

Ωοθηκικά νεοπλάσματα γεννητικής ταινίας - στρώματος: μελέτη χρωματοσωμάτων 12 και 7 με φθορίζοντα *in situ* υβριδισμό (F.I.S.H.)

Κωστοπούλου Ε., Αγγελίδου Σ., Λεοντσίνη Μ.

Ovarian sex cord – stromal tumors: A fluorescence in situ hybridization study of chromosomes 12 and 7

Kostopoulou E., Agelidou S., Leontsini M.

Hippokrateion Hospital of Thessaloniki, Pathology Department

Aim: *The aim of the present study was: a) to examine the presence of trisomy 12 in ovarian sex cord - stromal tumors by fluorescence in situ hybridization (F.I.S.H.), b) to examine the presence of correlations between trisomy 12 in fibrothecomas and patient age, tumor size, or Ki67 labelling index, and c) to examine granulosa and Sertoli-Leydig cell tumors for the presence of trisomy 7.*

Material and methods: *26 tumors from our files have been studied by F.I.S.H. (6 fibromas, 9 thecomas, 5 granulosa cell tumors, 2 sclerosing stromal tumors, 4 Sertoli-Leydig cell tumors). a-satellite probes for chromosomes 12 and 7 have been used. The fibromas and thecomas were stained immunohistochemically for Ki67.*

Results: *Trisomy 12 was observed in 10/15 fibromas-thecomas (9-40% of the nuclei), 2/5 granulosa cell tumors (10-35% of the nuclei) and 2 sclerosing stromal tumors (20-30% of the nuclei), while it was not observed in Sertoli-Leydig cell tumors. High percentage of trisomic nuclei (>15%) was found in fibromas and thecomas of larger size ($p < 0.05$). Ki67 labelling index (LI) of fibromas and thecomas was low, ranging from 0.5 to 3%. There was no correlation between trisomy 12 and Ki67-LI or patient age. Trisomy 7 was observed only in one granulosa cell tumor.*

Conclusions: *Trisomy 12 is a common finding in granulosa - stromal cell tumors, although the percentage varies in different studies. Its common presence may suggest a degree of similarity in the evolution of histologically different neoplasms of the above group.*

Key words: *Ovarian tumors, fibrothecoma, granulosa cell tumor, Sertoli-Leydig cell tumor, sclerosing stromal tumor, trisomy 12, fluorescence in situ hybridization.*

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν: α) η διερεύνηση νεοπλασμάτων γεννητικής ταινίας – στρώματος του υλικού του εργαστηρίου μας για την παρουσία τρισωμίας 12 με φθορίζοντα *in situ* υβριδισμό (F.I.S.H.), β) η συσχέτιση της παρουσίας τρισωμίας με την ηλικία των ασθενών, το μέγεθος των νεοπλασμάτων και τον δείκτη σήμανσης για Ki67 στην ομάδα των ινοθηκωμάτων, γ) ο έλεγχος για τρισωμία 7 στην ομάδα των κοκκιοκυτταρικών όγκων και των νεοπλασμάτων από κύτταρα Sertoli-Leydig.

Υλικό και μέθοδοι: Μελετήθηκαν 26 νεοπλάσματα γεννητικής ταινίας-στρώματος (6 ινώματα, 9 δηκώματα, 5 κοκκιοκυτταρικοί όγκοι, 2 σκληροί στρωματικοί όγκοι, 4 όγκοι από κύτταρα Sertoli-Leydig). Για τον φθορίζοντα *in situ* υβριδισμό χρησιμοποιήθηκαν ανιχνευτές *a satellite* για τα χρωματοσώματα 12 και 7. Στα ινώματα και δηκώματα έγινε ανοσοϊστοχημικός έλεγχος για Ki67.

