



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΟΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΕ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑ
ΡΟΗΣ**

**ΜΠΑΣΙΑΡΗ ΛΕΝΤΙΟΝΑ
ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΟΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΕ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑ
ΡΟΗΣ**

**ΜΠΑΣΙΑΡΗ ΛΕΝΤΙΟΝΑ
ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022**

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)

Ημερομηνία αίτησης της κ. Μπασιάρη Λεντιόνα: 28-09-2016

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 791^α/01-11-2016

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Εξαρχάκος Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας

Μέλη:

Καστανιουδάκης Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας

Μπατιστάτου Άννα, Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 01-11-2016

«Μελέτη αλλοιώσεων κεφαλής και τραχήλου με κυτταρομετρία ροής»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 1009^α/08-06-2022

1. Εξαρχάκος Γεώργιος, τ. Αναπληρωτής Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Καστανιουδάκης Ιωάννης, Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Μπατιστάτου Άννα, Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Ψυχογιός Γεώργιος, Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Βούλγαρης Σπυρίδων, Καθηγητής Νευροχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Ράγκος Βασίλειος, Αναπληρωτής Καθηγητής Γναθοπροσωπικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Αλεξίου Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Νευροχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 20-06-2022

Ιωάννινα 4-11-2022

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ-ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ

Θα ήθελα από καρδιάς να ευχαριστήσω τον τ. Αναπληρωτή Καθηγητή Ωτορινολαρυγγολογίας κ. Εξαρχάκο Γεώργιο για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε από τα πρώτα μου βήματα στην ειδικότητα της Ωτορινολαρυγγολογίας και για την στήριξη και την βοήθειά του στην εκπόνηση αυτής της Διδακτορικής Διατριβής.

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή Ωτορινολαρυγγολογίας κ. Καστανιουδάκη Ιωάννη για την πολύτιμη βοήθειά του όλα αυτά τα χρόνια τόσο στην ολοκλήρωση αυτής της Διατριβής όσο και για την ξεχωριστή του συμβολή στην εξέλιξή μου στα χειρουργεία κεφαλής και τραχήλου.

Ευχαριστώ επίσης την Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής κ. Μπατιστάτου Άννα για την άριστη συνεργασία και τις πολύτιμες πληροφορίες του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου του ΠΓΝΙ.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαιτέρως τον κ. Βαρθολομάτο Γεώργιο Επιστημονικό Υπεύθυνο της Μονάδας Μοριακής Βιολογίας του Αιματολογικού Εργαστηρίου του νοσοκομείου μας που με τίμησε με την εμπιστοσύνη του και με καθοδήγησε στο καινοτόμο αυτό έργο της διεγχειρητικής κυτταρομετρίας. Τον ευχαριστώ από καρδιάς για τις γνώσεις που υπομονετικά μου μετέδωσε και για την πολύ σημαντική συμβολή του στην εκπόνηση αυτής της διατριβής.

Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στους γονείς μου, Αφροδίτη και Βασίλ, στην αδερφή μου Πολίνα και στον σύντροφό μου Γιώργο για την συμπαράστασή τους σε όλα μου τα βήματα.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι αλλοιώσεις κεφαλής τραχήλου περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα βλαβών σε διάφορες πολύπλοκες ανατομικές περιοχές όπως η μύτη και οι παραρρίνιοι κόλποι, ο ρινοφάρυγγας, ο υποφάρυγγας, ο λάρυγγας, η στοματική κοιλότητα, οι σιελογόνοι αδένες και το αυτί που είναι υπεύθυνες για σημαντικές λειτουργίες όπως η φώνηση, η μάσηση, η αναπνοή, η κατάποση κλπ. Αναπτύσσονται κυρίως από τα πλακώδη κύτταρα που καλύπτουν το βλεννογόνο στις συγκεκριμένες περιοχές, από τα διάφορα κύτταρα των σιελογόνων αδένων, από κύτταρα του λεμφικού ιστού της περιοχής, από τις κυτταρικές στοιβάδες του δέρματος και από μεσεγχυματικής προέλευσης κύτταρα.

Η κυτταρομετρία ροής είναι μια τεχνική αυτοματοποιημένης κυτταρικής ανάλυσης, που επιτρέπει τη μέτρηση μεμονωμένων σωματιδίων και έχει την δυνατότητα να αναλύει με μεγάλη ταχύτητα, ακόμη και σε μικρά δείγματα, ταυτοχρόνως πολλαπλά φυσικά ή/και χημικά χαρακτηριστικά του κυττάρου. Μετράει το ποσοστό των κυττάρων που βρίσκονται σε κάθε φάση του κύκλου καθώς και το ολικό περιεχόμενο σε DNA ενός κυτταρικού πληθυσμού (DNA πλοειδία).

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η προσέγγιση του καρκινικού κυττάρου διεγχειρητικά μέσω ενός γρήγορου πρωτοκόλλου κυτταρομετρίας ροής και ο προσδιορισμός της ευαισθησίας και της ειδικότητας της μεθόδου στην διάκριση της κακοήθειας με στόχο την αξιοποιήσει της τεχνικής αυτής στον καθορισμό των ορίων εκτομής.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ	1
ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑΣ, ΣΤΟΜΑΤΟΦΑΡΥΓΓΑ ΚΑΙ ΥΠΟΦΑΡΥΓΓΑ	1-4
ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΡΙΝΟΦΑΡΥΓΓΑ	5
ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΛΑΡΥΓΓΑ	5-9
ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΣΙΑΛΟΓΟΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ	9-11
ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΡΙΝΟΣ-ΠΑΡΑΡΡΙΝΙΩΝ	11-15
ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΜΕΣΕΓΧΥΜΑΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΓΕΝΟΥΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ	15-16
ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΥΣΠΛΑΣΙΕΣ	17-28
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	28-29
ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΑΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ	29-31
ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ	32-43
ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑΣ, ΣΤΟΜΑΤΟΦΑΡΥΓΓΑ ΚΑΙ ΥΠΟΦΑΡΥΓΓΑ	43-53
ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΡΙΝΟΦΑΡΥΓΓΑ	53-55
ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΛΑΡΥΓΓΑ	56-59
ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΡΙΝΟΣ-ΠΑΡΑΡΡΙΝΙΩΝ	60-64
ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΣΙΑΛΟΓΟΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ	64-68
ΑΛΛΑΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ	68-69
ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ	70-73
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ	73-74
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ	75-77
ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑΣ ΡΟΗΣ	77-82

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ	84
ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ	84-86
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	87-99
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	100-110
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	111
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	112-116
SUMMARY	117-122
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	123-141

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου παρουσιάζει μια πολύπλοκη ανατομία και περιλαμβάνει ζωτικής σημασίας όργανα, νεύρα και αγγεία. Βασικές για τον άνθρωπο λειτουργίες όπως η φώνηση, η ομιλία, η κατάποση, η μάσηση, η όραση, η όσφρηση εκτελούνται από όργανα της κεφαλής και του τραχήλου. Διάφορες αλλοιώσεις μπορεί να επηρεάζουν τα όργανα αυτά και χωρίζονται σε καλοήθεις και κακοήθεις αλλοιώσεις.

ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑΣ, ΣΤΟΜΑΤΟΦΑΡΥΓΓΑ ΚΑΙ ΥΠΟΦΑΡΥΓΓΑ

Επιθηλιακό θήλωμα

Το επιθηλιακό θήλωμα που αναπτύσσεται στην στοματική κοιλότητα και στον στοματοφάρυγγα σχετίζεται με την λοίμωξη από HPV-6 και -11. Αφορά κυρίως ενήλικες, είναι μονήρες συνήθως και γενικά έχει χαμηλότερα ποσοστά υποτροπής και μικρότερη πολλαπλασιαστική τάση συγκριτικά με το θήλωμα του λάρυγγα. Η ανάπτυξη προκαρκινωματώδους ανθοκραμβοειδούς λευκοπλακίας σε έδαφος θηλώματος είναι πολύ σπάνια. Οι πιο συχνές επιφάνειες που αναπτύσσεται περιλαμβάνουν την γλώσσα, τον βλεννογόνο των παρειών και των χειλέων. Παρουσιάζεται ως μονήρης, μισχωτή, μαλακή, ασυμπτωματική μάζα. Η θεραπεία περιλαμβάνει την χειρουργική εκτομή ή την εξάχνωση με laser CO₂. Η υποτροπή στην στοματική κοιλότητα και στο στοματοφάρυγγα είναι ασύνηθης.³

Τραυματικό ίνωμα

Πρόκειται για αντιδραστική βλάβη σε χρόνιο ερέθισμα παρά για αληθή νεοπλασματική εξεργασία. Εμφανίζεται πιο συχνά στην γραμμή σύγκλεισης του παρειακού βλεννογόνου και στο βλεννογόνο των χειλέων. Η θεραπεία περιλαμβάνει την χειρουργική εκτομή.¹

Πυογόνο κοκκίωμα

Το πυογόνο κοκκίωμα είναι ένα ογκίδιο μεγέθους από μερικά χιλιοστά έως μερικά εκατοστά (συνήθως παραμένει κάτω από 2,5 εκ. σε μέγεθος) που αποτελείται από φλεγμονώδη και επουλωτικό ιστό. Εμφανίζεται κυρίως στα ούλα και συνήθως είναι ασυμπτωματικό αν και τραυματισμός μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία. Σε εγκύους είναι πιο συχνό και εμφανίζει μεγαλύτερη τάση υποτροπής εάν αφαιρεθεί στην περίοδο της κύησης. Η θεραπεία είναι η χειρουργική εκτομή.^{1,3}

Βλεννοκήλη

Η ανάπτυξη της βλεννοκήλης οφείλεται σε τραυματισμό των σιαλογόνων αδένων και έγχυση βλέννης στους παρακείμενους ιστούς. Εμφανίζεται κυρίως στο κάτω χείλος και κυμαίνεται σε μέγεθος από μερικά χιλιοστά μέχρι μερικά εκατοστά. Μπορεί να εμφανιστεί και στο έδαφος του στόματος όπου μπορεί να λάβει μεγάλες διαστάσεις και τότε ονομάζεται βατράχιο. Όσον αφορά την θεραπεία σε μερικές περιπτώσεις οι βλεννοκήλες ρήγνυνται και αυτοϊώνονται ενώ όταν μεταπίπτουν σε χρόνιες βλάβες χρήζουν εκτομής μαζί με τα λοβίδια των σιαλογόνων που εμπλέκονται.¹

Ομαλός λειχήνας

Ο ομαλός λειχήνας αποτελεί μια χρόνια πάθηση του δέρματος και των βλεννογόνων άγνωστης αιτιολογίας που χαρακτηρίζεται από μια τοπική διαταραχή της ανοσολογικής απάντησης. Χαρακτηρίζεται από λευκές βλατίδες που συρρέουν σε πλάκες και από ερυθρές περιοχές που αντιπροσωπεύουν διαβρώσεις. Οι βλάβες αυτές μπορούν να εμφανιστούν στις παρειές, στα ούλα και στη γλώσσα. Η διάγνωση βασίζεται στην κλινική εικόνα και στην βιοψία. Η θεραπεία περιλαμβάνει τοπικά και συστηματικά κορτικοστεροειδή.¹

Αιμαγγείωμα

Το αιμαγγείωμα κεφαλής και τραχήλου είναι σχετικά συχνό και συγκεκριμένα το αιμαγγείωμα της στοματικής κοιλότητας αποτελεί το 14% των αιμαγγειωμάτων. Αν και συνήθως εμφανίζονται στην γέννηση μπορεί να εκδηλωθούν κλινικά και αργότερα στην ζωή. Μπορεί να σχετίζονται με σύνδρομα όπως το σ. Von Hippel Lindau. Το χείλος είναι η πιο συχνή θέση εμφάνισης. Αποτελούν μαλακές, ανώδυνες

μάζες ερυθρού ή μπλε χρώματος με μέγεθος που δεν ξεπερνά τα 2 εκ. τις περισσότερες φορές. Έχουν την τάση να υποστρέφουν με τα χρόνια αλλά όταν επηρεάζουν την λειτουργικότητα και την ομαλή ανάπτυξη της στοματικής κοιλότητας και του στοματοφάρυγγα αντιμετωπίζονται με χειρουργική αφαίρεση. Άλλες θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν την έγχυση σκληρυντικών ουσιών, την ιντερφερόνη, την εξάχνωση με laser, τα στεροειδή και η ακτινοθεραπεία.³

Πλειόμορφο αδένωμα

Οι ελάσσονες σιαλογόνοι αδένες είναι οροβλεννώδεις αδένες που εντοπίζονται κάτω από τον βλεννογόνο που καλύπτει την στοματική κοιλότητα και τον στοματοφάρυγγα. Λιγότερο από 10% των όγκων των σιαλογόνων αδένων προέρχονται από τους ελάσσονες σιαλογόνους και περίπου 40% εξ αυτών είναι καλοήθεις. Το πλειόμορφο αδένωμα αποτελεί τον πιο συχνό καλοήγη όγκο των ελασσόνων σιαλογόνων αδένων. Η πιο συχνή θέση εμφάνισης είναι η σκληρή υπερώα. Άλλες θέσεις περιλαμβάνουν το χείλος, το παρειακό βλεννογόνο, τα ούλα, το έδαφος του στόματος και την γλώσσα με μειούμενη συχνότητα. Έχουν λεία εμφάνιση και αυξάνονται με αργό ρυθμό. Η θεραπεία περιλαμβάνει την πλήρη χειρουργική εκτομή με διαστοματική προσπέλαση.³

Αμελοβλάστωμα

Πρόκειται για έναν σπάνιο καλοήγη όγκο που ανήκει στην ομάδα των επιθηλιακών οδοντογενών νεοπλασμάτων. Προέρχεται από τα κυτταρικά στοιχεία της καταβολής της αδαμαντίνης ουσίας και συνήθως εμφανίζεται κατά την 3^η-5^η δεκαετία της ζωής αν και έχουν περιγραφεί περιστατικά και σε παιδιά. Το 85% των περιπτώσεων αφορούν την κάτω γνάθο στην περιοχή των γομφίων ενώ η άνω γνάθος αποτελεί πιο σπάνια εντόπιση. Όσον αφορά την αιτιολογία έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι παράγοντες όπως κακώσεις των γνάθων και οδόντων, εξαγωγή οδόντων, λοιμώξεις της περιοχής κλπ. Αναπτύσσεται βραδέως και ανάλογα με το μέγεθος, την επέκταση και την εντόπιση μπορεί να προκαλέσει δυσμορφίες της περιοχής, ρινική απόφραξη, υποτροπιάζουσες επιστάξεις. Έχει τάση να επεκτείνεται τοπικά και σπάνια παρατηρείται κακοήθης εξαλλαγή. Ιστολογικά διακρίνονται διάφοροι τύποι αμελοβλαστώματος. Οι τύποι αυτοί είναι: ο θυλακιώδης, ο πλεγματοειδής, ο

ακανθωματώδης, ο βασικοκυτταρικός, ο κοκκιωματώδης, ο αγγειωματώδης τύπος, ο πλεγματοειδής μονόχωρος κυστικός τύπος, ο δεσμοπλαστικός τύπος, ο από διαυγή κύτταρα και τέλος το καλούμενο θηλώδες κερατοαδαμαντίνωμα. Ο θυλακιώδης τύπος είναι ο πλέον συχνός, αποτελεί το 33,9% περίπου των περιπτώσεων. Η θεραπεία περιλαμβάνει την en bloc εκτομή με όρια τουλάχιστον 1 εκ. Η συχνότητα υποτροπής είναι περίπου 22% και στις μισές περιπτώσεις η υποτροπή συμβαίνει εντός της 5-ετίας. Η παρακολούθηση εφ' όρου ζωής είναι απαραίτητη.^{3,11}

Νεκρωτική σιαλομεταπλασία

Η νεκρωτική σιαλομεταπλασία αποτελεί μια αυτοϊώμενη, ελκωτική, φλεγμονώδη αντίδραση αγνώστου αιτιολογίας που αφορά τους ελάσσονες σιελογόνους αδένες και στο 77% των περιπτώσεων επηρεάζει την υπερώα. Κλινικά εμφανίζεται σαν μια επώδυνη εξέγκωση με οίδημα στους πέριξ ιστούς που μοιάζει με την εικόνα ενός πλακώδους καρκινώματος ή ενός βλεννοεπιδερμοειδούς καρκινώματος. Η αλλοίωση συνήθως δεν ξεπερνά τα 2 εκ. σε μέγεθος. Η ιστοπαθολογική εξέταση είναι απαραίτητη για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Η θεραπεία είναι υποστηρικτική κυρίως επειδή οι βλάβες είναι αυτοπεριοριζόμενες και επούλωση επέρχεται σε 3 με 6 εβδομάδες. Παρόλα αυτά η στενή παρακολούθηση κατά την επούλωση είναι απαραίτητη επειδή μερικές φορές μπορεί να συνυπάρχει κακοήθεια.³

ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΡΙΝΟΦΑΡΥΓΓΑ

Υπερτροφία αδενοειδών εκβλαστήσεων

Αποτελεί μια υπερτροφία του λεμφοεπιθηλιακού ιστού του δακτυλίου του Waldeyer. Συναντάται στην παιδική ηλικία κυρίως και εκδηλώνεται με δυσχέρεια ρινικής αναπνοής και αρκετές φορές σε συνδυασμό με χρόνια εκκριτική ωτίτιδα.¹

Κύστη Thornwald

Η κύστη του Thornwald αποτελεί μια σπάνια καλοήθης αλλοίωση που εμφανίζεται στην οροφή του οπίσθιου τοιχώματος του ρινοφάρυγγα. Συνήθως είναι ασυμπτωματική αλλά μερικές φορές μπορεί να φλεγμαίνει και να προκαλεί οπισθορινικές εκκρίσεις, χαλίτωση, διαταραχή της λειτουργίας της ευσταχιανής σάλπιγγας, πονοκέφαλο καθώς και πόνο στον τράχηλο. Οφείλεται σε παραμένουσα επικοινωνία μεταξύ της οροφής του ρινοφάρυγγα και της εμβρυικής νωτιαίας χορδής. Η αδεντομή έχει ενοχοποιηθεί ως αιτιολογικός παράγοντας σε περισσότερο από 75% των περιπτώσεων. Εμφανίζεται πιο συχνά στην ηλικιακή ομάδα 15-30 ετών. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την εγκεφαλοκήλη, την μηνιγγοκήλη, την μηνιγγομυελοκήλη, την κύστη του θυλάκου του Rathke, τις βραγχιακές κύστες και τις κύστες εκ κατακρατήσεως. Η διάγνωση γίνεται με ενδοσκόπηση και με απεικόνιση με CT ή MRI. Χειρουργική αντιμετώπιση συνίσταται σε συμπτωματικές περιπτώσεις και περιλαμβάνει είτε την αφαίρεση είτε την μαρσιποποίηση της κύστης με διαρρινική ή διαστοματική προσπέλαση.^{1,10}

ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΛΑΡΥΓΓΑ

Οι καλοήθειες αλλοιώσεις του λάρυγγα περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα διαφορετικής αιτιοπαθογένειας και προελεύσεως. Μερικές από αυτές όπως οι λαρυγγικοί όζοι, οι λαρυγγικοί πολύποδες και το κοκκίωμα που εμφανίζονται στις γνήσιες φωνητικές χορδές, είναι αποτέλεσμα φωνοτραυματικών βλαβών. Άλλες αποτελούν καλοήθειες νεοπλασίες του επιθηλίου και του ινοχόνδρινου σκελετού του λάρυγγα και περιλαμβάνουν το θήλωμα, το χόνδρωμα, το πλειόμορφο αδένωμα, και πολύ πιο σπάνια το αιμαγγείωμα, το λεμφαγγείωμα, τον γιγαντοκυτταρικό όγκο, το λειομύωμα, το ραβδομύωμα, το νευρίνωμα κλπ. Μερικές φορές μπορεί να

εμφανιστούν κύστει κατακρατήσεως λόγω απόφραξης του στομίου κάποιου αδένου. Μια άλλη αλλοίωση που συναντάμε αρκετά συχνά είναι το οίδημα Reinke που χαρακτηρίζεται από πάχυνση της γνήσιας φωνητικής χορδής. Παρακάτω θα περιγράψουμε αναλυτικά τις πιο συχνές καλοήθεις αλλοιώσεις του λάρυγγα.

Λαρυγγικός όζος(φωνητικά κομβία)

Είναι αποτέλεσμα χρόνιας κακής χρήσης της φωνής. Εμφανίζεται πιο συχνά στους τραγουδιστές και στις γυναίκες. Συνήθως εμφανίζεται αμφοτερόπλευρα στη συμβολή προσθίου και μέσου τριτημορίου της γνήσιας φωνητικής χορδής. Το κύριο σύμπτωμα είναι το βράγχος φωνής που συνοδεύεται από φωνητική κόπωση και διπλοφωνία. Ιστοπαθολογικά χαρακτηρίζεται από οίδημα, υαλινοποίηση και ίνωση της επιφανειακής στιβάδας του χορίου καθώς και από υπερπλασία του επιθηλίου τοπικά. Η θεραπεία περιλαμβάνει την λογοθεραπεία και όταν η δυσφωνία είναι εμμένουσα την χειρουργική εξαίρεση.¹

Πολύποδας του λάρυγγα

Ο πολύποδας της γνήσιας φωνητικής χορδής είναι καλοήθης βλάβη που οφείλεται σε φωνητικό τραύμα. Εμφανίζεται πιο συχνά στους άντρες. Μπορεί να είναι μισχωτός ή πλατυβασικός και εκδηλώνεται με βράγχος φωνής. Συνήθως είναι μονόπλευρος και μεγαλύτερος σε μέγεθος από το λαρυγγικό όζο. Η ιστολογική εικόνα ανάλογα εάν επρόκειτο για αιμορραγικό ή ινωτικό πολύποδα παρουσιάζει εναπόθεση αιμορραγικού υλικού ή υαλίνης και ινώδους υλικού. Η θεραπεία και εδώ περιλαμβάνει χειρουργική εξαίρεση και λογοθεραπεία.^{1,2}

Οίδημα Reinke

Το οίδημα Reinke χαρακτηρίζεται από πάχυνση της γνήσιας φωνητικής χορδής λόγω συγκέντρωσης ζελατινώδους σύστασης υλικού στο υποεπιθηλιακό χώρο του Reinke. Μπορεί να είναι μονόπλευρο αλλά και αμφοτερόπλευρο.¹⁻³ Εμφανίζεται κυρίως σε γυναίκες καπνίστριες ηλικίας 40-60 ετών. Άλλοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν το φωνητικό τραύμα και την γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Ο κίνδυνος κακοήθειας είναι πολύ χαμηλός παρόλο που σχετίζεται με το κάπνισμα και δυσπλασία ανευρίσκεται σε 0% έως 3%.^{4,5} Ανάλογα με τη απόφραξη της γλωττίδας

που προκαλεί ταξινομείται σε 1^{ου} βαθμού όταν καταλαμβάνει 25% ή λιγότερο του γλωττιδικού κενού, 2^{ου} βαθμού όταν καταλαμβάνει 25%-50% του γλωττιδικού κενού, 3^{ου} βαθμού όταν καταλαμβάνει 50%-75% του γλωττιδικού κενού και 4^{ου} βαθμού όταν καταλαμβάνει παραπάνω από 75% του γλωττιδικού κενού.⁶ Χαρακτηρίζεται από βράγχος φωνής και όταν είναι 4^{ου} βαθμού μπορεί να προκαλέσει σπάνια και αναπνευστική δυσχέρεια. Η θεραπεία περιλαμβάνει αρχικά διακοπή του καπνίσματος και παρακολούθηση για διάστημα 6 μηνών. Επί επιμονής προχωράμε σε μικρολαρυγγοσκόπηση, άνω χορδοτομή με αναρρόφηση του περιεχομένου και αφαίρεση του πλεονάζων βλεννογόνου με ψαλίδι μικρολαρυγγοσκόπησης.²

Κύστεις του λάρυγγα

Οι λαρυγγικές κύστεις μπορούν να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε επιφάνεια επικαλυπτόμενη από βλεννογόνο εντός του λάρυγγα. Αποτελούν το 5% των μη κακοήθων αλλοιώσεων του λάρυγγα.⁷ Τα συμπτώματα που προκαλούν διαφέρουν ανάλογα με την εντόπισή τους. Όταν εντοπίζονται στις γνήσιες φωνητικές χορδές μπορεί να προκαλέσουν βράγχος φωνής, όταν εντοπίζονται στην επιγλωττίδα μπορεί να είναι ασυμπτωματικές και να εκδηλώσουν συμπτώματα όπως δύσπνοια, δυσφαγία, δυσκαταποσία σε περίπτωση επιμόλυνσης. Μια άλλη κατηγορία είναι οι σακκοειδείς κύστεις της λαρυγγικής κοιλίας οι οποίες μπορεί να είναι εσωτερικές και να προκαλέσουν μέχρι και αναπνευστική δυσχέρεια όταν είναι ευμεγέθεις ή να εμφανιστούν ως τραχηλική διόγκωση όταν επεκτείνονται εκτός του λάρυγγα. Οι λαρυγγικές κύστεις μπορεί να είναι κύστεις εκ κατακρατήσεως βλέννης που σχηματίζονται όταν αποφράσσεται ο πόρος κάποιου βλεννογόνιου αδένου ή επιδερμοειδείς κύστεις που σχηματίζονται είτε από επιθηλιακά κατάλοιπα της 4^{ης} και 6^{ης} βραγχιακής συσκευής είτε από εγκλωβισμό επιθηλίου στο χώρο μετά από τραυματισμό. Η θεραπεία περιλαμβάνει την διάνοιξη –μαρσιποποίηση που έχει συσχετιστεί με υψηλότερα ποσοστά υποτροπής και την πλήρη χειρουργική εξαίρεση που αποτελεί την πιο αποτελεσματική θεραπεία. Τα τελευταία χρόνια η μικρολαρυγγοσκόπηση με Laser CO2 αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την εξαίρεση των κύστεων του λάρυγγα.⁸

Κοκκίωμα αρυταινοειδούς χόνδρου

Εμφανίζεται πιο συχνά στους άνδρες. Η λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση, ο χρόνιος βήχας, ο χρόνιος καθ' ἑξιν καθαρισμός του φάρυγγα και η ενδοτραχειακή διασωλήνωση αποτελούν τους κύριους παράγοντες κινδύνου. Η λαρυγγοσκόπηση αποκαλύπτει μονήρεις ή δίλοβες μάζες στην φωνητική απόφυση του αρυταινοειδούς χόνδρου. Λόγω της εντόπισης στην αναπνευστική μοίρα της φωνητικής χορδής συνήθως δεν επηρεάζουν την ποιότητα της φωνής. Βράγχος φωνής μπορεί να προκαλέσουν μόνο τα ευμεγέθη κοκκιώματα. Η θεραπεία περιλαμβάνει την αντιόξινη αγωγή, την λογοθεραπεία και χειρουργική εξαίρεση μόνο όταν προκαλούν δυσφωνία ή υπάρχει υποψία κακοήθειας.^{1,3}

Υποτροπιάζουσα αναπνευστική θηλωμάτωση

Τα θηλώματα αποτελούν το πιο συχνό καλοήθες νεόπλασμα του λάρυγγα. Σχετίζονται με την λοίμωξη από τον ιό HPV κυρίως τα στελέχη 6 και 11. Ο υπότυπος 11 έχει συσχετιστεί με πιο επιθετική νόσο με πιο συχνές υποτροπές.⁹ Αναγνωρίζονται δύο μορφές με βάση την ηλικία εμφάνισης : η νεανική υποτροπιάζουσα θηλωμάτωση και η υποτροπιάζουσα θηλωμάτωση των ενηλίκων. Η νεανική υποτροπιάζουσα θηλωμάτωση εμφανίζεται από την νεογνική ηλικία μέχρι την ηλικία των 12 ετών και σχετίζεται με την ύπαρξη HPV λοίμωξης και κονδυλωμάτων στην μητέρα. Η κλινική εξέλιξη είναι πιο δυσμενής από αυτή των ενηλίκων με συχνές υποτροπές και διάχυτη επέκταση σε όλο τον λάρυγγα που απαιτεί συχνές χειρουργικές επεμβάσεις για τον έλεγχο της νόσου. Σε μερικές περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί αυτόματη ύφεση στην εφηβεία. Η υποτροπιάζουσα θηλωμάτωση των ενηλίκων εμφανίζεται μετά την ηλικία των 20 ετών και είναι πιο συχνή στους άνδρες.

Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από βράγχος φωνής και λαρυγγοσκοπικά διακρίνονται ανθοκραμβοειδής, εξωφυτικές βλάβες στις περιοχές μετάπτωσης του πλακώδους επιθηλίου σε αναπνευστικό επιθήλιο. Η κακοήθης εξαλλαγή είναι σπάνια. Η κύρια θεραπεία περιλαμβάνει την μικρολαρυγγοσκόπηση και εξαίρεση με laser CO2. Συμπληρωματικές θεραπείες περιλαμβάνουν την χρήση α-ιντερφερόνης υποδορίως και την τοπική έγχυση Cidofovir.

Χόνδρωμα

Αποτελούν ένα σπάνιο νεόπλασμα του λάρυγγα με εμφάνιση στην 6^η με 7^η δεκαετία της ζωής. Αφορούν κατά κύριο λόγο τον κρικοειδή χόνδρο και λιγότερο συχνά τον θυρεοειδή χόνδρο και την επιγλωττίδα. Συνήθως είναι δύσκολος ο διαχωρισμός από το χαμηλού σταδίου χονδροσάρκωμα με το οποίο έχουν παρόμοια πρόγνωση. Η θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική εξαίρεση με ολική αφαίρεση του όγκου και βιοψία.²

ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΣΙΑΛΟΓΟΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ

Οι σιαλογόνοι αδένες διακρίνονται σε μείζονες οι οποίοι είναι σε ζεύγη και περιλαμβάνουν την παρωτίδα, τον υπογνάθιο, τον υπογλώσσιο και σε ελάσσονες οι οποίοι είναι διάσπαρτοι στην ανώτερη αεροπεπτική οδό. Οι όγκοι των σιαλογόνων αδένων αποτελούν το 3%-6% των όγκων κεφαλής και τραχήλου. Η πλειοψηφία τους αφορά την παρωτίδα όπου το 80% είναι καλοήθεις όγκοι. Ακολουθούν σε συχνότητα οι όγκοι του υπογναθίου που το 50% είναι καλοήθεις και οι όγκοι των ελασσόνων σιαλογόνων όπου λιγότερο από 50% είναι καλοήθεις. Ο πιο συχνός καλοήθης όγκος είναι το πλειόμορφο αδένωμα και ακολουθεί το θηλώδες κυσταδενολέμφωμα (όγκος του Warthin).¹²

Πλειόμορφο αδένωμα

Το πλειόμορφο αδένωμα γνωστό και ως καλοήθης μικτός όγκος είναι ο πιο συχνός καλοήθης όγκος των σιαλογόνων αδένων. Η ονομασία πλειόμορφο επιλέχθηκε για να περιγράψει την μορφολογία αυτών των όγκων που περιλαμβάνει επιθηλιακά και μεσεγχυματικά στοιχεία σε διαφορετικές αναλογίες. Είναι πιο συχνό στις γυναίκες στην 5^η-6^η δεκαετία. Εμφανίζεται πιο συχνά στους μείζονες σιαλογόνους αδένες. Στη παρωτίδα στο 90% των περιπτώσεων εντοπίζεται στον επιπολή λοβό. Σε μερικές περιπτώσεις όμως μπορεί να επεκτείνεται στον εν τω βάθει λοβό και στο προστυλοειδές διάστημα του παραφαρυγγικού χώρου προκαλώντας παρεκτόπιση του οροφάρυγγα προς την μέση γραμμή. Όταν προέρχεται από τους ελάσσονες σιαλογόνους εμφανίζεται πιο συχνά στην σκληρή υπερώα και στο άνω χείλος. Κλινικά εμφανίζεται ως μια ανώδυνη, βραδέως αυξανόμενη μάζα που στους μείζονες σιαλογόνους περιβάλλεται από κάψα ενώ στους ελάσσονες συνήθως όχι. Ιστολογικές

μελέτες δείχνουν ότι το ένα τέταρτο των πλειόμορφων αδενωμάτων έχουν ψευδοπόδια και δορυφόρα ογκίδια γι' αυτό και συνίσταται η αφαίρεση μαζί με υγιή παρωτιδικό ιστό για αποφυγή υποτροπής. Όσον αφορά την παρωτίδα επειδή πιο συχνά εντοπίζονται στον επιπολή λοβό συνίσταται επιπολής παρωτιδεκτομή με διατήρηση του προσωπικού νεύρου ενώ στον υπογνάθιο συνίσταται εκτομή όλου του αδένου. Η υποτροπή όταν συμβαίνει είναι πολυοζώδης και παρουσιάζει μια πρόκληση για τους χειρουργούς. Η κακοήθης εξαλλαγή είναι σπάνια και συμβαίνει πιο συχνά σε ασθενείς που έχουν τον όγκο για μεγάλο χρονικό διάστημα.³

Θηλώδες κυσταδενολέμφωμα(όγκος του Warthin)

Περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Aldred Warthin το 1929 και αποτελεί τον δεύτερο πιο συχνό καλοήγη όγκο των σιαλογόνων. Εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά στην παρωτίδα. Είναι πιο συχνό σε λευκούς άρρενες καπνιστές. Στο 10% των περιπτώσεων εμφανίζεται αμφοτερόπλευρα. Κλινικά οι ασθενείς με όγκο Warthin παρουσιάζονται με μια ασυμπτωματική βραδέως αναπτυσσόμενη μάζα στον επιπολή λοβό της παρωτίδας αντίστοιχα προς την γωνία της κάτω γνάθου. Η βιοψία διαλεπτής βελόνης έχει 90% ακρίβεια για την διάγνωση. Η θεραπεία είναι η χειρουργική εκτομή είτε με επιπολή παρωτιδεκτομή είτε με εξωκαψική εκτομή.³

Ογκοκύτωμα ή οξύφιλο αδένωμα

Το ογκοκύτωμα αποτελεί λιγότερο από 1% των όγκων των σιαλογόνων αδένων. Είναι καλοήθης όγκος που εμφανίζεται συνήθως στην παρωτίδα αν και μπορεί να αναπτυχθεί και στον υπογνάθιο, υπογλώσσιο και στους ελάσσονες σιαλογόνους αδένες. Οι περισσότεροι ασθενείς είναι στη 5^η-6^η δεκαετία της ζωής και επηρεάζει με τη ίδια συχνότητα τα δύο φύλα. Εμφανίζεται ως ανώδυνη, βραδέως αναπτυσσόμενη μάζα που μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρη ή πολυοζώδης. Στους μείζονες σιαλογόνους περιβάλλεται από κάψα ενώ στους ελάσσονες τα όρια του όγκου δεν είναι σαφώς καθορισμένα. Η θεραπεία περιλαμβάνει την χειρουργική εκτομή.^{1,3}

Μονόμορφο αδένωμα

Υπάρχουν διάφοροι τύποι όπως το μυοεπιθηλιακό αδένωμα, το βασικό κυτταρικό αδένωμα, το αδένωμα διαυγών κυττάρων, το μεμβρανώδες αδένωμα και αποτελούν λιγότερο από 5% του συνόλου των όγκων των σιαλογόνων αδένων. Εκδηλώνονται ως μονήρης μάζα που εξελίσσεται βραδέως και παρουσιάζεται κυρίως στην παρωτίδα και ενίοτε στους ελάσσονες σιαλογόνους του άνω χείλους.

ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΡΙΝΟΣ-ΠΑΡΑΡΡΙΝΙΩΝ

Οι καλοήθεις όγκοι ρινός και παραρρινίων αφορούν ένα μεγάλο αριθμό παθήσεων που εμφανίζονται σε διαφορετική μορφή, ενώ συχνά μιμούνται φλεγμονώδεις παθήσεις οι οποίες είναι και συχνότερες. Παρουσιάζονται σε μικρότερες ηλικίες συγκριτικά με τους κακοήθεις όγκους. Η πιο συχνή εντόπιση είναι η ρινική κοιλότητα και ο ρινοφάρυγγας και ακολουθούν οι παραρρινίοι κόλποι και το διάφραγμα. Τα κύρια συμπτώματα που αναφέρουν οι ασθενείς είναι η ρινική απόφραξη συνήθως μονόπλευρη, η επίσταξη, η καταρροή, ο πονοκέφαλος και η υποσμμία. Η διερεύνηση περιλαμβάνει την λεπτομερή ενδοσκοπική εξέταση και την απεικόνιση με αξονική τομογραφία και μαγνητική τομογραφία. Ακολουθεί περιγραφή μερικών εξ' αυτών.

Ανάστροφο θήλωμα

Το ανάστροφο θήλωμα είναι ένας σπάνιος καλοήθης επιθηλιακής προέλευσης όγκος της ρινός που εμφανίζεται πιο συχνά σε ενήλικες κατά την 5^η δεκαετία της ζωής. Αποτελεί τον δεύτερο πιο συχνό καλοήθη όγκο της ρινός και των παραρρινίων μετά το οστέωμα. Η συχνότητα εμφάνισης είναι 0,2-1,5 περιπτώσεις ανά 100.000 ανά έτος. Εμφανίζεται πιο συχνά στους άντρες. Η αιτιολογία παραμένει άγνωστη. Πιθανές υποθέσεις εμπλέκουν παράγοντες όπως αλλεργία, χρόνια ρινοκολπίτιδα, περιβαλλοντική έκθεση σε διάφορους παράγοντες και ιογενής λοίμωξη. Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει την εμπλοκή του ιού HPV στην ανάπτυξη του ανάστροφου θηλώματος η οποία παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία. Στην βιβλιογραφία αναφέρεται ότι οι υπότυποι 16 και 18 του HPV σχετίζονται περισσότερο με ανάστροφα θηλώματα που παρουσιάζουν κακοήθη εξαλλαγή σε πλακώδες καρκίνωμα. Το πιο συχνό σημείο ανάπτυξης είναι το πλάγιο ρινικό τοίχωμα στο επίπεδο του μέσου ρινικού πόρου και

των ηθμοειδών κυψελών. Επεκτείνεται πιο συχνά στον γναθιαίο κόλπο και ακολουθεί ο σφηνοειδής και ο μετωπιαίος κόλπος.^{13,14}

Κλινικά τα πιο συχνά συμπτώματα είναι η μονόπλευρη ρινική απόφραξη, η επίσταξη και η ρινόρροια ενώ συμπτώματα όπως η επιφορά, η διπλωπία, η πρόπτωση του κόγχου και η κεφαλαλγία είναι σημεία εκτεταμένης επέκτασης. Η ενδοσκόπηση αναδεικνύει συνήθως μια γκρι μονόπλευρη πολυποειδή μάζα που μπορεί να καταλαμβάνει ολόκληρη την ρινική θάλαμη και μπορεί να συνυπάρχει και με πολύποδες. Η αξονική τομογραφία με στεφανιαίες, εγκάρσιες και οβελιαίες τομές δείχνει την έκταση του νεοπλάσματος και την οστική καταστροφή ενώ η μαγνητική τομογραφία διακρίνει το ανάστροφο θήλωμα από την φλεγμονή και τις κατακρατηθείσες εκκρίσεις λόγω απόφραξης των στομιών. Η τελική διάγνωση τίθεται με την βιοψία. Η ιστοπαθολογική εικόνα χαρακτηρίζεται από την διείσδυση του επιθηλίου στο υποκείμενο στρώμα. Σε διάφορες μελέτες έχει βρεθεί συσχέτιση με ανάπτυξη πλακώδους καρκινώματος σε ένα ποσοστό 10% κατά μέσο όρο.^{2,13}

Η θεραπεία του ανάστροφου θηλώματος είναι η χειρουργική εκτομή σε ευρεία όρια και σε υποπεριοστικό επίπεδο ειδικά στο σημείο προέλευσης του όγκου. Το είδος της χειρουργικής επέμβασης και η προσπέλαση που θα χρησιμοποιηθεί εξαρτάται από την εντόπιση και την έκταση του νεοπλάσματος. Τα τελευταία χρόνια η ανάπτυξη της λειτουργικής ενδοσκοπικής χειρουργικής ρινός-παραρρινίων αποτελεί την προτεινόμενη μέθοδο για την εκτομή του ανάστροφου θηλώματος. Σε εκτεταμένη νόσο εξωτερικές προσπελάσεις με midfacial degloving εξακολουθούν να είναι χρήσιμες. Σημαντική είναι η στενή παρακολούθηση των ασθενών μετεγχειρητικά λόγω της μεγάλης τάσης υποτροπής που εμφανίζουν αυτά τα νεοπλάσματα.¹³

Νεανικό αγγειοϊνωμα

Το νεανικό αγγειοϊνωμα είναι ένας καλοήθης όγκος με πλούσια αιμάτωση που εμφανίζεται σε άρρενες εφηβικής ηλικίας. Πιστεύεται ότι προέρχεται από το οπισθοπλάγιο τμήμα της ρινικής θάλαμης αντίστοιχα προς την περιοχή έκφυσης της σφηνοϋπερώιας αρτηρίας. Έχει επεκτατικό χαρακτήρα με αποτέλεσμα να επεκτείνεται προς τον ρινοφάρυγγα, προς τους παραρρινίους κόλπους, προς τον πτερυγοϋπερώιο βόθρο, προς τον υποκροτάφιο βόθρο καθώς και ενδοκρανιακά.

Μπορεί να προκαλέσει δυσμορφία του προσώπου, πρόπτωση οφθαλμού, ανοσμία αν και συνήθως εμφανίζεται με προοδευτική ρινική απόφραξη και υποτροπιάζουσες επιστάξεις. Η αιμάτωσή του προέρχεται από κλάδους της έξω καρωτίδας. Στην ενδοσκοπηση εμφανίζεται σαν μια πολυλοβώδης αιμορραγική, ροδόχροη μάζα. Αποτελείται από ινώδες στρώμα και αγγειακό ιστό. Τα αγγεία του εμφανίζουν έλλειψη ελαστικών και λείων μυϊκών ινών που πιθανώς να σχετίζεται με την έντονη αιμορραγική τάση. Η απεικόνιση με CT και MRI βοηθάει στην διάγνωση. Η μαγνητική αγγειογραφία είναι χρήσιμη εξέταση για να αναδείξει τα τροφοφόρα αγγεία όταν προγραμματίζεται προεγχειρητικός εμβολισμός. Η βιοψία της μάζας δεν συνιστάται γιατί μπορεί να προκαλέσει μεγάλη αιμορραγία. Υπάρχουν διάφορα συστήματα σταδιοποίησης αλλά το πλέον χρησιμοποιούμενο είναι αυτό κατά Radkowski (Πίνακας 1). Η θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική αφαίρεση που ανάλογα με το στάδιο και την επέκταση μπορεί να γίνει είτε ενδοσκοπικά είτε με εξωτερική προσπέλαση είτε με συνδυασμό. Σε περιπτώσεις υποτροπών όταν η χειρουργική επέμβαση δεν είναι δυνατή συνιστάται ακτινοθεραπεία.^{1,3}

Πίνακας 1. Σταδιοποίηση κατά Radkowski

IA	περιορισμένο στην ρινική θάλαμη ή/και τον ρινοφάρυγγα
IB	συμμετοχή και ενός ή περισσότερων παραρρινίων κόλπων
IIA	μικρή επέκταση στον πτερυγοϋπερώιο βόθρο
IIB	πλήρης κατάληψη του πτερυγοϋπερώιου βόθρου με ή χωρίς διάβρωση των οστών του κόγχου
IIC	υποκροτάφια χώρα με ή χωρίς συμμετοχή της παρεϊάς ή όπισθεν των πτερυγοειδών αποφύσεων
IIIA	διάβρωση της βάσης του κρανίου-μικρή ενδοκρανιακή επέκταση
IIIB	διάβρωση της βάσης του κρανίου-μεγάλη ενδοκρανιακή επέκταση με ή χωρίς συμμετοχή του σηραγγώδη κόλπου.

Οστέωμα

Το οστέωμα αποτελεί τον πιο συχνό καλοήγη όγκο της ρινός και των παραρρινίων. Είναι ένας καλοήθης βραδέως αναπτυσσόμενος όγκος που περιβάλλεται από κάψα και συνήθως εμφανίζεται σαν μεμονωμένη βλάβη κατά σειρά συχνότητας στους μετωπιαίους κόλπους, στα ηθμοειδή και στους γναθιαίους κόλπους. Σπάνια μπορεί να εμφανιστεί στα πλαίσια του συνδρόμου Gardner. Είναι πιο συχνό στους άνδρες

στην 5^η και 6^η δεκαετία της ζωής. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων το οστέωμα είναι ασυμπτωματικό και ανευρίσκεται τυχαία σε ακτινογραφίες και αξονικές τομογραφίες σπλαχνικού κρανίου.¹⁴

Όταν εκδηλώνουν συμπτώματα αυτά οφείλονται σε απόφραξη του κόλπου που πάσχει και σχετίζονται με το μέγεθος, τη θέση και το ρυθμό ανάπτυξης. Τα πιο συχνά συμπτώματα είναι μετωπιαία κεφαλαλγία, ανοσμία, δυσμορφία προσώπου, ρινόρροια και δευτεροπαθείς ρινοκολπίτιδες. Όταν υπάρχει επέκταση προς τον οφθαλμικό κόγχο ή ενδοκρανιακά εμφανίζονται συμπτώματα όπως διπλωπία, πρόπτωση, εξόφθαλμος, διαταραχές όρασης, μηνιγγίτιδα, ενδοκράνιο απόστημα κλπ. Η ενδοσκόπηση της ρινός αποκαλύπτει μια μάζα που καλύπτεται από ομαλό βλεννογόνο. Η αξονική τομογραφία αποκαλύπτει με λεπτομέρεια την εντόπιση και την επέκταση.¹⁴

Όσον αφορά την θεραπεία η μέθοδος εκλογής είναι η χειρουργική ενδοσκοπική αφαίρεση η οποία συνιστάται όταν το οστέωμα προκαλεί κλινικές εκδηλώσεις όπως υποτροπιάζουσες ρινοκολπίτιδες, δυσμορφία προσώπου, κεφαλαλγία, όταν το οστέωμα μεγαλώνει γρήγορα και καταλαμβάνει περισσότερο από το ήμισυ του κόλπου και όταν εντοπίζεται στο σφηνοειδή κόλπο που μπορεί να προκαλέσει τύφλωση του ασθενούς. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις συστήνεται παρακολούθηση.¹⁴

Ινώδης δυσπλασία

Πρόκειται για έναν καλοήγη όγκο που εμφανίζεται στην παιδική και εφηβική ηλικία με την ίδια συχνότητα στα δύο φύλα. Στην περιοχή της κεφαλής και τραχήλου προσβάλλει κυρίως την άνω γνάθο. Αποτελεί μία αναπτυξιακή ανωμαλία που χαρακτηρίζεται από την αντικατάσταση του φυσιολογικού οστίτη ιστού από ινώδη ιστό και ανώριμο δικτυωτό οστό. Υπάρχουν δύο μορφές της νόσου, η μονοοστική μορφή που αποτελεί την πιο συχνή μορφή με 70% των περιπτώσεων και η πολυοστική μορφή με 30% των περιπτώσεων. Κλινικές εκδηλώσεις χαρακτηρίζουν κυρίως την πολυοστική μορφή με συμπτώματα όπως οστικό άλγος, απόφραξη των κόλπων, επιφορά, κεφαλαλγία, ασυμμετρία και παραμόρφωση προσώπου. Η αξονική τομογραφία απεικονίζει την χαρακτηριστική “ground glass” εικόνα. Η

θεραπεία είναι συνήθως συντηρητική και παρέμβαση συστήνεται σε περιπτώσεις επιπλοκών και μεγάλης παραμόρφωσης.^{2,14}

Ρινικοί πολύποδες

Οι ρινικοί πολύποδες είναι η συνηθέστερη ομάδα μαζικών αλλοιώσεων στην ρινική κοιλότητα χωρίς να αποτελούν αληθή όγκο. Εδώ θα αναφέρουμε συνοπτικά κάποια στοιχεία για τους ρινικούς πολύποδες. Η συνολική επίπτωση στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 1-4%. Περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα εκδηλώσεων από το απλό οίδημα του βλεννογόνου και τους μονήρεις πολύποδες έως την μαζική πολυποδίαση. Το κύριο στοιχείο που επικρατεί στους ρινικούς πολύποδες είναι η φλεγμονή και γι' αυτό ανήκουν στην ευρεία κατηγορία της χρόνιας ρινοκολπίτιδας. Η αιτιοπαθογένειά τους είναι πολύπλοκη και περιλαμβάνει παράγοντες όπως η λοίμωξη από ιούς, μικρόβια, μύκητες, η αλλεργία, η υπερευαισθησία στην ασπιρίνη και το βρογχικό άσθμα, διαταραχές του κροσσωτού επιθηλίου και γενετικοί κληρονομικοί παράγοντες.

Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει συμπτώματα όπως ρινική απόφραξη, υδαρείς ρινικές εκκρίσεις, κεφαλαλγία, προσωπαλγία, διαταραχή της όσφρησης, πταρμοί, κνησμός, οπισθορινικές εκκρίσεις και βήχας. Η διάγνωση τίθεται με την κλινική εικόνα, την ενδοσκοπική εικόνα και την απεικόνιση με αξονική τομογραφία που αποτελεί την εξέταση εκλογής. Η αντιμετώπιση είναι συνδυασμός φαρμακευτικής και χειρουργικής θεραπείας.^{2,14}

ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΜΕΣΕΓΧΥΜΑΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΓΕΝΟΥΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

Λιπώματα

Προέρχονται από τα ώριμα λιποκύτταρα του λιπώδη ιστού και αποτελούν τα πλέον συχνά καλοήγη νεοπλάσματα του σώματος. Αυξάνονται αυτόνομα και δεν σχετίζονται με τον μεταβολισμό του οργανισμού. Στην κεφαλή και τον τράχηλο είναι σπάνιοι όγκοι που εντοπίζονται υποδορίως στην πλάγια τραχηλική χώρα και τον αυχένα. Σπάνιες εντοπίσεις αποτελούν η παρειά και το πλαγιοφαρυγγικό διάστημα. Κλινικά εμφανίζονται σαν μια μαλακή, ανώδυνη, ευκίνητη και σαφώς

περιγεγραμμένη διόγκωση. Ο απεικονιστικός έλεγχος με υπέρηχο, αξονική και μαγνητική τομογραφία είναι χαρακτηριστικός για το λίπωμα. Η αντιμετώπιση είναι η χειρουργική εκτομή.¹

Καλοήθη σβαννώματα

Αποτελούν μονήρεις όγκους των περιφερικών νεύρων και προέρχονται από τα κύτταρα του Schwann των νευρικών ελύτρων. Διαχωρίζονται με κάψα από τις νευρικές ίνες του νεύρου προέλευσης. Με εξαίρεση την I και την II κρανιακή συζυγία όλα τα άλλα κρανιακά και περιφερικά νεύρα μπορούν να αναπτύξουν αυτούς τους όγκους. Εμφανίζονται σε ηλικίες μεταξύ 20 και 50 ετών. Το 25-40% αφορούν τον τράχηλο και προσβάλλουν το πνευμονογαστρικό και την αυχενική συμπαθητική άλυσσο. Λιγότερο συχνά εμφανίζονται στην στοματική κοιλότητα, στην γλώσσα, στο γναθιαίο άντρο και στο λάρυγγα. Τα συμπτώματα που εκδηλώνουν εξαρτώνται από το μέγεθος και την εντόπιση. Η ύπαρξη κάψας διευκολύνει την χειρουργική αφαίρεση με τον μικρότερο δυνατό τραυματισμό του νεύρου προέλευσης.¹

Νευρινώματα

Προέρχονται από τα κύτταρα του Schwann και δεν περιέχουν κάψα. Μπορεί να είναι μονήρη και πολλαπλά. Τα μονήρη νευρινώματα είναι πιο συχνά και εμφανίζονται σε νεαρές ηλικίες 20-30 ετών ως ανώδυνες επιφανειακές διογκώσεις με βραδεία ανάπτυξη. Τα πολλαπλά νευρινώματα σχετίζονται με την νευροϊνωμάτωση τύπου I και εντοπίζονται περισσότερο εν τω βάθει. Η αντιμετώπισή τους εξαρτάται από το μέγεθος και την εντόπισή τους.¹

Όγκοι μυογενούς προέλευσης

Αναγνωρίζονται τα λειομύματα, μυώματα και μυοβλαστώματα. Είναι σπάνιοι όγκοι και στην περιοχή του τραχήλου εμφανίζονται κυρίως στον λάρυγγα στις νόθες φωνητικές χορδές, στις αρυταινοεπιγλωττιδικές πτυχές. Ενδοσκοπικά εμφανίζονται σαν υποβλεννογόνιες διογκώσεις με ομαλή επιφάνεια. Στα αρχικά στάδια είναι ασυμπτωματικοί όγκοι ενώ όταν αυξηθούν σε μέγεθος μπορεί να προκαλέσουν διαταραχές φώνησης και αναπνοής. Η θεραπεία περιλαμβάνει την χειρουργική αφαίρεση.¹

ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ-ΔΥΣΠΛΑΣΙΕΣ

Συστήματα ταξινόμησης προκαρκινικών αλλοιώσεων-δυσπλασιών.

Οι προκαρκινικές αλλοιώσεις του κερατινοποιημένου πλακώδους επιθηλίου που καλύπτει την ανώτερη αεροπεπτική οδό περιλαμβάνουν κυρίως την λευκοπλακία, την ερυθροπλακία και την μικτή λευκοερυθροπλακία. Αυτές οι κλινικά οριζόμενες βλάβες έχει παρατηρηθεί ότι παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο συγκριτικά με το φυσιολογικό βλεννογόνο ως προς την ανάπτυξη διηθητικού πλακώδους καρκινώματος. Όταν στην ιστοπαθολογική εξέταση παρατηρείται κυτταρολογική και αρχιτεκτονική ατυπία χωρίς στοιχεία διήθησης τότε η αλλοίωση ορίζεται ως μια δυσπλαστική αλλοίωση και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μετατροπής σε πλακώδες καρκίνωμα.^{15,16}

Οι δυσπλασίες έχουν ταξινομηθεί σε κατηγορίες ανάλογα με το βαθμό της αρχιτεκτονικής και κυτταρολογικής ατυπίας. Αυτά τα συστήματα ταξινόμησης έχουν αξιολογηθεί κατά καιρούς για την προγνωστική τους αξία βασιζόμενα στην υπόθεση ότι οι ήπιες ατυπίες έχουν χαμηλότερο κίνδυνο εξέλιξης σε διηθητικό καρκίνωμα συγκριτικά με τις πιο σοβαρές ατυπίες. Τα πιο γνωστά και ευρέως χρησιμοποιούμενα συστήματα ταξινόμησης των δυσπλαστικών αλλοιώσεων στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου αφορούν τον λάρυγγα, την στοματική κοιλότητα, τον στοματοφάρυγγα και περιλαμβάνουν το σύστημα ταξινόμησης κατά World Health Organization (WHO), το Ljubljana Grading System και το σύστημα της πλακώδους ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (Squamous Intraepithelial Neoplasia SIN1-3).¹⁷⁻²¹

Το σύστημα ταξινόμησης κατά WHO περιλαμβάνει τις εξής κατηγορίες: 1.καλοήγη υπερπλασία(καλοήθης κεράτωση), 2.ήπιου βαθμού δυσπλασία, 3.μετρίου βαθμού δυσπλασία, 4.σοβαρού βαθμού δυσπλασία και 5.καρκίνωμα in situ.(Εικ.1) Η κάθε κατηγορία χαρακτηρίζεται ιστοπαθολογικά από συγκεκριμένες κυτταρολογικές και αρχιτεκτονικές διαταραχές (Πίνακας 2). Επίσης έχουν οριστεί συγκεκριμένα κριτήρια για την διάγνωση της δυσπλασίας:²²

➤ Αρχιτεκτονικά

- Ανώμαλη κατάταξη και ωρίμανση των επιθηλιακών κυττάρων.

- Απώλεια του προσανατολισμού και της πολικότητας των κυττάρων της βασικής στιβάδας.
- Επιθηλιακές καταδύσεις με τη μορφή σταγόνας.
- Ανώμαλη κερατινοποίηση: παρουσία κερατίνης και σε άλλες στιβάδες πέρα από την επιφανειακή που μπορεί να είναι επακόλουθο είτε πρώιμης κερατινοποίησης κυττάρων στην ακανθωτή στιβάδα (δυσκεράτωση) είτε διαταραγμένης ωρίμανσης ομάδας κυττάρων που σχηματίζουν τις σφαίρες κερατίνης.
- Αυξημένες μιτώσεις.
- Ανώμαλες επιφανειακές μιτώσεις.

➤ **Κυτταρολογικά**

- Αυξημένα σε μέγεθος κύτταρα και πυρήνες.
- Δυσαναλογία πυρήνα κυτταρόπλασμα.
- Έντονοι και μεγάλοι πυρηνίσκοι.
- Πολυμορφισμός σε σχήμα και μέγεθος κυττάρων και πυρήνων.
- Υπερχρωματικοί πυρήνες.

Η ταξινόμηση της Ljubljana για τις προκαρκινικές αλλοιώσεις του λάρυγγα που δημιουργήθηκε στην Σλοβενία από τους Kamhic και Gale¹⁹ περιλαμβάνει τις εξής κατηγορίες: 1. απλή υπερπλασία που χαρακτηρίζεται από πάχυνση του επιθηλίου χωρίς κυτταρολογική ατυπία, 2. ανώμαλη υπερπλασία που χαρακτηρίζεται από επιθηλιακές καταδύσεις και υπερπλασία της βασικής/παραβασικής στιβάδας με αύξηση του αριθμού και του μεγέθους των πυρήνων, 3. άτυπη υπερπλασία χαρακτηριζόμενη από κυτταρολογική ατυπία που εκτείνεται στις ανώτερες στιβάδες, 5. καρκίνωμα in situ που αφορά εκείνες τις βλάβες με ατυπία σε όλο το πάχος του επιθηλίου και απώλεια της φυσιολογικής κατάταξης των στιβάδων. (Εικ.2)

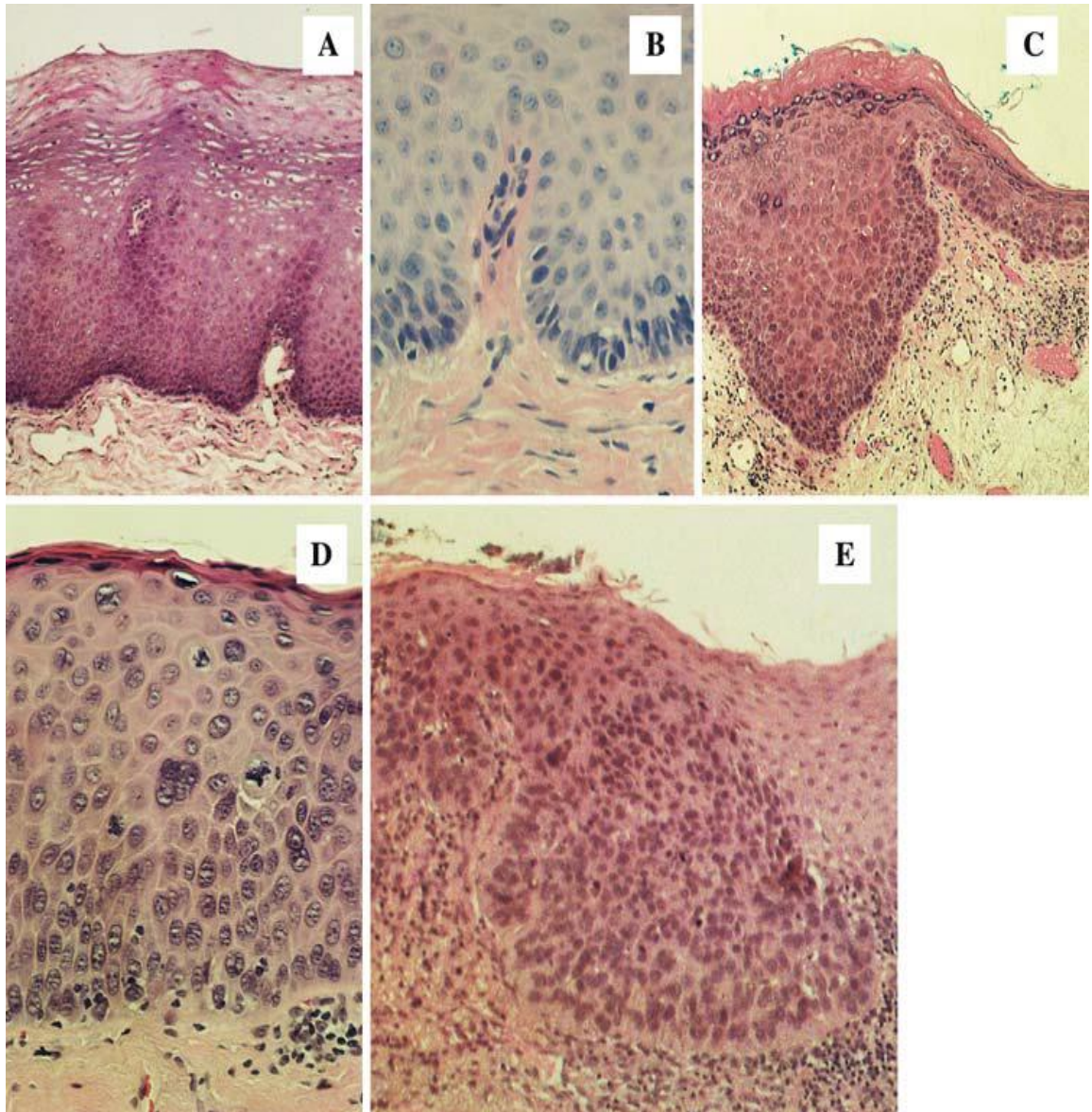
Σε μια προσπάθεια να δημιουργηθεί μια τυποποιημένη ορολογία για τις δυσπλασίες του ανώτερου αεροπεπτικού σωλήνα οι Crissman και Zarbo βασιζόμενοι στην ταξινόμηση των δυσπλασιών του τραχήλου της μήτρας πρότειναν το σύστημα της πλακώδους ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (Squamous Intraepithelial Neoplasia).

Σε αυτό το σύστημα το SIN 1 αντιστοιχεί στην ήπιου βαθμού δυσπλασία, το SIN 2 στην μετρίου βαθμού δυσπλασία και το SIN 3 στην σοβαρού βαθμού δυσπλασία.²³

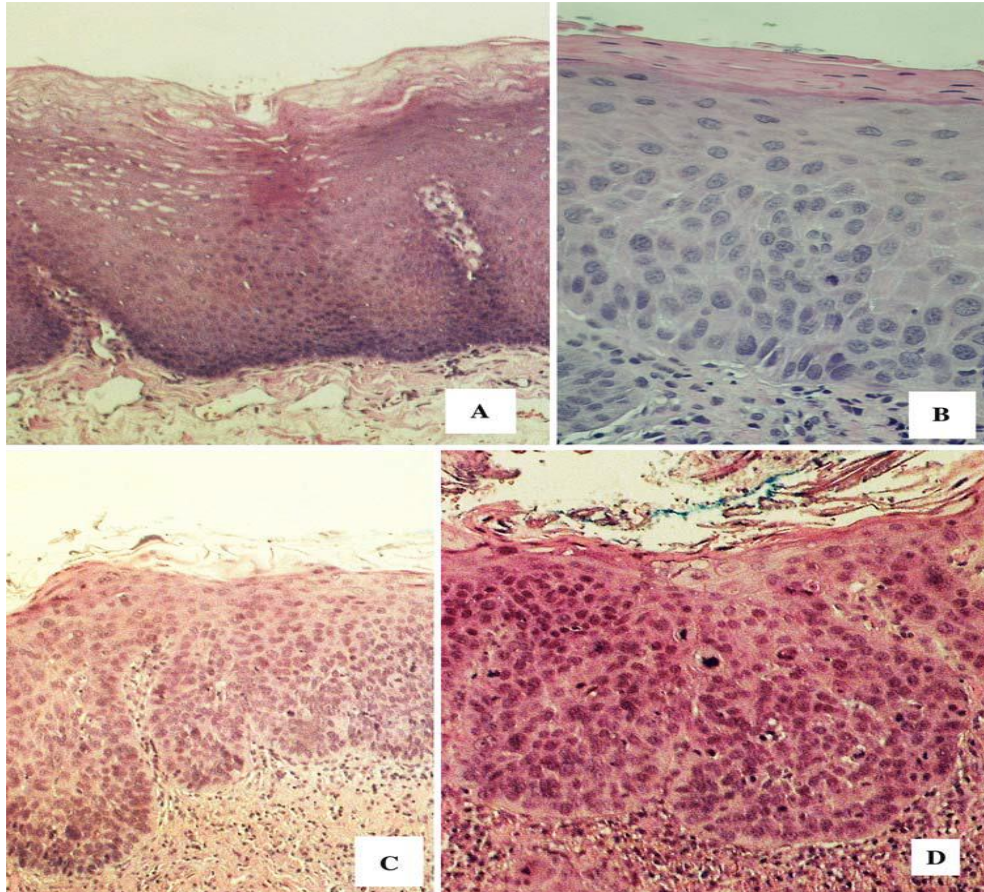
Στον Πίνακα 3 παρουσιάζουμε την αντιστοιχία κάθε σταδίου δυσπλασίας στα τρία συστήματα ταξινόμησης.

Πίνακας 2 .Ταξινόμηση κατά WHO και ιστολογικά χαρακτηριστικά

1	Επιθηλιακή υπερπλασία	Ακάνθωση, κεράτωση στην επιφανειακή στιβάδα και/ή υπερπλασία των κυττάρων της βασικής στιβάδας με φυσιολογική ιστική αρχιτεκτονική και χωρίς κυτταρική ατυπία
2	Ήπιου βαθμού δυσπλασία	Διαταραχή της αρχιτεκτονικής περιορισμένη στην κατώτερη επιθηλιακή στιβάδα και κυτταρική ατυπία
3	Μετρίου βαθμού δυσπλασία	Η διαταραχή της αρχιτεκτονικής εκτείνεται μέχρι την μεσαία στιβάδα του επιθηλίου και αύξηση του βαθμού της ατυπίας
4	Σοβαρού βαθμού δυσπλασία	Η αρχιτεκτονική διαταραχή αφορά παραπάνω από τα 2/3 του επιθηλίου και εκτεταμένη ατυπία
5	Καρκίνωμα in situ	Διαταραχή της αρχιτεκτονικής σε όλο το πάχος του επιθηλίου και σοβαρή ατυπία των κυττάρων χωρίς διάσπαση της βασικής μεμβράνης



Εικόνα 1: Η ταξινόμηση κατά WHO προκαρκινικών αλλοιώσεων Α. Καλοήθους υπερπλασία, Β. Ήπιου βαθμού δυσπλασία, C. Μετρίου βαθμού δυσπλασία, D. Σοβαρού βαθμού δυσπλασία, E. Καρκίνωμα in situ. (Head and Neck Pathol (2009) 3:63–68. DOI 10.1007/s12105-009-0103-



Εικόνα 2: Ljubljana Grading System A.Απλή υπερπλασία, Β.Ανώμαλη υπερπλασία, C.Άτυπη υπερπλασία, D.Καρκίνωμα in situ (Head and Neck Pathol (2009) 3:63–68. DOI 10.1007/s12105-009-0103-8)

Πίνακας 3 .Συστήματα ιστολογικής ταξινόμησης των προκαρκινικών αλλοιώσεων.

Ταξινόμηση κατά WHO	Squamous Intraepithelial Neoplasia SIN	Ljubljana Grading System
Καλοήθης υπερπλασία		Απλή υπερπλασία
Ήπιου βαθμού δυσπλασία	SIN 1	Ανώμαλη υπερπλασία
Μετρίου βαθμού δυσπλασία	SIN 2	Άτυπη υπερπλασία
Σοβαρού βαθμού δυσπλασία	SIN 3	Άτυπη υπερπλασία
Καρκίνωμα in situ	SIN 3	Καρκίνωμα in situ

Ο τελικός στόχος της σταδιοποίησης των δυσπλαστικών αλλοιώσεων είναι η δυνατότητα πρόβλεψης της βιολογικής συμπεριφοράς κάθε βαθμού δυσπλασίας. Στην βιβλιογραφία αναφέρεται ότι το επιθήλιο χωρίς δυσπλασία παρουσιάζει πολύ χαμηλό κίνδυνο ανάπτυξης καρκινώματος με αναφερόμενα ποσοστά 1 έως 5% σε αντίθεση με το επιθήλιο με παρουσία δυσπλασίας που παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκινώματος που κυμαίνεται μεταξύ 11 και 18%.²⁴⁻³⁰ Σε μια άλλη μελέτη από τους Barnes et al. αναφέρεται ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης διηθητικού καρκινώματος στην ήπια, μετρίου και σοβαρού βαθμού δυσπλασία ήταν 5.7, 22.5 και 28.4% αντίστοιχα.³⁰

Ένα άλλο σημαντικό σημείο που πρέπει να τονίσουμε είναι η κλινική σημασία που έχει η διάγνωση μιας πλακώδους ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας και πώς μια τέτοια διάγνωση κατευθύνει τις θεραπευτικές παρεμβάσεις. Σε γενικές γραμμές η ήπια δυσπλασία και μερικές περιπτώσεις μέτριας δυσπλασίας αποτελούν εν δυνάμει αναστρέψιμες βλάβες του επιθηλίου εφόσον αρθεί η επίδραση προδιαθεσικών παραγόντων όπως το κάπνισμα και το αλκοόλ.³¹ Υπάρχουν όμως περιπτώσεις μέτριας δυσπλασίας που αποτελούν πρώιμα στάδια μιας νεοπλασματικής εξέλιξης. Επειδή είναι αδύνατον να διακρίνουμε ποιες περιπτώσεις μέτριας δυσπλασίας είναι αναστρέψιμες και ποιες όχι είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση των ασθενών με μια τέτοια διάγνωση. Η υποτροπή και η επιμονή μιας τέτοιας αλλοίωσης μπορεί να αποτελούν ενδείξεις μιας αρχόμενης κακοήθους εξαλλαγής. Στις περιπτώσεις που η διάγνωση είναι μια σοβαρή δυσπλασία ο κίνδυνος ανάπτυξης διηθητικού καρκινώματος είναι αυξημένος και απαιτείται θεραπευτική παρέμβαση. Η σοβαρή δυσπλασία είναι πολυεστιακή και εμφανίζεται μερικές φορές συγχρόνως με περιοχές διηθητικού καρκινώματος επομένως πρέπει να ελεγχθεί όλος ο ανώτερος αεροπεπτικός σωλήνας και για άλλες σύγχρονες βλάβες στην περίπτωση μιας τέτοιας ιστολογικής διάγνωσης.

Λευκοπλακία

Η λευκοπλακία ορίζεται ως μια λευκή πλάκα ποικίλου κινδύνου αφού έχουν αποκλεισθεί άλλες γνωστές νόσοι ή διαταραχές που δεν παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κακοήθειας όπως η ψευδομεμβρανώδης ή υπερπλαστική καντιντίαση, το έγκαυμα ασπιρίνης, η δευτεροπαθής σύφιλη, ο συστηματικός

ερυθηματώδης λύκος κλπ. Η λευκοπλακία μπορεί να προσβάλλει οποιαδήποτε περιοχή του βλεννογόνου του στόματος, του στοματοφάρυγγα και του λάρυγγα. Κλινικά αναγνωρίζονται δύο τύποι λευκοπλακίας: ο ομοιογενής τύπος που χαρακτηρίζεται από επίπεδες, λεπτές, λευκού χρώματος πλάκες και ο ανομοιογενής τύπος που χαρακτηρίζεται από μεικτού χρώματος ερυθρόλευκες βλάβες που μπορεί να είναι επίπεδες με ακανόνιστα όρια ή οζώδεις. Η ακροχορδονώδης λευκοπλακία ανήκει στον ανομοιογενή τύπο και κλινικά είναι δύσκολη η διαφοροδιάγνωση από το ακροχορδονώδες πλακώδες καρκίνωμα. Η συνεχώς πολλαπλασιαζόμενη ακροχορδονώδης λευκοπλακία είναι ένας υπότυπος της ακροχορδονώδους λευκοπλακίας που εμφανίζεται πιο συχνά σε ηλικιωμένες γυναίκες με ή χωρίς ιστορικό καπνίσματος και χαρακτηρίζεται από πολυεστιακή εμφάνιση, ανθεκτικότητα στην θεραπεία και υψηλό ποσοστό μετατροπής σε κακοήθεια.³²⁻³⁴

Ιστοπαθολογικά μπορεί να γίνει διάκριση μεταξύ της λευκοπλακίας με ή χωρίς δυσπλασία. Η αξιολόγηση της δυσπλασίας και του βαθμού της βασίζεται σε διαταραχή της αρχιτεκτονικής του επιθηλίου και σε κυτταρική ατυπία σύμφωνα με τα κριτήρια που αναφέραμε παραπάνω. Μερικές φορές μπορεί να αναγνωριστεί η παρουσία κοιλοτικού τύπου αλλοιώσεων στις δυσπλασίες που σχετίζεται με την παρουσία ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου στελεχών του ιού HPV.

Κάποιες φορές μια αρχική κλινική διάγνωση λευκοπλακίας μπορεί να τροποποιηθεί από την τελική ιστολογική απάντηση που θέτει την διάγνωση ενός καρκινώματος *in situ*, ενός διηθητικού πλακώδους καρκινώματος ή ενός ακροχορδονώδους καρκινώματος.

Είναι σαφώς αναγνωρισμένο σήμερα ότι μια ακροχορδονώδη λευκοπλακία περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα ιστοπαθολογικών αλλοιώσεων ξεκινώντας από την υπερκεράτωση με ή χωρίς δυσπλασία έως την ακροχορδονώδη υπερπλασία και το ακροχορδονώδες καρκίνωμα. Μερικοί συγγραφείς θεωρούν την ακροχορδονώδη υπερπλασία αρχικό στάδιο ενός ακροχορδονώδους καρκινώματος ενώ άλλοι τα διαχωρίζουν σαφώς μεταξύ τους.^{35,36}

Στις Δυτικές χώρες μελέτες αναφέρουν ένα ετήσιο ποσοστό μετατροπής σε κακοήθεια της τάξης του 1% κατά μέσο όρο για όλες τις λευκοπλακίες. Αυτό το ποσοστό προφανώς αυξάνεται όταν μιλάμε μόνο για τον ανομοιογενή τύπο και κυρίως για την ακροχορδονώδη λευκοπλακία, η οποία σε βάθος χρόνου (10-15 έτη)

εξελίσσεται σχεδόν πάντα σε ακροχορδονώδες καρκίνωμα ή πλακώδες καρκίνωμα. Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την μετατροπή της λευκοπλακίας σε πλακώδες καρκίνωμα περιλαμβάνουν :³⁷

1. Την παρουσία επιθηλιακής δυσπλασίας.
2. Το θηλυκό γένος.
3. Την εμφάνιση λευκοπλακίας σε μη καπνίζοντες.
4. Την μακρά διάρκεια εμφάνισης της λευκοπλακίας.
5. Μέγεθος > 200mm² .
6. Εντόπιση στην γλώσσα ή στο έδαφος στόματος.
7. Ανομοιογενής τύπος λευκοπλακίας.
8. Παρουσία *C.albicans*.

Παρά την μεγάλη εξέλιξη στο πεδίο της μοριακής βιολογίας δεν έχει βρεθεί μέχρι σήμερα κάποιος δείκτης ή κάποια ομάδα δεικτών που μπορούν να προβλέψουν αξιόπιστα πότε μια λευκοπλακία θα εξελιχθεί σε καρκίνωμα. Διάφοροι δείκτες που χρησιμοποιούνται και που η έκφρασή τους πιθανώς σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα εξέλιξης σε καρκίνωμα, περιλαμβάνουν την έκφραση της ποδοπλανίνης³⁸, του παράγοντα p53³⁹, την αγγειογένεση⁴⁰, την παρουσία HPV 16⁴¹, την ανοσοϊστοχημική έκφραση της κυκλίνης D1 και των p27, p63⁴² ή την έκφραση της κυττοκερατίνης 8⁴³.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της λευκοπλακίας εξαρτάται από πολλούς παράγοντες και περιλαμβάνει την άρση των παραγόντων κινδύνου και την παρακολούθηση της ανταπόκρισης για κάποιο χρονικό διάστημα, την χειρουργική εξαίρεση όταν αυτή είναι εφικτή, την εξάχνωση με laser, την χορήγηση συστηματικά και τοπικά ρετινοειδών, την φωτοδυναμική θεραπεία και τις στοματικές πλύσεις με διάλυμα εξασθενημένου αδενοϊού.⁴⁴⁻⁵²

Ερυθροπλακία

Ερυθροπλακία ορίζεται μια έντονα εξέρυθρη κηλίδα που δεν μπορεί να αποδοθεί κλινικά ή παθολογικά σε κάποια άλλη γνωστή πάθηση.⁵³ Κλινικά μπορεί να εμφανιστεί σαν μια επίπεδη ή ακόμα και πεπιεσμένη βλάβη με λεία ή κοκκιώδη επιφάνεια. Στις περιπτώσεις που συνυπάρχουν και λευκωπές αλλοιώσεις τότε ανήκει στην κατηγορία της ανομοιογενούς λευκοπλακίας ή αλλιώς ερυθρολευκοπλακία.

Το κάπνισμα και το αλκοόλ είναι σημαντικοί αιτιολογικοί παράγοντες ενώ ο πιθανός ρόλος του μύκητα *C.albicans* δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμα. Εμφανίζεται κυρίως στις μεσαίες και μεγάλες ηλικίες και δεν παρουσιάζει κάποια προτίμηση στο φύλο. Οποιαδήποτε περιοχή του στόματος και του στοματοφάρυγγα μπορεί να προσβληθεί σε ένα μονήρες πρότυπο συνήθως, το οποίο βοηθάει στην διάκριση της ερυθροπλακίας από τον διαβρωτικό ομαλό λειχήνα, τον συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο και την ερυθρηματώδη καντιντίαση που συνήθως εμφανίζονται με ένα αμφοτερόπλευρο συμμετρικό πρότυπο.

Ιστοπαθολογικά η ερυθροπλακία εμφανίζει συχνά κάποιο βαθμό δυσπλασίας ή ακόμα και καρκίνωμα *in situ* ή διηθητικό καρκίνωμα.⁵⁴

Γενικά η ερυθροπλακία πρέπει να αντιμετωπιστεί λόγω του υψηλού κινδύνου μετατροπής σε καρκίνωμα. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία το μεγαλύτερο ποσοστό των ερυθροπλακιών θα εξελιχθεί σε κακοήθεια. Επίσης οι ερυθροπλακίες συνήθως είναι συμπτωματικές. Η χειρουργική εκτομή είτε με νυστέρι είτε με laser αποτελεί την ενδεδειγμένη θεραπευτική επιλογή.

Ομαλός λειχήνας

Ο ομαλός λειχήνας είναι μια χρόνια φλεγμονώδη νόσος που προσβάλλει το δέρμα και τους βλεννογόνους. Συγκεκριμένα ο στοματικός ομαλός λειχήνας που αποτελεί την πιο συχνή μορφή αυτής της νόσου προσβάλλει τον βλεννογόνο της στοματικής κοιλότητας, εμφανίζεται κυρίως στην 4^η δεκαετία της ζωής και είναι πιο συχνός στο γυναικείο φύλο. Η νόσος επηρεάζει το 1-2% του πληθυσμού.^{55,56} Αποτελεί μια αυτοάνοση πάθηση διαμεσολαβούμενη από T-λεμφοκύτταρα όπου τα κυτταροτοξικά CD 8+ T-κύτταρα πυροδοτούν την απόπτωση των κυττάρων της βασικής στιβάδας του επιθηλίου της στοματικής κοιλότητας. Οι βλάβες συνήθως είναι αμφοτερόπλευρες και μπορούν να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε σημείο του στόματος αλλά πιο συχνά επηρεάζονται ο βλεννογόνος των παρειών, της γλώσσας και των ούλων. Στην παθογένεια έχουν εμπλακεί διάφοροι αντιγόνο-ειδικοί και μη αντιγόνο-ειδικοί μηχανισμοί. Σε ένα 10-20% των ασθενών οι στοματικές βλάβες αναπτύσσονται παράλληλα με δερματικές βλάβες.^{57,58}

Κλινικά μπορεί να εκδηλωθεί με λευκές δικτυωτές αλλοιώσεις, βλατίδες ή πλάκες που συχνά μοιάζουν με λευκοπλακία. Οι γραμμώσεις Wickham(λευκές γραμμοειδείς

αλλοιώσεις) αποτελούν τυπικό χαρακτηριστικό της νόσου. Αλλοιώσεις με χαμηλό βαθμό φλεγμονής μπορούν να είναι ασυμπτωματικές ενώ όταν υπάρχει ατροφία και διαβρώσεις οι ασθενείς αναφέρουν άλγος.⁵⁹

Έχουν περιγραφεί έξι (6) διαφορετικές μορφές της νόσου.⁶⁰ Δικτυωτή μορφή που είναι η πιο συχνή και χαρακτηρίζεται από λευκές βλατίδες που συρρέουν και σχηματίζουν γραμμώσεις που διαπλέκονται σε δίκτυο. Απαντάται συχνότερα στην παρειά και στη γλώσσα με αμφοτερόπλευρες και συμμετρικές συνήθως βλάβες. Οι βλάβες είναι ασυμπτωματικές.⁶¹ Βλατιδώδης μορφή η οποία είναι πολύ σπάνια και παρουσιάζεται με τη μορφή μικρών λευκών βλατίδων.⁶² Κατά πλάκας μορφή η οποία εκδηλώνεται με τη μορφή ομοιογενών λευκών πλακών που μοιάζουν με λευκοπλακία και είναι πιο συχνή στους καπνιστές. Οι βλάβες μπορεί να ποικίλουν από ελαφρώς υπεργερμένες και λείες στην επιφάνειά τους έως ελαφρώς ακανόνιστες σε σχήμα και πολλαπλές. Οι πιο συχνές θέσεις εντόπισης αποτελούν η ραχιαία επιφάνεια της γλώσσας και οι παρειές.⁶³ Ατροφική μορφή που χαρακτηρίζεται από την παρουσία ερυθρών περιοχών περιβαλλόμενων συνήθως από λευκές γραμμοειδείς αλλοιώσεις. Η ατροφική μορφή μπορεί να προσβάλλει όλα τα σημεία της στοματικής κοιλότητας συμμετρικά, με την παρουσία ανομοιόμορφων ερυθρών περιοχών που μπορεί να προκαλέσουν ένα αίσθημα καύσου του βλεννογόνου.⁶² Φυσαλιδώδης μορφή η οποία απαντάται με τη μορφή μικρών φυσαλίδων ή πομφολύγων που τείνουν να διαρρηγνύονται εύκολα. Όταν υποστούν ρήξη, αφήνουν μια εξελκωμένη, επώδυνη επιφάνεια. Η μορφή είναι σπάνια σε σχέση με τις υπόλοιπες μορφές της νόσου και συνήθως παρατηρείται στο οπίσθιο τριτημόριο της παρειάς, έναντι του δευτέρου και τρίτου γομφίου.⁶³ Διαβρωτική μορφή είναι η δεύτερη σε συχνότητα εμφάνισης μορφή του στοματικού ομαλού λειχήνα. Μερικοί συγγραφείς την θεωρούν συνέχεια της φυσαλιδώδους μορφής. Οι διαβρωτικές περιοχές της είναι συνήθως ακανόνιστου σχήματος και περιβάλλονται συχνά από λευκές αλλοιώσεις που διαπλέκονται ή όχι σε δίκτυο. Οι ασθενείς κατά τη λήψη της τροφής αναφέρουν πόνο και άλλα υποκειμενικά ενοχλήματα. Διατρέχει το μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστεί κακοήθη εξαλλαγή, εξαιτίας πιθανόν της ατροφικής φύσης του βλεννογόνου. Οι αλλοιώσεις συχνότερα εμφανίζονται στις παρειές και στη γλώσσα. Το μηχανικό τραύμα των προσθετικών αποκαταστάσεων των δοντιών, η ανάπτυξη υψηλής θερμοκρασίας, το κάπνισμα, τα κατάγματα της μύλης των δοντιών και οι ασταθής τοποθέτηση των

οδοντοστοιχιών αποτελούν παράγοντες ανάπτυξης του φαινομένου στη στοματική κοιλότητα.⁶²

Σε ένα μεγάλο αριθμό αναδρομικών κυρίως μελετών στην βιβλιογραφία έχει καταγραφεί μια τάση κακοήθους εξαλλαγής του ομαλού λειχήνα με ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 0-10%.⁶⁴ Οι κακοήθεις βλάβες τείνουν να εμφανίζονται σε περιοχές με ατροφία και διάβρωση. Πιστεύεται ότι οι διαβρωτικές περιοχές προδιαθέτουν το βλεννογόνο σε ερεθισμό από καρκινογόνους παράγοντες.⁶⁵ Η έντονη χρόνια φλεγμονή, που παρατηρείται κυρίως σε ερυθρές βλάβες, παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην πιθανή καρκινογένεση, προκαλώντας γενετικές βλάβες και κυτταρικό πολλαπλασιασμό.⁶⁶ Ο Murti et al ανέφερε πως οι ερυθρές βλάβες εμφανίζουν αυξημένη διάθεση ανάπτυξης ακανθοκυτταρικού καρκινώματος όταν εκτεθούν σε παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα.⁶⁷ Επομένως συστήνεται μια τακτική παρακολούθηση έως 3 φορές ετησίως σε ασθενείς με μορφές ομαλού λειχήνα αυξημένου κινδύνου και σε περιπτώσεις ύπαρξης δυσπλασίας ακόμα και κάθε 2-3 μήνες.^{68,69}

Η θεραπεία του ομαλού λειχήνα περιλαμβάνει την φαρμακευτική θεραπεία με τοπικούς και συστηματικούς παράγοντες (κορτικοστεροειδή, ανοσοτροποποιητικά, ρετινοειδή κλπ.), την κρυοθεραπεία, την φωτοδυναμική θεραπεία, την υπεριώδη ακτινοβολία και το laser.

Υποβλεννογόνιο ίνωμα

Το υποβλεννογόνιο ίνωμα της στοματικής κοιλότητας είναι μια χρόνια νόσος που χαρακτηρίζεται από ίνωση, ουλώδη ιστό και προκαρκινικές αλλοιώσεις. Συνήθως αφορά το βλεννογόνο της παρειάς.^{70,71} Τα παθολογικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν την χρόνια φλεγμονή, την εξεσημασμένη εναπόθεση κολλαγόνου στο χόριο και στα βαθύτερα στρώματα και τις εκφυλιστικές αλλοιώσεις στους μύες. Οι ασθενείς αναφέρουν έντονο αίσθημα καύσου μετά την κατανάλωση κάποιων πικάντικων τροφών, ξηροστομία, διαταραχές γεύσης, δυσφαγία, τρισμό, περιορισμένη κινητικότητα της γλώσσας και διαταραχή του τόνου. Αυτή η νόσος έχει ποσοστά εξαλλαγής σε κακοήθεια που κυμαίνονται μεταξύ 1.5-15%.⁷² Η επίπτωση της νόσου διαφέρει με την εθνικότητα και την περιοχή και σχετίζεται στενά με διατροφικές συνήθειες. Η Ινδία έχει το μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με

υποβλεννογόνιο ίνωμα του στόματος.⁷³⁻⁷⁵ Το ηλικιακό εύρος των ασθενών είναι 20-40 ετών. Αιτιολογικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την κατανάλωση ενός είδος καρυδιού (betel nut), ανοσοανεπάρκεια, ανεπάρκεια σιδήρου και βιταμινών Β,С, λοίμωξη HPV και γενετικές μεταλλάξεις.⁷⁶⁻⁸⁰ Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με υποβλεννογόνιο ίνωμα σε βάθος χρόνου 3-13 ετών από την αρχική διάγνωση θα εμφανίσουν καρκίνο στόματος.⁸¹

Ακτινική χειλίτιδα

Είναι μια προκαρκινωματώδης αλλοίωση που προσβάλλει κυρίως το κάτω χείλος και οφείλεται στην χρόνια έκθεση σε ηλιακή ακτινοβολία. Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία άνω των 60 ετών, διαταραχές όπως ο αλμπινισμός, παρατεταμένη εργασία σε εξωτερικό χώρο κλπ. Είναι πιο συχνή στους άνδρες. Το ιστοπαθολογικό φάσμα περιλαμβάνει την υπερκεράτωση, την δυσπλασία(ήπια, μέτρια, σοβαρή), την περιαγγειακή φλεγμονή. Ο κίνδυνος ανάπτυξης πλακώδους καρκινώματος κάτω χείλους είναι αυξημένος. Η διάγνωση τίθεται από την κλινική εικόνα και την βιοψία. Η θεραπεία περιλαμβάνει τοπική φαρμακευτική αγωγή, την laser CO2 εξάχνωση, την χειρουργική εκτομή, την κρυοθεραπεία.⁸²

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναδείξει τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου που έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση καρκίνου κεφαλής και τραχήλου. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ, την έκθεση σε περιβαλλοντικούς ρύπους, λοιμογόνοι παράγοντες όπως ο ιός HPV και ο ιός EBV και γενετικές διαταραχές. Μερικοί παράγοντες κινδύνου εμφανίζουν γεωγραφική κατανομή και σχετίζονται με κοινωνικοοικονομικές συνθήκες.

Το κάπνισμα και το αλκοόλ είναι οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου και οι καταναλωτές και των δύο ουσιών σε μεγάλες ποσότητες διατρέχουν τριανταπέντε (35) φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για να εμφανίσουν καρκίνο κεφαλής και τραχήλου.⁸³ Η συσχέτιση του ηλεκτρονικού τσιγάρου με το καρκίνο κεφαλής και τραχήλου δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί πλήρως. Σε μερικές χώρες της Ασίας η κατανάλωση ενός ειδικού φυτού “areca nut” σχετίζεται με εμφάνιση καρκίνου στόματος. Η έκθεση σε καρκινογόνους περιβαλλοντικούς ρύπους που περιλαμβάνουν οργανικά και ανόργανα χημικά αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου κεφαλής

και τραχήλου ειδικά στις αναπτυσσόμενες χώρες.^{84,85} Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία, η κακή στοματική υγιεινή, η φτωχή σε λαχανικά διατροφή, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και η έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία.^{86,87}

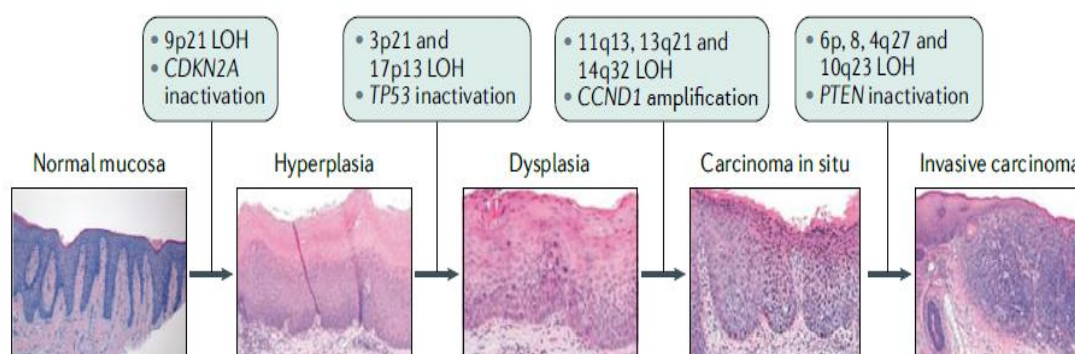
Όσον αφορά τους λοιμογόνους παράγοντες οι πιο σημαντικοί είναι η λοίμωξη από HPV που σχετίζεται με την εμφάνιση καρκίνου οροφάρυγγα και η λοίμωξη από EBV που σχετίζεται με την εμφάνιση καρκίνου ρινοφάρυγγα.^{88,89}

Επίσης γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν στην εμφάνιση καρκίνου κεφαλής και τραχήλου. Μια σπάνια κληρονομική γενετική διαταραχή γνωστή ως αναιμία Fanconi που χαρακτηρίζεται από διαταραχή των μηχανισμών διόρθωσης του DNA προδιαθέτει στην ανάπτυξη καρκίνου στόματος.⁹⁰ Διάφορες μετα-αναλύσεις έχουν συσχετίσει πολυμορφισμούς σε γονίδια που εμπλέκονται στο μεταβολισμό καρκινογόνων και στην ανοσία με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση κακοήθειας.^{91,92}

ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΑΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

Ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου αναπτύσσεται κυρίως από το επιθήλιο που καλύπτει την στοματική κοιλότητα, τον στοματοφάρυγγα, τον υποφάρυγγα, τον λάρυγγα, τον ρινοφάρυγγα και την ρινική κοιλότητα με τους παραρίνιους κόλπους. Πρόκειται κατά κύριο λόγο για πλακώδες καρκίνωμα. Ιστολογικά η ανάπτυξη διηθητικού πλακώδους καρκινώματος ακολουθεί μια αλληλουχία γεγονότων που ξεκινάει από τη επιθηλιακή υπερπλασία και ακολουθούν η δυσπλασία (ήπια, μέτρια και σοβαρή), το καρκίνωμα in situ και το διηθητικό καρκίνωμα (Εικ.3). Παρόλα αυτά πολλοί ασθενείς δεν αναφέρουν από το ιστορικό τους την ύπαρξη μιας προκαρκινικής αλλοίωσης. Δεδομένου της ετερογένειας του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, το αρχέγονο καρκινικό κύτταρο εξαρτάται από την ανατομική περιοχή και από τον αιτιολογικό παράγοντα (καρκινικό περιβάλλον). Σε κάθε περίπτωση ένα φυσιολογικό ώριμο κύτταρο ή ένα αρχέγονο κύτταρο αποτελούν υποψήφια αρχέγονα καρκινικά κύτταρα που χαρακτηρίζονται από δυνατότητα ανεξέλεγκτου κυτταρικού πολλαπλασιασμού και από κυτταρική αθανασία. Αυτά τα αρχέγονα καρκινικά κύτταρα (cancer stem cells) αποτελούν μόνο το 1-3% του πληθυσμού των καρκινικών κυττάρων ενός όγκου αλλά σχετίζονται με ανθεκτικότητα στην θεραπεία και αποτελούν στόχο για νέες αποτελεσματικές αντικαρκινικές θεραπείες.⁹³ Έχουν

προταθεί διάφοροι ανοσοφαινοτυπικοί-μοριακοί δείκτες για τα αρχέγονα καρκινικά κύτταρα όπως οι CD44, CD133 και ALDH1 οι οποίοι αποτελούν τους πλέον γνωστούς και με προγνωστική αξία δείκτες. Το αντιγόνο CD44 είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που βρίσκεται στην κυτταρική επιφάνεια και εμπλέκεται στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ κυττάρων, συμμετέχει στην κυτταρική προσκόλληση και στη μετανάστευση των κυττάρων. Υψηλά επίπεδα του CD44 σε όγκους κεφαλής και τραχήλου σχετίζονται με μεταστάσεις και κακή πρόγνωση. Αντίστοιχα δεδομένα παρουσιάζει και το αντιγόνο CD133, γνωστό και ως προμινίνη-1, που αποτελεί μέλος των διαμεμβρανικών γλυκοπρωτεϊνών γνωστών ως pentaspan.⁹⁴⁻⁹⁶ Ο δείκτης Aldehyde dehydrogenase 1 family, member A1, (ALDH1) είναι ένα ένζυμο που μετατρέπει την ρετινόλη σε ρετινοϊκό οξύ και συμμετέχει στην κυτταρική αποτοξίνωση. Αυξημένα επίπεδα και αυξημένη δραστικότητα αυτού του ενζύμου σχετίζεται με αυτοπολλαπλασιασμό, διήθηση και μετάσταση. Ανοσοϊστοχημικές αναλύσεις έχουν δείξει ότι περίπου 80% των ALDH1+ κυττάρων του όγκου βρίσκονται κοντά σε αγγεία.⁹⁵



Εικόνα 3. Στάδια ανάπτυξης καρκίνου κεφαλής και τραχήλου και τα μοριακά γεγονότα που χαρακτηρίζουν αυτή την εξέλιξη. (DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092158)

Ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου χαρακτηρίζεται από γενετική αστάθεια με συχνές απώλειες ή διπλασιασμούς διαφόρων χρωμοσωμικών περιοχών. Η απώλεια της

περιοχής 9p21 συμβαίνει κατά την μετατροπή του φυσιολογικού επιθηλίου σε υπερπλαστικό (Εικ.3). Στην περιοχή αυτή κωδικοποιούνται τα ογκοκατασταλτικά γονίδια όπως το Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A (CDKN2A) το οποίο κωδικοποιεί τους cyclin-dependent kinase CDK4 και CDK6 αναστολείς του γονιδίου p16 και το ADP ribosylation factor ARF το οποίο κωδικοποιεί το προϊόν του γονιδίου p14 που είναι ένας σταθεροποιητής για το γονιδίου p53. Προχωρώντας από την υπερπλασία στην δυσπλασία έχουμε απώλεια της περιοχής 3p21 και της 17p13 που κωδικοποιούν το Tumor protein P53, TP53. Η εμφάνιση του καρκινώματος *in situ* σχετίζεται με απώλειες των χρωμοσωμικών περιοχών 11q13, 13q21 και 14q32 ενώ η ανάπτυξη διηθητικού καρκινώματος από απώλειες στις περιοχές 6p, 8, 4q27 και 10q23.⁹⁷ Παρατηρούμε επομένως, ότι η ανάπτυξη διηθητικού καρκινώματος χαρακτηρίζεται από την συσσώρευση πολλών μεταλλάξεων που σχετίζονται κυρίως με μεταλλάξεις σε ογκοκατασταλτικά γονίδια παρά σε πρωτογονίδια συγκριτικά με άλλους όγκους.

