

Όγκοι ωοθηκών από γεννητικά κύτταρα

Ε. Μπαϊρακτάρη - Κουρή

Η κυτταρική διαφοροποίηση στον ανθρώπινο ζυγώτη γίνεται στα αρχικά στάδια κατά μήκος τριών κυρίων γραμμών, τη σωματική από την οποία προέρχεται το εμβρυϊκό εξώδερμα, μεσόδερμα, ενδόδερμα, την έξω εμβρυϊκή από την οποία προέρχεται η τροφοβλάστη και ο λεκιδικός ασκός και τη γραμμή των πολυδύναμων γεννητικών κυττάρων, από την οποία προέρχονται τα σπερμογόνια και ωογόνια. Τα τελευταία αυτά διατηρούν την ακεραιότητά τους σε όλη τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης αλλά και κατά τη μετανάστευσή τους¹.

Είναι σήμερα παραδεκτό ότι τα αρχέγονα γενητικά κύτταρα μεταναστεύουν από το λεκιδικό ασκό, μέσω του τοιχώματος του τελικού εντέρου και κατά μήκος του μεσεντερίου, στο γεννητικό έπαρμα όπου αδρoίζονται, υπερπλάσσονται και μετατρέπονται σε ωογόνια και ωοκύτταρα. Η αμοιβαδοειδής μετανάστευση των

γεννητικών κυττάρων στην αρχή της εμβρυογένεσης εξηγεί την παρουσία όγκων από γεννητικά κύτταρα και σε άλλες ανατομικές θέσεις².

Μελέτες με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο από τον Gondos³ εστίαστηκαν στη μιτωτική υπερπλασία των αναπτυσσόμενων γεννητικών κυττάρων. Μεταξύ της 7ης και 20ης εβδομάδας κύησης, υφίστανται μεταβολές που συνοψίζονται σε τρία στάδια διαφοροποίησης: των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων, των ωογονίων και των ωοκυττάρων.

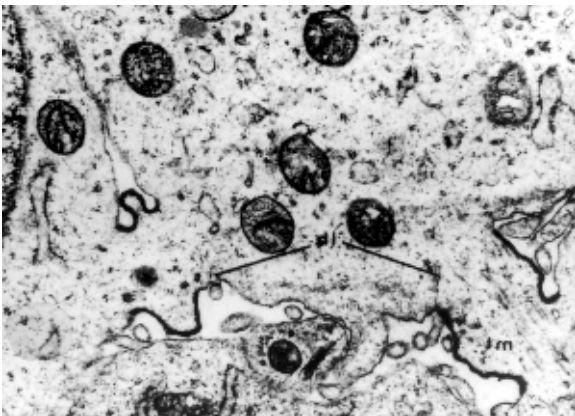
Η μιτωτική διαίρεση των ωογονίων που είναι πλέον έντονη στο τέλος του πρώτου τριμήνου της κύησης⁴ και στην αρχή του δευτέρου, χαρακτηρίζεται από ατελή διαχωρισμό και παραμονή των μεσοκυττάρων γεφυρών μεταξύ των γεννητικών κυττάρων⁵. Οι μεσοκυττάριας γέφυρες αποτελούν ανοιχτές πρωτοπλασματικές

Πίνακας 1. Στάδια διαφοροποίησης των γεννητικών κυττάρων στην εμβρυϊκή ωοθήκη

| Στάδια διαφοροποίησης | Εμβρυϊκή ηλικία (εβδομάδα) | Ωοθήκη |
|--------------------------|----------------------------|---|
| Αδιαφοροποίητο | 7-9 | Η ωοθήκη είναι αδιαφοροποίητη και περιέχει γεννητικά κύτταρα |
| Υπερπλασία ωογονίων | 9-11 | Ωογόνια σε μεσόφαση και μίτωση, ανάμικτα με κοκκιοκύτταρα |
| Έναρξη ωογένεσης | 11-12 | Η μείωση αρχίζει από των έσω φλοιού, ενώ συνεχίζεται η μίτωση των ωογονίων |
| Διαφοροποίηση ωοκυττάρων | 12-18 | Τα ωοκύτταρα προκύπτουν μέσω μειωτικής πρόφασης |
| Σχηματισμός ωοθυλακίων | 18-20 | Αρχίζει ο σχηματισμός των ωοθυλακίων στον έσω φλοιού, ωοκύτταρα σε μειωτική πρόφαση |

συνδέσεις μεταξύ των ωογονίων. Πρόκειται για βραχεία κυλινδρικά κανάλια διαμέτρου 0.5 μm περίπου. Ιδιαίτερο γνώρισμα των γεφυρών είναι η παρουσία μικροσωληναρίων που διατίθενται σε παράλληλες αδρούσεις κατά μήκος του επιμήκη άξονα της γέφυρας (Εικ. 1). Η κύρια λειτουργία των μεσοκυττάρων γεφυρών στην αναπτυσσόμενη ωοθήκη είναι ο συντονισμός και συγχρονισμός της διαφοροποίησης των γεννητικών κυττάρων. Φυσιολογικά τα ωογόνια υφίστανται έναν αριθμό μιτωτικών διαιρέσεων πριν αρχίσει η μείωση. Πιστεύεται ότι οι μεσοκυττάρια γέφυρες ρυθμίζουν και περιορίζουν τον αριθμό των μιτώσεων καθώς και ότι συντονίζουν την είσοδο των κυττάρων στη μείωση και το μετασχηματισμό τους σε ωοκύτταρα. Αδυναμία σχηματισμού γεφυρών μπορεί να οδηγήσει σε συνεχιζόμενη ανεξέλεγκτη μιτωτική διαίρεση ή νεοπλασία.

Η μεσοκυττάρια επικοινωνία στην καρκινογένεση έχει γενετική συσχέτιση μεταξύ σύζευξης και ογκογένεσης. Απώλεια ή διακοπή της επικοινωνίας μπορεί να είναι η δέση κλειδί για την ανάπτυξη ορισμένων τύπων κακοήθων νεοπλασμάτων. Η σχέση μεταξύ της έλλειψης των μεσοκυττάρων γεφυρών και της νεοπλασίας των γεννητικών κυττάρων έρχεται σε συμφωνία με τις σύγχρονες αντιλήψεις περί καρκινογένεσης⁶. Στην παρατηρούμενη ομοιότητα, με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, των φυσιολογικών ωογονίων του εμβρύου με τα κύτταρα του δυσγερμινώματος, υπάρχει μια αξιοσημείωτη διαφορά, η έλλειψη των μεσοκυττάρων γεφυρών.