Αποτελέσματα: Τρισωμία 12 παρατηρήθηκε σε 10/15 ινώματα-δηκώματα (9-40% των πυρήνων), σε 2/5 κοκκιοκυτταρικούς όγκους (10-35% των πυρήνων) και σε 2 σκληρυντικούς στρωματικούς όγκους (20-30% των πυρήνων), ενώ δεν παρατηρήθηκε στα νεοπλάσματα από κύτταρα Sertoli-Leydig. Μεταξύ των ινωμάτων-δηκωμάτων υψηλότερο ποσοστό τρισωμικών πυρήνων (>15%) παρατηρήθηκε σε νεοπλάσματα μεγαλύτερης διαμέτρου ($p < 0,05$). Ο δείκτης σήμανσης για Ki67 ήταν χαμηλός στα ινώματα-δηκώματα και κυμαινόταν μεταξύ 0,5 και 3%. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ αυτού και της παρουσίας τρισωμικών πυρήνων. Επίσης δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ηλικίας ασθενούς και τρισωμίας 12. Τρισωμία 7 παρατηρήθηκε μόνον σε ένα κοκκιοκυτταρικό όγκο.

Συμπεράσματα: Η τρισωμία 12 αποτελεί σχετικά συχνό εύρημα στην ομάδα των κοκκιοκυτταρικών - στρωματικών ωοθηκικών νεοπλασμάτων, μολονότι στη σχετική βιβλιογραφία δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς το ποσοστό ανεύρεσής της. Η συχνή παρουσία τρισωμίας 12 πιθανόν υποδηλώνει ένα βαθμό ομοιότητας στην εξέλιξη ιστολογικώς διαφόρων νεοπλασμάτων της ανωτέρω ομάδος.

Λεξεις κλειδιά: Ωοθηκικά νεοπλάσματα, ινοθήκωμα, κοκκιοκυτταρικός όγκος, όγκος από κύτταρα Sertoli-Leydig, σκληρυντικός στρωματικός όγκος, τρισωμία 12, φθορίζον *in situ* υβριδισμός.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα νεοπλάσματα γεννητικής ταινίας – στρώματος (ΝΓΤ-Σ) αποτελούν περίπου 8% του συνόλου των πρωτοπαθών νεοπλασμάτων ωοθηκικής¹. Διαγνωστικά προβλήματα δημιουργούνται σχετικά συχνά, λόγω της ποικιλίας εικόνων, που εμφανίζουν ορισμένες ομάδες της ανωτέρω κατηγορίας, με αποτέλεσμα να μιμούνται ιστολογικά μεγάλο φάσμα όγκων.

Κατά την τελευταία δεκαετία νεοπλάσματα της ανωτέρω ομάδος έχουν μελετηθεί για την παρουσία χρωματοσωμικών ανωμαλιών. Μεταξύ αυτών η τρισωμία 12 αποτελεί ένα σχετικά συχνό εύρημα²⁻⁴. Τα ποσοστά δετικότητας ποικίλλουν μεταξύ των μελετών και πιθανότατα σχετίζονται με διαφορές τεχνικής, καθώς και με διαφορές εκτίμησης των αποτελεσμά-

των. Μεταξύ των κυτταρογενετικών τεχνικών η μέθοδος του φθορίζοντος *in situ* υβριδισμού (F.I.S.H.) χρησιμοποιεί σεσημασμένους ανιχνευτές (probes) για την ανίχνευση αριθμητικών και δομικών μεταβολών χρωματοσωμάτων και εμφανίζει το σημαντικό πλεονέκτημα της δυνατότητας χρήσης τομών παραφίνης, που επιτρέπει την εκτίμηση της γενετικής ετερογένειας νεοπλασμάτων και τη συσχέτιση γονοτυπικών-φαινοτυπικών χαρακτηριστικών⁵. Αριθμητικές και δομικές ανωμαλίες του χρωματοσώματος 12 έχουν παρατηρηθεί σε ποικιλία νεοπλασμάτων, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται επιδηλιακά νεοπλάσματα ωοθήκης, όγκοι από γεννητικά κύτταρα, λειομύωμα μήτρας⁶⁻⁹. Γενικά τα σαρκώματα και τα κακοήδη επιδηλιακά νεοπλάσματα φαίνεται ότι εμ-

φάνιζον περισσότερο πολύπλοκες χρωματοσωμικές μεταβολές^{8,10-12}.

