

Κεφάλαιο 12

Είδη κακοήθων νεοπλασμάτων, ιστολογική ταυτοποίηση, ταξινόμηση των όγκων, ιστολογικός βαθμός κακοήθειας

Κ. Πετράκη

ΟΡΙΣΜΟΙ

Ο όρος *όγκος* χρησιμοποιήθηκε αρχικά για να προσδιορίσει μια φλεγμονώδους αιτιολογίας διόγκωση. Εν τούτοις, στη σύγχρονη ιατρική, η λέξη «όγκος» αναφέρεται σε μια μάζα μη φυσιολογικού ιστού, προκύπτουσα από έναν αυτόνομο και ανώμαλο πολλαπλασιασμό κυττάρων, ο οποίος εμμένει και μετά την απομάκρυνση του εναρκτηρίου ερεθίσματος¹. Ο όρος *νεόπλασμα* είναι συνώνυμος του 'όγκου' και προτιμάται, επειδή αφ' ενός είναι σαφέστερος και αφ' ετέρου ηχεί ολιγότερο ανησυχητικά στους ασθενείς.

Ο όρος «*καρκίνος*» καθιερώθηκε από την εποχή του Γαληνού (130-200 μ.Χ.), ο οποίος παρομοίασε την κεντρική μάζα ενός όγκου προς το σώμα του ζώου καρκίνου και τις πέριξ του όγκου διογκωθείσες φλέβες προς τα πόδια του ζώου αυτού². Ο όρος *καρκίνος* (crab/cancer) χρησιμοποιείται σήμερα ως γενικόλογος προσδιορισμός ενός κακοήθους νεοπλασματος. Η επιστήμη, η οποία μελετά τους όγκους, καλείται «*Ογκολογία*»³⁻⁶.

Τα κύτταρα των όγκων (*νεοπλασματικά κύτταρα*) μπορούν να προκύψουν από οποιοδήποτε εμπύρηνο κύτταρο του οργανισμού μέσω μιας σειράς γενετικών αλλαγών (π.χ. μεταλλάξεων), οι οποίες καταργώντας τους φυσιολογικούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς κυτταρικής αυ-

ξήσεως, οδηγούν σε υψηλό και αυτόνομο κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Επακόλουθο είναι η δημιουργία ογκόμορφων σχηματισμών, εξαρτώμενων από τον ξενιστή όσον αφορά την θρέψη και την αιμάτωση^{3,4,6}.

ΔΟΜΗ ΤΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ

Όλοι οι όγκοι, καλοήθεις και κακοήθεις, έχουν δύο βασικά συστατικά: 1) πολλαπλασιαζόμενα νεοπλασματικά κύτταρα, τα οποία συγκροτούν το παρέγχυμα τους, και 2) στηρικτικό στρώμα, το οποίο αποτελείται από συνδετικό ιστό και αιμοφόρα αγγεία. Ο νεοπλασματικός κυτταρικός πληθυσμός αναπαράγει σε ποικίλο βαθμό το πρότυπο αυξήσεως και τη συνθετική δραστηριότητα του μητρικού κυττάρου προελεύσεως.

Τα νεοπλάσματα διαφέρουν ιστολογικά από τους αντίστοιχους φυσιολογικούς ιστούς βάσει ποικίλων χαρακτηριστικών, τα οποία είναι χρήσιμα στην διάγνωση, όπως: απώλεια του προσανατολισμού των κυττάρων, απώλεια της κυτταρικής συνοχής, μεγέθυνση του πυρήνα και αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα³⁻⁵.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΣΥΜΦΩΝΩΣ ΜΕ ΤΗΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΤΟΥΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ

Η ταξινόμηση συμφώνως με την συμπεριφορά διαχωρίζει τους όγκους σε καλοήθεις και κακοήθεις. Μερικοί όγκοι,

όπως ορισμένοι των ωσθηκών, απαιτούν ακριβή ταξινόμηση βάσει της συμπεριφοράς τους, διότι η ιστολογία τους είναι ενδιάμεση μεταξύ των καλοήθων και κακοήθων. Αυτοί οι όγκοι καλούνται συνήθως «νεοπλάσματα οριακής βιολογικής συμπεριφοράς»^{3-6,7}.

Οι κακοήθεις όγκοι ομοιάζουν ιστολογικώς με το κύτταρο ή τον ιστό προελεύσεως, σε μικρότερο βαθμό από τους καλοήθεις όγκους. Οι κακοήθεις όγκοι είναι, εξ ορισμού, διηθητικοί, αυξάνονται γρήγορα και δεν είναι κατά κανόνα περιγεγραμμένοι. Καταστρέφουν τους παρακείμενους ιστούς, επιτρέποντας στα νεοπλασματικά κύτταρα να διαπεράσουν το τοίχωμα των αιμοφόρων και λεμφικών αγγείων και με αυτόν τον τρόπο να διασπαρθούν σε άλλες περιοχές. Αυτή η σημαντική διαδικασία καλείται *μετάσταση* και οι προκύπτοντες δευτεροπαθείς όγκοι καλούνται *μεταστάσεις*^{3-6,7}.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΚΑΚΟΗΘΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ

Τα κακοήθη νεοπλάσματα ταξινομούνται αναλόγως της ιστογενετικής τους προελεύσεως, της τοπογραφίας τους και της βιολογικής τους συμπεριφοράς (ιστογενετική, τοπογραφική και βιολογική ταξινόμηση)^{3,4,7,8}.

1. Ιστογενετική ταξινόμηση κακοήθων νεοπλασμάτων

Διακρίνομε διάφορα είδη κακοήθων νεοπλασμάτων αναλόγως με την ιστογενετική τους προέλευση, δηλαδή από το κύτταρο προελεύσεώς τους. Τα είδη αυτά απατώνται σε διάφορα όργανα και ταυτοποιούνται αναλόγως. Οι κύριες κατηγορίες είναι τα νεοπλάσματα από επιθηλιακούς ιστούς (καρκινώματα), από μεσεγχυματικούς ιστούς (σαρκώμα-

τα), από τον λεμφικό και αιμοποιητικό ιστό (λεμφώματα, λευχαιμίες), από το κεντρικό νευρικό σύστημα, από γεννητικά κύτταρα, από νευροενδοκρινή κύτταρα και από μελανοκύτταρα (κακόηθες μελάνωμα) (πίνακας 1)³⁻⁷.

Κακοήθη επιθηλιακά νεοπλάσματα (καρκινώματα)

Τα κακοήθη νεοπλάσματα επιθηλιακής αρχής, προερχόμενα από οποιοδήποτε εκ των τριών βλαστικών δερμάτων, καλούνται *καρκινώματα*. Κατά συνέπεια, το νεόπλασμα το οποίο αναπτύσσεται στην εξωδερμικής προελεύσεως επιδερμίδα είναι ένα καρκίνωμα, όπως είναι και ένας όγκος ο οποίος αναπτύσσεται στα μεσοδερμικής προελεύσεως νεφρικά σωληνάκια και στα ενδοδερμικής προελεύσεως επενδύοντα τον γαστρικό σωλήνα κύτταρα.

Στα καρκινώματα του μη αδενικού επιθηλίου προτάσσεται πάντα το όνομα του επιθηλιακού κυττάρου (όπως ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, ουροθηλιακό καρκίνωμα). Οι κακοήθεις όγκοι του αδενικού επιθηλίου χαρακτηρίζονται ως *αδενοκαρκινώματα*, συνδεδόμενα με το όνομα του ιστού προελεύσεως (όπως αδενοκαρκίνωμα του μαστού, αδενοκαρκίνωμα του προστάτου, αδενοκαρκίνωμα του στομάχου)^{3-5,6}.

Το ενδοεπιθηλιακό (in situ) καρκίνωμα

Ως *καρκίνωμα in situ* προσδιορίζεται ένα επιθηλιακό νεόπλασμα, το οποίο επιδεικνύει όλα τα κακοήθη κυτταρικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα, αλλά δεν έχει μεταστατική ικανότητα μέσω αιμοφόρων αγγείων και λεμφαγγείων, επειδή η επιθηλιακή βασική μεμβράνη παραμένει άθικτη. Η φάση της *in situ* αναπτύξεως μπορεί να διαρκέσει αρκετά έτη προτού να αρχίσει η διήθηση.

Το καρκίνωμα *in situ* μπορεί να προη-

γηθεί από μια φάση δυσπλασίας, στην οποία το επιθήλιο παρουσιάζει διαταραγμένη διαφοροποίηση σε βαθμό υπολειπόμενο της πραγματικής νεοπλασίας. Ο όρος «ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία»

α», όπως ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας (CIN – cervical intraepithelial neoplasia), περιλαμβάνει το καρκίνωμα in situ και τις πρόδρομες αλλοιώσεις (δυσπλασία).