Εικόνα 1. Ωογόνια συνδεδεμένα με μεσοκυττάρια γεφυρές. Υπολείμματα μικροσωληναρίων σε μία από τις γέφυρες. HM x 14000.

Έχουν προταθεί μέχρι σήμερα πολλές θεωρίες για την ιστογένεση των όγκων από γεννητικά κύτταρα με επικρατέστερη αυτήν του Damjanov⁷, σύμφωνα με την οποία το δυσγερμίνωμα είναι ένα νεόπλασμα από αρχέγονα γεννητικά κύτταρα χωρίς δυνατότητα για περαιτέρω διαφοροποίηση. Σε αντίθεση το εμβρυϊκό καρκίνωμα το οποίο είναι σχεδόν ελάχιστα διαφοροποιημένο αποτελείται από πολυδύναμα κύτταρα, ικανά για περαιτέρω διαφοροποίηση. Τα κύτταρα του εμβρυϊκού καρκινώματος διαφοροποιούνται με εμβρυϊκή ή σωματική κατεύθυνση και σχηματίζουν τερατώματα με διάφορου βαθμού ωρίμανση, διαφοροποιούνται επίσης με εξωεμβρυϊκή κατεύθυνση, τροφοβλαστική προς χοριοκαρκίνωμα ή λεκιδική σχηματίζοντας όγκους λεκιδικού ασκού. Η επεξεργασία της διαφοροποίησης των κυττάρων του εμβρυϊκού καρκινώματος είναι δυναμική, έτσι εξηγείται, το γιατί τα νεοπλάσματα αυτά δυνατόν να περικλείουν συστατικά γεννητικών κυττάρων σε διάφορα στάδια ωρίμανσης ή διαφοροποίησης. Τα περισσότερα ώριμα κυστικά τερατώματα προέρχονται από το ωοκύτταρο το οποίο έχει συμπληρώσει την πρώτη μειωτική διαίρεση με έναν τρόπο ανάλογο της παρθενογένεσης.

Οι ωοθηκικοί όγκοι από γεννητικά κύτταρα αποτελούν το 20% όλων των ωοθηκικών νεοπλασμάτων με κύριο εκπρόσωπο (92-95%) το ώριμο κυστικό τεράτωμα. Είναι κατά πλειονότητα ετερόπλευροι όγκοι. Οι κακοήθεις μορφές

Πίνακας 2. Τροποποιημένη κατάταξη των όγκων από γεννητικά κύτταρα της WHO από την Int Soc of Gynec Pathol το 1980.

Δυσγονίωμα (δυσγερμίνωμα)
Όγκος ενδοδερμικού κόλπου

Πολυεμβρύωμα
Χοριοκαρκίνωμα

Τεράτωμα

- Άωρο
- Ωριμο

A) συμπαγές

B) κυστικό

i) δερμοειδής κύστη

ii) δερμοειδής κύστη με κακοήθη εξαλλαγή

Μονοδερμικοί

- Ωοθηκική βρογχοκήλη
- Τεράτωμα απόδυρεοειδικό κυρίως ιστό (Ωοθηκική βρογχοκήλη)
- Καρκινοειδές
- Ωοθηκική βρογχοκήλη + καρκινοειδές

Μικτοί τύποι

δυνατόν να εμφανίσουν ώριμο κυστικό τεράτωμα στην άλλη ωοθήκη. Απαντούν συνήθως σε νεαρές, γόνιμες ασθενείς, πιο συχνά στην τρίτη δεκαετία. Παρατηρήθηκε επίσης αυξημένη επίπτωση σε γυναίκες με 1-3 τελειόμηνες κύσεις, με αποβολές και χρήση αντισυλληπτικών⁹. Στην πλειονότητά τους είναι όγκοι συμπαγείς, λοβιδώδεις με κάψα ενώ στους μεγάλου μεγέθους παρατηρείται νέκρωση και αιμορραγία.

Η μακροσκοπική εξέταση περιλαμβάνει τον προσεκτικό έλεγχο των τοιχωμάτων, ενώ τομές πρέπει να λαμβάνονται από κάθε ύποπτη περιοχή καθώς και από τη δηλή όταν πρόκειται για κυστικό τεράτωμα. Προτείνεται η λήψη μιας τομής ανά ένα εκατοστό από τη μεγαλύτερη διάμετρο του όγκου, ενώ σημαίνεται με σινική μελάνη η περιφέρεια του όγκου για τον έλεγχο της πιθανής διήθησης της κάψας.

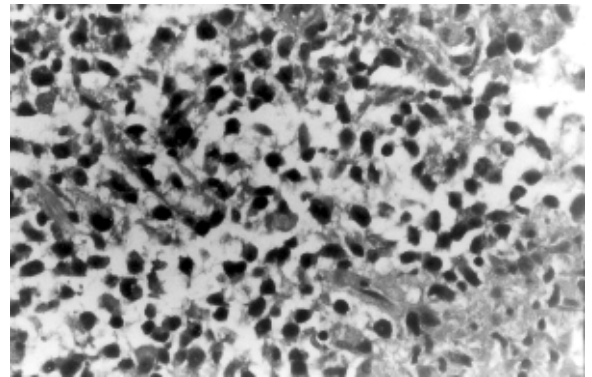
Στην ιστολογική εξέταση εκτός από τη μακροσκοπική περιγραφή, το μέγεθος, το βάρος και τη μικροσκοπική περιγραφή, θα πρέπει επίσης να αναφέρεται: εάν ο όγκος είναι μικτός, η παρουσία ή μη συγκυτιοτροφοβλαστικών γιγαντοκυττάρων και αγγειακής διήθησης.

ΔΥΣΓΟΝΙΩΜΑ (Δυσγερμίνωμα)

Εκπροσωπεί το 0.7-3.7% των ωοθηκικών όγκων¹⁰ και το 5-10% των κακοήθων ωοθηκικών όγκων των δύο πρώτων δεκαετιών της ζωής. Σε ποσοστό 17% περίπου συνδυάζεται με εγκυμοσύνη. Παρατηρείται επίσης σε ασθενείς με δυσγενεσία γονάδων (5%) οι οποίες εμφανίζουν αμηνόρροια και καρυότυπο που περιέχει Υ χρωμόσωμα.

Ιστολογικά: αποτελείται από αδροίσεις ομοιόμορφων κυττάρων με ηωσινόφιλο κοκκιώδες πρωτόπλασμα που περιέχει γλυκογόνο και λιπίδια (Εικ. 2). Σε ποσοστό 90-95% στο υπόστρωμα παρατηρείται διήθηση από λεμφοκύτταρα, κυρίως T. Δυσγερμίνωμα με συγκυτιοτροφοβλαστικά κύτταρα εκπροσωπεί το 3% όλων των δυσγερμινωμάτων.