Παράλληλα ο δείκτης σήμανσης για Ki67 φαίνεται ότι είναι δυνατό να συνεισφέρει στη διαφορική διάγνωση μεταξύ ινοσαρκωμάτων και ινωμάτων της ωοθήκης³.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν: α) η διερεύνηση νεοπλασμάτων γεννητικής ταινίας – στρώματος του υλικού του εργαστηρίου μας για την παρουσία τρισωμίας 12 με φθορίζοντα *in situ* υβριδισμό (F.I.S.H.), β) η συσχέτιση στη μεγαλύτερη ομάδα, δηλ. τα ινοθηκώματα, της παρουσίας τρισωμίας με την ηλικία των ασθενών, το μέγεθος των νεοπλασμάτων και τον δείκτη σήμανσης για Ki67, γ) ο έλεγχος των κοκκιοκυτταρικών όγκων και των νεοπλασμάτων από κύτταρα Sertoli-Leydig για τρισωμία 7.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν 26 νεοπλάσματα γεννητικής ταινίας-στρώματος (Πίνακας 1) από το υλικό του εργαστηρίου μας. Επίσης μελετήθηκαν 4 φυσιολογικές ωοθήκες. Για τη μέθοδο του φθορίζοντος *in situ* υβριδισμού (F.I.S.H.) χρησιμοποιήθηκε ανιχνευτής α-satellite για το χρωματόσωμα 12 (D12Z3, Appligene, Oncor, Illkirch, France). Για τον υβριδισμό και την ανιχνευση σήματος χρησιμοποιήθηκε το πρωτόκολλο της κατασκευάστριας εταιρείας και τα αντίστοιχα αντιδραστήρια (Oncor). Τα νεοπλάσματα πλην των ινοθηκωμάτων μελετήθηκαν επίσης με ανιχνευτή α-satellite για το χρωματόσωμα 7 (D7Z1, Appligene, Oncor, Illkirch, France). Χρησιμοποιήθηκαν για τα δύο χρωματοσώματα εν σειρά τομές πάχους 4μm. Εκτιμήθηκαν 200 πυρήνες ανά τομή, με τυχαία επιλογή μεταξύ πυρήνων, που δεν εμφάνιζαν αλληλεπικάλυψη.

Ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος περιελάμβανε χρώση για Ki67 (MB67, Neomarkers, Fre-

mont, U.S.A., 1:100). Η μέτρηση των δετικών πυρήνων έγινε στις περιοχές με περισσότερο εμφανή και ομοιόμορφη χρώση. Ο δείκτης σήμανσης (Δ.Σ.) για Ki67 εκφράζεται ως επί % ποσοστό δετικών κυττάρων μετά από καταμέτρηση 1000 νεοπλασματικών κυττάρων.

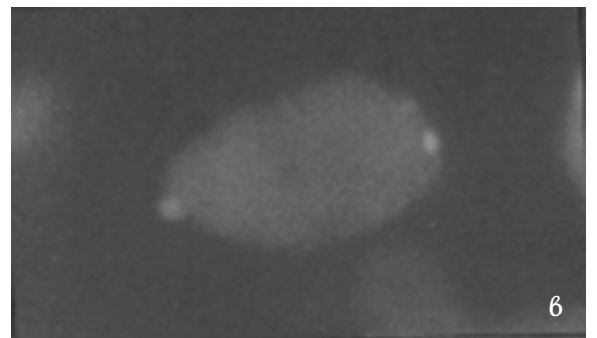
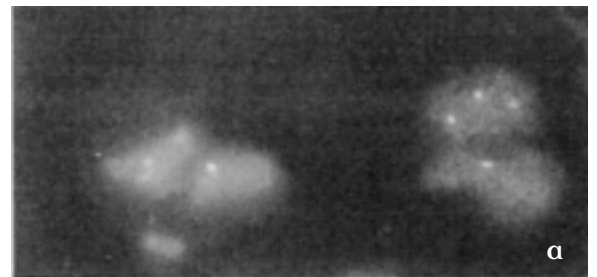
Για την εκτίμηση τρισωμίας χρησιμοποιήθηκε ως όριο το 10% των πυρήνων, με βάση το χαμηλό επίπεδο τριπλής σήμανσης (<5%) σε μη νεοπλασματικό ωοθηκικό ιστό².

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στις 4 τομές μη νεοπλασματικού ωοθηκικού ιστού, που χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες, ο αριθμός πυρήνων, που εμφάνισαν τριπλή σήμανση για τον ανιχνευτή του χρωματοσώματος 12 ποίκιλλε μεταξύ 0 και 2%.