Πίνακας 1. Ιστογενετική ταξινόμηση κακοήθων νεοπλασμάτων

Ιστός προελεύσεως	Κακόηθες νεόπλασμα
<i>Νεοπλάσματα αποτελούμενα από έναν τύπο κυττάρων</i>	
Επιθηλιακά κύτταρα	
Πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο	Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα
Βασικά κύτταρα δέρματος ή εξαρτημάτων	Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα
Επιθήλιο αδενίων ή πόρων	Αδενοκαρκίνωμα
Επιθήλιο ουροφόρων σωληναρίων	Νεφροκυτταρικό καρκίνωμα
Ηπατοκύτταρο	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
Ουροθήλιο	Ουροθηλιακό καρκίνωμα
Νευροενδοκρινή κύτταρα	Άτυπο καρκινοειδές, νευροενδοκρινές καρκίνωμα από μεγάλα κύτταρα, μικροκυτταρικό νευροενδοκρινές καρκίνωμα
	Ογκοί γεννητικών κυττάρων
Σπερματικό επιθήλιο	
Μεσεγχευματικά κύτταρα	
Συνδετικός ιστός και παράγωγα	Ινোসάρκωμα, ιστιοκυτταρικό σάρκωμα
Λιπώδης ιστός	Λιπোসάρκωμα
Χόνδρος	Χονδρσάρκωμα
Οστούν	Οστεοσάρκωμα
Λείος μυϊκός ιστός	Λειομυοσάρκωμα
Γραμμωτός μυϊκός ιστός	Ραβδομυοσάρκωμα
Ενδοθήλιο	Κακόηθες αιμαγγειοενδοθηλίωμα, σάρκωμα Kaposi, αγγειοσάρκωμα, λεμφαγγειοσάρκωμα
Συνοβιακό κύτταρο αρθρικού υμένος	Συνοβιακό σάρκωμα
Μήνιγγες	Κακόηθες μηνιγγίωμα
Μεσοθήλιο	Κακόηθες μεσοθηλίωμα
Αιμοποιητικός ιστός	
Αιμοποιητικά κύτταρα	Λευχαιμίες
Λεμφικός ιστός	Λεμφώματα
Μελανοκύτταρα	Κακόηθες μελάνωμα
Γλοία (αστροκύτταρο, ολιγοδενδροκύτταρο)	Γλωιώματα
Περιφερικά νεύρα	Νευρινσάρκωμα
<i>Περισσότεροι του ενός κυτταρικοί τύποι προερχόμενοι από ένα βλαστικό δέρμα</i>	Κακόηθης μικτός όγκος σιελογόνων αδένων, όγκος Wilms
<i>Περισσότεροι του ενός κυτταρικοί τύποι προερχόμενοι από περισσότερα του ενός βλαστικά δέρματα</i>	Τεράτωμα (όρχεως, ωοθήκης), καρκινοσάρκωμα, κακοήθης φυλλοειδής όγκος του μαστού
Εμβρυϊκοί όγκοι	Νεφροβλάστωμα, νευροβλάστωμα, ηπατοβλάστωμα, ρετινοβλάστωμα

Η χειρουργική αφαίρεση ενός καρκινώματος εγγυάται ίαση, μόνο σε αυτό το πολύ αρχικό στάδιο. Η ανίχνευση των καρκινωμάτων στο in situ στάδιο και των προδρόμων αυτού αλλοιώσεων, είναι ο

στόχος των προγραμμάτων πληθυσμιακού ελέγχου για το καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας, του μαστού και για καρκινώματα άλλων οργάνων^{3-5,8}.

Μεσεγχυματικά νεοπλάσματα

Η ιστογενετική ταξινόμηση για τους μεσεγχυματικούς όγκους δεν είναι πλέον απολύτως αποδεκτή, καθώς οι όγκοι του συνδετικού ιστού δεν φαίνεται να αναπτύσσονται από τους αντίστοιχους φυσιολογικούς ιστούς. Για αυτό προτιμάται η κατάταξη σύμφωνα με την διαφοροποίηση, η οποία καθορίζεται από πρότυπα εκφράσεως γονιδίων^{9,10}.

Οι κακοήθεις όγκοι οι οποίοι αναπτύσσονται από τους μεσεγχυματικούς ιστούς ονομάζονται *σαρκώματα*, προτασσόμενοι από το όνομα το οποίο περιγράφει το κύτταρο ή τον ιστό διαφοροποίησης (όπως λιπосάρκωμα, ραβδomyosάρκωμα, οστεοσάρκωμα, αγγειοσάρκωμα)^{3-5,7,8}.

Νεοπλάσματα του αιμοποιητικού και του λεμφικού ιστού

Η ταξινόμηση της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (World Health Organization – WHO) βασιζόμενη στις αρχές της ταξινόμησης REAL (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms), αποτελεί ένα ευρέως αποδεκτό κατάλογο νεοπλασμάτων αιμοποιητικού/λεμφικού ιστού.

Η ταξινόμηση αυτή δεν κατατάσσει τα νεοπλάσματα μορφολογικά, όπως παλαιότερες ταξινόμησεις, αλλά καθορίζει κλινικοπαθολογοανατομικές οντότητες βάσει μορφολογικών, ανοσοφαινοτυπικών, γενετικών και κλινικών χαρακτηριστικών. Βασική αρχή της κατά WHO ταξινόμησης είναι η πιθανολογούμενη προέλευση των νεοπλασμάτων από ένα φυσιολογικό κύτταρο^{11,12}.

Χρόνια μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα (χρόνια μυελογενής λευχαιμία, χρόνια ουδετεροφιλική λευχαιμία, χρόνια ηωσινοφιλική λευχαιμία/υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο, ιδιοπαθής πολυκυτταραιμία,

χρόνια ιδιοπαθής μυελοϊνώση, ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση, αταξινόμητο χρόνια μυελοϋπερπλαστικό νόσημα).

Μυελοδυσπλαστικά/μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα (χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία, άτυπη χρόνια μυελογενής λευχαιμία, νεανική μυελομονοκυτταρική λευχαιμία, αταξινόμητα μυελοδυσπλαστικά/μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα).

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ανθεκτική αναιμία, ανθεκτική αναιμία με δακτυλιόμορφους σιδηροβλάστες, ανθεκτική κυτταροπενία με δυσπλασία πολλών μυελικών σειρών, ανθεκτική αναιμία με υπερεπάρκεια βλαστών, αταξινόμητο μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο συνδυαζόμενο με εντοπισμένη del[5q] χρωμοσωματική ανωμαλία).

Οξείες μυελογενείς λευχαιμίες (οξείες μυελογενείς λευχαιμίες με υποτροπιάζουσες κυτταρογενετικές ανωμαλίες, οξεία μυελογενής λευχαιμία με δυσπλασία πολλών μυελικών κυτταρικών σειρών, οξεία μυελογενής λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο σχετιζόμενα με θεραπεία, οξεία μυελογενής λευχαιμία χωρίς διαφορετική ταξινόμηση, οξείες λευχαιμίες αμφιλεγόμενης κυτταρικής σειράς).

Πρόδρομα νεοπλάσματα Β και Τ κυτταρικής σειράς (πρόδρομος Β-λεμφοβλαστική λευχαιμία/λέμφωμα, πρόδρομος Τ-λεμφοβλαστική λευχαιμία/λέμφωμα).

Ωριμα νεοπλάσματα Β κυτταρικής αρχής (χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία/λέμφωμα από μικρό λεμφοκύτταρο, Β προλεμφοκυτταρική λευχαιμία, λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα/Waldenstroem μακροσφαιριναιμία, σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης, λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα, πλασματοκυτταρικό

μυέλωμα/πλασματοκύττωμα, εξωλεμφοαδενικό λέμφωμα από Β κύτταρα οριακής ζώνης του βλεννογονοεξαρτώμενου λεμφικού ιστού – mucosa associated lymphoid tissue (MALT), λεμφοαδενικό λέμφωμα από Β κύτταρα οριακής ζώνης, λεμφοζιδιακό λέμφωμα, λέμφωμα από κύτταρα ζώνης μανδύα, διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β λεμφοκύτταρα, θυμικό (μεσοθωρακικό) μεγαλοκυτταρικό Β λέμφωμα, ενδοαγγειακό μεγαλοκυτταρικό Β λέμφωμα, πρωτοπαθές εξιδρωματικό λέμφωμα, λέμφωμα Burkitt/λευχαιμία, λεμφοματώδης κοκκιωμάτωση).

Ωριμα νεοπλάσματα T/NK κυτταρικής αρχής (Λευχαιμικά: Τ προλεμφοκυτταρική λευχαιμία, Τ κοκκιώδης λεμφοκυτταρική λευχαιμία, επιθετική NK λευχαιμία, Τ λεμφοκυτταρική λευχαιμία/λέμφωμα των ενηλίκων, Εξωλεμφοαδενικά: εξωλεμφοαδενικό NK/Τ λέμφωμα ρινικού τύπου, Τ λέμφωμα τύπου εντεροπάθειας, ηπατοσπληνικό Τ λέμφωμα, Τ λέμφωμα τύπου υποδερματίτιδος, Δερματικά: σπογγοειδής μυκητίαση/σύνδρομο Sezary, CD30+ πρωτοπαθείς δερματικές λεμφοϋπερπλαστικές αλλοιώσεις (αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα δέρματος, λεμφοματοειδής βλατίδωση), Λεμφοαδενικά: περιφερικό Τ λέμφωμα μη προσδιοριζόμενο, αγγειοανοσοβλαστικό Τ λέμφωμα, αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα.

Λέμφωμα Hodgkin (οζώδες λεμφοκυτταρικής υπεροχής, κλασσικό, οζώδης σκληρυνση, μικτής κυτταρικότητας, πλούσιο σε λεμφοκύτταρα, λεμφοπενικό κλασσικό).

Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα συνδυαζόμενα με ανοσοανεπάρκεια.

Νεοπλάσματα ιστιοκυττάρων και δενδριτικών κυττάρων (ιστιοκυτταρικό σάρκωμα,

μα, Langerhans ιστιοκυττάρωση, σάρκωμα κυττάρων Langerhans, σάρκωμα διαπλεκόμενων δενδριτικών κυττάρων).

Μαστοκύττωση (δερματική, συστηματική, λευχαιμία από σιτευτικά κύτταρα, σάρκωμα από σιτευτικά κύτταρα).

Νευροενδοκρινή νεοπλάσματα

Τα νευροενδοκρινή νεοπλάσματα αποτελούν μια οικογένεια νεοπλασμάτων με μεγάλο εύρος μορφολογικών στοιχείων, βιολογικής συμπεριφοράς και λειτουργικών δυνατοτήτων. Πρώτος ο Feyrter εισήγαγε την ιδέα ενός «διαχύτου ενδοκρινικού συστήματος», περιγράφοντας την παρουσία πολυαρίθμων «διαγών κυττάρων» σε διάφορα όργανα, στα οποία απέδωσε μια ενδοκρινή (παρακρινή) λειτουργία¹³.

Η κατανόηση της πραγματικής εκτάσεως του διαχύτου ενδοκρινικού συστήματος στηρίχθηκε στην αναγνώριση, ότι μερικά ορμονοπαραγωγά κύτταρα ήταν διεσπαρμένα ως μεμονωμένα κύτταρα ή μικρές κυτταρικές ομάδες σε μια ευρεία ποικιλία μη ενδοκρινικών ιστών και οργάνων, όπως στο γαστρεντερικό και στο ουροποιητικό σύστημα, στους πνεύμονες, στον θύμο και στον θυρεοειδή αδέννα.