Από πλευράς ανοσοϊστοχημείας δεν υπάρχει κανένας ειδικός δείκτης. Όταν η PLAP είναι θετική παρατηρείται διάχυτη στην κυτταρική μεμβράνη και στα συγκυτιοτροφοβλαστικά κύτταρα, ενώ εσπιακά θετική εμφανίζεται στο εμβρυϊκό καρκίνωμα. Η κερατίνη X.M.B και η Vimentin δυνατόν να εμφανίσουν ελαφρά θετικότητα, σε αντίθεση με τον όγκο του λεκιδικού ασκού και το εμβρυϊκό καρκίνωμα όπου εμφανίζουν έντονη ανοσοθετικότητα¹¹.



Εικόνα 2. Δυσγερμίνωμα. H.E x 400.

Η διαφορική διάγνωση θα πρέπει, εκτός από το εμβρυϊκό καρκίνωμα να γίνει από κοκκιοκυτταρικό όγκο (Vimentin+) από λέμφωμα (LCA+) και από μελάνωμα (HMB και S100+).

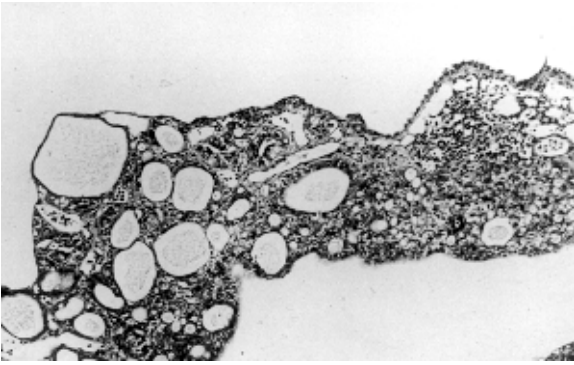
ΟΓΚΟΣ ΛΕΚΙΘΙΚΟΥ ΑΣΚΟΥ (Ενδοδερμικού κόλπου)

Ο αρχέγονος λεκιδικός ασκός αναπτύσσεται από ένα κυστίδιο μέσα στη βλαστοκύστη. Η εμβρυοβλάστη σχηματίζει μια οροφή πάνω από το κυστίδιο και το εμβρυϊκό εξωδερμα το περιβάλλει με χαλαρό δίκτυο. Ο αρχέγονος λεκιδικός ασκός φέρει προς τα έσω μία λεπτή στιβάδα

Ο δευτερογενής λεκιδικός ασκός, που αναπτύσσεται από τον αρχέγονο, επενδύεται προς την πλευρά του αυλού από ενδοδερμικά κύτταρα και φέρει εξωτερική στιβάδα από μεσοβλαστικά κύτταρα (Εικ. 3). Αν και παρουσιάζει μεγάλη ομοιότητα με το φυσιολογικό λεκιδικό ασκό, εντούτοις οι δομικές και ανοσοϊστοχημικές διαφορές δεν μπορούν να εξηγηθούν με τα γνωστά ιστοχημικά σχήματα¹². Το ενδόδερμα σε πλήρη ανάπτυξη αποτελείται από αδενικούς σχηματισμούς με πολυάριθμα αγγεία τα οποία φέρουν εμπύρηννα ερυδρά. Μετά την 8η-10η εβδομάδα κύησης, υποστρέφει και τη λειτουργία του αναλαμβάνει το εμβρυϊκό ήπαρ με το οποίο έχει πολλά κοινά λειτουργικά και μορφολογικά γνωρίσματα.

Ο όγκος του λεκιδικού ασκού είναι ο δεύτερος σε συχνότητα όγκος από γεννητικά κύτταρα και απαντά σε απλή μορφή ή σαν συστατικό μικτού βλαστικού όγκου.

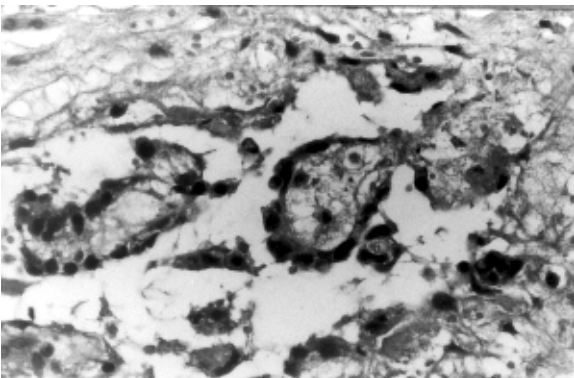
Η ιστολογική εικόνα ποικίλει. Οι χαρακτηριστικοί περιαγγειακοί σχηματισμοί (σωμάτια Schiller - Duval) παρατηρούνται σε ποσοστό



Εικόνα 3. Δευτερογενής λεκιδικός ασκός. Το ενδοδερμα είναι καλά ανεπτυγμένο και σχηματίζει αδένια μέσα στο τοίχωμα του λεκιδικού ασκού. Η.Ε x 20.

13-20%¹³ αποτελούνται από ένα μίσχο συνδετικού ιστού που περικλείει αγγείο με λεπτό τοίχωμα και επικαλύπτεται από ένα στίχο κυβοειδών κυττάρων με διαυγές πρωτόπλασμα και μεγάλο πυρήνα (Εικ. 4). Παρατηρείται ακόμα: μικροκυστική, συμπαγής, πολυκυστικού-λεκιδικού τύπου, ηπατοειδής και αρχέγονου εντέρου διαμόρφωση, καθώς και ειδικοί μικροσκοπικοί σχηματισμοί, όπως ηωσινόφιλα PAS + σφαιρίδια, εξωκυτάρια ή πρωτοπλασματικά, εστιές αιμοποιητής, συγκυτιοτροφοβλαστικά γιγαντοκύτταρα και δέσμες λείων μυϊκών ινών. Επειδή τα τελευταία ευρήματα απαντούν και σε άλλα νεοπλάσματα δεν θεωρούνται διαγνωστικά.

Ανοσοϊστοχημικά: Η AFP παραμένει ο πλέον αξιόπιστος δείκτης. Αν και πρόκειται για ενδοδερμικό αντιγόνο δυνατόν να παρατηρηθεί και σε ενδοδερμικούς άωρους ιστούς τερατώματος,



Εικόνα 4. Τυπικός περιαγγειακός σχηματισμός, σωματίο Schiller-Duval Η.Ε x 400

σε όγκο από κύτταρα Sertoli-Leydig και σε ηπατοειδές ωοθηκικό καρκίνωμα¹⁴, καθώς και σε άλλους ωοθηκικούς όγκους. Καθώς ο χρόνος ημιζωής της AFP είναι 4-6 μέρες, εξαφανίζεται μετά την αφαίρεση του όγκου, ενώ σε χρονικό διάστημα 8-29 εβδομάδων πριν από την κλινική υποτροπή τα επίπεδα AFP στον ορό αυξάνουν.

