

Διηθητικό καρκίνωμα της ωοθήκης από πλακώδη κύτταρα επί εδάφους ενδομητριωσικής κύστης

Σ. Παπαεμμανουήλ¹, Δ. Μηλιάρης¹, Χ. Σαραβέλος²

Primary Invasive Squamous Cell Carcinoma of the Ovary Arising from an Endometriotic Cyst

S. Papaemmanouil¹, D. Miliaras¹, H. Saravelos²

¹Pathology Department, and ²Gynaecological Department, General Clinic, Thessaloniki, Greece

A case of a 67 years-old woman with a cystic tumor of the left ovary is described. Focal growth of invasive squamous cell carcinoma was microscopically found. The cystic areas of the lesion were lined either by one layer of cuboidal epithelium or by multilayered squamous epithelium. The squamous epithelium represented metaplasia of the cuboidal epithelium. A thin layer of loose stroma with abundant iron-laden macrophages was frequently observed beneath the cuboidal epithelium. The patient denied any other therapy after the surgical operation. Eventually, the tumor locally recurred, and now the patient is receiving chemotherapy.

Key words: ovarian tumours, squamous cell carcinoma, ovarian endometriosis

Περιγράφεται περίπτωση γυναίκας, ηλικίας 67 ετών, με τρίχωρο κυστικό όγκο στην αριστερή ωοθήκη. Μικροσκοπικά, εστιακά παρατηρήθηκε ανάπτυξη διηθητικού καρκινώματος από κύτταρα πλακώδους τύπου. Οι κυστικές περιοχές της βλάβης επαλείφονταν άλλοτε από πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο και άλλοτε από μονόστιβο, κυβοειδές, κροσσωτό επιθήλιο. Το πλακώδες επιθήλιο φαίνεται πως αποτελούσε μεταπλασία του κυβοειδούς. Κάτω από το μονόστιβο κυβοειδές επιθήλιο συχνά παρατηρήθηκε λεπτή στιβάδα χαλαρού στρώματος, πλούσια σε σιδηροφάγα κύτταρα. Μετά την επέμβαση δεν ακολούθησε συμπληρωματική θεραπεία, λόγω άρνησης της ασθενούς. Ο όγκος υποτροπίασε 12 μήνες αργότερα στην ελάχισσωνα πύελο και τώρα η ασθενής υποβάλλεται σε χημειοθεραπεία.

Λέξεις κλειδιά: όγκοι των ωοθηκών, καρκίνωμα πλακώδους τύπου, ενδομητρίωση της ωοθήκης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το πρωτοπαθές ωοθηκικό καρκίνωμα από πλακώδη κύτταρα είναι σπάνιο. Οι περισσότερες περιπτώσεις αφορούν κακοήγη εξαλλαγή ωοθηκικών τερατωμάτων (δερμοειδών κύστεων) και σε μικρότερο ποσοστό φαίνεται να αναπτύσσονται επί εδάφους ενδομητρίωσης, όγκου Brenner ή επί ωοθηκών χωρίς προϋπάρχουσες αλλοιώσεις. Γενικά είναι όγκοι με πολύ πτωχή πρόγνωση. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών κυμαίνεται από 49 έως 56 ετών σε διάφορες μελέτες. Με την ευκαρία μίας σχετικής περίπτωσης παρουσιάζονται τα ευρήματα μας και γίνεται ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