Αργότερα, μελέτες του Pearse έδειξαν ότι πολλά από αυτά τα κύτταρα είχαν την ικανότητα προσλήψεως και αποκαρβοξυλιώσεως των προδρόμων των βιογενών αμινών και κατά συνέπεια ονομάστηκαν κύτταρα APUD (amine precursor uptake and decarboxylation). Επιπλέον ιδιότητα αυτών των κυττάρων είναι η παραγωγή, η αποθήκευση και η έκκριση πεπτιδικών ορμονών. Ο Pearse αποφάνθηκε ότι η προέλευση αυτών των κυττάρων ήταν η νευρική ακρολοφία, κάτι το οποίο φαίνεται να είναι αληθές για μερικά κύτταρα (παραγαγ-

γλιακά κύτταρα)¹⁴.

Σήμερα διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι διάσπαρτα κύτταρα σε διάφορα όργανα με ιδιότητες APUD αναπτύσσονται, όπως και τα επιθηλιακά κύτταρα, από ένα κοινό πολυδύναμο αρχέγονο κύτταρο (stem cell). Τα κύτταρα αυτά ονομάζονται συχνά *νευροενδοκρινή*, χωρίς αυτό να σημαίνει απαραίτητως την εμβρυολογική τους προέλευση από το νευροεξώδεσμα, αλλά σε κάποιο βαθμό αντικατοπτρίζει την παρουσία κοινού φαινοτύπου χαρακτηριζόμενου από την έκφραση πολλών γονιδίων, τα οποία κωδικογραφούν ενδοκρινή και νευρογενή στοιχεία^{15,16}.

Νευροενδοκρινή νεοπλάσματα αναπτύσσονται σχεδόν σε όλους τους ιστούς, όπου ανευρίσκονται (νευρο) ενδοκρινή κύτταρα. Τα νεοπλάσματα αυτά εκφράζουν ανοσοϊστοχημικώς γενικούς δείκτες νευροενδοκρινούς διαφοροποίησης, όπως χρωμογρανίνες, συναπτοφυσίνη, PGP9.5 (protein gene product 9.5) NSE (neuron-specific enolase), CD56 και CD57 και υποδιαιρούνται σε επιθηλιακά και νευρογενή (νευρικά) με βάση την έκφραση κυτταροκερατινών ή νευροινιδίων αντιστοίχως. Νεοπλάσματα και των δυο ομάδων μπορεί να συνοδεύονται από κλινικά συμπτώματα λόγω της παραγωγής βιολογικών αμινών ή πεπτιδικών ορμονών (όπως καλσιτονίνης, σωματοστατίνης, γαστρίνης και ACTH), ενώ άλλα μπορεί να είναι κλινικώς σιωπηλά και οι ουσίες αυτές ανευρίσκονται μόνον στον νεοπλασματικό ιστό, με ανοσοϊστοχημικές ή άλλες τεχνικές. Τα νευροενδοκρινή νεοπλάσματα επιθηλιακού τύπου μπορεί να εμφανίζονται σε αμιγή μορφή ή συνδυασμένα με μη νευροενδοκρινή καρκινώματα. Επίσης, καρκινώματα μπορεί να περιέχουν διά-

σπαρτα νευροενδοκρινή κύτταρα¹⁶.

Τα νευροενδοκρινή καρκινώματα των πνευμόνων διακρίνονται αναλόγως της μορφολογίας, της μιτωτικής δραστηριότητας, της παρουσίας νεκρώσεων και του δείκτου κυτταρικού πολλαπλασιασμού, σε: τυπικό καρκινοειδές, άτυπο καρκινοειδές, νευροενδοκρινές καρκίνωμα από μεγάλα κύτταρα και νευροενδοκρινές μικροκυτταρικό καρκίνωμα¹⁷. Η υποδιαίρεση αυτή μπορεί να εφαρμοσθεί και στους νευροενδοκρινείς όγκους του ουροποιητικού συστήματος¹⁸. Στο γαστρεντερικό σύστημα και στο πάγκρεας ο όρος «νευροενδοκρινή νεοπλάσματα» έχει αντικατασταθεί από τον όρο «ενδοκρινή νεοπλάσματα».

Βάσει των ιδίων κριτηρίων τα νεοπλάσματα αυτά ταξινομούνται σε καλής διαφοροποίησης ενδοκρινείς όγκους, καλής διαφοροποίησης ενδοκρινή καρκινώματα και χαμηλής διαφοροποίησης ενδοκρινή καρκινώματα (συμπεριλαμβανομένου και του μικροκυτταρικού)¹⁹.

Τα νευροενδοκρινή νεοπλάσματα νευρογενούς τύπου περιλαμβάνουν το νευροβλάστωμα και τα ώριμα ομογενή του, το παραγαγγλίωμα και το φαιοχρωμοκύττωμα. Σπανίως μπορεί να υπάρχουν μικτά νεοπλάσματα (συνδυασμός παραγαγγλιώματος και νευροβλαστώματος)¹⁶.

Κακοήθη νεοπλάσματα του νευρικού συστήματος

Νευροεπιθηλιακοί όγκοι (Αστροκυτταρικοί όγκοι: διάχυτο αστροκύττωμα, αναπλαστικό αστροκύττωμα, γλοιοβλάστωμα, πιλοκυτταρικό αστροκύττωμα, πολύμορφο ξανθοαστροκύττωμα, υποεπενδυματικό γιγάντιο αστροκύττωμα, *Ολιγοδενδρογλοιακοί όγκοι*: ολιγοδενδρογλοίωμα, αναπλαστικό ολιγοδενδρογλοίωμα, *Μικτά γλοιώματα*, *Όγκοι*

επενδύματος: επενδύωμα, αναπλαστικό επενδύωμα, μυξοθελώδες επενδύωμα, υποεπενδύωμα, Καρκίνωμα χορδοειδών πλεγμάτων, Γλοιώματα αβέβαιης προελεύσεως: αστροβλάστωμα, χορδοειδές γλοιώμα της τρίτης κοιλίας, γλοιωματώση, Νευρωνικοί και μικτοί νευρωνικοί-γλοιακοί όγκοι: γαγγλιογλοιώμα και γαγγλιοκύττωμα, δεσμοπλαστικό νεανικό αστροκύττωμα, δυσεμβρυοπλαστικός νευροεπιθηλιακός όγκος, κεντρικό νευροκύττωμα, παρεγκεφαλιδικό λιπονευροκύττωμα, παραγαγγλίωμα, Όγκοι επιφύσεως: επιφυσιοκύττωμα, επιφυσιοβλάστωμα, επιφυσιακός παρεγχυματικός όγκος ενδιάμεσης διαφοροποίησης, Εμβρυϊκοί όγκοι: μυελοεπιθηλίωμα, επενδυοβλάστωμα, μυελοβλάστωμα, αρχέγονος νευροεξωδερμικός όγκος/νευροβλάστωμα – PNET [primitive neuroectodermal tumour], άτυπος ραβδοειδής όγκος, Περιφερικοί νευροβλαστικοί όγκοι). Κακοήθεις όγκοι περιφερικών νέρων (κακοήθης όγκος των ελύτρων των περιφερικών νέρων – MPNST [malignant peripheral nerve sheath tumour]). Όγκοι μηνίγγων (Χαμηλού κινδύνου υποτροπής και επιθετικότητας: μηνιγγιοενδοθηλιακό, ινοβλαστικό, μεταβατικό, ψαμμωματώδες, αγγειωματώδες, μικροκυστικό, εκκριτικό και μεταπλαστικό μηνιγγίωμα, Υψηλού κινδύνου υποτροπής και/ή επιθετικότητας: άτυπο, διαυγοκυτταρικό, χορδοειδές, ραβδοειδές, θηλώδες και αναπλαστικό/κακοήθης μηνιγγίωμα). Σαρκώματα. Κακοήθεις μελανοκυτταρικές αλλοιώσεις. Όγκοι από άτυπα γεννητικά κύτταρα. Νεοπλάσματα του λεμφικού/αιμοποιητικού συστήματος. Όγκοι εφίππιου (κρανιοφαρυγγίωμα, κοκκιώδης όγκος της νευροϋποφύσεως)^{15,20,2}.

Μικτά νεοπλάσματα

Τα νεοπλάσματα αυτά προέρχονται από περισσότερα του ενός κύτταρα ομοιάς ή διαφορετικής ιστογενέσεως, όπως το αδενοπλακώδες καρκίνωμα, το καρκινοσάρκωμα, ο μικτός όγκος των σιελογόνων αδένων και το τεράτωμα των όρχεων και των ωοθηκών^{3,4,7,8}.

Εμβρυϊκά νεοπλάσματα

Μερικοί τύποι νεοπλασμάτων εμφανίζονται σχεδόν αποκλειστικώς σε νεογνά άτομα, συνήθως κάτω των 5 ετών, και ομοιάζουν ιστολογικώς με την εμβρυϊκή μορφή του οργάνου στο οποίο αναπτύσσονται, πιθανόν λόγω παρουσίας εμβρυϊκών υπολειμμάτων. Παραδείγματα αποτελούν το ρετινοβλάστωμα, το οποίο αναπτύσσεται στον οφθαλμό, το νεφροβλάστωμα (όγκος του Wilms), το οποίο αναπτύσσεται στον νεφρό, το νευροβλάστωμα, το οποίο αναπτύσσεται στον φλοιό των επινεφριδίων και στα γάγγλια, και το ηπατοβλάστωμα, το οποίο αναπτύσσεται στο ήπαρ^{3,4,7,8}.

Νεοπλάσματα αβέβαιης ιστογενέσεως

Τα περισσότερα νεοπλάσματα μπορούν να ταξινομηθούν στις περιγραφείσες ιστογενετικές ομάδες. Υπάρχουν, παρ' όλα αυτά, δυσταξινόμητα νεοπλάσματα αβέβαιης ιστογενέσεως (π.χ. σάρκωμα Ewing, ραβδοειδής όγκος, δεσμοπλαστικός μικρο-στρογγυλοκυτταρικός όγκος)^{3,4,7}.

