

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000200742



106





Α.Φ. Σ.Ε. 4162.....2000

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ - ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Η ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ κ. Ν. Ι. ΑΓΝΑΝΤΗ**

**Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΑ ΚΑΤΕΥΘΥΝΟΜΕΝΗΣ
ΑΝΑΡΡΟΦΗΤΙΚΗΣ ΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗΣ ΜΕ ΛΕΠΤΗ ΒΕΛΟΝΗ
ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ
ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΜΕ ΤΗ ΒΙΟΨΙΑ
ΜΕ ΙΣΤΟΛΑΒΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΨΗΚΤΡΑ**

ANNA K. ΒΑΡΔΟΥΛΗ
Ιατρός Κυτταρολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2000



156/2002



Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα.

Ν. 5343/32 άρθρο 202 παράρ. 7



ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

κ. Ν. Ι. Αγκάντη, Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής

κ. Β. Μαλάμου-Μήτση, Αναπλ. Καθηγητής Παθολ. Ανατομικής

κ. Δ. Στεφάνου, Αναπλ. Καθηγητής Παθολ. Ανατομικής

Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων



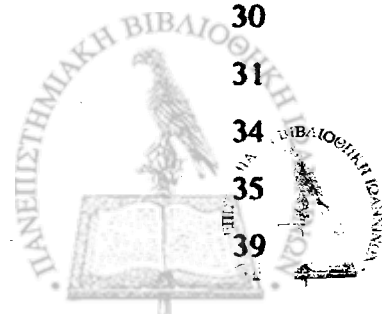
ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- κ. Ν. Ι. Αγνάντη, Καθηγητής
- κ. Ι. Βαράκης, Καθηγητής Ανατομίας Παν/μίου Πατρών
- κ. Ε. Τσιάνος, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Παν/μίου Ιωαννίνων
- κ. Β. Μαλάμου-Μήτση, Αναπλ. Καθηγητής
- κ. Δ. Στεφάνου, Αναπλ. Καθηγητής
- κ. Α. Ευαγγέλου, Αναπλ. Καθηγητής Φυσιολογίας Παν/μίου Ιωαννίνων
- κ. Μ. Μπάη, Επικ. Καθηγητής Παθολ. Ανατομικής Παν/μίου Ιωαννίνων



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	13
3. ΟΙΣΟΦΑΓΟΣ	15
ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ	15
ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ	15
ΟΙΣΟΦΑΓΟΣ BARRETT	15
ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ	16
Μακροσκοπικά και ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά	16
Μικροσκοπικά χαρακτηριστικά	17
Άλλοι τύποι καρκινώματος	17
Κυτταρολογικά χαρακτηριστικά	18
ΛΕΙΟΜΥΩΜΑΤΑ	19
ΛΕΙΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑΤΑ	19
ΑΛΛΟΙ ΟΓΚΟΙ ΚΑΙ ΨΕΥΔΟΟΓΚΟΙ	19
4. ΣΤΟΜΑΧΟΣ	21
ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ	21
ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ	22
ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΣΤΟΜΑΧΟΥ	23
ΓΑΣΤΡΙΚΟΙ ΠΟΛΥΠΟΔΕΣ	23
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ	23
Κλινική εμφάνιση γαστρικού καρκινώματος - Ορισμοί	24
Μακροσκοπικά και ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά	25
Ιστολογική ταξινόμηση του γαστρικού καρκινώματος	27
Διαφορική διάγνωση	30
Κυτταρολογικά χαρακτηριστικά καρκινώματος στομάχου	31
ΣΤΡΩΜΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ	34
ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ	35
ΑΛΛΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ	39



5. ΠΑΧΥ ΕΝΤΕΡΟ	40
ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ	40
ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ	40
ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΟΙ ΠΟΛΥΠΟΔΕΣ	41
Κυτταρολογικά χαρακτηριστικά πολυπόδων παχέος εντέρου	42
ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ	42
Μακροσκοπικά και ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά	43
Μικροσκοπικά χαρακτηριστικά	43
Άλλοι μικροσκοπικοί τύποι	43
Κυτταρολογικά χαρακτηριστικά καρκινώματος παχέος εντέρου	44
ΚΑΡΚΙΝΟΕΙΔΗ	44
ΑΛΛΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ	44

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	47
2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	49
3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	55
4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	58
5. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	59
6. SUMMARY	60
7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	61
8. ΦΩΤΟΓΡΑΦΙΕΣ	71



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπό άμεση επισκόπηση ενδοσκοπική βιοψία με ιστολαβίδα και η κυτταρολογική εξέταση με ψήκτρα αποτελούν τις δύο κατ' εξοχήν τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την προεγχειρητική διάγνωση των νεοπλασιών του γαστρεντερικού σωλήνα. Όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό οι δύο αυτές τεχνικές δίνουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα σε ποσοστό έως 5% των βλαβών και αυτό το ποσοστό αυξάνει περισσότερο σε διηθητικές ή στενωτικές βλάβες, κακοήθειες με νεκρωτικές επιφάνειες και υποβλεννογόνιους όγκους. Έτσι ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με τέτοιου είδους εξεργασίες μπορεί παρά την πιθανή κλινική υποψία για νεοπλασία να παραμείνει αδιάγνωστος, με αποτέλεσμα να καθυστερεί η θεραπευτική τους αγωγή.

Σημαντική βελτίωση των χειρουργικών μεθόδων για την αντιμετώπιση των καρκινωμάτων του πεπτικού σωλήνα και ειδικά του στομάχου δεν αναμένεται να υπάρξει και παρόλη τη συμπληρωματική ακτινοβολία και χημειοθεραπεία δεν έχει σημειωθεί ουσιαστική βελτίωση στην επιβίωση των ασθενών αυτών με αποτέλεσμα να προσδοκούνται καλύτερα αποτελέσματα μόνο από την όσο το δυνατό έγκαιρη διάγνωση της νόσου.

Στό σημείο αυτό έγκειται η συμβολή της ενδοσκοπικά κατευθυνόμενης αναφροφητικής παρακέντησης με λεπτή βελόνη με την οποία επιχειρήθηκε η δειγματοληψία από βαθύτερα σημεία μιας υπό διερεύνηση εξεργασίας, ώστε να έχουμε επιπλέον πληροφορίες για τη φύση της.

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να συμβάλει στη διερεύνηση των αλλοιώσεων του πεπτικού σωλήνα έτσι ώστε μαζί με τις ήδη δοκιμασμένες μεθόδους, της βιοψίας με ιστολαβίδα και της κυτταρολογικής εξέτασης με ψήκτρα να τίθεται ευθύς εξαρχής η διάγνωση ή μη κακοήθειας και να υποβάλλεται ο ασθενής χωρίς καθυστέρηση στην κατάλληλη θεραπευτική αγωγή.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά ορισμένους ανθρώπους η συμβολή των οποίων ήταν καθοριστική για την ολοκλήρωση της εργασίας αυτής και συγκεκριμένα:

Την Καθηγητή κ. Ν.Ι. Αγκάντη, Επιβλέπουσα, η οποία μου εμπιστεύθηκε τη μελέτη αυτή και μου προσέφερε την αμέριστη συμπαράστασή της και τις πολύτιμες συμβουλές της σε οποιοδήποτε πρόβλημα συναντούσα.

Τα μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής Αναπληρωτές Καθηγητές Παθολογικής Ανατομικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Β. Μαλάμου - Μήση και κ. Δ. Στεφάνου για την πολύτιμη βοήθειά τους και την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν.

Τα μέλη της Επταμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής κ. Ι. Βαράκη, Καθηγητή Ανατομίας του Πανεπιστημίου Πατρών, κ. Επ. Τσιάνο, Καθηγητή Γαστρεντερολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κ. Α. Ευαγγέλου, Αναπληρωτή Καθηγητή Φυσιολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και την κ. Μ. Μπάη, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για την άψογη συνεργασία και τις εποικοδομητικές παρατηρήσεις τους.

Την κ. Χ. Δεστούνη, Διευθύντρια του Κυτταρολογικού Τμήματος του Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης "ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ", διότι χωρίς τη δική της ουσιαστική βοήθεια, ηθική συμπαράσταση και συνεχή παρότρυνση δεν θα μπορούσα να υλοποιήσω την εργασία αυτή.

Την κ. Φ. Πατακιούτα, Αναπληρώτρια Διευθύντρια του Παθολογοανατομικού Τμήματος του

Αντικαρκινικού Νοσοκομείου "ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ" για τη βοήθεια που μου προσέφερε στην αξιολόγηση του ιστολογικού μέρους της μελέτης και τις εποικοδομητικές παρατηρήσεις της σ' όλο το χρονικό διάστημα που διήρκεσε η εργασία αυτή.

Τον κ. Π. Κατσινέλο, Γαστρεντερολόγο, του Νοσοκομείου "ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ" για την ανεκτίμητη συμβολή του στη συλλογή του υλικού και το πραγματικό ενδιαφέρον με το οποίο περιέβαλε την προσπάθειά μου αυτή.

Τον κ. Φ. Γεροβασίλη, Διευθυντή και την κ. Μ. Καρδάση, Επιμελήτρια, του Γαστρεντερολογικού Τμήματος του Γ.Ν. Νοσοκομείου Βόλου "ΑΧΙΛΛΟΠΟΥΛΕΙΟ" για τη βοήθειά τους ώστε να ολοκληρωθεί μελέτη αυτή.

Τον κ. Γ. Κεραμίδα, Διευθυντή του Παθολογοανατομικού Τμήματος και τον κ. Ι. Κάτσο, Διευθυντή της Γαστρεντερολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου "ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ" για την αμέριστη συμπαράστασή τους.

Όλους τους Συναδέλφους, Τεχνολόγους και Νοσηλευτικό Προσωπικό των Εργαστηρίων Κυτταρολογίας, Παθολογικής Ανατομικής και Γαστρεντερολογικών Τμημάτων των δύο Νοσοκομείων, που θέλησαν ο καθένας με τον τρόπο του να υποστηρίξει την προσπάθεια αυτή.

Τον αγαπητό μου θείο, κ. Ι. Βαρδούλη, Χειρουργό, του οποίου η συνεχής παρότρυνση και ηθική υποστήριξη ήταν και είναι για μένα πηγή δύναμης καθώς και την αγαπητή φίλη και συνάδελφο κ. Ε. Αλεξοπούλου, Παθολογοανατόμο, για τις εύστοχες παρατηρήσεις και προτάσεις τους κατά τη συγγραφή του κειμένου.

Τέλος τον σύζυγό μου Παναγιώτη Κωνσταντίνου, Γυναικολόγο και τα παιδιά μου Αλεξάνδρα, Ευστάθιο και Κωνσταντίνα για την κατανόηση και ανοχή που έδειξαν καθώς και τους γονείς μου Κωνσταντίνο και Σοφία για τη συνεχή τους υποστήριξη και βοήθεια.



ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Είναι ενδιαφέρον το ότι η ανάπτυξη των χειρουργικών τεχνικών για τη θεραπεία του γαστρικού καρκίνου προηγήθηκε κατά πολύ της καθιέρωσης διαγνωστικών διαδικασιών που θεωρούνται πλέον σήμερα απαραίτητες πριν από τη χειρουργική επέμβαση.

Ο Billroth το 1881 διενήργησε την πρώτη επιτυχημένη μερική γαστρεκτομή για το γαστρικό καρκίνωμα (1) δεκατέσσερα χρόνια πριν ο Koepf ανακοινώσει την ανακάλυψη των ακτίνων Χ, που τόσο ουσιαστικά βοήθησαν στην έρευνα των βλαβών του γαστρεντερικού σωλήνα. Πέρασαν άλλα 15 χρόνια πριν το βάριο χρησιμοποιηθεί σαν σκιαστικό μέσο για την κατάδειξη τυχόν αλλοιώσεων του πεπτικού σωλήνα.

Ακολούθως η τάχιστα ανάπτυξη των ακτινολογικών τεχνικών για τη διάγνωση του γαστρικού καρκίνου επεσκόπησε την εξέλιξη άλλων διαγνωστικών μεθόδων. Παρόλα αυτά ένα χρόνο μετά την πρώτη μερική γαστρεκτομή του Billroth ο Rosenbach (2) έκανε την εξής προφητική δήλωση "χωρίς αναστολή, πρέπει να αναπτυχθούν μέθοδοι που να επιτρέπουν την ακριβή διάγνωση του γαστρικού καρκίνου όσο το δυνατό σε πιο πρώιμο στάδιο". Συνέστησε τις τεχνικές των γαστρικών εκπλύσεων με εξέταση ακολούθως του υγρού της έκπλυσης και επιτυχώς κατέδειξε τεμαχίδια του νεοπλασματικού ιστού σε αρκετές περιπτώσεις.

Η ανάπτυξη των μικροσκοπίων ήταν φυσικά καθοριστική για την εξέλιξη τεχνικών όπως η διαγνωστική κυτταρολογία. Το θέμα της πατρότητας του μικροσκοπίου ακόμη συζητείται αν και είναι γενικά αποδεκτό ότι ο Ολλανδός κατασκευαστής φακών Ζαχαρίας Zanssseeen ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε συνδυασμό φακών για να κατασκευάσει ένα σύνθετο μικροσκόπιο.

Παρόλα αυτά υπήρξαν Ερευνητές όπως ο Marcello Malpighi και ο Antony Van Leenwenhoek που ήταν υπεύθυνοι για την εξέλιξη του μικροσκοπίου και τη χρησιμοποίησή του για μελέτες στις Βιολογικές Επιστήμες. Η λέξη κύτταρο γενικά αποδίδεται στον Robert Hooke που σχεδίασε και κατασκεύασε ένα μικροσκόπιο με το οποίο μελέτησε λεπτές τομές από φελλό. Ονόμασε τις μεμονωμένες δομικές μονάδες μέσα σ' αυτό το υλικό "κύτταρα". Ο Hooke δημοσίευσε τα ευρήματά του στο βιβλίο του "Μικρογραφία" το 1665 (3) αλλά τα ευρήματα αυτά αγνοήθηκαν για πάνω από ένα αιώνα.

Νωρίς το 19ο αιώνα μερικοί Ανατόμοι και Βιολόγοι έκαναν αναφορές στις κυτταρικές δομές, αλλά μόνο το 1839 οι Schleiden και Schwann διατύπωσαν αυτό που τώρα είναι γνωστό ως κυτταρική θεωρία· ότι δηλ. "όλοι οι ζωντανοί οργανισμοί είναι μεμονωμένα κύτταρα, αθροίσεις κυτάρων ή προϊόντα κυττάρων". Αυτή η έννοια έγινε γρήγορα αποδεκτή και πάνω σ' αυτή στηρίζεται όλη η επιστήμη της Βιολογίας.

Η αρχή της κλινικής Κυτταρολογίας αποδίδεται στον Johannes Müller, ένα Γερμανό Φυσιολόγο, που το 1840 δημοσίευσε μια μονογραφία για τη φύση και τα χαρακτηριστικά του καρκίνου (4).

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η εργασία του Giovanni Magini (5, 6) αποτελεί σταθμό στην ανάπτυξη της γαστρικής κυτταρολογίας. Ήταν ο πρώτος που μελέτησε με μικροσκόπιο τα καλοήθη και κακοήθη κύτταρα από γαστρικά εκπλύματα μετά από φυγοκέντρωσή τους. Οι εργασίες του που δημοσιεύτηκαν το 1909 και 1910, περιέχουν άριστα σχέδια τόσο των καλοήθων όσο και των κακοήθων

κυττάρων και περιλαμβάνουν την πρώτη περιγραφή του κακοήθους γυρινοειδούς (tadpole) κυττάρου.

Αναμφίβολα το μεγαλύτερο κίνητρο για την ανάπτυξη της γαστρικής και οισοφαγικής κυτταρολογίας ήταν η εργασία του Γεωργίου Ν. Παπανικολάου. Η μελέτη του για την εφαρμογή των κυτταρολογικών τεχνικών στην ανίχνευση του καρκίνου της μήτρας κίνησε το ενδιαφέρον για τη χρησιμοποίηση παρόμοιων μεθόδων στην εξέταση και άλλων συστημάτων του ανθρώπινου σώματος.

Το 1947 ο ίδιος ο Παπανικολάου σε συνεργασία με τον Cooper (7) ανέφερε τη χρησιμοποίηση των τεχνικών έκπλυσης για την κυτταρολογική διάγνωση του γαστρικού καρκίνου δίνοντας έμφαση στη σημασία της γρήγορης συλλογής και προετοιμασίας του υλικού για την εξασφάλιση όσο το δυνατόν καλύτερων διαγνωστικών αποτελεσμάτων.

Ένας μεγάλος αριθμός από ανακοινώσεις ακολούθησαν αυτή την πρώτη αναφορά και πολλή προσοχή δόθηκε στη βελτίωση των αποτελεσμάτων με διάφορες μεθόδους συλλογής και προετοιμασίας του υλικού. Συγχρόνως αυτές οι μέθοδοι εφαρμόστηκαν και για την ανίχνευση των οισοφαγικών αλλοιώσεων.

Τέλος, σχεδόν επαναστατική ήταν η πρόοδος που επέφερε η εισαγωγή των ενδοσκοπήσεων με εύκαμπτα ινοοπτικά ενδοσκόπια.

Η γαστρική διασωλήνωση είχε δοκιμαστεί στο τέλος του 18ου και αρχές του 19ου αιώνα, αλλά αυτές οι πρώτες εφαρμογές ήταν για αυστηρά θεραπευτικούς σκοπούς.

Το 1868 ένα άκαμπτο γαστροσκόπιο σχεδιάστηκε από τον Kussmaul και στη συνέχεια αυτό το όργανο με διάφορες τεχνικές βελτίωσης χρησιμοποιήθηκε για διαγνωστικούς σκοπούς. Το οπτικό πεδίο αυτού του γαστροσκοπίου ήταν περιορισμένο λόγω της ακαμψίας του και μεγάλες περιοχές του γαστρικού βλεννογόνου δεν ήταν προσιτές για άμεση επισκόπηση και δειγματοληψία.

Το 1958 η επανάσταση στη διαγνωστική αυτή τεχνική έγινε με την εισαγωγή από τον Hirschowitz και τους συνεργάτες του (8) ενός νέου γαστροσκοπίου του ινοοπτικού. Τα εύκαμπτα ινοοπτικά ενδοσκόπια αναπτύχθηκαν τάχιστα με αρκετές βελτιώσεις και παραλλαγές και είναι τώρα απαραίτητα για την εφαρμογή της κυτταρολογίας στον πεπτικό σωλήνα.



ει
το
κτη
ταρ
δινό
τον
η παρ
πύση

ΟΙΣΟΦΑΓΟΣ

ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ

Ο οισοφάγος είναι μια σωληνώδης δομή με μυϊκά τοιχώματα. Εκτείνεται από τον φάρυγγα μέχρι την καρδιά του στομάχου. Έρχεται σε πολύ στενή επαφή με πολλές ζωτικές δομές. Στον τράχηλο, ο λάρυγγας και η τραχεία είναι ακριβώς έμπροσθέν του. Τα παλινδρομα νεύρα διατρέχουν κατά μήκος των πλαγίων τοιχωμάτων του οισοφάγου και τα πνευμονογαστρικά (vagus) κατεβαίνουν κατά μήκος του πρόσθιου και οπίσθιου τοιχώματός του. Στο ανώτερο θωρακικό τοίχωμα ο οισοφάγος έρχεται σε επαφή με το διχασμό της τραχείας και με την αορτή, ενώ στο ύψος της καρδιάς με τον αριστερό κόλπο. Κατ' αυτόν τον τρόπο καρκίνοι του οισοφάγου όχι μόνον μπορούν να αποκράξουν τον στενό αυλό του αλλά και να διηθήσουν και να καταστρέψουν αρκετά ζωτικά όργανα.

Ο οισοφάγος καλύπτεται από πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο χωρίς κερατινοποίηση.

Νησίδες γαστρικού επιθηλίου μπορεί να βρεθούν σε περιοχές αμέσως μετά την καρδιακή περιοχή και σπάνια σε άλλες θέσεις μέσα στον οισοφάγο. Μικρά, βλεννοπαραγωγά αδένια αναγνωρίζονται στον υποβλεννογόνιο χιτώνα.

ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ

Η κυτταρολογία των οισοφαγικών επιχρισμάτων σε απουσία νόσου είναι πολύ απλή.

Τα επιχρίσματα αποτελούνται ουσιαστικά από επιπολής πλακώδη κύτταρα όμοια μ' αυτά που παρατηρούνται στα επιχρίσματα πτυέλων. Λιγότερο συχνά παρατηρούνται μικρότερα από τις βαθύτερες στιβάδες πλακώδη κύτταρα με σχετικά μεγάλους πυρήνες και περιστασιακά συγκεκριμένες σφαίρες (squamous pearls).

Δεν είναι ασυνήθες να βρεθούν ακόμη εκ καταπόσεως κύτταρα του βρογχικού δέντρου όπως μακροφάγα και κροσσωτά βρογχικά κύτταρα καθώς και γαστρικού τύπου επιθηλιακά κύτταρα από τα κατώτερα 1-2 cm του οισοφάγου, μεμονωμένα ή σε ομάδες με καλή συνοχή και σε διάταξη "μελικυθήθρας".

Ξένα σώματα, ειδικά φυτικά κύτταρα μπορεί να ανευρεθούν όταν υπάρχει απόφραξη στον οισοφαγικό αυλό.

ΟΙΣΟΦΑΓΟΣ BARRETT

Η παρουσία κυλινδρικού επιθηλίου να επενδύει τμήμα του κατώτερου οισοφάγου πάνω από το επίπεδο του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα αναφέρεται ως οισοφάγος Barrett.

Οι περισσότερες κλινικές και πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι αυτή η αλλαγή είναι επίκτητη και είναι αποτέλεσμα εξέλκωσης και ακολούθως επαναεπιθηλιοποίησης από γαστρικά κύτταρα εκεί όπου αρχικά υπήρχε οισοφαγικός, εκ πλακωδών κυττάρων, βλεννογόνος.

Έχει γίνει γενικά αποδεκτό ότι η διάγνωση του οισοφάγου Barrett δικαιολογείται όταν ρόδιος βλεννογόνος με μικροσκοπική εμφάνιση κυλινδρικού επιθηλίου παρατηρείται να εμπλέκει τον κατώτερο οισοφάγο 3 cm και πάνω από την καρδιοοισοφαγική συμβολή (9). Μικροσκοπικά, η παρουσία εξειδικευμένου κυλινδρικού επιθηλίου (με χαρακτηριστικά ατελούς εντερικής μετάπλασης) με υποβλεννογόνιους αδένες κάτωθεν αυτού, θεωρείται παθολογική.

Οι κύριες επιπλοκές του οισοφάγου Barrett είναι το πεπτικό έλκος, η στένωση, η αιμορραγία και η ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος. Το τελευταίο σχεδόν πάντα συνοδεύεται από δυσπλασία, η οποία συνήθως προηγείται αυτού. Αυτή πρέπει να διακρίνεται από την αντιδραστική υπερπλασία, η οποία παρατηρείται δευτερογενώς μετά από φλεγμονή. Η δυσπλασία διακρίνεται σε χαμηλού και υψηλού βαθμού (10) ανάλογα με την σοβαρότητά της.

Δυσπλασία ανευρίσκεται σε οισοφάγο Barrett σε 5-10% των περιπτώσεων απουσία καρκινώματος και σε 68-100% όταν συνυπάρχει το τελευταίο (11, 12). Το διηθητικό καρκίνωμα που αναπτύσσεται στον οισοφάγο Barrett είναι σχεδόν πάντα αδενοκαρκίνωμα (13, 14, 15). Ο κίνδυνος ανάπτυξης του σε έδαφος οισοφάγου Barrett είναι 30 με 40 φορές μεγαλύτερος από ό,τι στο γενικό πληθυσμό (16, 17).

Τα αδενοκαρκινώματα στη γαστροοισοφαγική συμβολή έχουν ουσιαστικά τα ίδια μορφολογικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά είτε σχετίζονται με μεταπλασία Barrett είτε όχι (18, 14, 19, 20, 21).

ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ

Το πλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου αναπτύσσεται περισσότερο συχνά σε άνδρες ηλικίας πάνω από 50 ετών.

Είναι συχνό στην Κίνα και άλλες χώρες της Ανατολής και είναι ο πιο συχνός όγκος του γαστρεντερικού σωλήνα στο Αφρικανικό Bantu (22, 23).

Το κάπνισμα και το αλκοόλ είναι οι δυο συχνότεροι και πλέον γνωστοί παράγοντες κινδύνου (24).

Το κακόηθες αυτό νεόπλασμα έχει επίσης αναφερθεί ότι σχετίζεται με στενώσεις από λήψη διαβρωτικών ουσιών (lye strictures), αχαλασία, σύνδρομο Plummer Vinson, εκκολπωμάτωση, celiac sprue, τήλωση (μια συγγενή διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υπερκεράτωση των παλαμών και των πελμάτων) (25) και με ιστορικό προηγούμενης ακτινοβολίας. Μερικοί συγγραφείς έχουν βρει μια αυξημένη συχνότητα οισοφαγίτιδας (26, 27, 28) και ιστορικό προηγούμενης γαστρεκτομής σε ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου.

Μια άλλη συσχέτιση είναι αυτή της συνύπαρξης σε άλλη θέση καρκινώματος από πλακώδη κύτταρα και συγκεκριμένα σε στοματοφάρυγγα ή λάρυγγα (29).

Μερικές φορές πλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου βρίσκεται μαζί με αδενοκαρκίνωμα στομάχου (30, 31).

Το κύριο σύμπτωμα του οισοφαγικού καρκινώματος είναι η δυσφαγία. Σχετίζεται με τοπική επέκταση του όγκου και είναι συνήθως εκδήλωση προχωρημένης νόσου.

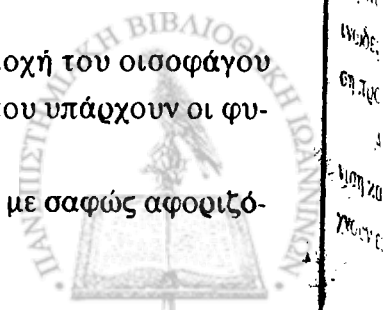
Έχει προταθεί ότι συγκεκριμένοι μικροοργανισμοί - ειδικότερα ο HPV (Human Papilloma Virus) - μπορεί να παίζουν αιτιολογικό ρόλο στην καρκινογένεση του οισοφάγου. Οι περισσότερο σχετιζόμενοι με το καρκίνωμα τύποι είναι οι 16 και 18.

Σε διάφορες σειρές, η ύπαρξη του DNA του HPV έχει βρεθεί σε ποσοστό μέχρι 60% σε περιπτώσεις οισοφαγικού καρκινώματος (32, 33, 34, 35).

Μακροσκοπικά και ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά

Το πλακώδες καρκίνωμα μπορεί να παρατηρηθεί σε οποιαδήποτε περιοχή του οισοφάγου αλλά είναι περισσότερο συχνό στο μέσο και κάτω τριτημόριο στις περιοχές όπου υπάρχουν οι φυσιολογικές ανατομικές στενώσεις (36, 37).

Μακροσκοπικά, ο όγκος είναι συνήθως κυκλωτερής, συχνά εξελκωμένος με σαφώς αφοριζό-



μενα άκρα. Πολυποειδείς μορφές παρατηρούνται (38) αλλά είναι λιγότερο συχνές από ότι στο αδενοκαρκίνωμα (37).

Ενδοαυλική ανάπτυξη μπορεί επίσης να συμβεί και να οδηγήσει σε πλήρη απόφραξη. Όγκοι εντοπιζόμενοι στο κάτω άκρο συχνά διηθούν το στομάχι (39).

Μικροσκοπικά χαρακτηριστικά

Μικροσκοπικά, ο βαθμός της πλακώδους διαφοροποίησης ποικίλλει, αλλά οι περισσότεροι όγκοι είναι καλά ή μέτρια διαφοροποιημένοι. Περιστασιακά, τα νεοπλασματικά κύτταρα παρουσιάζουν ψευδοαδενική διαμόρφωση (40).

Η μελέτη στο Ηλεκτρονικό Μικροσκόπιο (ΗΜ) έδειξε ότι αληθή αδενικά και / ή βλεννοεκκριτικά στοιχεία βρίσκονται εστιακά στο ένα πέμπτο των περιπτώσεων (41, 42, 43). Όταν αυτά είναι εκτεταμένα οι όγκοι ονομάζονται αδενοπλακώδη καρκινώματα.

Τα οισοφαγικά επιδερμοειδή καρκινώματα είναι σταθερά θετικά στις κερατίνες και ο βαθμός της αντίδρασης εξαρτάται από το βαθμό διαφοροποίησης του όγκου (44, 45). Μερικοί όγκοι επίσης εκφράζουν βιμεντίνη και λίγοι εστιακά νευροϊνίδια. Η συχνότητα του τελευταίου φαινομένου λέγεται ότι είναι υψηλότερη μετά από επίδραση ακτινοβολίας ή χημειοθεραπείας (46).

In situ και επιφανειακό πλακώδες καρκίνωμα και προκαρκινικές καταστάσεις

Δυσπλασία (Esophageal Intraepithelial Neoplasia) και καρκίνωμα in situ (CIS) του οισοφάγου αναγνωρίζονται με αυξημένη συχνότητα, ειδικά σε περιοχές όπου το διηθητικό καρκίνωμα του οισοφάγου είναι συχνό.

Όπως και σε άλλες θέσεις, το CIS μπορεί να είναι η μόνη αλλοίωση ή συνήθως να συνυπάρχει με διηθητικό καρκίνωμα. Μια μελέτη στην Κίνα, σε μια περιοχή με ένα από τα μεγαλύτερα ποσοστά πλακώδους καρκινώματος, έδειξε ότι η μέτρια ή σοβαρή δυσπλασία και το πρώιμο καρκίνωμα (47) παρουσίαζαν ενδοσκοπικά αλλαγές όπως ευθρυπτότητα, εστιακά ερυθρές περιοχές, διάβρωση, πλάκες και οζίδια σε πάνω από το 80% των περιπτώσεων. Η χαμηλού βαθμού δυσπλασία έδειξε παρόμοιες ενδοσκοπικά αλλαγές στο ήμισυ των περιπτώσεων. Έτσι παίρνοντας βιοψίες από τέτοιες περιοχές του οισοφάγου μπορεί να αποκαλυφθούν μέτρια ή σοβαρή δυσπλασία και πρώιμα καρκινώματα σχεδόν σ' όλες τις περιπτώσεις και δεν καθιστούν αναγκαία την τυχαία δειγματοληψία φυσιολογικού βλεννογόνου σε προγράμματα μαζικού ελέγχου σ' αυτή την υψηλού κινδύνου περιοχή.

Τέλος, κάθε καρκίνωμα του οισοφάγου που δεν επεκτείνεται πέραν του υποβλεννογόνιου χιτώνα χαρακτηρίζεται ως επιφανειακό οισοφαγικό καρκίνωμα (48).

Άλλοι τύποι καρκινώματος

Το πλακώδες καρκίνωμα με ατρακτοειδή κύτταρα του στρώματος (ψευδοσάρκωμα, καρκινοσάρκωμα, ατρακτοειδές καρκίνωμα) συχνά παρουσιάζεται σαν ένα μεγάλο πολυποειδές νεόπλασμα (49). Το επιθηλιακό στοιχείο μπορεί να μην είναι πολύ εμφανές και να περιορίζεται σε λίγες περιοχές in situ ή επιφανειακού διηθητικού καρκινώματος. Συνήθως μοιάζει με κακώθες ινώδες ιστιοκύττωμα των μαλακών μορίων και μερικές φορές παρουσιάζει εστιακή διαφοροποίηση προς χόνδρο, οστίτη ιστό ή σκελετικό μυ.

Ανοσοϊστοχημικά, οι κερατίνες σταθερά καταδεικνύονται στα στοιχεία με επιθηλιακή εμφάνιση και σε μεγάλο ποσοστό και στα κύτταρα με σαρκωμάτωση εμφάνιση. Τα τελευταία αυτά δείχνουν επίσης ισχυρή θετικότητα στη βιμεντίνη και περιστασιακά στην ακτίνη και δεσμίνη (50) αλλά

είναι αρνητικά στην S-100 πρωτεΐνη εκτός από τις περιοχές με χονδρώδη μεταπλασία (51, 52).

