

**ΝΙΚΗ Π. ΑΓΝΑΝΤΗ**

**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

# Ειδική Παθολογική Ανατομική

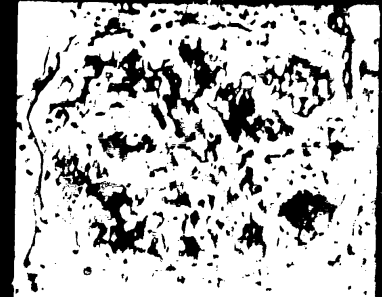
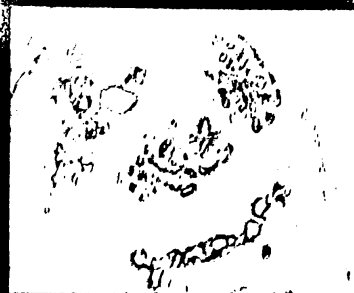
Τόμος 2

Συνεργάτες

**Β. Μπαλάμου-Μήτση**

**Στεφάνου**

**Α. Μπατινάτου**



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000287740



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

ΔΩΡΕΑ: Παναγιώτης

ΑΡ. ΠΡΩΤ. .... 4321/11

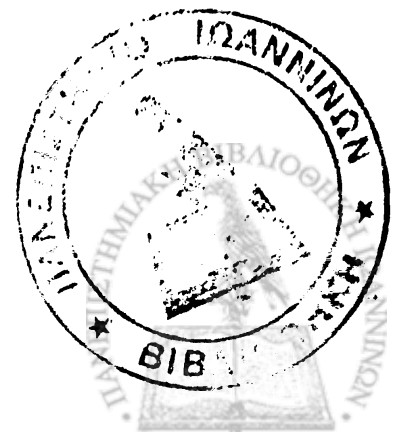


ΝΙΚΗ Ι. ΑΓΝΑΝΤΗ  
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΕΙΔΙΚΗ  
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ

ΜΕΡΟΣ 2<sup>ο</sup>

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2003



Copyright:

Νίκη Ι. Αγνάντη  
Βασιλική Δ. Μαλάμου-Μήτση  
Δημήτριος Γ. Στεφάνου  
Άννα Μπατισιάτου



## Σ Υ Γ Γ Ρ Α Φ Ε Ι Σ

**ΝΙΚΗ Ι. ΑΓΝΑΝΤΗ**

*Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής  
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων*

**ΒΑΣΙΛΙΚΗ Δ. ΜΑΛΑΜΟΥ-ΜΗΤΣΗ**

*Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής  
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων*

**ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Γ. ΣΤΕΦΑΝΟΥ**

*Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής  
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων*

**ANNA ΜΠΑΤΙΣΤΑΤΟΥ**

*Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής  
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων*



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

505	<b>ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΜΑΣΤΟΥ</b> .....	<b>1</b>	
	Ανατομική δομή του μαστού .....	2	
	Καλοήθειες παθήσεις και νεοπλάσματα μαστού .....	4	
	● Καρκίνος μαστού .....	22	
505	<b>ΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΘΗΛΕΟΣ</b> .....	<b>51</b>	
	● Αιδοίο .....	52	
	● Κόλπος .....	62	
	● Τράχηλος μήτρας .....	70	
	● Σώμα μήτρας .....	88	
	● Ωοθήκες .....	100	
	<b>ΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΑΡΡΕΝΟΣ</b> .....	<b>119</b>	
	● Όρχεις .....	120	
	Επιδιδυμίδα και σπερματικός τόνος .....	131	
	Όσχεο .....	132	
	Πέος .....	132	
	Προστάτης .....	134	
	<b>ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ</b> .....	<b>145</b>	
	● Νεφροί .....	146	
	● Ουροδόχος κύστη .....	167	
505	● <b>ΘΥΡΕΟΕΙΔΗΣ ΑΔΕΝΑΣ</b> .....	<b>173</b>	έτσι είναι
	● <b>ΔΕΡΜΑ</b> .....	<b>181</b>	
οχι για μια	<b>ΕΡΕΙΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ</b> .....	<b>193</b>	
	Παθήσεις οστών .....	194	
	Παθήσεις αρθρώσεων .....	212	
	Νεοπλάσματα μαλακών μοριών .....	216	



071	<b>ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ</b> .....	227
	Παθήσεις Κεντρικού Νευρικού συστήματος .....	228
	Παθήσεις Περιφερικού Νευρικού συστήματος .....	255





# *Ιστοπαθολογία μαστού*

**ΝΙΚΗ Ι. ΑΓΝΑΝΤΗ, Καθηγήτριας**

- **Γενικές Πληροφορίες**
- **Ανατομική δομή του μαστού**
- **Καλοήθεις παθήσεις και νεοπλάσματα μαστού**
  - Κυστική νόσος*
  - Φλεγμονώδεις παθήσεις μαστού*
  - Καλοήθη νεοπλάσματα*
- **Καρκίνος μαστού**
  - Επιδημιολογία*
  - Ιστοπαθολογία - Ιστολογικοί τύποι*
  - Διάγνωση*
  - Σταδιοποίηση*
  - Θεραπεία*
  - Πρόγνωση*
  - Πρόληψη*



## ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΜΑΣΤΟΥ

### Γενικές πληροφορίες

Οι μαστοί αποτελούν ένα όργανο, το οποίο έχει σχέση με την ομορφιά, την θηλυκότητα και την αναπαραγωγή (μέσω του θηλασμού) της γυναίκας. Είναι ένα καθαρά ορμονοεξάρτητο όργανο, επηρεάζεται, δηλαδή, από τις ορμόνες, γι' αυτό και η μεγαλύτερη συχνότητα των παθήσεων του μαστού παρουσιάζεται την περίοδο που αρχίζει το "ανακάτεμα" των ορμονών, δηλαδή κατά την προκλιμακτηριακή και κλιμακτηριακή φάση και κατά την αρχή της εμμηνόπαυσης. Ωστόσο καλοήθεις παθήσεις διαπιστώνουμε περισσότερο συχνά σε νέες γυναίκες, προεμμηνοπαυσιακές.

Η πιο συχνή κακοήθης πάθηση του μαστού είναι ο καρκίνος.

### Ανατομική δομή του μαστού

Οι μαστοί της γυναίκας αποτελούνται από αδενικό ιστό (εκκριτική μοίρα) και υπόστρωμα. Ο μαζικός αδένας περιλαμβάνει 15-20 ακανόνιστους λοβούς που χωρίζονται μεταξύ τους με πυκνό συνδετικό ιστό και πολύ λιπώδη ιστό. Ουσιαστικά κάθε λοβός είναι ένας ξεχωριστός αδένας με δικό του εκφορητικό γαλακτοφόρο πόρο. Οι εκφορητικοί γαλακτοφόροι πόροι των λοβών έχουν ανεξάρτητη έξοδο ο καθένας στη θηλή του μαστού. Ο μεσολόβιος συνδετικός ιστός εισχωρεί σε κάθε λοβό, διαιρώντας τον σε λοβίδια με μεσολοβίδιο συνδετικό ιστό που περιβάλλει κάθε εκκριτική μονάδα. Η ιστολογική δομή των μαζικών αδένων αλλάζει ανάλογα με το φύλο, την ηλικία και τις φυσιολογικές συνθήκες που επικρατούν στο σώμα. Οι μαστοί στην νεαρή γυναίκα έχουν συνήθως πυκνό αδενικό ιστό και σχετικά λίγο κυτταρολιπώδες υπόστρωμα. Όσο προχωρεί όμως η ηλικία, η σχέση αυτή μεταβάλλεται. Ο αδενικός ιστός λιγοστεύει και αυξάνει αντίθετα ο χαλαρός κυτταρολιπώδης ιστός. Στην ενήλικη γυναίκα, οι μαζικοί αδένες αποτελούνται από γαλακτοφόρους πόρους και σωληνοκυψελιδωτούς εκκριτικούς αδένες. Κοντά στο στόμιο της θηλής οι γαλακτοφόροι πόροι διαστέλλονται και σχηματί-



ζουν τις λεγόμενες ληκύθους ή γαλακτοφόρα κολποειδή. Οι γαλακτοφόροι πόροι επενδύονται κοντά στα εξωτερικά τους στόμια με πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο. Βαθύτερα στον αδένα το επιθήλιο γίνεται διαδοχικά λεπτότερο με λιγότερες κυτταρικές στιβάδες και εν τέλει αποτελείται από δύο στιβάδες κυβοειδών ή χαμηλών κυλινδρικών κυττάρων. Κοντά στα εκκριτικά τμήματα του αδένα (κυψελιδικοί πόροι και κυψελίδες) το επιθήλιο γίνεται απλό κυβικό και στηρίζεται πάνω στην βασική μεμβράνη και σε μία ασυνεχή στιβάδα από προσεκβολές μυοεπιθηλιακών κυττάρων.

Στην διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου παρατηρούνται μικρές αλλοιώσεις στην ιστολογική δομή αυτών των αδένων, όπως γύρω στο χρόνο της ωορρηξίας υπάρχει πολλαπλασιασμός στα κύτταρα που έχουν οι πόροι και τα εκκριτικά τμήματα. Επίσης μεγαλύτερη συγκέντρωση λιπώδους ιστού και μεγαλύτερη υδάτωση συνδετικού ιστού στην προεμμηνορρυσιακή φάση, έχει σαν αποτέλεσμα τη μεγέθυνση του μαστού. Ακόμα η διαίρεση των μαζικών αδένων σε λοβία γίνεται εντονότερη. Η μαστική θηλή εξωτερικά καλύπτεται από κερατινοποιημένο πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο που είναι συνέχεια του επιθηλίου του γειτονικού δέρματος. Το επιθήλιο της μαστικής θηλής στηρίζεται σε μία στιβάδα συνδετικού ιστού πλούσιου σε λείες μυϊκές ίνες. Αυτές οι ίνες είναι διατεταγμένες κυκλικά γύρω απ' τους γαλακτοφόρους πόρους και είναι παράλληλες προς αυτούς, όπου συναντούν τη θηλή και ανοίγουν χωριστά στην κορυφή της.



## ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

### 1. Κυστική νόσος

Μέχρι σήμερα έχουν προταθεί διάφορες ονομασίες για να χαρακτηρισθούν οι αλλοιώσεις της μαστοπάθειας. Οι περισσότερες όμως απ' αυτές δεν εκάλυπταν όλο το φάσμα των αλλοιώσεων (όπως μαζοπλασία ή μαστική δυσπλασία) ή αποδείχθηκαν ατυχείς (όπως ο όρος κυστική μαστίτις ή ο όρος ινοαδενωμάτωση). Πιστεύουμε ότι ο απλός όρος κυστική νόσος του μαστού, τον οποίο έχουν προτείνει ο Haagensen και στη συνέχεια ο Azzopardi είναι απόλυτα αντιπροσωπευτικός, επειδή η βασική αλλοίωση αφορά το επιθηλιακό στοιχείο του μαζικού αδένου και όχι το υπόστρωμα, εκφράζεται δε με τη δημιουργία κύστεων μεγάλων ή μικροσκοπικών. Εδώ θα πρέπει να τονισθεί ότι η προέλευση των κύστεων αυτών αφορά τις σωληναριακές δομές των λοβίων και όχι τα υπόλοιπα τμήματα των εκφορητικών πόρων. Από τις αρχές του 1982 έχουμε δημιουργήσει μια κατάταξη της κυστικής νόσου (KN) και των άλλων καλοήθων παθήσεων του μαστού, η οποία είναι βασισμένη στη μακροχρόνια πείρα μας και στις επικρατούσες απόψεις της διεθνούς βιβλιογραφίας. Στη συνέχεια από τα στοιχεία της κατατάξεως της KN δημιουργήσαμε ένα ειδικό έντυπο με το οποίο πιστεύουμε ότι αποδίδουμε ακριβέστερα το σύνολο των αλλοιώσεων, παρέχοντας έτσι μία σαφή εικόνα στον Κλινικό Ιατρό, ενώ συγχρόνως κωδικοποιούμε τις επιμέρους παραμέτρους ούτως ώστε να έχουμε τη δυνατότητα να τις αξιολογήσουμε μελλοντικά. Η άποψή μας είναι ότι η KN εκφράζεται με τρεις μορφές μαστοπάθειας:

α. Την κυστική μαστοπάθεια, όπου υπερέχουν οι κυστικές αλλοιώσεις ποικίλου μεγέθους και αριθμού, χωρίς ή με διαφόρου βαθμού επιθηλιακή υπερπλασία και το περιβάλλον υπόστρωμα είναι χαλαρός συνδετικολιπώδης ή λιπώδης ιστός.

β. Τη σκληρυντική μαστοπάθεια, όπου οι κυστικές αλλοιώσεις, χωρίς ή με διαφόρου βαθμού υπερπλασία, περιορίζονται μόνο σε μι-

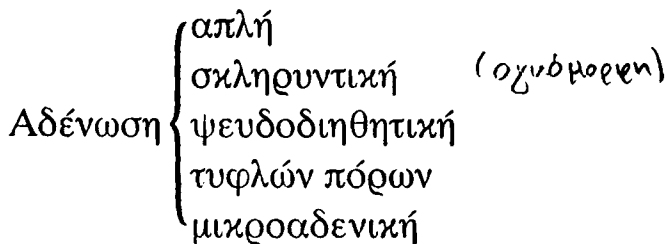
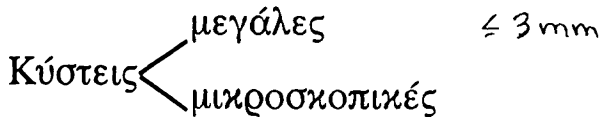


κροσκοπικό επίπεδο αλλά και σε αριθμό, ενώ το περιβάλλον υπό-στρωμα είναι πυκνός ινώδης συνδετικός ιστός, ο οποίος συνήθως έχει υποστεί σε μεγάλη έκταση υαλοειδή εκφύλιση και

γ. Την ινοκυστική μαστοπάθεια, η οποία αποτελεί τη μικτή μορφή των δύο προηγούμενων και παρατηρείται συχνότερα από τις άλλες δύο (Εικόνα 1). Στον πίνακα που ακολουθεί φαίνεται η κατάταξη της ΚΝ, την οποία χρησιμοποιούμε μέχρι σήμερα. Από το 1990, προσθέτουμε στις ιστολογικές εκθέσεις, μετά τον όρο ΚΝ, τις λέξεις "απλή" και "σύνθετη" για να διαχωρίζουμε τις μη υπερπλαστικές αλλοιώσεις από τις υπερπλαστικές.

**Κατάταξη της ΚΝ του μαστού**

- Κυστική μαστοπάθεια
- A. Κυστική νόσος - Ινοκυστική μαστοπάθεια
- Σκληρυντική μαστοπάθεια



Αποκρινική μετάπλαση με κύστη ή μικροθηλωμάτωση\*\*

Υπερπλασία πόρων ή λοβίων\*\*

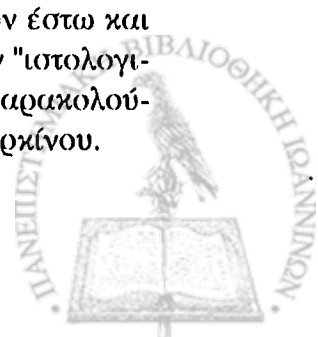
Επιθηλίωση πόρων ή λοβίων\*\*

Θηλωμάτωση (πολλαπλή)\*\*

Ινοαδενωμάτωση

Σκληροελαστωτική βλάβη ή "ακτινωτή ουλή"\*\*\*

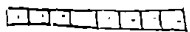
Οι πέντε από τις αλλοιώσεις της ΚΝ που έχουν σημειωθεί με \*\* είναι δυνατόν να τις συναντήσουμε και σε άτυπες μορφές. Εφόσον παρατηρηθούν έστω και σε μία αλλοίωση χαρακτηρισ ατυπίας, κατατάσσουμε τις ασθενείς στην "ιστολογική ομάδα ηξημένου κινδύνου" (high risk group) και συστήνουμε την παρακολούθησή τους με σκοπό να διαπιστωθεί εγκαίρως μια πιθανή ανάπτυξη καρκίνου.



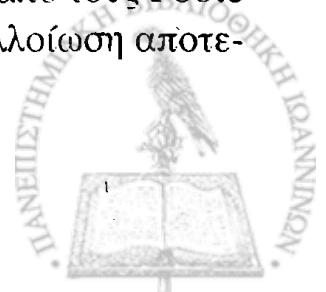
## Κύστεις

Εκτός από τις κύστεις, οι υπόλοιπες παράμετροι της κυστικής νόσου είναι δυνατόν να παρατηρηθούν μόνες ή σε διάφορους συνδυασμούς. Οι κύστεις του μαστού, σύμφωνα με τον Haagensen υποδιαιρούνται σε δύο ομάδες, μακροσκοπικές (μεγίστης διαμέτρου 3 χιλ.) και μικροσκοπικές. Το σχήμα των κύστεων είναι συνήθως υποστρογγύλο και παρουσιάζουν ποικίλη κατανομή στο μαζικό αδένωμα. Πολύ συχνά αναπτύσσονται κατά αθροίσεις και διατάσσονται σε σχηματισμούς όπως αυτοί των λοβίων. Το τοίχωμά τους αποτελείται από ινώδη συνδετικό ιστό, το πάχος του οποίου εξαρτάται από το χρόνο αναπτύξεως της κύστεως. Οι κύστεις επαλείφονται από μονόστιβο κυβικό επιθήλιο ή από μεταπλασθέν αποκρινικό. Το υγρό των κύστεων κυμαίνεται από διαυγές-ορώδες μέχρι παχύρρευστο-ζελατινώδες και η χροιά τους από φαιοκίτρινη έως υποκύανη.

Η αδένωση καθιερώθηκε ως όρος πρώτα από τον Ewing το 1942, όπως αναφέρεται από τον Haagensen, και αποτελεί μία πολύ συχνή μορφή επιθηλιακής και μυοεπιθηλιακής υπερπλασίας λοβιακής προελεύσεως, η οποία χαρακτηρίζεται από σχηματισμούς παρόμοιους με "μπαλώματα" (patchy arrangement) που αρχικά γειτονεύουν με τα μαστικά λόβια και διατηρούν σχεδόν την ίδια αρχιτεκτονική. Στη φάση αυτή η αδένωση ονομάζεται απλή ή οζώδης ή ανθηρή (florid), (Εικόνα 2). Όσο περισσότερο χρόνο διαρκεί η αδένωση τόσο μεγαλύτερη ίνωση του υποστρώματος δημιουργείται και τότε παρατηρούμε τη σκληρυντική μορφή αδενώσεως (Εικόνα 3), ενώ ακόμη πιο αργά μπορούμε να δούμε και την ψευδοδιηθητική μορφή (Εικόνα 4). Σ' αυτή τη φάση η λοβιακή αρχιτεκτονική έχει πλήρως καταργηθεί και τα υπερπλασμένα επιθηλιακά και μυοεπιθηλιακά στοιχεία παρέχουν την εντύπωση ότι διηθούν το μαστικό υπόστρωμα. Αυτή λοιπόν η ψευδοδιήθηση μπορεί κάλλιστα να παρερμηνευθεί από έναν άπειρο Παθολογοανατόμο, και να εκληφθεί ως ένας καλά διαφοροποιημένος καρκίνος σωληνώδους τύπου. Τα τελευταία 20 χρόνια αναφέρεται βιβλιογραφικά ότι σ' ένα ποσοστό περίπου 10% αυτών των μορφών αδενώσεως συνυπάρχει διήθηση νεύρων και αγγείων, η οποία όμως θεωρείται απολύτως καλοήθης. Η αδένωση των τυφλών απολήξεων των πόρων καθιερώθηκε ως όρος πρώτα από τους Foote και Stewart και εκφράζει μία αυξητική επιθηλιακή αλλοίωση αποτε-



μεταπλασθέν  
αποκρινικό



λούμενη από μικρούς πόρους, οι οποίοι καταλήγουν απότομα και δεν τερματίζουν στα λόβια. Συνήθως προέρχονται από τις περιφερειακές απολήξεις των μεγάλων εκφορητικών πόρων, όπου το μυώδες περίβλημα απουσιάζει. Τέλος ο Rosen περιέγραψε λεπτομερώς μία σπάνια μορφή αδενώσεως, τη μικροαδενική, η οποία παρατηρείται σε γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας τα 53 χρόνια και αποτελείται από μικρές, ομοιόμορφες κυψελιδικές δομές χαρακτηριζόμενες από μία άτακτη αυξητικότητα μέσα στο μαστικό συνδετικό ή λιπώδες υπόστρωμα. Τρία είναι τα κυριότερα χαρακτηριστικά που βοηθούν στη διαφορική διάγνωση από το σωληνώδες καρκίνωμα: α) Η σχετική διατήρηση της λοβιακής αρχιτεκτονικής β) Η διάταξη σαν "μπάλωματα" και γ) η τάση των κυττάρων να διατηρούνται κυβοειδή, σ'ένα στίχο, με σχετικά ομαλό σχήμα και ένα αραιοχρωματικό ή κενοτοπιώδες κυτταρόπλασμα.

Η ογκόμορφη αδένωση αποτελείται από εστίες σκληρυντικής αδενώσεως, οι οποίες σχηματίζουν ένα ή περισσότερα οζίδια με μέση διάμετρο 2,4 εκ. Όταν η ογκόμορφη μάζα εντοπίζεται στις επιφανειακές στιβάδες του μαστού, μπορεί να παρατηρηθεί και εισολκή του δέρματος. Τα αντισυλληπτικά χάπια πιθανόν να έχουν κάποια σχέση με την αιτιολογία της νόσου. Ο μέσος όρος ηλικίας των γυναικών είναι τα 37,3 χρόνια.

Η αποκρινική μετάπλαση αποτελεί μία πολύ συχνή αλλοίωση της κυστικής νόσου και συμβαίνει όταν το φυσιολογικό κυβικό επιθήλιο μεταπλάσσεται, οπότε παρατηρούμε μεγάλα ηωσινόφιλα κυλινδρικά κύτταρα με μικρούς ομαλούς αλλά βαθυχρωματικούς πυρήνες, τα οποία μοιάζουν με τα φυσιολογικά κύτταρα των αποκρινών ιδρωτοποιών αδένων. Η αλλοίωση αυτή μπορεί να συνδυαστεί με κύστεις ή με μικροθηλωμάτωση. Στην ομάδα των αποκρινικών κύστεων περιλαμβάνουμε, όπως ο Azzopardi, και τις κύστεις "εκ διατάσεως" ή τις ραγείσες "εκ διατάσεως" με έντονη ίνωση των τοιχωμάτων τους και επιγενή φλεγμονή. Αυτή η κατηγορία των κύστεων αποτελεί το μόνο αληθινό στοιχείο φλεγμονής της ΚΝ, τα συμπτώματα του οποίου οδηγούν την ασθενή στο γιατρό.

Ο όρος υπερπλασία των πόρων υποδηλώνει μια αύξηση του αριθμού των επιθηλιακών κυττάρων σε στίχους με προσεκβολές μέσα στον αυλό, ο οποίος πάντα διατηρείται, με απουσία αγγειοσυνδε-



τικών αξόνων και πάχος πάνω από 3 στίχους (Εικόνα 5).

Ο όρος υπερπλασία των λοβίων υποδηλώνει αύξηση του αριθμού των κυττάρων των κυψελίδων με διατήρηση του αυλού και της λοβιακής αρχιτεκτονικής.

Η επιθηλίωση είναι μία συμπαγής ή σχεδόν συμπαγής επιθηλιακή υπερπλασία των μικρών και τελικών εκφορητικών πόρων ή των λοβίων, όπου ο αυλός δεν διατηρείται. Πρέπει πάντοτε να τη διαχωρίζουμε από τις διάφορες θηλώδεις εξεργασίες, επειδή στερείται τόσο αγγειοσυνδετικών αξόνων όσο και θηλωδών σχηματισμών.

Ο όρος θηλωμάτωση υποδηλώνει πολλαπλά μικροσκοπικά θηλώματα πόρων, τα οποία αναπτύσσονται σε οποιοδήποτε σημείο του μαστού και πολύ συχνά συνυπάρχουν με αδένωση και αποκρινική μετάπλαση. Αποτελούνται από αγγειοσυνδετικούς άξονες, οι οποίοι επικαλύπτονται από υπερπλαστικό επιθήλιο και σχηματίζουν θηλώδεις προσεκβολές μέσα στον αυλό των πόρων. Ένας σύνθετος τύπος θηλωματώσεως είναι αυτός που παρατηρείται σε νέες γυναίκες, με μέσο όρο ηλικίας τα 19 χρόνια και ονομάσθηκε από τον Rosen νεανική θηλωμάτωση (swiss cheese disease). Η ταυτοποίηση δύο διαφορετικών επιθηλιακών κυτταρικών τύπων αποτελεί το πιο ουσιαστικό κριτήριο για τη διαφορική διάγνωση από τον προδιηθητικό (in situ) καρκίνο.

Ο όρος ινοαδενωμάτωση υποδηλώνει την ανάπτυξη ινοαδενωματωδών κόμβων, οι οποίοι προηγούνται και αποτελούν τους πυρήνες για τη δημιουργία των ινοαδενωμάτων. Οι κόμβοι αυτοί αναπτύσσονται σε λοβιακές δομές. Ο Sloane ονομάζει τις ίδιες αλλοιώσεις «ινοαδενωματώδη υπερπλασία» και πιστεύει ότι ο όρος αυτός είναι απολύτως αντιπροσωπευτικός. Διαφωνούμε μεν ως προς την υπερπλασία, η οποία συνήθως δεν υπάρχει, πιθανόν όμως να χρησιμοποιείται αυτός ο όρος επειδή οι κόμβοι αυτοί συνδυάζονται με υπερπλαστικές αλλοιώσεις KN. Επίσης ο Sloane αναφέρει ότι η έντονη μορφολογική ομοιότητα των λοβιακών αυτών αλλοιώσεων (δηλ. των κόμβων) με το ινοαδένωμα αποτελεί μία επιπλέον απόδειξη της λοβιακής του προελεύσεως.

Η σκληροελαστωτική βλάβη ή ακτινωτή ουλή. Στην επεξεργασία αυτή έχουν δοθεί πολλές ονομασίες μέχρι σήμερα και όλοι οι συγ-





γραφείς περιγράφουν τις ίδιες αλλοιώσεις. Εμείς χρησιμοποιούμε την αντιπροσωπευτικότερη διεθνή ορολογία και συμφωνούμε με τους McDivitt και τον Dalla Palma, οι οποίοι τη θεωρούν ως μία μορφολογική ποικιλία της ΚΝ. Βασικά η βλάβη χαρακτηρίζεται από μία κεντρική περιοχή σκληρύνσεως και ελαστώσεως, όπου είναι παγιδευμένα πορογενή επιθηλιακά στοιχεία, τα οποία περιβάλλονται ακτινοειδώς από διαφόρου βαθμού και εκτάσεως αδένωση σε συνδυασμό με επιθηλίωση και υπερπλασία. Η απουσία της κυτταρικής ατυπίας και των μιτώσεων, καθώς και η ταυτοποίηση των δύο ειδών επιθηλιακών κυττάρων στις περισσότερες θέσεις της βλάβης βοηθούν στη διαφορική διάγνωση από τον καρκίνο. Παρόλα αυτά συμβουλεύουμε να αποφεύγεται η ταχεία ιστολογική διάγνωση και να χρησιμοποιείται πάντα η μικρή μεγέθυνση του μικροσκοπίου. Η εξεργασία δεν δίνει συνήθως ψηλαφητά ευρήματα λόγω του μικρού της μεγέθους, αλλά τόσο μαστογραφικά όσο και κατά τις διατομές του εγχειρητικού υλικού δημιουργεί την εικόνα του καρκίνου. Αυτό οφείλεται στη συχνή συνύπαρξη ασβεστώσεων και στη χαρακτηριστική ακτινωτή διαμόρφωση της βλάβης. Ο Sloane αναφέρει ότι η συχνότητα της "ακτινωτής ουλής" ποικίλλει βιβλιογραφικά από 1,7% μέχρι 28% και η διαφορά αυτή οφείλεται στην προσοχή που δίνεται στον τρόπο επεξεργασίας των παρασκευασμάτων. Σε ό,τι αφορά την προνεοπλασματική σημασία της βλάβης υπάρχει διεθνής ασυμφωνία. Οι Fisher, ο Hamperl και οι Linell πιστεύουν ότι πολλοί καρκίνοι, ιδιαίτερα σωληνοειδούς τύπου, προέρχονται από μία εξελικτική μετατροπή του επιθηλιακού στοιχείου της "ακτινωτής ουλής".

Αρκετοί συγγραφείς πιστεύουν ότι πρόκειται για μία καλοήγη επεξεργασία, η οποία δεν έχει αποδειχθεί μέχρι σήμερα ότι είναι προκαρκινωματώδης και βασίζονται σε μελέτες με παρακολούθηση (follow-up) που ξεπερνάει τη 10ετία. Επίσης ο Nielsen παρατήρησαν την ίδια συχνότητα της βλάβης σε καρκινωματώδεις και μη μαστούς. Οι ίδιοι συγγραφείς αναφέρουν συνύπαρξη ΚΝ και αμφοτεροπλευρότητάς στο 43%, πολυεστιακότητας δε στο 67%.

Η ινώδης νόσος διαφέρει ουσιαστικά από την ΚΝ και ιδιαίτερα από τη σκληρυντική μαστοπάθεια που αποτελεί ένα από τα τρία είδη της, γιατί στερείται παντελώς κύστεων. Απαντάται σε νέα άτομα με μέσο όρο ηλικίας τα 33 χρόνια, δεν είναι συχνή και αποτελεί βασικά



κλινική οντότητα. Ιστολογικώς χαρακτηρίζεται από εκσεσημασμένη λοβιακή ατροφία και ανάπτυξη άφθονου ινώδους συνδετικού ιστού, πυκνού και κολλαγονοποιημένου.

## 2. Φλεγμονώδεις παθήσεις του μαστού

### Εισαγωγή

Η ανατομική δομή του μαστού αποτελείται από ένα πορογενές σύστημα που συνδέει το αδενικό στοιχείο με την δερματική επιφάνεια της θηλής και δημιουργείται το ενδεχόμενο διήθησης από διαφορετικής παθογένειας μικροοργανισμούς στο μαστό.

Ο όρος “μαστίτις” έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για τον ορισμό της χρόνιας κυστικής ή ινοκυστικής ή σκληρυντικής μαστοπάθειας οι οποίες απεικονίζουν τους τρεις τύπους της “κυστικής νόσου” ή των “ινοκυστικών αλλαγών” και στην πραγματικότητα δεν είναι φλεγμονώδεις. Η χρησιμοποίηση αυτού του παραπλανητικού όρου, παρερμηνεύει τη σημασία των λεμφοκυτταρικών διηθήσεων μέσα σε εστίες επιθηλιακής υπερπλασίας ή επιθηλίωσης στην κυστική νόσο. Ενδιαφέρον είναι ότι πολυμορφοπύρρηνα λευκύτταρα και πλασματοκύτταρα απουσιάζουν από τις λεμφοκυτταρικές διηθήσεις του στρώματος. Σήμερα πιστεύουμε ότι αυτή η εκδήλωση ακολουθεί τις παρεγχυματώδεις αλλαγές της κυστικής νόσου, οι οποίες θεωρούνται ότι είναι αποτέλεσμα διαταραχής της ορμονικής ισορροπίας. Άλλος ανακριβής όρος αφορά την “χρόνια σκληρυντική μαστίτιδα” ο οποίος ήταν παροδικά χρησιμοποιούμενος ως συνώνυμος των μη φλεγμονωδών κλινικών οντοτήτων, όπως π.χ. “η ινώδης νόσος”. Μοναδική εξαίρεση αποτελεί η περίπτωση των ραγείσων κύστεων “εκ διατάσεως” όπου παρτηρείται διάχυση του περιεχομένου στον περιβάλλοντα ιστό, με αποτέλεσμα την παραγωγή αντιδραστικού φλεγμονώδους κοκκιώματος ανάμεσα στις αλλοιώσεις της κυστικής νόσου. Είναι περίτο να αναφέρουμε ότι η φλεγμονή μπορεί να συνυπάρχει με την κυστική νόσο στον ίδιο μαστό.



Κατάταξη των φλεγμονωδών αλλοιώσεων του μαστού

- οξεία ή χρόνια μαστίτιδα της γαλουχίας
- ιδιοπαθής κοκκιωματώδης μαστίτις
- πορεκτασία
- Υποθηλαίο απόστημα
- Πορογενές συρίγγιο μαστού
- Έκζεμα θηλής
- Λιπονέκρωση
- Κοκκίωμα από ξένο σώμα
- Θρομβοφλεβίτιδα των επιφανειακών φλεβών

Καταστάσεις οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν φλεγμονή

- Η ραγείσα αποκρινική κύστη “εκ διατάσεως”
- Ραγείσα γαλακτόκηλη
- Έμφρακτο - Καθολική νέκρωση

- Σπάνιοι τύποι φλεγμονής

- Φυματίωση
- Σαρκοείδωση
- Σύφιλη
- Εχινοκοκκίωση
- Φιλαρίαση
- Βλαστομύκωση
- Σπειροχέτωση
- Λέπρα
- Σκληρόδεμα
- Ακτινομύκωση

Οξεία μαστίτις της γαλουχίας

Αυτή η οντότητα παρουσιάζεται σαν κοινή επιπλοκή πλημμελούς καθαριότητας, η οποία εμφανίζεται μερικές εβδομάδες μετά τον τοκετό. Ο κοινός αιτιοπαθογενετικός παράγοντας είναι ο Σταφυλόκοκκος ο οποίος δημιουργεί το σχηματισμό αποστήματος που συνήθως επικοινωνεί με ένα λόβιο. Ο Β- αιμολυτικός στρεπτόκοκκος μπορεί σποραδικά να προκαλέσει μαστίτιδα, η οποία τείνει να δημιουργήσει εικόνα εκτεταμένης διασποράς σε συνδυασμο με τοπική λεμφαδενίτιδα και σηψαιμία.



### Ιδιοπαθής κοκκιωματώδης μαστίτιδα.

Αυτή η οντότητα είναι άγνωστης αιτιολογίας και χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό μη τυροειδοποιημένων κοκκιωμάτων. που επικοινωνούν με τα λόβια του μαστού. Από τη στιγμή που δεν έχουν αναγνωρισθεί μικροοργανισμοί, πιστεύεται ότι η φλεγμονή μπορεί να είναι ανοσολογικής αρχής και γι' αυτό να είναι ανάλογη της κοκκιωματώδους θυρεοειδίτιδας ή κοκκιωματώδους ορχίτιδας.

### Πορεκτασία μαστού

Αυτή η συχνή οντότητα έχει ένα μεγάλο ιστορικό περιγραφών στην βιβλιογραφία κάτω από διαφορετικές ονομασίες όπως "Varicocele tumor" (1923) Bloodgood, "πλασματοκυτταρική μαστίτις" (1948) Tice και Dockerty "αποφρακτική μαστίτις" (1943) Payne, "γαλακτοφορίτις", "πορεκτασία", "περιπορώδης μαστίτις" (1951) Haagensen.

Οι δύο τελευταίοι όροι ήταν ευρέως αποδεκτοί και ακόμη παραμένουν οι πιο αντιπροσωπευτικοί. Οι περισσότερες παραπλανητικές ορολογίες αντικατοπτρίζουν διαφορετικά στάδια της ίδιας οντότητας.

Η πορεκτασία του μαστού διαφέρει από την κυστική νόσο διότι είναι φλεγμονώδης διαταραχή, συνήθως των μεγάλων υποθηλαίων πόρων, η οποία αναπτύσσεται με τμηματικό τρόπο δια μέσου του πορογενούς συστήματος ή με προσβολή των λοβίων και εξαρτάται από τη χρονιότητα της βλάβης ( involution).

Κλινικά εμφανίζεται σαν μία σταθερή συμπαγή υποθηλαία μάζα, η οποία μπορεί να μιμηθεί τον καρκίνο. Στην προεμμηνοπαυσιακή περίοδο παρατηρείται η μεγαλύτερη συχνότητα.

Ενδιαφέρον είναι ότι στο 1/3 των γυναικών ηλικίας άνω των 50 βρέθηκε υποκλινική πορεκτασία σε εγχειρητικό παρασκεύασμα μαστεκτομής ή σε νεκροτομικό υλικό. Η αιτιολογία παραμένει άγνωστη αν και μπορεί να σχετίζεται με το θηλασμό. Λόγω της άγνοιας της παθογένεσης υπάρχουν αντιφατικές απόψεις στο εάν ο φλεγμονώδης παράγοντας προϋπάρχει ή ακολουθεί την διάταση των πόρων. Εμείς συμφωνούμε με την άποψη αυτών που δέχονται ότι η αρχική αλλαγή είναι η διάταση με την κατακράτηση του άμορφου "τυροειδούς" εκκρίματος. Επομένως, η οξεία φλεγμονή μπορεί να



δημιουργηθεί από την ρήξη του καλυπτικού επιθηλίου και τη διάχυση του περιεχομένου στο ινώδες τοίχωμα του πόρου και στο περιβάλλοντα τους πόρους υπόστρωμα. Αυτό το περιεχόμενο αποτελείται από ουδέτερο λίπος και κρυστάλλους λιπιδίων, οι οποίοι χαρακτηρίζουν την πορεκτασία. Πολύ περισσότερο η χρόνια κοκκιωματώδης αντίδραση μπορεί να παράγει γιγαντοκύτταρα τύπου ξένου σώματος και πλειόμορφο φλεγμονώδη κυτταρικό πληθυσμό. Καθώς η πορεκτασία παρουσιάζει μακρά πορεία μερικές φορές τα πλασματοκύτταρα υπερέχουν ανάμεσα στις φλεγμονώδεις διηθήσεις. Αυτή η ειδική εικόνα της πορεκτασίας εντυπώσιασε μερικούς Παθολογοανατόμους οι οποίοι προσπάθησαν να επιβάλλουν την παραπλανητική ονομασία της “πλασματοκυτταρικής μαστίτιδας”. Άλλα χαρακτηριστικά της πορεκτασίας είναι τα ακόλουθα:

Ορώδες ή αιματηρό έκκριμα από τη θηλή σε περίπου 20% των περιπτώσεων.

Η εισολκή της θηλής που οδηγεί σε περιπορώδη ίνωση και ανάπτυξη δακτυλιοειδών ή σωληνωδών ασβεστώσεων που δίνουν την χαρακτηριστική εικόνα στη μαστογραφία στα πιο προχωρημένα στάδια της νόσου. Αποκρινική μετάπλαση με ή χωρίς επιθηλιακή υπερπλασία. Η επιθηλιακή στοιβάδα αποτελείται από αποπλατυσμένα ατροφικά κύτταρα. Τελικά, εάν η πορεκτασία εμφανίζεται συχνά και η φλεγμονή δεν υποστρέφει με τα αντιβιοτικά, η θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική αφαίρεση των υποθηλαίων πόρων.

### **Υποθηλαίο απόστημα**

Αυτή η αλλοίωση εμφανίζεται σε νεαρές γυναίκες και δίδει χαμηλού βαθμού υποτροπιάζουσα φλεγμονή. Εντοπίζεται στους υποθηλαίους γαλακτοφόρους κόλπους και δεν συνδέεται με διαταραχές της γαλουχίας. Ιστολογικώς, η αλλοίωση χαρακτηρίζεται από πλακώδη μετάπλαση της επιθηλιακής στοιβάδας των κόλπων οι οποίοι διατείνονται και γεμίζουν με αποτρίμματα κερατίνης. Στη συνέχεια η φλεγμονή επεκτείνεται διαμέσου της θηλής ή διαμέσου της κυκλοφορίας του αίματος οπότε εμφανίζονται τα κλινικά συμπτώματα της αλλοίωσης, τα οποία θεραπεύονται με αντιβιοτικά ευρέως φάσματος.



### Συρρίγγιο

Αυτή η κατάσταση αναπτύσσεται από τη ρήξη υποθηλαίου αποστήματος μέσα στη θηλή ή σε γειτονική δερματική περιοχή. Αυτή είναι μία χρόνια μη επουλούμενη αλλοίωση με περιοδική ρήση της θηλής, η οποία καταλήγει σε χειρουργική επέμβαση. Το υλικό της βιοψίας πρέπει να είναι ολόκληρο και όχι κατακερματισμένο, να περιλαμβάνει τον πόρο που πάσχει από την επιφάνεια του δέρματος έως και τα βαθύτερα τμήματα του μαζικού παρεγχύματος.

Με αυτόν τον τρόπο ο κοκκιώδης ιστός, ο οποίος περιβάλλει την εσωτερική επιφάνεια του συρριγγίου θα εξαιρεθεί ολόκληρος με υγιές επιθήλιο του πόρου και έτσι αποφεύγονται οι υποτροπές.

### Έκζεμα θηλής

Είναι μια ασυνήθιστη αλλοίωση κυρίως αμφοτερόπλευρη και συνδυασμένη με έκτοπο έκζεμα σε άλλες περιοχές του δέρματος. Η διαφορική διάγνωση από τη νόσο του Paget είναι κλινικά δύσκολη, αν και το έκζεμα εμφανίζεται σε νεαρές γυναίκες και έχει μεγαλύτερη διάρκεια. Ιστολογικώς, δίνει την εικόνα μιάς μη ειδικής χρόνιας δερματίτιδας. Στην επιδερμίδα παρατηρείται υπερκεράτωση και υπερπλασία ( ακάνθωση) με ενδοκυττάριο οίδημα.

Υπάρχει επίσης λεμφοκυτταρική διήθηση της επιδερμίδας. Η όλη αλλοίωση δεν έχει ατυπία. Γι' αυτό η διαφορική διάγνωση με την νόσο του Paget είναι εύκολη ιστολογικά.

Στο σημείο αυτό είναι αναγκαίο να ειπωθεί ότι ο Παθολογοανατόμος θα πρέπει να παραλάβει μία βιοψία δέρματος πλήρους πάχους για να είναι σε θέση να ταυτοποιήσει την αλλοίωση.

### Λιπονέκρωση

Συνήθως παρουσιάζεται σε παχύσαρκες γυναίκες με μεγάλους μαστούς. Δεν είναι μικροβιακής αιτιολογίας. Προκαλείται από την άσηπτη σαπυνοποίηση λίπους από την λιπάση των ιστών ή του αίματος. Σε πολλές περιπτώσεις, αιτιολογικός παράγοντας είναι ένα σοβαρό τραύμα, σπανίως δε μία προηγούμενη βιοψία μαστού. Ιστολογικώς, παρατηρούμε ένα τυπικό φλεγμονώδες κοκκίωμα του λιπώδους ιστού με περιοχές ίνωσης και νέκρωσης. Τα λιποκύτταρα



περιβάλλονται από ιστιοκύτταρα, πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα, κοκκία αιμοσιδηρίνης και κρυστάλλους λιπιδίων.

### **Κοκκίωμα από ξένο σώμα**

Αποτελεί μία φλεγμονώδη κοκκιωματώδη αντίδραση σε ουσίες όπως είναι το πλαστικό πολυβινίλιο και η υγρή συλικόνη που χρησιμοποιείται από τις πλαστικές επεμβάσεις του μαστού. Τα κύρια ιστολογικά χαρακτηριστικά της αλλοίωσης είναι η παρουσία κενοτοπιωδών ιστιοκυττάρων και γιγαντοκυττάρων γύρω από σταγόνες λίπους.

### **Θρομβοφλεβίτιδα των επιφανειακών φλεβών (Mondor's Disease)**

Αυτός ο επώνυμος όρος δόθηκε σε μία ιδιαίτερη θρομβοφλεβίτιδα που συνδυάζει την θωρακοεπιγαστρική φλέβα του μαστού με το συνεχόμενο θωρακο-κοιλιακό τοίχωμα. Μιμείται το καρκίνωμα και εμφανίζεται ξαφνικά σαν ένα σταθερό υποδόριο, ελαφρώς οζώδες κορδόνι με ή χωρίς εκχύμωση του δέρματος.

Μικροσκοπικά παρατηρείται τυπική φλεβίτιδα και θρόμβωση.

### **Έμφρακτο**

Οι μικροσκοπικές αλλαγές, οι οποίες προκαλούν τις μεγαλύτερες διαγνωστικές δυσκολίες σ' αυτή την αλλοίωση, παρουσιάζονται στα εγχειρητικά όρια. Οι συμπιεσμένοι πόροι συνδυάζονται με φλεγμονή και οργάνωση του εμφράκτου, προκαλούν δε διαγνωστικές δυσκολίες κατά την ταχεία βιοψία. Η αναγνώριση δύο πληθυσμών κυττάρων βοηθά στη σωστή διάγνωση.

### **Καθολική νέκρωση**

Συμβαίνει σπάνια και προσβάλλει την μεγαλύτερη έκταση του μαστού ή συνήθως και τους δύο μαστούς. Αυτή η οντότητα παρατηρείται σε ασθενείς που κάνουν αντιπηκτική θεραπεία.

Συμπερασματικά θα ήθελα να δώσω το μήνυμα ότι τόσο οι Κλινικοί όσο και οι Παθολογοανατόμοι πρέπει να έχουν βαθειά γνώση όλων αυτών των φλεγμονωδών παθήσεων ούτως ώστε να αποφεύγονται οι υπερδιαγνώσεις του καρκίνου του μαστού.



### 3. Καλοήθη Νεοπλάσματα

Το **ινοαδένωμα** είναι ο πιο συχνός καλοήθης ινοεπιθηλιακός όγκος του μαστού και συγχρόνως ή τρίτη κατά σειρά πάθηση μετά την κυστική νόσο (ΚΝ) και τον καρκίνο. Απαντάται κυρίως σε γυναίκες ηλικίας από 15-35 ετών. Αναπτύσσεται αργά και εξαρτάται από την έκκριση των οιστρογόνων. Κατά την κύηση, ιδιαίτερα στο πρώτο ήμισυ, καθώς και στη γαλουχία, λόγω της παραγωγής άλφα-λακταλβουμίνης, το επιθηλιακό στοιχείο του ινοαδενώματος αποκτά εκκριτικές ιδιότητες, αυξάνει απότομα το μέγεθός του και μπορεί κλινικά να εκληφθεί για καρκίνος. Οι άρρωστες αναφέρουν συχνά στο ιστορικό τους κάποιο είδος ορμονικής ανωμαλίας, ακόμη και τη λήψη αντισυλληπτικών δισκίων. Είναι συνήθως μονήρης, κινητός, περιγράπτος, λευκωπός όγκος περιβαλλόμενος από κάψα και δεν υπερβαίνει τα 3 εκ. (**Εικόνα 6**). Σπάνια παρουσιάζει πολυεστιακή ή αμφοτερόπλευρη ανάπτυξη. Η σύσταση του τόσο κατά την κλινική ψηλάφηση όσο και κατά τη μακροσκοπική εξέταση του εγχειρητικού παρασκευάσματος ποικίλλει ανάλογα με τις εκφυλιστικές αλλοιώσεις του υποστρώματος κυρίως. Τούτο είναι συνήθως ινοβλαστικό και παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις στην κυταροβρίθειά του, υφίσταται δε μυξοειδή ή υαλοειδή ή και οστικήμετάπλαση. Επίσης παρατηρούμε συχνά στη μαστογραφία τις χαρακτηριστικές αποτιτανώσεις που πληρούν τους αυλούς επιθηλιακών δομών και δεν θεωρούνται διόλου ύποπτες.

Στις μικρότερες ηλικίες έχουν παρατηρηθεί και γιγάντιες μορφές ινοαδενωμάτων που μπορεί να φθάσουν το βάρος του 1 κιλού. Αυτά ονομάζονται **εμβρυικά ή νεανικού τύπου** ινοαδενώματα και δεν πρέπει να συγχέονται με τα φυλλοειδή κυστοσαρκώματα. Ιστογενετικώς το επιθηλιακό στοιχείο του ινοαδενώματος προέρχεται όπως και η ΚΝ από τις σωληναριακές δομές των λοβίων, τη λεγόμενη διεθνώς τελική πορολοβιακή μονάδα (Terminal- Ductal-Lobular Unit- T.D.L.U) γι' αυτό όχι μόνο συνυπάρχει συχνά με την ΚΝ αλλά μπορούμε να παρατηρήσουμε τις διάφορες αλλοιώσεις της ΚΝ μέσα σ' αυτό. Ανάλογα με τη μορφολογική ανάπτυξη του επιθηλιακού στοιχείου και του περιβάλλοντος αυτό υποστρώματος, (**Εικόνα 7**) τα ινοαδενώματα είχαν αρχικώς καταταγεί σε δύο τύπους, τον περι-





σωληνώδη και τον ενδοσωληνώδη. Σήμερα όμως πιστεύεται ότι η κατάταξη αυτή δεν εξυπηρετεί κανένα σκοπό, τη στιγμή που δεν υπάρχει διαφορετική βιολογική συμπεριφορά, βρέθηκε δε ακόμη και συνύπαρξη των δύο τύπων στον ίδιο όγκο.

Σε νέα άτομα και ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της κηύσεως βλέπουμε συχνά έντονη υπερπλασία του επιθηλιακού στοιχείου και μιτωτική δραστηριότητα, η οποία όμως δικαιολογείται από τα προαναφερθέντα και δεν πρέπει να μας ανησυχεί για ενδεχόμενη κακοήθη εξαλλαγή. Ενώ οι ίδιες αλλοιώσεις σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, ιδιαίτερα όταν αυτές συνδυάζονται με κυτταρολογικούς χαρακτηρισ ατυπίας πρέπει να μας βάζουν σε υποψία για την πιθανή συνύπαρξη ενός καρκίνου. Η ανάπτυξη καρκίνου μέσα σε ένα ινοαδένωμα είναι πολύ σπάνια και δεν υποδηλώνει κάποια νεοπλασματική προδιάθεση. Ο Sloane (1985) αναφέρει βιβλιογραφικά ότι σε μια μελέτη που έγινε το 1975 βρέθηκαν μόνο 5 περιπτώσεις με συνύπαρξη καρκίνου σε υλικό 4000 ινοαδενωμάτων. Οι καρκίνοι αυτοί είναι συνήθως στο προδιηθητικό (in situ) στάδιο και παρουσιάζουν μία υπεροχή του λοβιακού τύπου. Μία άλλη όχι συχνή επιπλοκή του ινοαδενώματος είναι το έμφρακτο το οποίο προκαλεί κεντρική νέκρωση του όγκου και μπορεί να δημιουργήσει διαγνωστικό πρόβλημα σε μία ταχεία βιοψία. Η αιτιολογία του εμφράκτου δεν είναι συνήθως εμφανής, επειδή όμως οι περισσότερες περιπτώσεις παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εικάζεται ότι ο αυξημένος μεταβολισμός δημιουργεί την αγγειακή ανεπάρκεια η οποία έχει σαν επακόλουθο το έμφρακτο (Haagensen 1971, Azzopardi 1979, Rosai 1981, Silverberg 1983, McDivitt και συν.1984).

**Αδενώματα.** Ο Sloane στο βιβλίο του (1985) δίνει μία ξεκάθαρη περιγραφή των διαφόρων τύπων αδενωμάτων του μαστού μετά τη σύγχυση που επικρατούσε βιβλιογραφικώς γι' αυτούς τους σπάνιους καλοήθεις επιθηλιακούς όγκους. Τα σωληνώδη αδενώματα είναι σχετικά περίγραπτα χωρίς όμως κάρφα και αποτελούνται από πολυάριθμους σωληνώδεις κυψελιδικούς σχηματισμούς με πυκνή διάταξη που δεν διαφέρουν απ' αυτούς των φυσιολογικών λοβίων. Καμιά φορά παρατηρούνται μεγαλύτεροι πόροι ή αποκρινικού τύπου κύτταρα ενώ στον περιβάλλοντα τον όγκο μαστικό ιστό υπάρχει συ-



χνά λοβιακή υπερπλασία. Τα αδενώματα αυτά συμβαίνουν τόσο στην παιδική ηλικία όσο και σε μεγάλα άτομα και έχουν μέσο όρο τα 20 χρόνια. Το μέγεθός τους κυμαίνεται από 1 μέχρι 4 εκ.

Το αδένωμα της θηλής μακροσκοπικά εμφανίζεται σαν ένα οζίδιο μεγίστης διαμέτρου μικρότερης του 1,5 εκ. με ακαθόριστα όρια. Συχνά προκαλεί εξέλκωση του δέρματος της θηλής και έκκριση αιματηρού υγρού, γι αυτό μπορεί κλινικά να διαγνωσθεί σαν νόσος του Ραβει. Ιστολογικώς το οζίδιο αυτό είναι περιγράπτο, χωρίς κάψα και καταλαμβάνει το επιφανειακό υπόστρωμα της θηλής. Βασικά παρατηρούμε μία εκτεταμένη ανάπτυξη σωληνωδών σχηματισμών αποτελούμενων από δύο είδη κυττάρων (επιθηλιακών και μυοεπιθηλιακών), οι οποίοι στερούνται χαρακτηριστικών ατυπίας και διακλαδίζονται άτακτα μέσα σ' ένα υαλοειδοποιημένο υπόστρωμα. Έτσι δημιουργείται μία εικόνα ψευδοδιηθήσεως και η υπόνοια καρκινοματώδους εξάλλαξης. Συχνά υπάρχει εκτεταμένη επιθηλίωση των υποθηλαίων πόρων η οποία φθάνει σε σχεδόν πλήρη εξαφάνιση του αυλού. Γι' αυτό πιστεύουμε ότι ο όρος υποθηλαία θηλωμάτωση, που αναφέρεται διεθνώς ως συνώνυμο του αδενώματος της θηλής, είναι αδόκιμος τη στιγμή που ο όγκος δεν έχει πραγματική θηλωμάτωση. Επίσης, θα θέλαμε να τονίσουμε ότι η οντότητα αυτή αποτελεί διαγνωστική παγίδα στο χρόνο της ταχείας βιοψίας και πρέπει το τελικό πόρισμα να βγαίνει πάντοτε από τα μόνιμα ιστολογικά παρασκευάσματα.

Το πορογενές αδένωμα. Ο Sloane (1985) αναφέρεται στην εργασία των Azzopardi και Salm οι οποίοι περιέγραψαν αυτή την ποικιλία, αφού βασίστηκαν στη μελέτη 24 περιπτώσεων. Όλες ήταν γυναίκες ηλικίας 26-37 ετών και μέσο όρο τα 51 χρόνια. Κλινικώς παρατηρήθηκε μία μονήρης, ψηλαφητή μάζα στον ένα μαστό χωρίς έκκριση της θηλής. Κατά τις διατομές όμως της μάζας αυτής υπήρχαν στις μισές περιπτώσεις πολυάριθμα οζίδια και στις άλλες μισές η βλάβη ήταν μονήρης. Ιστολογικώς οι όγκοι προέρχονται από πόρους μέσου μεγέθους οι οποίοι υφίστανται έντονη διάταση, αποτελούνται πάλι από τα γνωστά δύο είδη επιθηλιακών κυττάρων και στερούνται χαρακτηριστικών ατυπίας. Ο μονήρης τύπος διαφέρει από τον πολλαπλό γι' αυτό οι συγγραφείς πιστεύουν ότι πρέπει να διατηρη-



σουμε αυτό το διαχωρισμό με την προοπτική να υπάρξει μελλοντικά διαφορετική βιολογική συμπεριφορά. Ο μονήρης τύπος αναπτύσσεται μέσα σε διατεταμένο πόρο του οποίου το τοίχωμα παρουσιάζει έντονη ίνωση και καμιά φορά ασβεστοποίηση. Μέσα σ' αυτή την περιφερική ίνωση παγιδεύονται συχνά επιθηλιακά στοιχεία και δημιουργείται η εικόνα ψευδοδιηθήσεως. Στον πολλαπλό τύπο αναπτύσσονται αθροίσεις σωληνωδών σχηματισμών συχνά με χαρακτηριστές αποκρινικής μεταπλάσεως, μερικοί των οποίων απεικονίζονται καλά και καμιά φορά υπάρχει κεντρική ακτινωτή ουλή. Από τις 24 περιπτώσεις μόνο σε δύο παρατηρήθηκε συνύπαρξη *in situ* καρκίνου αλλά δεν υπήρχε σχέση ανάμεσα στις δύο βλάβες. Τέλος και σ' αυτό το αδένωμα δεν συνιστάται η ταχεία ιστολογική διάγνωση.

**Αδένωμα τύπου μικτού όγκου σιελογόνων αδένων.** Είναι πολύ σπάνιοι όγκοι, δεν διαφέρουν τόσο στα μακροσκοπικά όσο και στα μικροσκοπικά χαρακτηριστικά από τους αντίστοιχους των σιελογόνων αδένων. Ο βασικός όμως λόγος που κάθε Παθολογοανατόμος πρέπει να γνωρίζει αυτή την οντότητα είναι επειδή τόσο κλινικώς όσο μαστογραφικώς, ακόμη δε και κατά τη μακροσκοπική εξέταση του παρασκευάσματος, παρέχεται η εντύπωση καρκίνου του μαστού. Ο Sloane (1985) αναφέρει ότι έχουν γίνει μαστεκτομές από λάθος διάγνωση. Οι όγκοι είναι περιγράπτοι με διάμετρο από 1 μέχρι 4 εκ., μπορούν όμως να πάρουν μεγάλες διαστάσεις εάν αφηθούν χωρίς επέμβαση. Συμβαίνουν σε γυναίκες ή άνδρες μέσης ηλικίας.

**Αδένωμα της γαλουχίας.** Εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της κηρύσεως ή του θηλασμού σαν μονήρες, κινητό, περιγράπτο οζίδιο ή και πολλαπλά με σύσταση μαλθακή και χροιά γκριζα ή φαιή. Ιστολογικώς οι σωληνώδεις σχηματισμοί είναι διατεταμένοι και επαλείφονται από κενотоπιώδη κύτταρα με έντονη εκκριτική δραστηριότητα. Οι μιτώσεις είναι συχνές καθώς και οι εστίες νεκρώσεως. Ο Sloane (1985) αναφέρει το ενδεχόμενο ότι τα περισσότερα αδενώματα αυτού του τύπου προέρχονται από προϋάρχοντα ινοαδενώματα στα οποία το υπερπλασμένο επιθηλιακό στοιχείο εξαφάνισε σχεδόν το υπόστρωμα λόγω της μεγάλης εκκριτικής δραστηριότητας.

Πριν τελειώσω το κεφάλαιο των ινοαδενωμάτων θα ήθελα να



αναφέρω ότι έχουν παρατηρηθεί σπανίως και αδενώματα με χαρακτηριστικές παρεμφερείς των αντιστοιχών όγκων στους ιδρωτοποιούς αδένες.

### Θηλώματα

Το **μονήρες θήλωμα** μπορεί να παρατηρηθεί σε μείζονα εκφορητικό πόρο μέσα στην ίδια τη θηλή σε ποσοστό 95% κατά τον Azzopardi (1979) και σπάνια αυτή η αλλοίωση εκβάλλει από το στόμιο του πόρου. Το μονήρες θήλωμα είναι συνήθως μικρός όγκος και σπάνια ξεπερνά τα 3 εκ. Χαρακτηρίζεται από θηλώδεις προσεκβολές υπερπλαστικών επιθηλίων που επικαλύπτουν λεπτούς αγγειοσυνδετικούς άξονες μέσα στον αυλό του πόρου. Κυτταρική ατυπία δεν υπάρχει και αναγνωρίζονται σαφώς τα γνωστά δύο είδη κυττάρων ( επιθηλιακών και μυοεπιθηλιακών). Ο Sloane (1985) αναφέρει από βιβλιογραφικά στοιχεία ότι η συχνότητα των μονήρων θηλωμάτων παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία (1,6% με 21%) και αυτό εξαρτάται από τη λεπτομέρεια της τεχνικής παρασκευής του υλικού. Ο όγκος αυτός συμβαίνει σε γυναίκες σχετικά μεγάλης ηλικίας και κατά τον Haagensen (1971) δεν θεωρείται προκαρκινωματώδης εκτός σπανίων εξαιρέσεων. Η διαφορική διάγνωση πρέπει πρώτα να γίνεται από το θηλώδες καρκίνωμα *in situ* αλλά να έχουμε πάντα στο μυαλό μας ότι ορισμένες καλοήθειες σχετικά συχνές καταστάσεις μπορεί να μας δημιουργήσουν διαγνωστικά προβλήματα. Αυτές είναι οι εξής: ίνωση στη βάση εξορμήσεως του θηλώματος από το τοίχωμα του πόρου και έμφρακτο συνδυασμένο με πλακώδη μετάπλαση στην ίδια περιοχή ( McDivitt και συν. 1984).

Τα **πολλαπλά θηλώματα** είναι δέκα φορές πιο σπάνια από το μονήρες ενδοπορικό θήλωμα, δεν αναπτύσσονται συχνά στην υποθηλία περιοχή και παρατηρούνται σε γυναίκες νεότερης ηλικίας. Κλινικώς οι άρρωστες εμφανίζουν ψηλαφητή μάζα η οποία μπορεί να καταλάβει ένα ολόκληρο τεταρτημόριο του μαστού. Αμφοτερόπλευρότητα παρουσιάζει ένα 25% των περιπτώσεων. Ιστολογικώς δεν υπάρχει διαφορά από τις αλλοιώσεις πολλαπλής θηλωματώσεως, μόνο που αυτές ανακαλύπτονται σε μικροσκοπικό επίπεδο (**Εικόνα 8**). Ο Sloane (1985) αναφέρει ότι μέχρι και 1/4 των ασθενών έχουν συγχρόνως καρκίνο ο οποίος περιορίζεται συνήθως στο προ-



διηθητικό (in situ) στάδιο. Το γεγονός αυτό μας δείχνει πόσο επιβλημένος είναι ο λεπτομερής ιστολογικός έλεγχος του εγχειρητικού υλικού. Ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος είναι ο πορογενής μεθλωδή ή ηθμοειδή ανάπτυξη. Επίσης μπορεί να ανακαλυφθούν οριακές βλάβες μεταξύ των θηλωμάτων και του καρκίνου. Υπάρχει κίνδυνος υποτροπής μετά από τοπική εξαίρεση, ακόμη και όταν η βλάβη είναι καλοήθης. Τέλος, έχει υπολογισθεί ότι ο χρόνος μεταξύ της εμφάνισης των θηλωμάτων και της αναπτύξεως του καρκίνου κυμαίνεται από 4 έως 9,5 χρόνια (Azzopardi 1979, Haagensen 1971, Sloane 1985).



## ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

### Επιδημιολογία

Είναι ο τρίτος σε συχνότητα καρκίνος και σε παγκόσμια κλίμακα το ποσοστό θανάτων από καρκίνο του μαστού είναι περίπου 60%.

Το καρκίνωμα μαστού είναι η συχνότερη μορφή καρκίνου και αιτία θανάτου στις γυναίκες. Στις Η.Π.Α, κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται 100.000 περίπου νέες περιπτώσεις, ενώ 30.000 περίπου ασθενείς πεθαίνουν από τη συγκεκριμένη νόσο.

Επίσης αποτελεί πραγματική μάστιγα και για τις προηγμένες χώρες της Δύσης. Κάθε χρόνο περίπου 500.000 Ευρωπαϊκές γυναίκες προσβάλλονται από τον καρκίνο του μαστού. Δηλαδή, υπολογίζεται ότι 1 στις 11 Ευρωπαϊκές θα αναπτύξουν καρκίνο μαστού κατά τη διάρκεια της ζωής τους.

Αυτή η μορφή του καρκίνου είναι σπάνια στους άνδρες. Στις Η.Π.Α. μόνο 1% των καρκινωμάτων μαστού εμφανίζεται στους άνδρες, ενώ σε άλλες χώρες φθάνει μέχρι και 10%. Μια αυξημένη επίπτωση του καρκινώματος αυτού έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με σύνδρομο Klinefelter.

Κάθε χρόνο πάνω από 3.500 Ελληνίδες παρουσιάζουν καρκίνο του μαστού.

### Α) Γεωγραφικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες

Φαίνεται να υπάρχει μια διαφορά στη συχνότητα του καρκίνου του μαστού στις διάφορες χώρες. Η συχνότητα αυτή είναι υψηλή στη Βόρεια Αμερική και Βόρεια Ευρώπη, μέτρια στη Νότια Ευρώπη και Λατινική Αμερική και χαμηλή στην Ιαπωνία και Αφρική.

Αλλαγές που έχουν παρατηρηθεί στη συχνότητα του καρκίνου ανάμεσα σε λαούς που μεταναστεύουν δείχνουν ότι το περιβάλλον παίζει ενδεχομένως ένα μεγάλο ρόλο στην ανάπτυξη του. Για παράδειγμα, Γιαπωνέζες πρώτης, δεύτερης και τρίτης γενιάς που ζουν στις Η.Π.Α. εμφανίζουν ένα συνεχώς αυξανόμενο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, που πλησιάζει αυτόν των Αμερικανίδων.



## **B) Αιτιολογικοί παράγοντες**

### **1. Κύηση και θηλασμός**

Η κύηση από παλιά θεωρείται ότι παίζει προστατευτικό ρόλο στην εμφάνιση του καρκίνου. Σήμερα όμως έχει αποδειχθεί ότι αυτός ο ρόλος εξαρτάται από την ηλικία της γυναίκας κατά την πρώτη κύηση. Σε γυναίκες με πρώτο τοκετό πριν από τα 20 τους χρόνια οι πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού είναι λιγότερες από το 1/3 από εκείνες που έχουν τον πρώτο τοκετό μετά τα 35 τους χρόνια.

Επίσης, ο μεγάλος αριθμός των τοκετών φαίνεται να δρα προστατευτικά σε σχέση με την εμφάνιση του καρκίνου του μαστού.

Αντίθετα, άτοκες γυναίκες εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο.

### **2. Έμμηνος ρύση**

Έχει παρατηρηθεί ότι όσο πιο νωρίς εμφανίζεται η έμμηνος ρύση σε μια γυναίκα τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος να αναπτύξει καρκίνο του μαστού. Έτσι, γυναίκες που η έναρξη της εμμήνου ρύσεως ήταν πριν την ηλικία των 12 χρόνων έχουν διπλάσιο κίνδυνο συγκριτικά με τις γυναίκες που η έμμηνος ρύση τους ήταν σε μεγαλύτερη ηλικία.

Στις γυναίκες με παράταση της διάρκειας του κύκλου, δηλαδή μέχρι τα 55 τους χρόνια και μετά, ο κίνδυνος αυξάνεται από 2-5 φορές σε σχέση με τις γυναίκες που έχουν πρόωμη εμμηνόπαυση (πριν τα 50 τους χρόνια).

### **3. Εξωγενής λήψη ορμονών**

Γυναίκες σε μακροχρόνια θεραπεία με οιστρογόνα για την αντιμετώπιση προβλημάτων που εμφανίζονται μετά την εμμηνόπαυση, όπως είναι η οστεοπόρωση και οι καρδιαγγειακές διαταραχές, παρουσιάζουν ένα σχετικά μικρό κίνδυνο σε ποσοστό 1,5-1,8% να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού. Γι' αυτό το λόγο, θα πρέπει να παίρνουν μικτά σκευάσματα, με χαμηλές δόσεις οιστρογόνων που περιέχουν και προγεστερόνη, η οποία δρα προστατευτικά όχι μόνο για μαστό αλλά και για την μήτρα.

Σε μεγάλες μελέτες που έχουν γίνει διεθνώς (πάνω από 100.000 γυναίκες), φαίνεται ότι τα πλεονεκτήματα των σκευασμάτων αυτών



υπερτερούν σε σχέση με τα μειονεκτήματά τους, δηλαδή την μικρή πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου. Διότι στις γυναίκες αυτές αν τελικά αναπτυχθεί καρκίνος του μαστού διαγιγνώσκεται σε πολύ αρχικά στάδια, επειδή είναι υποχρεωμένες να παρακολουθούνται ετησίως με μαστογραφία ή/και υπερήχους. Από την άλλη πλευρά προφυλάσσονται ουσιαστικά από την οστεοπόρωση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

Συμπερασματικά, συμβουλεύουμε τη σύγχρονη Ελληνίδα να μην υποφέρει κατά την κλημακτήριο και να απευθύνεται στο Γυναικολόγο της για να τη βοηθήσει με ορμονικά υποκατάστατα.

#### **4. Αντισυλληπτικά χάπια**

Μακροχρόνιες μελέτες έδειξαν ότι η χρήση συνδυασμού οιστρογόνων και προγεστερόνης σε μικρές δόσεις όπως γίνεται με τα αντισυλληπτικά δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού.

#### **5. Ακτινοβολία**

Έχει παρατηρηθεί μια αύξηση της συχνότητας του καρκίνου του μαστού μετά από έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία. Η μεγαλύτερη ευαισθησία εμφανίζεται στην ηλικία των 10-19 ετών. Η μαστογραφία δεν ενέχει τέτοιο κίνδυνο και αυτό γιατί η δόση της ακτινοβολίας που παίρνει η γυναίκα είναι αρκετά χαμηλή.

#### **6. Τρόπος ζωής**

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η παχυσαρκία, το κάπνισμα, το αλκοόλ και διατροφή πλούσια σε λιπαρά πιθανά να παίζουν κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, χωρίς όμως αυτό να έχει αποδειχθεί. Στα παχύσαρκα άτομα παράγονται από τον λιπώδη ιστό ένζυμα που ονομάζονται «αρωματάσες» οι οποίες έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν την παραγωγή οιστρογόνων. Οπότε, τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων συμβάλλουν στην καρκινογένεση.

#### **7. Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες**

Η έντονη και παρατεταμένη ψυχολογική πίεση. Συχνότερα προσβάλλονται άτομα υψηλής κοινωνικο-οικονομικής τάξης και αστικών περιοχών.





### Γ) Ηλικία

Η συχνότητα του καρκίνου του μαστού φαίνεται να αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας. Έτσι, σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 40 ετών ένα ποσοστό λιγότερο από 7% θα αναπτύξει καρκίνο του μαστού, μεταξύ 40-50 ετών ένα 18%, μεταξύ 50-65 ετών ένα 32% και σε ηλικία άνω των 65 ετών ένα 43%. Σε γυναίκες άνω των 80 ετών το ποσοστό ελαχιστοποιείται.

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου σε γυναίκες ηλικίας 35-54 ετών.

### Δ) Κληρονομικότητα

Μια τελευταία επανάσταση στη Μοριακή Βιολογία και στην κατανόηση της γενετικής του καρκίνου, αποτελεί η ανακάλυψη μιας σειράς υποσχόμενων δοκιμασιών (tests) με τις οποίες αφ' ενός μπορεί να προσδιορισθεί ο κίνδυνος του να αναπτύξει κάποιος καρκίνο, αφ' ετέρου να ανακαλυφθούν όγκοι στα πολύ αρχικά τους στάδια (δηλαδή σε πολύ μικρό μέγεθος).

Φαίνεται ότι ο οικογενειακός παράγοντας παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του καρκίνου. Δηλαδή στις γυναίκες που υπάρχει ένα ιστορικό καρκίνου, είτε στη μητέρα του, είτε στην αδελφή της μητέρας τους, το ποσοστό να αναπτύξουν και οι ίδιες καρκίνο του μαστού είναι 8-10 φορές μεγαλύτερο από τον υπόλοιπο πληθυσμό. Επίσης εάν η μητέρα είχε εμφανίσει καρκίνο του μαστού προεμμηνοπαυσιακά, η κόρη κινδυνεύει να προσβληθεί 10 χρόνια νωρίτερα από τότε που προσβλήθηκε η μητέρα της.

Στα μέσα της δεκαετίας του 1990 ανακαλύφθηκαν τα γονίδια του καρκίνου του μαστού (BRCA I και BRCA II), η μετάλλαξη των οποίων εμπλέκεται στην ανάπτυξη αυτού του καρκίνου. Στη συνέχεια αναπτύχθηκαν ειδικές δοκιμασίες (tests) όπου με τη λήψη αίματος ανιχνεύονται αυτά τα γονίδια.

### Ε) Σχέση κυστικής νόσου (ΚΝ) και καρκίνου του μαστού

Η πιο συχνή καλοήθης πάθηση του μαστού αφορά την ινοκυστική μαστοπάθεια, η οποία αποτελεί υποδιαίρεση της ΚΝ και χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό κύστεων, ενώ συχνά συνοδεύεται από υπερπλασία του επιθηλίου των πόρων και των λοβίων του μαστού. Αυτή η επιθηλιακή υπερπλασία μπορεί να είναι ελαφρού, μέτριου ή σοβαρού



βαθμού ή ακόμα και άτυπη. Μέχρι σήμερα πάρα πολλά έχουν γραφτεί και συζητηθεί διεθνώς για την πιθανή σχέση της κυστικής νόσου με τον καρκίνο του μαστού, παρόλα αυτά όμως η σχέση αυτή παραμένει ακόμη αινιγματική. Από διάφορες μελέτες που έγιναν φαίνεται ότι γυναίκες με καρκίνο του μαστού και συνυπάρχουσα ινοκυστική μαστοπάθεια παρουσιάζουν μια τάση μεγαλύτερης επιθηλιακής υπερπλασίας των πόρων συνδυασμένης με χαρακτηρες ατυπίας, πράγμα που δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα των γυναικών που είχαν μόνο ινοκυστική μαστοπάθεια. Θεωρητικά έχει λεχθεί ότι η επιθηλιακή υπερπλασία των πόρων αποτελεί ένα στάδιο από το οποίο αναγκαστικά περνά το επιθήλιο του μαστού κατά τη διαδρομή του προς την κακοήθη εξαλλαγή. Το στάδιο όμως αυτό είναι αναστρέψιμο και δεν είναι αναγκαστικά προκαρκινωματώδες.

Έχει εκτιμηθεί από διάφορους συγγραφείς ότι ο κίνδυνος αναπτύξεως καρκίνου σε χειρουργημένες γυναίκες με ινοκυστική μαστοπάθεια είναι 2-5 φορές μεγαλύτερος, συγκρινόμενος πάντα με τον κίνδυνο που παρουσιάζει ο γενικός πληθυσμός.

### Ιστοπαθολογία - Ιστολογικοί τύποι

#### Εισαγωγή

Στο διάστημα των 25 ετών και ιδιαίτερα των 15 τελευταίων, υπήρξαν γεγονότα που έδρασαν καταλυτικά σ' όλα τα επίπεδα (διαγνωστικό, προγνωστικό, θεραπευτικό) του χειρισμού του καρκίνου γενικά αλλά και του μαστού ιδιαίτερα. Αυτά τα γεγονότα σταθμοί επικεντρώνονται κυρίως στα εξής:

1. Στην ανακάλυψη των μονοκλωνικών αντισωμάτων και στην εφαρμογή τους σε ιστολογικό διαγνωστικό επίπεδο ( ανοσοϊστοχημεία).

2. Στην ανακάλυψη των ογκογονιδίων (βραβείο Nobel) και στην ανίχνευση των πρωτεϊνικών προϊόντων τους μέσα στους ιστούς.

3. Στη δυνατότητα ελέγχου των ορμονικών υποδοχέων, οιστρογόνων και προγεστερόνης, σε ιστολογικές τομές, επιχρίσματα ή αποτυπώματα καρκίνου.

4. Στη δυνατότητα ανάλυσης του κυτταρικού DNA με τον καθορισμό ανευπλοειδικών ή πολυπλοειδικών πυρήνων καθώς και της φάσεως S του κυτταρικού κύκλου σε ιστολογικές τομές, επιχρίσματα ή αποτυπώματα, με τις μεθόδους της στατικής κυτταρομετρίας με ανάλυση εικόνας ή της κυτταρομετρίας ροής από φρέσκο υλικό ή από μπλοκ παραφίνης.

Το 99% των κακοήθων όγκων του μαστού αφορά τους καρκίνους. Ενώ το 1% αφορά τα σαρκώματα.

Ο όρος μη διηθητικό ή προδιηθητικό -in situ- καρκίνωμα υποδη-

λώνει κακόηθες επιθηλιακό νεόπλασμα του οποίου τα κυτταρικά στοιχεία δεν έχουν διασπάσει τη βασική μεμβράνη και κατ' επέκταση στερούνται διηθητικής αναπτύξεως. Ο όρος αυτός χρησιμοποιείται για ένα φάσμα αλλοιώσεων, οι οποίες διαφέρουν στα εξής: κλινική εικόνα, νεοπλασματική έκταση, αυξητική ανάπτυξη, κυτταρικό τύπο και κυτταροπυρηνική διαφοροποίηση.

Το μη διηθητικό (in situ) αδenoκαρκίνωμα του μαστού αναπτύσσεται στην τελική πορολοβιακή μονάδα, δηλαδή στο σημείο όπου οι μικροί πόροι επικοινωνούν με τις σωληναριακές δομές των λοβίων. Εφόσον τα επιθηλιακά κύτταρα παρουσιάζουν μορφολογία πορογενή, τότε ο ιστολογικός τύπος ονομάζεται ενδοπορικός ενώ όταν τα αντίστοιχα κύτταρα έχουν λοβιακή μορφολογία, ο τύπος ονομάζεται ενδολοβιακός.

Θα θέλαμε να τονίσουμε ότι και οι δύο τύποι των in situ καρκίνων παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά πολυεστιακότητας και αμφοτεροπλευρότητας, με τη διαφορά ότι το ενδοπορικό υπερέχει ως προς την πρώτη ιδιότητα ενώ το λοβιακό ως προς τη δεύτερη.

Κατά το παρελθόν υποδιαιρούσαμε το διηθητικό καρκίνο του μαστού σε τρεις βασικούς τύπους, δηλ. 1) Συμπαγής απλός 2) Σκίρρος και 3) Μυελοειδής. Αυτός ο διαχωρισμός είχε γίνει με βάση τα μορφολογικά κριτήρια και αφορούσε τη σχέση μεταξύ του υποστρώματος και του καρκινικού στοιχείου του νεοπλάσματος. Πιο συγκεκριμένα, στον συμπαγή απλό τύπο οι καρκινωματώδεις βλάστες και το μαστικό υπόστρωμα είχαν ίση περίπου αναλογία, στον σκίρρωδη τύπο το υπόστρωμα σαφώς υπερείχε και τέλος στον μυελοειδή τύπο ο καρκίνος ήταν πάρα πολύ περισσότερος από το υπόστρωμα.

Εδώ και 25 χρόνια όμως έχει αποδειχθεί ότι πολύ συχνά δύο καρκίνοι με το ίδιο μέγεθος, ιστολογικό τύπο και κλινικό στάδιο, να έχουν διαφορετική βιολογική συμπεριφορά και πρόγνωση. Αυτό το γεγονός ώθησε τους ερευνητές να διαλευκάνουν πολλά σκοτεινά σημεία και να καθιερώσουν νέους ιστολογικούς τύπους με βάση κυρίως τα ιστογενετικά κριτήρια, δηλ. την προέλευση του καρκίνου από τα επιθηλιακά κύτταρα των μεγάλων και μικρών εκφορητικών πόρων ή των σωληναριακών δομών των λοβίων ή και από τα δύο.

Το 1979 δημοσιεύσαμε μία κατάταξη του καρκίνου του μαστού με βάση τα διεθνή δεδομένα και την προσωπική μας εμπειρία. Παρακολουθώντας τις εξελίξεις που έγιναν μέχρι σήμερα τροποποιήσαμε την κατάταξη μας όπως φαίνεται στον επισυναπτόμενο πίνακα.



## ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΤΟΥ ΔΙΗΘΗΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

### I. Αδενοκαρκινώματα καθορισμένης ιστογενετικής προέλευσης

#### I.1. Πορογενές μη διηθητικό (in situ)

- α. Θηλώδες
- β. Φαγεσωρικό (Comedo)
- γ. Ηθμοειδές
- δ. Συμπαγές

#### I.2. Πορογενές διηθητικό

- α. Μη ειδικός τύπος με ή χωρίς σκιρρώδη αντίδραση (NST)
- \* β. Θηλώδες
- γ. Μυελοειδές ή περίγραπτο
- \* δ. Βλεννώδες ή κολλοειδές
- \* ε. Σωληνώδες
- \* ζ. Αδενοειδές κυστικό
- \* η. Αποκρινικό
- \* θ. Νεανικό ή Εκκριτικό

#### I.3 Λοβιακό

- α. Μη διηθητικό ( IN SITU)
- β. Διηθητικό

#### I. 4 Νόσος του PAGET

### \*II. Καρκινώματα ακαθόριστης ιστογενετικής προέλευσης

- \*1. Φλεγμονώδες
- \*2. Λιποεκκριτικό
- \*3. Διαυγοκυτταρικό
- \*4. Ιστιοκυτταροειδές
- \*5. Μεταπλαστικό
  - α. Με πλακώδη μετάπλαση
  - β. Με ινώδη μετάπλαση
  - γ. Με χονδρογενή
  - δ. Με οστεογενή μετάπλαση
- \*6. Καρκινοειδές ή ενδοκρινικός
- \*7. Καρκινοσάρκωμα

*Κατά Νίκη Ι. Αγκάντη & Ν. Αποστολίκα*

\* Οι τύποι αυτοί δεν ξεπερνούν το 4% στην αμγή τους μορφή ή σε συνδυασμό με τον NST και τους χαρακτηρίζουμε “σπάνιους”



## I. Αδενοκαρκίνωμα καθορισμένης ιστογενετικής προέλευσης

Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται οι καρκίνοι των οποίων η προέλευση από τους πόρους ή τα λόβια είναι αποδεδειγμένη.

**I. 1. Πορογενές μή διηθητικό (in situ):** Ο καρκίνος αυτός παρουσιάζει ποσοστό τοπικής υποτροπής το οποίο κυμαίνεται από 5-30% σε ασθενείς που έχουν υποστεί συντηρητική εγχείρηση ενώ αντίθετα μετά από μαστεκτομή το θεραπευτικό αποτέλεσμα φθάνει σχεδόν το 100%.

Μέχρι σήμερα έχουν προταθεί διάφορες κατατάξεις, οι οποίες προσπαθούν να δώσουν μια αντιπροσωπευτική εικόνα των διαφόρων υποτύπων. Στις περισσότερες, ο καρκίνος αυτός υποδιαιρείται στους εξής: θηλώδη, φαγεσωρικό (comedo), ηθμοειδή και συμπαγή. Σαν αρχόμενη μορφή του τελευταίου υποτύπου αναφέρεται ο ενδοτοιχωματικός (clinging).

Συμπληρωματικά στοιχεία μας δίνει η πρακτική αυτή κατάταξη η οποία αναφέρεται στα ακόλουθα: Μικροεστιακός, δηλαδή ο καρκίνος που στερείται συμπτωμάτων και αποτελεί τυχαίο μαστογραφικό και στη συνέχεια μικροσκοπικό εύρημα λόγω της παρουσίας μικροαποτιτανώσεων. Ο κλινικά ψηλαφητός, είναι ο καρκίνος εκείνος που έχει αναπτύξει ψηλαφητή μάζα χωρίς όμως να παρουσιάζει σαφή διηθητική ανάπτυξη. Αναφέρεται ότι 3-5% αυτών των καρκίνων είναι ενδοπορικοί που μπορεί να έχουν μεγάλη αυξητικότητα και αμελητέα διηθητική ικανότητα. Κατά κανόνα οι καρκίνοι αυτοί συνοδεύονται με μικροσκοπικές διηθήσεις. Ο επεκτεινόμενος κατά μήκος των διακλαδώσεων του μαστικού αδενικού στοιχείου ενός τεταρτημορίου και τέλος αυτός που καταλαμβάνει πολυάριθμες διακλαδώσεις ή αυτός που αναπτύσσεται συγχρόνως σε πολλές διακλαδώσεις ασχέτως ανατομικής συνέχειας. Ο βασικός λόγος που έχει δοθεί τελευταία, διεθνώς, τόσο μεγάλη προσοχή σε αυτή την ομάδα του ενδοπορικού καρκίνου, είναι ότι παρατηρείται σε μεγάλο ποσοστό σε νέες και προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και γιατί υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να διαφύγει κάποια μικροσκοπική διηθητική ανάπτυξη, εφόσον το εγχειρητικό παρασκεύασμα δεν έχει εξετασθεί λεπτομερώς.



Η σημερινή λοιπόν διεθνής άποψη για τέτοιες περιπτώσεις είναι να αποφεύγεται η ταχεία βιοψία γιατί η βεβαιασμένη διάγνωση μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένη θεραπευτική αντιμετώπιση. Η συντηρητική θεραπεία εξαρτάται πάντοτε από την έκταση της νεοπλασματικής βλάβης και μόνο το 40-50% του συνόλου των ενδοπορικών καρκίνων πρέπει να αντιμετωπίζεται έτσι, αφού βέβαια έχει γίνει η πλήρης και επί υγιών ιστών εξαίρεσή τους.

Ενδιαφέρον είναι ότι έχει παρατηρηθεί μια σημαντική διαφορά μεταξύ του ακτινολογικού μεγέθους (της μαστογραφίας) και του μικροσκοπικού που μετράει ο Παθολογοανατόμος, γιατί το πρώτο δεν μπορεί να συμπεριλάβει τις μικροσκοπικές εστίες που στερούνται ασβεστώσεων. Βασικά μόνο ο φαγεσωρικός τύπος (comedo) παρουσιάζει συμφωνία μεγέθους ενώ αντίθετα στον ηθμοειδή και θηλώδη τύπο οι διαφορές στο μέγεθος ξεπερνούν τα 2 εκ. στο 44% των περιπτώσεων.

Φαίνεται ότι τελευταία συμφωνούν πολλοί Παθολογοανατόμοι στο γεγονός ότι οι ενδοπορικοί καρκίνοι παρουσιάζουν διαφορετική πρόγνωση και βιολογική συμπεριφορά. Πιο συγκεκριμένα, καρκίνοι αποτελούμενοι από κύτταρα μεγάλου μεγέθους συνδυάζονται με χαμηλή διαφοροποίηση, κεντρική νέκρωση του αυλού των πόρων, έντονη διαταραχή της σχέσης πυρήνα-πρωτοπλάσματος, μεγάλο δείκτη μιτωτικής δραστηριότητας καθώς και υψηλό ποσοστό υποτροπής. Αντίθετα ενδοπορικοί καρκίνοι που αποτελούνται από μικρά μονόμορφα επιθηλιακά κύτταρα είναι καλά διαφοροποιημένοι και έχουν χαμηλό μιτωτικό δείκτη.

Ενδιαφέρον είναι ότι η έκφραση των ογκοπρωτεϊνών *neu*, *ras* και *myc* δείχνει τη τάση αυτών των καρκίνων για ταχεία ανάπτυξη και κακή πορεία, εφόσον έχουν αντιμετωπισθεί συντηρητικά. Ιδιαίτερα η ογκοπρωτεΐνη *neu* έχει βρεθεί πολύ αυξημένη σε όλους σχεδόν τους ενδοπορικούς καρκίνους που συνδυάζουν τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: μεγάλο μέγεθος κυττάρων, χαμηλή κυτταρο-πυρηνική διαφοροποίηση και υψηλό μιτωτικό δείκτη. Αντίθετα, δε βρέθηκε καμιά έκφραση της ίδιας ογκοπρωτεΐνης σε ενδοπορικά καρκινώματα που αποτελούνται από μικρά κύτταρα.



**α) Θηλώδες** (ενδοκυστικό ή ενδοπορικό): Είναι καλά περιγεγραμμένο και δίνει μαστογραφικά, την εντύπωση μιας καλοήθους, κυστικής επεξεργασίας. Ιστολογικώς χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη θηλωματώδους ιστού μέσα σε κυστικώς διευρυσμένο ή μη πόρο. Χαρακτηριστικά σημεία θεωρούνται: η ύπαρξη σαφών αγγειοσυνδετικών αξόνων και η απουσία διηθήσεως του τοιχώματος του πόρου και του περιβάλλοντος υποστρώματος (**Εικόνα 9**).

**β) Φαγεσωρικό (Comedo)**: Χαρακτηρίζεται από κεντρική εκφύλιση και νέκρωση των καρκινωματώδων κυττάρων τα οποία πληρούν τους αυλούς διατεταμένων πόρων. Τα κύτταρα αυτά παρουσιάζουν συνήθως αναπλαστικούς χαρακτήρες, πολυμορφία και πυρηνοκινήσιες. Συχνά παρατηρούνται εναποθέσεις ασβεστίου μέσα στο άμορφο νεκρωτικό υλικό.

**γ) Ηθμοειδές**: Διαφέρει από τους άλλους τύπους του ενδοπορικού καρκίνου μόνο στην αρχιτεκτονική διάταξη των καρκινωματώδων κυττάρων. Αυτά παρουσιάζουν ένα είδος αδενικών σχηματισμών αποτελούμενων από κυβοειδή ή κυλινδρικά κύτταρα, τα οποία διατάσσονται ακτινοειδώς γύρω από ομοιόμορφους αυλούς, πληρούμενους συνήθως από ομοιογενές εκκριτικό υλικό.

**δ) Συμπαγές**: Οι πόροι πληρούνται από μάζες καρκινωματώδων κυττάρων τα οποία προκαλούν μεγάλη διάταση της κοιλότητας, ούτως ώστε το μέγεθός τους αυξάνει σημαντικά. Τα καρκινωματώδη κύτταρα είναι ομοιόμορφα, μεγαλύτερα από τα φυσιολογικά επιθήλια, πυκνά διατεταγμένα μεταξύ τους, συνήθως έχουν βαθυχρωματικό πυρήνα και σπάνια εμφανίζουν πυρηνοκινήσιες.

Η διαφορική διάγνωση των διαφόρων τύπων του ενδοπορικού Ca γίνεται από την άτυπη υπερπλασία, επιθηλίωση ή θηλωμάτωση των πόρων και βασίζεται σε καθαρώς κυτταρολογικά κριτήρια μεγάλης μεγεθύνσεως μικροσκοπίου. Επίσης από την Παζετοειδή διασπορά του *in situ* λοβιακού Ca μέσα σε εκφορητικούς πόρους.

## 1. 2. Πορογενές διηθητικό

**α) Μη ειδικός τύπος με ή χωρίς σκιρρώδη αντίδραση (NST)\*:**  
Ο τύπος αυτός παρουσιάζει την μεγαλύτερη συχνότητα, και αποτελεί περίπου το 80% όλων των καρκίνων του μαστού. Μακροσκοπικά



αυτή είναι η θηλώδης μορφή του καρκίνου του μαστού

εμφανίζεται μία γκριζοκίτρινη μάζα με ασαφή όρια της οποίας η σκληρή σύσταση εξαρτάται από την ποσότητα του συμμετέχοντος συνδετικού ιστού (**Εικόνα 10**). Η επιφάνεια διατομής παρουσιάζει σύσταση “του άγουρου αχλαδιού” και τις περισσότερες φορές βλέπουμε κίτρινες ακτινοειδείς γραμμώσεις οι οποίες είναι αντιπροσωπευτικές του βαθμού της ελαστώσεως γύρω από μαστικούς εκφορητικούς πόρους. Η ελάστωση αυτή παρατηρείται στο 90% των διηθητικών καρκίνων, πορογενών ή λοβιακών και αφορά καλοήθεις πόρους ανάμεσα στον καρκινικό ιστό. Μικροσκοπικά, τα καρκινωματώδη κύτταρα ποικίλουν σε μέγεθος και σχήμα, παρουσιάζουν έντονα πυρήνια και συνήθως πολλές πυρηνοκινήσεις. Τα κύτταρα διατάσσονται κυρίως σε συμπαγείς σχηματισμούς και νεκρώσεις παρατηρούνται στο 60% των περιπτώσεων (**Εικόνα 11**).

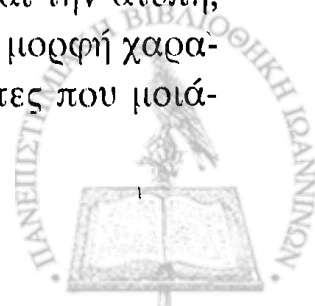
\* \* \* \* \*  
 Όταν συνυπάρχει σκιρτώδης αντίδραση, ο βαθμός της υαλοειδούς εκφυλίσεως του υποστρώματος μπορεί να είναι τόσο μεγάλος, ώστε μικρές αθροίσεις καρκινικών κυττάρων (5-6 κύτταρα με ελάχιστο κυτταρόπλασμα) να συμπιέζονται μέσα σ' αυτό. Η πολυεστιακή ανάπτυξη είναι συχνή και απαντάται περισσότερο σε πιά νέες γυναίκες.

\* NST=no special type

**β) Θηλώδες:** Πιθανολογείται η προέλευσή του από το πορογενές θήλωμα και παρουσιάζει καλή πρόγνωση. Χαρακτηριστικά ιστολογικά σημεία είναι: α) η απουσία ή σε μικρό βαθμό παρουσία λεπτών αγγειοσυνδετικών αξόνων, β) βαθυχρωματικοί πυρήνες και πολυάριθμες μιτώσεις και γ) απουσία δύο ειδών κυττάρων και αποκρινικής μεταπλάσεως (**Εικόνα 12**).