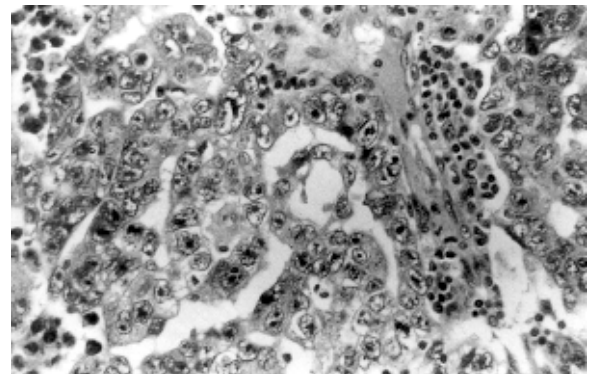
Η διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνει από δυσγερμίνωμα, εμβρυϊκό και διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα.

ΕΜΒΡΥΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

Είναι το λιγότερο διαφοροποιημένο νεόπλασμα, θεωρείται ομόλογο αυτού των όρχεων, εξαιρετικά σπάνιο και υψηλής κακοηθείας.

Έχει την ίδια ηλικιακή κατανομή και συμπτωματολογία με τους άλλους όγκους των γεννητικών κυττάρων και επιπλέον τα δύο τρίτα των ασθενών εμφανίζουν ορμονικές διαταραχές, όπως πρόωμη ήβη, ή ανώμαλη μητρορραγία και αυξημένα επίπεδα β-HCG στον ορό.

Ιστολογικά στις σχετικά διαφοροποιημένες δέσεις τα κακοήδη κύτταρα τείνουν να επενδύουν σχισμοειδείς αδενικούς σχηματισμούς, ενώ παρατηρούνται ακόμα συμπαγείς αδροίσεις και σπανιότερα δηλώδεις σχηματισμοί (Εικ. 5). Η διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνει από σώματα Schiller-Duval. Παρατηρούνται ακόμα αδροίσεις πολύμορφων κυττάρων που μοιάζουν με κυτοτροφοβλάστη, άτυπες μτώσεις, πολυπύρνα γιγαντοκύτταρα συγκυτιοτροφοβλάστης με β-HCG + καθώς και σπάνια νησίδες χόνδρου και πλακώδους επιδηλίου. Η άλλη ωοθήκη εμφανίζει συχνά αντιδραστική ωχρινο-



Εικόνα 5. Εμβρυϊκό καρκίνωμα, με σχισμοειδή και δηλώδη διαμόρφωση. Μικρές αδροίσεις λεμφοκυττάρων. Αριστερά Η.Ε x 400.

ποίηση λόγω των αυξημένων ποσών της βHCG.

Ανοσοϊστοχημικά παρατηρείται διάχυτη ανοσοδεδεικτική αντίδραση στο κυτταρόπλασμα για την AFP.

Η διαφορική διάγνωση θα γίνει από δυσχερμίνωμα και δυσκολότερα από αδιαφοροποίητο εμβρυϊκό καρκίνωμα.

ΠΟΛΥΕΜΒΡΥΩΜΑ

Πρόκειται για υψηλής κακοηθείας όγκο, αποτελούμενο από εμβρυοειδή σωματίδια, τα οποία προσομοιάζουν με φυσιολογικό προσωπικό έμβρυο περί την 16η ημέρα της ανάπτυξης.

Ιστολογικά παρατηρούνται πολυάριθμα εμβρυοειδή σωματίδια σε διάφορα στάδια εξέλιξης, που περιβάλλονται από οιδηματώδη συνδετικό ιστό. Το εμβρυϊκό σωματίδιο αποτελείται στο κέντρο από εμβρυϊκό δίσκο με αμνιακή κοιλότητα στη μία πλευρά και λεκιδικό ασκό στην άλλη (Εικ. 6). Ο εμβρυϊκός δίσκος φέρει δύο κυτταρικές στιβάδες, το εξώδερμα με υψηλά κυλινδρικά κύτταρα και την αποπλατυσμένη ενδοδερμική στιβάδα, ενώ σπάνια μπορεί να παρατηρηθεί και τρίτη στιβάδα από μεσεγχυματικά κύτταρα. Δυνατόν να παρατηρηθούν ακόμα συγγυτιοτροφοβλαστικά γιγαντοκύτταρα κοντά στο εμβρυϊκό σωματίδιο, αρχέγονοι αδενικοί σχηματισμοί, μερικοί από τους οποίους μοιάζουν με αλλαντοίδια και συγχέονται με αδενικά στοιχεία τερατώματος. Δεδομένου ότι, αμιγείς όγκοι είναι πάρα πολύ σπάνιοι, συνήθως αποτελούν στοιχεία άωρου τερατώματος ή

εμβρυϊκού καρκινώματος.

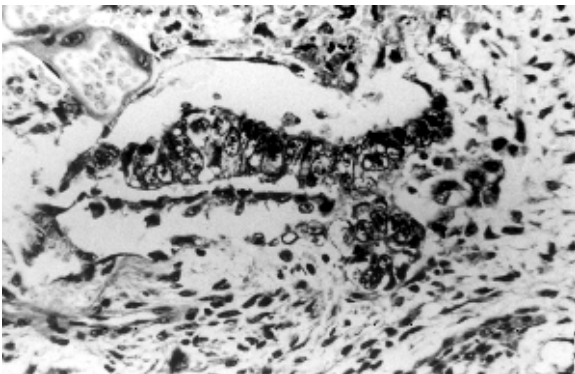
Ανοσοϊστοχημικά: η AFP είναι παρούσα στις περιοχές του λεκιδικού ασκού και η hCG στη συγγυτιοτροφοβλάστη των εμβρυοειδών σωματίων¹⁵.

ΧΟΡΙΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

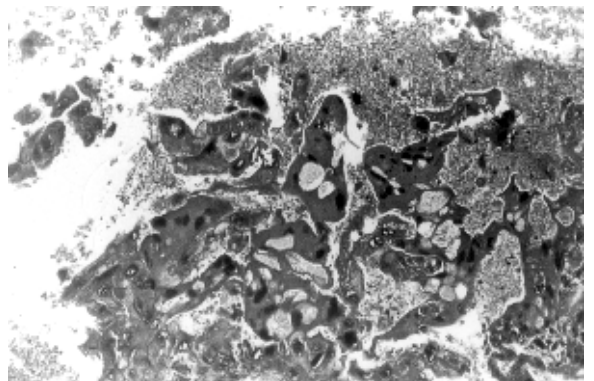
Στην ωοθήκη όπως και στους όρχεις χοριοκαρκίνωμα που δεν σχετίζεται με κύηση είναι πάρα πολύ σπάνιο, παρατηρείται όμως σαν στοιχείο του κακοήδους μικτού όγκου από γεννητικά κύτταρα, σε νέα κορίτσια.

Η ηλικία, η ετερόπλευρη εντόπιση και τα συμπτώματα είναι τα ίδια, σε μικρά κορίτσια πριν την εμμηναρχή, παρατηρείται πρόωρη ψευδοήβη, ή και συμπτώματα ψευδοκύησης από το αυξημένο ποσό της hCG που παράγεται από τον όγκο. Το χοριοκαρκίνωμα από γεννητικά κύτταρα πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από αυτό που προέρχεται από κύηση καθώς το τελευταίο αυτό έχει σημαντικά καλύτερη πρόγνωση¹⁶.

Ιστολογικά αποτελείται από δύο είδη κυττάρων τη συγγυτιοτροφοβλάστη και την κυτοτροφοβλάστη ενώ στερείται υποστρώματος (Εικ. 7). Και τα δύο κυτταρικά στοιχεία είναι απαραίτητα για τη διάγνωση. Στοιχεία χοριοκαρκινώματος μπορούν να παρατηρηθούν σε οποιονδήποτε όγκο από γεννητικά κύτταρα, εκτός από το σπερματοκυτταρικό σεμίνωμα. Ιδανικός δείκτης είναι η β-hCG στη συγγυτιοτροφοβλάστη και σε μεγάλα μονοπύρρηνα, τα οποία αντιπροσωπεύουν την ενδιάμεση τροφοβλάστη, ενώ στην κυτοτροφοβλάστη είναι πολύ σπάνια δετική.



Εικόνα 6. Εμβρυοειδές σωματίδιο καλά σχηματισμένο με εμβρυϊκό δίσκο, αμνιακή κοιλότητα και λεκιδικό ασκό. Συγγυτιοτροφοβλαστικά γιγαντοκύτταρα με ερυθρά αιμοσφαίρια, πάνω αριστερά. Η.Ε x 400.



Εικόνα 7. Χοριοκαρκίνωμα. Διπλός κυτταρικός πληθυσμός, συγγυτιοτροφοβλάστη-κυτοτροφοβλάστη. Η.Ε x 200

Κερατίνη Χ.Μ.Β είναι πάντα δετική στην κυτοτροφοβλάστη και αρνητική στη συγκυτιοτροφοβλάστη.

Διαφορική διάγνωση θα γίνει από κάθε συγκυτιοτροφοβλαστική άδρσιση, που μπορεί να απαντηθεί σε κάθε κακοήδη όγκο από γεννητικά κύτταρα Το δυσγερμίνωμα περιέχει συγκυτιοτροφοβλαστικά κύτταρα σε ποσοστό 8-10%.

ΤΕΡΑΤΩΜΑ

Τα τερατώματα αποτελούν υποομάδα των όγκων από γεννητικά κύτταρα, προέρχονται από τη σωματική γραμμή και ιδιαίτερα από τις τρεις αρχέγονες γεννητικές στιβάδες, το εξώδερμα, μεσόδερμα και ενδόδερμα, εμφανίζουν δε διαφόρου βαθμού διαφοροποίηση, από πλήρη ωριμότητα μέχρι υψηλού βαθμού αωρότητα. Αποτελούν το 20% των ωοθηκικών όγκων, τα 99% των οποίων είναι ώριμα τερατώματα, γεγονός το οποίο έρχεται σε αντίθεση με τα ορχικά τερατώματα, τα οποία στην πλειονότητά τους είναι άωρα.

Τα ώριμα τερατώματα είναι συνήθως κυστικά ή πολυκυστικά με λεπτό τοίχωμα περιέχουν, σμήγμα, κερατίνη και τρίχες καθώς και πολυποειδές οζίο, ή οζία που ονομάζονται δερματική θηλή, βλάστωμα ή φυμάτιο Rokitanski, το οποίο περικλείει ποικιλία ιστών και σχηματισμών, όπως οστά και δόντια. Γι' αυτό όπως και σε κάθε συμπαγή περιοχή θα πρέπει να λαμβάνονται πολλές τομές όπως μία τομή ανά ένα εκατοστό μεγαλύτερης διαμέτρου του όγκου όπως και στους άλλους ωοθηκικούς όγκους.

Ιστολογικά πάντοτε στο ώριμο κυστικό τεράτωμα παρατηρείται οργανοειδής διάταξη των διαφορετικών ιστών η οποία ακολουθεί τους κανόνες της εμβρυογένεσης, π.χ. τα εξαρτήματα του δέρματος βρίσκονται κοντά στην επιδερμίδα, το εντερικό επιθήλιο περικλείει αργυρόφιλα κύτταρα.

Μετά από μεγάλη και λεπτομερή μελέτη, οι Fox και Langley¹⁰, και Roussel και Painter¹⁸, κατέγραψαν την παρουσία των διαφόρων ιστών και οργάνων στα καλοήδη τερατώματα:

πολύ συχνά (>2/3): επιδερμίδα, εξαρτήματα δέρματος, λείες μυϊκές ίνες, λιπώδης ιστός, εγκέφαλος.

συχνά (1/3 - 2/3): ιδρωτοποιοί αδένες, εγκέφαλος, περιφερικά νεύρα, χόνδρος, οστού, αναπνευστικό επιθήλιο.

σπανιότερα (<1/3): γαστρεντερικό, θυρεοειδής, σιαλογόνοι αδένες, επένδυμα.

πολύ σπάνια (<5%): προστάτης, αμφιβληστροειδής, μαστός, υπόφυση, χοριοειδές πλέγμα, πνεύμονας, νεφρός, καρδιακός μυς, επινεφρίδιο, δύμος, παρεγκεφαλίδα.

Το 10% των όγκων συνδυάζεται με εγκυμοσύνη ενώ ένας μικρός αριθμός με εξωμήτριο κύηση¹⁹. Σε ποσοστό 2% παρατηρείται αυτόματη ρήξη και περιτοναϊκή κοκκιωματώδης αντίδραση που μιμείται καρκινωμάτωση ή φυματίωση.