Διαταραχές σε μονοπάτια δράσης αυξητικών παραγόντων εμφανίζονται συχνά σε όγκους κεφαλής τραχήλου. Ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor receptor, EGFR) υπερεκφράζεται στο 80-90% των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου και αποτελεί θεραπευτικό στόχο των μονοκλωνικών αντισωμάτων.

ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

Επιδημιολογικά στοιχεία

Ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου ο οποίος στην πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι πλακώδους τύπου αποτελεί τον 6^ο κατά σειρά συχνότητας καρκίνο παγκοσμίως. Η επίπτωσή του αυξάνεται συνεχώς και σύμφωνα με το Global Cancer Observatory προβλέπεται μια αύξηση κατά 30% μέχρι το 2030.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Σε περιοχές όπως η Νοτιοανατολική Ασία και η Αυστραλία η αυξημένη επίπτωση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου σχετίζεται με την κατανάλωση ορισμένων προϊόντων που περιέχουν καρκινογόνες ουσίες, όπως αναφέραμε παραπάνω, ενώ η αύξηση της HPV λοίμωξης του οροφάρυγγα έχει συμβάλει στην αυξημένη επίπτωση της νόσου στην Αμερική και στην Δυτική Ευρώπη.¹⁰¹⁻¹⁰³

Γενικά οι άνδρες έχουν διπλάσιο με τετραπλάσιο κίνδυνο συγκριτικά με τις γυναίκες για να αναπτύξουν καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Η μέση ηλικία διάγνωσης για τους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου που δεν σχετίζονται με ιογενή λοίμωξη είναι τα 66 έτη, ενώ για τον HPV(+) καρκίνο του οροφάρυγγα και τον EBV(+) καρκίνο του ρινοφάρυγγα είναι τα 53 και 50 έτη αντίστοιχα.¹⁰⁴ Η επιβίωση έχει βελτιωθεί τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, για παράδειγμα η 5-ετής επιβίωση αυξήθηκε από 55% την περίοδο 1992-1996 στο 66% την περίοδο 2002-2006. Αυτή η βελτίωση στα ποσοστά επιβίωσης οφείλεται περισσότερο στην αύξηση των HPV(+) καρκίνων που έχουν καλύτερη πρόγνωση παρά στην βελτίωση των θεραπευτικών μεθόδων. Επιπλέον των θανάτων από την ίδια την νόσο, παρατηρούνται υψηλά ποσοστά αυτοκτονιών ανάμεσα σε αυτούς τους ασθενείς.

Κλινικές εκδηλώσεις

Ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου αφορά κατά κύριο λόγο τους ενήλικες. Η κλινική εικόνα εξαρτάται από την ανατομική θέση του πρωτοπαθή όγκου και από την αιτιολογία (περιβαλλοντικά καρκινογόνα, HPV, EBV).

Καρκίνος στοματικής κοιλότητας: Περιλαμβάνουν καρκίνους που αφορούν το κινητό τμήμα της γλώσσας, το έδαφος του στόματος, το βλεννογόνο των παρειών, τα ούλα, το οπισθογόμφιο τρίγωνο και την σκληρή υπερώα. Εμφανίζονται σαν επίμονα έλκη

του βλεννογόνου που δεν θεραπεύονται και επηρεάζουν λειτουργίες όπως η πρόσληψη τροφής και η ομιλία με αποτέλεσμα άλγος κατά την μάσηση και δυσαρθρία. Η κλινική υποψία πρέπει να είναι υψηλή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, το αλκοόλ και η κακή στοματική υγιεινή.

p16(-) καρκίνος του οροφάρυγγα και του υποφάρυγγα: Πρωτοπαθείς όγκοι του οροφάρυγγα που περιλαμβάνουν την περιοχή της βάσης της γλώσσας, τις παρίσθμιες αμυγδαλές, την μαλακή υπερώα και την υποφάρυγγα εκδηλώνουν συμπτώματα όπως δυσφαγία, οδυνοφαγία ή αντανακλαστική ωταλγία σε προχωρημένα στάδια.

Καρκίνος λάρυγγα: Ασθενείς με καρκίνο λάρυγγα παρουσιάζουν βράγχος φωνής και σε προχωρημένα στάδια δύσπνοια και απόφραξη αεραγωγού που απαιτεί τραχειοτομή.

p16(+) **καρκίνος οροφάρυγγα:** Οι ασθενείς με HPV σχετιζόμενο καρκίνο του οροφάρυγγα προσέρχονται συνήθως με μια νεοεμφανιζόμενη τραχηλική μάζα στο επίπεδο II και έναν ασυμπτωματικό πρωτοπαθή όγκο. Συνήθως απουσιάζουν οι παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα και το αλκοόλ. Σημαντικοί προδιαθεσικοί παράγοντες είναι το ανδρικό φύλο και οι πολλαπλοί σεξουαλικοί συντρόφοι.¹⁰⁵ Επομένως, σε όλους τους ενήλικες μια νεοεμφανιζόμενη τραχηλική μάζα πρέπει να θεωρηθεί ύποπτη για κακοήθεια μέχρι αποδείξεως του αντιθέτου. Σε μια συστηματική ανασκόπηση ελάχιστα επεμβατικών διαστοματικών χειρουργικών επεμβάσεων που έγιναν με στόχο την διαγνωστική προσέγγιση καρκίνων κεφαλής και τραχήλου αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας ανευρέθει ότι η πλειοψηφία των όγκων ήταν p16(+).¹⁰⁶

EBV (+) καρκίνωμα ρινοφάρυγγα: Τα πιο συχνά κλινικά συμπτώματα του καρκίνου του ρινοφάρυγγα περιλαμβάνουν την εμφάνιση μιας ανώδυνης τραχηλικής μάζας, επιστάξεις, μονόπλευρη ρινική απόφραξη, βαρηκοΐα αγωγιμότητας και σε προχωρημένα στάδια λόγω της γειτνίασης με την βάση κρανίου, παραλύσεις κρανιακών νεύρων.

Διάγνωση

Ιστοπαθολογία: Η τελική διάγνωση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου τίθεται με βιοψία ολόκληρης της πρωτοπαθούς βλάβης ή τμήματος αυτής και/ή της τραχηλικής μάζας.¹⁰⁷ Η τεχνική λήψης της βιοψίας εξαρτάται από την εντόπιση της βλάβης. Η πρωτοπαθείς όγκοι προσεγγίζονται συνήθως με λαβίδες συλλήψεως ενώ ή ύποπτη τραχηλική μάζα υποβάλλεται σε βιοψία δια λεπτής βελόνης (Fine Needle Aspiration). Ανοιχτή βιοψία της τραχηλικής μάζας δεν συνιστάται εκτός εάν το αποτέλεσμα της FNA είναι επανειλημμένα μη διαγνωστικό, δεν έχει βρεθεί κάποια πρωτοπαθή εστία μετά από ενδελεχή έλεγχο με απεικόνιση και επανενδοσκόπηση και/ή υπάρχει υποψία λεμφώματος.

Καθώς ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου προέρχεται κυρίως από το κερατινοποιημένο πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο που καλύπτει την ανώτερη αεροπεπτική οδό, το ιστοπαθολογικό φάσμα χαρακτηρίζεται από την έκταση της ατυπίας και το βαθμό της διαφοροποίησης. Ένας καλά διαφοροποιημένος όγκος προσομοιάζει αρκετά το φυσιολογικό πολύστιβο επιθήλιο, με ώριμα κύτταρα οργανωμένα σε στιβάδες με ανώμαλη κερατινοποίηση (πέρλες κερατίνης). Αντιθέτως ένας κακής διαφοροποίησης όγκος χαρακτηρίζεται από ανώριμα κύτταρα με πυρηνικό πολυμορφισμό και άτυπες μιτώσεις, ελάχιστο έως καθόλου οργάνωση σε στιβάδες και ανώμαλη κερατινοποίηση.

Η διάγνωση συνήθως γίνεται με χρώση αιματοξυλλίνης-ηωσίνης αλλά σε περιπτώσεις κακής διαφοροποίησης ή πλακώδους καρκινώματος βασικοκυτταροειδούς τύπου είναι απαραίτητη και η ανοσοϊστοχημεία. Τα πλακώδη καρκινώματα κεφαλής και τραχήλου βάφονται με αντισώματα πανκυττοκερατίνης και δείκτες πλακώδους διαφοροποίησης όπως αντισώματα για την κυττοκερατίνη 5, κυττοκερατίνη 6, και το p63.¹⁰⁸ Ο έλεγχος για HPV είναι απαραίτητος για όλους τους όγκους του οροφάρυγγα και τους όγκους αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας καθώς σχετίζεται άμεσα με τη σταδιοποίηση και την πρόγνωση. Άλλα σημαντικά ιστολογικά ευρήματα που σχετίζονται με την πρόγνωση περιλαμβάνουν: 1. την κατάσταση των χειρουργικών ορίων εκτομής, 2. το μέγεθος του όγκου και την εντόπιση, 3. το πρότυπο της διήθησης, 4. την διήθηση του λεμφαγγειακού χώρου, 5. την διήθηση

οστέινων, χόνδρινων και νευρικών στοιχείων, 6. την παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων με ή χωρίς εξωλεμφαδενική επέκταση, 7. την νεοαγγείωση και την έκφραση ογκογονιδίων όπως το p53, κυκλίνη D1.¹⁰⁹

Σταδιοποίηση: Το στάδιο και η συσχέτιση με το HPV αποτελούν σήμερα τους μείζονες καθοριστικούς παράγοντες για την πρόγνωση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου στην Βόρεια Αμερική και την Δυτική Ευρώπη. Μέχρι το 2017 η σταδιοποίηση του πλακώδους καρκινώματος κεφαλής και τραχήλου περιλάμβανε την ταξινόμηση της νόσου σε κάθε ανατομική περιοχή (στοματική κοιλότητα, οροφάρυγγα, υποφάρυγγα, λάρυγγα) σύμφωνα με το σύστημα TNM ανεξαρτήτως της παρουσίας ή όχι του HPV.¹¹⁰ Το 2017 στην 8^η έκδοση του εγχειριδίου για την σταδιοποίηση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου συμπεριλήφθηκαν τρεις σημαντικές αλλαγές που αφορούν την προσθήκη του βάθους της διήθησης (depth of invasion DOI) στην σταδιοποίηση των καρκίνων της στοματικής κοιλότητας, την προσθήκη της παρουσίας εξωλεμφαδενικής επέκτασης (ENE+) στο καθορισμό του σταδίου των τραχηλικών λεμφαδενικών μεταστάσεων(N) και την δημιουργία μιας νέας σταδιοποίησης για τους p16(+) όγκους.¹¹¹ Όσον αφορά το καρκίνο του ρινοφάρυγγα η σταδιοποίηση που ισχύει μέχρι σήμερα δεν έχει συσχετιστεί με την έκφραση ή όχι του EBV.

Μετά την ιστοπαθολογική επιβεβαίωση της διάγνωσης, ο καθορισμός του σταδίου της νόσου περιλαμβάνει τις παρακάτω διαδικασίες σε όλους τους ασθενείς ανεξαρτήτως του HPV στάτους: πλήρης κλινική εξέταση κεφαλής και τραχήλου με άμεση επισκόπηση και ενδοσκοπικό έλεγχο, απεικόνιση με CT ή MRI για καθορισμό της τοπικής έκτασης της νόσου και CT θώρακος για αποκλεισμό απομακρυσμένων μεταστάσεων. Όταν είναι διαθέσιμο η PET-CT προτιμάται για διερεύνηση απομακρυσμένων μεταστάσεων σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο. Σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου που οφείλεται στο κάπνισμα είναι απαραίτητος ο έλεγχος με επανενδοσκόπηση υπό γενική αναισθησία που περιλαμβάνει την μικρολαρυγγοσκόπηση, την οισοφαγοσκόπηση και την βρογχοσκόπηση για πιθανό δεύτερο πρωτοπαθές καρκίνωμα που είναι συχνό σε αυτούς τους ασθενείς. Στους HPV(+) ή EBV(+) ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και

τραχήλου η παρουσία δεύτερου πρωτοπαθούς όγκου δεν είναι συχνή επομένως η επανενδοσκόπηση δεν είναι απαραίτητη.^{112,113}

Μικροδιηθητικό πλακώδες καρκίνωμα

Μικροδιηθητικό πλακώδες καρκίνωμα είναι το καρκίνωμα αυτό που διηθεί μόνο το επιφανειακό τμήμα του χωρίου. Μεταξύ των παθολογοανατόμων υπάρχει πολλές φορές μια ασυμφωνία όσον αφορά την διάγνωση του μικροδιηθητικού καρκινώματος. Για παράδειγμα για αλλοιώσεις του λάρυγγα μερικοί συγγραφείς ορίζουν ως μικροδιηθητικό καρκίνωμα την παρουσία διάσπαρτων κακοήθων κυττάρων στο υποβλεννογόνιο ακριβώς κάτω ή 1-2 χιλιοστά από την βασική μεμβράνη ενώ άλλοι θέτουν διάγνωση μικροδιηθητικού καρκινώματος όταν φωλεές ή διακριτές εστίες κακοήθη επιθηλίου διηθούν την βασική μεμβράνη. Ο Barnes ορίζει το μικροδιηθητικό καρκίνωμα ως διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα που εκτείνεται μέσα στο στρώμα σε απόσταση ≤ 0.5 χιλιοστά από το παρακείμενο μη νεοπλασματικό επιθήλιο της βασικής μεμβράνης. Η διάγνωση του μικροδιηθητικού καρκινώματος αποκλείει όλες εκείνες τις κακοήθεις αλλοιώσεις που περιορίζονται στο επιφανειακό επιθήλιο ή το καρκίνωμα in situ καθώς και κακοήθεις αλλοιώσεις που διηθούν μύες, χόνδρους και λεμφαγγειακές δομές.¹¹⁴⁻¹¹⁸

Διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα

Η κλινική εικόνα του διηθητικού πλακώδους καρκινώματος ποικίλει και περιλαμβάνει επίπεδες, εξελκωμένες, εξωφυτικές, ακροχορδονώδεις ή θηλωματώδεις αλλοιώσεις. Η ιστολογική εικόνα επίσης μπορεί να εμφανίσει μεγάλη ποικιλία χωρίς να είναι απαραίτητη η ταύτιση των ιστολογικών ευρημάτων με την κλινική εμφάνιση. Το διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα του ανώτερου αεροπεπτικού σωλήνα περιλαμβάνει κερατινοποιημένο και μη κερατινοποιημένο καρκίνωμα υψηλής ή χαμηλής διαφοροποίησης. Σοβαρού βαθμού δυσπλασία/καρκίνωμα in situ μπορεί να συνυπάρχει μαζί με διηθητικό καρκίνωμα. Το πρότυπο της διηθητικής ανάπτυξης μπορεί να είναι με τη μορφή μεγάλων συναθροίσεων ή ως μονήρη διάσπαρτα κύτταρα ή μικρές ανώμαλες αθροίσεις και σχετίζεται με την επιθετικότητα του όγκου. Μια δεσμοπλαστική αντίδραση του στρώματος είναι τυπικό

χαρακτηριστικό και μπορεί να συνυπάρχει μια αντίδραση ξένου σώματος στην κερατίνη. Η αρχιτεκτονική του ιστού διαταράσσεται και μπορεί να συνυπάρχει διήθηση των λεμφαγγειακών δομών, των μυών, των χόνδρων, των οστών και των νευρικών ινών.^{119,120}

Για την διάγνωση του διηθητικού καρκινώματος είναι πολύ σημαντικό το ιστοτεμάχιο που θα σταλεί για βιοψία να περιέχει σημεία μετάβασης του επιφανειακού επιθηλίου στο υποκείμενο στρώμα για να μπορέσει να διαπιστωθεί η διήθηση της βασικής μεμβράνης. Παγίδες που αξίζει να επισημάνουμε στην διαφοροδιάγνωση του διηθητικού πλακώδους καρκινώματος είναι ή ψευδοεπιθηλιακή υπερπλασία, η νεκρωτική σιαλομεταπλασία, η μετακτινική ατυπία και το όργανο του Chievitz. Η ψευδοεπιθηλιακή υπερπλασία είναι μια υπερβολική αντιδραστική επιθηλιακή απάντηση σε μια ποικιλία ερεθισμάτων όπως η χρόνια φλεγμονή, οι λοιμώξεις, το τραύμα και οι νεοπλασίες. Συνήθως σχετίζεται με έναν όγκο από κοκκιώδη κύτταρα που είναι μια καλοήθης νεοπλασία προερχόμενη πιθανώς από τα έλυτρα των περιφερικών νευρών που εμφανίζεται κυρίως στην στοματική κοιλότητα (γλώσσα, χείλη) και στο λάρυγγα. Η έκφραση της πρωτεΐνης S100 βοηθάει στην αναγνώριση του όγκου αυτού. Λοιμώξεις από μύκητες και μυκοβακτηρίδια μπορεί να προκαλέσουν ψευδοεπιθηλιακή υπερπλασία μιμούμενη πλακώδες καρκίνωμα. Ειδικές χρώσεις για τον εντοπισμό τους βοηθάνε στην διαφοροδιάγνωση.

Η νεκρωτική σιαλομεταπλασία αντιπροσωπεύει μια καλοήθη, αυτοϊούμενη φλεγμονώδη διαδικασία του ιστού των σιαλογόνων αδένων, η οποία κλινικά και ιστολογικά μπορεί να διαγνωστεί λάθος ως κακοήθη νεοπλασία. Συνήθως αφορά τους ελάσσονες σιαλογόνους αδένες της στοματικής κοιλότητας με κύρια εντόπιση την υπερώα. Κλινικά εμφανίζεται σαν μια ανώδυνη, εξελκωμένη αλλοίωση ή οζώδη διόγκωση. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων οι βλάβες είναι ασυμπτωματικές αλλά μπορεί να συνυπάρχει άλγος, δυσφαγία και αίσθημα καύσου. Η παθογένεια της νεκρωτικής σιαλομεταπλασίας σχετίζεται με διαταραχή της αιμάτωσης του σιαλογόνου αδένου που οδηγεί σε ισχαιμική νέκρωση. Η ισχαιμία μπορεί να οφείλεται σε ιατρογενή αίτια όπως μετά από μια χειρουργική παρέμβαση, μετά από τραύμα ή ακτινοθεραπεία. Κλινικά συνήθως εμφανίζεται σαν μια ελκωτική αλλοίωση μεγέθους 1-3 εκ. με βαθύ κρατήρα αν και μερικές φορές ξεκινάει σαν υποβλεννογόνια οζώδης

διόγκωση που εξελίσσεται σε έλκος. Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από νέκρωση των λοβίων των ελασσόνων σιαλογόνων αδένων με διατήρηση της αρχιτεκτονικής τους. Παρατηρείται επίσης πλακώδη μεταπλασία στα υπολειπόμενα στοιχεία των αδενοκυψελών και των πόρων.

Το όργανο του Chievitz είναι μια μικροσκοπική δομή με άγνωστη λειτουργία που εντοπίζεται στην γωνία της κάτω γνάθου αμφοτερόπλευρα σε στενή επαφή με το βυκανιτικό νεύρο. Με αφορμή την στενή επαφή με νεύρα αυτή η επιθηλιακή δομή μπορεί να θεωρηθεί λανθασμένα σαν περινευρική διήθηση.

Η διάκριση των μετακτινικών αλλοιώσεων του επιθηλίου από την υποτροπή του πλακώδους καρκινώματος αποτελεί πρόκληση ακόμα και για τους πιο έμπειρους παθολογοανατόμους και δεν μπορεί πάντα να επιτευχθεί με την χρήση του μικροσκοπίου.

Μορφολογικοί τύποι πλακώδους καρκινώματος

Θηλωματώδες (Εξωφυτικό) πλακώδες καρκίνωμα

Το θηλωματώδες εξωφυτικό πλακώδες καρκίνωμα αντιπροσωπεύει έναν ασυνήθη άλλα διακριτό τύπο του πλακώδους καρκινώματος κεφαλής και τραχήλου. Είναι πιο συχνό σε ενήλικες άρρενες με μέση ηλικία τα 70 έτη. Αφορά κυρίως περιοχές όπως ο λάρυγγας που αποτελεί την πιο συχνή θέση εμφάνισης, η στοματική κοιλότητα, ο στοματοφάρυγγας, ο υποφάρυγγας και η ρινική κοιλότητα με τους παραρρινίους κόλπους. Συνήθως αναπτύσσεται de novo και δεν αποτελεί εξαλλαγή κάποιου καλοήθους θηλώματος αν και έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις εμφάνισης σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό καλοήθους θηλώματος. Με PCR και in situ υβριδοποίηση έχει απομονωθεί HPV σε ασθενείς με θηλωματώδες πλακώδες καρκίνωμα.¹²¹⁻¹²³

Εμφανίζεται κλινικά σαν μονήρης εξωφυτική μάζα με μέγεθος από 2 χιλιοστά έως 4 εκατοστά. Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από νηματοειδείς ή βολβοειδείς προεκβολές με παρουσία πλακώδους επιθηλίου με κακοήθη κυτταρολογικά χαρακτηριστικά. Η επιφανειακή κερατινοποίηση είναι περιορισμένη και τις περισσότερες φορές απουσιάζει. Η τεκμηρίωση της διήθησης σε ιστοτεμάχια βιοψίας είναι δύσκολη και

οι όγκοι αυτοί πρέπει να θεωρούνται διηθητικοί ακόμα και απουσία ιστολογικής επιβεβαίωσης της διήθησης του στρώματος. Οι πλειοψηφία τους είναι σταδίου T2 και η χειρουργική εκτομή είναι η θεραπεία επιλογής.¹²²

Ακροχορδονώδες καρκίνωμα

Το ακροχορδονώδες καρκίνωμα είναι ένας τύπος πλακώδους καρκινώματος με υψηλή διαφοροποίηση που διηθεί τοπικά αλλά δεν δίνει συνήθως απομακρυσμένες μεταστάσεις. Προσβάλλει τους άντρες πιο συχνά και εμφανίζεται στην 6^η και 7^η δεκαετία της ζωής. Μπορεί να εμφανιστεί οπουδήποτε στον ανώτερο αεροπεπτικό σωλήνα. Οι κυριότερες εντοπίσεις κατά σειρά συχνότητας εμφάνισης είναι η στοματική κοιλότητα (βλεννογόνος παρειάς και ούλων), ο λάρυγγας (γλωττίδα), η ρινική κοιλότητα και ο ρινοφάρυγγας. Τα συμπτώματα ανάλογα με την θέση εμφάνισης μπορεί να είναι βράγχος φωνής, δυσφαγία, αιμόπτυση, αναπνευστική δυσχέρεια. Εμφανίζεται σαν μια λευκή ή έγχρωμη, μυρμηκιάδης, εξωφυτική, σκληρή μάζα με ευρεία βάση μεγέθους έως 9-10 εκ. σε διάμετρο. Η διάγνωση του ακροχορδονώδους καρκινώματος μπορεί να είναι πολύ δύσκολη και να απαιτεί πολλαπλές βιοψίες με αποτέλεσμα μερικές φορές να περνάνε χρόνια μέχρι να τεθεί η οριστική διάγνωση. Το χειρουργείο αποτελεί την θεραπεία εκλογής. Η ακτινοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο και σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για χειρουργική παρέμβαση. Οι μεταστάσεις σε τραχηλικούς λεμφαδένες είναι σπάνιες και δεν εμφανίζονται απομακρυσμένες μεταστάσεις. Μετά την ολική εκτομή η πρόγνωση είναι πολύ καλή ενώ τοπική υποτροπή μπορεί να παρατηρηθεί μετά από ατελή εξαίρεση.^{124,125}

Πλακώδες καρκίνωμα από ατρακτοειδή κύτταρα

Το πλακώδες καρκίνωμα από ατρακτοειδή κύτταρα είναι συνώνυμο με το σαρκωματώδες καρκίνωμα, το καρκινοσάρκωμα, το ψευδοσάρκωμα και το μεταπλαστικό καρκίνωμα. Το 85% των περιπτώσεων συμβαίνει στους άρρενες στην 6^η-8^η δεκαετία ζωής. Οι πιο συχνές θέσεις εμφάνισης κατά σειρά μειούμενης συχνότητας είναι ο λάρυγγας (γνήσιες φωνητικές χορδές> νόθες φωνητικές χορδές και υπεργλωττιδική μοίρα), στοματική κοιλότητα (χείλη, γλώσσα, ούλα, έδαφος στόματος, παρειακός βλεννογόνος), δέρμα, αμυγδαλές και φάρυγγας. Τα

συμπτώματα διαφέρουν ανάλογα με την περιοχή εμφάνισης και περιλαμβάνουν βράγχος φωνής, απόφραξη αεραγωγού, δυσφαγία, μια ανώδυνη μάζα ή μια πληγή που δεν επουλώνεται, επίσταξη, άλγος, μονόπλευρη εκκριτική ωτίτιδα κλπ. Δεν έχει βρεθεί κάποια ειδική συσχέτιση με γνωστούς παράγοντες κινδύνου (κάπνισμα, αλκοόλ, περιβαλλοντική/εργασιακή έκθεση). Έχει αναφερθεί εμφάνιση σε περιοχές που έχουν προηγουμένως ακτινοβοληθεί. Εμφανίζεται συνήθως σαν μια ευμεγέθους πολυποειδή ή ανθοκραμβοειδή μάζα και αφορά συνήθως τον λάρυγγα, τον υποφάρυγγα, την στοματική κοιλότητα και την ρινική κοιλότητα με τους παραρρινίους κόλπους. Η διαφορετική μακροσκοπική εικόνα μπορεί να σχετίζεται με την εντόπιση: στον λάρυγγα πολυποειδής ή εξωφυτική ενώ στην ρινική κοιλότητα/ρινοφάρυγγα ανθοκραμβοειδής και/ή ελκωτική. Τα πλακώδη καρκινώματα από ατρακτοειδή κύτταρα είναι σταθερές, λευκού, γκρι ή ροζ χρώματος μάζες που ποικίλουν σε μέγεθος από 1-6 εκατοστά.

Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν την αναγνώριση ενός επικρατέστερου πολλαπλασιαζόμενου πληθυσμού κακοήθων αδιαφοροποίητων ατρακτοειδών κυττάρων και την ταυτόχρονη παρουσία ενός κλασσικού πληθυσμού πλακωδών κυττάρων που μπορεί να είναι είτε *in situ* καρκίνωμα είτε διηθητικό καρκίνωμα. Ο πολλαπλασιαζόμενος πληθυσμός των ατρακτοειδών κυττάρων είναι υπερκυτταρικός και πλειόμορφος με μεγάλους, υπέρχρωμους πυρήνες με πολλές μιτώσεις. Μπορεί να υπάρχουν νεκρώσεις καθώς και οστέινα και χόνδρινα κακοήθη στοιχεία. Συνήθως είναι κυττοκερατίνη θετικοί με πρότυπο χρώσης διάχυτο ή εστιακό. Έχει αναφερθεί και έκφραση βιμεντίνης, δεσμίνης και ακτίνης.

Το χειρουργείο είναι η θεραπεία εκλογής. Η ακτινοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν συμπληρωματική θεραπεία αλλά δεν έχει θέση σαν μονοθεραπεία όπως και η χημειοθεραπεία. Η πρόγνωση εξαρτάται από το στάδιο αλλά συνήθως είναι φτωχή. Οι πολυποειδής αλλοιώσεις έχουν καλύτερη πρόγνωση από τις επίπεδες ή ελκωτικές. Οι αλλοιώσεις των φωνητικών χορδών λόγω της εκδήλωσης συμπτωμάτων σε πρώιμα στάδια έχουν καλύτερη πρόγνωση συγκριτικά με βλάβες υπεργλωττιδικά, στον υποφάρυγγα ή ρινοφάρυγγα. Μεταστάσεις εμφανίζονται στους τραχηλικούς λεμφαδένες και στους πνεύμονες.¹²⁶⁻¹³¹

Βασαλοειδές πλακώδες καρκίνωμα

Το βασαλοειδές πλακώδες καρκίνωμα είναι ένας επιθετικός, υψηλού βαθμού κακοήθειας τύπος πλακώδους καρκινώματος που εμφανίζεται κυρίως στην βάση της γλώσσας, στην υπεργλωττιδική μοίρα του λάρυγγα, στον υποφάρυγγα, και στις παρίσθμιες αμυγδαλές. Έχει τάση να είναι πολυεστιακός, διηθητικός και μεταστατικός. Μεθίσταται λεμφογενώς και αιματογενώς στους τοπικούς και απομακρυσμένους λεμφαδένες, στους πνεύμονες, στα οστά και στον εγκέφαλο. Σχετίζεται με υψηλή θνητότητα στο πρώτο έτος της διάγνωσης. Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από ένα διηθητικό νεόπλασμα αποτελούμενο από βασαλοειδή κύτταρα που σχετίζονται στενά με δυσπλαστικό επιθήλιο, *in situ* και/ή διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα. Εμφανίζεται πιο συχνά σε άνδρες στην 6^η-7^η δεκαετία. Τα συμπτώματα ανάλογα με την θέση εμφάνισης περιλαμβάνουν βράγχος φωνής, δυσφαγία, άλγος ή μια τραχηλική μάζα. Το κάπνισμα και το αλκοόλ είναι οι κύριοι παράγοντες κινδύνου. Μακροσκοπικά εμφανίζονται ως σταθερές, σκληρές, λευκές μάζες με κεντρική νέκρωση ενώ σπανίως μπορεί να είναι εξωφυτικές μάζες. Η θεραπεία εκλογής είναι η ευρεία χειρουργική εκτομή με συμπληρωματική ακτινοχημειοθεραπεία λόγω του υψηλού ποσοστού των πρώιμων τοπικών και απομακρυσμένων μεταστάσεων. Πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από το αδενοκυστικό καρκίνωμα και από το μικροκυτταρικό (αδιαφοροποίητο) νευροενδοκρινικό καρκίνωμα. Η διαφοροδιάγνωση από το μικροκυτταρικό νευροενδοκρινικό καρκίνωμα είναι σημαντική επειδή η θεραπεία του δεν είναι χειρουργική και περιλαμβάνει ακτινοχημειοθεραπεία. Δείκτες όπως η χρωμογρανίνη και η συναπτοφυσίνη είναι θετικοί στο μικροκυτταρικό νευροενδοκρινικό καρκίνωμα ενώ δεν εκφράζονται στο βασαλοειδές πλακώδες καρκίνωμα.¹³²⁻¹³⁶

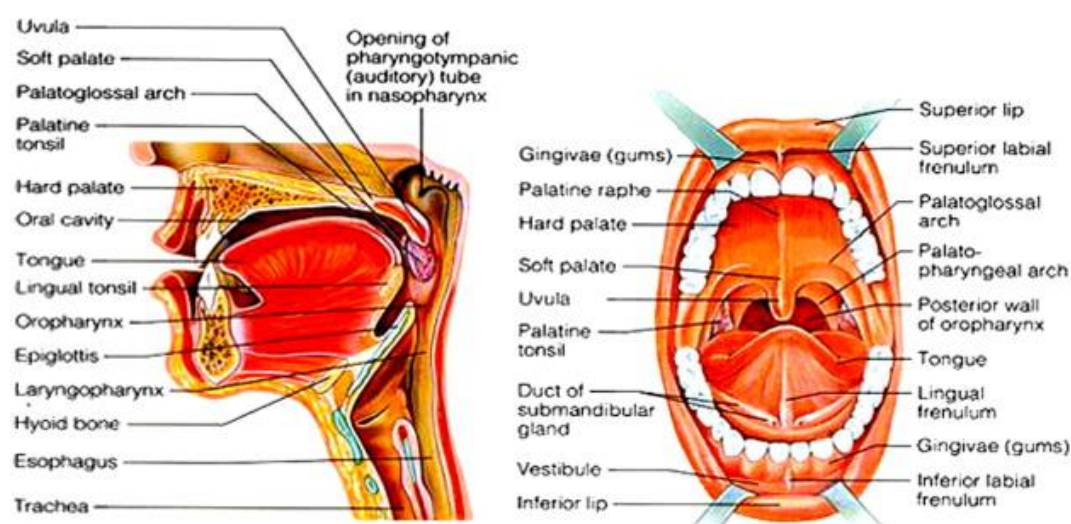
Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα (Λεμφοεπιθηλίωμα ή Ρινοφαρυγγικός τύπος)

Το αδιαφοροποίητο καρκίνωμα είναι ένας τύπος πλακώδους καρκινώματος που εμφανίζεται συνήθως στον ρινοφάρυγγα ή στον δακτύλιο του Waldeyer (βάση γλώσσας, αμυγδαλές κ.λπ.). Σύμφωνα με το WHO ο καρκίνος του ρινοφάρυγγα έχει δύο ιστολογικούς τύπους : το κερατινοποιημένο (WHO τύπο I) και το μη κερατινοποιημένο (WHO τύπο II) που διαχωρίζεται περαιτέρω σε μη κερατινοποιημένο αδιαφοροποίητο και μη κερατινοποιημένο διαφοροποιημένο. Συνώνυμα για το αδιαφοροποίητο καρκίνωμα είναι το λεμφοεπιθηλίωμα και το μεταβατικό καρκίνωμα. Το ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα προσβάλλει πιο συχνά τους άνδρες και είναι πιο συχνό στην 6^η δεκαετία ζωής. Τα κλινικά συμπτώματα περιλαμβάνουν μια τραχηλική μάζα, βαρηκοΐα, ρινική απόφραξη, ωταλγία, επίσταξη. Τα συμπτώματα είναι συνήθως μη ειδικά με αποτέλεσμα καθυστέρηση της διάγνωσης. Το πλάγιο τοίχωμα του ρινοφάρυγγα και το βοθρίο του Rosenmüller είναι η πιο συχνή θέση εμφάνισης. Αιτιολογικοί παράγοντες περιλαμβάνουν γεωγραφικούς και γενετικούς παράγοντες, EBV λοίμωξη, δίαιτα κλπ. Μακροσκοπικά μπορεί να εμφανίζεται σαν μια υποβλεννογόνια προβολή με άθικτο επιφανειακό επιθήλιο, σαν μια εμφανής μάζα με εκτεταμένη συμμετοχή του επιφανειακού επιθηλίου ή σαν μια μη αναγνωρίσιμη αλλοίωση που διαγιγνώσκεται μετά από μικροσκοπική εξέταση βιοψιών. Η θεραπεία εκλογής είναι η ακτινοθεραπεία σε υψηλές δόσεις. Η ανταπόκριση στην ακτινοβολία δεν είναι η ίδια για όλους τους ιστολογικούς τύπους με αποτέλεσμα να επηρεάζει και την πρόγνωση. Ο κερατινοποιημένος τύπος δεν είναι ακτινοευαίσθητος και συνήθως παραμένει εντοπισμένος τοπικά χωρίς λεμφαδενική επέκταση. Παρόλα αυτά η 5-ετής επιβίωση βασισμένη στην ακτινοευαισθησία κυμαίνεται μεταξύ 10-20%. Ο μη κερατινοποιημένος τύπος ποικίλει όσον αφορά την ακτινοευαισθησία. Έχει τάση να μεθίσταται στους επιχώριους λεμφαδένες πιο συχνά. Η 5-ετής επιβίωση με βάση την ακτινοευαισθησία είναι 35-50%. Ο αδιαφοροποίητος τύπος είναι ο πιο ακτινοευαίσθητος τύπος. Μεθίσταται σε επιχώριους λεμφαδένες. Η 5-ετής επιβίωση ανεξαρτήτως των λεμφαδενικών μεταστάσεων και του γεγονότος ότι είναι αδιαφοροποίητος φθάνει το 60% λόγω της μεγάλης ακτινοευαισθησίας. Παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση περιλαμβάνουν: 1. το κλινικό στάδιο, 2. την ηλικία

του ασθενούς (μικρότερη ηλικία έχει καλύτερη πρόγνωση) που σχετίζεται με το γεγονός ότι το ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα σε νεότερες ηλικίες είναι αδιαφοροποίητου τύπου, 3. λεμφαδενικές μεταστάσεις, η παρουσία των οποίων μειώνει την επιβίωση. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει το non Hodgkin λέμφωμα, το μελάνωμα των βλεννογόνων, το ραβδομυοσάρκωμα.¹³⁷⁻¹³

ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑΣ, ΣΤΟΜΑΤΟΦΑΡΥΓΓΑ ΚΑΙ ΥΠΟΦΑΡΥΓΓΑ.

Ο καρκίνος της στοματικής κοιλότητας, του στοματοφάρυγγα και του υποφάρυγγα είναι από τα πιο συνήθη κακοήθη νεοπλάσματα της κεφαλής και του τραχήλου. Όσον αφορά τα ανατομικά όρια η στοματική κοιλότητα περιλαμβάνει τα δύο πρόσθια τριτημόρια της γλώσσας, το έδαφος του στόματος, τα χείλη, των παρειακό βλεννογόνο, τις φατνιακές αποφύσεις της άνω και κάτω γνάθου, την σκληρή υπερώα και το οπισθογόμφιο τρίγωνο. Ο στοματοφάρυγγας περιλαμβάνει το οπίσθιο τριτημόριο της γλώσσας (βάση γλώσσας), την μαλακή υπερώα, το πλάγιο-οπίσθιο φαρυγγικό τοίχωμα και τις παρίσθιμες αμυγδαλές. Ο υποφάρυγγας περιλαμβάνει το οπισθοκρικοειδικό τμήμα του οισοφάγου, τους απιοειδείς βόθρους και το οπίσθιο-πλάγιο τμήμα του φάρυγγα μεταξύ επιγλωττίδας και κάτω ορίου κρικοειδούς χόνδρου. (Εικ.4)



Εικόνα 4. Ανατομία στοματικής κοιλότητας, στοματοφάρυγγα, υποφάρυγγα (<http://www.edoctoronline.com/zmedical-atlas.asp?c=4&id=21667>).

Καρκίνος των χειλέων και της στοματικής κοιλότητας

Πάνω από 90% των περιπτώσεων είναι πλακώδους τύπου καρκινώματα. Υπάρχει σαφής συσχέτιση με το κάπνισμα και το αλκοόλ καθώς και με τον ιό HPV. Παρόλο που είναι εύκολα ορατός συνήθως διαγιγνώσκεται σε προχωρημένα στάδια. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν αντανακλαστική ωταλγία, δυσφαγία, οδυνοφαγία, αιμορραγία, απώλεια δοντιών και σε προχωρημένα στάδια τρισμό. Η βιοψία της βλάβης θέτει την διάγνωση και η έκταση προσδιορίζεται με απεικόνιση με Αξονική και Μαγνητική Τομογραφία. Η διαφοροδιάγνωση περιλαμβάνει τους καλοήθεις όγκους, τους όγκους των ελασσόνων σιαλογόνων αδένων όπως το αδενοκυστικό καρκίνωμα, το αδενοκαρκίνωμα και το βλεννοεπιδερμοειδές καρκίνωμα, τους μεσεγχυματικής προέλευσης όγκους (ραβδομυοσάρκωμα, λειομυοσάρκωμα), τα Hodgkin και τα non-Hodgkin λεμφώματα, το μελάνωμα και σε ανοσοκατασταλμένους το σάρκωμα Kaposi και την λευκοπλακία εκ τριχωτών κυττάρων. Όσον αφορά την θεραπεία όγκοι σε πρώιμα στάδια αντιμετωπίζονται χειρουργικά ενώ σε προχωρημένη νόσο απαιτείται συνδυασμένη θεραπεία. Σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο τοπικά και με βάθος διήθησης μεγαλύτερο από 4 χιλιοστά συνιστάται λειτουργικός λεμφαδενικός καθαρισμός τραχήλου. Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη λεμφαδενική νόσο είναι απαραίτητος ο θεραπευτικός λεμφαδενικός καθαρισμός. Στις περιπτώσεις που η βιοψία δείχνει θετικά χειρουργικά όρια, περινευρική διήθηση και εξωλεμφαδενική επέκταση συνιστάται οπωσδήποτε μετεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία. Ο πίνακας 4 δείχνει ταξινόμηση κατά TNM 8^η έκδοση για τους όγκους στοματικής κοιλότητας και χειλέων.¹⁻³

Καρκίνος των χειλέων

Αποτελεί τον συχνότερο καρκίνο της στοματικής κοιλότητας. Στο 95% των περιπτώσεων είναι πλακώδες καρκίνωμα ενώ οι υπόλοιποι ιστολογικοί τύποι περιλαμβάνουν το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και το καρκίνωμα των ελασσόνων σιαλογόνων αδένων. Το κάτω χείλος αποτελεί την πιο συχνή θέση εμφάνισης και σχετίζεται με την έκθεση σε ηλιακή ακτινοβολία. Προσβάλλει πιο συχνά άνδρες στην 5^η-7^η δεκαετία. Μακροσκοπικά εμφανίζεται σαν μια επηρμένη, ελκώδης βλάβη που αν καθυστερήσει στην διάγνωση μπορεί να συνυπάρχει διήθηση της κάτω γνάθου ή

του υπογενείδιου νεύρου. Σε ένα 10% των περιπτώσεων εμφανίζονται μεταστάσεις στους υπογενείδιους και υπογνάθιους λεμφαδένες οι οποίες σε βλάβες της μέσης γραμμής μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρες. Η πενταετής επιβίωση για τα στάδια I και II υπερβαίνει το 90% με την κατάλληλη θεραπεία ενώ για τα στάδια III και IV κυμαίνεται μεταξύ 30-70%.

Πίνακας 4. TNM 8^η έκδοση για όγκους στοματικής κοιλότητας

T	Πρωτοπαθής όγκος
T1	Μέγεθος όγκου ≤ 2 cm κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο και βάθος διήθησης DOI ≤ 5 mm
T2	Μέγεθος όγκου ≤ 2 cm κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο και $5\text{mm} < \text{DOI} \leq 10\text{mm}$, ή $2\text{cm} < \text{μέγεθος όγκου} < 4\text{cm}$ κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο και $\text{DOI} \leq 10\text{mm}$.
T3	Μέγεθος όγκου > 4 cm κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο ή βάθος διήθησης DOI > 10 mm
T4	T4a(χείλος): όγκος που διηθεί παρακείμενα οστά, κάτω φατνιακό νεύρο, έδαφος στόματος και δέρμα. T4a(στοματική κοιλότητα): όγκος που διηθεί το παρακείμενο οστό της κάτω γνάθου, το γναθιαίο κόλπο, το δέρμα του προσώπου. T4b(χείλος και στοματική κοιλότητα): όγκος που διηθεί το μασητήριο διάστημα, τις πτερυγοειδείς αποφύσεις του σφηνοειδούς οστού, την βάση κρανίου και την έσω καρωτίδα.
N	Περιοχική λεμφαδενοπάθεια
Nx	Αδυναμία καθορισμού περιοχικών λεμφαδενικών μεταστάσεων
N0	Απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων
N1	Παρουσία μονήρους ομόπλευρης λεμφαδενικής μετάστασης ≤ 3 cm κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο χωρίς εξωλεμφαδενική επέκταση(ENE-)
N2	N2a: παρουσία μονήρους ομόπλευρης λεμφαδενικής μετάστασης μεγαλύτερης από 3 cm αλλά μικρότερης από 6 cm κατά την μεγαλύτερη διάμετρο (ENE-). N2b: παρουσία πολλαπλών ομόπλευρων λεμφαδενικών μεταστάσεων μικρότερων από 6 cm κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο ENE-. N2c: παρουσία αμφοτερόπλευρων ή ετερόπλευρων λεμφαδενικών μεταστάσεων μικρότερων από 6 cm κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο ENE-.
N3	N3a: παρουσία λεμφαδενικής μετάστασης μεγαλύτερης από 6 cm κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο ENE-. N3b: παρουσία μονήρους ή πολλαπλών λεμφαδενικών μεταστάσεων με εξωλεμφαδενική επέκταση ENE+.
M	Απομακρυσμένες μεταστάσεις
Mx	Αδυναμία καθορισμού απομακρυσμένων μεταστάσεων

M0	Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
M1	Απομακρυσμένες μεταστάσεις

Καρκίνος των δυο προσθίων τριτημορίων της γλώσσας

Εντοπίζεται κυρίως στα πλάγια τμήματα της γλώσσας και είναι ο δεύτερος σε συχνότητα καρκίνος του στόματος. Έχουν ενοχοποιηθεί παράγοντες όπως το κάπνισμα, το αλκοόλ, η ανοσοκαταστολή και η κακή στοματική υγιεινή. Τα συμπτώματα σε προχωρημένα στάδια περιλαμβάνουν δυσαρθρία, μειωμένη αισθητικότητα, υποκινησία ή καθήλωση της γλώσσας, δυσκαταποσία και τραχηλική λεμφαδενοπάθεια. Η διάγνωση τίθεται με βιοψία της βλάβης. Για T1 και T2 βλάβες η θεραπεία περιλαμβάνει είτε χειρουργική εκτομή είτε ακτινοθεραπεία ενώ για T3 και T4 βλάβες συνδυασμός χειρουργικής θεραπείας με ακτινοθεραπεία ή ακτινοχημειοθεραπεία. Σε βάθος διήθησης παραπάνω από 2-4 mm συνιστάται λειτουργικός λεμφαδενικός καθαρισμός ο οποίος σε βλάβες μέσης γραμμής πρέπει να γίνει αμφοτερόπλευρα. Η αποκατάσταση μετά από χειρουργείο ποικίλει και μπορεί να περιλαμβάνει από απλή σύγκλειση σε πρώτο σκοπό μέχρι και χρήση τοπικών ή ελεύθερων κρημνών.¹⁻³

Καρκίνος εδάφους στόματος

Ο γναθοϋοειδής, ο ουγλωσσικός και ο γενειοϋοειδής μυς απαρτίζουν το έδαφος του στόματος. Οι πόροι των υπογνάθιων και των υπογλώσσιων σιαλογόνων αδένων πορεύονται στο έδαφος του στόματος. Βλάβες στα αρχικά στάδια είναι συνήθως ασυμπτωματικές ενώ πιο προχωρημένες βλάβες μπορούν να διηθούν την κάτω γνάθο, το υπογενείδιο και το γλωσσικό νεύρο επηρεάζοντας την αισθητικότητα της γλώσσας. Επίσης μπορεί να υπάρχει σιαλόσταση από απόφραξη των πόρων των υπογνάθιων σιαλογόνων αδένων. Για την θεραπεία ισχύουν όσα αναφέραμε και στις παραπάνω εντοπίσεις.¹⁻³

Καρκίνος του οπισθογόμφιου τριγώνου

Το οπισθογόμφιο τρίγωνο σαν ανατομική περιοχή συνορεύει με την πρόσθια καμάρα, τη σύστοιχη αμυγδαλή, τη μαλθακή υπερώα και τη ρίζα της γλώσσας και γι' αυτό το λόγο βλάβες που εντοπίζονται αμιγώς στο οπισθογόμφιο τρίγωνο είναι σπάνιες. Υπάρχει πρόωρη διήθηση του περιόστεου του κλάδου της κάτω γνάθου και του κάτω γναθικού (V3) νεύρου καθώς και λεμφαδενικές μεταστάσεις κατά την διάγνωση. Όπως και στις άλλες περιοχές οι T1 και T2 βλάβες αντιμετωπίζονται είτε χειρουργικά είτε με ακτινοβολία με συγκρίσιμα αποτελέσματα, ενώ οι T3 και T4 βλάβες απαιτούν συνδυασμένη αντιμετώπιση που περιλαμβάνει και τμηματική γναθεκτομή και αποκατάσταση με ελεύθερο οστεοδερματικό κρημνό ή μεταλλικό πρόθεμα.¹⁻³

Καρκίνος των φατνιακών αποφύσεων και των ούλων

Είναι σπάνια μορφή καρκίνου της στοματικής κοιλότητας και το 40% των ασθενών παρουσιάζουν οστική διήθηση κατά την διάγνωση. Λόγω του κινδύνου οστεοραδιονέκρωσης της άνω ή κάτω γνάθου προτιμάται η χειρουργική αντιμετώπιση. Το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης κυμαίνεται μεταξύ 50-60%.¹⁻³

Καρκίνος του παρειακού βλεννογόνου και της σκληρής υπερώας

Πρόκειται για σπάνια εντόπιση καρκίνου. Στην σκληρή υπερώα το 50% είναι πλακώδες καρκίνωμα ενώ το υπόλοιπο 50% προέρχεται από τους ελάσσονες σιαλογόνους αδένες. Κλινικά εκδηλώνονται σαν προβάλλουσες ελκωτικές βλάβες και μπορούν να επεκταθούν προς την ρινική κοιλότητα μέσου του τομικού τρήματος μπροστά και των μειζόνων και ελασσόνων υπερώων τρημάτων προς τα πίσω. Η αντιμετώπιση είναι παρόμοια με τις υπόλοιπες υποπεριοχές.