Ο ιστολογικός τύπος των νεοπλασμάτων, που μελετήθηκαν, αναγράφεται στον Πίνακα 1. Η ηλικία των ασθενών κυμαινόταν μεταξύ 12 και 72 ετών (μέση ηλικία ασθενών με ινοθηκώματα 51,1 έτη, με κοκκιοκυτταρικούς όγκους 49 έτη, με σκληρυντικούς στρωματικούς όγκους 20 έτη και με όγκους από κύτταρα Sertoli-Leydig 45 έτη).

Στοιχεία τρισωμίας 12 (Εικόνα 1) παρατηρήθηκαν σε 10/15 ινώματα-θηκώματα, σε πο-



Εικόνα 1 (α-β). Πυρήνες με τριπλή σήμανση (αρχική μεγέθυνση X1000).

Πίνακας 1. Νεοπλάσματα γεννητικής ταινίας – στρώματος, που περιλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη:

Ινώματα:	6
Θηκώματα:	9
Κοκκιοκυτταρικοί όγκοι:	5
(1 νεανικού τύπου, 4 ενηλίκων)	
Σκληρ. στρωματικοί όγκοι:	2
Όγκοι από κύτταρα Sertoli-Leydig:	4

σοστό 9-40% των πυρήνων, σε 2/5 κοκκιοκυτταρικούς όγκους (10-35% των πυρήνων) και σε 2 σκληρυντικούς στρωματικούς (20-30% των πυρήνων), ενώ δεν παρατηρήθηκαν στα νεοπλάσματα από κύτταρα Sertoli-Leydig. Μεταξύ των ινωμάτων-θηκωμάτων υψηλότερο ποσοστό τρισωμικών πυρήνων (>15%) παρατηρήθηκε σε νεοπλάσματα μεγαλύτερης διαμέτρου ($p < 0,05$). Με όριο το 10% τρισωμικών πυρήνων τρισωμία παρατηρήθηκε σε 5/9 θηκώματα και 3/6 ινώματα (Πίνακας 2). Ο δείκτης σήμανσης για Ki67 ήταν χαμηλός στα ινώματα-θηκώματα και κυμαινόταν μεταξύ 0,5 και 3%. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ αυτού και της παρουσίας τρισωμικών πυρήνων. Επίσης δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ηλικίας ασθενούς και τρισωμίας 12.

Τρισωμία 7 παρατηρήθηκε μόνον σε ένα κοκκιοκυτταρικό όγκο, ο οποίος δεν εμφάνισε τρισωμία 12.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η τρισωμία 12 έχει περιγραφεί μετά κυτταρογενετική ανάλυση ως η μόνη χρωματοσωμική ανωμαλία ή άλλοτε σε συνδυασμό με άλλες διαταραχές, σε διάφορους τύπους νεοπλασμάτων της ωοθήκης, ιδίως νεοπλάσματα γεννητικής ταινίας-στρώματος¹³⁻¹⁵, αλλά και σε άλλους τύπους νεοπλασμάτων. Παράλληλα

μελέτες με F.I.S.H.^{3,8,9,16} αναφέρουν την παρουσία τρισωμικών πυρήνων σε υψηλό ποσοστό ινωμάτων-θηκωμάτων, ενώ τα ευρήματα ως προς τους κοκκιοκυτταρικούς όγκους ποικίλλουν σημαντικά (Πίνακας 2). Αν και η τρισωμία 12 ως μεμονωμένο εύρημα εμφανίζεται συχνότερα σε καλοήγη και σε μεσεγχυματικά νεοπλάσματα, η ανεύρεσή της δεν περιορίζεται στις ομάδες αυτές νεοπλασμάτων, δεδομένου ότι παρατηρήθηκε και σε επιθηλιακά νεοπλάσματα, καθώς και σε σαρκώματα^{8,17}.

Επιλέξαμε το 10% ως όριο για την τρισωμία, όπως και άλλοι μελετητές², δεδομένου ότι σε μη νεοπλασματικό ωοθηκικό ιστό το ποσοστό πυρήνων με τριπλή σήμανση ήταν πάντοτε χαμηλό, κάτω του 5%. Παράλληλα η σήμανση για το χρωμόσωμα 7 σε ορισμένα νεοπλάσματα αποτέλεσε μία μέθοδο ελέγχου για το ενδεχόμενο τριπλοειδίας, αν και έγινε σε τομές εν σειρά και όχι με διπλή σήμανση.