Η πιο σοβαρή επιπλοκή ενός ωρίμου τερατώματος είναι η κακοήδης εξαλλαγή, η συχνότητα της οποίας είναι περίπου 0,8%, με μεγαλύτερη επίπτωση σε μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες και εξαιρετικά κακή πρόγνωση. Το καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο απαντά σε ποσοστό 90-97%, επίσης έχει παρατηρηθεί σπάνια, ινοσάρκωμα, λειομυοσάρκωμα, οστεοσάρκωμα κ.ά. καθώς και σπανιότατα συνδυασμός όγκων, όπως επιδερμοειδές καρκίνωμα και σάρκωμα ή σάρκωμα και καρκινοειδές.

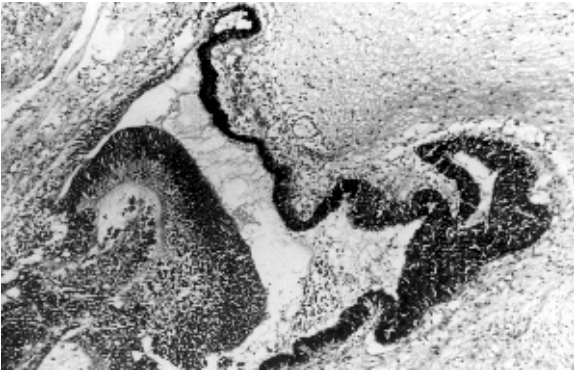
ΑΩΡΟ ΤΕΡΑΤΩΜΑ

Τα αμιγή άωρα τερατώματα αποτελούν το 1-2% όλων των ωοθηκικών τερατωμάτων, το 10-20% των οποίων απαντά στις πρώτες δύο δεκαετίες. Τα μακροσκοπικά χαρακτηριστικά είναι περίπου ίδια με αυτά του ωρίμου τερατώματος.

Ιστολογικά παρατηρούνται και οι τρεις βλαστικές κυτταρικές στιβάδες, αλλά οι διάφοροι ιστοί αναμιγνύονται άτακτα σε όλο τον όγκο, σε αντίθεση με το ώριμο τεράτωμα όπου διατηρούν κάποια οργάνωση (Εικ. 8). Χαρακτηριστικό γνώρισμα στη μικρή μεγέθυνση είναι η υπερπλασία του νευρικού ιστού σε οζώδεις μάζες που προσομοιάζουν με ενδοκρανικό όγκο, όπως γλοιοβλάστωμα, νευροβλάστωμα, μυελοβλάστωμα, ή και επενδύμωμα.

Το εξώδερμα εκπροσωπείται από το νευρικό ιστό: νευρογλοία, νευροεπιθήλιο, χοριοειδές πλέγμα, νευρικές ίνες, γάγγλια, μελάγχρουν επιθήλιο και γλοιωματώδης ιστός που εμφανίζεται με διαφόρου βαθμού αωρότητα. Μικρές νησίδες πλακώδους επιθηλίου παρατηρούνται χωρίς κακοήθεια, ενώ πολύ σπάνια έχει παρατηρηθεί αδενοκαρκίνωμα.

Το μεσόδερμα εκπροσωπείται από χαλαρό ινώδη συνδετικό ιστό, αδιαφοροποίητο μυξωματώδες εμβρυϊκό μεσέγχυμα, μικρές νησίδες χόνδρου και οστού με αωρότητα, λείες και γραμμωτές μυϊκές ίνες.



Εικόνα 8. Άωρο τεράτωμα. Νευροεκτόδερμα και μελάγχρουν επιθήλιο αμφιβληστροειδή. Η.Ε x 200

Το ενδόδερμα εκπροσωπείται σπάνια με γαστρικό ή βρογχικό επιθήλιο.

Ανάλογα με το βαθμό της ιστικής αωρότητας και την ποσότητα του νευροεπιθηλιακού στοιχείου ο Norris²⁰ προτείνει ένα σχήμα ιστολογικής βαθμολόγησης που αποτελεί τροποποίηση του σχήματος του Scully (1960). Grade 0: Όλοι οι ιστοί είναι ώριμοι με μιτώσεις πολύ σπάνιες ή απύσες. Χρησιμοποιείται μόνο στις μεταστατικές εστίες, αφού μηδέν βαθμού είναι εξ ορισμού το ώριμο καλόηδες κυστικό τεράτωμα.

Grade 1: Νεόπλασμα με κάποιο βαθμό αωρότητας, αλλά χωρίς νευροεπιθήλιο ή περιορισμένο, σπάνιο στη μεγέθυνση (x 40) και όχι περισσότερο από μία εστία σε κάθε τομή.

Grade 2: Νευροεπιθήλιο και αωρότητα παρατηρούνται σε μεγαλύτερο ποσοστό απ' ότι στο grade 1. Το νευροεπιθήλιο είναι συχνό αλλά δεν ξεπερνάει τα τρία πεδία με 40 μεγέθυνση σε κάθε τομή.

Grade 3: Προέχει η αωρότης και το νευροξώδερμα που καταλαμβάνει τέσσερα ή περισσότερα μικροσκοπικά πεδία σε κάθε τομή.

Οι Stepper και Mukai²¹ προτείνουν ένα άλλο σύστημα βαθμολόγησης που βασίζεται στη γενικότερη εκπροσώπηση του νευροεπιθηλίου μέσα στον όγκο.

Grade 1: λιγότερο από 10% νευροεπιθήλιο

Grade 2: περίπου στο 1/3 νευροεπιθήλιο

Grade 3: περίπου στο 1/2 ή περισσότερο νευροεπιθήλιο

Σε ό,τι αφορά τους δείκτες κανένας δεν έχει ειδική διαγνωστική αξία, απλώς ανανακλούν τη σύνδεση του όγκου ή ακόμα τη φύση ενός αδιαφοροποιήτου ιστικού στοιχείου, που μπορεί να παρατηρηθεί μέσα στο τεράτωμα.