2. Τοπογραφική ταξινόμηση των νεοπλασμάτων ανά σύστημα και όργανο αναπτύξεως

Τα διάφορα συστήματα του ανθρώπινου σώματος αποτελούνται από όργανα, τα οποία δομούνται από περισσότερους του ενός ιστούς. Ως εκ τούτου, σε κάθε όργανο αναπτύσσονται νεοπλάσματα διαφορετικής ιστογενέσεως. Η θέση α-

ναπτύξεως ενός νεοπλάσματος είναι σπουδαία αναφορικά με τα συμπτώματα, την πιθανή διασπορά, τις θεραπευτικές επιλογές και την πρόγνωση. Νεοπλάσματα ίδιας ιστογενέσεως μπορεί να έχουν άλλη πρόγνωση και άλλη θεραπευτική προσέγγιση, αναλόγως της θέσεως αναπτύξεως^{7,8}. Σημειώτέον ότι η πλειοψηφία των οργάνων δέχεται μεταστάσεις κακοήθων νεοπλασμάτων άλλων θέσεων. Οι κυριότεροι δέκτες μεταστάσεων είναι οι λεμφαδένες, το ήπαρ, τα οστά, οι πνεύμονες, ο εγκέφαλος, τα επινεφρίδια και οι νεφροί^{3,4,8}.

Παρακάτω παρατίθενται τα κυριότερα κακοήθη νεοπλάσματα ανά σύστημα και όργανο αναπτύξεως:

Δέρμα

Κερατινοκυτταρικοί όγκοι (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και ποικιλίες, ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα και ποικιλίες). Μελανοκυτταρικοί όγκοι (κακώθεις μελάνωμα και ποικιλίες). Εξαρτηματικοί όγκοι (καρκινώματα αποκρινούς και εκκρινούς διαφοροποίησεως και ποικιλίες, τριχειλληματικό καρκίνωμα, καρκίνωμα σμηγματογόνων αδένων). Όγκοι του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού. Κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι. Κακοήθεις όγκοι του νευρικού ιστού. Νευροενδοκρινές καρκίνωμα δέρματος (Merkel cell carcinoma)^{8,22}.

Στοματική κοιλότητα και στοματοφάρυγγας

Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα και υπότυποι (ακροχορδονώδες, αδενοπλάκωδες). Κακοήθη νεοπλάσματα μικρών σιελογόνων αδένων. Νεοπλάσματα οδοντογενούς επιθηλίου⁸.

Άνω και κάτω γνάθος

Αμελοβλαστικό καρκίνωμα, αμελοβλαστικό ινοσάρκωμα, διαυγοκυτταρικό οδοντογενές καρκίνωμα, κακοήθεις με-

σεγχυματικοί όγκοι⁸.

Ανώτερο αναπνευστικό σύστημα

Ρινική θάλαμη, παραρρινίοι κόλποι και ρινοφάρυγγας

Καρκινώματα ρινικής θάλαμης και παραρρινίων κόλπων (ακανθοκυτταρικό, μεταβατικό, ακροχορδονώδες, αδενοκαρκίνωμα, νευροενδοκρινές μικροκυτταρικό, αδιαφοροποίητο). Οσφρητικό νευροβλάστωμα. Καρκίνωμα ρινοφάρυγγος (ακανθοκυτταρικό). Κακοήθη νεοπλάσματα μικρών σιελογόνων αδένων. Μελάνωμα. Όγκοι του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού. Κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι⁸.

Λάρυγγας και τραχεία

Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα και υπότυποι (ακροχορδονώδες, βασικοκυτταροειδές). Άλλα καρκινώματα (νευροενδοκρινές μικροκυτταρικό, τύπου λεμφοεπιθηλιώματος, αδενοκαρκίνωμα, σαρκωμάτωδες). Καρκινώματα τύπου σιελογόνων αδένων. Μελάνωμα. Όγκοι του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού. Κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι⁸.

Πνεύμονες

Καρκινώματα (Ακανθοκυτταρικό και υπότυποι: θηλώδες, διαυγοκυτταρικό, μικροκυτταρικό, βασικοκυτταροειδές. Αδενοκαρκίνωμα και υπότυποι: μικτό, κυψελιδώδες, θηλώδες, βρογχιολιδοκυψελιδικό, βλεννώδες. Αδενοπλάκωδες. Καρκίνωμα από μεγάλα κύτταρα και υπότυποι: νευροενδοκρινές, βασικοκυτταροειδές, τύπου λεμφοεπιθηλιώματος, διαυγοκυτταρικό, με ραβδοειδή φαινότυπο. Σαρκωμάτωδες: πολύμορφο, ατρακτοκυτταρικό, γιγαντοκυτταρικό, καρκινοςάρκωμα, πνευμονικό βλάστημα. Νευροενδοκρινές μικροκυτταρικό. Καρκινώματα τύπου σιελογόνων αδένων: βλενοεπιθεμοειδές, αδενοειδές κυστικό, μυοεπιθηλιακό καρκίνωμα). Μελάνωμα.

Όγκοι του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού. Κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι. Όγκοι γεννητικών κυττάρων^{8,17}.

Υπεζωκότας

Διάχυτο κακόηθες μεσοθηλίωμα (επιθηλιοειδές, σαρκωματώδες, δεσμοπλαστικό, διφασικό). Εντοπισμένο κακόηθες μεσοθηλίωμα. Όγκοι του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού. Κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι (επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα, αγγειοσάρκωμα, συνοβιακό σάρκωμα, κακοήθης μονήρης ινώδης όγκος, δεσμοπλαστικός μικρο-στρογγυλοκυτταρικός όγκος)⁸.

Μεσοθωράκιο

Θυμικό καρκίνωμα (ακανθοκυτταρικό, βασικοκυτταροειδές, βλεννοεπιδερμοειδές, τύπου λεμφοεπιθηλιώματος, σαρκωματώδες, διαυγοκυτταρικό, αδενοκαρκίνωμα, θηλώδες αδενοκαρκίνωμα, νευροενδοκρινή καρκινώματα, αδιαφοροποίητο). Όγκοι από άτυπα γεννητικά κύτταρα. Όγκοι του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού. Κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι. Καρκινώματα θυρεοειδούς αδένων και παραθυρεοειδών αδένων^{8,17}.

Θυρεοειδής αδένας

Καρκινώματα (θηλώδες και ποικιλίες αυτού, θυλακιώδες και ογκοκυτταρική ποικιλία, χαμηλής διαφοροποίησης, αδιαφοροποίητο, μυελοειδές, πλακώδες, βλεννοεπιδερμοειδές, σκληρυντικό βλεννοεπιδερμοειδές με ηωσινοφιλία, βλενώδες, μικτό μυελοειδές και θυλακιώδες, καρκίνωμα με μορφολογία προσομοιάζουσα με θυμικούς όγκους). Όγκοι του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού. Κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι^{8,23}.

Παραθυρεοειδείς αδένες

Καρκίνωμα παραθυρεοειδών^{8,23}.

Αδενούποψη

Καρκίνωμα (νευροενδοκρινές αδενοκαρκίνωμα)^{8,23}.

Γαστρεντερικό σύστημα

Οισοφάγος

Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα και ποικιλίες αυτού (ακροχορδονώδες, ατρακτοκυτταρικό, βασικοκυτταροειδές). Άλλα καρκινώματα (αδενοκαρκίνωμα, αδενοπλάκώδες, βλεννοεπιδερμοειδές, αδενοειδές κυστικό, νευροενδοκρινή καρκινώματα - κυρίως μικροκυτταρικό, τύπου λεμφοεπιθηλιώματος).

Μελάνωμα. Όγκοι του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού. Κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι (κυρίως λειομυοσάρκωμα και GIST [Gastrointestinal Stromal Tumor - στρωματικός όγκος του γαστρεντερικού συστήματος])^{8,19}.

Ο GIST θεωρείται σήμερα μεσεγχυματικός όγκος κυρίως του γαστρεντερικού συστήματος, με διαφοροποίηση ή προέλευση από τα κύτταρα Cajal. Το νεόπλασμα αυτό χαρακτηρίζεται από μετάλλαξη του γονιδίου KIT και συνοδό ανοσοέκφραση της πρωτεΐνης αυτού (ανίχνευση με CD117)²⁴.

Στόμαχος

Αδενοκαρκίνωμα (κατά Lauren ταξινόμηση: εντερικού και διαχύτου τύπου, κατά WHO ταξινόμηση: σωληνώδες, θηλώδες, βλενώδες, τύπου κυττάρων «δίκην σφαγιστήρος δακτυλίου», διάφορες μη ευρέως εφαρμοζόμενες ταξινομήσεις, όπως η κατά Ming και η κατά Goseki)²⁵⁻²⁹.

Άλλα καρκινώματα (αδενοπλάκώδες, ακανθοκυτταρικό, αδιαφοροποίητο, νευροενδοκρινή καρκινώματα, ηπατοκυτταροειδές καρκίνωμα, ογκοκυτταρικό καρκίνωμα, καρκίνωμα τύπου λεμφοεπιθηλιώματος, σαρκωματώδες καρκίνωμα, καρκίνωμα με ραβδοειδή στοιχεία, γαστρικό καρκίνωμα με οστεοκλαστικού τύπου γιγαντοκύτταρα).

Μελάνωμα. Όγκοι του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού (κυρίως τύπου MALT

λέμφωμα).

Κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι (κυρίως λειομυοσάρκωμα και GIST)^{8,19}.

Λεπτό έντερο

Αδενοκαρκίνωμα και υπότυποι (βλεννώδες, τύπου κυττάρων «δίκηνη σφαγιστήρος δακτυλίου»).

Άλλα καρκινώματα (αδενοπλάκώδες, ακανθοκυτταρικό, μυελοειδές, αδιαφοροποίητο). Καρκινοειδής όγκος και νευροενδοκρινή καρκινώματα. Μικτός καρκινοειδής όγκος με αδενοκαρκίνωμα. Μελάνωμα. Όγκοι του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού. Κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι (κυρίως λειομυοσάρκωμα και GIST)^{8,19}.

Σκωληκοειδής απόφυση

Αδενοκαρκίνωμα και υπότυποι (βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα, τύπου κυττάρων δίκηνη σφαγιστήρος δακτυλίου). Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα. Καρκινοειδής όγκος και νευροενδοκρινή καρκινώματα. Μικτός καρκινοειδής όγκος με αδενοκαρκίνωμα. Μελάνωμα. Όγκοι του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού. Κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι (κυρίως λειομυοσάρκωμα και GIST)^{8,19}.