Ο καρκίνος του βλεννογόνου των παρειών αναπτύσσεται συνήθως σε έδαφος προϋπάρχουσας λευκοπλακίας και εξελίσσεται σε ελκωτική ή εξωφυτική βλάβη. Μέσω του τοπικού λίπους η διασπορά στους παρακείμενους ιστούς είναι σχετικά εύκολη. Για την αντιμετώπιση και εδώ ισχύουν τα ίδια με τις υπόλοιπες περιοχές.¹⁻³

Καρκίνος του στοματοφάρυγγα (οροφάρυγγα)

Το 90% των περιπτώσεων είναι πλακώδους τύπου καρκινώματα. Λόγω της παρουσίας πλούσιου λεμφικού ιστού που είναι μέρος του δακτυλίου του Waldeyer η δεύτερη σε συχνότητα κακοήθεια είναι το λέμφωμα και ακολουθούν οι κακοήθεις όγκοι των ελασσόνων σιαλογόνων αδένων. Το κάπνισμα και το αλκοόλ αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες. Τα τελευταία χρόνια έχει βρεθεί ισχυρή συσχέτιση του καρκίνου στοματοφάρυγγα με τον ιό HPV και κυρίως με το στέλεχος 16. Η συχνότητα εμφάνισης δεύτερου πρωτοπαθούς καρκίνου είναι σημαντική.¹

Ο καρκίνος του στοματοφάρυγγα γίνεται αντιληπτός σε προχωρημένα στάδια συνήθως. Λεμφαδενική μεταστατική νόσος εμφανίζεται σε παραπάνω από 50% των περιπτώσεων και συχνά αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της νόσου. Στα πρώιμα στάδια αντιμετωπίζεται με μονοθεραπεία (χειρουργική αφαίρεση ή ακτινοθεραπεία). Σε προχωρημένα στάδια η χειρουργική αφαίρεση με προ- ή μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία αποτελεί την τυπική θεραπευτική προσέγγιση. Τα τελευταία χρόνια νεότερες στρατηγικές χημειο-ακτινοθεραπείας με στόχο την διατήρηση του οργάνου έχουν αναπτυχθεί.¹ Στο πίνακα 5 αναφέρεται η ταξινόμηση TNM 8^η έκδοση για τον p16+ και p16- καρκίνο του οροφάρυγγα.

Πίνακας 5. Ταξινόμηση TNM 8^η έκδοση για τον καρκίνο του οροφάρυγγα

	p16+ καρκίνος οροφάρυγγα	p16- καρκίνος οροφάρυγγα
	Πρωτοπαθής όγκος	Πρωτοπαθής όγκος
T1	Μέγεθος όγκου ≤ 2cm κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο	Μέγεθος όγκου ≤ 2cm κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο
T2	2cm < μέγεθος όγκου < 4cm κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο	2cm < μέγεθος όγκου < 4cm κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο
T3	Μέγεθος όγκου > 4cm κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο ή επέκταση στην γλωσσική επιφάνεια της επιγλωττίδας	Μέγεθος όγκου > 4cm κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο ή επέκταση στην γλωσσική επιφάνεια της επιγλωττίδας.

T4	Τοπικά προχωρημένη νόσος με όγκο που διηθεί οποιοδήποτε από τα παρακάτω: λάρυγγα, μύες γλώσσας (γενειογλωσσικό, υογλωσσικό, βελονογλωσσικό, γλωσσοϋπερώιο), έσω και έξω πτερυγοειδή μυ, σκληρή υπερώα, κάτω γνάθο, πτερυγοειδείς αποφύσεις, πλάγιο ρινοφάρυγγα, βάση κρανίου ή εγκλείει την έσω καρωτίδα	T4a: όγκος διηθεί ένα από τα παρακάτω: λάρυγγα, μύες γλώσσας (γενειογλωσσικό, υογλωσσικό, βελονογλωσσικό, γλωσσοϋπερώιο), έσω πτερυγοειδή μυ, σκληρή υπερώα ή κάτω γνάθο. T4b: όγκος διηθεί οποιοδήποτε από τα παρακάτω: έξω πτερυγοειδή μύ, πτερυγοειδείς αποφύσεις, πλάγιο ρινοφάρυγγα, βάση κρανίου ή εγκλείει την έσω καρωτίδα
	Περιοχική λεμφαδενοπάθεια	Περιοχική λεμφαδενοπάθεια
Nx	Αδυναμία καθορισμού περιοχικών λεμφαδενικών μεταστάσεων	Αδυναμία καθορισμού περιοχικών λεμφαδενικών μεταστάσεων
N0	Απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων	Απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων
N1	Ομόπλευρη μετάσταση σε ένα ή περισσότερους λεμφαδένες όλοι $\leq 6\text{cm}$ κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο	Παρουσία μονήρους ομόπλευρης λεμφαδενικής μετάστασης $\leq 3\text{cm}$ κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο χωρίς εξωλεμφαδενική επέκταση(ENE-)
N2	Ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη μετάσταση σε ένα ή περισσότερους λεμφαδένες όλοι $\leq 6\text{cm}$ κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο	N2a: παρουσία μονήρους ομόπλευρης λεμφαδενικής μετάστασης μεγαλύτερης από 3 cm αλλά μικρότερης από 6 cm κατά την μεγαλύτερη διάμετρο (ENE-). N2b: παρουσία πολλαπλών ομόπλευρων λεμφαδενικών μεταστάσεων μικρότερων από 6 cm κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο ENE- N2c: παρουσία αμφοτερόπλευρων ή ετερόπλευρων λεμφαδενικών μεταστάσεων μικρότερων από 6 cm κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο ENE-.
N3	Μετάσταση σε ένα ή περισσότερους λεμφαδένες $> 6\text{cm}$ κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο	N3a: παρουσία λεμφαδενικής μετάστασης μεγαλύτερης από 6 cm κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο ENE- N3b: παρουσία μονήρους ή πολλαπλών λεμφαδενικών μεταστάσεων με εξωλεμφαδενική επέκταση ENE+.
M	Απομακρυσμένες μεταστάσεις	Απομακρυσμένες μεταστάσεις

Mx	Αδυναμία καθορισμού απομακρυσμένων μεταστάσεων	Αδυναμία καθορισμού απομακρυσμένων μεταστάσεων
M0	Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων	Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
M1	Απομακρυσμένες μεταστάσεις	Απομακρυσμένες μεταστάσεις

Καρκίνος της αμυγδαλής και των αμυγδαλικών καμάρων

Αποτελεί τον συχνότερο καρκίνο του στοματοφάρυγγα. Σε πρώιμα στάδια είναι ασυμπτωματικός ενώ αργότερα μπορεί να προκαλέσει δυσφαγία, οδυνοφαγία, αντανακλαστική ωταλγία, τρισμό και τραχηλική διόγκωση. Μπορεί να επεκταθεί κατά συνέχεια ιστού στην βάση της γλώσσας, στο οπισθογόμφιο τρίγωνο, στην μαλθακή υπερώα κλπ. Στο 66-76% δίνει λεμφαδενικές μεταστάσεις κυρίως στις ομάδες II-IV. Η αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς εστίας και των τραχηλικών μεταστάσεων εξαρτάται από το στάδιο της νόσου και ισχύουν οι γενικές αρχές αντιμετώπισης του καρκίνου του στοματοφάρυγγα. Η διαστοματική προσπέλαση περιορίζεται για μικρούς όγκους.¹

Καρκίνος βάσης γλώσσας

Ο καρκίνος της βάσης της γλώσσας είναι πιο σπάνιος αλλά πιο επιθετικός συγκριτικά με τον καρκίνο των προσθίων τριτημορίων της γλώσσας. Τα πιο συνήθη συμπτώματα είναι η οδυνοφαγία και η αντανακλαστική ωταλγία. Η εξεργασίες της περιοχής αυτής είναι δύσκολα ορατές με την συνήθη κλινική εξέταση με αποτέλεσμα να είναι σε προχωρημένο στάδιο κατά την αρχική διάγνωση. Κατά τη κλινική εξέταση η ψηλάφηση της γλώσσας είναι σημαντική για την καλύτερη εντόπιση και το προσδιορισμό της επέκτασης στις παρακείμενες δομές. Η λεμφική παροχέτευση της περιοχής είναι πλούσια με αποτέλεσμα υψηλό ποσοστό λεμφαδενικών μεταστάσεων. Η θεραπεία είναι συνδυασμένη χειρουργική και ακτινοβολία.¹

Καρκίνος της μαλθακής υπερώας

Αποτελεί το 2% των καρκίνων της κεφαλής και τραχήλου. Συνήθως παρουσιάζεται στην στοματική επιφάνεια επομένως γίνεται πιο εύκολα αντιληπτός κατά την κλινική εξέταση συγκριτικά με άλλες περιοχές του στοματοφάρυγγα. Επεκτείνεται κατά συνέχεια ιστού στις γύρω περιοχές. Λεμφαδενικές μεταστάσεις παρουσιάζονται στο

50% των ασθενών. Οι βλάβες μικρού μεγέθους αντιμετωπίζονται με διαστοματική αφαίρεση κατά προτίμηση με laser CO2 ή με ακτινοθεραπεία. Σε χειρουργική αφαίρεση μεγάλων όγκων για αποκατάσταση του ελλείμματος προτιμάται ο ελεύθερος κερκιδικός κρημνός.¹⁻²

Καρκίνος υποφάρυγγα

Ο καρκίνος του υποφάρυγγα προσβάλλει κατά σειρά συχνότητας τον απιοειδή βόθρο, την οπισθοκρικοειδική περιοχή και το οπίσθιο φαρυγγικό τοίχωμα. (Εικ.5) Στο 90% των περιπτώσεων είναι πλακώδες καρκίνωμα. Ενοχοποιούνται παράγοντες όπως το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ αλλά και η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Εκδηλώνεται με συμπτώματα όπως η οδυνοφαγία, η δυσφαγία, η αντανεκλαστική ωταλγία, το βράγχος φωνής και η τραχηλική διόγκωση. Λόγω του πλούσιου λεμφικού δικτύου κατά τη διάγνωση το 60-75% των ασθενών παρουσιάζουν λεμφαδενικές μεταστάσεις. Η απεικόνιση με αξονική και μαγνητική τομογραφία είναι απαραίτητη για την σταδιοποίηση αλλά δεν μπορεί να αντικαταστήσει την αξία της άμεσης λαρυγγοσκόπησης και οισοφαγοσκόπησης υπό γενική αναισθησία για τον προσδιορισμό της έκτασης της νόσου. Λόγω της ανατομικής σχέσης με τον λάρυγγα όγκοι του απιοειδούς βόθρου και της οπισθοκρικοειδικής περιοχής επεκτείνονται προς τον λάρυγγα ενώ όγκοι του πλάγιου φαρυγγικού τοιχώματος προς το στοματοφάρυγγα, προς τον οισοφάγο και προς την προσπονδυλική περιτονία. Σε ένα 20% των περιπτώσεων υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις. Η θεραπεία του καρκίνου του υποφάρυγγα αποτελεί πρόκληση και τα σημερινά πρωτόκολλα περιλαμβάνουν ακτινοθεραπευτικά σχήματα με διατήρηση του οργάνου. Για επιλεγμένα περιστατικά με μικρού μεγέθους όγκους T1 και T2 η διαστοματική αφαίρεση με laser CO2 αποτελεί καλή επιλογή.¹⁻³ Ο πίνακας 6 δείχνει την ταξινόμηση TNM 8^η έκδοση για το καρκίνο του υποφάρυγγα.

Borders of hypopharynx

- Superior: hyoid bone
- Inferior: lower margin of cricoid

Subsites

- Postcricoid (red)
- Piriform fossae (green)
 - Lateral wall
 - Medial wall
 - Apex
- Posterior pharyngeal wall (blue)



Εικόνα 5. Υποπεριοχές υποφάρυγγα ([https://developing world head and neck cancer guidelines.com](https://developing-world-head-and-neck-cancer-guidelines.com))

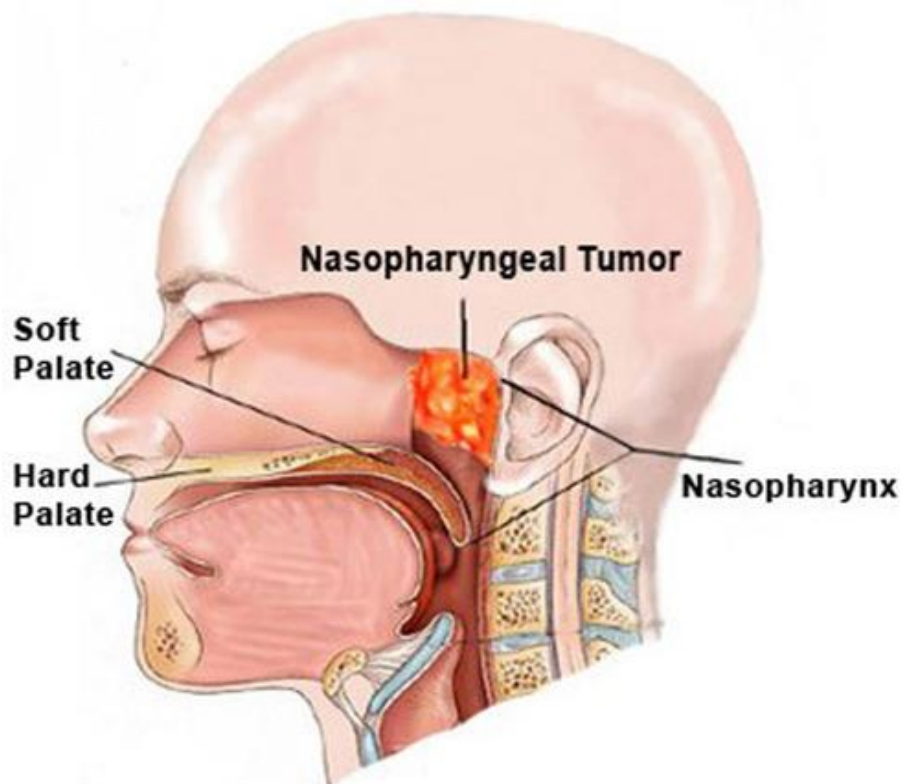
Πίνακας 6. Ταξινόμηση TNM 8^η έκδοση για τον καρκίνο του υποφάρυγγα

	Πρωτοπαθής όγκος
T1	Όγκος που περιορίζεται μόνο σε μια υποπεριοχή του υποφάρυγγα με μέγεθος όγκου ≤ 2cm κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο
T2	Ο όγκος αφορά πάνω από μια υποπεριοχή του υποφάρυγγα ή μια παρακείμενη περιοχή ή παρουσιάζει μέγεθος 2-4 cm κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο χωρίς καθήλωση του σύστοιχου ημιλάρυγγα ή επέκταση στον οισοφάγο
T3	Ο όγκος έχει μέγεθος > 4cm κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο ή καθήλωση του σύστοιχου ημιλάρυγγα ή επέκταση στον οισοφάγο
T4	T4a: ο όγκος διηθεί τον θυρεοειδή/κρικοειδή χόνδρο, υοειδές οστό, θυρεοειδή αδένα, οισοφάγο ή μαλακούς ιστούς προσθίου διαμερίσματος T4b: ο όγκος διηθεί την προσπονδυλική περιτονία, εγκλείει την έσω καρωτίδα ή επεκτείνεται στο μεσοθωράκιο.
N	Περιοχική λεμφαδενοπάθεια
Nx	Αδυναμία καθορισμού περιοχικών λεμφαδενικών μεταστάσεων
N0	Απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων
N1	Παρουσία μονήρους ομόπλευρης λεμφαδενικής μετάστασης ≤ 3cm κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο χωρίς εξωλεμφαδενική επέκταση(ENE-)
N2	N2a: παρουσία μονήρους ομόπλευρης λεμφαδενικής μετάστασης μεγαλύτερης από 3 cm αλλά μικρότερης από 6 cm κατά την μεγαλύτερη διάμετρο (ENE-). N2b: παρουσία πολλαπλών ομόπλευρων λεμφαδενικών μεταστάσεων μικρότερων από 6 cm κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο ENE-. N2c: παρουσία αμφοτερόπλευρων ή ετερόπλευρων λεμφαδενικών μεταστάσεων μικρότερων από 6 cm κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο ENE-.

N3	N3a: παρουσία λεμφαδενικής μετάστασης μεγαλύτερης από 6 cm κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο ENE-. N3b: παρουσία μονήρους ή πολλαπλών λεμφαδενικών μεταστάσεων με εξωλεμφαδενική επέκταση ENE+.
M	Απομακρυσμένες μεταστάσεις
Mx	Αδυναμία καθορισμού απομακρυσμένων μεταστάσεων
M0	Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
M1	Απομακρυσμένες μεταστάσεις

ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΡΙΝΟΦΑΡΥΓΓΑ

Οι κυριότεροι ιστολογικοί τύποι περιλαμβάνουν το καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων που αποτελεί και το 70% των περιπτώσεων και το κακοήθες λέμφωμα(20%). Το υπόλοιπο 10 % περιλαμβάνει το αδenoκαρκίνωμα, το αδenoκυστικό καρκίνωμα, το αιμαγγειοπερικύτωμα, το οστεοσάρκωμα, το χονδροσάρκωμα, το χόνδρωμα, το πλασματοκύτωμα, και πιο σπάνια μεταστάσεις από κακοήθεις όγκους με πρωτοπαθή εντόπιση σε άλλα σημεία.



Εικόνα 6. Καρκίνος του ρινοφάρυγγα (www.oncolifecentre.com)

Καρκίνος ρινοφάρυγγα

Σύμφωνα με το Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) υπάρχουν τρεις αναγνωρισμένοι τύποι: 1. ο WHO τύπου I που αποτελεί το 25% των περιπτώσεων και πρόκειται για κερατινοποιημένο πλακώδες καρκίνωμα όμοιο με το πλακώδες καρκίνωμα σε άλλες περιοχές κεφαλής και τραχήλου και μπορεί να υπάρχει κάποια συσχέτιση με HPV λοίμωξη, 2. ο WHO τύπου II που αποτελεί το 12% των περιπτώσεων και πρόκειται για τον μη κερατινοποιημένο τύπο πλακώδους καρκινώματος από διαφοροποιημένα κύτταρα, ο οποίος έχει θηλωματώδη μορφή και υπάρχει σχέση με τον ιό EBV, 3. ο WHO τύπου III που είναι και ο πιο συχνός τύπος αντιπροσωπεύοντας το 63% των περιπτώσεων. Πρόκειται για μη κερατινοποιημένο πλακώδες καρκίνωμα από αδιαφοροποίητα κύτταρα και περιλαμβάνει το λεμφοεπιθηλίωμα, το αναπλαστικό καρκίνωμα, το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα και το καρκίνωμα εκ διαυγών κυττάρων.¹

Ο καρκίνος του ρινοφάρυγγα εμφανίζεται πιο συχνά κατά την 6^η-7^η δεκαετία ζωής αν και σε ένα 20% των περιπτώσεων και ειδικά ο τύπος III προσβάλλει ηλικίες κάτω των 30 ετών.(Εικ.6) Τα κλινικά συμπτώματα περιλαμβάνουν τραχηλική μάζα στο λεμφαδενικό επίπεδο II ή V που στο 50% των ασθενών αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της νόσου, επιστάξεις, δυσχέρεια ρινικής αναπνοής, εκκριτική μέση ωτίτιδα και βαρηκοΐα αγωγιμότητας καθώς και διαταραχές όσφρησης. Μπορεί να υπάρχουν αμφοτερόπλευρες τραχηλικές λεμφαδενικές μεταστάσεις και εντόπιση στο υπερκλείδιο τρίγωνο σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση. Σε προχωρημένα στάδια μπορεί να διηθήσει την βάση του κρανίου και να προκαλέσει παράλυση εγκεφαλικών συζυγίων, τον οφθαλμικό κόγχο με αποτέλεσμα εξόφθαλμο, διπλωπία, οφθαλμοπληγία, τον υποκροτάφιο βόθρο και τον σηραγγώδη κόλπο.^{1,2}

Για την διάγνωση η αξονική τομογραφία με στεφανιαίες και εγκάρσιες τομές βοηθάει στη διερεύνηση της επέκτασης προς τον παραφάρυγγικό χώρο και στην βάση κρανίου και η μαγνητική τομογραφία δίνει πληροφορίες για την περινευρική διήθηση, την διήθηση της μήνιγγας και των μαλακών μορίων. Η απεικόνιση με PET-CT είναι σημαντική στην ανεύρεση της πρωτοπαθούς εστίας σε περίπτωση εκδήλωσης τραχηλικής μετάστασης αγνώστου πρωτοπαθούς καθώς και στην

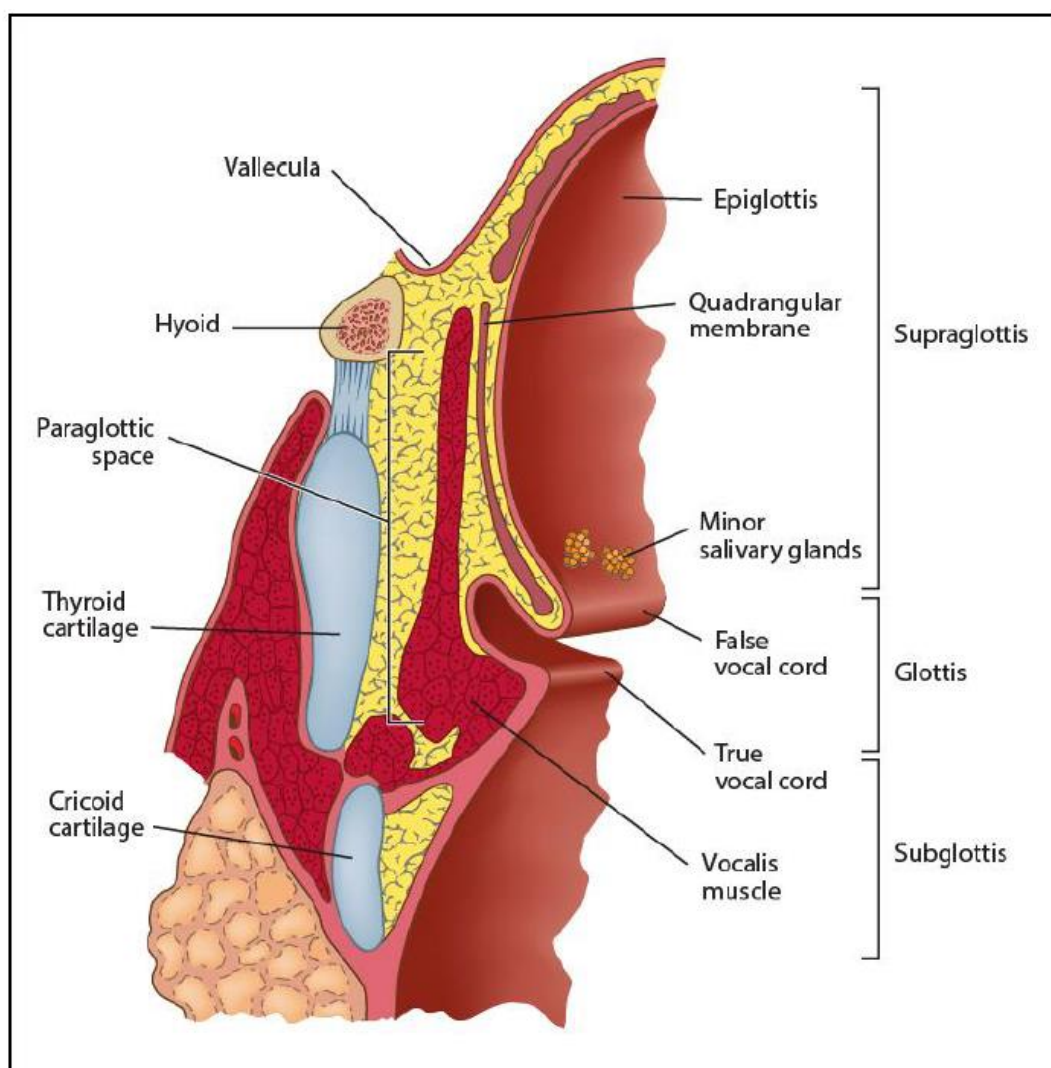
αναζήτηση απομακρυσμένων μεταστάσεων. Η βιοψία της μάζας θα θέσει την τελική διάγνωση. Η θεραπεία του καρκίνου του ρινοφάρυγγα είναι συντηρητική και περιλαμβάνει ακτινοβολία του όγκου και των διηθημένων λεμφαδένων και συμπληρωματική χημειοθεραπεία. Όσον αφορά την πρόγνωση είναι καλύτερη για τον τύπο III. Απαιτείται παρακολούθηση ακόμα και για περίοδο 10 ετών λόγω του υψηλού κινδύνου υποτροπής. Η σταδιοποίηση κατά TNM 8^η έκδοση φαίνεται στον πίνακα 7.

Πίνακας 7. Ταξινόμηση TNM 8^η έκδοση για τον καρκίνο του ρινοφάρυγγα

	Πρωτοπαθής όγκος
T1	Ο όγκος περιορίζεται στο ρινοφάρυγγα, ή επεκτείνεται στο οροφάρυγγα και/ή στη ρινική κοιλότητα χωρίς επέκταση στο παραφαρυγγικό χώρο.
T2	Ο όγκος επεκτείνεται στο παραφαρυγγικό χώρο και/ή διηθεί τον έσω πτερυγοειδή μυ, έξω πτερυγοειδή μυ και/ή τους παρασπονδυλικούς μύες.
T3	Ο όγκος διηθεί οστέινες δομές της βάσης κρανίου, αυχενικούς σπονδύλους, πτερυγοειδή πέταλα σφηνοειδούς οστού και/ή παραρρινίους κόλπους
T4	Ο όγκος επεκτείνεται ενδοκρανιακά και/ή διήθηση κρανιακών νεύρων, υποφάρυγγα, οφθαλμικού κόγχου, παρωτίδας και/ή διήθηση πέρα από την πλάγια επιφάνεια του έξω πτερυγοειδούς μυός.
	Περιοχική λεμφαδενοπάθεια
Nx	Αδυναμία καθορισμού περιοχικών λεμφαδενικών μεταστάσεων
N0	Απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων
N1	Ομόπλευρα μετάσταση σε ένα ή περισσότερους τραχηλικούς λεμφαδένες και/ή ομόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα μετάσταση σε οπισθοφαρυγγικούς λεμφαδένες ≤6 cm σε μέγεθος κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο, με εντόπιση πάνω από το κάτω όριο του κρικοειδούς χόνδρου
N2	Αμφοτερόπλευρα μετάσταση σε τραχηλικούς λεμφαδένες ≤6 cm σε μέγεθος κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο, με εντόπιση πάνω από το κάτω όριο του κρικοειδούς χόνδρου
N3	Μετάσταση σε ένα ή περισσότερους τραχηλικούς λεμφαδένες > 6cm σε μέγεθος κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο και/ή επέκταση κάτω από το κάτω όριο του κρικοειδούς χόνδρου
	Απομακρυσμένες μεταστάσεις
Mx	Αδυναμία καθορισμού απομακρυσμένων μεταστάσεων
M0	Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
M1	Απομακρυσμένες μεταστάσεις

ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΛΑΡΥΓΓΑ

Η πλειονότητα των κακοήθων όγκων (95%) είναι καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων. Άλλοι σπάνιοι πρωτοπαθείς όγκοι είναι όγκοι των ελασσόνων σιαλογόνων αδένων, νευρογενείς όγκοι, λεμφώματα και όγκοι από τον ινοχόνδρινο σκελετό του λάρυγγα.(Εικ.7)



Εικόνα 7. Ανατομικές περιοχές του λάρυγγα (οβελιαία τομή). (<http://www.iccr-cancer.org/>)

Καρκίνος του λάρυγγα

Ο καρκίνος του λάρυγγα είναι ο πιο συχνός καρκίνος κεφαλής και τραχήλου. Η επίπτωση είναι υψηλότερη στους άνδρες από ότι στις γυναίκες, παρά το γεγονός ότι έχει αυξηθεί η συχνότητα προσβολής των γυναικών λόγω της αυξημένης χρήσης καπνού και αλκοόλ. Η πιο συχνή ηλικία εμφάνισης είναι μεταξύ 5^{ης} -6^{ης} δεκαετίας ζωής. Το κάπνισμα αποτελεί τον πιο σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα και έχει αθροιστική δράση με το αλκοόλ. Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι περιβαλλοντικά καρκινογόνα, η HPV λοίμωξη και το θετικό οικογενειακό ιστορικό.^{1,2}

Ο καρκίνος του λάρυγγα μπορεί να εντοπίζεται σε μία από τις περιοχές του λάρυγγα (γλωττιδικός, υπεργλωττιδικός, υπογλωττιδικός) ή μπορεί να αφορά και τις τρεις περιοχές (διαγλωττιδικός). Η πιο συχνή θέση εντόπισης είναι η γλωττίδα με 70% των περιπτώσεων και ακολουθεί η υπεργλωττιδική μοίρα (25%) και η υπογλωττιδική μοίρα (5%). Τα κυριότερα συμπτώματα περιλαμβάνουν βράγχος φωνής, δυσφαγία, δυσκαταποσία, αντανακλαστική ωταλγία, δύσπνοια και εμφάνιση τραχηλικής μάζας. Διήθηση του προεπιγλωττιδικού, παραγλωττιδικού χώρου και της πρόσθιας εντομής αποτελεί δυσμενές προγνωστικό στοιχείο.¹

Η υποψία της διάγνωσης τίθεται αρχικά με έμμεση λαρυγγοσκόπηση με άκαμπτο ενδοσκόπιο ή με εύκαμπτο ινοσκοπικό ενδοσκόπιο και επιβεβαιώνεται με μικρολαρυγγοσκόπηση υπό γενική αναισθησία όπου καθορίζεται και η ακριβής έκταση της νόσου και βιοψία.^{1,2}

Όσον αφορά την θεραπεία σε γενικές γραμμές πρώιμοι όγκοι του λάρυγγα όπως ο πρώιμος γλωττιδικός καρκίνος (T1 και T2) και ο πρώιμος υπεργλωττιδικός καρκίνος (T1 και T2) χωρίς καθήλωση του λάρυγγα και χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις αντιμετωπίζονται επιτυχώς ή μόνο με ακτινοθεραπεία ή μόνο με χειρουργική εκτομή συμπεριλαμβανομένης και της χρήσης Laser. Ο προχωρημένος καρκίνος του λάρυγγα (T3 και T4) αντιμετωπίζεται με συνδυασμό χειρουργικής θεραπείας και ακτινοθεραπείας. Για την ήπια και μέτρια δυσπλασία η χορδεκτομή τύπου I με αποφλοιώση του προσβεβλημένου βλεννογόνου και η τρίμηνη παρακολούθηση με πιθανή επανάληψη της μικρολαρυγγοσκόπησης και βιοψίας είναι αρκετή ενώ για την σοβαρή δυσπλασία και το καρκίνωμα in situ απαιτείται πιο επιθετική αντιμετώπιση

με χορδεκτομή (όπως η laser χορδεκτομή) ή ακτινοθεραπεία. Ο υπογλωττιδικός καρκίνος είναι σπάνιος και συνήθως διαγιγνώσκεται σε προχωρημένα στάδια επομένως αντιμετωπίζεται συνήθως με ολική λαρυγγεκτομή σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία που περιλαμβάνει στο πεδίο και το μεσοθωράκιο.¹ Στον πίνακα 8 αναγράφουμε την ταξινόμηση κατά TNM 8^η έκδοση για τον καρκίνο του λάρυγγα.

Πίνακας 8. Ταξινόμηση TNM 8^η έκδοση για τον καρκίνο του λάρυγγα

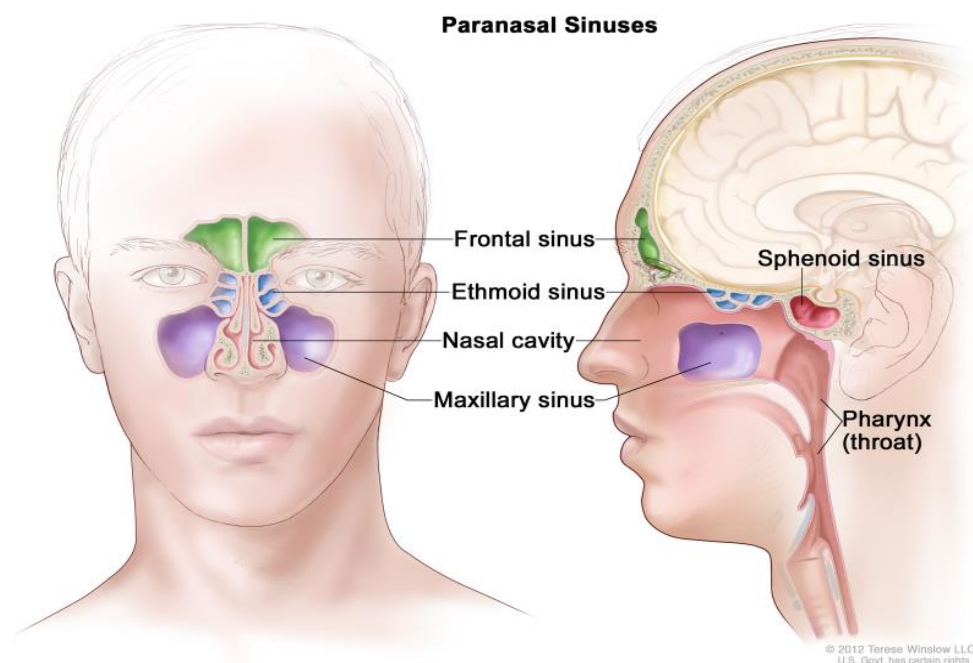
Γλωττιδικός καρκίνος	
T1	Όγκος περιορίζεται στις φωνητικές χορδές a: περιορίζεται σε μία φωνητική χορδή(μπορεί να επεκτείνεται στην πρόσθια ή οπίσθια εντομή) με φυσιολογική κινητικότητα b: και στις δύο φωνητικές χορδές (μπορεί να επεκτείνεται στην πρόσθια ή οπίσθια εντομή) με φυσιολογική κινητικότητα
T2	Όγκος επεκτείνεται στην υπεργλωττιδική ή στην υπογλωττιδική μοίρα με/ή χωρίς περιορισμό της κινητικότητας της φωνητικής χορδής
T3	Όγκος περιορίζεται στο λάρυγγα και/ή διήθηση του παραγλωττιδικού χώρου ή του έσω πετάλου του θυρεοειδούς χόνδρου και καθήλωση της φωνητικής χορδής
T4a	Όγκος διασπά τον θυρεοειδή χόνδρο και διηθεί ιστούς εκτός του λάρυγγα(τραχεία, μαλακούς ιστούς τραχήλου, θυρεοειδή αδένα, οισοφάγο)
T4b	Όγκος διηθεί τον προσπονδυλικό χώρο, το μεσοθωράκιο και περιβρογχίζει την καρωτίδα.

Υπεργλωττιδικός καρκίνος	
T1	Όγκος περιορίζεται σε μία μόνο περιοχή της υπεργλωττιδικής μοίρας με φυσιολογική κινητικότητα της φωνητικής χορδής
T2	Όγκος διηθεί περισσότερες από μια περιοχές της υπεργλωττιδικής ή της γλωττιδικής μοίρας ή περιοχές έξω από την υπεργλωττιδική μοίρα (βάση γλώσσας, γλωσσοεπιγλωττιδικό βοθρίο, έσω τοίχωμα απιοειδούς) χωρίς διαταραχή της κινητικότητας του λάρυγγα.
T3	Όγκος περιορίζεται στον λάρυγγα με καθήλωση της φωνητικής χορδής και/ή διηθεί μια από τις παρακάτω περιοχές: παραγλωττιδικό χώρο, προεπιγλωττιδικό χώρο, οπισθοκρικοειδική περιοχή και έσω πέταλο θυρεοειδούς χόνδρου.
T4a	Όγκος διασπά τον θυρεοειδή χόνδρο και διηθεί ιστούς εκτός του λάρυγγα(τραχεία, μαλακούς ιστούς τραχήλου, θυρεοειδή αδένα, οισοφάγο)
T4b	Όγκος διηθεί τον προσπονδυλικό χώρο, το μεσοθωράκιο και περιβρογχίζει την καρωτίδα.

	Υπογλωττιδικός καρκίνος
T1	Όγκος περιορίζεται στην υπογλωττιδική περιοχή
T2	Όγκος επεκτείνεται στις φωνητικές χορδές με φυσιολογική ή επηρεασμένη κινητικότητα
T3	Όγκος περιορίζεται στον λάρυγγα, διηθεί το έσω πέταλο του θυρεοειδούς με καθήλωση της φωνητικής χορδής
T4a	Όγκος διασπά τον θυρεοειδή χόνδρο και διηθεί ιστούς εκτός του λάρυγγα(τραχεία, μαλακούς ιστούς τραχήλου, θυρεοειδή αδένα, οισοφάγο)
T4b	Όγκος διηθεί τον προσπονδυλικό χώρο, το μεσοθωράκιο και περιβρογχίζει την καρωτίδα.

N	Περιοχική λεμφαδενοπάθεια
Nx	Αδυναμία καθορισμού περιοχικών λεμφαδενικών μεταστάσεων
N0	Απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων
N1	Παρουσία μονήρους ομόπλευρης λεμφαδενικής μετάστασης $\leq 3\text{cm}$ κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο χωρίς εξωλεμφαδενική επέκταση(ENE-)
N2	N2a: παρουσία μονήρους ομόπλευρης λεμφαδενικής μετάστασης μεγαλύτερης από 3 cm αλλά μικρότερης από 6 cm κατά την μεγαλύτερη διάμετρο (ENE-). N2b: παρουσία πολλαπλών ομόπλευρων λεμφαδενικών μεταστάσεων μικρότερων από 6 cm κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο ENE-. N2c: παρουσία αμφοτερόπλευρων ή ετερόπλευρων λεμφαδενικών μεταστάσεων μικρότερων από 6 cm κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο ENE-.
N3	N3a: παρουσία λεμφαδενικής μετάστασης μεγαλύτερης από 6 cm κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο ENE-. N3b: παρουσία μονήρους ή πολλαπλών λεμφαδενικών μεταστάσεων με εξωλεμφαδενική επέκταση ENE+.
M	Απομακρυσμένες μεταστάσεις
Mx	Αδυναμία καθορισμού απομακρυσμένων μεταστάσεων
M0	Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
M1	Απομακρυσμένες μεταστάσεις

ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΡΙΝΟΣ-ΠΑΡΑΡΡΙΝΙΩΝ



Εικόνα 8. Ρινική κοιλότητα και παραρρινοί κόλποι.
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66003>)

Τα κακοήθη νεοπλάσματα ρινικής κοιλότητας και παραρρινίων κόλπων περιλαμβάνουν το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, το αδenoκαρκίνωμα και αδenoκυστικό καρκίνωμα, το μελάνωμα, το αισθησιονευροβλάστωμα, το αδιαφοροποίητο καρκίνωμα, το λέμφωμα και το ραβδομυοσάρκωμα. Για την διάγνωση και σταδιοποίηση είναι απαραίτητη η βιοψία της μάζας καθώς και η απεικόνιση με CT και MRI.(Εικ.8)

Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα

Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα αποτελεί το πιο συχνό κακοήθες νεόπλασμα ρινός και παραρρινίων και στο 80% αφορά το ιγμόρειο άντρο και λιγότερο συχνά τις ηθμοειδείς κυψέλες και πολύ πιο σπάνια το μετωπιαίο και σφηνοειδή κόλπο. Συνήθως είναι ασυμπτωματικός όγκος στα αρχικά στάδια με συνέπεια να διαγιγνώσκεται σε προχωρημένα στάδια όταν προκαλεί συμπτώματα από τον οφθαλμικό κόγχο, την στοματική κοιλότητα και το προσωπικό κρανίο, τα οποία

περιλαμβάνουν διπλωπία, άλγος στα δόντια της άνω γνάθου και διόγκωση της υπερώας. Η αιτιολογία παραμένει άγνωστη αν και έχει βρεθεί αυξημένη επίπτωση στους εργατές νικελίου. Η θεραπεία περιλαμβάνει την χειρουργική εκτομή και ακτινοθεραπεία.¹ Η ταξινόμηση κατά TNM πίνακας 9.

Πίνακας 9. Ταξινόμηση TNM 8^η έκδοση για τον καρκίνο ρινός-παραρρινίων κόλπων

T	Πρωτοπαθής όγκος ρινικής κοιλότητας και ηθμοειδών κυψελών
T1	Όγκος περιορίζεται σε μία από τις δύο υποπεριοχές, με ή χωρίς οστική διήθηση
T2	Όγκος επεκτείνεται σε δύο υποπεριοχές ή διηθεί μια γειτονική περιοχή στο ρινοηθμοειδικό σύμπλεγμα με ή χωρίς οστική διήθηση.
T3	Όγκος με επέκταση στο έσω τοίχωμα και στο έδαφος του οφθαλμικού κόγχου, στο γναθιαίο άντρο, στην υπερώα ή στο τετριμμένο πέταλο.
T4	T4a: Όγκος διηθεί μία από τις παρακάτω δομές: περιεχόμενα πρόσθιου διαμερίσματος οφθαλμικού κόγχου, δέρμα ρινός ή παρειάς, μικρή επέκταση προς τον πρόσθιο κρανιακό βόθρο, πτερυγοειδή πέταλα, σφηνοειδή ή μετωπιαίο κόλπο T4b: Όγκος διηθεί μία από τις παρακάτω δομές: κορυφή οφθαλμικού κόγχου, μήνιγγα, εγκέφαλος, μέσο κρανιακό βόθρο, άλλα κρανιακά νεύρα εκτός από τον άνω γναθικό κλάδο του τριδύμου ν., ρινοφάρυγγα ή απόκλιμα
T	Πρωτοπαθής όγκος γναθιαίου άντρου
T1	Όγκος περιορίζεται στο βλεννογόνο του γναθιαίου άντρου χωρίς οστική διήθηση
T2	Όγκος προκαλεί οστική διάβρωση με επέκταση στην σκληρή υπερώα και/ή στο μέσο ρινικό πόρο, χωρίς επέκταση στο οπίσθιο τοίχωμα του γναθιαίου άντρου και στα πτερυγοειδή πέταλα.
T3	Όγκος διηθεί μία από τις παρακάτω δομές: οπίσθιο τοίχωμα γναθιαίου άντρου, υποβλεννογόνιο, έδαφος ή έσω τοίχωμα κόγχου, πτερυγοϋπερώιο βόθρο, ηθμοειδείς κυψέλες
T4	T4a: Όγκος διηθεί μία από τις παρακάτω δομές: περιεχόμενα πρόσθιου διαμερίσματος οφθαλμικού κόγχου, δέρμα παρειάς, πτερυγοειδή πέταλα, υποκροτάφιο βόθρο, τετριμμένο πέταλο, σφηνοειδή ή μετωπιαίο κόλπο T4b: Όγκος διηθεί μία από τις παρακάτω δομές: κορυφή οφθαλμικού κόγχου, μήνιγγα, εγκέφαλος, μέσο κρανιακό βόθρο, άλλα κρανιακά νεύρα εκτός από τον άνω γναθικό κλάδο του τριδύμου ν., ρινοφάρυγγα ή απόκλιμα
N	Περιοχική λεμφαδενοπάθεια
Nx	Αδυναμία καθορισμού περιοχικών λεμφαδενικών μεταστάσεων
N0	Απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων

N1	Παρουσία μονήρους ομόπλευρης λεμφαδενικής μετάστασης $\leq 3\text{cm}$ κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο χωρίς εξωλεμφαδενική επέκταση(ENE-)
N2	N2a: Παρουσία μονήρους ομόπλευρης λεμφαδενικής μετάστασης $\leq 3\text{cm}$ κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο με εξωλεμφαδενική επέκταση(ENE+) ή μονήρους ομόπλευρη λεμφαδενική μετάσταση $> 3\text{ cm}$ αλλά $\leq 6\text{ cm}$ χωρίς εξωλεμφαδενική επέκταση(ENE-) N2b: Παρουσία πολλαπλών ομόπλευρων λεμφαδενικών μεταστάσεων $\leq 6\text{ cm}$ χωρίς εξωλεμφαδενική επέκταση (ENE-) N2c: Παρουσία αμφοτερόπλευρων ή ετερόπλευρων λεμφαδενικών μεταστάσεων $\leq 6\text{ cm}$ χωρίς εξωλεμφαδενική επέκταση (ENE-)
N3	N3a: Παρουσία λεμφαδενικής μετάστασης $> 6\text{ cm}$ χωρίς εξωλεμφαδενική επέκταση(ENE-) N3b: Παρουσία εξωλεμφαδενικής επέκτασης (ENE+) σε έναν ομόπλευρο λεμφαδένα $> 3\text{ cm}$ ή έναν ετερόπλευρο λεμφαδένα ή πολλαπλοί λεμφαδένες με μετάσταση με παρουσία εξωλεμφαδενικής επέκτασης σε κάποιους από αυτούς.
Απομακρυσμένες μεταστάσεις	
Mx	Αδυναμία καθορισμού απομακρυσμένων μεταστάσεων
M0	Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
M1	Παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων

Αδενοκαρκίνωμα και αδενοκυστικό καρκίνωμα

Το αδενοκαρκίνωμα είναι πιο συχνό από το αδενοκυστικό καρκίνωμα και εντοπίζεται κυρίως στις ηθμοειδείς κυψέλες. Εμφανίζει αυξημένη επίπτωση σε εργάτες ξυλουργικής. Το αδενοκυστικό καρκίνωμα προέρχεται από τους ελάσσονες σιαλογόνους αδένες , προέρχεται συνήθως από το ιγμόρειο και διηθεί τους πέριξ ιστούς. Προκαλεί περινευρική διήθηση των κλάδων του τριδύμου νεύρου και δίνει πιο συχνά απομακρυσμένες μεταστάσεις. Η θεραπεία και εδώ περιλαμβάνει την χειρουργική εξαίρεση, την ακτινοθεραπεία και την χημειοθεραπεία.^{1,2}

Αισθησιονευροβλάστωμα

Το αισθησιονευροβλάστωμα προέρχεται από το οσφρητικό επιθήλιο και είναι σπάνιος όγκος που εμφανίζεται με την ίδια συχνότητα σε άνδρες και γυναίκες ηλικίας περίπου 40 ετών. Εμφανίζονται σαν μονόπλευρη ρινική μάζα που μπορεί να επεκταθεί προς τους παραρρινίους κόλπους, τον οφθαλμικό κόγχο και ενδοκρανιακά. Για την ταξινόμησή τους ισχύει η ταξινόμηση Kadish (Πίνακας 10).