**γ) Μυελοειδές ή περιγράπτο:** Μακροσκοπικά, είναι τόσο περιγράπτο ώστε δημιουργεί την εντύπωση ότι περιβάλλεται από κάψα. Στην πραγματικότητα όμως η κάψα αυτή είναι μια ζώνη ινώσεως και λεμφοκυτταρικής διηθήσεως. Όγκοι κάτω των 4 εκ. είναι συνήθως συμπαγείς, μαλθακοί και λευκόφαιοι, ενώ οι μεγαλύτεροι είναι κυστικοί με κεντρική νέκρωση και αιμορραγικές διηθήσεις. Μικροσκοπικά, υποδιαιρείται σε δύο μορφές την τυπική και την άτυπη, όταν συνυπάρχει και πορογενές in situ Ca. Η τυπική μορφή χαρακτηρίζεται συχνότερα από μεγάλες συμπαγείς βλάστες που μοιά-

< 4 cm συμρ.  
 > 4 cm υυστ.





ζουν με συγκύτια και σπανιότερα από δοκιδώδη ανάπτυξη με περισσότερους αδενικούς σχηματισμούς. Οι βλάστες αυτές διαχωρίζονται από ελάχιστο κυτταροβριθή συνδετικό ιστό με λεμφοκυτταρικές κυρίως διηθήσεις και εν μέρει πλασματοκυτταρικές. Τα καρκινοματώδη κύτταρα παρουσιάζουν έντονη πολυμορφία και πολυάριθμες μιτώσεις (Grade III), (Εικόνα 13). Εν τούτοις η τυπική μορφή του μυελοειδούς σπανιότατα παρουσιάζει μεταστάσεις, περιέχει δε ποσοστό κάτω του 20% ορμονικούς υποδοχείς και θεωρείται διεθνώς καλής προγνώσεως. Η συχνότης του κυμαίνεται από 2,5-7% και ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών είναι τα 49 χρόνια.

δ) **Βλεννώδες (κολλοειδές ή ζελατινώδες).** Εμφανίζεται συνήθως σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας. Είναι περίγραπτος όγκος με όψη ζελατινώδη. Μικροσκοπικά, αποτελείται συνήθως από μικρά κύτταρα, καλά διαφοροποιημένα, μέσα σε λίμνες βλέννας, την οποία εκκρίνουν τα νεοπλασματικά κύτταρα (Εικόνα 14). Διαγνωστικό πρόβλημα δημιουργείται όταν η παραγωγή βλέννας είναι μεγάλη και δεν βρίσκουμε παρά ελάχιστα καρκινοματώδη κύτταρα. Με καλύτερη πρόγνωση χαρακτηρίζονται οι περιπτώσεις εκείνες όπου το 75% του όγκου είναι ζελατινώδες. Εν τούτοις τα κύτταρα του βλενοκαρκίνου δεν περιέχουν ορμονικούς υποδοχείς.

ε) **Σωληνώδες ή καλά διαφοροποιημένο:** Μπορεί να συνδυασθεί με όλα τα είδη καρκίνου του μαστού. Είναι δυνατόν να διαγνωσθή μαστογραφικά από τις αποτιτανώσεις πριν εκδηλωθή κλινικώς. Μικροσκοπικά, παρατηρούνται, αδενικοί σχηματισμοί καλά διαφοροποιημένων καρκινικών κυττάρων τα οποία διατάσσονται, συνήθως, σε ένα στίχο. Χαρακτηριστικό σημείο είναι η απουσία βασικής μεμβράνης, η οποία παρατηρείται μόνο με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο(H/M). Η διαφορική διάγνωση γίνεται από τη σκληρυντική αδένωση. Ανήκει στους τύπους καλής προγνώσεως, παρ' όλο που δεν περιέχει ορμονικούς υποδοχείς.

ζ) **Αδενοειδές κυστικό ή κυλίνδρωμα:** Η ιστολογική εικόνα είναι η ίδια με την παρατηρούμενη στα αντίστοιχα καρκινώματα των σιελογόνων αδένων, της τραχείας κλπ. Σπάνια δίνει μεταστάσεις (συχνότερα στους πνεύμονες) και παρουσιάζει πολύ ευνοϊκότερη πρόγνωση.



η) **Αποκρινικό:** Μικροσκοπικά, τα καρκινωματώδη κύτταρα έχουν ηωσινόφιλο, αδιαφανές πρωτόπλασμα και μοιάζουν με τα κύτταρα του επιθηλίου των αποκρινών αδένων μόνο μορφολογικά, χωρίς όμως να δίνουν θετική την χρώση Gomori για σίδηρο όπως τα κύτταρα των γνησίων αποκρινών αδένων. Η ταυτοποίηση του γίνεται με τις χρώσεις PAS και βλεννοκαρμίνη.

θ) **Νεανικό ή εκκριτικό (Juvenile):** Είναι πολύ σπάνιος όγκος της παιδικής και εφηβικής ηλικίας, αλλά έχει παρατηρηθεί επίσης και σε νέους ενήλικες. Είναι συχνά καλά περιγράπτος, μικρού μεγέθους (<2 εκ. διάμετρο). Μικροσκοπικά, παρατηρούνται καρκινωματώδεις βλάστες μέσα σε άφθονο ινώδη ιστό. Τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν κενοτόπια με θετικό υλικό στις χρώσεις PAS και Alcian Blue, ενώ το μη κενοτοπιώδες κυτταρόπλασμα είναι κοκκώδες. Μιτώσεις και νέκρωση του όγκου συνήθως απουσιάζουν. Έχει εξαιρετική πρόγνωση στις μικρές ηλικίες (<20 ετών).

### I. 3. Λοβιακό

#### α) Μη διηθητικό (in situ)

Ο καρκίνος αυτός αναπτύσσεται μέσα στις λοβιακές δομές του μαστικού παρεγχύματος και αποτελεί τυχαίο μικροσκοπικό εύρημα στο 70% των ασθενών που χειρουργούνται με ένδειξη ιγokuστικής μαστοπάθειας (Εικόνα 15). Η εντόπιση των περισσότερων περιπτώσεων έχει παρατηρηθεί σε απόσταση 5 εκ. από τη θηλή. Αναφέρεται ότι ένα 20-30% των περιπτώσεων έχει κίνδυνο να αναπτύξει διηθητικό καρκίνωμα με συχνότητα δέκα φορές μεγαλύτερη απ' ό,τι στο γενικό πληθυσμό. Ο κίνδυνος αυτός αφορά και τους δύο μαστούς, παρόλο που η θέση της προηγηθείσης βιοψίας παρουσιάζει σαφή υπεροχή. Ενδιαφέρον είναι ότι ο διηθητικός καρκίνος που θα αναπτυχθεί σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να είναι και πορογενούς τύπου. Επίσης, η έκταση που καταλαμβάνει ένα λοβιακό in situ καρκίνωμα στο βιοπτικό υλικό δεν έχει σχέση με το ποσοστό του κινδύνου υποτροπής. Είναι λοιπόν εμφανές ότι η συχνή παρακολούθηση της ομάδας αυτής των ασθενών μειώνει αισθητά την πιθανότητα διηθητικής ανάπτυξης.



Ουσιαστική ένδειξη απλής μαστεκτομής έχουν οι ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού και αυτές που παρουσιάζουν αλλοιώσεις σύνθετης ινοκυστικής μαστοπάθειας με ιστοπαθολογικούς χαρακτήρες που τις κατατάσσουν στην ομάδα αυξημένου κινδύνου.

Χαρακτηριστικό είναι ότι σε παρασκευάσματα μαστεκτομής, τα οποία έχουν υποστεί λεπτομερή έλεγχο το ποσοστό δευτερευουσών εστιών φθάνει το 60%. Όταν υπάρχουν διαγνωστικές δυσκολίες, το οπλοστάσιο του Παθολογοανατόμου διαθέτει πολυάριθμους ανοσοϊστοχημικούς δείκτες για τη διαφορική διάγνωση.

### β) Διηθητικό

Παρατηρείται πιά συχνά σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε ένα ποσοστό 60% συνυπάρχει λοβιακό *in situ* Ca καρκίνωμα. Η συχνότης του παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις στη διεθνή βιβλιογραφία και κυμαίνεται από 0,7 μέχρι 20%. Είναι πολύ συχνά πολυεστιακό και αμφοτερόπλευρο, έχει δε τη μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε ορμονικούς υποδοχείς από όλους τους μελετηθέντες ιστολογικούς τύπους μέχρι σήμερα. Η ιστογένεση του λοβιακού καρκινώματος του μαστού αποτέλεσε θέμα συζητήσεων και διαφωνιών, ιδιαίτερα μετά τη θεωρία του Hamperl ότι το λοβιακό καρκίνωμα είναι μυοεπιθηλιακής προελεύσεως. Τελικά όμως η θεωρία αυτή ατόνισε μετά την ανακάλυψη της παρουσίας βλέννας με τυπική ενδοκυτταροπλασματική κατανομή στο λοβιακό καρκίνωμα και τη μη χρώση των νεοπλασματικών κυττάρων με την ειδική χρώση (αντισώματα κατά της ακτίνης) που θα επιβεβαίωνε την μυοεπιθηλιακή τους προέλευση. Έχει αποδειχθεί ότι τα κύτταρα αυτά περιέχουν όξινες γλυκοπρωτεΐνες στο πρωτόπλασμά τους, που επιβεβαιώνεται με τη χρώση ruthenium red και Alcian blue, καθώς και με μία φωσφοπρωτεΐνη του γάλακτος, την καζεΐνη. Η εκλεκτική αυτή παραγωγή βλέννας και πρωτεϊνών αποτελούν έκφραση της διαφοροποίησης των κυττάρων του λοβιακού καρκινώματος σε κύτταρα εκκριτικού τύπου. Μακροσκοπικά, εμφανίζεται συχνότερα σαν μία συμπαγής, λευκωπή υπόσκληρη μάζα με ασαφή όρια, καμιά φορά όμως παρουσιάζει διάσπαρτες στικτές εστίες χωρίς χαρακτηρισες ογκομόρφου επεξεργασίας, οπότε η επιλογή θέσεως στην ταχεία βιοψία είναι πολύ



δύσκολη. Μικροσκοπικά, η κλασσική εικόνα χαρακτηρίζεται από μεμονωμένα μικρού μεγέθους ομοιόμορφα κύτταρα σε γραμμοειδή διάταξη (Indian File) μέσα σ' ένα υαλοειδοποιημένο συνδετικό υπόστρωμα χωρίς λεμφοκυτταρικές διηθήσεις. Τα καρκινωματώδη κύτταρα αναπτύσσονται επίσης σε στοχοειδή διάταξη γύρω από εκφορητικούς πόρους, ενώ καμιά φορά διατηρούν τη λοβιακή μορφολογία και περιέχουν ενδοπρωτοπλασματικά κενοτόπια (**Εικόνα 16**).

#### I. 1.4 Νόσος του Paget

Η περισσότερη παραδεκτή, διεθνώς, θεωρία για την ιστογενετική προέλευση της νόσου είναι η ακόλουθη: Η νόσος του Paget είναι αποτέλεσμα της καρκινωματώδους διηθήσεως της επιδερμίδος από επιθηλιακά κύτταρα των γαλακτοφόρων πόρων, τα οποία μετανάστευσαν φυγόκεντρα, από τον αυλό τους, στη θηλή και αποτελούν έναν εξειδικευμένο τύπο επιδερμοτρόπου καρκίνου. Μακροσκοπικά, χαρακτηρίζεται από εκζεματοειδή διάβρωση της θηλής που συχνά συνοδεύεται από αιματηρή έκκριση και εφ' όσον η νόσος δεν διαγνωσθή εγκαίρως η διάβρωση επεκτείνεται στη θηλαία άλω και στο γειτονικό δέρμα, η δε θηλή γίνεται επίπεδη και παραμορφώνεται τελείως. Μικροσκοπικά, το κλασσικό κύτταρο του Paget είναι μεγάλο, ωειδές με διαυγές πρωτόπλασμα και βαθυχρωματικό πυρήνα. Τα κύτταρα αυτά καταλαμβάνουν συνήθως τη μαλπίγιακή σιβάδα της επιδερμίδος και διατάσσονται μεμονωμένα ή σε μικρές αθροίσεις (**Εικόνα 17**). Ο λόγος για τον οποίο διαχωρίζουμε τη νόσο του Paget σε δύο ομάδες είναι γιατί η πρόγνωση της θεωρείται ευνοϊκότερη όταν αυτή συνδυάζεται μόνο με υποκείμενο ενδοπορικό (in situ) καρκίνωμα των γαλακτοφόρων πόρων, παρά όταν συνυπάρχει ψηλαφητός όγκος στο μαστό και αφορά ιστολογικώς κατά κανόνα τον μη ειδικό τύπο του πορογενούς καρκίνου.

#### II. Καρκινώματα ακαθόριστης ιστογενετικής προέλευσης

Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται οι καρκίνοι των οποίων η προέλευση από τους πόρους ή τα λόβια δεν έχει μέχρι σήμερα αποσαφηνισθεί στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.



### II.1. Φλεγμονώδεις

Παλαιότερα ονομαζόταν “καρκινωματώδης μαστίτις”. Ακόμη και σήμερα θεωρείται σαν ερυσιπελατοειδής ποικιλία του καρκίνου του μαστού.

Μακροσκοπικά, τα ευρήματα αυτά οφείλονται στη διήθηση των υποδορίων λεμφαγγείων από το καρκίνωμα. Ο Παθολογοανατόμος σπάνια εξετάζει εγχειρητικό παρασκεύασμα μαστεκτομής γιατί ο καρκίνος αυτός είναι συνήθως ανεγχείρητος. Κατά κανόνα, η ιστολογική διάγνωση γίνεται με τη βιοψία δέρματος. Αναφέρεται, στη διεθνή βιβλιογραφία, ότι συνδυάζεται με διάφορους τύπους του πορογενούς ή και με λοβιακό.

### II.2. Λιποεκκριτικό

Μικροσκοπικά, αποτελείται από διαυγή κύτταρα των οποίων το κυτταρόπλασμα περιέχει λιποειδή που δεν προέρχονται από εκφυλιστικές αλλοιώσεις. Η χρώση Sudan III είναι θετική. Η διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνεται κυρίως από τα μεσεγχυματογενή νεοπλάσματα.

### II.3 Διαυγοκυτταρικό

Είναι σπάνιο νεόπλασμα με καλή πρόγνωση. Τα καρκινωματώδη κύτταρα έχουν συνήθως ένα κεντρικά τοποθετημένο πυρήνα και διαυγές κυτταρόπλασμα που περιέχει γλυκογόνο. Στη διαφορική διάγνωση πρέπει πάντα να γίνεται ενημέρωση για την τυχόν ύπαρξη καρκίνου των νεφρών.

### II.4 Ιστιοκυτταροειδές

Είναι σπάνιο καρκίνωμα. Τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν σχετικά μικρό πυρήνα και διευγές κυτταρόπλασμα με κενोटόπια που περιέχουν βλέννη. Αρκετές περιπτώσεις θεωρούνται ποικιλία του λοβιακού διηθητικού καρκινώματος.

### II.5 Μεταπλαστικό

Η μετάπλαση των κυττάρων στον καρκίνο του μαστού μπορεί να είναι πλακώδους, ινοπλαστικού, χονδρογενούς ή οστεογενούς τύπου.



Το καρκίνωμα αυτό απαντάται πιο συχνά με χαρακτηρισές πλακώδους μεταπλάσεως και συνδυάζεται με όλους τους τύπους του πορογενούς ή και με λοβιακό. Η έκταση της πλακώδους μεταπλάσεως ποικίλει σε μεγάλο βαθμό. Ορισμένοι συγγραφείς το χαρακτηρίζουν σαν επιδερμοειδές. Οι ελάχιστες όμως περιπτώσεις της βιβλιογραφίας έχουν σχέση με το δέρμα, γι' αυτό πιστεύουμε ότι ο όρος είναι πλασματικός. Χαρακτήρες ινοπλαστικής μεταπλάσεως πολύ σπάνια συναντώνται και συνδυάζονται ιδιαίτερα με το μυελοειδές καρκίνωμα. Χονδρογενής και οστεογενής μετάπλαση απαντάται ακόμη πιο σπάνια και τελευταία υποστηρίζεται ότι είναι αποτέλεσμα βιοχημικής αντιδράσεως από ουσίες που εκκρίνουν τα καρκινωματώδη κύτταρα.

## II. 6. Καρκινοειδής ή ενδοκρινικός

Εμφανίζεται σαν ανώδυνη μάζα καλά περιγεγραμμένη, χωρίς όμως να συνυπάρχει το καρκινοειδές σύνδρομο. Ιστολογικώς αποτελείται από μικρά υποστρώγγυλα κύτταρα και ινοαγγειώδες υπόστρωμα. Είναι όγκος αργυρόφιλος με θετική τη χρώση Grimelius και πολυάριθμα ενδοκυτταρικά νευροεκκριτικά κοκκία. Συνδυάζεται με πορογενές, βλεννώδες ή και λοβιακό καρκίνωμα.

## II.7. Καρκινοσάρκωμα

Μικροσκοπικά, δύο στοιχεία έχουν υποστή κακοήθη εξαλλαγή: το επιθηλιακό και το μεσεγγυματικό. Το επιθηλιακό στοιχείο αποτελείται από καρκινωματώδη κύτταρα χαμηλής διαφοροποιήσεως, ενώ το μεσεγγυματικό από ατρακτοειδή και πολύμορφα. Πιθανολογείται διεθνώς η προέλευση του σαρκωματώδους στοιχείου από ένα ινοαδένωμα. Η διαφορική διάγνωση θα γίνει από το αναπλαστικό καρκίνωμα με ψευδοσαρκωματώδες στρώμα με τη χρώση Gomori.



## Διάγνωση

Η πρώιμη διάγνωση αποτελεί και ίαση.

Η διάγνωση του καρκίνου του μαστού γίνεται με συνδυασμένη κλινική, απεικονιστική και εργαστηριακή προσέγγιση.

### 1. Κλινικά

Υπάρχουν κάποια σημάδια όπως ένα ογκίδιο κατά την ψηλάφηση, μια διάχυτη διόγκωση του μαστού, έκκριμα από τη θηλή ( κυρίως αιματηρό), αλλαγή της όψης, της χροιάς και του μεγέθους της θηλής, τα οποία θα πρέπει να μας ανησυχήσουν και να μας οδηγήσουν σε έναν ειδικό γιατρό. Το έκκριμα που βγαίνει από τη θηλή, εκτός από την περίοδο της εγκυμοσύνης και του θηλασμού, μπορεί να είναι λευκό όπως το γάλα, πρασινωπό, κιτρινωπό, καφεοειδές, διαυγές ή και αιματηρό. Μπορεί να είναι από τον ένα μαστό ή και από τους δύο μαστούς, να τρέχει μόνο του αυτόματα ή μετά από πίεση της θηλής. Κάθε έκκριμα δεν σημαίνει καρκίνο. Χρειάζεται οπωσδήποτε η συμβουλή του ειδικού.

### 2. Απεικονιστικά

Η κύρια απεικονιστική μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού είναι η μαστογραφία, της οποίας η δόση ακτινοβολίας δεν είναι καθόλου επικίνδυνη και αντιστοιχεί όσο μιας απλής ακτινογραφίας θώρακα. Αποτελεί την πιο ασφαλή εξέταση για αναγνώριση της αρχιτεκτονικής του μαστού, την ανεύρεση βλαβών και την διάγνωση βλαβών (ψηλαφητών και μη). Ιδιαίτερα η μεγάλη συμβολή της μαστογραφίας αφορά τις μη ψηλαφητές αλλοιώσεις του μαστού. Σε αυτές τις περιπτώσεις τοποθετείται από τον Ακτινολόγο ειδική σήμανση, που αποτελεί οδηγό για τον κλινικό γιατρό, έτσι ώστε να εξαιρεθεί πλήρως η βλάβη.

Άλλες βοηθητικές απεικονιστικές μέθοδοι είναι οι υπέρηχοι, η αξονική και μαγνητική τομογραφία. Οι υπέρηχοι χρησιμοποιούνται πολύ συχνά σε νέες γυναίκες, με σφιχτούς μαστούς σαν συμπλήρωμα της μαστογραφίας, καθώς και σε γυναίκες που ανήκουν στην ομάδα αυξημένου κινδύνου και πρέπει να παρακολουθούνται στα μεσοδιαστήματα της μαστογραφίας (ανά 6-μηνο) με απεικονιστικές μεθόδους που στερούνται ακτινοβολίας.



### 3.Εργαστηριακά

#### α)Κυτταρολογικά

Η συμβολή της κυτταρολογίας είναι μεγάλη στη διάγνωση καρκίνου του μαστού.

Η κυτταρολογική εξέταση στο μαστό γίνεται:

- στο έκκριμα από την θηλή (όταν αυτό υπάρχει)
- σε υλικό παρακέντησης με λεπτή βελόνα. Αυτή η διαδικασία είναι απλή και ανώδυνη όπως η λήψη αίματος, κατά την οποία παίρνουμε υλικό από ένα συγκεκριμένο σημείο του μαστού, το οποίο θεωρείται ύποπτο ή κατά την κλινική εξέταση (ψηλαφητή μάζα) ή κατά την μαστογραφία (ψηλαφητή ή μη μάζα) .

#### β)Παθολογοανατομικά

Η ιστολογική διάγνωση μπορεί να δοθεί σε τρεις φάσεις:

Η παθολογοανατομική εξέταση γίνεται με μια χειρουργική επέμβαση, μικρή ή μεγάλη, ή με ειδική βελόνα.

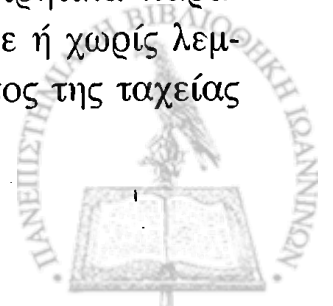
Και στις δύο περιπτώσεις λαμβάνεται ένα κομμάτι ιστού (μικρό ή μεγάλο) από την ύποπτη περιοχή, στο οποίο γίνεται η ιστολογική εξέταση (βιοψία).

Η εξέταση αυτή μπορεί να γίνει:

- Προεγχειρητικά υπάρχει η δυνατότητα να ληφθεί ιστοτεμάχιο σε σχήμα κυλίνδρου χωρίς να γίνει χειρουργική επέμβαση και νάρκωση, χρησιμοποιώντας ειδικό πιστόλι με τη βοήθεια των υπερήχων, όταν αυτή κρίνεται απαραίτητη ή με τη λήψη ανοιχτής μικρής διαγνωστικής βιοψίας. Έτσι μπορούμε να γνωρίζουμε εάν ένα ψηλαφητό ογκίδιο αντιστοιχεί σε καλοήγη ή κακοήγη πάθηση του μαστού.

- Διεγχειρητικά (κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης) λαμβάνεται βιοπτικό υλικό, το οποίο πρέπει να επεξεργαστεί από τον Παθολογοανατόμο μέσα σε λίγα λεπτά της ώρας και να διαγνωστεί με τη μέθοδο της ταχείας βιοψίας. Οι πληροφορίες από την ταχεία βιοψία είναι πολύ σημαντικές γιατί βοηθούν τον Κλινικό γιατρό (χειρουργό ή γυναικολόγο) να επιλέξει τη σωστή κάθε φορά επέμβαση για τη συγκεκριμένη ασθενή.

- Μετεγχειρητικά επεξεργάζονται όλα τα εγχειρητικά παρασκευάσματα (τμημάτων ή ολοκλήρου του μαστού), με ή χωρίς λεμφαδένες από τη μασχάλη, ασχέτως του αποτελέσματος της ταχείας





βιοψίας και βγαίνει το τελικό πόρισμα της ιστολογικής διάγνωσης. Έτσι δίνεται η τελική διάγνωση και τα στοιχεία που σχετίζονται με την πρόγνωση και την βιολογική συμπεριφορά της αλλοίωσης. Σε περιπτώσεις κακοήθους επεξεργασίας τα στοιχεία αυτά είναι ο ακριβής ιστολογικός τύπος του καρκίνου, ο βαθμός κακοηθείας (διότι υπάρχουν καλοί και κακοί καρκίνοι), η τυχόν διήθηση των λεμφαδένων της μασχάλης και αν η χειρουργική επέμβαση έγινε σε υγιή όρια.

### Σταδιοποίηση

Χρησιμοποιούνται διάφορα συστήματα σταδιοποίησης με επικρατέστερη την ταξινόμηση κατά TNM. Αυτή βασίζεται στην εκτίμηση του μεγέθους του όγκου και στην ύπαρξη λεμφαδενικών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων. Σύμφωνα με αυτή την ταξινόμηση ο καρκίνος του μαστού διακρίνεται σε τέσσερα στάδια.

**Στάδιο 0 :** ο πιο πρώιμος τύπος του καρκίνου του μαστού, ο μη διηθητικός.

**Στάδιο 1 :** το μέγεθος του όγκου είναι μικρότερο από 1 εκ. και δεν έχει επεκταθεί έξω από τον μαστό.

**Στάδιο 2 :** το μέγεθος του όγκου είναι 1-2 εκ. και/ή έχει επεκταθεί στους γειτονικούς λεμφαδένες της μασχάλης.

**Στάδιο 3 :** το μέγεθος του όγκου είναι 2 εκ. ή μεγαλύτερος, μπορεί να έχει επεκταθεί στους λεμφαδένες της μασχάλης και/ή σε απομακρυσμένους λεμφαδένες ή σε γειτονικούς ιστούς.

**Στάδιο 4 :** ο καρκίνος έχει δώσει μεταστάσεις σε άλλα όργανα.

### Θεραπεία

Ο καρκίνος του μαστού μπορεί να αντιμετωπισθεί χειρουργικά, ακτινοθεραπευτικά, ορμονοθεραπευτικά και χημειοθεραπευτικά. Για την επιλογή της σωστής θεραπευτικής μεθόδου θα πρέπει να συνεκτιμηθούν στοιχεία όπως η μορφή του καρκίνου, το μέγεθος του και η επέκτασή του σε άλλα όργανα.

Ανάλογα με τις πληροφορίες που θα έχουμε από τα παραπάνω στοιχεία, μια ασθενής μπορεί να αντιμετωπιστεί μόνο με τη μία



μέθοδο, ενώ άλλες με συνδυασμό των δύο, τριών ή και των τεσσάρων μεθόδων.

#### α) Χειρουργική

Αυτή είναι η κύρια θεραπεία σε δυνητικά ιάσιμες περιπτώσεις. Μπορεί να είναι η μερική μαστεκτομή, δηλαδή είτε αφαίρεση μόνο του όγκου ή ενός τμήματος του μαστού και η απλή ολική μαστεκτομή, δηλαδή η αφαίρεση όλου του μαστού, μαζί με το λίπος της μασχάλης.

#### β) Ακτινοθεραπεία

Δεν συνιστάται σαν μόνη θεραπεία στον καρκίνο του μαστού. Μπορεί να γίνεται προεγχειρητικά για να μειωθεί το μέγεθος του όγκου, μετεγχειρητικά κυρίως μετά από μερική μαστεκτομή ή στην περίπτωση επανεμφάνισης του καρκίνου στο ίδιο σημείο (τοπική υποτροπή).

#### γ) Ορμονοθεραπεία

Στις περιπτώσεις που ο καρκίνος του μαστού είναι ορμονοεξάρτητος, χορηγούνται ορμονικά σκευάσματα.

Παλαιότερα γίνονταν συμπληρωματικές εγχειρήσεις στις γυναίκες με μαστεκτομή προκειμένου να μειωθεί η παραγωγή οιστρογόνων από τον οργανισμό. Τέτοια εγχείρηση ήταν η αφαίρεση της μήτρας και των ωοθηκών. Σήμερα όμως αντί αυτών των εγχειρήσεων χρησιμοποιούνται φάρμακα (ταμοξιφένη) που εμποδίζουν την δράση των οιστρογόνων.

#### δ) Χημειοθεραπεία

Μπορεί να είναι μετεγχειρητικά προφυλακτική ή θεραπευτική. Κυρίως χρησιμοποιείται σε γυναίκες που έχουν μετάσταση είτε στους λεμφαδένες της μασχάλης είτε σε απομακρυσμένα όργανα. Τα καινούργια χημειοθεραπευτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα φαίνεται να υπόσχονται ένα πραγματικό θαύμα όσον αφορά στην παράταση της ζωής των γυναικών με καρκίνο του μαστού.

#### Αποκατάσταση

Η πλαστική αποκατάσταση μπορεί να γίνει βασικά με δύο τρόπους σε σχέση με το χρόνο της επέμβασης:

Άμεσα, αμέσως μετά τη μαστεκτομή την ίδια ώρα και μέρα.

Αργότερα, σε δεύτερο χρόνο μετά την παρέλευση κάποιου χρόνου.



## Πρόγνωση

**Βασικές παθολογοανατομικές παράμετροι που σχετίζονται με την πρόγνωση του πρωτοπαθούς καρκίνου του μαστού**

### 1) Χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου

(τοπογραφία, μέγεθος, όρια, ιστολογικός τύπος, καθορισμός της διηθητικής ή μη αναπτύξεως καθώς και της ποιότητας του υποστρώματος που παρεμβάλλεται των καρκινικών βλαστών, βαθμός κακοήθειας (grade), ιστοχημική ή ανοσοϊστοχημική ταυτοποίηση).

α. Τοπογραφία. Παρόλο που υπάρχουν αντιθέσεις στη βιβλιογραφία, είναι γενικά παραδεκτό ότι το έσω ημιμόριο θεωρείται χειρότερης πρόγνωσης.

β. Μέγεθος όγκου. Θεωρείται ότι σχετίζεται ΑΜΕΣΑ με την συχνότητα των λεμφαδενικών μεταστάσεων (ΛΜ) και της επιβίωσης. Οι Duncan & Kerr (1976) απέδειξαν ότι όγκοι με μεγαλύτερη διάμετρο 1 εκ. έχουν 80% 20ετή επιβίωση, με 2 εκ. έχουν 65%, ενώ με 3 εκ. έχουν 50% αντίστοιχα. Οι Saigo & Rosen (1980) : Σ' ένα σύνολο 110 γυναικών με μικροδιηθητικό καρκίνο, αρνητικούς λεμφαδένες και 10 χρόνια παρακολούθησης, βρήκαν τα εξής: 75% ζούσαν με τη νόσο τους, 4% ζούσαν με τοπική υποτροπή, 6% πέθαναν από τη νόσο τους και 15% πέθαναν από άλλη αιτία. Αξιοσημείωτο είναι ότι όλες είχαν υποστεί τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή.

γ. Τα όρια όγκου μπορεί να είναι ομαλά, ανώμαλα και ενδιαμέσου τύπου. Είναι γενικά παραδεκτό ότι όγκοι με σχετικά ή απολύτως περιγράπτα όρια, συμπεριλαμβανομένου και του μυελοειδούς, έχουν καλύτερη πρόγνωση, συγκρινόμενοι με άλλους που παρουσιάζουν μακροσκοπικά σημεία διήθησης.

Κεφαλαιώδους σημασίας παράγων είναι η διηθητική ή μη ανάπτυξη του καρκίνου.

δ. Ιστολογικός Τύπος : Όλοι οι in situ καρκίνοι εκτός του φαγεσωρικού (Comedo) έχουν καλή πρόγνωση. Δεν έχει παρατηρηθεί κάποια ουσιαστική διαφορά στην πρόγνωση μεταξύ του πιο συχνού (70-75%) μη ειδικού πορογενούς διηθητικού αδenoκαρκινώματος και του κλασσικού λοβιακού διηθητικού. (?)

Στους καλής προγνώσεως διηθητικούς τύπους περιλαμβάνονται οι εξής: Σωληνώδης, βλεννώδης(αμιγής), αδenoειδής κυστικός, Θη-



λώδης, ηθμοειδής, μυελοειδής και νεανικός. Σ' αυτή την ομάδα το βασικό μειονέκτημα είναι η πολύ μικρή συχνότητα.

Στους κακής προγνώσεως διηθητικούς τύπους περιλαμβάνονται οι εξής: Φλεγμονώδης, Επιδερμοειδής, Μεταπλαστικός, Καρκινοειδής, Λιποεκκριτικός, και με υπερέχοντα κυτταρικό πλυθισμό "δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου" (προερχόμενος κυρίως από τα λόβια).

**ε. Ποιότητα του υποστρώματος:** Περιέργως έχει αποδειχθεί ότι όγκοι με απουσία φλεγμονώδους αντιδράσεως στην περιφέρεια τους, έχουν χαμηλότερο δείκτη Λ.Μ. και επομένως καλύτερη πρόγνωση (Fisher et al 1983). Είναι ευνόητο ότι το μυελοειδές δεν συμπεριλαμβάνεται σ' αυτή την κατηγορία των καρκίνων.

#### **στ. Βαθμός κακοηθείας (grade) του όγκου**

Οι Bloom Richardson (1957) βάσισαν την κατάταξη τους στους αρχιτεκτονικούς-μορφολογικούς χαρακτήρες του όγκου (σχηματισμός σωλήνων, αριθμός πυρηνοκινησιών ανά 10 οπτικά πεδία μεγάλης μεγεθύνσεως και κυτταρική ατυπία). Ενώ οι Black et al (1975) καθιέρωσαν το πυρηνικό grade του όγκου το οποίο βασίζεται στο βαθμό της πυρηνικής ατυπίας. Έχει αποδειχθεί διεθνώς, με εξαίρεση πάντα τον μυελοειδή τύπο, ότι η συνάρτηση αυτών των grades με την πρόγνωση και επιβίωση είναι άμεσα συνδεδεμένη.

#### **2. Αγγειακές ή λεμφαγγειακές διηθήσεις μέσα και έξω από τον όγκο**

Η παρουσία φλεβικών αγγειακών εμβόλων στον πρωτοπαθή όγκο αποτελεί σημείο κακής πρόγνωσης και υποδηλώνει σε μεγάλο ποσοστό Λ.Μ. Παράλληλα, η παρουσία λεμφαγγειακών εμβόλων είναι συνδεδεμένη με την τοπική υποτροπή του όγκου.

#### **3. Διήθηση δέρματος & θηλής εκτός της νόσου Paget**

Είναι σημεία κακής πρόγνωσης και επιβίωσης, οι ασθενείς δε παρουσιάζουν υψηλή συχνότητα Λ.Μ. Όταν διηθούνται τα υποδόρια λεμφαγγεία τότε έχουμε να αντιμετωπίσουμε τον φλεγμονώδη τύπο που έχει πολύ κακή πορεία.

**4. Η Πολυεστιακότητα (μακροσκοπική και μικροσκοπική), η αμφοτεροπλευρότης και η Τοπική Υποτροπή σχετίζονται μακροπρόθεσμα με χειρότερη πρόγνωση και 5ετή επιβίωση.**



### 5. Σύστοιχες Μασχαλιαίες Λ.Μ., κατά επίπεδο και αριθμό διηθημένων λεμφαδένων.

Αποτελούν έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες πρόγνωσης στον καρκίνο του μαστού. Η επιβίωση εξαρτάται από τα εξής: Ύπαρξη θετικών ή αρνητικών λεμφαδένων. Αριθμός των θετικών λεμφαδένων ανά επίπεδο (I, II & III) ανεξαρτήτως του αριθμού των εξαιρεθέντων λεμφαδένων.

Τέλος, ο απόλυτος αριθμός στο σύνολο των εξαιρεθέντων λεμφαδένων. Δηλαδή, κάτω των 4 λεμφαδένων και άνω των 4 λεμφαδένων.

### 6. Άλλοι παράγοντες οι οποίοι χρειάζονται περαιτέρω έρευνα είναι οι εξής:

α. Η ελάστωση του υποστρώματος. Έχει παρατηρηθεί ότι όγκοι χωρίς ελάστωση δεν ανταποκρίνονται στη μετεγχειρητική ενδοκρινική θεραπεία σε σχέση με άλλους όπου συνυπάρχει αυτό το στοιχείο. Η επιβίωση όμως δεν φαίνεται να επηρεάζεται.

β. Η νέκρωση του όγκου αποτελεί πολλές φορές κακό προγνωστικό παράγοντα και συνδυάζεται με Λ.Μ. και χαμηλή επιβίωση. Ο παράγων όμως αυτός παρατηρείται σε όγκους με υψηλό βαθμό κακοήθειας.

γ. Η ανοσολογική αντίδραση των μασχαλιαίων λεμφαδένων. Ορισμένοι ερευνητές αναφέρουν ότι η έντονη ιστοκυτάρωση των λεμφοκόλπων συνδυάζεται συχνά με καλή πρόγνωση.

Τα στοιχεία που ήδη αναφέραμε μπορούν να συσχετιστούν με διάφορες παραμέτρους από το ιστορικό του ασθενούς (όπως: ηλικία, ιστορικό καρκίνου μαστού στην οικογένεια, πρόσφατη ή συνυπάρχουσα κύηση, λήψη ορμονικών σκευασμάτων, ινοκυστική μαστοπάθεια κ.α) καθώς και με άλλες εργαστηριακές εξετάσεις (όπως: μαστογραφία ή ακτινογραφία του παρασκευάσματος, ορμονικοί υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης, καθορισμός μονοκλωνικών αντισωμάτων και άλλων πρωτεϊνών ή ενζύμων στο αίμα ή στον καρκινικό ιστό, ανάλυση του DNA των καρκινικών κυττάρων κ.α).



### Πρόληψη

Εκτός από την κλινική ψηλάφηση από Ειδικό Μαστολόγο, είναι αποφασιστική η συμβολή της αυτοεξέτασης και της μαστογραφίας στην πρόληψη της νόσου.

### Αυτοεξέταση

Η αυτοεξέταση των μαστών απευθύνεται κυρίως σε γυναίκες άνω των 30 ετών, καθώς και η συχνότητα της πάθησης σε μικρότερες ηλικίες σπάνια ξεπερνά το 1%. Από τα 30 και μετά όμως, η αυτοεξέταση είναι **επιβεβλημένη**, αφού στο 90% των περιπτώσεων ο καρκίνος του μαστού ανακαλύπτεται από τις ίδιες τις γυναίκες. Παράλληλα, οι διεθνείς στατιστικές καθησυχάζουν όλες εκείνες τις γυναίκες που αγωνιούν εάν ψηλαφίσουν ένα ογκίδιο, καθώς επιβεβαιώνουν, **ότι το 80% αυτών είναι καλοήγη.**

Θα πρέπει να γίνεται μια φορά το μήνα. Η κατάλληλη μέρα είναι μεταξύ 8<sup>ης</sup> και 10<sup>ης</sup> μέρας μετά την περίοδο, εφ' όσον αυτή είναι κανονική, ακριβώς γιατί τότε το στήθος είναι ανενεργό από ορμόνες. Είναι ένας έλεγχος αποτελεσματικός και δεν αρκεί πάνω από 1'. Αν αυτό γίνεται συστηματικά επί ένα ήμηνο, τότε κάθε γυναίκα, είναι γνώστης των μαστών της και έτσι μπορεί εύκολα να διαπιστώσει κάποιο μη φυσιολογικό σημάδι που τυχόν παρουσιαστεί.

### Μαστογραφία

Είναι μια ειδική ακτινολογική εξέταση για τον έλεγχο του μαστού. Σήμερα η δόση της ακτινοβολίας έχει μειωθεί κατά πολύ, τόση όση μιας ακτινογραφίας θώρακα, έτσι ώστε δεν υπάρχει πρόβλημα υπερέκθεσης, κατά την καιρούς επανάληψη της εξέτασης.

Είναι η ουσιαστικότερη εξέταση που μπορεί να ανακαλύψει ένα καρκίνο σε μη ψηλαφητό στάδιο, σε τελείως αρχόμενο.

Γυναίκες ηλικίας 35-39 ετών θα πρέπει να κάνουν μια μαστογραφία "βάσεως" και κλινική εξέταση κάθε 3 χρόνια.

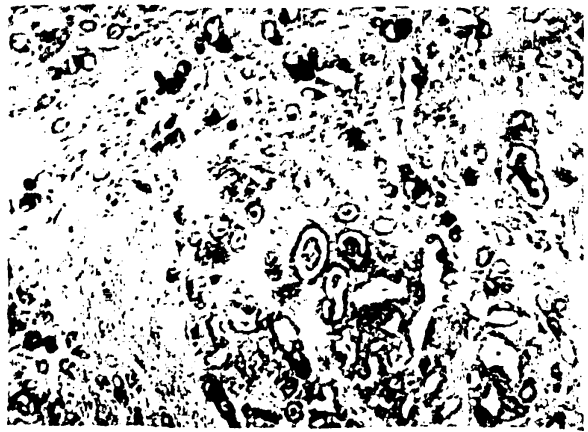
Γυναίκες ηλικίας 40-49 ετών θα πρέπει να κάνουν μια μαστογραφία κάθε 1-2 χρόνια και κλινική εξέταση κάθε χρόνο.

Γυναίκες ηλικίας 50 ετών και άνω χρειάζονται μια μαστογραφία και μια κλινική εξέταση κάθε χρόνο.

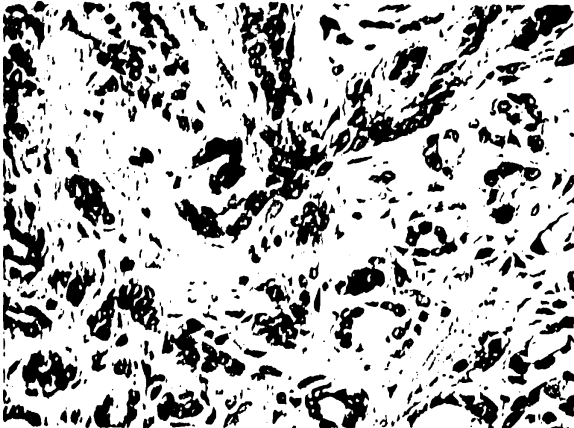




Εικόνα 1. Ινοκυστική μαστοπάθεια.



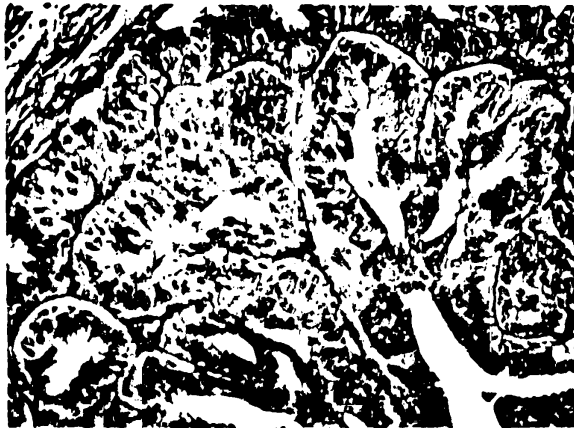
Εικόνα 2. Ινοκυστική μαστοπάθεια. Απλή αδένωση και ασβεστώσεις.



Εικόνα 3. Ινοκυστική μαστοπάθεια. Σκληρωτική αδένωση.



Εικόνα 4. Ψευδοδιηθητική αδένωση



Εικόνα 5. Υπερπλασία πόρων μαστού.



Εικόνα 6. Ινοαδένωμα μαστού (μακροσκοπική εικόνα).



Εικόνα 7. Ινοαδένωμα ιστού (μικροσκοπική εικόνα).



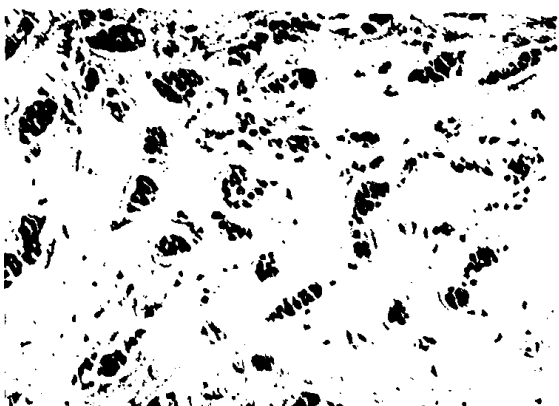
Εικόνα 8. Θήλωμα μαστού (ενδοπορικό).



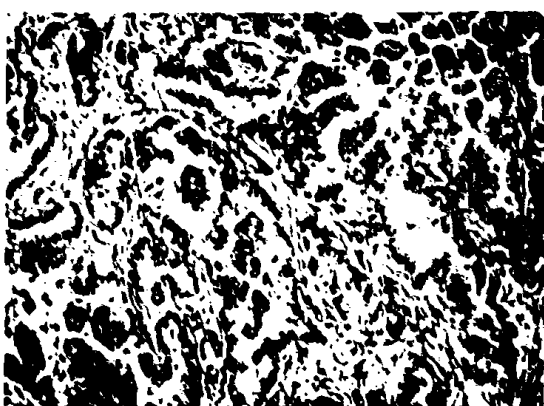
Εικόνα 9. Πορογενές καρκίνωμα in situ.



Εικόνα 10. Καρκίνωμα μαστού, σκιρτώδες (μακροσκοπική εικόνα). Εισολκή - έλξη θηλής.



Εικόνα 11. Μη ειδικός τύπος καρκινώματος μαστού (NST).



Εικόνα 12. Θηλώδες καρκίνωμα μαστού.





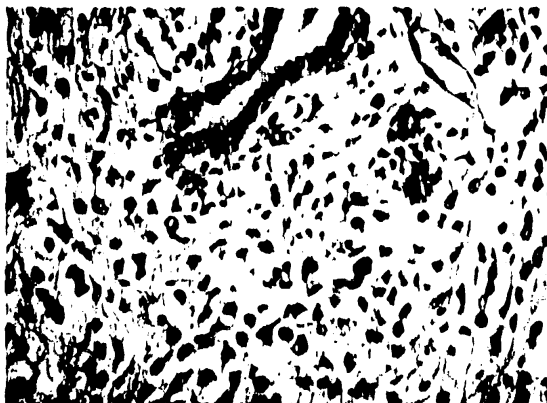
Εικόνα 13. Μυελοειδές καρκίνωμα μαστού.



Εικόνα 14. Βλεννώδες καρκίνωμα μαστού.



Εικόνα 15. Λοβιακό καρκίνωμα μαστού, *in situ*.



Εικόνα 16. Λοβιακό καρκίνωμα μαστού, διθητικό.



Εικόνα 17. Νόσος PAGET μαστού.

# Γεννητικό Σύστημα Θήλεος

ΒΑΣΙΛΙΚΗ Δ. ΜΑΛΑΜΟΥ - ΜΗΤΣΗ, Καθηγήτρια

- **Εισαγωγή**

- **Αιδοίο**

Στοιχεία ανατομίας - ιστολογίας, Συγγενείς ανωμαλίες, Φλεγμονώδεις παθήσεις, Μη νεοπλασματικές παθήσεις. Καλοήθη νεοπλάσματα, Ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (VIN), Καρκίνος αιδοίου

- **Κόλπος**

Στοιχεία ανατομίας - ιστολογίας, Φλεγμονώδεις παθήσεις, Αδένωση κόλπου, Καλοήθεις όγκοι - Ογκοειδείς επεξεργασίες, Κολπικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (VAIN), Καρκίνος κόλπου

- **Τράχηλος μήτρας**

Στοιχεία ανατομίας - ιστολογίας, Φλεγμονώδεις παθήσεις, Ιός θηλώματος του ανθρώπου και τραχηλικές βλάβες, Άλλες καλοήθεις παθήσεις, τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (CIN ), Καρκίνος τραχήλου μήτρας

- **Σώμα μήτρας**

Στοιχεία ανατομίας - ιστολογίας, Ενδομητρίτιδες, Ενδομητρίωση, Υπερπλασία ενδομητρίου, Καλοήθεις όγκοι, Καρκίνος σώματος μήτρας

- **Ωοθήκη**

Στοιχεία ανατομίας - ιστολογίας - εμβρυογένεσης, Φλεγμονώδεις παθήσεις, Μη νεοπλασματικές παθήσεις, Νεοπλάσματα ωοθηκών



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Εμβρυολογικά τα περισσότερα τμήματα του γεννητικού συστήματος του θήλεος είναι μεσοδερμικής προέλευσης. Τα γεννητικά βλαστικά κύτταρα των ωοθηκών είναι ενδοδερμικής προέλευσης, ενώ το αιδοίο και το επιθήλιο του κόλπου είναι εξωδερμικής προέλευσης. Κατωτέρω θα περιγραφούν κατά σειρά οι παθήσεις του αιδοίου, κόλπου, τραχήλου μήτρας, σώματος μήτρας και ωοθηκών. Σε κάθε επί μέρους κεφάλαιο προηγείται σύντομη περιγραφή στοιχείων ανατομίας - ιστολογίας.

### ΑΙΔΟΙΟ

**Στοιχεία ανατομίας - ιστολογίας:** Το αιδοίο αποτελείται από τις εξής ανατομικές περιοχές: εφήβαιο (mons rubis), κλειτορίδα (clitoris) μικρά χείλη (labia minora), μεγάλα χείλη (labia majora), πρόδομος του κολεού (vestibule), βολβός του προδόμου (vestibulovaginal bulbs), στόμιο της ουρήθρας (urethral meatus), παρθενικός υμένος (hymen), βαρθολίνειοι και περιουρηθρικοί αδένες (Bartholin's and Skene's glands).

Τα μεγάλα χείλη καλύπτονται από δέρμα που περιέχει εξαρτήματα (θυλάκους τριχών, σμηγματογόνους και ιδρωτοποιούς αδένες).

Τα μικρά χείλη καλύπτονται από μη κερατινοποιούμενο πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο στις εσωτερικές προς τον πρόδομο του κολεού επιφάνειές τους, ενώ πλάγια έχουν επί πλέον μια λεπτή επιφανειακή στιβάδα κερατίνης. Εξαρτήματα δέρματος συνήθως δεν υπάρχουν, εκτός από ορισμένες γυναίκες, στις οποίες μπορεί να υπάρχουν ιδρωτοποιοί και σμηγματογόνοι αδένες.

Οι βαρθολίνειοι αδένες έχουν σωληνοκυψελιδώδη δομή. Οι αδενοκυψέλες επενδύονται από βλεννοεκκριτικά κυλινδρικά κύτταρα, ενώ οι πόροι από μεταβατικό επιθήλιο.

Οι μικροί αδένες του προδόμου του κολεού είναι απλοί σωληνώδεις και επενδύονται από βλεννοεκκριτικά κύτταρα, τα οποία μεταπίπτουν στο πλακώδες επιθήλιο του προδόμου. Οι περιουρηθρικοί αδένες του Skene επενδύονται από ψευδοπολύστοιβο βλεννοεκκριτικό επιθήλιο, το οποίο βαθμιαία γίνεται μεταβατικού τύπου και τελικά μεταπίπτει στο πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο του προδό-

μου του κολεού. Ο παρθενικός υμένας καλύπτεται από μη κερατινοποιούμενο πλακώδες επιθήλιο και στις δύο επιφάνειές του. Η κλειτορίδα περιέχει στυτικό ιστό, όμοιο με τον παρατηρούμενο στα σηραγγώδη σώματα του πέους. Τα περισσότερα από τα λεμφαγγεία του αιδοίου αποχετεύουν τη λέμφο στους επιπολής βουβωνικούς λεμφαδένες, εκτός εκείνων της κλειτορίδας, που αποχετεύουν σε βαθύτερα λεμφικά στελέχη και λεμφαδένες.

## ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΑΙΔΟΙΟΥ

### A) Συγγενείς ανωμαλίες

Έκτοπος μαστικός ιστός μπορεί να υπάρχει στο αιδοίο, ο οποίος μπορεί να υφίσταται φυσιολογικές και παθολογικές αλλαγές ανάλογες εκείνων, που συμβαίνουν στους μαστούς. Έτσι μπορεί να συμβεί διόγκωση και έκκριση γάλακτος κατά την κύηση, όπως και ανάπτυξη κύστεων, ινοαδενωμάτων, φυλλοειδών όγκων και καρκινωμάτων. Επίσης ένας συχνός καλοήθης όγκος του αιδοίου, γνωστός ως **θηλώδες ιδραδένωμα**, πιθανώς προέρχεται από έκτοπο μαστικό ιστό.

### B) Φλεγμονώδεις παθήσεις

Λόγω της ιδιαίτερης ανατομικής δομής του αιδοίου, είναι δυνατόν να παρατηρηθούν αφ' ενός φλεγμονώδεις δερματοπάθειες του δέρματος των χειλέων του αιδοίου και αφ' ετέρου διάφορες φλεγμονώδεις παθήσεις του βλεννογόνου και των αδένων του αιδοίου.

Στις πρώτες περιλαμβάνονται κοινές πυώδεις θυλακίτιδες και δοθηήνες καθώς και ειδικές φλεγμονώδεις δερματοπάθειες, ανάλογες με τις παρατηρούμενες σε άλλες περιοχές του δέρματος.

Στις δεύτερες περιλαμβάνονται οξείες και χρόνιες φλεγμονές του βλεννογόνου του αιδοίου και των βαρθολινείων αδένων. Αυτές μπορεί να οφείλονται σε κοινά πυογόνα μικρόβια, σε μύκητες, τριχομονάδες και σε ιούς (ιός του έρπητα τύπου 2 και ιός του ανθρώπινου θηλώματος -HPV). Επίσης το αιδοίο προσβάλλεται από αφροδισιακές φλεγμονώδεις παθήσεις, όπως η σύφιλη, το βουβωνικό λεμφοκοκκίωμα και η γονόρροια, καθώς και από βουβωνικό κοκκίωμα, μια χρόνια φλεγμονή που οφείλεται στο αρνητικό κατά Gram βακτηρίδιο *Calymmatobacterium granulomatis*, οι αρχικές βλάβες του οποίου μπορεί να μοιάζουν με εκείνες της σύφιλης και του βουβωνικού λεμφοκοκκιώματος.



Τέλος έχουν περιγραφεί στο αιδοίο νόσος του Grohn σε συνδυασμό ή όχι με πρωκτικές αλλοιώσεις και νεκρωτική περιτονίτις (necrotizing fasciitis) του αιδοίου σε διαβητικές ασθενείς, η οποία σχετίζεται με υψηλή θνησιμότητα.

### Γ) Μη νεοπλασματικές παθήσεις

Εδώ περιλαμβάνεται μια ετερογενής, από παθογενετικής άποψης, ομάδα παθήσεων του αιδοίου, συχνά άγνωστης αιτιολογίας, οι οποίες εμφανίζουν κοινά χαρακτηριστικά σε κλινικό επίπεδο, όπως για παράδειγμα ανώμαλες κατά εστίες περιοχές παχυσμένου δέρματος ή βλεννογόνου, που συνοδεύονται συνήθως από έντονο κνησμό. Αυτές μπορεί να είναι λευκωπού χρώματος (γι' αυτό και ο κλινικός όρος λευκοπλακία), ερυθρωπού χρώματος ή να έχουν εναλασσόμενο λευκό και ερυθρωπό χρώμα (Εικόνα 1).

Η πρόσφατη ταξινόμηση αυτών των παθήσεων περιλαμβάνει τις εξής κατηγορίες:

1) **Ειδικές δερματώσεις** όπως ψωρίαση και απλός λειχήνας (περιγράφονται στις παθήσεις του δέρματος).

2) **Σκληρυντικός λειχήνας**. Αποτελεί μια ειδική δερματοπάθεια που μπορεί να αναπτυχθεί σε οποιαδήποτε περιοχή του δέρματος, κυρίως των ενηλίκων. Μερικές περιπτώσεις εκδηλώνονται στα παιδιά και είναι δυνατόν να υποχωρήσουν στην εφηβική ηλικία. Στις γυναίκες και στα παιδιά το αιδοίο αντιπροσωπεύει την συχνότερη εντόπιση.

**Μικροσκοπικά** παρατηρείται πάχυνση της κερατίνης και της κοκκώδους στιβάδας της επιδερμίδας, αποπλάτυνση των επιδερμικών καταδύσεων, καθώς και σκλήρυνση και υαλοειδοποίηση του χορίου και ποικίλης έντασης φλεγμονώδεις διηθήσεις.

Η άποψη ότι ο σκληρυντικός λειχήνας του αιδοίου μπορεί να αποτελεί προκαρκινωματώδη αλλοίωση δεν μπορεί να υποστηριχθεί, αφού ανάπτυξη διηθητικού πλακώδους καρκινώματος σε ασθενείς με σκληρυντικό λειχήνα αιδοίου έχει παρατηρηθεί σε 1-4% των περιπτώσεων.

3) **Υπερπλασία πλακωδών κυττάρων**. Αυτή η αλλοίωση **μικροσκοπικά** χαρακτηρίζεται από υπερκεράτωση και υπερακάνθωση, επιμήκυνση των επιδερμικών καταδύσεων και θηλωμάτωση, συχνά συνοδό χρόνια φλεγμονή του υποκείμενου χορίου και απουσία κυτταρικής ατυπίας. Λόγω αυτών των μικροσκοπικών αλλοιώσεων ένας άλλος συνώνυμος παλαιότερος όρος είναι η κεράτωση με χρόνια

φλεγμονή (χωρίς ατυπία). Τόσο στην υπερπλασία των πλακωδών κυττάρων όσο και στον σκληρυντικό λειχήνα, εκτός από τις υπερπλαστικές αλλοιώσεις μπορεί να παρατηρούνται και ρικνωτικές αλλοιώσεις που προκαλούν ρίκνωση των ιστών. Στις περιπτώσεις που επικρατούν οι ατροφικές ρικνωτικές αλλοιώσεις έχει χρησιμοποιηθεί και ο περιγραφικός κλινικός όρος κραύρωση αιδοίου, ο οποίος από ιστοπαθολογικής άποψης είναι ασαφής και αδόκιμος.

Η παλαιότερη ορολογία και ταξινόμηση αυτών των παθήσεων, όπως χρόνια αιδοϊκή δυστροφία, λειχνοειδείς αλλοιώσεις, κραύρωση του αιδοίου, λευκοπλακία κ.α, προκαλεί σύγχυση και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται. Πάντως θα πρέπει να τονισθεί ότι μπορεί να συνυπάρχουν αλλοιώσεις σκληρυντικού λειχήνα και υπερπλασίας πλακωδών κυττάρων και τότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο όρος **μεικτή αιδοϊκή δυστροφία**. Επίσης θα πρέπει να τονισθεί ότι μερικές φορές μπορεί να αναπτυχθεί ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία σε έδαφος τέτοιων αλλοιώσεων.

Ιδιαίτερα σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται βιοψία αιδοίου για την ακριβή διάγνωση, αφού όπως προαναφέραμε η κλινική εικόνα μπορεί να είναι όμοια.

#### **Δ) Καλοήγη νεοπλάσματα**

Εδώ περιλαμβάνονται: *α) Σκληρά θηλώματα*, μη ιογενούς αιτιολογίας και *β) Κονδυλώματα* ιογενούς αιτιολογίας, που κυρίως οφείλονται στους χαμηλού κινδύνου τύπους του ιού HPV (τύποι 6, 11).

Τα κονδυλώματα μπορεί να εμφανίζονται με τη μορφή οξυτενών ή επίπεδων κονδυλωμάτων.

Τα πρώτα χαρακτηρίζονται ιστολογικά από θηλώδη ανάπτυξη με λεπτούς αγγειοσυνδετικούς άξονες, από κοιλοκυττάρωση των ανώτερων στιβάδων του επιθηλίου και λεμφοκυτταρικές φλεγμονώδεις διηθήσεις του στρώματος.

Τα κοιλοκύτταρα είναι παθολογική αλλοίωση της λοίμωξης με ιούς HPV και μικροσκοπικά χαρακτηρίζεται από περιπυρηνική διαύγαση του κυτταροπλάσματος με σαφές όριο και από διόγκωση των πυρήνων ή και διπυρήνωση.

Ένα τυπικό κονδύλωμα συνήθως δείχνει ελάχιστη κυτταρική ατυπία της βασικής και παραβασικής στιβάδας, καλή ωρίμανση του επιθηλίου και παρουσία κοιλοκυττάρων στις ενδιάμεσες και επιπολής στιβάδες.

Μιτώσεις μπορεί να είναι αρκετές, αλλά είναι όλες τυπικές. Το



DNA στα κονδυλώματα είναι διπλοειδές ή πολυπλοειδές (π.χ. τετραπλοειδές ή οκταπλοειδές). Αντίθετα οι ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες δείχνουν ανώμαλες μιτώσεις, πυρηνική διόγκωση, πολυμορφία και υπερχρωμία και συχνά έχουν ανευπλοειδές DNA.

Τα κονδυλώματα του αιδοίου είναι συχνά, είναι σεξουαλικά μεταδιδόμενα και αναπτύσσονται στο πλακώδες επιθήλιο του βλεννογόνου ή του δέρματος του αιδοίου.

Η θεραπεία των μικρών βλαβών παραδοσιακά γίνεται με διάλυμα ποδοφυλλίνης, ενώ μεγαλύτερες βλάβες αντιμετωπίζονται με διαθερμία ή laser εξάχνωση.

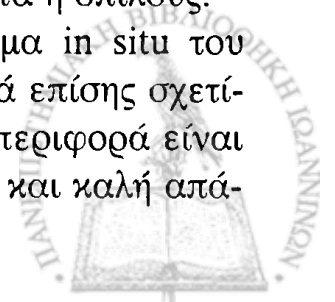
### Ε) Ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες αιδοίου (VIN)

Το φάσμα των αλλοιώσεων που περιλαμβάνονται κάτω από τον όρο ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία αιδοίου (vulvar intraepithelial neoplasia - VIN) είναι αρκετά ευρύτερο από εκείνο των αντίστοιχων ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών του κόλπου (VAIN) και του τραχήλου (CIN). Οι ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες του αιδοίου επίσης διαβαθμίζονται σε τρεις βαθμούς (VIN, I, II και III), όπως και οι αντίστοιχες του κόλπου και τραχήλου.

Οι VINs παραδοσιακά διακρίνονται στο καρκίνωμα *in situ* ή νόσο του Bowen και στην μποουενοειδή βλατίδωση (bowenoid papulosis) ή δυσπλασία με βάση τα κλινικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά. Έτσι η νόσος του Bowen ή καρκίνωμα *in situ* αναπτύσσεται συνήθως στο δέρμα των μεγάλων χειλέων του αιδοίου μεγαλύτερης ηλικίας γυναικών και μακροσκοπικά έχει την εικόνα μονήρους υπεργερμένης ερυθρωπής πλάκας. Αιτιοπαθογενετικά σχετίζεται με τους υψηλού κινδύνου τύπους του ιού HPV (κυρίως τον τύπο 16) και στο 10% των περιπτώσεων μεταπίπτει σε διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα. Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από υπερκεράτωση, παρακεράτωση, υπερακάνθωση καθώς και από ποικίλο αριθμό πολυπύρηνων δυσκερατωσικών κυττάρων και ανώμαλων μιτώσεων σε όλο το πάχος της επιδερμίδας.

Η μποουενοειδής βλατίδωση ή δυσπλασία αναπτύσσεται στο αιδοίο και στο γύρω δέρμα νεαρών γυναικών συνήθως ως πολλαπλές βλατίδες, που κλινικά μοιάζουν με μικρά κονδυλώματα ή σπίλους.

Ιστολογικά έχει ανάλογη εικόνα με το καρκίνωμα *in situ* του αιδοίου, που προαναφέρθηκε και αιτιοπαθογενετικά επίσης σχετίζεται με τον HPV-16. Αντίθετα η βιολογική της συμπεριφορά είναι καλοήθης. Αυτόματη υποστροφή παρατηρείται όπως και καλή από-



ντηση σε συντηρητική θεραπεία, ακόμη και σε συχνές υποτροπές.

Σήμερα τρεις τύποι VIN διακρίνονται: α) ο κονδυλωματώδης (warty) ή βασικοκυτταροειδής (basaloid), β) ο τύπος Bowen (μποου-ενοειδής) και γ) ο διαφοροποιημένος (differentiated) τύπος.

Οι δύο πρώτοι τύποι που καλούνται και “κλασσικοί” συνδέονται με HPV λοίμωξη και παρατηρούνται σε νεότερης ηλικίας γυναίκες. Ο τρίτος τύπος αναπτύσσεται σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας δεν σχετίζεται με HPV λοίμωξη, αλλά συνήθως παρατηρείται σε συνδυασμό με μη νεοπλασματικές “δυστροφικές” αλλοιώσεις του αιδοίου, που προαναφέρθηκαν.

### **ΣΤ) Καρκίνος του αιδοίου**

Ο καρκίνος του αιδοίου είναι σπάνιος και αντιπροσωπεύει το 5-9% όλων των κακοήθων νεοπλασμάτων του γυναικείου γεννητικού συστήματος. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων (περίπου 95%) πρόκειται για πρωτοπαθή πλακώδη καρκινώματα. Άλλα σπανιότερα κακοήθη πρωτοπαθή νεοπλάσματα περιλαμβάνουν τα ακροχορδονώδη και κονδυλωματώδη καρκινώματα, τη νόσο του Paget, κακοήθη μελανώματα, σαρκώματα, βασικοκυτταρικά και βασικοκυτταροειδή καρκινώματα, καρκινώματα ιδρωτοποιών αδένων και καρκινώματα βαρθολινείων αδένων.

Δευτεροπαθή κακοήθη νεοπλάσματα στο αιδοίο συμβαίνουν με απ' ευθείας επέκταση ή μέσω αιματογενούς ή λεμφογενούς διασποράς. Συνήθως πρόκειται για δευτεροπαθή πλακώδη καρκινώματα και αδενοκαρκινώματα, προερχόμενα από τον τράχηλο, ενδομήτριο, κόλπο, ωοθήκη, νεφρό, ουρήθρα, μαστό, ορθό και πνεύμονα.

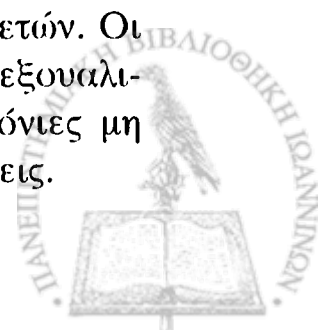
Κατωτέρω θα περιγραφούν οι πρωτοπαθείς κακοήθεις όγκοι του αιδοίου, ταξινομούμενοι με βάση την ιστογενετική τους προέλευση.

## **ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΟΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΟΓΚΟΙ**

### **1. Πλακώδες ή επιδερμοειδές καρκίνωμα αιδοίου**

Αντιπροσωπεύει το συχνότερο και σημαντικότερο πρωτοπαθές κακοήθες νεόπλασμα του αιδοίου και περίπου το 4% όλων των κακοηθειών του γυναικείου γεννητικού συστήματος.

Η ηλικία εμφάνισης είναι συχνότερα μεταξύ 60 και 74 ετών. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν τους πολλαπλούς σεξουαλικούς συντρόφους, το κάπνισμα, την ανοσοκαταστολή, χρόνιες μη νεοπλασματικές παθήσεις του αιδοίου και τις HPV λοιμώξεις.





Συχνά συνδυάζεται με ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες και διηθητικά καρκινώματα άλλων εντοπίσεων του κατώτερου γεννητικού σωλήνα. Αυτό έχει οδηγήσει στην υπόθεση ότι το επιθήλιο του κατώτερου γεννητικού σωλήνα (τραχήλου, κόλπου, αιδοίου και περιπρωκτικής περιοχής) αντιδρά ως ενιαίο πεδίο (υπόθεση field effect) σε ορισμένους καρκινογόνους παράγοντες, όπως για παράδειγμα στους ιούς HPV.

Με βάση επιδημιολογικά και ιολογικά δεδομένα φαίνεται ότι υπάρχουν δύο τύποι καρκινώματος του αιδοίου. Ο συχνότερος (70% των περιπτώσεων) συμβαίνει σε ηλικιωμένες γυναίκες και δεν σχετίζεται με HPV, ενώ ο σπανιότερος (30%) συμβαίνει σε νεότερες γυναίκες (<50 ετών) και σχετίζεται με HPV προσβολή.

Το πλακώδες καρκίνωμα του αιδοίου συχνότερα εντοπίζεται στα πρόσθια 2/3 των μεγάλων χειλέων. Μπορεί επίσης να αναπτυχθεί στα μικρά χείλη και την κλειτορίδα.

**Μακροσκοπικά** αρχικά εμφανίζεται ως μικρή πάχυνση συχνά με συνοδό μικρή εξέγκωση. Αργότερα γίνεται οζώδες και εξελκωμένο (Εικόνα 2).

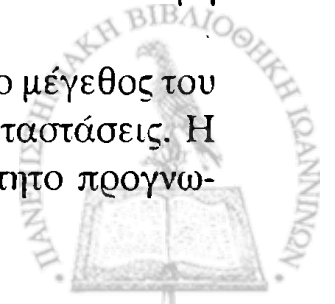
**Μικροσκοπικά** συχνότερα πρόκειται για καλά διαφοροποιημένα πλακώδη καρκινώματα, (Εικόνα 3) αν και εκείνα της κλειτορίδας εμφανίζονται περισσότερο αναπλαστικά. Συχνά στα όρια του καρκινώματος αναγνωρίζονται αλλοιώσεις VIN.

Επιχώριες λεμφαδενικές μεταστάσεις συμβαίνουν στο 20% των περιπτώσεων. Τα καρκινώματα των χειλέων μεθίστανται στους βουβωνικούς λεμφαδένες, ενώ εκείνα της κλειτορίδας μπορεί να μεθίστανται σε βαθύτερους λεμφαδένες. Απομακρυσμένες μεταστάσεις συμβαίνουν σπανιότατα. Ο θάνατος συνήθως οφείλεται σε σηψαιμία, λόγω των εκτεταμένων εξελκώσεων.

Η συνήθης θεραπεία είναι η ριζική αιδοιοεκτομή με αμφοτερόπλευρη ριζική αφαίρεση των βουβωνικών λεμφαδένων. Πυελικός λεμφαδενικός καθαρισμός πραγματοποιείται σπάνια. Συντηρητικότερες χειρουργικές επεμβάσεις γίνονται σε μικρότερους όγκους. Άλλες εναλλακτικές λύσεις αποτελούν ή προεγχειρητική ακτινοβολία ή η χημειοθεραπεία, ακολουθούμενη από χειρουργική επέμβαση.

Η συνολική 5ετής επιβίωση σε ασθενείς με ριζική αιδοιοεκτομή είναι 75%.

Οι σημαντικότεροι προγνωστικοί παράγοντες είναι το μέγεθος του όγκου, το βάθος της διήθησης και οι λεμφαδενικές μεταστάσεις. Η πλοειδία του DNA δεν φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα.



Πρόσφατες μελέτες για την αναζήτηση και τεκμηρίωση και άλλων ανεξάρτητων προγνωστικών δεικτών (όπως δείκτες πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης, ογκογονίδια, αυξητικοί παράγοντες, μόρια κυτταρικής προσκόλλησης) δεν έχουν δώσει οριστικές απαντήσεις, ίσως γιατί μελετήθηκαν ανεξάρτητα, χωρίς κλινική συσχέτιση.

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του αιδοίου της FIGO (Διεθνούς Ένωσης Μαιευτικής και Γυναικολογίας) χρησιμοποιείται παγκόσμια και περιλαμβάνει τα εξής στάδια:

**Στάδιο 0.** Καρκίνωμα *in situ* (ενδοεπιθηλιακό).

**Στάδιο I.** Όγκος εντοπισμένος στο αιδοίο ή περίνεο, μεγαλύτερης διαμέτρου < 2 εκ., χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις.

IA. Διήθηση χορίου < 1 mm

IB. Διήθηση χορίου > 1 mm

**Στάδιο II.** Όγκος εντοπισμένος στο αιδοίο ή περίνεο, διαμέτρου μεγαλύτερης των 2 εκ., χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις.

**Στάδιο: III.** Όγκος διαφόρου μεγέθους με επέκταση στην ουρήθρα, κόλπο ή ορθό ή με ετερόπλευρη διήθηση επιχώριων λεμφαδένων.

**Στάδιο IV.** IVA. Διήθηση άνω τριτημορίου ουρήθρας, ουροδόχου κύστης, ορθού, οστών πυέλου ή αμφοτερόπλευρη διήθηση επιχώριων λεμφαδένων. IV B. Απομακρυσμένες μεταστάσεις, περιλαμβανομένων των πυελικών λεμφαδένων.

## 2. Ακροχορδονώδες καρκίνωμα

Αποτελεί ποικιλία πλακώδους καρκινώματος, που μπορεί να αναπτύσσεται στο αιδοίο, κόλπο και τράχηλο. Περιγράφεται εκτενέστερα στον κόλπο.

## 3. Κονδυλωματώδες καρκίνωμα

Επίσης περιγράφεται εκτενέστερα στον κόλπο.

## 4. Νόσος Paget του αιδοίου

Είναι ανάλογη της νόσου Paget του μαστού. Αναπτύσσεται στα μεγάλα και μικρά χείλη του αιδοίου ή στο δέρμα του περινέου. Θεωρείται ότι προέρχεται από το ενδοεπιδερμικό τμήμα των εκφορητικών πόρων των ιδρωτοποιών αδένων, ή από πολυδύναμα κύτταρα της βασικής στιβάδας της επιδερμίδας.

Η νόσος του Paget του αιδοίου διαφέρει από εκείνη του μαστού στα εξής: α) Τα μεγάλα διαυγή νεοπλασματικά κύτταρα εντός της επιδερμίδας είναι σχεδόν πάντα θετικά σε χρώσεις βλέννης (PAS,



βλεννοκαρμίνη) και β) πολύ σπάνια συνοδεύεται από υποκείμενο διηθητικό αδenoκαρκίνωμα, αντίθετα με ό,τι συμβαίνει στο μαστό.

Η διαφορική διάγνωση κυρίως περιλαμβάνει το κακόηθες μελάνωμα από διαυγή κύτταρα. Σε αυτές τις περιπτώσεις ιστοχημικές και ανοσοϊστοχημικές χρώσεις είναι πολύ βοηθητικές, αφού τα νεοπλασματικά κύτταρα της νόσου του Paget είναι θετικά στο EMA (επιθηλιακό μεμβρανικό αντιγόνο), κερατίνες χαμηλού μοριακού βάρους, καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA) και σε χρώσεις βλέννης (PAS, βλεννοκαρμίνη). Χρώση για S-100 πρωτεΐνη μπορεί να είναι θετική, αλλά για HMB - 45 (δείκτης μελανώματος) είναι αρνητική.

### 5. Άλλοι επιθηλιακοί κακοήθεις όγκοι

Εδώ περιλαμβάνονται: α) Βασικοκυτταροειδή (πλακώδη) καρκινώματα, που έχουν ανάλογη εμφάνιση με εκείνη των αντίστοιχων καρκινωμάτων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

β) Βασικοκυτταρικά καρκινώματα που αναπτύσσονται στα μεγάλα χείλη του αιδοίου ηλικιωμένων ασθενών. Μπορεί να αποκτήσουν μεγάλες διαστάσεις και να εξελκωθούν. Η μικροσκοπική τους εικόνα και η συμπεριφορά είναι όμοια με των βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων του δέρματος.

γ) Καρκίνωμα από κύτταρα Merkel. Είναι σπανιότατο και η συμπεριφορά του είναι πολύ επιθετική.

δ) Καρκίνωμα ιδρωτοποιών αδένων. Είναι εξαιρετικά σπάνιο στο αιδοίο. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει μεταστατικά αδenoκαρκινώματα.

ε) Καρκινώματα βαρθολινείων αδένων, τα οποία μπορεί να έχουν εικόνα πλακώδους καρκινώματος (συχνότερα), αδenoκαρκινώματος, αδenoκυστικού καρκινώματος ή καρκινώματος μεταβατικού τύπου. Λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι συχνές. HPV-DNA συχνά ανιχνεύεται στα πλακώδους τύπου καρκινώματα των βαρθολινείων αδένων.



## ΜΕΛΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΟΓΚΟΙ

### 1. Κακήθες μελάνωμα αιδοίου

Είναι το δεύτερο σε συχνότητα κακήθες νεόπλασμα του αιδοίου. Η πλειονότητα των ασθενών είναι ηλικίας > 50 ετών. Κατά τη στιγμή της διάγνωσης συνήθως το στάδιο είναι προχωρημένο.

Η 5ετής επιβίωση είναι περίπου 35%. Η μικροσκοπική εικόνα και η σταδιοποίηση είναι όμοια με των κακήθων μελανωμάτων του δέρματος. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η πλοειδία του DNA ίσως να παρέχει προγνωστικές πληροφορίες.

## ΑΛΛΟΙ ΣΠΑΝΙΟΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΑΙΔΟΙΟΥ

Εδώ περιλαμβάνονται διάφοροι τύποι σαρκωμάτων (όπως ραβδομυοσάρκωμα, λειομυοσάρκωμα, σάρκωμα Kaposi κ.α), κακήθη λεμφώματα και όγκοι λεκιθικού ασκού, τα οποία περιγράφονται σε άλλα κεφάλαια.



## ΚΟΛΠΟΣ

### Στοιχεία ανατομίας - ιστολογίας

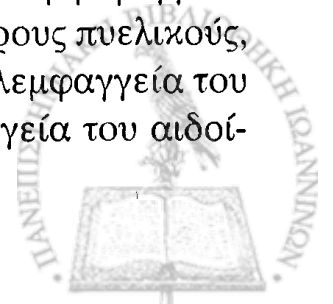
Ο κόλπος είναι μια σωληνώδης δομή, προερχόμενη από τη συνένωση των παραμεσονεφρικών ή μυλλερειανών πόρων (πόροι του Muller), που εκτείνεται από τον πρόδομο του αιδοίου μέχρι τον τραχήλο της μήτρας. Το μήκος του κόλπου στην ενήλικα γυναίκα είναι γύρω στα 9 εκ. Βρίσκεται στη μέση γραμμή, πίσω από την ουροδόχο κύστη και μπροστά από το ορθό με μια γωνία πάνω από 90° μεταξύ του άξονα του κόλπου και εκείνου της μήτρας.

Το τοίχωμά του αποτελείται από τρεις χιτώνες, το βλεννογόνο το μυϊκό και τον ορογόνο.

Ο βλεννογόνος αποτελείται από πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο και υποεπιθηλιακά από χαλαρό στρώμα από συνδετικό ιστό. Το πλακώδες επιθήλιο μπορεί να διαιρεθεί, όπως και στον εξωτράχηλο, σε τρεις κύριες ζώνες: βασική, ενδιάμεση και επιφανειακή ή επιπολής. Τα επιθηλιακά κύτταρα περιέχουν υποδοχείς για τις στεροειδείς ορμόνες και έτσι βρίσκονται υπό την επίδραση των κυκλοφορούντων ορμονών, με αποτέλεσμα η ωρίμανση και διαφοροποίησή τους να εξαρτάται από την ηλικία και την ημέρα του κύκλου της γυναίκας. Το υποεπιθηλιακό στρώμα ή χόριο περιέχει ελαστικές ίνες και πλούσιο λεμφικό και φλεβικό δίκτυο.

Οι μεσονεφρικοί ή βολφιανοί πόροι (πόροι του Wolf) στα θήλεα έμβρυα υποστρέφουν και υπολείμματά τους παραμένουν βαθειά στα πλάγια τοιχώματα της μήτρας και του κόλπου, ονομαζόμενοι πόροι του Gartner. Μικροσκοπικά αυτοί εμφανίζονται ως ένας μικρός πόρος, περιβαλλόμενος συχνά από μικρούς αδένες, που επενδύονται από κυβοειδές επιθήλιο και συχνά περιέχουν στον αυλό ένα χαρακτηριστικό συμπυκνωμένο ηωσινόφιλο υλικό.

Η λεμφική αγγείωση του κόλπου είναι μάλλον πολύπλοκη. Τα αγγεία του ανώτερου πρόσθιου τοιχώματος συνδέονται με εκείνα του τραχήλου και καταλήγουν στα έξω λαγόνια λεμφογάγγλια. Εκείνα του οπίσθιου κόλπου αποχετεύουν σε βαθύτερους πνελικούς, περιορθικούς και αορτικούς λεμφαδένες. Επίσης τα λεμφαγγεία του κατώτερου κόλπου, τα οποία αναστομώνονται με αγγεία του αιδοίου, αποχετεύουν στους βουβωνικούς λεμφαδένες.



## ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΚΟΛΠΟΥ

### A. Φλεγμονώδεις παθήσεις

Το πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο του κόλπου είναι εξαιρετικά ανθεκτικό στα περισσότερα μικρόβια. Συχνότερες είναι οι κολπίτιδες από τριχομονάδα και μύκητες, οι οποίες συνήθως παρατηρούνται κατά την κύηση και σε καταστάσεις με διαταραχή της φυσιολογικής κολπικής χλωρίδας, όπως π.χ. σε σακχαρώδη διαβήτη, λήψη αντιβιοτικών, χρήση tampons και κακή υγιεινή. Η διάγνωση γίνεται με κυτταρολογικά κολπικά επιχρίσματα (**Εικόνα 4**) και με μικροβιολογική εξέταση κολπικού υγρού.

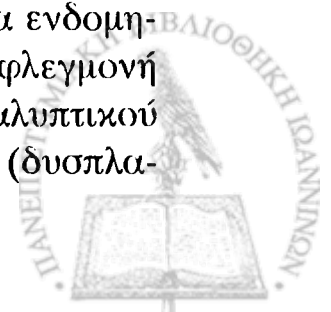
### B. Αδένωση κόλπου

Η αδένωση του κόλπου αποδίδεται είτε σε μετάπλαση του πλακώδους επιθηλίου του κόλπου προς αδενικού τύπου επιθήλιο, είτε σε υπερπλασία μυλλερειανών υπολειμμάτων. Φαίνεται ότι η κολπική αδένωση μπορεί να ξεκινά ως συγγενής αλλοίωση, αλλά η ανάπτυξή της έχει σχέση με την διεγερτική επίδραση των στεροειδών ορμονών.

Κολπική αδένωση έχει παρατηρηθεί συχνά σε γυναίκες, που κατά την ενδομήτρια ζωή τους είχαν εκτεθεί σε διαιθυλστυλβεστρολή (DES) ή σε άλλα συνθετικά μη στεροειδή οιστρογόνα. Η αναφερόμενη συχνότητα κυμαίνεται από 35% έως 90% στις DES - εκτεθείσες γυναίκες στις διάφορες σειρές. Αυτή η συχνότητα φθάνει σχεδόν το 100%, εάν η λήψη του σκευάσματος από τις μητέρες των πασχουσών έγινε κατά τη διάρκεια ή πριν την 8η εβδομάδα της κύησης και είναι μόνο 6%, όταν η λήψη άρχισε από την 15η εβδομάδα ή αργότερα.

Κολπική αδένωση επίσης μπορεί να παρατηρηθεί και σε μη εκτεθείσες σε DES γυναίκες. Σε νεκροτομικό υλικό κόλπων ενήλικων γυναικών μικρές εστίες αδένωσης ανευρίσκονται συχνά (περίπου στο 40% των γυναικών).

*Μικροσκοπικά* παρατηρούνται εστίες αδενικού επιθηλίου με βλενοπααραγωγά κύτταρα ενδοτραχηλικού τύπου ή σπανιότερα ενδομητρικού και σαλπγγικού τύπου. Συχνά συνυπάρχει χρόνια φλεγμονή και πλακώδης μετάπλαση του αδενικού επιθηλίου (επικαλυπτικού και αδενίων) χωρίς ή με συνοδό ενδοεπιθηλιακή βλάβη (δυσπλα-



σία). Η τελευταία μπορεί να φθάσει στο *in situ* στάδιο ή και σε διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα.

Η κολπική αδένωση, όπως θα δούμε και παρακάτω, θεωρείται το έδαφος ανάπτυξης διαυγοκυτταρικού καρκινώματος του κόλπου.

### Γ. Καλοήθεις όγκοι και ογκοειδείς επεξεργασίες

Εδώ περιλαμβάνονται:

α) *Κύστεις*. Συνήθως πρόκειται για έγκλειστες επιθηλιακές κύστεις, επενδυόμενες από πλακώδες επιθήλιο και σπανιότερα από ενδοτραχηλικού τύπου επιθήλιο ή από μεταβατικό επιθήλιο.

β) *Ενδομητρίωση* κόλπου, που μακροσκοπικά παρουσιάζει κυστική εμφάνιση.

γ) *Πολύποδες*, οι οποίοι, όταν έχουν κυτταροβριθές στρώμα, παρουσιάζουν ψευδοσαρκωματώδη εικόνα.

δ) *Θηλώματα*. Αυτά μπορεί να είναι μεσονεφρικής προέλευσης, επενδυόμενα από μονόστοιβο κυβοειδές επιθήλιο, πλακώδους τύπου, σχετιζόμενα με HPV προσβολή ή σπάνια να έχουν λαχνοσωληνώδη διαμόρφωση, αντίστοιχη με εκείνη των αδενωμάτων του παχέος εντέρου.

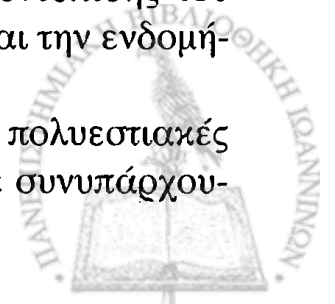
ε) *Άλλοι σπάνιοι καλοήθεις όγκοι*. Έχουν περιγραφεί καλοήθεις μικτοί όγκοι, ραβδομύματα, λειομύματα, κυανοί σπίλοι, όγκοι του Brenner, αιμαγγειώματα και επιθετικά (aggressive) αγγειομυξώματα.

### Δ. Κολπικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (VAIN)

Οι όροι που έχουν χρησιμοποιηθεί περιλαμβάνουν τη δυσπλασία, καρκίνωμα *in situ* (CIS) και κολπική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (VAIN). Στο σύστημα Bethesda τα κολπικά κυτταρολογικά επιχρίσματα που δείχνουν αλλοιώσεις VAIN 1 ορίζονται ως χαμηλού βαθμού πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές βλάβες (LSIL) και εκείνα που δείχνουν VAIN 2 και 3 ως υψηλού βαθμού (HSIL). Η μέση ηλικία εμφάνισης VAIN 3 (CIS) είναι τα 53 έτη, δηλαδή περίπου κατά 10 χρόνια μεγαλύτερη απ' ό τι για CIN 3.

Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την ανοσοκαταστολή, τις HPV λοιμώξεις και πλακώδεις νεοπλασίες άλλης εντόπισης του κατώτερου γεννητικού συστήματος, την ακτινοβολία και την ενδομήτρια έκθεση σε διαιθυλσιλβεστρούλη (DES).

Οι VAINs στο μισό περίπου των περιπτώσεων είναι πολυεστιακές και στα 2/3 περίπου των περιπτώσεων σχετίζονται με συνυπάρχου-



σες, επακόλουθες ή προηγηθείσες ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες και διηθητικά καρκινώματα του κατώτερου γεννητικού σωλήνα. Συχνότερα εντοπίζονται στο άνω τριτημόριο του κόλπου, όπου συνήθως συνυπάρχουν ή αποτελούν επέκταση τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών (CIN).

*Μικροσκοπικά*, τα κυτταρολογικά και ιστολογικά ευρήματα είναι ανάλογα των CIN και τα κριτήρια διαβάθμισής τους είναι τα ίδια με εκείνα που χρησιμοποιούνται για τις ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες του τραχήλου.

*Η διαφορική διάγνωση* περιλαμβάνει την ατροφία στις περισσότερες ηλικιωμένες γυναίκες, την ανώριμη πλακώδη μετάπλαση σε γυναίκες με αδένωση κόλπου και την αντιδραστική/ αναγεννητική ατυπία.

### **Ε. Καρκίνος Κόλπου**

Ο πρωτοπαθής καρκίνος του κόλπου είναι πολύ σπάνιος και αντιπροσωπεύει το 1-2% όλων των κακοήθων νεοπλασμάτων του γυναικείου γεννητικού συστήματος. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων (περίου στο 90%) πρόκειται για πλακώδη καρκινώματα. Αντίθετα, οι δευτεροπαθείς κακοήθεις όγκοι του κόλπου είναι 2-9 φορές συχνότεροι των πρωτοπαθών. Κυρίως πρόκειται για δευτεροπαθή πλακώδη καρκινώματα, προερχόμενα από τον τράχηλο ή το αιδοίο και αδενοκαρκινώματα προερχόμενα από το ενδομήτριο, ορρό/σιγμοειδές και ωοθήκη.

Οι ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες του κόλπου επίσης είναι σχετικά σπάνιες σε αντίθεση με την υψηλή επίπτωση των ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών του τραχήλου και του αιδοίου. Η αιτία αυτής της διαφοράς είναι προς το παρόν άγνωστη, η γνώση της όμως ίσως αποδειχθεί ουσιαστική για την κατανόηση της καρκινογένεσης του πλακώδους επιθηλίου του κατώτερου γεννητικού συστήματος.

Κατωτέρω θα περιγραφούν οι πρωτοπαθείς κακοήθεις όγκοι του κόλπου, ταξινομούμενοι με βάση την ιστογενετική τους προέλευση.





## ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΟΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΟΓΚΟΙ

### 1. Πλακώδη ή επιδερμοειδή καρκινώματα

Αντιπροσωπεύουν περίπου το 90% των πρωτοπαθών κακοήθων νεοπλασμάτων του κόλπου και περίπου το 1% όλων των κακοηθειών του γυναικείου γεννητικού συστήματος. Αναπτύσσονται συνήθως στο ανώτερο οπίσθιο και κατώτερο πρόσθιο τριτημόριο του κόλπου, ενώ 10-20% έχουν πολυεστιακή εντόπιση.

*Μακροσκοπικά* συνήθως εμφανίζονται ως οζώδεις, εξωφυτικές ή εξελκωμένες βλάβες.

*Μικροσκοπικά* μπορεί να δείχνουν ποικίλους βαθμούς διαφοροποίησης, όπως και τα πλακώδη καρκινώματα του τραχήλου. Στην πλειονότητα πρόκειται για μη κερατινοποιούμενα, μέτριας διαφοροποίησης πλακώδη καρκινώματα.

Η πρόγνωσή τους δεν φαίνεται να σχετίζεται με το βαθμό κακοήθειας τους αλλά με το στάδιο της νόσου. Η 5ετής επιβίωση για καρκινώματα σταδίου I είναι 71%, σταδίου II 47%, σταδίου III 25% και σταδίου IV 8%.

Η ύπαρξη μικροδιηθητικού καρκινώματος, ως ευδιάκριτης κλινικής οντότητας, έχει προταθεί, αλλά θα χρειασθεί να μελετηθούν και άλλες περιπτώσεις ώστε να δικαιώσει το μικροδιηθητικό στάδιο της νόσου ως μιας χωριστής οντότητας με ελάχιστη νόσο που θα μπορούσε να θεραπευθεί με συντηρητικές χειρουργικές επεμβάσεις.

### 2. Ακροχορδονώδη (verrucous) καρκινώματα

Η ακριβής συχνότητά τους στον κόλπο είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, λόγω της σύγχυσης στην ορολογία στις δημοσιευθείσες περιπτώσεις. Αποτελεί μια εξαιρετικά καλά διαφοροποιημένη ποικιλία πλακώδους καρκινώματος, που συνήθως παίρνει μεγάλες διαστάσεις, έχει τυπική εξωφυτική ανάπτυξη, διηθεί τοπικά αλλά πρακτικά δεν δίνει λεμφαδενικές μεταστάσεις. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τα οξυτενή κονδυλώματα, τα κονδυλωματώδη καρκινώματα και τα επιδερμοειδή καρκινώματα του κόλπου. Η πενταετής επιβίωση είναι 70%. Μερικές φορές διηθητικά πλακώδη καρκινώματα συνοδεύουν ή ακολουθούν ακροχορδονώδη καρκινώματα. Οι υποτροπές είναι συχνές σε ατελή εξαίρεση.

### 3. Κονδυλωματώδη (wartly) καρκινώματα.

Είναι εξαιρετικά σπάνια στον κόλπο. Μικροσκοπικά τα κονδυλωματώδη καρκινώματα έχουν χαρακτηριστικά πλακώδους καρκινώματος, αλλά συγχρόνως έχουν μια εντυπωσιακή κονδυλωματώδη εικόνα. HPV DNA συνήθως ανιχνεύεται σ' αυτά τα καρκινώματα. Αντίθετα με τα ακροχορδονώδη, οι εξωφυτικές θηλώδεις προσεκβολές στα κονδυλωματώδη καρκινώματα περιέχουν αγγειοσυνδετικούς άξονες.