Τα ευρήματα μελετών της βιβλιογραφίας, που αφορούν την ανεύρεση τρισωμίας 12 σε ΝΓΤ-Σ αναγράφονται συνοπτικά στον Πίν.2. Σπανιότερες χρωματοσωμικές ανωμαλίες σε ινοθηκώματα και κοκκιοκυτταρικούς όγκους αποτελούν η μονοσωμία 22, οι τρισωμίες 7, X, 4, 8, 9, 14, 17, 18, 19 και μεταδέσεις^{2,13-15,18}. Στα ινοσαρκώματα αναφέρονται περισσότερο πολύπλοκες μεταβολές, αν και συχνό εύρημα είναι η τρισωμία 8^{3,12}, η οποία επίσης αποτέ-

Πίνακας 2. Ανίχνευση τρισωμίας 12 σε ΝΓΤ-Σ:

	<i>ΙΘ</i>	<i>ΚΚΟ</i>	<i>SL</i>	<i>ΣΣΟ</i>	<i>ΙΣ</i>
Shashi και συν. ¹⁶	9/10	1/6			
Tsujii και συν. ³	8/8 ^a				2/2 ⁶
Persons και συν. ⁸	8/20 ⁶	1/24 ^v			
Taruscio και συν. ⁹	3/5	3/4	0/1 ^δ		
Halperin και συν. ²	0/1	12/19			
Mrozek και συν. ¹⁵	1/1				
Cin, Ziekenhuis ¹²					1/1
Leung και συν. ¹³	2/2	1/1			
Fletcher και συν. ¹⁴	7/9	2/2			
Schofield, Fletcher ²⁷	1/1 ^v	3/4			
Gaffey και συν. ²¹		6/13			
Manegold και συν. ¹⁹			0/1		
Kawauchi και συν. ⁴	2/4			1/5	
Παρούσα μελέτη	8/15	2/5	0/4	2/2	

ΙΘ: ινώματα-θηκώματα, **ΚΚΟ:** κοκκιοκυτταρικοί όγκοι, **SL:** Sertoli-Leydig, **ΣΣΟ:** σκληρυντικοί στρωματικοί όγκοι, **ΙΣ:** ινοσαρκώματα

^aΚυτταροβριδή ινώματα

⁶Στο ένα νεόπλασμα παρατηρήθηκε επιπλέον τετρασωμία

^vΤετρασωμία 12

^δΟι συγγραφείς παρατήρησαν ποσοστό 4%, το οποίο θεώρησαν μη σημαντικό

λεσε το μόνο εύρημα σε όγκο Sertoli-Leydig με μεταστάσεις¹⁹.

Τα ποσοστά τρισωμίας 12 ποικίλλουν μεταξύ των μελετών, ενώ παράλληλα ποικίλλουν τα ποσοστά ανεύρεσης τρισωμικών πυρήνων μεταξύ των περιπτώσεων. Οι διαφορές τεχνικής ευθύνονται εν μέρει για την ποικιλία των αναφερομένων αριθμών, πιθανόν σε συνάρτηση με το μικρό αριθμό περιπτώσεων των μελετών. Η χρήση τομών παραφίνης, σε σύγκριση με τη χρήση μεμονωμένων πυρήνων, συνεπάγεται την παρουσία ενός ποσοστού διατηρημένων πυρήνων, οι οποίοι εμφανίζουν σήματα λιγότερα των πραγματικών, καθώς και ενός ποσοστού αλληλοεπικάλυψης. Σημαντικό όμως πλεονέκτημα του F.I.S.H. σε ολόκληρες τομές αποτελεί η δυνατότητα εκτίμησης της θέσης των τρισωμικών πυρήνων και της συνεκτίμησης άλλων ευρημάτων²⁰. Βεβαίως η χρήση συγκεκριμένων ανιχνευτών μπορεί να οδηγήσει σε υποεκτίμηση ή υπερεκτίμηση του "πλεονάζοντος" γενετικού υλικού¹². Πιθανόν για τις παρατηρούμενες διαφορές στην ομάδα των κοκκιοκυτταρικών όγκων, πλην των διαφορών τεχνικής, ευθύνεται το σχετικά υψηλότερο ποσοστό τρισωμίας μεταξύ των νεανικών κοκκιοκυτταρικών όγκων, διαφορετικά ποσοστά των οποίων περιλαμβάνονται στις μελέτες. Παράλληλα υπάρχει το ενδεχόμενο της επιλεκτικής ανάπτυξης τρισωμικών κλώνων σε βραχείας διάρκειας καλλιέργεια, με αποτέλεσμα αυτοί να ανιχνεύονται σε μελέτες με κυτταρογενετική ανάλυση⁸.