Στο 20% των ασθενών υπάρχουν τραχηλικές λεμφαδενικές μεταστάσεις. Η θεραπεία περιλαμβάνει την χειρουργική εκτομή και την ακτινοθεραπεία μετεγχειρητικά.¹⁻³

Πίνακας 10. Ταξινόμηση κατά Kadish

Τύπος A	Όγκος περιορίζεται στην ρινική κοιλότητα
Τύπος B	Όγκος επεκτείνεται και στους παραρρινίους κόλπους
Τύπος C	Όγκος διηθεί τετριμμένο πέταλο, βάση κρανίου ή επεκτείνεται ενδοκρανιακά
Τύπος D	Παρουσία τραχηλικών λεμφαδενικών μεταστάσεων ή απομακρυσμένων μεταστάσεων.

Μελάνωμα

Αποτελεί σπάνιο νεόπλασμα του ρινικού βλεννογόνου και προέρχεται από τα μελανοκύτταρα του υποβλεννογονίου. Προσβάλλει εξίσου τα δύο φύλα και η πιο συχνή ηλικία εμφάνισης είναι τα 60 έτη. Ανευρίσκεται συνήθως στο πρόσθιο τμήμα της ρινικής θαλάμης, στα ηθμοειδή και στο ιγμόρειο. Κλινικά εκδηλώνεται σαν μονόπλευρη ρινική απόφραξη με υποτροπιάζουσες ρινορραγίες. Η θεραπεία περιλαμβάνει την χειρουργική αφαίρεση και τη μετεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία.¹

Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα

Πρόκειται για υψηλής κακοήθειας επιθετικά καρκινώματα που ανήκουν στην ομάδα των νευροενδοκρινών όγκων. Οι πάσχοντες είναι συνήθως άνδρες ηλικίας 50 ετών. Αυτοί οι όγκοι αναπτύσσονται με μεγάλη ταχύτητα και διηθούν την βάση κρανίου και τον οφθαλμικό βολβό.¹

Λέμφωμα

Τα λεμφώματα ρινός και παραρρινίων είναι σχετικά σπάνια στις Δυτικές χώρες. Το 10% περίπου των non-Hodgkin λεμφωμάτων εμφανίζονται στην περιοχή την μύτης και των παραρρινίων. Η εξωλεμφαδενική εντόπιση των non-Hodgkin λεμφωμάτων

έχει κακή πρόγνωση σε αντίθεση με τα Hodgkin λεμφώματα του δακτυλίου του Waldeyer.¹

ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΣΙΑΛΟΓΟΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ

Στις κακοήθειες αλλοιώσεις των σιαλογόνων αδένων περιλαμβάνονται το βλεννοεπιδερμοειδές καρκίνωμα, ο κυψελιδικός όγκος, το αδενοκυστικό καρκίνωμα, το αδενοκαρκίνωμα, το καρκίνωμα από πλειόμορφο αδένωμα, το αδιαφοροποίητο καρκίνωμα, το πλακώδες καρκίνωμα και μεταστατικοί όγκοι. Ως προδιαθεσικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί γενετικοί παράγοντες, χρωματοσωμικές ανωμαλίες, ανοσολογικοί παράγοντες, επαγγελματική έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες, έκθεση σε ακτινοβολία και διάφοροι ιοί. Στον πίνακα 11 αναφέρεται η ταξινόμηση κατά TNM 8^η έκδοση για τους κακοήθεις όγκους των σιαλογόνων αδένων.

Πίνακας 11. Ταξινόμηση TNM 8^η έκδοση για κακοήθεις όγκους σιαλογόνων αδένων

T	Πρωτοπαθής όγκος
T1	Όγκος ≤ 2 cm χωρίς εξωπαρεγχυματική επέκταση
T2	Όγκος > 2 cm αλλά ≤ 4 cm χωρίς εξωπαρεγχυματική επέκταση
T3	Όγκος > 4 cm ή όγκος με εξωπαρεγχυματική επέκταση(κλινική και μακροσκοπική διήθηση των πέριξ μαλακών μορίων)
T4	T4a: Όγκος με οποιοδήποτε μεγέθους που διηθεί το δέρμα, τον έξω ακουστικό πόρο, την κάτω γνάθο ή το προσωπικό νεύρο. T4b: Όγκος με οποιοδήποτε μέγεθος που διηθεί την βάση κρανίου ή τα πτερυγοειδή πέταλα του σφηνοειδούς οστού ή περιβρογχίζει την έσω καρωτίδα
N	Περιοχική λεμφαδενοπάθεια
Nx	Αδυναμία καθορισμού περιοχικών λεμφαδενικών μεταστάσεων
N0	Απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων
N1	Παρουσία μονήρους ομόπλευρης λεμφαδενικής μετάστασης ≤ 3cm κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο χωρίς εξωλεμφαδενική επέκταση(ENE-)
N2	N2a: Παρουσία μονήρους ομόπλευρης λεμφαδενικής μετάστασης ≤ 3cm κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο με εξωλεμφαδενική επέκταση(ENE+) ή μονήρης ομόπλευρη λεμφαδενική μετάσταση > 3 cm αλλά ≤ 6 cm χωρίς εξωλεμφαδενική επέκταση(ENE-) N2b: Παρουσία πολλαπλών ομόπλευρων λεμφαδενικών μεταστάσεων ≤6 cm χωρίς εξωλεμφαδενική επέκταση (ENE-)

	N2c: Παρουσία αμφοτερόπλευρων ή ετερόπλευρων λεμφαδενικών μεταστάσεων ≤ 6 cm χωρίς εξωλεμφαδενική επέκταση (ENE-)
N3	N3a: Παρουσία λεμφαδενικής μετάστασης > 6 cm χωρίς εξωλεμφαδενική επέκταση(ENE-) N3b: Παρουσία εξωλεμφαδενικής επέκτασης (ENE+) σε έναν ομόπλευρο λεμφαδένα > 3 cm ή έναν ετερόπλευρο λεμφαδένα ή πολλαπλοί λεμφαδένες με μετάσταση με παρουσία εξωλεμφαδενικής επέκτασης σε κάποιους από αυτούς.
	Απομακρυσμένες μεταστάσεις
Mx	Αδυναμία καθορισμού απομακρυσμένων μεταστάσεων
M0	Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
M1	Παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων

Βλεννοεπιδερμοειδές καρκίνωμα

Το βλεννοεπιδερμοειδές καρκίνωμα αποτελεί το 4 % των νεοπλασμάτων των σιαλογόνων αδένων. Είναι ο πιο συχνός κακοήθης όγκος της παρωτίδας με ποσοστό 23% ενώ στον υπογνάθιο και στους μικρούς σιαλογόνους αδένες αποτελεί το 12% και το 18% αντίστοιχα. Προσβάλλει με την ίδια συχνότητα τα δύο φύλα κυρίως κατά την 4^η-5^η δεκαετία ζωής. Σε 15% των περιπτώσεων κατά την αρχική διάγνωση υπάρχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις και παράλυση του προσωπικού νεύρου και διήθηση του δέρματος εμφανίζεται σε 15-20% των ασθενών. Οι όγκοι αυτοί αποτελούνται από βλεννώδη, πλακώδη και ενδιάμεσου τύπου κύτταρα. Ανάλογα με την ποσοστιαία αναλογία των κυττάρων αυτών διακρίνονται σε μικρού βαθμού κακοήθειας όταν τα βλεννώδη κύτταρα είναι πάνω από 50%, σε μετρίου βαθμού κακοήθειας όταν τα βλεννώδη κύτταρα είναι μεταξύ 10-50% και σε μεγάλου βαθμού κακοήθειας όταν επικρατούν τα πλακώδη κύτταρα και τα βλεννώδη είναι σε ποσοστό μικρότερο του 10%. Η πλειοψηφία των όγκων είναι μικρής και μέτριας κακοήθειας. Η θεραπεία των όγκων αυτών είναι η χειρουργική εξαίρεση και για προχωρημένα στάδια συμπληρωματική ακτινοθεραπεία.^{1,2,3}

Αδενοκυστικό καρκίνωμα

Το αδενοκυστικό καρκίνωμα προέρχεται από το αδενικό επιθήλιο των εμβόλιμων σωληναρίων. Αποτελεί τον πιο συχνό κακοήθη όγκο του υπογναθίου αδένου και των ελασσόνων σιαλογόνων αδένων με ποσοστό 46% και 27% αντίστοιχα ενώ στην παρωτίδα αντιπροσωπεύει το 14% των κακοήθων επιθηλιακών όγκων. Αναπτύσσεται εξίσου σε άνδρες και γυναίκες 30-70 ετών. Χαρακτηριστική είναι η πρώιμη περινευρική διασπορά, η τάση υποτροπής καθώς και οι αιματογενείς μεταστάσεις. Οι τραχηλικές λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι σπάνιες. Οι όγκοι αυτοί αναπτύσσονται ύπουλα και αργά.¹

Τα κλινικά συμπτώματα περιλαμβάνουν μια ανώδυνη διόγκωση, επιστάξεις όταν ο όγκος προέρχεται από τους ελάσσονες σιαλογόνους αδένες της ρινικής κοιλότητας και των παραρρινίων, παραισθησία ή παράλυση του προσωπικού νεύρου. Όταν προέρχεται από την παρωτίδα προκαλεί παράλυση του προσωπικού νεύρου σε 20% των περιπτώσεων. Όσον αφορά τους ελάσσονες σιαλογόνους αδένες η συχνότερη θέση εμφάνισης είναι η ρινική κοιλότητα και οι παραρρινιοί κόλποι. Στην στοματική κοιλότητα προσβάλλει κατά σειρά συχνότητας τους ελάσσονες σιαλογόνους αδένες της υπερώας, του οπισθογόμφιου τριγώνου, του εδάφους του στόματος, του άνω χείλους και της γλώσσας. Άλλες θέσεις ανάπτυξης είναι ο ρινοφάρυγγας, ο φάρυγγας και ο έξω ακουστικός πόρος. Η θεραπεία είναι η ριζική χειρουργική εξαίρεση με μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Το αδενοκυστικό καρκίνωμα είναι ακτινοευαίσθητος όγκος αλλά όχι ακτινοθεραπεύσιμος. Η πενταετής επιβίωση είναι 60-70%.^{1,3}

Αδενοκαρκίνωμα

Μαζί με το αδενοκυστικό καρκίνωμα είναι ο συχνότερος κακοήθης όγκος των ελασσόνων σιαλογόνων αδένων με ποσοστό 27%. Στην παρωτίδα αποτελεί το 18% των κακοήθων όγκων και στον υπογνάθιο αδένου το 12%. Προσβάλλει κατά σειρά συχνότητας τους αδένες της μύτης, των ιγμορείων, της στοματικής κοιλότητας, την παρωτίδα και τον υπογνάθιο. Τα αδενοκαρκινώματα παρουσιάζουν λεμφογενείς μεταστάσεις στο 60% και αιματογενείς μεταστάσεις στους πνεύμονες στο 30% των

περιπτώσεων. Η θεραπεία είναι χειρουργική εκτομή με μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία.¹

Κυψελιδικό καρκίνωμα

Το κυψελιδικό καρκίνωμα είναι ένας χαμηλού βαθμού κακοήθεια όγκος που αποτελεί το 17% των πρωτοπαθών κακοήθων όγκων των σιαλογόνων αδένων. Οι γυναίκες προσβάλλονται πιο συχνά από τους άνδρες και η μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 52 έτη αν και ένα 16% των ασθενών ήταν κάτω των 30 ετών. Η πιο συχνή θέση εντόπισης με ποσοστό 86% είναι η παρωτίδα όπου εμφανίζεται σαν μια αργά αναπτυσσόμενη διόγκωση στην ουρά της παρωτίδας στο 35-50% των περιπτώσεων. Το κυψελιδικό καρκίνωμα έχει τάση υποτροπής και μεθίσταται κυρίως αιματογενώς (πνεύμονες, οστά) παρά λεμφογενώς. Η θεραπεία είναι χειρουργική εξαίρεση με ολική ή υφολική παρωτιδεκτομή. Μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία ενδείκνυται σε θετικά όρια εκτομής, σε υποτροπή και σε προχωρημένους όγκους με λεμφαδενικές μεταστάσεις.^{1,140}

Πλακώδες καρκίνωμα

Αυτό το καρκίνωμα μπορεί να είναι πρωτοπαθές ή μεταστατικό. Επειδή φυσιολογικά δεν υπάρχουν πλακώδη κύτταρα στους σιαλογόνους αδένες τα πρωτοπαθή πλακώδη καρκινώματα προέρχονται από πλακώδη μεταπλασία των κυττάρων του καλυπτικού επιθηλίου των πόρων μετά από παρατεταμένη επίδραση ερεθιστικών παραγόντων όπως λίθοι και φλεγμονές. Εμφανίζεται συνήθως σε ηλικιωμένους άνδρες και οι αιματογενείς μεταστάσεις είναι πιο σπάνιες από τις λεμφογενείς. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει την χειρουργική αφαίρεση με τραχηλικό λεμφαδενικό καθαρισμό και μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία.¹

Καρκίνωμα από πλειόμορφο αδένωμα

Αναπτύσσεται σε προϋπάρχον πλειόμορφο αδένωμα και εμφανίζεται πιο συχνά σε γυναίκες σε ηλικία κατά 10 χρόνια μεγαλύτερη από την ηλικία εμφάνισης του πλειόμορφου αδενώματος. Το ιστορικό είναι μακροχρόνιο και οι ασθενείς συνήθως έχουν υποβληθεί σε αφαίρεση μεικτού όγκου και παρουσιάζουν υποτροπή ή έχουν έναν παραμελημένο όγκο ο οποίος ενώ ήταν αμετάβλητος για χρόνια αυξήθηκε

απότομα σε μέγεθος, έγινε επώδυνος ή εμφάνισε παράλυση του προσωπικού νεύρου. Η επέκταση της νόσου γίνεται κατά συνέχεια ιστών, λεμφογενώς στους τραχηλικούς λεμφαδένες (20-50%) και αιματογενώς σε πνεύμονες, οστά και ήπαρ (20%). Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει την ριζική χειρουργική αφαίρεση του όγκου και την μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Η πενταετής επιβίωση είναι 25%.¹

ΑΛΛΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

Λεμφώματα

Τα λεμφώματα αποτελούν μια ετερογενή ομάδα διαταραχών του πολλαπλασιασμού του λεμφικού συστήματος. Διαχωρίζονται σε δύο μεγάλες ομάδες τα Hodgkin και τα non-Hodgkin λεμφώματα. Την τελευταία δεκαετία έχει αυξηθεί η επίπτωση των λεμφωμάτων λόγω της αύξησης των ασθενών με διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος. Ιοί όπως ο EBV και ο HTLV-I σχετίζονται με την εμφάνιση κάποιων λεμφωμάτων. Στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου τα λεμφώματα αφορούν κυρίως τους λεμφαδένες του τραχήλου αλλά τα non-Hodgkin λεμφώματα μπορεί να έχουν και εξωλεμφαδενική εντόπιση σε περιοχές όπως ο ρινοφάρυγγας, η βάση γλώσσας, οι παρίσθμιες αμυγδαλές, οι παραρρίνιοι κόλποι, η ρινική κοιλότητα, ο λάρυγγας, η στοματική κοιλότητα, οι σιαλογόνοι αδένες και ο θυρεοειδής αδένας.¹

Η πλέον συχνή κλινική εικόνα είναι μια τραχηλική διόγκωση ενός ή περισσότερων λεμφαδένων που συνήθως είναι κινητοί, ανώδυνοι, χωρίς καθήλωση ή σκληρία. Μπορεί να υπάρχουν συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετός, νυκτερινοί ιδρώτες και απώλεια βάρους. Στις περιπτώσεις εξωλεμφαδενικής εντόπισης μπορεί να υπάρχουν συμπτώματα όπως φαρυγγαλγία, δυσκαταποσία, δυσχέρεια ρινικής αναπνοής, μονόπλευρη βαρηκοΐα αγωγιμότητας λόγω εκκριτικής ωτίτιδας και διόγκωση σιαλογόνου αδένου. Είναι μείζονος σημασίας η διαφοροδιάγνωση από το πλακώδες καρκίνωμα της περιοχής. Η βιοψία δια λεπτής βελόνης είναι πολύ σημαντική για να θέσει την υποψία του λεμφώματος αλλά δεν μπορεί να καθορίσει το ιστολογικό πρότυπο μέσα στον λεμφαδένα καθώς και αν είναι διάχυτο ή θυλακιδώδες και επομένως πρέπει να προχωρήσουμε σε βιοψία του ύποπτου λεμφαδένα. Σε περίπτωση εξωλεμφαδενικής εκδήλωσης της νόσου η βιοψία ιστοτεμαχίου θα θέσει την διάγνωση και μέσω ανοσοϊστοχημείας θα καθοριστεί ο

τύπος του λεμφώματος που καθορίζει την θεραπεία και την πρόγνωση. Μόλις τεθεί η διάγνωση ο ασθενής παραπέμπεται στους αιματολόγους-ογκολόγους.¹

Λιποσάρκωμα

Είναι κακοήθης όγκος του λιπώδη ιστού. Είναι σπάνιοι όγκοι στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου και αποτελούν 1% όλων των σαρκωμάτων της περιοχής. Εμφανίζονται εξαρχής ως κακοήθεις βλάβες και όχι ως εξαλλαγή προϋπάρχοντος λιπώματος. Μπορεί να εντοπίζονται στο πρόσωπο, στα συμπαγή ανατομικά στοιχεία του τραχήλου, στα σπλάχνα, στην στοματική κοιλότητα, στο λάρυγγα. Η κλινική εικόνα εξαρτάται από το μέγεθος και από την εντόπιση. Η πιο επικίνδυνη εντόπιση είναι ο λάρυγγας όπου μπορεί να προκληθεί απόφραξη της αεροφόρου οδού. Έχουν περιγραφεί διάφοροι ιστολογικοί τύποι όπως ο καλά διαφοροποιημένος, ο σκληρυντικός τύπος, ο μυξοειδής και ο αδιαφοροποίητος. Η θεραπεία είναι η ευρεία χειρουργική εκτομή επί υγιών ορίων για αποφυγή υποτροπής. Επειδή οι λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι σπάνιες δεν συνιστάται λεμφαδενικός καθαρισμός.^{1,2}

Χονδροσάρκωμα

Είναι κακοήθης όγκος που προέρχεται από χόνδρο ή από οστό με χονδρογενή προέλευση. Οι πιο συχνές περιοχές εμφάνισης είναι ο λάρυγγας, η τραχεία, το σπλαχνικό κranίο και το πλαγιοφαρυγγικό διάστημα. Εμφανίζονται στην 5^η δεκαετία της ζωής. Υπάρχουν πέντε ιστολογικοί τύποι: ο συνήθης τύπος που αφορά το 80% των περιπτώσεων και είναι χαμηλού βαθμού κακοήθειας, ο μυξοειδής, ο μεσεγχυματικός, ο εκ διαυγών κυττάρων και ο αδιαφοροποίητος. Οι λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι ασυνήθεις και ο απεικονιστικός έλεγχος με Αξονική και Μαγνητική τομογραφία καθορίζει την έκταση. Η θεραπεία είναι η χειρουργική αφαίρεση επί υγιών ορίων. Ακτινοθεραπεία προτείνεται παρηγορητικά σε προχωρημένα στάδια.¹

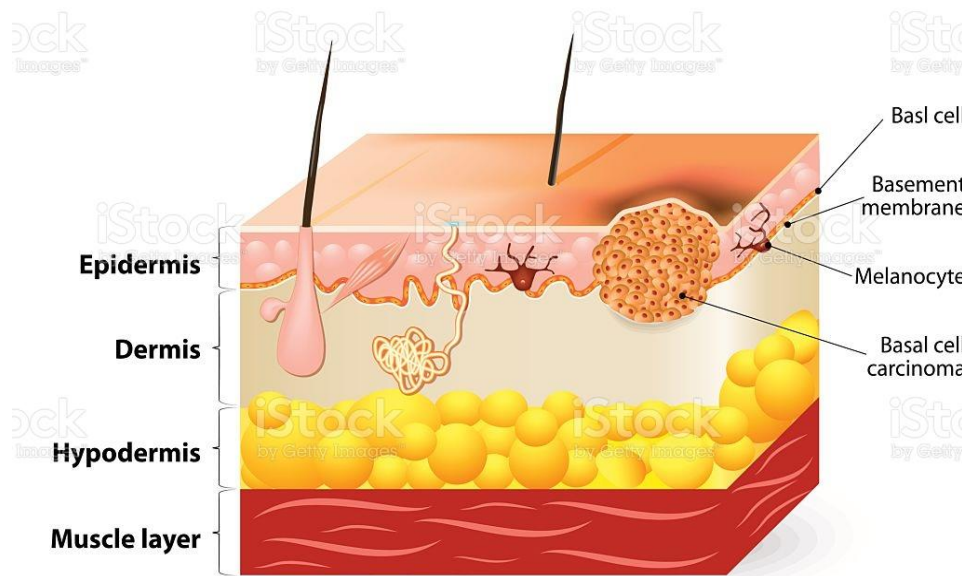
ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

Οι κακοήθεις αλλοιώσεις του δέρματος περιλαμβάνουν το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, το καρκίνωμα από τα κύτταρα Merkel, το μελάνωμα και σπάνιες κακοήθειες όπως το σάρκωμα Καρσί και τα δερματικά λεμφώματα. Παρακάτω θα αναφερθούμε στους πιο συχνούς τύπους.

Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα

Το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα είναι ένας τοπικά διεισδυτικός όγκος επιθηλιακής (μη μελανοκυτταρικής) προέλευσης που προέρχεται από τα βασικά κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά είναι μικρά και στρογγυλά και εντοπίζονται στις κατώτερες στοιβάδες της επιδερμίδας (Εικ.9). Αποτελεί το συχνότερο είδος καρκίνου του δέρματος (75%) στη λευκή φυλή, χαρακτηρίζεται από βραδεία ανάπτυξη και μεθίσταται σπανίως. Η επίπτωσή του αυξάνεται με την ηλικία και είναι πιο συχνό σε άτομα άνω των 50 ετών. Αναφορικά με το φύλο οι άνδρες διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο. Εντοπίζεται συχνότερα στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου λόγω της μεγαλύτερης έκθεσης σε ηλιακή ακτινοβολία που αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινδύνου. Άλλοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία, τεχνικές μαυρίσματος(solarium), η χρόνια έκθεση σε χημικά(π.χ. αρσενικό), ανοιχτές πληγές που δεν επουλώνονται και δερματικές βλάβες (ακτινική κεράτωση, ομαλός λειχήνας). Οι ομάδες που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο είναι: άτομα με ανοσοανεπάρκεια, άτομα με ανοιχτόχρωμη επιδερμίδα ή με φακίδες, άτομα που λόγω επαγγέλματος έχουν μακροχρόνια έκθεση σε ηλιακή ακτινοβολία και άτομα με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου δέρματος. Το κυριότερο σύμπτωμα είναι μια πληγή που δεν επουλώνεται για καιρό ή που αιμορραγεί επανειλημμένα. Μπορεί να εμφανιστεί όμως και ως ένα γυαλιστερό, λευκό εξόγκωμα ή ως επίπεδο, λεπιδώδες εξάνθημα σε καφεοειδή απόχρωση ή στο χρώμα του δέρματος. Όσον αφορά τον ιστολογικό τύπο διακρίνονται δύο κατηγορίες. Οι επιθετικοί ιστολογικοί τύποι που περιλαμβάνουν το μικροζώδη, το μικτό διηθητικό, το σκληρωτικό και το σκληροδερμικό. Οι χαμηλού κινδύνου περιλαμβάνουν τον οζώδη, τον επιφανειακό, τον υπερκερατωσικό, αδενοκυστικό και το ινοεπιθηλίωμα του Pinkus.

BASAL-CELL CARCINOMA



Εικόνα 9. Βασιλοκυτταρικό καρκίνωμα δέρματος(www.dreamstime.com)

Όσον αφορά την θεραπεία στόχος είναι η αφαίρεση του όγκου με τη διατήρηση στο μεγαλύτερο δυνατό βαθμό της λειτουργικότητας των παρακείμενων ιστών και ενός αποδεκτού αισθητικού αποτελέσματος. Οι θεραπείες που υπάρχουν διακρίνονται σε επεμβατικές και μη επεμβατικές.

Η χειρουργική αφαίρεση σε ελεύθερα νεοπλασματικής διήθησης όρια εκτομής είναι η θεραπεία εκλογής. Η σύγκλιση του τραύματος μπορεί να πραγματοποιηθεί με συμπλησίαση ή με κρημούς και μοσχεύματα. Η τεχνική Mohs περιλαμβάνει τη σταδιακή αφαίρεση του όγκου με σύγχρονη ιστολογική εξέταση των ορίων εκτομής. Η ακτινοθεραπεία έχει ένδειξη σε συγκεκριμένες περιπτώσεις. Άλλες θεραπείες περιλαμβάνουν τοπική θεραπεία με imiquimod και 5-fluorouracil, την φωτοδυναμική θεραπεία, την κρυοθεραπεία.

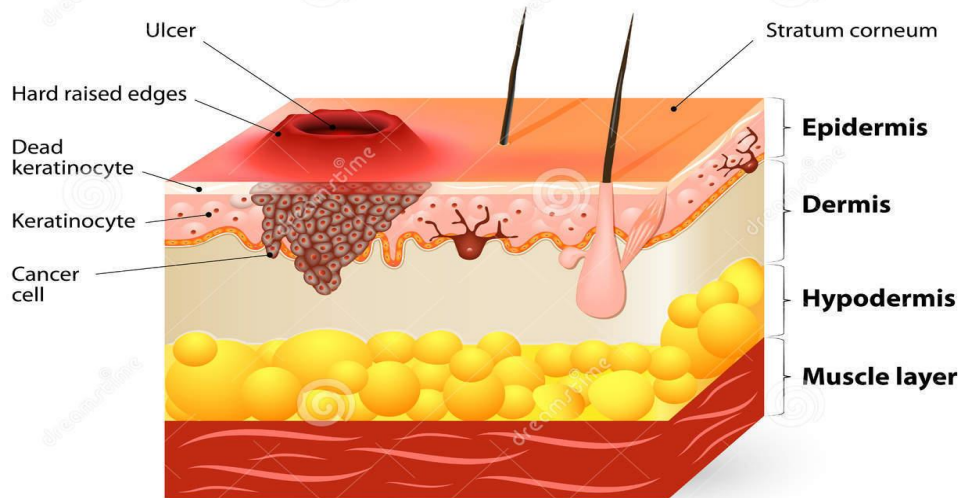
Η πρόγνωση γενικά είναι πολύ καλή και εξαρτάται από το μέγεθος του όγκου, την εντόπιση, τα κλινικά όρια, από το εάν είναι πρωτοπαθής ή υποτροπιάζουσα βλάβη, από την συνύπαρξη ανοσοκαταστολής και από τον ιστολογικό τύπο.¹⁴¹

Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα

Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα αποτελεί όγκο επιθηλιακής προέλευσης με μαλπιγγιανή διαφοροποίηση. Παρόλο που στην πλειοψηφία των περιπτώσεων ο

όγκος δεν είναι απειλητικός για τη ζωή, υπάρχει πιθανότητα μετάστασης. Μπορεί να εμφανιστεί de novo ή σε έδαφος προκαρκινικής βλάβης όπως η ακτινική υπερκεράτωση και η νόσος του Bowen. Είναι ο δεύτερος κατά σειρά συχνότητας καρκίνος του δέρματος μετά το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και ο δεύτερος σε επιθετικότητα μετά το μελάνωμα. Προέρχεται από τα ακανθοκύτταρα που αποτελούν το μεγαλύτερο μέρος της επιδερμίδας(Εικ.10). Παρατηρείται πιο συχνά σε σημεία τα οποία εκτίθενται στον ήλιο όπως π.χ. το πτερύγιο του αυτιού, το κάτω χείλος και το πρόσωπο. Άτομα με ανοιχτόχρωμη επιδερμίδα ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου. Η εμφάνιση ποικίλει ανάλογα με το σημείο, συνήθως, όμως αναφέρεται ως επίμονη, ερυθρή και λεπιδώδης βλάβη με επηρμένα όρια που κεντρικά μπορεί να εμφανίζει εξέλκωση. Η πρόγνωση της νόσου εξαρτάται από τους παρακάτω παράγοντες: μέγεθος του όγκου, εντόπιση του όγκου, κλινικά όρια όγκου, ανοσοκαταστολή, περινευρική διήθηση και τα ιστολογικά χαρακτηριστικά. Οι θεραπείες που προτείνονται για την αντιμετώπιση του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος είναι: η χειρουργική εκτομή του όγκου με βιοψία και πλαστική αποκατάσταση, ο καυτηριασμός με διαθερμοπηξία, η κρυοπηξία, η φωτοδυναμική θεραπεία, ο καυτηριασμός Laser, η τοπική εφαρμογή φαρμακευτικών σκευασμάτων και η ακτινοβολία. Όταν το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος έχει αφαιρεθεί έγκαιρα και επί υγιών ορίων τότε μιλάμε για ίαση.¹⁴²

Squamous-cell carcinoma



Εικόνα 10. Ανάπτυξη ακανθοκυτταρικού καρκίνου δέρματος(www.dreamstime.com)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

Η θεραπευτική προσέγγιση κάθε ασθενούς εξαρτάται από την ανατομική περιοχή που εντοπίζεται η νόσος, από το στάδιο της νόσου, από τα χαρακτηριστικά της νόσου, από την λειτουργικότητα και από την επιθυμία του ίδιου του ασθενούς.

Οι κύριες θεραπευτικές επιλογές που υπάρχουν για τον τοπικά περιορισμένο σε έκταση καρκίνο κεφαλής και τραχήλου είναι το χειρουργείο, η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία. Το θεραπευτικό πλάνο σε κάθε περίπτωση πρέπει να έχει ως κύριο στόχο ένα ογκολογικά ασφαλές αποτέλεσμα με διατήρηση πάντα της μέγιστης δυνατής λειτουργικότητας του ασθενούς. Σε ασθενείς με έναν μικρού μεγέθους πρωτοπαθή όγκο χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις ή με μετάσταση σε ένα μόνο λεμφαδένα μπορεί να επιτευχθεί ίαση σε ένα ποσοστό 80% με μονοθεραπεία (χειρουργείο ή ακτινοθεραπεία).¹⁴³ Το χειρουργείο είναι συχνή θεραπευτική επιλογή στα καρκινώματα της στοματικής κοιλότητας, ενώ η ακτινοβολία φαίνεται να εμπλέκεται πιο συχνά σαν θεραπευτική επιλογή στο καρκίνο του φάρυγγα και του λάρυγγα. Για το καρκίνο του λάρυγγα τα νέα πρωτόκολλα κλασματοποιημένης δόσης ακτινοβολίας φαίνεται να επιτυγχάνουν καλύτερο τοπικό έλεγχο της νόσου και

καλύτερα ποσοστά επιβίωσης συγκριτικά με την κλασική ακτινοθεραπεία.^{144,145} Οι εξελίξεις στο πεδίο της ελάχιστα επεμβατικής εκτομής που περιλαμβάνουν την διαστοματική ρομποτική ή laser εκτομή και την μερική λαρυγγεκτομή καθώς και οι βελτιωμένες τεχνικές αποκατάστασης έχουν διευρύνει τις ενδείξεις της χειρουργικής θεραπείας στα χέρια εξειδικευμένων ογκοχειρουργών κεφαλής και τραχήλου.^{146,147} Μικροσκοπικές κρυφές μεταστάσεις στις ομάδες των τραχηλικών λεμφαδένων μπορεί να υπάρχουν ακόμα και σε ασθενείς με μικρού μεγέθους πρωτοπαθή διηθητικό καρκίνωμα, επομένως η εφαρμογή του εκλεκτικού τραχηλικού λεμφαδενικού καθαρισμού έχει βελτιώσει την επιβίωση.¹⁴⁸ Στις περιπτώσεις υποτροπής μετά από μονοθεραπεία, το χειρουργείο διάσωσης σε συνδυασμό με ακτινοβολία και χημειοθεραπεία μπορεί να προσφέρει ελπίδες ίασης.^{147,150} Για όγκους προχωρημένου σταδίου με λεμφαδενικές μεταστάσεις, η μετεγχειρητική ακτινοβολία με ή χωρίς χημειοθεραπεία ανάλογα με τους παθολογοανατομικούς παράγοντες κινδύνου, μειώνει το κίνδυνο υποτροπής και βελτιώνει την πρόγνωση.^{151,152}

Παθολογοανατομικοί παράγοντες που σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο υποτροπής περιλαμβάνουν την εξωκαψική λεμφαδενική επέκταση, τα κοντινά ή διηθημένα όρια εκτομής και την περινευρική διήθηση. Σε αυτές τις περιπτώσεις η προσθήκη υψηλών δόσεων cisplatin ταυτόχρονα με την ακτινοθεραπεία βελτιώνει την επιβίωση.^{151,152} Είναι μέγιστης σημασίας να επιλεγθούν οι ασθενείς που έχουν πραγματική ένδειξη για τριπλή θεραπεία (χειρουργείο και ακτινοχημειοθεραπεία) επειδή οι παρενέργειες και η τοξικότητα της ακτινοχημειοθεραπείας πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψιν.¹⁵³ Η συνδυασμένη ακτινοχημειοθεραπεία ενδείκνυται σαν οριστική θεραπεία σε ασθενείς με μη εξαιρέσιμη χειρουργικά νόσο και σε ασθενείς που επιθυμούν την διατήρηση της λειτουργικότητας.

Η ανοσοθεραπεία, με φάρμακα όπως το cetuximab που είναι μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα και το pembrolizumab που είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που προσδένεται στον υποδοχέα PD-1 ο οποίος βρίσκεται στα T-κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και παρεμποδίζει την πρόσδεση των μορίων PDL1 που εκφράζονται στα καρκινικά κύτταρα, αποτελεί μια επιλογή σε προχωρημένη νόσο.¹⁵⁴

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ

Κυτταρικός κύκλος είναι η βιολογική διαδικασία κατά την οποία ένα κύτταρο μετά από μια συνεχή διαδοχή γεγονότων διαιρείται σε δύο θυγατρικά κύτταρα (Εικ.11). Χωρίζεται σε δύο κύριες φάσεις, στην μεσόφαση και στη μίτωση.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷

Η μεσόφαση παρεμβάλλεται σε δύο διαδοχικές μτώσεις και αντιπροσωπεύει το μεγαλύτερο μέρος (90-95%) του κυτταρικού κύκλου. Κατά τη διάρκεια της μεσόφασης το κύτταρο προετοιμάζεται για την επικείμενη διαίρεσή του. Στο διάστημα αυτό συμβαίνουν έντονες μεταβολικές διαδικασίες όπως αύξηση του όγκου του κυττάρου, διπλασιασμός του DNA, σύνθεση mRNA, tRNA, πρωτεϊνών κ.α. Η μεσόφαση υποδιαιρείται στις παρακάτω φάσεις:

G0 – φάση: ένα κύτταρο μπορεί να σταματήσει να διαιρείται και να βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας. Η κατάσταση αυτή αναφέρεται σε σχέση με τον κυτταρικό κύκλο γιατί στην πραγματικότητα το κύτταρο δεν σταματά να επιτελεί τις λειτουργίες του στον οργανισμό. Μπορεί αυτή η φάση να είναι προσωρινή, οπότε το κύτταρο εισέρχεται πάλι στον κυτταρικό κύκλο ή να είναι μόνιμη όπως συμβαίνει σε ορισμένα είδη κυττάρων τα οποία δεν πολλαπλασιάζονται (πχ. τα νευρικά κύτταρα).

G1 – φάση: είναι το μεγαλύτερο στάδιο σε διάρκεια (12 ώρες) κατά το οποίο το κύτταρο αυξάνει το μέγεθός του και γίνεται η βιοσύνθεση των mRNA, tRNA, ριβοσωμάτων και δομικών λειτουργικών πρωτεϊνών οι οποίες είναι απαραίτητες για την σύνθεση και τον μετέπειτα κυτταρικό πολλαπλασιασμό του DNA.^{158,159} Ένας σημαντικός μηχανισμός ελέγχου του κυτταρικού κύκλου (G1 checkpoint) ενεργοποιείται κατά την φάση αυτή για να διασφαλίσει ότι όλα είναι έτοιμα για την σύνθεση του DNA.¹⁶⁰

S – φάση: η φάση αυτή διαρκεί 6-8 ώρες και κατά την διάρκεια αυτή το κύτταρο διπλασιάζει το γενετικό του υλικό και τα δύο αντίγραφα έχουν πανομοιότυπες γενετικές πληροφορίες.¹⁶¹

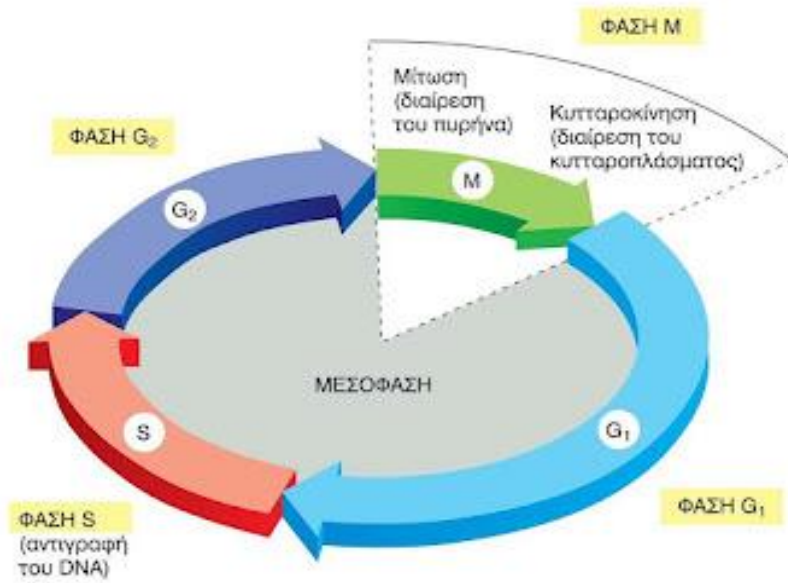
G2 – φάση: διαρκεί 2,5-4 ώρες και αποτελεί μεταβατική περίοδο πριν την έναρξη της μίτωσης. Στην φάση αυτή το κύτταρο συνεχίζει να αυξάνεται και να παράγει πρωτεΐνες, ενώ τα μιτοχόνδρια και το κεντροσωμάτιο διαιρούνται. Υπάρχει το σημείο

ελέγχου (G2 checkpoint) το οποίο καθορίζει εάν έχει ολοκληρωθεί ο διπλασιασμός του γενετικού υλικού ώστε το κύτταρο να εισέλθει στην μίτωση.¹⁵⁹

M – φάση: η μίτωση αποτελεί το συντομότερο στάδιο του κυτταρικού κύκλου. Κατά την διάρκεια της μίτωσης παρατηρούνται αλλαγές που οδηγούν τελικά στην δημιουργία δύο πανομοιότυπων μεταξύ τους αλλά και με το μητρικό, θυγατρικών κυττάρων. Αυτό επιτυγχάνεται με την πυρηνική διαίρεση και την κυτταροπλασματική διαίρεση. Η πυρηνική διαίρεση περιλαμβάνει τα εξής στάδια: πρόφαση, προμετάφαση, μετάφαση, ανάφαση, τελόφαση.¹⁶²

Όπως αναφέραμε και παραπάνω, ο κυτταρικός κύκλος υφίσταται έλεγχο. Το ίδιο το κύτταρο έχει αναπτύξει μηχανισμούς ελέγχου για να αποφεύγεται η μεταβίβαση στο επόμενο στάδιο του κυτταρικού κύκλου χωρίς να έχει ολοκληρωθεί επιτυχώς η προηγούμενη φάση, γεγονός που θα είχε ως αποτέλεσμα την δημιουργία μη βιώσιμων κυττάρων. Το σύστημα ελέγχου του κυττάρου και η μετάβαση από μια φάση στην επόμενη γίνεται με βάση την παρουσία μιας συγκεκριμένης κυκλίνης που ενεργοποιεί μια κυκλινοεξαρτώμενη κινάση, η οποία με τη σειρά της μέσω της φωσφορυλίωσης και μιας σειράς πρωτεϊνών θα μεταβιβάσει την πληροφορία.¹⁶³

Στο τέλος της G1 φάσης ελέγχεται το μέγεθος του κυττάρου και ο αυτοδιπλασιασμός του DNA δεν ξεκινά αν δεν πραγματοποιηθεί αυτό το γεγονός. Το πέρασμα του κυττάρου από το καθοριστικό αυτό σημείο ελέγχου (G1/S cell cycle checkpoint) ελέγχεται από την D-κυκλίνη, και τις κυκλίνες CDK 2,4,6 και τους αναστολείς τους. Αντίστοιχα, στο τέλος της φάσης S ελέγχεται η ολοκλήρωση της σύνθεσης του DNA για να αρχίσει η G2 φάση (S/G2 cell cycle checkpoint).



Εικόνα 11. Ο κύκλος ζωής του κυττάρου. (πηγή: tokittaro.blogspot.com)

ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΕΙΑΣ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑ ΡΟΗΣ

Η κυτταρομετρία ροής (Flow Cytometry-FC) είναι μια μεθοδολογία μέτρησης και ανάλυσης σημάτων που παράγονται καθώς σωματίδια επισημασμένα κατάλληλα ρέουν μπροστά από μία ακτίνα λέιζερ (μια μονήρης σωματιδιακή διάταξη) (διέρχεται δια μέσου μιας φωτεινής δέσμης). Στην κλινική πράξη αποτελεί μια αυτοματοποιημένη μέθοδο μέτρησης κυττάρων ή γενικότερα σωματιδίων, με βάση συγκεκριμένα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά τους τα οποία προσδιορίζονται άμεσα και ξεχωριστά για κάθε ένα κύτταρο ή σωματίδιο του υπό εξέταση δείγματος καθώς διέρχονται σε νηματική ροή από ένα σταθερό σημείο στο οποίο προσπίπτει μια ακτίνα Laser.^{164,165}

Η ιστορία της κυτταρομετρίας είναι άμεσα συνδεδεμένη με την εξέλιξη της αναλυτικής κυτταρολογίας.¹⁶⁶ Η εξέλιξη της τεχνολογίας οδήγησε στο να χρησιμοποιούνται σήμερα μικροσκόπια ανοσοφθορισμού, ηλεκτρονικά μικροσκόπια και μικροσκόπια σάρωσης τα οποία επιτρέπουν την ευκρινέστερη παρατήρηση πολύ μικρότερων μικροοργανισμών και των χαρακτηριστικών τους. Τα κυτταρόμετρα ροής μπορεί να θεωρηθούν ως αυτοματοποιημένα μικροσκόπια ανοσοφθορισμού που διαθέτουν πλεονεκτήματα όπως την εξέταση μεγαλύτερου αριθμού κυττάρων σε πολύ μικρό χρόνο και την ταυτόχρονη ανάλυση πολλών παραμέτρων.

Παρακάτω αναφέρουμε σημαντικές εξελίξεις της τεχνολογίας που συνέβαλλαν στην ανάπτυξη της κυτταρομετρίας ροής:

- Ανάπτυξη της τεχνολογίας των μονοκλωνικών αντισωμάτων
- Ανακάλυψη και χρήση νέων φθορίζουσών χρωστικών
- Κατασκευή κυτταρομετρητών ροής νέας γενιάς
- Χρήση δύο και τριών ακτίνων Laser διαφορετικού φάσματος εκπομπής
- Χρήση μεγαλύτερης ποικιλίας φθορίζουσών χρωστικών και δυνατότητα παραγωγής τριπλού ή και τετραπλού ανοσοφθορισμού με μια ακτίνα Laser
- Αυτοματοποίηση στο χειρισμό των δειγμάτων
- Ανάπτυξη εξειδικευμένων προγραμμάτων ηλεκτρονικών υπολογιστών για την πολυπαραμετρική ανάλυση των αποτελεσμάτων και των πρωτογενών δεδομένων
- Εφαρμογή αυστηρών κριτηρίων ελέγχου ποιότητας

Η κυτταρομετρία ροής επιτρέπει την πολυπαραμετρική ανάλυση μεγάλου αριθμού κυττάρων και παρουσιάζει πολλά πλεονεκτήματα συγκριτικά με τις συμβατικές τεχνικές, όπως:

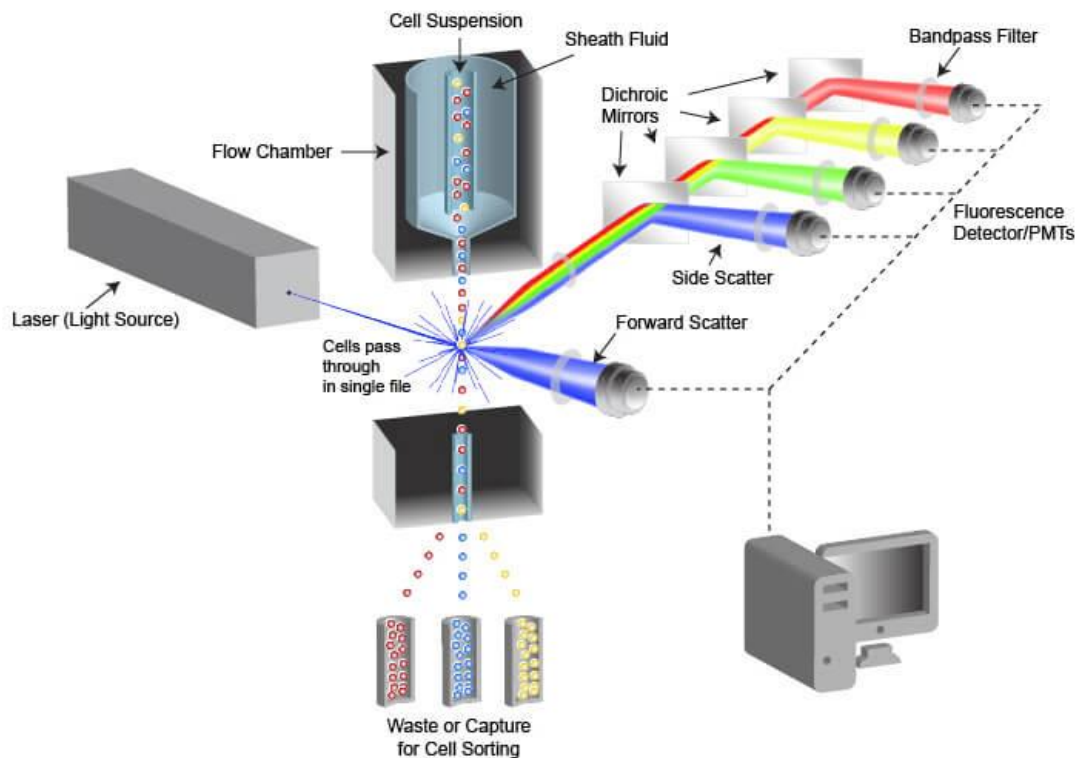
- Πολύ μεγάλη ταχύτητα μέτρησης (500-10.000 κύτταρα/sec)
- Επαναληψιμότητα των μετρήσεων
- Αναλύει μεγάλο αριθμό κυττάρων σε ελάχιστο χρόνο
- Ταυτόχρονη ανάλυση πολλών ανεξάρτητων παραμέτρων στο ίδιο κύτταρο
- Μεγάλη αναλυτική ικανότητα και αξιοπιστία σε σύγκριση με την μικροσκοπία
- Μεγάλη ακρίβεια και ευαισθησία
- Ελάχιστη ποσότητα δείγματος και εύκολη προετοιμασία
- Δυνατότητα αποτύπωσης και αποθήκευσης των αποτελεσμάτων στη μνήμη του υπολογιστή με δυνατότητα ανάκλησης και εκτύπωσής τους σ' οποιαδήποτε στιγμή.

Ο γρήγορος ρυθμός με τον οποίο η κυτταρομετρία ροής εξετάζει της κυτταρικές παραμέτρους δίνει την δυνατότητα ελέγχου μεγάλου αριθμού κυττάρων και προσδιορισμού σπάνιων κυτταρικών χαρακτηριστικών και κατά συνέπεια τον

εντοπισμό και τη μελέτη πολύ μικρών κυτταρικών πληθυσμών (πχ. καρκινικά κύτταρα, βλάστες). Στην κυτταρομετρία ροής οι παράμετροι προσδιορίζονται σε κάθε κύτταρο μεμονωμένα. Σημαντικό είναι να επισημάνουμε ότι η λειτουργία των κυτταρομετρητών ροής εξαρτάται καθοριστικά από την κατάρτιση και την εμπειρία του χρήστη.