### 4. Αδενοκαρκινώματα ενδομητριοειδούς, ενδοτραχηλικού και εντερικού τύπου

Είναι εξαιρετικά σπάνια και λίγα είναι γνωστά για την αιτιολογία και την συμπεριφορά τους. Τα ενδομητριοειδή αδενοκαρκινώματα του κόλπου εντοπίζονται στο ορθοκολπικό διάφραγμα και έχουν ανάλογη ιστολογική εμφάνιση με τα ενδομητριοειδή καρκινώματα του ενδομητρίου. Στις περισσότερες περιπτώσεις φαίνεται ότι ξεκινούν σε έδαφος ενδομητρίωσης, ενώ λίγες περιπτώσεις φαίνεται να σχετίζονται με αδένωση του κόλπου σε ασθενείς με έκθεση σε DES. Βλεννώδη καρκινώματα μπορεί να μοιάζουν με τυπικά ενδοτραχηλικού ή εντερικού τύπου καρκινώματα, ανάλογα των αντίστοιχων καρκινωμάτων του τραχήλου και έχουν περιγραφεί σε μέσης ηλικίας ή ηλικιωμένες ασθενείς.

### 5. Διαυγοκυτταρικά καρκινώματα

Την περιασμένη δεκαετία υπήρξε αύξηση του συνολικού τους αριθμού, κυρίως λόγω της προσθήκης των νέων περιπτώσεων, που διαγνώστηκαν σε γυναίκες, των οποίων οι μητέρες κατά την εγκυμοσύνη τους, έκαναν χρήση διαιθυλστυλβεστρόλης (DES). Η μέση ηλικία των γυναικών με DES -σχετιζόμενα αδενοκαρκινώματα είναι περί τα 20 χρόνια, ενώ σε γυναίκες χωρίς έκθεση σε DES φαίνεται ότι η διάγνωση γίνεται προς το τέλος της αναπαραγωγικής ηλικίας. Συχνότερα εντοπίζονται στο ανώτερο πρόσθιο τριτημόριο του κόλπου. Μεγαλύτεροι όγκοι μπορεί να προσβάλλουν τον κόλπο σε μεγάλη έκταση.

*Μακροσκοπικά* εμφανίζονται ως πολυποειδείς ή οζώδεις όγκοι.

Άλλοι είναι επίπεδοι ή εξελκωμένοι με σκληρή ή κοκκιώδη επιφάνεια. Οι περισσότεροι από τους όγκους είναι μόνο επιφανειακά διηθητικοί κατά τη διάγνωση.



*Μικροσκοπικά* δείχνουν ποικιλία προτύπων ανάπτυξης, όπως συμπαγή, σωληνοκυστική και θηλώδη. Η σωληνοκυστική διάταξη είναι η συχνότερη. Τέσσερις τύποι κυττάρων μπορεί να αναγνωρισθούν, αποπλατυσμένα, με άφθονο διαυγές κυτταρόπλασμα, με κοκκιώδες ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και με προπίπτοντες πυρήνες (hobnail).

*Η διαφορική διάγνωση* περιλαμβάνει τη μικροαδενική υπερπλασία σε έδαφος κολπικής αδένωσης και την αντίδραση Arias-Stella σε έδαφος κύησης ή λήψης προγεστερονοειδών σκευασμάτων.

Η πρόγνωση των διαυγοκυτταρικών καρκινωμάτων είναι συνολικά καλλίτερη των επιδερμοειδών, παρόλο ότι τα πρώτα δίνουν συχνότερα απομακρυσμένες μεταστάσεις.

### **6. Μεσонеφρικά καρκινώματα**

Είναι εξαιρετικά σπάνια, εντοπίζονται παρακολπικά και προέρχονται από μεσонеφρικά υπολείμματα (από τους πόρους του Gartner). Μικροσκοπικά αποτελούνται από σωληνώδεις σχηματισμούς, επενδυόμενους από άτυπα κυβοειδή ή κυλινδρικά κύτταρα με πολλές μιτώσεις.

### **7. Άλλοι επιθηλιακοί όγκοι**

Έχουν περιγραφεί σπάνια: α) αδеноπλακώδες καρκίνωμα, β) αδеноειδές βασικοκυτταρικό, γ) αδеноειδές κυστικό, δ) καρκινοειδείς όγκοι και μικροκυτταρικά καρκινώματα και ε) αδιαφοροποίητα καρκινώματα.

## **ΜΕΣΣΕΓΧΥΜΑΤΟΓΕΝΕΙΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΟΓΚΟΙ**

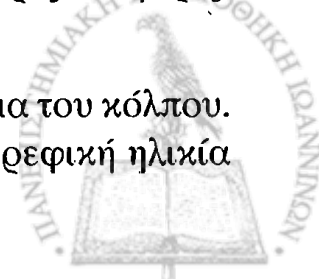
### **1. Λειομυοσάρκωμα**

Όγκοι λείου μυϊκού ιστού με 5 ή περισσότερες μιτώσεις ανά 10 μεγάλα οπτικά πεδία (ΜΟΠ), που δείχνουν μέτρια ή ικανή ατυπία ταξινομούνται ως λειομυοσαρκώματα. Η συμπεριφορά όγκων με πάνω από 5 μιτώσεις ανά 10 ΜΟΠ αλλά χωρίς ατυπία είναι άγνωστη.

Η ακριβής τους επίπτωση στον κόλπο είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, λόγω των διαφορετικών κριτηρίων διάγνωσης σε παλαιότερες αναφορές.

### **2. Βοτρυοειδές εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα**

Αν και είναι σπάνιο, αποτελεί το συχνότερο σάρκωμα του κόλπου. Εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά στην παιδική και βρεφική ηλικία με μέση ηλικία εμφάνισης τα 2,5 έτη.



**Μακροσκοπικά** είναι μισχωτοί ή άμισχοι όγκοι, μεγαλύτερης διαμέτρου από 0,2 έως 15 εκατοστά, αποτελούμενοι από πολλές πολυποειδείς μάζες.

**Μικροσκοπικά** η επιφάνεια του όγκου καλύπτεται από αποπλατυσμένο πλακώδες επιθήλιο, ενώ υποεπιθηλιακά αναγνωρίζεται κυτταροβριθής νεοπλασματικός ιστός από μικρά, υποστρογγύλα ή επιμηκυσμένα αδιαφοροποίητα κύτταρα με υπερχρωματικούς πυρήνες και λίγο κυτταρόπλασμα. Βαθύτερα αναγνωρίζονται λιγότερο κυτταροβριθείς, χαλαρές μυξωματώδεις περιοχές. Ραβδομοβλάστες εμφανίζονται ως στρογγύλα ή σχήματος ρακέτας κύτταρα με ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα. Εγκάρσιες γραμμώσεις είναι δύσκολο να αναγνωρισθούν. Οι μιτώσεις συνήθως είναι αρκετές. Η ανοσοϊστοχημεία (θετικότητα στη μυοσφαιρίνη, δεσμίνη και ακτίνη) και το H/M (λεπτά και παχειά μυοϊνίδια) μπορεί να είναι βοηθητικές σε συνδυασμό με τα μικροσκοπικά ευρήματα.

**Η διαφορική διάγνωση** περιλαμβάνει καλοήθεις πολύποδες κόλπου, ραβδομώματα και μυλλερειανά θηλώματα. Τα τελευταία επενδύονται από κυλινδρικό επιθήλιο και το στρώμα τους έχει μια καλοήθη, ήπια εικόνα.

### 3. Άλλοι σπάνιοι κακοήθεις μεσεγχυματογενείς όγκοι.

Ενδομητριοειδή στρωματικά σαρκώματα χαμηλού και υψηλού grade, ή άλλοι όγκοι, όπως κακόηθες σβάννωμα, ινοσάρκωμα, κακόηθες ινώδες ιστιοκύττωμα, αγγειοσάρκωμα, κυψελιδώδες σάρκωμα μαλακών μορίων, κυψελιδώδες ραβδομυοσάρκωμα και αταξινομήτα σαρκώματα έχουν αναφερθεί περιστασιακά, αλλά δεν δείχνουν κάποια ιδιαίτερα κλινικά ή παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά, όταν αναπτύσσονται στον κόλπο.

## ΜΙΚΤΟΙ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΟΙ ΜΕΣΕΓΧΥΜΑΤΟΓΕΝΕΙΣ ΟΓΚΟΙ & ΔΙΑΦΟΡΟΙ ΑΛΛΟΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΟΓΚΟΙ

Μικτοί όγκοι που μοιάζουν με συνοβιακό σάρκωμα, αδενοσαρκώματα και κακοήθεις μικτοί μεσοδερμικοί όγκοι έχουν σπάνια αναφερθεί. Διάφοροι άλλοι πρωτοπαθείς όγκοι περιλαμβάνουν κακοήθη μελανώματα, όγκους λεκιθικού ασκού, ανώριμα κακοήθη τερατώματα, εμβρυικά καρκινώματα και δυσγερμινώματα. Τέλος κακοήθη λεμφώματα μπορεί να προσβάλλουν τον κόλπο πρωτοπαθώς ή σε έδαφος συστηματικής νόσου.



## ΤΡΑΧΗΛΟΣ ΜΗΤΡΑΣ

### Στοιχεία ανατομίας - ιστολογίας

Ο τράχηλος είναι το κατώτερο τμήμα της μήτρας, που συνδέει αυτό το όργανο με τον κόλπο.

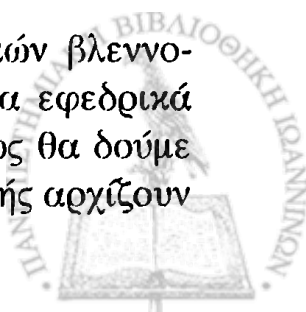
Διαιρείται στο ενδοκοπικό τμήμα (portio vaginalis) που προβάλλει προς τον κόλπο και στο υπερκολπικό τμήμα (supravaginal portion) που βρίσκεται πάνω από τον κολπικό θόλο (vaginal vault). Η έξω επιφάνεια του ενδοκολπικού τμήματος είναι γνωστή ως εξωτράχηλος (ectocervix), ενώ εκείνη του ενδοτραχηλικού σωλήνα, ως ενδοτράχηλος (endocervix).

Το έξω στόμιο του ενδοτραχηλικού σωλήνα ονομάζεται έξω τραχηλικό στόμιο (external os), ενώ το έσω στόμιο, που μακροσκοπικά (κλινικά) δεν είναι ορατό, λέγεται έσω τραχηλικό στόμιο (internal os).

Ο εξωτράχηλος καλύπτεται από μη κερατινοποιούμενο πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο, το οποίο στην αναπαραγωγική ηλικία της γυναίκας είναι παχύ και αποτελείται από τρεις ζώνες: τη βασική, ενδιάμεση και επιπολής. Η ζώνη μεταξύ βασικής και ενδιάμεσης καλείται παραβασική. Στις μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και στην παιδική και προεφηβική ηλικία, το πλακώδες επιθήλιο είναι ατροφικό χωρίς ωρίμανση και διαφοροποίηση προς ενδιάμεσα και επιπολής κύτταρα, λόγω έλλειψης ορμονικής διέγερσης. Έτσι αποτελείται από μικρά βασικά και παραβασικά κύτταρα που έχουν λίγο κυτταρόπλασμα και υψηλή πυρρηνο/κυτταροπλασματική σχέση, η οποία μπορεί εσφαλμένα μερικές φορές να θεωρηθεί ως ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (CIN).

Τα κύτταρα της ενδιάμεσης στιβάδας είναι πλούσια σε γλυκογόνο. Οιστρογονικοί υποδοχείς ανιχνεύονται ανοσοϊστοχημικά στα κύτταρα της βασικής στιβάδας. Τα τελευταία είναι θετικά για χαμηλού μοριακού βάρους κερατίνες. Υψηλού μοριακού βάρους κερατίνες ανιχνεύονται στα περισσότερα διαφοροποιημένα κύτταρα της διάμεσης και επιπολής στιβάδας.

Ο ενδοτράχηλος καλύπτεται από ένα στοίχο κυλινδρικών βλεννοεκκριτικών κυττάρων, κάτω από τα οποία υπάρχουν τα εφεδρικά κύτταρα (reserve cells). Από τα εφεδρικά κύτταρα, όπως θα δούμε παρακάτω, κυρίως της πλακώδους - κυλινδρικής συμβολής αρχίζουν



οι διεργασίες της πλακώδους μετάπλασης, των τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών (CIN) και των καρκινωμάτων του τραχήλου.

Καταδύσεις του επιθηλίου εντός του στρώματος του τραχήλου σχηματίζουν τους τραχηλικούς αδένες. Αυτοί επίσης επενδύονται με το ίδιο επιθήλιο, όπως ο ενδοτραχηλικός σωλήνας.

Το κυλινδρικό επιθήλιο του ενδοτραχήλου και των αδένων του επίσης περιέχει οιστρογονικούς υποδοχείς.

Η περιοχή όπου συναντώνται το πλακώδες επιθήλιο του εξωτραχήλου και το κυλινδρικό του ενδοτραχήλου είναι γνωστή ως πλακώδης / κυλινδρική συμβολή (squamocolumnar junction). Ένας πιο εύχρηστος και απλούστερος όρος, που σήμερα χρησιμοποιείται ευρύτερα, είναι “ζώνη μετάπτωσης” (transformation zone). Αυτή η ζώνη δεν βρίσκεται πάντα ακριβώς στο έξω τραχηλικό στόμιο.

Όταν ενδοτραχηλικός βλεννογόνος επενδύει τμήμα του εξωτραχήλου, τότε μιλούμε για εκτρόπιο (ectropion). Ο όρος erosion (που σημαίνει διάβρωση) δεν είναι ακριβής και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για αυτές τις περιπτώσεις.

Διάσπαρτα μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων φυσιολογικού εξωτραχήλου και ενδοτραχήλου μπορεί να βρεθούν ενδοκρινικά κύτταρα. Επίσης περιστασιακά μεταξύ των κυττάρων της βασικής στιβάδας του εξωτραχήλου μπορεί να υπάρχουν λίγα μελανοκύτταρα.

Το στρώμα του τραχήλου αποτελείται κυρίως από ινώδη συνδετικό ιστό, ο οποίος αναμειγνύεται με ελαστικές ίνες και διάσπαρτες λείες μυϊκές ίνες.

Στο 1/3 των γυναικών εντός του στρώματος του ενδοτραχήλου ανευρίσκεται μεσονεφρικός έκτοπος ιστός (mesonephric rests), που αποτελεί υπολείμματα των μεσονεφρικών (βολφιανών) πόρων. Η μικροσκοπική τους εικόνα περιγράφηκε στον κόλπο.

Έκτοποι ή και μεταπλαστικοί ιστοί, όπως δερματικά εξαρτήματα (σμηγματογόνοι αδένες και θύλακοι τριχών) ή ώριμος χονδρικός ιστός έχουν περιγραφεί στον τράχηλο. Στην τελευταία περίπτωση δεν θα πρέπει να γίνεται σύγχυση με μικτούς μυλλερειανούς όγκους ή με σαρκώματα.



## ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ

### Α. Φλεγμονώδεις παθήσεις

**1. Χρόνια μη ειδική τραχηλίτιδα.** Είναι εξαιρετικά συχνή σε ενήλικες γυναίκες, τουλάχιστον σε μικροσκοπικό επίπεδο και συνήθως είναι ασυμπτωματική. Αιτιοπαθογενετικά ενοχοποιούνται τραυματισμοί και ερεθισμοί του τραχήλου κατά τους τοκετούς και γυναικολογικούς χειρισμούς, ο υποοιστρογονισμός, η αλκαλικότητα της βλέννης, η χρήση πεσσών ή tampons, το εκτρόπιο και οι φλεγμονές από κοινά μικρόβια, όπως εσερίχεια κόλπου, κορυνοβακτηρίδια (*Gardnerella vaginalis*) και α- και β- αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι.

*Μικροσκοπικά* παρατηρείται χρόνια μη ειδική φλεγμονή του τραχήλου, κυρίως στη ζώνη μετάπτωσης και μετάπλαση του επιθηλίου.

Η κλινική της σημασία έγκειται στο ό,τι μπορεί να οδηγήσει σε ανιούσες φλεγμονές (ενδομητρίτιδα, σαλπινγίτιδα), σε παραμορφώσεις τραχήλου και σε καταστάσεις στειρότητας και στο ό,τι μπορεί να αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη τραχηλικής νεοπλασίας, αν και η ίδια δεν είναι προκαρκινωματώδης κατάσταση.

**2. Κοκκιωματώδεις φλεγμονές τραχήλου** όπως σε φυματίωση, βουβωνικό λεμφοκοκκίωμα και σίφυλη.

**3. Τριχομοναδική τραχηλίτις,** η διάγνωση της οποίας γίνεται συνήθως κυτταρολογικά (**Εικόνα 4**) και μικροβιολογικά με την ανεύρεση των τριχομονάδων.

**4. Χλαμυδιακή.** Οφείλεται στο *Chlamydia trachomatis* και είναι αφροδισιακή νόσος. Στο 50% οι άρρενες σύντροφοι εμφανίζουν μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα.

Συνήθως η χλαμυδιακή τραχηλίτιδα έχει τους ιστολογικούς χαρακτηριστές χρόνιας λεμφοκυτταρικής και λεμφοξιδιακής τραχηλίτιδας. Σε κυτταρολογικά επιχρίσματα μπορεί να αναγνωρισθούν τα χαρακτηριστικά κυτταροπλασματικά κενοτόπια με κοκκοειδή έγκλειστα εντός των πλακωδών κυττάρων (**Εικόνα 5**).

**5. Παρασιτικές φλεγμονές.** Συνήθως έχουν ενδημικό χαρακτήρα και μπορεί να οφείλονται σε σχιστόσωμα, ή άλλα σπάνια παθογόνα αίτια. Αμοιβαδίαση τραχήλου μπορεί να συνυπάρχει με αμοιβαδίαση παχέος εντέρου, οφείλεται στην ενδαμοιβάδα την ιστολυτική και μπορεί να προκαλέσει πολυποειδή, ελκωτική μάζα στον τράχηλο, η οποία κλινικά μοιάζει με καρκίνωμα.

**6. Ακτινομυκητίαση τραχήλου.** Παρατηρείται συχνά σε χρήση ενδομήτριων αντισυλληπτικών διαφραγμάτων. Οι ακτινομύκητες μπορεί να αναγνωρισθούν στα κυτταρολογικά επιχρίσματα και σε ιστολογικό υλικό.

**7. Ιογενείς τραχηλίτιδες** από ιό του απλού έρπητα (συνήθως τύπου 2 και σπανιότερα τύπου 1), από ιό των μεγαλοκυτταρικών εγκλείστων και από ιό του ανθρώπινου θηλώματος (human papilloma virus - HPV).

Η ερπητική τραχηλίτιδα συνήθως είναι ελκωτική. Τα χαρακτηριστικά ενδοπυρηνικά έγκλειστα εντός των κυττάρων (μονοπύρηνων και πολυπύρηνων) αναγνωρίζονται ευκολότερα σε κυτταρολογικά επιχρίσματα.

Η τραχηλίτιδα από ιό μεγαλοκυτταρικών εγκλείστων κυρίως παρατηρείται σε γυναίκες με μεγάλη γενετήσια δραστηριότητα και εναλλαγή συντρόφων. Μεγάλα ηωσινόφιλα ενδοπυρηνικά έγκλειστα μπορεί να αναγνωρισθούν. Επίσης η ανοσοϊστοχημεία μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση.

Για τον ιό HPV θα αναφερθούμε αμέσως παρακάτω.

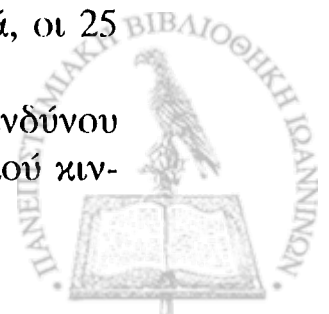
## **B. Ιός θηλώματος του ανθρώπου (HPV) και τραχηλικές βλάβες**

Τα τελευταία χρόνια οι λοιμώξεις του τραχήλου της μήτρας από τον ιό του ανθρώπινου θηλώματος (human papilloma virus -HPV) έχουν γίνει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας και υπάρχουν πολλά νέα πειραματικά, επιδημιολογικά, κλινικοπαθολογοανατομικά και μοριακά δεδομένα, τα οποία υποστηρίζουν τον αιτιοπαθογενετικό ρόλο του ιού στην πολυσταδιακή, πολυπαραγοντική διεργασία της τραχηλικής καρκινογένεσης.

Σήμερα με την εκπληκτική πρόοδο και εφαρμογή μοριακών βιολογικών τεχνικών υπάρχει μια εντυπωσιακή αύξηση της γνώσης γύρω από την σχέση των ιών του ανθρώπινου θηλώματος και νόσων του ανθρώπου, τα βιολογικά, χημικά και φυσικά τους χαρακτηριστικά, την ικανότητά τους να εξαλλάσουν κύτταρα in vivo και in vitro, την έκφρασή τους εντός των κυττάρων / ξενιστών και την αλληλουχία των βάσεων όλου το γονιδιώματος σε αρκετούς τύπους του ιού.

Από τους περισσότερους από 73 διαφορετικούς τύπου του ιού HPV, οι οποίοι μέχρι σήμερα έχουν χαρακτηριστεί μοριακά, οι 25 σχετίζονται με βλάβες του γεννητικού συστήματος.

Αυτοί οι τύποι διακρίνονται σε “χαμηλού” και “υψηλού κινδύνου ανάλογα με τις σχετιζόμενες γεννητικές βλάβες. Οι “χαμηλού κιν-





δύνου” τύποι του ιού (6, 11, 42, 43, 44) κυρίως ανιχνεύονται σε καλοήθεις κονδυλωματώδεις αλλοιώσεις ή σε χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (CIN I), που μπορεί να υποχωρούν, να επιμένουν αλλά σπάνια προοδεύουν προς καρκίνο. Αντίθετα οι “υψηλού κινδύνου” τύποι 16 και 18 και λιγότερο οι τύποι 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56 σχετίζονται συχνότερα με υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (CIN II & III) και διηθητικά καρκινώματα του τραχήλου της μήτρας (κυρίως πλακώδους αλλά και αδενικού τύπου).

Η αλληλεπίδραση καθώς και η φυσική κατάσταση του ιού εντός του ξενιστή/κυττάρου και η συσχέτισή τους με την ογκογόνο δράση του HPV έχει επίσης εκτεταμένα μελετηθεί. Έτσι σε καλοήθεις κονδυλωματώδεις βλάβες και χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (CIN I) συνήθως συμβαίνει επιρρεπτική λοίμωξη (permissive, non-transformable infection) και απελευθέρωση ιοσωματίων, όπου το DNA του ιού διατηρείται ως επισωματικό (εξωχρωμοσωμικό) κυκλοτερές μόριο. Αντίθετα σε υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες και διηθητικά καρκινώματα το DNA του ιού συνήθως ενσωματώνεται εντός του DNA του κυττάρου/ξενιστή και δεν παρατηρείται παραγωγική επιρρεπτική λοίμωξη (non permissive infection). Η αιτία αυτής της ενσωμάτωσης δεν είναι γνωστή, φαίνεται όμως να αντιπροσωπεύει ένα κρίσιμο αρχικό συμβάν στη διεργασία της καρκινογένεσης, με επακόλουθο μία συνεχή, μη ρυθμιζόμενη έκφραση των ιϊκών ογκοπρωτεϊνών E6 και E7.

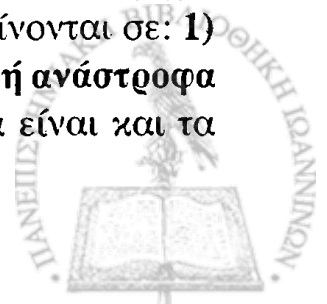
Όμως λοίμωξη με ιό HPV δεν είναι από μόνη της ο αποκλειστικός, υπεύθυνος παράγοντας για την πρόκληση τραχηλικής νεοπλασίας (ενδοεπιθηλιακής και διηθητικών καρκινωμάτων).

Κλινικές, πειραματικές και μοριακές μελέτες έχουν δείξει ότι για τη νεοπλασματική εξαλλαγή απαιτείται η συνεργιστική δράση των ογκοπρωτεϊνών E6 και E7 του HPV με άλλους παράγοντες, όπως τις ογκοκατασταλτικές πρωτεΐνες p53 και pRb, ογκογονίδια, ορμονικούς και αυξητικούς παράγοντες κ.α.

Οι λοιμώξεις με τους ιούς HPV είναι σεξουαλικά μεταδιδόμενες.

Από κλινικής άποψης οι ιοί HPV μπορούν να προκαλούν λανθάνουσες, υποκλινικές και κλινικές καλοήθεις βλάβες.

**Από ιστοπαθολογικής άποψης οι καλοήθεις αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας που προκαλούνται από τον HPV διακρίνονται σε: 1) Οξυτενή κονδυλώματα, 2) Ενδοφυτικοί ακροχορδόνες ή ανάστροφα κονδυλώματα και 3) Επίπεδα κονδυλώματα, τα οποία είναι και τα συχνότερα.**



**Ιστολογικά** τα οξυτενή κονδυλώματα χαρακτηρίζονται από θηλωματώδη υπερπλασία του πλακώδους επιθηλίου, το οποίο παρουσιάζει αλλοιώσεις κοιλοκυττάρωσης στις ανώτερες στιβάδες ή και εικόνα υπερκεράτωσης, δυσκεράτωσης και παρακεράτωσης. Τα ανάστροφα κονδυλώματα έχουν την ίδια ιστολογική εικόνα με τα οξυτενή αλλά ανάστροφη δομή των θηλών προς το στρώμα του τραχήλου. Τέλος τα επίπεδα κονδυλώματα χαρακτηρίζονται από κοιλοκυττάρωση ή και συνοδό ελαφρά ατυπία των πλακωδών επιθηλιακών κυττάρων, από δυσκεράτωση, παρακεράτωση ή και υπερκεράτωση, όχι όμως από θηλωμάτωση. Έτσι αυτές οι αλλοιώσεις δεν είναι εμφανείς κλινικά και η ανίχνευση και διάγνωσή τους γίνεται με τα κυτταρολογικά επιχρίσματα κατά Παπανικολάου και με την κολποσκοπική εκτίμηση του τραχήλου.

Οι χαρακτηριστικές κυτταρικές αλλοιώσεις, που αναγνωρίζονται σε κυτταρολογικά επιχρίσματα και στις ιστολογικές τομές περιλαμβάνουν την κοιλοκυττάρωση, (Εικόνα 6) υπερκεράτωση, δυσκεράτωση (Εικόνα 7) και παρακεράτωση. Από αυτές η κοιλοκυττάρωση αποτελεί την παθογνωμονική αλλοίωση της λοίμωξης με HPV και περιγράφεται αμέσως παρακάτω.

**Κοιλοκυττάρωση:** Τα κοιλοκύτταρα είναι ώριμα πλακώδη κύτταρα (ενδιάμεσα ή επιπολής), τα οποία μορφολογικά χαρακτηρίζονται από περιπυρηνική κοιλότητα με οξέως αφοριζόμενα όρια. Περιφερικά αυτής της κοιλότητας το κυτταρόπλασμα είναι πολύ πυκνό και μπορεί να χρωματίζεται έντονα κυανόφιλο ή ηωσινόφιλο. Όταν είναι ηωσινόφιλο, φαίνεται τόσο πυκνό, όπως η υαλίνη. Οι πυρήνες των κοιλοκυττάρων δείχνουν ποικίλους βαθμούς εκφύλισης, η οποία εξαρτάται από το στάδιο της HPV λοίμωξης. Μερικές φορές η χρωματίνη φαίνεται σχεδόν φυσιολογική. Εν τούτοις περισσότερο συχνά η χρωματίνη είναι συμπυκνωμένη χωρίς να διακρίνεται η λεπτομερής υφή και οι διαυγασίες της. Συχνή είναι η διπυρήνωση των κυττάρων. Πολυπυρήνωση μπορεί να παρατηρηθεί, χωρίς όμως την χαρακτηριστική εικόνα moulding (καλούπωμα) των πυρήνων, που παρατηρείται σε ερπητικές λοιμώξεις.

Ιστολογικές μελέτες έχουν δείξει την συχνή **συνύπαρξη HPV λοίμωξης (κυρίως επίπεδων κονδυλωμάτων) και τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών (CIN)**.

Αυτές οι συνδυασμένες βλάβες μπορεί να αναπτύσσονται κατά δύο τρόπους. Πρώτον, οι βλάβες να αναπτύσσονται χωριστά είτε παρακείμενες η μία στην άλλη ή σε διαφορετικές θέσεις του επιθηλίου. Είναι



επίσης πιθανόν η ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία να περιορίζεται στον τράχηλο και η κονδυλωματώδης βλάβη να βρίσκεται στον κόλπο.

Δεύτερον, ένα επιθήλιο μπορεί να δείχνει αμφότερα τα χαρακτηριστικά κονδυλώματος και CIN στην ίδια περιοχή του τραχήλου, στην οποία οι ανώτερες στιβάδες του επιθηλίου δείχνουν αλλοιώσεις προκαλούμενες από τον HPV (κοιλοκυττάρωση, διπυρήνωση, δυσκεράτωση), ενώ το υπόλοιπο τμήμα του επιθηλίου δείχνει αλλοιώσεις τυπικές ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας.

Ένας ιδιαίτερος τύπος αυτής της συνύπαρξης CIN και HPV λοίμωξης είναι εκείνος, όπου το κάθε προσβεβλημένο κύτταρο εκδηλώνει συγχρόνως μορφολογικές αλλοιώσεις HPV και ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας. Η ακριβής ιστολογική και κυτταρολογική διάγνωση συνυπάρχουσας CIN μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολη σε αυτές τις περιπτώσεις.

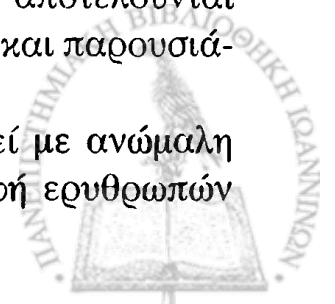
Εδώ θα πρέπει να επισημάνουμε ότι στις καλοήθεις κονδυλωματώδεις αλλοιώσεις χωρίς συνοδό ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία, το DNA των κυττάρων είναι ευπλοειδικό.

Η πιθανή διαγνωστική και προγνωστική αξία της ανίχνευσης υψηλού κινδύνου τύπων του ιού σε γυναίκες με HPV λοιμώξεις ή και συνοδές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες είναι αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας τα τελευταία χρόνια. Πάντως, προς το παρόν τουλάχιστον, δεν υπάρχει συμφωνία στο αν και σε ποιές αλλοιώσεις θα πρέπει να γίνεται ανίχνευση και τυποποίηση του ιού με μοριακές τεχνικές, οι οποίες ως γνωστόν είναι υψηλού κόστους. Η αποτελεσματικότητα αυτών των νέων τεχνικών σε σχέση με την εφαρμοζόμενη μέχρι σήμερα τακτική (Κυτταρολογία και Κολποσκόπηση) είναι αντικείμενο πολλών πρόσφατων προοπτικών μελετών, χωρίς ακόμη να έχουμε καταλήξει σε οριστικές απαντήσεις.

### Γ. Άλλες καλοήθεις παθήσεις

**1. Πολύποδες τραχήλου.** Δεν είναι γνήσια νεοπλάσματα. Συνήθως αναπτύσσονται σε έδαφος χρόνιας τραχηλίτιδας. Είναι μισχωτοί ή άμισχοι και συνήθως προέρχονται από τον ενδοτράχηλο και προβάλλουν προς το έξω τραχηλικό στόμιο. Ιστολογικά επικαλύπτονται από κυλινδρικό ενδοτραχηλικού τύπου επιθήλιο, και αποτελούνται από στρώμα που περικλείει τραχηλικού τύπου αδένια και παρουσιάζει οίδημα, ίνωση και φλεγμονώδη διήθηση.

**2. Ενδομητρίωση τραχήλου.** Μπορεί να εκδηλωθεί με ανώμαλη αιμορραγία. Μακροσκοπικά εμφανίζεται με τη μορφή ερυθρωπών



(λόγω αιμορραγίας) οξειδίων στον τραχήλο, τα οποία μικροσκοπικά αντιστοιχούν σε ενδομητρικά αδένια και στρώμα ενδομητρίου.

**3. Αλλοιώσεις κατά την κύηση** όπως αντίδραση Arias-Stella των κυττάρων των ενδοτραχηλικών αδένων ή φθαρτική μετατροπή του στρώματος του τραχήλου μπορούν να συμβούν, οι οποίες μπορεί μερικές φορές να προκαλέσουν προβλήματα διαφορικής διάγνωσης με καρκινώματα και σαρκώματα αντίστοιχα.

**4. Επιθηλιακές μεταπλάσεις.** Ποικίλες μεταπλάσεις των επιθηλίων του τραχήλου έχουν περιγραφεί.

Από αυτές η **πλακώδης μετάπλαση** του κυλινδρικού ενδοτραχηλικού επιθηλίου είναι η συχνότερη και σχεδόν σταθερά παρατηρείται σε όλες τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Συνήθως αρχίζει από τη ζώνη μετάπτωσης και μπορεί να αφορά το επικαλυπτικό επιθήλιο ή να επεκτείνεται και προς τους ενδοτραχηλικούς αδένες. Ξεκινάει αρχικά ως υπερπλασία των εφεδρικών κυττάρων του ενδοτραχηλικού επιθηλίου, βαθμιαία μεταπίπτει σε ανώριμη πλακώδη μετάπλαση και τελικά σε ώριμη πλακώδη μετάπλαση. Όταν συνυπάρχει και κάποιος βαθμός κυτταρικής ατυπίας, μιλούμε για άτυπη πλακώδη μετάπλαση.

Παρόλο ότι τα περισσότερα πλακώδη καρκινώματα του τραχήλου ξεκινούν σε εσπίες πλακώδους μετάπλασης, εν τούτοις η πλακώδης μετάπλαση δεν θεωρείται από μόνη της προκαρκινωματώδης αλλοίωση, αφού άλλωστε αυτή αποτελεί ένα τόσο συνηθισμένο φαινόμενο.

Άλλες επιθηλιακές μεταπλάσεις περιλαμβάνουν την μετάπλαση του ενδοτραχηλικού επιθηλίου προς σαλπγγικό, ενδομητριοειδούς ή εντερικού τύπου επιθήλιο και την μετάπλαση του πλακώδους επιθηλίου του εξωτραχήλου κυρίως σε ηλικιωμένες γυναίκες με ατροφία προς μεταβατικού τύπου επιθήλιο.

Ποικίλα διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα μπορεί να προκύψουν σε κυτταρολογικό και ιστολογικό επίπεδο μεταξύ μεταπλάσεων και ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών ή καρκινωμάτων τραχήλου, ιδιαίτερα σε μη έμπειρους. Πάντως σε δύσκολες διαγνωστικές περιπτώσεις ή ανοσοϊστοχημεία μπορεί να είναι πολύ βοηθητική.

**5. Αδενική υπερπλασία** Χαρακτηρίζεται από υπερπλασία των τραχηλικών αδενίων χωρίς όμως συνοδό κυτταρική ατυπία. Έχει συσχετισθεί με τη λήψη αντισυλληπτικών ορμονικών σκευασμάτων ή με κύηση.

**Ιστολογικά** μπορεί να είναι του τύπου της μικροαδενικής ή της απλής αδενικής υπερπλασίας και μπορεί μερικές φορές να δημιουργήσει διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα με αδενοκαρκινώματα του τραχήλου.



**6. Ιατρογενείς αλλοιώσεις** όπως για παράδειγμα δημιουργία κοκκιωμάτων μετά από χειρουργικές επεμβάσεις στον τράχηλο και διάφορες άλλες αλλοιώσεις σε ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία, λήψη διαιθυλστυλβεστρόλης κ.α., που παρατηρούνται στον τράχηλο, δεν θα μας απασχολήσουν στο παρόν σύγγραμμα.

#### **Δ. Τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (CIN)**

##### **I. Πλακώδους επιθηλίου**

**Ορολογία:** Οι όροι που έχουν χρησιμοποιηθεί για τις ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες του πλακώδους επιθηλίου του τραχήλου της μήτρας περιλαμβάνουν: α) δυσπλασίες (ελαφρού, μέτριου και σοβαρού βαθμού) και καρκίνωμα *in situ*, β) τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (cervical intraepithelial neoplasia -CIN), που διακρίνονται σε CIN βαθμού I (αντιστοιχεί στην ελαφρά δυσπλασία), CIN II (αντιστοιχεί στη μέτριου βαθμού δυσπλασία) και CIN III (αντιστοιχεί στη σοβαρού βαθμού δυσπλασία και στο καρκίνωμα *in situ*) και γ) πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές βλάβες (squamous intraepithelial lesions -SIL), που διαχωρίζονται στις χαμηλού βαθμού (low grade) SIL και στις υψηλού βαθμού (high grade) SIL.

Η τελευταία ταξινόμηση (ταξινόμηση συστήματος Bethesda) είχε αρχικά προταθεί για τις κυτταρολογικές διαγνώσεις, αλλά χρησιμοποιείται σήμερα από αρκετούς και στις ιστολογικές διαγνώσεις. Στις χαμηλού βαθμού SIL περιλαμβάνονται οι ελαφρές δυσπλασίες (CIN I), ενώ στις υψηλού βαθμού SIL όλες οι άλλες αλλοιώσεις (CIN II και III).

**Ορισμός:** Ως δυσπλασία ορίζεται η επιθηλιακή υπερπλασία που συνοδεύεται από κυτταρική ατυπία και δομική αναρχία του επιθηλίου και που δυνητικά είναι ανατρέψιμη. Αντίθετα το καρκίνωμα *in situ* (ενδοεπιθηλιακό) είναι μη αναστρέψιμη βλάβη, που θα μεταπέσει σε διηθητικό καρκίνωμα, συνήθως μετά παρέλευση μεγάλου χρονικού διαστήματος (10-15 χρόνια).

**Ιστολογικά:** παρατηρείται κυτταρική ατυπία και πολυμορφία σε όλο το πάχος του επιθηλίου. Υπερπλαστικά κύτταρα της βασικής στοιβάδας με πυρηνική ατυπία και μιτώσεις καταλαμβάνουν μικρότερο ή μεγαλύτερο πάχος του επιθηλίου, ανάλογα με το βαθμό βαρύτητας της βλάβης. Έτσι στην ελαφρά δυσπλασία αδιαφοροποίητα βασικού τύπου κύτταρα καταλαμβάνουν το 1/3 περίπου του πάχους του πλακώδους επιθηλίου, ενώ στις ανώτερες στιβάδες διατηρείται η ωρίμανση και

διαφοροποίηση των κυττάρων. Στη μέτρια δυσπλασία περίπου τα 2/3 του πάχους του επιθηλίου καταλαμβάνονται από αδιαφοροποίητα βασικού τύπου κύτταρα, ενώ στη σοβαρού βαθμού δυσπλασία σχεδόν όλο το πάχος και στο καρκίνωμα *in situ* όλο το πάχος του επιθηλίου καταλαμβάνεται από βασικού τύπου κύτταρα με βαθμιαία αντίστοιχη απώλεια της ικανότητας ωρίμανσης και διαφοροποίησης των πλακωδών κυττάρων και συνοδό πυρηνική ατυπία, απώλεια προσανατολισμού και μιτώσεις σε όλο το πάχος του επιθηλίου (Εικόνα 8).

**Επιθήλιο προέλευσης - Εντόπιση:** Πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές βλάβες του τραχήλου συχνότερα εντοπίζονται και ξεκινούν από εστίες πλακώδους μετάπλασης της ζώνης μετάπτωσης. Μπορούν επίσης να ξεκινούν από το πλακώδες επιθήλιο του εξωτραχήλου ή από το ενδοτραχηλικό επιθήλιο, μέσω διεργασίας υπερπλασίας των εφεδρικών κυττάρων και μετάπλασής τους προς πλακώδη κύτταρα.

**Παράγοντες κινδύνου:** Οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών και διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας περιλαμβάνουν την πρώιμη σεξουαλική δραστηριότητα (< 17 ετών), τους πολλαπλούς σεξουαλικούς συντρόφους, τις HPV λοιμώξεις, την ανοσοκαταστολή και το κάπνισμα.

**Φυσική ιστορία των CIN:** Μελέτες της φυσικής ιστορίας και εξέλιξης αυτών των αλλοιώσεων έχουν δείξει ότι μερικές μπορεί να υποστρέψουν, άλλες μπορεί να παραμείνουν όπως έχουν σε όλη τη διάρκεια της ζωής της γυναίκας, ενώ άλλες θα προοδεύσουν προς βαρύτερες βλάβες και διηθητικό καρκίνωμα. Ο κίνδυνος προόδου προς διηθητικό καρκίνο είναι μεγαλύτερος και το χρονικό διάστημα προόδου είναι μικρότερο, όσο βαρύτερη είναι η ενδοεπιθηλιακή βλάβη.

Έτσι η πιθανότητα υποστρόφης των CIN 1 είναι 60%, επιμονής 30%, προόδου προς CIN 3 10% και προόδου προς διηθητικό καρκίνωμα 1%. Οι αντίστοιχες αναλογίες των CIN 2 είναι 40%, 40%, 20% και 5%. Η πιθανότητα των CIN III να υποστρέψουν είναι 33% και να προοδεύσουν σε διηθητικό καρκίνωμα μεγαλύτερη από 12% των περιπτώσεων.

Επειδή σε κάθε μεμονωμένη περίπτωση δεν είναι δυνατή η πρόβλεψη της έκβασης με μορφολογικά κριτήρια, θα πρέπει να γίνεται κατάλληλος σχεδιασμός παρακολούθησης και αντιμετώπισης με στενή συνεργασία του Κυτταρολόγου, Κολποσκόπου και Παθολογοανατόμου.



**Σχεδιασμός κολποσκόπησης επί ανώμαλων κυτταρολογικών ευρημάτων:** 1) Εάν στο test Pap διαγνωσθεί LGSIL (CINI) μπορεί να γίνει παρακολούθηση κυτταρολογικά για 1 χρόνο (με επανεξέταση ανά 3-6 μήνες). Εάν η βλάβη δεν έχει υποστρέψει, αλλά παραμένει η ίδια ή γίνεται βαρύτερη, τότε απαραίτητα θα πρέπει να γίνει κολποσκόπηση και αναλόγως των ευρημάτων, είτε συχνή κυτταρολογική/κολποσκοπική παρακολούθηση, ή θεραπευτική αντιμετώπιση της βλάβης.

2) Εάν στο test Pap διαγνωσθεί υψηλού βαθμού SIL (CIN II, III), τότε στη γυναίκα συστήνεται κολποσκόπηση και εφ' όσον τα κυτταρολογικά με τα κολποσκοπικά ευρήματα συμφωνούν, γίνεται αντιμετώπιση της βλάβης.

3) Οι απλές HPV λοιμώξεις, εφ' όσον δεν συνυπάρχει κυτταρολογική ή κολποσκοπική ένδειξη συνυπάρχουσας ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (CIN), μπορούν να παρακολουθούνται με test Pap και κολποσκοπική εξέταση.

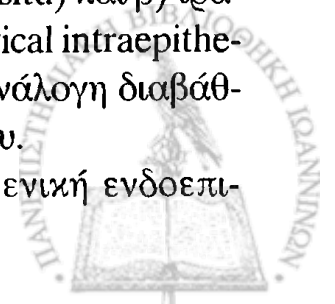
**Θεραπεία των ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών.** Οι μέθοδοι θεραπείας των ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών μπορεί να είναι αφαιρετικές ή καταστροφικές. Οι σύγχρονες αφαιρετικές μέθοδοι περιλαμβάνουν τη laser κωνοειδή εκτομή και την ηλεκτροδιαθερμική κωνοειδή εκτομή ή αφαίρεση της ζώνης μετάπτωσης.

Το παρασκεύασμα εκτομής εξετάζεται προσεκτικά όλο με πολλαπλές παράλληλες τομές. Ιστολογικά καθορίζεται ο βαθμός της ενδοεπιθηλιακής βλάβης και αν η βλάβη έχει αφαιρεθεί επί υγιών ιστών. Επί ατελούς αφαίρεσης της βλάβης μπορεί να γίνει αρχικά παρακολούθηση με κυτταρολογία και κολποσκόπηση. Εάν υπάρχουν κυτταρολογικές και κολποσκοπικές ενδείξεις υπολειμματικής αλλοίωσης, γίνεται δεύτερη αφαιρετική θεραπεία (2η κωνοειδής εκτομή ή υστερεκτομία).

## II. Αδενικού επιθηλίου

**Ορολογία:** Οι όροι που έχουν χρησιμοποιηθεί για τις προδιηθητικές (ενδοεπιθηλιακές) βλάβες του αδενικού επιθηλίου του τραχήλου περιλαμβάνουν: α) ενδοτραχηλική δυσπλασία ή άτυπη ενδοτραχηλική υπερπλασία και καρκίνωμα in situ (AIS - adenocarcinoma in situ) και β) τραχηλική ενδοεπιθηλιακή αδενική νεοπλασία (CIGN-cervical intraepithelial glandular neoplasia), βαθμού I, II και III, δηλαδή ανάλογη διαβάθμιση με τις CIN του πλακώδους επιθηλίου του τραχήλου.

Στην ταξινόμηση Bethesda προτείνεται ο όρος αδενική ενδοεπι-



θηλιακή βλάβη (GIL-glandular intraepithelial lesion) κατ' αντιστοιχία προς τις SIL.

Τα τελευταία 20 χρόνια έχει δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην αναγνώριση αυτών των αλλοιώσεων και στην τεκμηρίωση των κυτταρολογικών και ιστολογικών διαγνωστικών κριτηρίων για πολλούς λόγους. Οι σημαντικότεροι είναι ότι αυτές οι βλάβες συνήθως δεν μπορούν να αναγνωρισθούν κολποσκοπικά, λόγω της εντόπισής τους. Επίσης ότι τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα αδenoκαρκινωμάτων τραχήλου και μάλιστα σε νεότερης ηλικίας γυναίκες. Επί πλέον θα πρέπει να τονισθεί η μεγαλύτερη δυσκολία αναγνώρισης αυτών των αλλοιώσεων και διάκρισής τους από μη νεοπλασματικές παθήσεις του τραχήλου ή από καλά διαφοροποιημένα αδenoκαρκινώματα τόσο κυτταρολογικά όσο και ιστολογικά.

Σε περιπτώσεις διάγνωσης GIL στα κυτταρολογικά επιχρίσματα και κυρίως όταν υπάρχει υπόνοια *in situ* αδenoκαρκινώματος, θα πρέπει να γίνεται βαθειά κωνοειδής εκτομή, κατά προτίμηση με νυστέρι, ώστε να εξασφαλίζεται η πλήρης αφαίρεση της βλάβης, που θα εκτιμηθεί με την ιστοπαθολογική εξέταση του κώνου.

Συντηρητική παρακολούθηση με κυτταρολογία και κολποσκόπηση επί ολικής αφαίρεσης της βλάβης είναι η τακτική, που συνήθως ακολουθείται και σε αυτές τις περιπτώσεις, όπως και στις αντίστοιχες βλάβες του πλακώδους επιθηλίου (SIL) του τραχήλου μήτρας.

### **Ε. Καρκίνος τραχήλου μήτρας**

Ο καρκίνος τραχήλου μήτρας αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα Υγείας σε πολλές χώρες παγκόσμια.

Τα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας σε μερικές αναπτυγμένες χώρες με καλά οργανωμένα προγράμματα πρωτογενούς κυτταρολογικού πληθυσμιακού ελέγχου (screening) είναι χαμηλά. Εν τούτοις σε άλλες χώρες, κυρίως αναπτυσσόμενες, ο καρκίνος τραχήλου μήτρας έρχεται πρώτος σε συχνότητα μεταξύ των καρκίνων των γυναικών και μερικές φορές αποτελεί και την πρώτη αιτία θανάτου.

Εξ άλλου τα τελευταία 20 χρόνια έχει παρατηρηθεί μία αύξηση της συχνότητας των αδenoκαρκινωμάτων, ταχύτερη ανάπτυξη και επιθετικότερη συμπεριφορά των πλακωδών καρκινωμάτων καθώς και συχνότερη εμφάνιση καρκινωμάτων τραχήλου σε νεότερης ηλικίας γυναίκες.

Σύμφωνα με την προτεινόμενη ταξινόμηση της WHO (Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας) σε συνεργασία με τη Διεθνή Εταιρεία Γυναικο-





λογικής Παθολογοανατομίας οι επιθηλιακοί κακοήθεις όγκοι του τραχήλου ταξινομούνται σε τρεις γενικές κατηγορίες.

I. Πλακώδη καρκινώματα II) Αδενοκαρκινώματα και III) Άλλοι επιθηλιακοί όγκοι.

Η σχετική συχνότητα μεταξύ αυτών των τριών κατηγοριών ποικίλλει στις διάφορες μελέτες. Πάντως τα πλακώδη καρκινώματα φαίνεται ότι αποτελούν τα συχνότερα διηθητικά καρκινώματα του τραχήλου μήτρας (60 έως 80%).

Εκτός των επιθηλιακών κακοήθων όγκων, στον τράχηλο παρατηρούνται επίσης σπάνιοι μεσεγγυματογενείς όγκοι και μικτοί όγκοι, (επιθηλιακής και μεσεγγυματογενούς προέλευσης) οι οποίοι είναι όμοιοι στη συμπεριφορά και εμφάνιση με τους αντίστοιχους του σώματος της μήτρας και θα περιγραφούν στις παθήσεις του σώματος μήτρας.

Στο παρόν κεφάλαιο θα περιγραφούν οι επιθηλιακοί κακοήθεις όγκοι και κυρίως πλακώδη καρκινώματα και αδενοκαρκινώματα.

## ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΟΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΟΓΚΟΙ

### I. Πλακώδη καρκινώματα

#### 1. Μικροδιηθητικό πλακώδες καρκίνωμα

Σήμερα γίνεται αποδεκτό ότι τα μικροδιηθητικά πλακώδη καρκινώματα του τραχήλου αποτελούν χωριστή οντότητα με πολύ καλή πρόγνωση, των οποίων η αντιμετώπιση είναι όμοια με των καρκινωμάτων *in situ*.

Ως μικροδιηθητικό ορίζεται το καρκίνωμα με αρχόμενη διηθητική ανάπτυξη εντός του στρώματος βάθους 3 χιλιοστά ή λιγότερο, στο οποίο δεν αναγνωρίζεται διήθηση λεμφικών ή αιμοφόρων αγγείων. Σ' αυτά τα καρκινώματα (Σταδίου 1A) πρακτικά δεν υπάρχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις. Ο κίνδυνος μεταστάσεων είναι < 1%.

Οι ασθενείς είναι συνήθως ασυμπτωματικές και η διάγνωση γίνεται με τραχηλικά επιχρίσματα (test Pap).

*Ιστολογικά* στην περιοχή της διήθησης παρατηρείται διάσπαση της βασικής μεμβράνης, αντίδραση του υποκείμενου στρώματος και μεγαλύτερη πλειομορφία των νεοπλασματικών κυττάρων, τα οποία περικλείουν εμφανή πυρήνια και δείχνουν διαφοροποίηση προς πλακώδη κύτταρα ή και μεμονωμένη κερατινοποίηση.



## 2. Διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα

Αποτελεί τον συχνότερο κακοήγη όγκο του γυναικείου γεννητικού συστήματος στις περισσότερες χώρες. Παγκόσμια είναι ο δεύτερος σε συχνότητα καρκίνος των γυναικών μετά τον καρκίνο του μαστού. Σε αναπτυγμένες χώρες είναι δέκατος σε συχνότητα, ενώ σε αναπτυσσόμενες χώρες έρχεται πρώτος σε συχνότητα. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων αρκετών δεκαετιών έχει παρατηρηθεί πτώση της συχνότητας και θνησιμότητας από αυτόν τον καρκίνο σε αναπτυγμένες χώρες, που αποδόθηκε στα καλά οργανωμένα προγράμματα πρωτογενούς κυτταρολογικού ελέγχου (screening) του πληθυσμού.

Η μέση ηλικία των γυναικών με διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα είναι τα 51 χρόνια, δηλαδή κατά 15-23 χρόνια μεγαλύτερη από ό,τι οι υψηλού βαθμού SIL και κατά 8 χρόνια μεγαλύτερη από το μικροδιηθητικό καρκίνωμα.

Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί με αυξημένη συχνότητα σε ηλικίες κάτω των 35 ετών. Αυτές οι περιπτώσεις αντιπροσωπεύουν ένα ποσοστό 24,5% του διηθητικών πλακωδών καρκινωμάτων.

Τα περισσότερα διηθητικά πλακώδη καρκινώματα ξεκινούν από προϋπάρχουσες ενδοεπιθηλιακές πλακώδεις βλάβες (SIL).

*Οι παράγοντες κινδύνου* είναι οι ίδιοι με των SIL και έχουν αναφερθεί προηγούμενα.

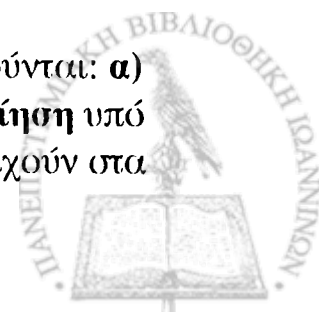
*Η συμπτωματολογία* εξαρτάται από το μέγεθος και το στάδιο της βλάβης. Συνήθως οι ασθενείς Σταδίου I είναι ασυμπτωματικές. Κολπική αιμόρροια είναι το συνηθέστερο σύμπτωμα σε περισσότερα προχωρημένα στάδια.

*Η διάγνωση* γίνεται με τον συνδυασμό της κυτταρολογίας, κολποσκόπησης και κολποσκοπικά κατευθυνόμενης βιοψίας. Περαιτέρω κλινικός και λοιπός εργαστηριακός έλεγχος γίνεται για τον καθορισμό του κλινικού σταδίου της νόσου.

*Μακροσκοπικά* σε αρχικά στάδια τα πλακώδη καρκινώματα εμφανίζονται ως εντοπισμένη, σκληρή, ελαφρά ανυψωμένη βλάβη, που αιμορραγεί εύκολα στην επαφή. Στην κολποσκόπηση παρουσιάζουν έντονες αγγειακές αλλοιώσεις.

Σε περισσότερα προχωρημένα στάδια εμφανίζονται είτε ως εξωφυτικοί ή διηθητικοί όγκοι. Οι διηθητικοί συνήθως εμφανίζονται σκληροί και εξελκωμένοι.

*Μικροσκοπικά* τρεις κύριες ιστολογικές εικόνες παρατηρούνται: **α) Καρκινώματα από μεγάλα πλακώδη κύτταρα με κερατινοποίηση** υπό μορφήν συγκεντρικών σφαιρών κερατίνης, τα οποία αντιστοιχούν στα



καλά διαφοροποιημένα, βαθμού κακοήθειας I (Grade 1) καρκινώματα (Εικόνα 9). β) Μή κερατινοπούμενα πλακώδη καρκινώματα από μεγάλα πλακώδη κύτταρα ή από κύτταρα με ενδιάμεση μορφολογία, με μεγαλύτερη πυρηνική ατυπία και πλειομορφία, τα οποία αντιστοιχούν στα μέτριας διαφοροποίησης, βαθμού κακοήθειας 2 (Grade 2) καρκινώματα. γ) Φτωχά διαφοροποιημένα καρκινώματα από μικρά, πλακώδη κύτταρα χωρίς κερατινοποίηση, που μοιάζουν με τα κύτταρα της βασικής στιβάδας (basaloid), βαθμού κακοήθειας 3 (Grade 3).

Για την προγνωστική αξία της ιστολογικής διαβάθμισης δεν υπάρχει γενική συμφωνία. Πάντως φαίνεται ότι τα καρκινώματα από μικρά κύτταρα (Grade 3) έχουν την χειρότερη πρόγνωση.

**Η πρόγνωση** εξαρτάται κυρίως από το στάδιο της νόσου. Άλλοι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες είναι: α) Το μέγεθος του μεγαλύτερου διηθημένου λεμφαδένα και ο αριθμός των διηθημένων λεμφαδένων. β) Το μέγεθος του όγκου (μετρώντας τη μεγαλύτερη διάμετρο ή τον συνολικό όγκο). γ) Το βάθος της διήθησης. δ) Η μικροσκοπική διήθηση αγγείων. ε) Η επέκταση προς το ενδομήτριο. στ) Η μικροσκοπική διήθηση παραμητρίων. ζ) Η φλεγμονώδης διήθηση του καρκινώματος από άφθονα ηωσινόφιλα, που συνδέεται με καλύτερη πρόγνωση και επιβίωση. η) Ο αυξημένος κυτταρικός πολλαπλασιασμός (με μετρήσεις της S-φάσης του κύκλου), η απουσία ανίχνευσης HPV-DNA, η παρουσία S-100 θετικών Langerhans κυττάρων και η έκφραση c-erb B2 και ras -ογκογονιδίων φαίνεται να σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση. Παραμένει να καθορισθεί ποιοι από αυτούς τους παράγοντες θα αποδειχθούν ότι έχουν ανεξάρτητη προγνωστική αξία.

**Επιβίωση:** Τα γενικά ποσοστά 5ετούς επιβίωσης στα στάδια της νόσου (χωρίς να λαμβάνονται υπ' όψη τα υποστάδια) είναι η ακόλουθη:

Στάδιο 0: 100%, Στάδιο I: 85%, Στάδιο II: 75%, Στάδιο III: 55%, και Στάδιο IV: 15%.

Συνήθως καλύτερα ποσοστά επιβίωσης παρουσιάζονται από εξειδικευμένα κέντρα, που εφαρμόζουν μοντέρνες συνδυασμένες ή νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις και ριζικότερες επεμβάσεις.

**3. Ακροχορδονώδες καρκίνωμα** με πολύ καλή πρόγνωση (έχει περιγραφεί στον κόλπο).

**4. Κονδυλωματώδες καρκίνωμα** όμοιο με το αντίστοιχο του κόλπου.

**5. Θηλώδες πλακώδες (μεταβατικού τύπου) καρκίνωμα.** Αποτελεί σπάνια ποικιλία καρκινώματος από πλακώδη κύτταρα, που ιστολο-

γικά μοιάζει με τα μεταβατικού τύπου καρκινώματα της ουροδόχου κύστης.

**6. Λεμφοεπιθηλιακά καρκινώματα** (lymphoepithelial-like carcinomas) που μοιάζουν με τα αντίστοιχα του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Σχέση με τον ιό Epstein-Barr δεν έχει καταδειχθεί σταθερά σε αυτή την εντόπιση, αν και έχουν μελετηθεί λίγες περιπτώσεις.

## II. Αδενοκαρκινώματα τραχήλου

Αντιπροσωπεύουν το 5%-15% των καρκινωμάτων του τραχήλου.

Αιτιοπαθογενετικά σχετίζονται με τον ιό HPV (κυρίως τον τύπο 18) και τους άλλους παράγοντες κινδύνου των πλακωδών καρκινωμάτων. Η μακροχρόνια λήψη αντισυλληπτικών φαρμάκων έχει επίσης ενοχοποιηθεί από μερικούς, αλλά έχει αμφισβητηθεί από άλλους.

In situ και μικροδιηθητικά αδενοκαρκινώματα επίσης υπάρχουν στον τράχηλο, αλλά διακρίνονται δυσκολότερα από τα αντίστοιχα του πλακώδους τύπου.

Η πρόγνωση των αδενοκαρκινωμάτων σε γενικές γραμμές είναι χειρότερη των πλακωδών καρκινωμάτων.

Τα αδενοκαρκινώματα τραχήλου μήτρας θεωρείται ότι προέρχονται από τα τα εφεδρικά κύτταρα του ενδοτραχηλικού επιθηλίου και δείχνουν ποικιλία ιστολογικών εικόνων που μερικές φορές συνυπάρχουν.

### Ιστολογικοί τύποι αδενοκαρκινωμάτων

**1) Βλεννώδη αδενοκαρκινώματα.** Είναι τα συχνότερα και αποτελούν το 57% των αδενοκαρκινωμάτων του τραχήλου. Αυτά μπορεί να είναι ενδοτραχηλικού τύπου, εντερικού τύπου ή να έχουν μορφολογία σφραγιστήρα δακτυλίου (signet-ring type).

Χαρακτηρίζονται από παρουσία άφθονης βλέννης, από ανοσοϊστοχημική θετικότητα στο CEA και στις κερατίνες και από αρνητικότητα στη βιμεντίνη.

**2) Ενδομητριοειδή αδενοκαρκινώματα,** που αποτελούν το 30% των τραχηλικών αδενοκαρκινωμάτων και μοιάζουν με τα αντίστοιχα του ενδομητρίου (Εικόνα 10).

**3) Διαυγοκυτταρικά καρκινώματα,** που αποτελούν το 4% των αδενοκαρκινωμάτων τραχήλου.

Η εμφάνισή τους σε εκτεθείσες ή μη εκτεθείσες σε DES γυναίκες και η ιστολογική τους εικόνα είναι ανάλογη με την περιγραφόμενη στα αντίστοιχα καρκινώματα του κόλπου.



4) **Αδενοκαρκίνωμα ελάχιστης απόκλισης (minimal deviation adenocarcinoma)**. Αποτελεί μια εξαιρετικά καλά διαφοροποιημένη ποικιλία αδενοκαρκινώματος τραχήλου χωρίς εμφανή κυτταρική ατυπία, που δύσκολα διακρίνεται από φυσιολογικούς τραχηλικούς αδένες ή από την μικροαδενική υπερπλασία. Δείκτη κακοήθειας αποτελεί η θετικότητα στο CEA (καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο), που απουσιάζει από τα φυσιολογικά τραχηλικά αδένια. Αυτή η ποικιλία αποτελεί το 1-3% των αδενοκαρκινωμάτων τραχήλου και έχει συσχετισθεί συχνότερα απ' ό,τι άλλοι τύποι με συνοδά ή επακόλουθα καρκινώματα ωοθήκης και με σύνδρομο Peutz-Jeghers.

5) **Ορώδη αδενοκαρκινώματα**. Είναι εξαιρετικά σπάνια στον τράχηλο και ιστολογικά είναι όμοια με τα αντίστοιχα της ωοθήκης ή του ενδομητρίου.

6) **Μεσονεφρικά καρκινώματα**, επίσης πολύ σπάνια, ανάλογα με τα περιγραφόμενα στον κόλπο.

7) **Καλά διαφοροποιημένα θηλοσωληνώδη αδενοκαρκινώματα**. Είναι ένας πολύ καλά διαφοροποιημένος τύπος τραχηλικού αδενοκαρκινώματος, που συμβαίνει κυρίως σε νέες γυναίκες και έχει εξαιρετικά καλή πρόγνωση.

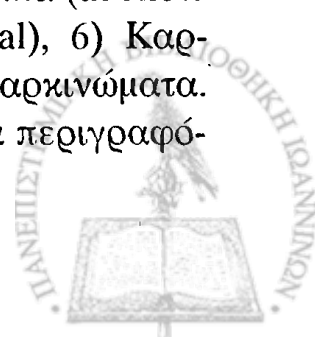
*Μακροσκοπικά* εμφανίζονται ως εξωφυτικοί, εύθριπτοι όγκοι.

*Μικροσκοπικά* αποτελούνται από θηλώδεις προσεκβολές που επενδύονται από αδενικό επιθήλιο με ελάχιστη κυτταρική ατυπία. Οι θηλές κεντρικά έχουν στρώμα, που μοιάζει με το στρώμα του τραχήλου, το οποίο διηθείται από ποικίλο αριθμό φλεγμονωδών κυττάρων.

Αυτός ο τύπος αδενοκαρκινώματος έχει σχετισθεί συχνότερα με τη χρήση αντισυλληπτικών. Στις περισσότερες περιπτώσεις κατά τη στιγμή της διάγνωσης οι όγκοι είναι μόνο επιφανειακά διηθητικοί.

### III. Άλλοι κακοήθεις επιθηλιακοί όγκοι τραχήλου

Εδώ περιλαμβάνονται: 1) αδενοπλακώδη (adenosquamous) καρκινώματα, 2) καρκίνωμα από υαλοειδή κύτταρα (glassy cell carcinoma), που αποτελεί φτωχά διαφοροποιημένο τύπο αδενοπλακώδους καρκινώματος, εμφανίζεται σε νεαρές ηλικίες και σε κύηση και έχει κακή πρόγνωση, 3) Βλεννοεπιδερμοειδή, 4) Αδενοκυστικά (adenoid cystic), 5) Αδενοειδή βασικοκυτταρικά (adenoid basal), 6) Καρκινοειδή, 7) Μικροκυτταρικά και 8) Αδιαφοροποίητα καρκινώματα. Όλα στη μορφολογία και συμπεριφορά μοιάζουν με τα περιγραφόμενα σε άλλα όργανα.



### Σταδιοποίηση

Η σταδιοποίηση των καρκινωμάτων τραχήλου μήτρας, η οποία χρησιμοποιείται ευρύτερα, είναι εκείνη της Διεθνούς Ένωσης Γυναικολόγων / Μαιευτήρων (FIGO). Σύμφωνα με αυτό το σύστημα σταδιοποίησης τα διηθητικά καρκινώματα του τραχήλου ταξινομούνται σε 4 στάδια:

**Το Στάδιο I** περιλαμβάνει τα καρκινώματα που εντοπίζονται στον τράχηλο. Αυτό το στάδιο υποδιαιρείται σε δύο αδρές κατηγορίες, το μικροδιηθητικό (Στάδιο IA) και εκείνο με βαθύτερη διήθηση (Στάδιο IB).

**Το Στάδιο II** περιλαμβάνει τα καρκινώματα, που έχουν επεκταθεί πέραν του τραχήλου, αλλά δεν έχουν προσβάλλει τα πλάγια τοιχώματα της πυέλου, ούτε το κατώτερο τριτημόριο του κόλπου. Αυτό το στάδιο περαιτέρω υποδιαιρείται σε δυο κατηγορίες (χωρίς εμφανή ή εμφανή επέκταση στο παραμήτριο, αντίστοιχα).

**Το Στάδιο III** περιλαμβάνει τα καρκινώματα, που επεκτείνονται στο πυελικό τοίχωμα, εκείνα που προκαλούν υδρονέφρωση ή μη λειτουργούντα νεφρό ή εκείνα που διηθούν το κατώτερο τριτημόριο του κόλπου. Και αυτό το στάδιο υποδιαιρείται σε δύο κατηγορίες.

**Το Στάδιο IV** περιλαμβάνει τα καρκινώματα, που επεκτείνονται πέραν της μικρής (ελάσσονος) πυέλου ή κλινικά έχουν διηθήσει τον βλεννογόνο της ουροδόχου κύστης ή του ορθού. Περαιτέρω αυτό το στάδιο υποδιαιρείται σε δύο κατηγορίες (Στάδιο IV A με επέκταση σε γειτονικά όργανα και Στάδιο IV B με επέκταση σε απομακρυσμένα όργανα).



## ΣΩΜΑ ΜΗΤΡΑΣ

### Στοιχεία ανατομίας - ιστολογίας

Η μήτρα είναι ένα κοίλο όργανο, σχήματος αχλαδιού που διαιρείται στον τράχηλο (περιγράφηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο) και στο σώμα (corpus) της μήτρας. Σε ενήλικα άτοκο γυναίκα έχει βάρος 40-80 γραμμάρια και μήκος (κατά τον επιμήκη άξονα) 7-8 εκατοστά.

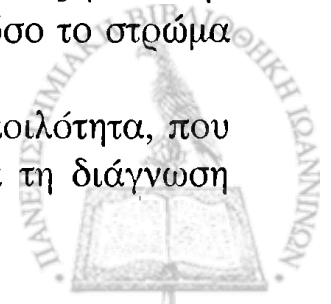
Το κεφαλικό τμήμα της, από το οποίο εκφύονται και οι σάλπιγγες καλείται πυθμένας (fundus), ενώ το κατώτερο που συνέχεται με τον τράχηλο ονομάζεται ισθμός (isthmus).

Η κοιλότητα της μήτρας (uterine cavity) έχει τριγωνικό σχήμα, μήκος περίπου 6 εκ. και επενδύεται από τον ενδομητρικό βλεννογόνο (endometrial mucosa) που αποτελεί τον εσωτερικό χιτώνα του τοιχώματος της μήτρας. Τα άλλα δύο τμήματα του τοιχώματος είναι το μυομήτριο (myometrium), που είναι ένας παχύς χιτώνας από λεία μυϊκά κύτταρα και ο ορογόνος χιτώνας (serosal layer).

Τα λεμφαγγεία της μήτρας αποχετεύουν σε ένα πλούσιο δίκτυο λεμφαδένων, οι κύριες ομάδες των οποίων περιλαμβάνουν τους παραμήτριους και παρατραχηλικούς, τους λαγόνιους (έσω, έξω και κοινούς), τους περιαιορτικούς και τους βουβωνικούς.

Ο ενδομητρικός βλεννογόνος ή απλούστερα ενδομήτριο (endometrium) αποτελείται από το επιφανειακό επιθήλιο, από αδένες και από στρώμα (endometrial glands and stroma). Η βαθύτερη περιοχή του ενδομητρίου καλείται βασική στιβάδα (basal layer), ενώ η επιφανειακή (προς την ενδομητρική κοιλότητα) καλείται λειτουργική (functional layer) η οποία περαιτέρω διακρίνεται στην συμπαγή (compactum) επιφανειακά και στην σπογγιώδη (spongiosum) βαθύτερα. Η λειτουργική στιβάδα του ενδομητρίου με την επίδραση των ορμονικών ερεθισμάτων υπόκειται σε μορφολογικές κυκλικές αλλαγές κατά τη διάρκεια των ωορρηκτικών κύκλων στην αναπαραγωγική ηλικία της γυναίκας, ενώ η βασική στιβάδα είναι αυτή από την οποία γίνεται η αναγέννηση της λειτουργικής στιβάδας μετά την έμμηνο ρύση. Αυτές οι κυκλικές αλλαγές αφορούν τόσο το στρώμα όσο και τους αδένες του ενδομητρίου.

Ιστολογική εξέταση υλικού από την ενδομητρική κοιλότητα, που λαμβάνεται με απόξεση ή βιοψία γίνεται συχνά για τη διάγνωση



ανωορρηκτικών κύκλων και άλλων λειτουργικών ορμονικών διαταραχών, όπως και για τη διάγνωση φλεγμονωδών, υπερπλαστικών και νεοπλασματικών επεξεργασιών του ενδομητρίου, που περιγράφονται παρακάτω.

## ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΣΩΜΑΤΟΣ ΜΗΤΡΑΣ

### A. Ενδομητρίτιδες

Οι φλεγμονές του ενδομητρίου διακρίνονται σε οξείες και χρόνιες. *Οι οξείες ενδομητρίτιδες* συνήθως είναι το αποτέλεσμα παραμονής υπολειμμάτων πλακούντα μετά τοκετό. Η απόξεση αποτελεί και ίαση.

Οι χρόνιες ενδομητρίτιδες διακρίνονται στις ειδικές και μη ειδικές.

*Η χρόνια μη ειδική ενδομητρίτιδα* είναι αρκετά συχνή και ιστολογικά χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδη διήθηση του ενδομητρίου από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα. Η παρουσία των τελευταίων είναι απαραίτητη για τη διάγνωση. Μπορεί να παρατηρηθεί μετά από κύηση, αποβολή, να είναι το αποτέλεσμα χρήσης ενδομήτριοι διαφράγματος (IUD-intrauterine device), ή να συνοδεύει τραχηλίτιδα ή πυελική φλεγμονώδη νόσο (PID -pelvic inflammatory disease). Τα συχνότερα συμπτώματα είναι κολπική αιμόρροια και πόνος στην περιοχή της πύελου. Η χρόνια ενδομητρίτιδα αποτελεί αίτιο στειρώσης.

Στις *ειδικές ενδομητρίτιδες* περιλαμβάνονται η φυματιώδης, μυκητιασική, χλαμυδιακή, ιογενείς, σε σαρκοείδωση, κ.α.

*Ψύδητρα* είναι η συλλογή πύου στην ενδομητρική κοιλότητα. Δημιουργείται όταν η ενδομητρίτιδα συνδυάζεται με απόφραξη του τραχηλικού σωλήνα, λόγω ατροφίας, ατρησίας ή προηγηθεισών χειρουργικών επεμβάσεων ή καυτηρίασης.

*Αιματόμητρα* είναι η συλλογή αίματος στην ενδομητρική κοιλότητα και συνδυάζεται επίσης με απόφραξη. Μπορεί να οδηγήσει σε εξαφάνιση του ενδομητρίου και αντικατάστασή του από λιποειδοφόρα ιστιοκύτταρα, μια επεξεργασία γνωστή ως *ξανθοκοκκιωματώδης ή ιστιοκυτταρική ενδομητρίτιδα*.

### B. Ενδομητρίωση

Ονομάζεται η παρουσία ενδομητρίου σε περιοχές, όπου φυσιολογικά δεν υπάρχει. Διακρίνεται στην εσωτερική ενδομητρίωση ή αδενομύωση και στην εξωτερική ενδομητρίωση ή απλά ενδομητρίωση.

*Η αδενομύωση* χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενδομητρίου εντός του μυομητρίου. Το ενδομήτριο σ' αυτές τις περιπτώσεις δεν είναι συνήθως λειτουργικό.





*Η εξωτερική ενδομητρίωση* χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενδομητρίου σε άλλες θέσεις, εκτός της μήτρας, όπως τράχηλος, αιδοίο, ορθοκολπικό διάφραγμα, σάλπιγγες, ωθήκες, σύνδεσμοι μήτρας, σκωληκοειδής, περιτόναιο πυέλου, ή ακόμη και σε άλλες απομακρυσμένες θέσεις.

Στην ενδομητρίωση το ενδομήτριο είναι πάντοτε λειτουργικό, ακολουθεί τις κυκλικές αλλαγές και αιμορραγεί κατά την έμμηνο ρύση. Έτσι, ως αποτέλεσμα των αιμορραγιών, μπορεί για παράδειγμα να δημιουργηθούν οι λεγόμενες σοκολατοειδείς κύστες σε ενδομητρίωση ωθήκης (λόγω συλλογής και πήξης του αίματος) ή τοπικές αιμοσιδηριάσεις με τελικό αποτέλεσμα ίνωση και συμφύσεις οργάνων, κυρίως σε ενδομητρίωση πυέλου.

Επίσης εστίες ενδομητρίωσης μπορεί να υποστούν κακοήθη εξαλλαγή, συνήθως προς ενδομητριοειδούς τύπου αδenoκαρκινώματα και σπανιότερα σε άλλους τύπους.

Για την παθογενετική εξήγηση της ενδομητρίωσης υπάρχουν αρκετές θεωρίες, όπως η θεωρία της εμφύτευσης (αυτόματη ή ιατρογενής), η λεμφογενής ή αιματογενής επέκταση και μεταπλάσεις.

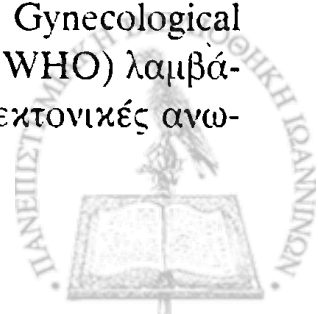
Αμφότερες αδenoμύωση και ενδομητρίωση μπορεί να προκαλούν πυελικό πόνο κατά τη διάρκεια της έμμηνης ρύσης. Το 30%-40% των γυναικών με ενδομητρίωση εμφανίζουν στειρότητα, ο ακριβής μηχανισμός της οποίας παραμένει αδιευκρίνιστος.

### **Γ. Υπερπλασία ενδομητρίου**

Η υπερπλασία του ενδομητρίου περιλαμβάνει ένα φάσμα υπερπλαστικών αλλοιώσεων του ενδομητρίου (αδένων και στρώματος), που συνήθως είναι το αποτέλεσμα συνεχούς, μη διακοπόμενης οιστρογονικής διέγερσης του ενδομητρίου. Αυτό το φάσμα των υπερπλαστικών αλλοιώσεων μορφολογικά εκδηλώνεται με ποικίλους συνδυασμούς αρχιτεκτονικών, πυρηνικών και κυτταροπλασματικών αλλαγών.

Μέχρι σήμερα έχουν προταθεί και έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετές ταξινομήσεις.

Η προτεινόμενη από την Διεθνή Εταιρεία Γυναικολογικής Παθολογικής Ανατομίας (International Society of Gynecological Pathologists) και την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) λαμβάνει υπ' όψη αμφότερες τις κυτταρολογικές και αρχιτεκτονικές ανωμαλίες και είναι η ακόλουθη:



- 1) Απλή υπερπλασία.
- 2) Σύνθετη υπερπλασία.
- 3) Απλή άτυπη υπερπλασία.
- 4) Σύνθετη άτυπη υπερπλασία (συνώνυμος όρος: αδενωματώδης με ατυπία).

**Απλή υπερπλασία:** Οι αδένες είναι κυστικά διατεταμένοι και περιβάλλονται από άφθονο, κυτταροβριθές στρώμα ενδομητρίου, όπως αυτό παρατηρείται και στην παραγωγική φάση του κύκλου. Σε άλλες περιπτώσεις, οι αδένες μπορεί να είναι ελάχιστα διατεταμένοι και κατά θέσεις να συνωσιάζονται. Τα κύτταρα που επενδύουν τους αδένες είναι υψηλά κυλινδρικά, μερικές φορές με ψευδοστιβαδοποίηση χωρίς κυτταρολογική ατυπία. Ο αριθμός των μιτώσεων στα κύτταρα των αδένων και του στρώματος ποικίλλει.

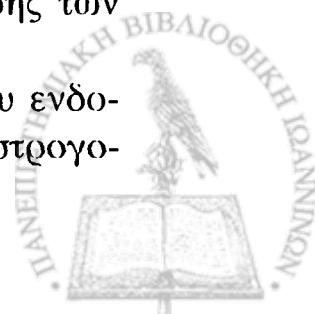
**Σύνθετη υπερπλασία:** Χαρακτηρίζεται από πυκνά διατασσόμενους αδένες και λίγο στρώμα ανάμεσά τους. Αδένες που κολλούν μεταξύ τους ράχη με ράχη (back to back) καθώς και θηλώδεις προσεκβολές προς τον αδενικό αυλό είναι χαρακτηριστικά ευρήματα. Η αρχιτεκτονική δομή των αδένων είναι σύνθετη. Επιθηλιακή στιβαδοποίηση παρατηρείται στους περισσότερους αδένες (δύο έως τέσσερις στίχοι κυττάρων) ενώ σε μερικούς άλλους μπορεί να είναι ελάχιστη ή απύσχα. Ο αριθμός των μιτώσεων ποικίλλει (συνήθως είναι < 5 μιτώσεις ανά 10 μεγάλα οπτικά πεδία).

**Άτυπη υπερπλασία (απλή ή σύνθετη):** Οι αρχιτεκτονικές ανωμαλίες είναι ανάλογες με τις ήδη περιγραφείσες στον κάθε τύπο αντίστοιχα. Επί πλέον παρατηρείται κυτταρική ατυπία, η οποία χαρακτηρίζεται από απώλεια του φυσιολογικού προσανατολισμού των κυττάρων των αδένων, αύξηση της σχέσης πυρήνα προς κυτταρόπλασμα, διογκωμένους πυρήνες με ανωμαλίες στο μέγεθος και σχήμα τους και με εμφανή πυρήνια.

Επίσης στο 1/4 των άτυπων υπερπλασιών μεταξύ των κυττάρων του στρώματος ανευρίσκονται αφρώδη κύτταρα, που περιέχουν λιποειδή, αλλά όχι βλέννη. Φαίνεται ότι μέρος των λιποειδών αντιστοιχεί σε προϊόντα μεταβολισμού των οιστρογόνων.

Τα αφρώδη κύτταρα δεν είναι ιστιοκυτταρικής προέλευσης αλλά αντιστοιχούν σε κύτταρα του στρώματος του ενδομητρίου και ο αριθμός τους έχει σχετισθεί με αυξημένη πιθανότητα μετάπτωσης των άτυπων υπερπλασιών σε αδenoκαρκίνωμα.

**Αιτιοπαθογένεια:** Όπως προαναφέραμε, η υπερπλασία του ενδομητρίου είναι το αποτέλεσμα συνεχούς, μη διακοπτόμενης οιστρογο-



νικής διέγερσης. Αυτή η συνεχής οιστρογονική διέγερση μπορεί νάναι το αποτέλεσμα σχετικής ή απόλυτης αύξησης των οιστρογόνων. Σχετική συμβαίνει στην προκλιμακτηριακή περίοδο της ζωής της γυναίκας και ουσιαστικά οφείλεται στην ελάττωση των επιπέδων προγεστερόνης. Απόλυτη αύξηση των επιπέδων των οιστρογόνων μπορεί νάναι ποικίλης αιτιολογίας όπως σε: α) άτρητα ή εμμένοντα ωοθυλάκια, β) πολυκυστικές ωοθήκες, γ) ορμονικά δραστικούς όγκους ωοθήκης, δ) εξωγενή χορήγηση οιστρογόνων για θεραπευτικούς λόγους, ε) υπερπλασία φλοιού επινεφριδίων κ.α.

**Κλινική εικόνα:** Τυπικά υπερπλασία ενδομητρίου συμβαίνει στην αναπαραγωγική ηλικία των γυναικών και εκδηλώνεται με ανώμαλη αιμορραγία. Εν τούτοις μπορεί να εμφανισθεί και σε νεότερες ηλικίες (ακόμη και σε εφηβική ή προεφηβική ηλικία) ή σε μεταεμμηνοπαυσιακές ηλικίες. Ανωορρηκτικοί κύκλοι και πολυκυστικές ωοθήκες συνήθως ευθύνονται για υπερπλασίες νέων γυναικών και εξωγενής λήψη οιστρογόνων σε γυναίκες μεταεμμηνοπαυσιακής ηλικίας. Πάντως το ενδεχόμενο λειτουργικά δραστικών όγκων ωοθηκών ή υπερπλασίας φλοιού επινεφριδίων δεν θα πρέπει να μας διαφεύγει.

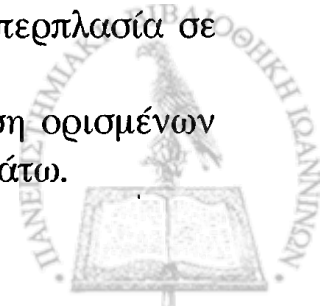
**Διάγνωση:** Η πλέον καθιερωμένη μέθοδος διάγνωσης είναι η απόξεση του ενδομητρίου και η ιστολογική εξέταση των ξεσμάτων.

**Διαφορική διάγνωση:** Το σημαντικότερο πρόβλημα στη διαφορική διάγνωση των υπερπλασιών είναι η διάκριση άτυπων υπερπλασιών από καλά διαφοροποιημένα αδenoκαρκινώματα ενδομητρίου.

Η μορφομετρία (στατική και κυτταρομετρία ροής) με μετρήσεις του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της πλοειδίας του DNA και των επι μέρους χαρακτηριστικών των κυττάρων (πυρηνικό μέγεθος κ.α) είναι πολύ βοηθητική και χαρακτηρίζεται από υψηλή διαγνωστική ακρίβεια.

**Βιολογική συμπεριφορά:** Η παρουσία κυτταρολογικής ατυπίας είναι το σημαντικότερο κριτήριο για την πρόβλεψη της βιολογικής συμπεριφοράς. Υπερπλασίες χωρίς ατυπία έχουν χαμηλό κίνδυνο να προοδεύσουν, δια μέσου άτυπης υπερπλασίας, προς καρκίνωμα (< 2%) με μέση διάρκεια προόδου γύρω στα 10 χρόνια. Αντίθετα υπερπλασίες με ατυπία έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο προόδου και συγκεκριμένα οι απλές άτυπες στο 8% των περιπτώσεων και οι σύνθετες άτυπες στο 29% των περιπτώσεων. Η μέση διάρκεια προόδου από άτυπη υπερπλασία σε κλινικά εμφανές καρκίνωμα είναι 4 χρόνια.

Η άτυπη υπερπλασία θεωρείται πρόδρομη αλλοίωση ορισμένων καρκινωμάτων του ενδομητρίου, όπως θα δούμε παρακάτω.



Αντίθετα η υπερπλασία χωρίς ατυπία είναι μια καλοήθης επεξεργασία, που συνήθως υποχωρεί με συντηρητικές θεραπευτικές προσεγγίσεις.

#### **Δ. Καλοήθεις όγκοι σώματος μήτρας**

##### **1. Ενδομητριοί πολύποδες**

Στην πλειονότητά τους δεν αποτελούν γνήσια νεοπλάσματα αλλά αντιπροσωπεύουν περιγράπτες εστίες υπερπλασίας του ενδομητρίου. Ιστολογικά αποτελούνται από αδένες και στρώμα ενδομητρίου με εικόνα απλής ή σύνθετης υπερπλασίας. Η συχνότητά τους στο γενικό πληθυσμό είναι 24% και συχνότερα εμφανίζονται σε ηλικίες 40-50 ετών. Συχνά εκδηλώνονται με ανώμαλη αιμορραγία μήτρας.

##### **2. Λειομύωματα μήτρας**

Αποτελούν τους συχνότερους καλοήθεις όγκους των θηλέων και τον συχνότερο όγκο της μήτρας.

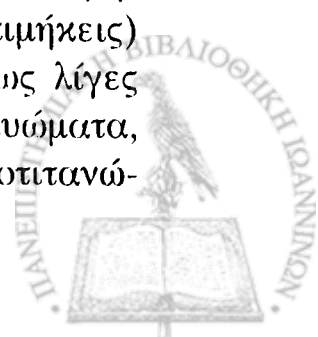
Το 20-30% των γυναικών άνω των 30 ετών θα διαγνωσθούν κλινικά ότι έχουν λειομύωμα, ενώ σε παρασκευάσματα υστερεκτομών ανευρίσκονται σε περισσότερο από 75% των περιπτώσεων.

Τα λειομύωματα δείχνουν έντονη ορμονοεξάρτηση, η οποία κλινικά φαίνεται από τη γρήγορη αύξησή τους κατά την κύηση και την υποστροφή τους μετά την εμμηνόπαυση. Τα νεοπλασματικά λεία μυϊκά κύτταρα περιέχουν οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς, που ανιχνεύονται βιοχημικά και ανοσοϊστοχημικά.

*Η κλινική εικόνα* εξαρτάται από το μέγεθος και τον αριθμό των λειομυωμάτων και από την εντόπισή τους. Τα συχνότερα συμπτώματα είναι πόνος, αίσθημα πίεσης και ανώμαλη αιμορραγία μήτρας.

*Μακροσκοπικά* είναι περιγράπτοι χωρίς κάψα, σφαιρικοί όγκοι ποικίλου μεγέθους, από πολύ μικρό (λειομυωματώδεις πυρήνες) μέχρι πολύ μεγάλο. Στη διατομή έχουν όψη δεσμιδωτή και χροιά λευκωπή. Συνήθως είναι πολλαπλά και ανάλογα με την τοπογραφική τους εντόπιση διακρίνονται στα *υποβλεννογόνια, ενδοτοιχικά* και *υπορογόνια λειομύωματα*.

*Μικροσκοπικά* αποτελούνται από δεσμίδες λείων μυϊκών ινών, που διαπλέκονται μεταξύ τους. Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι επιμήκη με αρκετό κυτταρόπλασμα και ατρακτόμορφους (επιμήκεις) πυρήνες με αποπλατυσμένα άκρα. Μιτώσεις είναι συνήθως λίγες (Εικόνα 11). Εκφυλιστικές αλλαγές είναι συχνές στα λειομύωματα, όπως και αιμορραγικές νεκρώσεις, υαλοειδοποίηση και αποτιτανώ-



σεις, ιδιαίτερα στα μεγαλύτερου μεγέθους.

Σχετικά με τη δυνατότητα κακοήθους εξαλλαγής των λειομυωμάτων προς λειομυοσαρκώματα είναι ένα θέμα συζητήσιμο. Αν πράγματι συμβαίνει, είναι τόσο σπάνιο, που πρακτικά θεωρείται ότι δεν συμβαίνει. Τα λειομύματα της μήτρας αποτελούν ένα σύνηθες καθημερινό φαινόμενο και είναι πολλαπλά, ενώ τα λειομυοσαρκώματα είναι σπάνια και μονήρη.

Μερικές ειδικές κατηγορίες λειομυωμάτων μπορεί να δημιουργήσουν διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα με λειομυοσαρκώματα σε ιστολογικό επίπεδο.

### **Ε. Καρκίνος σώματος μήτρας**

Εδώ περιλαμβάνεται μια μεγάλη ποικιλία κακοήθων όγκων επιθηλιακής, μεσεγχυματογενούς και μικτής προέλευσης, που προέρχονται από στοιχεία 1) του ενδομητρίου (επιθηλιακά, στρωματικά και μεσεγχυματικά) και 2) του μυομητρίου.

Τα σημαντικότερα είναι τα καρκινώματα του ενδομητρίου, τα στρωματικά σαρκώματα, οι μικτοί μεσοδερμικοί (μυλλερειανοί) όγκοι και τα λειομυοσαρκώματα, τα οποία και περιγράφονται αμέσως παρακάτω.

## **1. ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ**

Τα καρκινώματα του ενδομητρίου είναι ο συχνότερος'κακοήθης όγκος του γεννητικού συστήματος της γυναίκας και παραδοσιακά θεωρείται από τους λιγότερο "επιθετικούς" κακοήθεις όγκους. Εν τούτοις τα τελευταία 15 χρόνια έχει παρατηρηθεί η ύπαρξη καρκινωμάτων στο ενδομήτριο με πολύ επιθετική συμπεριφορά. Έτσι από αρχικές κλινικές παρατηρήσεις στη δεκαετία του 80 φάνηκε ότι υπάρχουν δύο διαφορετικοί τύποι καρκινωμάτων στο ενδομήτριο με διαφορετική βιολογική συμπεριφορά.

Ο **τύπος I** που συχνά σχετίζεται με ενδοκρινικές και μεταβολικές διαταραχές, παχυσαρκία, υπερλιπιδαιμία, ανωορρηκτικού τύπου μητροορραγίες, στειρότητα, προχωρημένη εμφάνιση εμμηνόπαυσης και συχνά ιστορικό υπερπλασίας ενδομητρίου, παρουσιάζει πολύ καλή βιολογική συμπεριφορά.

Ο **τύπος II** αντίθετα δεν σχετίζεται με ενδοκρινικές ή μεταβολικές διαταραχές, συνήθως κατά τη διάγνωση είναι προχωρημένου κλινικού σταδίου, συχνά με μεταστάσεις και παρουσιάζει κακή βιολογική συμπεριφορά.



**Ιστολογικοί τύποι:** Στον τύπο I περιλαμβάνονται τα ενδομητριοειδή καρκινώματα, τα οποία είναι και τα συχνότερα, τα βλεννώδη, τα θηλοσωληνώδη, τα εκκριτικά και τα ενδομητριοειδή με πλακώδη διαφοροποίηση (αδενοακανθώματα).

Στον τύπο II περιλαμβάνονται κυρίως τα ορώδη θηλώδη, που είναι και τα συχνότερα και τα διαυγοκυτταρικά καρκινώματα. Θα περιγραφούν τα ενδομητριοειδή και ορώδη θηλώδη, που αποτελούν τους κύριους εκπροσώπους των τύπων I και II.

Οι διαφορές στην κλινική εμφάνιση, ιστολογική εικόνα, παθογένεια και βιολογική συμπεριφορά φαίνονται στον πίνακα 1.

**Πίνακας 1. Καρκινώματα ενδομητρίου**

	Τύπος I	Τύπος II
Μη αντιρροπούμενη οιστρογονική διέγερση	Ναι	Όχι
Εμμηνοπαυσιακή κατάσταση	Προ-και περι-εμμηνοπαυσιακή	Μετα-εμμηνοπαυσιακή
• Υπερπλασία ενδομητρίου	Παρούσα	Απούσα
• Grade	Χαμηλό	Υψηλό
• Διήθηση μυομητρίου	Ελάχιστη	Βαθεία
Υποδοχείς οιστρογόνων-προγεστερόνης	Ναι	Όχι
• Ιστολογικοί τύποι	-Ενδομητριοειδές - Βλεννώδες κ.α.	-Ορώδες -θηλώδες -Διαυγοκυτταρικό κ.α.
• Συμπεριφορά	Σταθερή	Επιθετική

**α) Ενδομητριοειδές καρκίνωμα (Τύπος 1).** Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 59 χρόνια, υπάρχει όμως ένα μεγάλο φάσμα ηλικιών από την 2η-8η δεκαετία, στις οποίες μπορεί να αναπτυχθεί ενδομητριοειδές καρκίνωμα.

Η άτυπη υπερπλασία αποτελεί πρόδρομη μορφή του ενδομητριοειδούς καρκινώματος. Τα υψηλά επίπεδα οιστρογονικών και προγεστερονικών υποδοχέων στα ενδομητριοειδή καρκινώματα ενισχύουν αυτή τη σχέση.

