορές βρίσκονται σε εκτεταμένη έκταση του όγκου και το νεόπλασμα τότε ονομάζεται φαμμοκαρκίνωμα.

Λόγω της απουσίας διηθητικής ανάπτυξης του επιθηλιακού στοιχείου στους όγκους αυτής της κατηγορίας, θεωρείται πιθανόν ότι αρκετές περιπτώσεις έχουν ταξινομηθεί στην κατηγορία των όγκων οριακού βαθμού κακοήθειας²⁵. Στην πραγματικότητα θα μπορούσαν να θεωρηθούν οι περιπτώσεις μικροθηλώδους καρκινώματος της ωοθήκης χωρίς διήθηση ως ένα κακόηδες νεόπλασμα το οποίο έχει αναπτυχθεί σε έναν ορώδη όγκο οριακού βαθμού κακοήθειας και με τον τρόπο αυτό να αποτελεί μία σπάνια περίπτωση κακοήθους εξαλλαγής των όγκων οριακού βαθμού κακοήθειας^{25,26}. Σε αντίθεση, τα διηθητικά οροθηλώδη καρκινώμα-



Εικόνα 4. Ευμεγέδεις δηλώδεις σχηματισμοί με συνδετικό υπόστρωμα και μικροδηλώδη διαμόρφωση του επιθηλίου HE X120.



Εικόνα 5. Μικροδηλώδης διαμόρφωση του νεοπλασματικού επιθηλίου χωρίς υποστήριξη από μίσχους συνδετικού ιστού HE X240.

τα της ωοθήκης πιθανότατα να αρχίζουν με κακοήγη εξαλλαγή των επικαλυπτικών κυττάρων της επιφάνειας της ωοθήκης²⁶.

Οι όγκοι αυτής της κατηγορίας συμπεριφέρονται ως ορώδη καρκινώματα της ωοθήκης χαμηλού βαθμού κακοήθειας. Σε μία μελέτη 31 περιπτώσεων μικροδηλώδους ορώδους καρκινώματος της ωοθήκης, 16 περιπτώσεις δεν παρουσίαζαν διήθηση²⁷. Από τις 31 περιπτώσεις οι 23 (75%) βρισκόταν στο στάδιο II ή III στη φάση της αρχικής διάγνωσης, ενώ από τις 16 περιπτώσεις χωρίς διήθηση οι 11 (69%) βρισκόταν σε στάδιο II ή III. Οκτώ από τις 31 ασθενείς ποσοστό 23%, και δύο από τις 16 ασθενείς, ποσοστό 13%, κατέληξαν από εκτεταμένες μεταστάσεις σε χρονικό διάστημα 5 μηνών έως 14,8 χρόνων και μετά από την εγ-

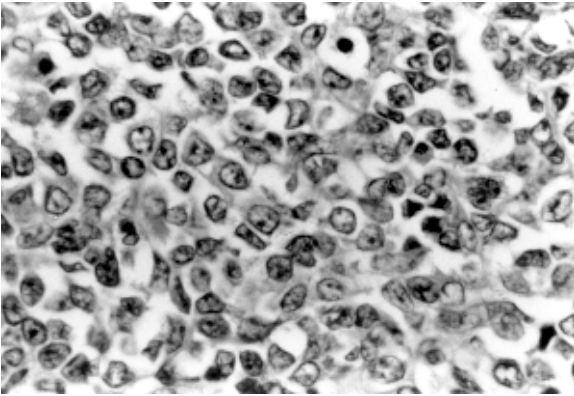
χείρηση και τη χημειοθεραπεία²⁷.

Συμπερασματικά, το μικροδηλώδες ορώδες καρκίνωμα της ωοθήκης χωρίς διήθηση είναι ένας σπάνιος, ιδιαίτερος τύπος, ορώδους καρκινώματος το οποίο παρουσιάζει μέτριας κακοήθειας, βιολογική συμπεριφορά. Λόγω της απουσίας διήθησης, ο όγκος αναγνωριζόταν παλαιότερα ως όγκος οριακού βαθμού κακοήθειας και πιθανότατα στο γεγονός αυτό οφείλονται οι περιπτώσεις όγκων οριακού βαθμού κακοήθειας που παρουσίασαν κακή βιολογική συμπεριφορά. Όπως αναφέρει ο Fox εάν οι περιπτώσεις του μικροδηλώδους ορώδους καρκινώματος της ωοθήκης χωρίς διήθηση αφαιρεθούν από την κατηγορία των όγκων οριακού βαθμού κακοήθειας, τότε πιθανότατα οι όγκοι οριακού βαθμού κακοήθειας πρέπει πάντα να συμπεριφέρονται ως καλοήθεις όγκοι²⁸.

ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΗΣ ΩΟΘΗΚΗΣ ΜΕ ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ

Το 1982 περιγράφηκαν τα ιστοπαθολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά 11 περιπτώσεων αδιαφοροποίητου καρκινώματος της ωοθήκης το οποίο συνοδευόταν από υπερασβεστιαμία²⁹. Από τότε μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί περίπου 150 περιπτώσεις του όγκου αυτού ο οποίος ονομάστηκε μικροκυτταρικό καρκίνωμα της ωοθήκης εξαιτίας του μικρού μεγέθους των νεοπλασματικών κυττάρων σε αντίθεση με τα κύτταρα του αδιαφοροποίητου καρκινώματος της ωοθήκης τα οποία παρουσιάζουν μεγαλύτερο μέγεθος³⁰.

Μικροσκοπικά ο όγκος αποτελείται από διάχυτη ανάπτυξη κυττάρων μικρού μεγέθους με λίγο κυτταρόπλασμα και σχετικά ομοιόμορφους πυρήνες με αρκετές πυρηνοκίνησιες. Τα κύτταρα σε σπάνιες δέσεις μπορεί να σχηματίζουν μικρά θυλακιώδη μορφώματα. Σε αρκετές περιπτώσεις εκτεταμένες περιοχές του νεοπλασματος μπορεί να χαρακτηρίζονται από ευμεγέδη κύτταρα (εικόνα 6) με άφθονο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα το οποίο σε μεμονωμένα κύτταρα μπορεί να είναι διαυγές και να προσδίδει τη μορφή δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου³⁰. Με μεθόδους κυτταρομετρίας ροής έχει παρατηρηθεί στις περισσότερες περιπτώσεις διπλοειδικός χαρακτήρας στα κύτταρα³¹. Ανοσοϊστοχημικά ο όγκος παρουσιάζει, σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις, δετικότητα στις κερατίνες, στο 50% των περιπτώσεων δετικότητα στη βιμεντίνη και στο 1/3 των περιπτώσεων δετικότητα στο επι-



Εικόνα 6. Μικροκυτταρικό καρκίνωμα από μεγάλα κύτταρα με εωσινόφιλο πρωτόπλασμα και μικρά εμφανή πυρήνια HE X400.

δηλιακό μεμβρανικό αντιγόνο³².

Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα της ωοθήκης συνοδεύεται από υπερασβεστιαμία στα 2/3 των περιπτώσεων και το επίπεδο του ασβεστίου επιστρέφει σε φυσιολογικά όρια μετά την αφαίρεση του όγκου ενώ επανεμφανίζεται κατά την υποτροπή του όγκου^{29,30}. Η φύση της ουσίας η οποία προκαλεί την υπερασβεστιαμία δεν είναι γνωστή, αλλά, πρόδρομες ανοσοϊστοχημικές μελέτες ενισχύουν την άποψη ότι πρόκειται για μία πολυπεπίδη η οποία μιμείται την ορμόνη του παραθυρεοειδούς³³.

Η προέλευση των κυττάρων του νεοπλασματος αποτελεί μυστήριο. Ο όγκος παρουσιάζει αρκετές διαφορές από το μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνευμονικού τύπου το οποίο πολύ σπάνια απαντάται στην ωοθήκη³⁴. Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνευμονικού τύπου είτε πρω-

τοπαδές είτε μεταστατικό στην ωοθήκη απαντάται σε άτομα μεγάλης ηλικίας, σε αντίθεση με το μικροκυτταρικό καρκίνωμα υπερασβεστιαμικού τύπου το οποίο απαντάται σε άτομα μικρότερης ηλικίας. Οι πυρήνες των κυττάρων στο νεόπλασμα πνευμονικού τύπου είναι ομοιομορφικοί και εμφανίζουν ασαφές πυρήνιο και λεπτή κατανομή χρωματίνης σε αντίθεση με τους πυρήνες των κυττάρων υπερασβεστιαμικού τύπου οι οποίοι παρουσιάζουν ανώμαλη και πυκνή κατανομή χρωματίνης και μικρά εμφανή πυρήνια³⁴. Το επιδηλιακό μεμβρανικό αντιγόνο είναι πάντα θετικό στα νεοπλασματα πνευμονικού τύπου, ενώ αντίθετα η βιμεντίνη απουσιάζει. Ένα ενδιαφέρον στοιχείο είναι η παρουσία ανευπλοειδίας στα νεοπλασματα πνευμονικού τύπου σε μελέτες με τη μέθοδο της κυτταρομετρίας ροής.