Παχύ έντερο

Αδενοκαρκίνωμα και υπότυποι (βλεννώδες, τύπου κυττάρων δίκηνη σφαγιστήρος δακτυλίου).

Άλλα καρκινώματα (ακανθοκυτταρικό, αδενοπλάκώδες, μυελοειδές, αδιαφοροποίητο, διαυγοκυτταρικό, ηπατοκυτταροειδές, σαρκωματώδες, με τροφοβλαστική διαφοροποίηση, με ραβδοειδή στοιχεία). Καρκινοειδής όγκος και νευροενδοκρινή καρκινώματα. Μικτός καρκινοειδής όγκος με αδενοκαρκίνωμα. Μελάνωμα.

Όγκοι του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού. Κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι (κυρίως λειομυοσάρκωμα και GIST)^{8,19,30}.

Πρωκτός

Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα και υπότυποι (ακροχορδονώδες, βασικοκυτταροειδές).

Άλλα καρκινώματα (αδενοκαρκίνωμα, βλεννώδες, αδιαφοροποίητο, σαρκωματώδες).

Καρκινοειδής όγκος και νευροενδοκρινή καρκινώματα. Καρκινώματα τύπου σιελολόγων αδένων. Μελάνωμα. Όγκοι του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού. Κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι^{8,19}.

Μεγάλοι και μικροί σιελολόγοι αδένες

Κακοήθης μικτός όγκος. Καρκινώματα (οξύφιλο, βασικοκυτταρικό αδενοκαρκίνωμα, κακόηθες μυοεπιθηλίωμα, βλενοεπιδερμοειδές, κυψελιδικό, αδενοειδές κυστικό, πορογενές, των τελικών πόρων, θηλώδες αδενοκαρκίνωμα, ακανθοκυτταρικό, νευροενδοκρινή καρκινώματα, τύπου λεμφοεπιθηλιώματος). Όγκοι του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού. Κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι⁸.

Ήπαρ και ενδοηπατικά χοληφόρα

Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και υπότυποι (διαυγοκυτταρικό, σκληρυντικό, μικροκυτταρικό, τύπου λεμφοεπιθηλιώματος, σαρκωματώδες, ινοπεταλιώδες). Ηπατοβλάστωμα. Χολαγγειοκαρκίνωμα. Κυσταδενοκαρκίνωμα των ενδοηπατικών χοληφόρων. Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα. Όγκοι του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού. Κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι (κυρίως αγγειακοί όγκοι: επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα, αγγειοσάρκωμα)⁸.

Χοληδόχος κύστη και εξωηπατικά χοληφόρα

Αδενοκαρκίνωμα και ποικιλίες (θηλώδες, εντερικού τύπου, βλεννώδες, διαυγοκυτταρικό, τύπου κυττάρων «δίκηνη σφραγιστήρος δακτυλίου»). Άλλα καρκινώματα (ακανθοκυτταρικό, αδενοπλά-

κώδες, νευροενδοκρινή καρκινώματα, αδιαφοροποίητο). Κυσταδενοκαρκίνωμα των χοληφόρων. Μελάνωμα. Κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι⁸.

Πάγκρεας

Εξωκρινές πάγκρεας και φύμα του Vater

Αδενοκαρκίνωμα τύπου πόρων και υπότυποι (βλεννώδες μη κυστικό, από κύτταρα «δίκηνη σφραγιστήρος δακτυλίου», αδενοπλάκώδες, αδιαφοροποίητο, αδιαφοροποίητο με γιγαντοκύτταρα τύπου οστεοκλαστών, μικτό πορογενές και ενδοκρινές καρκίνωμα). Ορώδες κυσταδενοκαρκίνωμα. Βλεννώδες κυσταδενοκαρκίνωμα. Ενδοπορικό θηλώδες βλεννώδες καρκίνωμα. Κυψελιδικό καρκίνωμα και υπότυποι (κυψελιδικό κυσταδενοκαρκίνωμα, μικτό κυψελιδικό και ενδοκρινές καρκίνωμα). Συμπαγής ψευδοθηλώδες καρκίνωμα. Αλλα καρκινώματα (ογκοκυτταρικό, διαυγοκυτταρικό, χοριοκαρκίνωμα, μικροαδενικό, μυελοειδές). Παγκρεατοβλάστωμα. Όγκοι του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού. Κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι^{8,19}.

Ενδοκρινές πάγκρεας

Νευροενδοκρινή κακοήθη νεοπλασματά. Μικτά εξωκρινή-ενδοκρινή καρκινώματα^{8,23}.

Επινεφρίδια και άλλα παραγάγγλια

Φλοιός

Καρκίνωμα φλοιού επινεφριδίου⁸.

Μυελός και γάγγλια

Νευροβλάστωμα, γαγγλιονευροβλάστωμα, κακόηθες φαιοχρωμοκύττωμα, κακοήθεις πρωτοπαθείς όγκοι παραγάγγλιων^{8,23}.

Ουροποιητικό σύστημα

Νεφροί

Νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (διαυγοκυτταρικό, πολυκυστικό διαυγοκυτταρικό, θηλώδες τύπου I και II, χρωμόφοβο,

καρκίνωμα αθροιστικών σωληναρίων, μυελοειδές, καρκίνωμα με Χρ11 μετάθεση, καρκίνωμα συνδυαζόμενο με νευροβλάστωμα, βλεννώδες κυστικό και ατρακτοκυτταρικό, αταξινόμητο).

Νεφροβλάστωμα (όγκος του Wilms). Μεσεγχυματικοί όγκοι: Κυρίως της παιδικής ηλικίας (διαυγοκυτταρικό σάρκωμα, ραβδοειδής όγκος). Κυρίως των ενηλίκων (λειομυοσάρκωμα, αγγειοσάρκωμα, ραβδομυοσάρκωμα, κακόηθες ινώδες ιστιοκύττωμα, οστεοσάρκωμα, επιθηλιόμορφο αγγειομυολίπωμα, κακοήθους μονήρης ινώδης όγκος). Νευροενδοκρινείς όγκοι (νευροενδοκρινή καρκινώματα, PNET, νευροβλάστωμα). Όγκοι του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού. Όγκοι από άτυπα γεννητικά κύτταρα^{8,18}.

Αποχετευτική μοίρα ουροποιητικού συστήματος (ουροδόχος κύστη, πνελοκαλυκτικό σύστημα νεφρών, ουρητήρες και ουρήθρα)

Ουροθηλιακό καρκίνωμα και ποικιλίες (με αδενική/ ακανθοκυτταρική/ τροφοβλαστική διαφοροποίηση, τύπου φωλεών, μικροκυστικό, μικροθηλώδες, τύπου λεμφοεπιθηλιώματος, λεμφοειδές, πλασματοκυτταροειδές, σαρκωματώδες, γιγαντοκυτταρικό, αδιαφοροποίητο).

Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα και ποικιλίες. Αδενοκαρκίνωμα και ποικιλίες. Νευροενδοκρινή καρκινώματα. Μελάνωμα. Όγκοι του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού. Κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι^{8,18}.

Γεννητικό σύστημα άρρενος

Προστάτης και σπερματοδόχες κύστες

Καρκινώματα (κλασικό κυψελιδικό αδενοκαρκίνωμα και ποικιλίες, ουροθηλιακό, αδενοπλάκώδες, ακανθοκυτταρικό, αδενοειδές κυστικό και βασικοκυτταροειδές, νευροενδοκρινή καρκινώμα-

τα).

Στρωματικό σάρκωμα και μεσεγχυματικοί όγκοι. Όγκοι του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού. Όγκοι σπερματοδόχων κύστεων και αδένων του Cowper (αδενοκαρκίνωμα, μεσεγχυματικοί όγκοι)^{8,18}.

Όρχεις

Όγκοι από γεννητικά κύτταρα (κλασσικό σεμίνωμα, σπερματοκυτταρικό σεμίνωμα, εμβρυϊκό καρκίνωμα, τεράτωμα, χοριοκαρκίνωμα, όγκος λεκιθικού ασκού, μικτοί όγκοι). Όγκοι γεννητικής ταινίας (κακοήθης όγκος από κύτταρα Leydig, κακοήθης όγκος από κύτταρα Sertoli, κοκκιοκυτταρικός όγκος). Μικτοί όγκοι από γεννητικά κύτταρα και της γεννητικής ταινίας. Μεσεγχυματικοί όγκοι. Όγκοι του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού. Καρκινοειδές.

Όγκοι εκφορητικών πόρων και παραορχικών δομών (αδενοκαρκίνωμα εκφορητικών πόρων, αδενοκαρκίνωμα επιδιδυμίδος και αδιαφοροποίητο καρκίνωμα επιδιδυμίδος, κακοήθης μεσοθηλίωμα, δεσμοπλαστικός μικρο-στρογγυλοκυτταρικός όγκος, μεσεγχυματικοί όγκοι)^{8,18}.

Πέος

Βάλανος

Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα και υπότυποι (ακροχορδονώδες, βασικοκυτταροειδές). Άλλα καρκινώματα (αδενοπλακώδες, αδενοειδές κυστικό, βασικοκυτταρικό)^{8,18}.

Ουρήθρα

Καρκινώματα (ακανθοκυτταρικό, ουροθηλιακό). Μελάνωμα. Όγκοι του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού. Κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι^{8,18}.

Όσχεον

Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι^{8,18}.

Γεννητικό σύστημα θήλεος

Αιδοίο

Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (μη ειδικού τύπου, κερατινοποιούμενο, μη κερατινοποιούμενο, ακροχορδονώδες, βασικοκυτταροειδές). Άλλα καρκινώματα (βασικοκυτταρικό, Merkel, ιδρωτοποιών αδένων, σμηγματογόνων αδένων). Νόσος Paget. Καρκινώματα Bartholinian αδένων (αδενοκαρκίνωμα, ακανθοκυτταρικό, αδενοειδές κυστικό, αδενοπλακώδες, μεταβατικό, νευροενδοκρινές μικροκυτταρικό). Μελάνωμα. Όγκοι του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού. Κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι^{8,31}.