Φαίνεται ότι η τρισωμία 12 μπορεί να παρατηρηθεί σε ορισμένους πληθυσμούς νεοπλασματικών κυττάρων και όχι σε όλη την έκταση των νεοπλασμάτων², όπως παρατηρήσαμε και στην παρούσα μελέτη. Οι Shashi και συν.¹⁶ αναφέρουν παρουσία τρισωμικών πυρήνων στις περισσότερες κυτταροβριδείες και μιτωτικά δραστήριες περιοχές ινοθηκωμάτων, ενώ οι Tsuji και συν.³ παρατήρησαν τρισωμία σε όλα τα κυτταροβριδή ινώματα της μελέτης τους. Οι Gaffey και συν.²¹ παρατήρησαν τρισωμικούς πυρήνες σε περιοχές κοκκιοκυτταρικών όγκων με άτυπους (bizarre) πυρήνες. Οι Halperin και συν. δεν παρατήρησαν στατιστικά σημαντική διαφορά στο μέγεθος κοκκιοκυτταρικών όγκων με τρισωμία ή μη². Σε πρόσφατη μελέτη παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ ποσοστού τετρασωμικών πυρήνων σε νεοπλάσματα της ομάδος ινώματος-θηκώματος και δείκτη σήμανσης για Ki67, ενώ παράλληλα παρατηρή-

θηκε αντίστροφη σχέση με την ηλικία των ασθενών²². Στην παρούσα μελέτη, στην ομάδα των ινωμάτων-θηκωμάτων, ποσοστά τρισωμικών πυρήνων >15% παρατηρήθηκαν σε νεοπλάσματα μεγαλύτερης διαμέτρου, ενώ δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση τρισωμίας 12 και ηλικίας ασθενούς ή δείκτη σήμανσης για Ki67. Από το σύνολο των σχετικών μελετών δεν προκύπτει συσχέτιση της τρισωμίας 12 με κακοήδη πορεία των νεοπλασμάτων.

Μολονότι σημαντικός αριθμός μελετών αφορά ινοθηκώματα και κοκκιοκυτταρικούς όγκους, λιγότερες είναι οι μελέτες που αφορούν σκληρυντικούς στρωματικούς όγκους ή όγκους Sertoli-Leydig. Οι Lopes και συν.²³ περιγράφουν μονοσωμία 16 σε σκληρυντικό στρωματικό όγκο ωοθήκης. Οι Kawachi και συν.⁴ περιγράφουν ποσοστό τρισωμικών πυρήνων 13-21% σε 5 σκληρυντικούς στρωματικούς όγκους, που μελετήθηκαν με F.I.S.H., αλλά με όριο το 20% των πυρήνων θεωρούν ότι ένα νεόπλασμα εμφανίζει τρισωμία 12. Στην τελευταία μελέτη δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στα χρωματοσώματα 16 και 17.

Οι Manegold και συν. περιγράφουν την ανεύρεση με συγκριτικό γενωμικό υβριδισμό (C.G.H.) και F.I.S.H. τρισωμίας 8 ως μόνης καρυοτυπικής ανωμαλίας σε όγκο Sertoli-Leydig με μεταστάσεις¹⁹. Σημειώνεται ότι η τρισωμία 8 παρατηρείται σε αρκετά νεοπλάσματα σε πλαίσια περισσότερο πολύπλοκων μεταβολών, αλλά ως μόνη μεταβολή ή ως τμήμα μικρής ομάδος είναι περισσότερο σπάνια και παρατηρείται κυρίως σε εξεργασίες του ινώδους ιστού (συχνά συνδυαζόμενη με τρισωμία 20)^{24,25}. Η σημασία της σε όγκους Sertoli-Leydig παραμένει αινιγματική.