**Μακροσκοπικά.** Συνήθως είναι εξωφυτικοί, πολυποειδείς όγκοι.

**Μικροσκοπικά** αποτελούνται από αδενικούς σχηματισμούς που



επενδύονται από κύτταρα σχεδόν ομοιόμορφα με στρογγύλους ή ωοειδείς πυρήνες και ποικίλο αριθμό μιτώσεων. Άτυπες μιτώσεις ή ψαμμώδη σωματία σπάνια παρατηρούνται. Ο βαθμός διαφοροποίησης ποικίλλει (Grade 1, 2, 3). Συχνότερα πρόκειται για καλά διαφοροποιημένα αδenoκαρκινώματα, Grade 1 (Εικόνα 12).

**β) Ορώδες θηλώδες καρκίνωμα (Τύπος II).** Συνήθως παρατηρείται σε μεγαλύτερες ηλικίες (μέση ηλικία 68 χρόνια) και συνήθως αναπτύσσεται σε έδαφος ατροφικού ενδομητρίου.

Κατά κανόνα είναι αρνητικά για οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς.

**Μικροσκοπικά:** Η μήτρα συνήθως είναι μικρή και ατροφική και ο όγκος εμφανίζει εξωφυτική, θηλώδη εικόνα.

**Μικροσκοπικά** το εξωφυτικό στοιχείο του όγκου έχει εικόνα θηλώδους καρκινώματος που μοιάζει με τα ορώδη θηλώδη καρκινώματα της ωοθήκης. Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι κυβοειδή ή κυλινδρικά και περικλείουν μεγάλους πυρήνες συχνά με πλειομορφία, ικανή ατυπία και αρκετές μιτώσεις. Συχνά παρατηρούνται ψαμμώδη σωματία και νεκρώσεις. Συνήθως υπάρχει διήθηση του μυομητρίου σε αρκετό βάθος, όπως και διήθηση αγγείων.

Το διηθητικό στοιχείο του καρκινώματος μπορεί να έχει θηλώδη, συμπαγή ή σωληνώδη διαμόρφωση.

**Ανοσοϊστοχημικοί και άλλοι δείκτες (διαγνωστικοί και πρόγνωσητικοί).** Συχνή είναι η ταυτόχρονη θετικότητα στις κερατίνες (7, 8, 18 και 19) και στη βμετίνη, ενώ το CEA είναι σε περιορισμένες θέσεις θετικό.

Θετικότητα στους ορμονικούς υποδοχείς (οιστρογόνων, προγεστερόνης) σχετίζεται με το Στάδιο της νόσου και το Grade (αρχιτεκτονικό και πυρηνικό) και συνήθως παρατηρείται στα ενδομητριοειδή (Τύπου I) καρκινώματα.

Υπερέκφραση της p53 συχνότερα παρατηρείται στα υψηλού Grade ενδομητριοειδή και ορώδη θηλώδη καρκινώματα και δείχνει αντίστροφη σχέση με τους ορμονικούς υποδοχείς.

Ανευπλοϊδία του DNA είναι ο κανόνας στα ορώδη θηλώδη (Τύπου II) καρκινώματα. Πάντως δεν υπάρχει συμφωνία αν αποτελεί ανεξάρτητο πρόγνωσητικό παράγοντα.

Η bcl-2 πρωτεΐνη υπερεκφράζεται στα ενδομητριοειδή καρκινώματα, ενώ απουσιάζει σταθερά από τα ορώδη θηλώδη και συνδέεται με ευοίωνους πρόγνωσητικούς παράγοντες, όπως έκφραση στεροειδικών υποδοχέων, καλή διαφοροποίηση και πρώιμο στάδιο FIGO,



παρόλο ότι πρόκειται για πρωτεΐνη που αναστέλλει την απόπτωση των κυττάρων.

**Πρόγνωση.** Η πρόγνωση των καρκινωμάτων του ενδομητρίου έχει ιδιαίτερα μελετηθεί και συνεχώς μελετάται για την ανεύρεση ανεξάρτητων παραγόντων πρόγνωσης και πρόβλεψης.

Οι σημαντικότεροι καθιερωμένοι προγνωστικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τον ιστολογικό τύπο, το βαθμό διαφοροποίησης και το Κλινικοπαθολογοανατομικό Στάδιο.

Ο βαθμός διαφοροποίησης (Grade) καθορίζεται από το αρχιτεκτονικό και πυρηνικό Grade όπως θα δούμε παρακάτω.

Η κλινικοπαθολογοανατομική σταδιοποίηση, που καθορίζεται μετά την χειρουργική επέμβαση σύμφωνα με την FIGO φαίνεται στον Πίνακα. 2.

**Πίνακας 2 Σταδιοποίηση FIGO Καρκινώματος σώματος μήτρας**

Στάδιο IA	Grade 1,2,3 Καρκίνωμα περιοριζόμενο στο ενδομήτριο
Στάδιο IB	Grade 1,2,3 Διήθηση < μισό του πάχους του μυομητρίου
Στάδιο IC	Grade 1,2,3 Διήθηση > μισό του πάχους του μυομητρίου
Στάδιο IIA	Grade 1,2,3 Διήθηση ενδοτραχηλικού αδενικού στοιχείου
Στάδιο IIB	Grade 1,2,3 Διήθηση του στρώματος του τραχήλου
Στάδιο IIIA	Grade 1,2,3 Διήθηση ορογόνου ή και παραμητρίων ή και θετική κυτταρολογία περιτοναϊκού υγρού
Στάδιο IIIB	Grade 1,2,3 Μετάσταση στον κόλπο
Στάδιο IIIC	Grade 1,2,3 Μετάσταση σε πνελικούς ή και παραορτικούς αδένες
Στάδιο IVA	Grade 1,2,3 Διήθηση ουροδόχου κύστης ή και εντερικού βλεννογόνου
Στάδιο IVB	Grade 1,2,3 Απομακρυσμένες μεταστάσεις και μεταστάσεις ενδοκοιλιακών και βουβωνικών λεμφαδένων.





**Βαθμός διαφοροποίησης (Grade):** Καθορίζεται ιστολογικά από το αρχιτεκτονικό και πυρηνικό Grade ως ακολούθως:

**Αρχιτεκτονικό Grade:**

Grade 1: Όχι περισσότερο από 5% του όγκου εμφανίζει συμπαγή ανάπτυξη (στην εκτίμηση δεν λαμβάνεται υπ' όψη η πλακώδης διαφοροποίηση)

Grade 2: 6-50% του όγκου με συμπαγή ανάπτυξη.

Grade 3: >50% του όγκου εμφανίζει συμπαγή ανάπτυξη

**Υποσημείωση:** Για τον καθορισμό του ιστολογικού βαθμού διαφοροποίησης (Grade) θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη τα ακόλουθα:

α) Όταν διαπιστώνεται υψηλό πυρηνικό Grade, στα Grade 1 και 2 προστίθεται ένας βαθμός.

β) Στα ορύδη θηλώδη, διαυγοκυτταρικά και πλακώδη καρκινώματα πρωτεύουσα σημασία έχει ο καθορισμός του πυρηνικού Grade.

γ) Στα αδenoκαρκινώματα με πλακώδη διαφοροποίηση εκτιμάται το πυρηνικό Grade του αδενικού στοιχείου.

Θα πρέπει να σημειώσουμε ότι το πυρηνικό Grade καθορίζεται ως εξής:

Grade 1: Κύτταρα με ωοειδείς πυρήνες και ομαλή κατανομή χρωματίνης.

Grade 2: Πυρηνική μορφολογία μεταξύ Grade 1 και 2

Grade 3: Διογκωμένοι, πλειόμορφοι πυρήνες με ανώμαλη αδρή κατανομή χρωματίνης και εμφανή ηωσινόφιλα πυρήνια.

## 2. ΣΤΡΩΜΑΤΙΚΑ ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ

Είναι οι κακοήθεις όγκοι του ενδομητρικού στρώματος.

Αναπτύσσονται σε μέσης ηλικίας γυναίκες και συχνά εμφανίζονται κλινικά με κολπική αιμόρροια.

**Μακροσκοπικά** αποτελούνται από κιτρινωπής χροιάς, μαλακής σύστασης μάζες.

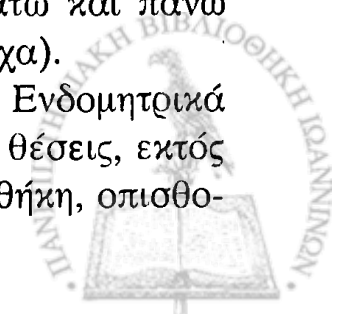
**Μικροσκοπικά** δείχνουν ικανή κυτταροβρίθεια, διηθητική ανάπτυξη (στο μυομήτριο και ενδολεμφικά), διάφορους βαθμούς ατυπίας και μιτώσεις.

Ανάλογα με τον αριθμό των μιτώσεων διακρίνονται σε χαμηλής και υψηλής κακοήθειας στρωματικά σαρκώματα (κάτω και πάνω από 10 μιτώσεις ανά 10 μεγάλα οπτικά πεδία αντίστοιχα).

Όταν είναι διαμέτρου < 4 εκ δεν υποτροπιάζουν. Ενδομητρικά στρωματικά σαρκώματα αναπτύσσονται και σε άλλες θέσεις, εκτός του σώματος της μήτρας (όπως τράχηλος, κόλπος, ωοθήκη, οπισθοπεριτόναιο κ.α) συχνά σε έδαφος ενδομητρίωσης.

συμπαγής  
ανάπτυξη

υπερπρωσική  
χρωματίνης



### 3. ΛΕΙΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑΤΑ

Είναι σπάνια και συμβαίνουν συνήθως σε ηλικίες > 50 ετών. Στο 70% των περιπτώσεων είναι μονήρη.

*Μακροσκοπικά* έχουν μαλθακή σαρκώδη σύσταση και συχνές αιμορραγικές νεκρώσεις.

*Μικροσκοπικά* είναι κυτταροβριθείς όγκοι του λείου μυϊκού ιστού με διάφορους βαθμούς ατυπίας.

Η διάκριση μεταξύ κυτταροβριθών λειομυωμάτων και καλά διαφοροποιημένων λειομυοσαρκωμάτων μπορεί νάναι εξαιρετικά δύσκολη. Αξιόπιστο δείκτη κακοήθειας αποτελεί ο αριθμός των μιτώσεων.

Μιτώσεις > 10 ανά 10 μεγάλα οπτικά πεδία (ΜΟΠ) σημαίνουν κακοήθεια και μιτώσεις <5 ανά 10 ΜΟΠ σημαίνουν καλοήθεια. Όγκοι με > 5 μιτώσεις ανά 10 ΜΟΠ με μέτρια ή ικανή ατυπία ταξινομούνται ως λειομυοσαρκώματα. Η συμπεριφορά των όγκων με > 5 μιτώσεις ανά 10 ΜΟΠ αλλά χωρίς ατυπία είναι άγνωστη.

### 4. ΜΙΚΤΟΙ ΜΕΣΟΔΕΡΜΙΚΟΙ (ΜΥΛΛΕΡΕΙΑΝΟΙ) ΟΓΚΟΙ

Διακρίνονται σε καλοήθεις, χαμηλής κακοήθειας και κακοήθεις μορφές. Επειδή στο παρόν κεφάλαιο αναφερόμαστε στον καρκίνο σώματος μήτρας θα μας απασχολήσουν οι δυο τελευταίες μορφές.

#### α) Μυλλερειανό αδενοσάρκωμα.

Είναι χαμηλής κακοήθειας μικτός μεσοδερμικός όγκος που μικροσκοπικά αποτελείται από καλόηθες αδενικό στοιχείο και από κακόηθες στρωματικό στοιχείο. Μοιάζει ιστολογικά με τους φυλλοειδείς όγκους του μαστού.

#### β) Κακοήθης μικτός μεσοδερμικός όγκος

Είναι σχετικά σπάνιος όγκος των μεταεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Λιτιοπαθολογικά έχει συσχετισθεί με προηγούμενη ακτινοβολία.

*Μακροσκοπικά* είναι μεγάλοι προβάλλοντες όγκοι, που καταλαμβάνουν ενδομήτριο και μυομήτριο.

*Μικροσκοπικά* δείχνουν διφασική εικόνα, αποτελούμενοι από καρκινοματώδη και σαρκωματώδη στοιχεία. Το καρκινοματώδες στοιχείο του όγκου συνήθως είναι αδενοκαρκίνωμα, ενώ το σαρκωματώδες στοιχείο μπορεί να αποτελείται είτε από ομόλογα στοιχεία (ενδομητρικό στρωματικό σάρκωμα ή λειομυοσάρκωμα) είτε από ετερόλογα στοιχεία (ραβδομυοσάρκωμα, χονδροσάρκωμα ή οστεοσάρκωμα).

Οι όγκοι με ομόλογα σαρκωματώδη στοιχεία φαίνεται να έχουν κάπως καλλίτερη πρόγνωση από εκείνους με ετερόλογα σαρκωματώδη στοιχεία.



## ΩΟΘΗΚΗ

### Στοιχεία ανατομίας - ιστολογίας - εμβρυογένεσης

Οι ωothήκες εντοπίζονται αριστερά και δεξιά της μήτρας κοντά στα πλάγια πυελικά τοιχώματα.

Το μέγεθός τους στην αναπαραγωγική ηλικία της γυναίκας είναι 4x2x1 εκ. και το βάρος 5-8 γραμμάρια.

Μετά την εμμηνόπαυση συρρικνώνονται στο μισό ή και λιγότερο από το μέγεθος που προαναφέρθηκε.

Τα λεμφαγγεία των ωοθηκών σχηματίζοντας βαθμιαία μεγαλύτερα στελέχη δημιουργούν ένα πλούσιο δίκτυο στις πύλες, από το οποίο πορεύονται δια μέσου του μεσοωθηκίου και αποχετεύουν κυρίως στους παραορτικούς λεμφαδένες. Άλλα αποχετεύουν στους έξω, έσω και κοινούς λαγόνιους λεμφαδένες, στο μεσαορτικούς και βουβωνικούς λεμφαδένες.

Η ωοθήκη διακρίνεται ανατομικά σε δύο μοίρες, τον μυελό και τον φλοιό.

Ο μυελός αποτελείται από άφθονα αιμοφόρα και λεμφικά αγγεία, λίγα κύτταρα στρώματος και άφθονη μεσοκυττάρια ουσία. Στην πύλη της ωοθήκης μπορεί να υπάρχουν αθροίσεις κυττάρων με άφθονο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα που ονομάζονται Leydig κύτταρα της πύλης, γιατί μοιάζουν με τα αντίστοιχα των όρχεων.

Ο φλοιός αποτελείται από κυτταροβριθές στρώμα με λίγη μεσοκυττάρια ουσία και λίγα αγγεία και φέρει τα γεννητικά κύτταρα σε διάφορους τύπους ωρίμανσης (πρωτογενή ωοθυλάκια, ώριμα ωοθυλάκια, άτρητα ωοθυλάκια, ωχρά και λευκά σωματίδια).

Εξωτερικά η ωοθήκη καλύπτεται από ένα στοίχο επιθηλιακών κυττάρων.

Τα εξειδικευμένα κύτταρα της ωοθήκης επομένως συνιστούν τρεις βασικές ομάδες:

1) Το καλυπτικό επιθήλιο, που είναι γνωστό και ως κοιλωματικό (celomic), επιφανειακό (surface) ή βλαστικό (germinal) επιθήλιο. Είναι ενδοδερμικής προέλευσης και η καταβολή του κατά την εμβρυογένεση της ωοθήκης γίνεται από το επιθήλιο του πόρου του Muller. Λόγω αυτής της καταβολής έχει την ικανότητα να διαφοροποιείται προς σαλπγγικού, ενδομητρικού ή ενδοτραχηλικού τύπου

κύτταρα και προς ορογόνια κύτταρα. Αυτή η πολυδύναμη ικανότητα διαφοροποίησής του δικαιολογεί και την μεγάλη ποικιλία των επιθηλιακών όγκων της ωοθήκης που προέρχονται από αυτό, όπως θα δούμε παρακάτω.

2) Τα γεννητικά κύτταρα. Αυτά προέρχονται από το ενδόδερμα του λεκιθικού ασκού, απ' όπου μεταναστεύουν και εγκαθίστανται στην "προγραμματισμένη" θέση ανάπτυξης των ωοθηκών.

Δίνουν γένεση στα πολυδύναμα γεννητικά κύτταρα, που είναι τα ωογόνια κύτταρα. Από αυτά τα πολυδύναμα γεννητικά κύτταρα μπορεί να προέλθει μια μεγάλη ποικιλία γεννητικών βλαστικών όγκων, που θα περιγραφούν παρακάτω (όπως όγκος λεκιθικού ασκού, δυσγονίωμα, χοριοκαρκίνωμα, τερατώματα κ.α.).

3) Τα κύτταρα των γεννητικών ταινιών, που αναπτύσσονται στη θέση των εμβρυϊκών καταβολών των γονάδων και τα εξειδικευμένα κύτταρα του στρώματος της ωοθήκης. Αυτά δίνουν γένεση στα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας των ωοθυλακίων, στα θηκωματώδη και στα κύτταρα Leydig, από τα οποία επίσης προέρχονται αντίστοιχα νεοπλάσματα.

## ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΩΟΘΗΚΩΝ

Στις παθήσεις των ωοθηκών περιλαμβάνονται:

**A. Φλεγμονώδεις παθήσεις** όπως κοινές, κοκκιωματώδεις ή αυτοάνοσες φλεγμονές.

**B. Μή νεοπλασματικές παθήσεις** όπως λειτουργικές και μη λειτουργικές κύστες, πολυκυστικές ωοθήκες και φλοιώδης στρωματική υπερπλασία και

**Γ. Νεοπλάσματα ωοθηκών**, τα οποία έχουν ιδιαίτερο κλινικό και παθολογοανατομικό ενδιαφέρον και θα περιγραφούν.

## ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΩΟΘΗΚΩΝ

### Εισαγωγή

Τα νεοπλάσματα των ωοθηκών χαρακτηρίζονται από μεγάλη μορφολογική ποικιλία, η οποία αντανακλά τη διαφορετική ιστογενετική τους προέλευση και το γεγονός ότι οι τρεις βασικές ομάδες εξειδικευμένων κυττάρων της ωοθήκης έχουν την ικανότητα διαφοροποίησης προς διάφορους τύπους κυττάρων, από τα οποία μπορεί να προέλθουν αντίστοιχα νεοπλάσματα.



Τα νεοπλάσματα από τα εξειδικευμένα κύτταρα των ωοθηκών ταξινομούνται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες:

- I. Επιθηλιακοί όγκοι ωοθήκες (από το επιφανειακό βλαστικό επιθήλιο).
- II. Όγκοι γεννητικών ταινιών και εξειδικευμένων κυττάρων στρώματος ωοθήκης.
- III. Όγκοι πολυδύναμων γεννητικών κυττάρων.

Θα πρέπει εδώ να επισημάνουμε τα εξής:

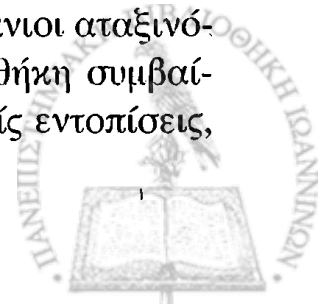
1) Οι περισσότεροι από τους όγκους των ωοθηκών περιλαμβάνουν καλοήθεις, κακοήθεις και ενδιάμεσης κακοήθειας όγκους.

2) Παρά την εξαιρετικά μεγάλη ποικιλία νεοπλασμάτων ωοθήκης, θα πρέπει να θυμόμαστε ότι στο 75% των περιπτώσεων πρόκειται για επιθηλιακούς όγκους και ειδικότερα για ορώδεις, βλεννώδεις και ενδομητριοειδείς όγκους.

3) Ο καρκίνος των ωοθηκών, αν και τρίτος σε συχνότητα καρκίνος του γεννητικού συστήματος των θηλέων μετά τον καρκίνο του ενδομητρίου και του τραχήλου, είναι ο πιο θανατηφόρος. Συγκεκριμένα οι θάνατοι από ωοθηκικό καρκίνο εξισώνονται αριθμητικά με το άθροισμα των θανάτων από καρκίνο τραχήλου και σώματος μήτρας. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι ωοθήκες είναι λιγότερο προσπελάσιμες, αφού αποτελούν ενδοπνευλικά όργανα, δεν έχουν διέξοδο προς τα έξω και δεν δίνουν πρώιμα συμπτώματα.

4) Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ωοθήκη είναι ένα ορμονοπαραγωγό όργανο και εμφανίζει ιστολογική πολυμορφία στη διάρκεια της ζωής. Έτσι τα νεοπλάσματα των ωοθηκών, εκτός από την ιστογενετική τους ποικιλία, εμφανίζουν διαφορετική κατανομή κατά ηλικίες και μερικά από αυτά απαντώνται σε ορισμένες ηλικίες. Για παράδειγμα, σε ηλικίες κάτω των 45 ετών, ο καρκίνος των ωοθηκών ανέρχεται σε ποσοστό 15%, ενώ σε μεγαλύτερες ηλικίες η συχνότητα είναι πολύ μεγαλύτερη. Επίσης κακοήθεις όγκοι από γεννητικά βλαστικά κύτταρα είναι σχεδόν ανύπαρκτοι σε ηλικίες πάνω από 50 χρόνων.

5) Τέλος θα πρέπει να αναφέρουμε ότι εκτός των νεοπλασμάτων από τις τρεις βασικές ομάδες εξειδικευμένων κυττάρων των ωοθηκών, στα πρωτοπαθή νεοπλάσματα περιλαμβάνονται και όγκοι από μη εξειδικευμένα κύτταρα των ωοθηκών, όπως και σπάνιοι αταξινόμητοι όγκοι. Μεταστατικοί κακοήθεις όγκοι στην ωοθήκη συμβαίνουν επίσης, προερχόμενοι από διάφορες πρωτοπαθείς εντοπίσεις, όπως θα δούμε στο τέλος του κεφαλαίου.



## Ι. ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΟΙ ΟΓΚΟΙ (ΟΓΚΟΙ ΑΠΟ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΚΟ ΒΛΑΣΤΙΚΟ ΕΠΙΘΗΛΙΟ)

Σε αυτή την ομάδα περιλαμβάνονται:

- 1) Ορώδεις όγκοι
- 2) Βλεννώδεις όγκοι
- 3) Ενδομητριοειδείς όγκοι
- 4) Όγκοι του Brenner
- 5) Διαυγοκυτταρικά καρκινώματα
- 6) Μικτοί μυλλερειανοί όγκοι

Οι επιθηλιακοί όγκοι της ωοθήκης είναι οι συχνότεροι όγκοι των ωοθηκών και στο σύνολό τους αποτελούν το 60% των ωοθηκικών νεοπλασμάτων.

Οι κακοήθεις μορφές αυτών των όγκων (επιθηλιακός καρκίνος) αποτελούν το 90% του καρκίνου των ωοθηκών.

### 1. Ορώδεις όγκοι

Εδώ υπάγονται τα ορώδη κυσταδενώματα (καλοήθεις μορφές), τα ορώδη κυσταδενοκαρκινώματα (κακοήθεις μορφές) καθώς και ενδιάμεσης ή οριακής κακοήθειας όγκοι. Η σχέση μεταξύ καλοήθων προς κακοήθεις μορφές είναι 2-3:1.

Μπορεί να εμφανισθούν σε οποιαδήποτε ηλικία, είναι όμως συνηθέστεροι στην 5η δεκαετία της ζωής. Τα ορώδη κυσταδενώματα είναι αμφοτερόπλευρα στο 33% των περιπτώσεων και τα ορώδη κυσταδενοκαρκινώματα στο 55% των περιπτώσεων.

**Μακροσκοπικά:** Πρόκειται συνήθως για μονόχωρους και σπανιότερα για πολύχωρους όγκους, διαμέτρου από 3-40 εκ. οι οποίοι είναι κυστικοί στις καλοήθεις μορφές και ως επί το πλείστον συμπαγείς στα κυσταδενοκαρκινώματα.

**Μικροσκοπικά:** Στα ορώδη κυσταδενώματα οι κυστικοί χώροι επενδύονται από μονόστοιβο κυβοκυλινδρικό επιθήλιο με κροσσούς, που μοιάζει με σαλπγγικού τύπου επιθήλιο και δεν εμφανίζει κυτταρική ατυπία (Εικόνα 13). Στα ορώδη κυσταδενοκαρκινώματα παρατηρούνται θηλώδεις προσεκβολές εντός των κυστικών χώρων, στιβαδοποίηση των κυττάρων, συμπαγής και διηθητική ανάπτυξη. Τα νεοπλασματικά κύτταρα εμφανίζουν σαφή κυτταρική ατυπία και ποικίλο βαθμό αναπλασίας (Εικόνα 14).

Όταν το νεοπλασματικό επιθήλιο εμφανίζει κυτταρική ατυπία και στιβαδοποίηση χωρίς όμως διηθητική ανάπτυξη, τότε πρόκειται για



οριακής κακοήθειας όγκους. Η διάκρισή τους έχει κλινική σημασία, διότι αυτά αντιμετωπίζονται με απλή χειρουργική εξαίρεση, όπως και τα κυσταδενώματα.

Όταν το συνδετικό υπόστρωμα των ορώδων κυσταδενωμάτων είναι άφθονο, τότε πρόκειται για τα λεγόμενα “κυσταδενοϊνώματα”. Μερικά ορώδη θηλώδη καρκινώματα της ωθήκης αναπτύσσονται εξωφυτικά, στην επιφάνεια της ωθήκης, είναι αμφοτερόπλευρα και εξαπλώνονται πρώιμα στην περιτοναϊκή κοιλότητα.

Οι ορώδεις όγκοι της ωθήκης *ανοσοϊστοχημικά* δείχνουν θετικότητα στις κερατίνες, βιμεντίνη, EMA (επιθηλιακό μεμβρανικό αντιγόνο) και αμυλάση, ενώ δείχνουν σχεδόν πλήρη αρνητικότητα στο CEA. Αντίθετα οι βλεννώδεις όγκοι, που θα περιγραφούν αμέσως μετά, δείχνουν θετικότητα στο CEA και αρνητικότητα στην αμυλάση.

## 2. Βλεννώδεις όγκοι

Εδώ υπάγονται τα βλεννώδη κυσταδενώματα, τα βλεννώδη κυσταδενοκαρκινώματα και ενδιάμεσης ή οριακής κακοήθειας βλεννώδεις όγκοι. Η αναλογία μεταξύ καλοήθων προς κακοήθεις μορφές υπολογίζεται σε 7:1.

Είναι λιγότερο συχνόι από τους ορώδεις όγκους, εμφανίζονται κυρίως στην 3η και 4η δεκαετία της ζωής και σε ποσοστό περίπου 10% είναι αμφοτερόπλευροι.

**Μακροσκοπικά:** Πρόκειται συνήθως για μεγάλους, πολύχωρους όγκους με βλεννώδες περιεχόμενο υπό τάση, διαμέτρου 15-30 εκ. ή σπανίως πολύ μεγαλύτερης.

**Μικροσκοπικά:** Οι κυστικοί χώροι επενδύονται από ψηλό κυλινδρικό επιθήλιο χωρίς κροσσούς, με διαυγές άφθονο κυτταρόπλασμα και πυρήνες τοποθετημένους στη βάση του κυττάρου, που μοιάζει με ενδοτραχηλικού τύπου επιθήλιο (Εικόνα 15). Σε σπάνιες περιπτώσεις το νεοπλασματικό επιθήλιο μοιάζει με εντερικού τύπου (καλυκοει ή κύτταρα ή και κύτταρα Paneth). Στα βλεννώδη κυσταδενώματα το νεοπλασματικό επιθήλιο είναι μονόστοιβο χωρίς ατυπία. Αντίθετα στα βλεννώδη κυσταδενοκαρκινώματα τα νεοπλασματικά κύτταρα εμφανίζουν κυτταρική ατυπία, στιβαδοποίηση, θηλώδη ή συμπαγή διαμόρφωση και διηθητική ανάπτυξη.

Μια πολύ κακή επιπλοκή των βλεννωδών όγκων, λόγω ρήξης (αυτόματης ή ιατρογενούς) ή λόγω της διηθητικής ανάπτυξης, είναι το “ψευδομύξωμα του περιτοναίου”, όπου βιώσιμα νεοπλασματικά



κύτταρα εμφυτεύονται εστιακά στην περιτοναϊκή κοιλότητα και υπερπαράγουν βλέννα.

Η αντιμετώπιση αυτής της κατάστασης είναι εξαιρετικά δύσκολη ή αδύνατη με ενδεχόμενη θανατηφόρο κατάληξη.

### 3. Ενδομητριοειδείς όγκοι

Και εδώ υπάγονται καλοήθεις, ενδιάμεσες (άτυπες) και κακοήθεις μορφές, συχνότερα όμως πρόκειται για ενδομητριοειδή καρκινώματα. Αυτά συνδυάζονται με ενδομητριοειδή καρκινώματα ενδομητρίου στο 30% των περιπτώσεων και θεωρούνται ως δύο διαφορετικοί πρωτοπαθείς όγκοι.

Αν και στο 10-20% των περιπτώσεων συνυπάρχει ενδομητρίωση ωοθήκης, φαίνεται ότι αυτοί οι όγκοι ξεκινούν από το επιφανειακό, βλαστικό επιθήλιο και όχι από εστίες ενδομητρίωσης.

*Μικροσκοπικά* έχουν ανάλογη εικόνα με των ενδομητριοειδών καρκινωμάτων της μήτρας ή έχουν την εικόνα αδenoακανθωμάτων (ενδομητριοειδές καρκίνωμα με εστίες πλακώδους μετάπλασης).

Η πρόγνυσή τους είναι καλλίτερη από εκείνη των κυσταδενοκαρκινωμάτων, κυρίως γιατί η διάγνωσή τους γίνεται συνήθως στο στάδιο I (όγκοι που περιορίζονται στην ωοθήκη).

Στον Πίνακα 1 φαίνονται συνοπτικά τα διαφορικά χαρακτηριστικά των ορωδών, βλεννώδων και ενδομητριοειδών όγκων, οι οποίοι αποτελούν τους συχνότερους όγκους των ωοθηκών.

**Πίνακας 1: Διαφορικά χαρακτηριστικά ορωδών, βλεννώδων και ενδομητριοειδών όγκων ωοθήκης**

Χαρακτηριστικά	Ορώδεις	Βλεννώδεις	Ενδομητριοειδείς
Σχετική συχνότητα	60%-80%	5%-15%	10%-25%
Αμφοτερόπλευρη ανάπτυξη	30%-60%	10%-20%	15%-30%
Μέγεθος όγκου	Μέτριο	Συχνά πολύ μεγάλο	Μέτριο
Περιεχόμενο υγρό, Συνοδός υπερπλασία ή Ca ενδομητρίου	Διαυγές	Βλεννώδες	Λιμορραγικό
Νεοπλασματικό επιθήλιο	Πολύ σπάνια Κυβοειδές	Πολύ σπάνια Κυλινδρικό με πυρήνες στη βάση	15%-30% Κυλινδρικό με πυρήνες κεντρικά
Παρουσία βλέννας	Μόνο στην παρυφή	Άφθονη κυτταροπλασματική	Μόνο στην παρυφή
Πλακώδης μετάπλαση	Πολύ σπάνια	Πολύ σπάνια	50%
Παρουσία χροσσοών	Συχνή	Όχι	Σπάνια
Ψαμμώδη σωματίδια	30%	Πολύ σπάνια	Πολύ σπάνια





#### 4. Όγκοι του Brenner

Αποτελούν το 2-3% των ωοθηκικών νεοπλασμάτων και συνήθως πρόκειται για καλοήθεις και σπάνια για οριακές ή κακοήθεις μορφές. Οι καλοήθεις όγκοι Brenner εμφανίζονται μεταξύ 4ης και 8ης δεκαετίας με κορύφωση εμφάνισης γύρω στην ηλικία των 50 ετών, ενώ οι κακοήθεις 5-10 χρόνια αργότερα.

**Μακροσκοπικά** πρόκειται συνήθως για μικρούς, περιγράπτους, συμπαγείς, λευκοκίτρινους όγκους, διαμέτρου 2-10 εκατοστά.

**Μικροσκοπικά** αποτελούνται από καλά αφοριζόμενες νησίδες ή και μικρούς κυστικούς σχηματισμούς, που αποτελούνται από πολλούς στοιχείους νεοπλασματικών κυττάρων, τα οποία μοιάζουν με επιθηλιακά κύτταρα μεταβατικού επιθηλίου. Οι πυρήνες τους συχνά εμφανίζουν επιμήκη αλάκωση (σαν σπέρματα καφέ). Μεταξύ των νεοπλασματικών νησίδων υπάρχει άφθονο, πυκνό, ινοβλαστικό στρώμα.

#### 5. Διαυγοκυτταρικά καρκινώματα

Εμφανίζονται συνήθως την 5η και 6η δεκαετία της ζωής και είναι αμφοτερόπλευρα σε ποσοστό λιγότερο του 10% των περιπτώσεων. Η ιστολογική τους εικόνα είναι ανάλογη με την παρατηρούμενη και σε άλλες εντοπίσεις στο γεννητικό σύστημα των θηλέων (ήδη έχει περιγραφεί στον κόλπο).

#### 6. Μικτοί μυλλερειανοί όγκοι

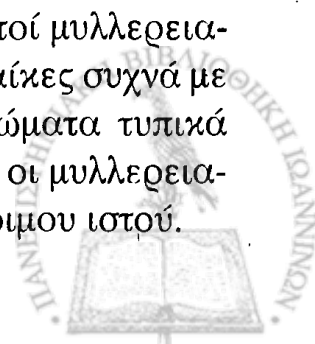
Συνήθως πρόκειται για κακοήθεις μικτούς μυλλερειανούς (μεσοδερμικούς) όγκους και σπάνια για τα χαμηλής κακοήθειας μυλλερειανά αδενοσαρκώματα. Παρουσιάζουν την ίδια μακροσκοπική και μικροσκοπική εικόνα με τους αντίστοιχους όγκους του σώματος της μήτρας.

Οι κακοήθεις μικτοί μυλλερειανοί όγκοι της ωοθήκης έχουν πολύ κακή πρόγνωση, διότι συνήθως κατά τη στιγμή της εγχείρησης έχουν ήδη επεκταθεί πέραν της ωοθήκης.

Το σημαντικότερο πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης είναι η διάκρισή τους από ανώριμα (κακοήθη) τερατώματα ωοθήκης, τα οποία θα περιγραφούν στους γεννητικούς βλαστικούς όγκους.

Θα πρέπει εδώ να τονίσουμε ότι σχεδόν όλοι οι μικτοί μυλλερειανοί όγκοι εμφανίζονται σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συχνά με ιστορικό υπογεννητικότητας, ενώ τα ανώριμα τερατώματα τυπικά είναι όγκοι της παιδικής και εφηβικής ηλικίας. Επίσης οι μυλλερειανοί όγκοι συνήθως δεν έχουν στοιχεία νευρικού ανώριμου ιστού.

εξ.  
ανώριμα  
τερατώματα



## Επιθηλιακός καρκίνος ωοθήκης

### Γενικά Κλινικά χαρακτηριστικά - Πρόγνωση

Οι κακοήθεις μορφές των όγκων από το επιφανειακό επιθήλιο της ωοθήκης (επιθηλιακός καρκίνος ωοθήκης) που αποτελούν και τους συχνότερους κακοήθεις όγκους των ωοθηκών, ευθύνονται για τους περισσότερους θανάτους από κακοήθεις όγκους του γυναικείου γεννητικού συστήματος και αποτελούν την 5η αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες.

Η συχνότητα τους παραμένει σταθερή. Αν και εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα σε μεγαλύτερες ηλικίες καθώς και σε βόρειες Ευρωπαϊκές λευκής φυλής, κάθε ηλικία και κάθε εθνική ομάδα μπορεί να προσβληθεί από ωοθηκικά καρκινώματα.

Η κύηση (ιδιαίτερα πριν την ηλικία των 25 ετών) και η λήψη αντισυλληπτικών σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο.

Οικογενής προδιάθεση έχει φανεί σε μικρή αναλογία των ασθενών.

Πρόσφατα το γονίδιο για κληρονομικό καρκίνο μαστού και ωοθήκης BRCA 1 (που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 17q) έχει ανακαλυφθεί και η πλήρης αλληλουχία του είναι γνωστή. Όμως είναι πολύ δύσκολο να χρησιμοποιηθεί σε μαζικό πληθυσμιακό έλεγχο (screening), κυρίως λόγω του μεγάλου αριθμού μεταλλάξεων, που μπορούν να συμβούν.

*Κλινικά* τα ωοθηκικά καρκινώματα εμφανίζονται με πόνο και διόγκωση της κοιλιακής χώρας, και με σημεία λόγω πίεσης παρακείμενων οργάνων.

*Η επέκταση* είναι όμοια, ανεξάρτητα του ιστολογικού τύπου του καρκινώματος. Συχνές θέσεις επέκτασης αποτελούν ή άλλη ωοθήκη, η περιτοναϊκή κοιλότητα, οι παραοορτικοί και πυελικοί λεμφαδένες και το ήπαρ. Λόγω της ενδοκοιλιακής επέκτασης, συχνά υπάρχει ασκίτης και προσβολή του επιπλόου.

Διήθηση του τοιχώματος του εντέρου, όπως και ουρητήρων μπορεί να συμβεί με πιθανή οξεία εντερική απόφραξη και υδρονέφρωση αντίστοιχα. Επίσης έχει περιγραφεί ότι μετάσταση στον ομφαλό μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της νόσου.

Οι πνεύμονες και ο υπεζωκότας αποτελούν τις συχνότερες θέσεις μεταστάσεων σε εξωκοιλιακή επέκταση. Μεταστάσεις μπορεί να συμβούν και σε ασυνήθεις θέσεις, όπως στον μαστό.

Η αξία της κυτταρολογικής εξέτασης του ασκατικού υγρού και περιτοναϊκών εκπλύσεων για την ανίχνευση κακοήθων κυττάρων και τη διάγνωση μικροσκοπικής επέκτασης έχει τονισθεί και έχει ενσωματωθεί στο σύστημα σταδιοποίησης της FIGO.



Η κυτταρολογική εξέταση περιτοναϊκών εκπλύσεων είναι πολύ χρήσιμη κατά τη διάρκεια της αρχικής χειρουργικής σταδιοποίησης όπως και κατά τη διάρκεια της δεύτερης επέμβασης (second - look operation) για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας.

Ασθενείς με θετική κυτταρολογική εξέταση των περιτοναϊκών υγρών φαίνεται να έχουν χειρότερη πρόγνωση, αν και η ανεξάρτητη του Σταδίου προγνωστική αξία της θετικής κυτταρολογίας, απαιτεί ανάλυση μεγαλύτερου αριθμού ασθενών σταδίου I και II.

Η συνολική πρόγνωση των καρκινωμάτων ωοθήκης παραμένει πτωχή, λόγω κυρίως της ταχείας ανάπτυξής τους και της απουσίας πρόϊμων συμπτωμάτων.

*Παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση είναι οι ακόλουθοι:*

1) Ηλικία. Νεότερες ασθενείς φαίνεται να έχουν καλλίτερη πρόγνωση και έκβαση, κυρίως επειδή οριακής κακοήθειας όγκοι, καλά διαφοροποιημένα καρκινώματα και Σταδίου I καρκινώματα αποτελούν το μεγαλύτερο ποσοστό όγκων σ' αυτή την ομάδα.

2) Ιστολογικός τύπος και βαθμός κακοήθειας (Grade). Μεγαλύτερης σημασίας για την επιβίωση έχει ο βαθμός κακοήθειας. Επίσης τα ενδομητριοειδή καρκινώματα έχουν καλλίτερη συνολικά πρόγνωση από τους άλλους επιθηλιακούς καρκίνους.

3) Κλινικοπαθολογοανατομικό στάδιο. Το στάδιο της νόσου έχει ιδιαίτερη προγνωστική αξία.

4) Οριακοί έναντι διηθητικών όγκων. Αυτή η διάκριση είναι ιδιαίτερης σημασίας για τον καθορισμό της πρόγνωσης. Η πρόγνωση των οριακής κακοήθειας όγκων είναι πολύ καλή, ακόμη και επί προσβολής της περιτοναϊκής κοιλότητας.

5) Ρήξη του όγκου και διήθηση της κάψας.

6) Περιτοναϊκή εμψύτευση.

7) Λοκίτης με αρνητική ή θετική για κακοήθη κύτταρα κυτταρολογία.

8) Μεταστάσεις.

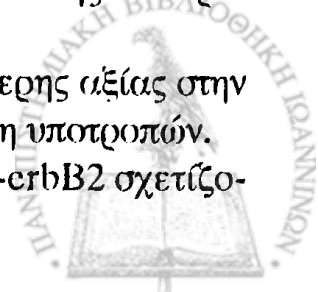
9) Προσβολή ή όχι της άλλης ωοθήκης.

Οι τελευταίοι πέντε παράγοντες έχουν συσχετισθεί με την πρόγνωση και ενσωματώνονται στην κλινικοπαθολογοανατομική σταδιοποίηση της FIGO για τον πρωτοπαθή καρκίνο των ωοθηκών.

10) Πλοειδία του DNA. Αποτελεί παράγοντα πρόγνωσης και πρόβλεψης της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία.

11) CA 125. Αυτός ο ορολογικός δείκτης είναι ιδιαίτερης αξίας στην αρχική εκτίμηση των ασθενών και στην παρακολούθηση υποτροπών.

12) Άλλοι δείκτες. Υπερέκφραση της p53 και του c-erbB2 σχετίζο-



νται με επιθετική συμπεριφορά του επιθηλιακού καρκίνου της ωοθήκης. Πάντως η ανεξάρτητη προγνωστική τους αξία χρειάζεται να τεκμηριωθεί και με άλλες μελέτες.

## II. ΟΓΚΟΙ ΓΕΝΗΤΙΚΩΝ ΤΑΙΝΙΩΝ-ΣΤΡΩΜΑΤΟΣ ΩΟΘΗΚΗΣ

Αυτή η κατηγορία, που αντιπροσωπεύει το 5% των ωοθηκικών νεοπλασμάτων, περιλαμβάνει τους όγκους που δείχνουν διαφοροποίηση προς στοιχεία των γεννητικών ταινιών ή / και του εξειδικευμένου στρώματος της ωοθήκης. Έτσι μπορεί να έχουμε όγκους, που τα νεοπλασματικά τους κύτταρα διαφοροποιούνται και μοιάζουν με τα εξειδικευμένα κύτταρα στρώματος του θήλεος (κοκκιώδους στιβάδας και κύτταρα θήκης των ωοθυλακίων), όγκους με διαφοροποίηση προς εξειδικευμένα κύτταρα άρρενος (Sertoli και Leydig), όγκους χωρίς εξειδικευμένα χαρακτηριστικά ή συνδυασμούς των ανωτέρω.

Δευτεροπαθείς αλλαγές, όπως ωχρινοποίηση των νεοπλασματικών κυττάρων, μπορεί να συμβούν.

Τα νεοπλάσματα αυτής της κατηγορίας αντιπροσωπεύουν κατά κύριο λόγο τους ορμονικά δραστικούς όγκους των ωοθηκών. Αν και υπάρχουν εξαιρέσεις, γενικά υπάρχει καλή σχέση μεταξύ της μορφολογικής εμφάνισης του όγκου και της ορμονικής δραστηριότητας. Εν τούτοις μερικές φορές μπορεί να μην παρατηρείται ορμονική δραστηριότητα, παρόλο ότι αναμένεται, ή να υπάρχει ορμονική δραστηριότητα άλλη από την αναμενόμενη με βάση τη μορφολογία του όγκου.

Για λόγους διδακτικούς η περιγραφή τους θα γίνει ως εξής:

1) **Όγκοι από μη εξειδικευμένα κύτταρα**, όπως *ινώματα* και *ινοσαρκώματα*. Η μορφολογία και η βιολογική τους συμπεριφορά δεν διαφέρει από των αντίστοιχων όγκων σε άλλες εντοπίσεις.

Τα *ινώματα* διαφέρουν ιστολογικά από τα *θηκώματα*, διότι δεν περιέχουν λιποειδή.

Μερικές φορές ευμεγέθη *ινώματα* της ωοθήκης συνοδεύονται από ασκίτη και δεξιό υδροθώρακα (σύνδρομο Meigs).

Σε μερικές περιπτώσεις υπάρχει ανάμιξη *ινοματωδών* και *θηκωματοδών* κυττάρων με συνοδό σημαντική αγγειοβρίθεια και σκλήρυνση του όγκου, οπότε μιλούμε για "*σκληρυντικό στρωματικό όγκο*".

2) **Κοκκιοκυτταρικοί -θηκωματοειδείς στρωματικοί όγκοι**. Μπορεί να έχουν την εικόνα αμιγών κοκκιοκυτταρικών όγκων, αμιγών *θηκωμάτων* ή όγκων με διαφοροποίηση προς κοκκιοκυτταρικά-θηκωματοειδή στοιχεία (κοκκιοκυτταρικοί-θηκωματοειδείς).



**Μακροσκοπικά:** Είναι περιγράψιμοι όγκοι με ινώδη κάψα και λευκόφαιη ή κιτρινωπή χροιά (η τελευταία λόγω παρουσίας λιποειδών). Οι θηκωματώδεις είναι συμπαγείς, ενώ οι κοκκιοκυτταρικοί μαλθακής σύστασης συχνά με συνοδό έντονη κυστική εκφύλιση.

**Μικροσκοπικά:** α) Οι κοκκιοκυτταρικοί όγκοι αποτελούνται από μικρά κυβοειδή ή πολυγωνικά κύτταρα, που διατάσσονται διάχυτα, σε δοκίδες, νησίδες ή θυλακιώδεις σχηματισμούς. Οι τελευταίοι μοιάζουν με εκτρωτικά ωοθυλάκια και ονομάζονται σωματίδια Call-Exner.

β) Τα θηκώματα αποτελούνται από ατρακτόμορφα κύτταρα που διατάσσονται σε δεσμίδες και δείχνουν διαφόρου βαθμού κυτταροβρίθεια και συχνά κολλαγονοποίηση ή υαλοειδοποίηση του υποστρώματος. Χρώσεις λίπους είναι θετικές για κυτταροπλασματικά λιποειδή και χρώσεις αργύρου συνήθως δείχνουν δικτυωτές ίνες να περιβάλλουν τα κύτταρα χωριστά (σε αντίθεση με τους κοκκιοκυτταρικούς, όπου δικτυωτές ίνες περιβάλλουν αθροίσεις κυττάρων).

**Κλινικά:** Οι όγκοι αυτής της ομάδας μπορεί να συμβούν σε όλες τις ηλικίες, συχνότερα όμως συμβαίνουν στην ώριμη αναπαραγωγική και μεταεμμηνόπαυσιακή ηλικία. Στο 75% των περιπτώσεων είναι ορμονικά δραστικοί, συνήθως με παραγωγή οιστρογόνων και σπάρνα με παραγωγή ανδρογόνων.

Έτσι σε κορίτσια, λόγω παραγωγής οιστρογόνων μπορεί να εκδηλωθεί πρωΐμη ήβη και σε ενήλικες γυναίκες μητρορραγίες, υπερπλασία ή αδenoκαρκίνωμα ενδομητρίου. Σπανιότατα μπορεί να εκδηλωθεί ανδρογόνο αρρενοποιητική δραστηριότητα.

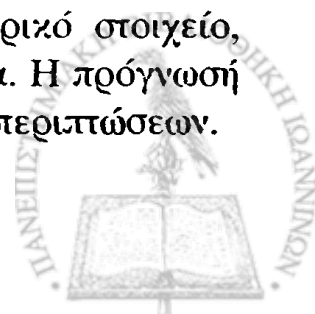
**Ανοσοϊστοχημικά** οιστραδιόλη ανιχνεύεται κυρίως στα κοκκιοκύτταρα, ενώ προγεστερόνη κυρίως στα ωχρινοποιημένα θηκωματώδη κύτταρα αυτών των όγκων.

Επίσης η αρνητικότητα των κοκκιοκυτταρικών όγκων στις κερατίνες μπορεί να μας βοηθήσει, όταν υπάρχει διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα με επιθηλιακούς όγκους ωοθήκης, οι οποίοι είναι θετικοί στις κερατίνες και σε άλλους επιθηλιακούς δείκτες.

**Βιολογική συμπεριφορά:** Σε γενικές γραμμές μπορούμε να πούμε ότι τα αμιγή θηκώματα είναι ως επί το πλείστον καλοήθη.

Στους κοκκιοκυτταρικούς όγκους (αμιγείς ή μικτούς) η συμπεριφορά δεν μπορεί να προδικαστεί με βάση τη μορφολογία του όγκου.

Κακοήθης εξαλλαγή συμβαίνει στο κοκκιοκυτταρικό στοιχείο, πρόκειται δηλαδή για κοκκιοκυτταρικά καρκινώματα. Η πρόγνωση τους είναι πολύ καλή με 5ετή επιβίωση στο 90% των περιπτώσεων.



### 3) Αρρενοβλαστώματα ή όγκοι από κύτταρα Sertoli-Leydig.

Είναι σπάνιοι όγκοι, αλλά έχουν ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον, διότι αντιπροσωπεύουν τους κύριους αρρενοποιητικούς όγκους των ωοθηκών. Εν τούτοις μπορεί να είναι είτε ορμονικά αδρανείς ή θυλοποιητικοί.

*Ανοσοϊστοχημικά* τα νεοπλασματικά κύτταρα μπορεί να δείχνουν θετικότητα στην τεστοστερόνη και οιστραδιόλη.

*Μικροσκοπικά* αποτελούνται από κύτταρα που μοιάζουν με κύτταρα Sertoli και Leydig σε διάφορες αναλογίες και μεγάλη ποικιλία στη μορφολογική εμφάνιση. Έτσι διακρίνονται διάφορες ιστολογικές μορφές, που φαίνεται να έχουν προγνωστική σημασία: 1) καλά διαφοροποιημένος σωληνώδης τύπος που αποτελείται από σωληνώδεις σχηματισμούς οι οποίοι μοιάζουν με ορχικά σωληνάκια και επενδύονται από κύτταρα τύπου Sertoli. 2) Ενδιάμεσος τύπος, που αποτελείται από νησίδες κυττάρων Sertoli και ατρακτοκυτταρικό στρώμα με κύτταρα τύπου Leydig. 3) Αδιαφοροποίητος σαρκωματώδης τύπος και 4) Τύπος με ετερόλογα στοιχεία (όπως βλεννώδες επιθήλιο, γραμμωτός μυϊκός ιστός, ηπατικός ιστός, χόνδρος). Ο καλά διαφοροποιημένος τύπος είναι καλοήθης. Στους άλλους τύπους η κακοήθης συμπεριφορά ποικίλλει με υψηλότερο ποσοστό στον αδιαφοροποίητο σαρκωματώδη (πάνω από 60% των περιπτώσεων).

## III. ΟΓΚΟΙ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Οι γεννητικοί βλαστικοί όγκοι (Germ cell tumors) αποτελούν τη δεύτερη μεγαλύτερη ομάδα ωοθηκικών νεοπλασμάτων μετά τους επιθηλιακούς όγκους και αντιπροσωπεύουν περίπου το 20% όλων των ωοθηκικών νεοπλασμάτων στην Ευρώπη και Βόρεια Αμερική. Σε χώρες της Ασίας και Αφρικής, όπου οι επιθηλιακοί όγκοι δείχνουν μικρότερη συχνότητα, αυτοί οι όγκοι αναλογικά είναι πολύ περισσότεροι.

Οι γεννητικοί όγκοι μπορεί να εμφανισθούν σε κάθε ηλικία από τη βρεφική (ή και εμβρυϊκή) μέχρι τη γεροντική, αλλά συχνότερα εμφανίζονται από την 1η-6η δεκαετία. Στην παιδική και εφηβική ηλικία περισσότερα από 60% των ωοθηκικών νεοπλασμάτων είναι γεννητικοί όγκοι και το 1/3 αυτών είναι κακοήθεις. Αντίθετα στις ενήλικες γυναίκες η πλειονότητα των γεννητικών βλαστικών όγκων (95%) είναι καλοήθεις και συνήθως πρόκειται για ώριμα κυστικά τερατώματα (δερμοειδείς κύστες).



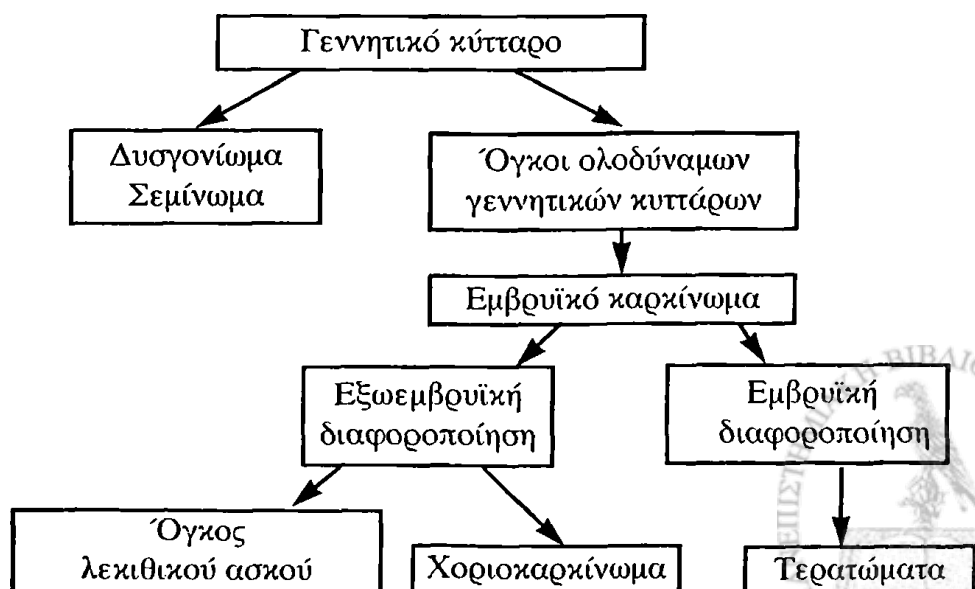
**Ιστογένεση:** Η αρχική θεωρία του Teilum, (Σχήμα 1) περισσότερο από μισό αιώνα πριν, ότι οι όγκοι αυτοί έχουν κοινή ιστογένεση από τα γεννητικά κύτταρα, επιβεβαιώθηκε με τις μετέπειτα κλινικές, ιστολογικές, πειραματικές και μοριακές μελέτες.

Γεννητικοί όγκοι αναπτύσσονται στις ωοθήκες, όρχεις και σε εξωγοναδικές θέσεις. Αυτοί παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία στην ιστολογική μορφολογική τους εικόνα, που αντανακλά τη διαφοροποίηση των νεοπλασματικών κυττάρων. Φαίνεται ότι τα γεννητικά κύτταρα των ωοθηκών (ωογόνια), τα γεννητικά κύτταρα των όρχεων (σπερμογόνια) καθώς και αρχέγονα εμβρυϊκά γεννητικά κύτταρα των εξωγοναδικών εντοπίσεων (που παρέμειναν σε λανθάνουσα κατάσταση), όταν συμβεί κακοήθης εξαλλαγή, επαναλαμβάνουν διαδικασίες της εμβρυογένεσης και είναι δυνατόν να διαφοροποιηθούν προς ποικίλα εμβρυϊκά και εξωεμβρυϊκά στοιχεία.

Το δυσγερμίνωμα της ωοθήκης, αντίστοιχος όγκος των σεμινωμάτων του όρχη και εξωγοναδικών εντοπίσεων, αποτελείται από γεννητικά κύτταρα που δείχνουν μορφολογική και ιστοχημική ομοιότητα με τα πρωτογενή αρχέγονα γεννητικά κύτταρα (primordial germ cells). Τα νεοπλασματικά κύτταρα του δυσγονιώματος θεωρούνται ότι βρίσκονται σε ένα αρχικό, φυλογενετικά αδιαφοροποίητο στάδιο χωρίς συνήθως δυνατότητα διαφοροποίησης.

Τα εμβρυϊκά καρκινώματα ωοθηκών, όρχεων και εξωγοναδικών εντοπίσεων αποτελούνται από ολοδύναμα γεννητικά κύτταρα, τα οποία μπορεί να έχουν δυνατότητα περαιτέρω διαφοροποίησης προς εμβρυϊκά και εξωεμβρυϊκά στοιχεία, αλλά κατά κύριο λόγο αντιπρο-

**Σχήμα 1. Ιστογένεση και σχέσεις όγκων γεννητικών κυττάρων κατά Teilum**



σωπεύουν το λιγότερο διαφοροποιημένο τύπο γεννητικών όγκων.

Διαφοροποίηση των νεοπλασματικών γεννητικών κυττάρων προς εμβρυϊκά στοιχεία δίνει γένεση στους ποικίλους τύπους τερατωμάτων, που αποτελούνται από ιστούς εξωδέρματος, μεσοδέρματος και ενδοδέρματος (εμβρυϊκούς ή ώριμους).

Διαφοροποίηση των νεοπλασματικών γεννητικών κυττάρων προς εξωεμβρυϊκούς ιστούς δίνει γένεση στους όγκους λεκιθικού ασκού και χοριοκαρκινώματος.

Κατωτέρω θα αναφερθούν συνοπτικά οι κυριότεροι γεννητικοί βλαστικοί όγκοι της ωοθήκης και συγκεκριμένα:

1. Δυσγερμίνωμα ή δυσγονίωμα
2. Όγκος λεκιθικού ασκού (όγκος Teillum)
3. Εμβρυϊκό καρκίνωμα
4. Χοριοκαρκίνωμα
5. Τερατώματα (ώριμα και ανώριμα)

Θα πρέπει να τονίσουμε ότι συνδυασμός στοιχείων των διαφόρων τύπων μπορεί να συμβεί στο 8% των περιπτώσεων, οπότε γίνεται λόγος για *μικτούς γεννητικούς όγκους (mixed germ cell tumors)*.

#### **1. Δυσγερμίνωμα ή Δυσγονίωμα**

Είναι αντίστοιχο του σεμινώματος του όρχη.

Αμφοτερόπλευρη ανάπτυξη στις ωοθήκες παρατηρείται στο 10% των περιπτώσεων. Είναι ακτινοευαίσθητοι όγκοι. Με τη θεραπεία η 5ετής επιβίωση ανέρχεται στο 90% των περιπτώσεων.

#### **2. Όγκος λεκιθικού ασκού (Όγκος ενδοδερματικού πόρου ή Όγκος Teillum)**

Είναι ανάλογος με τον παρατηρούμενο στους όρχεις και κακοηθές. Με πολλαπλή συνδυασμένη χημειοθεραπεία η πρόγνωση αυτού του όγκου έχει βελτιωθεί. Εξωοθηκική ανάπτυξη είναι δυνατή.

#### **3. Εμβρυϊκό καρκίνωμα**

Στο 50% των περιπτώσεων προσβάλλει την προεφηβική ηλικία. Έχει την ίδια ιστολογική εικόνα με το εμβρυϊκό καρκίνωμα των όρχεων. Η πρόγνωσή του είναι κακή, αλλά έχει βελτιωθεί με την χρήση χημειοθεραπείας.

#### **4. Χοριοκαρκίνωμα**

Στις ωοθήκες συνήθως αναπτύσσεται δευτεροπαθώς ως επιπλοκή μύλης κύησης και χαρακτηρίζεται από καλλίτερη πρόγνωση. Πρωτοπαθής ανάπτυξη χοριοκαρκινώματος, ανάλογη με την παρατηρούμενη στον όρχη, είναι σπάνια και συνδυάζεται με χειρότερη πρόγνωση. Η ιστολογική τους εικόνα είναι ανάλογη με την περιγραφόμενη στους όγκους των όρχεων (σελ. 129), (Εικόνα 16, 17).





## 5. Τερατώματα

Αν και επικρατεί συνήθως η άποψη ότι τα συμπαγή είναι κακοήθη και τα κυστικά τερατώματα καλοήθη, ασφαλέστερη είναι η ταξινόμηση σε άωρα (ή ανώριμα) και ώριμα τερατώματα με βάση την ιστολογική τους σύνθεση.

*Τα άωρα ή ανώριμα τερατώματα* είναι κακοήθη και αποτελούνται από ανώριμους εμβρυϊκούς ιστούς.

Διακρίνονται τρεις βαθμοί κακοήθειας (I, II και III) που καθορίζονται με βάση τη σχέση ώριμων και ανώριμων ιστών στο τεράτωμα, την ποιοτική σύσταση των ανώριμων ιστών (νευροεπιθήλια και στοιχεία νεφροβλαστώματος) και τον αριθμό των μιτώσεων.

Η παρουσία εξωεμβρυϊκών άωρων νεοπλασματικών στοιχείων, όπως όγκου λεκιθικού ασκού και χοριοεπιθηλιώματος επιβαρύνει την πρόγνωση.

Ο βαθμός I άωρου τερατώματος βρίσκεται κοντά στα όρια ενός ώριμου τερατώματος και περιέχει ανώριμους εμβρυϊκούς ιστούς σε μικρή αναλογία.

*Τα ώριμα τερατώματα* είναι καλοήθη και διακρίνονται περαιτέρω σε συμπαγή (ή μικροκυστικά) και σε κυστικά. Στις ωθήκες τα κυστικά τερατώματα είναι τα συχνότερα και μάλιστα σε ενήλικες γυναίκες αντιπροσωπεύουν σχεδόν το σύνολο των γεννητικών όγκων (95%).

Τα κυστικά αυτά ώριμα τερατώματα αντιστοιχούν στις καλούμενες *δερμοειδείς κύστες*. Είναι κυστικοί όγκοι που περιέχουν σμήγμα και τρίχες. Το τοίχωμά τους εσωτερικά επενδύεται από δέρμα.

Συχνά ανευρίσκονται δόντια σε μια υπεγερμένη περιοχή του τοιχώματος, γνωστή ως θηλή του Wilms ή Rokitansky. Σ' αυτήν την περιοχή εντοπίζεται η μεγαλύτερη ποικιλία ώριμων ιστών, όπως τρίχες, χονδρικός ιστός, στοιχεία βρόγχων, βλεννογόνο γαστρεντερικού, νευρικός ιστός (κυρίως νευρογλοία) καθώς και διάφοροι άλλοι ώριμοι ιστοί.

Ρήξη τερατωμάτων στην περιτοναϊκή κοιλότητα μπορεί να συμβεί, οπότε αναπτύσσεται αντιδραστικό κοκκίωμα, που μακροσκοπικά μοιάζει με μεταστατικό καρκίνωμα και μικροσκοπικά με φυματίωση.

Κακοήθης εξαλλαγή μπορεί να συμβεί στο 24% των ώριμων τερατωμάτων. Συνηθέστερα πρόκειται για επιδερμοειδή καρκινώματα (80%), για καρκινοειδή και αδενοκαρκινώματα και σπανιότερα για κακοήθη μελανώματα, σαρκώματα, νεφροβλαστώματα κ.α.



**Η ωοθηκική βρογχοκήλη** (*Struma ovarii*) χαρακτηρίζεται από την επικράτηση θυρεοειδικού ιστού σε ένα τεράτωμα, συχνά με απουσία άλλων ιστών.

Μακροσκοπικά και μικροσκοπικά η εικόνα είναι ανάλογη της κολλοειδούς βρογχοκήλης.

Επίσης πρωτοπαθή καρκινοειδή της ωοθήκης σε έδαφος ώριμου τερατώματος μπορεί να συμβούν, μόνα ή σε συνδυασμό με ωοθηκική βρογχοκήλη. Ο τελευταίος συνδυασμός έχει παρατηρηθεί σε πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία (MEN) τύπου IIα.

### ΑΛΛΑ ΩΟΘΗΚΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

Μικτά νεοπλάσματα από κύτταρα γεννητικών ταινιών/στρώματος και γεννητικών κυττάρων αναπτύσσονται στις ωοθήκες. Επίσης νεοπλάσματα ακαθόριστης προέλευσης ή νεοπλάσματα από μη εξειδικευμένα κύτταρα ωοθήκης έχουν περιγραφεί.

### ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ ΩΟΘΗΚΗΣ

Οι ωοθήκες αποτελούν συχνή θέση μεταστάσεων. Αμφοτερόπλευρη προσβολή των ωοθηκών παρατηρείται σε περισσότερο από το 50% των περιπτώσεων.

Συχνότερα πρόκειται για μεταστάσεις από το στομάχι, παχύ έντερο, σκωληκοειδή, μαστό, μήτρα (τράχηλος και σώμα), πνεύμονας και δέρμα (κυρίως κακοήθη μελανώματα).

Οι ονομαζόμενοι “*όγκοι Krukenberg*” είναι συνήθως αμφοτερόπλευροι όγκοι των ωοθηκών, που σχεδόν πάντα είναι μεταστατικοί και μικροσκοπικά δείχνουν εικόνα διάχυτης διήθησης από βλεννοπαραγωγά κύτταρα με μορφολογία σφραγιστήρα δακτυλίου (signet-ring), (Εικόνα 18). Συνήθως πρόκειται για μεταστάσεις από καρκινώματα του γαστρεντερικού σωλήνα και του μαστού. Σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις, όταν δεν ανευρίσκεται άλλη πρωτοπαθής εντόπιση, θεωρούνται ότι αποτελούν πρωτοπαθή ωοθηκικά καρκινώματα. Στους όγκους του Krukenberg, είναι δυνατόν να προκληθεί έντονη θηκωματώδης αντιδραστική υπερπλασία του ωοθηκικού στρώματος με ορμονική δραστηριότητα και ανάλογες κλινικές ορμονικές εκδηλώσεις.

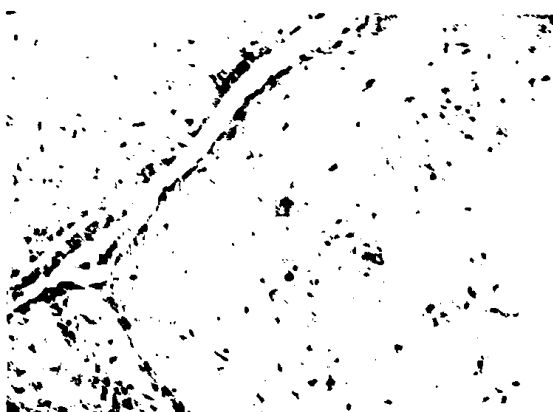




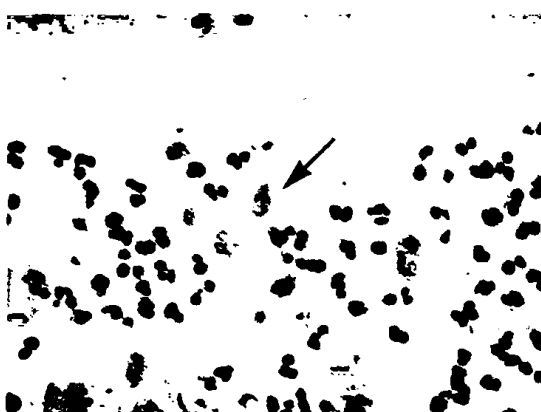
Εικόνα 1. Μακροσκοπική εικόνα λευκοπλακίας αιδοίου.



Εικόνα 2. Μακροσκοπική εικόνα επιδερμοειδούς καρκινώματος αιδοίου.



Εικόνα 3. Καλά διαφοροποιημένο επιδερμοειδές καρκίνωμα αιδοίου ιστολογικά.



Εικόνα 4. Κολικό επίχριομα κατά Παπανικολάου. Παρατηρούνται πλακώδη κύτταρα και τριχομονάδες (βέλος).



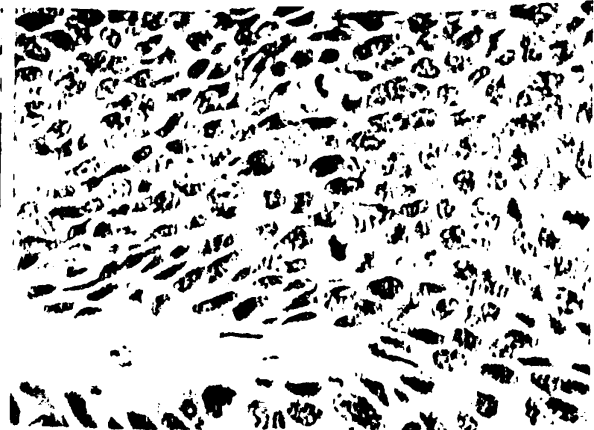
Εικόνα 5. Στο κέντρο του πεδίου κύτταρο με χαρακτηριστικά χλαμνδιακά κεννοτοπία με έγκλειστα.



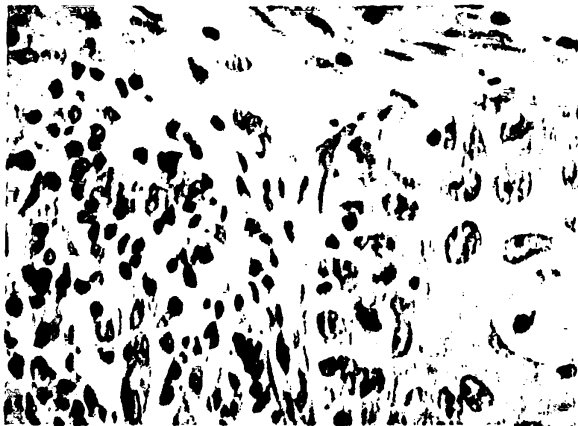
Εικόνα 6. Επίχριομα κατά Παπανικολάου. Χαρακτηριστικά κοιλοκύτταρα.



Εικόνα 7. Επιχρίσμα και Παλινοκόλλου με δυσχερατωσικά πλακώδη κύτταρα.



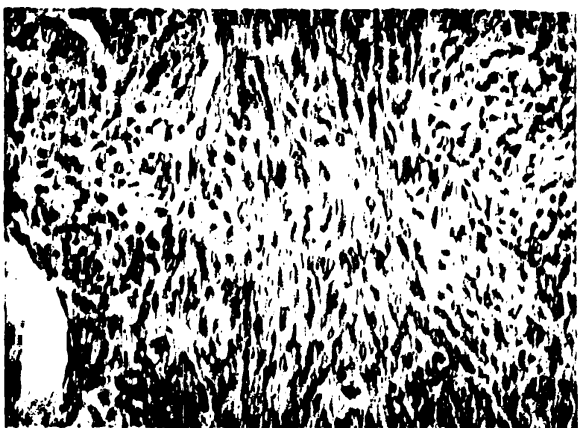
Εικόνα 8. Μικροσκοπική εικόνα in situ καρκινώματος τραχήλου μήτρας.



Εικόνα 9. Μικροσκοπική εικόνα καλά διαφοροποιημένου επιδερμοειδούς καρκινώματος τραχήλου.



Εικόνα 10. Μικροσκοπική εικόνα αδενοκαρκινώματος ενδοτραχήλου.



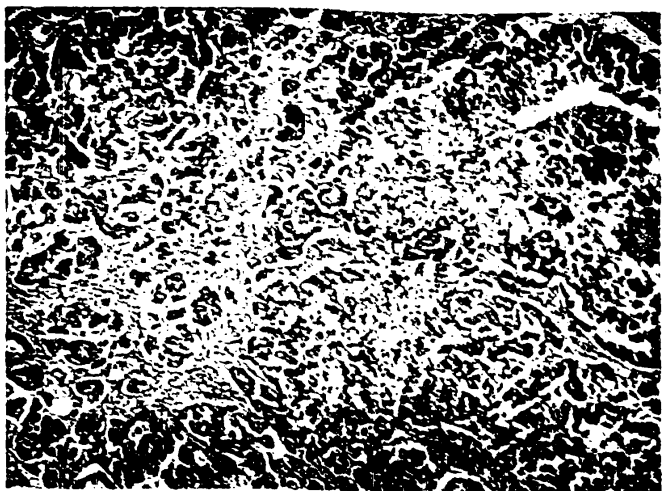
Εικόνα 11. Μικροσκοπική εικόνα λιπομώματος μήτρας.



Εικόνα 12. Μικροσκοπική εικόνα ενδομητριοειδούς καρκινώματος ενδομητρίου.



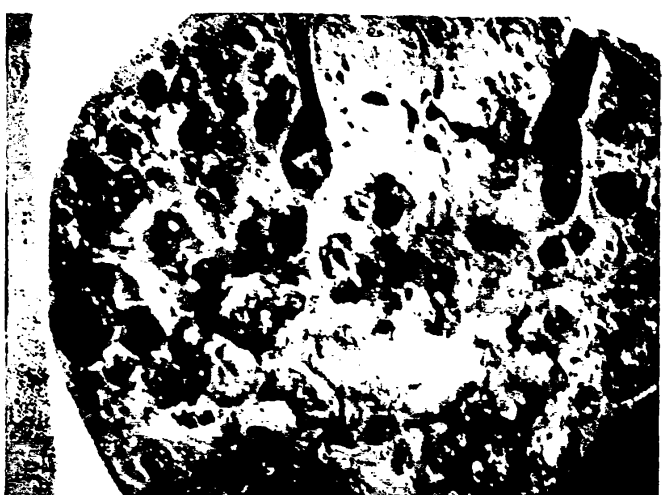
Εικόνα 13. Μικροσκοπική εικόνα ορώδους κυσταδενώματος ωθήκης.



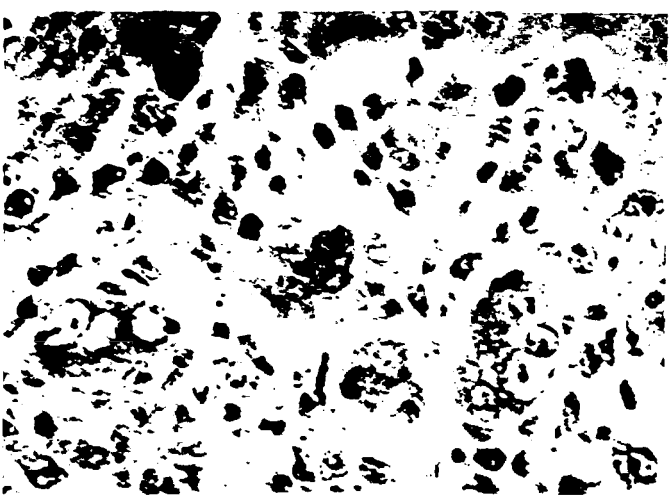
Εικόνα 14. Μικροσκοπική εικόνα ορώδους κυσταδενοκαρκινώματος ωθήκης με ικανή αναπλασία.



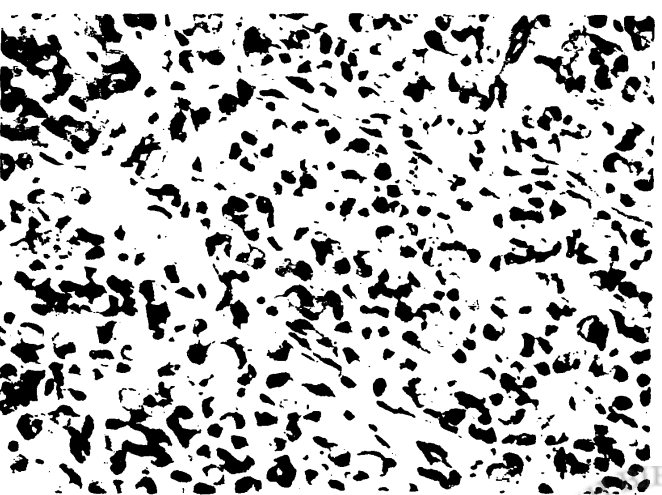
Εικόνα 15. Μικροσκοπική εικόνα βλεηνώδους κυσταδενώματος ωθήκης



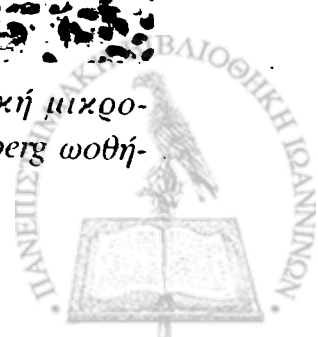
Εικόνα 16. Μακροσκοπική εικόνα χοριοκαρκινώματος ωθήκης.



Εικόνα 17. Μικροσκοπική εικόνα χοριοκαρκινώματος ωθήκης με ανοσοϊστοχημική θετικότητα στη γουοιακή γοναδο-



Εικόνα 18. Χαρακτηριστική μικροσκοπική εικόνα όγκου Krukenberg ωθήκης με "signet ring" κύτταρα.



## **Γεννητικό Σύστημα Άρρενος**

**ΒΑΣΙΛΙΚΗ Δ. ΜΑΛΑΜΟΥ - ΜΗΤΣΗ, Καθηγήτρια**

- **Όρχεις**  
*Στοιχεία ανατομίας - ιστολογίας και ανάπτυξης, Φλεγμονώδεις παθήσεις, Μη νεοπλασματικές παθήσεις, Νεοπλάσματα όρχεος*
- **Επιδιδυμίδα και σπερματικός πόρος**  
*Μη νεοπλασματικές παθήσεις, Νεοπλάσματα*
- **Όσχεο**  
*Μη νεοπλασματικές παθήσεις, Νεοπλάσματα*
- **Πέος**  
*Μη νεοπλασματικές παθήσεις, Νεοπλάσματα*
- **Προστάτης**  
*Στοιχεία ανατομίας - ιστολογίας, Οξώδης υπερπλασία, Ενδοεπιθηλιακές υπερπλαστικές βλάβες, Καρκίνωμα προστάτη, Φλεγμονώδεις παθήσεις, Άλλες παθήσεις*



## ΟΡΧΕΙΣ

### Στοιχεία ανατομίας - ιστολογίας και ανάπτυξης όρχεων

Οι φυσιολογικοί όρχεις του ενήλικα είναι δύο, βρίσκονται εντός του οσχέου και αναρτώνται από τον σπερματικό τόνο. Το μέσο βάρος του κάθε όρχη είναι 15-19 γραμ. και ο δεξιός συνήθως είναι κατά 10% βαρύτερος του αριστερού. Οι όρχεις φέρουν εξωτερικά κάψα, η οποία αποτελείται από τρεις χιτώνες: τον ελυτροειδή χιτώνα (*tunica vaginalis*), τον ινώδη χιτώνα (*tunica albuginea*) και τον εσωτερικό αγγειώδη χιτώνα (*inner tunica vasculosa*). Ο ελυτροειδής χιτώνας εξωτερικά καλύπτεται από έναν στοίχο μεσοθηλιακών κυττάρων.

Το ορχικό παρέγχυμα υποδιαιρείται σε περισσότερα από 250 λόβια, τα οποία περιέχουν τα σπερματικά σωληνάκια (*seminiferous tubules*). Ανάμεσα από τα λόβια υπάρχουν διαφραγμάτια από ινώδη ιστό.

Τα σπερματικά σωληνάκια εξωτερικά φέρουν βασική μεμβράνη και μερικά μυοϊδή κύτταρα και ινοβλάστες και περιέχουν τα κύτταρα Sertoli και τα γεννητικά βλαστικά κύτταρα (*germ cells*) σε ποικίλα στάδια ανάπτυξης. Η σχέση μεταξύ γεννητικών προς κύτταρα Sertoli είναι 13:1.

Η ωρίμανση των γεννητικών κυττάρων του άνδρα γίνεται περίπου σε 70 ημέρες και ακολουθεί τα εξής βήματα: Σπερμογονία (*spermatogonia*), πρωτογενή σπερματοκύτταρα (*primary spermatocytes*), δευτερογενή σπερματοκύτταρα (*secondary spermatocytes*), σπερματίδες (*spermatides*) και σπερματοζώαρια (*spermatozoa*).

Τα κύτταρα Sertoli (*Sertoli cells*) έχουν κυλινδρικό σχήμα, κείνται επί της βασικής μεμβράνης του σωληναρίου και στέλνουν κυτταροπλασματικές προσεκβολές γύρω από τα γεννητικά κυτταρικά στοιχεία. Οι πυρήνες τους φαίνονται ανώμαλου σχήματος, με ενδιπλώσεις και περιέχουν εμφανή πυρήνια. Το κυτταρόπλασμα μπορεί να περιέχει κρυσταλοειδή, που αντιστοιχούν σε δεσμίδες ινιδίων.

Μεταξύ των σπερματικών σωληναρίων υπάρχει ενδιάμεσος ιστός που περιέχει τα εξειδικευμένα κύτταρα Leydig μεμονωμένα ή σε αθροίσεις καθώς και μυοϊδή κύτταρα, κύτταρα συνδετικού ιστού και νευρικές ίνες. Τα κύτταρα Leydig περιέχουν στο κυτταρόπλασμά τους λιποειδή, λιποχρώματα και μερικές φορές κρυστάλλους του

Reinke. Με την πάροδο της ηλικίας τα κύτταρα Leydig ελαττώνονται σε αριθμό.

Η οπίσθια περιοχή της κάψας του όρχη, που καλείται μεσαύλιο (mediastinum), περιέχει αιμοφόρα αγγεία, νεύρα και το ορχικό δίκτυο ή το δίκτυο του Haller (rete testis).

Το ορχικό δίκτυο (rete testis) παρουσιάζει σύνθετη σωληνώδη αρχιτεκτονική δομή. Δέχεται το περιεχόμενο των σπερματικών σωληναρίων και το αποχετεύει στα απαγωγά σωληνάκια (ductuli efferentes). Τα τελευταία αποτελούνται από 12-15 σωληνάκια, είναι συσσωρευμένα στην κεφαλή της επιδιδυμίδας και επενδύονται από ψευδοπολύστοιβο επιθήλιο με ή χωρίς κροσσούς, το οποίο έχει μια χαρακτηριστική δαντελωτή παρυφή.

**Η επιδιδυμίδα** είναι μια σωληνώδης περιελιγμένη δομή που συνδέει τα απαγωγά σωληνάκια με τον σπερματικό πόρο (vas deferens) και ανατομικά διαιρείται σε τρεις περιοχές: την κεφαλή (head ή caput), το σώμα (body ή corpus) και την ουρά (tail ή cauda). Το επιθήλιο της επιδιδυμίδας αποτελείται από ψηλά κυλινδρικά κύτταρα, από μικρότερα κυλινδρικά κύτταρα, από βασικά κύτταρα και διαυγή κύτταρα. Κροσσοί υπάρχουν στα ψηλά κυλινδρικά κύτταρα.

**Ο σπερματικός πόρος** (vas deferens) είναι μια σωληνώδης δομή μήκους 30 - 40 εκ. που ξεκινά από την κεφαλή της επιδιδυμίδας και εκβάλλει στην προστατική μούρα της ουρήθρας με τον εκσπερματιστικό πόρο (ejaculatory duct). Ο τελευταίος σχηματίζεται από την σύνδεση του σπερματικού πόρου με τον εκφορητικό πόρο (excretory duct) της σπερματοδόχου κύστης (seminal vesicle). Το τοίχωμα του σπερματικού πόρου αποτελείται από το βλεννογόνο, το μυϊκό και τον ινώδη χιτώνα. Το επιθήλιο του βλεννογόνου είναι ψευδοπολύστοιβο και αποτελείται από κροσσωτά κυλινδρικά κύτταρα και από τα βασικά κύτταρα.

**Η αύξηση και ανάπτυξη των όρχεων** γίνεται σε τρεις κύριες φάσεις: α) στην στατική από τη γέννηση ως την ηλικία 4 ετών, β) τη φάση αύξησης από την ηλικία των 4 μέχρι 10 ετών και γ) τη φάση ωρίμανσης από την ηλικία των 10 ετών μέχρι την εφηβεία.

Στην πρώτη φάση (στατική) τα ορχικά σωληνάκια είναι συμπαγή (χωρίς αυλό) και γεμίζουν από μικρά μη διαφοροποιημένα κυβοειδή κύτταρα. Κύτταρα Leydig υπάρχουν κατά τη γέννηση, αλλά εν συνεχεία εξαφανίζονται για να επανεμφανισθούν αργότερα.

Στη δεύτερη φάση της αύξησης είναι αισθητή η ανάπτυξη των σωληναρίων με εμφανή αυλό και ελικοειδή διάταξη καθώς και η αύξηση του μεγέθους των κυττάρων.





Στην ηλικία των 10 ετών εμφανίζονται στα ούρα γοναδοτροπίνες και 17-κετοστεροειδή, κύτταρα Leydig αναγνωρίζονται και πάλι στο διάμεσο ιστό των όρχεων και αρκετές μτώσεις είναι εμφανείς στα κύτταρα των σωληναρίων.

Στην ηλικία των 11 ετών εμφανίζονται εντός των σπερματικών σωληναρίων σπερμογόνια κύτταρα και σπερματοκύτταρα και στην ηλικία των 12 ετών υπάρχουν πολυάριθμες σπερματίδες, που τελικά δίνουν γένεση σε μερικά σπερματοζώαρια. Ο αριθμός των ώριμων σωληναρίων με ενεργό σπερματογένεση αυξάνει βαθμιαία μέχρι την ενήλικη ζωή. Στον ενήλικα άνδρα περίπου το μισό των γεννητικών κυττάρων των σπερματικών σωληναρίων είναι όψιμες σπερματίδες.

## ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΟΡΧΕΟΣ

### Α. Φλεγμονώδεις παθήσεις

Συνήθως δεν αποτελούν αντικείμενο παθολογοανατομικής διερεύνησης. Όταν όμως αυτό συμβαίνει, θα πρέπει να τις γνωρίζουμε για να τεθεί ακριβής διάγνωση και να αποφασισθεί η κατάλληλη θεραπεία.

*Οι ορχίτιδες* μπορούν να συμβούν μόνες ή σε συνδυασμό με επιδιδυμίτιδες. Οξείες και χρόνιες πυώδεις ορχίτιδες οφείλονται σε διάφορα πυογόνα μικρόβια μετά από τραυματική, αιματογενή, λεμφική ή και μέσω της ουροποιογεννητικής οδού εγκατάστασής τους.

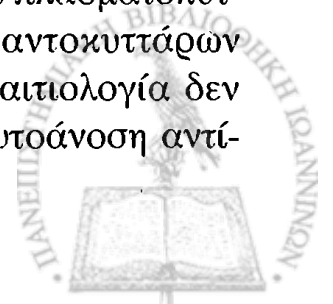
Σ' αυτά κυρίως περιλαμβάνονται η εσερίχεια του κόλου, στρεπτόκοκκοι, σταφυλόκοκκοι και άλλα μικρόβια.

Άλλα αίτια ορχίτιδας περιλαμβάνουν μυκοβακτηρίδια (φυματίωσης, λέπρας), μύκητες, ρικέτσιες, σπειροχαίτες και ιούς.

Τυπικό παράδειγμα ιογενούς ορχίτιδας αποτελεί η παρατηρούμενη κατά τη διαδρομή της ιογενούς παρωτίτιδας, η οποία σήμερα είναι σπάνια, λόγω των εμβολιασμών. Επίσης τυπικά οι όρχεις προσβάλλονται σε φυματίωση, λέπρα, σύφιλη καθώς και σε σαρκοείδωση.

*Η μη ειδική κοκκιωματώδης ορχίτιδα* χαρακτηρίζεται μακροσκοπικά από συμπαγή, οζώδη διόγκωση του όρχη, συνήθως ετερόπλευρη και σπάνια αμφοτερόπλευρη, που συμβαίνει σε μέσης ηλικίας άνδρες. *Μακροσκοπικά* μπορεί ή εικόνα να μοιάζει με κακώθες λέμφωμα, λευχαιμία ή μαλακοπλακία.

*Μικροσκοπικά* υπάρχει έντονη λεμφοκυτταρική και πλασματοκυτταρική φλεγμονώδης διήθηση με παρουσία και γιγαντοκυττάρων που επικεντρώνεται στα σπερματικά σωληνάκια. Η αιτιολογία δεν είναι γνωστή. Έχει αποδοθεί σε τραυματισμό, σε αυτοάνοση αντίδραση ή σε λοιμογόνα αίτια.



## **Β. Άλλες μη νεοπλασματικές παθήσεις**

### **1. Κρυφορχία.**

Κατά τη γέννηση το εύρημα της μη καθόδου των όρχεων (του ενός ή και των δύο) εντός του οσχέου και της παραμονής τους σε κοιλιακή ή βουβωνική θέση είναι συχνό (1 προς 4 άρρενες). Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις η κάθοδος των όρχεων εντός του οσχέου γίνεται τον πρώτο χρόνο της ηλικίας. Σε έναν ανά 100 άρρενες οι όρχεις θα παραμείνουν εκτός του οσχέου, οπότε μιλούμε για μόνιμη κρυφορχία.

Η ακριβής παθογένεση δεν είναι γνωστή, αλλά οι περισσότερες ενδείξεις ενοχοποιούν την τεστοστερόνη και την επίδραση του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα. Εάν η κάθοδος των όρχεων δεν συμβεί μέχρι την ηλικία των 2-3 ετών, τότε πρέπει να γίνει ορχεοπηξία, ώστε να αποφευχθούν οι μόνιμες βλάβες. Οι τελευταίες οδηγούν σε προβλήματα στειρότητας. Επίσης σε κρυφορχία υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης νεοπλασμάτων του όρχη και κυρίως σεμινώματος.

*Μακροσκοπικά* ο όρχις σε μόνιμη κρυφορχία εμφανίζεται μικρός και ατροφικός.

*Μικροσκοπικά* παρατηρείται ατροφία των σπερματικών σωληναρίων με πάχυνση των βασικών μεμβρανών του καθώς και υπερπλασία των διαμέσων κυττάρων Leydig.

Όταν μέσα στα σπερματικά σωληνάρια παρατηρούνται άτυπα γεννητικά βλαστικά κύτταρα, γίνεται λόγος για *ενδοσωληναριακή νεοπλασία βλαστικών γεννητικών κυττάρων* η οποία αποτελεί πρόδρομο βλάβη κακοήθειας.

### **2. Ορχική ατροφία και καταστάσεις στειρότητας**

Πολλές αιτίες μπορεί να προκαλέσουν *ατροφία* των όρχεων. Αυτές περιλαμβάνουν: α) την ορχίτιδα από ιό παρωτίτιδας, ιδιαίτερα όταν η λοίμωξη συμβαίνει κατά τη διάρκεια ή μετά την εφηβεία, β) την κίρρωση του ήπατος, όπου λόγω μη μεταβολισμού τους από το ήπαρ, υπάρχει αύξησή των κυκλοφορούντων ενδογενών οιστρογόνων, γ) μετά οιστρογονική θεραπεία για καρκίνο προστάτη, δ) μετά ακτινοβολία και ε) μετά χημειοθεραπεία, ιδιαίτερα με κυκλοφωσφαμίδη. Σε όλες αυτές τις καταστάσεις ιστολογικά τα σπερματικά σωληνάρια εμφανίζονται μικρά με παχιές βασικές μεμβράνες και με λίγα ή καθόλου γεννητικά κύτταρα. Ο διάμεσος ιστός δείχνει ίνωση και μπορεί να υπάρχει αύξηση των κυττάρων Leydig.



Αιτίες που προκαλούν **στεριότητα** διακρίνονται σε: α) Προορχικές. Εδώ περιλαμβάνονται εξωγοναδικές ενδοκρινικές ανωμαλίες, ιδιαίτερα της υπόφυσης και των επινεφριδίων. β) Ορχικές. Εδώ περιλαμβάνονται πρωτοπαθείς νόσοι του όρχη, για τις οποίες συνήθως δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία, τουλάχιστον προς το παρόν. γ) Μεταορχικές. Κυρίως οφείλονται σε απόφραξη του σπερματικού πόρου, η οποία μπορεί να είναι συγγενής ή να είναι αποτέλεσμα φλεγμονής ή προηγηθείσης χειρουργικής επέμβασης.

Σε περιπτώσεις στεριότητας η ανοικτή βιοψία του όρχη μπορεί να είναι πολύ βοηθητική, ιδιαίτερα όταν ο ορμονικός έλεγχος είναι φυσιολογικός και υπάρχει αζωσπερμία ή ολιγοσπερμία. Στις περιπτώσεις με σαφείς ενδοκρινολογικές διαταραχές από τον ορμονικό έλεγχο, η βιοψία όρχη δεν είναι απαραίτητη.

### **Γ. Νεοπλάσματα όρχεος.**

Οι όρχεις παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία νεοπλασμάτων, τα οποία ταξινομούνται σε πέντε βασικές κατηγορίες:

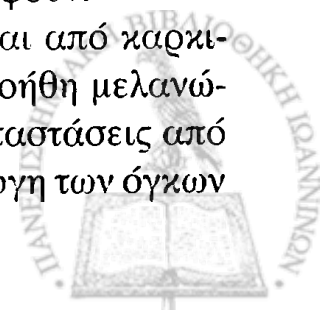
**A. Γεννητικοί βλαστικοί όγκοι (Germ cell tumors)**, που προέρχονται από το βλαστικό επιθήλιο (σπερμογόνια) των σπερματικών σωληναρίων, αποτελούν τη μεγαλύτερη ομάδα των νεοπλασμάτων των όρχεων (90%) και είναι σχεδόν πάντα κακοήθη, σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στις ωοθήκες.