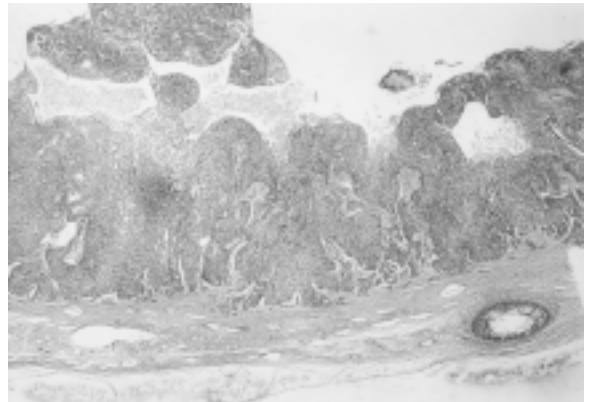
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Πρόκειται για εμμηνοπαυσιακή ασθενή, ηλικίας 67 ετών, η οποία εμφάνισε διόγκωση της κοιλιακής χώρας. Κατά την κλινική εξέταση και τον απεικονιστικό έλεγχο διαπιστώθηκε ευμεγέθης κυστικός όγκος στην αριστερή ωοθήκη. Η ασθενής υποβλήθηκε σε υστερεκτομή με αμφοτερόπλευρη σάλπιγγωοθηκεκτομή. Η ιστολογική εξέταση έδειξε διηθητικό καρκίνωμα της ωοθήκης από πλακώδες επιθήλιο, καλής διαφοροποίησης, επί εδάφους ενδομητρίωσης. Μετά τη επέμβαση δεν ακολούθησε συμπληρωματική θεραπεία λόγω άρνησης της ασθενούς. Δώδεκα μήνες αργότερα, η ασθενής εμφάνισε υποτροπή του όγκου στην ελάσσονα πύελο. Σήμερα υποβάλλεται σε χημειοθεραπεία.

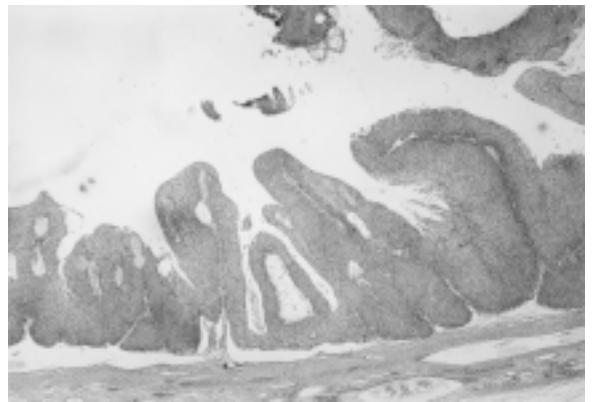
Μακροσκοπικά, στο χειρουργικό παρασκευάσμα της ολικής υστερεκτομής, η αριστερή ωοθήκη είχε υποκατασταθεί από ευμεγέδη κυστικό όγκο, βάρους 1.427 γρ. και διαστάσεων 22,5 X 17 X 9,5 εκ. Η σύστοιχη σάλπιγγα είχε μήκος 7 εκ. και διάμετρο 0,4 εκ. Στη διάνοιξη ο όγκος ήταν τρίχωρος, με οροαιματηρό περιεχόμενο και ομαλές επιφάνειες στη μεγαλύτερη του έκταση. Εστιακά μόνο, κοντά στην πρόσφυση της σάλπιγγας, στην εσωτερική πλευρά του τοιχώματος, παρατηρήθηκε λευκωπή, συμπαγής εξεργασία, διαμέτρου 3,5 εκ. Η δεξιά ωοθήκη ήταν μικρή, διαμέτρου 1,5 εκ. Στο σώμα της μήτρας βρέθηκαν δύο περιγεγραμμένα λευκωπά ογκίδια, διαμέτρου 0,3 και 0,6 εκ. Ο τράχηλος δεν εμφάνιζε αξιόλογες αλλοιώσεις.

Μικροσκοπικά, η λευκωπή εξεργασία στο τοίχωμα του κυστικού όγκου της αριστερής ωοθήκης, εμφάνιζε ιστολογικά χαρακτηριστικά διηθητικού καρκινώματος από κύτταρα πλακώδους τύπου, καλής διαφοροποίησης (Εικόνα 1).