Το ακροχορδονώδες καρκίνωμα μορφολογικά ταυτόσημο μ' αυτό της στοματικής κοιλότητας έχει περιγραφεί και στον οισοφάγο.

Το αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου μπορεί να προέλθει από το μεταπλαστικό επιθήλιο του οισοφάγου Barrett, από εστίες ετερότοπου γαστρικού βλεννογόνου και θεωρητικά από το επιθήλιο των οισοφαγικών αδένων.

Τα αδενοκαρκινώματα αποτελούν το 10% των οισοφαγικών καρκίνων αλλά η σχετική συχνότητά τους παρουσιάζει ανοδική πορεία. Σε μικρό ποσοστό πρωτοπαθών οισοφαγικών αδενοκαρκινωμάτων παρατηρούνται κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου (53). Σ' αυτές τις περιπτώσεις οισοφαγική επέκταση γαστρικού καρκινώματος πρέπει να αποκλεισθεί.

Αδενοπλακώδες καρκίνωμα

Δείχνει στοιχεία τόσο πλακώδους όσο και αδενικής διαφοροποίησης (54). Πρέπει να διαφοροδιαγινώσκειται τόσο από το βλεννοεπιδερμοειδές καρκίνωμα πιθανότατα προερχόμενο από τους υποβλεννογόνιους οισοφαγικούς αδένες όσο και από το εξίσου σπάνιο collision tumor που προέρχεται από την συνένωση δύο αρχικά ξεχωριστών νεοπλασμάτων.

Basaloid squamous cell carcinoma είναι ο προσφάτως προτιμώμενος όρος για το πολύ κακόηθες οισοφαγικό νεόπλασμα που συχνά αναφέρεται ως αδενοειδές κυστικό καρκίνωμα (55). Αν και θεωρείται ως ο αντίστοιχος όγκος στον οισοφάγο μ' αυτόν των σιελογόνων αδένων επιδεικνύει διαφορές τόσο στη μορφολογία όσο και στη συμπεριφορά. Η τελευταία είναι εξαιρετικά επιθετική.

Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα είναι ένας πολύ κακόηθης οισοφαγικός όγκος που αποτελείται από μικρά αναπλαστικά κύτταρα που έχουν μορφολογικά χαρακτηριστικά πολύ όμοια μ' αυτά του αντίστοιχου όγκου των πνευμόνων και παρόμοια συμπεριφορά.

Τέλος, το καρκίνωμα που μοιάζει με λεμφοεπιθηλίωμα έχει αναφερθεί και στον οισοφάγο. Όπως και σ' άλλες θέσεις έχει βρεθεί να περιέχει DNA του EBV (56).

Κυτταρολογικά Χαρακτηριστικά

Προκαρκινικές αλλοιώσεις - Καρκίνωμα in situ οισοφάγου

Υπάρχει αξιοσημείωτη ομοιότητα ανάμεσα στην κυτταρολογική εικόνα του καρκινώματος in situ και προδρομών (προκαρκινικών) αλλοιώσεων του οισοφάγου και σ' αυτή του τραχήλου της μήτρας. Χαμηλού βαθμού αλλοιώσεις του οισοφάγου χαρακτηρίζονται από καλά διαφοροποιημένα επιπολής και διάμεσα πλακώδη κύτταρα με πυρηνική διόγκωση και υπερχρωμασία.

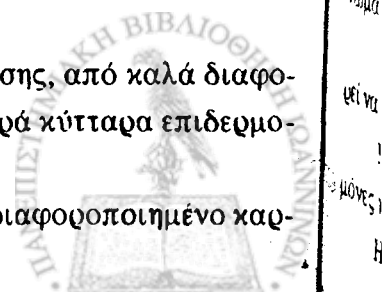
Η ομοιότητα των κυττάρων αυτών με τα δυσκαρυωτικά κύτταρα του τραχήλου της μήτρας είναι καταπληκτική. Τα πλακώδη κύτταρα που προέρχονται από υψηλού βαθμού αλλοιώσεις όπως το καρκίνωμα in situ είναι μικρότερα παραβασικού τύπου.

Αν και οι πυρηνικές ανωμαλίες είναι σχεδόν όμοιες μ' αυτές των χαμηλού βαθμού αλλοιώσεων, το κυτταρόπλασμα είναι ελάχιστο, αντανakλώντας το μικρότερο βαθμό ωρίμανσης. Συχνή είναι και η ομαδοποίηση των κυττάρων αυτών.

Διθητικό πλακώδες καρκίνωμα

Αυτοί οι όγκοι εμφανίζουν ποικιλία ως προς το βαθμό διαφοροποίησης, από καλά διαφοροποιημένο με δημιουργία σφαιρών κερατίνης, μέχρι αναπλαστικό από μικρά κύτταρα επιδερμοειδές καρκίνωμα.

Τα κυτταρολογικά ευρήματα αντανakλούν αυτές τις μορφές. Το καλά διαφοροποιημένο καρ-



κίνωμα με κερατινοποιημένα ανώμαλα κύτταρα ομοιάζει με το αντίστοιχο στους βρόγχους. Οι πυρήνες τους είναι είτε πυκνωτικοί, υπερχρωματικοί είτε διακρίνονται οι πυρηνικές σκιές τους. Όσο μειώνεται η διαφοροποίησή τους οι όγκοι χαρακτηρίζονται από μικρότερα και λιγότερο διαφοροποιημένα νεοπλασματικά κύτταρα συχνά με πολύ λίγο βασεόφιλο κυτταρόπλασμα. Εδώ η διάγνωση του τύπου του καρκινώματος εξαρτάται σημαντικά από την ανεύρεση καρκινικών κυττάρων με ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα. Αυτά μπορεί να είναι σπάνια.

Οι πλέον αναπλαστικές μορφές του επιδερμοειδούς καρκινώματος παρουσιάζουν κύτταρα που είναι πολύ μικρά με ανώμαλους μεγάλους πυρήνες και ελάχιστο κυτταρόπλασμα.

Όλα τα επιδερμοειδή καρκινώματα χαρακτηρίζονται από εκσεσημασμένες πυρηνικές ανωμαλίες, υπερχρωμασία και συχνά μεγάλα εμφανή πυρήνια (57).

ΛΕΙΟΜΥΩΜΑΤΑ

Τα λειομυώματα είναι τα πιο συχνά καλοήγη νεοπλάσματα του οισοφάγου (58). Η πλειονότητά τους ξεκινάει από την έσω κυκλωτή μύκη στιβάδα και είναι πιο συχνά στο κάτω άκρο του οργάνου. Μακροσκοπικά τα λειομυώματα σχηματίζουν σαφώς αφοριζόμενες μάζες στο οισοφαγικό τοίχωμα και έχουν συμπαγή, λευκώδη εμφάνιση στις διατομές. Όταν αναπτύσσονται ενδοαυλικά εμφανίζονται ως επίπεδοι ή μισχωτοί πολύποδες. Εξέλκωση του υπερκείμενου βλεννογόνου είναι ένα σπάνιο γεγονός, σ' αντίθεση με τη συχνή παρουσία αυτής στο γαστρικό λειομύωμα.

Μικροσκοπικά έχουν τα συνήθη χαρακτηριστικά των καλοήθων όγκων από λείες μυϊκές ίνες.

ΛΕΙΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑΤΑ

Τα λειομυοσαρκώματα είναι ασυνήθη στον οισοφάγο σε αντίθεση με το κατώτερο γαστρικό σωλήνα (59).

Μακροσκοπικά μπορεί να είναι όμοια με τα λειομυώματα αν και τείνουν να είναι μεγαλύτερα και μαλακότερα και συχνά εμφανίζουν περιοχές με αιμορραγία και νέκρωση (60).

Η παρουσία μεγάλου αριθμού μιτώσεων είναι το κύριο μικροσκοπικό κριτήριο με το οποίο διακρίνονται από τα αντίστοιχα καλοήγη νεοπλάσματα.

Σ' αντίθεση με τους όγκους του στομάχου, πολύ λίγοι από αυτούς τους όγκους είναι επιθηλιοειδούς τύπου.

ΑΛΛΟΙ ΟΓΚΟΙ ΚΑΙ ΨΕΥΔΟΟΓΚΟΙ

Άλλοι σπάνιοι όγκοι του οισοφάγου είναι τα θηλώματα και οι καλοήθεις ινοαγγειοματώδεις πολύποδες (φλεγμονώδεις ψευδοόγκοι).

Οι όγκοι από κοκκιώδη κύτταρα έχουν περιγραφεί στον οισοφάγο είτε σαν μονήρη ή πολλαπλά οζίδια. Πολλές φορές σχετίζονται με παρόμοιες αλλοιώσεις στο στομάχι (61). Έχουν αναφερθεί επίσης καλοήθεις όγκοι του οισοφάγου όπως το τριχοειδές αιμαγγείωμα, νευρίνωμα, σβάνωμα, αιμαγγειοπερικύττωμα κ.λπ..

Το κακόηθες μελάνωμα ως πρωτοπαθές οισοφαγικό νεόπλασμα έχει πλήρως τεκμηριωθεί (62). Μπορεί να εντοπίζεται σε κάθε επίπεδο του οισοφάγου αλλά συνήθως προτιμά το κατώτερο τριτημόριο.

Μικροσκοπικά, επιθηλιοειδείς, ατρακτοειδείς ή πλειόμορφες περιοχές μπορεί να βρεθούν μόνες ή σε συνδυασμό.

Η ποσότητα της μελανίνης που παράγεται είναι ποικίλη, ενώ ανοσοϊστοχημικά ο κανόνας

είναι η θετικότητα στην S-100 πρωτεΐνη και HMB-45.

Τα κακοήθη λεμφώματα (63) και πλασματοκυττώματα (64) συνήθως εκδηλώνονται με δυσφαγία εξαιτίας της διάχυτης οισοφαγικής διήθησης και είναι σπάνια.

Κακοήθη μεσεγχυματογενή νεοπλάσματα εκτός των εκ λείων μυϊκών ινών έχουν αναφερθεί καθώς και μεταστατικά, συνήθως από πνεύμονα, λάρυγγα, στομάχι ή θυροειδή είτε απευθείας είτε μέσω της λεμφικής οδού (65).



ο
μ
γ
αι
γά
γασ
στα
είνα
τικέ
μαχο
ποικί
εβόλι
ισοφικ
στοιχά
Τι

ΣΤΟΜΑΧΟΣ

ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Ο στόμαχος έχει σχήμα J και αποτελεί την πιο διευρυμένη μοίρα της πεπτικής οδού. Επικοινωνεί με τον οισοφάγο και το λεπτό έντερο μέσω του καρδιακού και πυλωρικού στομίου, αντίστοιχα.

Μορφολογικά, εμφανίζει πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια και δύο χείλη: το έλασσον και το μείζον τόξο. Το καρδιακό στόμιο αφορίζεται εσωτερικά από μια κυκλική ανώμαλη οδοντωτή γραμμή, η οποία απέχει από τους τομείς οδόντες περίπου 40 cm. Το πυλωρικό στόμιο αφορίζεται από την πυλωρική βαλβίδα.

Οι μοίρες του στομάχου είναι τέσσερις: Η καρδιακή μοίρα (cardia) αποτελεί μία μικρή περιοχή, αμέσως μετά το γαστροοισοφαγικό στόμιο. Μεταπίπτει στο σώμα του στομάχου και μπορεί να διαχωριστεί μόνο με βάση την ιστολογική εικόνα. Ο θόλος (fundus) αποτελεί το τμήμα του στομάχου που είναι πάνω από το επίπεδο του καρδιακού στομίου. Το σώμα (body) αποτελεί περίπου τα 2/3 του στομάχου. Οι βλεννογόνοι του θόλου και του σώματος έχουν την ίδια ιστολογική υφή. Το πυλωρικό άντρο (pyloric antrum) αποτελεί το κατώτερο τρίτο του στομάχου και καταλήγει στον πυλωρικό σφιγκτήρα (66).

Το τοίχωμα του στομάχου αποτελείται από 4 χιτώνες εκ των έσω προς τα έξω: α) βλεννογόνο χιτώνα, β) υποβλεννογόνο χιτώνα, γ) μυϊκό χιτώνα και δ) ορογόνο. Ο στόμαχος έχει πλούσια αιμάτωση που προέρχεται από την κοιλιακή, ηπατική και σπληνική αρτηρία, με αφθονία αναστομώσεων, αλλά χωρίς τελικούς κλάδους.

Στο φυσιολογικό στόμαχο, υπάρχει ένα προέχον πλέγμα λεμφαγγείων γύρω από τη βλεννογόνο μυϊκή στιβάδα, η οποία φθάνει στο κάτω τριτημόριο του βλεννογόνου στο χαλαρό υπόστρωμα αυτού. Λεμφικά αγγεία διατιτράινουν τη βλεννογόνο μυϊκή στιβάδα και επικοινωνούν με τα μεγάλα λεμφικά αγγεία του υποβλεννογόνιου χιτώνα.

Τόσο ο συμπαθητικός (κοιλιακό πλέγμα) όσο και ο παρασυμπαθητικός κλάδος (πνευμονογαστρικά νεύρα) του αυτόνομου νευρικού συστήματος συμμετέχουν στη νεύρωση του στομάχου. Η ύπαρξη του υποβλεννογόνιου πλέγματος του Meissner και του μεντερικού πλέγματος του Auerbach είναι σημαντική για την κινητικότητα του γαστρικού τοιχώματος.

Μικροσκοπικά ο βλεννογόνος διαιρείται σε ζώνες που αδρά αντιστοιχούν στις μακροσκοπικές ανατομικές περιοχές. Το πάχος του ποικίλλει και εξαρτάται από το βαθμό διάτασης του στομάχου (0,5-1,2 mm).

Ο γαστρικός βλεννογόνος αποτελείται από α) καλυπτήριο επιθήλιο που καταδύεται, σε ποικίλη έκταση, προς το χόριο σχηματίζοντας β) τα γαστρικά βοθρία, σε κάθε ένα από τα οποία εκβάλλουν περίπου 4 γαστρικοί αδένες. γ) Τους σωληνοειδείς αδένες (καρδιακούς, γαστρικούς, πυλωρικούς) που χαρακτηρίζουν κάθε περιοχή του στομάχου, διακλαδίζονται και εκβάλλουν στα γαστρικά βοθρία. δ) Το χόριο και ε) Τη βλεννογόνο μυϊκή στιβάδα.

Το καλυπτικό (επιφανειακό) επιθήλιο παρουσιάζει όμοια μορφολογία σε όλα τα τμήματα του

στομάχου (67) και αποτελείται από μία στιβάδα υψηλών κυλινδρικών βλεννοπαραγωγών κυττάρων με εντόπιση των πυρήνων τους προς τη βάση.

Σπειροειδή βακτήρια (H. Pylori) μήκους 6 μμ παρατηρούνται μερικές φορές στην επιφάνεια του φυσιολογικού βλεννογόνου αλλά είναι συχνότερα σε ασθενείς με γαστρίτιδα (68).

Στην περιοχή της καρδίας ο βλεννογόνος μοιάζει με τον πυλωρικό. Οι αδένες αυτοί επενδύονται από βλεννοεκκριτικά κύτταρα, παρουσιάζουν κυστικές διατάσεις και σπάνια εμφανίζουν κύτταρα που εκκρίνουν πεψινογόνο ή υδροχλωρικό οξύ.

Στο σώμα και το θόλο τα γαστρικά βοηθία αποτελούν το 25% του πάχους του βλεννογόνου και τα αδένια το υπόλοιπο 75%. Τα τελευταία περιέχουν εξειδικευμένα κύτταρα, τα οποία είναι τα εξής βλεννοεκκριτικά, τοιχωματικά (gastric) τα οποία παράγουν HCl και τον ενδογενή γαστρικό παράγοντα, θεμέλια (chief) που παράγουν πεψινογόνο και ενδοκρινικά κύτταρα (ανήκουν στο διάσπαρτο ενδοκρινικό σύστημα (DES) το παλαιότερα χαρακτηριζόμενο ως APUD).

Τέλος στην περιοχή του πυλωρού εκβάλλουν αδένες που εκκρίνουν βλέννη και αρκετή ποσότητα λυσοζύμης.

ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Σε κυτταρολογικά επιχρίσματα που ελήφθησαν με την τεχνική της ψήκτρας και της βελόνης παρατηρούνται:

Βλεννοεκκριτικά κυλινδρικά κύτταρα της επιφάνειας του βλεννογόνου του στομάχου διατεταγμένα σε ομάδες με την χαρακτηριστική όψη μελικυρτήθρας.

Μεμονωμένα βλεννοεκκριτικά κύτταρα με αρκετό κυτταρόπλασμα και αποπλατυσμένη τη μια επιφάνεια ενώ η άλλη καταλήγει οξέως, στρογγυλό κεντρικά τοποθετημένο πυρήνα (αντίθετα με τα καλυκοειδή κύτταρα) λεπτά κοκκία χρωματίνης και μικρό ροδόχροο πυρήνα (57).

Σπανιότερα τοιχωματικά ή οξεοπαραγωγά κύτταρα τα οποία είναι μεγάλου μεγέθους, τριγωνικά με μεγάλο στρογγυλό έκκεντρο πυρήνα και εντόνως ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα με τη χρώση Παπανικολάου.

Παρατηρούνται επίσης σπανιότερα ζυμογόνα ή θεμέλια κύτταρα τα οποία είναι κυβοειδή ή χαμηλά κυλινδρικά με βασεόφιλο κυτταρόπλασμα και πυρήνα στρογγυλό ή ωοειδή.

Αναγνωρίζονται επίσης με την τεχνική της έκπλυσης πλην των στοιχείων που έχουν περιγραφεί:

Πλακώδη κύτταρα από την στοματική κοιλότητα και τον οισοφάγο

Αδενικά κροσσωτά κύτταρα από κατάποση πτυέλων

Σπειρούλλια Curschmann's

Μακροφάγα

Φυτικά κύτταρα

Πολυμορφοπύρηνα

Ερυθροκύτταρα

Μικροοργανισμοί: Alternaria, Giardia Lamblia, Candida ή Ακτινομύκητες

Κύτταρα με εκφυλιστικές αλλοιώσεις (69).



ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

ΓΑΣΤΡΙΚΟΙ ΠΟΛΥΠΟΔΕΣ

Η συχνότητα ανεύρεσής τους ενδοσκοπικά είναι περίπου 4-5% σε ασυμπτωματικούς ασθενείς και αυξάνεται με την ηλικία ως 7% σε ασθενείς πάνω από 80 ετών (70). Αποτελούν τους πλέον καλοήθεις όγκους του στομάχου.

Διακρίνονται σε α) πολύποδες των αδενίων του θόλου (αμαρτώματα) β) υπερπλαστικούς πολύποδες και γ) νεοπλασματικούς πολύποδες (αδενώματα).

Τα αμαρτώματα είναι κυστικές διατάσεις των αδενίων του θόλου, αποτελούν το 10-12% των πολυπόδων και δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι ιψίστανται νεοπλασματική μετατροπή.

Οι υπερπλαστικοί πολύποδες κατανομονται τυχαία στον στομάχο και είναι οι συνηθέστεροι αφού αποτελούν κατά προσέγγιση το 75% των πολυπόδων του στομάχου (71).

Ενδοσκοπικά είναι μικροί, συχνά πολλαπλοί και ομαλοί. Μικροσκοπικά χαρακτηρίζονται από επιμήκυνση, ελίκωση και διάταση (συνήα κυστική) των γαστρικών βροθίων με πυλωρικού ή λιγότερο συχνά γαστρικού τύπου αδένια (72).

Επιθηλιακή ατυπία συνήθως δεν παρατηρείται ή είναι ελάχιστη. Εάν αυτή εστιακά είναι σημαντική, τίθεται η διάγνωση μικτού πολύποδα (υπερπλαστικού και αδενωματώδους).

Οι υπερπλαστικοί πολύποδες είναι οι συχνότερο αναπτυσσόμενοι σε μετεγχειρητικό στομάχο και το ποσοστό κακοήθους εξάλλαγής τους κυμαίνεται από 0,5 ως 5% (73)

Τέλος, οι νεοπλασματικοί πολύποδες ή αδενώματα εντοπίζονται στο άντρο, είναι μονήρεις και μεγάλοι, μισχωτοί ή με ευρεία βάση.

Μικροσκοπικά αποτελούνται από άτυπα αδένια με ψευδοπολύστιβο επιθηλιο που παρουσιάζει πυρηνικές ανωμαλίες και υψηλή μιτωτική δραστηριότητα (74).

Ταξινομούνται ιστολογικά αντίστοιχα με εκείνους του παχέος εντέρου σε αδενωματώδεις (σωληνώδη αδενώματα), θηλοαδενωματώδεις πολύποδες (σωληνολαχνωτά αδενώματα) και σε θηλώδη αδενώματα.

Κυτταρολογικά χαρακτηριστικά πολυπόδων

Δεν υπάρχουν ειδικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα. Τα κύτταρα της επιφάνειας του πολύποδα αποφολιδώνονται σε ομάδες και εμφανίζουν καλοήθεις μορφολογικούς χαρακτήρες.

Διαγνωστικό πρόβλημα είναι δυνατό να δημιουργήσουν ενίοτε κύτταρα που αποφολιδώνονται από αδενωματώδη πολύποδα και παρουσιάζουν διαφόρου βαθμού ατυπία ή δυσπλασία (75).

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Ο καρκίνος του στομάχου είναι ένα από τα πλέον συχνά νεοπλάσματα στον κόσμο. Στην Ελλάδα αποτελεί το 10% των κακοήθων νεοπλασμάτων. Κάθε χρόνο περίπου 1.800 άτομα προσβάλλονται από τη νόσο και απ' αυτά μόνο 15% επιβιώνουν πάνω από μια πενταετία (69).

Δεν αποτελεί μια ομοιογενή ομάδα όγκων αλλά αρκετές ξεχωριστές κλινικοπαθολογικές οντότητες με διαφορετικούς προδιαθεσικούς παράγοντες και πιθανώς αιτιολογία (48). Για παράδειγμα είναι πλέον παραδεκτό ότι το H. Pylori παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του καρκινώματος στο γαστρικό άντρο και θόλο ενώ καρκινώματα στην περιοχή της καρδιάς, που τώρα πλέον αποτελούν το 1/3 των καρκινωμάτων στις ΗΠΑ, παθογενετικά παρουσιάζουν ομοιότητες με το οισοφαγικό αδενοκαρκίνωμα (76).

Η συχνότητα του γαστρικού καρκίνου φαίνεται να ελαττώνεται τα τελευταία 50 χρόνια παγκόσμια (77). Η συχνότητα παραμένει ακόμη υψηλή στην Ιαπωνία, Κόστα Ρίκα, Κολομβία, Χιλή και Φινλανδία όπου και εκεί όμως παρατηρείται μια προοδευτική ελάττωση της θνησιμότητας. Η ακριβής αιτία της πτώσης αυτής δεν είναι ξεκάθαρη αλλά πιθανότατα οφείλεται στην πρόωμη διάγνωση και θεραπεία και στην ελάττωση της συχνότητας του γαστρικού καρκινώματος εντερικού τύπου που συνήθως σχετίζεται με την ατροφική γαστρίτιδα, μια κατάσταση που πλέον ελαττώνεται σε συχνότητα.

Διάφορες παθολογικές καταστάσεις στο στομάχι θεωρούνται είτε απευθείας προκαρκινικές και σε κάποιο ποσοστό (που ποικίλλει στις διάφορες νόσους) θα εξελιχθούν σε καρκίνο, π.χ. οι αδενωματώδεις πολύποδες, είτε χρόνιες βλάβες του βλεννογόνου, οι οποίες ενέχουν το μεγάλο κίνδυνο της μετατροπής σε καρκίνωμα, π.χ. επιθηλιακή δυσπλασία.

Έτσι, προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη καρκίνου του στομάχου θεωρούνται:

α) Η χρόνια ατροφική γαστρίτιδα και πιο συχνά ο τύπος Β

(που συνοδεύεται από εντερική μετάπλαση και δυσπλασία)

β) Η κακοήθης μεγαλοβλαστική αναιμία

γ) Οι γαστρικοί αδενωματώδεις πολύποδες

δ) Το κολόβωμα του στομάχου

ε) Το χρόνια έλκος του στομάχου

στ) Η οικογενής πολυποδίαση και τέλος

ζ) Η νόσος Menetrier.

Κλινική εμφάνιση γαστρικού καρκινώματος - Ορισμοί

Με βάση την κλινική εμφάνιση και πρόγνωση τα γαστρικά καρκινώματα μπορούν να διαιρεθούν σε 2 κύριες υποκατηγορίες: α) Το πρώιμο γαστρικό καρκίνωμα και β) Το προχωρημένο γαστρικό καρκίνωμα.

Πρώιμο γαστρικό καρκίνωμα

Χαρακτηρίζεται ως ένα διηθητικό καρκίνωμα που περιορίζεται στο βλεννογόνο ή υποβλεννογόνο χιτώνα του στομάχου, ανεξαρτήτως λεμφαδενικών μεταστάσεων.

Εμφανίζεται με διπλάσια συχνότητα στους άνδρες από ότι στις γυναίκες και η πλειονότητα των ασθενών έχει ηλικία άνω των 50 ετών.

Τα περισσότερα πρώιμα γαστρικά καρκινώματα είναι ασυμπτωματικά και ανιχνεύονται κυρίως με την ενδοσκόπηση. Όταν είναι συμπτωματικά αυτά παρουσιάζονται όπως του γαστρικού έλκους (78).

Αρχικά περιγράφηκαν από τους Ιάπωνες όπου εκεί σήμερα αποτελούν πλέον το 55% όλων των γαστρικών καρκινωμάτων. Με την αύξηση των ενδοσκοπικών βιοψιών αυτές οι αλλοιώσεις (ποσοστό 15%) διαγιγνώσκονται πλέον συχνά και στην Ευρώπη και ΗΠΑ (79, 80).

Διάφορες μελέτες έδειξαν (81, 77) ότι τα περισσότερα πρώιμα γαστρικά καρκινώματα προοδευτικά εξελίσσονται με το χρόνο σε τυπικά προχωρημένα γαστρικά καρκινώματα. Το μεσοδιάστημα για το πρώιμο καρκίνωμα να εξελιχθεί σε προχωρημένο ποικίλλει από 6 μήνες μέχρι 21 χρόνια (81, 82).

Προχωρημένο γαστρικό καρκίνωμα

Χαρακτηρίζεται αυτό που διηθεί τουλάχιστον τον μυϊκό χιτώνα του στομάχου ανεξαρτήτως λεμφαδενικών μεταστάσεων.

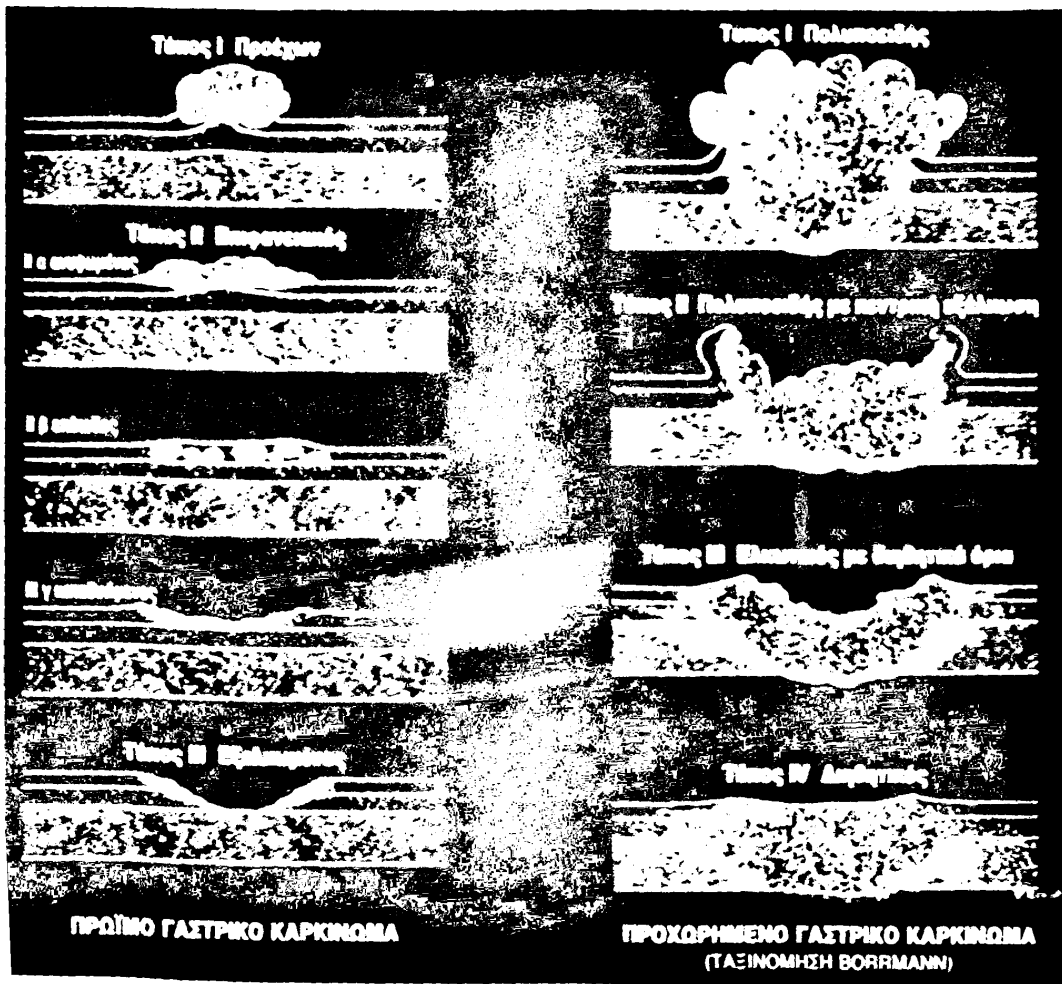
Αυτοί οι όγκοι αφορούν μεσήλικες και πλέον ασθενείς με αναλογία ανδρών προς γυναίκες 2:1.

Υπάρχει μια δεύτερη ομάδα ασθενών που συνήθως έχουν πολύ επιθετικό διαχύτου τύπου καρκίνωμα, συχνά με κύτταρα δίπλην σφραγιστήρος δακτυλίου (83). Αυτοί οι ασθενείς είναι θύτως κάτω των 40 ετών με αναλογία ανδρών προς γυναίκες 1:1 και οι τελευταίες παρουσιάζουν πολλές φορές με ωοθηκικές μεταστάσεις (krukenberg).

Ενώ η συχνότητα του γαστρικού καρκινώματος πέφτει παγκόσμια η σχετική συχνότητα σε νέους ασθενείς (77) καθώς και η συχνότητα καρκινώματος στην καρδιά του στομάχου αυξάνει (84). Στις περισσότερες χώρες πλην της Ιαπωνίας τα γαστρικά καρκινώματα είναι προχωρημένα όταν γνώσκονται. Τα συμπτώματα είναι αβέβηχα, συνήθως απώλεια βάρους και αναιμία. Επίσης εμφανίζονται με πόνο όπως του γαστρικού έλκους, λιπώκνωση ή εμφανή γαστροεντερική αιμορραγία η και ριζή σε όγκους κοντά στον πύλωρο. Μερικοί ασθενείς παρουσιάζονται επίσης με μεταστατική νόσο.

Μακροσκοπικά και ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά

Η ταξινόμηση των πρώιμων καρκινωμάτων το 1962 από την Ιαπωνική Εταιρία Ερεΐνης γαστρικό καρκίνο (85, 86) διαιρεί το πρώιμο γαστρικό καρκίνωμα σε 3 κύριες ομάδες: Ουν (protruded) η πολυποειδής (τύπος I), ο επιφανειακός (τύπος II) και ο εξελκωμένος (τύπος III). Ο επιφανειακός τύπος περαιτέρω διαιρείται σε 3 υποκατηγορίες IIα, IIβ, IIγ όπως φαίνεται στο διάγραμμα I (48) που ακολουθεί. Συνδυασμοί των τριών κύριων τύπων και των υποτύπων τους είναι συχνοί.