**B. Όγκοι γεννητικών ταινιών-στρώματος (Sex cord-stromal tumors)** που αποτελούν το 5% των ορχικών νεοπλασμάτων και είναι συνήθως καλοήθεις. Εδώ ανήκουν οι όγκοι από κύτταρα Sertoli και από κύτταρα Leydig καθώς και όγκοι που μοιάζουν με τους κοκκιοκυτταρικούς όγκους των ωοθηκών (granulosa cell tumors).

**Γ. Μικτοί όγκοι από γεννητικά κύτταρα και κύτταρα γεννητικών ταινιών/στρώματος (Mixed germ cell-sex cord-stromal tumors)**. Είναι σπάνιοι όγκοι τόσο των όρχεων όσο και των ωοθηκών με κύριο εκπρόσωπο σ' αυτή την ομάδα το γοναδοβλάστωμα (Gonadoblastoma).

**Δ. Άλλοι μη ειδικοί πρωτοπαθείς όγκοι όρχεων (Primary tumors not specific to the testis)**. Εδώ περιλαμβάνονται κακοήθη λεμφώματα, λευχαιμίες, καρκινοειδή, σαρκώματα, αγγειακοί όγκοι, οι οποίοι είναι ανάλογοι άλλων εντοπίσεων και δεν θα περιγραφούν.

**Ε. Μεταστατικοί όγκοι όρχεων.** Κυρίως προέρχονται από καρκινώματα του πνεύμονα και του προστάτη και από κακοήθη μελανώματα του δέρματος. Σπανιότερα έχουν περιγραφεί μεταστάσεις από καρκινώματα γαστρεντερικού σωλήνα με εικόνα ανάλογη των όγκων



Krukenberg της ωοθήκης (βλεννοπαραγωγά νεοπλασματικά κύτταρα με μορφολογία σφραγιστήρα δακτυλίου).

Κατωτέρω θα περιγραφούν οι κύριοι ιστολογικοί τύποι των δύο πρώτων κατηγοριών.

## A. ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΙ ΒΛΑΣΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ

**Ιστογένεση:** Προέρχονται από το βλαστικό επιθήλιο (σπερμογόνια) των σπερματικών σωληναρίων.

Το σεμίνωμα (και ειδικότερα το σπερματοκυτταρικό σεμίνωμα) θεωρείται ότι αποτελεί ένα νεόπλασμα χωρίς ικανότητες περαιτέρω διαφοροποίησης. Όλοι οι υπόλοιποι όγκοι αυτής της κατηγορίας, συμπεριλαμβανομένου και του σεμινώματος (εκτός του σπερματοκυτταρικού) αποτελούνται από ολοδύναμα (totipotential) γεννητικά κύτταρα, που έχουν την ικανότητα διαφοροποίησης προς εμβρυϊκά και εξωεμβρυϊκά στοιχεία. Θεωρείται ότι αυτοί οι όγκοι επαναλαμβάνουν διαδικασίες εμβρυογένεσης. Η κατεύθυνση της διαφοροποίησης καθορίζει τη μορφολογική εμφάνιση και το όνομα κάθε όγκου. Τέσσερις βασικοί ιστολογικοί τύποι αναγνωρίζονται, οι οποίοι αντανακλούν την κατεύθυνση διαφοροποίησης: α) Εμβρυϊκό καρκίνωμα, που αποτελεί το λιγότερο διαφοροποιημένο τύπο, και αποτελείται από αρχέγονα κύτταρα, που μοιάζουν με καρκινωματώδη, β) Ώριμα και ανώριμα τερατώματα, στα οποία ή διαφοροποίηση γίνεται προς στοιχεία του ίδιου του εμβρύου, δηλαδή προς ιστούς ενδοδέρματος, μεσοδέρματος και εξωδέρματος, γ) Χοριοκαρκίνωμα, που χαρακτηρίζεται από τον σχηματισμό τροφοβλαστικών στοιχείων και δ) Όγκος λεκιθικού ασκού (ή όγκος ενδοδερματικού πόρου), στον οποίο η διαφοροποίηση γίνεται προς εξωεμβρυϊκό ενδόδερμα και μεσόδερμα. (Ίδε Σχήμα 1, Σελ. 108).

Θα πρέπει να τονισθεί ότι συνδυασμός διάφορων ιστολογικών τύπων παρατηρείται συχνά και τότε γίνεται λόγος για μικτά νεοπλασματά γεννητικών κυττάρων. Κλασσικό παράδειγμα ενός τέτοιου μικτού νεοπλασματος είναι το τερατοκαρκίνωμα, που αποτελεί συνδυασμό εμβρυϊκού καρκινώματος και τερατώματος.

**Συχνότητα:** Αν και η συχνότητά τους στον γενικό ανδρικό πληθυσμό είναι χαμηλή (υπολογίζεται σε 3:100.000 άνδρες), εν τούτοις αποτελούν τους συχνότερους κακοήθεις όγκους νεαρών ανδρών ηλικίας 25-29 ετών. Η συχνότητά τους φαίνεται να αυξάνει.

**Προδιαθεσικοί παράγοντες:** Ο σπουδαιότερος είναι η κρυφορχία.

Λίγες περιπτώσεις φαίνεται να έχουν οικογενή κατανομή. Επίσης αναφέρεται ότι πολλαπλοί δερματικοί άτυποι σπίλοι συμβαίνουν με



αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με γεννητικούς βλαστικούς όγκους και ότι αυτοί οι σπύλοι θα μπορούσαν να αντανακλούν έναν δείκτη ανάπτυξης τέτοιων όγκων.

**Ηλικία:** Υπάρχει καλή συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και της συχνότητας των διαφόρων τύπων των γεννητικών όγκων. Έτσι τα σπερματοκυτταρικά σεμινώματα εμφανίζουν τη μεγαλύτερη συχνότητα σε ηλικία 65 ετών, τα κλασσικά σεμινώματα στα 42 χρόνια και οι υπόλοιποι “μη σεμινωματούδεις” όγκοι σε μικρότερη ηλικία (30 ετών). Στην προεφηβική ηλικία συμβαίνουν οι μη σεμινωματούδεις όγκοι και ιδιαίτερα οι όγκοι λεκιθικού ασκού και τα τερατώματα. Η πλειονότητα των όγκων λεκιθικού ασκού συμβαίνει σε ηλικίες κάτω των 2 ετών.

Σε άνδρες >60 ετών οι μη σεμινωματούδεις όγκοι είναι εξαιρετικά σπάνιοι, ενώ αντίθετα τα σεμινώματα, κλασσικά και σπερματοκυτταρικά, αποτελούν τον συχνότερο γεννητικό βλαστικό όγκο αυτών των ηλικιών.

**Κλινική εμφάνιση:** Στους περισσότερους ασθενείς παρατηρείται προοδευτική, ανώδυνη διόγκωση του όρχη. Μερικές φορές η πρώτη κλινική εκδήλωση μπορεί να είναι μετάσταση στο οπισθοπεριτόναιο, πνεύμονα ή μεσοθωράκιο, ή σε περιπτώσεις χοριοκαρκινώματος μπορεί να υπάρχει γυναικομαστία, πολύ αυξημένα επίπεδα χοριακής γοναδοτροπίνης (HGG) στον ορό και εκτεταμένες μεταστάσεις στον πνεύμονα και μεσοθωράκιο.

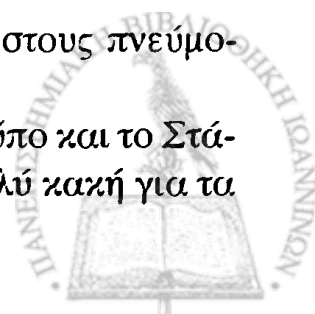
**Αμφοτερόπλευρη ανάπτυξη:** Παρατηρείται στο 1-2,7 των περιπτώσεων. Ο κίνδυνος αυξάνει στο 15% σε αμφοτερόπλευρη κρυπορχία.

**Κυτταρογενετικές και μοριακές ανωμαλίες:** Αυτοί οι όγκοι χαρακτηρίζονται από ανωμαλίες στο χρωμόσωμα 12. Επίσης φαίνεται ότι μεταλλάξεις του γονιδίου p53 είναι συχνές και μάλιστα ότι σχετίζονται με υπερέκφραση της p53 ογκοπρωτεΐνης και με αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, αν και δεν υπάρχει απόλυτη συμφωνία μεταξύ των μελετών.

**Επέκταση-Μεταστάσεις:** Επεκτείνονται αρχικά στους περιτορικούς και λαγόνιους λεμφαδένες και αργότερα στους μεσοθωράκιους και υπερκλείδιους. Επίσης δίνουν μεταστάσεις σε οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες της μιας πλευράς (αριστερά ή δεξιά) σύστοιχης με τον πρωτοπαθή όγκο.

Αιματογενείς μεταστάσεις συχνότερα συμβαίνουν στους πνεύμονες, ήπαρ, εγκέφαλο και οστά.

**Πρόγνωση:** Εξαρτάται κυρίως από τον ιστολογικό τύπο και το στάδιο. Είναι εξαιρετικά καλή για τα σεμινώματα και πολύ κακή για τα



χοριοκαρκινώματα. Για τους όγκους λεκιθικού ασκού η πρόγνωση εξαρτάται από την ηλικία (πολύ καλή στα βρέφη και παιδιά, χειρότερη στους ενήλικες). Ανεξάρτητα του ιστολογικού τύπου, άλλα ιστοπαθολογικά ευρήματα που επηρεάζουν δυσμενώς την πρόγνωση είναι η διήθηση του ελυτροειδή χιτώνα και του σπερματικού τόνου, η διήθηση αγγείων και η υπερπλασία κυττάρων Leydig στο μη νεοπλασματικό ορχικό περέγχυμα. Στα σεμινώματα η απουσία λεμφοκυτταρικής διήθησης σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση. Από τους ορολογικούς δείκτες κυρίως η χοριακή γοναδοτροπίνη και η α1 εμβρυϊκή σφαιρίνη (AFP) είναι σημαντικοί και για διαγνωστικούς λόγους και για την επιλογή θεραπείας.

### 1. Σεμίνωμα

Διακρίνεται σε δυο κύριες κατηγορίες: Κλασσικό και σπερματοκυτταρικό.

**Κλασσικό σεμίνωμα:** Είναι το συχνότερο των σεμινωμάτων (93%).

**Μακροσκοπικά** έχει χαρακτηριστική εικόνα. Είναι μέτριου μεγέθους, συμπαγής, κιτρινωπής χροιάς όγκος. Εστίες νέκρωσης μπορεί να υπάρχουν, όχι όμως κυστικής εκφύλισης ή αιμορραγίας.

**Μικροσκοπικά:** Αποτελείται από ομοιόμορφα κύτταρα με άφθονο ελαφροχρωματικό κυτταρόπλασμα και κεντρικά τοποθετημένους πυρήνες με εμφανή ανώμαλα, μονήρη ή πολλαπλά πυρήνια. Ο αριθμός των μιτώσεων ποικίλλει. Τα νεοπλασματικά κύτταρα διατάσσονται σε νησίδες, που διαχωρίζονται από ινώδη ιστό. Στον τελευταίο παρατηρείται συχνά (80% των περιπτώσεων) λεμφο-πλασματοκυτταρική διήθηση, που θεωρείται ότι αντανακλά την αντίδραση του ξενιστή προς το νεόπλασμα.

Ποικιλίες του κλασσικού σεμινώματος αποτελούν το αναπλαστικό σεμίνωμα, το σεμίνωμα με τροφοβλαστικά γιγαντοκύτταρα και το σεμίνωμα με στοιχεία όγκου λεκιθικού ασκού. Πάντως δεν υπάρχουν οριστικά όμπεράσματα ότι αυτές οι ποικιλίες χαρακτηρίζονται από περισσότερο επιθετική συμπεριφορά.

**Σπερματοκυτταρικό σεμίνωμα:** Αποτελεί το 4-7% όλων των σεμινωμάτων και συμβαίνει σε μεγαλύτερες ηλικίες.

**Μακροσκοπικά** έχει μαλακή ζελατινώδη εμφάνιση.

**Μικροσκοπικά** τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν πυκνοχρωματικό κυτταρόπλασμα και στρογγυλούς πυρήνες με ποικιλία στο μέγεθος και παρουσία ανώμαλων γιγαντοκυττάρων. Λεμφοκυτταρικές διηθή-



σεις του στρώματος δεν παρατηρούνται.

Το σπερματοκυτταρικό σεμίνωμα έχει εξαιρετικά καλή πρόγνωση, διότι αναπτύσσεται μόνο ενδοορχικά και πρακτικά δεν δίνει μεταστάσεις. Απλή ορχεκτομή μπορεί να αποτελεί επαρκή θεραπεία.

## 2. Εμβρυϊκό καρκίνωμα

*Μακροσκοπικά* είναι συμπαγής λευκωπός όγκος με περιοχές αιμορραγίας και νέκρωσης.

*Μικροσκοπικά* αποτελείται από μεγάλα, ανώμαλου σχήματος κύτταρα με πολλές μιτώσεις (συχνά άτυπες) και ικανή πυρηνική πλειομορφία, τα οποία δείχνουν καρκινωματώδη διάταξη σε νησίδες, δοκίδες ή και σωληνώδεις σχηματισμούς (Εικόνα1).

Η σαφής και ομοιόμορφη θετικότητα στην κερατίνη αποτελεί χρήσιμο ανοσοϊστοχημικό δείκτη στη διαφορική διάγνωση από σεμίνωμα, το οποίο είναι συνήθως αρνητικό ή εστιακά θετικό. Είναι λιγότερο ακτινοευαίσθητο από το σεμίνωμα και έχει χειρότερη πρόγνωση, με πενταετή επιβίωση περίπου στο 35% των ασθενών.

## 3. Τερατώματα, ώριμα και ανώριμα

Τα ώριμα τερατώματα αποτελούν το 5-10% όλων των ορχικών νεοπλασμάτων.

*Μακροσκοπικά* έχουν πολυλοβωτή εμφάνιση με πολλαπλές κυστικές περιοχές και συχνά εστίες χόνδρου. Η χαρακτηριστική εικόνα του κυστικού ώριμου τερατώματος (δερμοειδής κύστη) των ωθηκών δεν παρατηρείται στους όρχεις.

*Μικροσκοπικά* όλοι οι τύποι ιστών μπορεί να υπάρχουν. Συχνότερα ανευρίσκονται χόνδρος, νευρικός ώριμος ιστός και ποικίλοι τύποι επιθηλίου (γαστρεντερικού, αναπνευστικού κ.ά.).

Όταν υπάρχουν άωροι εμβρυϊκοί ιστοί, όπως αρχέγονων αδένων και νευροεπιθηλίου ή ιστοί που μοιάζουν με όγκο Wilms (νεφροβλάστωμα), τότε γίνεται λόγος για ανώριμο τεράτωμα. Στους όρχεις όμως δεν υπάρχει σύστημα διαβάθμισης, όπως αυτό γίνεται στις ωθήκες για τον καθορισμό της προγνωστικής σημασίας αυτών των ανώριμων στοιχείων.

Κακοήθης εξαλλαγή ώριμων τερατωμάτων των όρχεων μπορεί να συμβεί, όπως και στις ωθήκες.

## 4. Χοριοκαρκίνωμα

Αποτελεί το 5% των ορχικών νεοπλασμάτων και συχνότερα εμφανίζεται σε νεαρούς ενήλικες. Συχνά είναι μικροί όγκοι, που δεν προ-



καλούν εμφανή διόγκωση του όρχη. Σπάνια ο πρωτοπαθής όγκος μπορεί να υποστρέψει, αφήνοντας μια μικρή ουλή.

**Μακροσκοπικά** χαρακτηρίζονται από έντονη νέκρωση και αιμορραγία.

**Μικροσκοπικά** αποτελούνται από γιγάντια συγκυτιο-τροφοβλαστικά (πολυπύρηνα) κύτταρα με μεγάλους άτυπους πυρήνες, τα οποία αναμειγνύονται με κυτταροτροφοβλάστες (μονοπύρηνα κύτταρα). Οι συγκυτιο-τροφοβλάστες είναι σταθερά θετικές στη χοριακή γοναδοτροπίνη (HCG) και στην κερατίνη.

Γυναικομαστία, αύξηση γοναδοτροπινών στα ούρα και αυξημένα επίπεδα HCG στον ορό είναι συνήθη ευρήματα. Όμως η διάγνωση θα πρέπει να γίνει με βάση την ιστολογική εικόνα και όχι την ορμονική, διότι αυξημένη HCG ορού μπορεί να παρατηρείται και σε κάθε άλλο τύπο γεννητικού βλαστικού όγκου των όρχεων.

### 5. Όγκος λεκιθικού ασκού.

Συνώνυμοι όγκοι: Όγκος ενδοδερματικού πόρου, όγκος Teilum. Μπορεί να εμφανισθεί με δύο μορφές: α) την αμιγή μορφή, που παρατηρείται σε βρέφη και παιδιά (συνήθως < 2 ετών) και έχει εξαιρετικά καλή πρόγνωση και β) ως στοιχείο ενός μικτού γεννητικού όγκου, που παρατηρείται στους ενήλικες και έχει χειρότερη πρόγνωση.

**Μακροσκοπικά** είναι όγκος μαλακής σύστασης με μικροκυστική εμφάνιση στη διατομή.

**Μικροσκοπικά** παρατηρείται μια χαρακτηριστική οργανοειδής διαμόρφωση των νεοπλασματικών κυττάρων, μεσεγγυματικών και επιθηλιακών. Τα πρώτα είναι ατρακτοειδή (θυμίζουν λείες μυϊκές ίνες) και εμφανίζουν μεγάλη κυτταροβρίθεια. Τα επιθηλιακά είναι αποπλατυσμένα, κυβοειδή ή κυλινδρικά και διατάσσονται σε θηλώδεις, αδενοειδείς ή μικροκυστικούς σχηματισμούς. Χαρακτηριστικό εύρημα είναι τα σωματίδια Schiller-Duval με περιαγγειακή διάταξη των επιθηλιακών στοιχείων του όγκου, που θυμίζουν μικροσκοπικούς (εκτροπικούς) λεκιθικούς ασκούς.

Επίσης χαρακτηριστικά είναι τα άφθονα υαλοειδή, ηωσινόφιλα, στρογγυλού σχήματος σωματίδια, που βρίσκονται εντός του κυτταροπλάσματος ή έξωκυττάρια, τα οποία είναι θετικά στη χρώση PAS για βλέννη και ανοσοϊστοχημικά είναι θετικά για α1-εμβρυϊκή σφαιρίνη (AFP). Τα νεοπλασματικά κύτταρα, εκτός της θετικότητας για AFP, είναι επίσης θετικά στην κερατίνη, α1-αντιτριψίνη και τρανσφερίνη.





## B. ΟΓΚΟΙ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΤΑΙΝΙΩΝ-ΣΤΡΩΜΑΤΟΣ

### 1. Όγκοι από κύτταρα Sertoli.

Εμφανίζονται συχνότερα σε βρέφη και μικρά παιδιά. Παράγουν ανδρογόνα ή οιστρογόνα, σπάνια όμως σε τέτοια ποσά ώστε να προκαλούν πρῶιμη αρρενοποίηση ή θυλεοποίηση. Γυναικομαστία παρατηρείται στο 1/3 των ασθενών.

*Μακροσκοπικά* συνήθως είναι μικροί περίγραπτοι όγκοι, λευκής ή κίτρινης χροιάς, συμπαγείς με εστίες κυστικής εκφύλισης.

*Μικροσκοπικά* το διαγνωστικό χαρακτηριστικό είναι η παρουσία σωληνωδών σχηματισμών που επενδύονται από επιμήκη κύτταρα, που μοιάζουν με κύτταρα Sertoli. Σε άλλες περιοχές του όγκου μπορεί να υπάρχει συμπαγής ανάπτυξη, που να συγγέεται με σεμίνωμα.

*Ανοσοϊστοχημικά* οι όγκοι Sertoli δείχνουν θετικότητα στη βιμεντίνη, κερατίνη, α1-αντιτροψίνη και ειδική ενολάση των νευρώνων (NSE).

Στο 10% των περιπτώσεων οι όγκοι αυτοί εμφανίζουν κακοήθη συμπεριφορά με μεταστάσεις στους λαγόνιους και παρα-αορτικούς λεμφαδένες. Χαρακτηριστικά κακοήθειας αποτελούν το μεγάλο μέγεθος του όγκου, η νέκρωση, η κυτταρική πλειομορφία και οι μτώσεις. Θεραπεία εκλογής είναι η ορχεκτομή. Χειρουργική εξαίρεση γίνεται και στις μεταστάσεις, αφού η ακτινοβολία ή χημειοθεραπεία δεν είναι αποτελεσματικές σε αυτούς τους όγκους.

### 2. Όγκοι από κύτταρα Leydig

Παρατηρούνται σε όλες τις ηλικίες, αλλά συχνότερα σε ενήλικες.

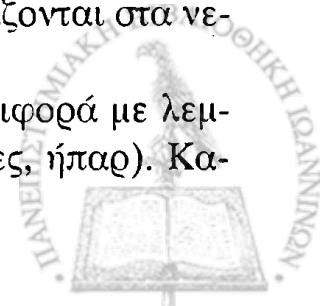
Παράγουν ανδρογόνα ή οιστρογόνα και σπανίως κορτικοειδή. Στα παιδιά συνήθως προκαλούν ψευδή αρρενοποίηση και σπανιότερα θυλεοποίηση και στους ενήλικες γυναικομαστία.

*Μακροσκοπικά* είναι μικροί όγκοι (διαμ. περίπου 3 εκ.), περίγραπτοι, συμπαγείς, με χαρακτηριστικό καφέ χρώμα.

*Μικροσκοπικά* παρατηρείται συμπαγής ανάπτυξη των νεοπλασματικών κυττάρων, που μοιάζουν με κύτταρα Leydig (οξύφιλο ή μερικές φορές διαυγές κυτταρόπλασμα και στρογγυλοί πυρήνες). Λιποχρώματα και κρύσταλλοι Reinke μπορούν να ανευρεθούν.

*Ανοσοϊστοχημικά* ποικίλες στεροειδείς ορμόνες μπορεί να καταδειχθούν. Βιμεντίνη και S-100 πρωτεΐνη επίσης εκφράζονται στα νεοπλασματικά κύτταρα.

Στο 10% των περιπτώσεων έχουν κακοήθη συμπεριφορά με λεμφαδενικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις (πνεύμονες, ήπαρ). Κακοήθεια συμβαίνει μόνο στους όγκους των ενηλίκων.



## ΕΠΙΔΙΔΥΜΙΔΑ ΚΑΙ ΣΠΕΡΜΑΤΙΚΟΣ ΤΟΝΟΣ

### A. Μη νεοπλασματικές παθήσεις

*Μη ειδικές επιδιδυμίτιδες* μπορεί να οφείλονται σε εσερίχεια του κόλου ή άλλα κοινά πυογόνα μικρόβια ή μπορεί να είναι αφροδισιακής αρχής και να προκαλούνται από τη ναϊσέρεια της γονόρροιας ή από χλαμύδια. Μπορεί να οδηγήσουν σε νέκρωση του όρχη, λόγω της προκαλούμενης ισχαιμίας.

*Φυματίωση* της επιδιδυμίδας μπορεί να οδηγήσει σε συρρέουσα τυροειδοποίηση της επιδιδυμίδας. Η φλεγμονή μπορεί να επεκταθεί και στους όρχεις και κλινικά να μοιάζει με κακοήγη όγκο. Συχνότερα προκαλείται αιματογενώς στα παιδιά και σπανιότερα από επινέμηση της φλεγμονής από φυματίωση του προστάτη.

*Το σπερματικό κοκκίωμα* ή οζώδης επιδιδυμίτιδα εμφανίζεται σαν οζίδιο (διαμ. >3 εκ) συνήθως στην κεφαλή της επιδυμίδας. Μικροσκοπικά παρατηρείται μη τυροειδοποιούμενη κοκκιωματώδης αντίδραση γύρω από αθροίσεις σπερματοζωαρίων. Φαίνεται ότι προκαλείται από βλάβη του τοιχώματος των πόρων της επιδιδυμίδας, λόγω τραυματισμού ή φλεγμονής, με αποτέλεσμα έξοδο σπερματοζωαρίων στον ενδιάμεσο ιστό και ανάπτυξη αντιδραστικού κοκκιώματος.

*Η σπερματοκήλη* οφείλεται σε διάταση των πόρων της επιδιδυμίδας με αποτέλεσμα δημιουργία κύστεων που γεμίζουν με σπερματοζωάρια.

*Η συστροφή του σπερματικού τόνου*, εάν δεν αναταχθεί κατάλληλα και έγκαιρα, μπορεί να οδηγήσει σε έμφρακτο του όρχη. Συνήθως συμβαίνει το πρώτο έτος της ζωής με δεύτερη κορύφωση στην εφηβική ηλικία.

### B. Νεοπλάσματα

*Στην επιδιδυμίδα* το συχνότερο νεόπλασμα είναι ο *αδενωματοειδής όγκος*. Θεωρείται ότι είναι μεσοθηλιακής παρά επιθηλιακής προέλευσης. Προσβάλλει κυρίως ενήλικες. Ανάλογοι όγκοι μπορεί να συμβούν και στον σπερματικό τόνο. Μικροσκοπικά αποτελείται από σωληνώδεις σχηματισμούς, που μοιάζουν με αγγειακούς και επενδύονται από κυβοειδή ή αποπλατυσμένα κύτταρα.

*Στον σπερματικό τόνο* το συνηθέστερο καλόηθες νεόπλασμα είναι το *λίπωμα* και το συχνότερο κακόηθες, ιδιαίτερα στα παιδιά, είναι το *εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα*.



## ΟΣΧΕΟ

### A. Μη νεοπλασματικές παθήσεις

Κοινές φλεγμονές όπως και διάφορες δερματοπάθειες μπορεί να παρατηρούνται στο δέρμα του οσχέου.

Άλλες μη νεοπλασματικές παθήσεις περιλαμβάνουν:

α) *Σκληρυντικό λιποκοκκίωμα*, το οποίο αποτελεί ένα λιποφαγοκοκκίωμα που συνήθως παρατηρείται σε τραυματισμούς και σε τοπικές ενέσεις διάφορων ουσιών. Είναι σπάνιο, προσβάλλει ενήλικες και είναι ανώδυνο. Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από νέκρωση λίπους, παρουσία αφρωδών ιστοκυττάρων και γιγαντοκυττάρων και από εκτεταμένη ίνωση και υαλοειδοποίηση.

β) *Ιδιοπαθής ασβέστωση του οσχέου* που εμφανίζεται από την παιδική και εφηβική ηλικία, ως πολλαπλά ασυμπτωματικά οζίδια του δέρματος του οσχέου. *Μικροσκοπικά* στο χόριο του δέρματος παρατηρούνται άμορφες βασεόφιλες μάζες συχνά με συνοδό αντιδραστικό φαγοκοκκίωμα.

### B. Νεοπλάσματα.

Καλοήθη και κακοήθη νεοπλάσματα είναι εξαιρετικά σπάνια στο όσχεο. Περιγράφονται σπάνια καρκινώματα (επιδερμοειδή ή βασικοκυτταρικά), κακόηθες μεσοθηλίωμα του ελυτροειδή χιτώνα και εξαιρετικά σπάνια σαρκώματα (συνήθως λειομυοσάρκωμα).

## ΠΕΟΣ

### A. Μη νεοπλασματικές παθήσεις

*Οξείες και χρόνιες βαλανοποσθίτιδες* από διάφορα μικρόβια, όπως και *γονοκοκκικές και μη γονοκοκκικές ουρηθρίτιδες* συνήθως δεν αποτελούν παθήσεις, στις οποίες γίνεται βιοψία και ιστολογική διερεύνηση, αφού η διάγνωση τίθεται με μικροβιολογικές εξετάσεις.

Σε σύφιλη το *συφιλιδικό έλκος* χαρακτηρίζεται ιστολογικά από εξέλκωση, που καλύπτεται από πυκνή φλεγμονώδη διήθηση, πλούσια σε πλασματοκύτταρα και λεμφοκύτταρα. Τα αιμοφόρα αγγεία επίσης δείχνουν φλεγμονώδη διήθηση των τοιχωμάτων τους και υπερπλαστικά, προέχοντα ενδοθηλιακά κύτταρα.

*Τα οξυτενή κονδυλώματα* είναι αφροδισιακή νόσος, οφειλόμενη στον ιό του ανθρώπινου θηλώματος (HPV). Εντοπίζονται στο στόμιο

της ουρήθρας ή στον σκαφοειδή βόθρο. Οι περισσότεροι ασθενείς είναι ηλικίας 20-40 ετών. Τα κονδυλώματα έχουν θηλώδη εξοφρυστική ανάπτυξη και μικροσκοπικά χαρακτηρίζονται από την κοιλοκυττάρωση των πλακωδών κυττάρων και χρόνια φλεγμονή του στρώματος.

**Η νόσος του Peyronie** χαρακτηρίζεται από περιγράφητη ινώδη πάχυνση των ινωδών ελίστρων που χωρίζουν τα σπυραγγώδη σώματα του πέους. Προκαλεί πόνο και απόκλιση του πέους προς την πλευρά της ινώδους πάχυνσης κατά τη στήση. Μικροσκοπικά η βλάβη αποτελείται από υαλοειδοποιημένο συνδετικό ιστό, που μερικές φορές περιέχει χονδρικό ή οστίτη ιστό.

**Σκληρυντικός (και ατροφικός) λειχήνας** μπορεί να παρατηρηθεί στο επιθήλιο της βάλανου και της ακροποσθίας με εικόνα ανάλογη της περιγραφόμενης στο αιδοίο.

Επίσης αρκετές **δερματώσεις** μπορεί να προσβάλλουν το δέρμα του πέους, οι οποίες δεν διαφέρουν από τις αντίστοιχες του δέρματος.

## **B. Νεοπλάσματα**

**1. Ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες πέους (penile intraepithelial neoplasia-PIN).** Αυτές είναι ανάλογες με τις περιγραφόμενες στο αιδοίο. Μπορεί να είναι του τύπου της μπουενουειδούς βλατίδωσης ή δυσπλασίας και του τύπου του in situ καρκινώματος (νόσος Bowen και ερυθροπλασία Queyral).

**2. Επιδερμοειδές καρκίνωμα.** Είναι το σημαντικότερο νεόπλασμα του πέους. Αιτιοπαθογενετικά σχετίζεται με τους ιούς HPV-16 και HPV-18.

Εντοπίζεται είτε στη βάλανο είτε στην ακροποσθία και μπορεί να εμφανίζεται ως ελκωτική ή εξοφρυστική βλάβη. Η ελκωτική μορφή δίνει συχνότερα λεμφαδενικές μεταστάσεις. Όταν διηθούνται τα σπυραγγώδη σώματα και η ουρήθρα υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα απομακρυσμένων μεταστάσεων.

**Μικροσκοπικά** συνήθως έχει εικόνα καλά διαφοροποιημένου ακανθοκυτταρικού καρκινώματος με ικανή κερατινοποίηση. Σπανιότερα είναι πτωχά διαφοροποιημένο ή έχει ατρακτόμορφη ή ψευδοαδενική καρκινοματώδη εμφάνιση.

Η θεραπεία είναι χειρουργική (μερική ή ολική αφαίρεση του πέους).

**3. Ακροχορδονώδη καρκινώματα** του πέους, αντίστοιχα των παρατηρούμενων στο κατώτερο γεννητικό σύστημα του θήλεος, έχουν πολύ καλή πρόγνωση και για τη θεραπεία τους αρκεί η τοπική αφαίρεση.



## ΠΡΟΣΤΑΤΗΣ

### Στοιχεία ανατομίας-ιστολογίας

Ο προστάτης είναι ένα αδενικό όργανο, έχει σχήμα αχλαδιού και βάρος γύρω στα 20 γραμμάρια στον ενήλικα άνδρα. Παραδοσιακά υποδιαιρείται σε πέντε λοβούς, τον οπίσθιο, μέσο, πρόσθιο και δύο πλάγιους.

Η διαίρεση σε εσωτερική (περιουρηθρική) και εξωτερική (φλοιώδη) ζώνη σχετίζεται καλλίτερα με τη φυσιολογία και παθολογία του.

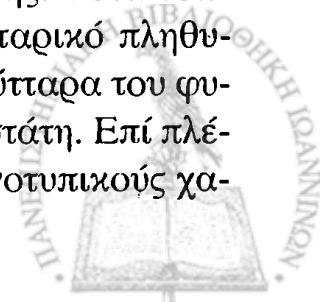
Η εσωτερική ζώνη αποτελεί την κύρια θέση για οζώδη υπερπλασία (και για τα σπάνια καρκινώματα που ξεκινούν από τους μεγάλους πόρους), ενώ η εξωτερική ζώνη είναι η θέση ανάπτυξης των συνήθων αδενοκαρκινωμάτων του προστάτη, που ξεκινούν από τους περιφερικούς πόρους και αδένια.

Ο προστάτης περιβάλλεται από ινομυώδη ιστό που συνήθως αναφέρεται ως κάψα, αν και δεν αποτελεί μια συγκεκριμένη ανατομική δομή με σταθερά χαρακτηριστικά. Είναι περισσότερο εμφανής στη βάση του οργάνου και λιγότερο στην πρόσθια και κορυφαίες επιφάνειες.

Το αδενικό στοιχείο του προστάτη αποτελείται από τις αδενοκυψέλες (acini) και τους μεγάλους και περιφερικούς πόρους (ducts). Το επιθήλιο των αδενοκυψελών και των πόρων αποτελείται από τα εκκριτικά (secretory) κύτταρα, τα βασικά (basal) κύτταρα και διάσπαρτα νευροενδοκρινικά (neuroendocrine) κύτταρα.

Τα εκκριτικά κύτταρα παράγουν αρκετές ουσίες, που αποτελούν συστατικά στοιχεία του σπερματικού υγρού. Παράγουν επίσης όξινη προστατική φωσφατάση (prostatic acid phosphatase, PAP) και ειδικό προστατικό αντιγόνο (prostate-specific antigen, PSA), τα οποία ανιχνεύονται ανοσοϊστοχημικά και είναι μεγάλης διαγνωστικής αξίας, αφού είναι ειδικές του προστάτη ουσίες. Επίσης τα εκκριτικά κύτταρα εκφράζουν κερατίνες (εκτός των υψηλού μοριακού βάρους) και βιμεντίνη.

Τα βασικά κύτταρα σχηματίζουν μια λεπτή, συνεχή στιβάδα, μεταξύ των εκκριτικών κυττάρων και της βασικής μεμβράνης. Αυτά θεωρούνται ότι αντιπροσωπεύουν έναν πολυδύναμο κυτταρικό πληθυσμό, από τον οποίο προέρχονται όλα τα επιθηλιακά κύτταρα του φυσιολογικού, υπερπλαστικού και νεοπλασματικού προστάτη. Επί πλέον σε ορισμένες καταστάσεις αποκτούν και τους φαινοτυπικούς χα-



ρακτήρες μυοεπιθηλιακών κυττάρων, εκφράζοντας τους δείκτες S-100 πρωτεΐνη και ακτίνη λείων μυϊκών ινών. Τα βασικά κύτταρα δεν εκφράζουν PAP και PSA, δείχνουν όμως κατά τόπους έντονη ανοσοϊστοχημική θετικότητα για υποδοχείς ανδρογόνων. Τέλος η θετικότητά τους σε κερατίνες και ειδικότερα σε υψηλού μοριακού βάρους αποτελεί χρήσιμο δείκτη στη διαφορική διάγνωση μεταξύ καλά διαφοροποιημένων αδενοκαρκινωμάτων, όπου βασικά κύτταρα απουσιάζουν και καλοήθων καταστάσεων, όπου αυτά είναι παρόντα.

Τα νευροενδοκρινικά κύτταρα, εκτός των νευροενδοκρινικών δεικτών, εκφράζουν και PSA, γεγονός που υποδηλώνει κοινή προέλευση με τα εκκριτικά κύτταρα. Εν τούτοις είναι αρνητικά για υποδοχείς ανδρογόνων.

Οι μεγάλοι προστατικοί πόροι, που εκβάλλουν στην προστατική μοίρα της ουρήθρας έχουν το ίδιο επιθήλιο με αυτήν, δηλαδή μεταβατικού τύπου.

Το στρώμα του προστάτη περιέχει άφθονες λείες μυϊκές ίνες και ινώδη ιστό. Υποδοχείς ανδρογόνων εκφράζονται σε μερικά στρωματικά κύτταρα.

Τα λεμφαγγεία του προστάτη αποχετεύουν στους πνευλικούς και εν συνεχεία στους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες.

## ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

### A. Οξώδης υπερπλασία

Συνώνυμος όρος: Καλοήθης υπερτροφία προστάτη. Είναι συχνή πάθηση σε άνδρες πάνω από 50 ετών. Η συχνότητά της είναι 50% στην 5η δεκαετία και 75% στην 8η δεκαετία.

Μέχρι σήμερα δεν έχουν αναγνωρισθεί προδιαθεσικοί ή προφυλακτικοί παράγοντες. Πάντως είναι βέβαιο ότι συμβαίνει επί άθικτων όρχεων και ότι είναι πάθηση εξαρτώμενη από τα ανδρογόνα.

Η υπερπλασία αφορά και το αδενικό στοιχείο και το ινομυώδες στρώμα της εσωτερικής μοίρας του προστάτη, προφανώς λόγω της ιδιαιτερότητάς της στην ανταπόκριση προς τα ορμονικά ερεθίσματα.

Η υπερπλασία έχει ως αποτέλεσμα την οξώδη διόγκωση του οργάνου.

Το βάρος του προστάτη σε οξώδη υπερπλασία είναι κατά μέσο όρο 30-40 γραμ., αλλά μπορεί να φθάσει και πάνω από 100 γραμ.

**Μακροσκοπικά** στη διατομή αναγνωρίζονται όζοι διαφόρου μεγέθους γκριζοκίτρινης χροιάς (Εικόνα 2).

**Μικροσκοπικά** τα αδένια του προστάτη είναι διατεταμένα ή και κυστικά και συχνά περιέχουν συμπυκνωμένο προστατικό έκκριμα



(αμυλοειδή σωμάτια), τα οποία μερικές φορές είναι ασβεστοποιημένα (ψαμμώδη σωμάτια). Το επιθήλιο μπορεί να είναι αποπλατυσμένο ή υψηλό κυλινδρικό με ωχρού κυτταρόπλασμα και πυρήνες χωρίς ατυπία. Πυρήνια δεν είναι εμφανή. Θηλώδεις προεκβολές του επιθηλίου εντός του αυλού των αδενίων είναι συχνές. Επίσης αναγνωρίζεται η συνεχής στιβάδα των βασικών κυττάρων πάνω από τη βασική μεμβράνη. Το στρώμα του προστάτη επίσης είναι υπερπλαστικό και περιέχει άφθονες λείες μυϊκές ίνες. Λεμφοκυτταρικές διηθήσεις είναι συχνές γύρω από πόρους καθώς και στο στρώμα (**Εικόνα 3**).

**Συνέπειες υπερπλασίας προστάτη:** Περιλαμβάνουν την απόφραξη της προστατικής μοίρας της ουρήθρας, την αντιρροπιστική υπερτροφία του μυϊκού χιτώνα της ουροδόχου κύστης, τον σχηματισμό εκκολπωμάτων και τελικά τη διάταση της κύστης με αποτέλεσμα κατακράτηση ούρων και ουρολοιμώξεις. Οι τελευταίες μπορεί να επεκταθούν στους νεφρούς. Οι αλλοιώσεις από τους νεφρούς είναι αυτές που καθορίζουν την πρόγνωση της υπερπλασίας του προστάτη.

**Η θεραπεία** είναι χειρουργική εξαίρεση, είτε διουρηθρική είτε με υπερηβική προστατεκτομή. Στην πρώτη περίπτωση το υλικό είναι με τη μορφή ξεσμάτων, το οποίο θα πρέπει να εξετάζεται ιστολογικά όλο για τον αποκλεισμό καρκινώματος.

Επειδή οι περιφερικές περιοχές του αδένου παραμένουν, είναι δυνατόν να παρατηρηθεί υποτροπή της υπερπλασίας και ανάγκη δεύτερης επέμβασης, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις διουρηθρικής αφαίρεσης (TUR-transurethral resection). Επίσης αδενοκαρκίνωμα μπορεί να αναπτυχθεί στον εναπομείναντα αδένου αρκετά χρόνια μετά τη χειρουργική επέμβαση για υπερπλασία.

Γι' αυτούς τους λόγους τελευταία έχουν εφαρμοσθεί εναλλακτικές θεραπείες με φάρμακα, που σκοπό έχουν να σταματούν τις δράσεις των ανδρογόνων επί του προστατικού αδένου.

### **B. Ενδοεπιθηλιακές υπερπλαστικές βλάβες.**

Τα τελευταία χρόνια εκφράζεται η άποψη ότι ορισμένες ενδοεπιθηλιακές άτυπες υπερπλαστικές αλλοιώσεις του προστάτη πιθανώς σχετίζονται με την ανάπτυξη καρκινώματος. Αν και πολλά πρέπει ακόμη να διευκρινισθούν ως προς τη φύση, την ορολογία και τη σημαντικότητα αιτιών των αλλοιώσεων στον προστάτη, προς το παρόν δύο μεγάλες κατηγορίες αλλοιώσεων φαίνεται ότι υπάγονται σε αυτές τις βλάβες:

**α) Προστατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (PIN),** που χαρακτηρίζεται από φυσιολογική αρχιτεκτονική δομή των αδενικών στοιχείων του προστάτη και από συνοδό κυτταρολογική ατυπία. Αυτή υποδιαι-

ρείται σε χαμηλού και υψηλού βαθμού.

β) *Άτυπη αδενωματώδης υπερπλασία*, γνωστή και ως αδένωση, που χαρακτηρίζεται από αρχιτεκτονικές αλλαγές (όμοιες με τις παρατηρούμενες σε καλά διαφοροποιημένα αδenoκαρκινώματα προστάτη) χωρίς όμως κυτταρολογική ατυπία.

Τα ερωτήματα που δημιουργούνται και που δεν έχουν ακόμη σαφώς απαντηθεί είναι τα ακόλουθα: Ασθενείς με χαμηλού βαθμού PIN έχουν αυξημένο κίνδυνο συνοδού ή επακόλουθης ανάπτυξης καρκινώματος; Οι υψηλού βαθμού PIN είναι αντίστοιχες βλάβες ενός ενδοπορικού (in situ) καρκινώματος από άποψη μορφολογίας και βιολογικής συμπεριφοράς; Η άτυπη αδενωματώδης υπερπλασία (αδένωση του προστάτη) είναι μια πρόδρομη βλάβη ενός καλά διαφοροποιημένου αδenoκαρκινώματος ή μόνο μοιάζει μορφολογικά με αυτό;

### Γ. Καρκίνωμα προστάτη

Το καρκίνωμα του προστάτη είναι το συχνότερο καρκίνωμα των ανδρών και ευθύνεται για το 10% των θανάτων από καρκίνο σε άνδρες ηλικίας πάνω από 70 χρόνων. Η συχνότητά του αυξάνει με την ηλικία και οι περισσότερες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται μετά την ηλικία των 50 ετών. Υπάρχουν μεγάλες διαφορές στη συχνότητα από χώρα σε χώρα, για τις οποίες φαίνεται ότι ευθύνονται και περιβαλλοντικοί παράγοντες.

Επίσης σε άνδρες μαύρης φυλής η συχνότητά του είναι διπλάσια εκείνης που παρατηρείται σε άνδρες λευκής φυλής.

Ορμονικοί παράγοντες και κυρίως τα ανδρογόνα φαίνεται ότι ευθύνονται για την ανάπτυξη αυτού του καρκίνου, χωρίς όμως να είναι γνωστοί οι παθογενετικοί μηχανισμοί. Τα γεγονότα, που συνηγορούν υπέρ αυτής της άποψης είναι ότι τα καρκινώματα του προστάτη αναπτύσσονται κυρίως στην περιφερική ζώνη του, η οποία πιστεύεται ότι είναι πιο ευαίσθητη στη δράση των ανδρογόνων και ότι τα καρκινωματώδη κύτταρα έχουν υποδοχείς ανδρογόνων. Επίσης καρκινώματα προστάτη είναι ανύπαρκτα σε άτομα που ευνουχίσθηκαν πριν την εφηβεία και σπάνια σε ασθενείς με υπεροιστρογονισμό, όπως π.χ. σε κίρρωση ήπατος.

**Διάγνωση:** Ο συνδυασμός της δακτυλικής εξέτασης από το ορθό, του διουρηθρικού υπερηχογραφήματος και της δοκιμασίας PSA του ορού αποτελεί την καλλίτερη προσέγγιση για ανίχνευση αρχόμενου καρκινώματος του προστάτη.





Οπωσδήποτε η τελική διάγνωση θα τεθεί με την ιστολογική εξέταση είτε σε βιοπτικό υλικό είτε σε παρασκευάσμα προστατεκτομής.

Επίσης η κυτταρολογική εξέταση σε υλικό παρακέντησης με λεπτή βελόνη (Fine needle aspiration cytology, FNAC), είναι πολύ αποτελεσματική για τη διάγνωση προστατικού καρκινώματος.

**Μακροσκοπικά** φτωχά αφοριζόμενες, σκληρές εστίες γκριζωπής ή κιτρινωπής χροιάς είναι ύποπτες καρκινώματος (**Εικόνα 4**).

**Μικροσκοπικά** υπάρχει μεγάλη ποικιλία εμφάνισης, που κυμαίνεται από αναπλαστικά καρκινώματα έως πολύ καλά διαφοροποιημένα. Τα τελευταία είναι πολύ δύσκολο να διακριθούν από μη νεοπλασματικές παθήσεις του προστάτη.

Τοπογραφικά διακρίνονται δύο μεγάλες κατηγορίες: **1) Καρκινώματα περιφερικής ζώνης** που είναι και τα συχνότερα και θα περιγραφούν αναλυτικότερα και **2) Καρκινώματα εσωτερικής ζώνης**, που είναι σπάνια, προέρχονται από τους μεγάλους πόρους του αδένου, που εντοπίζονται περιουρηθρικά και μπορεί να εμφανιστούν με τη μορφή αδενοκαρκινωμάτων, καρκινωμάτων μεταβατικού τύπου ή μικτών τύπων με περιοχές αδενοκαρκινώματος και καρκινώματος μεταβατικού τύπου.

**1. Καρκινώματα περιφερικής ζώνης:** Αυτά τα καρκινώματα ξεκινούν από τα αδένια και τους μικρότερους πόρους της περιφερικής ζώνης του προστάτη.

Εμφανίζουν ποικιλία στην αρχιτεκτονική διάταξη και τη μορφολογία των νεοπλασματικών κυττάρων, η οποία διακρίνεται σε 4 βασικές κατηγορίες: την ηθμοειδή, τη διάχυτη, από μικρούς αδένες και από μέσου μεγέθους αδένες.

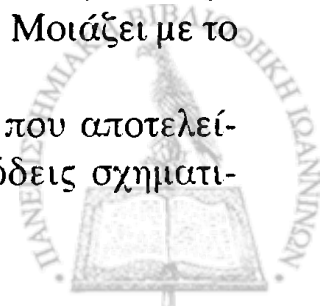
Έτσι διακρίνονται αντίστοιχα **4 βασικοί ιστολογικοί τύποι**, οι οποίοι συχνά συνυπάρχουν και στους οποίους έχει κυρίως βασισθεί η διαβάθμιση (grading) του καρκινώματος του προστάτη κατά Gleason. Αυτοί είναι:

α) Ηθμοειδές: Μοιάζει με τα ηθμοειδή καρκινώματα του μαστού.

Θεωρούνται ως “ενδοπορικά”, αφού διατηρείται και ο στίχος των βασικών επιθηλιακών κυττάρων. Όμως στην πλειονότητα των περιπτώσεων συνοδεύονται από σαφή διηθητική ανάπτυξη.

β) Διάχυτο η αδιαφοροποίητο, όπου τα καρκινωματώδη κύτταρα διατάσσονται διάχυτα, σε μικρές αθροίσεις ή δοκίδες. Μοιάζει με το διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα του μαστού.

γ) Μέσου μεγέθους σωληνώδες αδενοκαρκίνωμα, που αποτελείται από μέσου μεγέθους σωληνώδεις καρκινωματώδεις σχηματι-



σμούς, οι οποίοι έχουν ανώμαλο περίγραμμα και διατάσσονται πολύ πυκνά με ελάχιστο στρώμα ανάμεσά τους.

δ) Μικροσωληνώδες αδеноκαρκίνωμα, που αποτελείται από μικρούς, στρογγυλούς σωληνώδεις σχηματισμούς που έχουν ομαλό περίγραμμα. Ιδιαίτερα αυτός ο τύπος, αλλά και ο προηγούμενος συνοδεύονται από κυτταρική ατυπία (όπως πυρηνική διόγκωση, υπερχρωμία κ.λπ.) και το σπουδαιότερο όλων από την παρουσία εμφανών πυρηνίων.

*Η διαφορική διάγνωση των δύο τελευταίων τύπων, ιδιαίτερα όταν απουσιάζει κυτταρική ατυπία και μιτώσεις, από μη νεοπλασματικές παθήσεις και κυρίως από αδένωση προστάτη μπορεί να είναι εξαιρετικά δύσκολη. Βοηθητικά αλλά όχι παθογνωμονικά ευρήματα υπέρ καρκινώματος αποτελούν η μη ύπαρξη του περιφερικού στοιχίου των βασικών επιθηλιακών κυττάρων, η διήθηση νεύρων και αγγείων και η παρουσία όξινης βλέννης (χρώσεις Alcian blue ή κολλοειδούς σιδήρου).*

*Ανοσοϊστοχημικά η παρουσία κρυσταλλοειδών Bence Jones στον αυλό των σωληνωδών σχηματισμών και η απουσία χρώσης για υψηλού μοριακού βάρους κερατίνες αποτελούν ισχυρές ενδείξεις καρκινώματος. Ειδικότερα το αντίσωμα 34BE12 (CK 903) για κερατίνες υψηλού μοριακού βάρους φαίνεται να είναι μεγάλης διαγνωστικής αξίας, αφού σταθερά ανιχνεύεται στα βασικά κύτταρα των καλοήθων αδένων και απουσιάζει από τα αδеноκαρκινώματα. Θα πρέπει εδώ να τονισθεί ότι οι δύο ειδικοί του προστατικού επιθηλίου δείκτες, δηλαδή η όξινη προστατική φωσφατάση (PAP) και το ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA) δεν βοηθούν στη διαφορική διάγνωση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων παθήσεων του προστάτη, αφού σε αμφότερες είναι θετικοί ανοσοϊστοχημικά. Αυτοί όμως είναι ιδιαίτερης διαγνωστικής αξίας σε περιπτώσεις διαφορικής διάγνωσης μεταξύ πρωτοπαθούς καρκινώματος προστάτη ή δευτεροπαθούς διήθησης του προστάτη από καρκινώματα ουροδόχου κύστης ή ουρήθρας.*

### 3. Άλλοι μικροσκοπικοί τύποι καρκινώματος προστάτη

Είναι σπάνιοι και οι περισσότεροι προφανώς αντιπροσωπεύουν ποικιλίες αδеноκαρκινωμάτων περιφερικής ζώνης. Εδώ ανήκουν καρκινώματα με νευροενδοκρινικούς χαρακτήρες, βλεννώδη (βλενοεκκριτικά) αδеноκαρκινώματα, καρκινώματα δίχην σφραγιστήρα δακτυλίου, αδеноπλακώδη, πλακώδη, αδеноειδή βασικοκυτταρικά και άλλα σπάνια καρκινώματα, τα οποία δεν θα αναλυθούν περισσότερο.



### Επέκταση - Μεταστάσεις καρκινώματος προστάτη.

Διήθηση της κάψας συμβαίνει πολύ συχνά σε καρκινώματα του προστάτη και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο επέκτασης του καρκίνου πέραν του προστάτη.

Η τοπική επέκταση καρκινωμάτων προστάτη γίνεται προς τις σπερματοδόχους κύστες, την προστατική ουρήθρα, την ουροδόχο κύστη, τα μαλακά μόρια της πυέλου και το ορθό.

Λεμφαδενικές μεταστάσεις κυρίως γίνονται προς τους πνευλικούς και οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες. Αιματογενείς μεταστάσεις κυρίως γίνονται προς τα οστά (οστά πυέλου, σπονδυλικής στήλης, πλευρές), μπορεί να είναι μονήρεις ή πολλαπλές και χαρακτηριστικά συνήθως είναι οστεοβλαστικές.

### Σταδιοποίηση-Διαβάθμιση (Staging-Grading) και Πρόγνωση

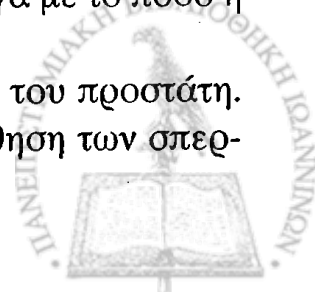
Παραδοσιακά τα καρκινώματα του προστάτη διακρίνονται σε κλινικά (clinical), λανθάνοντα (latent), και υποκρυπτόμενα (occult) καρκινώματα. Τα κλινικά καρκινώματα δίνουν τοπικά συμπτώματα και σημεία. Τα λανθάνοντα καρκινώματα είναι εκείνα στα οποία δεν υπάρχει κλινική υπόνοια καρκίνου, αλλά ανευρίσκονται τυχαία είτε μετά προστατεκτομή για υπερπλασία ή άλλη πάθηση του προστάτη, είτε σε νεκροτομικό υλικό. Συνήθως πρόκειται για μικροσκοπικές εστίες καλά διαφοροποιημένου αδενοκαρκινώματος προστάτη. Υποκρυπτόμενα είναι εκείνα που έχουν δώσει μεταστάσεις, ενώ η πρωτοπαθής εστία δεν είναι κλινικά εμφανής.

Μερικά από τα κριτήρια αυτού του παλαιότερου σχήματος έχουν ενσωματωθεί στις σύγχρονες κλινικές σταδιοποιήσεις του καρκινώματος του προστάτη. Μία από αυτές φαίνεται στον Πίνακα 1.

### Πίνακας 1. Κλινική σταδιοποίηση καρκινώματος προστάτη

#### Στάδιο Περιγραφή

- A. Κλινικά μη εμφανές. Περιορίζεται στον προστάτη και ανακαλύπτεται μικροσκοπικά. Πρόκειται για το παλαιότερο ονομαζόμενο λανθάνον καρκίνωμα προστάτη.
- B. Ψηλαφητός όγκος, που περιορίζεται στον προστάτη. Αυτό το στάδιο υποδιαιρείται σε B1 και B2 ανάλογα με το ποσό ή τη διάμετρο του όγκου.
- C. Ψηλαφητός όγκος που έχει επεκταθεί εκτός του προστάτη. Υποδιαιρείται σε C1 και C2 χωρίς ή με διήθηση των σπερματοδόχων κύστεων αντίστοιχα.



- D.** Δείχνει την παρουσία μεταστάσεων. Υποδιαιρείται σε D1 όταν υπάρχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις και D2 όταν υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις. Στο D0 στάδιο υπάρχουν υψηλά επίπεδα PAP και PSA στον ορό, χωρίς όμως κλινική ένδειξη μεταστατικής νόσου.

Η κλινική σταδιοποίηση βασίζεται στα κλινικά, ορολογικά και απεικονιστικά ευρήματα.

Θα πρέπει να τονισθεί ότι η κλινική σταδιοποίηση δεν είναι τόσο ακριβής και συχνά διαφέρει από την παθολογοανατομική σταδιοποίηση, η οποία γίνεται με την μικροσκοπική εξέταση σε βιοψίες και δείγματα προστατεκτομών και η οποία εκτιμά με μεγάλη βεβαιότητα την επέκταση του καρκινώματος (διήθηση κάψας, επέκταση σε περιπροστατικούς ιστούς, διήθηση σπερματοδόχων κύστεων).

Το κλινικό και παθολογοανατομικό στάδιο μαζί με τη διαβάθμιση αποτελούν τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες σε ασθενείς με καρκινώματα προστάτη.

Αρκετά σχήματα διαβάθμισης έχουν προταθεί. Ένα από τα ευρύτερα χρησιμοποιούμενα είναι το:

**Σύστημα διαβάθμισης κατά Gleason.** Συνοπτικά έχει ως εξής:

- Grade 1.** (Πολύ καλά διαφοροποιημένα καρκινώματα): Καλά περιγεγραμμένη εστία από ομοιόμορφους σωληνώδεις σχηματισμούς.
- Grade 2.** (Καλά διαφοροποιημένα καρκινώματα): Λιγότερο ομοιόμορφοι σωληνώδεις σχηματισμοί σε εστίες με κάπως ασαφή όρια.
- Grade 3.** (Μέτρια διαφοροποιημένα καρκινώματα): Σωληνώδεις σχηματισμοί διαφόρου σχήματος και μεγέθους. Ηθμοειδής ή θηλώδης διαμόρφωση. Ασαφή όρια των εστιών.
- Grade 4.** (Φτωχά διαφοροποιημένα καρκινώματα): Εστίες καρκινώματος με ασαφή όρια και σαφή διηθητική ανάπτυξη. Διαφόρου σχήματος και μεγέθους σωληνώδεις συρρέοντες σχηματισμοί.
- Grade 5.** Πολύ φτωχά διαφοροποιημένα ή αδιαφοροποίητα καρκινώματα με ελάχιστη ή καθόλου αδενική διαφοροποίηση.

Η ιστολογική διαβάθμιση σχετίζεται καλά με το κλινικοπαθολογοανατομικό στάδιο. Επί πλέον στο ίδιο στάδιο υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ ιστολογικής διαβάθμισης και θνησιμότητας.



### Δ. Φλεγμονώδεις παθήσεις προστάτη

1. *Κοινές προστατίτιδες* μπορεί να είναι οξείες ή χρόνιες και οι περισσότερες οφείλονται σε θετικά κατά Gram μικρόβια.

Προστατικά αποστήματα μπορεί να σχηματισθούν σε πυώδεις έντονες φλεγμονές, οι οποίες σήμερα κυρίως οφείλονται σε εσερίχειες του κόλου.

2. *Φυματίωση του προστάτη* χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη τυροειδή νέκρωση που καταλήγει σε ίνωση και αποτιτάνωση. Στην ψηλάφηση μπορεί να δώσει εντύπωση καρκίνου (ατροφικός και σκληρός προστάτης).

3. *Ακτινομυκητίαση και άλλες εν τω βάθει μυκητιάσεις* μπορεί να προσβάλλουν τον προστάτη.

4. *Μη ειδική κοκκιωματώδης προστατίτιδα*. Συχνότερα εμφανίζεται σε έδαφος οζώδους υπερπλασίας του προστάτη. Χαρακτηρίζεται ιστολογικά από μη τυροειδοποιούμενα κοκκιώματα και λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση. Λόγω της σκληρίας που δημιουργείται, κλινικά μπορεί να συγχυστεί με καρκίνωμα προστάτη.

5. *Ηωσινοφιλική ή αλλεργική προστατίτιδα*. Παρατηρείται συνήθως σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα και γενικά αλλεργίες. Ιστολογικά παρατηρείται κεντρική περιοχή νέκρωσης, που περιβάλλεται από επιθηλιοειδή κύτταρα και από άφθονα ηωσινόφιλα πολυμορφοπύρηνια λευκοκύτταρα.

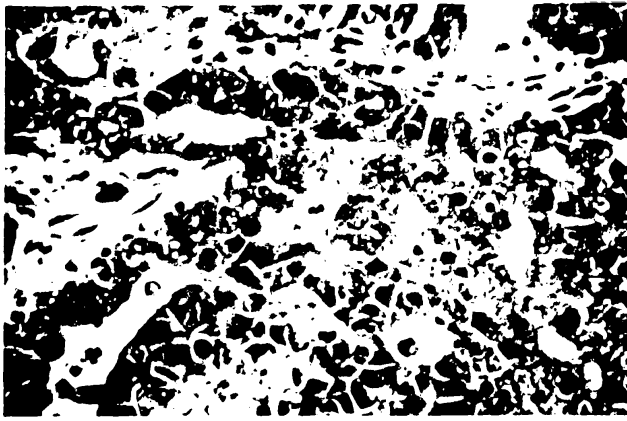
Παρόμοια κοκκιωματώδης αντίδραση μπορεί να παρατηρηθεί μετά από τραυματισμούς, μετά από διουρηθρικές επεμβάσεις ή βιοψίες δια βελόνης του προστάτη και τότε γίνεται λόγος για *ιατρογενές κοκκίωμα*.

### ΑΛΛΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Εδώ περιλαμβάνονται:

1) Έμφρακτο προστάτη, 2) Μαλακοπλακία προστάτη, 3) Προστατική λιθίαση, 4) Μετεγχειρητικά σαρκωμάτομορφα οζίδια, 5) Φλεγμονώδης ψευδοόγκος, 6) Πολύποδες προστατικής ουρήθρας, 7) Μελάνωση του στρώματος του προστάτη και 8) Εξωμυελική αιματοποίηση με τις οποίες δεν θα ασχοληθούμε στο παρόν βιβλίο.





Εικόνα 1. Μικροσκοπική εικόνα εμβρυϊκού καρκινώματος όρχεος.



Εικόνα 2. Μακροσκοπική εικόνα οζώδους υπερπλασίας προστάτη (βέλη).



Εικόνα 3. Μικροσκοπική εικόνα οζώδους υπερπλασίας προστάτη.



Εικόνα 4. Μακροσκοπική εικόνα καρκινώματος προστάτη.

## *Ουροποιητικό Σύστημα*

*ΒΑΣΙΛΙΚΗ Δ. ΜΑΛΑΜΟΥ - ΜΗΤΣΗ, Καθηγήτρια*

- **Εισαγωγή**
- **Νεφροί**  
*Νόσοι των σπειραμάτων, Διαμεσο-σωληναριακές νόσοι, Αγγειακής αρχής νόσοι, Νεοπλάσματα νεφρού.*
- **Ουροδόχος κύστη**  
*Φλεγμονώδεις παθήσεις, Νεοπλάσματα, Άλλες παθήσεις*



## ΝΕΦΡΟΙ

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό ότι οι νεφροί αντιδρούν σε μια πληθώρα βλαπτικών παραγόντων με σχετικά περιορισμένο αριθμό ιστικών αντιδράσεων, που έχουν ως επακόλουθο επίσης έναν περιορισμένο αριθμό κλινικών συμπτωμάτων. Τα τελευταία συχνά ομαδοποιούνται σε κλινικά σύνδρομα, όπως νεφρωσικό σύνδρομο, εμμένουσα πρωτεϊνουρία, νεφριτικό σύνδρομο, εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα αιματουρία, υπέρταση, ουρολοιμώξεις, οξεία και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Ένα δεδομένο κλινικό σύνδρομο μπορεί να συνοδεύει αρκετές διαφορετικές ιστοπαθολογικές βλάβες, ενώ μία συγκεκριμένη ιστοπαθολογική εικόνα μπορεί να συνοδεύεται από περισσότερα του ενός κλινικά σύνδρομα.

Η ιστοπαθολογική εικόνα της βλάβης καθώς και η κλινική πορεία του ασθενούς εξαρτώνται από δύο σημαντικούς παράγοντες: από την ποσοτική και ποιοτική συμμετοχή των ιστικών στοιχείων του νεφρού και από την αντίδραση του ξενιστή (νεφρού) στον βλαπτικό παράγοντα.

**Νεφρική βιοψία:** Μία από τις μεθόδους εκτίμησης ασθενών με νεφρικές νόσους είναι η νεφρική βιοψία (διαδερμική).

Η νεφρική βιοψία χρησιμοποιείται και προσφέρει ανεκτίμητη βοήθεια όχι μόνο για να τεθεί διάγνωση, αλλά επίσης για να εκτιμηθεί η εξέλιξη μιας νόσου και η πρόγνωσή της όπως και για να επιλεγεί ο ορθολογικότερος τρόπος θεραπείας.

**Προσέγγιση στην ταξινόμηση:** Η ταξινόμηση των διαφόρων νεφρικών νόσων μπορεί να γίνει με αρκετούς τρόπους: κλινικά, ανοσοπαθολογικά, αιτιολογικά και μορφολογικά (ιστοπαθολογικά).

Για την ιστολογική (μορφολογική) ταξινόμηση θα πρέπει αρχικά να εκτιμηθούν τα τέσσερα βασικά στοιχεία του νεφρού, δηλαδή τα σπειράματα, τα σωληνάκια, ο διάμεσος ιστός και τα αγγεία και να καθορισθεί ποιο από αυτά είναι σοβαρότερα προσβεβλημένα. Η ταξινόμηση των παθήσεων των νεφρών που θα χρησιμοποιηθεί στο παρόν σύγγραμμα δεν είναι ούτε τελική ούτε τέλεια, όπως άλλωστε και όλες οι χρησιμοποιούμενες ταξινομήσεις στη βιβλιογραφία.



Έτσι οι παθήσεις των νεφρών θα περιγραφούν, ταξινομούμενες ως εξής:

- A) Νόσοι των σπειραμάτων
- B) Σωληναριακές - διάμεσοι νόσοι
- Γ) Αγγειακής αρχής αλλοιώσεις νεφρού
- Δ) Νεοπλάσματα νεφρού

## A. ΝΟΣΟΙ ΤΩΝ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΩΝ

### 1. Σπειραματονεφρίτιδες

Οι σπειραματονεφρίτιδες αντιπροσωπεύουν τις φλεγμονώδεις επεξεργασίες των σπειραμάτων. Ο γενικότερος όρος σπειραματοπάθεια περιλαμβάνει κάθε βλάβη ή νόσο των σπειραμάτων.

Οι σπειραματονεφρίτιδες διακρίνονται σε α) *πρωτοπαθείς*, όταν πρωτοπαθώς προσβάλλονται οι νεφροί και β) *δευτεροπαθείς*, όταν αποτελούν συνοδές αλλοιώσεις κατά τη διαδρομή μιας άλλης κύριας, συστηματικής νόσου.

**Αιτιοπαθογένεια:** Οι περισσότερες είναι ανοσολογικής αρχής και διακρίνονται σε δύο παθογενετικές κατηγορίες, εκείνες που οφείλονται σε ανοσοσυμπλέγματα και εκείνες που οφείλονται σε αυτοαντισώματα έναντι κυρίως στοιχείων των βασικών μεμβρανών του σπειράματος. Υπάρχουν όμως και άλλες σπειραματονεφρίτιδες άγνωστης αιτιοπαθογένειας ή ακόμα και οφειλόμενες σε άλλους παράγοντες με άμεση νεφροτοξική ή άλλη δράση.

**Ιστική βλάβη:** Ανεξάρτητα από το είδος του ανοσοπαθογενετικού μηχανισμού (ανοσοσυμπλέγματα ή αυτοαντισώματα) τελικά υπεύθυνα για τις ιστικές αλλοιώσεις είναι η ενεργοποίηση του συμπληρώματος και η απελευθέρωση κυτταροτοξικών και χημειοτακτικών παραγόντων. Οι τελευταίοι προσελκύουν πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα, τα οποία με τα άφθονα ιστολυτικά τους ένζυμα συμβάλλουν επίσης στην ιστική βλάβη.

Η συμβολή και άλλων στοιχείων στις ιστικές αλλοιώσεις, όπως των μονοκυττάρων/ιστιοκυττάρων και δραστικών μορφών οξυγόνου είναι επίσης καλά τεκμηριωμένη. Σε μερικές περιπτώσεις φαίνεται ότι τα T-λεμφοκύτταρα επίσης συμβάλλουν στην ιστική βλάβη με την παραγωγή λεμφοκινών και την κυτταροτοξικότητά τους.

Θα πρέπει εδώ να τονισθεί ότι ενεργοποίηση συμπληρώματος μπορεί να γίνει και δια μέσου της εναλλακτικής οδού, χωρίς να είναι απαραίτητη η ύπαρξη ανοσομηχανισμού.



**Αντίδραση του σπειράματος στη βλάβη:** Όπως είναι γνωστό, το σπείραμα είναι μια αγγειακή δομή, που βρίσκεται μέσα από τη βωμάνειο κάψα. Αποτελείται από ένα θύσαννο εξειδικευμένων τριχοειδών, που ξεκινούν από το προσαγωγό αρτηρίδιο, σχηματίζουν λόβια και εν συνεχεία επιστρέφουν στον αγγειακό πόλο για να αποχετεύσουν στο απαγωγό αρτηρίδιο.

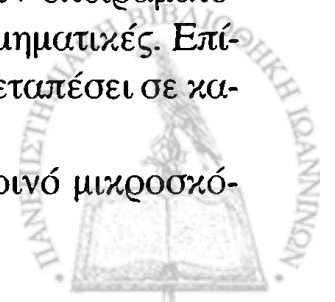
Κάθε λόβιο αποτελείται από ομάδα τριχοειδών και λίγο διάμεσο υπόστρωμα, το μεσάγγειο, αποτελούμενο από τα μεσαγγειακά κύτταρα και τη μεσαγγειακή ουσία.

Τα τοιχώματα των τριχοειδών αποτελούνται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τη βασική μεμβράνη. Τα τριχοειδή εξωτερικά καλύπτονται από εξειδικευμένα επιθηλιακά κύτταρα, τα ποδοκύτταρα, τα οποία ονομάζονται έτσι, επειδή φέρουν ποδοειδείς προσεκβολές του κυτταροπλάσματος.

Ως τέτοια λεπτή δομή, το σπείραμα έχει περιορισμένες δυνατότητες αντίδρασης στις βλάβες, τις προκαλούμενες από ποικίλους παράγοντες. Έτσι, ανεξάρτητα από το μηχανισμό, με τον οποίο προκαλείται βλάβη (ανοσομηχανισμός, νεφροτοξική δράση ή άλλος), τα σπειράματα αντιδρούν στερεότυπα: α) με εξιδρωματικά φαινόμενα, β) με υπερπλαστικά φαινόμενα από το μεσάγγειο γ) με υπερπλαστικά φαινόμενα των ενδοθηλίων και δ) με μεταβολές στη σύσταση και το πάχος των βασικών μεμβρανών.

**Ιστολογική διάγνωση - Μορφολογική ταξινόμηση:** Ανάλογα με την συμμετοχή, ποσοτική και ποιοτική, των ιστικών στοιχείων είναι δυνατόν να διακριθούν ορισμένες μορφές και να γίνει η ιστολογική μορφολογική ταξινόμησή τους. Επί πλέον οι σπειραματονεφρίτιδες ταξινομούνται ανάλογα με την τοπογραφική κατανομή των σπειραματικών αλλοιώσεων. Διακρίνονται 4 βασικές τοπογραφικές μορφές: οι **διάχυτες** (diffuse), οι **εστιακές** (focal), οι **τμηματικές** (segmental) και οι **καθολικές** (global) Διάχυτη είναι μια σπειραματονεφρίτις, όταν όλα ή τα περισσότερα σπειράματα προσβάλλονται, εστιακή όταν μερικά σπειράματα είναι προσβεβλημένα, ενώ άλλα είναι φυσιολογικά, τμηματική, όταν οι αλλοιώσεις δεν καταλαμβάνουν όλο το σπείραμα αλλά τμήματά τους και καθολική, όταν όλο το σπείραμα είναι προσβεβλημένο. Εδώ θα πρέπει να σημειώσουμε ότι υπάρχουν σπειραματονεφρίτιδες, οι οποίες είναι συγχρόνως εστιακές και τμηματικές. Επίσης ότι μια τμηματική σπειραματονεφρίτις μπορεί να μεταπέσει σε καθολική με προσβολή όλου του σπειράματος.

Εκτός από αυτή τη μορφολογική εκτίμηση με το κοινό μικροσκό-



πιο και με χρώσεις ρουτίνας ή ειδικές ιστοχημικές χρώσεις, για τη διάγνωση και ταξινόμηση απαιτείται και περαιτέρω διερεύνηση, όπως θα δούμε αμέσως παρακάτω.

Έτσι με ειδικές ανοσοϊστοχημικές χρώσεις και με μικροσκόπιο ανοσοφθορισμού γίνεται εκτίμηση των εναποθέσεων των διαφόρων κλασμάτων ανοσοσφαιρινών και συμπληρώματος και επιτυγχάνεται πιο λεπτομερής, παθογενετική κυρίως διάκριση των σπειραματονεφριτίδων. Όταν πρόκειται για ανοσοσυμπλέγματα με τον ανοσοφθορισμό εντοπίζονται κοκκιώδεις ή οξοειδείς εναποθέσεις ανοσοσφαιρινών ή και συμπληρώματος στις βασικές μεμβράνες ή και το μεσάγγειο. Όταν πρόκειται για αυτοαντισώματα, οι εναποθέσεις ανοσοσφαιρινών ή και συμπληρώματος δείχνουν γραμμοειδή εικόνα εντόπισης κυρίως στις βασικές μεμβράνες του σπειράματος. Τα ευρήματα από το κοινό μικροσκόπιο και μικροσκόπιο ανοσοφθορισμού επιβεβαιώνονται με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Το τελευταίο είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για τον ακριβέστερο τοπογραφικό εντοπισμό των εναποθέσεων και την αποκάλυψη λεπτών ελαφρών μορφολογικών αλλοιώσεων, που δεν ανιχνεύονται με το κοινό μικροσκόπιο.

Από τα ανωτέρω γίνεται φανερό ότι η ιστολογική διάγνωση των σπειραματονεφριτίδων γίνεται με την συνδυασμένη εκτίμηση των μορφολογικών ευρημάτων (κοινό μικροσκόπιο), των ανοσοϊστοχημικών ευρημάτων (μικροσκόπιο ανοσοφθορισμού) και των ευρημάτων με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Παρά τη χρήση όλων αυτών των μεθόδων που προαναφέρθηκαν, η ιστολογική ταξινόμηση των σπειραματονεφριτίδων παραμένει μορφολογική και όχι αιτιολογική. Αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι ίδιες μορφολογικές αλλοιώσεις μπορεί να προκληθούν από διαφορετικούς αιτιολογικούς και παθογενετικούς παράγοντες και αντίστροφα ο ίδιος παράγοντας μπορεί να προκαλέσει διαφορετικούς τύπους αλλοιώσεων.

Πάντως η μορφολογική ιστολογική ταξινόμηση σχετίζεται καλά με τη βαρύτητα, την πρόγνωση και την απάντηση στη θεραπεία.

Κατωτέρω θα περιγραφούν οι κυριότεροι τύποι σπειραματονεφριτίδων. Μερικές από αυτές (νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων, εστιακή τμηματική, μεμβρανώδης) εκδηλώνονται συχνότερα ή αποκλειστικά με νεφρωσικό σύνδρομο, ενώ άλλες συχνότερα με νεφριτικό σύνδρομο ή άλλες κλινικές εκδηλώσεις.

**Το νεφρωσικό σύνδρομο** είναι ο συνδυασμός λευκοματουρίας, υποπρωτεϊναιμίας, υπερλιπιδαιμίας και οιδημάτων.

**Το νεφριτικό σύνδρομο** χαρακτηρίζεται από αιματουρία, αξωθαιμία, ολιγουρία και ελαφρά έως μέτρια υπέρταση.



### α) Νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων.

*Ιστοπαθολογικά:* Στη νόσο των ελαχίστων αλλοιώσεων, όπως σωστά αποκαλείται, δεν παρατηρούνται αλλοιώσεις στο κοινό μικροσκόπιο και δεν ανιχνεύονται εναποθέσεις ανοσοσυμπλεγμάτων με το μικροσκόπιο ανοσοφθορισμού.

Στο Η/Μ παρατηρείται εξάλειψη των προσεκβολών των ποδοκυττάρων. Οι αλλοιώσεις αυτές υποστρέφουν με την υποχώρηση του νεφρωσικού συνδρόμου.

Παρατηρείται συχνότερα σε παιδιά και εκδηλώνεται με νεφρωσικό σύνδρομο. Η πορεία της εμφανίζει εξάρσεις και υφέσεις.

Σε σημαντικό ποσοστό ιάται. Δείχνει καλή ανταπόκριση στα στερεοειδή φάρμακα. Μπορεί να μεταπέσει σε εστιακή τμηματική σπειραματονεφρίτιδα.

### β) Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση.

*Ιστοπαθολογικά:* Χαρακτηρίζεται από εστιακή και τμηματική σκλήρυνση και υαλοειδοποίηση σπειραμάτων (Εικόνα 1). Με το Η/Μ φαίνονται συμφύσεις προς την βωμάνειο κάψα. Με τον ανοσοφθορισμό (ΑΦ) παρατηρούνται εναποθέσεις IgM σφαιρίνης και λιγότερο συχνά εναποθέσεις C3 στις περιοχές σκλήρυνσης και υαλοειδοποίησης των σπειραμάτων.

Αργότερα στην πορεία της νόσου οι αλλοιώσεις γίνονται διάχυτες και καταλαμβάνουν όλο το σπείραμα (global). Στο 50% των περιπτώσεων οδηγεί σε νεφρική ανεπάρκεια. Σε αντίθεση με τη νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων είναι ανθεκτική στα στερεοειδή.

### γ) Διάχυτη μεσαγγειοϋπερπλαστική (Ig M νεφροπάθεια)

*Ιστοπαθολογικά:* Παρατηρείται ελαφρού βαθμού υπερπλασία των μεσαγγειακών κυττάρων και αύξηση της μεσαγγείου ουσίας. Με το Η/Μ παρατηρείται σύμφυση των αποφυάδων των ποδοκυττάρων. Με τον ΑΦ παρατηρούνται μεσαγγειακές εναποθέσεις IgM με ή χωρίς C3.

### δ) Μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα.

*Ιστοπαθολογικά:* Η τυπική εικόνα περιλαμβάνει τα εξής: Με το κοινό μικροσκόπιο και χρώσεις αργύρου παρατηρείται πάχυνση και οδοντωτή παρυφή των βασικών μεμβρανών του σπειράματος. Αυτή η εικόνα οφείλεται στις υποεπιθηλιακές εναποθέσεις ανοσοσυμπλεγμάτων, μεταξύ των οποίων παρεμβάλλονται προσεκβολές (spikes) της βασικής μεμβράνης προς τα έξω (Εικόνα 2). Με τον ΑΦ και το Η/Μ επιβεβαιώνεται η εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων (κοκκιώδεις, οξοειδείς εναποθέσεις) κατά μήκος της βασικής μεμβράνης. IgG ανιχνεύεται σε όλες τις περιπτώσεις και C3 στην πλειονότητα (75%) των περιπτώσεων.

Η μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα αποτελεί σπειραματική νόσο ποικίλης αιτιολογίας. Είναι η συχνότερη αιτία ιδιοπαθούς νεφρωσικού συνδρόμου στους ενήλικες.

Η αιτιολογία της στην πλειονότητα των περιπτώσεων παραμένει άγνωστη (ιδιοπαθής ή πρωτοπαθής). Σε άλλες φαίνεται ότι είναι δευτεροπαθής. Με ανοσοϊστοχημικές χρώσεις σε ορισμένες από τις δευτεροπαθείς έχουν ανιχνευθεί τα υπεύθυνα των ανοσοσυμπλεγμάτων αντιγόνα, όπως α1-εμβρυϊκή σφαιρίνη σε μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα, που συνοδεύει νεοπλασματικές νόσους, πυρηνικά αντιγόνα σε ερυθματώδη λύκο, αντιγόνα τρεπονημάτων σε σύφιλη, αντιγόνο (HBsAg) του ιού σε ηπατίτιδα Β και άλλα.

#### ε) Ενδοτριχοειδική σπειραματονεφρίτις

Είναι γνωστή και ως “διάχυτη ενδοτριχοειδική υπερπλαστική”. Πράγματι αντιστοιχεί στον ιστολογικό τύπο διάχυτης υπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας, που χαρακτηρίζεται από υπερπλασία των ενδοθηλιακών κυττάρων και παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων εντός του αυλού των τριχοειδών του σπειράματος.

Οφείλεται συνήθως σε ανοσοσυμπλέγματα. Τα αντιγόνα, τα υπεύθυνα των ανοσοσυμπλεγμάτων μπορεί να είναι εξωγενή ή ενδογενή. Στα πρώτα κυρίως περιλαμβάνονται αντιγόνα στρεπτοκόκκων, ενώ στα δεύτερα αντιγόνα που σχετίζονται με συστηματικό ερυθματώδη λύκο, όπως και άλλες αυτοάνοσες συστηματικές νόσους και κυρίως αγγειίτιδες.

**Ιστοπαθολογικά:** Στην κλασική μεταστρεπτοκοκκική ενδοτριχοειδική σπειραματονεφρίτιδα παρατηρείται διάχυτη υπερπλασία των ενδοθηλιακών και μεσαγγειακών κυττάρων και διήθηση του αυλού των τριχοειδών στην αρχή από ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα και αργότερα από λεμφοκύτταρα και μονοπύρρηνα κύτταρα. Μερικές φορές αναπτύσσονται μηνοειδείς σχηματισμοί στη βωμάνειο κοιλότητα. Οι μηνοειδείς σχηματισμοί ή μηνοειδή σωματίδια δημιουργούνται από την εξίδρωση ινικής στη βωμάνειο κοιλότητα, η οποία αργότερα οργανώνεται από υπερπλασσομένα επιθηλιακά κύτταρα της βωμάνειας κάψας όπως και από μονοκύτταρα.

Με τον ΑΦ και το Η/Μ παρατηρούνται υποεπιθηλιακές, υποενδοθηλιακές και ενδομεμβρανικές κοκκιώδεις εναποθέσεις IgG και C3.

**Εξέλιξη:** Στις περισσότερες περιπτώσεις παρατηρείται αποκατάσταση μετά περίπου 3 χρόνια. Είναι δυνατόν όμως να μεταπέσει σε άλλο τύπο σπειραματονεφρίτιδας ή και σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.



### στ) Μεσαγγειοτριχοειδική σπειραματονεφρίτις

Είναι γνωστή και ως “μεσαγγειοτριχοειδική μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτις”. Πράγματι είναι ο ιστολογικός τύπος υπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας που χαρακτηρίζεται από την αύξηση του αριθμού των μεσαγγειακών και ενδοθηλιακών κυττάρων και δημιουργία νέων βασικών μεμβρανών επί τα εντός των βασικών μεμβρανών του σπειράματος.

*Ιστοπαθολογικά* παρατηρείται υπερπλασία του μεσαγγείου (ουσίας και κυττάρων), και επέκταση του υπενδοθηλιακά (μεταξύ ενδοθηλιακών κυττάρων και βασικής μεμβράνης). Τα ενδοθηλιακά κύτταρα υπερτρέφονται και υπερπλάσσονται και παράγουν νέα, ατελή βασική μεμβράνη.

Λόγω αυτών των διεργασιών δίνεται η εντύπωση διπλής βασικής μεμβράνης και η εικόνα σιδηροτροχιάς σε χρώση αργύρου. Τα τοιχώματα των τριχοειδών εμφανίζονται παχυσμένα και ο αυλός τους στενωμένος.

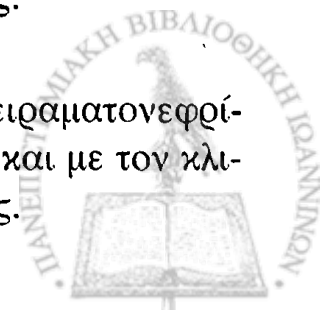
Στην πάχυνση του τοιχώματος των τριχοειδών συμβάλλουν και οι εναποθέσεις (ανοσοσυμπλεγμάτων ή συμπληρώματος). Η μορφολογία και η κατανομή των εναποθέσεων με τον ΑΦ και το Η/Μ είναι διαφορετική και έτσι διακρίνονται δύο τύποι αυτής της σπειραματονεφρίτιδας, που αντανακλούν διαφορετική παθογένεια.

Στον *τύπο I* παρατηρούνται υποενδοθηλιακές εναποθέσεις C3 ή και ανοσοσφαιρινών και στον *τύπο II* παρατηρούνται πυκνές εναποθέσεις C3 κυρίως στις βασικές μεμβράνες των τριχοειδών με διπλή παράλληλη διακοπτόμενη διάταξη (αλλαντοειδής διάταξη).

*Εξέλιξη:* Βαθμιαία αυτές οι αλλοιώσεις οδηγούν σε σκλήρυνση σπειραμάτων, η οποία όταν υπάρχει προσβολή του 50% των σπειραμάτων οδηγεί σε τελικού σταδίου νεφρική νόσο. Οι εστιακές μορφές μεσαγγειοτριχοειδικής σπειραματονεφρίτιδας έχουν καλλίτερη πρόγνωση. Λίγες περιπτώσεις, που συνδυάζονται με λοιμώξεις, μετά επιτυχή θεραπεία της λοίμωξης, υποστρέφουν. Ο τύπος II και λιγότερο ο τύπος I υποτροπιάζουν συχνά στο μόσχευμα μετά μεταμόσχευση νεφρού. Αυτή η παρατήρηση μαζί με το εύρημα ανάλογων εναποθέσεων σε βασικές μεμβράνες του σπλήνα και του οφθαλμού υποστηρίζουν ότι ο τύπος II είναι συστηματική νόσος.

### ζ) Εξωτριχοειδική σπειραματονεφρίτις

Είναι γνωστή και ως “μηνοειδική (crescentic) σπειραματονεφρίτις” (crescentic = ημισελήνοειδής, μηνοειδής), όπως και με τον κλινικό όρο “ραγδαία εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτις.



*Ιστολογικά* χαρακτηρίζεται από την εκτεταμένη ανάπτυξη μηνοειδών σχηματισμών μέσα στο χώρο του Bowman (βωμάνειο κοιλότητα), οι οποίοι βαθμιαία εγκλωβίζουν και καταστρέφουν τα σπειράματα (Εικόνα 3). Οι μηνοειδείς σχηματισμοί δημιουργούνται ως εξής: Αρχικά λόγω βλάβης των τριχοειδών του σπειράματος και καταστροφής του ενδοθηλίου προκαλείται έξοδος ινικής, ερυθρών και μονοκυττάρων του αίματος στη βωμάνειο κοιλότητα, όπου υπερπλάσσονται και επιθηλιακά κύτταρα από τη βωμάνειο κάψα. Με τη δράση κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων γίνεται βαθμιαία διαφοροποίηση των κυττάρων σε ιστιοκύτταρα και ινοβλάστες και παράγονται ταινίες κολλαγόνου, αρχικά λεπτές και αργότερα πυκνές και κυκλοτερείς που εγκλωβίζουν και στραγγαλίζουν το σπείραμα.

Τα σπειράματα που δεν έχουν καταστραφεί δείχνουν συνήθως την εικόνα της υποκείμενης νόσου.

**Παθγένεια:** Εξωτριχοειδική σπειραματονεφρίτις παρατηρείται σε μεγάλη ετερογενή ομάδα παθήσεων, οι οποίες, ανάλογα με τα ευρήματα από τη νεφρική βιοψία, διακρίνονται σε 3 κατηγορίες: α) εκείνες που σχετίζεται με σύνδρομο Goodpasture (αντιμεμβρανικά κυκλοφορούντα αντισώματα και γραμμοειδείς εναποθέσεις IgG στις βασικές μεμβράνες των τριχοειδών του σπειράματος).

β) Εκείνες που σχετίζονται και είναι το επακόλουθο υπερπλαστικών σπειραματονεφριτίδων και εμφανίζουν κοκκιώδεις εναποθέσεις, όπως σε έδαφος ερυθρηματώδους λύκου, πορφύρας Henoch - Schonlein, IgA νεφροπάθειας, κρουσφαιριναιμίας, νεοπλασματικών παθήσεων, υπερευαισθησίας σε φάρμακα. κ.α.

γ) Εκείνες που σχετίζονται με νεφρική μικροσκοπική αγγειίτιδα χωρίς ή με ασθενείς ανοσοεναποθέσεις στα σπειράματα και αντισώματα (ANCA) ή χωρίς ANCA. Εδώ συγκαταλέγεται και η ραγδαία εξελισσόμενη ανοσοαρνητική εξωτριχοειδική σπειραματονεφρίτις. Επίσης οι αγγειίτιδες νεφρού είτε σε έδαφος συστηματικής αγγειίτιδας (π.χ. νόσος Wegener, οζώδης πολυαρθρίτις κ.α) ή σε έδαφος άλλων παθολογικών καταστάσεων.

**Εξέλιξη:** Η εξωτριχοειδική σπειραματονεφρίτις είναι η πιο σοβαρή με ταχεία εξέλιξη σε ουραιμία και θάνατο. Κακοί προγνωστικοί παράγοντες είναι η παρουσία μεγάλων μηνοειδών σχηματισμών, η ρήξη της βωμάνειας κάψας και η παρουσία μηνοειδών σχηματισμών σε πάνω από 60%-70% των σπειραμάτων.



### η) IgA Νεφροπάθεια

Η IgA νεφροπάθεια θεωρείται η συνηθέστερη μορφή πρωτοπαθούς σπειραματονεφρίτιδας στον κόσμο και μία από τις συχνότερες αιτίες χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.

Η σπειραματονεφρίτιδα με εναποθέσεις κυρίως IgA στο μεσάγγειο, όταν δεν υπάρχει συστηματική νόσος ή άλλη εξωνεφρική πάθηση, θεωρείται πρωτοπαθής ή ιδιοπαθής IgA νεφροπάθεια και είναι γνωστή και ως νόσος του Berger.

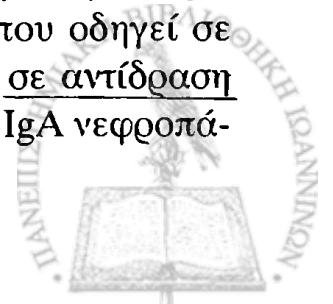
**Κλινικά:** Συνήθως προσβάλλονται παιδιά και νεαροί ενήλικες με επεισόδιο μακροσκοπικής (ή μικροσκοπικής) αιματουρίας αμέσως μετά από μη ειδική λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Η αιματουρία διαρκεί αρκετές μέρες, μετά υποχωρεί και υποτροπιάζει κάθε λίγους μήνες. Συνήθως συνυπάρχει οσφυϊκός πόνος. Λευκωματουρία < 1γρ./24ωρο είναι επίσης συχνή. Βαρεία λευκωματουρία ή και νεφρωσικό σύνδρομο είναι σπανιότερα όπως και άλλες κλινικές εκδηλώσεις (π.χ. υπέρταση, οξεία νεφρική ανεπάρκεια).

**Ιστολογικά:** Οι ιστολογικές αλλοιώσεις επίσης ποικίλλουν από ελάχιστες ως βαρείες. Τα σπειράματα μπορεί να είναι φυσιολογικά ή μπορεί να δείχνουν διόγκωση του μεσαγγείου και τμηματική υπερπλασία μερικών σπειραμάτων (εστιακή σπειραματονεφρίτις), ή διάχυτη υπερπλασία μεσαγγείου (μεσαγγειοϋπερπλαστική) ή σπανιότερα μηνοειδική (εξωτριχοειδική) σπειραματονεφρίτιδα.

Η χαρακτηριστική εικόνα στον ΑΦ είναι οι μεσαγγειακές εναποθέσεις IgA συχνά με C3 ή και μικρότερα ποσά IgG ή IgM. Το Η/Μ επιβεβαιώνει την παρουσία πυκνών εναποθέσεων στο μεσάγγειο.

**Διάγνωση:** Γίνεται μόνο με νεφρική βιοψία.

**Αιτιοπαθογένεια:** Η παθογένεια είναι άγνωστη. Διατυπώνονται αρκετές υποθέσεις εξήγησης της παθογένεσης. Οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ότι η IgA νεφροπάθεια είναι ανοσοσυμπλεγματική νόσος με προέχον αντίσωμα την IgA και ότι το επίπεδο των κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων σχετίζεται άμεσα με τη βαρύτητα της νόσου. Το αντιγονικό στοιχείο παραμένει άγνωστο. Μερικοί θεωρούν ότι η IgA μπορεί να δρα ως αντιγόνο και έτσι τα συμπέγματα IgA-IgA παγιδεύονται στο μεσάγγειο, όπου ενεργοποιούν την εναλλακτική οδό του συμπληρώματος και αρχίζει η σπειραματική βλάβη. Η ανοσορρυθμιστική δυσλειτουργία που οδηγεί σε αυξημένη σύνθεση IgA από τους βλεννογόνους (π.χ. σε αντίδραση προς ιούς, βακτηρίδια, πρωτεΐνες τροφών κ.ά.) και σε IgA νεφροπάθεια μπορεί να είναι γενετική ή επίκτητη.