Κόλπος

Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (μη ειδικού τύπου, κερατινοποιούμενο, μη κερατινοποιούμενο, ακροχορδονώδες, βασικοκυτταροειδές). Αδενοκαρκινώματα (διαγυκοκυτταρικό, ενδομητριοειδές, βλεννώδες, μεσονεφρικό). Άλλα καρκινώματα (αδενοπλακώδες, αδενοειδές κυστικό, νευροενδοκρινές μικροκυτταρικό, αδιαφοροποίητο). Μελάνωμα. Όγκοι του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού. Κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι (κυρίως λειομυοσάρκωμα και βοτρυοειδές ραβδομυοσάρκωμα). Κακοήθεις μικτοί επιθηλιακοί και μεσεγχυματικοί όγκοι (κακοήθης μικτός μιλλεριανός όγκος - καρκινοσάρκωμα, αδενοσάρκωμα)^{8,31}.

Μήτρα-τράχηλος

Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (μη ειδικού τύπου, κερατινοποιούμενο, μη κερατινοποιούμενο, ακροχορδονώδες, θηλώδες, βασικοκυτταροειδές, καρκίνωμα τύπου λεμφοεπιθηλιώματος, μεταβατικό). Αδενοκαρκίνωμα (βλεννώδες και ποικιλίες αυτού, ενδομητριοειδές, ορώδες, κακοήθης αδένωμα, λαχνοαδενικό/θηλώδες, διαγυκοκυτταρικό, μεσονεφρικό). Άλλα καρκινώματα (αδενοπλακώδες, υαλώδες, αδενοειδές κυστικό, αδιαφοροποίητο, νευροενδοκρινή). Μελά-

νωμα. Ογκοί του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού. Κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι (κυρίως λειομυοσάρκωμα και βουτροειδές ραβδομυοσάρκωμα). Κακοήθεις μικτοί επιθηλιακοί και μεσεγχυματικοί όγκοι (κακοήθης μικτός μιλλερειανός όγκος-καρκινοσάρκωμα, αδενοσάρκωμα). Ογκοί από γεννητικά κύτταρα^{8,31}.

Μήτρα-σώμα

Ενδομητριοειδές αδenoκαρκίνωμα και ποικιλίες (με ακανθοκυτταρική διαφοροποίηση, λαχνοσωληνώδες, εκκριτικό, από κροσσωτά κύτταρα). Βλεννώδες αδenoκαρκίνωμα. Ορώδες αδenoκαρκίνωμα. Διαυγοκυτταρικό αδenoκαρκίνωμα. Μικτό αδenoκαρκίνωμα. Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα. Μεταβατικό καρκίνωμα. Νευροενδοκρινή καρκινώματα. Άλλα καρκινώματα (αδenoπλακώδες, υαλώδες, εκκριτικό). Κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι (κυρίως λειομυοσάρκωμα και σάρκωμα ενδομητρικού στρώματος). Κακοήθεις μικτοί επιθηλιακοί και μεσεγχυματικοί όγκοι (κακοήθης μικτός μιλλερειανός όγκος-καρκινοσάρκωμα, αδενοσάρκωμα). Τροφοβλαστικά νεοπλάσματα. Ογκοί του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού^{8,31-33}.

Ωοθήκες

Κακοήθεις επιθηλιακοί-στρωματικοί όγκοι του επιθηλίου της επιφανείας. Ορώδεις (αδenoκαρκίνωμα, θηλώδες αδenoκαρκίνωμα της επιφάνειας, κακοήθης αδenoϊνωμα). Βλεννώδεις (αδenoκαρκίνωμα, κακοήθης αδenoϊνωμα). Ενδομητριοειδείς, συμπεριλαμβανομένων ποικιλιών με ακανθοκυτταρική διαφοροποίηση (αδenoκαρκίνωμα, κακοήθης αδenoϊνωμα, κακοήθης μικτός μιλλερειανός όγκος-καρκινοσάρκωμα, αδενοσάρκωμα). Διαυγοκυτταρικοί όγκοι (αδenoκαρκίνωμα, κακοήθης αδenoϊνωμα). Κακοήθης όγκος Brenner και μεταβατικού τύπου καρκί-

νωμα. Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα. Μικτά επιθηλιακά καρκινώματα. Ογκοί από κύτταρα της γεννητικής ταινίας (κοκκιόκυτταρικός όγκος, κακοήθης νεοπλάσματα από κύτταρα Sertoli και Leydig). Νεοπλάσματα από γεννητικά κύτταρα (δυσγεμίνωμα, όγκος λεκιθικού ασκού, εμβρυϊκό καρκίνωμα, χοριοκαρκίνωμα, άωρο/κακοήθης τεράτωμα). Μικτοί όγκοι από γεννητικά κύτταρα και κύτταρα της γεννητικής ταινίας. Διάφοροι κακοήθεις όγκοι (νευροενδοκρινή καρκινώματα, ηπατοκυτταροειδές καρκίνωμα, χοριοκαρκίνωμα, νεφροβλάστωμα). Ογκοί του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού. Κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι^{8,31,34}.

Σάλπιγγες

Καρκινώματα (ορώδες, βλεννώδες, ενδομητριοειδές, διαυγοκυτταρικό, μεταβατικό, ακανθοκυτταρικό, αδιαφοροποίητο). Κακοήθεις μικτοί επιθηλιακοί και μεσεγχυματικοί όγκοι (κακοήθης μικτός μιλλερειανός όγκος - καρκινοσάρκωμα, αδενοσάρκωμα). Ογκοί από γεννητικά κύτταρα. Ογκοί του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού. Κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι^{8,31}.

Πλακούντας

Διθητική μύλη, τροφοβλαστικοί όγκοι: χοριοκαρκίνωμα, τροφοβλαστικός όγκος της θέσεως εμφυτεύσεως της τροφοβλάστης, επιθηλιοειδής τροφοβλαστικός όγκος^{8,31}.

Μαστοί

Διθητικό πορογενές καρκίνωμα (μη ειδικός τύπος και ποικιλίες). Διθητικό λοβιακό καρκίνωμα και ποικιλίες. Σωληνώδες καρκίνωμα. Διθητικό ηθμοειδές καρκίνωμα. Μυελοειδές καρκίνωμα. Βλεννώδες καρκίνωμα και όγκοι με άφθονη βλέννη. (κυσταδenoκαρκίνωμα και βλεννώδες καρκίνωμα από κυλινδρικά κύτταρα, καρκίνωμα από κύτταρα «δί-

κην σφραγιστήρος δακτυλίου»). *Νευρο-ενδοκρινή καρκινώματα. Διθηθητικό θηλώδες καρκίνωμα. Διθηθητικό μικροθηλώδες καρκίνωμα. Αποκρινές καρκίνωμα. Μεταπλαστικά καρκινώματα (επιθηλιακά: ακανθοκυτταρικό, αδenoκαρκίνωμα με ατρακτοκυτταρική μετάπλαση, αδενοπλάκωδες, βλεννοεπιδερμοειδές, μικτά επιθηλιακά/μεσεγχυματικά).*

Σπάνια καρκινώματα (πλούσιο σε λίπος, εκκριτικό, ογκοκυτταρικό, αδενοειδές κυστικό, κυψελιδώδες, πλούσιο σε γλυκαγόνο, τύπου σημηματογόνων αδένων). Μικροδιθηθητικό καρκίνωμα. Ενδοπορικό και ενδοκυστικό θηλώδες καρκίνωμα. Μυοεπιθηλιακό καρκίνωμα. Κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι. Κακοήθης φυλλοειδής όγκος. Όγκοι του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού^{8,31}.

Λεμφαδένες

Νόσος του Hodgkin, μη Hodgkin λεμφώματα, κακοήθης ιστιοκυττάρωση, αγγειακοί όγκοι (επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα, σάρκωμα Kaposi)^{8,11}.

Σπλήνας

Νόσος του Hodgkin, μη Hodgkin λεμφώματα, λευχαιμίες, κακοήθης ιστιοκυττάρωση, μαστοκύτωση, κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι (κυρίως αγγειακοί: επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα, αγγειοσάρκωμα)^{8,11}.

Μυελός των οστών

Λευχαιμίες, μη Hodgkin λεμφώματα, νόσος του Hodgkin, κακοήθης ιστιοκυττάρωση, πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες, συστηματική μαστοκύτωση^{8,11}.

Μαλακά μόρια

Λιποσάρκωμα και ποικιλίες. Κακοήθεις ινοβλαστικοί και μυοϊνοβλαστικοί όγκοι (κακοήθης μονήρης ινώδης όγκος, κακοήθης αιμαγγειοπερικύττωμα, χαμηλού ιστολογικού βαθμού κακοηθείας μυοϊνοβλαστικό σάρκωμα, μυξοφλεγ-

μονώδες ινοβλαστικό σάρκωμα, μυξοϊνοσάρκωμα, χαμηλού ιστολογικού βαθμού κακοηθείας ινομυξώδες σάρκωμα, σκληρυντικό επιθηλιοειδές ινοσάρκωμα). Κακοήθεις ινοϊστιοκυτταρικοί όγκοι (πολύμορφο κακοήθης ινώδες ιστιοκύττωμα, γιγαντοκυτταρικό κακοήθης ινώδες ιστιοκύττωμα, φλεγμονώδες κακοήθης ινώδες ιστιοκύττωμα). Λειομυοσάρκωμα. Κακοήθεις όγκοι του γραμμωτού μυϊκού ιστού (εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα, κυψελιδώδες ραβδομυοσάρκωμα, πολύμορφο ραβδομυοσάρκωμα). Κακοήθεις αγγειακοί όγκοι (αιμαγγειοενδοθηλίωμα και ποικιλίες, σάρκωμα Kaposi, αγγειοσάρκωμα). Εξωσκελετικό οστεοσάρκωμα. Κακοήθεις όγκοι αβέβαιης διαφοροποίησης (συνοβιακό σάρκωμα, επιθηλιοειδές σάρκωμα, κυψελοειδές σάρκωμα των μαλακών μορίων, διαυγοκυτταρικό σάρκωμα μαλακών μορίων, εξωσκελετικό μυξώδες χονδροσάρκωμα, κακοήθης μεσεγχύωμα, δεσμοπλαστικός μικρο-στρογγυλοκυτταρικός όγκος, εξωνεφρικός ραβδοειδής όγκος, κακοήθης νεοπλάσματα με περιαγγειακή επιθηλιοειδή κυτταρική διαφοροποίηση, σάρκωμα του έσω χιτώνα μεγάλων αρτηριών). Εξωσκελετικό σάρκωμα Ewing/peripheral primitive neuroectodermal tumour [PNET])^{8,9}.