Τα νεοπλασματικά κύτταρα παρουσίαζαν ελαφρά έως μέτρια πυρηνική ατυπία, αρκετές μιτώσεις, μεσοκυττάρια γέφυρες και κατά τόπους κερατινοποίηση. Διατάσσονταν σε δηλώδεις σχηματισμούς (Εικόνα 2) ή ανώμαλες συμπαγείς ομάδες. Το νεόπλασμα διηθούσε όλο το τοίχωμα της κύστης και το ήμισυ του σάλπιγγικού τοιχώματος. Ακόμη παρατηρήθηκαν νεοπλασματικά έμβολα μέσα σε λεμφαγγεία. Οι ομαλές κυστικές περιοχές του όγκου επαλείφονταν άλλοτε από πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο, το οποίο σε δέσεις παρακείμενες του καρκινώματος, εμφάνιζε ποικίλου βαθμού υπερπλασία ή/και δυσπλασία και άλλοτε από μονόστιβο, κυβοειδές κροσσωτό επιθήλιο. Το πλακώδες επιθήλιο φαίνεται πως αποτελούσε μεταπλασία του κυβοειδούς (Εικόνα 3). Επίσης, κάτω από το μονόστιβο κυβοειδές επιθήλιο, συχνά



Εικόνα 1. Διηθητικό καρκίνωμα από κύτταρα πλακώδους τύπου (A&H, X25).

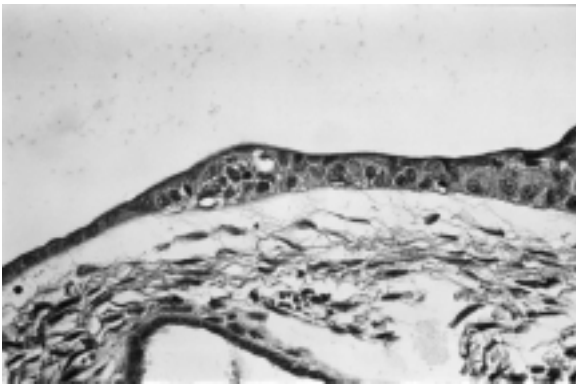


Εικόνα 2. Περιοχή του καρκινώματος με δηλώδη διαμόρφωση και εξωφυτική ανάπτυξη (A&H, X25).

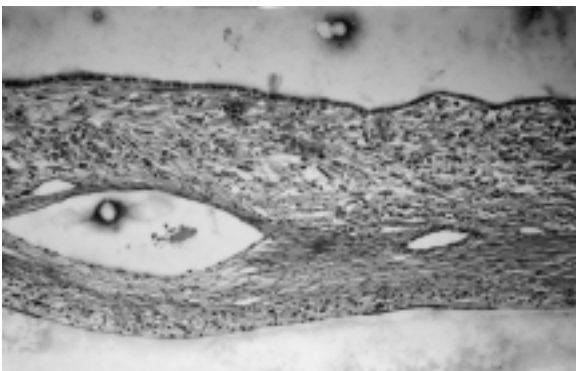
παρατηρήθηκε λεπτή στιβάδα χαλαρού στρώματος, πλούσια σε σιδηροφάγα κύτταρα (Εικόνα 4) ή δέσεις όπου η εσωτερική επιφάνεια επαλείφονταν μόνο από σιδηροφάγα κύτταρα. Η τελευταία εικόνα θεωρήθηκε ως συμβατή με ενδομητριωσική κύστη. Το ενδομήτριο ήταν ατροφικό, όπως και η δεξιά ωοθήκη. Συνυπήρχαν αδενώμωση και δύο μικρά λειομύματα. Ο τράχηλος εμφάνιζε αλλοιώσεις χρόνιας τραχηλίτιδας με εστιακή πλακώδη μετάπλαση, χωρίς στοιχεία δυσπλασίας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα καρκινώματα της ωοθήκης εκ πλακωδών κυττάρων, είτε πρωτοπαθή, είτε μεταστατικά αποτελούν ιδιαίτερα ασυνήθεις όγκους. Αυτό



Εικόνα 3. Μεταπλασία του κυβοειδούς επιθηλίου (δεξιά) σε πλακώδες (A&H, X400).