Τέλος πιστεύεται ότι η IgA νεφροπάθεια δεν είναι μία πάθηση περιοριζόμενη στο νεφρό αλλά αποτελεί τμήμα συστηματικής νόσου. Υπέρ αυτής της άποψης συνηγορεί το γεγονός της ανεύρεσης IgA και C3 εναποθέσεων σε αγγεία του δέρματος και των μυών στο 50% των ασθενών καθώς και η συχνή επανεμφάνιση της νόσου στο μόσχευμα.

**Κλινική πορεία - Πρόγνωση:** Η πρόγνωση εξαρτάται άμεσα από τη βαρύτητα των νεφρικών αλλοιώσεων. Στα περισσότερα παιδιά έχει καλοήγη πορεία, ενώ στους ενήλικες δείχνει βραδεία προοδευτική πορεία. Υπολογίζεται ότι πάνω από 50% των ασθενών σε περίοδο 20 ετών θα αναπτύξουν χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

#### | **θ) Χρόνια σπειραματονεφρίτιδα - Νεφρός τελικού σταδίου.**

Χαρακτηρίζεται από συμμετρική ρίκνωση του νεφρού, υαλοειδοποίηση των νεφρικών σωματίων, ατροφία των ουροφόρων σωληναρίων και δευτεροπαθείς αρτηριοσκληρυντικές αλλοιώσεις. Είναι το τελικό στάδιο των διαφόρων μορφών σπειραματονεφριτίδων, που οδηγεί στον θάνατο από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

## **2. Σπειραματοπάθειες**

Δύο σημαντικές σπειραματοπάθειες (μή ανοσολογικής αρχής) είναι αυτές που παρατηρούνται σε αμυλοείδωση και σακχαρώδη διαβήτη.

### **α) Αμυλοείδωση**

Οι νεφροί προσβάλλονται συχνά σε γενικευμένη αμυλοείδωση. Περιγράφονται επίσης και περιπτώσεις μεμονωμένης αμυλοείδωσης στο νεφρό.

**Κλινικά** εκδηλώνεται συνήθως με νεφρωσικό σύνδρομο.

**Ιστολογικά** εναποθέσεις αμυλοειδούς παρατηρούνται στη βασική μεμβράνη και στο μεσάγγειο των αγγειωδών σπειραμάτων, στα τοιχώματα των αγγείων και στο διάμεσο ιστό του νεφρού.

Η νόσος καταλήγει σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ρικνός νεφρός τελικού σταδίου).

### **β) Διαβητική σπειραματοπάθεια.**

**Κλινικά** συνοδεύεται από νεφρωσικό σύνδρομο.

**Ιστολογικά** παρατηρείται αύξηση της μεσαγγειακής ουσίας των σπειραμάτων αρχικά διάχυτη και αργότερα με τη μορφή όζων. Επίσης παρατηρείται πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών των σπειραμάτων και της βωμάνειας κάψας.



Αυτές οι αλλοιώσεις προοδευτικά καταλήγουν σε υαλοειδοποίηση και καταστροφή των σπειραμάτων (σπειραματοσκλήρυνση).

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί συχνή αιτία νεφρικής ανεπάρκειας. Εκτός της σπειραματοπάθειας, προκαλεί επίσης αρτηριοσκληρυντικές και αρτηριδιοσκληρυντικές αλλοιώσεις, όπως επίσης προδιαθέτει σε οξείες πυελονεφρίτιδες και νεκρωτική θηλίτιδα, όπως θα δούμε και παρακάτω.

### 3. Κληρονομικές σπειραματοπάθειες

Εδώ περιλαμβάνεται μια ομάδα κληρονομικών οικογενών νεφρικών νόσων, στις οποίες προσβάλλονται πρωταρχικά τα σπειράματα του νεφρού. Οι οντότητες που έχουν καλύτερα μελετηθεί είναι το σύνδρομο Alport και το οικογενές νεφρωσικό σύνδρομο.

## B. ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΕΣ - ΔΙΑΜΕΣΟΙ ΝΟΣΟΙ

Σε αυτή τη μεγάλη κατηγορία περιλαμβάνονται ποικίλης αιτιοπαθογένειας παθήσεις των νεφρών, στις οποίες πρωτοπαθώς προσβάλλεται ο διάμεσος ιστός του νεφρού και τα ουροφόρα σωληνάκια. Μόνο δευτεροπαθώς μπορεί να προσβάλλονται τα άλλα δομικά στοιχεία του νεφρού, δηλαδή τα νεφρικά σωματίδια και τα αγγεία.

Υπολογίζεται ότι αυτές οι παθήσεις αποτελούν την αιτία νεφρικής ανεπάρκειας στο 20%-40% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία για νεφρική νόσο τελικού σταδίου.

Τα κύρια αίτια αυτών των νόσων είναι λοιμώξεις, απόφραξη, ισχαιμία, ανοσολογικοί μηχανισμοί και νεφροτοξικές, μεταβολικές και αιμοδυναμικές διαταραχές.

Η κλινική εικόνα μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια με αντίστοιχες ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις.

Σημαντικές παθήσεις αυτής της κατηγορίας νόσων του νεφρού, οι οποίες και θα περιγραφούν είναι οι ακόλουθες:

- 1) Οξεία διάμεση νεφρίτιδα (αλλεργική νεφρίτιδα)
- 2) Οξεία πυελονεφρίτιδα
- 3) Χρόνια πυελονεφρίτιδα
- 4) Νεκρωτική θηλίτιδα
- 5) Νεφροπάθεια αναλγητικών
- 6) Οξεία σωληναριακή νέκρωση.



## ΔΙΑΜΕΣΕΣ ΝΕΦΡΙΤΙΔΕΣ

Σε αυτές η φλεγμονή αφορά κατ' εξοχήν στο διάμεσο ιστό του νεφρού και εν μέρει στα ουροφόρα σωληνάκια. Τα νεφρικά σωματίδια ουσιαστικά παραμένουν αμέτοχα και μόνο σε προχωρημένα στάδια παρουσιάζουν δευτεροπαθείς αλλοιώσεις.

Οι διάμεσες νεφρίτιδες διακρίνονται σε *οξείες* και *χρόνιες, πυώδεις* και *μη πυώδεις*.

Οι μη πυώδεις διάμεσες νεφρίτιδες είναι γνωστές και ως αλλεργικές διαμεσο-σωληναριακές νεφρίτιδες, επειδή συνήθως είναι το αποτέλεσμα υπερευαισθησίας σε ορισμένα φάρμακα.

Οι πυώδεις διάμεσες νεφρίτιδες είναι συνήθως μικροβιακής αιτιολογίας. Όταν υπάρχει προσβολή και του διαμέσου συνδετικού ιστού της πυέλου γίνεται λόγος για *πυελονεφρίτιδα*. Η οξεία και χρόνια πυελονεφρίτιδα αποτελούν τις αντιπροσωπευτικότερες μορφές των διάμεσων πυωδών νεφριτίδων και θα περιγραφούν εκτενέστερα.

### 1) Οξεία μη πυώδης διάμεση νεφρίτιδα.

(Αλλεργική διαμεσο-σωληναριακή νεφρίτιδα).

*Αιτιοπαθογένεια:* Συνήθως είναι το αποτέλεσμα υπερευαισθησίας σε φάρμακα, όπως αντιβιοτικά, διουρητικά, μή στεροειδή αντιφλεγμονώδη και διάφορες άλλες ουσίες.

Επίσης κατά τη διαδρομή λοιμωδών νοσημάτων (όπως διφθερίτις, οστρακιά, ικτεροαιμορραγική σπειροχάιτωση) παρατηρείται πολλές φορές οξεία μη πυώδης διάμεση νεφρίτιδα. Σε πολλές άλλες περιπτώσεις δεν μπορεί να ενοχοποιηθεί ένα ορισμένο αίτιο.

Άνοσοι παθολογικοί μηχανισμοί ευθύνονται σε πολλές περιπτώσεις οξείας διάμεσης μη πυώδους νεφρίτιδας.

*Η κλινική εικόνα* ποικίλλει. Στις περιπτώσεις υπερευαισθησίας σε φάρμακα, συνήθως οι ασθενείς παρουσιάζουν πυρετό, δερματικά εξανθήματα, ηωσινοφιλία και αζωθαιμία.

*Ιστολογικά:* Παρατηρείται οίδημα του διαμέσου ιστού και φλεγμονώδεις διηθήσεις αποτελούμενες από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, ιστιοκύτταρα και ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα (*Εικόνα 4*). Τα τελευταία είναι δείκτης της υπερευαισθησίας σε φάρμακα.

Επί διακοπής του φαρμάκου παρατηρείται αποκατάσταση των νεφρικών αλλοιώσεων. Σε παράταση της θεραπείας παρατηρείται εκφύλιση, ατροφία και νέκρωση σωληναρίων με επακόλουθο διάμεση ίνωση.



## 2) Οξεία πυελονεφρίτιδα

Είναι μια σημαντική λοίμωξη, 2η σε συχνότητα μετά τις λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος. Η προσβολή των νεφρών μπορεί να είναι ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη. Συχνά προσβάλλονται μικρά παιδιά, γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και άνδρες και γυναίκες πάνω από 60 ετών.

**Αιτιοπαθογένεια:** Οξεία πυελονεφρίτιδα μπορεί να συμβεί στις ακόλουθες καταστάσεις: α) όταν δημιουργούνται συνθήκες που ευνοούν την αθρόα είσοδο μικροβίων στην ουροδόχο κύστη (πχ. κάθηθριασμοί). β) Όταν υπάρχει κώλυμα στην κανονική και πλήρη αποχέτευση των ούρων (πχ. συγγενείς αποφρακτικές βλάβες στα παιδιά και στους ενήλικες νεφρολιθίαση, υπερτροφία προστάτη, κύηση). γ) Όταν υπάρχει λειτουργική απόφραξη χωρίς εμφανές μηχανικό κώλυμα, όπως αυτό συμβαίνει σε ανεπάρκεια των σφιγκτήρων στα κυστικά στόμια των ουρητήρων, οπότε συμβαίνει κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση.

Όλες αυτές οι καταστάσεις ευνοούν την εγκατάσταση και ανάπτυξη μικροβίων στην ουροδόχο κύστη και την ανιούσα λοίμωξη του νεφρού. Σε μερικές πάντως περιπτώσεις φαίνεται ότι είναι δυνατή η λοίμωξη του νεφρού κατά την κατιούσα πορεία από μια βακτηριαιμία συνήθως σε συνδυασμό με απόφραξη ή κώλυμα του ουρητήρα.

Τα συνηθέστερα υπεύθυνα μικρόβια είναι αρνητικά κατά Gram μικρόβια του εντέρου και κυρίως η εσερίχεια του κόλου. Επίσης ο πρωτέας, η ψευδομονάδα και η κλεμπσιέλα της πνευμονίας αποτελούν συχνά αίτια οξείας πυελονεφρίτιδας.

**Μακροσκοπικά:** Ο νεφρός είναι κανονικού ή λίγο μεγαλύτερου μεγέθους. Κιτρινωπής χροιάς εστίες ή και μεγάλες αποστηματώδεις περιοχές παρατηρούνται στην επιφάνεια του νεφρού, όσο και στο νεφρικό παρέγχυμα. Ο βλεννογόνος της νεφρικής πυέλου εμφανίζει υπεραίμια ή και αποστηματοποίηση.

**Μικροσκοπικά:** Ο διάμεσος ιστός παρουσιάζει πυκνές πολυμορφοπυρηνικές φλεγμονώδεις διηθήσεις, νεκρώσεις και περιοχές αποστηματοποίησης. Τα νεφρικά σωληνάκια καταστρέφονται στις περιοχές της αποστηματοποίησης. Λευκοκυτταρικοί κύλινδροι αναγνωρίζονται εντός του αυλού διατηρημένων νεφρικών σωληναρίων. Τα νεφρικά σωμάτια δεν παρουσιάζουν αλλοιώσεις, ακόμη και όταν βρίσκονται σε περιοχές αποστηματοποίησης του νεφρικού παρεγχύματος.

Όταν υπάρχει απόφραξη στον ουρητήρα το πυώδες υλικό δεν

μπορεί να αποχετευθεί, γεμίζει τη νεφρική πύελο και δημιουργεί την καλούμενη **πυονέφρωση**.

### 3) Χρόνια πυελονεφρίτιδα

Είναι η δεύτερη σε συχνότητα αιτία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας μετά τη χρόνια σπειραματονεφρίτιδα. Η προσβολή του νεφρού μπορεί να είναι ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη.

**Παθογενετικά:** διακρίνονται δύο μορφές: α) η αποφρακτική και β) η μη αποφρακτική.

**Στην αποφρακτική** συνήθως υπάρχει μια εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα λοίμωξη μετά από κάποιο επεισόδιο οξείας πυελονεφρίτιδας.

**Στην μη αποφρακτική** δεν υπάρχει κάποιο εμφανές κώλυμα της ουροφόρου οδού και συνήθως οι μικροβιολογικές εξετάσεις των ούρων είναι στείρες μικροβίων. Υποστηρίζεται ότι μερικές από αυτές τις αμικροβιακές περιπτώσεις χρόνιας πυελονεφρίτιδας μπορεί να οφείλονται σε ιογενή αίτια. Πάντως συχνά οι μη αποφρακτικές χρόνιες πυελονεφρίτιδες αποδίδονται σε κυστεο-ουρητηρική παλινδρόμηση των ούρων, λόγω ανεπάρκειας των κυστικών στομίων των ουρητήρων. Υποστηρίζεται μάλιστα ότι η παλινδρομη αυτή πίεση μπορεί να προκαλέσει ουλοποίηση των νεφρών χωρίς την παρεμβολή λοίμωξης.

**Μακροσκοπικά:** Παρατηρείται μεγάλη ελάττωση του μεγέθους και του βάρους του νεφρού (λιγότερο και από 50 γραμ.). Η ρίκνωση του νεφρού είναι ακανόνιστη, σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στην αγγειακή νεφροπάθεια και στη χρόνια σπειραματονεφρίτιδα, όπου η ρίκνωση του νεφρού είναι συμμετρικότερη.

**Μικροσκοπικά:** Ο διάμεσος ιστός του νεφρού παρουσιάζει ακανόνιστη ίνωση καθώς και χρόνια φλεγμονώδη διήθηση (λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα). Όχι σπάνια εξακολουθούν να υπάρχουν κατά θέσεις αθροίσεις πολυμορφοπυρήνων λευκοκυττάρων ή και λευκοκυτταρικοί κύλινδροι εντός ουροφόρων σωληναρίων. Τα ουροφόρα σωληνάριά εμφανίζονται ατροφικά ή διατεταμένα. Τα τελευταία συχνά περιέχουν υαλοειδείς κυλίνδρους.

Επίσης παρατηρείται ίνωση γύρω από τη βωμάνειο κάψα των νεφρικών σωματίων (**Εικόνα 5**) καθώς και δευτεροπαθείς αρτηριοσκληρυντικές αλλοιώσεις. Η ίνωση και η φλεγμονώδης διήθηση του τοιχώματος των θηλών αποτελεί το αναγκαίο στοιχείο που επιτρέπει τη διάγνωση χρόνιας πυελονεφρίτιδας.



#### 4) Νεκρωτική θηλίτιδα

Πρόκειται για ισχαιμική νέκρωση (έμφρακτο) των κορυφαίων 2/3 των πυραμίδων (Εικόνα 6).

Μπορεί να συμβεί ως επιπλοκή οξείας πυελονεφρίτιδας, αλλά και σε πολλές άλλες καταστάσεις, όπως σε διαβητικούς ασθενείς, σε υπερκαταναλωτές αναλγητικών, σε σημαντική απόφραξη ουροφόρων οδών, σε αγγειακή θρόμβωση, σε δρεπανοκυτταρική αναιμία, σε ασθενείς με αιμοδιάλυση κ.α.

**Μικροσκοπικά:** Παρατηρείται πηκτική νέκρωση των θηλών και πολυμορφοπυρηνικές φλεγμονώδεις διηθήσεις στα όρια αυτής. Εντός της νέκρωσης μπορεί να βρεθούν σωροί μικροβίων, όταν είναι λοιμώδους παθογένειας.

#### 5) Νεφροπάθεια από αναλγητικά

Αποτελεί ειδική κλινικοπαθολογοανατομική μορφή μη μικροβιακής πυελονεφρίτιδας, που οφείλεται σε μακροχρόνια και μεγάλη κατανάλωση φαινακετίνης και ασπιρίνης. Συνδυάζεται με νεκρωτική θηλίτιδα. Οι ασθενείς αναπτύσσουν σωληναριακή ανεπάρκεια και καταλήγουν σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

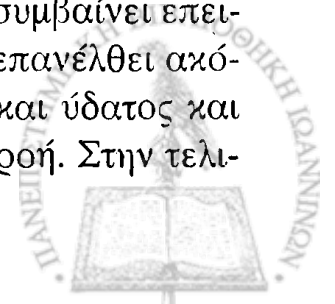
**Ιστολογικά:** Οι αλλοιώσεις αρχίζουν από το τοίχωμα της νεφρικής πυέλου με νεκρωτική θηλίτιδα (Εικόνα 6). Οι θηλές τελικά νεκρώνονται και εμφανίζονται άνυφες, σκληρυσμένες ή και αποτιτανωμένες.

Στο νεφρικό παρέγχυμα παρατηρείται διάμεση ίνωση, χρόνια φλεγμονή και ατροφία ουροφόρων σωληναρίων.

#### 6) Οξεία σωληναριακή νέκρωση

Στην οξεία σωληναριακή νέκρωση μεταβολικές ή τοξικές διαταραχές προκαλούν νέκρωση των επιθηλιακών κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων. Τα νεκρωμένα κύτταρα αποφράσσουν τα νεφρικά σωληνάκια. Επί πλέον ελαττώνεται η σπειραματική διήθηση λόγω στένωσης αρτηριδίων. Σε αυτή τη φάση οι ασθενείς αναπτύσσουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια με ολιγουρία ή ανουρία (ολιγουρική φάση).

Σε πολλές περιπτώσεις είναι δυνατή η αναγέννηση των επιθηλίων των νεφρικών σωληναρίων από απομείναντα σώα κύτταρα, ιδιαίτερα με τη βοήθεια του τεχνητού νεφρού. Σε αυτή τη φάση οι ασθενείς παρουσιάζουν πολυουρία (πολυουρική φάση). Αυτή συμβαίνει επειδή τα αναγεννώμενα επιθηλιακά κύτταρα δεν έχουν επανέλθει ακόμη λειτουργικά για την απορρόφηση ηλεκτρολυτών και ύδατος και επί πλέον επειδή αυξάνει η σπειραματική αιματηρή ροή. Στην τελι-



κή φάση (φάση ανάρρωσης) υπάρχει πλήρης λειτουργική και μορφολογική αποκατάσταση των σωληναριακών κυττάρων και κανονική νεφρική λειτουργία.

**Αίτια:** Υπάρχουν δυο κύριες ομάδες αιτιολογικών παραγόντων, ισχαιμικοί και τοξικοί: Η ισχαιμική νέκρωση των σωληναρίων οφείλεται σε ανεπάρκεια της νεφρικής διήθησης και είναι συνήθως το αποτέλεσμα καταπληξίας ή εκτεταμένης οξείας απώλειας αίματος (π.χ. σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις, αιτίες σοβαρής υπότασης, σοβαρά εγκαύματα, αιμορραγίες). Στις τοξικές αιτίες οξείας σωληναριακής νέκρωσης περιλαμβάνονται οι σηψαιμίες, οι αιμοσφαιρινουρίες και μυοσφαιρινουρίες, διάφορες δηλητηριάσεις (με βαρεία μέταλλα ή δηλητήρια) και φάρμακα.

**Ιστολογικά:** Στην ολιγουρική φάση της νόσου παρατηρείται διάφορου βαθμού νέκρωση και απόπτωση των νεφρικών επιθηλίων μέσα στον αυλό των νεφρικών σωληναρίων, τα οποία αποφράσσονται μερικά ή ολικά (Εικόνα 7). Πιο ευπρόσβλητα είναι τα περισσότερα ευαίσθητα εγγύς σωληνάκια. Στην πολυουρική φάση της νόσου τα αναγεννώμενα επιθηλιακά κύτταρα των σωληναρίων εμφανίζονται υπερτροφικά με άφθονο κενοτοπιώδες κυτταρόπλασμα. Τελικά υπάρχει πλήρης μορφολογική αποκατάσταση των σωληναρίων στη φάση ανάρρωσης.

## Γ. ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΑΡΧΗΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ

Δευτεροπαθείς αγγειακές αλλοιώσεις παρατηρούνται σε όλες τις νόσους του νεφρού. Συστηματικές αγγειακές νόσοι, όπως αθηροσκλήρυνση, αρτηριδιοσκλήρυνση, αρτηριϊτιδες και αγγειϊτιδες επίσης συχνά προσβάλλουν τα αγγεία του νεφρού, όπως έχει αναφερθεί στις Παθήσεις των Αγγείων (Κυκλοφορικό Σύστημα) και στις σπειραματονεφρίτιδες που προαναφέραμε. Οι νεφροί εξ άλλου εμπλέκονται στην παθογένεση της ιδιοπαθούς και δευτεροπαθούς υπέρτασης.

Εδώ θα αναφερθούμε στις νεφρικές αλλοιώσεις, που σχετίζονται με καλοήθη και κακοήθη υπέρταση, που αποτελούν σημαντικές παθήσεις του νεφρού και μπορεί να οδηγήσουν σε νεφρική ανεπάρκεια.

**1. Καλοήθης νεφροσκλήρυνση:** Είναι ο όρος που χρησιμοποιείται για τις αλλοιώσεις των νεφρών σε καλοήθη υπέρταση.

**Μικροσκοπικά** η βασική ιστολογική αλλοίωση είναι η υαλοειδής



πάχυνση του τοιχώματος των μικρών αρτηριών και αρτηριδίων (υαλοειδής αρτηριοσκλήρυνση), η οποία προκαλεί στένωση του αυλού και έχει ως αποτέλεσμα ισχαιμικές αλλοιώσεις του νεφρού. Όλα τα δομικά στοιχεία του νεφρού δείχνουν ισχαιμική ατροφία. Έτσι τα σπειράματα μπορεί να υαλοειδοποιηθούν, τα νεφρικά σωληνάκια ατροφούν και διάμεση ίνωση είναι παρούσα.

**2. Κακοήθης νεφροσκλήρυνση:** Είναι ο όρος που χρησιμοποιείται για τις αλλοιώσεις των νεφρών σε κακοήθη υπέρταση.

**Μικροσκοπικά** οι μικρές αρτηρίες συνήθως εμφανίζουν εικόνα υπερπλαστικής αρτηριοσκλήρυνσης, ενώ τα αρτηρίδια αλλοιώσεις νεκρωτικής αγγειίτιδας με χαρακτηριστές ινδοειδούς νέκρωσης. Τα τριχοειδή των σπειραμάτων επίσης μπορεί να παρουσιάσουν τμηματικές νεκρώσεις.

Λόγω αυτών των νεκρωτικών αγγειακών αλλοιώσεων δημιουργούνται επί πλέον μικροαιμορραγίες και θρομβώσεις τόσο εντός των τριχοειδών του σπειράματος όσο και στα προσβεβλημένα αρτηρίδια.

#### Δ. ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΝΕΦΡΩΝ

Διακρίνονται σε καλοήθη και κακοήθη (Πίνακας 1). Τα καλοήθη είναι σπάνια (5% των όγκων του νεφρού). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα **αδενώματα του νεφρού**, που προέρχονται από το επιθήλιο των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων. Είναι δυνητικά κακοήθη και θεωρούνται προκαρκινωματώδη, ιδιαίτερα όταν έχουν μέγεθος πάνω από 3 εκ. Συχνότερα παρατηρούνται σε άνδρες και σε νεφρούς με χρόνιες παθήσεις.

Το **εμβρυϊκό αμάρτωμα** είναι καλοήθης συγγενές νεόπλασμα που μπορεί μικροσκοπικά να συγχέεται με όγκο του Wilms.

Το **αγγειομυολίπωμα** είναι σπάνιο, καλοήθης νεόπλασμα, και μακροσκοπικά μοιάζει με τον όγκο Grawitz (νεφροκυτταρικό καρκίνωμα), επειδή έχει χρυσοκίτρινο χρώμα, περιοχές αιμορραγίας και συχνά δείχνει εξωνεφρική ανάπτυξη.

Από τα κακοήθη νεοπλάσματα του νεφρού θα αναφερθούμε στον όγκο του Wilms ή νεφροβλάστωμα, που αποτελεί τον συχνότερο κακοήθη νεφρικό και ενδοκοιλιακό όγκο σε βρέφη και παιδιά και στο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα ή όγκο του Grawitz, που αποτελεί τον συχνότερο πρωτοπαθή κακοήθη όγκο του νεφρού στους ενήλικες.





**ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Νεοπλάσματα νεφρών****ΚΑΛΟΗΘΗ**

- Λίπωμα
- Λειομύωμα
- Αδένωμα
- Εμβρυϊκό αμάρτωμα
- Αγγειομυολίπωμα
- και άλλα

**ΚΑΚΟΗΘΗ**

- I. Νεφροβλάστωμα & Συγγενείς όγκοι
  - Όγκος Wilms
  - Λοιποί όγκοι
- II. Καρκινώματα
  - Όγκος Grawitz
  - Λοιπά καρκινώματα

**α) Όγκος του Wilms ή νεφροβλάστωμα**

Είναι συχνός σε βρέφη και παιδιά (90% των περιπτώσεων σε ηλικίες < 6 ετών). Σπάνιες περιπτώσεις έχουν περιγραφεί στην εφηβική και ενήλικη ζωή. Παρουσιάζεται ως οικογενής (με ποικίλουσα γενετική διεισδυτικότητα) και ως σποραδική μορφή. Συχνά ο όγκος του Wilms συνδυάζεται με συγγενείς διαμαρτίες και κληρονομικές νόσους.

Γενετικές και μοριακές μελέτες έχουν δείξει ότι τα ογκοκατασταλτικά γονίδια WT1 και WT2, που εντοπίζονται στο χρωμόσωμα 11, σχετίζονται με την ανάπτυξη του όγκου του Wilms.

Αμφοτερόπλευρη προσβολή των νεφρών μπορεί να παρατηρηθεί στο 5% - 10% των περιπτώσεων.

**Κλινικά:** Συχνότερα οι ασθενείς παρουσιάζονται με μεγάλη ασυμπτωματική ενδοκοιλιακή μάζα. Σπανιότερα μπορεί να παρουσιασθούν με πόνο, αιματουρία, υπέρταση ή άλλες εκδηλώσεις.

**Μακροσκοπικά:** Κατά τη στιγμή της διάγνωσης ο όγκος είναι μεγάλος (6-20 εκ.), περιγράφεται με ατελή κάψα. Στη διατομή είναι λευκωπός, συμπυκνός με νεκρώσεις και αιμορραγίες.

**Μικροσκοπικά:** Το νεφροβλάστωμα στην κλασσική, τυπική του εικόνα αποτελείται από τρία στοιχεία: α) στοιχεία αδιαφοροποίητου νεφρογόνου βλαστήματος, που αποτελούνται από μικρά αδιαφοροποίητα κύτταρα, τα οποία μερικές φορές διατάσσονται σε ροζέτες, β) μεσεγχοματογενή στοιχεία, όπως ινοβλάστες, λείες και γραμμοπές μυϊκές ίνες, χονδρικός ή οσπίτης ιστός και γ) επιθηλιακά στοιχεία, που διατάσσονται σε σχηματισμούς σαν νεφρικά σωμάτια και σωληνάκια (εκτροφικά νεφρικά σωμάτια και σωληνάκια), (Εικόνα 8).

**Ανοσοϊστοχημικά** τα αδιαφοροποίητα κύτταρα δείχνουν θετικότητα στη βιμεντίνη και τα επιθηλιακά για κερατίνες, EMA και άλλους δεί-



κτες. Τα μεσεγγυματικά ανάλογα με τη σύστασή τους δίνουν θετικότητα στη μυοσφαιρίνη, δεσμίνη, S-100 πρωτεΐνη και άλλους δείκτες.

**Πρόγνωση:** Κυρίως εξαρτάται από το κλινικοπαθολογοανατομικό στάδιο (Στάδια I-V).

**Θεραπεία:** Περιλαμβάνει τον συνδυασμό χημειοθεραπείας, ακτινοθεραπείας και χειρουργικής θεραπείας. Έτσι επιτυγχάνεται 5ετής επιβίωση σε περισσότερο από το 80% των ασθενών. Θα πρέπει εδώ να τονισθεί ότι το νεφροβλάστωμα είναι από τα λίγα νεοπλάσματα, που μπορούν να ιαθούν, ακόμη και όταν έχουν δώσει σπλαχνικές μεταστάσεις.

### β) Όγκος του Grawitz ή νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (Renal cell carcinoma).

Γενικά είναι όγκος των ενηλίκων. Πολύ σπάνια προσβάλλονται παιδιά. Συχνότερα παρατηρείται στις ηλικίες 55-60 ετών. Η αναλογία μεταξύ ανδρών προς γυναίκες είναι περίπου 3:1 και η συχνότητα αμφοτερόπλευρης προσβολής είναι 1%.

Η πλειονότητα των νεφροκυτταρικών καρκινωμάτων συμβαίνει σποραδικά. Σπάνια οικογενής μορφή έχει επίσης περιγραφεί. Πρόσφατες κυτταρογενετικές μελέτες έχουν δείξει ποικίλες χρωμοσωματικές ανωμαλίες, οι οποίες είναι κοινές για ορισμένους υποτύπους της σποραδικής μορφής του όγκου. Στην οικογενή μορφή το υπεύθυνο γονίδιο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3.

Καταστάσεις, στις οποίες παρατηρείται αυξημένη συχνότητα νεφροκυτταρικού καρκινώματος είναι:

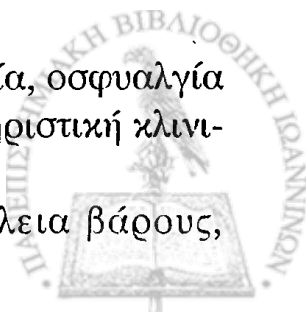
1) Νόσος του von Hippel-Lindau (VHL), η οποία χαρακτηρίζεται από οικογενή εμφάνιση πολλαπλών αιμαγγειοβλαστωμάτων στον εγκέφαλο, νωτιαίο μυελό ή άλλες θέσεις και στην οποία το υπεύθυνο ογκοκατασταλτικό γονίδιο, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3p, εμφανίζει γεννητική μετάλλαξη. Το 40%-50% αυτών των ατόμων αναπτύσσουν νεφροκυτταρικά καρκινώματα, στα οποία ανευρίσκεται απώλεια του άλλου αλληλόμορφου γονιδίου.

2) Επίκτητη κυστική νόσος νεφρών, κυρίως μετά από χρόνια ακμοδιάλυση.

3) Πολυκυστική νόσος νεφρών, τύπου ενηλίκων και πολυκυστικό νέφρωμα.

**Κλινικά:** Οι ασθενείς παρουσιάζονται με αιματουρία, οσφυαλγία και κοιλιακή μάζα. Η διαγνωστική όμως αυτή χαρακτηριστική κλινική "τριάδα" εμφανίζεται μόνο στο 9% των ασθενών.

Άλλες κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν απώλεια βάρους,



αναιμία, πυρετό και συμπτώματα λόγω μεταστάσεων. Διάφορες άλλες κλινικές εκδηλώσεις έχουν περιγραφεί, όπως ηπατοσπληνομεγαλία, συστηματική αμυλοείδωση και ποικίλα παρανεοπλασματικά φαινόμενα. Αυτός είναι ο λόγος που το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα χαρακτηρίζεται ως ο μεγαλύτερος μίμος της Ιατρικής.

Η διερεύνηση ύποπτης νεφρικής μάζας περιλαμβάνει απεικονιστικές εξετάσεις (ενδοφλέβια πυελογραφία, υπερηχογράφημα, αξονική και μαγνητική τομογραφία).

**Μακροσκοπικά:** Τα περισσότερα νεφρικά καρκινώματα ξεκινούν από τη φλοιώδη μοίρα του νεφρού και συχνά δείχνουν εξωνεφρική επέκταση. Είναι μονήρεις περιγράπτοι όγκοι με λεπτή ινώδη ψευδοκάψα, με χαρακτηριστικό χρυσοκίτρινο χρώμα στη διατομή και συχνά με περιοχές αιμορραγίας και κυστικής εκφύλισης (**Εικόνα 9**).

Διήθηση της νεφρικής πυέλου συμβαίνει μόνο αργότερα στην πορεία της νόσου. Διήθηση νεφρικών φλεβών είναι συχνό εύρημα και αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη.

**Μικροσκοπικά:** Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι μεγάλα και διακρίνονται στα *διαυγή κύτταρα*, τα οποία έχουν άφθονο, διαυγές κυτταρόπλασμα (περιέχει γλυκογόνο και λιποειδή, όχι όμως βλέννη), (**Εικόνα 10**) και στα *συμπαγή κύτταρα* με κοκκιώδες κυτταρόπλασμα (μοιάζει με εκείνο των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων). Μεταβατική μορφολογία και ποικιλίες μεταξύ των δύο τύπων κυττάρων υπάρχουν.

Η διάταξη των νεοπλασματικών κυττάρων είναι κυρίως σε συμπαγείς νησίδες, που διαχωρίζονται από λεπτό αγγειοσυνδετικό υπόστρωμα με άφθονα κολπώδη αγγεία. Σωληνώδης και κυστική θηλώδης διάταξη επίσης παρατηρείται.

**Ανοσοϊστοχημικά** τα νεοπλασματικά κύτταρα δίνουν θετικότητα σε επιθηλιακούς δείκτες, όπως κερατίνες, EMA και CEA. Σύγχρονη έκφραση κερατίνης και βιμεντίνης (μεσεγχυματικός δείκτης) από τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι χαρακτηριστική εικόνα αυτού του όγκου, η οποία μάλιστα δεν παρατηρείται στα φυσιολογικά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων. Επίσης παρατηρείται ανοσοϊστοχημική έκφραση πολλών άλλων δεικτών (βιλλίνη, λεκτίνες κ.α), που μοιάζει με την παρατηρούμενη στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια. Έτσι ενισχύεται η παλαιά άποψη ότι αυτοί οι όγκοι προέρχονται από τα κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων.

**Πρόγνωση:** Εξαρτάται κυρίως από την Κλινικοπαθολογοανατομική σταδιοποίηση (Στάδα I -IV). Η συνολική 5ετής επιβίωση είναι περίπου 70%.



Η 5ετής επιβίωση ανά Στάδιο έχει ως εξής:

<b>Στάδιο I</b>	(όγκος περιοριζόμενος στο νεφρό):	<b>80%</b>
<b>Στάδιο II</b>	(διήθηση περινεφρικού λίπους):	<b>55%</b>
<b>Στάδιο III</b>	(διήθηση νεφρικής φλέβας ή επιχώριες λεμφαδενικές μεταστάσεις):	<b>20%</b>
<b>Στάδιο IV</b>	(επέκταση σε γειτονικά όργανα πέραν των επινεφριδίων ή απομακρυσμένες μεταστάσεις):	<b>5%</b>

Θα πρέπει εδώ να τονίσουμε δύο ιδιαιτερότητες των νεφροκυτταρικών καρκινωμάτων: 1) Ότι ανήκουν στην κατηγορία των νεοπλασμάτων (μαζί με το χοριοκαρκίνωμα, κακόηθες μελάνωμα και νευροβλάστωμα), που μπορούν να παρουσιάσουν αυτόματη υποστροφή και ίαση. 2) Ότι ανήκει στα καρκινώματα (μαζί με τα ηπατοκυτταρικά) που δίνουν κυρίως αιματογενείς μεταστάσεις. Συχνότερα μεθίστανται στους πνεύμονες και τα οστά (κυρίως οστά της πυέλου και μηριαίο). Μεταστάσεις μπορεί να δώσουν σε πολλά άλλα όργανα και ιστούς, όπως και στις περισσότερες ασυνήθιστες θέσεις (π.χ. ρινική και στοματική κοιλότητα, παρωτίδα, θυρεοειδής, καρδιά, υπόφυση, κ.α).

Πολλοί άλλοι παράγοντες έχουν μελετηθεί για τον καθορισμό της πρόγνωσης. Από αυτούς τη μεγαλύτερη σημασία έχει το πυρηνικό Grade, που αποτελεί ανεξάρτητο του Σταδίου προγνωστικό παράγοντα. Η διήθηση της νεφρικής φλέβας, που αποτελεί κακό προγνωστικό σημείο αποτελεί κριτήριο της Σταδιοποίησης, όπως προαναφέρθηκε.

Επίσης η πρόγνωση είναι καλλίτερη όταν επικρατούν τα διαυγή κύτταρα ή όταν υπάρχει ογκοκυτταρική μορφολογία των νεοπλασματικών κυττάρων και χειρότερη όταν αυτά δείχνουν σαρκωμάτωση μορφολογία.

Θα πρέπει εδώ να αναφερθεί ότι υπάρχουν διάφορες μικροσκοπικές ποικιλίες, που ξεχωρίζονται από τα τυπικά νεφροκυτταρικά καρκινώματα, με βάση την κυτταρολογική και αρχιτεκτονική τους εικόνα, τις κυτταρογενετικές ανωμαλίες και τη βιολογική τους συμπεριφορά, στις οποίες όμως δεν θα αναφερθούμε στο παρόν βιβλίο.



## ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

Αυτές διακρίνονται σε:

1) **Φλεγμονώδεις παθήσεις**, οι οποίες μπορεί να είναι οξείες ή χρόνιες. Ιδιαίτερο παθολογοανατομικό ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι χρόνιες, οι οποίες μπορεί να δημιουργήσουν κλινικά και ιστολογικά προβλήματα διαφορικής διάγνωσης από τα καρκινώματα.

2) **Νεοπλάσματα**, τα οποία διακρίνονται σε καλοήθη και κακοήθη. Συχνότερα και μεγαλύτερης σημασίας είναι τα κακοήθη, τα οποία και θα περιγραφούν αναλυτικότερα παρακάτω.

3) **Διάφορες άλλες παθήσεις**, οι σημαντικότερες από τις οποίες είναι η εκτροφή της κύστης, εκκολπώματα, λιθίαση, κοκκιωματώδεις παθήσεις, αμυλοείδωση και μαλακοπλακία. Η τελευταία θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα ελαττωματικής φαγολυσσοσωματικής αντίδρασης των μακροφάγων σε φλεγμονή από αρνητικά κατά Gram βακτηρίδια. Μακροσκοπικά εμφανίζεται με πολλαπλές οζώδεις παχύνσεις του βλεννογόνου και υποβλεννογόνιου χιτώνα της ουροδόχου κύστης. Μικροσκοπικά παρατηρούνται φλεγμονώδεις διηθήσεις από λεμφοκύτταρα και άφθονα μακροφάγα με κοκκιώδες κυτταρόπλασμα. Τα κοκκία αντιστοιχούν σε βακτηρίδια, όπως αποδεικνύεται με Η/Μ και ανοσοϊστοχημεία. Επίσης εντός των μακροφάγων αναγνωρίζονται βασεόφιλα σφαιροειδή μορφώματα, τα οποία μερικές φορές είναι αποτιτανωμένα. Αυτά καλούνται σωματίδια Michaelis - Gutman και αποτελούν το παθολογικό χαρακτηριστικό της νόσου.

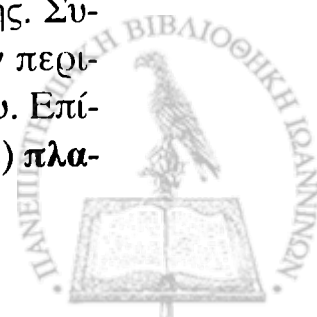
## ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

Εμφανίζονται ως διηθητικοί ή εκπλασθητικοί όγκοι. Οι τελευταίοι προβάλλουν προς την κοιλότητα της ουροδόχου κύστης και συνήθως έχουν θηλώδη διαμόρφωση.

Διακρίνονται σε **καρκινώματα** και **σαρκώματα**.

### I. ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ

Αποτελούν τα συχνότερα νεοπλάσματα της ουροδόχου κύστης. Συχνότερα εντοπίζονται στην περιοχή του τριγώνου. Στο 90% των περιπτώσεων πρόκειται για 1) **καρκινώματα μεταβατικού επιθηλίου**. Επίσης στην ουροδόχο κύστη σπανιότερα μπορεί να αναπτυχθούν 2) **πλα-**



κώδη καρκινώματα, 3) αδenoκαρκινώματα και 4) αδιαφοροποίητα καρκινώματα. Τέλος θα πρέπει να τονισθεί ότι στην ουροδόχο κύστη αναπτύσσονται *in situ* καρκινώματα συνήθως από μεταβατικού τύπου επιθήλιο, τα οποία πολλές φορές είναι πολυεστιακά. Στις πολλαπλές αυτές εστίες καρκινώματος *in situ* αποδίδεται η σύγχρονη ή διαδοχική εμφάνιση πολλαπλών καρκινωμάτων στην ουροδόχο κύστη.

Τα καρκινώματα της ουροδόχου κύστης είναι συχνότερα στους άνδρες και η συχνότητά τους αυξάνει με την ηλικία.

**Αιτιολογικά** ενοχοποιούνται ορισμένα μεταβολικά προϊόντα που αποβάλλονται με τα ούρα, όπως σε εργαζόμενους σε εργοστάσια χρωστικών ανιλίνης, σε βαρείς καπνιστές, σε υπερκατανάλωση φαινακετίνης και σε μακροχρόνια θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη. Επίσης η εκστροφή της κύστεως και η σχιστοσωμίαση αποτελούν καταστάσεις που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη καρκίνου της ουροδόχου κύστης.

### **Καρκινώματα από μεταβατικό επιθήλιο**

**Μακροσκοπικά** μπορεί να έχουν θηλώδη εξωφυτική ή συμπαγή διηθητική εικόνα ανάπτυξης.

**Μικροσκοπικά** με βάση την ιστολογική τους εικόνα για προγνωστικούς λόγους διακρίνονται σε 4 βαθμούς κακοήθειας (Grade I-IV). Η ιστολογική διαβάθμιση βασίζεται στην εκτίμηση των κατωτέρω:

- α) Θηλώδης διαμόρφωση του νεοπλάσματος
- β) Αριθμός στοιχών των νεοπλασματικών κυττάρων στις θηλές
- γ) Προσανατολισμός κυττάρων
- δ) Βαθμός κυτταρικής ατυπίας
- ε) Πυρηνοκίνησιες
- στ) Διηθητική ανάπτυξη

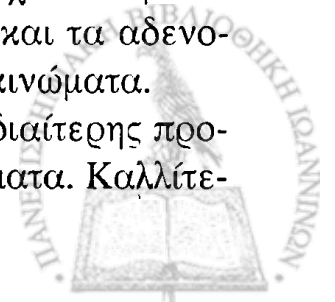
### **Πρόγνωση καρκινωμάτων ουροδόχου κύστης**

Εξαρτάται από τους εξής παράγοντες:

α) Από τον τρόπο ανάπτυξης του όγκου. Αν είναι θηλώδης εκβλαστητικός έχει καλλίτερη πρόγνωση, ενώ όταν είναι συμπαγής διηθητικός έχει χειρότερη πρόγνωση.

β) Από τον ιστολογικό τύπο. Καλλίτερη πρόγνωση έχουν τα μεταβατικού τύπου καρκινώματα, χειρότερη τα πλακώδη και τα αδenoκαρκινώματα και πολύ κακή τα αδιαφοροποίητα καρκινώματα.

γ) Από την ιστολογική διαβάθμιση, η οποία είναι ιδιαίτερης προγνωστικής σημασίας στα μεταβατικού τύπου καρκινώματα. Καλλίτε-



ρη πρόγνωση έχουν τα Grade I και χειρότερα τα Grade IV καρκινώματα.

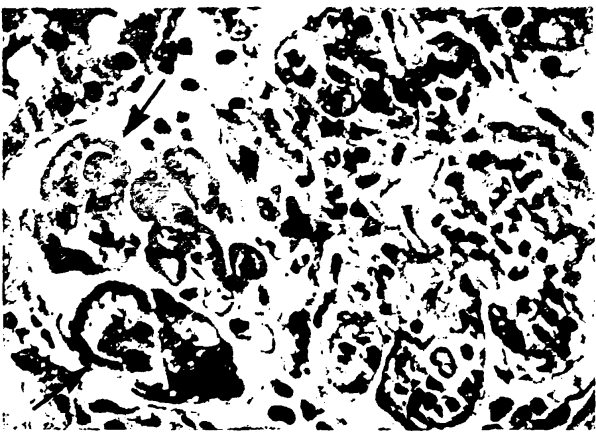
δ) Από την ύπαρξη εστιών καρκινώματος in situ και κυρίως πολλαπλών, οι οποίες έχουν αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης πολλαπλών διηθητικών καρκινωμάτων.

ε) Από την κατά βάθος διήθηση του τοιχώματος και γενικά από το Στάδιο επέκτασης.

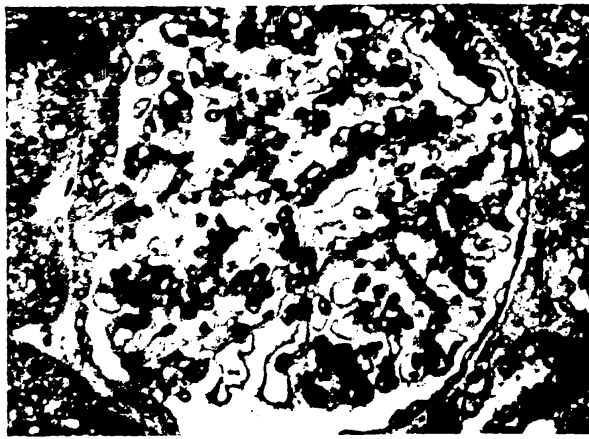
## II. ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ

Είναι σπάνια. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το βοτρυοειδές εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα, που παρατηρείται στην ουροποιογεννητική οδό στα παιδιά, το οποίο έχει περιγραφεί στον κόλπο.

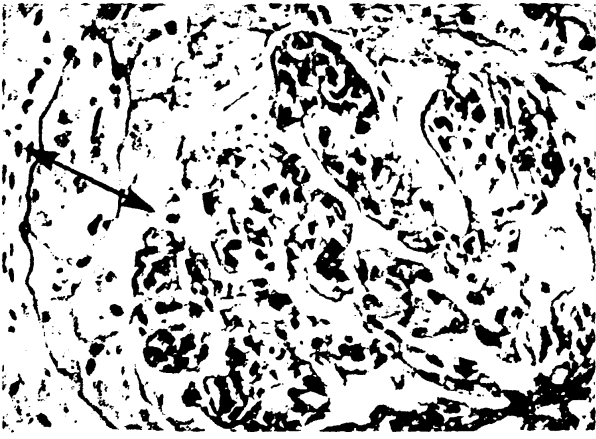




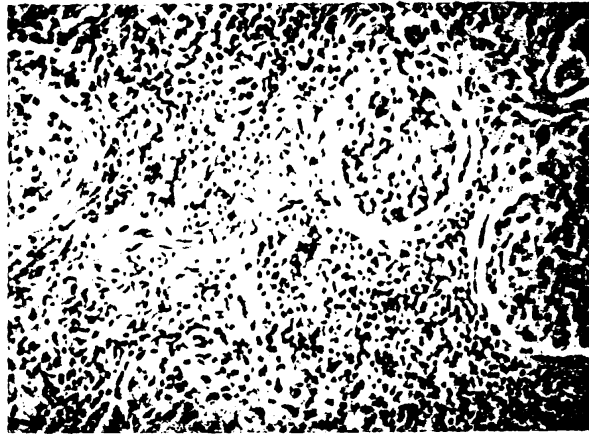
Εικόνα 1. Μικροσκοπική εικόνα εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης. Σπείραμα με τμηματική σκλήρυνση και ναλοειδοποίηση (βέλη).



Εικόνα 2. Μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα: Πάχυνση βασικών μεμβρανών και υπερπλασία μεσαγγείου και κυττάρων.



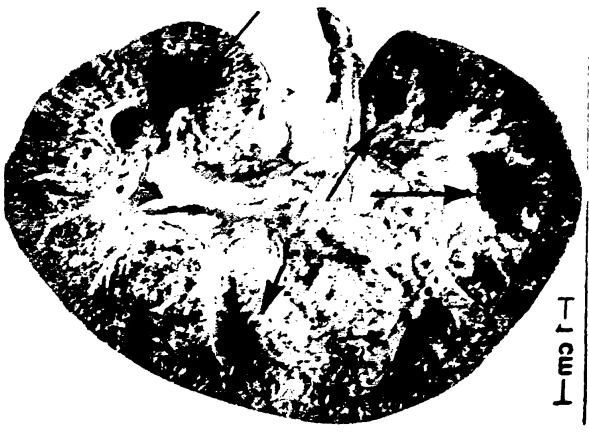
Εικόνα 3. Εξωτοίχοειδική σπειραματονεφρίτιδα. Αναγνωρίζεται μηνροειδής σχηματισμός (βέλος) που εγκλωβίζει το σπείραμα.



Εικόνα 4. Οξεία μη πυώδης διάμεση νεφρίτιδα με οίδημα και έντονη φλεγμονή του διαμέσου ιστού.



Εικόνα 5. Μικροσκοπική εικόνα χρόνιας πυελονεφρίτιδας με ίνωση και φλεγμονή του διαμέσου ιστού και ναλοειδοποίηση αγγειωδών σπειραμάτων.



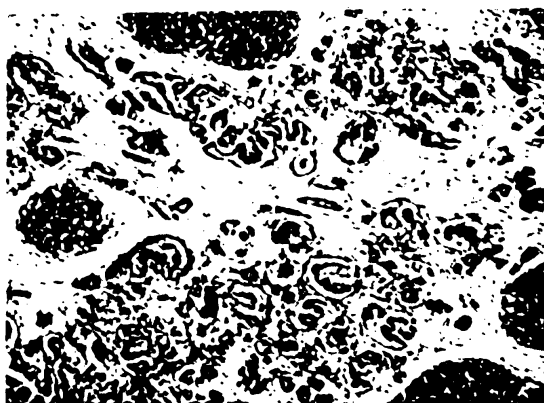
Εικόνα 6. Μακροσκοπική εικόνα νεκρωτικής θηλίτιδας νεφρού (βέλη).







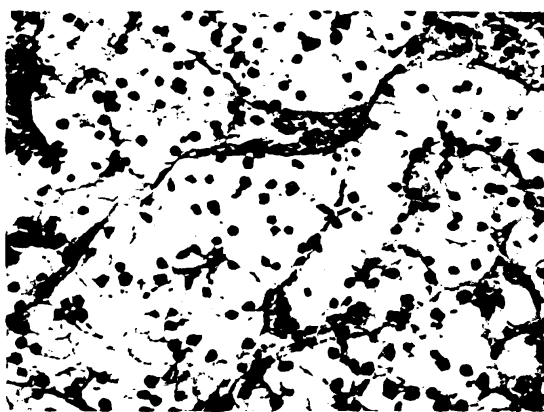
Εικόνα 7. Μικροσκοπική εικόνα οξείας σωληναριακής νέκρωσης (ολιγουρική φάση νόσου).



Εικόνα 8. Μικροσκοπική εικόνα νεφροβλαστώματος νεφρού.



Εικόνα 9. Μακροσκοπική εικόνα όγκου του Grawitz νεφρού.



Εικόνα 10. Μικροσκοπική εικόνα όγκου του Grawitz. Νεοπλασματικά κύτταρα με άφθονο διαυγές κυτταρόπλασμα.

# **Παθήσεις Θυρεοειδούς Αδένα**

**ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Γ. ΣΤΕΦΑΝΟΥ, Αναπληρωτής Καθηγητής**

- **Εισαγωγή**
- **Συγγενείς ανωμαλίες**
- **Βρογχοκήλες**
- **Θυρεοειδίτιδες**
- **Νεοπλάσματα θυρεοειδούς**



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο θυρεοειδής αδένας έχει βάρος 15-35 γραμμάρια και αποτελείται από διαφόρου μεγέθους θυλάκια μέσης διαμέτρου 200  $\mu\text{m}$ . Αυτά επενδύονται από μονόστιβο αποπεπλατυσμένο ή κυβοειδές επιθήλιο με άφθονες μικροθηλές. Τα θυλάκια γεμίζουν από ελαφροχρωματική κολλοειδή ουσία. Τα κύτταρα των θυλακίων παράγουν τις ορμόνες T3 και T4 που αποταμιεύονται στη θυρεοσφαιρίνη της κολλοειδούς ουσίας. Η δραστηριότητα του αδένος ρυθμίζεται από την θυρεοτρόπο ορμόνη (TSH) της υποφύσεως της οποίας η έκλυση ελέγχεται από την ορμόνη TRF (εκλυτικός παράγων της TSH) του υποθαλάμου.

## ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

### A. Συγγενείς ανωμαλίες

**Κύστη θυρεογλωσσικού πόρου.** Οφείλεται σε υπολείμματα του θυρεογλωσσικού πόρου (διάπλαση θυρεοειδούς) και εντοπίζεται στη μέση τραχηλική γραμμή, στο ύψος του υοειδούς οστού. Η κύστη επενδύεται από κροσσωτό ή πλακώδες επιθήλιο και στο τοίχωμά της αναγνωρίζονται θυρεοειδικά θυλάκια.

**Έκτοπος θυρεοειδικός ιστός.** Μπορεί να ανευρεθεί οπουδήποτε στην πορεία του θυρεογλωσσικού πόρου, συνήθως στή βάση της γλώσσας. Ανευρίσκεται και αλλού όπως στο μεσοπνευμόνιο ή στην καρδιά.

### B. ΒΡΟΓΧΟΚΗΛΕΣ

Βρογχοκήλη ονομάζεται κάθε διόγκωση του θυρεοειδούς που δεν είναι φλεγμονή ή νεόπλασμα. Εάν συνοδεύεται από υπερθυρεοειδισμό ονομάζεται τοξική, αντιθέτως δε μη τοξική. Το βάρος του αδένος υπερβαίνει τα 40 γραμμάρια. Οι βρογχοκήλες μπορεί να είναι οζώδεις ή διάχυτες, κολλοειδείς ή παρεγχυματώδεις, αντιστοιχούν σε υπερπλασίες του θυρεοειδικού ιστού και παθογενετικά διακρίνονται στα παρακάτω είδη:

#### 1. Δυσορμονογεννητική ή οικογενής βρογχοκήλη.

Οφείλεται σε γενετικά καθοριζόμενη ανεπάρκεια ενός ή περισσοτέρων ενζύμων που παρεμβαίνουν στη βιοσύνθεση της θυροξίνης. Αποτέλεσμα αυτού είναι η μειωμένη παραγωγή θυροξίνης, η αύξηση της θυρεοτρόπου ορμόνης και τελικά η υπερπλασία του θυρεοειδούς.

*Μικροσκοπικά* τα θυλάκια είναι μικρά, χωρίς περιεχόμενο και με αιτυπία και μιτώσεις.

Επί κρετινισμού οι αλλοιώσεις οφείλονται στην έλλειψη ιωδίου κατά την κύηση και κλινικά κατά την γέννηση εμφανίζονται νοθρότητα, προέχουσα γλώσσα, πλατεία μύτη, μυξοίδημα και μεγάλη κεφαλή.

## 2. Βρογχοκήλη από βρογχοκηλογόνες ουσίες.

Είναι διαιτητική ή ιατρογενής. Οφείλεται σε αναστολή σύνθεσης των ορμονών με αποτέλεσμα υπερπαραγωγή TSH. Παρατηρείται σε μεγάλη κατανάλωση ουσιών που περιέχουν κυανιούχα (λάχανο, κουνουπίδι), σε παρατεταμένη χορήγηση λιθίου (μανιοκατάθλιψη), χρόνια λήψη σαλικυλικών και ιωδιούχων φαρμάκων. Η βρογχοκήλη είναι διάχυτη. Ήπια διάχυτη κολλοειδής βρογχοκήλη (παροδική) παρατηρείται κατά την εφηβεία γυναικών λόγω αυξημένης κυκλοφορίας οιστρογόνων.

## 3. Οζώδης ή αδενωματώδης βρογχοκήλη.

Είναι η συχνότερη νόσος του θυρεοειδούς. Έχει δύο μορφές, την κλασσική ενδημική και την σποραδική οζώδη βρογχοκήλη.

Η ενδημική παρατηρείται σε γεωγραφικές περιοχές με χαμηλή περιεκτικότητα του εδάφους και του νερού σε ιώδιο. Η ανεπαρκής πρόσληψη ιωδίου οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών με συνέπεια την υπερέκκριση θυρεοειδοτρόπου ορμόνης. Συνέπεια του τελευταίου είναι η υπερπλασία του επιθηλίου των θυλακίων και δημιουργία εικόνας παρεγχυματώδους βρογχοκήλης (αρχικά).

Από το σημείο αυτό αρχίζει ένας φαύλος κύκλος γιατί η έλλειψη ιωδίου εμποδίζει την ιωδίωση της τυροσίνης και απλώς υπερπαραγάγεται θυρεοσφαιρίνη. Τα μεγάλα ποσά αυτής συσσωρεύονται στον αυλό των θυλακίων τα οποία διευρύνονται. Το επιθήλιο αποπλατύνεται και το κολλοειδές γίνεται πυκνόρευστο και ηοισινόφιλο (Εικόνα 1).

Συν το χρόνο δημιουργούνται αντιδραστικά φαινόμενα και διαχωρισμός του θυρεοειδικού παρεγχύματος κατά όζους, με ινώδη διαφράγματα.

Στην σποραδική οζώδη βρογχοκήλη υπάρχουν οι ίδιες μικροσκοπικές και μικροσκοπικές αλλοιώσεις. Φαίνεται όμως ότι οφείλεται σε ανεπαρκή πρόσληψη ιωδίου από τις τροφές, ελαφρά διαταραχή στη σύνθεση των ορμονών και ίσως σε κάποιους αυτοάνοσους μηχανισμούς (λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα).

Τα άτομα με οζώδη βρογχοκήλη συνήθως είναι ευθυρεοειδικά, αλλά μπορούν να εμφανίσουν τόσο υπερθυρεοειδισμό όσο και υποθυρεοειδισμό.



#### 4. Εξόφθαλμος βρογχοκήλη (θυρεοτοξίκωση ή νόσος Basedow ή νόσος Graves).

Πρόκειται για ήπια έως μέτρια διόγκωση του θυρεοειδούς. Το βάρος του κυμαίνεται μεταξύ 35 και 60 γραμμαρίων. Η σύστασή του είναι συμπαγής και η χροιά ερυθρωπή. Μικροσκοπικά πρόκειται για παρεγχυματώδη βρογχοκήλη με σαφείς χαρακτήρες υπερλειτουργίας όπως άνισο μέγεθος θυλακίων, δαντελωτή πύκνωση, υψηλά κυλινδρικά κύτταρα θυλακίων, κενोटόπια απορρόφησης εντός του κολλοειδούς. Χαρακτηριστικές είναι και οι άφθονες αθροίσεις λεμφοκυττάρων που μπορεί να σχηματίζουν και βλαστικά κέντρα καθώς και τα οξύφιλα κύτταρα Hürtle ή Askanazy.

Αιτιοπαθογενετικά η βρογχοκήλη Basedow θεωρείται αυτοάνοσος πάθηση συγγενική προς τη θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Εκτός από τα λεμφοκύτταρα, στον ορό των ασθενών ανευρίσκεται μια ανοσοσφαιρίνη IgG με θυρεοτρόπους ιδιότητες.

Πρόκειται για τον παράγοντα LATS (Long Acting Thyroid Stimulator) που αντιστοιχεί σε αυτοαντίσωμα εναντίον των υποδοχέων της θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH) που υπάρχουν στα θυλακικά κύτταρα. Η σύνδεση του αυτοαντισώματος με τους υποδοχείς αντί να έχει αντιθυρεοειδική δράση (παρεμπόδιση TSH) προκαλεί διέγερση των θυλακικών κυττάρων και υπερλειτουργία. Άλλα στοιχεία που συνηγορούν υπέρ ανοσολογικού μηχανισμού είναι η εντόπιση ανοσοσυμπλεγμάτων στη βασική μεμβράνη των θυλακίων και η έκτοπη εμφάνιση αντιγόνων HLA-DR στα επιθηλιακά κύτταρα των θυλακίων.

### Γ. ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΕΣ

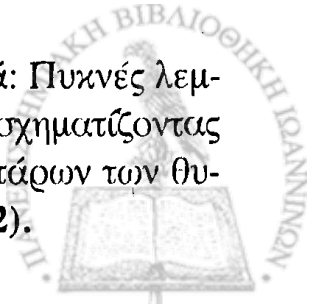
Είναι οξείες ή χρόνιες. Οι οξείες είναι βακτηριακές ή ιογενείς, πυώδεις ή μη πυώδεις και συχνά αναπτύσσονται σαν επιπλοκή φλεγμονών του φάρυγγα και των σιελογόνων αδένων.

Ιδιαίτερο παθολογοανατομικό ενδιαφέρον έχουν οι χρόνιες.

#### 1. Θυρεοειδίτιδα Hashimoto ή αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα

Απαντά κυρίως σε γυναίκες άνω των 40 ετών. Μακροσκοπικά υπάρχει διάχυτη διόγκωση του αδένα, σύσταση συμπαγής και εύθρυπτη και χροιά κιτρινόφαιη ή λευκόφαιη. Το βάρος του αδένα ξεπερνά τα 200 γραμμάρια.

Μικροσκοπικά η νόσος εμφανίζει δυο χαρακτηριστικά: Πυκνές λεμφοκυτταρικές αθροίσεις που καταστρέφουν τα θυλάκια σχηματίζοντας βλαστικά κέντρα και ογκοκυτταρική μετατροπή των κυττάρων των θυλακίων σε οξύφιλα κύτταρα Hürtle ή Askanazy (Εικόνα 2).



Παθογενετικά ή θυρεοειδίτιδα Hashimoto θεωρείται αυτοάνοση νόσος. Ανευρίσκονται αυτοαντισώματα εναντίον της θυρεοσφαιρίνης, των ριβοσωματίων, των μιτοχονδρίων, των κυττάρων των θυλακίων αλλά και των υποδοχέων της θυρεοτρόπου ορμόνης. Επίσης η επιθηλιακή έκφραση των αντιγόνων HLA-DR συμβάλλει στην έναρξη και διατήρηση ενός αυτοάνοσου μηχανισμού.

Σαν επιπλοκές της θυρεοειδίτιδας Hashimoto αναφέρονται κακοήγη λεμφώματα, θηλώδη καρκινώματα και νεοπλάσματα κυττάρων Hürtle.

## 2. Λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα

Είναι συνηθισμένη αιτία βρογχοκήλης στα παιδιά. Μακροσκοπικά και μικροσκοπικά εμφανίζει αλλοιώσεις όπως η Hashimoto, αλλά ηπιότερες και με απουσία κυττάρων Hürtle.

Αιτιοπαθογενετικά θεωρείται αυτοάνοση νόσος. Γενικά πιστεύεται ότι η νόσος Basedow, η θυρεοειδίτιδα Hashimoto και η λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα αποτελούν τρεις διαφορετικές εκδηλώσεις της ίδιας αυτοάνοσης παθολογικής επεξεργασίας.

## 3. Θυρεοειδίτιδα ή βρογχοκήλη Riedel

Είναι σπανιότατη νόσος των μεγάλων ηλικιών και χαρακτηρίζεται από μεγάλη ανάπτυξη ινώδους συνδετικού ιστού.

## 4. Κοκκιωματώδης η υποξεία θυρεοειδίτιδα de Quervain

Θεωρείται ιογενούς αιτιολογίας και προσβάλλει συνήθως νεαρές γυναίκες μετά από λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού. Χαρακτηρίζεται από επώδυνη, ασύμμετρη διόγκωση του θυρεοειδούς και μετά 2-3 μήνες υποχωρεί χωρίς θεραπεία. Μικροσκοπικά παρατηρείται ανάπτυξη “σαρκοειδόμορφων” κοκκιωμάτων με άφθονα πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα τύπου ξένου σώματος.

Κοκκιωματώδεις θυρεοειδίτιδες από φυματίωση, σύφιλη και μυκητιάσεις είναι σπάνιες έως εξαιρετικά σπάνιες.



## Δ. ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

### 1. Θυλακιώδες αδένωμα

Το θυλακιώδες αδένωμα είναι συνήθως μονήρες και συχνότερο στις γυναίκες. Είναι δέκα φορές λιγότερο συχνό από τους υπερπλαστικούς θυρεοειδικούς όζους με τους οποίους συγχέεται κλινικά και ιστολογικά. Τα κριτήρια της διαφορικής διάγνωσης είναι:

- 1) Ύπαρξη ινώδους κάψας που περιβάλλει το αδένωμα.
- 2) Ομοιομορφία υφής μέσα στο αδένωμα
- 3) Διαφορετικότητα υφής με τον περιβάλλοντα θυρεοειδικό ιστό.
- 4) Φαινόμενα πίεσης στο γύρω θυρεοειδικό παρέγχυμα
- 5) Τα αδενώματα είναι συνήθως μονήρη.

Πολλαπλά αδενώματα παρατηρούνται σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ακτινοβολία της περιοχής του τραχήλου.

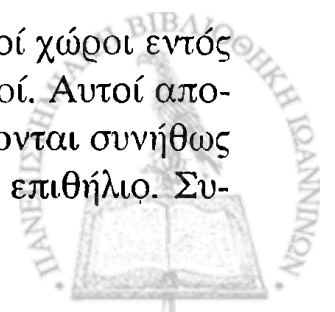
Μικροσκοπικά τα αδενώματα παρουσιάζουν ποικιλία μορφών χωρίς όμως ιδιαίτερη κλινική σημασία. Έτσι, τα θυλάκια μπορεί να έχουν “φυσιολογικό” μέγεθος, ή να είναι μεγαλοθυλακιώδη, μικροθυλακιώδη, συμπαγή ή δοκιδώδη. Ακόμη μπορεί να παρατηρηθεί ατύπια, νεκρώσεις, αιμορραγίες, κυστική εκφύλιση, ίνωση και αποτιτανώσεις (Εικόνα 3).

Κύρια κριτήρια για τη διάγνωση κακοήθειας είναι η διήθηση της κάψας και των αγγείων και κατά δεύτερο λόγο οι άφθονες μιτώσεις.

### 2. Θηλώδες καρκίνωμα

Είναι το συχνότερο καρκίνωμα του θυρεοειδούς. Απαντά σε νεαρά άτομα συνηθέστερα σε γυναίκες. Μπορεί να υπάρχει ιστορικό ακτινοβολίας του τραχήλου. Στα παιδιά 70% των καρκινωμάτων του θυρεοειδούς ανήκουν στην κατηγορία αυτή. Το μέγεθος κυμαίνεται από πολύ μικρό (μικροσκοπικό) μέχρι πολύ μεγάλο. Σε ποσοστό 70-80% υπάρχει πολυεστιακότητα. Συνήθως τα θηλώδη καρκινώματα είναι σαφώς διηθητικά.

Μικροσκοπικά παρατηρούνται θυλακιώδεις κυστικοί χώροι εντός των οποίων προβάλλουν γνήσιοι θηλώδεις σχηματισμοί. Αυτοί αποτελούνται από αγγειοσυνδετικούς άξονες που επενδύονται συνήθως από μονόστιβο και σπανιότερα πολύστιβο κυβοειδές επιθήλιο. Συ-



χνό και σχεδόν αποκλειστικό εύρημα του θηλώδους καρκινώματος αποτελούν τα ψαμμώδη σωματίδια. Μιτώσεις γενικά είναι σπάνιες (Εικόνα 4).

Το θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς έχει άριστη πρόγνωση αφού η δεκαετής επιβίωση ξεπερνάει το 90%. Οι απομακρυσμένες μεταστάσεις είναι σπάνιες ενώ αντίθετα είναι πολύ συχνές οι μεταστάσεις στους επιχώριους τραχηλικούς λεμφαδένες που μπορεί να αποτελέσει και την πρώτη κλινική εκδήλωση.

### 3. Θυλακιώδες καρκίνωμα

Είναι σχετικά σπάνιο (20% των θυρεοειδικών καρκινωμάτων) και συνήθως μονήρες. Θεωρείται εξέλιξη του θυλακιώδους αδενώματος. Εμφανίζει μικροσκοπική ποικιλία, από τα καλά διαφοροποιημένα θυλάκια μέχρι τη συμπαγή διαμόρφωση. Δίνει κυρίως αιματογενείς μεταστάσεις στους πνεύμονες και τα οστά. Η πρόγνωση γενικά δεν είναι καλή.

### 4. Αμετάπλαστο ή αδιαφοροποίητο καρκίνωμα

Είναι πολύ κακής πρόγνωσης. Παρατηρείται σε ενήλικες άνω των 55 ετών. Ο θυρεοειδής μεταβάλλεται σε σκληρή και ακίνητη μάζα. Οι γύρω ιστοί διηθούνται ταχύτατα όπως συχνές είναι και οι απομακρυσμένες μεταστάσεις. Μικροσκοπικά εμφανίζεται σαρκωματομορφο και αναπλαστικό.

Μπορεί να είναι εξέλιξη ενός διαφοροποιημένου όγκου.

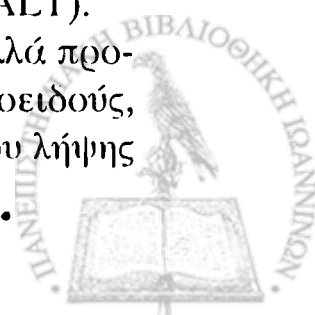
### 5. Μυελοειδές καρκίνωμα

Είναι σχετικά σπάνιο (5% των θυρεοειδικών καρκινωμάτων). Προέρχεται από τα παραθυλακιώδη ή κύτταρα C. Μακροσκοπικά είναι συμπαγές, χωρίς κάψα αλλά καλά περιγεγραμμένο. Μικροσκοπικά αποτελείται από συμπαγείς νησίδες υποστρώγγυλων ή πολυγωνικών κυττάρων και άφθονο αγγειοβριθές συνδετικό υπόστρωμα.

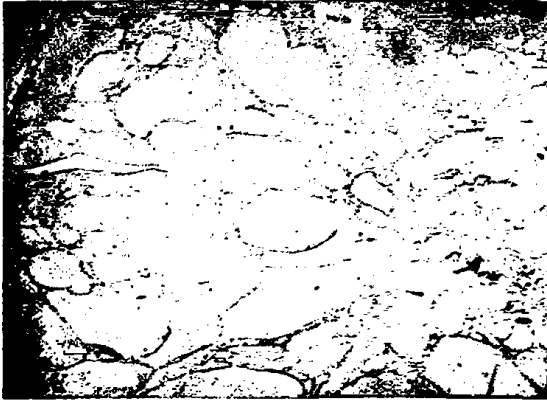
Στον θυρεοειδή μπορούν να παρατηρηθούν πάρα πολύ σπάνια και οι παρακάτω τύποι νεοπλασμάτων: επιδερμοειδές και βλεννοεπιδερμοειδές καρκίνωμα, θύμωμα, νεοπλάσματα από κύτταρα Hürtle, διαυγοκυτταρικά νεοπλάσματα, πτωχά διαφοροποιημένο ή νησιδοειδές καρκίνωμα και κακοήθη λεμφώματα (τύπου MALT).

Τελειώνοντας το κεφάλαιο, να τονίσουμε, ότι σήμερα πολλά προσφέρει στην έγκαιρη διάγνωση αρκετών παθήσεων του θυρεοειδούς, εκτός από την ανοσοϊστοχημεία και η εφαρμογή της μεθόδου λήψης βιοψιών δια λεπτής βελόνης (fine-needle aspiration, F.N.A.).

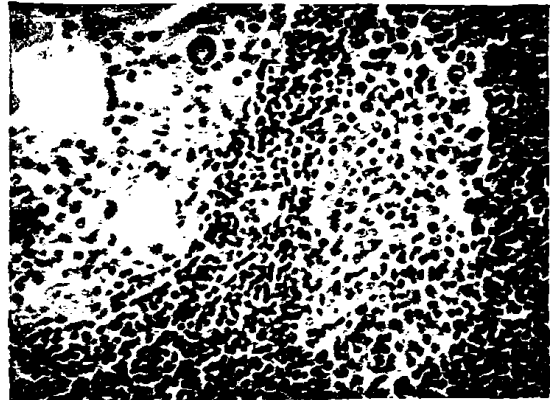
&gt; 55.



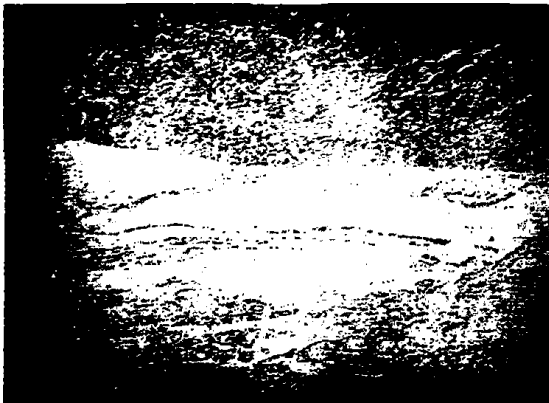




Εικόνα 1. Οζώδης κολλοειδής βρογχοκήλη.



Εικόνα 2. Θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Σχηματισμός βλαστικού κέντρου.



Εικόνα 3. Φυλακιώδες αδένωμα θυρεοειδούς. Διακρίνεται ινώδης κάψα και διαφορετικότητα εντός και εκτός.



Εικόνα 4. Θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς.

# **Παθήσεις Δέρματος**

**ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Γ. ΣΤΕΦΑΝΟΥ, Αναπληρωτής Καθηγητής**

- **Εισαγωγή**
- **Φλεγμονώδεις παθήσεις**
- **Νεοπλάσματα δέρματος**



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το δέρμα που αποτελείται από την επιδερμίδα, το χόριο, τον υποδόριο ιστό και τα δερματικά εξαρτήματα (τρίχες, ιδρωτοποιοί και σμηγματογόνοι αδένες) παρουσιάζει πολύ μεγάλο αριθμό νοσημάτων. Αυτά μπορεί να είναι πρωτοπαθή, δευτεροπαθή (συστηματικά), κληρονομικά ή μεταβολικά (σακχαρώδης διαβήτης, εναποθέσεις χρωστικών κ.α.)

Επίσης μεγάλη ποικιλία και αφθονία παρουσιάζουν και τα νεοπλασμάτα του δέρματος.

Λόγω ακριβώς του μεγάλου αριθμού παθήσεων θα περιγραφούν, στο παρόν βιβλίο, επιλεκτικά ορισμένα δερματικά νοσήματα με τα οποία μπορεί να βρεθεί αντιμέτωπος ο γιατρός οποιασδήποτε ειδικότητας και έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

## ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

### ΙΟΓΕΝΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

#### Μυρμηκίες ή ακροχορδόνες

Είναι οι πιο συνηθισμένες ιογενείς αλλοιώσεις του δέρματος και οφείλονται σε διάφορα είδη του ιού του θηλώματος του ανθρώπου (HPV).

Η κοινή μυρμηκία οφείλεται στον HPV-2 και προσβάλλει συχνότερα τα χέρια (*verruca vulgaris*) και σπανιότερα τα πέλματα (*verruca plantaris*). Μακροσκοπικά πρόκειται για μικρά σκληρά προβάλλοντα δερμικά οζίδια με θηλώδη συνήθως διαμόρφωση. Μικροσκοπικά παρατηρείται υπερκεράτωση, παρακεράτωση και ακάνθωση καθώς και κενοτοπιώδη “ιογενή” κύτταρα της ακανθωτής στιβάδας. Με μεθόδους ανοσοϊστοχημείας ή *in situ* υβριδισμού μπορούμε σήμερα να εντοπίσουμε τους ιούς.

Παρόμοιες αλλά μεγαλύτερες συνήθως αλλοιώσεις παρατηρούμε στα **οξυτενή κονδυλώματα** (*condyloma acuminatum*) των έξω γεννητικών οργάνων που οφείλονται στον HPV-6.



**Μολυσματική τέρμινθος (molluscum contagiosum)**

Οφείλεται σε ιό που προσβάλλει τα κύτταρα της επιδερμίδας κυρίως γύρω από θυλάκους τριχών. Πρόκειται για πολλαπλά οζίδια με κεντρικό ομφαλό και χαρακτηριστικά ευμεγέθη κύτταρα με απωθημένο πυρήνα και ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα (Εικόνα 1).

**Έρπητας ζωστήρας**

Πρόκειται για νόσο των ενηλίκων οφειλόμενη στον ίδιο ιό που προκαλεί ανεμοβλογιά στα παιδιά. Χαρακτηριστικά προσβάλλεται το δέρμα στη πορεία ενός νεύρου (τρίδυμο, μεσοπλεύριο) υπό μορφή ερυθρής πλάκας με άφθονες φυσαλλίδες που περιέχουν υγρό. Είναι πολύ επώδυνη βλάβη.

Το δέρμα προσβάλλεται με τη μορφή εξανθημάτων κατά την πορεία πολλών λοιμωδών νοσημάτων (π.χ. ιλαρά, ανεμοβλογιά κ.α.) χωρίς να είναι απαραίτητη η βιοψία, γιατί η διάγνωση συνήθως τίθεται από τις κλινικές εκδηλώσεις και άλλα εργαστηριακά ευρήματα.

**ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ****Δοθίνας, μολυσματικό κηρίο, θυλακίτιδα**

Είναι κοινές πυώδεις φλεγμονές του δέρματος που οφείλονται κυρίως στον σταφυλόκοκκο ή στον στρεπτόκοκκο και μπορούν να καταλήξουν στην ανάπτυξη μεγαλύτερων αποστημάτων.

**Πυώδης ιδραδενίτιδα**

Είναι πυώδης φλεγμονή των ιδρωτοποιών αδένων, κυρίως της μασχάλης και του περιναίου και οφείλεται συνήθως σε αναερόβια βακτήρια. Μπορεί να οδηγήσουν σε ανάπτυξη αποστημάτων ή περιπρωκτικών συριγγίων.

**Φυματίωση, λέπρα**

Η δερματική φυματίωση (cutaneous tuberculosis) και η λέπρα αναπτύσσονται εκτενώς στην Γεν. Παθολογική Ανατομική. Ιδιαίτερο τύπο φυματίωσης χωρίς τυροειδοποίηση αποτελεί ο κοινός λύκος (*Lupus vulgaris*) του προσώπου που αποτελεί προκαρκινωματώδη αλλοίωση.



## ΣΠΕΙΡΟΧΑΙΤΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

### Σύφιλη

Περιγράφεται στην Γεν. Παθολογική Ανατομική

### Νόσος Lyme

Η εν λόγω νόσος, Lyme disease, είναι πολυσυστηματική, με διαρκώς αυξανόμενη συχνότητα τα τελευταία χρόνια. Οφείλεται σε σπειροχαιτοειδές του γένους Μπορέλια και συγκεκριμένα στην *Borrelia burgdorferi* που μεταφέρεται στους ανθρώπους από τα τσιμπούρια, με τη μεσολάβηση διαφόρων ζώων.

Η νόσος εμφανίζει χρόνια μεταναστευτικό ερύθημα (παθογνωμονικό), πυρετό, ναυτία, κεφαλαλγίες, μυαλγίες και στη συνέχεια αιμορραγικές νεκρωτικές εστίες σπληνός, νεφρών, ήπατος καθώς και αρθρίτιδες και πολλαπλά νευρολογικά συμπτώματα.

Η καλύτερη διαγνωστική οδός είναι η λήψη δερματικής βιοψίας και η κατάδειξη των μπορελιών με την χρώση αργύρου κατά Warthin-Starry.

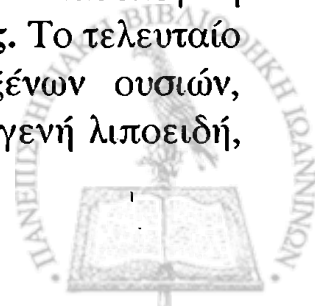
## ΜΥΚΗΤΙΑΣΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Στις επιπολής μυκητιάσεις του δέρματος οι μύκητες (δερματόφυτα) ανευρίσκονται στην ακανθωτή στιβάδα της επιδερμίδας και στις τρίχες, ανιχνεύονται δε εύκολα με τη χρώση PAS.

Στις βαθύτερες μυκητιάσεις του δέρματος οι μύκητες ανευρίσκονται στο χόριο και τον υποδόριο ιστό και προκαλούν χαρακτηριστική κοκκιωματώδη αντίδραση σε συνδυασμό με πυώδη φλεγμονή. Πρόκειται συνήθως για χρωμοβλαστομύκητες που ανιχνεύονται με τις χρώσεις PAS και αργύρου.

## ΆΛΛΑ ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Πρόκειται κυρίως για σαρκοείδωση δέρματος (Γεν. Παθολογική Ανατομική) και για αντίδραση έναντι ξένου σώματος. Το τελευταίο αφορά στην ανάπτυξη φαγοκοκκιώματος εναντίων ξένων ουσιών, όπως είναι η σιλικόνη (πλαστική χειρουργική), εξωγενή λιποειδή, ζιρκόνιο (αποσμητικά) και βηρύλλιο.



Το οξώδες ερύθημα αντιστοιχεί σε οξοειδείς υποδόριες αλλοιώσεις με κυανέρυθρη χροιά και εντόπιση κυρίως στις κνήμες. Υποστρέφει μετά από εβδομάδες. Μικροσκοπικά αναγνωρίζονται κυρίως γύρω από αγγεία όλα τα είδη των φλεγμονωδών κυττάρων καθώς και μεμονωμένα γιγαντοκύτταρα ή και μη τυροειδοποιούμενα κοκκιώματα. Φαίνεται να οφείλεται σε κινητοποίηση της κυτταρικής ανοσίας έναντι διαφόρων αντιγόνων, εκδηλούμενο σε ασθενείς που νοσούν από φυματίωση, στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις, σαρκοείδωση, κοκκιδιομύκωση και ελκώδη κολίτιδα.

Το σκληρό ερύθημα χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα υποδόρια οξίδια κυρίως στους μηρούς. Υπάρχει κοκκιωματώδης αντίδραση με τυροειδή νέκρωση και αγγειίτιδα.

Σχέση με φυματίωση δεν έχει αποδειχθεί.

## ΦΛΕΓΜΟΝΕΣ ΑΓΝΩΣΤΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

### Ψωρίαση

Είναι από τις πιο συχνές δερματοπάθειες. Εμφανίζεται με τη μορφή ερυθρηματωδών πλακών και λεπτής απολέπισης, συνήθως στις εκτατικές επιφάνειες των αγκώνων και των γονάτων, στη ράχη και στο κρανίο. Η αιτιολογία της παραμένει αδιευκρίνιστη.

Μικροσκοπικά παρατηρούνται υπερκεράτωση με παρακεράτωση, υπερακάνθωση με βαθειές καταδύσεις στο χόριο, λεπτό και ατροφικό επιθήλιο μεταξύ των καταδύσεων. Στο χόριο αναγνωρίζονται πολυμορφοπύρηννα λευκοκύτταρα που εισχωρούν στην επιδερμίδα και δημιουργούν τα μικροαποστημάτια Munro.

### Ομαλός Λειχήνας

Αποτελεί υποξεία ή χρόνια κνησμώδη δερματίτιδα με βλατίδες και υπερκεράτωση. Συνήθως προσβάλλει τις καμπτικές επιφάνειες άνω και κάτω άκρων.

Ποικιλίες του ομαλού λειχήνα αποτελούν οι: πομφολυγώδης, ατροφικός, υπερτροφικός και θυλακιώδης λειχήνας.

## ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

Διάφορα φάρμακα κινητοποιούν παθολογικούς ανοσομηχανισμούς και προκαλούν ποικίλες εκδηλώσεις από διάφορους ιστούς μεταξύ των οποίων και το δέρμα.



**Οι αγγεΐτιδες από φάρμακα** αφορούν μικρά ή μεγαλύτερα αγγεία του χορίου ή του υποδορίου αντίστοιχα και λαμβάνουν τη μορφή φλεγμονής λευκοκλαστικής, λεμφοκυτταρικής ή κοκκιωματώδους.

Τα φάρμακα που συχνότερα ενέχονται είναι οι αμπικιλλίνες, η χλωροθειαζίδη, η φαινυλοβουταζόνη, οι σουλφοναμίδες και τα αντι-συλληπτικά.

**Το φαρμακευτικό εξάνθημα** μοιάζει ιστολογικά με το πολύμορφο ερύθημα και μπορεί να υποστροπιάζει σταθερά στην ίδια θέση μετά από λήψη συνήθως βαρβιτουρικών και φαινυλοβουταζόνης.

Άλλοτε η φαρμακευτική δερματίτιδα λαμβάνει χαρακτηρισες **δερματίτιδας εξ επαφής** παρ' ότι το φάρμακο λαμβάνεται από το στόμα (σουλφοναμίδες, χλωροθειαζίδη, φαινοθειαζίνες κ.α.). Εξ άλλου φάρμακα όπως οι τετρακυκλίνες εμφανίζουν φωτοτοξικότητα επιτείνοντας το θερμικό αποτέλεσμα του ηλιακού φωτός στο δέρμα.

## ΠΕΜΦΥΓΕΣ ΚΑΙ ΠΕΜΦΥΓΟΕΙΔΗ

### Πέμφυγες

Θεωρούνται ανοσολογικής-αυτοάνοσης αρχής. Στον ορό των ασθενών κυκλοφορούν αυτοαντισώματα εναντίον των επιθηλιακών κυττάρων της επιδερμίδας.

Οι πέμφυγες διακρίνονται στην: 1) κοινή, 2) βλαστική, 3) θυλακιώδη, 4) ερυθματώδη πέμφυγα. Όλες χαρακτηρίζονται από ακανθόλυση και σχηματισμό φυσαλίδων ή πομφολύγων μέσα στην επιδερμίδα (πάνω από τη βασική - κάτω από την κοκκιώδη στιβάδα).

### Πεμφυγοειδή

Θεωρούνται ανοσολογικής αρχής με κινητοποιήσεις είτε αυτοαντισωμάτων εναντίον των βασικών μεμβρανών της επιδερμίδας, είτε εναποθέσεως ανοσοσυμπλεγμάτων.

Στις πεμφυγοειδείς δερματοπάθειες περιλαμβάνονται κυρίως: 1) το πομφολυγώδες πεμφυγοειδές, 2) ερπητοειδής δερματίτιδα, 3) το πομφολυγώδες πολύμορφο ερύθημα.

Όλες χαρακτηρίζονται από σχηματισμό φυσαλίδων ή πομφολύγων υποεπιδερμικά, δηλαδή μεταξύ της επιδερμίδας και της βασικής της μεμβράνης.



## ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Στο δέρμα αναπτύσσεται μεγάλη ποικιλία νεοπλασμάτων τα οποία δυνατόν να προέρχονται: 1) από τα κύτταρα της επιδερμίδας, 2) τα επιθηλιακά κύτταρα των εξαρτημάτων του δέρματος, 3) τα μελανοκύτταρα, 4) τα νευροεκκριτικά κύτταρα, 5) τα μεσεγχυματογενή κύτταρα του χορίου και του υποδορίου ιστού.

Θα αναφερθούμε μόνο σε εκείνα τα νεοπλάσματα που απαντώνται συχνότερα στην κλινική πράξη. Από αυτά πρωτεύουσα θέση έχουν τα καρκινώματα της επιδερμίδας και τα κακοήθη μελανώματα.

### 1. ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑΣ

#### Ινωματώδης ψευδοσπίλος

Πρόκειται για δερματική προβολή που αποτελείται από ινώδη συνδετικό ιστό ή και λιπώδη ιστό και επενδύεται από μέτρια υπερπλαστική επιδερμίδα. Η αιτιοπαθογένεια είναι άγνωστη.

#### Σμηγματορροϊκή κεράτωση

Είναι πολύ συχνή καλοήθης υπερπλαστική επεξεργασία. Εντοπίζεται στον κορμό ενηλίκων με μορφή μονήρους ή πολλαπλής βλάβης. Είναι αλλοίωση υπερχρωματική, μερικώς θηλώδους διαμόρφωσης και προβάλλει πλήρως πάνω από την επιφάνεια του δέρματος. Μικροσκοπικά αποτελείται από βασικού τύπου κύτταρα καθώς και από εναποθέσεις μελανίνης.

#### Ακτινική κεράτωση

Ονομάζεται και “γεροντική” ή “ηλιακή” κεράτωση έχουσα άμεση σχέση με την επίδραση της ηλιακής υπεριώδους ακτινοβολίας. Χαρακτηριστικά αναπτύσσεται στα ακάλυπτα μέρη του σώματος. Μακροσκοπικά έχει προβάλλουσα, εν μέρει θηλώδη, διαμόρφωση. Μικροσκοπικά η επιδερμίδα κατά τόπους είναι ατροφική, αλλού δε υπερπλαστική, εμφανίζουσα προς τις βασικές στιβάδες ατυπία.

Είναι προκαρκινωματώδης βλάβη.

#### Νόσος Bowen (επιδερμοειδές καρκίνωμα *in situ*)

Μακροσκοπικά εμφανίζεται με τη μορφή ερυθρωπών, εν μέρει λεπιδωτών, πλακών στα ακάλυπτα μέρη του σώματος. Μικροσκοπικά εμφανίζει ατυπία, μιτώσεις και δυσκεράτωση.





## ΑΚΑΝΘΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

Ονομάζεται και μαλπιγκιακό ή καρκίνωμα από πλακώδη κύτταρα. Ο όρος επιδερμοειδές καρκίνωμα χρησιμοποιείται σε ανάλογα καρκινώματα βλεννογόνων.

Η αιτιοπαθογένεια του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος του δέρματος σχετίζεται: 1) κατά κύριο λόγο με την ηλιακή υπεριώδη ακτινοβολία, γι' αυτό και εντοπίζεται συχνότερα στα ακάλυπτα μέρη του σώματος. Γενικά είναι συχνότερο στους λευκούς και στους αγροτικούς πληθυσμούς. Ανάλογης αιτιολογίας είναι και το ιατρογενώς αναπτυσσόμενο καρκίνωμα σε έδαφος ψωρίασης μετά θεραπεία με υπεριώδεις ακτίνες. 2) Με κληρονομικότητα. 3) Με ιογενείς φλεγμονές από τους ιούς HPV και HIV. 4) Με χρόνιους ερεθισμούς, όπως συμβαίνει σε δερματικές ουλές εγκαυμάτων. 5) Με χρόνιους χημικούς ερεθισμούς, όπως με αρσενικό, πίσσες και ορυκτέλαια.

Μακροσκοπικά το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα έχει προβάλλουσα, θηλώδη υπερκερατωσική ή ελκωτική διαμόρφωση.

Μικροσκοπικά στο μεγαλύτερο ποσοστό (άνω του 80%) πρόκειται για καλά διαφοροποιημένο καρκίνωμα με σχηματισμό συγκεντρικών σφαιρών κερατίνης (**Εικόνα 2**).

Η πρόγνωση του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος του δέρματος είναι από καλή έως εξαιρετική.

## ΒΑΣΙΚΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

Ονομάζεται έτσι γιατί τα κύτταρά του μοιάζουν με αυτά της βασικής στιβάδας της επιδερμίδας. Η αιτιοπαθογένειά του είναι σχεδόν ίδια με αυτήν του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος.

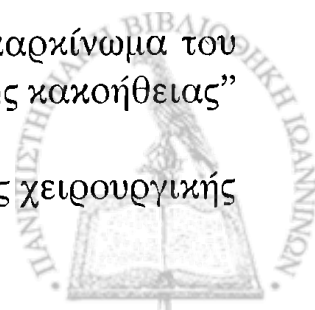
Μακροσκοπικά έχει ποικίλη μορφολογία όπως, ελκωτική, οζώδη, επιπολής, ερυθματώδη, σκληρυντική (ουλώδη), πολυκεντρική.

Μικροσκοπικά αναγνωρίζονται νησίδες ή δοκίδες κυττάρων βασικού τύπου αναστομούμενες μεταξύ τους. Τα κύτταρα στην περιφέρεια των νησίδων διατάσσονται σαν “πάσσαλοι σε φράχτη” (**Εικόνα 3-4**).

Η κυτταρική ατυπία και οι μιτώσεις δεν έχουν πρακτική προγνωστική σημασία. Το νεόπλασμα διηθεί τοπικά το χόριο σε ποικίλο βάθος, εξαιρετικά σπάνια όμως χορηγεί μεταστάσεις.