ΤΕΡΑΤΩΜΑ ΑΠ'Ο ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΟ, ΚΥΡΙΩΣ, ΙΣΤΟ (Ωοθηκική βρογχοκήλη)

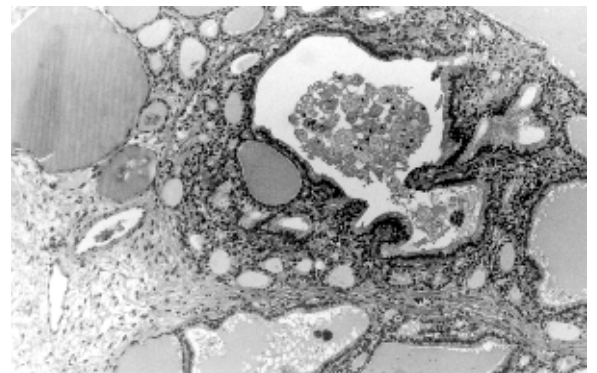
Αν και θυρεοειδικός ιστός είναι συνήθως συστατικό του ώριμου τερατώματος ο όρος ωοθηκική βρογχοκήλη θα πρέπει να δίνεται στους όγκους που αποτελούνται αποκλειστικά σχεδόν από θυρεοειδικό ιστό. Η ωοθηκική βρογχοκήλη έτσι, είναι ένα παράδειγμα τερατώματος με μονόπλευρη διαφοροποίηση.

Αποτελεί το 2-3% των ωοθηκικών τερατωμάτων. Η ηλικιακή κατανομή και η συμπτωματολογία είναι η αυτή όπως και των άλλων όγκων της ομάδας, εκτός από μερικές περιπτώσεις που συνοδεύεται από αύξηση του μεγέθους του θυρεοειδούς ή ανάπτυξη θυρεοτοξίκωσης. Είναι κακόηδες νεόπλασμα, και εξαλλάσσεται σπάνια προς δηλώδες ή θυλακιώδες καρκίνωμα.

Ιστολογικά αποτελείται από θυρεοειδικό ιστό (Εικ. 9) που δυνατόν να εμφανίσει οζώδη υπερπλασία ή σημεία αυξημένης ορμονικής δραστηριότητας. Προγνωστικός δείκτης κακοήθειας, θεωρείται η μεγάλη διάμετρος, άνω των 16 εκ. ο ασκίτης και οι συμφύσεις. Ενώ μικρής προγνωστικής αξίας είναι η κυτταροβρίθεια, οι μιτώσεις, και η διήθηση των αγγείων²².

ΚΑΡΚΙΝΟΕΙΔΕΣ

Έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα πάνω από 150 περιπτώσεις πρωτοπαδούς και πάνω από 40 περιπτώσεις, μεταστατικού καρκινοειδούς. Πιο συχνοί ιστολογικοί τύποι είναι αυτοί του νησιδιακού, δοκιδώδους και βλενωδούς, ενώ παρατηρείται λιγότερο συχνά συνδυασμός καρκινοειδούς με ωοθηκική βρογχοκήλη. Τα περισσότερα νησιδιακά καρκινοειδή εμφανίζονται



Εικόνα 9. Ωοθηκική βρογχοκήλη. Θυλάκια πληρούμενα με κολλοειδές. Η.Ε x 200

σε μετεμηνόπαυσιακές γυναίκες, συνδυάζονται με τεράτωμα ενώ συνήθως αφορούν όγκους μεγαλύτερους των 4 εκ. και στο 1/3 των περιπτώσεων συνοδεύονται από σύνδρομο καρκινοειδούς. Στην ίδια ή την άλλη ωοθήκη μπορεί να εμφανιστεί ώριμο κυστικό ή συμπαγές τεράτωμα ή και βλεννώδης όγκος.

Ιστολογικά έχει τα ίδια χαρακτηριστικά με το τυπικό καρκινοειδές, ενώ σε ότι αφορά τη διαφορική διάγνωση το πρωτοπαδές συνήθως είναι ετερόπλευρο. Ο νησιδιακός τύπος θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από όγκο Brenner ο οποίος έχει μεταβατικό επιθήλιο και κύτταρα με εντομή, το νησιδιακό και δοκιδώδες, από κοκκιοκυτταρικό όγκο ο οποίος εκφράζει Vimentin, ενώ το βλεννώδες από όγκο Krukenberg. Το καρκινοειδές είναι ετερόπλευρο και εμφανίζει αργενταφιανά κύτταρα που εκφράζουν NSE και Chromogranin²³.

ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΙΚΗ ΚΥΣΤΗ

Δεν πρόκειται για τόσο σπάνιο κυστικό νεόπλασμα όσο θεωρήθηκε μέχρι σήμερα.

Ιστολογικά, επικαλύπτεται από ατροφικό ή υπερπλαστικό πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο, χωρίς εξαρτήματα δέρματος ή άλλους ιστούς. Πρόκειται για μονοδερμικό τεράτωμα υψηλής διαφοροποίησης, που μερικές φορές λανθασμένα διαγνώστηκε σαν δερμοειδής κύστη²⁴. Σπάνια σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας μπορεί να προέλδει από πλακώδη μετάπλαση επιθηλιακής κύστης με διαφορετική ιστογενετική προέλευση.

ΜΙΚΤΟΙ ΟΓΚΟΙ ΑΠΟ ΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Είναι όγκοι που αποτελούνται από διαφορετικά νεοπλασματικά συστατικά γεννητικών κυττάρων, σε διάφορους συνδυασμούς. Είναι πιο συχνόι στους όρχεις, ενώ στις ωοθήκες εκπροσωπούν το 8-20% όλων των κακοήθων όγκων από γεννητικά κύτταρα²⁵. Η πρόγνωση έχει σχέση με τον περισσότερο επιδεδικό τύπο νεοπλασματος το οποίο συμμετέχει στο συνδυασμό. Έτσι εάν πάνω από το ένα τρίτο του όγκου αποτελείται από όγκο του λεκιδικού ασκού, χοριοκαρκίνωμα ή άωρο τεράτωμα, η πρόγνωση είναι χειρότερη απ' ότι αν προεξάρχει το δυσγερμίνωμα ή πιο ώριμο τεράτωμα²⁶.

ΟΓΚΟΙ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ - ΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΤΑΙΝΙΑΣ ΣΤΡΩΜΑΤΟΣ

Πρόκειται για όγκους που αποτελούνται από γεννητικά κύτταρα και παράγωγα της γεννητικής ταινίας. Είναι σπάνιοι όγκοι για αυτό προκαλούν αξιοσημείωτα διαγνωστικά προβλήματα. Χωρίζονται σε δύο τύπους το γοναδοβλάστωμα και του μικτούς όγκους των γεννητικών κυττάρων γεννητικής ταινίας, που διαφέρουν όχι μόνον παθολογοανατομικά, αλλά κλινικά, γενετικά και σωματικά²⁷.