Εικόνα 4. Θέση όπου η κύστη επαλείφονταν από μονόστιβο, κυβοειδές κροσσωτό επιθήλιο. Κάτω από το καλυπτήριο επιθήλιο, διακρίνεται λεπτή στιβάδα χαλαρού στρώματος με σιδηροφάγα κύτταρα (A&H, X100).

προφανώς συμβαίνει επειδή το πλακώδες επιθήλιο δεν αποτελεί φυσιολογικό ιστολογικό συστατικό της ωοθήκης. Κατά συνέπεια η προέλευση των πλακωδών κυττάρων στά πρωτοπαθή ωοθηκικά καρκινώματα γενικά αποδίδεται: 1) σε πλακώδη (επιδερμοειδή) διαφοροποίηση τερατώματος, 2) σε πλακώδη μεταπλασία του Μυλλεριανού επιφανειακού επιθηλίου ή του επιθηλίου των ενδομητριωσικών κύστεων και 3) σε πλακώδη διαφοροποίηση υπερπλαστικών (proliferating) όγκων Brenner. Η πρώτη από αυτές τις κατηγορίες φαίνεται να είναι η συχνότερη¹. Σύμφωνα με την τελευταία ταξινόμηση του WHO για τους όγκους των ωοθηκών, τα αμιγή καρκινώματα της ωοθήκης από πλακώδες επιθήλιο (που δεν έχουν σχέση δηλ. με τεράτωμα ή όγκο Brenner), καθώς και τα καρκινώματα από πλακώδες επιθήλιο που αναπτύσσονται σε έδαφος ενδομητριωσικής κύστης, ανήκουν στην κατηγορία των όγκων του επιφανειακού επιθηλίου².

Μία άλλη ομάδα καρκινωμάτων από πλακώδες επιθήλιο σχετίζεται με σύγχρονο *in situ* ή διηθητικό καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας³⁻⁶. Αυτές οι (πολύ λίγες προς το παρόν) περιπτώσεις έχουν προκαλέσει ιδιαίτερα το ενδιαφέρον των ερευνητών, αφού τόσο στις τραχηλικές (όπως ήταν αναμενόμενο), όσο και στις ωοθηκικές αλλοιώσεις, βρέθηκε DNA των ιών H.P.V. 16/18^{3,4,6}. Έτσι φαίνεται ότι ορισμένες τουλάχιστον περιπτώσεις ωοθηκικού καρκινώματος από πλακώδες επιθήλιο, οφείλονται σε ανιούσα λοίμωξη των ωοθηκών από "υψηλού κινδύνου" στελέχη του H.P.V. Σε μία μάλιστα από αυτές τις περιπτώσεις υπήρχε συνεχόμενη επέκταση του *in situ* καρκινώματος του τραχήλου, στο ενδομήτριο, τις σάλπιγγες και το παρέγχυμα των ωοθηκών, όπου σχημάτιζε κύστεις⁶.

Η δική μας περίπτωση θεωρήθηκε ότι αναπτύχθηκε επί εδάφους ενδομητριωσικής κύστης, αφού μεγάλο μέρος της κύστης επαλείφονταν από κυβοειδές επιθήλιο, κάτω από το οποίο συχνά υπήρχε στιβάδα χαλαρού στρώματος με αδρούσεις σιδηροφάγων. Ακόμη, όπως στις συνήθεις ενδομητριωσικές κύστεις, υπήρχαν περιοχές εξέλκωσης που επαλείφονταν από αδρούσεις σιδηροφάγων. Το κυβοειδές επιθήλιο κατά τόπους παρουσίαζε πλακώδη μετάπλαση, ενώ κοντά στο καρκίνωμα, το μεταπλαστικό πλακώδες επιθήλιο εμφάνιζε ποικίλου βαθμού υπερπλασία ή δυσπλασία. Παρά την αναζήτηση δεν ανευρέθησαν στοιχεία δυσπλασίας στον τράχηλο ή ιστολογική ένδειξη λοίμωξης από τον

H.P.V.