Διάγραμμα I
 ΠΡΩΙΜΟ ΓΑΣΤΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ
 Διαγραμματική παρουσίαση των τύπων



Τα πρώιμα γαστρικά καρκινώματα μπορεί να ομοιάζουν μακροσκοπικά με πεπτικά σε επούλωση έλκη.

Ενδοσκοπικά υπάρχουν δύο σημεία που βοηθούν στη διαφοροδιάγνωση ανάμεσα σε καλοήθεις και κακοήθεις αλλοιώσεις. Πρώτον είναι η διαφορά στις βλεννογόνιες πτυχές στα όρια του έλκους: Στα πρώιμα καρκινώματα φαίνεται να διακόπτονται απότομα σ' αντίθεση με τα καλοήθη έλκη όπου είναι ομαλές και κεντρομόλες προς τον πυθμένα του έλκους. Δεύτερον είναι η διαφορά στο ερώτημα που σχετίζεται με τις δύο αλλοιώσεις. Στο καρκίνωμα είναι έντονο και διάχυτο σε αντίθεση με τις στικτές, επηρμένες κόκκινες κηλίδες όπου παρεμβάλλονται άσπρες γραμμές που αντιπροσωπεύουν αναγεννητικού τύπου επιθήλιο (87).

Πάνω από 20% των περιπτώσεων παρόλα αυτά είναι δύσκολο να ξεχωρίσει κανείς καλοήθεις από κακοήθεις αλλοιώσεις και σ' αυτές τις περιπτώσεις πολλαπλές βιοψίες και προσεκτική παρακολούθηση είναι απαραίτητες.

Το πρώιμο γαστρικό καρκίνωμα μπορεί να συμβεί οπουδήποτε στο στομάχο, η πλειονότητα των όγκων όμως εντοπίζεται στο έλασσον τόξο, στη γωνία του στομάχου.

Περίπου 10% είναι πολυεστιακά (88) και υπάρχει ένδειξη ότι μερικά από τα μεγαλύτερα πρώιμα γαστρικά καρκινώματα (από 3 cm και πάνω) προέρχονται από τη συνένωση μικροτέρων. Ο επιφανειακός τύπος II είναι ο πλέον συχνός στα πρώιμα καρκινώματα. Αποτελεί περίπου το 80% των όγκων ενώ οι άλλοι δύο τύποι συνιστούν περίπου το 10% ο καθένας (77).

Προχωρημένο γαστρικό καρκίνωμα (Advanced Gastric Carcinoma)

Τα προχωρημένα γαστρικά καρκινώματα μπορούν να παρατηρηθούν οπουδήποτε στο στομάχο. Είναι συχνά πολύ μεγάλα και μπορεί να είναι και πολυεστιακά όταν ανακαλύπτονται.

Η πλειονότητά τους εντοπίζεται στο άντρο (50%) και στο έλασσον τόξο (15%). Περίπου 6% καταλαμβάνουν όλο το στομάχο.

Η συχνότητα των καρκινωμάτων του καρδιακού στομίου αυξάνεται και σε μερικές μελέτες φθάνει το 30% των γαστρικών όγκων (84).

Τα προχωρημένα γαστρικά καρκινώματα χαρακτηρίζονται από εξωφυτική ενδοαυλική ή διηθητική ανάπτυξη με επιφανειακή διάβρωση ή εξέλκωση (77).

Οι εξωφυτικοί όγκοι είναι τυπικά μονήρεις, καλά περιγεγραμμένες, με ευρεία βάση πολυποειδείς αλλοιώσεις, που στην επιφάνειά τους μπορεί να είναι εξελκωμένοι.

Ενδοσκοπικά, αυτοί οι όγκοι έχουν οζώδη, ανώμαλη, φαιορόδινη εμφάνιση και είναι συχνά επιφανειακά διαβρωμένοι σε αντίθεση με τον ομαλής υφής, ροδόχροο περιβάλλοντα βλεννογόνο (87).

Άλλος συχνός τύπος του γαστρικού καρκινώματος αποτελεί ένας εξελκωμένος όγκος με επηρμένα, ανώμαλα στην περιφέρεια όρια που εισδύουν στο γειτονικό γαστρικό τοίχωμα. Αυτοί οι όγκοι μερικές φορές μιμούνται το χρόνιο γαστρικό έλκος αλλά προσεκτική εξέτασή τους επιτρέπει την διάκριση των βλαβών.

Τα γαστρικά έλκη είναι συνήθως μικρές, καλά περιγεγραμμένες βλάβες με ομαλά, καθαρά οιδηματώδη όρια. Σε αντίθεση τα εξελκωμένα καρκινώματα έχουν ασαφή όρια τα οποία είναι καθηλωμένα και συχνά επηρμένα και ένα έλκος το οποίο είναι ποικίλου βάθους, νεκρωτικό και συχνά αιμορραγικό.

Ένας μικρός αριθμός γαστρικών καρκινωμάτων διηθεί διάχυτα το μεγαλύτερο μέρος του στομάχου. Αυτοί οι όγκοι χαρακτηριστικά σχετίζονται με εκσεσημασμένη δεσμοπλαστική αντίδραση με αποτέλεσμα ένα μακροσκοπικά πεπαχυσμένο στομάχο (πλαστική λινίτιδα, leather bottle stomach). Συχνά συνυπάρχει υπερτροφία των γαστρικών πτυχών. Αυτοί οι όγκοι επίσης αναφέ-

ρονται ως σχίρα καρκινώματα εξαιτίας της έντονης ίνωσης.

Η διάγνωση των μη εξελκωμένων όγκων μπορεί επίσης να είναι δύσκολη. Ενδοσκοπικά υπάρχουν 2 οδηγία σημεία. Στο πρώτο η νεοπλασματική διήθηση προκαλεί την ανύψωση του επιπέδου του βλεννογόνου στο σημείο αυτό (shelf-effect). Το δεύτερο αφορά στην απώλεια του "σημείου τέ- ντας", λόγω της καθήλωσης του νεοπλασματικού βλεννογόνου στο τοίχωμα διότι ο φυσιολογικός βλεννογόνος αίρεται σε πτυχή (87).

Υπάρχουν αρκετές ταξινομήσεις για την μακροσκοπική εμφάνιση του γαστρικού καρκινώ- ματος. Η πλέον αποδεκτή είναι αυτή του Bogtman. Σύμφωνα μ' αυτή τα γαστρικά καρκινώματα υποδιαιρούνται σε 4 τύπους: Τύπος I (καλά περιγεγραμμένες πολυποειδείς αλλοιώσεις), Τύπος II (πολυποειδείς όγκοι με εκσεσημασμένη κεντρική εξέλκωση), Τύπος III (ελκωτικοί όγκοι με διηθη- τικά όρια) και τέλος Τύπος IV (πλαστική λινίτιδα).

Ιστολογική ταξινόμηση του γαστρικού καρκινώματος

Σχεδόν όλα τα γαστρικά καρκινώματα είναι αδενοκαρκινώματα. Εξαιρετικά σπάνιες οντότητες όπως το αδενοπλακώδες και το αμιγές πλακώδες καρκίνωμα και άλλα θα αναφερθούν τελευταία.

Υπάρχει μια ποικιλία ιστολογικών κατατάξεων σε χρήση. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμε- νες είναι η ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO), του Lauren και του Ming. Κα- μιά δεν είναι ιδανική, πιθανότατα γιατί πολλοί όγκοι δεν είναι ομοιόμορφοι και δείχνουν σημα- ντική αλληλοεπικάλυψη ιστολογικών μοντέλων.

Η ταξινόμηση κατά WHO διακρίνει τα γαστρικά καρκινώματα σε 4 κυρίως ιστολογικούς τύ- πους: σωληνώδη, θηλώδη, βλεννώδη και καρκινώματα με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου (Πίνακας 1).

Είναι ακόμη αβέβαιο εάν οι ιστολογικοί τύποι είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες από το στάδιο της νόσου.

Πίνακας 1

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΓΑΣΤΡΙΚΩΝ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΝ

Διαφοροποιημένα καρκινώματα

Σωληνώδες αδενοκαρκίνωμα

Θηλώδες αδενοκαρκίνωμα

Βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα

Πλακώδες καρκίνωμα

Αδενοπλακώδες καρκίνωμα

Λιγότερο διαφοροποιημένα καρκινώματα

Φτωχά διαφοροποιημένα καρκινώματα των ανωτέρων τύπων

Καρκίνωμα με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου

Μικροκυτταρικό καρκίνωμα

Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα



Σωληνώδες αδеноκαρκίνωμα

Αποτελείται από απλά ή διακλαδιζόμενα αδένια που ομοιάζουν με το καρκίνωμα του παχέως εντέρου και λιγότερο συχνά από μικρές αδενικές δομές που ομοιάζουν με τα αδένια του άντρου.

Τα αδένια μπορεί να είναι κυστικά διατεταμένα και να περιέχουν βλέννη ή φλεγμονώδες υλικό (inflammatory debris). Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι κυλινδρικά, κυβοειδή ή αποπεπλατυσμένα και περιέχουν διάφορα ποσά από ενδοκυτταροπλασματική βλέννη. Περιστασιακά παρατηρούνται και ψαμμώδη σωμάτια.

Θηλώδες αδеноκαρκίνωμα

Αυτός ο τύπος αποτελείται από θηλώδεις σχηματισμούς. Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι κυλινδρικά ή κυβοειδή, έχουν τοποθετημένο τον πυρήνα στη βάση τους και συχνά εκκρίνουν βλέννη σαν μικρές σταγόνες.

Πολλοί από τους όγκους αυτούς παρουσιάζουν και σωληνώδη διαφοροποίηση αλλά ταξινομούνται με βάση τον επικρατούντα ιστολογικό τύπο (σωληνοθηλώδες).

Βλενώδες αδеноκαρκίνωμα

Αυτοί είναι όγκοι που παράγουν άφθονη ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια βλέννη (πάνω από 50% του όγκου) που μπορεί να είναι ορατή μακροσκοπικά.

Υπάρχει συχνά κυστική διάταξη των αδενίων που μπορεί να σπάνε στους διάμεσους ιστούς και να δημιουργούν λίμνες μέσα στις οποίες μπορεί να επιπλέουν ομάδες από νεοπλασματικά αδένια. Πολλές φορές αυτοί οι όγκοι ασβεστοποιούνται (48).

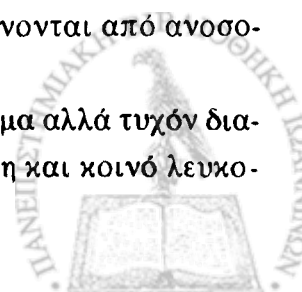
Φτωχά διαφοροποιημένο καρκίνωμα διαχύτου τύπου και με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου

Τα τελευταία αυτά είναι αδеноκαρκινώματα με προέχον στοιχείο (πάνω από 50% των νεοπλασματικών κυττάρων) κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου που περιέχουν ενδοκυτταροπλασματική βλέννη. Τα κύτταρα αυτά φαίνεται να προέρχονται από μη μεταπλαστικά κύτταρα των βοθρίων ή κυττάρων του αυχένα των αδενίων και αναπτύσσονται μεμονωμένα ή σε μικρές αθροίσεις. Παρόλα αυτά υπάρχουν συχνά και αδενικοί νεοπλασματικοί σχηματισμοί, σε βαθύτερα τμήματα του όγκου. Τυπικά η ενδοκυτταροπλασματική βλέννη πιέζει τον πυρήνα στην περιφέρεια του κυττάρου δίνοντάς του την χαρακτηριστική δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου εμφάνιση. Η ανίχνευση των κυττάρων αυτών μέσα στο βλεννογόνο είναι μερικές φορές δύσκολη και εύκολα μπορεί να διαφεύγει. Η χρώση PAS - διασάση (η πλέον ευαίσθητη) και χρώσεις για βλέννη όπως βλενοκαρμίνη ή Alcian-blue είναι χρήσιμες για την ανίχνευσή τους.

Όταν τα κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου διηθούν τον υποβλεννογόνο και τους βαθύτερους ιστούς, προκαλούν έντονη ινώδη αντίδραση, που συχνά καταλήγει σε εκσεσημασμένη πάχυνση του στομάχου - πλαστική λινίτις. Αυτή η αντίδραση δεν είναι ειδική μόνο γι' αυτό τον τύπο του καρκινώματος και μπορεί να παρατηρηθεί και σε άλλα αδеноκαρκινώματα και μερικές φορές σε μεταστατικά, ειδικά στον καρκίνο του μαστού.

Καταστάσεις που πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν με το Signet-ring cell καρκίνωμα είναι το signet-ring λέμφωμα που χαρακτηρίζεται από λεμφοειδή κύτταρα που διατείνονται από ανοσοσφαιρίνη.

Προσεκτική ιστολογική μελέτη όλου του όγκου συνήθως λύνει το πρόβλημα αλλά τυχόν διαγνωστικά προβλήματα λύνονται με ανοσοϊστοχημική μελέτη για κυτοκερατίνη και κοινό λευκοκυτταρικό αντιγόνο.



Ιστολογική διαβάθμιση των νεοπλασμάτων (grading)

Το γαστρικό αδеноκαρκίνωμα μπορεί να διαιρεθεί σε τρεις τύπους με βάση το βαθμό της αδενικής διαφοροποίησης και της κυτταρολογικής ατυπίας. Αυτοί οι βαθμοί διαφοροποίησης έχουν εφαρμογή στα σωληνώδη, βλενώδη και θηλώδη αδеноκαρκινώματα. Το καρκίνωμα με κύτταρα δί-κην σφραγιστήρος δακτυλίου είναι απ' τη φύση του σχεδόν πάντα χαμηλής διαφοροποίησης. Έτσι τα γαστρικά καρκινώματα διακρίνονται σε ανωτέρας, μέσης και χαμηλής διαφοροποίησης αδеноκαρκινώματα.

Ταξινόμηση των Laugen και Ming

Ο Laugen διαιρεί τα γαστρικά καρκινώματα σε 2 τύπους, τον εντερικό και το διάχυτο (89).

Ο εντερικός τύπος (που πιστεύεται ότι προέρχεται από εντερικά μεταπλασμένο γαστρικό βλεννογόνο) είναι περισσότερο συχνός σε άνδρες, και συνήθως έχει πολυποειδή ή μυκητοειδή μακροσκοπική εμφάνιση.

Ιστολογικά, χαρακτηρίζεται από σαφώς καθορισμένες αδενικές δομές και σχεδόν πάντα σχετίζεται με σοβαρή ατροφική γαστρίτιδα και εντερική μετάπλαση.

Σε αντίθεση ο διάχυτος τύπος (που πιστεύεται ότι ξεκινάει από βλενώδη γαστρικά κύτταρα) παρουσιάζεται με την ίδια συχνότητα σε άνδρες και γυναίκες, έχει ελκωτική ή διηθητική μακροσκοπική εμφάνιση και διάχυτη διηθητική ανάπτυξη. Ιστολογικά, είναι συνήθως ένα φτωχά διαφοροποιημένο αδеноκαρκίνωμα, συχνά με κύτταρα που παρουσιάζουν χαρακτήρες σφραγιστήρος δακτυλίου και στοιχεία πλαστικής λινίτιδας.

Περίπου 15% των γαστρικών καρκινωμάτων παρουσιάζει μικτούς χαρακτήρες εντερικού και διαχύτου τύπου.

Η ταξινόμηση τέλος του Ming διακρίνει το γαστρικό καρκίνωμα σε επεκτεινόμενο (expanding) ποσοστό 67% και διηθητικό ποσοστό 33% (90).

Σε γενικές γραμμές, οι επεκτεινόμενοι και διηθητικοί όγκοι του Ming αντιστοιχούν στους εντερικού και διαχύτου τύπου όγκους του Laugen με όμοιο αριθμό περιπτώσεων όπου υπάρχει αλληλοεπικάλυψη τύπων.

Η ταξινόμηση των γαστρικών όγκων σύμφωνα με τους Laugen και Ming έχει αποδειχθεί χρήσιμη από διάφορες απόψεις αν και σε 15% των περιπτώσεων είναι αδύνατη η ταξινόμησή τους (89, 90).

Ο εντερικός και διάχυτος τύπος γαστρικού καρκινώματος αναπτύσσονται μέσα στο στομάχι και επεκτείνονται πέραν αυτού με διαφορετικούς τρόπους. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό τόσο για τους χειρουργικούς χειρισμούς όσο και για την πρόγνωση.

Ο τρόπος ανάπτυξης στους δύο τύπους διαφέρει (73).

Τα εντερικού τύπου καρκινώματα είναι συνήθως καλά αφορισμένα, συνοδεύονται από πυκνή φλεγμονώδη διήθηση και παρουσιάζουν διαφορές στη δομή του νεοπλασματικού ιστού μεταξύ κεντρικών περιοχών και περιφέρειας. Αντίθετα τα διαχύτου τύπου καρκινώματα έχουν μεγάλη τάση επέκτασης στο βλεννογόνο, η φλεγμονώδης διήθηση είναι λιγότερο εμφανής, η παραγωγή ινώδους ιστού πιο έντονη και η δομή του νεοπλασματικού ιστού περισσότερο ομοιόμορφη.

Η ταξινόμηση κατά Laugen είναι επίσης πολύτιμη για συγκριτικές επιδημιολογικές μελέτες. Ο εντερικός τύπος καρκινώματος βρίσκεται συχνότερα στο άντρο, σχετίζεται με την εντερική μετάπλαση και φαίνεται να σχετίζεται με περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ο διάχυτος τύπος είναι σχετικά συχνός σε νεότερους ασθενείς, δεν σχετίζεται με εντερική μετάπλαση και μπορεί να υπάρχει γενετική προδιάθεση (83, 89).

Διαφορική Διάγνωση

Καλοήθεις γαστρικές διαβρώσεις και έλκη πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκονται από τα ελκώδη καρκινώματα ενώ το καρκίνωμα με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται από τα ιστιοκύτταρα, βλεννοφάγα και λιπώδη γαστρικά νησίδια (Lipid gastric islands).

Τα πρώιμα γαστρικά καρκινώματα μπορεί δύσκολα να διαφοροδιαγιγνώσκονται ενδοσκοπικά από καλοήθεις διαβρώσεις και έλκη. Κακοήθεια πρέπει να υποψιαζόμαστε όταν μια διάβρωση ή έλκος δείχνουν άτυπα και πρέπει να λαμβάνονται πολλαπλές βιοψίες από τα όρια της αλλοίωσης (τουλάχιστον 4). Η ιστολογική διάκριση μεταξύ αντιδραστικού και αναγεννητικού επιθηλίου και σοβαρού βαθμού δυσπλασίας ή ενδοβλεννογόνιου καρκινώματος είναι μερικές φορές δύσκολη.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει μια πρόσφατη ανακοίνωση που περιγράφει αντιδραστικά κύτταρα με χαρακτηρισες σφραγιστήρος δακτυλίου που εξορμούν από το επιθήλιο των βοθρίων σε ένα σημαντικό αριθμό από γαστρικά MALTomas (91). Βλεννοφάγα στο στόμαχο είναι πολύ σπάνια και έτσι από πρακτική άποψη άτυπα καλυκοειδή κύτταρα και κύτταρα δίκην σφραγιστήρος είναι ενδεικτικά καρκινώματος.

Τα ξανθελάσματα μπορεί επιπόλαια να θεωρηθούν signet-ring cell καρκινώματα. Παρόλα αυτά προσεκτικότερη παρατήρηση δείχνει ομάδες αφρωδών κυττάρων, με μικρούς ομαλούς κεντρικά τοποθετημένους πυρήνες, μέσα στο χόριο. Αυτά τα κύτταρα είναι αρνητικά στην PAS και κερατίνη.

Λέμφωμα

Η διαφορική διάγνωση του φτωχά διαφοροποιημένου ή αδιαφοροποίητου καρκινώματος από το διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα (large cell Lymphoma) μπορεί να είναι δύσκολη. Ενδείξεις παραγωγής βλέννης μπορεί να βοηθήσουν στη διάγνωση. Πολλές φορές όμως και αυτό αποβαίνει ανεπιτυχές. Η παρουσία δεσμοσωμάτων μέσα στο όγκο με τη βοήθεια του Ηλεκτρονικού Μικροσκοπίου πιστοποιεί τη διάγνωση του καρκινώματος όμως είναι μέθοδος ακριβή και δύσκολη. Η καλύτερη μέθοδος για τη διάγνωση του λεμφώματος είναι η ανοσοϊστοχημεία.

Οι επιθηλιακοί δείκτες (κυτοκερατίνες ή καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο) και οι δείκτες του λεμφικού συστήματος (κοινό λευκοκυτταρικό αντιγόνο) B ή T κυτταρικής προέλευσης καθιστούν εύκολη τη διάγνωση τις περισσότερες φορές.

Μεταστατικό Ca

Όγκοι μεταστατικοί στο στόμαχο παρατηρούνται κατά προσέγγιση σε 2% των ασθενών με πρωτοπαθή εστία εκτός του εντέρου. Οι πιο συχνοί μεταστατικοί όγκοι είναι το καρκίνωμα του μαστού, του πνεύμονα και το κακόηθες μελάνωμα. Μπορεί να μιμηθούν πρωτοπαθές γαστρικό καρκίνωμα εάν διηθήσουν το βλεννογόνο. Στοιχεία ενδεικτικά μεταστατικής αλλοίωσης είναι η πολυκεντρικότητα και η απουσία μεταπλαστικών ή δυσπλαστικών αλλοιώσεων στο γαστρικό βλεννογόνο. Ανοσοϊστοχημικά δεν είναι εύκολος ο διαχωρισμός ανάμεσα στα διάφορα καρκινώματα πλην της θετικότητας στην S-100 πρωτεΐνη και HMB 45 στην περίπτωση του μελανώματος.

Καρκινοειδείς όγκοι

Η διαφορική διάγνωση ενός καλά διαφοροποιημένου καρκινοειδούς από το καρκίνωμα είναι συνήθως εύκολη. Παρόλα αυτά φτωχά διαφοροποιημένα καρκινοειδή δύσκολα διαφοροδιαγιγνώσκονται από αδιαφοροποίητα καρκινώματα αφού οι συνήθεις δείκτες για τα ενδοκρινικά κύτταρα του γαστρεντερικού όπως οι χρώσεις για άργυρο, χρωμογρανίνη ή συναπτοφυσίνη δεν εί-

ναι εμφανείς και οι όγκοι σπάνια περιέχουν αναγνωρίσιμες πεπτιδικές ορμόνες. Η ειδική των νευρώνων ενολάση (NSE) είναι γενικά περιορισμένης αξίας γιατί στερείται ειδικότητας.

Η διάγνωση μπορεί να πιστοποιηθεί με το Ηλεκτρονικό Μικροσκόπιο όπου αναγνωρίζονται νευροεκκριτικά κοκκία

Όγκοι από κοκκιώδη κύτταρα

Αυτοί περιστασιακά μπορεί να μιμηθούν φτωχά διαφοροποιημένα καρκινώματα. Διαφέρουν όμως γιατί εντοπίζονται στον υποβλεννογόνο χιτώνα του στομάχου χωρίς να έχουν επαφή με τον υπερκείμενο βλεννογόνο. Είναι PAS θετικοί όγκοι, μπορεί να είναι πολλαπλοί και προκαλούν μικρή δεσμοπλαστική αντίδραση.

Ιστολογικά παρουσιάζουν μικρούς πυρήνες, δεν εμφανίζουν μιτώσεις, έχουν κοκκώδες ημισινόφιλο κυτταρόπλασμα, απουσία βλέννης και παρουσιάζουν θετικότητα στην S-100 πρωτεΐνη.

Αντιδραστικού τύπου επιθηλιακές αλλοιώσεις και ανώμαλα (bizarre) αδιαφοροποίητα στρωματικά κύτταρα

Γαστρικές διαβρώσεις και έλκη μερικές φορές περιέχουν ανώμαλα αδιαφοροποίητα στρωματικά κύτταρα που μπορεί να συγχέονται με αδιαφοροποίητο καρκίνωμα. Διαγνωστικά σημεία των αντιδραστικών αλλοιώσεων είναι η παρουσία ελκών, κοκκιώδους ιστού καθώς και η απουσία μιτώσεων και κυτοκερατίνης (92).

Ακτινοβολία και χημειοθεραπεία

Οι τελευταίες προκαλούν πολλές φορές εξέλκωση και επιθηλιακή ατυπία με αρχιτεκτονική διαταραχή, πλειομορφισμό και υπερχρωμασία. Άλλες ιστολογικές αλλοιώσεις που διαφοροποιούν τις προηγούμενες από το καρκίνωμα είναι το ιστορικό προηγηθείσης ακτινοβολίας και χημειοθεραπείας και οι κατεστραμμένοι (smudged) πυρήνες με απουσία μιτώσεων.

Κυτταρολογικά χαρακτηριστικά καρκινώματος στομάχου

Ο Laugen όπως ήδη αναφέρθηκε ταξινόμησε το 1965 τον καρκίνο του στομάχου με βάση την ιστογένεση σε εντερικό και διάχυτο τύπο καρκινώματος με ένα ποσοστό 14% να παραμένει αταξινόμητο. Κυτταρολογικά είναι εξαιρετικά δύσκολη η ταξινόμηση του καρκίνου με βάση την ιστογένεση.

Ο εντερικός τύπος καρκίνου χαρακτηρίζεται από:

- 1) Την παρουσία τρισδιάστατων ομάδων νεοπλασματικών κυττάρων με θηλώδεις ενίοτε σχηματισμούς
- 2) Τα νεοπλασματικά κύτταρα να εμφανίζουν ευμεγέθεις, μέτρια υπερχρωματικούς πυρήνες, ανωμαλίες του περιγράμματος της πυρηνικής μεμβράνης και ανώμαλα πυρήνια
- 3) Την παρουσία μιτώσεων και
- 4) Την παρουσία εκσεσημασμένης εντερικής μετάπλασης.

Ο διάχυτος τύπος καρκίνου χαρακτηρίζεται από:

- 1) Μεμονωμένα κυρίως νεοπλασματικά κύτταρα ή μικρές ομάδες κυττάρων με μικρή συνοχή
- 2) Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι μικρότερα από αυτά του εντερικού τύπου καρκίνου, δυνατόν να περιέχουν βλέννη ή να έχουν την τυπική δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου εικόνα.

Παρά τα θεωρητικά πλεονεκτήματα της ταξινόμησης κατά Laugen - αφού οι δύο κύριοι τύποι καρκινώματος, ο εντερικός και ο διάχυτος και λιγότερο ο μικτός, παρουσιάζουν διαφορές στους επιδημιολογικούς παράγοντες, την κλινική συμπεριφορά και τη φυσική ιστορία - πολλοί Κυτ-

ταρολόγοι προτιμούν να χρησιμοποιούν την κατάταξη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO).

Σύμφωνα μ' αυτή ο καρκίνος του στομάχου διακρίνεται σε:

- Αδενοκαρκίνωμα
 - α. ανωτέρας διαφοροποίησης
 - Θηλώδες
 - Σωληνώδες
 - Βλεννώδες
 - β. μέσης διαφοροποίησης
 - γ. χαμηλής διαφοροποίησης (εδώ συμπεριλαμβάνεται και το αδενοκαρκίνωμα με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου)
 - Αδιαφοροποίητο ή αναπλαστικό καρκίνωμα
 - Αδενοπλακώδες καρκίνωμα
 - Πλακώδες καρκίνωμα
 - Αταξινόμητο καρκίνωμα

Κυτταρολογικά κριτήρια Αδενοκαρκινώματος (69)

- Τα κύτταρα διατάσσονται σε θηλώδεις ή σωληνώδεις ομάδες (αδενοκαρκίνωμα ανωτέρας διαφοροποίησης) σε μικρές ή μεγάλες χαλαρές αθροίσεις ή και μεμονωμένα.
- Απώλεια του προσανατολισμού και της συνοχής των κυττάρων και αλληλοεπικάλυψη των πυρήνων.
- Παρουσία μεμονωμένων κακοήθων κυττάρων.
- Εκσεσημασμένη πολυμορφία μεγέθους και σχήματος των κυττάρων.
- Το κυτταρόπλασμα είναι άφθονο σε καρκινώματα υψηλής διαφοροποίησης και ελαττώνεται όσο ελαττώνεται ο βαθμός διαφοροποίησης του κυττάρου.
- Η υφή και η χρωστική αντίδραση του κυτταροπλάσματος ποικίλλει από ασθενώς κυανόφιλο (χαμηλής διαφοροποίησης αδενοκαρκίνωμα) έως κενοτοπιώδες με χαρακτηριστές παραγωγής βλέννης (ανωτέρας διαφοροποίησης αδενοκαρκίνωμα).
- Σε αδενοκαρκινώματα υψηλής διαφοροποίησης οι πυρήνες είναι σχετικά ομοιόμορφοι.
- Σε αδενοκαρκινώματα χαμηλής διαφοροποίησης παρατηρείται εκσεσημασμένη ποικιλομορφία.
- Ανώμαλη κατανομή της χρωματίνης σε αθροίσεις ανάμεσα από τις οποίες προβάλλουν διαυγείς περιοχές.
- Η πυρηνική μεμβράνη είναι παχυσμένη, ανώμαλη, με εγκοπές ή προσεκβολές στο κυτταρόπλασμα.
- Πυρήνια κυρίως ένα ανώμαλο, ενίοτε πολλαπλά.
- Οι μιτώσεις είναι πολλές και ανώμαλες.
- Παρουσία άφθονων μυκήτων.

Κυτταρολογική εικόνα αδιαφοροποίητου ή αναπλαστικού καρκινώματος

- Τα κύτταρα είναι μεμονωμένα αλλά εμφανίζουν τάση συρροής.
- Το μέγεθος των κυττάρων είναι μικρό.
- Παρουσιάζουν ελάχιστο κυτταρόπλασμα.
- Ο πυρήνας τους είναι στρόγγυλος ή ωοειδής.
- Η πυρηνική μεμβράνη είναι ανώμαλη με έντονες προσεκβολές.
- Το πυρήνιο είναι προέχον.



Κιτ
Συν
Μεσο
Παρη
Μιτώση

Κυτταρολογική εικόνα πλακώδους ή αδενοπλακώδους καρκινώματος

Πλακώδες καρκίνωμα ή μικτό αδενοπλακώδες καρκίνωμα μπορεί να συμβεί στην περιοχή της καρδιάς του στομάχου και είναι παρόμοιο μ' αυτό του οισοφαγικού καρκινώματος του ίδιου τύπου. Αμιγώς πλακώδες καρκίνωμα είναι εξαιρετικά σπάνιο και θεωρείται σαν επέκταση πλακώδους καρκινώματος από τον οισοφάγο (57).

Διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα στην κυτταρολογία (69)

Η διάκριση μεταξύ ελκωτικής εξεργασίας με έντονη αναγεννητική δραστηριότητα και κακοήθους εξεργασίας, η διάκριση μεταξύ έντονης δυσπλασίας και καρκίνου και η διάκριση μεταξύ αναπλαστικού καρκινώματος και λεμφώματος φαίνονται στους επόμενους πίνακες Α, Β, Γ αντίστοιχα:

Πίνακας Α

Κυτταρολογική Εικόνα	Καλοήθης βλάβη	Κακοήθης βλάβη
Κυτταρικές ομάδες	Επίπεδες	Τρισδιάστατες
Πολικότητας κυττάρων	Διατήρησις	Απώλεια
Συνοχή κυττάρων	Διατήρησις	Απώλεια
Μεμονωμένα κύτταρα	Αρκετά καλοήθη και γυμνοί πυρήνες	Αρκετά κακοήθη
Κυτταρόπλασμα	Αρκετό σαφώς αφοριζόμενο	Ασαφή όρια
Σχέση πυρήνος-κυτταροπλάσματος	Εντός φυσιολογικών ορίων	Διαταραγμένη ανάλογα με το βαθμό διαφοροποίησης του όγκου
Πυρήνας	Ευμεγέθης υπερχρωματικός ομαλού σχήματος	Ευμεγέθης υπερχρωματικός ανωμάλου σχήματος
Πυρηνική μεμβράνη	Ομαλώς πεπαχυσμένη	Ανωμάλως πεπαχυσμένη με οδόντωση ή προσεκβολές
Χρωματίνη	Απαλότερη, λεπτότερη	Αδρά κοκκία ή μάζες χρωματίνης και ενδιάμεσα διαυγείς περιοχές
Μιτώσεις	Σπάνιες	Αρκετές ανώμαλες

Πίνακας Β

Κυτταρολογική Εικόνα	Έντονη δυσπλασία	Καρκίνος
Συνοχή των κυττάρων	Διατήρησις	Απώλεια
Μεμονωμένα κύτταρα	Απουσία	Παρουσία
Πυρηνική μεμβράνη	Ομαλώς πεπαχυσμένη	Ανωμάλως πεπαχυσμένη
Μιτώσεις	Σπάνιες	Αρκετές ανώμαλες

Πίνακας Γ

Κυτταρολογική Εικόνα	Αναπλαστικό καρκίνωμα	Λέμφωμα
Διάταξη κυττάρων	Κυρίως μεμονωμένα αλλά και με τάση σχηματισμού μικρών χαλαρών αθροίσεων	Αυστηρά μεμονωμένα
Υπόστρωμα	Φλεγμονώδες και νεκρωτικό	Κυρίως φλεγμονώδες
Κυτταρόπλασμα	Ελάχιστο πυκνωτικό σαφώς αφοριζόμενο	Αραιοχρωματικότερο

ΣΤΡΩΜΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ

Οι στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού συστήματος (Gastrointestinal Stromal Tumors, GISTs) αποτελούν τη μεγαλύτερη κατηγορία πρωτοπαθών μη επιθηλιακών όγκων του στομάχου και λεπτού εντέρου. Προέρχονται από κύτταρα που εντοπίζονται στα τοιχώματα του οργάνου και εμφανίζουν μια σημαντική ποικιλία ως προς την κατεύθυνση της διαφοροποίησής τους.

Με βάση τα φαινοτυπικά γνωρίσματά τους διακρίνονται σε 4 κατηγορίες:

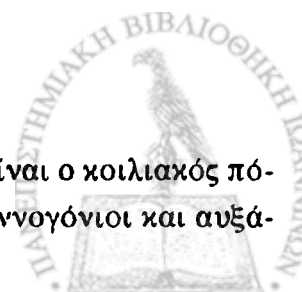
- 1.- Όγκοι που δείχνουν διαφοροποίηση προς την κατεύθυνση των λείων μυϊκών κυττάρων: Ανοσοϊστοχημικά εμφανίζουν θετικότητα στην ακτίνη των λείων μυϊκών ινών και τη δεσμίνη. Αυτοί οι όγκοι αποτελούν την μεγαλύτερη κατηγορία και θεωρητικά μπορεί να προέρχονται από τη βλενογόνο μυϊκή στιβάδα, τον μυϊκό χιτώνα ή τις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων.
- 2.- Όγκοι που δείχνουν εμφανή διαφοροποίηση προς νευρικά στοιχεία: Με το H.M. τα νεοπλασματικά κύτταρα εμφανίζουν ομοιότητες μ' αυτές των νευρικών κυττάρων του αυτόνομου μυεντερικού πλέγματος και έτσι οι όγκοι αυτοί αναφέρονται ως GANs (gastrointestinal autonomic nerve tumors) ή όγκοι του μυεντερικού πλέγματος (93). Ανοσοϊστοχημικά εμφανίζουν θετικότητα μόνο στην NSE (ειδική των νευρώνων ενολάση) και / ή στην S-100 πρωτεΐνη (94).
- 3.- Όγκοι που δείχνουν διπλή διαφοροποίηση προς νευρικά και λεία μυϊκά κύτταρα και τέλος
- 4.- Όγκοι που στερούνται διαφοροποίησης προς οποιοδήποτε κύτταρο, μετά από ανοσοϊστοχημική και υπερμικροσκοπική μελέτη.

Ως προς τον καθορισμό του βαθμού κακοήθειας των όγκων αυτών όλοι οι όγκοι της δεύτερης κατηγορίας (GANs) θεωρούνται κακοήθεις και αυτό ισχύει και για την τρίτη και τέταρτη κατηγορία (κακοήθεις ή δυνητικά κακοήθεις όγκοι).

Αντίθετα οι όγκοι που ανήκουν στην πρώτη και μεγαλύτερη κατηγορία χωρίζονται σε καλοήθεις, οριακής κακοήθειας και κακοήθεις. Στοιχεία που συνηγορούν υπέρ της κακοήθους φύσης των λειομυωματωδών όγκων είναι το μέγεθος > 5 cm, η νέκρωση, η αιμορραγία, η κυτταροβρίθεια, η πυρηνική ατυπία και η αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα (72).

Ενδοσκοπικά και μικροσκοπικά χαρακτηριστικά στρωματικών όγκων

Τα πλέον συχνά συμπτώματα που σχετίζονται με τους όγκους αυτούς είναι ο κοιλιακός πόνος και οι μέλαινες κενώσεις. Περίπου 60% των όγκων αυτών είναι υποβλεννογόνιοι και αυξάνονται



νονται προς τον αυλό του στομάχου, όπου προβάλλουν ομαλά. Είναι δυνατόν να εξέλκωθει ο υπερκείμενος βλεννογόνος οπότε δίνουν χαρακτηριστική ακτινολογική εικόνα. Ένα ποσοστό 30% είναι υπορογόνιοι και τέλος 10% ενδοτοιχωματικοί όγκοι.

Ιστολογικά οι καλοήθεις στρωματικοί όγκοι αποτελούνται από διαπλεκόμενες δεσμίδες ατρακτοειδών λείων μυϊκών κυττάρων (οι πλέον συχνόι από τους καλοήθεις στρωματικούς όγκους του στομάχου είναι τα λειομυώματα).

Ένας ειδικός τύπος νεοπλασματος που προέρχεται από λεία μυϊκά κύτταρα είναι το λειομυοβλάστωμα ή επιθηλιοειδές λειομύωμα. Αποτελείται από πολυγωνικά ή υποστρόγγυλα και όχι επιμήκη κύτταρα, τα οποία έχουν άφθονο οξύφιλο η διαυγές κυτταρόπλασμα.

Τέλος τα λειομυοσαρκώματα αποτελούν το σαρκωματώδες αντίστοιχο των λειομυωμάτων ή των λειομυοβλαστωμάτων.

Κυτταρολογικά όταν υπάρχει εξέλιξη του υπερκείμενου βλεννογόνου τα επιχρίσματα εμφανίζουν φλεγμονώδη κυτταρικά στοιχεία, επιθηλιακά κύτταρα με χαρακτηρισες χρόνιου έλκους και επιμήκη κύτταρα με χαρακτηρισες λείων μυϊκών κυττάρων (στην περίπτωση ενός λειομυώματος) είτε ατρακτοειδή ή μικρού μεγέθους κύτταρα με υπερχρωματικούς ευμεγέθεις πυρήνες (λειομυοσάρκωμα).

ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ

Τα λεμφώματα του γαστρεντερικού σωλήνα, τα πιο συχνά εξωλεμφαδενικά λεμφώματα, είναι σχεδόν αποκλειστικά του τύπου του non-Hodgkin, με την πρωτοπαθή νόσο Hodgkin's να είναι εξαιρετικά σπάνια.

Επειδή τα λεμφαδενικά λεμφώματα συχνά εμπλέκουν το γαστρεντερικό σύστημα (95), απαιτούνται αυστηρά κριτήρια για τη διάγνωση του πρωτοπαθούς λεμφώματος.

Τα κριτήρια που προτάθηκαν από τους Dawson και συνεργάτες (96) το 1961, απαιτούν το λέμφωμα να περιορίζεται στο γαστρεντερικό σωλήνα και τους επιχώρειους λεμφαδένες αλλά δεν υπολογίζουν τις σύγχρονες διαδικασίες σταδιοποίησης που μπορούν να ανιχνεύουν μικρές εστίες της νόσου σ' άλλα σημεία.

Έτσι ένας λειτουργικός ορισμός είναι το πρωτοπαθές λέμφωμα να παρουσιάζεται με τον κύριο όγκο της νόσου στο γαστρεντερικό σωλήνα, ώστε να χρειάζεται θεραπεία σ' αυτή τη θέση.

Ο στόμαχος είναι η πιο συχνή εντόπιση του πρωτοπαθούς γαστρεντερικού λεμφώματος στις Δυτικές χώρες αλλά στη Μέση Ανατολή τα περισσότερα πρωτοπαθή γαστρεντερικά λεμφώματα ξεκινούν από το λεπτό έντερο, ακολουθούμενα από αυτά του στομάχου. Και στις δυο περιπτώσεις τα οισοφαγικά και αυτά του παχέος εντέρου είναι πολύ σπάνια.

Στη δεκαετία του '80 οι Isaacson και Wright (97, 98) παρατήρησαν ότι η ιστολογία από ορισμένα χαμηλού βαθμού κακοήθειας Β κυτταρικής αρχής λεμφώματα του γαστρεντερικού σωλήνα ήταν αντίθετη από αυτή των χαμηλού βαθμού κακοήθειας λεμφαδενικών λεμφωμάτων αλλά αντίθετα ήταν όμοια μ' αυτή του λεμφικού ιστού του σχετιζόμενου με βλεννογόνο (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue, MALT).

Αντίθετα με τα λεμφαδενικά χαμηλού βαθμού κακοήθειας (low grade) Β κυτταρικής αρχής λεμφώματα, τα MALT λεμφώματα τείνουν να παραμένουν εντοπισμένα και πολύ σπάνια εμπλέκουν τον μυελό των οστών.

Τα χαμηλού βαθμού κακοήθειας (Low grade) MALT λεμφώματα μπορεί να μεταπέσουν σε υψηλού βαθμού κακοήθειας (High grade) και υπολειπόμενες εστίες χαμηλού βαθμού κακοήθειας

λεμφώματος συχνά παρατηρούνται σε εμφανώς πρωτοπαθές υψηλού βαθμού κακοήθειας MALT λέμφωμα.

Στο στόμαχο (99), την πιο συχνή εντόπιση του MALT λεμφώματος δεν υπάρχει φυσιολογικά λεμφικός ιστός. Ο MALT συσσωρεύεται μετά από λοίμωξη από *H. Pylori* (99) και προϋούσης της ηλικίας (Isaacson), μερικώς σαν αποτέλεσμα διαφόρων αυτοάνοσων διαδικασιών (100) και είναι από αυτό το καλούμενο επίκτητο MALT από το οποίο το λέμφωμα προέρχεται.

Η ταξινόμηση του πρωτοπαθούς λεμφώματος του γαστρεντερικού σωλήνα

Τα περισσότερα πρωτοπαθή λεμφώματα του γαστρεντερικού σωλήνα είναι ξεχωριστές οντότητες και δεν εμφανίζουν τα χαρακτηριστικά κανενός λεμφώματος από τις υπάρχουσες ταξινομήσεις.

Τα λεμφώματα τύπου MALT B κυτταρικής αρχής είναι τα πιο συχνά λεμφώματα και μπορεί να είναι υψηλού ή χαμηλού βαθμού κακοήθειας.

Όταν τα χαμηλού βαθμού κακοήθειας MALT λεμφώματα μεταπίπτουν σε υψηλού βαθμού χάνουν τα περισσότερα από τα χαρακτηριστικά τους και αν δεν υπάρχουν εστίες υπολειπόμενης νόσου low grade, ίσως είναι προβληματικό να δειχθεί εάν ένα υψηλού βαθμού κακοήθειας B κυτταρικής αρχής λέμφωμα είναι MALT τύπου ή όχι. Παρόλα αυτά υπάρχουν ενδείξεις για ανοσοφαινοτυπικές (101) και μοριακές γενετικές διαφορές (102) ανάμεσα σε υψηλού βαθμού κακοήθειας λέμφωμα τύπου MALT και λεμφαδενικού (nodal) τύπου.

Η λεμφοϋπερπλαστική νόσος του λεπτού εντέρου (Immunoproliferative Small Intestinal Disease, IPSID) είναι ένας τύπος MALT λεμφώματος που χαρακτηρίζεται από τη σύνθεση μιας ανώμαλης α βαρείας αλύσου. Το Burkitt's (και Burkitt's like) λέμφωμα είναι ένα συχνό πρωτοπαθές λέμφωμα του λεπτού εντέρου στη Μέση Ανατολή.

Αν και κάθε ένα από τα λεμφαδενικά B κυτταρικής αρχής λεμφώματα θεωρητικά μπορεί να συμβούν σαν πρωτοπαθή του γαστρεντερικού σωλήνα το μόνο που παρατηρείται είναι το mantle-cell λέμφωμα που εκδηλώνεται στο έντερο ως λεμφωματώδης πολυποδίαση (lymphomatous polyposis).

Τα T-cell λεμφώματα του γαστρεντερικού είναι λιγότερο συχνά και περιλαμβάνουν την οντότητα του T-λεμφώματος του σχετιζόμενου με εντεροπάθεια (EATL).

MALT λεμφώματα B κυτταρικής αρχής

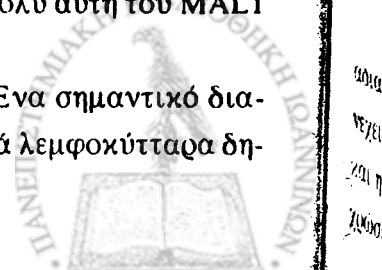
Στις Δυτικές χώρες τα λεμφώματα αυτά παρατηρούνται συνήθως στο στόμαχο. Τα λεμφώματα του εντέρου είναι λιγότερο συχνά ενώ οισοφαγικά λεμφώματα τύπου MALT είναι σπανιότατα.

Χαμηλού βαθμού κακοήθειας B κυτταρικής αρχής λέμφωμα τύπου MALT

Το γαστρικό MALT λέμφωμα ξεκινάει από το επίκτητο MALT και το *H. Pylori* μπορεί να βρεθεί σ' όλες σχεδόν τις περιπτώσεις. Συμβαίνει κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα αλλά έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις σε νεαρότερες ηλικίες. Η κλινική διάγνωση συνήθως είναι γαστρίτιδα ή πεπτικό έλκος παρά νεόπλασμα.

Τα περισσότερα χαμηλού βαθμού κακοήθειας γαστρικά λεμφώματα ξεκινούν στο πυλωρικό άντρο όπου εμφανίζονται σαν σαφώς οριζόμενη, πεπαχυσμένη, φλεγμαίνουσα περιοχή συχνά με ένα ή δύο έλκη και επιφανειακές διαβρώσεις. Η μικροσκοπική εικόνα μιμείται πολύ αυτή του MALT (του σχετιζόμενου με βλεννογόνο λεμφικού τύπου).

Αντιδραστικά μη νεοπλασματικά λεμφοζίδια είναι σταθερά παρόντα. Ένα σημαντικό διαγνωστικό σημείο είναι η διήθηση του αδενικού επιθηλίου από τα νεοπλασματικά λεμφοκύτταρα δημιουργώντας έτσι τις χαρακτηριστικές λεμφοεπιθηλιακές αλλοιώσεις.



Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι χαρακτηριστικά μικρού - μεσαίου μεγέθους με μέτριο ποσό κυτταροπλάσματος, ενίοτε ωχρό και πυρήνες που έχουν ανώμαλο περίγραμμα και ομοιάζουν στους πυρήνες των κεντροκυττάρων (μικρά με εντομή κύτταρα). Αν και ο όρος "centrocyte-like" (CCL) είναι ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος για να περιγράψει τα κύτταρα του λεμφώματος αυτού, τα κυτταρολογικά τους χαρακτηριστικά είναι περισσότερο ποικίλα και έτσι τα κύτταρα μπορεί να μοιάζουν με μικρά λεμφοκύτταρα ή να δείχνουν χαρακτηριστικά των λεγόμενων μονοκυτταροειδών Β κυττάρων με άφθονο ωχρό κυτταρόπλασμα. Ένας μικρός ή μέτριος αριθμός από μεγαλύτερα πλέον άωρα κύτταρα είναι συνήθως παρών.

Πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση είναι συνήθης στα MALT λεμφώματα αλλά συχνά καλύπτεται από αντιδραστική πλασματοκυτταρική διήθηση από την οποία μπορεί να διακριθεί μόνο ανοσοϊστοχημικά. Σωματία Dutcher (αληθή ενδοπυρηνικά ηωσινόφιλα έγκλειστα αποτελούμενα από ανοσοσφαιρίνη) μπορεί να παρατηρηθούν και έχουν σπουδαία διαγνωστική σημασία (72).

Τα χαμηλού βαθμού κακοήθειας λεμφώματα πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκονται από τις χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις συμπεριλαμβανομένων του ψευδολεμφώματος και του πλασματοκυτταρικού κοκκιώματος (plasma cell granuloma) (72).

Υψηλού βαθμού κακοήθειας γαστρικό λέμφωμα

Παρατηρείται συνήθως σε ασθενείς πάνω από τα 50 έτη. Αυτοί μπορεί να παρουσιάζονται με μεγάλη ψηλαφητή μάζα και έχουν άριστη φυσική κατάσταση. Μακροσκοπικά ο όγκος εμφανίζεται σαν μεγάλη λοβωτή μάζα με επιφανειακή ή βαθιά εξέλκωση που δύσκολα διαφοροδιαγιγνώσκεται ακόμη και ακτινολογικά από το καρκίνωμα (72).

Μικροσκοπικά περισσότερο εμφανείς εστίες μετάπτωσης σε υψηλού βαθμού κακοήθειας λέμφωμα μπορεί να παρατηρηθούν σε χαμηλού βαθμού κακοήθειας Β κυτταρικής αρχής γαστρικά λεμφώματα και πολλά υψηλού βαθμού Β κυτταρικής αρχής γαστρικά λεμφώματα δείχνουν ένδειξη από προηγηθείσα χαμηλού βαθμού κακοήθειας νόσο.

Επειδή αυτή η ανάμειξη των βαθμών κακοήθειας είναι τόσο συχνή, μερικές φορές είναι δύσκολο να αποφασίσει κανείς αν ένα γαστρικό λέμφωμα είναι χαμηλού βαθμού κακοήθειας με υψηλού βαθμού κακοήθειας κύτταρα ή υψηλού βαθμού. Είναι γενικά αποδεκτό ότι η παρουσία συρρεουσών ομάδων από τροποποιημένα κύτταρα έξω από τα αποικισμένα λεμφοζίδια βοηθάει στο να καθοριστεί ένα γαστρικό MALT λέμφωμα ως υψηλού βαθμού κακοήθειας (103).

Δεν υπάρχουν ιστολογικά ή κυτταρολογικά χαρακτηριστικά ώστε το υψηλής κακοήθειας λέμφωμα τύπου MALT να μπορεί αξιόπιστα να διαφοροδιαγνωστεί από άλλα υψηλού βαθμού κακοήθειας Β κυτταρικής αρχής λεμφώματα.

Τα χαρακτηριστικά των χαμηλού βαθμού κακοήθειας MALT λεμφωμάτων συμπεριλαμβανομένων των αντιδραστικών λεμφοζιδίων (reactive follicles) και λεμφοεπιθηλιακών αλλοιώσεων δεν υπάρχουν εδώ. Κυτταρολογικά, τα νεοπλασματικά κύτταρα μοιάζουν με κεντροβλάστες (μεγάλα χωρίς εντομή κύτταρα) ή πλασμαβλάστες και μερικές φορές είναι ανώμαλα (bizarre) με αρκετές πολυπύρηνες μορφές. Ανοσοϊστοχημικά εκφράζουν δείκτες λεμφοκυττάρων Β κυτταρικής αρχής.

Η κύρια μικροσκοπική διαφορική διάγνωση του μεγαλοκυτταρικού λεμφώματος είναι το αδιαφοροποίητο καρκίνωμα. Στοιχεία υπέρ της διάγνωσης του λεμφώματος είναι η απουσία συνέχειας μεταξύ του επιθηλίου και των νεοπλασματικών κυττάρων, απουσία αδενικών σχηματισμών και η διατήρηση ινών της βλεννογόνιας μυϊκής στιβάδας. Ακόμη και σε αμφιβολίες μπορούν οι χρώσεις για βλέννη και η θετικότητα ή μη σε δείκτες του λεμφικού ιστού, κερατίνης και CEA, να

λύσουν τυχόν διαγνωστικό πρόβλημα (72).

Λεμφώματα εντέρου τύπου MALT

Τα περισσότερα λεμφώματα Β κυτταρικής αρχής του εντέρου είναι τύπου MALT.

Η πλειονότητα αυτών ξεκινάει από το λεπτό έντερο με τα λεμφώματα του παχέος εντέρου να είναι ασυνήθη.

Τα Β κυτταρικής αρχής λεμφώματα του εντέρου πρέπει να διακρίνονται από την λεμφοϋπερπλαστική νόσο του λεπτού εντέρου (IPSID) που είναι ένας ειδικός τύπος του MALT λεμφώματος που χαρακτηρίζεται από την περιορισμένη επιδημιολογία και την σύνθεση α βαρειών αλύσεων. Τα περισσότερα από αυτά τα λεμφώματα συμβαίνουν σε ηλικιωμένα άτομα και εκδηλώνονται με απόφραξη ή μέλαινα. Στις περιπτώσεις του παχέος εντέρου μπορεί να υπάρχει ιστορικό φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (104).

Η πλειονότητα περιλαμβάνει μονήρεις βλάβες και κάθε τμήμα του εντέρου μπορεί να προσβληθεί. Διήθηση των μεσεντέριων λεμφαδένων είναι συχνή αλλά εξωκοιλιακή διασπορά είναι ασυνήθης.

Η ιστολογία τους είναι ταυτόσημη μ' αυτή του γαστρικού λεμφώματος η δε κλινική τους συμπεριφορά δεν είναι τόσο ευνοϊκή όσο αυτή του στομάχου.

Κυτταρολογικά χαρακτηριστικά των λεμφωμάτων

Ήδη έχουν περιγραφεί οι κύριοι τύποι κυττάρων που παρατηρούνται στα χαμηλού και υψηλού βαθμού κακοήθειας MALT γαστρικά λεμφώματα. Στα κυτταρολογικά επιχρίσματα αναγνωρίζονται:

α) Τα μικρά νεοπλασματικά κύτταρα, που είναι λίγο μεγαλύτερα από τα φυσιολογικά λεμφοκύτταρα με στρογγυλό πυρήνα, εμφανές πυρήνιο και λίγο ποσό κυτταροπλάσματος να περιβάλλει τον πυρήνα.

β) Τα μεγάλα κύτταρα του υψηλού βαθμού κακοήθειας (large-cell) λεμφώματος, που ο πυρήνας τους είναι 2-3 φορές μεγαλύτερος από του φυσιολογικού λεμφοκυττάρου, εμφανίζει ένα ή περισσότερα εμφανή πυρήνια, ανωμαλίες στην πυρηνική μεμβράνη με προσεκβολές ή εντομές και παρατηρείται ανισοπυρήνωση. Το ποσό του κυτταροπλάσματος ποικίλλει αλλά συνήθως είναι περισσότερο από ότι στα μικρά νεοπλασματικά κύτταρα.

Εκτός από την αναγνώριση των νεοπλασματικών κυττάρων σημασία από κυτταρολογικής άποψης για τη διάγνωση του λεμφώματος έχει:

α) Η κυτταροβρίθεια των επιχρισμάτων.

β) Το γεγονός ότι τα κύτταρα είναι απολύτως μεμονωμένα.

γ) Η αναγνώριση ενός ασθενώς κυανού και ασαφούς υποστρώματος του οποίου η φύση δεν έχει διευκρινισθεί. Η παρατήρηση αυτή είναι ιδιαίτερα χρήσιμη διότι επιβάλλει τον εξονυχιστικό έλεγχο των επιχρισμάτων για την ανίχνευση λίγων σε μερικές περιπτώσεις νεοπλασματικών κυττάρων.

δ) Το φαινόμενο της μαζικής καρυορρηξίας που περιέγραψε ο Melamed (75) το οποίο παρατηρείται σε ασθενείς με θεραπεία ή όχι.

Στην κυτταρολογική διάγνωση υπάρχουν εξαιρετικές δυσκολίες είτε λόγω τεχνικής είτε λόγω κακής ερμηνείας των κυτταρικών στοιχείων.

Σε λεμφώματα ενδοβλεννογόνια ή υποβλεννογόνια που η επιφάνειά τους δεν έχει εξέλκωθεί δεν υπάρχουν κυτταρικά στοιχεία του όγκου στην επιφάνεια του γαστρικού βλεννογόνου, ενώ όταν υπάρχει χρόνια εξέλκωση η παχιά στιβάδα φλεγμονώδους εξιδρώματος και νεκρωτι-

κών συγκριμάτων καλύπτει τα κύτταρα του λεμφώματος.

Διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα παρατηρούνται ανάμεσα στα κύτταρα του μικροκυτταρικού λεμφώματος (small-cell lymphoma) και στα φυσιολογικά λεμφοκύτταρα που παρατηρούνται στις χρόνιες γαστρίτιδες ή το πεπτικό έλκος καθώς και στα λεμφοκύτταρα που παρατηρούνται στην καλοήγη λεμφική υπερπλασία.

Σαν καλοήγη λεμφική υπερπλασία (ψευδολέμφωμα) ορίζουμε μια εκσεσημασμένη λεμφική αντίδραση στη βάση και στην παρυφή ενός χρόνιου πεπτικού έλκους. Όταν η λεμφική αντίδραση είναι συμπαγής δυνατόν να εκληφθεί σαν κακόηθες λέμφωμα. Η εικόνα είναι παρόμοια της θυλακιώδους τραχηλίτιδας και τα κυτταρολογικά επιχρίσματα χαρακτηρίζονται από άφθονα λεμφοκύτταρα σε διάφορα στάδια ωρίμανσης και πλασματοκύτταρα. Τα τελευταία παρατηρούνται και στα λεμφώματα οπότε δεν αποτελούν αξιόπιστο διαγνωστικό στοιχείο υπέρ της καλοήθειας της αλλοίωσης όπως θεωρήθηκε από τους Prolla και Kirshner (75).

Στη διαφορική διάγνωση του μεγαλοκυτταρικού (large-cell) λεμφώματος από το αδιαφοροποίητο ή αναπλαστικό καρκίνωμα τα κύρια κριτήρια διάγνωσης έχουν ήδη περιγραφεί.

Τέλος, όσον αφορά την πολύ σπάνια για το στόμαχο πρωτοπαθή νόσο Hodgkin's η ανίχνευση κυττάρων Reed-Sternberg είναι απαραίτητη για να τεθεί με ασφάλεια η διάγνωση.

ΑΛΛΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Στο στόμαχο έχουν περιγραφεί και άλλα νεοπλασμάτα όπως λιπώματα, όγκοι από κοκκιώδη κύτταρα, σβαννώματα, καλοήγη ινώδη ιστιοκυττώματα κ.λπ..

Έχει περιγραφεί επίσης πρωτοπαθές γαστρικό γοιόκαρκίνωμα είτε αμιγές είτε μικτό με αδενοκαρκίνωμα. Παρατηρούνται ακόμη μεταστατικά κακοήγη νεοπλασμάτα από μαστό, πνεύμονες, πάγκρεας, θυρεοειδή αδένα, κακόηθες μελάνωμα.



ΠΑΧΥ ΕΝΤΕΡΟ

ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΑΧΕΩΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Το παχύ έντερο αποτελεί το τελικό 1 με 1,5 m του γαστρεντερικού σωλήνα και διαιρείται στις ακόλουθες περιοχές, Τυφλό, Ανιόν, Εγκάρσιο, Κατιόν, Σιγμοειδές και Ορθό.

Το ορθό αποτελεί τα τελικά 8 με 15 cm του εξωπεριτοναϊκού παχέος εντέρου που κείται μέσα στην πύελο και καταλήγει στον πρωκτικό σωλήνα.

Το παχύ έντερο αποτελείται από 4 χιτώνες: το βλεννογόνο, υποβλεννογόνιο, μυϊκό και ορογόνο χιτώνα.

Ο βλεννογόνος αποτελείται από τρία στοιχεία: επιθήλιο, χόριο και βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα. Το επιθήλιο του παχέος εντέρου είναι μονόστιβο κυλινδρικό και καταδυσόμενο σχηματίζει τις κρύπτες που αντιστοιχούν σε ευθέα απλά σωληνώδη αδένια. Αυτά διατάσσονται πυκνά μεταξύ τους και εκτείνονται μέχρι τη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα.

Στο επιθήλιο της επιφάνειας του παχέος εντέρου αναγνωρίζονται δύο βασικοί τύποι κυττάρων. Τα απορροφητικά κύτταρα (με τους πυρήνες στη βάση, το αρνητικό για βλέννη οξεόφιλο κυτταρόπλασμα και την ψηκτροειδή παρυφή) και τα καλυκοειδή κύτταρα (που συνθέτουν, αποθηκεύουν και εκκρίνουν βλέννη). Το επιθήλιο των κρυπτών περιέχει ώριμα απορροφητικά κύτταρα και καλυκοειδή, επιπρόσθετα όμως περιέχει ανώριμα, αδιαφοροποίητα πρόδρομα κύτταρα, ενδοκρινικά κύτταρα και κύτταρα Paneth. Τα πρόδρομα και ενδοκρινικά κύτταρα υπερτερούν στη βάση των κρυπτών (105). Όπως και στο λεπτό έντερο τα πρόδρομα κύτταρα είναι οι πρόγονοι για όλους τους τύπους των επιθηλιακών βλεννογόνιων κυττάρων (106).

Το χόριο περιέχει λίγα λεμφοκύτταρα (T και B), πλασματοκύτταρα, ιστιοκύτταρα και μαστοκύτταρα διάσπαρτα σε ένα δίκτυο από ίνες κολλαγόνου, δεσμίδες λείων μυϊκών ινών, αγγεία και νεύρα.

Ο λεμφικός ιστός στο χόριο του παχέος εντέρου είναι τύπου GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) όπως και στο λεπτό έντερο. Τα διάσπαρτα εξωεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα είναι T και μάλιστα T4 ενώ τα αθροιζόμενα σε λεμφοζίδια είναι κυρίως B.

Θα πρέπει να υπομνησθεί η ύπαρξη των κολικών ταινιών και το γεγονός ότι το τυφλό και το κατώτερο παχύ έντερο δεν περιβάλλονται πλήρως από ορογόνο.

ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΩΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Τα κυτταρολογικά επιχρίσματα σε απουσία νόσου είναι απλά. Κυλινδρικά κύτταρα, καλυκοειδή κύτταρα, μακροφάγα, λευκοκύτταρα, μερικά πλακώδη κύτταρα από τον πρωκτό και σχεδόν σταθερά, κυτταρικά ράκη συνιστούν την κυτταρολογική εικόνα.

Το τυπικό κυλινδρικό κύτταρο του παχέος εντέρου είναι ένα υψηλό κυλινδρικό κύτταρο με τον πυρήνα του στη βάση του κυττάρου να έχει ομαλή πυρηνική μεμβράνη και λεπτοκοκκιώδη χρωματίνη. Τα πυρήνια δεν είναι εμφανή στο κύτταρο σε κατάσταση ηρεμίας. Το κυτταρόπλασμα είναι ομαλό και υπάρχουν κροισοί στο ένα άκρο. Τα κύτταρα αυτά εμφανίζονται σε ομάδες με καλή συνοχή, σε κηρυθροειδή ή πασσαλοειδή διάταξη ανάλογα με την οπτική γωνία από την οποία παρατηρούνται.

ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΟΙ ΠΟΛΥΠΟΔΕΣ

Οι αδενωματώδεις πολύποδες (σωληνώδη αδενώματα) κατανέμονται σχετικά ισότιμα κατά μήκος του παχέος εντέρου, 40% εντοπίζονται στο δεξιό κόλο, 40% στον αριστερό και 20% στο ορθό (107, 108).

Οι περισσότεροι είναι ασυμπτωματικοί αλλά μπορεί να προκαλέσουν αιμορραγία από συστροφή ή αγγειακή απόφραξη και εάν είναι αρκετά ευμεγέθεις αλλαγές στις κενώσεις ή εγκολεασμό. Μακροσκοπικά οι περισσότεροι είναι κάτω του 1 cm σε διάμετρο. Μπορεί να είναι μισχωτοί ή άμισχοι, μονήρεις ή πολλαπλοί. Όταν είναι πολλαπλοί έχουν την τάση να συρρέουν (109).