Οι διαφορές αυτές δίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 3. Ανοσοϊστοχημική αντίδραση των όγκων από γεννητικά κύτταρα

| Όγκος | Ανοσοϊστοχημική Αντίδραση |
|-------------------------------------|---|
| Γεννητικών κυττάρων Δυσγερμίνωμα | AFP, β-hCG, PLAP, PLAP-like, EMA-PLAP (διάχυτη), hCG (συγκύτια), Vimentin (30%) Cytokeratin 7, 8, 18, S-100 & HMB-45 αρνητικά Δ.Δ. Μελάνωμα |
| Λεκιδικού ασκού | AFP, Cytokeratin 7, 8, 18, 19, PLAP (50%), CEA (αδένια), Vimentin (σπάνια εστιακά) |
| Εμβρυϊκό Ca | PLAP, Cytokeratin (τα περισσότερα), Vimentin (σπάνια), AFP (εστιακά), HPL, SPI και hCG σε συγκύτια |
| Χοριοκαρκίνωμα | β-hCG, HPL, PLAP (50%), EMA (συγκύτια), Cytokeratin (συγκύτ. & κυτοτροφ.) |
| Τεράτωμα | Cytokeratin (επιθήλια), Vimentin (μεσέγχυμα), Desmin (μυϊκός ιστός), GFAP (νευρογλοία), NF (νευρ. κύτταρα) |
| Ωοδ. βρογχοκήλη Καρκινοειδές | Θυρεοσφαιρίνη NSE, Chromogranin, ειδ. πεπτιδικές ορμόνες |

Πίνακας 4.

| <i>Γοναδοβλάστωμα</i> | <i>Αταξινόμητοι</i> |
|--|---------------------------------------|
| Κλινικά: 20-30 ετών | Κάτω των 10 ετών |
| Ανώμαλος καρύοτυπος (Υ χρωμόσωμα) | Όλοι έχουν 46 xx |
| Ορμονικά αδρανείς ή αρρενοποίηση και πρωτοπαθής αμηνόρροια | Φαινοτυπικά θήλεις ψευδοπρόωρη ήθη |
| Μάκρο: Όγκοι μικροί, αμφο 38% | Μεγάλοι ετερόπλευροι |
| Ασβεστώσεις 45% | Όχι |
| Ιστολ.: Αδρόσεις γεννητ. κυτάρων & κυττ. γεννητικής ταινίας | Ποικιλία στις εικόνες |
| Σωματία υαλίνης & μικροασβεστώσεις | Όχι |
| Ωχρινοποίηση στρώματος | Όχι |
| 60% συνυπάρχει δυσερμίνωμα | Πολύ σπάνια |

SUMMARY***Germ cell tumors of the ovary
E. Kouri-Bairactari****Department of Pathology, "Marica Iliadi" Materuity Hospital Athens***ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- Witshi E: Embryology of the ovary. In Grady HG, Smith DE. Williams & Wilkins, Baltimore 1963, p. 1-10.
- Gondos B: Comparative study of normal and neoplastic ovarian germ cells: 1 Ultrastructure of oogonia and intercellular bridges in the fetal ovary. Int J Gynecol Pathol 1987, 6:114-123.
- Gondos B, Bhizaleus P, Hobel CJ: Ultrastructural observations on germ cells in human fetal ovaries. Am J Obstet Gynecol 1971, 110:644-527.
- Van Wagenen G, Simpson ME: Embryology of the ovary and testis. New Haven: Yale University Press 1965.
- Gondos B, Zamboni L: Ovarian development: the functional importance of germ cell interconnections. Fertil Steril 1969, 20:176-89.
- Trosko JE, Chang CC, Medcalf A: Mechanisms of tumor communication. Cancer Invest 1983, 1:511-26.
- Damjanov: Pathobiology of human germ cell neoplasia. Recent results in Cancer Research 1991, 123:1-19.
- Pierce GB: Neoplasms, differentiations and mutations. Am J Pathol 1974, 77:1033-118.
- Hom-Ross PL, et al: Characteristics relating to ovarian cancer risk. Collaborative analysis of 12 case-control studies. VI. Non epithelial cancers among adults. Epidemiology 1992, 3:490-95.
- Fox H, Langley FA: Tumours of the ovary. Heinemann. London pp. 1976, 172-248.
- Eglen DE, Ulbright TM: The differential diagnosis of yolk sac tumor and seminoma. Usefulness of cytokeratin, alpha-fetoprotein and alpha 1 antitrypsin immunoperoxidase reaction. Am J Clin Pathol 1987, 88:328-332.
- Nogales FF, et al: Immature endodermal sinus tumor of the ovary. Embryological correlations and immunohistochemistry. Hum Pathol 1993, 24:364-697.
- Langley FA, et al: Yolk sac and allied tumours of the ovary. Histopath 1981, 5:389-401.
- Ishikura H, Scully RE: Hepatoid carcinoma of the ovary. A newly described tumor. Cancer 1989, 60:2775-84.
- Takeda A, Ishiruka T, Akashi G et al: Polyembryoma of ovary producing alpha-fetoprotein and hCG: immunoperoxidase and electron microscopic study. Cancer 1982, 49:1878-89.
- Dehner LP: Gestational and nongestational trophoblastic neoplasia: a historic and pathobiologic survey. Am J Surg Pathol 1980, 4:43-587.
- Bosrnan FT, Louwerens JW: APUD cells in teratomas. Am J Pathol 1981, 104:174-807.
- Russel P, Painter DM: The pathologic assessment of ovarian neoplasms: The germ cell tumours. Pathol 1982, 14:47-72.

19. Feltingoff M, Heller DS, Bleiweiss I: Ovarian pregnancy with ipsilateral mature cystic teratoma of the ovary: case report. *M.S J Medic* 1992, 59:82-84.
20. Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL: Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer* 1976, 37:2359-72.
21. Steeper TA, Mukai K: Solid ovarian teratomas: an immunohistochemical study of thirteen cases with clinicopathologic correlation. *Pathol An (part 1)* 1984, 19:81-92.
22. Robboy SJ, Scully RE, Norris HJ: Primary trabecular carcinoid of the ovary. *Cancer* 1974, 36:404-18.
23. Scully RE: Atlas of the ovary and maldeveloped gonads. *Atlas of tumor pathology* 2nd Serles. AFIP Washington D.C 1979
24. Cyong-huey Lai, et al: Ovarian epidermoid cyst: Report of eight cases. *Int J Gynec Pathol* 1996, 15:69-72.
25. Gersenson DM, et al: Mixed germ cell tumors of the ovary. *Obst Gynec* 1984, 64: 200-06.
26. Kurman RJ, Norris HJ: Malignant mixed germ cell tumors of the ovary: a clinical and pathologic analysis of 30 cases. *Obst Gynec* 1976, 48:579-89.
27. Jacobsen GK, Talerman A: *Atlas of germ cell tumours*. Munksgaard, Copenhagen, 1976.