Σημειώνεται επίσης η ανεύρεση τρισωμίας 7 σε ένα κοκκιοκυτταρικό όγκο της μελέτης μας. Τρισωμία 7, όπως ήδη αναφέρθηκε, περιγράφεται σπάνια σε ινοθηκώματα ή κοκκιοκυτταρικούς όγκους¹⁴, ενώ αναφέρεται συχνότερα σε άλλους τύπους νεοπλασμάτων²⁶.

Συμπερασματικά, από τα ανωτέρω ευρήματα προκύπτει ότι η τρισωμία 12 αποτελεί σχετικά συχνό εύρημα στην ομάδα κοκκιοκυτταρικών-στρωματικών ωοθηκικών νεοπλασμάτων, μολονότι στη σχετική βιβλιογραφία δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς το ποσοστό ανεύρεσής της. Η συχνή παρουσία τρισωμίας 12 πιθανόν υποδηλώνει ένα βαθμό ομοιότητας στην εξέλιξη ιστολογικώς διαφόρων νεοπλασμάτων της ανωτέρω ομάδος, αν και δεν παρατηρείται σε

όλα τα νεοπλάσματα της ομάδος ή σε όλα τα κύτταρα ενός νεοπλάσματος. Βεβαίως ο έλεγχος με συγκεκριμένο ανιχνευτή δεν εκτιμά ενδεχομένως πλεονάζον γενετικό υλικό. Τέλος, μολονότι οι όγκοι από κύτταρα Sertoli-Leydig στις περιορισμένες σχετικές μελέτες δεν φαίνεται να εμφανίζουν την ανωτέρω μεταβολή, απαιτείται μελέτη αρκετών περιπτώσεων με μοριακές τεχνικές, ώστε να διευκρινισθεί η ομοιότητα ή μη με τα υπόλοιπα νεοπλάσματα γεννητικής ταινίας – στρώματος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. A.F.I.P. fascicle 23, 3rd series. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C., 1998:169-188.
2. Halperin D, Visscher DW, Wallis T, Lawrence WD. Evaluation of chromosome 12 copy number in ovarian granulosa cell tumors using interphase cytogenetics. *Int J Gynecol Pathol* 14:319-23, 1995.
3. Tsuji T, Kawauchi S, Utsunomija T, Nagata Y, Tsuneyoshi M. Fibrosarcoma versus cellular fibroma of the ovary. *Am J Surg Pathol* 21:52-9, 1997.
4. Kawauchi S, Tsuji T, Kaku T, Kamura T, Nakano H, Tsuneyoshi M. Sclerosing stromal tumor of the ovary. A clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and cytogenetic analysis with special reference to its vasculature. *Am J Surg Pathol* 22:83-92, 1998.
5. Roylance R. Methods of molecular analysis: assessing losses and gains in tumors. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 55:25-8, 2002.
6. Morton C. Many tumors and many genes. Genetics of uterine leiomyomata. *Am J Pathol* 153:1015-20, 1998.
7. Tanyi J, Tory K, Amo-Takyi B, Fuzesi L. Frequent loss of chromosome 12 in human epithelial ovarian tumors: A chromosomal in situ hybridization study. *Int J Gynecol Pathol* 17:106-12, 1998.
8. Persons DL, Hartmann LC, Herath JF, Keeney GL, Jenkinns RB. Fluorescence in situ hybridization analysis of trisomy 12 in ovarian tumors. *Am J Clin Pathol* 102:775-9, 1994.
9. Taruscio D, Carcangiu ML, Ward DC. Detection of trisomy 12 on ovarian sex cord stromal tumors by fluorescence in situ hybridization. *Diagn Molec Pathol* 2:94-98, 1993.
10. Fletcher C, Dal Cin P, de Wever I, Mandahl N, Mertens F, Mitelman F et al. Correlation between clinicopathological features and karyotype in spindle cell sarcomas. A report of 130 cases from the CHAMP study group. *Am J Pathol* 154:1841-7, 1999.
11. Quade B, Pinto A, Howard D, Peters W, Crum CP. Frequent loss of heterozygosity for chromosome 10 in uterine leiomyosarcoma in contrast to leiomyoma. *Am J Pathol* 154:945-50, 1999.