Τα μικροκυτταρικά καρκινώματα υπερασβεστιαμικού τύπου παρουσιάζουν κακή βιολογική συμπεριφορά και συνήθως όταν εμφανίζονται βρίσκονται σε στάδιο μεγαλύτερο από 1A. Η επιβίωση σπάνια υπερβαίνει τα 1 ή 2 χρόνια, και μόνο όταν βρίσκονται στο στάδιο 1A. Θεραπευτικά έχει δοκιμασθεί η ραδιοθεραπεία σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, αλλά στις περιπτώσεις που έχουν μελετηθεί οι υποτροπές είναι συχνότερες³⁰.

Συμπερασματικά, το ενδιαφέρον στους όγκους αυτούς βρίσκεται στην πολύ κακή βιολογική συμπεριφορά τους, στη νεαρή ηλικία (10-30 χρόνων) στην οποία παρατηρούνται και στα ιστοπαθολογικά προβλήματα αναγνώρισης που παρουσιάζει ο όγκος όταν αποτελείται από μεγάλα κύτταρα (large cell variant of small cell carcinoma of the ovary).

SUMMARY

Differential diagnosis of recently described epithelial tumors of the ovary

M. Kalpaktsidou-Vakiani

B'Hospital "Ippokratio" General Hospital Thessaloniki

The evaluation of the biological behavior of the epithelial-stromal tumours of the ovary is based on the histopathological classification of these tumours, and the diagnostic terms we use have a direct bearing on clinical management. If the histopathological characteristics of a tumour are not consistent with the traditional classification criteria, then the evaluation of the malignant potential of the tumour is uncertain. This is especially true for these cases where there is no long term follow-up and where there aren't many case studies.

We review five epithelial-stromal tumours of the ovary as they are described in

the international bibliography. These tumours have been described over the last five or ten years and their histopathological characteristics do not follow the characteristics mentioned in the classification system of ovarian tumours by the World Health Organization.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Serov SF, Scully RE, Sobin LH: International Histological Classification of Tumours, n. 9. Histological Typing of Ovarian Tumours. Geneva: World Health Organization, 1973, pp 17-18.
2. Hart WR, Norris HJ: Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. Histologic criteria and clinical behavior. *Cancer* 1973, 31:1031-1045.
3. Katzenstein AA, Mazui MT, Morgan TE, et al: Proliferative serous tumors of the ovary. Histologic features and prognosis. *Am J Surg Pathol* 1978, 2:339-335.
4. Colgan TJ, Norris HJ: Ovarian epithelial tumors of low malignant potential: A review. *Int J Gynecol Pathol* 1983, 1:367-382.
5. Ulbright TM, Roth LM: Common epithelial tumors of the ovary: proliferating and of low malignant potential. *Semin Diagn Pathol* 1985, 2:2- 15.
6. Bell DA, Rutgers JL, Scully RE: Ovarian epithelial tumors of borderline malignancy. Progress in reproductive and urinary tract pathology (Damjanov I, Cohen AH, Mills SE, Young RH, Eds) Vol 1. p. 1-297 Field and Wood, Inc., Philadelphia, 1989.
7. Tavassoli FA: Serous tumor of low malignant potential with early stromal invasion (serous LMP with microinvasion). *Mod Pathol* 1988, 1:407-413.
8. Bell DA, Scully RE: Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion: A report of 21 cases. *Hum Pathol* 1990, 21:397-403.
9. Campo E, Merino MJ, Tavassoli FA, et al: Evaluation of basement membrane components and the 72 kDa type IV collagenase in serous tumors of the ovary. *Am J Surg Pathol* 1992, 16:500-507.
10. Fenoglio CM, Ferenczy A, Richart RM: Mucinous tumors of the ovary: Ultrastructural studies of mucinous cystadenomas with histogenetic considerations. *Cancer* 1975, 36:1709-1722.
11. Rutgers JL, Scully RE: Ovarian mullerian mucinous papillary cystadenomas of borderline malignancy. A clinicopathologic analysis. *Cancer* 1988, 61:340-348.
12. Rutgers JL, Scully RE: Ovarian mixed-epithelial papillary cystadenomas of borderlince malignancy of mullerian type. A clinicopathologic analysis. *Cancer* 1988, 61:546-554.
13. Shiozawa T, Tsukahara Y, Ishli K, et al: Histochemical demonstration of gastrointestinal mucins in ovarian mucinous cystadenoma. *Acta Pathol Jpn* 1992, 42:104-110.
14. Tenti P, Aguzzi A, Riva C, et al: Ovarian mucinous tumors frequently express markers of gastric, intestinal, and pancreatobiliary epithelial cells. *Cancer* 1992, 69:2131-2142.
15. Rutgers JL, Baergen RN: Mucin histochemistry of ovarian borderline tumors of mucinous and mixed-epithelial rypes. *Mod pathol* 1994, 7:825-828.
16. Rutgers JL, Bell DA: Immunohistochemical characterization of ovarian borderline tumors of intestinal and mullerian types. *Mod Pathol* 1992, 5:367-371.
17. Hart WR, Norris HJ: Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. *Cancer* 1973, 31:1031-1045.
18. Bell DA, Scully RE: Atypical and borderline endometric adenofibromas of the ovary: A report of 27 cases. *Am J Surg Pathol* 1985, 9:205-214.
19. Snyder RR, Norris HJ, Tavassoli F: Endometrioid proliferative and low malignant potential tumors of the ovary: A clinicopathologic study of 46 cases. *Am J Surg Pathol* 1988, 12:661-671.
20. Norris HJ: Proliferative endometrioid tumors and endometrioid tumors of low malignant potential of the ovary. *Int J Gyn Pathol* 1993, 12:134-140.
21. Roth LM, Czemobilsky B, Langley FA: Ovarian endometrioid adenofibromatous and cystadenofibromatous tumors: Benign, proliferating, and malignant. *Cancer* 1981, 48:1838-1845.
22. Kao GF, Norris HJ: Cystadenofibromas of the ovary with epithelial atypia. *Am J Surg Pathol* 1978, 2:357-363.
23. Russell P. Surface epithelial-stromal tumors of the ovary. In Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 4th ed.7 RJ Kurman (ed), Springer-Verlag, New York, pp 712-724, 1994.
24. Longacre TA, Kempson RL, Hendrickson MR. Well-differentiated serous neoplasms of the ovary. In: Pathology: State of the art reviews: MR Hendrickson (ed), Philadelphia: Hanley &