Για τους παραπάνω λόγους το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος θεωρείται νεόπλασμα “οριακής ή ενδιάμεσης κακοήθειας” ή δε πρόγνωση του θεωρείται αρίστη.

Συχνές είναι οι τοπικές υποτροπές λόγω μη πλήρους χειρουργικής εξαίρεσης.



## ΟΓΚΟΙ ΜΕΛΑΝΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

### ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ (ΜΕΛΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ) ΣΠΙΛΟΙ

Σπίλος ονομάζεται κάθε προβάλλουσα ογκοειδής μάζα στην επιφάνεια του δέρματος. Σε αντιπαράθεση με τους προαναφερθέντες ψευδοσπίλους, γνήσιοι κυτταρικοί σπίλοι ονομάζονται μόνο αυτοί που αποτελούνται από μελανοκύτταρα.

Οι γνήσιοι κυτταρικοί σπίλοι είναι συχνότεροι στην κεφαλή, τον τράχηλο και τον κορμό. Θεωρούνται περισσότερο αμαρτώματα και όχι γνήσια νεοπλάσματα.

Οι συχνότερα εμφανιζόμενοι σπίλοι είναι ο συνδεσμικός, ο χοριακός και ο σύνθετος.

**Ο συνδεσμικός (επιπολής) κυτταρικός σπίλος** έχει σχεδόν επίπεδη διαμόρφωση και μικροσκοπικά εμφανίζει νησίδες μελανοκυττάρων (σπιλοσωμάτια) σε άμεση επαφή με την επιδερμίδα (Εικόνα 5).

**Ο χοριακός (ενδοδερμικός) κυτταρικός σπίλος** εμφανίζει μελανοκύτταρα αποκλειστικά στο χόριο, χωρίς συνδεσμική δραστηριότητα με την υπερκείμενη επιδερμίδα.

**Ο σύνθετος κυτταρικός σπίλος** συνδυάζει τις δύο παραπάνω ιστολογικές μορφές.

Από τους παραπάνω ο συνδεσμικός σπίλος μπορεί να δώσει γένεση σε κακήθες μελάνωμα.

Σπανιότερα παρατηρούνται τα λοιπά είδη σπύλων που είναι: Ο κυανούς σπίλος, ο σπίλος του Spitz, ο σπίλος με άλω, ο σπίλος με φουσσαλιδώδη κύτταρα και οι δυσπλαστικοί κυτταρικοί σπίλοι.

### ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΜΕΛΑΝΩΜΑ

Είναι από τα πιο κακοήθη νεοπλάσματα του ανθρώπου. Συχνότερα αναπτύσσεται στο δέρμα, παρατηρείται όμως σαν πρωτοπαθές και σε άλλα όργανα όπως οι οφθαλμοί, ο πρωκτός, οι ουρητήρες και οι βρόγχοι.

Αιτιοπαθογενετικά τα κακοήθη μελάνωμα σχετίζονται κυρίως με την ηλιακή ακτινοβολία, καθώς και με κληρονομικότητα και προϋπάρχοντες συνδεσμικούς σπίλους. Αναπτύσσονται περισσότερο στους λευκούς, στα ακάλυπτα μέρη του σώματος και στους αγροτικούς πληθυσμούς.



Κλινικά, με βάση την μακροσκοπική εμφάνιση και την εντόπιση, διακρίνονται τέσσερα είδη κακοήθων μελανωμάτων:

**Κηλίδα του Hutchinson** (lentigo maligna). Αναπτύσσεται κυρίως στο πρόσωπο ή στα ακάλυπτα μέρη, ηλικιωμένων λευκών ατόμων. Μακροσκοπικά εμφανίζεται σαν επίπεδη κηλίδα με ποικίλης έντασης καστανόφαιη χροιά, εξαπλούμενη βραδέως κατά τρόπο ακανόνιστα κυκλικό.

**Επιπολής εκτεινόμενο μελάνωμα.** Είναι το συχνότερο μελάνωμα. Η επιφάνειά του μόλις προβάλλει στην επιφάνεια του δέρματος. Έχει ποικίλη χροιά.

**Οζώδες μελάνωμα.** Προβάλλει οζοειδώς ή πολυποειδώς στην επιφάνεια του δέρματος. Η χροιά εξαρτάται από το ποσό μελανίνης. Εμφανίζεται σε σχετικά νεαρές ηλικίες.

**Ακρικό κακώηθες μελάνωμα** (acral lentiginous melanoma). Απαντάται στις παλάμες και τα πέλματα μαύρων ή ατόμων της Ανατολής.

Μικροσκοπικά τα κακοήθη μελανώματα εμφανίζουν δύο τύπους κυττάρων, τα επιθηλιόμορφα και τα ατρακτοειδή. Γενικά τα νεοπλασματικά μελανοκύτταρα εμφανίζουν σαφή ατυπία, είναι χυμώδη με ευμεγέθεις πυρήνες και σαφή πυρήνια. Οι πυρηνοκίνησιες είναι άφθονες. Οι εναποθέσεις μελανίνης ποικίλλουν (μελανωτικό και αμελανωτικό μελάνωμα). Υπάρχει σαφής συνδεσμική δραστηριότητα προς την επιδερμίδα (**Εικόνα 6**).

Τα κακοήθη μελανώματα επεκτείνονται αφενός οριζόντια και ακτινωτά, αφετέρου διηθητικά κατά βάθος προς τον υποδόριο ιστό. Οι επιχώριες λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι συχνές. Απομακρυσμένες μεταστάσεις χορηγούνται κυρίως στο ήπαρ, τους πνεύμονες, το γαστρεντερικό, το ΚΝΣ και αλλού. Επίσης συχνές είναι οι δορυφορικές ή απομακρυσμένες πολλαπλές δερματικές μεταστάσεις.

Η πρόγνωση των κακοήθων μελανωμάτων εξακολουθεί να είναι πτωχή με 5ετή επιβίωση κάτω του 60%. Αυτή εξαρτάται από τον κλινικό τύπο και κυρίως από την κατά βάθος διήθηση και τις μεταστάσεις.

Ιδιαίτερη προγνωστική αξία έχει η κατά Clark διάκριση σε πέντε στάδια διήθησης:

Στάδιο I: Ενδοεπιδερμική εντόπιση.

Στάδιο II: Περιορισμός στο θηλώδες χόριο

Στάδιο III: Διήθηση μέχρι τα όρια θηλώδους και δικτυωτού χορίου.

Στάδιο IV: Σαφής διήθηση δικτυωτού χορίου

Στάδιο V: Διήθηση υποδόριου ιστού



Στα δύο πρώτα στάδια πρακτικά, δεν συμβαίνουν λεμφαδενικές μεταστάσεις. Η πενταετής επιβίωση είναι 100% στα στάδια I και II και 50% στο στάδιο III.

Για την σταδιοποίηση της κατά βάθος διήθησης αξία έχει και η μέτρηση σε χιλιοστά: λιγότερο από 0,75 mm, 0,76-1,5 mm και πάνω από 1,5mm με την ανάλογη προγνωστική αξία.

### **Λοιπά νεοπλάσματα δέρματος**

Εκτός από τα περιγραφέντα ανωτέρω συχνότερα νεοπλάσματα που προέρχονται από την επιδερμίδα και τα μελανοκύτταρα, στο δέρμα όπως ήδη αναφέρθηκε αναπτύσσονται μία πληθώρα άλλων νεοπλασμάτων, με σπανιότερη εμφάνιση, που μπορούν να προέρχονται από τα εξαρτήματα του δέρματος, τα νευροεκκριτικά κύτταρα, τα μεσεγχυματικά κύτταρα του χορίου και του υποδορίου.

Θα κλείσουμε το κεφάλαιο του δέρματος αναφερόμενοι σε δύο αλλοιώσεις με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης και που προέρχονται από τους τριχοφόρους θυλάκους.

### **Κερατοακάνθωμα**

Προέρχεται πιθανώς από τριχοφόρους θυλάκους. Μπορεί να συγχυθεί μακρο και μικροσκοπικά με μαλπιγιακό καρκίνωμα. Έχει όμως χαρακτηριστική εμφάνιση, δηλαδή κρατήρα με χείλη από φυσιολογική επιδερμίδα και μάζες κερατίνης μέσα του.

### **Κύστεις δέρματος**

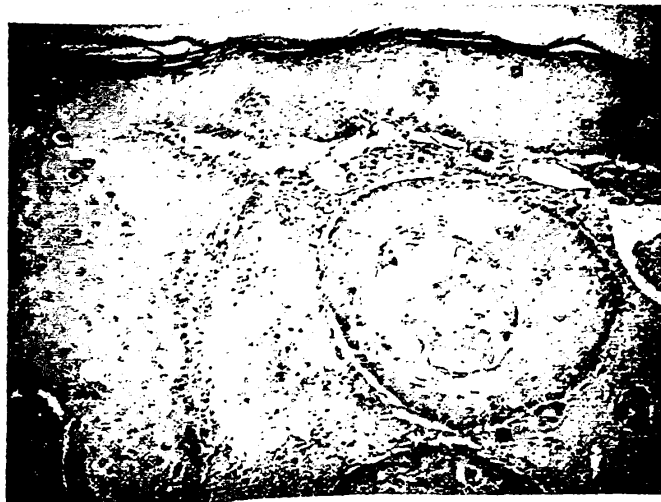
Είναι αρκετά συχνές και παλαιότερα ονομαζόταν “σμηγματογόνες κύστεις” επειδή το περιεχόμενό τους έμοιαζε με σμήγμα. Στην πραγματικότητα αφορούν επιδερμίδικες ή δερμοειδείς κύστεις, ανάλογα με το αν επενδύονται μόνο από κερατινοποιούμενο πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο, τύπου επιδερμίδας, ή εάν εμφανίζουν και εξαρτηματικά στοιχεία.

Μια τρίτη ομάδα ονομάζονται “τριχιλειμματικές” γιατί παρουσιάζουν τον τύπο της απότομης κερατινοποίησης των τριχών και εμφανίζονται στο κρανίο.

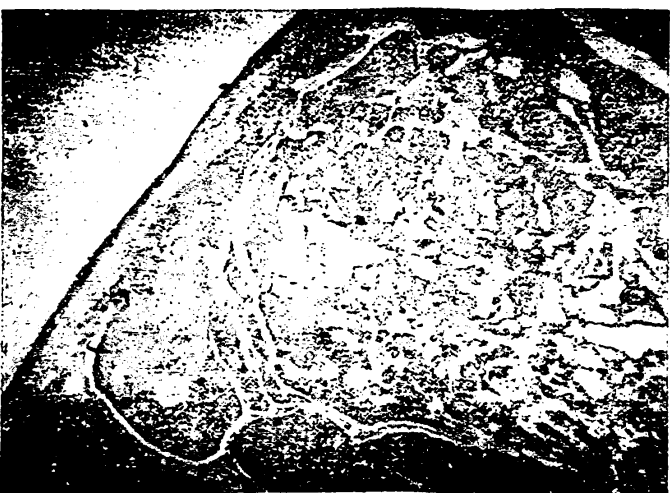




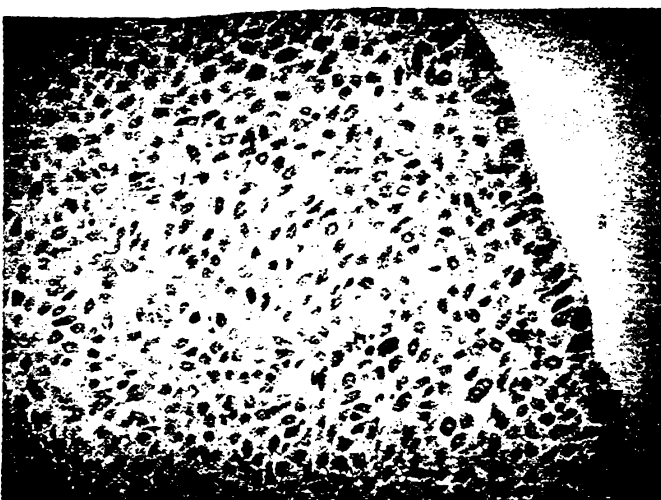
*Εικόνα 1. Μολυσματική τέρμινθος.  
Χαρακτηριστικά ευμεγέθη κύτταρα  
που περιέχουν τους ιούς.*



*Εικόνα 2. Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα  
μέδματος με παραγωγή κερατίνης.*



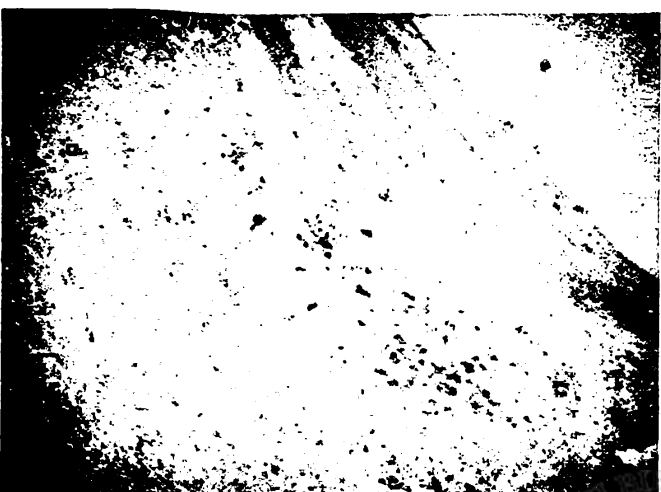
*Εικόνα 3. Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα  
μέδματος.*



*Εικόνα 4. Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα  
μέδματος. Χαρακτηριστική περιφερική  
πασσαλωτή διάταξη.*



*Εικόνα 5. Κυτταρικός συνδεσμικός*



*Εικόνα 6. Κακόηθες μελάνωμα μέδ-*

# ***Ερειστικό Σύστημα και Νεοπλάσματα Μαλακών Μορίων***

**ΝΙΚΗ Ι. ΑΓΝΑΝΤΗ, Καθηγήτρια**  
**ANNA ΜΗΠΑΤΙΣΤΑΤΟΥ, Επίκουρη Καθηγήτρια**

- **Παθήσεις Οστών**

*Εισαγωγή-Στοιχεία ιστολογίας, Μεταβολικά νοσήματα των οστών (Οστεοπόρωση, Νόσοι που σχετίζονται με υπερπαραθυρεοειδισμό, Νόσος του Paget), Κάταγμα και επούλωση των οστών, Οστεονέκρωση, Φλεγμονώδη νοσήματα των οστών, Νεοπλάσματα (Οστεοποιητικοί όγκοι, Χονδροποιητικοί όγκοι, Γιγαντοκυτταρικός όγκος, Σάρκωμα Ewing, Μεταστατικοί όγκοι), Ογκόμορφες βλάβες των οστών*

- **Παθήσεις Αρθρώσεων**

*Οστεοαρθρίτιδα, Λοιμώδης Αρθρίτιδα, Ρευματοειδής Αρθρίτιδα*

- **Νεοπλάσματα Μαλακών Μορίων**

*Εισαγωγή, Νεοπλάσματα λιπώδους ιστού, Νεοπλάσματα και ογκόμορφες αλλοιώσεις του ινώδους ιστού, Νεοπλάσματα ραβδωτών μυών, Νεοπλάσματα λείων μυών, Νεοπλάσματα άγνωστης ιστογένεσης*



## ΕΡΕΙΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ερειστικό σύστημα αποτελείται από τα **οστά**, που μαζί με το **χόνδρινο ιστό** συνθέτουν τον ώριμο σκελετό, και τις **αρθρώσεις**. Τα οστά επιτελούν πολλές λειτουργίες. Παίζουν ζωτικό ρόλο στην ομοιοστάση ιχνοστοιχείων, φιλοξενούν τα αιμοποιητικά στοιχεία, παρέχουν μηχανική υποστήριξη για την κίνηση και ένα προστατευτικό περιβάλλον για τα ευαίσθητα εσωτερικά όργανα.

Με βάση το σχήμα τους τα οστά διακρίνονται σε μακρά, βραχεία, πλατιά, ανώμαλα και σησαμοειδή. Τα διογκωμένα τμήματα στα άκρα των μακρών οστών ονομάζονται **επιφύσεις**. Το μεσαίο τμήμα μεταξύ των δύο επιφύσεων λέγεται **διάφυση**. Μεταξύ επιφύσης και διάφυσης αναγνωρίζεται η ζώνη αύξησης του οστού, η **μετάφυση**. Το εξωτερικό τμήμα των οστών είναι συμπαγές και λέγεται **φλοιώδες οστό**. Στις περιοχές της μετάφυσης και τη διάφυσης το οστό λεπτύνεται και συνίσταται από διαπλεκόμενες οστικές δοκίδες, οπότε λέγεται **σπογγιώδες οστό**. Τα οστά συνδέονται μεταξύ τους με τις αρθρώσεις, οι οποίες επιτρέπουν ένα μεγάλο εύρος κινήσεων και σταθερότητα.

Τα οστά είναι ένα είδος **συνδετικού ιστού**. Είναι μοναδικά στο ότι αποτελούν έναν από του λίγους ιστούς που **φυσιολογικά ασβεστοποιούνται**. Βιοχημικά χαρακτηρίζονται από ένα μείγμα οργανικής ουσίας (35%) και ανόργανων στοιχείων (65%). Ο **υδροξυαπατίτης του ασβεστίου** είναι το ανόργανο στοιχείο που δίνει στο οστό αντοχή και σκληρή σύσταση και αποτελεί την αποθήκη του μεγαλύτερου ποσοστού του ασβεστίου, του φωσφόρου, του νατρίου και του μαγνησίου του σώματος. Η διαδικασία ασβεστοποίησης της οργανικής ουσίας του οστού είναι πολύπλοκη και ρυθμίζεται από πολλούς παράγοντες, αρκετοί από τους οποίους δεν έχουν ακόμα ταυτοποιηθεί. Το οστό που δεν έχει ακόμα ασβεστοποιηθεί ονομάζεται **οστεοειδές**.



## ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ

Το οργανικό στοιχείο περιλαμβάνει τα κύτταρα του οστού και την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία. Στον οστίτη ιστό απαντώνται πέντε είδη κυττάρων: τα οστεοπρογονικά κύτταρα, οι οστεοβλάστες, τα οστεοκύτταρα, τα επενδυτικά οστικά κύτταρα και οι οστεοκλάστες.

Τα οστεοπρογονικά κύτταρα είναι πολυδύναμα αρχέγονα κύτταρα, μεσεγγυματικής αρχής, τα οποία μετά από κατάλληλο ερεθισμό πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται κυρίως προς την κατεύθυνση των οστεοβλαστών.

Οι οστεοβλάστες συνθέτουν τις πολλές πρωτεΐνες της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και είναι υπεύθυνοι για την έναρξη της διαδικασίας ασβεστοποίησης. Οι οστεοβλάστες έχουν υποδοχείς για ορμόνες (παραθυρεοειδική ορμόνη, βιταμίνη D και οιστρογόνα), κυτοκίνες και αυξητικούς παράγοντες (οι οποίοι ρυθμίζουν τη διαφοροποίηση, την αύξηση και το μεταβολισμό των κυττάρων του οστίτη ιστού). Τα οστεοκύτταρα είναι οστεοβλάστες που έχουν εγκλωβιστεί στην ασβεστοποιημένη εξωκυττάρια θεμέλια ουσία.

Τα οστεοκύτταρα δεν είναι τόσο ενεργά μεταβολικά όπως οι οστεοβλάστες, αλλά παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των επιπέδων του ασβεστίου και του φωσφόρου του ορού.

Τα επενδυτικά κύτταρα καλύπτουν τις ενδοοστικές επιφάνειες. Λέγονται και οστεοβλάστες επιφανείας ή ηρεμούντες οστεοβλάστες. Προέρχονται από οστεοβλάστες που δεν είναι πια ενεργοί, ωστόσο διατηρούν την ικανότητα κυτταρικής διαίρεσης και διαφοροποίησης σε οστεοβλάστες.

Οι οστεοκλάστες είναι τα κύτταρα που είναι υπεύθυνα για την απορρόφηση του οστού. Είναι πολυπύρηννα κύτταρα και σε αντίθεση με τα υπόλοιπα κύτταρα του οστίτη ιστού προέρχονται από προγονικά κύτταρα του συστήματος κοκκιοκυττάρων/μονοκυττάρων του μυελού των οστών.

Οι πρωτεΐνες της εξωκυττάριας ουσίας του οστού περιλαμβάνουν το κολλαγόνο τύπου I και μια οικογένεια μη κολλαγόνων πρωτεϊνών (κυρίως πρωτεογλυκάνες) που παράγονται από τους





οστεοβλάστες. Το κολλαγόνο τύπου I σχηματίζει το σκελετό της θεμέλιας ουσίας και αποτελεί το 90% του οργανικού στοιχείου της. Οι οστεοβλάστες εναποθέτουν το κολλαγόνο είτε με τυχαία, άτακτη κατανομή, οπότε σχηματίζεται το **δικτυωτό** (πρωτογενές, ινώδες) **οστό**, είτε υπό τη μορφή οργανωμένων διαδοχικών στοιβάδων, σχηματίζοντας το **πεταλιώδες οστό**. Η παρουσία δικτυωτού οστού σε έναν ενήλικα είναι ενδεικτική παθολογικής κατάστασης (πχ πώρωση κατάγματος, νεόπλασμα).

### ΟΣΤΕΟΓΕΝΕΣΗ

Ο πρόδρομος του αρχικού σκελετού είναι το πρωτόγονο μεσεγγύχυμα. Ο οστίτης ιστός παράγεται από τους οστεοβλάστες, με δύο μηχανισμούς οστέωσης. Τα οστά που προέρχονται από **ενδομεμβρανώδη οστέωση**, όπως το κρανίο, σχηματίζονται από απ'ευθείας διαφοροποίηση των μεσεγγυματικών στοιχείων σε οστεοβλάστες, ενώ κατά τη διαδικασία της **ενδοχόνδριας οστέωσης**, πρώτα σχηματίζεται ένα χόνδρινο μοντέλο.

### ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΟΣΤΙΤΗ ΙΣΤΟΥ

Το ερειστικό σύστημα υπόκειται σε παθήσεις **αγγειακής, φλεγμονώδους, νεοπλασματικής, μεταβολικής και συγγενούς** αιτιολογίας όπως και όλα τα άλλα συστήματα του σώματος. Οι πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς παθήσεις του οστίτη ιστού είναι πολλές και ποικίλες. Στις επόμενες σελίδες θα αναφερθούν οι συχνότερες/κυριότερες από αυτές.

### ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Το σκελετικό σύστημα επηρεάζεται από διατροφικές ελλείψεις (όπως η έλλειψη της **βιταμίνης D**, που προκαλεί **ραχίτιδα και οστεομαλακία**) και από ενδοκρινικές νόσους (όπως ο **υπερπαραθυρεοειδισμός**). Στον Δυτικό κόσμο το συχνότερο μεταβολικό νόσημα των οστών είναι η οστεοπόρωση.

### ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

**Οστεοπόρωση** είναι ένας γενικός όρος που υποδηλώνει αυξη-



μένη πόρωση του σκελετού λόγω ελάττωσης της οστικής μάζας. Αποτελεί το συχνότερο μεταβολικό νόσημα των οστών και χαρακτηρίζεται από ελάττωση της μάζας και διαταραχή της αρχιτεκτονικής του οστίτη ιστού, λόγω διαταραχής του ισοζυγίου παραγωγής και απορρόφησης οστού. Είναι χαρακτηριστικό ότι ο λόγος οργανικού προς ανόργανο στοιχείο του οστίτη ιστού δεν μεταβάλλεται.

Η γενικευμένη οστεοπόρωση μπορεί να είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής. Με τον γενικό όρο οστεοπόρωση συνήθως αναφερόμαστε στις συνήθεις πρωτοπαθείς μορφές, τη γεροντική (εμφανίζεται και στα δύο φύλα) και τη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, στις οποίες η κριτική απώλεια οστικής μάζας οδηγεί σε αυξημένη ευθραυστότητα των οστών. Η δευτεροπαθής οστεοπόρωση σχετίζεται με αλλοιώσεις άλλες από την ηλικία και την εμμηνόπαυση, όπως ενδοκρινικές διαταραχές (υπεπαραθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός κλπ), νεοπλάσματα (πχ πολλαπλό μυέλωμα), διατροφικές ελλείψεις, ρευματολογικές παθήσεις, φάρμακα.

Η οστεοπόρωση είναι μία νόσος πολυπαραγοντική. Η συνολική οστική μάζα, η οποία φτάνει στο ανώτατο όριό της την περίοδο της ενηλικίωσης αποτελεί σημαντικό καθοριστικό παράγοντα του επακόλουθου κινδύνου οστεοπόρωσης. Κοινή σε όλες της μορφές γενικευμένης πρωτοπαθούς οστεοπόρωσης είναι η οστική απώλεια λόγω ηλικίας. Αυτή η οστική απώλεια οφείλεται κυρίως σε ελάττωση της δράσης των οστεοβλαστών. Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συνυπάρχουν αυξημένη οστική απορρόφηση και περαιτέρω μείωση της σύνθεσης οστού, λόγω ελαττωμένων επιπέδων οιστρογόνων. Έτσι στην οστεοπόρωση παρατηρείται και ελαττωμένη οστική σύνθεση και αυξημένη οστική απώλεια. Η συμβολή των δύο αυτών παραγόντων στην παθογένεια της νόσου επηρεάζεται από το φύλο, την ηλικία, γενετικούς παράγοντες, και διατροφικές συνήθειες.

### *Μορφολογικά Χαρακτηριστικά*

Το κύριο γνώρισμα της οστεοπόρωσης είναι η οστική απώλεια η οποία είναι εμφανής τόσο στη φλοιώδη όσο και στη σπογγιώδη



μοίρα των οστών. Παρατηρείται λέπτυνση των οστικών δοκίδων, χωρίς διαταραχή της αναλογίας ιχνοστοιχείων προς τη θεμέλια μεσοκυττάρια ουσία. Λόγω ελάττωσης της οστικής μάζας αυξάνεται η ευπάθεια στα κατάγματα. Ιδιαίτερα ευπαθή είναι τα σώματα των σπονδύλων, και τα οστά της άρθρωσης του ισχίου.

### ΝΟΣΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟ

Η **παραθορμόνη** (που εκκρίνεται από τους παραθυρεοειδείς αδένες) παίζει κύριο ρόλο στη ρύθμιση του ασβεστίου. Έτσι, αύξησή της οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων ασβεστίου του ορού, τα οποία μέσω ανασταλτικού τροφοδοτικού μηχανισμού αναστέλλουν την περαιτέρω έκκριση της παραθορμόνης. Μη φυσιολογική αύξηση των επιπέδων της παραθορμόνης (σε πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό) οδηγεί σε **αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα με οστική απορρόφηση**, η οποία δίνει χαρακτηριστικά ακτινογραφικά ευρήματα.

#### *Μορφολογικά Χαρακτηριστικά*

Προσβάλλεται περισσότερο το φλοιώδες και σε μικρότερη έκταση το σπογγιώδες οστό. Μικροσκοπικά παρατηρείται αυξημένος αριθμός οστεοκλαστών και άφθονες εστιακές διαβρώσεις στην επιφάνεια των οστών. Τα εξασθενημένα οστά υπόκεινται συχνά σε μικροκατάγματα, με αποτέλεσμα να αναγνωρίζεται και εναπόθεση αιμοσιδηρίνης, από τις επακόλουθες μικροαιμορραγίες. Σε μερικές περιπτώσεις η εστιακή συνάθροιση οστεοκυττάρων και ινοβλαστών οδηγεί σε ευδιάκριτη μάζα, που ονομάζεται **καφέ όγκος του υπερπαραθυρεοειδισμού**.

### ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ PAGET

Πρόκειται για μια νόσο που οδηγεί σε παραμόρφωση του σκελετού, λόγω **συσσώρευσης άφθονου μη φυσιολογικού οστού**. Χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια αυξημένης επαναρρόφησης οστού, ακολουθούμενα από φάσεις υπερβολικής οστεοποίησης. Η νόσος αποτελεί **προδιαθεσικό παράγοντα** για την ανάπτυξη **οστεοσαρκώματος** (1 % των ασθενών).



Η νόσος του Paget προσβάλλει άτομα άνω των 40 ετών. Είναι συνήθως **ασυμπτωματική** και ανακαλύπτεται ως τυχαίο ακτινολογικό εύρημα. Μπορεί να είναι μονήρης (10 % των περιπτώσεων) ή πολυεστιακή. Οποιοδήποτε οστό είναι δυνατόν να προσβληθεί, ωστόσο συχνότερα προσβάλλονται η **σπονδυλική στήλη**, το **κρανίο** και τα **οστά της πύελου**.

### **Μορφολογικά χαρακτηριστικά**

Αναγνωρίζονται τρεις φάσεις στην εξέλιξη της νόσου Paget:

Η **αρχική (οστεοκλαστική) φάση**. Χαρακτηρίζεται από έντονη οστεοκλαστική δραστηριότητα, οστική απώλεια και αντικατάσταση του οστού από αγγειακό συνδετικό ιστό.

Η **ανάμικτη φάση**. Χαρακτηρίζεται από συνυπάρχουσα οστεοκλαστική και οστεοβλαστική υπερπλασία, που οδηγεί σε ταυτόχρονη οστική επαναρρόφηση και νέα οστεοποίηση.

Η **όψιμη (οστεοσκληρωτική) φάση**. Χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό ανώριμου οστού με ανώμαλη **αρχιτεκτονική (δικτυώτο ή πρωτογενές οστό)**. Τα νησίδια του νεοσχηματιζόμενου αυτού οστού μοιάζουν με κομμάτια ενός παζλ, έτσι στο οστό αναγνωρίζεται ένα «**μωσαϊκό**» πρότυπο, που είναι σχεδόν παθολογικό της νόσου Paget. Το οστό αυτό, παρά την **αυξημένη πυκνότητά** του είναι **ασθενέστερο** από το φυσιολογικό, και υπόκειται σε μηχανικές παραμορφώσεις και κατάγματα.

### **Παθογένεση**

Δεν είναι γνωστή η ακριβής παθογένεια της νόσου Paget, ωστόσο πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι πιθανώς είναι **φλεγμονώδους αιτιολογίας**. Εικάζεται ότι πρόκειται για μια αργά εξελισσόμενη **ιογενή λοίμωξη από παραμυξοϊό**. Ο ιός επάγει τη σύνθεση ιντερλευκίνης-6 από τα προσβεβλημένα κύτταρα, η οποία προκαλεί μη φυσιολογική συγκέντρωση και ενεργοποίηση των οστεοκλαστών. Ακολουθεί παθολογική οστική επαναρρόφηση και αντιδραστική οστεοβλαστική δραστηριότητα.



## ΚΑΤΑΓΜΑ ΚΑΙ ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Το κάταγμα είναι λύση της συνέχειας του οστού, και αν συμβεί σε ένα οστό που έχει προσβληθεί από νόσο λέγεται **παθολογικό κάταγμα**.

Το οστό έχει τη μοναδική ικανότητα να **αυτοεπουλώνεται**. Μπορεί να επανασυνθέσει τέλεια τον εαυτό του, ενεργοποιώντας μηχανισμούς οι οποίοι φυσιολογικά συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης.

### Μορφολογικά Χαρακτηριστικά

Αμέσως μετά το κάταγμα η ρήξη των αγγείων οδηγεί σε αιμάτωμα, το οποίο γεμίζει το κενό του κατάγματος και περιβάλλει την περιοχή της οστικής βλάβης. Επίσης παρέχει και ένα δίκτυο ινικής που αποτελεί το σκελετό για την είσοδο φλεγμονωδών κυττάρων και την ανάπτυξη ινοβλαστών και αγγειοβριθούς κοκκιώδους ιστού. Έτσι προς το τέλος της πρώτης εβδομάδος έχει σχηματιστεί ένας **πώρος από μαλακό ιστό (πρόδρομος πώρος)**.

Έπειτα, ενεργοποιούνται οι **υποπεριοστικοί οστεοβλάστες**, και ορισμένα από τα περιβάλλοντα μεσεγχυματικά κύτταρα διαφοροποιούνται σε **χονδροβλάστες**. Ακολουθεί μια πολύπλοκη διαδικασία οστεοποίησης, η οποία οδηγεί στο σχηματισμό του **οστικού πώρου**. Ο πώρος αυτός σιγά-σιγά ωριμάζει, ελαττώνεται σε μέγεθος επαναδημιουργείται η μυελική κοιλότητα, και αποκαθίσταται η τελική μορφή του φυσιολογικού οστού.

### ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ (άσηπτη ή ανάγγεια νέκρωση)

Τα έμφρακτα του οστού και του μυελού αποτελούν ένα σχετικά συχνό γεγονός, που παρατηρείται στην μυελική κοιλότητα της μετάφυσης ή της διάφυσης, και στην υποχόνδρια περιοχή της επίφυσης.

Η οστεονέκρωση οφείλεται πάντα σε **ισχαιμία**, η οποία μπορεί να είναι αποτέλεσμα:

**Μηχανικής διαταραχής των αγγείων (κάταγμα)**

**Θρόμβωσης και εμβολισμού (φυσαλίδες αζώτου σε νόσο των δυτών)**



Αγγειακών βλαβών (αγγειίτιδα, επιπλοκές ακτινοθεραπείας)  
 Αυξημένης ενδοοστικής πίεσης, με συμπίεση των αγγείων (πιθανώς η νέκρωση λόγω λήψης στεροειδών)  
 Φλεβικής υπέρτασης

#### Μορφολογικά Χαρακτηριστικά

Η νέκρωση του οστού, ανεξάρτητα από το αίτιο, οδηγεί σε **παθολογικό κάταγμα**. Κατά τη φάση **επούλωσης** οι οστεοκλάστες απορροφούν τις νεκρωθείσες οστικές δοκίδες, και όσες παραμένουν λειτουργούν σα σκελετός για την εναπόθεση νεοσχηματιζόμενου ζωντανού οστού.

### ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

#### ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ

Η οστεομυελίτιδα είναι φλεγμονή του οστού και της μυελικής κοιλότητας. Αν και πολλοί παράγοντες είναι δυνατόν να προκαλέσουν φλεγμονή στο οστό, ο όρος οστεομυελίτιδα χρησιμοποιείται μόνο για τις αλλοιώσεις που προκαλούνται από **λοιμώδεις παράγοντες**. Η οστεομυελίτιδα διακρίνεται σε **οξεία** και **χρόνια**. Οι πιο συχνοί αιτιολογικοί παράγοντες είναι τα **πυογόνα μικρόβια** και το *Mycobacterium tuberculosis*.

#### Οξεία πυογόνος οστεομυελίτιδα

Οι συνηθέστεροι αιτιολογικοί παράγοντες είναι ο *Staphylococcus Aureus* (ο πιο συχνός), οι πνευμονιόκοκκοι, η *Escherichia Coli* και οι **στρεπτόκοκκοι ομάδας Β** στα νεογνά, και η *Salmonella* σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Τρεις είναι οι οδοί μέσω των οποίων οι υπαίτιοι λοιμογόννοι παράγοντες φτάνουν στο οστό:

Αιματογενής διασπορά (η πιο συχνή)

Άμεση επέκταση από παρακείμενη εστία λοίμωξης

Τραυματική εμφύτευση μετά από κάταγμα ή χειρουργική επέμβαση



### **Μορφολογικά Χαρακτηριστικά**

Η οξεία οστεομυελίτιδα χαρακτηρίζεται από έντονη φλεγμονώδη διήθηση από **πολυμορφοπύρηνα ουδετερόφιλα**, συνήθως στην μετάφυση στα παιδιά και οπουδήποτε στο οστό στους ενήλικες. Γρήγορα ακολουθεί **νέκρωση** του τμήματος του οστού και επέκταση της λοίμωξης στο φλοιώδες οστό. Αν επεκταθεί στο περιόστεο, τότε σχηματίζεται **περιοστικό απόστημα**. Είναι επίσης δυνατό να επεκταθεί σε παρακείμενα μαλακά μόρια.

Αν δεν θεραπευτεί η οξεία λοίμωξη, τότε αναπτύσσεται η **χρόνια οστεομυελίτιδα**. Κύτταρα χρόνιας φλεγμονής φτάνουν στο σημείο της λοίμωξης και την περιορίζουν μέσω μιας επιδιορθωτικής αντίδρασης που χαρακτηρίζεται από **οστεοκλαστική δραστηριότητα** (για την απορρόφηση του νεκρωθέντος οστού), **υπερπλασία των ινοβλαστών και σχηματισμό νέου οστού**.

### **ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΟΣΤΩΝ**

Οι πρωτοπαθείς οστικοί όγκοι είναι **σχετικά σπάνιοι** και εμφανίζουν **μεγάλη ποικιλομορφία**, γι' αυτό και αποτελούν πρόκληση στη διάγνωση. Είναι δυνατόν να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε οστό και σε όλες τις ηλικίες. Εν τούτοις, ορισμένοι τύποι νεοπλασμάτων αναπτύσσονται σε συγκεκριμένες ανατομικές θέσεις και σε συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες, η αναγνώριση των οποίων βοηθά πολύ στη διάγνωση.

**Τονίζεται ότι για τη σωστή διάγνωση είναι απαραίτητη η συνεκτίμηση των παθολογοανατομικών ευρημάτων (μακροσκοπικά και μικροσκοπικά) με το ιστορικό του ασθενούς και τα ακτινολογικά ευρήματα, δηλαδή είναι απαραίτητη η στενή συνεργασία του Ορθοπαιδικού, του Ακτινολόγου και του Παθολογοανατόμου.**

Πιο κάτω θα αναφερθούν οι πιο συχνοί όγκοι των οστών.

### **ΟΣΤΕΟΠΟΙΗΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ**

Οι όγκοι αυτοί χαρακτηρίζονται από την **παραγωγή οστεοειδούς ή οστού** από τα νεοπλασματικά κύτταρα. Διακρίνονται σε **καλοήθεις (οστέωμα, οστεοειδές οστέωμα, οστεοβλάστωμα)** και **κακοήθεις (οστεοσάρκωμα)**.



## ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΟΣΤΕΟΠΟΙΗΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ

### ΟΣΤΕΩΜΑ

Πρόκειται για μια αλλοίωση που από μερικούς ερευνητές θεωρείται ως καλόηθες νεόπλασμα, ενώ από άλλους υποστηρίζεται ότι είναι μάλλον αμαρτωματώδους αρχής. Συνήθως αναγνωρίζεται στα οστά του προσώπου και το κρανίο, σε ασθενείς 40-50 ετών. Αναπτύσσεται ως εντοπισμένη εξωφυτική μάζα, προσκολλημένη στην επιφάνεια του οστού. Ιστολογικά μοιάζει με φυσιολογικό οστό. Δεν είναι διηθητικό, και δεν εξαλλάσσεται σε κακοήθεια. Τα μόνα προβλήματα που δημιουργεί είναι μηχανικά και αισθητικής παραμόρφωσης.

### ΟΣΤΕΟΕΙΔΕΣ ΟΣΤΕΩΜΑ

Πρόκειται για καλόηθες νεόπλασμα που αναπτύσσεται κυρίως στη μετάφυση του μηριαίου και στην κνήμη, κατά τη διάρκεια της δεύτερης προς την τρίτη δεκαετία της ζωής, πιο συχνά σε άντρες. Εξ' ορισμού τα οστεοειδή οστεώματα είναι μικρότερα από 2 εκ. Χαρακτηρίζονται από εντοπισμένο, κυρίως νυχτερινό πόνο, ο οποίος συνήθως ανακουφίζεται με ασπιρίνη.

Η θεραπεία εκλογής είναι η τοπική ευρεία εκτομή. Δεν εξαλλάσσεται σε κακοήθες νεόπλασμα, αλλά είναι δυνατόν να υποτροπιάσει.

### Μορφολογικά χαρακτηριστικά

Είναι περιγράφτη αλλοίωση που προσβάλλει το φλοιό και το μυελό του οστού, με χαρακτηριστική ακτινολογική εικόνα. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία μιας κεντρικής αγγειοβριθούς περιοχής με έντονη οστεοβλαστική δραστηριότητα (πυρήνας), η οποία είναι ακτινοδιαυγής και περιβάλλεται από μια στεφάνη σκληρωτικού οστού.

### ΟΣΤΕΟΒΛΑΣΤΩΜΑ

Αναπτύσσεται κυρίως στη σπονδυλική στήλη, αν και μπορεί να εμφανιστεί και σε άλλες θέσεις (ιερό οστό), σε ασθενείς 10-20 ε-





τών, και προσβάλλει συχνότερα τους άντρες. Μοιάζει πολύ με το οστεοειδές οστέωμα, αλλά διαφέρει από αυτό ως προς το μέγεθος (είναι μεγαλύτερο από 1,5-2 εκ) και γιατί **απουσιάζει η περιφερική στεφάνη αντιδραστικού οστού**.

Μπορεί να προκαλέσει **άλγος**, το οποίο όμως εντοπίζεται δυσκολότερα από το προερχόμενο από το οστεοειδές οστέωμα. Η ιστολογική του εικόνα εμφανίζει μεγάλη ομοιότητα με αυτή του οστεοειδούς οστεώματος. Η θεραπεία είναι **ευρεία χειρουργική εκτομή**, για τον κίνδυνο υποτροπής.

## ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΟΣΤΕΟΠΟΙΗΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ

### ΟΣΤΕΟΣΑΡΚΩΜΑ

Τα οστεοσαρκώματα είναι **κακοήθη νεοπλάσματα μεσεγχυματικής αρχής**, τα οποία εξ'ορισμού παράγουν οστεοειδές. Αποτελούν το **συχνότερο πρωτοπαθή κακοήθη όγκο των οστών**, αν εξαιρεθεί το πολλαπλό μυέλωμα (νεόπλασμα από Β κύτταρα). Πρόκειται για νεοπλάσματα με **ευρύτατο φάσμα συμπτωματολογίας, ακτινολογικών ευρημάτων, ιστολογικής εικόνας και πρόγνωσης**, με αποτέλεσμα να είναι **πολύ δύσκολη η ταξινόμησή τους**. Κατά το πιο απλό σχέδιο κατηγοριοποίησης μπορούν να ταξινομηθούν σε **πρωτοπαθείς όγκους**, που αναπτύσσονται *de novo*, και σε **δευτεροπαθή νεοπλάσματα**, που εμφανίζονται σαν επιπλοκή προϋπάρχουσας νόσου (όπως η νόσος *Paget*) ή μετά από έκθεση σε ακτινοβολία.

Έχουν περιγραφεί ποικίλες μορφές οστεοσαρκώματος. Εδώ θα αναφέρουμε τις πιο συχνά εμφανιζόμενες, «κλασσικές», μορφές. Συνήθως τα οστεοσαρκώματα αναπτύσσονται στη περιοχή γύρω από το γόνατο, και συγκεκριμένα **στη μετάφυση του άπω μηριαίου και στην εγγύς κνήμη**, ωστόσο μπορεί να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος. Εμφανίζονται πιο συχνά **κατά τη δεύτερη δεκαετία της ζωής** και προσβάλλουν συχνότερα τους άντρες.



## ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Λίγα είναι γνωστά για την παθογένεια των οστεοσαρκωμάτων. Ενδεικτικά αναφέρουμε την ανίχνευση μεταλλάξεων στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53, οι οποίες ανιχνεύονται σε πολλά **σποραδικά οστεοσαρκώματα** και τις μεταλλάξεις στη βλαστική γραμμή του γονιδίου του **ρετινοβλαστώματος**, που προδιαθέτουν τους ασθενείς να αναπτύξουν **κληρονομικά ρετινοβλαστώματα και οστεοσαρκώματα**. Έχει πρόσφαταδειχτεί ότι, όσον αφορά τα πρωτοπαθή οστεοσαρκώματα, η επαγωγή **ειδικών μονοπατιών μεταγωγής σήματος (JNK/MAPK κινασών)** ενέχεται στην παθογένεια και την εξέλιξή τους.

### *Μορφολογικά χαρακτηριστικά*

Το τυπικό οστεοσάρκωμα παρουσιάζεται σε μια **μεγάλη μάζα χωρίς σαφή όρια στη μετάφυση του οστού**. Το νεόπλασμα επεκτείνεται τόσο προς τα έσω, δηλ. προς τη μυελική κοιλότητα, όσο και προς τα έξω, προς τα παρακείμενα μαλακά μόρια. Καθώς αναπτύσσεται προς τα έξω το νεόπλασμα υπεργείρει το περιόστεο, με αποτέλεσμα τη δημιουργία του **χαρακτηριστικού τριγώνου του Codman** στις ακτινογραφίες.

**Μικροσκοπικά** το κύριο γνώρισμα του οστεοσαρκώματος είναι ο **σχηματισμός οστεοειδούς από κακοήθη μεσεγχυματικά κύτταρα**. Η ποσότητα του οστεοειδούς ποικίλει σε διαφορετικούς όγκους, ωστόσο η αναγνώρισή του είναι **απαραίτητη** για να τεθεί η διάγνωση οστεοσαρκώματος (Εικόνα 1, 2). Συνήθως αναγνωρίζονται αρκετά **νησίδια οστεοειδούς που περιβάλλονται από κακοήθεις οστεοβλάστες**. Τα νεοπλασματικά αυτά κύτταρα εμφανίζουν μεγάλη πυρηνική πλειομορφία και άφθονες μιτώσεις. Ωστόσο υπάρχουν και περιπτώσεις όπου η κυτταρολογική ατυπία είναι ελάχιστη. Συχνά συνυπάρχουν και άλλα μεσεγχυματικά στοιχεία, όπως **χόνδρος** και μάλιστα σε μεγάλη έκταση του όγκου. Άλλοτε αναγνωρίζονται **ατρακτόμορφα** κυρίως κύτταρα, ομοιόμορφα ή πλειόμορφα με παράξενους υπερχρωματικούς πυρήνες. Συχνά παρατηρούνται και **γιγαντοκύτταρα**.

Ανάλογα με την αναγνώριση όλων των παραπάνω στοιχείων



και την έκταση που καταλαμβάνουν στο νεόπλασμα, καθορίζονται διάφοροι τύποι οστεοσαρκώματος (π.χ. **ινοβλαστικό, χονδροβλαστικό, πλούσιο σε γιγαντοκύτταρα κλπ**).

### **Κλινικά χαρακτηριστικά**

Πρόκειται για **επιθετικά νεοπλάσματα**, τα οποία συχνά έχουν δώσει **αιματογενείς μεταστάσεις** κατά το χρόνο διάγνωση τους. Οι **πνεύμονες** είναι η πιο συχνή θέση μεταστάσεων. Παλιότερα τα οστεοσαρκώματα οδηγούσαν πάντα στο θάνατο του ασθενούς. Ωστόσο οι εξελιγμένες χειρουργικές τεχνικές, σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία και τη χημειοθεραπεία για τις μεταστάσεις, έχουν επιμηκύνει κατά πολύ το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών.

Τα **δευτεροπαθή οστεοσαρκώματα** εμφανίζονται σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Είναι **πολύ επιθετικά νεοπλάσματα** και ανταποκρίνονται λιγότερο στη θεραπεία από τα πρωτοπαθή οστεοσαρκώματα.

## **ΧΟΝΔΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ**

Οι χονδροποιητικοί όγκοι, όπως και οι οστεοποιητικοί όγκοι του σκελετού, συνιστούν ένα ευρύ φάσμα αλλοιώσεων, από καλοήθεις βλάβες ως πολύ επιθετικά κακοήθη νεοπλάσματα. Εδώ θα αναφερθούν οι πιο συχνές μορφές.

## **ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΧΟΝΔΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ**

### **ΟΣΤΕΟΧΟΝΔΡΩΜΑ**

Τα **οστεοχονδρώματα** (λέγονται και **εξοστώσεις**), πιθανώς αντιπροσωπεύουν πιο πολύ **δυσμορφίες**, παρά αληθή νεοπλάσματα, και είναι αρκετά συνηθισμένα (αποτελούν το **1/3 των καλοήθων όγκων των οστών**). Συνήθως είναι **μονήρη και σποραδικά**, ενώ σπάνια μπορεί να είναι **πολλαπλά** σε μια οικογενή νόσο, τη **κληρονομική νόσο των πολλαπλών εξοστώσεων**. Τα περισσότερα είναι ασυμπτωματικά, αλλά είναι δυνατόν να προκαλέσουν αισθητική παραμόρφωση. Η ηλικία εμφάνισης είναι τα **20-30 έτη**.



Εμφανίζονται στη μετάφυση των μακρών σωληνοειδών οστών σαν πλατιές οστικές εκφύσεις, που είναι προσκολλημένες στον οστικό φλοιό. Ιστολογικά αποτελούνται από **ώριμο οστό με χόνδρινη καλύπτρα**. Τα περισσότερα έχουν **καλοήθη πορεία**. Τα οστεοχονδρώματα που αναπτύσσονται σε ασθενείς με οικογενή νόσο είναι δυνατόν, σπάνια, να εξαλλαγούν σε χονδροσάρκωμα.

### ΕΓΧΟΝΔΡΩΜΑ (ΧΟΝΔΡΩΜΑ)

Τα χονδρώματα είναι καλοήθεις αλλοιώσεις, που εμφανίζονται στα **μικρά οστά των χεριών και των ποδιών**, συνήθως σε ηλικίες **30-50 ετών** και μπορεί να είναι **μονήρη ή πολλαπλά**.

Είναι περιγραφτες αλλοιώσεις, οι οποίες συνήθως εμφανίζονται μέσα στη **μυελική κοιλότητα** του οστού. **Μικροσκοπικά** αποτελούνται από **ώριμο υαλοειδή χόνδρο και φυσιολογικά χονδροκύτταρα**. Τα **μονήρη** χονδρώματα έχουν σχεδόν πάντα **καλοήθη πορεία**. Ωστόσο, έχουν περιγραφεί και σύνδρομα που σχετίζονται με **πολλαπλά χονδρώματα**. Στο 30% αυτών των ασθενών αναπτύσσονται χονδροσαρκώματα

## ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΧΟΝΔΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ

### ΧΟΝΔΡΟΣΑΡΚΩΜΑ

Τα χονδροσαρκώματα είναι κακοήθη νεοπλάσματα που συνίστανται από **κακοήθη μεσεγχυματικά κύτταρα** που παράγουν ένα **χόνδρινο στρώμα**. Είναι οι **δεύτεροι πιο συχνοί κακοήθεις μη αιμοποιητικοί όγκοι των οστών**, μετά το οστεοσάρκωμα. Εμφανίζονται σε **μεγαλύτερους ασθενείς** με μέγιστο αριθμό περιστατικών κατά την **6η δεκαετία**. Συνήθως αναπτύσσονται στα **κεντρικά τμήματα** του σκελετού: **οστά ώμου, πυέλου, εγγύς μηριαίο και πλευρές**.

Διακρίνονται σε **πρωτοπαθείς όγκους**, που αναπτύσσονται *de novo*, και σε **δευτεροπαθή νεοπλάσματα**, που εμφανίζονται σε ασθενείς με **πολλαπλά εγχονδρώματα** ή σπανιότερα οστεοχονδρώματα. Όπως τα οστεοσαρκώματα, έτσι και τα χονδροσαρκώματα εμφανίζουν **μεγάλη ποικιλία στα κλινικά και μορφολογικά χαρα-**



**κτηριστικά.** Εδώ θα περιγραφεί η συνήθης μορφή του χονδροσαρκώματος.

#### *Μορφολογικά χαρακτηριστικά*

Το τυπικό χονδροσάρκωμα παρουσιάζεται σε μια **μεγάλη μάζα χωρίς σαφή όρια, μέσα στη μυελική κοιλότητα**, η οποία συχνά διαβρώνει το φλοιό. Μικροσκοπικά τα χονδροσαρκώματα ποικίλουν πολύ στην εμφάνιση. Αναγνωρίζονται **καλά διαφοροποιημένα νεοπλάσματα** με ελάχιστη κυτταρολογική ατυπία, τα οποία μερικές φορές είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωστούν από φυσιολογικό χόνδρο [βαθμού κακοηθείας (grade) 1]. Στο άλλο άκρο ανήκουν νεοπλάσματα που αποτελούνται από **εξαιρετικά άτυπους χονδροβλάστες με άφθονες μιτώσεις και πολυπύρηνες γιγαντοκυτταρικές μορφές** [βαθμού κακοηθείας (grade) 3]. Το 10% των χαμηλής κακοηθείας οστεοσαρκωμάτων εμφανίζει εστιακά **υψηλής κακοηθείας (χαμηλής διαφοροποίησης) σάρκωμα** και ονομάζονται “**αποδιαφοροποιημένα χονδροσαρκώματα**”.

#### *Κλινικά χαρακτηριστικά*

Πρόκειται για **προοδευτικά αυξανόμενες σε μέγεθος μάζες**, ο ρυθμός ανάπτυξης των οποίων και η κλινική τους συμπεριφορά εξαρτάται από το βαθμό διαφοροποίησής τους. Δίνουν **αιματογενείς μεταστάσεις**, πιο συχνά στους πνεύμονες.

## ΑΛΛΟΙ ΟΓΚΟΙ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

### ΓΙΓΑΝΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΟΓΚΟΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Αποτελεί το **20%** των καλοήθων όγκων των οστών. Εντοπίζεται συνήθως στην επίφυση των μακρών οστών, κυρίως στο **κάτω άκρο του μηριαίου οστού**, στο **άνω άκρο της κνήμης**, στο **εγγύς βραχιόνιο** και στην **άπω κερκίδα**. Η συνηθέστερη ηλικία εμφάνισης είναι μεταξύ **20-40** ετών, με μια μικρή υπεροχή στις γυναίκες.

#### *Μορφολογικά χαρακτηριστικά*

Πρόκειται για **λυτικές βλάβες** που διαβρώνουν το φλοιό, και



είναι σχεδόν πάντα μονήρεις. Ιστολογικά αναγνωρίζονται δύο κύριοι κυτταρικοί πληθυσμοί. Τα πιο ευδιάκριτα στοιχεία είναι μεγάλα πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα που μοιάζουν πολύ με οστεοκλάστες, και η ακριβής φύση τους δεν είναι σαφής. Σύμφωνα με την ισχύουσα άποψη τα κύτταρα αυτά είναι αντιδραστικά και όχι νεοπλασματικά, και προέρχονται από μακροφάγα. Το νεοπλασματικό στοιχείο αποτελείται από ωσειδή ή ατρακτόμορφα μονοπύρρηνα κύτταρα, με άφθονες μιτώσεις.

#### *Κλινικά χαρακτηριστικά*

Η συμπεριφορά αυτών των νεοπλασμάτων είναι κάπως απρόβλεπτη. Συχνά υποτροπιάζουν μετά από μια απλή απόξεση. Είναι ιστολογικά καλοήθεις αλλοιώσεις, εν τούτοις είναι δυνατόν να αναγνωριστεί εστιακή κακοήθης εξαλλαγή είτε de novo, είτε μετά από καλοήθη όγκο που έχει ακτινοβοληθεί. Σπάνια, ένας φαινομενικά καλοήθης όγκος μπορεί να δώσει μεταστάσεις στον πνεύμονα.

#### **ΣΑΡΚΩΜΑ EWING**

Πρόκειται για αρχέγονο κακοήθες νεόπλασμα των οστών και των μαλακών μορίων, που προσβάλλει κυρίως παιδιά και εφήβους (10-20 ετών). Συνολικά είναι ο τρίτος σε συχνότητα κακοήθης όγκος των οστών μετά το οστεοσάρκωμα και το χονδροσάρκωμα, ενώ στα παιδιά είναι δεύτερος πίσω μόνο από το οστεοσάρκωμα.

#### **ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ**

Μέχρι πρόσφατα η παθογένεση του σαρκώματος Ewing ήταν άγνωστη. Πρόσφατα όμως δείχθηκε ότι στις περισσότερες περιπτώσεις υπάρχει μια χρωμοσωμική αντιμετάθεση μεταξύ των χρωμοσωμάτων 11 και 22 [t(11;22) (q24;q12)]. Αυτή η μετάθεση αφορά στο γονίδιο του σαρκώματος Ewing στο 22q12 (EWS gene), και οδηγεί στη συνένωση του με το γονίδιο F11-1 που κωδικοποιεί ένα μεταγραφικό παράγοντα. Το γονίδιο που προκαλείται από αυτή τη σύντηξη οδηγεί στο σχηματισμό μιας χμαιορι-



κής πρωτεΐνης, που λειτουργεί ως μεταγραφικός παράγοντας, ο οποίος είναι ογκογόνος.

Ίδια χρωμοσομική διαταραχή έχει αναγνωριστεί και στους νευροεκτοδερμικούς όγκους των οστών και των μαλακών μορίων (PNET=Peripheral NeuroEctodermal Tumors). Με βάση αυτό το δεδομένο έχει πλέον αποδειχτεί ότι το σάρκωμα Ewing αντιπροσωπεύει το ένα άκρο μιας οικογένειας νεοπλασμάτων (Νεοπλάσματα της Οικογένειας Ewing, Ewing family of tumors), στο άλλο άκρο της οποίας βρίσκονται οι όγκοι νευροεκτοδερμικής αρχής.

### *Μορφολογικά χαρακτηριστικά*

Το νεόπλασμα αναπτύσσεται σαν **μαλακή μάζα**, με περιοχές αιμορραγίας και νέκρωσης, **μέσα στη μυελική κοιλότητα**, συνήθως στο **μηριαίο**, την **κνήμη** και τη **λεκάνη**. Συνήθως εντοπίζεται στη **διάφυση**, αλλά συχνά διασπείρεται και σε άλλες θέσεις. Καθώς ο όγκος μεγαλώνει, **επεκτείνεται στο φλοιώδες οστό και το περιόστεο**. Χαρακτηριστικά, το περιόστεο αντιδρά με το σχηματισμό νέου οστού και δίνει μια χαρακτηριστική ακτινολογική εικόνα σαν «**φλούδες κρεμμυδιού**».

**Μικροσκοπικά** πρόκειται για ένα **κυτταροβριθές νεόπλασμα** που αποτελείται από **άφθονα αρχέγονα κύτταρα**, με μικρούς σχετικά ομοιόμορφους πυρήνες και **ελάχιστο κυτταρόπλασμα** (Εικόνα 3). Με ειδικές χρώσεις (PAS) αναδεικνύεται η ύπαρξη γλυκογόνου στο κυτταρόπλασμα. Συνήθως, παρά τη χαρακτηριστική ιστολογική εικόνα, για την ασφαλή διάγνωση είναι απαραίτητες και **ανοσοϊστοχημικές μελέτες**. Τα νεοπλασματικά κύτταρα εκφράζουν συγκεκριμένους δείκτες που δεν εκφράζονται σε άλλα νεοπλάσματα από «**μικρά μπλε κύτταρα**».

### *Κλινικά χαρακτηριστικά*

Το σάρκωμα Ewing εμφανίζεται με πόνο, που συχνά συνοδεύεται από **τοπική φλεγμονή**. Για τη διάγνωση είναι απαραίτητη η βιοψία. Πρόκειται για ένα πολύ επιθετικό νεόπλασμα, ωστόσο πρόσφατες πρόοδοι στη θεραπεία (χημειοθεραπεία, σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία και χειρουργική επέμβαση) έχουν βελτιώ-



σει σημαντικά την επιβίωση των ασθενών (πενταετής επιβίωση 75%).

#### 4. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ

Τα μεταστατικά νεοπλάσματα των οστών είναι πολύ περισσότερα από τους πρωτοπαθείς όγκους. Οι πιο συχνές πρωτοπαθείς εστίες είναι ο **προστάτης, ο μαστός, ο πνεύμονας, ο νεφρός, ο γαστρεντερικός σωλήνας και ο θυρεοειδής**. Οι μεταστάσεις στο σκελετό είναι **τυπικά πολυεστιακές**, ωστόσο τα καρκινώματα του νεφρού και του θυρεοειδούς είναι δυνατόν να δώσουν μονήρεις μεταστάσεις. Πιο συχνά προσβάλλεται ο **αξονικός σκελετός** (σπονδυλική στήλη, πύελος, πλευρές, κρανίο, στέρνο, εγγύς μηριαίο και βραχιόνιο).

Οι μεταστάσεις προκαλούν λύση του οστού (**οστεολυτικές**) ή αντιδραστικό σχηματισμό νέου οστού (**οστεοβλαστικές**). Συνήθως αναγνωρίζονται και οι δύο μορφές στην ίδια βλάβη, αλλά σε ορισμένα νεοπλάσματα, όπως είναι το **αδενοκαρκίνωμα του προστάτη**, επικρατεί η **οστεοβλαστική δραστηριότητα**.

#### 5. ΟΓΚΟΜΟΡΦΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

##### ΙΝΩΔΗΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ

Πρόκειται για μια **σπάνια καλοήγη αλλοίωση** η οποία αφορά το πιθανότερο σε **διακοπή του σχηματισμού των οστών κατά την ανάπτυξη**, καθώς συνίσταται από όλα τα στοιχεία του οστού, τα οποία όμως δεν διαφοροποιούνται σε ώριμες δομές. Η συνιθέστερη μορφή είναι η **μονοοστική βλάβη**, η οποία εμφανίζεται κατά την εφηβεία και σταματά να αναπτύσσεται με το πέρας την ανάπτυξης των οστών. Εμφανίζεται κυρίως στις **πλευρές, το μηριαίο, την κνήμη, τα οστά της γνάθου και το κρανίο**. Συνήθως είναι ασυμπτωματική, αλλά είναι δυνατόν να οδηγήσει σε κάταγμα ή οστική παραμόρφωση.

##### *Μορφολογικά χαρακτηριστικά*

Το φυσιολογικό δοκιδώδες οστό αντικαθίσταται από **υπερπλα-**





στικό ινώδη ιστό και άφθονο κολλαγόνο, που περιβάλλουν μικρές ακανόνιστες νησίδες πρωτογενούς, δικτυωτού, οστού (οι οποίες μοιάζουν με «Κινέζικα γράμματα»).

### ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΙΚΗ ΟΣΤΙΚΗ ΚΥΣΤΗ

Πρόκειται για μια καλοήγη αλλοίωση, η οποία δεν είναι νεόπλασμα αλλά αποτελεί μια από τις ταχύτερα αναπτυσσόμενες και καταστροφικές οστικές αλλοιώσεις. Η παθογένεσή της είναι άγνωστη. Πιθανολογείται ωστόσο ότι αφορά σε αντιδραστική αλλοίωση επί εδάφους εντοπισμένης αρτηριοφλεβώδους δυσπλασίας. Σε ένα 35-50% των περιπτώσεων σχετίζεται με άλλες οστικές αλλοιώσεις, όπως γιγαντοκυτταρικό όγκο, ινώδη δυσπλασία, χονδροβλάστωμα, οστεοβλάστωμα, οστεοσάρκωμα.

#### *Μορφολογικά χαρακτηριστικά*

Μακροσκοπικά αναγνωρίζονται σηραγγώδεις αγγειακοί χώροι, οι οποίοι συνήθως πληρούνται από αίμα και περιβάλλονται από λεπτό οστικό φλοιό. Η μικροσκοπική εικόνα ποικίλει. Το κύριο χαρακτηριστικό είναι η παρουσία των αγγειακών χώρων, οι οποίοι διαχωρίζονται από ινώδη διαφραγμάτια, που μπορεί να περιέχουν οστεοειδές, χονδροειδές, γιγαντοκύτταρα και φλεγμονή.

### ΜΟΝΗΡΗΣ ΟΣΤΙΚΗ ΚΥΣΤΗ

Πρόκειται για μια καλοήγη αλλοίωση, η οποία είναι το πιθανότερο αντιδραστικής αιτιολογίας. Αναπτύσσεται στην ενδομυελική κοιλότητα, είναι σχεδόν πάντα μονόχωρη και πληρούται από διαυγές ή οροαιματηρό υγρό.

### ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΡΘΡΩΣΕΩΝ

Οι αρθρώσεις διακρίνονται σε διαρθρώσεις (επιτρέπουν ελεύθερη κίνηση μεταξύ των δύο οστών, π.χ. οι αρθρώσεις των άκρων), σε συναρθρώσεις (επιτρέπουν περιορισμένες κινήσεις, π.χ. μεταξύ των σπονδύλων) και σε συνοστεώσεις (δεν επιτρέπουν καμία κίνηση, π.χ. μεταξύ των οστών του κρανίου).

Στις ελεύθερα κινούμενες αρθρώσεις τα οστά επενδύονται από



**αρθρικό χόνδρο** και περικλείονται από ινώδη κάψα. Η κάψα αυτή συνέχεται με το περιόστεο στα άκρα των δύο οστών και τις περιαρθρικές δομές, και έτσι σχηματίζει τον **αρθρικό θύλακο**. Στην έσω επιφάνειά του ο αρθρικός θύλακος περιβάλλεται από μια μεμβράνη (τον **ορογόνο υμένα**) που επενδύεται από **ορογονιακά κύτταρα** (υμενοκύτταρα).

Ο αρθρικός χόνδρος κατανέμει το φορτίο κατά μήκος της επιφάνειας της άρθρωσης, και αποτελείται από σχετικά μικρό αριθμό **χονδροκυττάρων** και μεγάλη ποσότητα μεσοκυττάριας ουσίας που συντίθεται από τα χονδροκύτταρα. Η μεσοκυττάρια ουσία αποτελείται από **ίνες κολλαγόνου τύπου II και πρωτεογλυκάνες**.

Οι αρθρώσεις προσβάλλονται από ένα ευρύ φάσμα νόσων όπως: **εκφυλιστικές αλλοιώσεις, λοιμώξεις, διαταραχές του μεταβολισμού, αυτοάνοσα νοσήματα και νεοπλάσματα**. Στις επόμενες σελίδες θα αναφερθούν μόνο οι συνηθέστερες από αυτές.

## ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Η οστεοαρθρίτιδα είναι η συνηθέστερη νόσος των αρθρώσεων. Πρόκειται για **εκφυλιστική νόσο**, της οποίας το κυρίαρχο στοιχείο είναι η **εκφύλιση του αρθρικού χόνδρου**. Ακολουθούν αλλοιώσεις στα υποκείμενα οστά, οι οποίες όμως είναι δευτεροπαθείς. Διακρίνεται σε **πρωτοπαθή** (όταν δεν υπάρχουν εμφανείς προδιαθεσικοί παράγοντες) και **δευτεροπαθή οστεοαρθρίτιδα** (όταν εμφανίζεται σε μια ήδη προσβεβλημένη άρθρωση από άλλο αίτιο, π.χ. φλεγμονή, τραύμα, ή όταν συνυπάρχουν μεταβολικά νοσήματα). Στις περισσότερες περιπτώσεις είναι πρωτοπαθής και αποτελεί συνέπεια **φυσικής φθοράς**. Οι συχνότερα προσβεβλημένες αρθρώσεις είναι τα **ισχία, τα γόνατα, οι κατώτεροι οσφυϊκοί και οι αυχενικοί σπόνδυλοι, οι μεσοφαλαγγικές, οι πρώτες καρπομετακαρπικές και οι πρώτες ταρσομεταταρσικές αρθρώσεις**.

Η πρωτοπαθής μορφή εκδηλώνεται μετά τα 50 έτη με **αρθρική δυσκαμψία και βαθύ πόνο ιδίως το πρωί**, και αποτελεί σημαντικό αίτιο φυσικής δυσπραγίας σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών.



### Παθογένεση

Οι πιο σημαντικές παράμετροι στην ανάπτυξη της οστοαρθρίτιδας είναι η **πάροδος της ηλικίας** και οι **μηχανικές επιδράσεις**. Αρχικά παρατηρείται **ελάττωση της ελαστικότητας και της ανθεκτικότητας του αρθρικού χόνδρου** λόγω ελάττωσης της συγκέντρωσης των πρωτεογλυκανών και εξασθένησης του δικτύου του κολλαγόνου. Τα χονδροκύτταρα αντιδρούν σε αυτήν την εκφύλιση με αύξηση του αριθμού τους και αυξημένη δραστηριότητα. Η **υπερλειτουργία των χονδροκυττάρων** αντιρροπίζει την εκφύλιση για λίγο καιρό. Όμως τελικά τα χονδροκύτταρα εξουθενώνονται και αρχίζουν να εκκρίνουν και άλλες ουσίες, όπως η **ιντερλευκίνη-1 (IL-1)**. Η IL-1 επάγει την έκκριση πρωτεολυτικών ενζύμων (π.χ. κολλαγονάση) από άλλα χονδροκύτταρα. Έτσι αρχίζει η φάση της **χονδρόλυσης**.

### Μορφολογικά Χαρακτηριστικά

Αρχικά παρατηρείται **λέπτυνση του χόνδρου και σχάση της αρθρικής επιφάνειας**. Με τον καιρό σχηματίζονται αύλακες που επεκτείνονται και οδηγούν σε **πλήρη διάβρωση του αρθρικού χόνδρου εστιακά**. Έτσι εκτίθεται το υποκείμενο οστό, το οποίο αντιδραστικά **παχύνεται** και φαίνεται **στιλπνό**. Μέσα στην αρθρική κοιλότητα παρατηρούνται **θραύσματα χόνδρου και οστίτη ιστού**. Το αρθρικό υγρό, στις περιοχές που λείπει ο αρθρικός χόνδρος διαρρέει μέσα στο υποκείμενο οστό και σχηματίζει **ενδοοστικές κύστες**. Αντιδραστικά επίσης, το οστό στις παρυφές των αρθρώσεων **υπερπλάσσεται** και σχηματίζει **οστεόφυτα**.

### ΛΟΙΜΩΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Η λοιμώδης αρθρίτιδα προκαλείται συνήθως από μικρόβια (κυρίως γοννόκοκκοι, σταφυλόκοκκοι, στρεπτόκοκκοι, **Haemophilus influenzae**, gram-αρνητικοί κόκκοι, σαλμονέλα σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία).

*Οι συνηθέστεροι οδοί εισόδου είναι:*

**Αιματογενής διασπορά** (σε μικροβιαμία)

**Τραυματική εμφύτευση**



Άμεση επέκταση από παρακείμενη εστία λοίμωξης (λοίμωξη οστών ή μαλακών μορίων).

Η λοίμωξη οδηγεί σε οξεία διαπυητική αρθρίτιδα, η οποία χαρακτηρίζεται από τοπικό πόνο και έντονη φλεγμονώδη αντίδραση, με συνάθροιση άφθονων πολυμορφοπύρηνων μέσα στην άρθρωση και τους περιαρθρικούς ιστούς.

### ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια **συστηματική χρόνια φλεγμονώδης νόσος**, η οποία προσβάλλει κυρίως τις αρθρώσεις, αλλά είναι δυνατόν να προσβάλλει και άλλα όργανα. Είναι αρκετά συχνή (**επίπτωση 1%**), συνήθως εμφανίζεται στην **4η με 5η δεκαετία** της ζωής, πιο συχνά στις γυναίκες. Πρόκειται για **συμμετρική αρθρίτιδα**, η οποία προσβάλλει κυρίως τις **μικρές αρθρώσεις των άνω και κάτω άκρων, τους αστραγάλους, τους καρπούς, τους αγκώνες και τους ώμους**.

Η κλινική πορεία της νόσου ποικίλει. Σε μερικούς ασθενείς η κλινική εικόνα σταθεροποιείται, και είναι δυνατόν να παρατηρηθεί και ύφεση. Στην πλειοψηφία όμως των ασθενών η νόσος ακολουθεί μια **χρόνια εξελικτική πορεία**, η οποία οδηγεί σε μόνιμη βαριά αναπηρία.

### Παθογένεση

Είναι γενικά αποδεκτό ότι υπάρχει **γενετική προδιάθεση** για την ανάπτυξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και ότι η νόσος των αρθρώσεων διαμεσολαβείται από **ανοσολογικό μηχανισμό**, στον οποίο πρωταρχικό ρόλο παίζουν τα **T-κύτταρα**, και ενέχονται επίσης τα **B-κύτταρα**. Ωστόσο ο εκλυτικός παράγοντας και η ακριβής σχέση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί.

### Μορφολογικά Χαρακτηριστικά

Ιστολογικά αναγνωρίζεται **μη πυογόνος χρόνια υπερπλαστική αρθροθυλακίτιδα**. Χαρακτηρίζεται από **υπερπλασία των κυττάρων που επενδύουν τον αρθρικό θύλακο**, συνοδό διήθηση του υ-



ποκείμενου συνδετικού ιστού από **κύτταρα χρόνιας φλεγμονής** (λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, μακροφάγα) με σχηματισμό λεμφοζιδίων και **άφθονη νεοαγγείωση**. Αυτός ο **υπερπλαστικός θύλακος**, με τα **άφθονα αγγεία** και την **έντονη φλεγμονή**, ονομάζεται **rannus**. Καθώς εξελίσσεται η νόσος, διαβρώνεται ο αρθρικός χόνδρος και το υποκείμενο οστό. Τελικά ο rannus καταλαμβάνει όλο το χώρο της άρθρωσης, ακολουθεί ίνωση και ασβέστωση με τελική επιπλοκή τη **μόνιμη αγκύλωση των αρθρώσεων**.

Στο **25%** των ασθενών εμφανίζονται και **ρευματοειδή υποδόρια οζίδια**, τα οποία συνήθως εντοπίζονται σε περιοχές πίεσης (π.χ. στους αγκώνες και στα κάτω άκρα). Τα ρευματοειδή οζίδια συνίστανται από ένα **πυρήνα ινιδοειδούς νέκρωσης**, που περιβάλλεται από **δακτύλιο μακροφάγων**. Περιφερικότερα αναγνωρίζονται **λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και άλλα μονοπύρηνα κύτταρα**.

## ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΩΝ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος «**μαλακά μόρια**» χρησιμοποιείται για την περιγραφή κάθε **μη επιθηλιακού ιστού**, με εξαίρεση τα **οστά, τους χόνδρους, τον εγκέφαλο, τα αιμοποιητικά κύτταρα και το λεμφικό ιστό**. Γενικά τα νεοπλάσματα των μαλακών μορίων ονομάζονται με βάση τον τύπο του ιστού από τον οποίο προέρχονται (π.χ. λιπώδης ιστός-λιπώματα/λιποσαρκώματα).

Η πλειοψηφία των νεοπλασμάτων των μαλακών μορίων είναι **καλοήθεις αλλοιώσεις**, που είτε ανακαλύπτονται τυχαία, είτε προκαλούν προβλήματα λόγω τοπικής ανάπτυξης. Οι κακοήθεις όγκοι των μαλακών μορίων λέγονται **σαρκώματα** και χαρακτηρίζονται από επιθετική τοπική ανάπτυξη και μεταστάσεις. Τα σαρκώματα είναι αρκετά σπάνια, και αποτελούν περίπου το **2%** όλων των κακοήθειών. Πάντως στα παιδιά είναι ο **τέταρτος** σε συχνότητα κακοήθης όγκος μετά από τα νεοπλάσματα του **αιμοποιητικού συστήματος, του νευρικού συστήματος και τον όγκο Wilms**. Τα σαρκώματα μεθίστανται κατά κύριο λόγο μέσω των **αιμοφό-**



ρων αγγείων. Η λεμφαγγειακή διασπορά είναι σπάνια. Αναγνωρίζεται και μια ενδιάμεση κατηγορία νεοπλασμάτων, τα οποία είναι δυνατόν να έχουν επιθετική τοπική ανάπτυξη, αλλά συνήθως δε δίνουν μεταστάσεις. Τα νεοπλάσματα αυτά χαρακτηρίζονται ως «οριακής κακοηθείας».

Στον ακόλουθο Πίνακα παρατίθεται μια ταξινόμηση των νεοπλασμάτων και των ογκόμορφων αλλοιώσεων των μαλακών μορίων και στις επόμενες σελίδες θα περιγραφούν οι συνηθέστερες αλλοιώσεις.

## ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

### Νεοπλάσματα λιπώδους ιστού

Λίπωμα

Λιποσάρκωμα

### Νεοπλάσματα και ογκόμορφες αλλοιώσεις ινώδους ιστού

Οζώδης περιτονίτιδα

Ινωμάτωση (επιπολής ή εν τω βάθει)

Ινοσάρκωμα

### Ινώδη Ιστιοκυτταρικά νεοπλάσματα

Καλόηθες ινώδες ιστοκύττωμα

Προέχον δερματοϊνοσάρκωμα

Κακόηθες ινώδες ιστοκύττωμα

### Νεοπλάσματα ραβδωτών μυών

Ραβδομύωμα

Ραβδομυοσάρκωμα

### Νεοπλάσματα λείων μυών

Λειομύωμα

Λειομυοσάρκωμα

Νεοπλάσμα λείων μυών οριακής κακοηθείας

### Αγγειακοί όγκοι

Αιμαγγείωμα

Λεμφαγγείωμα

Αιμαγγειοενδοθηλίωμα



Αιμαγγειοπερικύτωμα

Αγγειοσάρκωμα

### Νεοπλάσματα περιφερικών νεύρων

Νευρίνωμα (σβάννωμα)

Νευροϊνωμα

Κακοήθη νεοπλάσματα του ελύτρου των περιφερικών νεύρων

### Νεοπλάσματα άγνωστης ιστογένεσης

Συνοβιοσάρκωμα (σάρκωμα του αρθρικού υμένα)

Επιθηλιοειδές σάρκωμα

## ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ

### ΛΙΠΩΜΑ

Το λίπωμα είναι ο συχνότερος όγκος των μαλακών μοριών. Συνήθως είναι μονήρες και αναπτύσσεται οπουδήποτε στο σώμα, συχνότερα στον υποδόριο ιστό των ενηλίκων. Παρουσιάζεται ως βραδέως αναπτυσσόμενη μάζα, η οποία προκαλεί κυρίως αισθητικά προβλήματα. Η θεραπεία εκλογής είναι η ολική εκτομή.

#### Μορφολογικά Χαρακτηριστικά

Το τυπικό λίπωμα είναι μια περιγράπτη, μαλακή μάζα, κίτρινου χρώματος. Μικροσκοπικά συνίσταται από λιποκύτταρα, τα οποία είναι όμοια με αυτά του ώριμου λιπώδους ιστού (Εικόνα 4). Έχουν περιγραφεί διάφοροι ιστολογικοί υπότυποι. Ένας από αυτούς, το αγγειολίπωμα, χαρακτηρίζεται από την παρουσία άφθονων αιμοφόρων αγγείων και παρουσιάζει κλινικό ενδιαφέρον γιατί είναι επώδυνο.

### ΛΙΠΟΣΑΡΚΩΜΑ

Το λιποσάρκωμα είναι ο κακοήθης όγκος των λιποκυττάρων. Αναπτύσσεται κυρίως σε εν τω βάθει ιστούς και εσωτερικά όργανα (συχνότερα στα κάτω άκρα και την κοιλιακή κοιλότητα), κατά την 5η-6η δεκαετία της ζωής. Η εξέλιξη και η πρόγνωση των λιποσαρκωμάτων επηρεάζεται πολύ από τον ιστολογικό υπότυπο της αλλοίωσης.



### *Μορφολογικά Χαρακτηριστικά*

Τα λιποσαρκώματα εμφανίζονται ως σχετικά περιγράπτες κτρινωπές μάζες. Διακρίνονται διάφοροι ιστολογικοί τύποι (Εικόνα 5). Το **καλά διαφοροποιημένο λιποσάρκωμα** και το **μυξοειδές λιποσάρκωμα** είναι νεοπλάσματα υψηλής διαφοροποίησης, τα οποία είναι δύσκολο μερικές φορές να διακριθούν ιστολογικά από λιπώματα. Το **στρογγυλοκυτταρικό λιποσάρκωμα** και το **πλειόμορφο λιποσάρκωμα**, είναι χαμηλής διαφοροποίησης, και αρκετές φορές είναι δύσκολο να διακριθούν ιστολογικά από άλλα νεοπλάσματα χαμηλής διαφοροποίησης/υψηλής κακοηθείας.

## ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΟΓΚΟΜΟΡΦΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΙΝΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ

### ΟΞΩΔΗΣ ΠΕΡΙΤΟΝΙΪΤΙΔΑ

Η οξώδης περιτονιΐτιδα δεν είναι νεόπλασμα, αλλά μια **αντιδραστική, αυτοπεριοριζόμενη υπερπλασία των ινοβλαστών**. Εμφανίζεται συνήθως σε **νεαρούς ενήλικες**, κυρίως στα **κάτω άκρα και τον κορμό**, και παρουσιάζεται σαν μια ταχέως αυξανόμενη μάζα, η οποία μερικές φορές είναι επώδυνη. Σε ένα 10-15% των περιπτώσεων υπάρχει ιστορικό τραύματος στην περιοχή. Η θεραπεία εκλογής είναι η απλή εκτομή.

### *Μορφολογικά Χαρακτηριστικά*

Συνήθως παρουσιάζεται σαν μια μη περιγεγραμμένη μάζα διαμέτρου μικρότερης από 3 εκ., στον **υποδόριο ιστό**, τους **μυς** ή την **εντω βάθει περιτονία**. Μικροσκοπικά συνίσταται από μεγάλους, ανώριμους **ινοβλάστες** με αυξημένες μιτώσεις. Χρειάζεται πολύ προσοχή και πείρα για να μην εκληφθεί λανθασμένα ως σάρκωμα.

### ΙΝΩΜΑΤΩΣΗ

Οι ινοματώσεις, όπως και η οξώδης περιτονιΐτιδα, είναι **υπερπλαστικές αλλοιώσεις** που συνίστανται από **ινοβλάστες**, αλλά διακρίνονται για το **διηθητικό τρόπο ανάπτυξης** και την ικανότητα για **τοπική υποτροπή**. Πάντως, σε αντίθεση με τα ινοσαρκώ-





ματα, δεν μεθίστανται.

Διακρίνονται σε δυο μεγάλες κατηγορίες: τις **επιπολής** (επιφανειακές) και τις **εν τω βάθει ινωματώσεις**. Οι επιπολής ινωματώσεις, είναι λιγότερο επιθετικές, και προκαλούν περισσότερο αισθητικά/λειτουργικά προβλήματα. Σε αυτές ανήκει η **παλαμιαία ινωμάτωση** (συνολική Dupuytren) και η **ινωμάτωση του πέους** (νόσος του Peyronie). Οι **εν τω βάθει ινωματώσεις** (“ινωματώδεις όγκοι”) αναπτύσσονται κυρίως στην **κοιλιακή χώρα** και τους **μυς του κορμού** και των **άκρων**. Χαρακτηρίζονται από περισσότερο επιθετική τοπική ανάπτυξη και συχνές υποτροπές.

### **Μορφολογικά Χαρακτηριστικά**

Ανάλογα με τη θέση εμφάνισης τους, είναι δυνατόν να παρουσιαστούν ως περίγραπτα οζίδια ή ως ασαφώς περιγεγραμμένες μάζες. Μικροσκοπικά συνίστανται από **υπερπλαστικούς ινοβλάστες**. Στις επιπολής μορφές αναγνωρίζεται ελαττωμένη κυτταροβρίθεια και **άφθονο κολλαγόνο**.

## **ΙΝΟΣΑΡΚΩΜΑ**

Τα ινοσαρκώματα είναι οι **κακοήθεις όγκοι των ινοβλαστών**. Εμφανίζονται στους ενήλικες και συνήθως εντοπίζονται στους **εν τω βάθει ιστούς του μηρού**, του **γόνατος** και του **κορμού**. Αναπτύσσονται συνήθως βραδέως, και ήδη υπάρχουν αρκετά χρόνια πριν τη διάγνωση. **Υποτροπιάζουν τοπικά** και δίνουν **αιματογενείς μεταστάσεις**, συνήθως στους **πνεύμονες**.

### **Μορφολογικά Χαρακτηριστικά**

Εμφανίζονται ως μονήρεις, ασαφώς περιγεγραμμένες μάζες. Μικροσκοπικά συνίστανται από **νεοπλασματικούς ινοβλάστες**, με **πυρηνική ατυπία**, και αυξημένο αριθμό μιτώσεων. Οι ινοβλάστες σχηματίζουν **διαπλεκόμενες δεσμίδες**, οι οποίες πολλές φορές διατάσσονται με τη μορφή ψαροκόκαλου.



## ΙΝΩΛΗ ΙΣΤΙΟΚΥΤΤΑΡΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

Στους ινώδεις ιστοκυτταρικούς όγκους αναγνωρίζεται ένας μεικτός πληθυσμός που αποτελείται από **ινοβλάστες** και φαγοκύτταρα με κυτταροπλασματικά λιπίδια, που έχουν μορφολογία **ιστιοκυττάρων**. Η ιστολογική εικόνα και η βιολογική τους συμπεριφορά ποικίλουν από αυτοπεριοριζόμενες **καλοήθεις αλλοιώσεις (καλοήθεις ινώδεις ιστοκύττωμα)**, σε **ενδιάμεσες βλάβες με τοπικές υποτροπές και σπάνιες μεταστάσεις (προέχον δερματοϊνοσάρκωμα)**, ως **σαφώς κακοήθεις όγκους (κακοήθεις ινώδεις ιστοκύττωμα)**.

## ΚΑΛΟΗΘΕΣ ΙΝΩΛΕΣ ΙΣΤΙΟΚΥΤΤΩΜΑ

Πρόκειται για καλοήθη αλλοίωση, που εμφανίζεται στο **δέρμα** ή τον **υποδόριο ιστό** ενηλίκων. Η θεραπεία εκλογής είναι η **απλή εκτομή**.

### *Μορφολογικά Χαρακτηριστικά*

Εμφανίζονται ως μονήρη, περιγράψα, κινητά οζίδια. Μικροσκοπικά παρατηρούνται άφθονα **διαπλεκόμενα ατρακτόμορφα κύτταρα και μεγάλα αφρώδη κύτταρα πλούσια σε λιπίδια**, σε ποικίλη αναλογία. Τα όρια τη βλάβης είναι διηθητικά, ωστόσο δεν παρατηρείται εκτεταμένη τοπική διήθηση.

## ΠΡΟΕΧΟΝ ΔΕΡΜΑΤΟΪΝΟΣΑΡΚΩΜΑ

Πρόκειται για νεόπλασμα που κατέχει **ενδιάμεση θέση**, ανάμεσα στους καλοήθεις ινοϊστοκυτταρικούς όγκους και τα κακοήθη ινώδη ιστοκυττώματα. Εμφανίζεται στο **δέρμα** ή τον **υποδόριο ιστό** ενηλίκων, ως μια οζώδης αλλοίωση που αναπτύσσεται βραδέως. Είναι διηθητικός όγκος και συχνά **υποτροπιάζει** μετά από τοπική εκτομή. Εξαιρετικά σπάνια είναι δυνατόν να δώσει μεταστάσεις.

### *Μορφολογικά Χαρακτηριστικά*

Μικροσκοπικά παρατηρούνται άφθονα **ατρακτόμορφα κύτταρα**, με κυτταρολογική ατυπία και σποραδικές μιτώσεις.



## ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΙΝΩΔΕΣ ΙΣΤΙΟΚΥΤΤΩΜΑ

Το κακόηθες ινώδες ιστοκύττωμα (MFH, Malignant Fibrous Histiocytoma), είναι το πιο συχνό σάρκωμα των μαλακών μορίων των ενηλίκων, και το συχνότερο σάρκωμα μετά από ακτινοθεραπεία. Εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς 50-70 ετών, κυρίως στους εν τω βάθει μυς των άκρων και στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο. Πρόκειται για επιθετικό νεόπλασμα, το οποίο συχνά υποτροπιάζει και δίνει μεταστάσεις στο 50% περίπου των ασθενών.

### *Μορφολογικά Χαρακτηριστικά*

Μακροσκοπικά αναγνωρίζεται μια ασαφώς περιγεγραμμένη λευκόφαιη μάζα, η οποία είναι δυνατόν να φτάσει σε πολύ μεγάλο μέγεθος μέχρι να δώσει κλινικά συμπτώματα, ιδίως όταν αναπτύσσεται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο. Μικροσκοπικά έχουν αναγνωριστεί διάφοροι υπότυποι του κακοήθους ινώδους ιστοκύττωματος (στροβιλώδης/πλειόμορφος τύπος, αγγειοβριθής/αγγειωματώδης τύπος, φλεγμονώδες και μυξοειδές κακόηθες ινώδες ιστοκύττωμα). Ο συχνότερος είναι ο στροβιλώδης/πλειόμορφος τύπος που συνίσταται από άτυπα ατρακτόμορφα κύτταρα που διατάσσονται δεσμίδες και σχηματίζουν στροβιλώδεις σχηματισμούς ή διαπλέκονται μεταξύ τους (Εικόνα 6). Αναγνωρίζονται άφθονες μιτώσεις και περιοχές νέκρωσης.

## ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΡΑΒΔΩΤΩΝ ΜΥΩΝ

### ΡΑΒΔΟΜΥΩΜΑ

Είναι ένας σπάνιος όγκος. Είναι πιο πιθανό να πρόκειται για αμάρτωμα, παρά για καλόηθες νεόπλασμα. Το πιο γνωστό είναι το καρδιακό ραβδομύωμα, που σχετίζεται με οξώδη σκλήρυνση.

### ΡΑΒΔΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑ

Πρόκειται για το κακόηθες νεόπλασμα των ραβδωτών μυών. Σε αντίθεση με τα υπόλοιπα σαρκώματα των μαλακών μορίων είναι νεόπλασμα που αναπτύσσεται κατά την βρεφική, παιδική και



εφηβική ηλικία, με το μέγιστο αριθμό περιστατικών κατά την πρώτη δεκαετία της ζωής. Αφορά στο πιο συχνό σάρκωμα των μαλακών μορίων στα παιδιά. Αναπτύσσεται συνήθως στην περιοχή κεφαλής/τραχήλου, την ουρογεννητική περιοχή και τον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο.

### *Μορφολογικά Χαρακτηριστικά*

Έχουν αναγνωριστεί διάφοροι ιστολογικοί τύποι, οι οποίοι συχνά αλληλεπικαλύπτονται. Ο πιο γνωστός τύπος είναι το **εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα**. Η ιστολογική του εικόνα ποικίλει από ένα καλά διαφοροποιημένο νεόπλασμα με ραβδομυοβλάστες που έχουν άφθονο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα με εγκάρσιες ραβδώσεις ως ένα αδιαφοροποίητο σάρκωμα. Η διάγνωση του ραβδομυοσαρκώματος βασίζεται στην τεκμηρίωση διαφοροποίησης προς ραβδωτούς μυς, είτε με την ανοσοϊστοχημική ανίχνευση αντιγόνων που σχετίζονται με γραμμωτούς μυς, είτε με την αναγνώριση σαρκομεριδίων στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Άλλοι ιστολογικοί τύποι είναι το βοτρυοειδές εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα, το κυψελιδικό ραβδομυοσάρκωμα και το πλειόμορφο ραβδομυοσάρκωμα.

## ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΛΕΙΩΝ ΜΥΩΝ

Τα νεοπλάσματα των λείων μυϊκών ινών αναπτύσσονται κυρίως στη μήτρα, αλλά είναι δυνατόν να αναπτυχθούν από λεία μυϊκά κύτταρα οπουδήποτε στο σώμα.

### ΛΕΙΟΜΥΩΜΑ

Είναι καλοήθης όγκος από λεία μυϊκά κύτταρα. Όσον αφορά στα μαλακά μόρια προέρχεται από λεία μυϊκά κύτταρα στους υποδόριους ιστούς ή από τα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων. Η θεραπεία εκλογή είναι η απλή εκτομή.

### *Μορφολογικά Χαρακτηριστικά*

Εμφανίζεται ως μικρό, περιγράπτο οζίδιο. Μικροσκοπικά αναγνωρίζονται **ατρακτόμορφα λεία μυϊκά κύτταρα, χωρίς ατυπία, τα οποία διατάσσονται σε δεσμίδες.**



## ΛΕΙΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑ

Πρόκειται για το **κακήθες νεόπλασμα** των λείων μυϊκών ιών. Είναι αρκετά σπάνιο, αν και αποτελεί το **τρίτο σε συχνότητα σάρκωμα των ενηλίκων** μετά το λιποσάρκωμα και το **κακήθες ινώδες ιστιοκύττωμα**. Εμφανίζεται συνήθως στα **άκρα**, και εξορμάται από τα **τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων**.

### *Μορφολογικά Χαρακτηριστικά*

Μακροσκοπικά αναγνωρίζεται μια σχετικά περιγραπτή μάζα, μαλακής σύστασης με περιοχές αιμορραγίας και νέκρωσης. Μικροσκοπικά αναγνωρίζονται **ατρακτόμορφα κύτταρα** τα οποία διατάσσονται σε διαπλεκόμενες δεσμίδες ή **υποστρόγγυλα κύτταρα**. *Διακρίνονται από τα λειομύωματα από τη διηθητική τους ανάπτυξη, τη μεγαλύτερη κυτταροβρίθεια και την κυτταρική πλειομορφία και κυρίως από την αυξημένη μιτωτική τους δραστηριότητα.*

## ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΑΓΝΩΣΤΗΣ ΙΣΤΟΓΕΝΕΣΗΣ

### ΣΥΝΟΒΙΟΣΑΡΚΩΜΑ (ΣΑΡΚΩΜΑ ΤΟΥ ΑΡΘΡΙΚΟΥ ΥΜΕΝΑ)

Αντιπροσωπεύει το **10%** όλων των νεοπλασμάτων των μαλακών μοριών. Παρά το όνομά του, δεν προέρχεται από κύτταρα του αρθρικού υμένα αλλά από **κύτταρα μεσεγχυματικής αρχής** που βρίσκονται **γύρω από τις αρθρικές κοιλότητες**. Σε μερικές περιπτώσεις εμφανίζεται σε περιοχές μακριά από αρθρώσεις.