12. Dal Cin P, Ziekenhuis C. Fibrosarcoma versus cellular fibroma of the ovary. *Am J Surg Pathol* 22:508-10, 1998.
13. Leung WY, Schwartz P, Ng HT, Yang-Feng T. Trisomy 12 in benign fibroma and granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 38:28-31, 1990.
14. Fletcher J, Gibas Z, Donovan K, Perez-Atayde A, Genest D, Morton C, Lage J. Ovarian granulosa-stromal cell tumors are characterized by trisomy 12. *Am J Pathol* 138:515-20, 1991.
15. Mrozek K, Limon J, Debniak J, Emerich J. Trisomy 12 and 4 in a thecoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 45:66-8, 1992.
16. Shashi I, Golden W, von Kap-Herr C, Andersen W, Gaffey M. Interphase FISH for trisomy 12 on archival ovarian sex cord-stromal tumors. *Gynecol Oncol* 55:349-54, 1994.
17. Pejovic T, Heim S, Mandahl N, Baldetorp B, Elmfors B, Floderus U et al. Chromosome aberrations in 35 primary ovarian carcinomas. *Genes, Chromosomes and Cancer* 4:58-68, 1992.
18. Lindgren V, Waggoner S, Rotmensch J. Monosomy 22 in two ovarian granulosa cell tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 89:93-7, 1996.
19. Manegold E, Tietze L, Gunther K, Fleischer A, Amo-Takyi B, Schroder W, Handt S. Trisomy 8 as a sole karyotypic aberration in an ovarian metastasizing Sertoli-Leydig cell tumor. *Hum Pathol* 32:559-62, 2001.
20. Ladanyi M, Bridge J. Contribution of molecular genetic data to the classification of sarcomas. *Hum Pathol* 31:532-8, 2000.
21. Gaffey M, Frierson H, Iezzoni J, Mills S, Clement P, Gersell D et al. Ovarian granulosa cell tumors with bizarre nuclei. *Mod Pathol* 308-15, 1996.
22. Liang S, Sonobe H, Taguchi T, Takeuchi T, Furihata M, Yuri K, Ohtsuki Y. Tetrasomy 12 in ovarian tumors of thecoma-fibroma group: A fluorescence in situ hybridization analysis using paraffin sections. *Pathol Internat (Australia)* 51:37-42, 2001.
23. Lopes J, Seruca R, Hall A, Branco P, Castedo S. Cytogenetic study of a sclerosing stromal tumor of the ovary. *Cancer Genet Cytogenet* 49:103-6, 1990.
24. Bridge J, Swarts S, Buresh C, Nelson M, Degenhardt J, Spanier S et al. Trisomies 8 and 20 characterize a subgroup of benign fibrous

- lesions arising in both soft tissue and bone. *Am J Pathol* 154:729-33, 1999.
25. De Wever I, Dal Cin P, Fletcher C, Mandahl N, Mertens F, Mitelman F et al. Cytogenetic, clinical, and morphologic correlations in 78 cases of fibromatosis: A report from the CHAMP study group. *Mod Pathol* 13:1080-85, 2000.
26. Storkel S, Eble J, Adlakha K, Amin M, Blute M, Bostwick D, Darson M, Delahunt B, Iczkowski K. Classification of renal cell carcinoma. *Cancer* 80:987-89, 1997.
27. Schofield D, Fletcher J. Trisomy 12 in pediatric granulosa-stromal cell tumors. *Am J Pathol* 141:1265-9, 1992.

Correspondencing author:

E. Kostopoulou
Velissariou 54, Thessaloniki 54640, Greece
Tel: ++302310892047, ++302310855543
Fax: ++302310892046
e-mail: poulios@chem.auth.gr

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

E. Κωστοπούλου
Βελισσαρίου 54, 54640 Θεσσαλονίκη
Τηλ.: ++302310892047, ++302310855543
Fax: ++302310892046
e-mail: poulios@chem.auth.gr