Μικροσκοπικά υπάρχει αύξηση στον αριθμό των αδενίων και κυττάρων ανά μονάδα επιφάνειας, σε σύγκριση με το φυσιολογικό βλεννογόνο. Τα κύτταρα είναι συσσωρευμένα, εμφανίζουν ευμεγέθεις υπερχρωματικούς πυρήνες και έχουν αυξημένο αριθμό μιτώσεων. Η παραγωγή βλέννης ποικίλλει αλλά συνήθως ελαττώνεται. Ανοσοϊστοχημικά το CEA εντοπίζεται ειδικά σε έντονα άτυπες περιοχές (110). Εστίες θηλώδους διαμόρφωσης δεν είναι ασυνήθεις σε αδενωματώδεις πολύποδες.

Οι πολύποδες στους οποίους το αδενωματώδες και θηλώδες στοιχείο είναι παρόν σε σχεδόν ίδια αναλογία αναφέρονται ως σωληνολαχνωτοί. Ο βαθμός της ατυπίας που παρατηρείται στους αδενωματώδεις πολύποδες σχετίζεται με την αυξημένη ηλικία, τον αριθμό πολυπόδων ανά ασθενή, το μέγεθος του πολύποδα και την παρουσία θηλώδων αλλαγών. Μπορεί να διαβαθμιστεί σε ήπια, μέτρια και σοβαρή. Η τελευταία είναι ταυτόσημη με το καρκίνωμα *in situ*.

Μερικές φορές ομάδες από άτυπα αδένια σε ένα αδενωματώδη ή θηλοαδενώδη πολύποδα παρατηρούνται κάτω από τη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα και μπορεί να οδηγήσουν σε λάθος διάγνωση κακοήθους εξαλλαγής (111). Οι Μυιο και συνεργάτες (112) πιστεύουν ότι η ψευδοκαρκινωματώδης διήθηση είναι αποτέλεσμα επαναλαμβανόμενης συστροφής του μίσχου του πολύποδα.

Η οικογενής πολυποδίαση του παχέος εντέρου πρέπει να διαχωρίζεται από τους σποραδικούς πολύποδες παρά το γεγονός ότι η μικροσκοπική εμφάνιση καθεμιάς των αλλοιώσεων είναι ίδια με απλά ή ηλεκτρονικά μικροσκοπικά κριτήρια (113, 114). Το ελάχιστο 100 πολύποδες πρέπει να καταμετρηθούν πριν τεθεί η διάγνωση της οικογενούς πολυποδίασης. Η οικογενής πολυποδίαση μπορεί να εμπλέξει και άλλα τμήματα του γαστρεντερικού σωλήνα όπως στόμαχο και λεπτό έντερο.

Εάν η νόσος αυτή δεν αντιμετωπισθεί, ένα ή περισσότερα καρκινώματα του παχέος εντέρου θα αναπτυχθούν σε κάθε περίπτωση (115). Καρκινώματα σε έδαφος οικογενούς πολυποδίασης συμβαίνουν κατά μέσο όρο 20 χρόνια νωρίτερα από ότι τα συνηθισμένα καρκινώματα.

Το σύνδρομο Gardner είναι μια οικογενής κατάσταση στην οποία αδενωματώδεις πολύποδες του παχέος εντέρου παρατηρούνται σε συνδυασμό με πολλαπλά οστεώματα, πολλαπλές επιδερμικές κύστες και νεοπλάσματα μαλακών μορίων, ειδικά ινωματώσεις (116). Επιπρόσθετα οι ασθενείς μ' αυτό το σύνδρομο μπορούν να αναπτύξουν καρκινώματα στο λεπτό έντερο, ειδικά στο φύμα του Vater.

Το λαχνωτό αδένωμα (villus adenoma) είναι ένας ευδιάκριτος σχετικά ασυνήθης πολύποδας που στις περισσότερες περιπτώσεις παρουσιάζεται σαν μια μονήρης μάζα στο ορθό ή ορθοσιγμοειδές ηλικιωμένων ασθενών και μερικές φορές σχετίζεται με διαταραχές υγρών και ηλεκτρολυτών (117). Έχει θηλώδεις προσεκβολές και ένας μεγάλος αριθμός από αυτές τις αλλοιώσεις εξαλλάσσεται (29 με 70%) (118).

Οι υπερπλαστικοί (μεταπλαστικοί) πολύποδες έχουν συχνά διαγνωσθεί στο παρελθόν είτε σαν φυσιολογικός βλεννογόνος είτε σαν αδενωματώδεις πολύποδες (119). Είναι χαρακτηριστικά άμισχοι και μικρού μεγέθους, σπάνια δε φθάνουν 5 mm σε διάμετρο. Μικροσκοπικά, συνήθως δεν υπάρχει κυτταρική ατυπία, η μιτωτική δραστηριότητα είναι χαμηλή και οι πυρήνες μικροί και στη βάση των κυττάρων. Αμιγώς υπερπλαστικοί πολύποδες δεν εξαλλάσσονται. Πρέπει να τονισθεί ότι

τόσο στο νεανικό πολύποδα όσο και στο σύνδρομο Cronkhite - Canada και σύνδρομο Peutz - Jeghers αδενωματώδεις αλλαγές (δυσπλαστικές) και καρκινώματα αναπτύσσονται.

Κυτταρολογικά χαρακτηριστικά πολυπόδων παχέος εντέρου

Σύμφωνα με τον Koss οι καλοήθεις πολύποδες του παχέος εντέρου δεν μπορεί να διαγνωσθούν με βεβαιότητα. Περιστασιακά μικρά ιστοτεμαχίδια πολύ πυκνά για σωστή μικροσκοπική εκτίμηση παρατηρούνται στα εκπλύματα. Η διάγνωση πολλές φορές γίνεται από το cell block (εγκλεισμός κυττάρων σε παραφίνη) του ιζήματος. Οι Thabet και Macfarlan τονίζουν την παρουσία λεπτών επιμήκων βελονοειδών κυττάρων και κυλινδρικών fan-shaped κυττάρων ως χαρακτηριστικών των καλοήθων πολυπόδων (120).

Με την τεχνική της ψήκτρας βελτιώθηκε σημαντικά το κυτταρολογικό διαγνωστικό υλικό. Έτσι στους υπερπλαστικούς πολύποδες παρατηρούνται μικρές ομάδες κυλινδρικών κυττάρων του βλεννογόνου του παχέος εντέρου. Υπάρχουν σταθερά καλυκοειδή κύτταρα και παραγωγή βλέννης αλλά η κυτταροβρίθεια των επιχρισμάτων είναι αυξημένη.

Αντίθετα στους αδενωματώδεις πολύποδες εκτός της κυτταροβρίθειας τα κύτταρα μέρα στις ομάδες εμφανίζουν αύξηση της πυρηνοκυτταροπλασματικής αναλογίας και απουσία καλυκοειδών κυττάρων ή παραγωγής βλέννης, και εάν σ' αυτούς συνυπάρχει δυσπλασία ή καρκίνωμα τότε οι δυσπλαστικές ή καρκινωματώδεις αλλαγές στα κύτταρα είναι εμφανείς. Στη δυσπλασία τα επιθηλιακά κύτταρα διατηρούν τον προσανατολισμό τους μέσα στις ομάδες, η πυρηνοκυτταροπλασματική αναλογία αυξάνει, παρατηρούνται εμφανή πυρήνια και η χρωματίνη είναι περισσότερο κοκκιώδης όμως αντίθετα με το καρκίνωμα, τα κύτταρα παραμένουν ομοιόμορφα όσον αφορά το μέγεθος και το σχήμα και δεν έχουν την πυρηνική υπερχρωμασία και τις ανωμαλίες της πυρηνικής μεμβράνης που χαρακτηρίζουν το αδενοκαρκίνωμα.

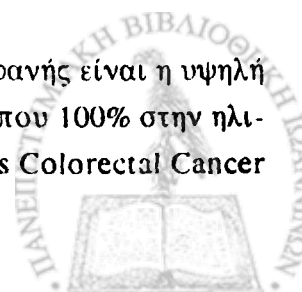
ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Το καρκίνωμα του παχέος εντέρου είναι συχνό στη Βορειοδυτική Ευρώπη, Βόρεια Αμερική και άλλες Αγγλοσαξονικές χώρες και χαμηλής συχνότητας στην Αφρική, Ασία και σε μερικά τμήματα της Νότιας Αμερικής (121). Στις ΗΠΑ είναι το πιο συχνό και περισσότερο ιάσιμο καρκίνωμα του γαστρεντερικού σωλήνα. Άνδρες και γυναίκες προσβάλλονται εξίσου. Ο μέσος όρος της ηλικίας είναι τα 62 έτη.

Η αιτία και η παθογένεση του καρκινώματος του παχέος εντέρου σχετίζονται με περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες (122). Στους πρώτους εντάσσονται οι διατροφικοί παράγοντες ειδικά όσον αφορά τα λιπαρά και τις πρωτεΐνες ζώων. Σχετίζονται με την επίδρασή τους στην εντερική χλωρίδα και κατά συνέπεια στη χημική σύσταση του εντερικού περιεχομένου (123).

Ειδικότερα υπάρχει στενή συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση βοδινού κρέατος, την πέψη μεγάλων ποσοτήτων ζωικών λιπαρών και τη συχνότητα εμφάνισης του καρκινώματος του παχέος εντέρου. Παρόλα αυτά το θέμα είναι σύνθετο και η ακριβής φύση της συσχέτισης δεν έχει ακόμη εδραιωθεί (124).

Ο γενετικός παράγοντας εκδηλώνεται με διάφορους τρόπους. Ο πιο εμφανής είναι η υψηλή προδιάθεση του καρκινώματος του παχέος στην οικογενή πολυποδίαση (περίπου 100% στην ηλικία των 50 ετών) και σ' αυτούς με σύνδρομο Lynch (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome).



Ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ειδικότερα η ελκώδης κολίτιδα) έχουν μια προδιάθεση για καρκίνωμα του παχέος εντέρου αλλά παρόλα αυτά αποτελούν ένα μικρό ποσοστό ασθενών με καρκίνωμα στο γενικό πληθυσμό.

Μακροσκοπικά και ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά

Περίπου 50% όλων των καρκινωμάτων συμβαίνουν στην ορθοσιγμοειδική περιοχή αν και η σχετική συχνότητά τους φαίνεται να ελαττώνεται (125).

Μακροσκοπικά τα περισσότερα καρκινώματα περιγράφονται είτε πολυποειδή ή ελκωτικά / διηθητικά (676). Η ενδοσκοπική εμφάνιση είναι συνήθως χαρακτηριστική, αλλά μερικές φλεγμονώδεις αλλοιώσεις μπορεί να μιμηθούν καρκίνωμα και μερικά αδιαφοροποίητα καρκινώματα μπορεί να έχουν αθώα εμφάνιση.

Μικροσκοπικά χαρακτηριστικά

Ο συνήθης κακοήθης όγκος του παχέος εντέρου είναι καλά προς μέτρια διαφοροποιημένο αδenoκαρκίνωμα που εκκρίνει διάφορα ποσά βλέννης. Τα νεοπλασματικά κύτταρα αντιπροσωπεύουν συνδυασμό κυλινδρικών και καλικοειδών κυττάρων με περιστασιακή συμμετοχή ενδοκρινικών κυττάρων και κατ' εξαίρεση παρουσία κυττάρων Paneth (126). Το καρκίνωμα εκλύει φλεγμονώδη και δεσμοπλαστική αντίδραση που είναι ιδιαίτερα εμφανής στα άκρα του όγκου. Ιστοχημικά, η πλειονότητα των καρκινωμάτων είναι θετική στις χρώσεις για βλέννη.

Άλλοι μικροσκοπικοί τύποι

Το βλεννώδες καρκίνωμα είναι ένας ειδικός τύπος καρκινώματος του παχέος εντέρου στον οποίο μεγάλες λίμνες από εξωκυττάρια βλέννη δημιουργούνται ανάμικτα με ομάδες νεοπλασματικών κυττάρων (127). Αυτές οι βλεννώδεις εστίες πρέπει να αποτελούν τουλάχιστον το μισό της μάζας του όγκου για να θεωρηθεί το καρκίνωμα ως βλεννώδες. Αποτελούν το 15% των καρκινωμάτων, συμβαίνουν πιο συχνά στο ορθό και η πρόγνωση τους είναι χειρότερη του συνήθους καρκινώματος.

Το καρκίνωμα με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου (καρκίνωμα του τύπου της πλαστικής λινίτιδας) είναι σπάνια μορφή καρκινώματος του παχέος εντέρου, που συνήθως προσβάλλει νεαρούς ενήλικες. Εμφανίζει τα ίδια μακροσκοπικά και μικροσκοπικά χαρακτηριστικά μ' αυτά του αντίστοιχου καρκινώματος στο στόμαχο. Η πιθανότητα αυτή η νεοπλασματική εξεργασία να είναι μεταστατική από πρωτοπαθές νεόπλασμα του στομάχου πρέπει να ερευνάζεται πριν τεθεί η διάγνωση του πρωτοπαθούς signet-ring καρκινώματος του παχέος εντέρου (128).

Πλακώδης διαφοροποίηση μπορεί να παρουσιαστεί στο καρκίνωμα του παχέος εντέρου. Είναι πιο συχνή στα νεοπλάσματα του τυφλού αλλά μπορεί να παρατηρηθεί σε κάθε περιοχή του. Στις περισσότερες περιπτώσεις το πλακώδες στοιχείο σχετίζεται με αδενικά στοιχεία (αδενοπλάκωδες καρκίνωμα) αλλά περιστασιακά παρατηρείται αμιγές (μαλπιγιακό) καρκίνωμα. Θα πρέπει βέβαια να αποκλείεται η πιθανή μεταστατική προέλευση από τους πνεύμονες ή η κατά συνέχεια ιστού επέκταση από την πρωκτική περιοχή.

Η ενδοκρινική διαφοροποίηση μπορεί να εμφανίζεται με ποικιλία μορφών όπως συμβαίνει και στ' άλλα τμήματα του γαστρεντερικού σωλήνα. 1) Με τη μορφή διάσπαρτων ενδοκρινικών κυττάρων σε ένα κατά τ' άλλα τυπικό αδenoκαρκίνωμα (ειδικά βλεννώδους τύπου). 2) Με τη μορφή

μικτής σύστασης, όπου το τυπικό αδενοκαρκίνωμα συνυπάρχει με στοιχείο εμφανώς ενδοκρινικό. 3) Με τη μορφή αμιγώς ενδοκρινικού καρκινώματος με κύτταρα όμως μεγαλύτερα απ' αυτά του μικροκυτταρικού καρκινώματος (129). Και τέλος 4) ως μικροκυτταρικό καρκίνωμα με μορφολογικούς χαρακτήρες και βιολογική συμπεριφορά ανάλογη μ' αυτή του αντίστοιχου νεοπλασματος στον πνεύμονα (130).

Κυτταρολογικά χαρακτηριστικά καρκινώματος παχέος εντέρου

Τα κύτταρα που παρατηρούνται σε αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου δεν διαφέρουν σημαντικά από τα κύτταρα άλλων όγκων του πεπτικού σωλήνα με παρόμοιο ιστολογικό τύπο. Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι ευμεγέθη και χαρακτηρίζονται από ανισοκυττάρωση και ανισοπυρήνωση. Η πυρηνική ατυπία είναι εμφανής, όπως παρουσιάζεται με τις ανωμαλίες της πυρηνικής μεμβράνης, την υπερχρωμασία, την ανώμαλη κατανομή της χρωματίνης, τα εμφανή πυρήνια και τις πολλές και ανώμαλες μιτώσεις. Το κυτταρόπλασμα ποικίλλει σε ποσότητα και συχνά είναι φτωχά διατηρημένο. Η διάγνωση στηρίζεται στις πυρηνικές ανωμαλίες.

Η διαφορική διάγνωση ανάμεσα στο καρκίνωμα και στη χρόνια ελκώδη κολίτιδα πολλές φορές είναι δύσκολη. Τα κύτταρα της ενεργούς χρόνιας κολίτιδας είναι μεγάλα και οι πυρήνες τους χαρακτηρίζονται από μεγάλα και πολλές φορές ανώμαλα πυρήνια. Εάν τα κύτταρα αυτά εμφανίζουν και ανισοπυρήνωση η διάγνωση τότε αποδεικνύεται δύσκολη αν όχι αδύνατη.

Επίπεδες προκαρκινωματώδεις αλλοιώσεις όμοιες με το επίπεδο καρκίνωμα *in situ* (εντερική δυσπλασία) μπορούν να παρατηρηθούν στην ελκώδη κολίτιδα. Αυτοί οι ασθενείς είναι υψηλού κινδύνου στο να αναπτύξουν καρκίνωμα του παχέος εντέρου.

ΚΑΡΚΙΝΟΕΙΔΗ

Τα καρκινοειδή μπορεί να συμβούν σε κάθε τμήμα του παχέος εντέρου αλλά είναι περισσότερο συχνά στο ορθό. Αυτά που εντοπίζονται εκτός του ορθού είναι μεγάλα, διηθούν όλο το πάχος του τοιχώματος και τους επιχώρειους λεμφαδένες. Στο ορθό είναι μικρά, στρογγυλά και σπυρνωτά δεν ελκώνονται.

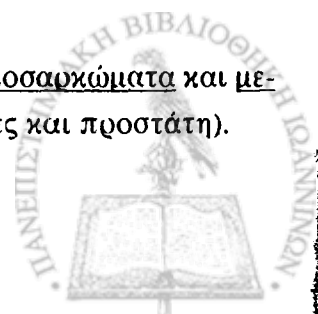
Μικροσκοπικά παρατηρείται διήθηση του στρώματος από μικρά ομοιόμορφα κύτταρα, διατασσόμενα κυρίως σε δοκίδες. Ανοσοϊστοχημικά είναι θετικά στους πανενδοκρινικούς δείκτες (NSE, χρωμογρανίνη, συναπτοφυσίνη) και σε ποικιλία πεπτιδικών ορμονών (131).

ΑΛΛΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Το κακόηθες λέμφωμα είναι λιγότερο συχνό από ότι στο λεπτό έντερο ή στο στόμαχο. Είναι σχεδόν πάντα non Hodgkin's λέμφωμα (βλέπε στόμαχος).

Λεμφικοί πολύποδες καλοήθους αντιδραστικής φύσεως βρίσκονται μερικές φορές στο ορθό. Παρατηρούνται επίσης αιμαγγειώματα, λιπώματα, όγκοι εκ λείων μυϊκών κυττάρων που σπυρνωτά εντοπίζονται στο ορθό και είναι μικροί και καλοήθεις (132). Όταν οι τελευταίοι εντοπίζονται πιο ψηλά στο έντερο έχουν υψηλότερη συχνότητα κακοήθειας.

Παρατηρούνται ακόμη πρωτοπαθή μελανώματα, σάρκωμα Kaposi, αγγειοσαρκώματα και μεταστατικά καρκινώματα (κακόηθες μελάνωμα, μεταστατικό Ca από πνεύμονες και προστάτη).



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στην εργασία μας αυτή εξετάσαμε κυτταρολογικά επιχρίσματα από ενδοσκοπικά κατευθυνόμενη αναρροφητική παρακέντηση με λεπτή βελόνη από ασθενείς με βλάβες στο γαστρεντερικό σωλήνα. Οι περισσότεροι ασθενείς νοσηλεύθηκαν στο Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης "ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ" και ένας μικρότερος αριθμός στο Γ. Ν. Νοσοκομείο Βόλου "ΑΧΙΛΛΟΠΟΥΛΕΙΟ" το χρονικό διάστημα 95-97.

Στη συνέχεια έγινε συγκριτική μελέτη του υλικού αυτού με το αντίστοιχο υλικό που πάρθηκε με την τεχνική της ψήκτρας καθώς και με το ιστολογικό υλικό που προερχόταν είτε από τη βιοψία με ιστολαβίδα είτε από τη χειρουργική επέμβαση.

Οι ασθενείς, 90 συνολικά, από τους οποίους 64 άνδρες και 26 γυναίκες, με ηλικία που κυμαινόταν από 35 έως 100 ετών, παρουσίαζαν βλάβη στον πεπτικό σωλήνα ύποπτη ενδοσκοπικά για κακοήθεια.

Η ενδοσκοπικά κατευθυνόμενη αναρροφητική παρακέντηση με λεπτή βελόνη διενεργήθηκε στην Γαστρεντερολογική Κλινική (Τμήμα Ενδοσκοπήσεων) του Νοσοκομείου "Θεαγένειο" και στο Γαστρεντερολογικό Τμήμα του Νοσοκομείου Βόλου.

Εβδομήντα (70) ασθενείς υποβλήθηκαν σε οισοφαγογαστροσκόπηση με τη βοήθεια γαστροσκοπίου (EG-7-HR 2 Fujinon) για αλλοιώσεις εντοπιζόμενες στον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα και 20 σε ορθοσιγμοειδοσκόπηση για βλάβες στο ορθοσιγμοειδές και κατιόν με τη βοήθεια άκαμπτου ορθοσκοπίου και σιγμοειδοσκοπίου (SIG - E4 Fujinon) αντίστοιχα. Στο παχύ έντερο έγινε δυνατή η λήψη υλικού με τη λεπτή βελόνη μόνο σε νεοπλάσματα από το δακτύλιο και μέχρι την αρχή του κατιόντος κόλου. Και αυτό γιατί το μήκος του καθετήρα της βελόνης ήταν 120 cm και μπορούσαμε να τη χρησιμοποιήσουμε μόνο με το σιγμοειδοσκόπιο μήκους 60 cm και όχι με το κολονοσκόπιο του οποίου το μήκος ήταν 180 cm.

Υπό άμεση επισκόπηση της ύποπτης περιοχής ελήφθησαν δείγματα με την ακόλουθη σειρά: Αναρροφητική παρακέντηση με λεπτή βελόνη, ψήκτρα και βιοψία με ιστολαβίδα. Η αναρρόφηση του υλικού έγινε με τη βοήθεια βελόνης σκληροθεραπείας με καθετήρα μήκους 120 cm και βελόνης 0.4 cm 23 gauge (Sclerotherapy injection microinvasive).

Η Βελόνη με τον εύκαμπτο καθετήρα της εισάγονται διαμέσου του ενδοσκοπίου και καθοδηγούνται προς τη βλάβη. Όταν η βελόνη φθάσει στο στόχο εξέρχεται από τον καθετήρα και εισέρχεται σ' αυτόν. Εφαρμόζεται συνεχής αρνητική πίεση δημιουργούμενη από σύριγγα 20 ml και η βελόνη εισάγεται, εξέρχεται και επανεισάγεται στη βλάβη μερικές φορές. Με τις κινήσεις αυτές αναρροφείται στον αυλό της βελόνης και του καθετήρα κυτταρολογικό υλικό. Στη συνέχεια σταματάμε την εφαρμογή της αρνητικής πίεσης, η βελόνη εξέρχεται από τη βλάβη και εισάγεται μέσα στον καθετήρα της. Όταν η βελόνη σκληροθεραπείας βγει από το ενδοσκόπιο αποσυνδέεται η σύριγγα, γεμίζουμε την τελευταία με αέρα, την επανασυνδέουμε με τον καθετήρα και πιέζουμε έτσι ώστε το αναρροφηθέν υλικό να εξωθηθεί πάνω σε αντικειμενοφόρες πλάκες.

Τα κυτταρολογικά επιχρίσματα τόσο της βελόνης όσο και της ψήκτρας επιστρώθηκαν και μοιμοποιήθηκαν με ειδικό cytospray, βάφτηκαν με τη χρώση Παπανικολάου, καλύφθηκαν και εξετάστηκαν στο κοινό οπτικό μικροσκόπιο.

Σε αρκετές περιπτώσεις κρατήθηκαν επιχρίσματα ξεραμένα στον αέρα (air-dried) για να βαφούν με χρώση M.G.G. (May - Grünwald - Giemsa). Τα υλικά της βιοψίας μονιμοποιήθηκαν σε διάλυμα φορμαλδεΐδης 10% και βάφτηκαν με αιματοξυλίνη - ηωσίνη. Επιπρόσθετες χρώσεις έγιναν όπου αυτές ήταν απαραίτητες.

Η τελική διάγνωση της κακοήθειας τέθηκε είτε με ιστοπαθολογική εξέταση του εγχειρητικού παρασκευάσματος είτε με την βιοψία με ιστολαβίδα, με κλινικές πληροφορίες και επανέλεγχο που επιβεβαίωναν τη διάγνωση της κακοήθειας. Η τελική διάγνωση μιας καλοήθους εξεργασίας τέθηκε με βάση τα ακόλουθα κριτήρια: α) Τα κυτταρολογικά επιχρίσματα και ιστολογικά παρασκευάσματα ήταν αρνητικά για κακοήθεια, β) Ο ενδοσκοπικός επανέλεγχος επιβεβαίωσε την επούλωση της βλάβης, γ) Ο ασθενής ήταν ελεύθερος νόσου τουλάχιστον ένα χρόνο μετά την αρχική διάγνωση.

Στα κυτταρολογικά επιχρίσματα εξετάσαμε το μέγεθος του κυττάρου, το σχήμα του, τη σχέση πυρήνα / κυτταροπλάσματος, τα χαρακτηριστικά της χρωματίνης του πυρήνα, τα πυρήνια, την πυρηνική μεμβράνη, την υφή του κυτταροπλάσματος καθώς επίσης και τη διάταξη των κυττάρων σε ομάδες ή όχι.

Στις κυτταρολογικές μας εκθέσεις αναφέρονται επίσης και άλλα στοιχεία όπως εάν το υπόστρωμα είναι φλεγμονώδες, νεκρωτικό, εάν υπάρχουν μύκητες ή *H. Pylori* (σε επιχρίσματα από το στόμαχο).

Οι κυτταρολογικές διαγνώσεις ταξινομήθηκαν στις ακόλουθες κατηγορίες:

- α) Ανεπαρκή (ακατάλληλα) χαρακτηρίστηκαν τα επιχρίσματα στα οποία δεν υπήρχαν κυτταρικά στοιχεία
- β) Αρνητικά, όταν δεν υπήρχαν κακοήθη ή ύποπτα κακοήθειας κύτταρα, ενώ αναφέρονται όταν υπάρχουν φλεγμονώδεις αλλοιώσεις, ατυπία των επιθηλιακών κυττάρων, εντερική μετάπλαση κ.λπ.
- γ) Ύποπτα, χαρακτηρίστηκαν τα επιχρίσματα στα οποία διαπιστώσαμε ανώμαλα κύτταρα, ύποπτα κακοήθειας, χωρίς όμως χαρακτηριστικές κυτταρικές ανωμαλίες τόσο σε ποιότητα όσο και σε ποσότητα, ώστε να μην επιτρέπουν μια σίγουρη διάγνωση κακοήθειας
- δ) Θετικά, χαρακτηρίστηκαν τα επιχρίσματα στα οποία τα κύτταρα διέθεταν όλους τους μορφολογικούς χαρακτήρες ώστε να χαρακτηρισθούν κακοήθη.

Όσον αφορά την ενδοσκοπική εμφάνιση των αλλοιώσεων αυτές χαρακτηρίστηκαν ως:

- 1) Πολυποειδείς, με ενδοαυλική ανάπτυξη και με μικρή επιφανειακή διάβρωση ή εξέλκωση.
- 2) Ελκωτικές, είτε με τη μορφή έλκους είτε με τη μορφή ενδοαυλικής εξεργασίας με βαθιά εξέλκωση ή και με εκσεσημασμένη επιφανειακή νέκρωση.
- 3) Διθητικές, που παρουσιάζουν πάχυνση και διήθηση του βλεννογόνου με τον όγκο να προκαλεί στένωση του αυλού και να εμφανίζει συχνά διαβρώσεις ή μικρές εξελκώσεις.
- 4) Υποβλεννογόνιες, όπου μονήρεις ή πολλαπλές μάζες πρόβαλαν μέσα στον αυλό αφήνοντας ανέπαφο το βλεννογόνο.



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 90 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε ενδοσκόπηση, με κλινική υποψία κακοήθειας, η τελευταία επιβεβαιώθηκε σε 76 απ' αυτούς (ποσοστό 84,4%).

Ο Πίνακας 1 δείχνει τα αποτελέσματα των 3 τεχνικών στους 90 ανωτέρω ασθενείς:

Πίνακας 1

Διαγνωστική Τεχνική	Αρνητικά	Θετικά	Υποπτα	Ανεπαρκή
FNA	16	68	4	2
Ψήκτρα	21	66	3	-
Βιοψία*	19	63	-	3

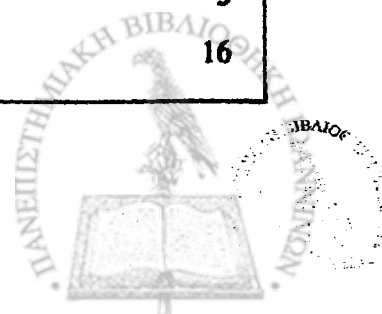
* Δεν έγινε βιοψία με ιστολαβίδα σε 5 ασθενείς διότι προϋπήρχε θετική ιστολογική διάγνωση.

Στον οισοφάγο και καρδιοοισοφαγική συμβολή βρέθηκαν 8 περιπτώσεις κακοήθειας, στο στομάχι 49 και στο ορθοσιγμοειδές 19.

Ο Πίνακας 2 δείχνει την εντόπιση και τον τύπο του κακοήθους νεοπλασματος στους 76 θετικούς ασθενείς

Πίνακας 2

Εντόπιση	Ιστολογικός Τύπος	
Οισοφάγος και καρδιοοισοφαγική συμβολή	Πλακώδες καρκίνωμα	1
	Αδενοπλακώδες καρκίνωμα	1
	Αδενοκαρκίνωμα	6
Στομάχι	Αδενοκαρκίνωμα	45
	Λέμφωμα	4
Ορθοσιγμοειδές και πρωκτικός σωλήνας	Πλακώδες καρκίνωμα	3
	Αδενοκαρκίνωμα	16



Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει τα θετικά αποτελέσματα των 3 τεχνικών σε σχέση με την εντόπιση του κακοήθους νεοπλάσματος

Πίνακας 3

Εντόπιση	Αρ. Θετικών περιπτώσεων	Βιοψία	Ψήκτρα	FNA
Οισοφάγος και καρδιοοισοφαγική συμβολή	8	8	7	7
Στομάχι	49	41 (4) Δεν έγινε ιστοληψία	43	44
Ορθοσιγμοειδές και πρωκτικός σωλήνας	19	14 (1) Δεν έγινε ιστοληψία	16	17

Η ενδοσκοπικά κατευθυνόμενη αναρροφητική παρακέντηση με λεπτή βελόνη διέγινε με ακρίβεια 7 περιπτώσεις κακοήθειας στον οισοφάγο και καρδιοοισοφαγική συμβολή (5 αδenoκαρκινώματα, 1 πλακώδες και 1 αδenoπλακώδες καρκίνωμα).

Στο στόμαχο 44 περιπτώσεις, από τις οποίες οι 3 ήταν λεμφώματα, 1 μεταστατικό καρκίνωμα από πνεύμονες και 40 αδenoκαρκινώματα (37 πρωτοπαθή αδenoκαρκινώματα και 3 υποτροπές χειρουργηθέντος αδenoκαρκινώματος στομάχου).

Στο ορθοσιγμοειδές και πρωκτικό σωλήνα η αναρροφητική παρακέντηση με λεπτή βελόνη έδωσε θετικά αποτελέσματα σε 17 ασθενείς (2 πλακώδη καρκινώματα, 14 αδenoκαρκινώματα και 1 μεταστατικό καρκίνωμα από τον προστάτη).

Από τις 4 περιπτώσεις που δόθηκαν ύποπτες για κακοήθεια όλες αποδείχθηκαν κακοήθεις με τη βιοψία με ιστολαβίδα (3 αδenoκαρκινώματα και 1 υποτροπή χειρουργηθέντος λεμφώματος) και 2 από τα καρκινώματα αυτά δόθηκαν θετικά και με την ψήκτρα.