Κακοήθεις όγκοι οστών

Οστεοσάρκωμα και ποικιλίες. Χονδροσάρκωμα και ποικιλίες. Οστικό ινοσάρκωμα. Οστικό κακοήθης ινώδες ιστιοκύττωμα. Κακοήθης γιγαντοκυτταρικός όγκος οστών. Σάρκωμα Ewing/PNET. Χόρδωμα. Όγκοι του αιμοποιητικού/λεμφικού συστήματος (πλασματοκυτταρικό μύελωμα, λέμφωμα). Αγγειοσάρκωμα και άλλοι κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι. Κακοήθης γιγαντοκυτταρικός όγκος των οστών⁸.

Περιτόναιο, οπισθοπεριτόναιο και σχετικές δομές

Κακοήθες μεσοθηλίωμα, πρωτοπαθές ορώδες αδενοκαρκίνωμα, ενδοκοιλιακός δεσμοπλαστικός μικρο-στρογγυλοκυτταρικός όγκος, όγκοι από γεννητικά κύτταρα, κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι, κακοήθεις μιλερριανοί όγκοι^{8,31}.

Καρδιαγγειακό σύστημα

Καρδιά

Κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι, λεμφώματα^{8,17}.

Αγγεία (αρτηρίες, φλέβες, λεμφαγγεία)

Κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι⁸.

Οφθαλμός και οφθαλμικά εξαρτήματα

Νεοπλάσματα δέρματος βλεφάρων, καρκίνωμα δακρυϊκών αδένων, κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι οφθαλμικού κόγχου, λεμφώματα, μελάνωμα, ρετινοβλάστωμα⁸.

Ους

Νεοπλάσματα δέρματος ωτός, κακοήθεις μεσεγχυματικοί όγκοι μέσου ωτός⁸.

3. Βιολογική ταξινόμηση των κακοήθων νεοπλασμάτων

Ιστολογικός βαθμός κακοηθείας

Η βιολογική ταξινόμηση περιλαμβάνει στοιχεία της συμπεριφοράς ενός νεοπλάσματος, όπως τον ιστολογικό βαθμό κακοηθείας (IBK-grade), την λεμφοκυτταρική αντίδραση, την έκφραση ορμονικών και άλλων υποδοχέων, τον βαθμό διηθητικής αναπτύξεως, και την διήθηση αγγείων, βάσει της οποίας μπορεί να εκτιμηθεί η πιθανότητα μεταστάσεων^{3,4,7,35}.

Ο καθορισμός του IBK περιγράφεται ως μια προσπάθεια προβλέψεως της βιολογικής συμπεριφοράς ενός κακοήθους νεοπλάσματος συγκεκριμένου ασθενούς, αξιολογώντας ειδικά μορφολογικά στοιχεία των νεοπλασματικών

ιστών και συγκρίνοντάς τα με αυτά των αντιστοιχών μη νεοπλασματικών ιστών. Ένα σύστημα καθορισμού της ιστολογικής κακοηθείας για να πληροί τον σκοπό του πρέπει να είναι απλό, ακριβές, αξιόπιστο και αναπαραγωγίμο, να εφαρμόζεται χωρίς την αναγκαιότητα ειδικών τεχνικών και να προβλέπει την βιολογική συμπεριφορά του νεοπλάσματος^{32,36,37}. Ο IBK είναι για τα περισσότερα κακοήθη νεοπλάσματα, το ισχυρότερο προγνωστικό στοιχείο (μαστός), για άλλα ακολουθεί το στάδιον (παχύ έντερο), ενώ σε ορισμένα ο ιστολογικός τύπος καθορίζει την βιολογική συμπεριφορά³⁶.

Η ταυτοποίηση του δεν βασίζεται στα ίδια κριτήρια για το κάθε είδος νεοπλάσματος και μπορεί επίσης να διαφέρει και για το ίδιο νεόπλασμα από όργανο σε όργανο. Ο καθορισμός του IBK βασίζεται κυρίως ή στην διαφοροποίηση του όγκου, ή στην πυρηνική ατυπία, ή και στα δύο. Ο μιτωτικός δείκτης, η παρουσία νεκρώσεων συμπεριλαμβάνονται επίσης σε μερικά συστήματα καθορισμού του IBK. Επιπροσθέτως, ο δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού, η αγγειογένεση, η περιεκτικότητα σε DNA, η p53 ογκοπρωτεΐνη και άλλοι μοριακοί δείκτες καθώς και μορφομετρικές παράμετροι μπορεί μελλοντικά να συνεκτιμώνται στην αξιολόγηση της ιστολογικής κακοηθείας ενός νεοπλάσματος (μοριακή ταξινόμηση καρκίνου)³⁸⁻⁴³.

Ο όρος *διαφοροποίηση* σημαίνει τον βαθμό στον οποίο το κακοήθες νεόπλασμα ομοιάζει ιστολογικά στο κύτταρο ή τον ιστό προελεύσεώς του. Η έλλειψη διαφοροποίησης καλείται *αναπλασία*, θεωρείται σφραγίδα της κακοήθους εξαλλαγής και χαρακτηρίζεται από έναν αριθμό αλλαγών σε μορφολογικό επί-

πεδο: κυτταρική πολυμορφία, πυρηνική ατυπία (αύξηση μεγέθους, βαθυχρωμασία, ανώμαλο σχήμα, παρουσία μεγάλων πυρηνίων), αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα με παρουσία άτυπων μιτώσεων και απώλεια του κυτταρικού προσανατολισμού³⁻⁵. Αναπλασία σημαίνει κατά λέξη «ανάδρομος σχηματισμός», υπονοώντας μια επαναφορά από ένα υψηλό επίπεδο διαφοροποιήσεως προς ένα χαμηλότερο επίπεδο. Εν τούτοις, υπάρχουν βάσιμα στοιχεία, ότι τα περισσότερα νεοπλάσματα δεν αντιπροσωπεύουν τη «αντίστροφη διαφοροποίηση» των ώριμων φυσιολογικών κυττάρων, αλλά στην πραγματικότητα, προκύπτουν από τα αρχέγονα κύτταρα (stem cells), τα οποία είναι παρόντα σε όλους τους εξειδικευμένους ιστούς. Ο βαθμός διαφοροποίησης των κακοήθων όγκων έχει κλινική σημασία, αφ' ενός επειδή συσχετίζεται με την επιβίωση (πρόγνωση) των ασθενών, και αφ' ετέρου επειδή συχνά υποδεικνύει την κατάλληλη θεραπεία^{7,30}.

Στο ένα άκρο του φάσματος διαφοροποίησης είναι οι όγκοι, οι οποίοι προσομοιάζουν στους ιστούς προέλευσής τους, και στο άλλο οι εξαιρετικά αδιαφοροποίητοι όγκοι. Ορισμένα καλά διαφοροποιημένα καρκινώματα του θυρεοειδούς, παραδείγματος χάριν, μπορούν να σχηματίζουν θυλάκια με φυσιολογική μορφολογία, και μερικά ακανθοκυτταρικά καρκινώματα περιέχουν κύτταρα τα οποία δεν διαφέρουν κυτταρολογικά από τα φυσιολογικά πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα. Ενίοτε, ένα νεόπλασμα μπορεί να είναι τόσο αδιαφοροποίητο, ώστε να είναι δύσκολο να ταυτοποιηθεί η ιστογενετική του προέλευση (καρκίνωμα, λέμφωμα, μελάνωμα ή σάρκωμα).

Τα νεοπλάσματα, τα οποία στερούνται ιστογενετικών χαρακτηριστικών γνωρισμάτων, καλούνται «αναπλαστικά», ή περιγραφικώς «ατρακτοκυτταρικά» ή «από μικρά στρογγυλά κύτταρα» και θεωρούνται υψηλής κακοηθείας, χαρακτηριζόμενα από κακή πρόγνωση. Η πρόοδος στη διαγνωστική ιστοπαθολογία (ανοσοϊστοχημεία, μοριακές τεχνικές, ηλεκτρονικό μικροσκόπιο) έχει οδηγήσει σε αρκετά λιγότερους αταξινόμητους όγκους και οι περιγραφικοί όροι τείνουν να εκλείψουν. Η πρακτική σημασία αναγνωρίσεως του τύπου του κακοήθους νεοπλάσματος είναι οι διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις (χειρουργικές, ακτινοβολία, ορμονικές και χημειοθεραπευτικές), οι οποίες εφαρμόζονται σε κάθε περίπτωση.

Σε μεταστατικές εντοπίσεις, η ανεύρεση της πρωτοπαθούς εστίας βασίζεται στην ιστολογική ταυτοποίηση του νεοπλάσματος. Σημειωτέον ότι η ιστογενετική ταξινόμηση του είδους του κακοήθους νεοπλάσματος δεν είναι πλέον αρκετή, καθώς το ίδιο νεόπλασμα (κυρίως αδenoκαρκίνωμα) αναπτυσσόμενο σε άλλο όργανο μπορεί να έχει άλλη θεραπεία (αδenoκαρκίνωμα πνεύμονος/προστάτου). Επίσης, οι ιστολογικοί υπότυποι ενός νεοπλάσματος (όπως του νεφροκυτταρικού καρκινώματος και των λεμφωμάτων) μπορεί να έχουν διαφορετική πρόγνωση και διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση. Είναι σαφές, ότι η κλινικοπαθολογοανατομική συσχέτιση είναι απαραίτητη για την καλύτερη προσέγγιση της διαγνώσεως³⁻⁵.

Η σχέση μεταξύ της εκτάσεως της διαφοροποίησης ενός νεοπλάσματος και της βιολογικής του συμπεριφοράς είναι γνωστή για περισσότερο από έναν αιώνα. Ο Hansemann περιέγραψε τα ι-

στολογικά χαρακτηριστικά επιθετικών καρκίνων την δεκαετία του 1890, ενώ την δεκαετία 1920 οι Broders και Greenough ανέλυσαν την επιρροή του IBK στην κλινική πορεία ασθενών με καρκινώματα του χείλους, του δέρματος και του μαστού^{37,44-47}. Στα επόμενα χρόνια οι μελέτες επιβεβαίωσαν, ότι τα χαμηλής διαφοροποίησης νεοπλάσματα έχουν επιθετικότερη συμπεριφορά.