Όπως ήδη προαναφέρθηκε, τα καρκινώματα της ωοθήκης από πλακώδες επιθήλιο έχουν πολύ δυσμενή πρόγνωση¹. Το στάδιο του όγκου και ο ιστολογικός βαθμός κακοήθειας φαίνεται να σχετίζονται καλά με τα όρια επιβίωσης, που σπανίως υπερβαίνουν τους 12 μήνες. Για την έγκαιρη (προεγχειρητική) διάγνωση καρκινωμάτων από πλακώδες επιθήλιο που αναπτύσσονται επί εδάφους ώριμων κυστικών τερατωμάτων, έχουν προταθεί η μέτρηση στον ορό του αντιγόνου του καρκινώματος από πλακώδη κύτταρα (SCC)^{7,8}, καθώς και του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA)⁷. Άλλοι παράγοντες που φαίνεται να σχετίζονται με το ενδεχόμενο εξαλλαγής προς καρκίνωμα πλακώδους τύπου σε μία δερμοειδή κύστη, είναι η ηλικία άνω των 45 ετών και η διάμετρος του όγκου άνω των 99 χιλιοστών⁷. Τελευταία για την αντιμετώπιση αυτών των επιδερμικών όγκων έχει δοκιμασθεί, με ενθαρυντικά προς το παρόν αποτελέσματα, η χημειοθεραπεία με paclitaxel και cisplatin⁹.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pins MR, Young RH, Daly WJ, Scully RE. Primary squamous cell carcinoma of the ovary. Report of 37 cases. *Am J Surg Pathol*, 1996, 20:823-833.
2. Scully RE. Histological typing of ovarian tumors. World Health Organization International Classification of tumours. Berlin. Springer-Verlag, 1999.
3. Mai KT, Yazdi HM, Bertrand MA, LeSaux N, Cathcart LL. Bilateral primary ovarian squamous cell carcinoma associated with human papilloma virus infection and vulvar and cervical intraepithelial neoplasia. A case report with review of the literature. *Am J Surg Pathol*, 1996, 20:767-772.
4. Manolitsas TP, Lanham SA, Hitchcock A, Watson RH. Synchronous ovarian and cervical squamous intraepithelial neoplasia: an analysis of HPV status. *Gynecol Oncol*, 1998, 70:428-431.
5. Pellegrino A, Cormio G, Cappellini A, Perego P, Rossi R. Squamous carcinoma in situ of the ovary. *Gynecol Obstet Invest*, 1997, 44:278-280.
6. Pins MR, Young RH, Crum CP, Leach IH, Scully RE. Cervical squamous cell carcinoma in situ with intraepithelial extension to the upper genital tract and invasion of tubes and ovaries: report of a case with human papilloma virus analysis. *Int J Gynecol Pathol*, 1997, 16:272-278.
7. Kikkawa F, Nawa A, Tamakoshi K, Ishikawa H, Kuzuya K, Suganuma N, et al. Diagnosis of squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary. *Cancer*, 1998, 82:2249-2255.
8. Yoshioka T, Tanaka TJ. Immunohistochemical and molecular studies on malignant transformation in mature cystic teratoma of the ovary. *Obstet Gynaecol Res*, 1998, 24:83-90.
9. Eltabbakh GH, Hempling RE, Recio FO, O'Neill CP. Remarkable response of primary squamous cell carcinoma of the ovary to paclitaxel and cisplatin. *Obstet Gynecol*, 1998, 91:844-846.

Corresponding author:

Dimosthenis Miliaras

75 Tsimiski Street

GR54622 Thessaloniki, Greece

e-mail: miliaras@auth.gr

Short title: ovarian squamous cell carcinoma