Όσον αφορά τον ιστολογικό τύπο και το βαθμό διαφοροποίησης του νεοπλάσματος διαπιστώθηκε πλήρης σχεδόν συμφωνία ανάμεσα στις κυτταρολογικές και ιστολογικές απαντήσεις για τα αδenoκαρκινώματα και τα πλακώδη καρκινώματα.

Για τα λεμφώματα τα κυτταρολογικά επιχρίσματα χαρακτηρίστηκαν ως θετικά για κακοήθεια με την παρατήρηση ότι η κυτταρομορφολογική εικόνα συνηγορεί περισσότερο υπέρ κακοήθους λεμφώματος και με τη σύσταση για ανοσοϊστοχημική μελέτη του νεοπλάσματος.

Από τις 16 αρνητικές για κακοήθεια απαντήσεις οι 4 αφορούσαν ελκωτικές εξεργασίες του στομάχου οι οποίες αποδείχθηκαν και ιστολογικά ότι ήταν καλοήθεις, οι 2 αφορούσαν γαστρικά κολοβώματα αρνητικά για κακοήθεια (προηγηθείσες γαστρεκτομές Billroth II), 1 περίπτωση εμφάνισε ήπια - μέτρια δυσπλασία του γαστρικού επιθηλίου και 1 χρόνια ενεργό γαστρίτιδα. Το αναρροφητικό υλικό σ' αυτές περιείχε ανάλογα, αδενικά κύτταρα του γαστρικού επιθηλίου, φλεγμονώδη κυτταρικά στοιχεία (πολυμορφοπύρρηνα και / ή λεμφοκύτταρα), στοιχεία εντερικής μετάπλασης, παρουσία δυσπλασίας και όλες οι κυτταρολογικές διαγνώσεις επιβεβαιώθηκαν με τις ιστολογικές απαντήσεις.

Μία περίπτωση αφορούσε ένα στρωματικό όγκο του στομάχου που τα κυτταρολογικά επι-

χρίσματα χαρακτηρίσθηκαν αρνητικά για κακοήθεια με στοιχεία ενδεικτικά ύπαρξης στρωματικού όγκου του στομάχου και η ιστολογική διάγνωση με τη βοήθεια της ανοσοϊστοχημείας ήταν όγκος εκ λείων μυϊκών ινών (λειομύωμα).

Στον οισοφάγο υπήρξαν 3 αρνητικές για κακοήθεια κυτταρολογικές διαγνώσεις (1 εφρητική οισοφαγίτιδα, μία οισοφαγίτιδα με εστιακή παρουσία δυσπλασίας του πλακώδους επιθηλίου και μία περίπτωση που αφορούσε όγκο από κοκκιώδη κύτταρα). Στην τελευταία περίπτωση υπήρξαν στην αναρροφητική παρακέντηση οσάνια στοιχεία ενδεικτικά του όγκου αυτού.

Στο ορθοσιγμοειδές μια αρνητική για κακοήθεια απάντηση επιβεβαιώθηκε με τη βιοψία (αφορούσε τον επανέλεγχο μιας αναστόμωσης μετά από χειρουργική επέμβαση για αδenoκαρκίνωμα εντέρου).

Τέλος υπήρξαν 3 ψευδώς αρνητικές απαντήσεις οι οποίες αφορούσαν: η πρώτη ένα μεταστατικό καρκίνωμα στο στομάχι από πάγκρεας, το οποίο δεν διαγνώθηκε ούτε με τη βιοψία ούτε με την ψήκτρα αλλά από το εγχειρητικό παρασκευάσμα της λαπαροτομίας.

Η δεύτερη αφορούσε ένα μόρφωμα στον πρωκτό που αποδείχθηκε πλακώδες καρκίνωμα μόνο στη βιοψία και η τρίτη περίπτωση μια εξοφτυτική εξεργασία στο ορθό, η οποία και με τις 3 τεχνικές εμφάνιζε μόνο επιθηλιακή δυσπλασία αλλά στο εγχειρητικό παρασκευάσμα αποδείχθηκε ότι ήταν βλενώδες αδenoκαρκίνωμα στις παρυφές του οποίου υπήρχαν δυσπλαστικές αλλοιώσεις του εντερικού επιθηλίου.

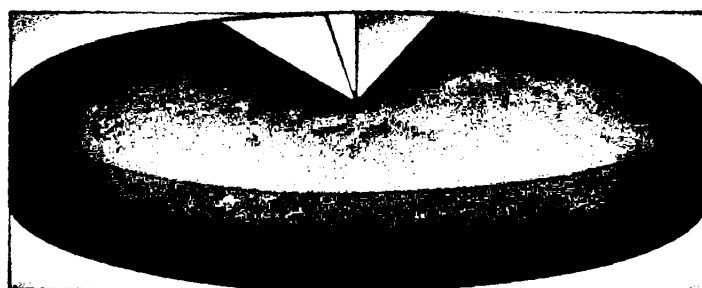
Τέλος από τις 2 περιπτώσεις με ανεπαρκές υλικό η μία αφορούσε ένα αδenoκαρκίνωμα και η δεύτερη ένα λειομύωμα στομάχου.

Ψευδώς θετική απάντηση δεν υπήρξε στο υλικό καμιάς από τις 3 τεχνικές.

Οι πίνακες 4, 5, 6, 7 που ακολουθούν, αφορούν τα αποτελέσματα των 3 τεχνικών (FNA, ψήκτρα, βιοψία) στους 76 ασθενείς με κακοήθεια καθώς και τη συγκριτική μελέτη των αποτελεσμάτων αυτών.

Πίνακας 4

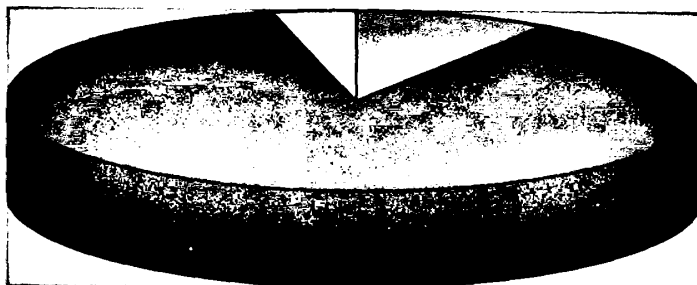
Κυτταρολογική διάγνωση με FNA



■	Αρνητικά	3,9%
■	Θετικά	89,4%
□	Υποπτα	5,2%
□	Ανεπαρκή	1,3%

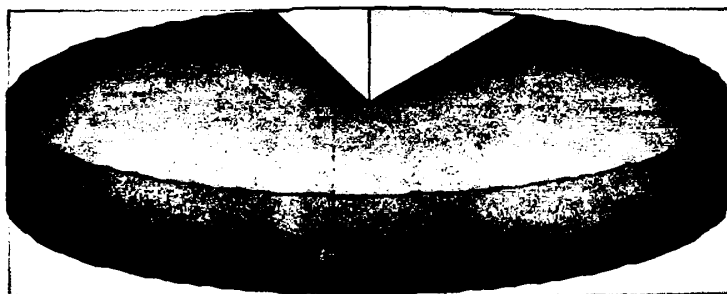


Πίνακας 5
Κυτταρολογική διάγνωση με ψήκτρα



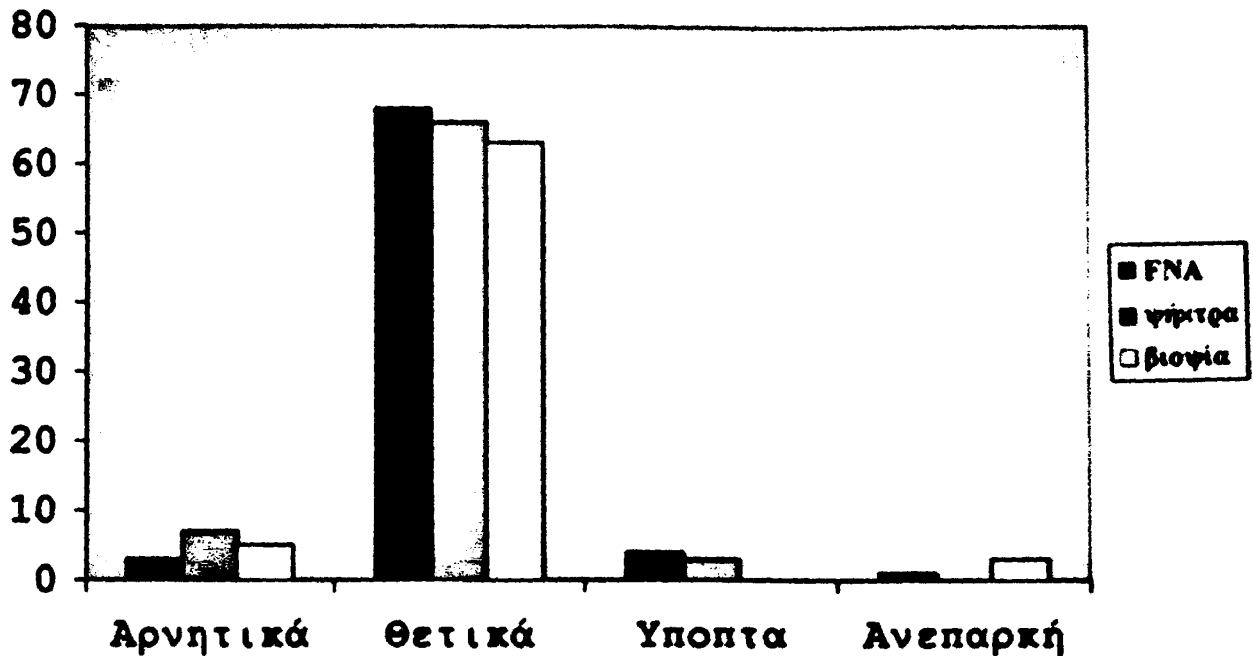
- Αρνητικά 9.2%
- Θετικά 86.8%
- Υποπτα 3.9%
- Ανεπαρκή 0%

Πίνακας 6
Ιστολογική διάγνωση με βιοψία



- Αρνητικά 7.0%
- Θετικά 88.7%
- Υποπτα 0%
- Ανεπαρκή 4.2%

Ο Πίνακας 7 παρουσιάζει τη συγκριτική μελέτη των 3 τεχνικών στους θετικούς ασθενείς.



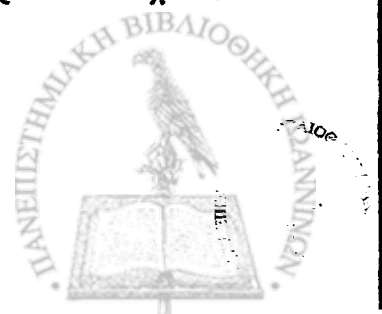
Η ενδοσκοπικά κατευθυνόμενη αναρροφητική παρκακέντηση με λεπτή βελόνη διέγνωσε σωστά όλους τους υποβλεννογόγιους όγκους (ποσοστό 100%) (1 λέμφωμα και 2 μεταστατικά καρκινώματα) ενώ η βιοψία δεν διέγνωσε το 1 μεταστατικό καρκίνωμα στο στόμαχο και η ψήκτρα το μεταστατικό καρκίνωμα στο ορθό και το λέμφωμα του στομάχου αντίστοιχα.

Από τις ελκωτικές κακοήθειες και οι 13 διαγνώστηκαν από την FNA (θετικά και ύποπτα αποτελέσματα, ποσοστό 100%) ενώ η βιοψία και η ψήκτρα απέτυχαν σε 2 και 1 περιπτώσεις αντίστοιχα.

Από τις 20 διηθητικές εξεργασίες η FNA ήταν διαγνωστική στις 19 (ποσοστό 95% στα θετικά και ύποπτα αποτελέσματα), η βιοψία στις 16 (σε 2 δεν έγινε ιστοληψία) και η ψήκτρα σε 18.

Τέλος στις πολυποειδείς βλάβες η FNA διέγνωσε τις 37 περιπτώσεις (ποσοστό 92,5% στα θετικά και ύποπτα αποτελέσματα), η βιοψία τις 35 (σε 2 δεν έγινε ιστοληψία) και η ψήκτρα στις 38.

Ο Πίνακας 8 παρουσιάζει τη συσχέτιση των αποτελεσμάτων των 3 διαφορετικών τεχνικών με τον ενδοσκοπικό τύπο του κακοήθους νεοπλασματος



Πίνακας 8

Τύπος Κακοήθειας	Βιοψία	Ψήκτρα		FNA	
	Θετικό	Θετικό	Υποπτο	Θετικό	Υποπτο
Πολυποειδής 40	35 (2) Δεν έγινε ιστοληψία	37	1	36	1
Διηθητικός 20	16 (2) Δεν έγινε ιστοληψία	18		18	1
Ελκωτικός 13	11	11	1	11	2
Υποβλεννογόنيος 3	1 (1) Δεν έγινε ιστοληψία		1	3	
Συν. αριθ. θετ. περιπ. 76	63	66	3	68	4

Η διαγνωστική ακρίβεια της FNA, ψήκτρας και βιοψίας ήταν 89,4%, 86,8% και 88,7% αντίστοιχα.

Ο Πίνακας 9 παρουσιάζει τη συνδυασμένη διαγνωστική ακρίβεια των 3 τεχνικών

Πίνακας 9

Τεχνική	Συν. Αρ. Θετικών Περιπτώσεων	Θετικές Περιπτώσεις	
		Αριθμός	%
Βιοψία + Ψήκτρα	76	72	94.7
Βιοψία + FNA	76	74	97.3
Ψήκτρα + FNA	76	69	90.7
Βιοψία + Ψήκτρα + FNA	76	74	97.3

Αξίζει, τέλος, να αναφερθεί ότι η παρουσία ελικοβακτηριδίων ανιχνεύθηκε στα κυτταρολογικά επιχρίσματα σε 45 από τα 55 αδenoκαρκινώματα και λεμφώματα του στομάχου και της καρδιοισοφαγικής συμβολής (ποσοστό 81,8%).



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Είναι συγχρόνως στόχος και υποχρέωση του Ενδοσκοπού να διακρίνει εάν μία αλλοίωση είναι καλοήθης ή κακοήθης.

Αν και υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός ενδοσκοπικών ευρημάτων, που υποδηλώνουν ότι μία αλλοίωση είναι κακοήθης, η τελική διάγνωση τίθεται με την μικροσκοπική εξέταση του ιστού. Η ενδοσκοπική βιοψία με ιστολαβίδα και η κυτταρολογική τεχνική της ψήκτρας αποτελούν τις δυο κατεξοχήν τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την προεγχειρητική διάγνωση των νεοπλασιών του γαστρεντερικού σωλήνα.

Στη βιβλιογραφία τα ποσοστά της διαγνωστικής ακρίβειας των πολλαπλών βιοψιών και της τεχνικής της ψήκτρας ποικίλλουν σημαντικά. Αν και αυξάνοντας τον αριθμό των λαμβανόμενων βιοψιών μπορεί κανείς να πετύχει υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια (133, 134) πολλοί ερευνητές πιστεύουν ότι η κυτταρολογική δειγματοληψία συμπληρώνει ουσιαστικά τη βιοψία με ιστολαβίδα (135). Παρόλα αυτά όμως ένα ποσοστό 5% των όγκων δίνουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα ακόμη και όταν συνδυασθούν οι ανωτέρω τεχνικές (136, 137, 138). Το ποσοστό αυτό αυξάνει ακόμη περισσότερο σε κακοήθειες με νεκρωμένη ή εξελκωμένη επιφάνεια, στενωτικές αλλοιώσεις, διηθητικές βλάβες και υποβλεννογόνιους όγκους (136-144).

Η εφαρμογή της ενδοσκοπικά κατευθυνόμενης FNA σε υποβλεννογόνιους όγκους του βρογχικού δέντρου και σε παρατραχειακές αλλοιώσεις ήταν ιδιαίτερα εντυπωσιακή (145, 146).

Η ίδια τεχνική εφαρμόστηκε στο γαστρεντερικό σωλήνα από διάφορες ερευνητικές ομάδες και στα πλαίσια αυτά επιχειρήθηκε και από μας μια τέτοια προσπάθεια.

Στο δικό μας υλικό η αναρροφητική παρακέντηση με λεπτή βελόνη διέγνωσε με ακρίβεια 68 από τις 76 κακοήθειες (διαγνωστική ακρίβεια 89.4%) ενώ και οι 4 περιπτώσεις που δόθηκαν ύποπτες για κακοήθεια (ποσοστό 5,2%) τελικά αποδείχθηκαν κακοήθειες.

Το ποσοστό της διαγνωστικής μας ακρίβειας συμφωνεί μ' αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας που κυμαίνονται από 81% ως 96% (133, 141-153).

Οι 4 ψευδώς αρνητικές απαντήσεις (3 αρνητικές - 1 ανεπαρκής) δόθηκαν οι 3 σε πολυποειδείς αλλοιώσεις και η μία σε διηθητική βλάβη (ποσοστό 5,2%).

Η πλειονότητα των ψευδώς αρνητικών διαγνώσεων στην αναρροφητική παρακέντηση οφείλεται είτε σε ανεπαρκές είτε σε μη αντιπροσωπευτικό της αλλοίωσης υλικό παρά σε περιορισμούς στα κυτταρολογικά διαγνωστικά κριτήρια.

Ο αριθμός των μη αντιπροσωπευτικών δειγμάτων είναι δυνατό να μειωθεί με επαναληπτικές αναρροφητικές παρακεντήσεις σε διάφορα σημεία της βλάβης που, αντίθετα με τη βιοψία με ιστολαβίδα, δεν απαιτεί απομάκρυνση της βελόνης από τον αυλό του ενδοσκοπίου ανάμεσα στις αναρροφήσεις, αφού ο καθέτης της βελόνης ενεργεί σα δεξαμενή κατά τη διάρκεια της δειγματοληψίας.

Η διαβατότητα τέλος της βελόνης πρέπει να ελέγχεται πριν από κάθε παρακέντηση με την αναρρόφηση και εξώθηση αέρα.

Η τεχνική της συλλογής κυτταρολογικού υλικού με ψήκτρα είναι μια εύκολη σχετικά διαδικασία που έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη διάγνωση ενδοσκοπικά ορατών αλλοιώσεων. Στην εργασία μας η ψήκτρα διέγινε με ακρίβεια 66 από τις 76 κακοήθειες (διαγνωστική ακρίβεια 86,8%) και έδωσε ύποπτες άλλες 3 από αυτές (ποσοστό 3,9%). Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με άλλες παρόμοιες εργασίες όπου η διαγνωστική ακρίβεια της ψήκτρας κυμαίνεται από 78% έως 97% (135, 136, 137, 138, 141, 143, 144, 152). Οι 7 ψευδώς αρνητικές απαντήσεις με την τεχνική της ψήκτρας αφορούσαν 2 πολυποειδείς, 2 διηθητικές, 1 ελκωτική και 2 υποβλεννογόνιες εξεργασίες (ποσοστό 9,2%). Η διαγνωστική της ακρίβεια φαίνεται να είναι ιδιαίτερα χαμηλή στις υποβλεννογόνιες αλλοιώσεις.

Τέλος η βιοψία με ιστολαβίδα που διενεργήθηκε συγχρόνως με τις προηγούμενες τεχνικές σε 85 ασθενείς (οι υπόλοιποι 5 ασθενείς είχαν προηγούμενη θετική ιστολογική διάγνωση) έδωσε θετικά αποτελέσματα σε 63 περιπτώσεις (διαγνωστική ακρίβεια 88,7%). Το ποσοστό αυτό συμφωνεί μ' αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας που κυμαίνονται από 73% - 93% (152, 138, 137) όπως επίσης συμφωνεί και το ποσοστό της συνδυασμένης διαγνωστικής ακρίβειας (94,7%) των 2 τελευταίων τεχνικών (Ψήκτρα και Βιοψία).

Η Βιοψία απέτυχε να διαγνώσει 3 ανθοκραμβοειδείς, 2 ελκωτικές, 2 διηθητικές και 1 υποβλεννογόνια αλλοίωση (ποσοστό 10,5%) διότι 1) ήταν ανεπαρκής (περιείχε μόνο αιματοπήγματα ή / και βλέννη), 2) ήταν επιπολής (νεκροβιωτικό υλικό, παρουσία κοκκιώδους ιστού και επιπολής βλεννογόνου), 3) περιείχε μεν στοιχεία βλεννογόνου, η αλλοίωση όμως ήταν υποβλεννογόνια, 4) η στένωση που προκαλούσε η εξεργασία ήταν η αιτία λανθασμένης αρνητικής απάντησης διότι δυσκόλευε την ιστοληψία και 5) σε μεγάλες πολυποειδείς εξεργασίες δεν ήταν δυνατό να αναγνωριθεί ενδοσκοπικά η περιοχή με την κακοήθεια και η ιστοληψία γινόταν από γειτονικές της θέσεις.

Η ενδοσκοπικά κατευθυνόμενη αναρροφητική παρακέντηση με λεπτή βελόνη αποδείχθηκε και στη δική μας μελέτη περισσότερο διαγνωστική σε όγκους όπου η βιοψία με ιστολαβίδα και η ψήκτρα είχαν φτωχότερα αποτελέσματα όπως σε υποβλεννογόνιες, μεταστατικές, ελκονεκρωτικές και διηθητικές κακοήθειες. Η υπεροχή της βελόνης σ' αυτές τις περιπτώσεις οφείλεται στη δυνατότητά της να συλλέγει επαρκές κυτταροδιαγνωστικό υλικό από βαθύτερα σημεία μιας βλάβης. Ο συνδυασμός της με τη βιοψία και την ψήκτρα αύξησε τη συνολική διαγνωστική ακρίβεια στο δικό μας υλικό σε ποσοστό 97,3%.

Είναι φανερό ότι το να προσθέσει κανείς την αναρροφητική παρακέντηση με λεπτή βελόνη στις ήδη εφαρμοζόμενες τεχνικές λήψης υλικού κατά την ενδοσκόπηση είναι ένα πλεονέκτημα (154, 155, 156, 157) και απαιτεί ελάχιστα λεπτά για την εφαρμογή της. Σχεδόν κάθε αλλοίωση που καθίσταται ορατή με το ενδοσκόπιο μπορεί να παρακεντηθεί πλην ελαχίστων αλλοιώσεων όπως π.χ. πολύ επίπεδες αλλοιώσεις στον οισοφάγο καθώς και αυτές που εντοπίζονται ψηλά στο θόλο του στομάχου (151). Ακόμη και σ' αυτές όμως η δειγματοληψία με λεπτή βελόνη είναι πιο εύκολη παρά η ιστοληψία.

Είναι απαραίτητη η εφαρμογή της πριν την βιοψία με ιστολαβίδα και την ψήκτρα διότι έτσι αποφεύγεται η αναρρόφηση αίματος ή υγρού των ιστών, όταν προηγούνται οι τελευταίες. Δεν παρουσιάζει καμιά επιπλοκή.

Τεχνικές δυσκολίες στην εκτέλεσή της υπήρξαν στην αρχή, διότι ήταν δύσκολη η ακινητοποίηση των αλλοιώσεων. Έτσι αρκετές φορές η βελόνη αντί να εισέλθει στη βλάβη την απωθούσε με αποτέλεσμα να έχουμε μη αντιπροσωπευτικό υλικό. Επιπλέον, μερικές φορές, υποβλεννογόνι-

οι όγκοι όπως λειομυώματα, είναι συχνά σκληρής σύστασης και δεν διαπερνώνται πάντα από την λεπτή βελόνη, με αποτέλεσμα μια λανθασμένη αρνητική ή ανεπαρκή διάγνωση (147, 158).

Το υλικό μας, της αναρροφητικής παρακέντησης, ήταν συνήθως λίγο (λίγα επιστρωμένα πλακίδια περίπου 4-6, ανά περίπτωση) και όχι ομοιόμορφα κατανομημένο, γι' αυτό η ανοσοϊστοχημική ανίχνευση ειδικών αντιγόνων πρακτικά ήταν δύσκολη.

Η επεξεργασία του υλικού το οποίο προσπαθήσαμε να αποχρωματίσουμε για να εφαρμόσουμε τις ανοσοϊστοχημικές χρώσεις δεν είχε τα αναμενόμενα αποτελέσματα.

Απλές ιστοχημικές χρώσεις όπως PAS και M.G.G. ήταν περισσότερο εύκολο να εφαρμοσθούν και έγιναν όταν αυτό ήταν αναγκαίο.

Η εφαρμογή της τεχνικής με λεπτή βελόνη τόσο μεγαλύτερης διαμέτρου όσο και μήκους της ίσως βελτιώσει τόσο την ποιότητα όσο και την ποσότητα του κυτταροδιαγνωστικού υλικού και καταστήσει δυνατή και την εφαρμογή των ανοσοκυτταροχημικών χρώσεων όπου αυτές χρειάζονται.

Η αύξηση επίσης του μήκους του καθετήρα της λεπτής βελόνης είναι δυνατό να συμβάλει στη διάγνωση νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου και σε υψηλότερες θέσεις, αφού με τη βελόνη που διαθέταμε μπορούσαμε να κάνουμε παρακεντήσεις μόνο μέσω σιγμοειδοσκοπίου και επομένως και μέχρι 60 εκατοστά από το δακτύλιο (αρχή κατιόντος κόλου).

Εάν τόσο η πρόγνωση των ασθενών με κακοήθη κυρίως νεοπλάσματα γαστροεντερικού σωλήνα όσο και η χειρουργική δυνατότητα μπορούν να βελτιωθούν με την πρόωπη και έγκαιρη διάγνωση, η αναρροφητική παρακέντηση με λεπτή βελόνη πρέπει να συμπεριλαμβάνεται μαζί με τη βιοψία με ιστολαβίδα και την ψήκτρα στην αρχική ενδοσκοπική εκτίμηση μιας βλάβης όπως επίσης και στην παρακολούθηση του ασθενούς μετά την χειρουργική επέμβαση για τον έλεγχο τυχόν υποτροπής.



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Η ενδοσκοπικά κατευθυνόμενη αναρροφητική παρακέντηση με λεπτή βελόνη είναι μια απλή διαγνωστική τεχνική χωρίς επιπλοκές και η εφαρμογή της από τον Ενδοσκόπο δεν απαιτεί παρά ελάχιστα λεπτά κατά τη διάρκεια της ενδοσκόπησης.

2. Μας δίνει διαγνωστικές πληροφορίες γρήγορα και με υψηλή διαγνωστική ακρίβεια (ποσοστό 89.4%) με αποτέλεσμα την έγκαιρη περαιτέρω διερεύνηση και θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς και συνεπώς και ελάττωση των ημερών νοσηλείας του.

3. Δεν υπήρξαν ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

4. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε στενωτικές ή διηθητικές εξεργασίες του γαστρεντερικού σωλήνα, κακοήθειες με νεκρωτική ή εξελκωμένη επιφάνεια ή υποβλεννογόνιους όγκους και μεταστατικά καρκινώματα.

5. Ο συνδυασμός της με την βιοψία με ιστολαβίδα και την ψήκτρα αυξάνει τη συνολική διαγνωστική ακρίβεια (ποσοστό 97.3%).



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ενδοσκοπικά κατευθυνόμενη αναρροφητική παρακέντηση με λεπτή βελόνη έχει δείχθει ότι αποτελεί πολύτιμο συμπλήρωμα της βιοψίας με ιστολαβίδα στη διερεύνηση των βλαβών του γαστρεντερικού σωλήνα.

Σε μια προοπτική μελέτη συγκρίναμε τη διαγνωστική ακρίβεια της FNA μ' αυτή της βιοψίας με ιστολαβίδα και την ψήκτρα, αφού οι δύο τελευταίες είναι οι κατεξοχήν τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την προεγχειρητική διάγνωση των νεοπλασμάτων του πεπτικού σωλήνα. Από τους 90 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε ενδοσκόπηση, με κλινική υποψία κακοήθειας, η τελευταία αποδείχθηκε τελικά σε 76 από αυτούς.

Η διαγνωστική ακρίβεια της FNA ήταν 89,4%, της ψήκτρας 86,8% και της βιοψίας με ιστολαβίδα 88,7%.

Η FNA αποδείχθηκε περισσότερο διαγνωστική στους υποβλεννογόνιους και μεταστατικούς όγκους, ελκονεκρωτικές και διηθητικές κακοήθειες.

Η συνολική διαγνωστική ακρίβεια από το συνδυασμό των τριών τεχνικών αιξήθηκε στο 97,3% και δεν υπήρξε ψευδώς θετική απάντηση σε καμία από τις 3 τεχνικές.

Τα ευρήματα της μελέτης αυτής δείχνουν ότι η FNA είναι μια απλή, ασφαλής και αξιόπιστη διαγνωστική τεχνική, με υψηλή διαγνωστική ακρίβεια, που είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε υποβλεννογόνιους όγκους, διηθητικές κακοήθειες και νεοπλάσματα με εξελκωμένη ή νεκρωμένη επιφάνεια.



SUMMARY

Endoscopically directed fine needle aspiration has been reported to be a valuable adjunct to forceps biopsy in the evaluation of gastrointestinal lesions.

In a prospective study we compared the diagnostic accuracy of the endoscopic fine needle aspiration cytology with that of forceps biopsy and brush cytology, since the last two are the main techniques used for the preoperative diagnosis of neoplasms within the gastrointestinal tract.

Of the 90 patients, who underwent endoscopy, with the clinical suspicion of malignancy, the last was finally proven in 76 of them.

The diagnostic accuracy of endoscopic fine needle aspiration cytology was 89,4%, of brushing cytology 86,8% and of forceps biopsy 88,7%.

The FNA proved to be more diagnostic in submucosal and metastatic tumors, ulcero-necrotic and infiltrative malignancies.

The cumulative diagnostic accuracy of the combination of the three techniques increased in 97,3% and there was no false positive result in neither of the three techniques.

The results of this study show that endoscopically directed FNA is a simple, safe and reliable diagnostic technique with high diagnostic accuracy and is of particular value in submucosal tumors, infiltrative malignancies and neoplasms with necrotic or ulcerative surface.



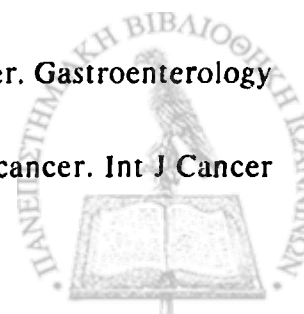
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Priestley MD: The early development of surgical treatment for carcinoma of the stomach. Proc Staff Meet Mayo Clin 15:641, 1940.
2. Rosenbach O: über die Anwesenheit von Geschwulstpartikeln in dem durch die Magenpumpe entleerten Mageninhalt bei Carcinoma ventriculi. Dt med Wschr. 8:452, 1882.
3. Hooke R: Micrographia Jo Martyn an Ja. Allestry, 1665.
4. Muller J: On the nature and structural characteristics of cancer and those morbid growths which may be confounded with it (translated by C. West). Sherwood, Gilbert and Paper, London 1840.
5. Marini G: über die Diagnose des Magenkarzinomas auf Grund der cytologischen Untersuchung des Spólwassers Eigene Beobachtungen über den normalen und pathologischen Zelleninhalt des Magens. Arch Verdaukrankh, 15:251, 1909.
6. Marini G: Ancora sulla diagnosi del carcinoma dello stomaco in base all' esame citologico dell' aqua di lavatura. Clinica med Ital 49:65, 1910.
7. Papanicolaou GN, Cooper WA: The cytology of the gastric fluid in the diagnosis of cancer of the stomach. J natn. Cancer Inst. 7:357, 1947.
8. Hirschowitz BT, Curtis LE, Peters CW, Pollard HM: Demonstration of a new gastroscope, 'the fiberscope'. Gastroenterology 35:50, 1958.
9. Spechler SJ, Goyal RK: Barrett's esophagus. N. Engl J Med 315:362-371, 1986.
10. Reid BJ, Haggitt RC, Rubin CE, Roth G, Surawicz CM, Van Belle G, Lewin K, Weinstein WM, Antonioli DA, Goldman H, Mac Donald W, Owen D: Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. Human Pathol 19:166-178, 1988.
11. Berenson MM, Riddell RH, Skinner DB, Freston JW: Malignant transformation of esophageal columnar epithelium. Cancer 41:554-561, 1978.
12. Cho KJ, Hunter TB, Whitehouse WM: The columnar lined lower esophagus and its association with adenocarcinoma of the esophagus. Radiology 115:563-586, 1975.
13. Haggitt RC, Tryzelaar J, Ellis FH, Colcher H: Adenocarcinoma complicating columnar epithelium - lined (Barrett's) esophagus. Am J Clin Pathol 70:1-5, 1978.
14. Harle TA, Finley RJ, Belsheim M, Bondy DC, Booth M, Lloyd D, McDonald JWD, Sullivan S, Valberg LS, Watson WC, Frei JV, Slinger R, Troster M, Meads GE, Duff JH: Management of adenocarcinoma in a columnar - lined esophagus. Ann Thorac Surg 60:330-336, 1985.
15. Stillman AE, Selwyn JJ: Primary adenocarcinoma of the esophagus arising in a columnar - lined esophagus. Am J Dig Dis 20:557-582, 1975.
16. Cameron AJ, Ott BJ, Payne WS: The incidence of adenocarcinoma in columnar - lined (Barrett's) esophagus. N. Engl J Med 313:857-859, 1985.
17. Spechler SJ, Robbins AH, Rubins HB, Vincent ME, Heeren T, Doos WG, Colton T, Schimmel EM: Adenocarcinoma and Barrett's esophagus. An overated risk? Gastroenterology 87: 927-933, 1984
18. Fein R, Kelsen DP, Geller N, Bains M, McCormack P, Brennan MF: Adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. Prognostic factors and results of therapy. Cancer 56:2512-2518, 1985.