Κάθε κυτταρομετρητής ροής αποτελείται από τρία συστήματα: το υδροδυναμικό σύστημα, το οπτικό σύστημα και το ηλεκτρονικό σύστημα. (Εικ.12)

- Το υδροδυναμικό σύστημα, ή αλλιώς σύστημα ροής υγρών, είναι το σύστημα με το οποίο επιτυγχάνεται η μονήρης κυτταρική διάταξη του υπό μελέτη δείγματος, ώστε να επιτρέπεται από τη προσπίπτουσα (πρόπτωση της) φωτεινή δέσμη σε κάθε ένα κύτταρο που διέρχεται με τη νηματική ροή να προκύπτει ο διακριτός προσδιορισμός των διαφόρων παραμέτρων του.
- Το οπτικό σύστημα, είναι αυτό που παράγει την δέσμη φωτός που προσπίπτει στην νηματική ροή. Στα σύγχρονα κυτταρόμετρα χρησιμοποιούνται αποκλειστικά πηγές LASER με μήκος κύματος ακτινοβολίας που εκπέμπουν μεταξύ 400 - 600nm. Η προσπίπτουσα δέσμη LASER στα κύτταρα προκαλεί το φαινόμενο του σκεδασμού του φωτός με αποτέλεσμα τον πρόσθιο και τον πλάγιο σκεδασμό. Η ένταση του πρόσθιου σκεδασμού είναι ανάλογη του όγκου και του δείκτη διάθλασης του κυττάρου, ενώ η ένταση του πλάγιου σκεδασμού σχετίζεται με το σχήμα και την κοκκίωση του κυττάρου.
- Το ηλεκτρονικό σύστημα με το οποίο τα ενισχυμένα σήματα που προέρχονται από τους φωτοανιχνευτές μετατρέπονται σε ψηφιακά δεδομένα προκειμένου να αναλυθούν στον ηλεκτρονικό υπολογιστή.¹⁶⁷



Εικόνα 12. Τα βασικά τμήματα ενός κυτταρομετρητή ροής/κυτταροδιαχωρηστή.(πηγή: cellsignal.com)

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑΣ ΡΟΗΣ

Η κυτταρομετρία ροής έχει ένα ευρύ πεδίο εφαρμογών σε πολλούς κλάδους όπως ή ιατρική, η βιολογία, η κτηνιατρική κλπ. Η χρήση της στη μελέτη των αιματολογικών, νεοπλασματικών και ανοσολογικών νοσημάτων δημιούργησε καινούριες προοπτικές στην κλινική έρευνα. Ο προσδιορισμός του ανοσοφαινότυπου που αποτελεί και την πλέον διαδεδομένη εφαρμογή της κυτταρομετρίας ροής δίνει την δυνατότητα ανίχνευσης παθολογικών κυττάρων καθώς και του προσδιορισμού διαταραχών σύστασης των φυσιολογικών κυτταρικών πληθυσμών.¹⁶⁸

Στην κλινική καθημερινότητα τα δείγματα που μελετώνται με κυτταρομετρία ροής περιλαμβάνουν δείγματα από περιφερικό αίμα, από βιοψία μυελού των οστών, από βιολογικά υγρά όπως ΕΝΥ, ασκητικό υγρό, πλευριτικό υγρό, δείγματα από συμπαγείς όγκους και εκπλύματα βρόγχων ή ουροδόχου κύστης.

Πίνακας 12. Μερικές από τις εφαρμογές της κυτταρομετρίας ροής στην κλινική πράξη.

Αιματολογία-Ανοσολογία
1. Φαινοτυπική ανάλυση των λεμφοκυττάρων
2. Διάγνωση και τυποποίηση λεμφωμάτων και λευχαιμιών
3. Διάγνωση διαφόρων συνδρόμων ανοσοανεπάρκειας
4. Φαινοτυπική ανάλυση κακοήθων κυττάρων
5. Διάγνωση και παρακολούθηση αυτοάνοσων νοσημάτων
6. Διασταύρωση ιστοσυμβατότητας
7. Έλεγχος αποτελεσματικότητας της χημειοθεραπείας και ανοσοθεραπείας
8. Καθορισμός του λευκοκυτταρικού τύπου
9. Προσδιορισμός αντιαμοπεταλιακών και αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων
Γενετική
1. Ανάλυση χρωμοσωμάτων
Μικροβιολογία
1. Προσδιορισμός μικροοργανισμών και εδοκυττάρων παρασίτων
2. Ταυτοποίηση βακτηριδίων με χρήση χρώσεων DNA, ενζυμικής δραστηριότητας ή παραμέτρων σκέδασης του φωτός
Ογκολογία
1. Ανάλυση DNA πλοειδίας
2. Ανάλυση των φάσεων του κυτταρικού κύκλου
3. Προσδιορισμός δεικτών όγκων
4. Ανάλυση ογκογονιδίων

Εδώ θα αναφερθούμε πιο αναλυτικά στην χρήση της κυτταρομετρίας ροής στην μελέτη του κυτταρικού κύκλου και στην ποσοτική ανάλυση του DNA που εφαρμόσαμε στη συγκεκριμένη μελέτη. Η ανάλυση του DNA αποτελεί μια από τις πρώτες διαδεδομένες και με κλινικό ενδιαφέρον εφαρμογές της κυτταρομετρίας ροής. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι στα κακοήθη νοσήματα παρατηρούνται μεταβολές στις φάσεις του κυτταρικού κύκλου και στο περιεχόμενο DNA.¹⁶⁹

Για να επιτευχθεί η ακριβής DNA ανάλυση είναι απαραίτητη η στοιχειομετρική σύνδεση του κυτταρικού DNA με μια φθορίζουσα χρωστική. Οι συνήθως χρησιμοποιούμενες χρωστικές είναι το ιωδιούχο προπίδιο (propidium iodide, PI), το βρωμιούχο εθίδιο και το πορτοκαλί της ακριδίνης αλλά και ειδικές χρωστικές των βάσεων των νουκλεϊκών οξέων. Το ποσό της χρωστικής που δεσμεύεται είναι ανάλογο με το ποσό του DNA που περιέχεται στο κύτταρο (στοιχειομετρική δέσμευση). Η κυτταρομετρία ροής μπορεί να προσδιορίσει το συνολικό ποσό του DNA ενός κυτταρικού πληθυσμού γνωστό και σαν DNA πλοειδία καθώς και το ποσοστό των κυττάρων που βρίσκονται σε κάθε φάση του κυτταρικού κύκλου με μεγάλη ακρίβεια.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός αυτής της διδακτορικής διατριβής είναι η μελέτη του κυτταρικού κύκλου σε αλλοιώσεις κεφαλής και τραχήλου με ένα γρήγορο πρωτόκολλο που έχει αναπτυχθεί στο Εργαστήριο Αιματολογίας – Μονάδα Μοριακής Βιολογίας του νοσοκομείου μας (Ioannina Protocol), με απώτερο στόχο την αξιοποίηση των αποτελεσμάτων διεγχειρητικά στα χειρουργεία ΩΡΛ κεφαλής και τραχήλου. Από τη μελέτη αυτή προσδοκούμε να αποδείξουμε εάν η κυτταρομετρία ροής μελετώντας τον κυτταρικό κύκλο μπορεί να διακρίνει τις καλοήθειες από τις κακοήθειες αλλοιώσεις και να ορίσει με μεγάλη ακρίβεια τα υγιή όρια, χειρουργικό ζητούμενο επί δεκαετίες, ώστε να χρησιμοποιηθεί στο μέλλον ως εργαστηριακό εργαλείο διεγχειρητικά στην εκτομή των κακοήθων αλλοιώσεων κεφαλής τραχήλου για τον ορισμό των υγιών ορίων.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Η κυτταρομετρία ροής είναι μια ισχυρή τεχνική για την ανάλυση των επιμέρους κυττάρων (μόνο-κυτταρική ανάλυση) και μπορεί να αναλύσει σε αυτό πολλαπλές παραμέτρους (κυτταρικός κύκλος, επιφανειακοί δείκτες). Σε αυτό το πρωτόκολλο, για την παρασκευή των δειγμάτων χρησιμοποιήθηκε το αρχικό αντιδραστήριο PI από την εργαλειοθήκη μας (πρωτόκολλο των Ιωαννίνων). Η λήψη των δειγμάτων έγινε από ασθενής που υποβλήθηκαν σε χειρουργικές επεμβάσεις για αλλοιώσεις κεφαλής και τραχήλου αφού είχαν ενημερωθεί οι ασθενείς και είχε ληφθεί συγκατάθεση. Μετά την εξαίρεση της αλλοίωσης με την χρήση καθαρών χειρουργικών εργαλείων γίνεται λήψη ιστοτεμαχίου μεγέθους 3-5 mm³ για να υποβληθεί σε ανάλυση με κυτταρομετρία ροής και το υπόλοιπο της εξαιρεθείσας βλάβης αποστέλλεται για παθολογοανατομική ανάλυση. Αμέσως μετά το δείγμα αναμιγνύεται για ένα λεπτό χρησιμοποιώντας σύστημα Medimachine σε ρυθμιστικό διάλυμα PBS (phosphate-buffered saline buffer, Ca²⁺ and Mg²⁺ free, with 0.5 mg/ml RNase) με σκοπό να δημιουργηθεί ένα εναιώρημα κυττάρων. Το εναιώρημα φιλτράρεται και τα κύτταρα μετριοούνται σε έναν αυτόματο αναλυτή. Στη συνέχεια ακολουθεί χρώση με ιωδιούχο προπίδιο (PI) 125 µg/ml, το οποίο είναι ένα αντιδραστήριο χρώσης των νουκλεϊνικών οξέων, και έχει ένα μέγιστο μήκος κύματος φθορισμού στα 610 nm όταν διεγείρεται με ένα λέιζερ 488 nm, και μετά από τρία λεπτά εκτελείται ανάλυση με κυτταρομετρία

ροής. Όλα τα δείγματα αναλύονται χρησιμοποιώντας FACS Calibur κυτταρομετρητή, ο οποίος περιέχει δύο laser (488 nm και 635 nm), έξι παραμέτρους (FSC, SCC, και FL1-FL4) και χρησιμοποιεί το λογισμικό CellQuest.

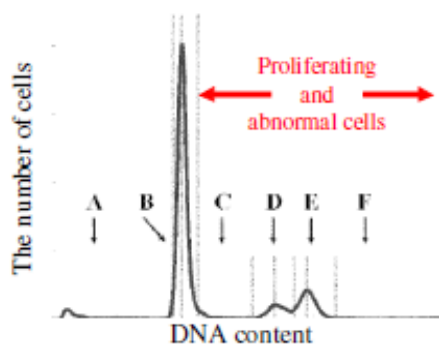
Ερυθρά αιμοσφαίρια από κοτόπουλα και φυσιολογικά μονοπύρηννα κύτταρα από περιφερικό αίμα χρησιμοποιούνται σαν μάρτυρες για να προσδιορίσουν την διπλοειδική G_0/G_1 κορυφή στο DNA ιστόγραμμα (ευθυγράμμιση / ρύθμιση οργάνου). Από την κυτταρομετρική ανάλυση λαμβάνουμε ένα ιστόγραμμα από την μελέτη του οποίου θα προσδιορίσουμε το ποσοστό των κυττάρων σε κάθε φάση του κυτταρικού κύκλου (G_0/G_1 , S-phase, G_2/M), τον δείκτη κακοήθειας (Tumor Index, $TI=S\text{-phase} + G_2/M$) και την πλοειδία (ευπλοειδικό, ανευπλοειδικό) του δείγματος μέσω του DNA index ($DI=DNA\ tumor\ cells\ (Geo\ Mean\ G_0/G_1)/DNA\ control\ cells\ (Geo\ Mean\ G_0/G_1)$). Δείγματα με $DI=1$ θεωρούνται διπλοειδικά ενώ δείγματα με $DI>1$ υπερπλοειδικά ή $DI<1$ υποπλοειδικά θεωρούνται ανευπλοειδικά.

Στην εικόνα 13 παρουσιάζουμε ένα τυπικό ιστόγραμμα DNA, στον οριζόντιο άξονα παρουσιάζεται το περιεχόμενο του DNA των κυττάρων (έκφραση έντασης φθορισμού) στις διάφορες φάσεις του κυτταρικού κύκλου και στο κάθετο άξονα αναφέρεται ο αριθμός των κυττάρων που εξετάστηκαν από το δείγμα. Πριν από την κατάρτιση ενός ιστογράμματος, γίνεται ηλεκτρονική περίφραξη «gating» χρησιμοποιώντας ένα διάγραμμα διασποράς για την εξάλειψη των διπλετών (διπλών πυρήνων), ο οποίος είναι ένας παράγοντας που επηρεάζει την σωστή ανάλυση ($G_2/M=2n$ χρωμοσώματα, διπλέτες $n+n=2n$ περιεχόμενο χρωμοσωμάτων).

Στη συνέχεια καταγράφουμε τα αποτελέσματα της κυτταρομετρίας ροής τα οποία θα συγκριθούν με τα αποτελέσματα της παθολογοανατομικής έκθεσης. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η απάντηση της κυτταρομετρίας ροής θα προηγηθεί της απάντησης της τελικής βιοψίας από το παθολογοανατομικό εργαστήριο.

Πραγματοποιείται στα δείγματα στατιστική ανάλυση με το αντίστοιχο πρόγραμμα που είναι κατάλληλο για το δείγμα το οποίο έχει συνολικά εξεταστεί για να γίνει η σύγκριση G_0/G_1 , S-phase, G_2/M και του TI μεταξύ των καλοηθών και κακοηθών αλλοιώσεων, όπως επίσης και τον προσδιορισμό της ευαισθησίας και ειδικότητας της

μεθόδου μας για τη διάκριση του όγκου από τα καλοήθη νεοπλάσματα /φυσιολογικούς ιστούς.



Εικόνα 13. Παράδειγμα DNA ιστογράμματος με επεξηγήσεις σε κάθε περιοχή του γραφήματος, η περιοχή (A-F) υποδηλώνει την ύπαρξη των ακόλουθων κυττάρων. A: αποπτωτικών κυττάρων και συντριμμάτων/debris, B: G0/G1 φάση των κυττάρων (διπλοειδή), C: κύτταρα στη φάση S, D: ανευπλοειδικός κυτταρικός πληθυσμός (με μη φυσιολογικό αριθμό χρωμοσωμάτων), E: κύτταρα στη φάση G2/M, F: ομάδα κυττάρων που περιέχουν περισσότερο DNA από τα κύτταρα της φάσης G2/M. Οι περιοχές από το C μέχρι το F μπορεί να ονομαστούν συνολικά "πολλαπλασιαζόμενα (κύτταρα) και μη φυσιολογικά κύτταρα».

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Εξετάστηκαν συνολικά 78 δείγματα (61 άντρες, 17 γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας 59,1). Από τα δείγματα που εξετάστηκαν 44 ήταν καλοήγη νεοπλάσματα και 34 ήταν κακοήγη νεοπλάσματα. Από τα 34 κακοήγη νεοπλάσματα υπήρχαν 24 πλακώδη καρκινώματα, 5 λεμφώματα Β-κυτταρικής προέλευσης, 3 βασικοκυτταρικά καρκινώματα, 1 νευροενδοκρινικό καρκίνωμα και 1 καρκίνωμα μεσεγχυματικής προέλευσης-σάρκωμα (Πίνακας 13). Η εντόπιση των αλλοιώσεων παρατίθεται στο πίνακα 14. Όσον αφορά την πλοειδία 66 ήταν διπλοειδικά και 12 ανευπλοειδικά δείγματα. Όλα τα ανευπλοειδικά δείγματα ήταν κακοήγη. Από τα 66 διπλοειδικά τα 22 ήταν κακοήθεια και παρουσίασαν παθολογικό κυτταρικό κύκλο με χαμηλότερες τιμές G_0/G_1 και υψηλότερες τιμές S-phase και G_2/M .

Ο κυταρομετρικός προσδιορισμός για όλα τα δείγματα πραγματοποιήθηκε μέσα σε 6 λεπτά ώστε το ποσοστό των κυττάρων σε κάθε φάση του κυτταρικού κύκλου, το Tumor Index(TI) και το DNA Index, να είναι αξιοποιήσιμα/αξιολογήσιμα διεγχειρητικά.

Χρησιμοποιήσαμε το Man-Whitney U test για να συγκρίνουμε τις φάσεις G_0/G_1 , S-phase και G_2/M μεταξύ κακοήθων και καλοηθών αλλοιώσεων (Πίνακας 15). Οι τιμές $p < 0.05$ θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές.

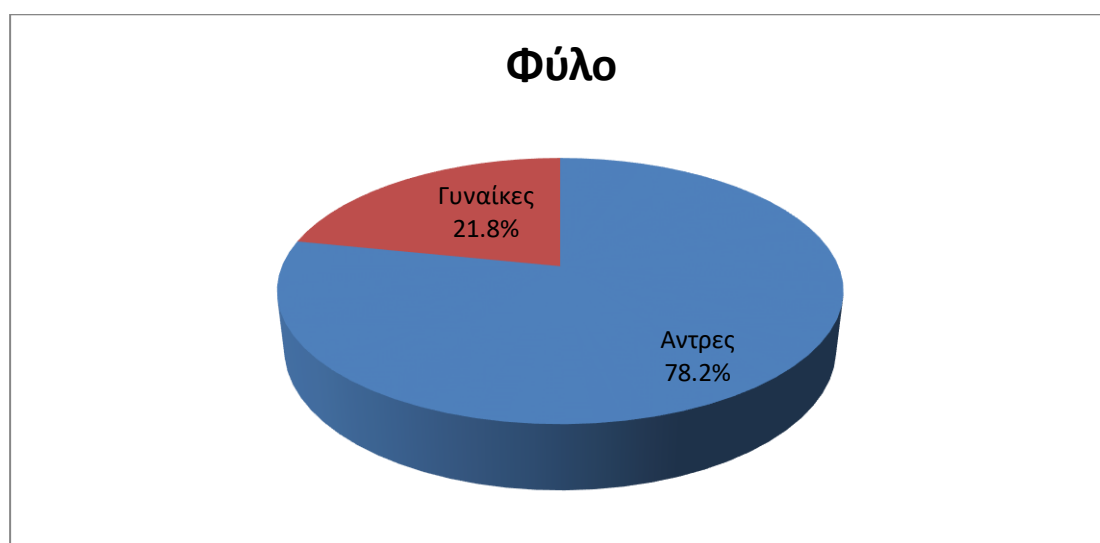
Επίσης, προσδιορίσαμε την ευαισθησία και την ειδικότητα της μεθόδου και παρατηρήσαμε ότι τιμές $G_0/G_1 \leq 80\%$ είχαν 97.4% ευαισθησία και 90% ειδικότητα για την διάγνωση της κακοήθειας, οι τιμές S-phase $\geq 6\%$ (97.4% ευαισθησία και 73.3% ειδικότητα) και τέλος τιμές $G_2/M \geq 5\%$ έχουν (80% ευαισθησία και 86.7% ειδικότητα) αντίστοιχα για την διάκριση της κακοήθειας. Όσον αφορά τον δείκτη κακοήθειας οι τιμές του TI $\geq 10\%$ είχαν 97.4% ευαισθησία και 90% ειδικότητα για την διάκριση των κακοήθων αλλοιώσεων.

Πίνακας 13. Επιδημιολογικά στοιχεία και ιστολογικά στοιχεία

Ηλικία		59.1 έτη
Φύλο	Άντρες	61(78.2%)
	Γυναίκες	17(21.8%)
Κακοήγη νεοπλάσματα		34(43.6%)
	Πλακώδες καρκίνωμα	24(30.2%)
	Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα	3(3.8%)
	Λέμφωμα	5(6.4%)
	Σάρκωμα	1 (1.3%)
	Νευροενδοκρινικό καρκίνωμα	1(1.3%)
Καλοήθης αλλοιώσεις		44(56.4%)

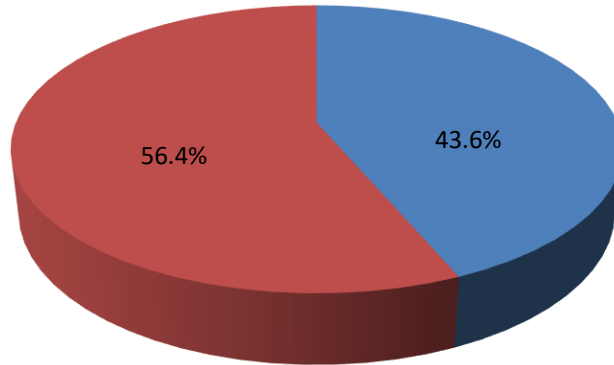
Πίνακας 14. Κατανομή των αλλοιώσεων στα όργανα κεφαλής και τραχήλου

	Κακοήθειες	Καλοήθειες
Ρινική κοιλότητα και παραρρίνιοι κόλποι	4(5.8%)	7(10%)
Λάρυγγας	13(18.7%)	27(38.6%)
Ρινοφάρυγγας	2(2.9%)	3(4.3%)
Στοματική κοιλότητα και στοματοφάρυγγας	8(11.5%)	0(0%)
Ους	3(4.3%)	1(1.4%)
Τραχηλική χώρα	1(1.4%)	1(1.4%)

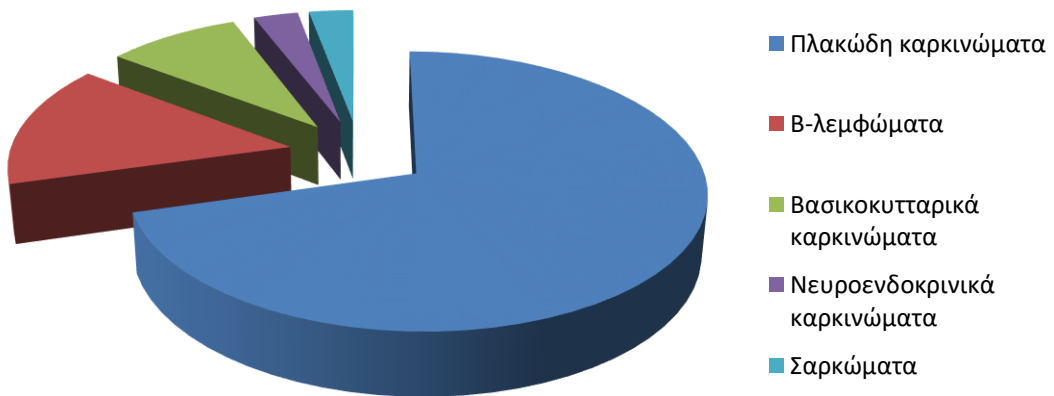


Παθολογοανατομικά στοιχεία

■ Καλοήθειες αλλοιώσεις ■ Κακοήθειες αλλοιώσεις



Κακοήθειες αλλοιώσεις



Πίνακας 15. Συγκριτική ανάλυση πλοειδίας και κυτταρικού κύκλου μεταξύ καλοήθων και κακοήθων αλλοιώσεων

	Ανευπλοειδικές (αριθμός)	Διπλοειδικές (αριθμός)	G ₀ /G ₁ (mean±SD)	S (mean±SD)	G ₂ /M (mean±SD)
Κακοήθεις αλλοιώσεις	12	22	78.5±11.5*	9.7±5*	11.8±9.9*
Καλοήθεις αλλοιώσεις	0	44	92.4±2.1*	4±1.4*	3.75±1.8*

Οπού * p<0.0001

Σε 7 περιπτώσεις εξετάσαμε επιπλέον δείγματα από τα όρια εκτομής για να αξιολογήσουμε τα χειρουργικά όρια και την δυνατότητα της μεθόδου για διεγχειρητική εκτίμηση των ορίων εκτομής των κακοήθων αλλοιώσεων.

Τα αποτελέσματα από την τελική παθολογοανατομική απάντηση έδειξαν την εκτομή σε ελεύθερα νεοπλασματικής διήθησης όρια σε 5 περιπτώσεις και διηθημένα όρια σε 2 περιπτώσεις. Η κυτταρομετρία ροής επιβεβαίωσε την απουσία κακοήθειας στις 5 περιπτώσεις με ελεύθερα όρια και ανέδειξε την παρουσία κυτταρικού πληθυσμού με παθολογικό κυτταρικό κύκλο στα όρια από τα υπόλοιπα δύο δείγματα.

Στην πρώτη περίπτωση με διηθημένο όριο η κυτταρομετρία ροής έδειξε για τον όγκο G₀/G₁: 66%, S-phase: 23%, G₂/M: 11% και για το όριο G₀/G₁: 82%, S-phase: 10%, G₂/M:8% και στην δεύτερη περίπτωση για τον όγκο G₀/G₁: 80%, S-phase: 10%, G₂/M:10% και για τα όρια: όριο 1 (G₀/G₁:86%, S-phase: 4%, G₂/M:10%), όριο 2 (G₀/G₁: 86%, S-phase: 5%, G₂/M: 9%) και όριο 3 (G₀/G₁: 89%, S-phase: 4%, G₂/M: 7%). Τα αποτελέσματα της κυτταρομετρίας ροής παρατίθενται στο πίνακα 16 για τα δείγματα με ελεύθερα όρια και στο πίνακα 17 για τα δείγματα με διηθημένα όρια. Έγινε σύγκριση των φάσεων G₀/G₁, S-phase, G₂/M μεταξύ του όγκου και των ορίων. Οι τιμές p<0.05 θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές. Παρατηρούμε τη στατιστικώς

σημαντική διαφορά στις φάσεις G₀/G₁ και S-phase μεταξύ όγκου και καθαρού ορίου εκτομής, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στις φάσεις του κυτταρικού κύκλου μεταξύ όγκου και διηθημένων ορίων.

Επίσης, στα πλακώδη καρκινώματα που αποτελούν και τον πλέον συχνό τύπο κακοήθειας κεφαλής και τραχήλου συγκρίθηκαν οι φάσεις του κυτταρικού κύκλου ανάμεσα στα καλής διαφοροποίησης καρκινώματα, στα μέτριας διαφοροποίησης καρκινώματα και στα χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματα χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο one-way ANOVA test και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο Πίνακα 18. Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές για τις φάσεις G₀/G₁ και G₂/M μεταξύ των τριών βαθμών ιστολογικής διαφοροποίησης.

Μελετήθηκε και η πιθανή συσχέτιση της πλοειδίας με τον βαθμό της ιστολογικής διαφοροποίησης χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο Pearson Chi-square test και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο Πίνακα 19. Διαπιστώνετε ότι δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ βαθμού ιστολογικής διαφοροποίησης και πλοειδίας.

Πίνακας 16. Σύγκριση αποτελεσμάτων κυτταρομετρίας ροής μεταξύ όγκου και ορίου εκτομής στα δείγματα με ελεύθερα όρια

	Όγκος (mean±SD)	Όριο (mean±SD)	P value
G ₀ /G ₁	82±4	92.3±0.6	0.049
S	9±1	3.7±0.6	0.049
G ₂ /M	9.3±4.2	4±1	0.1

Πίνακας 17. Σύγκριση αποτελεσμάτων κυτταρομετρίας ροής μεταξύ όγκου και ορίου εκτομής στα δείγματα με διηθημένα όρια

	Όγκος (mean±SD)	Όριο (mean±SD)	P value
G ₀ /G ₁	73±9.9	85.8±2.9	0.1002
S	16.5±9.2	5.75±2.9	0.1527
G ₂ /M	10.5±0.7	8.5±1.3	0.1588

Πίνακας 18. Συσχέτιση φάσεων κυτταρικού κύκλου και βαθμού ιστολογικής διαφοροποίησης

	Πλακώδες καρκίνωμα καλής διαφοροποίησης (mean±SD)	Πλακώδες καρκίνωμα μέτριας διαφοροποίησης (mean±SD)	Πλακώδες καρκίνωμα χαμηλής διαφοροποίησης (mean±SD)	P value
G ₀ /G ₁	81.7±7.5	80±5.9	59.2±10.4	0.00005
S	9.3±5	10.1±5.4	18.8±14.6	0.09788
G ₂ /M	9±4.7	9.9±5.1	21.6±14.3	0.01655

Πίνακας 19. Ανάλυση συσχέτισης πλοειδίας και βαθμού ιστολογικής διαφοροποίησης

	Διπλοειδικό	Ανευπλοειδικό	Σύνολο	Chi-square
Πλακώδες καρκίνωμα καλής διαφοροποίησης	3 (33%)	6 (67%)	9 (100%)	χ ² =5.2267 p= 0.07329
Πλακώδες καρκίνωμα μέτριας διαφοροποίησης	8 (80%)	2 (20%)	10 (100%)	
Πλακώδες καρκίνωμα χαμηλής διαφοροποίησης	4 (80%)	1 (20%)	5 (100%)	
Σύνολο	15(62.5%)	9	24(37.5%)	

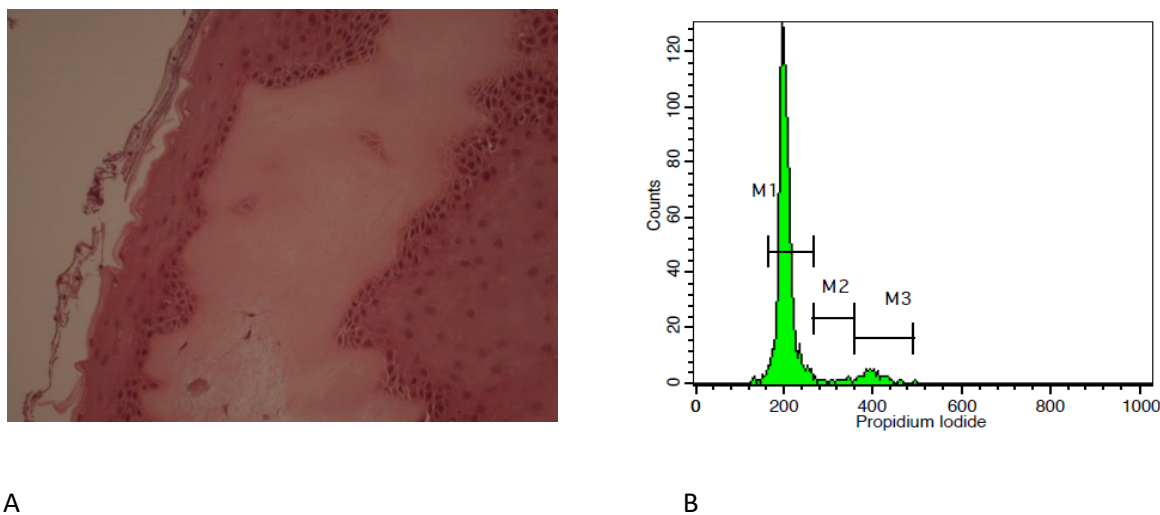
Πίνακας 20. Συσχέτιση βαθμού δυσπλασίας και πλοειδίας

	Διπλοειδικές	Ανευπλοειδικές
Ήπιου βαθμού δυσπλασία	4	0
Μετρίου βαθμού δυσπλασία	0	0
Σοβαρού βαθμού δυσπλασία/In situ carcinoma	1	2

Στη συνέχεια θα παρουσιαστούν αντιπροσωπευτικά δείγματα ανάλυσης διεγχειρητικής κυτταρομετρίας ροής από τη μελέτη και θα σχολιασθούν για την καλύτερη κατανόηση της μεθόδου και το πως αυτή επιτυγχάνει την αναγνώριση της κακοήθειας και την διάκριση από την καλοήθεια, όπως επίσης και των ελεύθερων νόσου ορίων εκτομής.

1. Κυτταρομετρική ανάλυση καλοήθους αλλοίωσης λάρυγγα

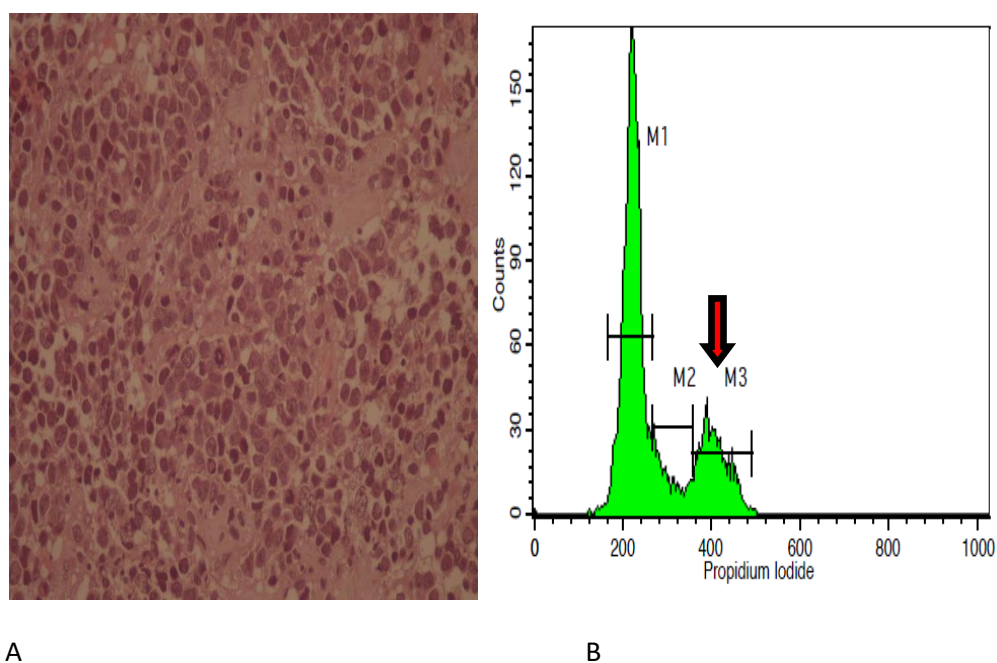
Γυναίκα 50 ετών με πολύποδα γνήσιας φωνητικής χορδής. Αφαίρεση του πολύποδα μετά από μικρολαρυγγοσκόπηση και ακολουθεί η διαδικασία που περιγράψαμε στην μεθοδολογία. Η κυτταρομετρία ροής δείχνει καλοήθη αλλοίωση με που επιβεβαιώνεται από την τελική ιστολογική απάντηση. Το ιστόγραμμα της κυτταρομετρίας ροής και το πλακάκι από την μικροσκοπική παθολογοανατομική εξέταση περιγράφονται στην παρακάτω εικόνα.



Εικόνα 14. **A.** Παθολογοανατομική μικροσκοπική εικόνα καλοήθη πολύποδα λάρυγγα (H&E x400) **B.** Ιστογραμματική απεικόνιση του DNA με κυτταρομετρία ροής. Η ανάλυση των φάσεων και του DNA Index έχει φυσιολογικές τιμές G_0/G_1 phase (M1)= 91%, S-phase(M2)= 4%, G_2/M phase(M3)= 5%. Tumor Index (TI=9%) DNA Index=1.

2. Κυτταρομετρική ανάλυση διπλοειδικής κακοήθους αλλοίωσης με αυξημένο δείκτη κακοήθειας TI.

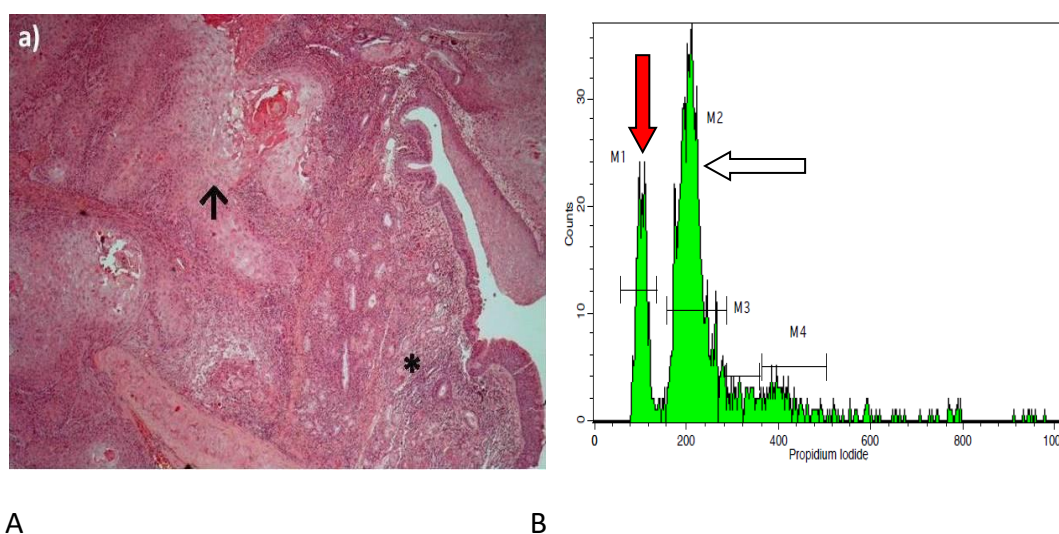
Γυναίκα ηλικίας 38 ετών με τραχηλική λεμφαδενοπάθεια και εξωφυτική μάζα ρινοφάρυγγα στην ενδοσκόπηση. Λήψη βιοψιών για παθολογοανατομική εξέταση και ανάλυση με κυτταρομετρία ροής. Η κυτταρομετρία ροής δείχνει παθολογικό κυτταρικό κύκλο με $G_0/G_1=72\%$, $S\text{-phase}=8\%$, $G_2/M=20\%$. Η παθολογοανατομική εξέταση επιβεβαιώνει την ύπαρξη κακής διαφοροποίησης νευροενδοκρινικού καρκινώματος.



Εικόνα 15. Α. Παθολογοανατομική εικόνα από πλακάκι με χαμηλής διαφοροποίησης νευροενδοκρινικό καρκίνωμα ρινοφάρυγγα (H&E x400). Β. Ιστογραμματική απεικόνιση DNA με κυτταρομετρία ροής. Η ανάλυση των φάσεων έχει παθολογικές τιμές G_0/G_1 phase (M1) =72%, $S\text{-phase}$ fraction (M2) =8%, G_2/M phase (M3) =20%, TI =28% και DNA Index=1. Τα καρκινικά κύτταρα αναγνωρίζονται από την αυξημένη $S+G_2/M$ φάση (κόκκινο βέλος).

3. Κυτταρομετρική ανάλυση κακοήθους αλλοίωσης με ανευπλοειδία.

Άνδρας ηλικίας 79 ετών με βράγχος φωνής. Η ενδοσκόπηση λάρυγγα ανέδειξε εξωφυτική αλλοίωση αριστερής φωνητικής χορδής. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε μικρολαρυγγοσκόπηση και βιοψία. Η παθολογοανατομική εξέταση έδειξε διήθηση από πλακώδες καρκίνωμα και η κυτταρομετρία ροής έδειξε την παρουσία ανευπλοειδικού-υπερπλοειδικού κυτταρικού πληθυσμού στο δείγμα με DNA Index=2 τετραπλοειδικός πληθυσμός (DNA Index>1).

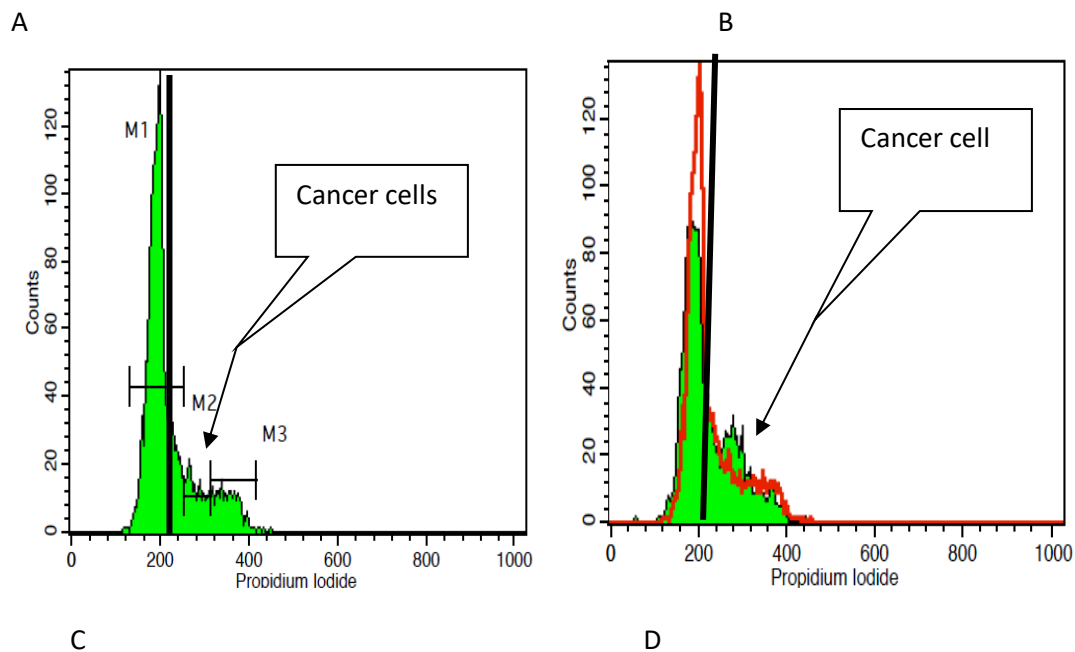
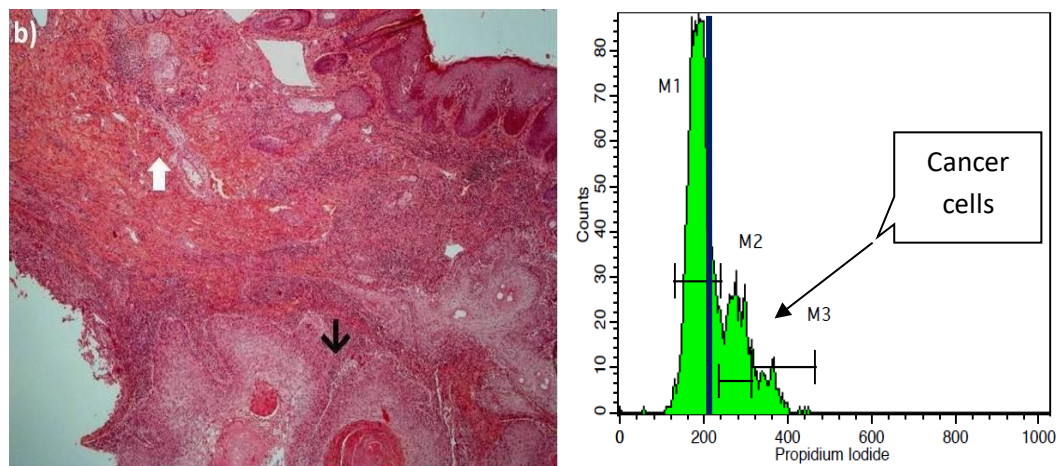


Εικόνα 16 Α. Παθολογοανατομική εικόνα από πλακάκι που δείχνει ένα πλακώδες καρκίνωμα λάρυγγα (μαύρο βέλος) που διηθεί το φυσιολογικό βλεννογόνο (αστερίσκος), (H&Ex40) Β. Ιστογραμματική απεικόνιση DNA με κυτταρομετρία ροής. Η ανάλυση των φάσεων και του DNA Index έχει παθολογική τιμή (DNA Index=2 τετραπλοειδικός πληθυσμός (DNA Index>1). Κορυφή M1 (κόκκινο βέλος): φυσιολογικός διπλοειδικός κυτταρικός πληθυσμός. Κορυφή M2, (λευκό βέλος) ανευπλοειδικός-υπερπλοειδικός κυτταρικός πληθυσμός.

4. Κυτταρομετρική ανάλυση από όριο εκτομής διεγχειρητικά.

Άνδρας ηλικίας 75 ετών με εκτεταμένο όγκο προδόμου ρινός και ρινοχειλικής πτυχής που υποβλήθηκε σε ευρεία εκτομή υπό γενική αναισθησία. Διενεργήθηκε διεγχειρητική κυτταρομετρία ροής με δείγμα από κέντρο του όγκου που έδειξε παρουσία κακοήθειας η οποία αναγνωρίστηκε λόγω του αυξημένου δείκτη κακοήθειας. Στην περίπτωση αυτή στείλαμε μετά την εξαίρεση του όγκου και δείγμα

από όριο εκτομής για κυτταρομετρικό έλεγχο. Η ανάλυση του δείγματος αυτού έδειξε την παρουσία καρκινικών κυττάρων στο όριο εκτομής. Η τελική ιστολογική απάντηση έδειξε πλακώδες καρκίνωμα που δεν είχε εξαιρεθεί σε υγιή όρια. Ακολούθησε συμπληρωματική εκτομή και επανεπέμβαση.



Εικόνα 17 Α. Παθολογοανατομική εικόνα από διηθημένο πλακώδες καρκίνωμα σε όριο εκτομής (καρκινικός ιστός με μαύρο βέλος και φυσιολογικός ιστός με λευκό βέλος), (H&E x40) Β. DNA ιστόγραμμα από την ανάλυση δείγματος από το κέντρο του όγκου όπου δείχνει το καρκινικό κυτταρικό πληθυσμό (περιοχή μετά την κάθετη μαύρη γραμμή) παρουσιάζει αυξημένο δείκτη κακοήθειας (TI). G_0/G_1 (M1)= 66%, S-phase fraction (M2)= 23%, G_2/M = 11%, **TI= 34%**. C. DNA ιστόγραμμα δείγματος από το όριο εκτομής που δείχνει την παρουσία καρκινικών κυττάρων. G_0/G_1 (M1)= 82%, S-phase fraction (M2)= 10%, G_2/M = 8%, **TI= 18%**. Παρατηρούμε μικρότερο αριθμό

καρκινικών κυττάρων συγκριτικά με το δείγμα από το κέντρο του όγκου που σημαίνει ότι καθώς προχωράμε από κέντρο προς την περιφέρεια μειώνονται τα καρκινικά κύτταρα μέχρι να φτάσουν τα φυσιολογικά επίπεδα γεγονός που υποδηλώνει και ελεύθερα όρια νόσου. D. Αλληλοεπικάλυψη (Overlay) των δύο ιστογραμμάτων από τον όγκο (πράσινο) και από το όριο εκτομής (κόκκινο) που δείχνει την παρουσία των καρκινικών κυττάρων στο όριο αριθμητικά μικρότερο TI από το κέντρο του όγκου **TI= 34% vs TI= 18%**.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το πλακώδες καρκίνωμα αποτελεί τον πλέον συχνό ιστολογικό τύπο κακοήθειας στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου.¹⁷⁰ Στην μελέτη αυτή περίπου το 70% των κακοηθειών ήταν πλακώδη καρκινώματα, αποτέλεσμα που συμβαδίζει με την υπάρχουσα βιβλιογραφία. Κάθε ανατομική υποπεριοχή (στοματική κοιλότητα, στοματοφάρυγγας, λάρυγγας κλπ.) χρήζει ειδικής θεραπευτικής προσέγγισης και αντιμετώπισης που μπορεί να περιλαμβάνει χειρουργείο, ακτινοθεραπεία, συστηματική χημειοθεραπεία ή συνδυασμό αυτών των θεραπευτικών επιλογών. Στις περιπτώσεις που η επιλεγμένη θεραπεία είναι η χειρουργική εκτομή, στόχος είναι η πλήρης αφαίρεση του όγκου για τον τοπικό περιοχικό έλεγχο της νόσου. Η πλήρης αφαίρεση του όγκου καθορίζεται από την κατάσταση των ορίων εκτομής. Η επιβίωση και η πρόγνωση επηρεάζονται δυσμενώς όταν ανευρίσκεται κακοήθεια στα όρια εκτομής ή σε κοντινή απόσταση από τα όρια εκτομής.¹⁷¹ Στις παθολογοανατομικές εκθέσεις τα όρια εκτομής περιγράφονται ως ελεύθερα νεοπλασματικής διήθησης, διηθημένα ή ως στενά όρια εκτομής. Ωστόσο, ο ορισμός των ορίων εκτομής θα πρέπει να συζητηθεί λαμβάνοντας υπόψιν την ανατομική υποπεριοχή στην οποία χειρουργούμε, την απόσταση από ζωτικά όργανα, την βιολογική συμπεριφορά του όγκου, το πρότυπο της διήθησης και την τρισδιάστατη επέκταση του όγκου. Για παράδειγμα, σε χειρουργεία στις φωνητικές χορδές για την εξισορρόπηση μεταξύ διατήρησης της φώνησης και του ελέγχου της νόσου, έχουν αναφερθεί ως αποδεκτά και όρια εκτομής 1-2 mm. Από την άλλη πλευρά δεν συμβαίνει το ίδιο για τους καρκίνους της στοματικής κοιλότητας.^{171,172}

Η μη επίτευξη ελεύθερων χειρουργικών ορίων αποτελεί το κύριο αίτιο θνητότητας στους ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Ταυτόχρονα όμως είναι από τους μοναδικούς παράγοντες που εξαρτώνται αποκλειστικά από τον χειρουργό.^{173,174} Σε μία έρευνα που έγινε ανάμεσα στα μέλη της Αμερικάνικης Εταιρίας Κεφαλής και Τραχήλου η πλέον συχνή απάντηση για ελεύθερα όρια ήταν μικροσκοπικά όρια εκτομής παραπάνω από τα 5 mm. Επίσης, από τους συμμετέχοντες οι περισσότεροι θεωρούν την παρουσία καρκινώματος *in situ* στα όρια εκτομής ως θετικό όριο και το 76% θεωρούν την παρουσία δυσπλασίας σαν αρνητικό για κακοήθεια όριο εκτομής. Αντιθέτως, οι κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικάνικου Κολλεγίου

Παθολογοανατόμων συστήνουν να θεωρηθεί η παρουσία μετρίου και υψηλού βαθμού δυσπλασίας στα όρια εκτομής ως θετικό όριο.¹⁷⁵ Ένας σημαντικός παράγοντας που πρέπει να ληφθεί υπόψιν στην αξιολόγηση των ορίων εκτομής είναι η συρρίκνωση του ιστού που λαμβάνει χώρα μετά την εκτομή του, και ανέρχεται στο 30% περίπου, ειδικά στην γλώσσα και στον παρειακό βλεννογόνο. Επομένως, συστήνεται ένα μακροσκοπικό όριο μεγαλύτερο από τα 8 mm για να επιτευχθεί το μικροσκοπικό όριο των 5 mm.