- Belfus, Inc. 225-306, 1993.
25. Kurinan RJ, Trimble CL: The behavior of serous tumors of low malignant potential: Are they ever malignant? *Int J Gynecol Pathol* 1993, 12:120-127.
 26. Bell DA, Scully RE: Early de novo ovarian carcinoma: A study of fourteen cases. *Cancer* 1994, 73:1859-1864.
 27. Burks RT, Sherman ME, Kurman RJ: Micro-papillary serous carcinoma of the ovary: a distinctive type of low grade serous carcinoma Abstract. United States and Canadian Academy of Pathology Annual Meeting, Toronto, p. 86, 1995.
 28. Fox H: Ovarian tumors of borderline malignancy. In *Contributions to Obstetrics and Gynaecology*, Volume 3 (Ramam SS, Sen DK, Soon-Chye NG & Arulkumaran S eds) Churchill Livingstone, Singapore, pp 327-341, 1994.
 29. Dickersin GR, Kline IW, Scully RE: Small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia: A report of eleven cases. *Cancer* 1982, 49:188-97.
 30. Young RH, Oliva E, Scully RE: Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. A clinicopathological analysis of 150 cases. *Am J Surg Pathol* 1994, 18:1102-1116.
 31. Eichhom JH, Bell DA, Young RH, et al: DNA content and proliferative activity in ovarian small cell carcinomas of the hypercalcemic type: implications for diagnosis, prognosis and histogenesis. *Am J Clin Pathol* 1992, 98:579-586.
 32. Aguirre GR, Thor AD, Scully RE: Ovarian small cell carcinoma. Histogenetic considerations based on immunohistochemical and other findings. *Am J Clin Pathol* 1989, 92:140-49.
 33. Matias-Guiu X, Prat J, Young RH, et al: Human parathyroid hormone related protein (PTHrp) in ovarian small cell carcinomas: An immunohistochemical study. *Cancer* 1994, 73:1878-1881.
 34. Eichhom JH, Young RH, Scully RE: Primary ovarian small cell carcinoma of the pulmonary type. A clinicopathologic, immunohistologic, and flow cytometric analysis of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1992, 16:926-938.