19. Kalish RJ, Clancy PE, Orringer MB, Appelman HD: Clinical, epidemiologic and morphologic comparison between adenocarcinomas arising in Barrett's esophageal mucosa and in gastric cardia. *Gastroenterology* 86:461-764, 1984.
20. MacDonald WC, MacDonald JB: Adenocarcinoma of the esophagus and / or gastric cardia. *Cancer* 60:1094-1098, 1987.
21. Thompson JJ, Zinsser KR, Enterline HT: Barrett's metaplasia and adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Hum Pathol* 14:42-61, 1983.
22. Mannell A, Murray W: Oesophageal cancer in South Africa. A review of 1926 cases. *Cancer* 64:2604-2608, 1989.
23. Schottenfeld D: Epidemiology of cancer of the esophagus. *Semin Oncol* 11:92-100, 1984.
24. Sugimachi K, Sumiyoshi K, Nozoe T, Yasuda M, Watanabe M, Kitamura K, Tsutsui S, Mori M, Kuwano H: Carcinogenesis and histogenesis of esophageal carcinoma. *Cancer* 75:1440-1445, 1995.
25. Ashworth MT, Nash JR, Ellis A, Day DW: Abnormalities of differentiation and maturation in the esophageal squamous epithelium of patients with tylosis. Morphological features. *Histopathology* 19:303-310, 1991.
26. Crespi M, Munoz N, Grassi A, Qiong S, Jing WK, Jien LJ: Precursor lesions of esophageal cancer in a low-risk population in China. Comparison with high-risk population. *Int J Cancer* 34:599-602, 1984.
27. Kuylenstierna R, Munck-Wikland E: Esophagitis and cancer of the esophagus. *Cancer* 56:837-839, 1985.
28. Yang PC, Davis S: Incidence of cancer of the esophagus in the U.S. by histologic type. *Cancer* 61:612-617, 1988.
29. Kuwano H, Morita M, Tsutsui S, Kido Y, Morei M, Sugimachi K: Comparison of characteristics of esophageal squamous cell carcinoma associated with head and neck cancer and those with gastric cancer. *J Surg Oncol* 46:107-109, 1991.
30. Matsuura H, Morita M, Tsutsui S, Kido Y, Mori M: Esophageal carcinoma is frequently accompanied with early gastric carcinoma. *Int Surg* 77:69-71, 1992.
31. Souquet J-C, Berger F, Bonvoisin S, Partensky C, Boulez J, Descos F, Lambert R: Esophageal squamous cell carcinoma associated with gastric adenocarcinoma. *Cancer* 63:786-790, 1989.
32. Benamouzig R, Pigot F, Quiroga G, Validire P, Chaussade S, Catalan F, Couturier D: Human papillomavirus infection in esophageal squamous - cell carcinoma in Western countries. *Int J Cancer* 50:549-552, 1992.
33. Burkett FE, Johnson RL: Carcinoma of the esophagus twelve years after curative resection for carcinoma of the esophagus. *Cancer* 51:2237-2331, 1983.
34. Chang F, Syrjanen S, Wang L, Syrjanen K: Infectious agents in the etiology of esophageal cancer. *Gastroenterology* 103:1336-1348, 1992.
35. Toh Y, Kuwano H, Tanaka S, Baba K, Matsuda H, Sugimachi K, Mori R: Detection of human papillomavirus DNA in esophageal carcinoma in Japan by polymerase chain reaction. *Cancer* 70:2234-2238, 1992.
36. Gunnlaugsson Gh, Wychuli AR, Roland C, Ellis FH Jr: Analysis of the records of 1,657 patients with carcinoma of the esophagus and cardia of the stomach. *Surg Gynecol Obstet* 130:997-1005, 1970.
37. Sons HU, Borchard F: Esophageal cancer. Autopsy findings in 171 cases. *Arch Pathol Lab Med* 108:983-988, 1984.
38. Sasajima K, Takai A, Taniguchi Y, Yamashita K, Hao K, Takubo K, Onda M: Polypoid squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 64:94-97, 1989.

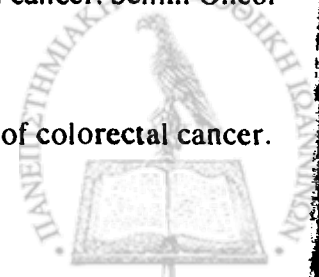
39. Tanner NC, Smithers DW, eds: Tumours of the oesophagus. In Smithers DW, general ed: Neoplastic disease at various sites, vol IV. E & S Livingstone Ltd, London 1961.
40. Drut R: Acantholytic squamous - cell carcinoma of the esophagus. *Patologia* 15:81-90, 1977.
41. Kuwano H, Ueo H, Sugimachi K, Inokuchi K, Toyoshima S, Enjoji M: Glandular or mucus - secreting components in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 56:514-518, 1985.
42. Newman J, Antonakopoulos GN, Darnton SJ, Matthews HR: The ultrastructure of oesophageal carcinomas. Multidirectional differentiations. A transmission electron microscopic study of 43 cases. *J Pathol* 167:193-198, 1992.
43. Takubo K, Sasajima K, Yamashima K, Tanaka Y, Fujita K, Mafune K, Wang Q-H: Morphological heterogeneity of esophageal carcinoma. *Acta Pathol Jpn* 39:180-189, 1989.
44. Takahashi H, Shikata N, Senzaki H, Shintaku M, Tsubura A: Immunohistochemical staining patterns of keratins in normal oesophageal epithelium and carcinoma of the oesophagus. *Histopathology* 26:45-50, 1995.
45. Yang K, Lipkin M: AE1 cytokeratin reaction patterns in different differentiation states of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Am J Clin Pathol* 94:261-269, 1990.
46. Fischer H-P, Wallner F, Maier H, Weber K, Osborn M, Altmannsberger M: Coexpression of intermediate filaments in squamous cell carcinomas of upper aerodigestive tract before and after radiation and chemotherapy. *Lab Invest* 61:433-439, 1989.
47. Dawsey SM, Wang CQ, Weinstein WM et al.: Squamous dysplasia and early esophageal cancer in the Linxian region of China: distinctive endoscopic lesions. *Gastroenterology* 1993; 105:1333-40.
48. Klaus J, Lewin MD, FRCPath and Henry D Appelman, MD: Atlas of Tumor Pathology. Tumors of Esophagus and Stomach. Published by Armed Forces Institute of Pathology Washington DC, 1996.
49. Iezzoni J, Mills SF: Sarcomatoid carcinomas (carcinosarcomas) of the gastrointestinal tract. A review. *Semin Diagn Pathol* 10:176-187, 1993.
50. Kimura N, Tezuka F, Ono I, Ishioka K, Sasano N: Myogenic expression in esophageal polypoid tumours. *Arc Pathol Lab Med* 113:1159-1165, 1989.
51. Kuhajda FP, Sun T-T, Mendelsohn G: Polypoid squamous carcinoma of the esophagus. A case report with immunostaining for keratin. *Am J Surg Pathol* 7:495-499, 1983.
52. Seremetis MG, Lyons WS, deGuzman VC, Peabody JW Jr: Leiomyomata of the esophagus. An analysis of 838 cases. *Cancer* 38:2166-2177, 1976.
53. Chejfec G, Jablow VR, Gould VE: Linitis plastica carcinoma of the esophagus. *Cancer* 51:2139-2143, 1983.
54. Bombi JA, Riverola A, Bordas JM, Cardesa A: Adenosquamous carcinoma of the esophagus. A case report. *Pathol Res Pract* 187:514-519, 1991.
55. Cerar A, Jutersek A, Vidmar S: Adenoid cystic carcinoma of the esophagus. A clinicopathologic study of three cases. *Cancer* 67:2159-2164, 1991.
56. Mori M, Watanabe M, Tanaka S, Mimori K, Kuwano H, Sugimachi K: Epstein - Barr virus - associated carcinomas of the esophagus and stomach. *Arch Pathol Lab Med* 118:998-1001, 1994.
57. Leopold Koss: Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases. JB Lippincott Company Fourth edition, 1992.
58. Solomon MP, Rosenblum H, Rosato FE: Leiomyoma of the esophagus. *Am Surg* 199:246-248, 1984.
59. Athanasoulis CA, Aral IM: Leiomyosarcoma of the esophagus. *Gastroenterology* 54:271-274, 1968.

60. Rainer WG, Brus R: Leiomyosarcoma of the esophagus. Review of the literature and report of 3 cases. *Surgery* 50:343-350, 1965.
61. De S Coutinho DS, Soga J, Yoshikawa T, Miyashita K, Tanaka O, Sasaki K, Muto T, Shimizu T: Granular cell tumors of the esophagus. A reports of two cases and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 80:758-762, 1985.
62. DiCostanzo DP, Urmacher C: Primary malignant melanoma of the esophagus. *Am J Surg Pathol* 11:46-52, 1987.
63. Matsuura H, Saito R, Nakajima S, Yoshihara W, Enomoto T: Non-Hodgkin's lymphoma of the esophagus. *Am J Gastroenterol* 80:941-946, 1985.
64. Ahmed N, Ramos S, Sika J, LeVeen HH, Piccone VA: Primary extramedullary esophageal plasmacytoma. First case report. *Cancer* 38:943-947, 1976.
65. Hale RJ, Merchant W, Hasleton PS: Polypoidal intra-oesophageal thyroid carcinoma. A rare cause of dysphagia. *Histopathology* 17:475-476, 1990.
66. Junqueira LC, Carneiro J, Contopoulos AN: *Basic Histology*, 2nd ed, Lange Los Altos, CA, 1977:1.
67. Day DW, Morson BC: Structure and infrastructure. *Gastrointest Res* 6:1, 1980.
68. Krause WJ, Irey KJ, Baskin WN, Macherchest PA: Morphological observation on the normal cardiac glands. *Anat Rec* 192:59, 1978.
69. Κ. Κύρκου, Α. Ιωακείμ - Λιόση και συν: Σύγχρονη κυτταρολογική προσέγγιση παθήσεων του στομάχου. Εργαστήριο Διαγνωστικής Κυτταρολογίας και Κυτταρογενετικής Παθολογικού Ανατομείου Πανεπιστημίου Αθηνών, 1993.
70. ASGE Publication 1002: The role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the gastrointestinal tract; guidelines for clinical application. *Gastrointest Endosc* 34:185-205, 1988.
71. Nakamura T, Nakano G-I: Histopathological classification and malignant change in gastric polyps. *J Clin Pathol* 38:754-764, 1985.
72. Juan Rosai: *Ackerman's Surgical Pathology* Seventh edition. The C.V. Mosby Company, 1989.
73. Στομάχος Γαστρεντερολογία /2. Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία. Βήτα Εκδόσεις ΕΠΕ, 1994.
74. Tomasulo J: Gastric polyps. Histologic types and their relationship to gastric carcinoma. *Cancer* 27:1346-1355, 1971.
75. Michael Drake: *Gastro-Esophageal Cytology*, (Monographs in clinical cytology, v. 10) New York: Karger, 1985.
76. Antonioli DA, Goldman H: Changes in the location and type of gastric adenocarcinoma. *Cancer* 50:775-81, 1982.
77. Nagayo T: Histopathology of gastric dysplasia. In: Pilipe MI, Jass JR, eds. *Gastric carcinoma*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 116-31, 1986.
78. Sue - Ling HM, Martin I, Griffith J, et al: Early gastric cancer: 46 cases treated in one surgical department. *Gut* 33:1318-22, 1992.
79. Antonioli DA: Precursors of gastric carcinoma: a critical review with a brief description of early (curable) gastric cancer. *Human Pathology*, 25:994-1005, 1994.
80. Green PH, O'Toole KM, Weinbyrg LM, Goldfarb JP: Early gastric cancer. *Gastroenterology* 81:247-56, 1981.
81. Tsukuma H, Mishima T, Oshima A: Prospective study of early gastric cancer. *Int J Cancer* 31:421-6, 1983.

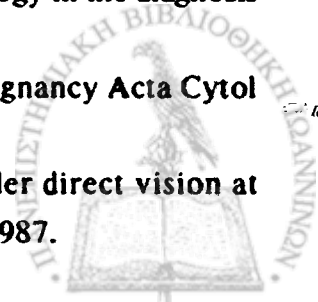


82. Mai M, Mibayashi Y, Okumura Y, Takahashi Y: The natural history of gastric carcinoma viewed from prospective or retrospective follow - up studies - in relation to histological type and growth patterns. *Stom Intest* 27:39-50, 1991.
83. Grabcic J, Owen DA: Carcinoma of the stomach in young persons. *Cancer* 85:388-96, 1985.
84. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF: Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 265:1287-9, 1991.
85. Mochizuki T: Method for histopathological examination of early gastric cancer. In: Murakami T, ed. *Early gastric cancer*. Gann Monogr Cancer Res, no 11. Tokyo: University of Tokyo, Press, 57-65, 1971.
86. Murakami T: Pathomorphological diagnosis. Definition and gross classification of early gastric cancer. In: Murakami T, ed. *Early gastric cancer*. Gann Monogr Cancer Res, no 11. Tokyo: University of Tokyo Press, 53-5, 1971.
87. Blackstone MO: Endoscopic interpretation. Normal and pathologic appearance of the gastrointestinal tract. New York: Raven Press, 1984.
88. Brandt D, Muramatsu Y, Ushio K, et al: Synchronous early gastric cancer. *Radiology* 173:649-52, 1989.
89. Lauren P: The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so - called intestinal - type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 64:31-49, 1965.
90. Ming SC: Gastric carcinoma. A pathological classification. *Cancer* 39:2475-85, 1977.
91. Zamboni G, Franzin G, Scarpa A, et al: Carcinoma - like signet - ring cells in gastric mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Am J Surg Pathol* 588-98, 1996.
92. Issacson P: Biopsy appearances easily mistaken for malignancy in gastrointestinal endoscopy. *Histopathology* 6:377-89, 1982.
93. Lauwers GY, Erlandson RA, Casper ES, Brennan MF, Woodruff JM: Gastrointestinal autonomic nerve tumors. A clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 17:887-897, 1993.
94. Hurlimann J, Gardiol D: Gastrointestinal stromal tumours. An immunohistochemical study of 165 cases. *Histopathology* 19:311-320, 1991.
95. Fischbach W, Ketel W, Kirchner T, et al: Malignant lymphomas of the upper gastrointestinal tract. *Cancer* 70:1075-1080, 1992.
96. Dawson IMP, Comes JS, Morson BC: Primary malignant lymphoid tumors of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *Br J Surg* 49:80-89, 1961.
97. Issacson PG, Wright DH: Malignant lymphoma of mucosa - associated lymphoid tissue. A distinctive type B-cell lymphoma. *Cancer* 52:1410-1416, 1983.
98. Issacson PG, Wright DH: Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa - associated lymphoid tissue. *Cancer* 53:2515-2524, 1984.
99. Genta RM, Mamner HW, Graham D: Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: Frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum Pathol* 24:577-583, 1993.
100. Negrini R, Lisato L, Zanella I, et al: *Helicobacter pylori* infection induces antibodies cross - reacting with human gastric lymphoma. *Gastroenterology* 101:437-445, 1991.
101. Villuendas R, Piris MA, Orrandre JL, et al: Different bcl-2 protein expression in high - grade B-cell lymphomas derived from lymph node or mucosa - associated lymphoid tissue. *Am J Pathol* 139:989-993, 1991.

102. Raghoebier S, Kramer MHH, van Krieken JHJM, et al: Essential differences in oncogene involvement between primary nodal and extranodal large cell lymphoma. *Blood* 78:2680-2685, 1991.
103. P.G. Issacson, DM DSc, FRCPath: Gastrointestinal lymphoma. *Hum Path* 25:1020-1029, 1994.
104. Greenstein AJ, Mullin GE, Strauchen JA, et al: Lymphoma in inflammatory bowel disease. *Cancer* 69:1119-1123, 1992.
105. Lewin KJ: The endocrine cells of the gastrointestinal tract. The normal endocrine cells and their hyperplasias. *Pathol Annu* 21 (Pt 1):1-27, 1986.
106. Cheng H, Leblond CP: Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. Part V. Unitarian theory of the origin of the four epithelial cell types. *Am J Anat* 141:537-561, 1974.
107. Arminski TC, McLean DW: Incidence and distribution of adenomatous polyps of the colon and rectum based on 1,000 autopsy examinations. *Dis Colon Rectum* 7:249-261, 1964.
108. Konishi F, Morson BC: Pathology of colorectal adenomas. A colonoscopic survey. *J Clin Pathol* 35:830-841, 1982.
109. Eide TJ, Schweder T: Clustering of adenomas in the large intestine. *Gut* 25:1262-1267, 1984.
110. Issacson P, LeVann HP: The demonstration of carcinoembryonic antigen in colorectal carcinoma and colonic polyps using an immunoperoxidase technique. *Cancer* 38:1348-1356, 1976.
111. Greene FL: Epithelial misplacement in adenomatous polyps of the colon and rectum. *Cancer* 33:206-217, 1974.
112. Muto T, Bussey HJR, Morson BC: Pseudo - carcinomatous invasion in adenomatous polyps of the colon and rectum. *J Clin Pathol* 26:25-31, 1973.
113. Dawson PA, Filipe MI, Bussey HJR: Ultrastructural features of the colonic epithelium in familial polyposis coli. *Histopathology* 1:105-113, 1977.
114. Haggitt RC, Reid BJ: Hereditary gastrointestinal polyposis syndromes. *Am J Surg Pathol* 10:871-887, 1986.
115. Jarvinen H, Franssila KO: Familial juvenile polyposis coli. Increased risk of colorectal cancer. *Gut* 25:792-800, 1984.
116. Gardner EJ: Follow-up of a family group exhibiting dominant inheritance for a syndrome including intestinal polyps, osteomas, fibromas, and epidermal cysts. *Am J Hum Genet* 14:375-389, 1962.
117. Solomon SS, Moran JM, Nasbeth DC: Villous adenoma of rectosigmoid accompanied by electrolyte depletion. *JAMA* 194:117-122, 1965.
118. Welch JP, Welch CE: Villous adenomas of the colorectum *Am J Surg* 131:185-191, 1976.
119. Lane N, Kaplan H, Pascal RR: Minute adenomatous and hyperplastic polyps of the colon. Divergent patterns of epithelial growth with specific associated mesenchymal changes; contrasting roles in the pathogenesis of carcinoma. *Gastroenterology* 60:537-551, 1971.
120. Thabet RJ and MacFarlane EWE: Cytological field patterns and nuclear morphology in the diagnosis of colon pathology. *Acta Cytol* 6:325-331, 1962.
121. Boyle P, Zaridze DG, Smans M: Descriptive epidemiology of colorectal cancer. *Int J Cancer* 36:9-18, 1985.
122. Weisburger JH: Causes, relevant mechanisms, and prevention of large bowel cancer. *Semin Oncol* 18:316-336, 1991.
123. Levin B: Nutrition and colorectal cancer. *Cancer* 70:1723-1726, 1992.
124. Stemmermann GM, Nomura AMY, Heilbrun LK: Dietary fat and the risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 44:4633-4637, 1984.



125. Netcher DT, Larson GM: Colon cancer. The left to right shift and its implications. *Surg Gastroenterol* 2:13-18, 1983.
126. Shousha S: Paneth cell - rich papillary adenocarcinoma and a mucoid adenocarcinoma occurring synchronously in colon. A light and electron microscopic study. *Histopathology* 3:489-501, 1979.
127. Sasaki O, Atkin WS, Jass JR: Mucinous carcinoma of the rectum. *Histopathology* 11:259-272, 1987.
128. Stevens WR, Ruiz P: Primary linitis plastica carcinoma of the colon and rectum. *Mod Pathol* 2:265-269, 1989.
129. Gaffey MJ, Mills SE, Lack EE: Neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum. A clinicopathologic, ultrastructural, and immunohistochemical study of 24 cases. *Am J Surg Pathol* 14:1010-1023, 1990.
130. Schwartz AM, Orenstein JM: Small - cell undifferentiated carcinoma of the rectosigmoid colon. *Arch Pathol Lab Med* 109:629-632, 1985.
131. Federspiel BH, Burke AP, Sobin LH, Shekitka KM: Rectal and colonic carcinoids. A clinicopathologic study of 84 cases. *Cancer* 65:135-140, 1990.
132. Tarasidis G, Brown BC, Skandalakis LJ, Mackay G, Lauer RC, Gray SW, Skandalakis JE: Smooth muscle tumors of the appendix and colon. A collective review of the world literature. *J Med Assoc Ga* 80:667-683, 1991.
133. R. Kochhar, MD, DM, A. Rajwanshi, MD, A.K. Malik, MD, S.K. Gupta, MD, S.K. Mehta, MD: Endoscopic fine needle aspiration biopsy of gastroesophageal malignancies. *Gastrointest Endosc* 34:321-323, 1988.
134. Graham DY, Schwartz JT, Gain GD, Gyorkey F: Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 82:228-31, 1982
135. Winower SJ: Tissue diagnosis in upper gastrointestinal malignancy (editorial). *Gastroenterology* 82:379-82, 1982
136. Witzel L, Halter F, Cretillat PA, Scheurer W, Keller M: Evaluation of specific value of endoscopic biopsies and brush cytology for malignancies of esophagus and stomach. *Gut* 17:375-7, 1976
137. Qizilbash AH, Castelli M, Kowalski MA, Churly A: Endoscopic brush cytology and biopsy in the diagnosis of cancer of the upper gastrointestinal tract. *Acta Cytol* 24:313-8, 1980
138. Prolla JC, Reilly RW, Kirsner JB, Cockerham I: Direct vision endoscopy cytology and biopsy in the diagnosis of esophageal and gastric tumors: current experience. *Acta Cytol* 21:399-402, 1977.
139. Kobayashi S, Kasugai T: Brushing cytology for the diagnosis of gastric cancer involving the cardia or the lower esophagus. *Acta Cytol* 22:155-7, 1970.
140. Tabibian N, Smith JL, Schwartz JT, McHenry MM, Graham DY: Endoscopic needle biopsy of gastrointestinal lesion [Abstract] *Gastrointest Endosc* 32:175, 1986
141. SA Zargar, MS Khuroo, R Mahajan, GM Jan, K Dewani, V Koul: Endoscopic fine needle aspiration cytology in the diagnosis of gastro - esophageal and colorectal malignancies. *Gut* 32:745-748, 1991.
142. Winawer SJ, Leidner SD, Hagdu SI, Sherlock P: Colonoscopic biopsy and cytology in the diagnosis of colon Cancer 42:2849-53, 1978.
143. Chambers LA, Clark WE: The endoscopic diagnosis of gastroesophageal malignancy *Acta Cytol* 30:70-114, 1986.
144. Chen YL: The diagnosis of colorectal cancer with cytologic brushings under direct vision at fiberoptic colonoscopy. A report of 59 cases. *Dis Colon Rectum* 30:342-4, 1987.



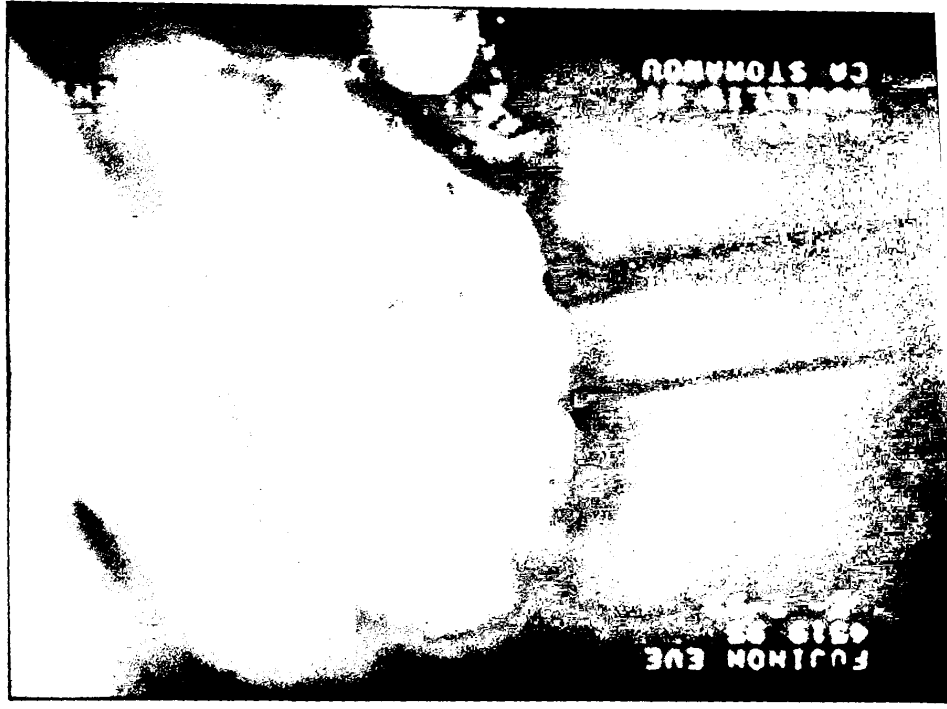
145. Oho K, Kato H, Ogawa I, Hiyashi N, Hayata Y: A new needle for transfiberoptic bronchoscopic use. *Chest* 76:492, 1979.
146. Lyndgreen R: A flexible thin needle for transbronchial aspiration biopsy through the flexible fiberoptic bronchoscope. *Endoscopy* 12:180-2, 1980.
147. Lester J, Layfield MD, Alexandra Reichman, MD, Wilfred M, Weinstein, MD: Endoscopically directed fine needle. Aspiration Biopsy of gastric and Esophageal Lesions. *Acta Cytol* 36:69-74, 1992.
148. Graham DY, Tabibian N, Michaletz PA, Kinner BM, Swartz JT, Heiset MC, Dixon WB, Smith JL: Endoscopic needle biopsy: A comparative study of forceps biopsy, two different types of needles and salvage cytology in gastrointestinal cancer. *Gastrointest Endosc* 35:207-209, 1989.
149. Iishi M, Yamamoto R, Tatsuta M, Okuda S: Evaluation of fine needle aspiration biopsy under direct vision gastrofiberscopy in diagnosis of diffusely infiltrative carcinoma of stomach. *Cancer* 57:1365-1369, 1986.
150. Bhasin DK, Kochhar R, Rajwanshi A, Gupta SK, Mehta SK: Endoscopic suction cytology in upper gastrointestinal tract malignancy, *Acta Cytol* 32:452-454, 1988.
151. Ingoldby CJH, Mason MK, Hall TI: Endoscopic needle aspiration cytology: A new method for the diagnosis of upper gastrointestinal cancer. *Gut* 28:1142-1144, 1987.
152. Kochhar R, Gupta SK, Malik AK, Mahte SK: Endoscopic fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytol* 31:481-487, 1987.
153. Lange P, Kock K, Laustsen J, Arffmann E, Teglbjaerg PS: Endoscopic fine - needle aspiration cytology of the stomach: A new diagnostic procedure. *Endoscopy* 19:72-73, 1987.
154. Bentz JS, Kochman ML, Faigel DO, Ginsberg GG, Smith DB, Gupta PK: Endoscopic ultrasound-guide real-time fine needle aspiration: clinicopathologic features of 60 patients. *Diagn Cytopathol* 18(2):98-109, 1998.
155. Fritscher-Ravens A, Schirrow L, Atay Z, Petrasch S, Brand B, Bohnacker S, Soehendra N: Endosonographically controlled fine needle aspiration cytology-indications and results in routine diagnosis. *Z Gastroenterol* 37(5):343-51, 1999.
156. Hawes RH: Indications for EUS-directed FNA *Endoscopy* 30 Suppl.1: A 155-7, 1998
157. Maurits J, Wiersema, MD, Lisa M. Wiersema, MD, Quazi Khusro, MD, Harven M Cramer, MD, Liang-Che Tao, MD: Combined endosonography and fine needle aspiration cytology in the evaluation of gastrointestinal lesions. *Gastrointest Endosc* 40:199-206, 1994.
158. P Vilmann, S Hancke, FW Henriksen, GK Jacobsen: Endosonographically - Guided fine needle Aspiration of Malignant Lesions in the Upper Gastrointestinal Tract. *Endoscopy* 25:523-527, 1993.



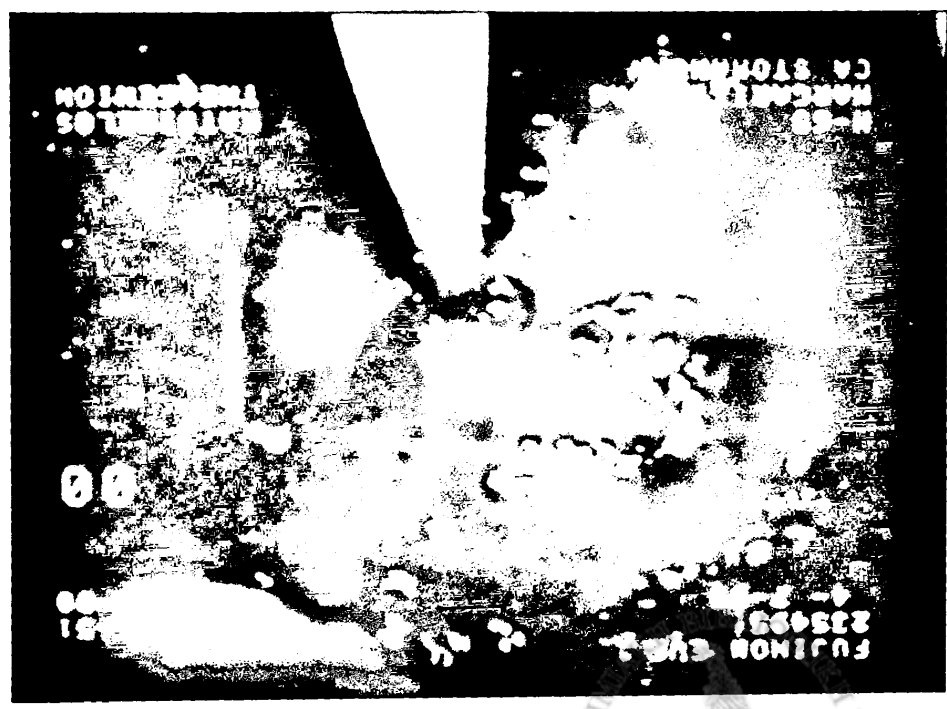
ΦΩΤΟΓΡΑΦΙΕΣ



Εικόνα 2. Έξοδος υγρού ορατού. Εξοδος υγρού ορατού.



Εικόνα 1. Μορφή υγρού ορατού. Μορφή υγρού ορατού.