Το πρότυπο επέκτασης του όγκου πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψιν όταν γίνεται συζήτηση για όρια εκτομής. Έχει βρεθεί ότι το διηθητικό πρότυπο επέκτασης συγκριτικά με το συγκεντρωτικό στα εν τω βάθει όρια εκτομής, ακόμα και στα πρώιμα καρκινώματα της γλωττίδας και της στοματικής κοιλότητας, σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά τοπικής υποτροπής και θανάτων από καρκίνο.¹⁷⁶⁻¹⁷⁹ Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω μεγάλη σημασία για τον ορισμό των ορίων εκτομής έχει και η ανατομική υποπεριοχή. Σύμφωνα με μια συστηματική ανασκόπηση ο ορισμός ενός ορίου εκτομής ως στενό όριο εκτομής διαφέρει μεταξύ φωνητικών χορδών, λοιπών περιοχών λάρυγγα, στοματοφάρυγγα και στοματικής κοιλότητας. Στην εν λόγω ανασκόπηση, «στενά όρια εκτομής» θεωρούνται όρια λιγότερο από ή ίσα με το 1 mm στις φωνητικές χορδές, λιγότερο από ή ίσα με τα 5 mm στις υπόλοιπες περιοχές του λάρυγγα και στον στοματοφάρυγγα και λιγότερο από ή ίσα με τα 4 mm στην στοματική κοιλότητα.¹⁸⁰ Η απόσταση των ορίων εκτομής σχετίζεται άμεσα με την επιβίωση των ασθενών. Ασθενείς με θετικά όρια εκτομής έχουν 2.5 φορές παραπάνω κίνδυνο θανάτου και ασθενείς με στενά όρια εκτομής (λιγότερο από τα 3 mm) έχουν 1.5 φορά παραπάνω κίνδυνο θανάτου συγκριτικά με ασθενείς με όρια εκτομής παραπάνω από τα 3 mm.¹⁸¹ Η κατάσταση των ορίων εκτομής επηρεάζει και τις μετεγχειρητικές θεραπευτικές αποφάσεις για πιθανή επανεπέμβαση ή για ακτινοχημειοθεραπεία.

Η μεγάλη σημασία που έχουν τα όρια εκτομής στην πρόγνωση έχει οδηγήσει στην ανάγκη για την διεγχειρητική αξιολόγησή τους με διάφορες μεθόδους με στόχο την επίτευξη καθαρών χειρουργικών ορίων. Η πλέον διαδεδομένη μέθοδος σήμερα είναι οι ταχείες βιοψίες που αποστέλλονται μετά την εκτομή του όγκου. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι στα χέρια εξειδικευμένων παθολογοανατόμων για την περιοχή της

κεφαλής και τραχήλου τα αποτελέσματα της ταχείας βιοψίας συμπίπτουν στο 97% των περιπτώσεων με την τελική ιστοπαθολογική ανάλυση. Το κυριότερο μειονέκτημα της ταχείας βιοψίας είναι το ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα που στην πλειοψηφία των περιπτώσεων οφείλεται στον τρόπο της δειγματοληψίας. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει διαφορά στα αποτελέσματα ανάλογα με το εάν οι ταχείες βιοψίες είναι από το παρασκεύασμα που έχει αφαιρεθεί ή από την περιοχή που έχει απομείνει μετά την αφαίρεση του όγκου. Διάφοροι ερευνητές πιστεύουν ότι στην δεύτερη περίπτωση τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα στις ταχείες βιοψίες είναι περισσότερο υψηλά.^{182,183} Ένα άλλο μειονέκτημα είναι ότι απαιτείται αρκετός χρόνος για να ελεγχθούν όλα τα όρια με ταχείες βιοψίες αυξάνοντας τον χειρουργικό χρόνο. Πρόβλημα αποτελεί και ο διεγχειρητικός έλεγχος των οστέινων ορίων στην περιοχή της κεφαλής και τραχήλου λόγω της υψηλής περιεκτικότητας σε μέταλλα και της ανάγκης για απασβέστωση.

Άλλες τεχνικές που έχουν αναπτυχθεί και που χρησιμοποιούνται σήμερα σε διάφορα κέντρα για την αξιολόγηση των διεγχειρητικών ορίων εκτομής περιλαμβάνουν:

- Τεχνικές φθορισμού
- Φασματοσκόπιο Raman (Raman spectroscopy)
- Ενδοσκόπηση επαφής (Contact Endoscopy)
- Υψηλής ευκρίνειας μικροενδοσκόπηση (High resolution microendoscopy)
- Απεικόνιση στενής δέσμης (Narrow Band Imaging-NBI)
- Τομογραφία οπτικής συνοχής (Optical coherence tomography-OCT)

1. Τεχνικές διεγχειρητικού φθορισμού

Οι τεχνικές του διεγχειρητικού φθορισμού περιλαμβάνουν τον αυτοφθορισμό (Autofluorescence Imaging-AI) και την απεικόνιση με φθορίζουσες ουσίες συνδεδεμένες σε αντισώματα που στοχεύουν συγκεκριμένα μόρια που εκφράζουν τα καρκινικά κύτταρα (Fluorescence Imaging-FLI).¹⁸⁴

Ο αυτοφθορισμός είναι ο φυσικός φθορισμός που εκπέμπουν οι ιστοί όταν εκτίθενται σε φως κατάλληλου μήκους κύματος λόγω της περιεκτικότητας των μορίων που δρουν σαν ενδογενή φθοροφόρα. Η αρχή της λειτουργίας αυτής της

τεχνικής βασίζεται στο γεγονός ότι κατά την μετατροπή του κυττάρου από φυσιολογικό σε καρκινογόνο υφίσταται μορφολογικές αλλαγές και αλλαγές στην συγκέντρωση των ενδογενών φθοροφόρων. Επομένως, όταν για παράδειγμα ο φυσιολογικός βλεννογόνος του λάρυγγα εκτίθεται σε μπλε φως εκπέμπει πράσινο φθορισμό ενώ ο νεοπλασματικός βλεννογόνος εκπέμπει κόκκινο-μωβ χρώμα. Επίσης, υπερτερεί έναντι του λευκού φωτισμού στην αναγνώριση των προκαρκινικών αλλοιώσεων.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷

Διάφορες κλινικές μελέτες έχουν αξιολογήσει την χρήση του αυτοφθορισμού διεγχειρητικά στον καθορισμό των ορίων εκτομής με καλά αποτελέσματα όσον αφορά την ευαισθησία και την ειδικότητα της μεθόδου. Τα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι μπορεί να αξιολογήσει μόνο επιφανειακά όρια και όχι εν τω βάθει καθώς επίσης μπορεί να επηρεαστεί από την παρουσία νέκρωσης, ουλής, αιμορραγίας και φλεγμονής στο πεδίο.¹⁸⁵

Μια άλλη μέθοδος που έχει προταθεί για να καθοδηγήσει την εκτομή των όγκων στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου είναι η χρήση ειδικών χρωστικών που δεσμεύονται σε αντισώματα που στοχεύουν μόρια που εκφράζουν τα καρκινικά κύτταρα. Οι χρωστικές αυτές ουσίες εκπέμπουν φθορισμό όταν εκτίθενται σε υπέρυθρη κάμερα (Near Infrared-NIR). Όπως είναι γνωστό τα καρκινικά κύτταρα στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου εκφράζουν σε μεγάλο ποσοστό τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (Epidermal growth factor receptor-EGFR), ο οποίος αποτελεί στόχο για το μονοκλωνικό αντίσωμα Cetuximab. Μια μελέτη από το Rosenthal και τους συνεργάτες του, χρησιμοποίησε αυτό το μονοκλωνικό αντίσωμα συζευγμένο με μια NIR χρωστική IRDye800CW για την εκτομή όγκων της στοματικής κοιλότητας, έδειξε αρκετά υποσχόμενα αποτελέσματα. Υπάρχουν όμως μερικά μειονεκτήματα στην μέθοδο αυτή που περιλαμβάνουν την συστηματική ενδοφλέβια χορήγηση ουσιών που μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες, τον μεγάλο χρόνο ημίσεως ζωής των ουσιών αυτών στο πλάσμα με αποτέλεσμα μη δεσμευμένα συμπλέγματα να επηρεάζουν δυσμενώς τον φθορισμό στο χειρουργικό πεδίο, την ανάγκη για χορήγηση των ουσιών κάποιες μέρες πριν την επέμβαση γεγονός που απαιτεί παραπάνω ημέρες νοσηλείας και τέλος το αυξημένο κόστος.¹⁸⁸

2. Φασματοσκόπιο Raman (Raman spectroscopy)

Το φάσμα Raman είναι ένα είδος μη ελαστικού σκεδασμού και δημιουργείται από μια μετατόπιση στην συχνότητα του προσπίπτοντος φωτός. Αυτό προκαλείται από διακριτές αλλαγές στο αναδύμενο φως, πάνω και κάτω από το μήκος κύματος των προσπιπτόντων φωτονίων λόγω των συχνοτήτων δόνησης των μορίων που αποτελούν τον ιστό. Η τεχνική αυτή είναι αρκετά ακριβής αλλά έχει πολύ αδύναμο σήμα. Στους βιολογικούς ιστούς υπάρχουν τέσσερις κύριοι παράγοντες που συμβάλλουν στο φάσμα: το νερό, τα λιπίδια (μεμβράνες κυττάρων), τα νουκλεϊνικά οξέα (DNA και RNA) και οι πρωτεΐνες (ορμόνες, ανοσοσφαιρίνες, ισοένζυμα και κερατίνη). Κατά την εξαλλαγή σε κακοήθεια η περιεκτικότητα του ιστού σε αυτά τα στοιχεία αλλάζει και επομένως αλλάζει και το φάσμα του όταν διεγείρεται. Σε μία μελέτη του 2005 ο Malini και οι συνεργάτες του, έδειξαν την χρήση του φασματοσκοπίου Raman για την διάκριση του φυσιολογικού ιστού από τις προκαρκινικές και καρκινικές αλλοιώσεις της στοματικής κοιλότητας.¹⁸⁹ Ο Barroso και οι συνεργάτες του, χρησιμοποίησαν την φασματοσκοπία Raman για τον καθορισμό των ορίων εκτομής σε όγκους στοματικής κοιλότητας διεγχειρητικά βασιζόμενοι στην αλλαγή της περιεκτικότητας σε νερό από τον όγκο προς την περιφέρεια.¹⁹⁰

Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στην αξιολόγηση των εν τω βάθει ορίων, δεν χρειάζεται χορήγηση εξωτερικών παραγόντων και έχει υψηλή ειδικότητα. Στα μειονεκτήματα συγκαταλέγονται η ανάγκη για άμεση επαφή με τον ιστό, πράγμα που δεν είναι εφικτό σε όλες της περιοχές της κεφαλής και του τραχήλου, δεν μπορεί να αξιολογηθεί όλο το πεδίο γιατί περιορίζεται σε μετρήσεις σε ένα συγκεκριμένο σημείο.

3. Ενδοσκόπηση επαφής (Contact Endoscopy)

Σε αυτή την τεχνική μετά την χρώση του επιφανειακού βλεννογόνου με μπλε του μεθυλενίου, ένα μικροσκοπικό ενδοσκόπιο, τοποθετείται σε άμεση επαφή με την επιφάνεια και προσφέρει εικόνες της ύποπτης περιοχής με μεγέθυνση X 60 ή X 150. Έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως στην περιοχή του λάρυγγα σε πρώιμα γλωττιδικά καρκινώματα. Είναι μια μη επεμβατική μέθοδος που μπορεί να προσφέρει πληροφορίες για τα κύτταρα και τα αγγεία στο επιθήλιο χωρίς βιοψία, διακρίνοντας

τον κακοήθη ιστό από τον καλοήθη. Απαιτεί όμως ειδικό εξοπλισμό με υψηλό κόστος, η καμπύλη εκμάθησης για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων απαιτεί αρκετό χρόνο και μπορεί να αξιολογήσει μόνο επιφανειακές στοιβάδες.¹⁹¹

4. Υψηλής ευκρίνειας μικροενδοσκόπηση (High Resolution Microendoscopy-HRME)

Η υψηλής ευκρίνειας μικροενδοσκόπηση είναι μια νέα οπτική τεχνική που χρησιμοποιεί ένα εύκαμπτο ινοοπτικό ενδοσκόπιο για να αποκτήσει εικόνες σε πραγματικό χρόνο που αναδεικνύουν την αρχιτεκτονική και την μορφολογία των κυττάρων. Ο Miles και η ομάδα του, χρησιμοποίησαν την συγκεκριμένη τεχνική για την διεγχειρητική καθοδήγηση των ορίων εκτομής σε ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα της ανώτερης αεροπεπτικής οδού. Τα αποτελέσματα ήταν αρκετά ενθαρρυντικά, με την HRME να έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στην αναγνώριση της καλοήθειας από την κακοήθεια. Παρόλα αυτά υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί όπως η ικανότητα να αναγνωρίσει μόνο επιφανειακά όρια και όχι εν τω βάθει και η αλλοίωση της εικόνας λόγω της παρουσίας αιμορραγίας ή νεκρωμάτων στο πεδίο με αποτέλεσμα δυσχέρεια στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων.¹⁹²

5. Απεικόνιση στενής δέσμης (Narrow Band Imaging-NBI)

Η απεικόνιση στενής δέσμης είναι μια ενδοσκοπική τεχνική που χρησιμοποιεί φως συγκεκριμένου μήκους κύματος και συγκεκριμένα μπλε και πράσινο (415 nm και 540 nm) για να αναδείξει την παθολογική νεοαγγείωση που παρουσιάζουν οι προκαρκινικές και καρκινικές βλάβες στο βλεννογόνο και στο υποβλεννογόνιο. Η αξία της μεθόδου στην πρόωμη διάγνωση των λαρυγγικών καρκινωμάτων είναι αδιαμφισβήτητη. Τελευταία γίνονται μελέτες για την χρήση της συγκεκριμένης τεχνικής στον καθορισμό των ορίων εκτομής στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου. Η NBI τεχνική δεν απαιτεί την χορήγηση εξωγενών χρωστικών, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο μεγάλων πεδίων και για το μαρκάρισμα των ορίων εκτομής προεγχειρητικά αλλά είναι ακατάλληλη για τα εν τω βάθει όρια.¹⁹³

6. Τομογραφία οπτικής συνοχής (Optical Coherence Tomography-OCT)

Η OCT είναι μια τεχνική που χρησιμοποιεί φως για την λήψη υψηλής ευκρίνειας εικόνων σε πολλά επίπεδα σε κλίμακα μικρομέτρου. Έχει περιορισμένο βάθος

διείσδυσης και επομένως δεν είναι κατάλληλη τεχνική για τα εν τω βάθει όρια. Αναγνωρίζει την παρουσία κακοήθειας με βάση της αλλαγές στο πάχος του επιθηλίου και στην αρχιτεκτονική του.¹⁹³

Σε όλες τις τεχνικές που αναλύσαμε παραπάνω απαραίτητη προϋπόθεση είναι στο καρκινικό κύτταρο να έχουν συμβεί μορφολογικές και βιολογικές αλλαγές. Τα σύγχρονα δεδομένα αποδεικνύουν ότι μοριακές και γενετικές αλλαγές στα κύτταρα συμβαίνουν πριν εκδηλωθούν μορφολογικά χαρακτηριστικά για να αναγνωριστούν από οπτικές μεθόδους. Επίσης, αξίζει να σημειωθεί ότι τα ποσοστά τοπικής υποτροπής στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου παραμένουν ακόμα αρκετά υψηλά. Η τοπική υποτροπή μπορεί να οφείλεται είτε σε παρουσία υπολειπόμενου όγκου στα όρια εκτομής είτε στην παρουσία δυσπλαστικών αλλοιώσεων στα όρια εκτομής.

Λόγω της σπουδαίας σημασίας των ορίων εκτομής στην πρόγνωση και στην επιβίωση τα τελευταία χρόνια στην βιβλιογραφία γίνεται όλο και περισσότερο λόγος για τα “μοριακά χειρουργικά όρια” (molecular surgical margins). Στόχος είναι να εντοπιστούν κύτταρα που έχουν καρκινικό δυναμικό και που έχουν υποστεί μοριακές μεταλλάξεις ακόμα πριν εκδηλωθούν σε μορφολογικό και ιστολογικό επίπεδο.

Ο Brennan και οι συνεργάτες του, μελέτησαν ιστολογικά καθαρά όρια εκτομής για την παρουσία μεταλλάξεων στο TP53 που αποτελεί ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο, μεταλλάξεις του οποίου συναντιούνται σε 60% των πλακωδών καρκινωμάτων κεφαλής και τραχήλου.¹⁹⁴ Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι ασθενείς που εκφράζανε μεταλλάξεις του TP53 στα όρια εκτομής είχαν υψηλότερα ποσοστά υποτροπής.¹⁹⁵ Την ίδια διαπίστωση έκανε και ο Murillo που μελέτησε την παρουσία μεταλλάξεων του TP53 στα όρια εκτομής σε καρκίνους στη στοματική κοιλότητα.¹⁹⁶

Ένας άλλος μοριακός δείκτης που έχει μελετηθεί στα όρια εκτομής είναι ο ευκαριωτικός παράγοντας διαμετάθεσης 4E (Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E Binding Protein 1, eIF4E) που εμπλέκεται στην έναρξη σύνθεσης πρωτεϊνών και υπερεκφράζεται στην πλειοψηφία των καρκινωμάτων κεφαλής και τραχήλου. Ο Nathan και οι συνεργάτες του, έδειξαν ότι η έκφραση του eIF4E στα όρια εκτομής σχετίζεται με 7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο τοπικής υποτροπής.¹⁹⁷

Πολλοί άλλοι μοριακοί δείκτες έχουν μελετηθεί στην βιβλιογραφία και μεταξύ αυτών ένας σημαντικός παράγοντας είναι και η διαταραχή του κυτταρικού κύκλου που συμβαίνει στα καρκινικά κύτταρα. Η DNA πλοειδία έχει αποτελέσει αντικείμενο έρευνας από πολλά χρόνια πριν και είναι ο πλέον ευρέως μελετημένος γενετικός δείκτης στον ανθρώπινο καρκίνο. Η κυτταρομετρία ροής είναι μια από τις διαδεδομένες μεθόδους στη μελέτη της DNA πλοειδίας.

Διάφορες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει την DNA πλοειδία ως προγνωστικό δείκτη στην εξέλιξη των προκαρκινικών αλλοιώσεων της στοματικής κοιλότητας όπως η λευκοπλακία σε πλακώδες καρκίνωμα. Προκαρκινικές αλλοιώσεις με ανευπλοειδικό DNA εξελίσσονται συχνότερα σε καρκινώματα.^{198,199} Στη μελέτη αυτή παρουσιάζονται 7 πλακώδεις δυσπλαστικές αλλοιώσεις από τις οποίες οι 4 ήταν ήπιου βαθμού δυσπλασία και οι 3 σοβαρού βαθμού δυσπλασία/καρκίνωμα *in situ*. Οι ήπιου βαθμού δυσπλαστικές αλλοιώσεις ήταν όλες διπλοειδικές ενώ από τις σοβαρού βαθμού δυσπλαστικές αλλοιώσεις/καρκινώματα *in situ* η μία αλλοίωση ήταν διπλοειδική και οι άλλες δύο ανευπλοειδικές.

Έχει βρεθεί ότι η επίπτωση της ανευπλοειδίας στα καρκινώματα κεφαλής και τραχήλου κυμαίνεται μεταξύ 29% με 80%.²⁰⁰⁻²⁰² Στη μελέτη αυτή το ποσοστό της ανευπλοειδίας στις κακοήθεις αλλοιώσεις ήταν 35% γεγονός που συμβαδίζει με την υπάρχουσα βιβλιογραφία.

Ο Goldsmith και συν. αναφέρουν ότι τα ανευπλοειδικά καρκινώματα στην περιοχή του λάρυγγα και του υποφάρυγγα έχουν καλύτερη πρόγνωση όταν αντιμετωπίζονται με ακτινοβολία και χειρουργείο συγκριτικά με τα διπλοειδικά καρκινώματα, ενώ το αντίθετο ισχύει για τα καρκινώματα της στοματικής κοιλότητας.²⁰³

Σε άλλες μελέτες η ανευπλοειδία αναφέρεται να είναι πιο συχνή στους μέτριες και χαμηλής διαφοροποίησης όγκους συγκριτικά με τους καλής διαφοροποίησης όγκους. Επίσης το S-phase fraction παρουσιάζει υψηλότερες τιμές στα χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματα.²⁰⁴ Σε αυτή τη μελέτη παρατηρήσαμε ότι δεν υπήρχε κάποια συσχέτιση της ανευπλοειδίας με τον βαθμό διαφοροποίησης στα πλακώδη καρκινώματα κεφαλής και τραχήλου ενώ όσον αφορά το S-phase fraction παρότι δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά παρατηρήθηκαν υψηλότερες τιμές στα

χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματα συγκριτικά με τα καλής και μέτριας διαφοροποίησης καρκινώματα.

Συμπερασματικά από την στιγμή που η επιλεγμένη θεραπεία είναι η χειρουργική εκτομή και ο στόχος είναι η πλήρης αφαίρεση του όγκου για τον τοπικό περιοχικό έλεγχο της νόσου, ο οποίος καθορίζεται από την κατάσταση των ορίων εκτομής, από την παρούσα μελέτη καταδεικνύεται ότι τα αποτελέσματα πλεονεκτούν έναντι της κλασικής παθολογοανατομικής απάντησης η οποία εξαρτάται από τα χέρια των εξειδικευμένων παθολογοανατόμων για την περιοχή της κεφαλής και τραχήλου, το τρόπο της δειγματοληψίας ανάλογα με το εάν οι ταχείες βιοψίες είναι από το παρασκεύασμα που έχει αφαιρεθεί ή από την περιοχή που έχει απομείνει μετά την αφαίρεση του όγκου, και τέλος ένα άλλο μειονέκτημα είναι ότι απαιτείται αρκετός χρόνος για να ελεγχθούν όλα τα όρια με ταχείες βιοψίες αυξάνοντας τον χειρουργικό χρόνο. Επίσης, ένας άλλος περιορισμός είναι και ο διεγχειρητικός έλεγχος των οστέινων ορίων στην περιοχή της κεφαλής και τραχήλου λόγω της υψηλής περιεκτικότητας σε μέταλλα και της ανάγκης για απασβέστωση. Σε αυτά απαντά η διεγχειρητική κυτταρομετρία ροής, ότι η πραγματοποίηση μιας ανάλυσης είναι από προσωπικό εξειδικευμένο στη κυτταρομετρία ροής, αλλά η αντικειμενική ανάλυση πραγματοποιείται από μια σειρά εσωτερικών μαρτύρων και δείγματα ελέγχου του οργάνου που οδηγούν σε ασφαλή αποτελέσματα, τα οποία μπορεί να ενσωματωθούν σε προγράμματα αυτόματης ανάλυσης από τους χειρουργούς κατά την διάρκεια του χειρουργείου. Ο χρόνος ανάλυσης είναι πολύ μικρός ώστε να επιτρέπει την διαχείριση πολλών δειγμάτων της περιοχής, σε μερικά λεπτά, όπως επίσης και των οστέινων ορίων που διαδικαστικά δεν επηρεάζουν την ανάλυση της κυτταρομετρίας ροής η οποία πραγματοποιείται με τον ίδιο ακριβώς τρόπο όπως και στα άλλα δείγματα.

Οι άλλες τεχνικές που έχουν αναπτυχθεί και που χρησιμοποιούνται σήμερα σε διάφορα κέντρα για την αξιολόγηση των διεγχειρητικών ορίων εκτομής περιλαμβάνουν το διεγχειρητικό φθορισμό. Τα μειονεκτήματα των μεθόδων αυτών είναι ότι μπορεί να αξιολογούν μόνο επιφανειακά όρια και όχι τα εν τω βαθύ καθώς επίσης μπορούν να επηρεαστούν από την παρουσία νέκρωσης, ουλής, αιμορραγίας και φλεγμονής στο χειρουργικό πεδίο. Επίσης, περιλαμβάνουν και την συστηματική

ενδοφλέβια χορήγηση ουσιών που μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες, έχουν ένα μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής οι χορηγηθείσες ουσίες στο πλάσμα με αποτέλεσμα μη δεσμευμένα συμπλέγματα τα οποία επηρεάζουν δυσμενώς τον φθορισμό στο χειρουργικό πεδίο, την ανάγκη για χορήγηση των ουσιών κάποιες μέρες πριν την επέμβαση γεγονός που απαιτεί παραπάνω ημέρες νοσηλείας και τέλος το αυξημένο κόστος. Τα προβλήματα αυτά δεν υφίστανται στην διεγχειρητική κυτταρομετρία ροής λόγω της αναλυτικής διαδικασίας της.

Τεχνικές που βασίζονται στους παράγοντες που συμβάλλουν στο φάσμα του νερού, των λιπιδίων στις πρωτεΐνες οι οποίες υπόκεινται σε εξαλλαγή στην κακοήθεια έναντι της καλοήθειας μειονεκτούν έναντι της διεγχειρητικής κυτταρομετρίας ροής γιατί είναι ανάγκη για άμεση επαφή με τον ιστό, πράγμα που δεν είναι εφικτό σε όλες της περιοχές της κεφαλής και του τραχήλου, ώστε να μην μπορεί να αξιολογηθεί όλο το χειρουργικό πεδίο γιατί περιορίζονται οι μετρήσεις σε ένα συγκεκριμένο σημείο.

Η μέθοδος της ενδοσκόπησης επαφής είναι μια μη επεμβατική μέθοδος όπως και η διεγχειρητική κυτταρομετρία ροής που μπορεί να προσφέρει πληροφορίες για τα κύτταρα διακρίνοντας τον κακοήθη ιστό από τον καλοήθη αλλά απαιτεί ειδικό εξοπλισμό με υψηλό κόστος και η καμπύλη εκμάθησης για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων απαιτεί αρκετό χρόνο και μπορεί να αξιολογήσει μόνο επιφανειακές στοιβάδες. Η διεγχειρητική κυτταρομετρία ροής δεν απαιτεί ακριβό εξοπλισμό και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων γίνεται εύκολα και αντικειμενικά σε μονοκυτταρικό επίπεδο και στη γενετική βάση του κυττάρου. Η υψηλής ευκρίνειας μικροενδοσκόπηση έχει αρκετούς περιορισμούς τους οποίους δεν έχει η διεγχειρητική κυτταρομετρία ροής, όπως είναι η ικανότητα να αναγνωρίσει μόνο επιφανειακά όρια και όχι τα εν τω βάθει, παρουσιάζει επίσης μεγάλη αλλοίωση της εικόνας λόγω της παρουσίας αιμορραγίας ή των νεκρωμάτων στο χειρουργικό πεδίο με αποτέλεσμα την δυσχέρεια στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων, παράμετροι οι οποίοι αντιμετωπίζονται λόγω του τρόπου δειγματοληψίας στη διεγχειρητική κυτταρομετρία ροής.

Κλείνοντας η μελέτη αυτή παρουσιάζει με τον πλέον ευκρινή τρόπο ότι η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε έχει αρκετά πλεονεκτήματα σε σύγκριση με τις

προαναφερθείσες μεθόδους χειρουργικής στρατηγικής που αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία σύμφωνα με τα χειρουργικά δεδομένα που έχουν οι εκάστοτε χειρουργικές αίθουσες. Η πολυετής εμπειρία της ερευνητικής ομάδας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων στους όγκους εγκεφάλου από το 2008²⁰⁵⁻²¹¹, στο καρκίνο του μαστού²¹²⁻²¹⁴, ήπατος²¹⁵, παγκρέατος²¹⁶, και υπό μελέτη του εντέρου, στομάχου, ουρολογικούς και γυναικολογικούς καρκίνους, με την οποία έγινε η συνεργασία για τους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου²¹⁷⁻²¹⁸, έθεσαν τις βάσεις σε διεθνές επίπεδο να γίνουν μελέτες για την πλήρη στήριξη της διεγχειρητικής κυτταρομετρίας ροής σε πολυκεντρικές μελέτες ώστε να επιλεχθεί πιθανόν σε σύντομο χρονικό διάστημα ως μέθοδος εκλογής.

Πειραματικά δεδομένα τα οποία δεν παρουσιάζονται στη μελέτη αυτή, τα οποία περιλαμβάνουν καρκινικούς δείκτες (CDs) χρησιμοποιώντας την πολυπαραμετρική δυνατότητα της κυτταρομετρίας ροής έχουν πραγματοποιηθεί και θα αποτελέσουν τη βάση του επόμενου επιστημονικού βήματος για την περαιτέρω επιστημονική συνεργασία των Τμημάτων του Νοσοκομείου μας. Στην βιβλιογραφία γίνεται όλο και περισσότερο λόγος για τα “μοριακά χειρουργικά όρια”²¹⁹ και η διεγχειρητική κυτταρομετρία ροής τα προσεγγίζει στους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου.

Η πιστοποίηση της μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη αυτή θέτει τα θεμέλια για ευρύτερες πολυκεντρικές μελέτες ώστε να καταστεί μέθοδος εκλογής στη διεγχειρητική εφαρμογή της σε διεθνές επίπεδο στα ογκολογικά χειρουργεία κεφαλής και τραχήλου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η κυτταρομετρία ροής με το «Ioannina Protocol» έχει την δυνατότητα να μελετήσει σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα της τάξης των 6 λεπτών δείγματα από αλλοιώσεις κεφαλής και τραχήλου και τα αποτελέσματα μπορεί να είναι διαθέσιμα άμεσα διεγχειρητικά.
- Η κακοήθεια στην περιοχή της κεφαλής και τραχήλου χαρακτηρίζεται από ανευπλοειδία και από αυξημένο δείκτη κακοήθειας (Tumor Index=S-phase+G₂/M).
- Τιμές G₀/G₁ ≤ 80% είχαν 97.4% ευαισθησία και 90% ειδικότητα για την διάγνωση της κακοήθειας.
- Τιμές S-phase ≥ 6% είχαν 97.4% ευαισθησία και 73.3% ειδικότητα για την διάγνωση της κακοήθειας.
- Τιμές G₂/M ≥ 5% είχαν 80% ευαισθησία και 86.7% ειδικότητα αντίστοιχα για την διάκριση της κακοήθειας.
- Όσον αφορά τον δείκτη κακοήθειας τιμές του TI ≥ 10 % είχαν 97.4% ευαισθησία και 90% ειδικότητα για την διάκριση των κακοήθων αλλοιώσεων.
- Παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στις φάσεις G₀/G₁ και G₂/M μεταξύ καλής, μέτριας και χαμηλής διαφοροποίησης πλακώδη καρκινώματα κεφαλής και τραχήλου
- Παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στις φάσεις G₀/G₁ και S-phase μεταξύ όγκου και δειγμάτων από μη διηθημένα όρια.
- Η κυτταρομετρία ροής μπορεί να ελέγξει πολλαπλά δείγματα τόσο από επιφανειακά όρια όσο και από εν το βάθει όρια εκτομής.
- Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη αυτή θέτει τα θεμέλια για ευρύτερες πολυκεντρικές μελέτης ώστε να καταστεί μέθοδος εκλογής στη διεγχειρητική εφαρμογή της σε διεθνές επίπεδο στα ογκολογικά χειρουργεία κεφαλής και τραχήλου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μελέτη αλλοιώσεων κεφαλής και τραχήλου με κυταρομετρία ροής.

Λέξεις κλειδιά: κυταρομετρία ροής, διεγχειρητικά, κυτταρικός κύκλος, όρια εκτομής, κακοήθεια, κεφαλή-τράχηλος.

Εισαγωγή

Οι αλλοιώσεις κεφαλής τραχήλου περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα βλαβών σε διάφορες περιοχές όπως η μύτη και οι παραρρίνιοι κόλποι, ο ρινοφάρυγγας, ο υποφάρυγγας, ο λάρυγγας, η στοματική κοιλότητα, οι σιελογόνοι αδένες και το αυτί. Αναπτύσσονται κυρίως από τα πλακώδη κύτταρα που καλύπτουν το βλεννογόνο στις συγκεκριμένες περιοχές, από τα διάφορα κύτταρα των σιελογόνων αδένων, από κύτταρα του λεμφικού ιστού της περιοχής, από τις κυτταρικές στοιβάδες του δέρματος και από μεσεγχυματικής προέλευσης κύτταρα.

Σύμφωνα με την ταξινόμηση της WHO 2017 οι αλλοιώσεις περιλαμβάνουν: 1)την υπερπλασία από πλακώδη κύτταρα που πρόκειται για αυξημένο αριθμό κυττάρων χωρίς ατυπία, 2)την ήπιου βαθμού δυσπλασία (squamous intraepithelial neoplasia SIN1) που χαρακτηρίζεται από επέκταση της υπερπλασίας και στην βασική/παραβασική στοιβάδα χωρίς ατυπία, 3)την μετρίου βαθμού δυσπλασία(SIN2) και την υψηλού βαθμού δυσπλασία(SIN3), οι οποίες χαρακτηρίζονται από υπερπλασία με ατυπία, 4)το καρκίνωμα in situ.

Επί επιμονής των παραγόντων κινδύνου πολλές από αυτές τις δυσπλασίες θα εξελιχθούν σε διηθητικό καρκίνωμα από πλακώδη κύτταρα που αποτελεί τον πιο συχνό κακοήθη όγκο της κεφαλής-τραχήλου. Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου είναι το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ που ευθύνονται για περισσότερο από 75 % των περιπτώσεων. Άλλοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν τον ιό HPV, την λοίμωξη από EBV, την ενασχόληση με βερνίκια, με επεξεργασία ξύλου και κατασκευή επίπλων, την επίμονη σοβαρού βαθμού γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, την κατανάλωση φαγητών με συντηρητικά και κονσέρβες κλπ.

Η εξέλιξη των δυσπλαστικών αλλοιώσεων σε διηθητικό καρκίνωμα είναι μια γενετική διαδικασία που οφείλεται στην συσσώρευση πολλαπλών γενετικών

μεταλλάξεων που συμβαίνουν στο DNA των πλακωδών κυττάρων. Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η προσέγγιση του καρκινικού κυττάρου διεγχειρητικά μέσω ενός γρήγορου πρωτοκόλλου κυτταρομετρίας ροής και ο προσδιορισμός της ευαισθησίας και της ειδικότητας της μεθόδου στην διάκριση της κακοήθειας με στόχο την αξιοποίηση της τεχνικής αυτής στον καθορισμό των ορίων εκτομής.

Η κυτταρομετρία ροής είναι μια τεχνική αυτοματοποιημένης κυτταρικής ανάλυσης, που επιτρέπει τη μέτρηση μεμονωμένων σωματιδίων (κυττάρων, πυρήνων χρωμοσωμάτων κ.λπ.) καθώς διέρχονται σε νηματική ροή από ένα σταθερό σημείο όπου προσπίπτει ακτίνα laser. Έχει την δυνατότητα να αναλύει με μεγάλη ταχύτητα, ακόμη και σε μικρά δείγματα, ταυτοχρόνως πολλαπλά φυσικά ή/και χημικά χαρακτηριστικά του κυττάρου. Μετράει το ποσοστό των κυττάρων που βρίσκονται σε κάθε φάση του κύκλου καθώς και το ολικό περιεχόμενο σε DNA ενός κυτταρικού πληθυσμού (DNA πλοειδία).

Υλικό-Μέθοδος

Εξετάστηκαν 78 δείγματα από ασθενείς με αλλοιώσεις κεφαλής και τραχήλου που υποβλήθηκαν σε επέμβαση στην κλινική μας. Αμέσως μετά την εξαίρεση του όγκου ένα μικρό ιστοτεμάχιο της τάξης του χιλιοστού τοποθετείται σε διάλυμα PBS (Ca²⁺ and Mg²⁺ free, with 0.5mg/ml RNase) για να δημιουργήσουμε ένα εναιώρημα το οποίο στη συνέχεια φιλτράρεται και τα κύτταρα μετριούνται σε έναν αυτόματο αναλυτή. Ακολουθεί χρώση του εναιωρήματος με ιωδιούχο προπίδιο που είναι ένα αντιδραστήριο χρώσης των νουκλεϊνικών οξέων με μέγιστο μήκος κύματος φθορισμού στα 610 nm όταν διεγείρεται με ένα λέιζερ 488 nm. Το επόμενο βήμα είναι κυτταρομετρική ανάλυση και στη συνέχεια προσδιορισμός κακοήθειας. Στην μέθοδο που έχουμε αναπτύξει στο εργαστήριο μας, η κακοήθεια του όγκου προσδιορίζεται με την παρουσία ανευπλοειδίας, και με τον αυξημένο δείκτη κακοήθειας (Tumor Index, TI) ο οποίος προσδιορίζεται από το άθροισμα του ποσοστού των κυττάρων που βρίσκονται στην φάση S και στην φάση G2/M. Για την αναγνώριση της ανευπλοειδίας προσδιορίζουμε το DNA Index, το οποίο εκφράζεται ως ο λόγος περιεκτικότητας DNA ενός κυττάρου από τον όγκο διά της περιεκτικότητας DNA ενός φυσιολογικού διπλοειδικού κυττάρου. DNA Index μεγαλύτερο από 1,1

σημαίνει ανευπλοειδία/υπερπλοειδία και DNA Index μικρότερο από 0,9 σημαίνει ανευπλοειδία/υποπλοειδία. Στο ιστόγραμμα η ανευπλοειδία διακρίνεται από την μετατόπιση της κορυφής G₀/G₁. Ακολουθεί σύγκριση με τα αποτελέσματα της παθολογοανατομικής εξέτασης. Για την ανάδειξη της ανευπλοειδίας χρησιμοποιήσαμε σαν μάρτυρα ερυθρά αιμοσφαίρια από κοτόπουλα (chicken red blood cell) και μονοπύρηννα από περιφερικό αίμα με φυσιολογικό κυτταρικό κύκλο.

Αποτελέσματα

Εξετάστηκαν συνολικά 78 δείγματα (61 άντρες, 17 γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας 59,1). Από τα δείγματα που εξετάστηκαν 44 ήταν καλοήθη νεοπλάσματα και 34 ήταν κακοήθη νεοπλάσματα. Από τα 34 κακοήθη νεοπλάσματα υπήρχαν 24 πλακώδη καρκινώματα, 5 λεμφώματα Β-κυτταρικής προέλευσης, 3 βασικοκυτταρικά καρκινώματα, 1 νευροενδοκρινικό καρκίνωμα και 1 καρκίνωμα μεσεγχυματικής προέλευσης-σάρκωμα. Όσον αφορά την πλοειδία 66 ήταν διπλοειδικά και 12 ανευπλοειδικά δείγματα. Όλα τα ανευπλοειδικά δείγματα ήταν κακοήθη. Από τα 66 διπλοειδικά τα 22 ήταν κακοήθεια και παρουσίασαν παθολογικό κυτταρικό κύκλο με χαμηλότερες τιμές G₀/G₁ και υψηλότερες τιμές S-phase και G₂/M. Για όλα τα δείγματα η κυτταρομετρία ροής μέσα σε 6 λεπτά προσδιόρισε το ποσοστό των κυττάρων σε κάθε φάση του κυτταρικού κύκλου, το Tumor Index(TI) και το DNA Index. Χρησιμοποιήσαμε το Man-Whitney U test για να συγκρίνουμε τις φάσεις G₀/G₁, S-phase και G₂/M μεταξύ κακοήθων και καλοηθών αλλοιώσεων. Τιμές p< 0.05 θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές.

Επίσης προσδιορίσαμε την ευαισθησία και την ειδικότητα της μεθόδου και παρατηρήσαμε ότι τιμές G₀/G₁ ≤ 80% είχαν 97.4% ευαισθησία και 90% ειδικότητα για την διάγνωση κακοήθειας, τιμές S-phase ≥ 6%(97.4% ευαισθησία και 73.3% ειδικότητα) και τιμές G₂/M ≥ 5% έχουν (80% ευαισθησία and 86.7% ειδικότητα) αντίστοιχα για την διάκριση της κακοήθειας . Όσον αφορά τον δείκτη κακοήθειας τιμές TI ≥ 10 % είχαν 97.4% ευαισθησία και 90% ειδικότητα για την διάκριση των κακοήθων αλλοιώσεων.

Σε 7 περιπτώσεις εξετάσαμε επιπλέον δείγματα από τα όρια εκτομής για να αξιολογήσουμε τα χειρουργικά όρια και την δυνατότητα της μεθόδου μας για

διεγχειρητική εκτίμηση των ορίων εκτομής των κακοήθων αλλοιώσεων. Η παθολογοανατομική απάντηση έδειξε την εκτομή σε ελεύθερα νεοπλασματικής διήθησης όρια σε 5 περιπτώσεις και διηθημένα όρια σε 2 περιπτώσεις. Η κυτταρομετρία ροής επιβεβαίωσε την απουσία κακοήθειας στις 5 περιπτώσεις με ελεύθερα όρια και ανέδειξε την παρουσία κυτταρικού πληθυσμού με παθολογικό κυτταρικό κύκλο σε όρια από τα υπόλοιπα δύο δείγματα .

Συζήτηση

Η κυτταρομετρία ροής είναι μια μέθοδος που μελετώντας τον κυτταρικό κύκλο μπορεί να προσδιορίσει το συνολικό ποσό DNA ενός κυτταρικού πληθυσμού δηλαδή την DNA πλοειδία καθώς και το ποσοστό των κυττάρων που βρίσκονται σε κάθε φάση του κυτταρικού κύκλου. Χρησιμοποιώντας ένα γρήγορο πρωτόκολλο κυτταρομετρίας ροής που έχει αναπτυχθεί από την μονάδα μοριακής βιολογίας του αιματολογικού εργαστηρίου του νοσοκομείου μας και έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στους όγκους εγκεφάλου, μελετήσαμε τα δείγματα από τους 78 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην κλινική μας και υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση για ύποπτες αλλοιώσεις. Με την μέθοδο που χρησιμοποιούμε έχουμε την δυνατότητα μιας ταχείας απάντησης μέσα σε 5-10 λεπτά. Η απάντηση της κυτταρομετρίας ροής παρατίθεται με την μορφή ενός ιστογράμματος. Η μορφή του ιστογράμματος μίας καλοήθειας έχει διαφορετική μορφή από το ιστόγραμμα μίας κακοήθειας.

Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι όλες οι ανευπλοειδικές αλλοιώσεις ήταν κακοήθεις και ότι η κακοήθεια στις διπλοειδικές αλλοιώσεις σχετίζεται με παθολογικό κυτταρικό κύκλο. Η ανευπλοειδία έχει συσχετιστεί με ανάπτυξη καρκινώματος και σε μελέτες στο παρελθόν.

Παρατηρήσαμε μια στατιστικώς σημαντική διαφορά στις φάσεις του κυτταρικού κύκλου μεταξύ καλοηθών και κακοήθων αλλοιώσεων. Με βάση τα αποτελέσματά μας μπορούμε να πούμε ότι η κυτταρομετρία ροής μπορεί να διακρίνει την κακοήθεια από την καλοήθεια στις διάφορες βλάβες κεφαλής και τραχήλου. Επίσης μπορεί σε πραγματικό χρόνο διεγχειρητικά να διακρίνει το υγιές από το παθολογικό όριο. Το μέγεθος του δείγματος από όρια εκτομής είναι όμως μικρό και απαιτούνται περισσότερα δείγματα για να τεκμηριώσουμε την αξία της μεθόδου.

Συμπέρασμα

Η κυτταρομετρία ροής αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη τεχνική για την διαφοροδιάγνωση καλοήθειας από την κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου. Μελλοντικός στόχος μας είναι η χρήση της τεχνικής αυτής διεγχειρητικά για να μας κατευθύνει στην εκτομή των όγκων σε ελεύθερα όρια. Η πιστοποίηση της μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη αυτή θέτει τα θεμέλια για ευρύτερες πολυκεντρικές μελέτες ώστε να καταστεί μέθοδος εκλογής στη διεγχειρητική εφαρμογή της σε διεθνές επίπεδο στα ογκολογικά χειρουργεία κεφαλής και τραχήλου.

SUMMARY

Analysis of head and neck lesions with flow cytometry

Key words: flow cytometry, intraoperative, cell cycle, resection margins, malignancy, head and neck

Introduction

Head and neck cancer poses a significant health problem and is the 6th most common cancer worldwide. Head and neck cancer refers to malignancies arising in complex anatomic areas such as the mucosal surfaces of the sinonasal tract, oral cavity, pharynx, nasopharynx, larynx, ear, salivary glands and head and neck skin. These malignancies represent a variety of histological subtypes with most common head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). Several risk factors associated with HNSCC carcinogenesis have been identified. The most common treatment modalities for HNSCC include surgery, chemotherapy, and radiation, often in combination. Although significant advances have been made recently in many surgical fields, the treatment of cancer of the head and neck has not received the attention nor kept the pace of progress that is observed in other. As a result, survival rates and prognosis have not shown a significant improvement. Inexplicably, tumors excised with microscopically free margins can recur. Clearly, new methods are required to allow better mapping of this elusive cancer spread. Intraoperative DNA content analysis by flow cytometry in solid lesions has been recently introduced and can be performed at maximum 6 minutes. We have demonstrated encouraging results in brain tumors for the assessment of grade of malignancy, histology, and tumor margins. In this study we aimed to investigate the value of rapid cell cycle analysis by flow cytometry for the intraoperative characterization of head and neck lesions and their margins.

Material and Methods

Patients with head and neck lesions suspicious for malignancy that underwent surgery in our department were included in the study. A tumor sample (about 3-5 mm²) was collected during surgery. Half of the sample was sent for flow cytometry analysis and half for pathology evaluation. Both the pathologist and the flow cytometry operator

were blinded. The pathology evaluation of the tissue samples on permanent tissue sections were considered as the gold standard and performed by an expert pathologist. Diagnosed tumors were graded according to the World Health Organization 2017 classification scheme. Informed consent was obtained for each individual before tissue collection per institutional review board protocol. For flow cytometry analysis the sample was minced for 1 min in PBS buffer (Ca^{2+} and Mg^{2+} free, with 0.5 mg/ml RNase) and a cell suspension is obtained. Cells are then processed immediately for staining by adding propidium iodide (125 $\mu\text{g}/\text{ml}$) and after 3 min flow cytometric analysis is performed using a FACSCalibur flow cytometer, equipped with two lasers (488nm, 635nm) and six parameters. Chicken red blood cells and normal mononuclear cells obtained from the peripheral blood (PBMCs) are used as the standard to define the position of the diploid G0/G1 peak in DNA histograms. An average of 5000 signals (cell nuclei) counted in each sample were evaluated. If DNA index was over 1.1 the cancer was considered aneuploid/hyperploid and if the DNA index was below 0.9 was considered aneuploid/hypoploid. Cell cycle fractions were defined as the number of cells in G0/G1, S and G2/M phase. The sum S and G2/M was defined as tumor index.