### *Μορφολογικά Χαρακτηριστικά*

Τα σαρκώματα του αρθρικού υμένα είναι δυνατόν να παρουσιάσουν είτε ως μικρά, ασαφώς περιγεγραμμένα οζίδια είτε ως μεγάλες διηθητικές μάζες. Μικροσκοπικά η πλειοψηφία χαρακτηρίζεται από ένα **διφασικό πρότυπο ανάπτυξης**, το οποίο αποτελείται από ένα **επιθηλιακό στοιχείο** που σχηματίζει αδένες, και ένα **σαρκωματώδες στοιχείο** που συνίσταται από ατρακτόμορφα κύτταρα. Σπανιότερα, μπορεί να είναι **μονοφασικό** και να αποτελείται μόνο από επιθηλιακά στοιχεία, τα οποία δίνουν την εικόνα

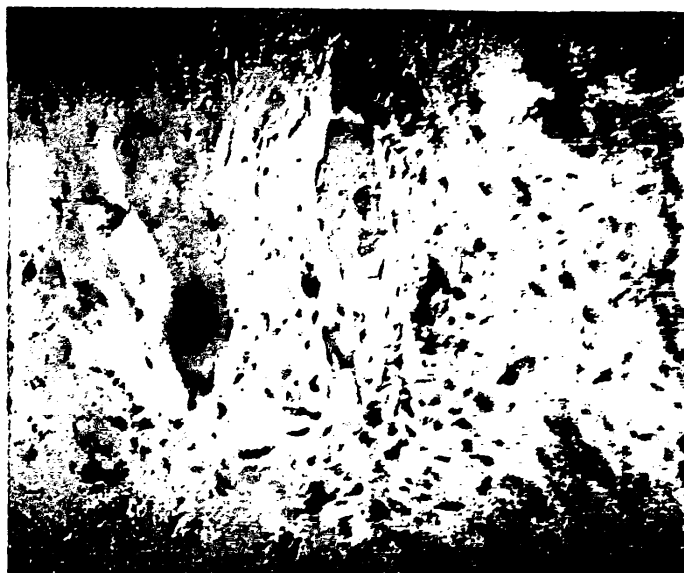


καρκινώματος ή μόνο από ατρακτόμορφα κύτταρα τα οποία δίνουν την εικόνα σαρκώματος. Πρόσφατα έχει ανακαλυφθεί η παρουσία μιας χρωμοσωμικής μετάθεσης (X;18) (p11.2;q11.2), η ανίχνευση της οποίας επιβεβαιώνει τη διάγνωση.

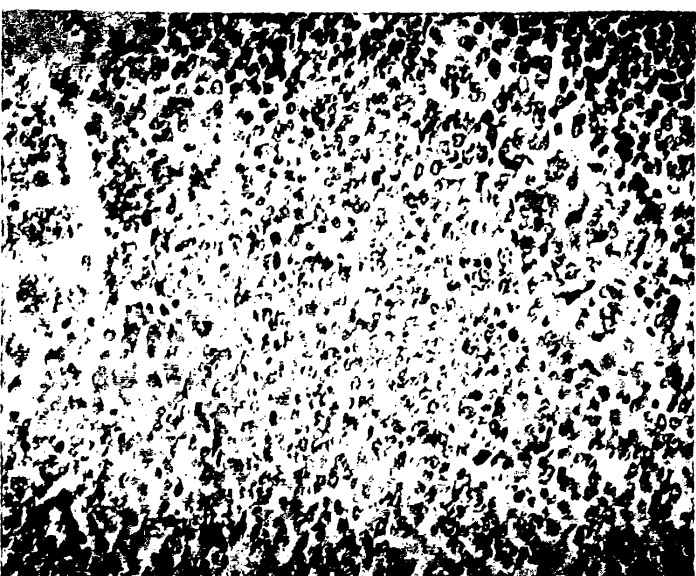




Εικόνα 1. Μικροσκοπική εικόνα οστεοσαρκώματος, οστεοβλαστικού τύπου. Αναγνωρίζεται οστεοειδές και κακοήθεις οστεοβλάστες



Εικόνα 2. Μικροσκοπική εικόνα οστεοσαρκώματος.



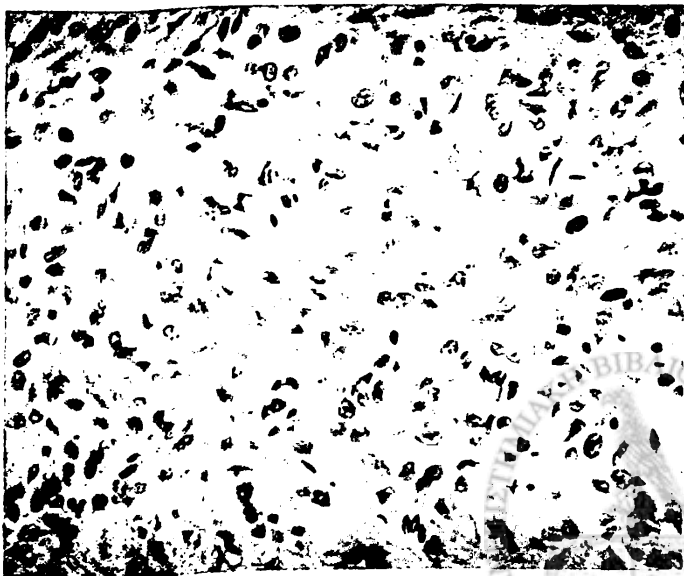
Εικόνα 3. Σάρκωμα Ewing. Κυτταροβριθές νεόπλασμα από αρχέγονα κύτταρα με μικρούς πυρήνες και ελάχιστο κυτταρόπλασμα.



Εικόνα 4. Μικροσκοπική εικόνα λιπώματος.



Εικόνα 5. Μικροσκοπική εικόνα λιποσαρκώματος. Αναγνωρίζεται άσθονο



Εικόνα 6. Μικροσκοπική εικόνα κακοήθους σπόδου ιστιογυτιώματος.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ, ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ  
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ ΚΑΙ ΕΚΔΟΣΕΩΝ ΔΙΔΑΚΤΙΚΩΝ ΒΙΒΛΙΩΝ (ΙΤΥΒ) - ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

# *Νευρικό Σύστημα*

**ΝΙΚΗ Ι. ΑΓΝΑΝΤΗ, Καθηγήτρια**  
**ANNA ΜΠΑΤΙΣΤΑΤΟΥ, Επίκουρη Καθηγήτρια**

- **Κεντρικό Νευρικό Σύστημα**

*Εισαγωγή, Φυσιολογικά κύτταρα και οι αντιδράσεις τους στη βλάβη, Αγγειακή εγκεφαλική νόσος, Λοιμώξεις, Μεταδοτικές σπογγοειδείς εγκεφαλοπάθειες, Απομυελινωτικές νόσοι, Εκφυλιστικές νόσοι, Νεοπλάσματα,*

- **Περιφερικό Νευρικό Σύστημα**

*Νεοπλάσματα του ελύτρου των περιφερικών νεύρων, Νευροδερματικά σύνδρομα*





## ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

### ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

#### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μερικές ιδιότητες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) που είναι σημαντικές για την κατανόηση των παθολογικών διεργασιών είναι οι ακόλουθες:

- Κάθε νευρολογική λειτουργία εντοπίζεται σε συγκεκριμένες ομάδες νευρώνων. Σαν αποτέλεσμα, απώλεια αυτών των νευρώνων προκαλεί κλινικές εκδηλώσεις οι οποίες δεν είναι δυνατόν να αντirroπιστούν από άλλους νευρώνες.

- Οι νευρώνες δεν πολλαπλασιάζονται. Έτσι, εστιακές βλάβες που έχουν σαν αποτέλεσμα απώλεια νευρώνων μπορεί να προκαλέσουν μόνιμες νευρολογικές διαταραχές.

- Το κρανίο και η σπονδυλική στήλη αποτελούν περιοριστικές δομές οι οποίες καθιστούν τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυαλό ευάλωτους σε παθήσεις που προκαλούν αύξηση του όγκου τους.

- Το κεντρικό νευρικό σύστημα χαρακτηρίζεται από την έλλειψη λεμφικού συστήματος και την παρουσία αιματο-εγκεφαλικού φραγμού.

### ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΟΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥΣ ΣΤΗ ΒΛΑΒΗ

#### I. ΝΕΥΡΩΝΕΣ

Οι νευρώνες εμφανίζουν μεγάλη ποικιλία όσον αφορά στη δομή και τις βιοχημικές ιδιότητες, καθώς και τις λειτουργικές συνδέσεις τους. Υπάρχουν μόνο συγκεκριμένες βασικές ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις των νευρώνων μετά από βλάβη:

- *Αξονική αντίδραση:* Μετά από διατομή ή βλάβη ενός άξονα, το κυτταρόπλασμα γύρω από τον πυρήνα γίνεται αραιοχρωματικό (χρωματόλυση) και οίδηματώδες.



- **Οξεία κυτταρική βλάβη (ερυθρός νευρώνας):** Πρόκειται για έντονη ηωσινοφιλία του περιπυρηνικού κυτταροπλάσματος και πύκνωση του πυρήνα η οποία ακολουθεί επεισόδια οξείας ανοξίας ή ισχαιμίας.

- **Ατροφία και εκφύλιση:** Απώλεια των νευρώνων χωρίς άλλες εμφανείς μορφολογικές αλλοιώσεις (παρατηρείται χαρακτηριστικά σε νευρολογικές παθήσεις που εξελίσσονται αργά, και σε γενικευμένη εκφύλιση).

- **Ενδονευρωνικά έγκλειστα:** Παρατηρούνται σε:

- Γήρανση (λιποφουσκίνη)
- Διαταραχές του μεταβολισμού (αποθηκευμένο υλικό)
- Ιογενείς λοιμώξεις (έγκλειστα σωμάτια)
- Εκφυλιστικές νόσους (νευροϊνιδιακοί κόμβοι σε νόσο Alzheimer και σωμάτια Lewy σε νόσο Parkinson).

## II. ΓΛΟΙΑ

Τα γλοιακά κύτταρα προέρχονται από το νευροεκτόδερμα (αστροκύτταρα, ολιγοδενδροκύτταρα, επένδυμα) ή από το μυελό των οστών (μικρογλοία). Παρέχουν στηρικτικές λειτουργίες στα σώματα των νευρώνων και τις προσεκβολές τους. Επίσης παίζουν κυρίαρχο ρόλο στην επούλωση, τη ρύθμιση των υγρών και ηλεκτρολυτών και το μεταβολισμό ενέργειας.

### IIα. ΑΣΤΡΟΚΥΤΤΑΡΑ

Τα αστροκύτταρα έχουν ένα στρογγυλό-ως-ωοειδή πυρήνα με λεπτοκοκκώδη χρωματίνη και διακλαδιζόμενες κυτταροπλασματικές προσεκβολές. Στο κυτταρόπλασμα τους περιέχουν ένα διάμεσο ινίδιο, που λέγεται όξινη γλοιοϊνιδιακή πρωτεΐνη (GFAP) και ανιχνεύεται με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους.

Μερικές από τις σημαντικές λειτουργίες τους είναι:

- Η δομική υποστήριξη των νευρώνων, η συμβολή στη δημιουργία του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού και η ρύθμιση των ηλεκτρολυτών.

- Επίσης, είναι τα κυρίαρχα κύτταρα τα οποία είναι υπεύθυνα για την επούλωση και ουλοποίηση στον εγκέφαλο. Σε εγκέφαλο



που έχει πάθει βλάβη, ανεξάρτητα από το αίτιο, τα αστροκύτταρα υπερτρέφονται και υπερπλάσσονται. Αρχικά χαρακτηρίζονται από την παρουσία άφθονου ηωσινόφιλου κυτταροπλάσματος (*γεμιστοκυτταρικά αστροκύτταρα*). Αργότερα σχηματίζουν ένα δίκτυο κυτταροπλασματικών προσεκβολών, μια διαδικασία που είναι γνωστή σαν *γλοίωση*.

Επιπρόσθετες παθολογικές αλλοιώσεις περιλαμβάνουν σχηματισμό των ακόλουθων δομών:

- *Ίνες Rosenthal*: Επιμήκεις, ηωσινόφιλες δομές, μέσα στις αστροκυτταρικές προσεκβολές, οι οποίες περιέχουν αΒ-κρυσταλλίνη, και παρατηρούνται σε χρόνια γλοίωση, πιλοκυτταρικά αστροκυττώματα και νόσο Alexander.

- *Corpora amylacea*: Πεταλιώδη σωμάτια πολυγλυκοζάνης ο αριθμός των οποίων αυξάνεται προοδευτικά με την αύξηση της ηλικίας.

## IIβ. ΟΛΙΓΟΔΕΝΔΡΟΚΥΤΤΑΡΑ

Τα ολιγοδενδροκύτταρα έχουν ένα πυρήνα μεγέθους λεμφοκυττάρου με πυκνή χρωματίνη και λίγο κυτταρόπλασμα. Παράγουν και διατηρούν τη μυελίνη του ΚΝΣ.

## IIγ. ΕΠΕΝΔΥΜΑ

Το επένδυμα αφορά σε μια μονή στοιβάδα κυβοειδών κυττάρων που επενδύει το σύστημα των κοιλιών και επικάθεται στην υποεπενδυματική γλοία. Μετά από βλάβη δεν αναγεννάται, και η υποεπενδυματική γλοία πολλαπλασιάζεται σχηματίζοντας *επενδυματικούς κοκκιώδεις σχηματισμούς*.

## IIδ. ΜΙΚΡΟΓΛΟΙΑ

Η μικρογλοία προέρχεται από τον μυελό των οστών (μεσοδεσμική προέλευση), και αποτελείται από CD4+ και CD8+ μονοκύτταρα. Τα κύτταρα αντιδρούν στη βλάβη με το σχηματισμό επιμήκων πυρήνων (*κύτταρα ραβδία*), σχηματίζοντας αθροίσεις γύρω από μικρές εστίες νέκρωσης (*οξίδια μικρογλοίας*) ή γύρω από τμήματα νευρώνων που πεθαίνουν (*νευρωνοφαγία*).



Στις επόμενες σελίδες θα αναφερθούν επιλεκτικά οι κυριότερες παθήσεις του ΚΝΣ

## ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η αγγειακή εγκεφαλική νόσος είναι μια συχνή νευρολογική διαταραχή, με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Η αγγειακή εγκεφαλική νόσος διακρίνεται σε τρεις κύριες κατηγορίες:

1. Υποξία, ισχαιμία και έμφρακτο
2. Ενδοκρανιακή αιμορραγία
3. Υπερτασική αγγειοεγκεφαλική νόσος

### 1. ΥΠΟΞΙΑ, ΙΣΧΑΙΜΙΑ και ΕΜΦΡΑΚΤΟ

Η αποστέρηση οξυγόνου από τον εγκέφαλο προκαλεί είτε γενικευμένη (ισχαιμική ή υποξική εγκεφαλοπάθεια), είτε εστιακή ισχαιμική νέκρωση (εγκεφαλικό έμφρακτο).

### ΥΠΟΞΙΑ ΚΑΙ ΙΣΧΑΙΜΙΑ

Γενικευμένη υποξία παρατηρείται σε ελαττωμένη συγκέντρωση του οξυγόνου στο αίμα ή σε ελάττωση της πίεσης της αιματικής ροής σε όλο τον εγκέφαλο, όπως συμβαίνει σε υπόταση. Έμφρακτα οριακής ζώνης παρατηρούνται όταν ελαττώνεται η αιματική ροή σε εκείνες τις περιοχές του εγκεφάλου και του νοτιαίου μυελού που βρίσκονται στα πιο απομακρυσμένα τμήματα του αρτηριακού δικτύου (π.χ. στην οριακή ζώνη μεταξύ των περιοχών που αρδεύονται από μεγάλα αγγεία). Η περιοχή που βρίσκεται μεταξύ της πρόσθιας και μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας παρουσιάζει τον μεγαλύτερο κίνδυνο.

### Μορφολογικά Χαρακτηριστικά

Τις πρώτες 12 με 24 ώρες μετά την ισχαιμία, τα νευρικά κύτταρα εμφανίζουν ισχαιμική βλάβη (ερυθροί νευρώνες) και ακολούθως πεθαίνουν. Τα πιο ευπαθή κύτταρα είναι οι πυραμιδικοί νευρώνες του ιππόκαμπου, τα κύτταρα Purkinje του φλοιού της παρεγκεφαλίδας και οι πυραμιδικοί νευρώνες στο νεοφλοιό. Η επούλωση χαρακτηρίζεται από γλοίωση.



## ΕΜΦΡΑΚΤΟ

Το εγκεφαλικό έμφρακτο είναι αποτέλεσμα οξείας παρεμπόδισης της αιματικής ροής η οποία μπορεί να προκληθεί από απόφραξη αρτηρίας λόγω σχηματισμού θρόμβου ή πιο συχνά από έμβολο. Αυτά τα γεγονότα εκδηλώνονται σαν *εγκεφαλικό επεισόδιο*, που αφορά στην αιφνίδια έναρξη νευρολογικών διαταραχών με κλινικές εκδηλώσεις ανάλογες με την ανατομική εντόπιση της βλάβης. Η νευρολογική διαταραχή αλλάζει χαρακτηρες με το χρόνο, και είτε καταλήγει σε θάνατο, είτε χαρακτηρίζεται από κάποιου βαθμού αργή βελτίωση μέσα σε περίοδο μερικών μηνών. Τα φλεβικά έμφρακτα είναι συχνά αιμορραγικά. Παρατηρούνται μετά από θρόμβωση του άνω οβελιαίου κόλπου ή άλλων κόλπων ή από απόφραξη των εν τω βάθει εγκεφαλικών φλεβών.

- Η *θρόμβωση* προσβάλλει κυρίως το εξωεγκεφαλικό καρωτιδικό σύστημα και τη βασική αρτηρία και συνήθως οφείλεται σε αθηροσκλήρυνση.

- Τα *έμβολα* προσβάλλουν συνήθως τις ενδοεγκεφαλικές αρτηρίες (πιο συχνά την κατανομή της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας). Τα έμβολα συχνά προέρχονται από τοιχωματικούς θρόμβους της καρδιάς, που σχετίζονται με έμφρακτα του μυοκαρδίου, παθήσεις των βαλβίδων και κολπική μαρμαρυγή. Θραύσματα θρομβωτικού υλικού μπορεί επίσης να αποκολληθούν από αρτηριακούς τοιχωματικούς θρόμβους (προσβάλλουν συχνότερα την καρωτιδική αρτηρία) ή να λειτουργήσουν σαν παράδοξα έμβολα (κυρίως σε παιδιά με καρδιακές ανωμαλίες).

### *Μορφολογικά Χαρακτηριστικά*

Τα μη αιμορραγικά έμφρακτα (*ήπια ή αναιμικά έμφρακτα*) εμφανίζονται μετά από 48 ώρες σαν ωχρές, μαλακές περιοχές οιδηματώδους εγκεφάλου. Ο ιστός μετά ρευστοποιείται, και δημιουργείται μια κοιλότητα η οποία γεμίζει από υγρό που περιέχει μακροφάγα και επενδύεται από αντιδραστική γλοία. Τα *αιμορραγικά έμφρακτα*, τα οποία είναι εμβολικής προέλευσης και σχετίζονται με βλάβη λόγω αποκατάστασης της αιματικής ροής, εκδηλώνονται με εξαγγελίωση του αίματος, κυρίως στον εγκεφαλικό φλοιό.



## 2. ΜΗ ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Η μη τραυματική ενδοκρανιακή αιμορραγία μπορεί να είναι:

α. Ενδοπαρεγχυματική

β. Υπαραχνοειδής

γ. Μικτή, όπως αυτή που παρατηρείται σε αγγειακές δυσπλασίες

### α. Ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία

Η ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία είναι η κύρια αιτία θανάτου σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο. Η υπέρταση αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα στο 80% των περιπτώσεων.

Η *υπερτασική ενδοεγκεφαλική αιμορραγία* παρατηρείται συχνότερα στο κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα, το θάλαμο, τη γέφυρα, και τα εγκεφαλικά ημισφαίρια. Η ρήξη των αγγείων πιστεύεται ότι οφείλεται σε βλάβη των αρτηριολίων με σχηματισμό μικροανευρυσμάτων (ανευρύσματα *Charcot-Bouchard*). Σε ασθενείς που επιβιώνουν, το αιμάτωμα απορροφάται αργά μέσα σε μια περίοδο μηνών, με κάποια ανάκτηση της λειτουργίας.

### Μορφολογικά Χαρακτηριστικά

Μακροσκοπικά οι αιφνίδιες αιμορραγίες χαρακτηρίζονται από εξαγγείωση του αίματος με συμπίεση του παρακείμενου παρεγχύματος. Μικροσκοπικά, η αποκατάσταση χαρακτηρίζεται από μια κυστική περιοχή στον εγκέφαλο η οποία περιβάλλεται από γλοιακό ιστό με μακροφάγα που περιέχουν χρωστική.

### β. Υπαραχνοειδής αιμορραγία

Η υπαραχνοειδής αιμορραγία παρατηρείται πιο συχνά σε ρήξη *μοροειδούς ανευρύσματος* (*σακκοειδές ανεύρυσμα, συγγενές ανεύρυσμα*), το οποίο είναι το πιο συχνό ενδοεγκεφαλικό ανεύρυσμα (άλλοι τύποι είναι τα αθηροσκληρυντικά και τα μυκωτικά ανευρύσματα).

• Τα περισσότερα μοροειδή ανευρύσματα παρατηρούνται στην πρόσθια κυκλοφορία και αναπτύσσονται σε σημεία διακλάδωσης



αρτηριών. Στο 20 ως 30% των ασθενών είναι πολλαπλά.

- Στην πλειοψηφία τους είναι σποραδικά, εν τούτοις σχετίζονται και με την αυτοσωματικά επικρατούσα νόσο των πολυκυστικών νεφρών. Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η υπέρταση και νόσοι του κολλαγόνου.

Ο κίνδυνος ρήξης αυξάνεται προοδευτικά με το μέγεθος της αλλοίωσης. Τα ανευρύσματα που έχουν διάμετρο μεγαλύτερη των 10 mm έχουν περίπου 50% κίνδυνο αιμορραγίας ανά χρόνο. Η ρήξη συμβαίνει μετά από αιφνίδια αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης, όπως μετά από πίεση κατά την αφόδευση ή σε οργασμό. Μεταξύ 25-50% των ασθενών πεθαίνουν μετά την πρώτη ρήξη. Επανάληψη του επεισοδίου της αιμορραγίας είναι συχνή στους επιζώντες, και με κάθε επεισόδιο η πρόγνωση χειροτερεύει. Τελικά, απορρόφηση του αίματος μπορεί να οδηγήσει σε ίνωση των μηνίγγων και υδροκέφαλο.

### *Μορφολογικά Χαρακτηριστικά*

Στον αυχένα του ανευρύσματος, το μυϊκό τοίχωμα και ο έσω ελαστικός χιτώνας είναι συνήθως απόντες ή κατακερματισμένοι, και το τοίχωμα του σάκου σχηματίζεται από παχυσμένο υαλοειδοποιημένο έσω χιτώνα. Όταν συμβαίνει αιφνίδια ρήξη των ανευρυσμάτων, το αίμα γεμίζει τους υπαραχνοειδείς χώρους.

### *γ. Αγγειακές δυσπλασίες*

Υπάρχουν πολλοί τύποι αγγειακών δυσπλασιών.

- *Αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες:* Οι αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες συνίστανται από άφθονα διαπλεκόμενα ελικοειδή και ανώμαλα αγγεία, τα οποία περιέχουν αρτηρίες και φλέβες χωρίς ενδιάμεσα, παρεμβάλλοντα τριχοειδή, και αναπτύσσονται συνήθως στην περιοχή της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Οι άνδρες προσβάλλονται με διπλάσια συχνότητα από τις γυναίκες. Η αλλοίωση παρουσιάζεται κλινικά σε ηλικίες μεταξύ 10-30 ετών, και εκδηλώνεται σαν επιληπτική κρίση, ενδοεγκεφαλική αιμορραγία και υπαραχνοειδή αιμορραγία.

- *Σηραγγώδη αιμαγγειώματα:* Τα σηραγγώδη αιμαγγειώματα



είναι εξαιρετικά διατεταμένοι, χαλαρά οργανωμένοι αγγειακοί χώροι με λεπτά τοιχώματα από κολλαγόνο, και αναπτύσσονται πιο συχνά στην παρεγκεφαλίδα, τη γέφυρα και σε υποφλοιώδεις περιοχές.

- **Τριχοειδείς τηλαγγειεκτασίες:** Οι τριχοειδείς τηλαγγειεκτασίες είναι μικροσκοπικές εστίες διατεταμένων, αγγειακών χώρων με λεπτό τοίχωμα, οι οποίοι διαχωρίζονται από σχετικά φυσιολογικό εγκεφαλικό παρέγχυμα και αναπτύσσονται συχνότερα στην γέφυρα.

### 3. ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Ανάμεσα στις παθολογικές διεργασίες, εκτός από την **υπερτασική αιμορραγία** και την **αρτηριοσκλήρυνση**, περιλαμβάνονται και οι ακόλουθες:

- **Σπηλαιώδη έμφρακτα:** Μικρά (<15 mm), συχνά πολλαπλά κυστικά έμφρακτα τα οποία προκαλούνται από απόφραξη των αρτηριολίων. Μπορεί να μη δίνουν κλινικά συμπτώματα ή να προκαλούν σοβαρές διαταραχές.

- **Οξεία υπερτασική εγκεφαλοπάθεια:** Αυτό το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από διάχυτη εγκεφαλική δυσλειτουργία (κεφαλαλγίες, σύγχυση, έμετος, και σπασμοί, που μερικές φορές οδηγούν σε κώμα), με αυξημένη ενδοκράνια πίεση, η οποία αναπτύσσεται σε υπερτασικούς ασθενείς. Είναι απαραίτητη η ταχεία θεραπευτική επέμβαση, γιατί το σύνδρομο δεν υποχωρεί αυτόματα. Μεταθανάτια εξέταση μπορεί να αναδείξει οίδημα του εγκεφάλου με πετέχειες και νέκρωση των αρτηριολίων.

### ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Υπάρχουν πέντε βασικές κατηγορίες λοιμώξεων, οι οποίες διακρίνονται με βάση τη διάρκεια, τον αιτιολογικό παράγοντα και την εντόπιση:

1. Οξείες βακτηριακές (πυογόνοι) ή ιογενείς (άσηπτες) λοιμώξεις οι οποίες προσβάλλουν τις λεπτομήνιγγες και το ΕΝΥ (**μηνιγγίτιδα**).

2. Οξείες βακτηριακές λοιμώξεις των υποσκληρίδιων χώρων





(υποσκληρίδιο εμπύημα) ή του παρεγχύματος του ΚΝΣ (απόστημα εγκεφάλου).

3. Χρόνιες βακτηριακές λοιμώξεις του εγκεφάλου και των μηνίγγων (μηνιγγοεγκεφαλίτιδα).

4. Οξείες, υποξείες, ή χρόνιες ιογενείς λοιμώξεις του εγκεφάλου (εγκεφαλίτιδες).

5. Μυκητιασικές και παρασιτικές λοιμώξεις.

Τέσσερις είναι οι κύριες πύλες εισόδου των μικροοργανισμών στο νευρικό σύστημα:

1. Αιματογενής διασπορά – η πιο συχνή, συνήθως μέσω αρτηριακής κυκλοφορίας.

2. Άμεση εμφύτευση μικροοργανισμών – συνήθως τραυματική ή ιατρογενής

3. Τοπική επέκταση – από μια εγκατεστημένη λοίμωξη σε έναν παραρρίνιο κόλπο

4. Αξονική μεταφορά – ορισμένοι ιοί (π.χ. λύσσας, απλού έρπητα) μετακινούνται κατά μήκος των περιφερικών νεύρων.

## 1. ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

### ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

Ανάμεσα στους παθογόνους μικροοργανισμούς περιλαμβάνονται οι:

- *Escherichia coli* και οι στρεπτόκοκκοι της ομάδας Β για τα νεογέννητα
- *Haemophilus influenzae* σε βρέφη και παιδιά
- *Neisseria meningitidis* σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες
- *Streptococcus pneumoniae* και *Listeria monocytogenes* σε ηλικιωμένους

### Κλινικά Χαρακτηριστικά

Στα κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνονται ο μηνιγγιτιδικός ερεθισμός με πονοκέφαλο, φωτοφοβία, ευερεθιστότητα, θόλωση της συνείδησης και ακαμψία αυχένα. Οσφυονωτιαία παρακέντηση αναδεικνύει θολό ή πυώδες ΕΝΥ, με αυξημένη πίεση, αυξημέ-



νη πρωτεΐνη και ελαττωμένη γλυκόζη.

### **Μορφολογικά Χαρακτηριστικά**

Το ΕΝΥ είναι θολό ή πυώδες με ουδετερόφιλα και οργανισμούς. Τα μηνιγγικά αγγεία είναι διευρυσμένα. Τα αιμοφόρα αγγεία φλεγμαίνουν και αποφράσσονται, και ακολουθεί αιμορραγικό έμφρακτο του υποκείμενου εγκεφάλου. Σε χρόνιες ή παραμελημένες περιπτώσεις, παρατηρείται μηνιγγική ίνωση και επακόλουθος υδροκέφαλος.

### **ΙΟΓΕΝΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ**

Οι εντεροϊοί είναι οι πιο συχνοί παθογόνοι ιοί (70%). Η ιογενής μηνιγγίτιδα είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενη. Χαρακτηρίζεται από ερεθισμό των μηνίγγων και του ΕΝΥ με λεμφοκυττάρωση, μέτρια αυξημένη πρωτεΐνη και σχεδόν πάντα φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης. Συχνά, υπάρχει ήπια ως μέτρια λεμφοκυταρική διήθηση των λεπτομηνίγγων.

## **2. ΑΠΟΣΤΗΜΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΚΑΙ ΥΠΟΣΚΛΗΡΙΔΙΟ ΕΜΠΥΗΜΑ**

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες για εγκεφαλικό απόστημα και υποσκληρίδιο εμπύημα περιλαμβάνουν την οξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα, τη συγγενή κυανωτική καρδιακή νόσο, και τη χρόνια πνευμονική σήψη. Οι κύριοι οργανισμοί που έχουν ταυτοποιηθεί είναι οι στρεπτόκοκκοι και οι σταφυλόκοκκοι. Σε λοίμωξη του υποσκληρίδιου χώρου, μπορεί να δημιουργηθεί θρομβοφλεβίτιδα στις φλέβες που διασχίζουν τον υποσκληρίδιο χώρο (γεφυρωποιοί φλέβες), η οποία οδηγεί σε φλεβική απόφραξη ή έμφρακτο του εγκεφάλου.

### **Κλινικά χαρακτηριστικά**

Το απόστημα του εγκεφάλου συχνά εκδηλώνεται με εξελισσόμενες εστιακές νευρολογικές διαταραχές και σημεία αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης. Η πίεση του ΕΝΥ, ο αριθμός των κυττάρων και η πρωτεΐνη είναι αυξημένα. Είναι δυνατόν να ακολουθήσει ε-



γκολεασμός που μπορεί να είναι θανατηφόρος. Ρήξη του αποστήματος μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονή των κοιλιών, μηνιγγίτιδα και θρόμβωση του οβελιαίου κόλπου.

#### **Μορφολογικά Χαρακτηριστικά**

Παρατηρείται μια κεντρική περιοχή ρευστοποιού νέκρωσης και μια ινώδης κάψα η οποία περιβάλλεται από αντιδραστική γλοιώση. Το εγκεφαλικό απόστημα συχνά σχετίζεται με εκσεσημασμένο εγκεφαλικό οίδημα.

### **3. ΧΡΟΝΙΑ ΜΗΝΙΓΓΟΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ**

Σε αυτήν την κατηγορία περιλαμβάνονται η **φυματιώδης μηνιγγίτιδα**, η **νευροσύφιλη** και η νόσος **Lyme**.

### **4. ΙΟΓΕΝΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ**

Η ιογενής εγκεφαλίτιδα αφορά σε λοιμώξεις του εγκεφαλικού παρεγχύματος, οι οποίες σχεδόν πάντα συνδέονται με λοιμώξεις των μηνίγγων, και έχουν ευρύ φάσμα κλινικών και παθολογοανατομικών εκδηλώσεων. Ανάμεσα στις **χαρακτηριστικές αλλοιώσεις** περιλαμβάνονται η **περιαγγειακή και παρεγχυματική διήθηση από μονοπύρρηνα κύτταρα** (λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και μακροφάγα), τα **οξίδια μικρογλοίας** και η **νευρωνοφαγία**. Οι καλύτερα χαρακτηρισμένες μορφές είναι η **ιογενής εγκεφαλίτιδα που μεταδίδεται με αρθρόποδα**, και οι εγκεφαλίτιδες που οφείλονται στους **ιούς του απλού έρπητα τύπου 1 (χειλικός), HSV-2 (των γεννητικών οργάνων), ανεμοβλογιάς (ιός έρπητα ζωστήρα), κυτταρομεγαλοϊό, ιό πολυομυελίτιδας, ιό λύσσας και ιό HIV-1**.

### **5. ΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΙΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ**

Οι μυκητιασικές και οι παρασιτικές λοιμώξεις παρατηρούνται συχνότερα σε **ανοσοκατασταλμένους ασθενείς** στον βιομηχανοποιημένο κόσμο. Ο εγκέφαλος συνήθως προσβάλλεται όψιμα, όταν υπάρχει γενικευμένη αιματογενής διασπορά του μύκητα, πιο συχνά των ***Candida albicans*, *Mucor*, *Aspergillus fumigatus* και *Cryptococcus neoformans***.



**ΜΕΤΑΔΟΤΙΚΕΣ ΣΠΟΓΓΟΕΙΔΕΙΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΕΣ****(Νόσοι Prion)**

Οι μεταδοτικές σπογγοειδείς εγκεφαλοπάθειες αποτελούν μια ομάδα νόσων που χαρακτηρίζονται από σπογγοειδή εκφύλιση, η οποία προκαλείται από ενδοκυττάρια κενोटόπια σε νευρικά κύτταρα και σχετίζεται με ανώμαλες μορφές μιας συγκεκριμένης πρωτεΐνης, της *πρωτεΐνης prion (PrP)*.

Ανάμεσα στις νόσους που περιλαμβάνονται σε αυτήν την κατηγορία είναι και οι ακόλουθες:

- **Νόσος Creutzfeldt-Jacob (CJD), σύνδρομο Gerstmann-Straussler, οικογενής θανατηφόρα αϋπνία, και νόσος kuru** στους ανθρώπους.

- Scrapie σε πρόβατα και ερίφια
- Μεταδοτική εγκεφαλοπάθεια στις νυφίτσες
- **Βόειος σπογγοειδής εγκεφαλοπάθεια (*mad cow disease*)**

Για τις μελέτες του πάνω σε αυτές τις νόσους ο Prusiner βραβεύτηκε με το βραβείο NOBEL το 1997.

Οι νόσοι μπορεί να είναι σποραδικές, λοιμώδεις και μεταδοτικές.

Η **PrP (Prion Protein)** είναι μια φυσιολογική πρωτεΐνη των νευρικών κυττάρων, με μοριακό βάρος 30-kD. Η νόσος προκαλείται όταν μετατρέπεται από τη φυσιολογική ισομορφή της α-έλικας (**PrP<sup>C</sup>**) σε μια ανώμαλη ισομορφή (**β-pleated sheet**) η οποία ονομάζεται **PrP<sup>sc</sup>** ή **PrP<sup>res</sup>**. Η ισομορφή αυτή είναι σχετικά ανθεκτική στην πέψη από πρωτεάσες. Η αυτόματη αλλαγή από τη μια ισομορφή στην άλλη είναι πολύ σπάνια (και τότε προκαλείται η σποραδική μορφή της νόσου), αλλά είναι πιο συχνή αν υπάρχουν μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη PrP<sup>C</sup> (οικογενής μορφή). Η αλλαγή μερικών μόνο μορίων διευκολύνει με συνεργιστικό τρόπο την αλλαγή και άλλων μορίων PrP<sup>C</sup>. Συμπερασματικά, η **μολυσματική φύση των μορίων PrP<sup>sc</sup> ή PrP<sup>res</sup>** προκύπτει από την ικανότητά τους να υπονομεύουν την ακεραιότητα των φυσιολογικών PrP<sup>C</sup> του κυττάρου.



Η συσσώρευση της PrP<sup>Sc</sup> φαίνεται ότι είναι το αίτιο των παθολογικών αλλοιώσεων, αλλά οι μηχανισμοί με τους οποίους αυτό το υλικό προκαλεί το σχηματισμό κυτταροπλασματικών κενοτοπίων και τελικά νευρωνικό θάνατο δεν έχουν ακόμα εξακριβωθεί.

### ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΝΟΣΩΝ PRION

- **CJD**: Είναι ένα σπάνιο αίτιο προοδευτικά εξελισσόμενης άνοιας. Είναι κυρίως **σποραδική** (85%) αλλά μπορεί να είναι και οικογενής. Υπάρχουν καλά εδραιωμένες περιπτώσεις ιατρογενούς μετάδοσης (μετά από μεταμόσχευση κερατοειδούς ή από λήψη μολυσμένων σκευασμάτων αυξητικής ορμόνης). Η νόσος είναι πάντοτε θανατηφόρα, με μέση διάρκεια ζωής μόνο 7 μήνες, παρ'όλο που μερικοί ασθενείς ζουν για αρκετά χρόνια.

- **Ποικιλία νόσου CJD**: Πρόκειται για μια νόσο που μοιάζει με την CJD, έχει παρατηρηθεί σε μικρό αριθμό ασθενών, κυρίως στη Μεγάλη Βρετανία, και έχει αρκετές διαφορές από τη CJD:

- Η νόσος προσβάλλει **νεαρούς ενήλικες**
- Οι διαταραχές της συμπεριφοράς είναι έντονες στα αρχικά στάδια της νόσου
- Τα νευρολογικά συμπτώματα εξελίσσονται με **πιο βραδεία πορεία** από αυτήν που συνήθως παρατηρείται σε ασθενείς με CJD.
- Αναγνωρίζεται συσχέτιση με την **κατανάλωση βοδινού κρέατος** από αγελάδες με βόεια σπογγιώδη εγκεφαλοπάθεια.

Τα παθολογοανατομικά ευρήματα και οι χαρακτηριστικές μοριακές αλλοιώσεις είναι παρόμοια με την CJD.

- **Σύνδρομο Gerstmann-Straussler-Scheinker**: Πρόκειται για μια κληρονομική νόσο με μεταλλάξεις στο **γονίδιο της πρωτεΐνης prion (prion protein gene, PRNP)**, στο χρωμόσωμα 20, η οποία τυπικά εκδηλώνεται με χρόνια παρεγκεφαλιδική αταξία, και ακολουθείται από προοδευτική άνοια. Η κλινική πορεία είναι συνήθως πιο



αργή από αυτήν της νόσου CJD, και ο θάνατος επέρχεται αρκετά χρόνια μετά από την έναρξη των συμπτωμάτων.

• **Οικογενής θανατηφόρα αϋπνία:** Η ονομασία αυτής της πάθησης έχει προκύψει εν μέρει από τις διαταραχές ύπνου που χαρακτηρίζουν τα αρχικά της στάδια. Σε αντίθεση με τις άλλες νόσους prion, η οικογενής θανατηφόρα αϋπνία δεν παρουσιάζει τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της σπογγώσης. Αντί αυτών η πιο εντυπωσιακή αλλοίωση είναι η **απώλεια των νευρικών κυττάρων και η αντιδραστική γλοιώση** στους πρόσθιους κοιλιακούς και τους μεσοραχιαίους πυρήνες του θαλάμου. Η απώλεια των νευρώνων είναι επίσης έντονη στους πυρήνες της κάτω ελαίας.

### ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

Οι απομυελινωτικές νόσοι χαρακτηρίζονται από καταστροφή της μυελίνης, με σχετική διατήρηση των αξόνων. Τα κλινικά συμπτώματα προκαλούνται από τις επιπτώσεις που έχει η απώλεια της μυελίνης στην μετάδοση των ηλεκτρικών σημάτων κατά μήκος των αξόνων.

**ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ** (η πιο συχνή απομυελινωτική νόσος)

Η κατά πλάκας σκλήρυνση ορίζεται κλινικά ως **πολλαπλά επεισόδια νευρολογικών διαταραχών, που συμβαίνουν σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα, και οφείλονται σε απομυελινωτικές αλλοιώσεις της λευκής ουσίας σε διάφορες θέσεις**. Προσβάλλονται όλες οι ηλικίες, αν και είναι σπανία σε παιδιά και σε ηλικία μεγαλύτερη των 50 ετών. Η φυσική πορεία της κατά πλάκας σκλήρυνσης είναι ποικίλη. Χαρακτηρίζεται από υφέσεις και εξάρσεις των νευρολογικών συμπτωμάτων, που ακολουθούνται από σταδιακή, μερική υποχώρηση. Σε μερικούς ασθενείς παρατηρείται σταθερή νευρολογική επιδείνωση.

Για την παθογένεια της νόσου ενοχοποιούνται **περιβαλλοντικοί, γενετικοί και ανοσολογικοί παράγοντες**.

• Η συχνότητα της κατά πλάκας σκλήρυνσης αυξάνεται όσο αυξάνεται η απόσταση από τον ισημερινό, και άτομα έχουν τον



σχετικό κίνδυνο του περιβάλλοντος στο οποίο περνούν τα πρώτα 15 έτη της ζωής τους.

- Ο κίνδυνος είναι 15 φορές ψηλότερος όταν υπάρχει η νόσος σε έναν συγγενή πρώτου βαθμού και ο βαθμός συμφωνίας για μονοζυγωτικά δίδυμα είναι περίπου 25%.

- Ασθενείς με κατά πλάκας σκλήρυνση έχουν αυξημένες ανοσοσφαιρίνες στο ΕΝΥ.

Είναι πολύ πιθανόν ότι η κυτταρική ανοσία η οποία κατευθύνεται εναντίον συστατικών της μυελίνης είναι ο υποκείμενος μηχανισμός της κατά πλάκας σκλήρυνσης.

### **Μορφολογικά Χαρακτηριστικά**

Οι αλλοιώσεις (πλάκες) είναι σαφώς αφοριζόμενες γκριζες περιοχές δυσχρωματισμού της λευκής ουσίας, οι οποίες παρατηρούνται κυρίως γύρω από τις κοιλίες, αλλά είναι δυνατόν να παρουσιαστούν οπουδήποτε στο ΚΝΣ. Στις ενεργείς πλάκες υπάρχουν στοιχεία καταστροφής της μυελίνης, μακροφάγα που έχουν φαγοκυτταρώσει λίπος, και σχετική διατήρηση των αξόνων. Τα λεμφοκύτταρα και τα πολυπύρηνα κύτταρα είναι άφθονα στην περιφέρεια της πλάκας και γύρω από φλεβίδια, μέσα και γύρω από πλάκες. Στις *ανενεργείς πλάκες* απουσιάζει το φλεγμονώδες διήθημα και παρατηρείται γλοιώση. Οι περισσότεροι άξονες μέσα στην αλλοίωση παραμένουν αλλά είναι αμύελοι.

### **ΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ**

Οι εκφυλιστικές νόσοι αποτελούν μια ετερογενή ομάδα νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από

- Επιλεκτική και προοδευτική απώλεια των νευρώνων. Επηρεάζουν μια ή περισσότερες ομάδες νευρώνων, ενώ οι υπόλοιποι μένουν άθικτοι.

- Έναρξη χωρίς κανένα εμφανές υποκινητικό γεγονός, σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα νευρολογική διαταραχή.

- Εμπειρική κατηγοριοποίηση ανάλογα με τις περιοχές του εγκεφάλου που έχουν προσβληθεί περισσότερο.



## 1. ΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ ΠΟΥ ΠΡΟΣΒΑΛΛΟΥΝ ΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΦΛΟΙΟ

Η κύρια κλινική εκδήλωση των εκφυλιστικών αλλοιώσεων που προσβάλλουν τον εγκεφαλικό φλοιό είναι η άνοια.

### ΝΟΣΟΣ ALZHEIMER

Η νόσος Alzheimer συνήθως εμφανίζεται μετά την ηλικία των 50 ετών (συχνότητα 3% σε ηλικίες 65-74 ετών, 19% σε 75-84 ετών, 47% σε >84 ετών). Χαρακτηρίζεται από μια ύπουλη και σταδιακή έκπτωση των ανώτερων διανοητικών λειτουργιών, και εξελίσσεται μέσα σε 5 ως 10 χρόνια. Οι περισσότερες περιπτώσεις είναι σποραδικές, παρ'όλο που τουλάχιστον το 5 ως 10% των περιπτώσεων είναι οικογενείς. Πολλοί ασθενείς με τρισωμία 21 που επιβιώνουν πέρα από την ηλικία των 45 ετών παρουσιάζουν μια έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών και τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της νόσου Alzheimer.

#### *Μορφολογικά Χαρακτηριστικά*

Οι έλικες είναι ατροφικές και οι αύλακες διευρυσμένες, ιδίως στους μετωπιαίους, κροταφικούς και βρεγματικούς λοβούς. Ο υδροκέφαλος ex vacuo είναι αποτέλεσμα της απώλειας ιστού. Οι μικροσκοπικές αλλοιώσεις περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- **Γεροντικές πλάκες (πλάκες νευριτών):** Πρόκειται για σφαιρικές αθροίσεις, από διατεταμένες, ελικοειδείς, αργυρόφιλες προσεκβολές νευριτών (δυστροφική νευρίτιδα), γύρω από έναν κεντρικό πυρήνα αμυλοειδούς. Ο πυρήνας αυτός περιέχει **αμυλοειδές-β-πεπτίδιο (Aβ)**, το οποίο προέρχεται από ένα μεγαλύτερο μόριο, την **πρωτεΐνη πρόδρομο του αμυλοειδούς (APP)**. Οι πλάκες περιβάλλονται από μικρογλοία και αντιδραστικά αστροκύτταρα. Οι γεροντικές πλάκες παρατηρούνται συχνότερα στον ιππόκαμπο, την αμυγδαλή και το νεοφλοιό.

- **Νευροϊνδιακοί κόμβοι:** πρόκειται για δεμάτια από ζεύγη αργυρόφιλων ελικοειδών ινιδίων στο κυτταρόπλασμα των νευρώνων. Είναι αδιάλυτοι, και παραμένουν ορατοί σαν κόμβοι «φάτνιασμα», για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά το θάνατο των κυτ-





τάρων. Είναι χαρακτηριστικοί, αλλά όχι παθογνωμονικοί της νόσου, καθώς ανευρίσκονται και σε άλλες παθήσεις. Αποτελούν εκδήλωση ανώμαλης οργάνωσης του κυτταροσκελετού των νευρικών κυττάρων. Ο αριθμός τους **σχετίζεται καλύτερα** από όλα τα άλλα ευρήματα **με την άνοια**. Οι νευροϊνιδιακοί κόμβοι περιέχουν υπερφωσφορυλιωμένες μορφές των πρωτεϊνών **tau**, **MAP2**, **ubiquitin** και **Aβ**.

- **Αμυλοειδική αγγειοπάθεια:** Η αμυλοειδική αγγειοπάθεια αφορά σε εναπόθεση του **Aβ** στο αγγειακό τοίχωμα, η οποία παρατηρείται στα αγγεία του φλοιού και τα υπαραχνοειδή αγγεία.

Τονίζεται ότι όλες οι παραπάνω αλλοιώσεις είναι επίσης δυνατόν να παρατηρηθούν και σε εγκεφάλους ηλικιωμένων ατόμων χωρίς άνοια, έτσι για τη διάγνωση της νόσου Alzheimer είναι απαραίτητη η **κλινικοπαθολογοανατομική** συσχέτιση. Πάντως, η **οριστική διάγνωση τίθεται μόνο με παθολογοανατομική εξέταση του εγκεφάλου**.

### ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

- **Ο ρόλος του αμυλοειδούς Aβ**

Το αμυλοειδές Aβ προέρχεται από ένα μεγαλύτερο μόριο το APP, που είναι μια πρωτεΐνη χωρίς σαφώς γνωστή λειτουργία (το γονίδιο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 21). Η APP συντίθεται με ένα **μονήρες διαμεμβρανικό** τμήμα και εκφράζεται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη. Το ένζυμο α-σεκρετάση την διασπά σε μια διαλυτή μορφή, η οποία δεν μπορεί να μετατραπεί σε Aβ. Το πεπτιδίο Aβ δημιουργείται μετά από **ενδοκυττάρωση της επιφανειακής APP** και επακόλουθη διάσπαση από τα ένζυμα **β-** και **γ-** σεκρετάση. Η συσσώρευση του Aβ πεπτιδίου οδηγεί στην δημιουργία του αμυλοειδούς.

- **Ο ρόλος της απολιποπρωτεΐνης E**

Η παρουσία μιας αλληλικής μορφής της **απολιποπρωτεΐνης E** (κωδικοποιείται στο χρωμόσωμα 19), που ονομάζεται **ε4**, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση νόσου Alzheimer. Η ε4 συνδέεται με την Aβ και βρίσκεται στις γεροντικές πλάκες



## ΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΒΑΣΙΚΩΝ ΓΑΓΓΛΙΩΝ ΚΑΙ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΣΤΕΛΕΧΟΥΣ

Οι εκφυλιστικές αλλοιώσεις των βασικών γαγγλίων και του εγκεφαλικού στελέχους σχετίζονται με κινητικές διαταραχές, τρόμο και σπαστικότητα.

### ΠΑΡΚΙΝΣΟΝΙΣΜΟΣ

Ο όρος Παρκινσονισμός αφορά σε ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από ανέκφραστο προσωπείο, επιταχυνόμενο βάδισμα, βραδυκινησία, δυσκαμψία και χαρακτηριστικό τρόμο. Σχετίζεται με ελαττωμένη λειτουργία του μελανοραβδωτού ντοπαμινεργικού συστήματος.

- **Ιδιοπαθής νόσος Parkinson:** Αυτό το εξελισσόμενο σύνδρομο παρουσιάζεται σε άτομα ηλικίας 60-80 ετών και σε μερικούς ασθενείς σχετίζεται με άνοια. Η διάγνωση τίθεται όταν δεν αναγνωρίζεται τοξικό ή άλλο αίτιο. Παρατηρείται ωχρότητα της **μέλαινας ουσίας και του υπομέλανα τόπου** με απώλεια της χρωστικής και των κατεχολαμινεργικών νευρώνων και γλοίωση. Τα **σωμάτια Lewy** (κυτταροπλασματικά ηωσινόφιλα έγκλειστα, τα οποία περιέχουν α-συνουκλεΐνη) παρατηρούνται στους εναπομείναντες νευρώνες. Μερικές οικογενείς μορφές σχετίζονται με μεταλλάξεις σε ένα γονίδιο που κωδικοποιεί την **α-συνουκλεΐνη**. Τελευταία εφαρμόζονται πειραματατατικές/πρωτοποριακές θεραπείες με στερεοτακτική εμφύτευση εμβρυϊκού μεσεγκεφαλικού ιστού ή κυττάρων από καλλιέργειες.

### ΝΟΣΟΣ (ή ΧΟΡΕΙΑ) ΤΟΥ HUNTINGTON

Η νόσος του Huntington είναι μια **κληρονομική** με αυτοσωματικά επικρατούντα **χαρακτήρα κινητική διαταραχή**, η οποία εκδηλώνεται κλινικά σε ασθενείς μεταξύ 20 και 50 ετών. Οι προσβεβλημένοι ασθενείς αναπτύσσουν χορεία, η οποία χαρακτηρίζεται από σπασμωδικές, γρήγορες και μερικές φορές δυστονικές κινήσεις οι οποίες προσβάλλουν όλα τα μέρη του σώματος. Αργό-



τερα αναπτύσσουν παρκινσονισμό με βραδυκινησία, δυσκαμψία και άνοια. Παρατηρείται εκφύλιση των νευρώνων του ραβδωτού σώματος που περιέχουν GABA και εκσεσημασμένη ατροφία του κερκοφόρου πυρήνα και, σε μικρότερο βαθμό, του κελύφους του φακοειδούς πυρήνα.

Το γονίδιο της νόσου κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη 348 Kd (huntingtin-άγνωστος ο ακριβής ρόλος της), η οποία περιέχει μια πολυμορφική CAG τρινουκλεοτιδική επανάληψη (11-34 αντίγραφα, κωδικοποιεί μια πολυγλουταμινική περιοχή στην πρωτεΐνη). Σε μεταλλαγμένα γονίδια που προκαλούν τη νόσο, ο αριθμός των τριπλετών είναι αυξημένος, και μάλιστα, όσο περισσότερες είναι, τόσο νωρίτερα εμφανίζεται η νόσος. Η διογκωμένη αυτή πολυγλουταμινική περιοχή φαίνεται ότι οδηγεί σε συσσώρευση της πρωτεΐνης και στον σχηματισμό ενδοκυττάρων εγκλείστων. Αύξηση των επαναλήψεων συμβαίνει κατά τη διάρκεια της σπερματογένεσης, γι' αυτό, αν η νόσος κληρονομηθεί από τον πατέρα σχετίζεται με πρόωμη εμφάνιση στην επόμενη γενιά.

## ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

Τα νεοπλάσματα του ΚΝΣ έχουν **ιδιαίτερα** χαρακτηριστικά, που τα διακρίνουν από τα άλλα νεοπλάσματα του ανθρώπινου σώματος. Η ιδιαιτερότητά τους αυτή οφείλεται στα ακόλουθα:

- **Εντόπιση:** Η δυνατότητα για πλήρη εξαίρεση του νεοπλάσματος μπορεί να περιορίζεται από λειτουργικές ανατομικές δομές. Έτσι, καλοήθεις αλλοιώσεις μπορεί να αποβούν θανατηφόρες, καθώς λόγω της εντόπισης τους δεν είναι δυνατόν να αφαιρεθούν πλήρως.

- **Ο τρόπος ανάπτυξης:** Η διάκριση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων νεοπλασμάτων συχνά δεν είναι σαφής. Οι περισσότεροι γλοιοακοί όγκοι, συμπεριλαμβανομένων πολλών με ιστολογικά χαρακτηριστικά καλοήθους νεοπλάσματος, διηθούν μεγάλες περιοχές του εγκεφάλου, προκαλώντας κλινικά κακοήθη συμπεριφορά.

- **Ο τρόπος διασποράς:** Ακόμα και τα πιο κακοήθη νεοπλάσματα γλοίας (πλειόμορφο γλοιοβλάστωμα) σπάνια μεθίστανται έξω από το ΚΝΣ, ενώ διασπείρονται μέσω του ΕΝΥ στον υπαραχνο-



ειδή χώρο.

Οι όγκοι του ΚΝΣ αποτελούν ως και το 20% όλων των κακοήθων νεοπλασμάτων της παιδικής ηλικίας. Σε αυτή την ηλικία, το 70% των πρωτοπαθών όγκων ξεκινούν από τον οπίσθιο βόθρο, ενώ στους ενήλικες ανάλογο ποσοστό ξεκινά πάνω από το σκηνίδιο. Στους ενήλικες οι πρωτοπαθείς όγκοι του ΚΝΣ αποτελούν περίπου το 2% των κακοήθων νεοπλασμάτων, ενώ παρατηρείται περίπου ίδια επίπτωση πρωτοπαθών και μεταστατικών όγκων.

## 1. ΓΛΟΙΩΜΑΤΑ

Τα γλοιώματα αποτελούν τα συχνότερα πρωτοπαθή νεοπλάσματα του ΚΝΣ. Ανάλογα με το κύτταρο προέλευσής τους διακρίνονται σε αστροκύττωμα, ολιγοδενδρογλοίωμα ή επενδύμωμα.

## ΑΣΤΡΟΚΥΤΤΩΜΑ

Τα αστροκυττώματα αντιπροσωπεύουν περίπου το 80% των πρωτοπαθών όγκων του εγκεφάλου στους ενήλικες, αναπτύσσονται συνήθως στα εγκεφαλικά ημισφαίρια, αλλά μπορεί να παρατηρηθούν και στην παρεγκεφαλίδα, το εγκεφαλικό στέλεχος ή το νωτιαίο μυελό. Όλα τα αστροκυττώματα συνίστανται από νεοπλασματικά αστροκύτταρα, των οποίων οι πυρήνες βρίσκονται διάσπαρτοι ανάμεσα σε αστροκυτταρικές προσεκβολές ποικίλης πυκνότητας.

Έχουν γίνει πολλές προσπάθειες ταξινόμησης των αστροκυτωμάτων με βάση το βαθμό κακοηθείας, οι οποίες ωστόσο δεν έγιναν ευρέως αποδεκτές. Η επικρατέστερη είναι αυτή που προτάθηκε από την WHO (World Health Organization). Σύμφωνα με αυτήν την ταξινόμηση ο βαθμός διαφοροποίησης/κακοηθείας καθορίζεται ιστολογικά με βάση τέσσερις παραμέτρους, που είναι η πυρηνική ατυπία, οι μιτώσεις, η υπερπλασία των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων και η νέκρωση.

Κατά την ταξινόμηση της WHO τα αστροκυττώματα διακρίνονται σε:

- Καλά διαφοροποιημένα νεοπλάσματα (διάχυτο αστροκύττωμα). Εμφανίζονται κυρίως σε νεαρούς ενήλικες ή κατά τη μέση η-



λικία. Πρόκειται για ασαφώς περιγεγραμμένους, λευκόφαιους, διηθητικούς όγκους, οι οποίοι εξαπλώνονται και παραμορφώνουν μια περιοχή του εγκεφάλου. Παρουσιάζουν κυτταροβρίθεια και κάποια πυρηνική πλειομορφία.

- Περισσότερο αναπλαστικούς και επιθετικούς όγκους (**αναπλαστικό αστροκύτωμα**). Πρόκειται για αστροκυτταρικά νεοπλάσματα που εμφανίζουν ενδιάμεση διαφοροποίηση, μεταξύ των καλύτερα διαφοροποιημένων αστροκυττωμάτων και των γλοιοβλαστωμάτων. Γενικά εμφανίζονται γύρω στην 5η δεκαετία. Χαρακτηρίζονται από αυξημένη πυρηνική ατυπία, μιτώσεις και πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων (**Εικόνα 1**).

- Υψηλής βαθμίδος κακοηθείας όγκους (**πλειόμορφο γλοιοβλάστωμα**). Γενικά εμφανίζονται μια δεκαετία αργότερα από τα αναπλαστικά αστροκυττώματα. Χαρακτηρίζονται από λευκωπές περιοχές σκληρής σύστασης, μαλακότερες, κίτρινες περιοχές νέκρωσης, κυστική εκφύλιση και αιμορραγία (**Εικόνα 2**).

**Μοριακή παθογένεια:** Στο 1/3 των γλοιοβλαστωμάτων ανιχνεύονται μεταλλάξεις στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο **p53**. Αυτοί οι όγκοι χαρακτηρίζονται ως **δευτεροπαθή** γλοιοβλαστώματα, γιατί προέρχονται από εξέλιξη όγκων χαμηλότερης κακοηθείας και εμφανίζονται σε νεότερους ασθενείς. Σε ένα άλλο 1/3 των γλοιοβλαστωμάτων αναγνωρίζεται ενίσχυση του γονιδίου για τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (**EGF-R**). Αυτά τα νεοπλάσματα χαρακτηρίζονται ως **πρωτοπαθή γλοιοβλαστώματα**, και εμφανίζονται σε γηραιότερους ασθενείς. Για το υπόλοιπο 1/3 δεν είναι γνωστή η παθογένεση.

Τα αστροκυττώματα χαμηλής βαθμίδας κακοήθειας μπορεί να παραμείνουν στάσιμα ή να εξελιχθούν πολύ αργά για κάποια χρόνια. Τελικά, ωστόσο, οι ασθενείς συχνά μπαίνουν σε μια φάση ραγδαίας επιδείνωσης και γρήγορης ανάπτυξης του όγκου, η οποία συνδέεται με την εμφάνιση αναπλαστικών χαρακτηριστικών. Η πρόγνωση για ασθενείς με γλοιοβλάστωμα είναι κακή: ο μέσος χρόνος επιβίωσης μετά τη διάγνωση είναι μόνο 8 ως 10 μήνες. Η μέση επιβίωση για τους καλά διαφοροποιημένους όγκους είναι 5 χρόνια.



## ΓΛΟΙΩΜΑ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΣΤΕΛΕΧΟΥΣ

Τα γλοιώματα του εγκεφαλικού στελέχους εμφανίζονται συχνότερα στις πρώτες δυο δεκαετίες της ζωής. Όταν πια γίνει νεκροψία, περίπου το 50% έχει εξελιχθεί σε γλοιοβλαστώματα. Με ακτινοθεραπεία, η πενταετής επιβίωση είναι μεταξύ 20 και 40%.

## ΠΙΛΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΑΣΤΡΟΚΥΤΤΩΜΑ

Τα πιλοκυτταρικά αστροκυττώματα διακρίνονται λόγω της ιδιαίτερα καλής κλινικής τους συμπεριφοράς. Εμφανίζονται σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες, συνήθως στην παρεγκεφαλίδα αλλά επίσης και στο έδαφος και τα τοιχώματα της τρίτης κοιλίας, στα οπτικά νεύρα, και μερικές φορές στα εγκεφαλικά ημισφαίρια. Είναι περιγράψιμα, συχνά κυστικά με ένα μοροειδές οζίδιο στο τοίχωμα της κύστης. Το νεόπλασμα αποτελείται από δίπολα κύτταρα με μακριές προσεκβολές σαν τρίχες. Συχνά παρατηρούνται ίνες **Rosenthal** και μικροκύστες. Οι όγκοι αυτοί είναι σπάνια διηθητικοί και αναπτύσσονται αργά. Η επιβίωση είναι άριστη. Ακόμα και αν δεν εξαιρεθούν πλήρως θα μεγαλώσουν λίγο (ή και καθόλου) μέσα στα επόμενα 5, 10 ή και 20 χρόνια.

## ΟΛΙΓΟΔΕΝΔΡΟΓΛΟΙΩΜΑ

Τα ολιγοδενδρογλοιώματα αποτελούν περίπου το 5 ως 15 % των γλοιωμάτων, είναι συχνότερα στη μέση ηλικία (4η-5η δεκαετία) και εντοπίζονται συνήθως στη λευκή ουσία του εγκεφάλου. Γενικά, ασθενείς με ολιγοδενδρογλοιώματα έχουν καλύτερη πρόγνωση από ασθενείς με αστροκυττώματα. Τρέχουσες θεραπείες εξασφαλίζουν μέση επιβίωση 5 ως 10 χρόνια. Περιπτώσεις αδιαφοροποίητων νεοπλασμάτων με νέκρωση έχουν χειρότερη πρόγνωση.

Τα ολιγοδενδρογλοιώματα είναι περιγράψιμα, ζελατινώδεις, φαιές μάζες, συχνά με κύστες, εστιακή αιμορραγία και αποτιτανώσεις. Το νεόπλασμα συνίσταται από ομάδες ομοιόμορφων κυττάρων με στρογγυλούς πυρήνες που περιέχουν λεπτοκοκκώδη χρωματίνη, και συχνά περιβάλλονται από διαυγή κυτταροπλα-



σματική άλω και διαχωρίζονται από ένα λεπτό δίκτυο αναστομούμενων τριχοειδών. Οι ασβεστώσεις, που παρατηρούνται ως και στο 90% των περιπτώσεων ποικίλουν από μικροσκοπικές εστίες ως μαζικές εναποθέσεις (Εικόνα 3).

### ΕΠΕΝΔΥΜΩΜΑ

Αυτά τα νεοπλάσματα προέρχονται από τα κύτταρα που επενδύουν το κοιλιακό σύστημα, συμπεριλαμβανόμενου και του σωλήνα του νωτιαίου μυελού. Η διασπορά στο ΕΝΥ είναι συχνό εύρημα. Στις πρώτες δυο δεκαετίες της ζωής τα επενδυμάτα εμφανίζονται στην τέταρτη κοιλία, ενώ αργότερα η πιο συχνή εντόπιση είναι ο νωτιαίος μυελός.

Τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν ομαλούς, στρογγυλούς ως ωοειδείς πυρήνες με άφθονη κοκκώδη χρωματίνη. Μπορεί να σχηματίζουν επενδυματικές ροζέτες (σωληνώδεις σχηματισμοί) ή συχνότερα περιαγγειακές ψευδοροζέτες. Το επενδύωμα εμφανίζει εξαιρετική ετερογένεια, σαν αποτέλεσμα δεν έχει ακόμα καταξιωθεί κανένα σύστημα ταξινόμησης με βάση το βαθμό διαφοροποίησης. Παλιότερα τα περισσότερα επενδυμάτα υποτροπίαζαν και τελικά οδηγούσαν σε θάνατο. Με την πρόοδο των νευροχειρουργικών τεχνικών, είναι πλέον δυνατή η πλήρης εξαίρεση, και έτσι επιτυγχάνεται καλύτερη επιβίωση. Διασπορά στο ΕΝΥ παρατηρείται σε λιγότερο από 5% των νεοπλασμάτων, και συνήθως συνοδεύει τοπική υποτροπή.

Παραλλαγές του κλασσικού επενδυμάτος αποταλούν τα:

- *Μυξωθελώδη επενδυμάτα*: Πρόκειται για ιστολογικά καλοήθεις αλλοιώσεις οι οποίες παρατηρούνται στο τελικό νημάτιο του νωτιαίου μυελού.
- *Υποεπενδυμάτα*: Συμπαγή, μερικές φορές ασβεστοποιημένα, ογκίδια που μεγαλώνουν αργά, είναι προσκολλημένα στο επένδυμα των κοιλιών και προβάλλουν μέσα στην κοιλία.



## ΘΗΛΩΜΑΤΑ (ΚΑΙ ΣΠΑΝΙΟΤΕΡΑ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ) ΤΟΥ ΧΟΡΙΟΕΙΔΟΥΣ ΠΛΕΓΜΑΤΟΣ

Τα θηλώματα του χοριοειδούς πλέγματος μιμούνται με μεγάλη λεπτομέρεια τη δομή του φυσιολογικού χοριοειδούς πλέγματος, με θηλές από μίσχους συνδετικού ιστού, οι οποίες επενδύονται από κυβικό ή κυλινδρικό κροσσωτό επιθήλιο. Συχνή εκδήλωση είναι ο υδροκέφαλος, λόγω είτε απόφραξης του κοιλιακού συστήματος είτε λόγω υπερπαραγωγής ΕΝΥ. Στα παιδιά η πιο συχνή εντόπιση είναι οι πλάγιες κοιλίες, ενώ στους ενήλικες η τέταρτη κοιλία.

## ΚΟΛΛΟΕΙΔΕΙΣ ΚΥΣΤΕΙΣ ΤΗΣ ΤΡΙΤΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

Οι κολλοειδείς κύστεις της τρίτης κοιλίας είναι μη νεοπλασματικές αλλοιώσεις που παρατηρούνται σε νεαρούς ενήλικες. Εντοπίζονται στο τμήμα του Μοργκο και είναι δυνατό να οδηγήσουν σε μη επικοινωνούντα υδροκέφαλο, ο οποίος μερικές φορές οδηγεί γρήγορα σε θάνατο. Η κύστη έχει μια λεπτή ινώδη κάψα και επενδύεται από χαμηλό-ως-αποπλατυσμένο κυβικό επιθήλιο. Το περιεχόμενο της κύστης είναι ζελατινώδες υγρό, πλούσιο σε πρωτεΐνες.

## ΝΕΥΡΩΝΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ

Πρόκειται για νεοπλάσματα που συνίστανται ολοκληρωτικά ή κατά ένα μέρος από μεγάλους, φαινομενικά ώριμους νευρώνες.

## ΓΑΓΓΛΙΟΓΛΟΙΩΜΑ

Συνίσταται από **γαγγλιακά κύτταρα**, τα οποία χαρακτηρίζονται από ανώμαλες αθροίσεις πυρήνων με φαινομενικά τυχαίο προσανατολισμό των νευριτών και συχνές διπύρηνες μορφές, μέσα σε ένα στρώμα **αστροκυττάρων**. Τα περισσότερα εντοπίζονται στον κροταφικό λοβό και μεγαλώνουν αργά, αλλά μερικές φορές το **γλοιακό στοιχείο γίνεται αναπλαστικό**, και τότε το νεόπλασμα ακολουθεί μια πιο επιθετική πορεία. Αν όλο το νεόπλασμα αποτελείται αποκλειστικά από φαινομενικά ώριμους νευρώνες τότε ονομάζεται **γαγγλιοκύττωμα**.





### ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΝΕΥΡΟΒΛΑΣΤΩΜΑ

Σπάνιο, επιθετικό νεόπλασμα που εντοπίζεται στα ημισφαίρια παιδιών και μοιάζει με περιφερικό νευροβλάστωμα, με μικρά αδιαφοροποίητα κύτταρα και ροζέτες Homer Wright

### ΝΕΥΡΟΚΥΤΩΜΑ

Εντοπίζεται πολύ κοντά στο τμήμα του Μοιγο. Συνίσταται από στρογγυλούς, ομοιόμορφους πυρήνες σε ίση απόσταση μεταξύ τους, και μοιάζει με ολιγοδενδρογλοίωμα, αλλά υπομικροσκοπικές και ανοσοϊστοχημικές μελέτες αποκαλύπτουν τη νευρωνική του προέλευση.

### ΔΥΣΕΜΒΡΥΟΠΛΑΣΤΙΚΟΣ ΝΕΥΡΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΟΣ ΟΓΚΟΣ

Νεόπλασμα της παιδικής ηλικίας, το οποίο συχνά εκδηλώνεται με επιληπτική κρίση. Έχει σχετικά καλή πρόγνωση μετά την αφαίρεση. Εντοπίζεται στο φλοιό, και συνίσταται από νευρώνες που επιπλέουν σε μια λίμνη υγρού πλούσιου σε βλεννοπολυσακχαρίτες, και περιβάλλουσα νεοπλασματική γλοία χωρίς αναπλαστικά στοιχεία.

### 3. ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΧΑΜΗΛΗΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ

Μερικά νεοπλάσματα, αν και προέρχονται από το νευροεκτόδερμα, εκφράζουν λίγους, η και καθόλου, ανοσοφαινοτυπικούς δείκτες ώριμων κυττάρων του νευρικού συστήματος και περιγράφονται σαν χαμηλής διαφοροποίησης.

### ΜΥΕΛΟΒΛΑΣΤΩΜΑ (ο συχνότερος τύπος)

Τα μυελοβλαστώματα συνιστούν το 20% των όγκων εγκεφάλου της παιδικής ηλικίας και παρατηρούνται αποκλειστικά στην παρεγκεφαλίδα. Στα παιδιά οι όγκοι εντοπίζονται στη μέση γραμμή, ενώ στους ενήλικες παρατηρούνται συχνότερα πλάγιες θέσεις. Ταχεία ανάπτυξη μπορεί να εμποδίσει τη ροή του ΕΝΥ και να οδηγήσει σε υδροκέφαλο. Είναι συχνά περιγράπτα νεοπλάσματα,



φαιά και εύθρυπτα, συνήθως εξαιρετικά κυτταροβριθή, με μεγάλες ομάδες αναπλαστικών κυττάρων με υπερχρωματικούς πυρήνες και άφθονες μτώσεις. Τα κύτταρα έχουν λίγο κυτταρόπλασμα το οποίο συχνά δεν εκφράζει ειδικούς δείκτες διαφοροποίησης, αν και μπορεί να παρατηρηθούν χαρακτηριστικά νευρώνων ή γλοίας. Επέκταση στον υπαραχνοειδή χώρο μπορεί να προκαλέσει έντονη δεσμοπλαστική αντίδραση. Η διασπορά μέσω του ΕΝΥ είναι συχνή.

Το νεόπλασμα είναι εξαιρετικά κακόηθες και η πρόγνωση χωρίς θεραπεία είναι απελπιστική. Ωστόσο είναι ένας **εξαιρετικά ακτινοευαίσθητος όγκος**. Με ολική εξαίρεση και ακτινοβολία η πενταετής επιβίωση φτάνει το 75%.

#### 4. ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΕΓΧΥΜΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΛΕΜΦΩΜΑ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Τα πρωτοπαθή λεμφώματα του εγκεφάλου συνιστούν περίπου το **2 % των εξωλεμφαδενικών λεμφωμάτων**. Εμφανίζονται σαν μια ή περισσότερες μεγάλες μάζες μέσα στο εγκεφαλικό παρέγχυμα. Προσβολή των λεμφαδένων ή του μυελού των οστών και προσβολή έξω από το ΚΝΣ είναι εξαιρετικά σπάνιες και όψιμες επιπλοκές. Στον πληθυσμό των ανοσοκατασταλμένων (π.χ. AIDS), όλα τα νεοπλάσματα είναι Β-κυτταρικής αρχής και περιέχουν γονιδιακό υλικό του ιού Epstein-Barr μέσα στα νεοπλασματικά Β-κύτταρα. Ανεξάρτητα από το κλινικό πλαίσιο, το πρωτοπαθές λέμφωμα του εγκεφάλου είναι μια **επιθετική νόσος** με σχετικά φτωχή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία, σε σύγκριση με τα περιφερικά λεμφώματα, αν και αρχικά ανταποκρίνεται στην ακτινοθεραπεία και τα στεροειδή. Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των νεοπλασματικών λεμφοκυττάρων είναι σχεδόν πάντα υψηλής κακοήθειας.

#### ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Τα νεοπλάσματα από βλαστικά κύτταρα παρατηρούνται κατά μήκος της μέσης γραμμής σε έφηβους και νεαρούς ενήλικες, με κύριες εντοπίσεις την επίφυση και τις περιοχές **πάνω από το**



**τουρκικό εφίππιο.** Η ιστολογική εικόνα των νεοπλάσματος από βλαστικά κύτταρα και η ταξινόμησή τους είναι οι ίδιες με αυτές άλλων εξωγοναδικών εντοπίσεων.

## 5. ΜΗΝΙΓΓΙΩΜΑΤΑ

Τα μηνιγγιώματα είναι κυρίως καλοήθεις όγκοι των ενηλίκων οι οποίοι προέρχονται από τα **μηνιγγοθηλιακά** κύτταρα της αραχνοειδούς μήνιγγας. Αναγνωρίζεται μέτρια επικράτηση των γυναικών (3:2), όταν αναπτύσσονται μέσα στο θόλο του κρανίου, αλλά μεγάλη επικράτηση (10:1), όταν αναπτύσσονται μέσα στο σπονδυλικό σωλήνα.

Τα μηνιγγιώματα συνήθως είναι στρογγύλες μάζες με περιγραπτή βάση στη σκληρή μήνιγγα, οι οποίες συμπιέζουν τον υποκείμενο εγκέφαλο αλλά διαχωρίζονται εύκολα από αυτόν. Οι βλάβες είναι συνήθως σκληρές και ινώδεις και δεν εμφανίζουν στοιχεία νέκρωσης ή εκτεταμένης αιμορραγίας. Υπάρχουν πολλοί ιστολογικοί τύποι με παρόμοια πρόγνωση (**Εικόνα 5, 6**). Η πρόγνωση εξαρτάται από την εντόπιση και τη δυνατότητα ολικής χειρουργικής εξαίρεσης. **Οι υποτροπές είναι συχνές.**

Τα **κακοήθη μηνιγγιώματα** είναι σπάνιοι όγκοι και μπορεί να είναι δύσκολο να αναγνωριστούν ιστολογικά. Τα χαρακτηριστικά που υποστηρίζουν αυτή τη διάγνωση περιλαμβάνουν δίθηση από μονήρη κύτταρα του υποκείμενου εγκεφάλου και άφθονες μτώσεις με άτυπες μορφές.

## 6. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

Οι μεταστατικές νόσοι, κυρίως καρκινώματα, αντιπροσωπεύουν περίπου τους **μισούς ενδοκρανίους όγκους**. Συχνές πρωτοπαθείς εστίες είναι ο **πνεύμονας, ο μαστός, το δέρμα (μελάνωμα), ο νεφρός** και το **γαστρεντερικό σύστημα**. Οι μήνιγγες είναι επίσης συχνή θέση προσβολής από μεταστατική νόσο. Συχνά, συμπτώματα οφειλόμενα σε εγκεφαλική μετάσταση συνιστούν την πρώτη ένδειξη του πρωτοπαθούς νεοπλάσματος.

Οι μεταστάσεις μέσα στο παρέγχυμα είναι περιγραπτες μάζες, εντοπίζονται συνήθως μεταξύ λευκής και φαιάς ουσίας, και συχνά



περιβάλλονται από μια ζώνη οιδήματος. Η μηνιγγική καρκινώ-  
μάτωση, με νεοπλασματικά ογκίδια εμφυτευμένα στην επιφάνεια  
του εγκεφάλου, του νωτιαίου μυελού και των νευρικών ριζών μέ-  
σα από τη σκληρά μήνιγγα, είναι μια επιπλοκή που παρατηρείται  
μερικές φορές και σχετίζεται με **μικροκυτταρικό καρκίνωμα**, **αδε-  
νοκαρκίνωμα του πνεύμονος** και **καρκίνωμα του μαστού**.

## ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

### ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΕΛΥΤΡΟΥ ΤΩΝ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΩΝ ΝΕΥΡΩΝ

#### ΝΕΥΡΕΙΛΗΜΩΜΑ (ΝΕΥΡΙΝΩΜΑ, ΣΒΑΝΝΩΜΑ)

Το νευρειλήμωμα είναι **καλοήθης** όγκος που προέρχεται από  
**τα κύτταρα Schwann του ελύτρου των περιφερικών νεύρων**. Συ-  
νήθως σχετίζεται με τον κλάδο του τριδύμου νεύρου στην αίθουσα  
του έσω ωτός στην παρεγκεφαλογεφυρική γωνία (έσω ωτικό νευ-  
ρειλήμωμα ή **ακουστικό νευρίνωμα**). Οι όγκοι του νωτιαίου μυε-  
λού ξεκινούν συνήθως από τις ραχιαίες ρίζες, και το νεόπλασμα  
μπορεί να επεκτείνεται μέσα από το τμήμα των σπονδύλων, απο-  
κτώντας σχήμα αλτήρα.

Είναι περιγράπτες μάζες που **περιβάλλονται από κάψα**, προ-  
σκολλώνται στο νεύρο αλλά μπορούν να διαχωριστούν από αυτό.  
Οι άξονες δεν λαμβάνουν μέρος στο νεόπλασμα, αλλά μπορεί να  
παγιδευτούν στην κάψα. Μικροσκοπικά αναγνωρίζονται κυττα-  
ροβριθείς περιοχές με λίγο στρώμα (περιοχές *Antoni A*) και λιγό-  
τερο κυτταροβριθείς περιοχές με μικροκύστες και μυξοειδή εκ-  
φύλιση (περιοχές *Antoni B*).

Η κακοήθης εξαλλαγή είναι εξαιρετικά σπάνια.

#### ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΝΕΥΡΟΪΝΩΜΑ ΚΑΙ ΜΟΝΗΡΕΣ ΝΕΥΡΟΪΝΩΜΑ

Το δερματικό νευροΐνωμα και το μονήρες νευροΐνωμα παρατη-  
ρούνται σποραδικά και σε συνδιασμό με νευροΐνωμάτωση τύπου  
1. Οι αλλοιώσεις του δέρματος παρουσιάζονται σαν οζίδια, μερι-



κές φορές με υπέρχρωση. Πρόκειται για περιγραπτες μάζες, χωρίς κάψα, που βρίσκονται στο χόριο και επεκείνονται στο υποδόριο λίπος. Αποτελούνται από ατρακτοειδή κύτταρα μέσα σε πυκνό κολλαγονώδες στρώμα. Ο κίνδυνος κακοήθους εξαλλαγής σε αυτούς τους όγκους είναι εξαιρετικά μικρός. Οι αλλοιώσεις μέσα στα περιφερικά νεύρα είναι παρόμοιες ιστολογικά, και συνίστανται από **κύτταρα Schwann, ινοβλάστες, περινευρικά κύτταρα και αποφυάδες νευρώνων.**

### ΠΛΕΓΜΑΤΟΕΙΔΕΣ ΝΕΥΡΟΪΝΩΜΑ

Τα πλεγματοειδή νευροϊνώματα διογκώνουν και παραμορφώνουν το νεύρο, καθώς διηθούν τα δεμάτια που το αποτελούν. Σε αντίθεση με τα νευρειλημώματα, δεν είναι δυνατόν να διαχωριστεί η βλάβη από το νεύρο. Η αλλοίωση συνίσταται από **χαλαρό μυξοειδές στρώμα, και λίγα κύτταρα στα οποία περιλαμβάνονται κύτταρα Schwann, ινοβλάστες, περινευρικά κύτταρα και λίγα διάσπαρτα φλεγμονώδη κύτταρα ανάμεσα στα οποία παρατηρούνται συχνά και μαστοκύτταρα.** Μέσα στο νεόπλασμα παρατηρούνται και άξονες. Μεγάλοι περιορισμοί στη θεραπεία των ασθενών με νευροϊνωμάτωση 1 είναι η **δυσκολία χειρουργικής εξαίρεσης αυτών των όγκων από τα στελέχη των κύριων νεύρων και το δυναμικό τους για κακοήθη εξαλλαγή.**

### \* / ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΕΛΥΤΡΟΥ ΤΩΝ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΩΝ ΝΕΥΡΩΝ (ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΝΕΥΡΕΙΔΗΜΜΩΜΑ)

Το κακόηθες νεόπλασμα από το έλυτρο του περιφερικού νεύρου είναι ένα εξαιρετικά κακόηθες, τοπικά διηθητικό σάρκωμα. Αυτά τα νεοπλάσματα δεν προέρχονται από κακοήθη εξαλλαγή νευριλλειμωμάτων. Αντίθετα ξεκινούν **de novo** ή από **μετάλλαξη ενός πλεγματοειδούς νευροϊνώματος.** Πρόκειται για ασαφώς περιγεγραμμένες νεοπλασματικές μάζες με συχνή διήθηση κατά μήκος του άξονα του αρχικού νεύρου καθώς και διήθηση των παρακείμενων μαλακών μοριών. Τα νεοπλασματικά κύτταρα **μοιάζουν με κύτταρα Schwann, έχουν επιμήκεις πυρήνες και εμφανείς διπολικές προσεκβολές.** Μπορεί να παρατηρούνται και δεσμίδες.



Συχνές είναι οι μιτώσεις, η νέκρωση και η **πυρηνική αναπλασία**. Είναι επίσης δυνατόν να παρατηρηθούν στοιχεία άλλων τύπων σαρκωμάτων.

### ✕ ΝΕΥΡΟΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ (ΦΑΚΟΜΑΤΩΣΕΙΣ)

Τα νευροδερματικά σύνδρομα αποτελούν μια ομάδα κυρίως **αυτοσωματικών επικρατούντων** διαταραχών που χαρακτηρίζονται από **αμαρτώματα σε όλο το σώμα**, και συχνά προσβάλλουν πιο έντονα το **νευρικό σύστημα** και το **δέρμα**. Κακοήθη νεοπλασματα παρατηρούνται με μεγάλη συχνότητα στις περισσότερες νευροδερματικές παθήσεις. Τα σύνδρομα αυτά περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- **Νευροϊνωμάτωση τύπου 1:** Αυτή η αυτοσωματικά επικρατούσα διαταραχή χαρακτηρίζεται από νευροϊνώματα (πλεγματοειδή και δερματικά), γλοιώματα του οπτικού νεύρου, **μηνιγγιώματα**, **κεχρωσμένα οζίδια της ίριδας (οζίδια Lisch)**, και δερματικές **μελαγχρωστικές κηλίδες (κηλίδες cafe-au-lait)**. Ακόμα και αν δεν υπάρχει κακοήθης εξαλλαγή των νευροϊνωμάτων, οι αλλοιώσεις έχουν την ικανότητα να οδηγήσουν σε αισθητική παραμόρφωση και παραμόρφωση της σπονδυλικής στήλης, πιο συχνά κυφοσκωλίωση. Τα νεοπλασματα που εντοπίζονται κοντά στο εγκεφαλικό στέλεχος ή το νωτιαίο μυελό μπορεί επίσης να έχουν καταστροφικές συνέπειες, ανεξάρτητα από το βαθμό διαφοροποίησης τους ιστολογικά.

- **Νευροϊνωμάτωση τύπου 2:** Πρόκειται για μια αυτοσωμικά επικρατούσα διαταραχή (χρωμόσωμα 22) με την τάση να αναπτύσσει αμφοτερόπλευρα **νευρειλημώματα του όγδοου νεύρου** ή **πολλαπλά μηνιγγιώματα**.

- **Οζώδης σκλήρυνση:** Η οζώδης σκλήρυνση χαρακτηρίζεται από **αγγειοϊνώματα**, **σπασμούς** και **διανοητική καθυστέρηση**. Τα αμαρτώματα μέσα στο ΚΝΣ περιλαμβάνουν τα **οζίδια του φλοιού** (περιοχές με νευρώνες χωρίς προσανατολισμό και μεγάλα κύτταρα τα οποία εκφράζουν φαινότυπο μεταξύ γλοιικών και νευρικών κυττάρων), και **υποεπενδυματικά αμαρτώματα**. Παρατηρείται ποικίλη έκφραση και διεισδυτικότητα, και είναι γνωστές του-

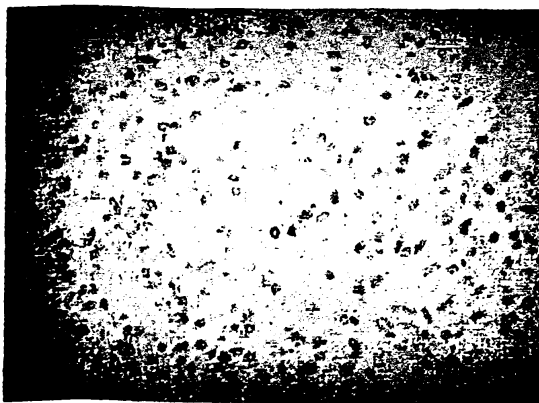


λάχιστον δύο θέσεις, στο χρωμόσωμα 9 (αμαρτίνη) και 16 (τουμπερίνη).

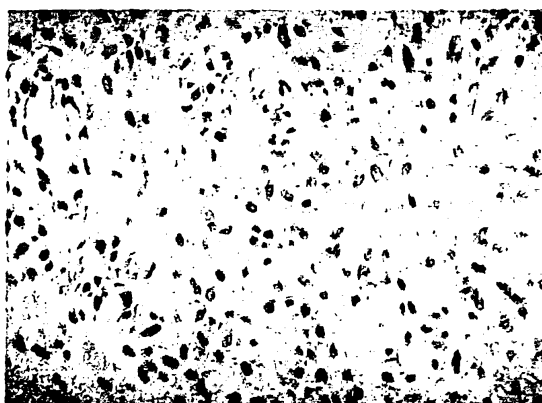
• **Νόσος von Hippel-Lindau:** Αυτή η νόσος χαρακτηρίζεται από αιμαγγειοβλαστώματα κυρίως στα παρεγκεφαλιδικά ημισφαίρια και τον αμφιβληστροειδή, κύστεις στο πάγκρεας, το ήπαρ και το νεφρό (με ισχυρή τάση για ανάπτυξη αδеноκαρκινώματος του νεφρού) και παραγαγγλιώματα

Τα αιμαγγειοβλαστώματα χαρακτηρίζονται από ποικίλες αναλογίες λεπτών τριχοειδών αγγείων και κυττάρων του στρώματος αβέβαιης προέλευσης και άφθονο κενотоπιώδες κυτταρόπλασμα ανάμεσά τους (Εικόνα 4). Συχνά είναι κυστικές αλλοιώσεις με ένα οζίδιο προσκολλημένο στο τοίχωμα. Η πολυκυτταραιμία αποτελεί εύρημα σε περίπου 10% των περιπτώσεων και σχετίζεται με την παραγωγή ερυθροποιητίνης από τον όγκο. Η θέση της νόσου στο χρωμόσωμα 3 κωδικοποιεί ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο το οποίο επίσης σχετίζεται με το αδеноκαρκίνωμα νεφρού διαυγούς τύπου.

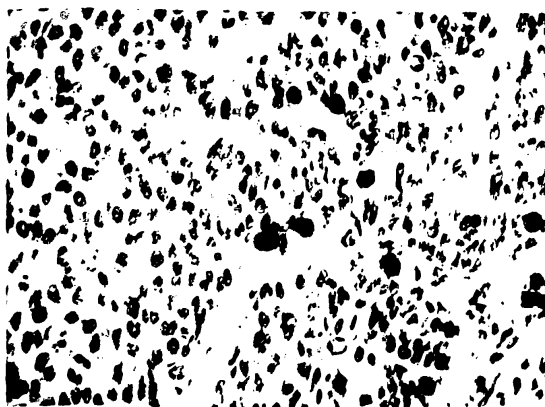




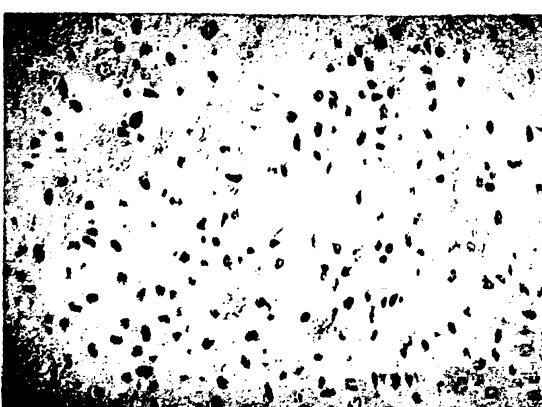
Εικόνα 1. Αναπλαστικό αστροκύτωμα. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία πυρηνικής ατυπίας και μιτώσεων.



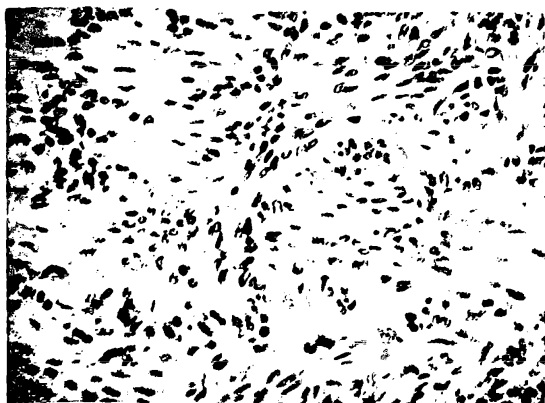
Εικόνα 2. Πλειόμορφο γλοιοβλάστωμα. Αναγνωρίζεται η υπερπλασία των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων.



Εικόνα 3. Ολιγοδενδρογλοίωμα. Τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν σχετικά μικρούς και στρογγυλούς πυρήνες. Αναγνωρίζονται εναποθέσεις ασβεστίου



Εικόνα 4. Αιμαγγειοβλάστωμα παρεγκεφαλίδας. Άφθονα τριχοειδή αιμοφόρα αγγεία και κύτταρα του στρώματος με κενοτοπιώδες κυτταρόπλασμα.



Εικόνα 5. Μηνιγγίωμα. Τα μηνιγγοθηλιακά κύτταρα είναι κυρίως ατρακτόμορφα.



Εικόνα 6. Μηνιγγίωμα. Παρατηρούνται στροβιλοειδείς αθροίσεις από μηνιγοθηλιακά κύτταρα.



Γραφικές Τέχνες

ΘΕΟΔΩΡΙΔΗ

Γαριβάδη 10, 45221 Ιωάννινα

Τηλ.-Fax: 0661 - 77368



Copyright: Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Απαγορεύεται η μερική ή ολική ανατύπωση, καθώς και η λήψη φωτοαντιγράφων από το βιβλίο χωρίς τη γραπτή άδεια του Τμήματος Δημοσιευμάτων του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και του συγγραφέα.

Διατίθεται και στο Βιβλιοπωλείο του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Πανεπιστημιούπολη - Δουρούτη, Ιωάννινα - Τηλ. (0651) 97122.

**ΔΙΑΝΕΜΕΤΑΙ ΔΩΡΕΑΝ** στους φοιτητές.