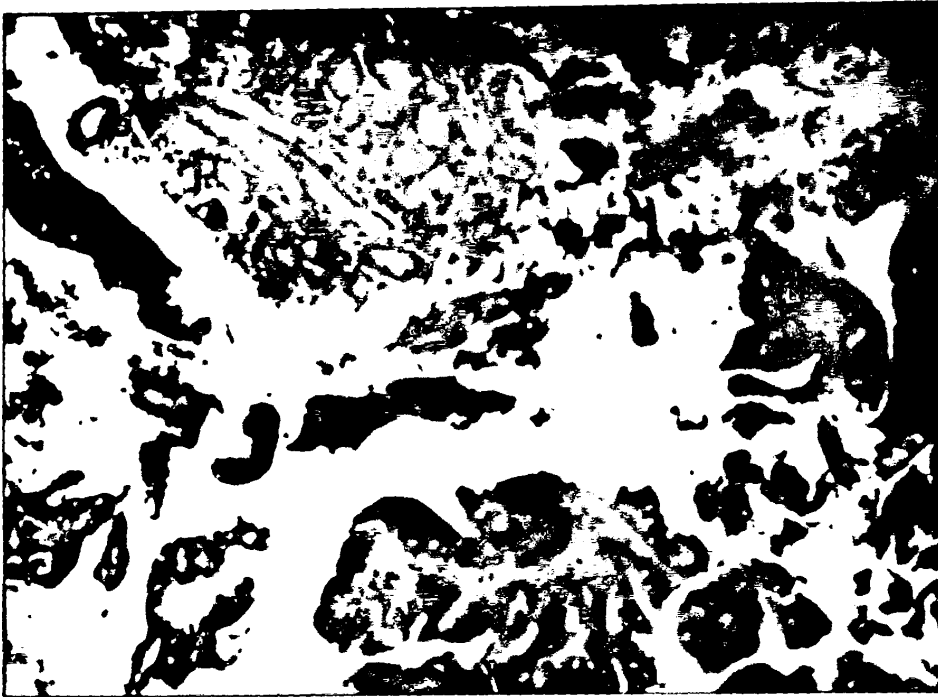




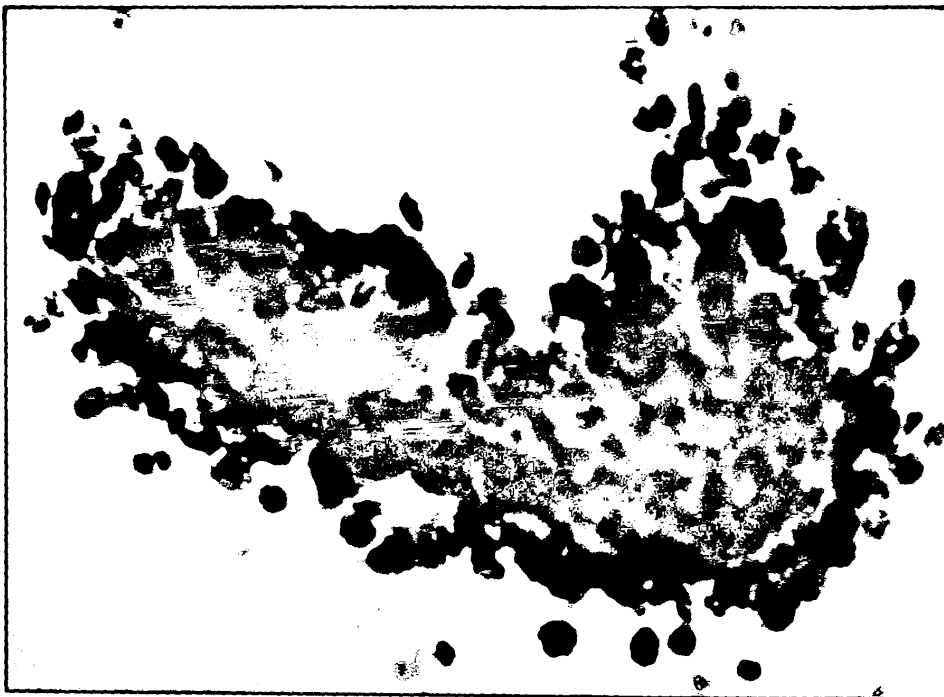
Εικ. 3. Λήψη υλικού με λεπτή βελόνη από τον εξωφυτικό όγκο της προηγούμενης ενδοσκοπικής εικόνας.



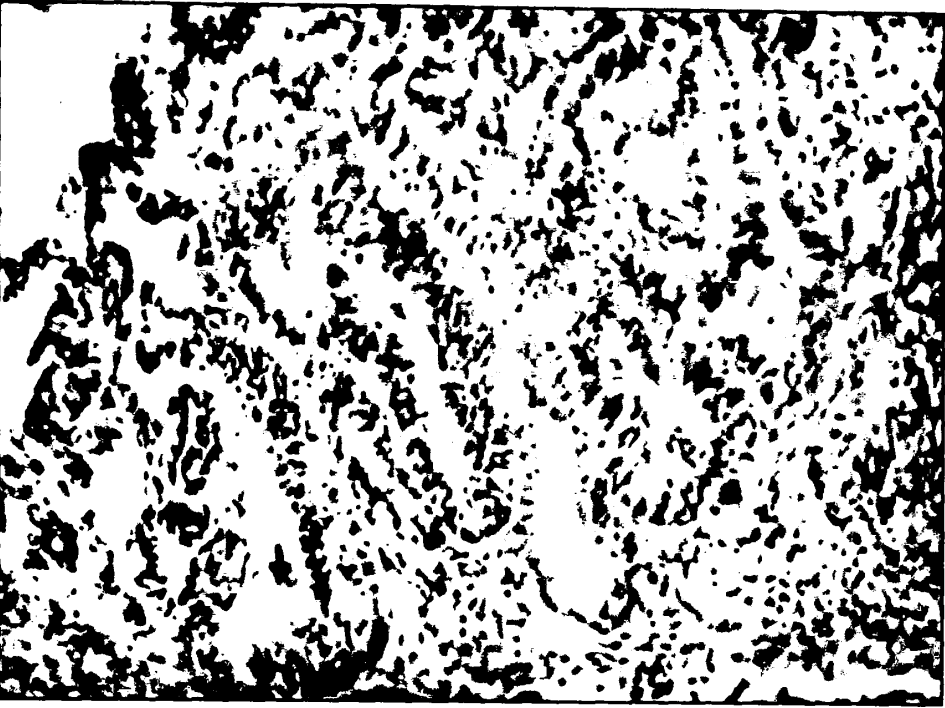
Εικ. 4. Λιθθητικό νεοπλασμα θόλου του στομάχου που διηθεί την καρδιοοισοφαγική συμβολή. Ενδοσκοπική εικόνα.



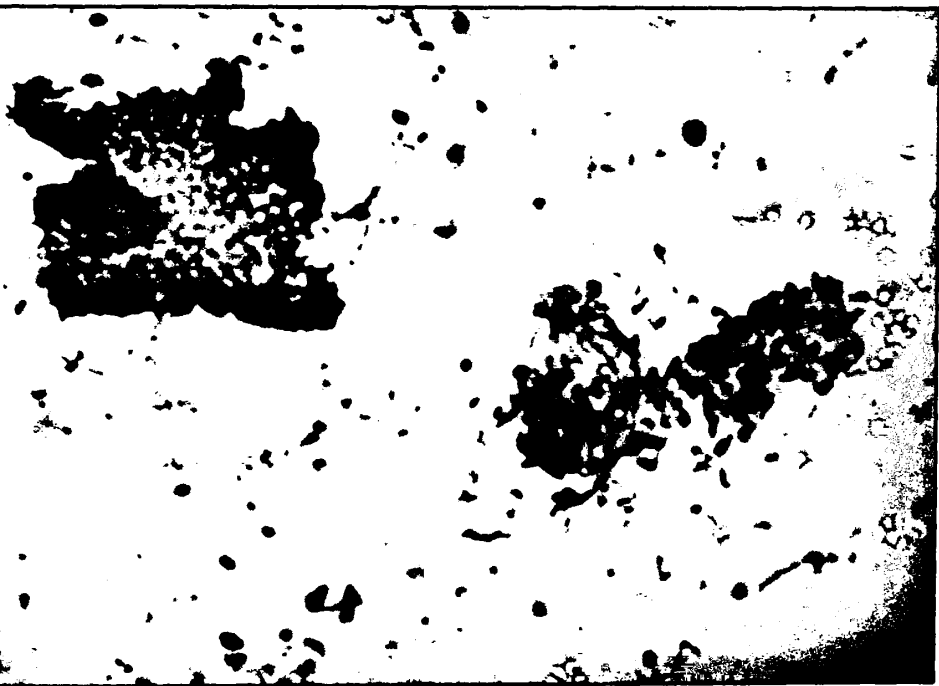
Εικ. 5. Θηλώδες αδενοκαρκίνωμα στομάχου. Ιστολογικό παρισκεύημα. (Χρώση H+E x 100).



Εικ. 6. Θηλώδες αδενοκαρκίνωμα στομάχου. Κυτταρολογικό επίχρισμα. (Χρώση PAP x 400).



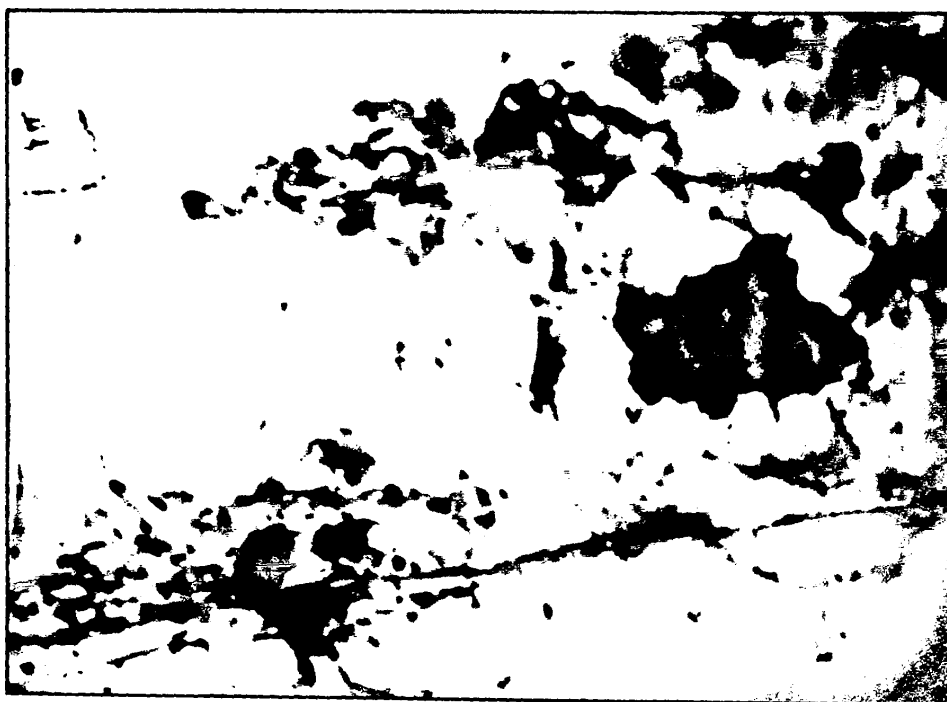
Εικ. 7. Αδενοκαρκίνωμα στομάχου εντερικού τύπου κατά Lauren. Ιστολογικό παρασκεύασμα. (Χρώση H+E x 200).



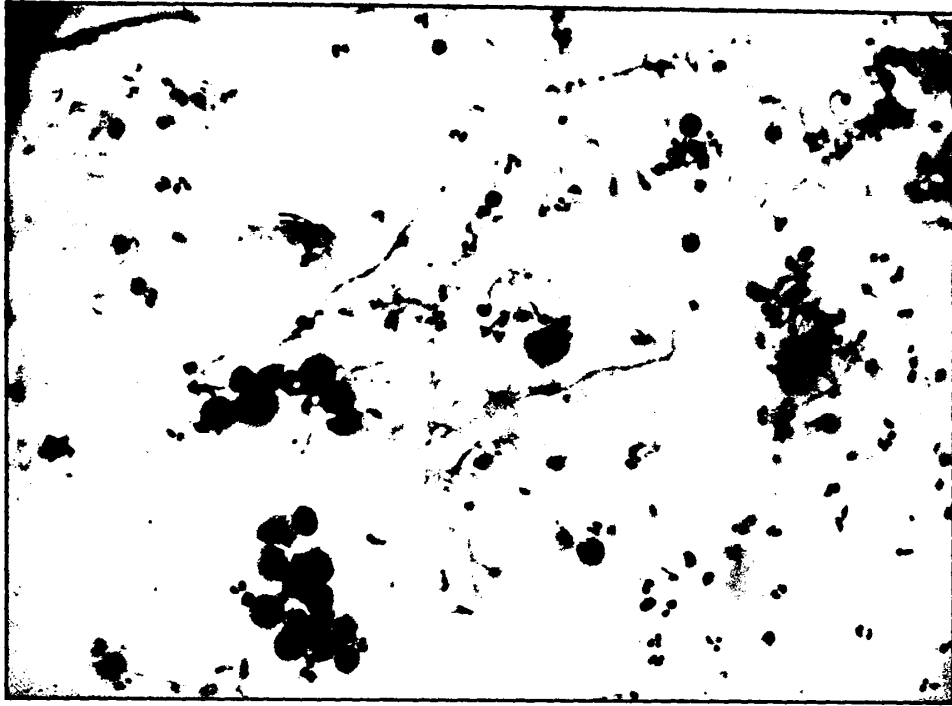
Εικ. 8. Ομάδες φυσιολογικών και νεοπλασματικών αδενικών κυττάρων του στομάχου. Κυτταρολογικό επίχρισμα. (Χρώση PAP x 200).



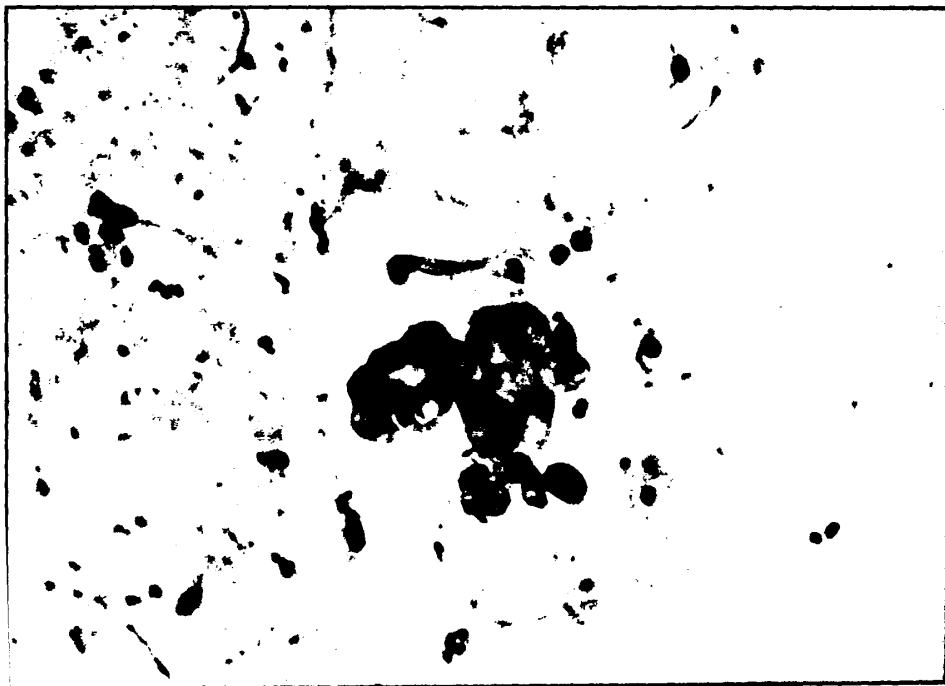
Εικ. 9. Αδενοκαρκίνωμα στομάχου εντερικού τύπου στα Lauren
Κυτταρολογικό επίχρισμα. (Χρώση PAP x 400).



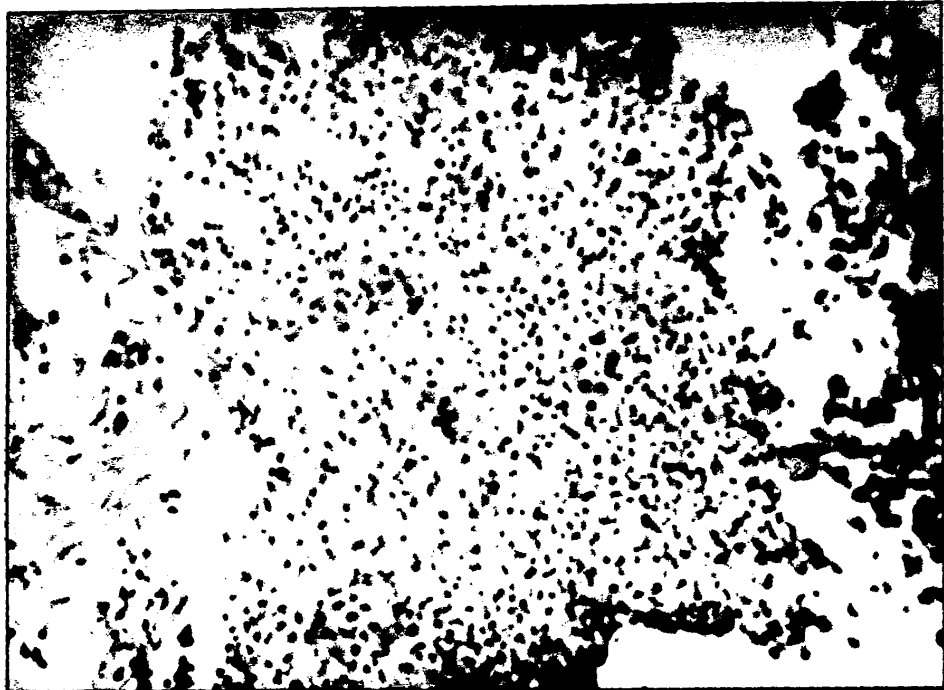
Εικ. 10. Πλακώδες καρκίνωμα οισοφάγου.
Κυτταρολογικό επίχρισμα. (Χρώση PAP x 200).



Εικ. 11. Αδενοκαρκίνωμα στομάχου διαχύτου τύπου κατά Lauren με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου. Κυτταρολογικό επίχρισμα. (Χρώση PAP x 200).



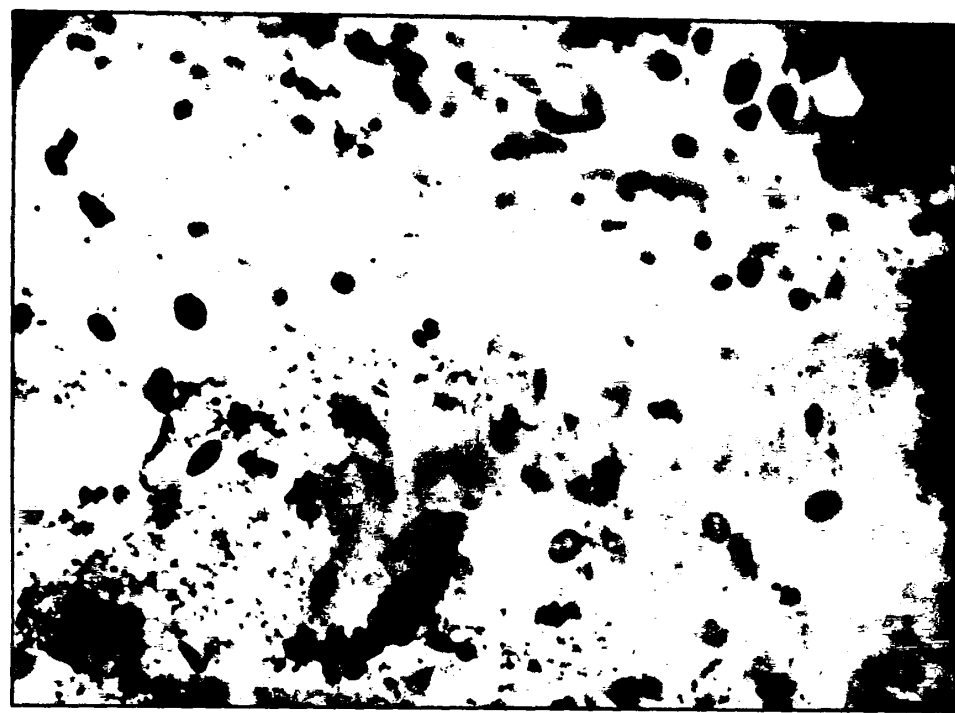
Εικ. 12. Αδενοκαρκίνωμα στομάχου με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου. Κυτταρολογικό επίχρισμα. (Χρώση PAP x 400).



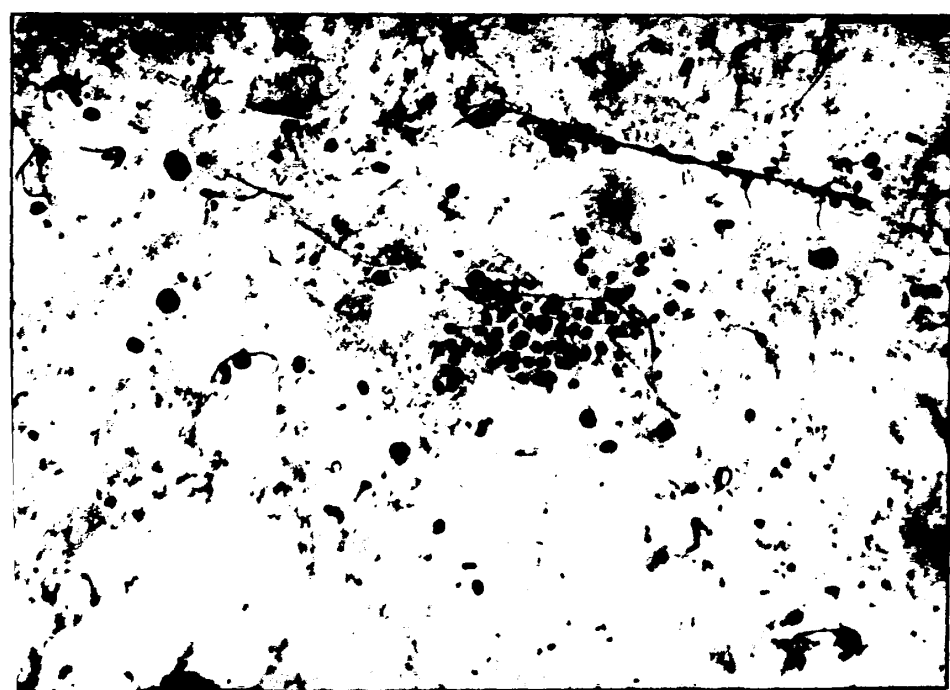
Εικ. 13. Αδενοκαρκίνωμα στομάχου διαχρονικού τύπου κατά Lauren με κύτταρα διπλής σφαιρικής δακτυλίου. Ιστολογικό παρασκεύασμα. (Χρώση H+E x 200).



Εικ. 14. Αδενοκαρκίνωμα στομάχου με κύτταρα διπλής σφαιρικής δακτυλίου. Ιστολογικό παρασκεύασμα. (Χρώση H+E x 200).

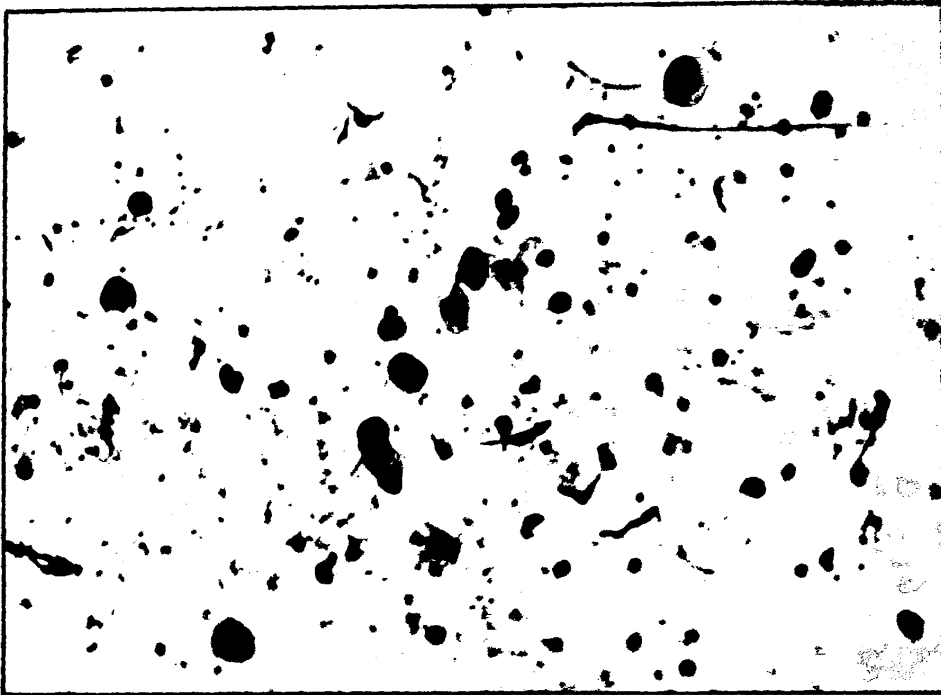


Εικ. 15. Παρουσία *H. Pylori* στο βλεννογόνο του στομάχου.
Κυτταρολογικό επίχρισμα. (Χρώση M.G.G. x 400).

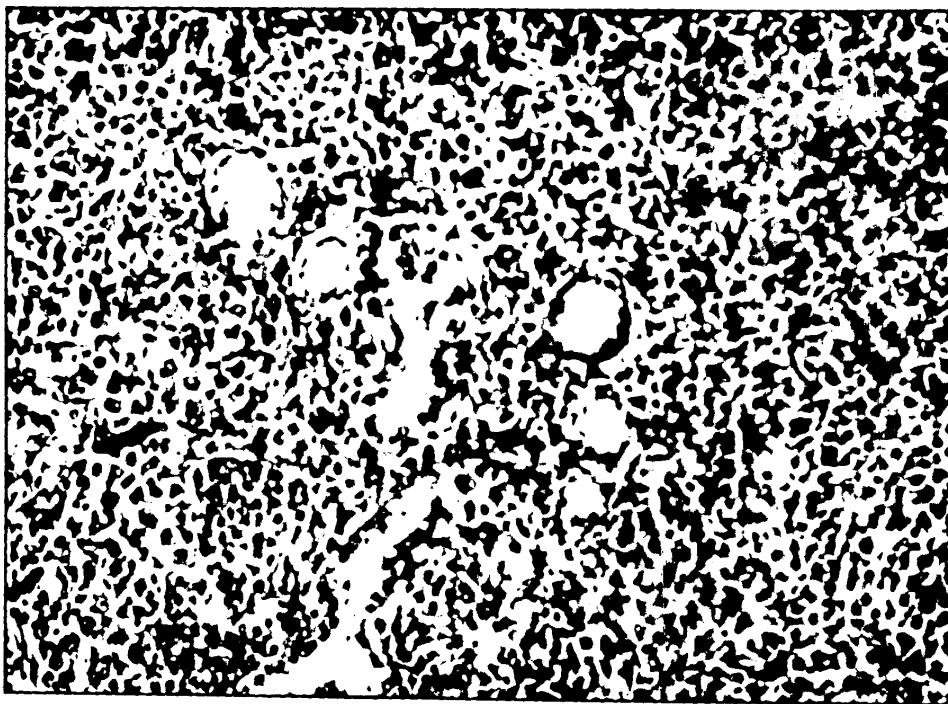


Εικ. 16. Λέμφωμα στομάχου υψηλού βαθμού κακοήθειας.
Κυτταρολογικό επίχρισμα. (Χρώση PAP x 200).

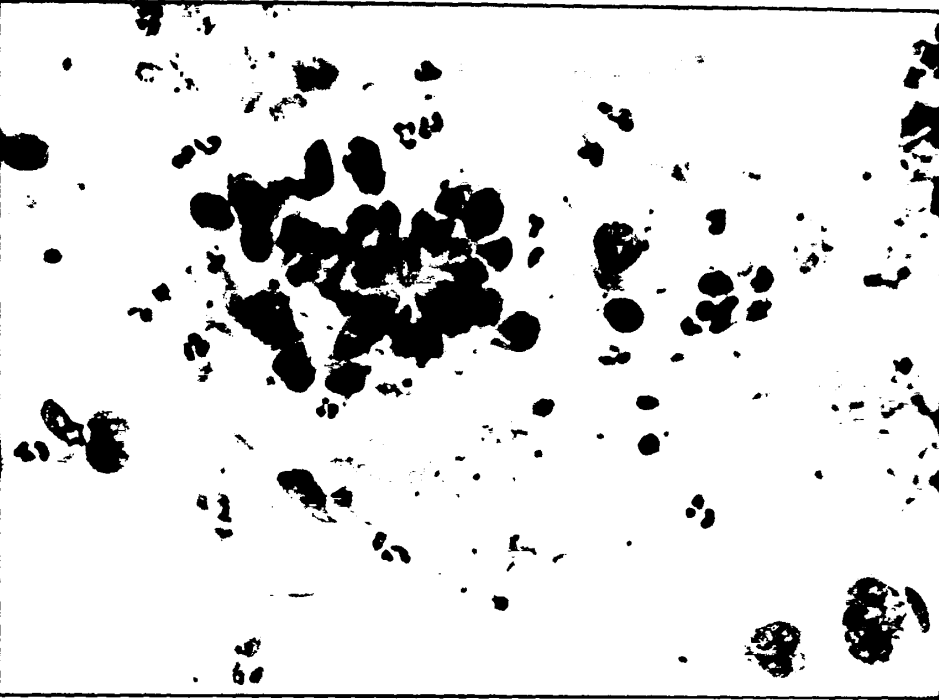




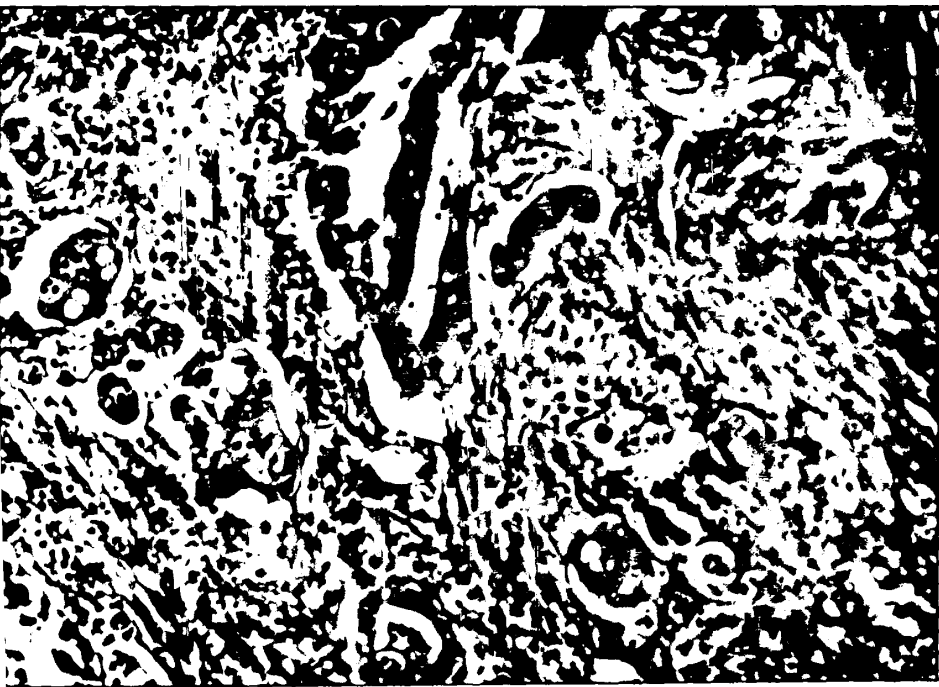
Εικ. 17. Λέμφωμα στομαχου υψηλου βαθμου κακοηθειας.
Κυτταρολογικό επιχρίσμα. (Χρώση PAP x 400).



Εικ. 18. Λέμφωμα στομάχου υψηλού βαθμού κακοηθειας.
Ιστολογικό παρασκεύασμα. (Χρώση H+E x 200).



Εικ. 19. Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου.
Κυτταρολογικό επίχρισμα. (Χρώση PAP x 400).



Εικ. 20. Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου.
Ιστολογικό παρασκεύασμα. (Χρώση H+E x 200).