Statistical analysis was performed using the Mann–Whitney U test to compare the G0/G1, S-phase and mitoses fraction of the benign versus malignant tumors and tissue from tumor core and resection margins. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was used to define the threshold value most efficiently discriminating benign from malignant tumors. Continuous data are expressed as mean \pm standard deviation. The level of significance was defined as a probability value less than 0.05.

Results

Specimens from 78 patients (61 men, 17 women, mean age 59,1 years) met the inclusion criteria for the study. There were 44 benign lesions and 34 malignant lesions. The histological diagnoses of the malignant lesions were 24 squamous cell carcinomas, 5 lymphomas of B-cell origin, 3 basal cell carcinomas, 1 neuroendocrine tumor and 1 tumor of mesenchymal origin. There were 66 diploid and 12 aneuploid lesions. All

aneuploid lesions were malignant. Malignant lesions had lower G₀/G₁ and higher S-phase and G₂/M phase fractions than benign lesions (78.5%±11.5 vs 92.4%±2.1, p<0.0001, 9.7±5 vs 4±1.4, p<0.0001 and 11.8±9.9 vs 3.75±1.8, p<0.0001 respectively). A cut-off value of 88% for G₀/G₁ phase had a 97.4% sensitivity and 90% specificity for the diagnosis of malignancy, for S phase fraction the cut-off value was higher or equal to 6% (97.4% sensitivity and 73.3% specificity) and for G₂/M phase fraction a value higher or equal to 5% (80% sensitivity and 86.7% specificity). A tumor index (S+G₂/M) higher of 10% had a 97.4% sensitivity and 90% specificity for the detection of malignancy.

In 7 malignant cases we additionally analyzed specimens from resection margins in order to evaluate the extent of excision. Pathology verified that the margins of the excised lesion were free of tumor in 5 cases and infiltrated in 2 cases. In the 5 cases with clear resection margins the G₀/G₁, S-phase and G₂/M phase fraction of the marginal tissue verified the absence of tumor cells. In the rest 2 cases pathology showed infiltrated margins and flow cytometry analysis showed the presence of cells with pathological cell cycle that could be readily discriminated from normal tissue.

Discussion

The present study showed for the first time that intraoperative flow cytometry can differentiate benign from malignant lesions with high sensitivity and specificity based on cell cycle fractions and DNA index analysis. More importantly, intraoperative flow cytometry can be used for the assessment of tumor resection margins, giving reliable feedback to the surgeon, at maximum 6 minutes, in order to revise excision margins. Thus, this technique could become a novel intraoperative adjunct to head and neck surgeons. Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is a grave disease with high morbidity and mortality in advanced stages. At the time of diagnoses more than 50% of all patients have advanced disease and thus a poor prognosis. According to Woolgar et al. histopathological reviews show infiltrated surgical margins in 23% of the cases with oral and oropharyngeal carcinoma and close surgical margins in 43% of the cases. Survival rates and prognosis have not shown a significant improve, with a 5-year survival rate approximately 40% with local recurrence being the main cause of

death. Despite aggressive surgery in combination with chemotherapy and radiotherapy many of the patients will die of local or regional recurrence. A very important prognostic factor which has been well documented as a predictor of recurrence is the status of resection margins in head and neck squamous cell carcinoma. Increased local recurrence and low survival rates are related to the presence of microscopic tumor cells in resection margins. Patients with head and neck squamous cell carcinoma undergo surgery as part of their main or rescue treatment. Frozen section remains the gold standard technique to determine the extent of resection. Byers and colleagues showed that the use of frozen sections reduced the probability of local recurrence in head and neck cancer. However, this method is time consuming and can evaluate only a small part of the tumor's resection margins. Thus, the characterization of several surgical margins by frozen sections may require analysis of many samples which can lead to a prolongation of surgery. Several studies using different methods have been performed for the intraoperative characterization of head and neck cancer. Unfortunately, these methods are time consuming or require the administration of drugs to the patients. Epstein and colleagues used staining of the oral mucosa with the vital dye toluidine blue during surgery to visualize the subclinical disease. Abnormal staining of the oral mucosa correlated to histologic dysplasia and increased cancer risk. Autofluorescence of resected oral tissue was used by Svistun et al to detect abnormal oral mucosa. Based on the genetic alterations that occur during carcinogenesis, Goldenberg et al performed a novel quantitative methylation-specific polymerase chain reaction protocol (QMSP) to detect and quantify tumor-specific methylated-promoter sequences in surgical margins intraoperatively. Another study by Rosenthal et al involved the intravenous administration of a fluorescently labeled antibody, cetuximab-IRDye800, targeting epidermal growth factor receptor (EGFR). Fluorescence imaging intraoperatively differentiated normal tissue from tumor during resection. Narrow Band Imaging, Optical Coherence Tomography, Raman Spectroscopy are some of the methods that have been used to guide intraoperative resection with many limitations. Intraoperative flow cytometry constitutes a novel method for the intraoperative characterization of malignant lesions. Two of the most popular flow cytometric applications are the measurement of cellular DNA content and the analysis of cell

cycle. In addition to determining the relative cellular DNA content, flow cytometry also permits the identification of the cell distribution during the various phases of the cell cycle. The distinct phases that can be recognized in a proliferating cell population are the G₀/G₁, S and G₂/M phase fractions. Our group, by modifying a previously used protocol, developed a fast cell cycle analysis protocol that permitted the intraoperative use of flow cytometry. Based on that, new horizons for flow cytometry in the operating theater have emerged. Intraoperative flow cytometry constitutes a novel method for the assessment of surgical margins after tumor excision. In glioblastoma, the most malignant brain tumor with poor prognosis, intraoperative flow cytometry proved to detect tumor cells in resection margins with high sensitivity and specificity. Furthermore, this technique has an important role during surgical excision of liver tumors. Intraoperative immunophenotypic analysis is another promising application that allowed identification of the specific tumor type within minutes. In the present study intraoperative flow cytometry showed that this technique could differentiate malignant lesions from benign ones based on cell cycle phase fractions. Furthermore, this technique may evaluate tumor borders in order to assess the extent of excision within a few minutes and can be performed in all patients that undergo surgery for head and neck lesions without any limitations. In all cases there was a complete match between flow cytometry and histopathology. We have also reported that all aneuploid lesions were malignancies. Intraoperative flow cytometry may distinguish aneuploid malignancies from the diploid ones. This information can be useful in the future to plan a targeted therapy immediately after the tumor is resected. According to genetic analysis many head and neck squamous cell carcinomas present complex, aneuploid karyotypes revealing structural and numeric chromosomal instability. Lately new drugs that affect specifically aneuploid cells are being developed. Garcia et al reported an aneuploidy targeted therapy for head and neck squamous cell carcinoma testing the effect of 5-aminoimidazole-4-carboxamide-riboside (AICAR) and 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-AAG) in aneuploid, diploid HNSCC cell lines and in normal keratinocytes. A future goal of our research is to investigate the possible prognostic role of intraoperative flow cytometric analysis and definition of the exact tumor type. One limitation of the present study is the limited number of patients included in which surgical margins

were assessed. Nevertheless, with the results so far cell cycle analysis provides important intraoperative information for the characterization of head and neck tumors. More importantly, this novel application of flow cytometry may guide the surgeon to identify the “true” resection margins that ultimately has a great impact on patients’ prognosis. It is obvious that future studies with more patients are needed for safe conclusions to be reached and we call for an international collaboration in order to verify our preliminary results.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Αθανασιάδης-Σισμάνης Α. Ωτορινολαρυγγολογία, Χειρουργική κεφαλής και τραχήλου Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου 2011.
2. Κωνσταντινίδης Ι., Μπιζάκης Ι. Ωτορινολαρυγγολογία, Χειρουργική κεφαλής & τραχήλου. Ευρωπαϊκό Ιατρικό Εγχειρίδιο. Εκδόσεις Ροτόντα 2013.
3. Flint Paul W., Haughey Bruce H., Lund Valerie J., et al. Cummings Otolaryngology Head and Neck surgery. 6th ed. Elsevier; 2015.
4. Tavaluc R, Tan-Geller M. Reinke's Edema. Otolaryngol Clin North Am. 2019 Aug;52(4):627-635. doi: 10.1016/j.otc.2019.03.006. Epub 2019 May 14. PMID: 31101355.
5. Lim S, Sau P, Cooper L, McPhaden A, Mackenzie K. The incidence of premalignant and malignant disease in Reinke's edema. Otolaryngol Head Neck Surg. 2014 Mar;150(3):434-6. doi: 10.1177/0194599813520123. Epub 2014 Jan 16. PMID: 24436463.
6. Tan M, Bryson PC, Pitts C, Woo P, Benninger MS. Clinical grading of Reinke's edema. Laryngoscope. 2017 Oct;127(10):2310-2313. doi: 10.1002/lary.26647. Epub 2017 Jun 5. PMID: 28581063.
7. HOLINGER PH, JOHNSTON KC. Benign tumors of the larynx. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1951 Jun;60(2):496-509. doi: 10.1177/000348945106000219. PMID: 14857637.
8. Heyes, R., & Lott, D. G. (2017). Laryngeal Cysts in Adults: Simplifying Classification and Management. Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 157(6), 928–939. doi:10.1177/019459981771561
9. Derkay, C. S. (1995). Task Force on Recurrent Respiratory Papillomas: A Preliminary Report. Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery, 121(12), 1386–1391.
10. Jyotirmay H, Kumar SA, Preetam P, Manjunath D, Bijiraj VV. Recent Trends in the Management of Thornwaldts cyst: A Case Report. J Clin Diagn Res. 2014 Aug;8(8): KD03-4. doi: 10.7860/JCDR/2014/8086.4695. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25302225; PMCID: PMC4190747.
11. Kreppel, M., & Zöller, J. (2018). Ameloblastoma-Clinical, radiological, and therapeutic findings. Oral Diseases, 24(1-2), 63–66. doi:10.1111/odi.12702

12. Shah J. Jatin Shah's Head and Neck Surgery and Oncology. 4th ed. Elsevier; 2012
13. Κωνσταντινίδης Ιωάννης Ρινολογία Παθήσεις και Χειρουργική Ρινός, Παραρρινίων Κόλπων και Βάσεως του Κρανίου. Εκδόσεις Ροτόντα; 2018
14. Lisan Q, Laccourreye O, Bonfils P Sinonasal inverted papilloma: From diagnosis to treatment. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2016 Nov;133(5):337-341. doi: 10.1016/j.anorl.2016.03.006.
15. Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer.* 1984; 53:563–8.
16. Hellquist H, Lundgren J, Olofsson J. Hyperplasia, keratosis, dysplasia and carcinoma in situ of the vocal cords--a follow-up study. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1982 Feb;7(1):11-27. doi: 10.1111/j.1365-2273.1982.tb01557.x. PMID: 7037233.
17. Sengiz S, Pabuccuoglu U, Sulen S. Immunohistological comparison of the World Health Organization (WHO) and Ljubljana classifications on the grading of preneoplastic lesions of the larynx. *Pathol Res Pract.* 2004; 200:181–8.
18. Shanmugaratnam K in collaboration with Sabin LH et al. Histologic typing of tumors of the upper respiratory tract and ear. Berlin: Springer Verlag; 1991.
19. Michaels L. The Kambic-Gale method of assessment of epithelial hyperplastic lesions of the larynx in comparison with the dysplasia grade method. *Acta Otolaryngol.* 1997; 527:17–20.
20. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & genetics. Head and neck tumors. International agency for research in cancer (IARC). In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. Head and Neck Tumors. Lyon: IARC Press; 2005 p. 177–80.
21. Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *J Oral Pathol Med.* 2008; 17:127–33.
22. Barnes L, Eveson JW, Reichart PA, Sidransky D. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics. Head and neck tumours. World Health Organization; 2005.
23. Crissman JD, Zarbo RJ. Dysplasia, in situ carcinoma, and progression to invasive squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg Pathol* 1989;13(1 Suppl):5–16.

24. Gale N, Kambi_V, Michaels L, et al. The Ljubljana classification: a practical strategy for the diagnosis of laryngeal precancerous lesions. *Adv Anat Pathol* 2000; 4:240–51.
25. Crissman JD. Laryngeal keratosis and subsequent carcinoma. *Head Neck Surg* 1979; 1:386–91.
26. McGavran MH, Bauer WC, Ogura JH. Isolated laryngeal keratosis: its relation to carcinoma of the larynx based on clinicopathologic study of 87 consecutive cases with longterm follow-up. *Laryngoscope* 1960; 70:932–51.
27. Norris CM, Peale AR. Keratosis of the larynx. *J Laryngol Otol* 1963; 77:635–47.
28. Gabriel CE, Jones DG. Hyperkeratosis of the larynx. *J Laryngol Otol* 1973; 87:129–34.
29. Henry RC. The transformation of laryngeal leukoplakia to cancer. *J Laryngol Otol* 1979; 93:447–59.
30. Barnes L. Diseases of the larynx, hypopharynx and esophagus. In: Barnes L, editor. *Surgical pathology of the head and neck*. New York: Dekker; 2001. p. 127–237.
31. Auerbach O, Hammond EC, Garfinkel L. Histologic changes in the larynx in relation to smoking habits. *Cancer* 1970; 25:92–8.
32. Hansen LS, Olson JA, Silverman Jr S. Proliferative verrucous leukoplakia. A longterm study of thirty patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60:285–98.
33. Cabay RJ, Morton TH, Epstein JB. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: a review of the literature. *J Oral Pathol Med* 2007; 36:255–61.
34. van der Waal I, Reichart PA. Oral proliferative verrucous leukoplakia revisited. *Oral Oncol*, in press, doi: 10.1016/j.oraloncology.2007.09.010.
35. Murrah VA, Batsakis JG. Proliferative verrucous leukoplakia and verrucous hyperplasia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103:660–3.
36. Shear M, Pindborg JJ. Verrucous hyperplasia of the oral mucosa. *Cancer* 1980; 46:1855–62.
37. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol* 2006; 42:461–74.
38. Kawaguchi H, El-Naggar AK, Papadimitrakopoulou V, et al. Podoplanin: a novel marker for oral cancer risk in patients with oral premalignancy. *J Clin Oncol* 2008; 26:354–60.

39. Vora HH, Trivedi TI, Shukla SN, Shah NG, Goswami JV, Shah PM. p53 expression in leukoplakia and carcinoma of the tongue. *Int J Biol Markers* 2006; 21:74–80.
40. Johnstone S, Logan RM. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in normal oral mucosa, oral dysplasia and oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007; 36:263–6.
41. Luo CW, Roan CH, Liu CJ. Human papillomaviruses in oral squamous cell carcinoma and pre-cancerous lesions detected by PCR-based gene-chip array. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007; 36:153–8.
42. Kovesi G, Szende B. Prognostic value of cyclin D1, p27, and p63 in oral leukoplakia. *J Oral Pathol Med* 2006; 35:274–7.
43. Gires O, Mack B, Rauch J, Matthias C. CK8 correlates with malignancy in leukoplakia and carcinomas of the head and neck. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 343:252–9.
44. Chandu A, Smith ACH. The use of CO2 laser in the treatment of oral white patches: outcomes and factors affecting recurrence. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34:396–400.
45. van der Hem PS, Nauta JM, van der Wal JE, Roodenburg JL. The results of CO2 laser surgery in patients with oral leukoplakia: a 25 year follow up. *Oral Oncol* 2005; 41:31–7.
46. Chiesa F, Tradati N, Grigolato R, et al. Randomized trial of fenretinide (4-HPR) to prevent recurrences, new localizations and carcinomas in patients operated on for oral leukoplakia: long-term results. *Int J Cancer* 2005; 115:625–9.
47. Mulshine JL, Atkinson JC, Greer RO, et al. Randomized, double-blind, placebocontrolled phase IIB trial of the cyclooxygenase inhibitor ketorolac as an oral rinse in oropharyngeal leukoplakia. *Clin Cancer Res* 2004; 10:1565–73.
48. Sood S, Shiff SJ, Yang CS, Chen X. Selection of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs for oral cancer chemoprevention. *Oral Oncol* 2005; 41:562–7.
49. Rudin CM, Cohen EEW, Papadimitrakopoulou VA, et al. An attenuated adenovirus, ONYX-015, as mouthwash therapy for premalignant oral dysplasia. *J Clin Oncol* 2003; 21:4546–52.

50. Gaballah K, Hills A, Curiel D, Hallden G, Harrison P, Partridge M. Lysis of dysplastic but not normal oral keratinocytes and tissue-engineered epithelia with conditionally replicating adenoviruses. *Cancer Res* 2007;67: 7284–94.
51. Kvaal SI, Warloe T. Photodynamic treatment of oral lesions. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2007; 26:127–33.
52. Ishii J, Fujita K, Komori T. Laser surgery as a treatment for oral leukoplakia. *Oral Oncol* 2003; 39:759–69.
53. Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ, van der Waal I. Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa. International histological classification of tumours. World Health Organization; 1997.
54. Shafer WG, Waldron CA. Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer* 1975; 36:1021–8.
55. Bouquot JE, Gorlin RJ. Leukoplakia, lichen planus, and other oral keratoses in 23,616 white Americans over the age of 35 years. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986; 61:373–81.
56. Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M, et al. Update on oral lichen planus:etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998; 9:86–122.
57. Academy Perio Report,Position paper (2003): oral features of mucocutaneous disorders. *J Periodontol.* 2003 Oct;74(10):1545-56.
58. Carrozzo M (2009), Thorpe R. Oral lichen planus: a review. *Minerva Stomatol.* 2009 Oct;58(10):519-37.
59. Dissemond J (2004). Oral lichen planus: an overview. *J Dermatolog Treat.* 2004 Jun;15(3):136-40.
60. Andreasen JO (1968). Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1968 Jan;25(1):31-42.
61. de Sousa FA (2008), Rosa LE. Oral lichen planus: clinical and histopathological considerations. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2008 Mar-Apr;74(2):284-92.
62. Mollaoglu N. (2000) Oral lichen planus: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000; 38: 370-377.
63. Anuradha Ch (2008), Reddy BV, Nandan SR, Kumar SR. Oral lichen planus. A review. *NY State Dent J.* 2008 Jun-Jul;74(4):66-8.

64. Mattsson U (2002), Jontell M, Holmstrup P. Oral lichen planus and malignant transformation: is a recall of patients justified? *Crit Rev Oral Biol Med*.
65. van der Meij EH (2003), Schepman KP, van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003 Aug;96(2):164-71.
66. Schottenfeld D (2006), Beebe-Dimmer J. Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia. *CA Cancer J Clin*. 2006 Mar-Apr;56(2):69-83.
67. Murti PR (1986), Daftary DK, Bhonsle RB, Gupta PC, Mehta FS, Pindborg JJ. Malignant potential of oral lichen planus: observations in 722 patients from India. *J Oral Pathol*. 1986 Feb;15(2):71-7.
68. Mignogna MD, Lo Muzio L, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5-year experience. *Oral Oncol* 2001; 37:262-7.
69. Mignogna MD, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Califano L, Lo Muzio L. Clinical behaviour of malignant transform-ing oral lichen planus. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28:838-43.
70. Dionne, K.R.; Warnakulasuriya, S.; Zain, R.B.; Cheong, S.C. Potentially malignant disorders of the oral cavity: Current practice and future directions in the clinic and laboratory. *Int. J. Cancer* 2015, 136, 503–515.
71. Chole, R.H.; Gondivkar, S.M.; Gadbail, A.R.; Balsaraf, S.; Chaudhary, S.; Dhore, S.V.; Ghonmode, S.; Balwani, S.; Mankar, M.; Tiwari, M.; et al. Review of drug treatment of oral submucous fibrosis. *Oral Oncol*. 2012, 48, 393–398.
72. Wang, Y.Y.; Tail, Y.H.; Wang, W.C.; Chen, C.Y.; Kao, Y.H.; Chen, Y.K.; Chen, C.H. Malignant transformation in 5071 southern Taiwanese patients with potentially malignant oral mucosal disorders. *BMC Oral Health* 2014, 14, 99.
73. Zhang, X.; Reichart, P.A. A review of betel quid chewing, oral cancer and precancer in Mainland China. *Oral Oncol*. 2007, 43, 424–430.
74. Tilakaratne, W.M.; Ekanayaka, R.P.; Warnakulasuriya, S. Oral submucous fibrosis: A historical perspective and a review on etiology and pathogenesis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol*. 2016, 122, 178–191.

75. Chattopadhyay, A.; Ray, J.G. Molecular pathology of malignant transformation of oral submucous fibrosis. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2016, 35, 193–205.
76. Balakrishnan, C.; Aswath, N. Estimation of serum, salivary immunoglobulin G, immunoglobulin A levels and total protein, hemoglobin in smokeless tobacco chewers and oral submucous fibrosis patients. *Contemp. Clin. Dent.* 2015, 6, S157–S162.
77. Arakeri, G.; Rai, K.K.; Hunasgi, S.; Merckx, M.A.W.; Gao, S.; Brennan, P.A. Oral submucous fibrosis: An update on current theories of pathogenesis. *J. Oral Pathol. Med.* 2017, 46, 406–412.
78. Guruprasad, R.; Nair, P.P.; Singh, M.; Singh, M.; Singh, M.; Jain, A. Serum vitamin c and iron levels in oral submucous fibrosis. *Indian J. Dent.* 2014, 5, 81–85.
79. Wang, Y.P.; Wu, Y.C.; Cheng, S.J.; Chen, H.M.; Sun, A.; Chang, J.Y. High frequencies of vitamin B12 and folic acid deficiencies and gastric parietal cell antibody positivity in oral submucous fibrosis patients. *J. Formos. Med. Assoc.* 2015, 114, 813–819.
80. Teh, M.T.; Tilakaratne, W.M.; Chaplin, T.; Young, B.D.; Ariyawardana, A.; Pitiyage, G.; Lalli, A.; Stewart, J.E.; Hagi-Pavli, E.; Cruchley, A.; et al. Fingerprinting genomic instability in oral submucous fibrosis. *J. Oral Pathol. Med.* 2008, 37, 430–436.
81. Pindborg, J.J.; Murti, P.R.; Bhonsle, R.B.; Gupta, P.C.; Daftary, D.K.; Mehta, F.S. Oral submucous fibrosis as a precancerous condition. *Eur. J. Oral. Sci.* 1984, 92, 224–229.
82. Rodríguez-Blanco I, Flórez Á, Paredes-Suárez C, Rodríguez-Lojo R, González-Vilas D, Ramírez-Santos A, Paradela S, Conde IS, Pereiro-Ferreirós M. Actinic Cheilitis: Analysis of Clinical Subtypes, Risk Factors and Associated Signs of Actinic Damage. *Acta Derm Venereol.* 2019 Sep 01;99(10):931-932.
83. Blot, W. J. et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res.* 48, 3282–3287 (1988).
84. Wong, I. C., Ng, Y. K. & Lui, V. W. Cancers of the lung, head and neck on the rise: perspectives on the genotoxicity of air pollution. *Chin. J. Cancer* 33, 476–480 (2014).
85. Mishra, A. & Meherotra, R. Head and neck cancer: global burden and regional trends in India. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 15, 537–550 (2014).
86. Guha, N. et al. Oral health and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck and esophagus: results of two multicentric case-control studies. *Am. J. Epidemiol.* 166, 1159–1173 (2007).

87. Freedman, N. D. et al. Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large United States prospective cohort study. *Int. J. Cancer* 122, 2330–2336 (2008).
88. Hennessey, P. T., Westra, W. H. & Califano, J. A. Human papillomavirus and head and neck squamous cell carcinoma: recent evidence and clinical implications. *J. Dent. Res.* 88, 300–306 (2009).
89. Tsang, C. M., Lui, V. W. Y., Bruce, J. P., Pugh, T. J. & Lo, K. W. Translational genomics of nasopharyngeal cancer. *Semin. Cancer Biol.* 61, 84–100 (2020).
90. Velleuer, E. & Dietrich, R. Fanconi anemia: young patients at high risk for squamous cell carcinoma. *Mol. Cell Pediatr.* 1, 9 (2014).
91. Niu, Y. M. et al. Increased risks between Interleukin-10 gene polymorphisms and haplotype and head and neck cancer: a meta-analysis. *Sci. Rep.* 5, 17149 (2015).
92. Wang, Y., Yang, H., Duan, G. & Wang, H. The association of the CYP1A1 Ile462Val polymorphism with head and neck cancer risk: evidence based on a cumulative meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 9, 2927–2934 (2016).
93. Krishnamurthy, S. et al. Endothelial cell-initiated signaling promotes the survival and self-renewal of cancer stem cells. *Cancer Res.* 70, 9969–9978 (2010).
94. Faber, A. et al. CD44 as a stem cell marker in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncol. Rep.* 26, 321–326 (2011).
95. Yu, S. S. & Cirillo, N. The molecular markers of cancer stem cells in head and neck tumors. *J. Cell Physiol.* 235, 65–73 (2020).
96. Zhang, Q. et al. A subpopulation of CD133(+) cancer stem-like cells characterized in human oral squamous cell carcinoma confer resistance to chemotherapy. *Cancer Lett.* 289, 151–160 (2010).
97. Pai, S. I. & Westra, W. H. Molecular pathology of head and neck cancer: implications for diagnosis, prognosis, and treatment. *Annu. Rev. Pathol.* 4, 49–70 (2009).
98. Ferlay, J. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int. J. Cancer* 144, 1941–1953 (2019).
99. Bray, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 68, 394–424 (2018).

100. Ferlay, J. et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (accessed 18 September 2020). IARC <https://gco.iarc.fr/today> (2018).
101. Hashibe, M. et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J. Natl Cancer Inst.* 99, 777–789 (2007).
102. Mehanna, H. et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer—systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck* 35, 747–755 (2013).
103. Jiang, H. et al. Can public health policies on alcohol and tobacco reduce a cancer epidemic? Australia’s experience. *BMC Med.* 17, 213 (2019).
104. Windon, M. J. et al. Increasing prevalence of human papillomavirus-positive oropharyngeal cancers among older adults. *Cancer* 124, 2993–2999 (2018).
105. Gillison, M. L., Chaturvedi, A. K., Anderson, W. F. & Fakhry, C. Epidemiology of human papillomaviruspositive head and neck squamous cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 33, 3235–3242 (2015).
106. Fu, T. S., Foreman, A., Goldstein, D. P. & de Almeida, J. R. The role of transoral robotic surgery, transoral laser microsurgery, and lingual tonsillectomy in the identification of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary origin: a systematic review. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 45, 28 (2016).
107. Pynnonen, M. A. et al. Clinical practice guideline: evaluation of the neck mass in adults. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 157, S1–S30 (2017).
108. Yi, C. H., Jim Zhai, Q. & Wang, B. Y. Updates on immunohistochemical and molecular markers in selected head and neck diagnostic problems. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 141, 1214–1235 (2017).
109. Crissman JD, Liu WY, Gluckman JL, Cummings G. Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer* 1984; 54:2995–3001.
110. Edge, S. et al. (eds) *AJCC Cancer Staging Manual* 7th ed. (Springer, 2010).
111. Amin, M. B. et al. (eds). *AJCC Cancer Staging Manual* 8th ed. (Springer, 2017).

112. Pfister, D. G. et al. Head and neck cancers, version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl Compr. Canc Netw.* 18, 873–898 (2020).
113. Coca-Pelaz, A. et al. The risk of second primary tumors in head and neck cancer: a systematic review. *Head Neck* 42, 456–466 (2020).
114. Barnes L. Diseases of the larynx, hypopharynx and esophagus. In: Barnes L, editor. *Surgical pathology of the head and neck.* New York: Dekker; 2001. p. 127–237.
115. Miller AH. Carcinoma in situ of the larynx—clinical appearance and treatment. In: Alberti PW, Bryce DP, editors. *Centennial conference on laryngeal carcinoma.* New York: Appleton-Century-Crofts; 1976.
116. Gillis TM, Incze MS, Vaughan CW, Simpson GT. Natural history and management of keratosis, atypia, carcinoma in situ and microinvasive cancer of the larynx. *Am J Surg* 1983; 146:512–6.
117. Padovan IF. Premalignant laryngeal lesions—a laryngologist’s viewpoint. In: Alberti PW, Bryce DP, editors. *Centennial conference on laryngeal carcinoma.* New York: Appleton- Century-Crofts; 1976.
118. Friedmann I. Precancerous lesions of the larynx. In: Alberti PW, Bryce DP, editors. *Centennial conference on laryngeal carcinoma.* New York: Appleton-Century-Crofts; 1976.
119. Crissman JD, Zarbo RJ. Dysplasia, in situ carcinoma, and progression to invasive squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg Pathol* 1989;13(1 Suppl):5–16.
120. Sakr WA, Zarbo RJ, Jacobs JR, Crissman JD. Distribution of basement membrane in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Hum Pathol* 1987; 18:1043–50.
121. Crissman JD, Kesis T, Shah KV, et al. Squamous papillary neoplasia of the upper aerodigestive tract. *Hum Pathol* 1988; 19:1387–96.
122. Thompson LDR, Wenig BM, Heffner DK, Gnepp DR. Exophytic and papillary squamous cell carcinoma of the larynx: a clinicopathologic series of 104 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120:718–24.
123. Suarez PA, Adler-Storthz K, Luna MA, et al. Papillary squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract: a clinicopathologic and molecular study. *Head Neck* 2000;22: 360-8.

124. Batsakis JG, Hybels R, Crissman JD, Rice DH. The pathology of head and neck tumors: verrucous carcinoma, part 15. *Head Neck Surg* 1982; 5:29–38.
125. Ferlito A, Recher G. Ackerman's tumor (verrucous carcinoma) of the larynx. A clinicopathologic study of 77 cases. *Cancer* 1980; 46:1617–30.
126. Berthelet E, Shenouda G, Black MJ, et al. Sarcomatoid carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 1994; 168:455–8.
127. Zarbo RJ, Crissman JD, Venkat H, Weiss MA. Spindle-cell carcinoma of the aerodigestive tract mucosa: an immunohistologic and ultrastructural study of 18 biphasic tumors and comparison with seven monophasic spindle-cell tumors. *Am J Surg Pathol* 1986; 10:741–53.
128. Ellis GL, Langloss JM, Heffner DK, Hyams VJ. Spindle-cell carcinoma of the aerodigestive tract: an immunohistochemical analysis of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 1987;11: 335–42.
129. Lewis JE, Olsen KD, Sebo TJ. Spindle cell carcinoma of the larynx: review of 26 cases including DNA content and immunohistochemistry. *Hum Pathol* 1997;28:664–73.
130. Nakleh RE, Zarbo RJ, Ewing S, Carey JL, Gown AM. Myogenic differentiation in spindle cell (sarcomatoid) carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Appl Immunohistochem* 1993; 1:58–68.
131. Ophir D, Marshak G, Czernobilsky B. Distinctive immunohistochemical labeling of epithelial and mesenchymal elements in laryngeal pseudosarcoma. *Laryngoscope* 1987;97: 490–4.
132. Wain SL, Kier R, Vollmer RT, Bossen EH. Basaloid squamous carcinoma of the tongue, hypopharynx and larynx. *Hum Pathol* 1986; 17:1158–66.
133. Banks ER, Frierson HF Jr, Mills SE, et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 40 cases. *Am J Surg Pathol* 1992; 16:939–46.
134. Weineke J, Thompson LDR, Wenig BM. Basaloid squamous cell carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Cancer* 1999; 85:841–54.
135. Morice WG, Ferreiro JA. Distinction of basaloid squamous cell carcinoma from adenoid cystic and small cell undifferentiated carcinoma by immunohistochemistry. *Hum Pathol* 1998; 29:609–12.

136. Hewan-Lowe K, Dardick I. Ultrastructural distinction of basaloid-squamous carcinoma and adenoid cystic carcinoma. *Ultrastruct Pathol* 1995; 19:371–81.
137. Shanmugaratnam K, Sobin LH, Barnes L, et al. World health organization histological classification of tumours. *Histological typing of tumours of the upper respiratory tract and ear*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1991.
138. Ferlito A, Weiss LM, Rinaldo A, et al. Lymphoepithelial carcinoma of the larynx, hypopharynx, and trachea. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106:437–44.
139. MacMillan C, Kapadia SB, Finkelstein SD, et al. Lymphoepithelial carcinoma of the larynx and hypopharynx: study of eight cases with relationship to Epstein-Barr virus (EBV) and p53 gene alterations, and review of the literature. *Hum Pathol* 1996; 27:1172–9.
140. Nabil Al-Zaher, Amani Obeid, Suhail Al-Salam, Bassam Sulaiman Al-Kayyalic. Acinic cell carcinoma of the salivary glands: a literature review. *Hematol Oncol Stem Cel Ther* 2009; 2(1): 259-264.
141. Κωστάκη Μ., Νικολάου Β., Στρατηγός Α., (2012), Κατευθυντήριες οδηγίες για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα: Διάγνωση και αντιμετώπιση. https://www.eof.gr/c/document_library/get_file?p_l_id=14016&folderId=480449&name=DLFE-2437.pdf
142. Κωστάκη Μ., Νικολάου Β., Στρατηγός Α., (2012), Κατευθυντήριες οδηγίες για το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα: Διάγνωση και αντιμετώπιση. https://www.eof.gr/c/document_library/get_file?p_l_id=14016&folderId=480449&name=DLFE-2437.pdf
143. Lee, N. C. J. et al. Patterns of failure in high-metastatic node number human papillomavirus-positive oropharyngeal carcinoma. *Oral. Oncol.* 85, 35–39 (2018).
144. Lyhne, N. M. et al. The DAHANCA 6 randomized trial: effect of 6 vs 5 weekly fractions of radiotherapy in patients with glottic squamous cell carcinoma. *Radiother. Oncol.* 117, 91–98 (2015).
145. Bledsoe, T. J. et al. Hypofractionated radiotherapy for patients with early-stage glottic cancer: patterns of care and survival. *J. Natl Cancer Inst.* <https://doi.org/10.1093/jnci/djx042> (2017).
146. Weinstein, G. S. et al. Transoral robotic surgery: a multicenter study to assess feasibility, safety, and surgical margins. *Laryngoscope* 122, 1701–1707 (2012).

147. Forastiere, A. A. et al. Use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* 36, 1143–1169 (2018).
148. D’Cruz, A. K. et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N. Engl. J. Med.* 373, 521–529 (2015).
149. Forastiere, A. A. et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N. Engl. J. Med.* 349, 2091–2098 (2003).
150. Cooper, J. S. et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N. Engl. J. Med.* 350, 1937–1944 (2004).
151. Bernier, J. et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.* 350, 1945–1952 (2004).
152. Forastiere, A. A. et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J. Clin. Oncol.* 31, 845–852 (2013).
153. Kelly, J. R. et al. Upfront surgery versus definitive chemoradiotherapy in patients with human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell cancer. *Oral Oncol.* 79, 64–70 (2018).
154. Saada-Bouزيد, E. et al. Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann. Oncol.* 28, 1605–1611 (2017).
155. Larsen JK. Cell proliferation: analysis by flow cytometry. *Nouv Rev Fr Hematol* 1992; 34:317-335.
156. Baserga R. The cell cycle: myth and realities. *Cancer Res* 1990;50 6769-6771.
157. Kirchner M. The cell cycle then and now. *Trends Biochem Sci* 1992; 17:281-285.
158. Pardee AB. G1 events and regulation of cell proliferation. *Science* 1989; 246:603-608.
159. O’ Connel M, Nurse P. How cells now they are on G1 or G2. *Curr Opin Cell Biol* 1994; 246:603-604.
160. Draetta G. Mammalian G1 cyclins. *Curr Opin Cell Biol* 1994; 6:842-846.

161. Laskey RA, Fairman MP, Blow JJ. S phase of the cell cycle. *Science* 1989; 246:609-614.
162. McIntosh JR, Koonce MP. Mitosis. *Science* 1989; 246:622-628.
163. Morgan D. Principles of CDK regulation. *Nature* 1995; 20:187-190.
164. Shapiro HM. *Practical Flow Cytometry* 4th ed, New York, John Wiley & Sons Inc, 2002.
165. Γερμενής Α. Διαγνωστική Ανοσολογία «Κυτταρομετρία ροής» Λάρισα 2002.
166. Shapiro HM. History of flow cytometry. In: *Practical low cytometry*. 2nd ed. Wiley-Liss, New York 1993:10-18.
167. Herzenberg LA. FACS innovation: a view from Stanford. *Clin Invest Med* 2004;27(5):240-252.
168. Redelman D. Flow cytometric analyses of cell phenotypes. In: *Immunophenotyping*. Ed: Stewart CC, Nicholson JKA. Wiley-Liss, New York 2000:23-48.
169. Trueworthy R, Shuster J, Look T, Crist W, Borowitz M, Carroll A, et al. Ploidy of lymphoblasts is the strongest predictor of treatment outcome in B-progenitor cell acute lymphoblastic leukemia of childhood: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 10:606-613.
170. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
171. Loree TR, Strong EW. Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma. *Am J Surg*. 1990; 160:410–4.
172. Ossoff RH, Sisson GA, Shapshay SM. Endoscopic management of selected early vocal cord carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1985; 94:560–4.
173. Jesse RH, Sugarbaker EV. Squamous cell carcinoma of the oropharynx: why we fail. *Am J Surg*. 1976; 132:435–8.
174. Shah JP, Cendon RA, Farr HW, Strong EW. Carcinoma of the oral cavity. Factors affecting treatment failure at the primary site and neck. *Am J Surg*. 1976;132(4):504–7.

175. Richardson MS, et al. Pathologists, CoA, editor. Protocol for the examination of specimens with carcinomas of the lip and oral cavity. LipOralCavity 3.1.0.2. www.cap.org/cancerprotocols2011.
176. Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, Lewis CM, Lee B, Rolnitzky L, Hille JJ, et al. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29:167–78.
177. Bryne N, Jenssen N, Boysen M. Histological grading in the deep invasive front of T1 and T2 glottic squamous cell carcinomas has high prognostic value. *Virchows Arch*. 1995; 427:277–81.
178. Li Y, Bai S, Carroll W, Dayan D, Dort JC, Heller K, et al. Validation of the risk model: high-risk classification and tumor pattern of invasion predict outcome for patients with low-stage oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol*. 2013; 7:211–23.
179. Almangush A, Bello IO, Coletta RD, Mäkitie AA, Mäkinen LK, Kauppila JH, et al. For early-stage oral tongue cancer, depth of invasion and worst pattern of invasion are the strongest pathological predictors for locoregional recurrence and mortality. *Virchows Arch*. 2015; 467:39–46.
180. Alicandri-Ciufelli M, Bonali M, Piccinini A, Marra L, Ghidini A, Cunsolo EM, et al. Surgical margins in head and neck squamous cell carcinoma: what is ‘close’? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(10):2603–9.
181. Nason RW, Binahmed A, Pathak KA, Abdoh AA, Sándor GK. What is the adequate margin of surgical resection in oral cancer? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;107(5): 625–9.
182. Layfield Eleanor M, Schmidt Robert L, Magda E, Lester J. Layfield frozen section evaluation of margin status in primary squamous cell carcinomas of the head and neck: a correlation study of frozen section and final diagnoses. *Head Neck Pathol*. 2018; 12:175–80.
183. Kerawala CJ, Ong TK. Relocating the site of frozen sections—is there room for improvement? *Head Neck*. 2001; 23:230–2.
184. Croce, A.; Bottiroli, G. Autofluorescence spectroscopy and imaging: A tool for biomedical research and diagnosis. *Eur. J.Histochem*. 2014, 58, 2461.

185. Hughes, O.R.; Stone, N.; Kraft, M.; Arens, C.; Birchall, M.A.; Stone, N. Optical and molecular techniques to identify tumor margins within the larynx. *Head Neck* 2010, 32, 1544–1553.
- 186 Mannelli, G.; Cecconi, L.; Gallo, O. Laryngeal preneoplastic lesions and cancer: Challenging diagnosis. Qualitative literature review and meta-analysis. *Crit. Rev. Oncol.* 2016, 106, 64–90.
187. Tibbetts, K.M.; Tan, M. Role of Advanced Laryngeal Imaging in Glottic Cancer. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 2015, 48, 565–584.
188. Rosenthal EL, Warram JM, de Boer E, Chung TK, Korb ML, Brandwein-Gensler M, et al. Safety and tumor specificity of cetuximab-IRDye800 for surgical navigation in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21:3658–66.
189. R. Malini, K. Venkatakrisna, J. Kurien, et al. Discrimination of Normal, Inflammatory, Premalignant, and Malignant Oral Tissue: A Raman Spectroscopy Study *Biopolymers*, Vol. 81, 179–193 (2006) DOI 10.1002/bip.20398.
190. Barroso, E. M.; Smits, R. W. H.; van Lanschot, C. G. F.; Caspers, P. J.; ten Hove, I.; Mast, H.; Sewnaik, A.; Hardillo, J. A.; Meeuwis, C. A.; Verdijk, R.; Noordhoek Hegt, V.; Baatenburg de Jong, R. J.; Wolvius, E. B.; Bakker Schut, T. C.; Koljenovic, S.; Puppels, G. J. (2016). Water concentration analysis by Raman spectroscopy to determine the location of the tumor border in oral cancer surgery. *Cancer Research*, (), 0008-5472.CAN-16-1227–. doi: 10.1158/0008-5472.can-16-1227.
191. Mishra, A.; Sahai, K.; Singh, S.; Datta, R.; Nilakantan, A.; Sethi, A. Contact Endoscopy—A promising tool for evaluation of laryngeal mucosal lesions. *J. Laryngol. Voice* 2012, 2, 53.
192. Miles, Brett A.; Patsias, Alexis; Quang, Timothy; Polydorides, Alexandros D.; Richards-Kortum, Rebecca; Sikora, Andrew G. (2015). Operative margin control with high-resolution optical microendoscopy for head and neck squamous cell carcinoma. *The Laryngoscope*, 125(10), 2308–2316. doi:10.1002/lary.25400.
193. Lorraine J. Lauwerends et al. Current Intraoperative Imaging Techniques to Improve Surgical Resection of Laryngeal Cancer: A Systematic Review *Cancers* 2021, 13, 1895. <https://doi.org/10.3390/cancers13081895>.
194. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. *Science* (80-). 1991. doi:10.1126/science.1905840.

195. Brennan JA, Mao L, Boyle JO, et al. Molecular assessment of histopathological staging in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 1995. doi:10.1056/NEJM199502163320704.
196. Pena Murillo C, Huang X, Hills A, et al. The utility of molecular diagnostics to predict recurrence of head and neck carcinoma. *Br J Cancer*. 2012. doi:10.1038/bjc.2012.213.
197. Nathan CAO, Franklin S, Abreo FW, Nassar R, De Benedetti A, Glass J. Analysis of surgical margins with the molecular marker eIF4E: A prognostic factor in patients with head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 1999.
198. Jantine F. Bremmer, Ruud H. Brakenhoff, et al. Prognostic value of DNA ploidy status in patients with oral leukoplakia. *Oral Oncology* 47 (2011) 956–960.
199. Zuraiza Mohamad Zaini, Helen McParland et al. Predicting malignant progression in clinically high-risk lesions by DNA ploidy analysis and dysplasia grading *Scientific Reports* (2018) 8:15874.
200. Kaplan AS, Caldarelli DD, Chacho MS, Bruce DR, Hutchinson J, Conway S, Coon JS (1986) Retrospective DNA analysis of head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 112:1159–1162.
201. Sakr W, Hussan M, Zarbo RJ, Ensley J, Crissman JD (1989) DNA quantitation and histologic characteristics of squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Arch Pathol Lab Med* 113:1009–1014.
202. Wennerberg J, Baldetorp B, Wahlberg P (1998) Distribution of non-diploid flow-cytometric DNA indices and their relation to the nodal metastasis in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Invasion Metastasis* 18:184–191.
203. Goldsmith MM, Cresson DH, Arnold LA, Postma DS, Askin FB, Pillsbury HC. DNA flow cytometry as a prognostic indicator in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 96: 307-18.
204. Feichter GE, Maier H, Adler D, et al. S-phase fractions and DNA-ploidy of oropharyngeal squamous epithelium carcinomas compared with histologic grade, stage, response to chemotherapy and survival. *Acta Otolaryngol* 1987; 104: 377- 84.
205. Alexiou G.A., Vartholomatos G., Goussia A., Batistatou A., Tsamis K., Voulgaris S., Kyritsis A.P. Fast cell cycle analysis for intraoperative characterization of brain tumor margins and malignancy. *J. Clin. Neurosci*. 2015; 22:129–132.

206. Alexiou G.A., Vartholomatos E., Goussia A., Dova L., Karamoutsios A., Fotakopoulos G., Kyritsis A.P., Voulgaris S. DNA content is associated with malignancy of intracranial neoplasms. *Clin.Neurol.Neurosurg.* 2013; 115:1784–1787.
207. Vartholomatos G., Alexiou G., Batistatou A., Kyritsis A.P. Intraoperative cell-cycle analysis to guide brain tumor removal. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014;111: E3755. doi: 10.1073/pnas.1413155111.
208. Alexiou G.A., Vartholomatos G., Voulgaris S., Kyritsis A.P. Letter: Glioblastoma Resection Guided by Flow Cytometry. *Neurosurgery.* 2016;78: E761.
209. Alexiou G.A., Vartholomatos G., Stefanaki K., Markopoulos G.S., Kyritsis A.P. Intraoperative Flow Cytometry for Diagnosis of Central Nervous System Lesions. *J. Cytol.* 2019; 36:134–135.
210. Alexiou G.A., Vartholomatos G., Kobayashi T., Voulgaris S., Kyritsis A.P. The emerging role of intraoperative flow cytometry in intracranial tumor surgery. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020; 192:105742.
211. Vartholomatos G., Alexiou G.A., Batistatou A., Lykoudis E., Voulgaris S., Kyritsis A.P. GV/GA Sarissa-Lancet: A Proposed Real-Time Flow Cytometer for Intraoperative Identification of Glioma Margins. *Surg. Innov.* 2016; 23:104–105.
212. Andreou M., Vartholomatos E., Harissis H., Markopoulos G.S., Alexiou G.A. Past, Present and Future of Flow Cytometry in Breast Cancer—A Systematic Review. *EJIFCC.* 2019; 30:423–437.
213. Markopoulos G.S., Harissis H., Andreou M., Alexiou G.A., Vartholomatos G. Intraoperative flow cytometry for invasive breast cancer conserving surgery: A new alternative or adjunct to cavity shaving technique? *Surg Oncol.* 2022 Feb 13;101712.
214. Vartholomatos G., Harissis H., Andreou M., Tatsi V., Pappa L., Kamina S., Batistatou A., Markopoulos G.S., Alexiou G.A. Assessment of Resection Margins During Breast Conserving Surgery Using Intraoperative Flow Cytometry. *Clinical Breast Cancer* 2021. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.clbc.2021.03.002>.
215. Markopoulos G.S., Glantzounis G.K., Goussia A., Lianos G.D., Anastasia Karampa A., Vartholomatos G., Alexiou G.A. Touch Imprint Intraoperative Flow Cytometry as a Complementary Tool for Detailed Assessment of Resection Margins and Tumor Biology in Liver Surgery for Primary and Metastatic Liver Neoplasms. *Methods Protoc.* 2021 Sep 15;4(3):66. doi: 10.3390/mps4030066.

216. Markopoulos G.S., Goussia A., Bali C.D., Messinis T., Alexiou G.A., Vartholomatos G. Resection Margins Assessment by Intraoperative Flow Cytometry in Pancreatic Cancer *Ann Surg Oncol*. 2022 Mar 18. doi: 10.1245/s10434-022-11645-7.
217. Vartholomatos G., Basiari L., Exarchakos G., Kastanioudakis I., Komnos I., Michali M., Markopoulos G.S., Batistatou A., Papoudou-Bai A., Alexiou G.A. Intraoperative flow cytometry for head and neck lesions. Assessment of malignancy and tumour-free resection margins. *Oral Oncol*. 2019; 99:104344.
218. Vartholomatos G., Basiari L., Kastanioudakis I., Psychogios G., Alexiou G.A. The Role of Intraoperative Flow Cytometry in Surgical Margins of Head and Neck Malignancies. *Ear Nose Throat J*. 2020.
219. Vartholomatos G, Alexiou GA, Lianos GD, Harissis H, Voulgaris S, Kyritsis AP. Intraoperative cell cycle analysis for tumor margins evaluation: The future is now? *Int J Surg*. 2018 May; 53:380-381. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.03.046. Epub 2018 Mar 29.