Η μέθοδος καθορισμού του IBK του Broders, αναπτύχθηκε αρχικώς για το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, περιλαμβάνει τέσσερις βαθμίδες αναλόγως με το ποσοστό του νεοπλάσματος με ατελή διαφοροποίηση και χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα⁴⁴. Η επέκταση αυτού του συστήματος στα αδενοκαρκινώματα περιλαμβάνει συνήθως τρεις ή τέσσερις βαθμίδες. Συνήθως χρησιμοποιείται το κατά WHO τετραβάθμιο σύστημα για όλα τα όργανα, χωρίς να υπάρχει παγκοσμίως αποδεκτό ειδικά προσαρμοσμένο σύστημα για κάθε όργανο. Κατά συνέπεια, οι κακοήθεις όγκοι βαθμολογούνται ιστολογικώς κατά WHO συνήθως ως grade 1, grade 2, grade 3 και ως grade 4, αναλόγως του ποσοστού των αδιαφοροποίητων κυττάρων (<26%, 26-50%, 51-75%, >75% στο grade 1, 2, 3 και 4 αντιστοίχως). Τα νεοπλάσματα grade 1 χαρακτηρίζονται ως ανωτέρας, τα grade 2 ως μέσης και τα grade 3 και 4 ως χαμηλής διαφοροποίησης³⁵.

Για μερικά νεοπλάσματα ο ιστολογικός βαθμός κακοηθείας αντικαθίσταται από την ιστογενετική ταξινόμηση αυτών. Δηλαδή, ο υπότυπος του νεοπλάσματος και όχι ο βαθμός διαφοροποίησης ή η πυρηνική ατυπία, καθορίζει κυρίως την βιολογική συμπεριφορά του νεοπλάσματος. Τέτοια παραδείγματα αποτελούν τα νεοπλάσματα του αιμο-

ποιητικού και λεμφικού ιστού, οι όγκοι από γεννητικά κύτταρα, το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος, μερικά σαρκώματα (σάρκωμα Ewing), τα μη σωληνώδη γαστρικά καρκινώματα, και τα καρκινώματα του θυρεοειδούς αδένου^{19,27,36}. Στο κακόηθες μελάνωμα η πυρηνική ατυπία, οι μιτώσεις, ο υπότυπος, η ωρίμανση, η εξέλκωση, και το βάθος διηθήσεως σε συνδυασμό με άλλα κλινικοεργαστηριακά στοιχεία, καθορίζουν την πρόγνωση²².

Για μερικά νεοπλάσματα έχουν καθορισθεί συστήματα καθορισμού του ιστολογικού βαθμού κακοηθείας. Σε αυτά περιλαμβάνονται καρκινώματα του ουροποιογεννητικού συστήματος, τα σαρκώματα και οι όγκοι του κεντρικού νευρικού συστήματος:

Νεφροκυτταρικό καρκίνωμα

Έχουν προταθεί διάφορα συστήματα καθορισμού του IBK στο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (Thoenes, Fuhrman, Arner, Skinner's grading systems)^{18,48,49}. Επικρατέστερο είναι το κατά Fuhrman σύστημα, το οποίο εφαρμόζεται σε όλους τους υπότυπους του νεφροκυτταρικού καρκινώματος, περιλαμβάνει τέσσερις βαθμίδες και στηρίζεται στην πυρηνική ατυπία (πίνακας 2)⁴⁸.

Ουροθηλιακό καρκίνωμα

Η ταξινόμηση της WHO 1973 για τα θηλώδη ουροθηλιακά νεοπλάσματα απετέλεσε για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα το σημαντικότερο σύστημα διαβαθμίσεως αυτών των νεοπλασμάτων. Η ταξινόμηση αυτή συνδύαζε την διαφοροποίηση, την πυρηνική ατυπία και τις μιτώσεις και είχε τρεις βαθμούς IBK (grade I, II και III)⁵⁰. Από το τέλος της δεκαετίας του 1980 εμφανίστηκαν μελέτες με προτάσεις τροποποίησης της ταξινόμησης αυτής, με σημεία αμφισβητή-

σεως την βιολογική συμπεριφορά των καρκινωμάτων grade I (αν πρέπει να ονομάζονται καρκινώματα) και την ανά-

γκη υποδιαίρεσεως της μεγάλης κατηγορίας των grade II καρκινωμάτων.

Πίνακας 2. Σύστημα προσδιορισμού του ιστολογικού βαθμού κακοηθείας κατά Fuhrman

Πυρηνικό grade	Μέγεθος πυρήνος	Περιγραφή πυρήνος	Πυρήνια
1	10 μm	Στρογγυλό, ομοιόμορφο	Απόντα ή δυσδιάκριτα
2	15 μm	Ανώμαλο	Μικρά (ορατά x400)
3	20 μm	Ανώμαλο	Προβάλλοντα
4	>/=20 μm	Πολυλοβωτό, παράδοξο	Προβάλλοντα, παχειά κοκκία χρωματινής

Αρχικά προτάθηκε υποδιαίρεση του grade II σε IIa και IIb, βασισμένη σε μελέτες, οι οποίες υποστηρίζουν ότι ένα μέρος των grade II όγκων της WHO 1973 ταξινομήσεως, έχουν πρόγνωση grade III όγκων⁵¹⁻⁵³. Η πιο πρόσφατη ταξινόμηση είναι η WHO/ISUP (International Society of Urologic Pathologists) 1998 η οποία συμπληρώθηκε από την WHO 1999^{54,55}. Η ταξινόμηση αυτή υιοθετήθηκε ως επί-

σημη ταξινόμηση της WHO (WHO 2004)^{18,56}. Σήμερα υπάρχουν υποστηρικτές των δυο ταξινομήσεων και μέχρι η κατάταξη WHO 2004 να τεκμηριωθεί από κλινική και προγνωστική άποψη, θα πρέπει ο ιστολογικός βαθμός κακοηθείας των θηλωδών ουροθηλιακών νεοπλασμάτων να γίνεται και με τα δυο συστήματα (WHO 1973 και WHO 2004 – πίνακας 3)⁵⁷.

Πίνακας 3. Αντιστοιχία των δυο βασικών συστημάτων διαβαθμίσεως ιστολογικής κακοηθείας του ουροθηλιακού καρκινώματος.

WHO 1973	WHO/ISUP 1998/99/2004
Θήλωμα	Θήλωμα (εξωφυτικό και ανάστροφο)
Grade I καρκίνωμα	Θηλώδες νεόπλασμα χαμηλού κακοήθους δυναμικού
Grade II (2A)* καρκίνωμα	Χαμηλού grade καρκίνωμα (grade I)
Grade II (2B)* καρκίνωμα	Υψηλού grade καρκίνωμα (grade II)
Grade III καρκίνωμα	Υψηλού grade καρκίνωμα (grade III)

*Τροποποίηση κατά Malmstrom et al 1987⁷²

Καρκίνος προστάτου

Τα περισσότερα συστήματα διαβαθμίσεως της ιστολογικής κακοηθείας στον καρκίνο του προστάτου βασίζονται στον βαθμό της αδενικής διαφοροποιήσεως. Το κατά Gleason σύστημα είναι το πλέον αποδεκτό σήμερα⁵⁸⁻⁶⁰. Οι όγκοι κατανέμονται σε εννέα ιστολογικά πρότυπα, με βάση την έκταση της αδενικής διαφοροποιήσεως και το πρότυπο αναπτύξεως του όγκου στο στρώμα. Με βάση τα στοιχεία της βιολογικής συμπεριφοράς, τα πρότυπα αυτά έχουν συγχωνευτεί σε 5 ιστολογικούς βαθμούς αδενικής δια-

φοροποιήσεως (Gleason Grades – GG). Η ομάδα δημιουργίας του συστήματος αυτού παρατήρησε ότι 50% των μελετηθέντων όγκων είχαν περισσότερα του ενός GG και ότι η βιολογική κακοήθεια σχετιζόταν στενότερα με το μέσο GG, παρά με το χειρότερο. Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν στην δημιουργία ενός βαθμολογικού αθροίσματος τιμών (score), του Gleason Score (GS), το οποίο είναι το άθροισμα των δυο GG, του πρωτεύοντος (επικρατέστερου) και του δευτερεύοντος, και έχει τιμές 2-10. Επί παρουσίας τρίτου και τέταρτου GG, εφαρμόζονται αλγό-

ριθμοί. Στις βιοψίες δια βελόνης εκτιμούνται πάντοτε τα δυο υψηλότερα GG. Καρκινώματα με GS 2-4 χαρακτηρίζονται ως ανωτέρας διαφοροποίησης, καρκινώματα με GS 5 ή 6 ως μέσης διαφοροποίησης και καρκινώματα με GS 8-10 ως χαμηλής διαφοροποίησης. Τα καρκινώματα με GS 7, αποτελούν ξεχωριστή ομάδα, καθώς εμφανίζουν βιολογική κακοήθεια μεταξύ αυτών με GS 5/6 και αυτών με 8-10¹⁸.

Καρκίνωμα ενδομητρίου και ωοθηκών

Παρότι ο παραδοσιακός καθορισμός του IBK κατά FIGO/WHO στα ενδομητριοειδή καρκινώματα του ενδομητρίου, ο οποίος βασίζεται στην διαφοροποίηση (grade 1, 2 & 3), σχετίζεται με την πρόγνωση, μελέτες υποστηρίζουν ότι η ενσωμάτωση του πυρηνικού IBK, μπορεί να το βελτιώσει, καθώς άτυποι πολύμορφοι πυρήνες ανεβάζουν κατά μια μονάδα την τριτοβάθμια κλίμακα, δηλ από 1 σε 2 και από 2 σε 3. Τα βλεννώδη είναι συνήθως grade 1, ενώ τα ορώδη εξορισμού χαμηλής διαφοροποίησης^{31-33,61-63}. Στα καρκινώματα των ωοθηκών, ενώ πολλά συστήματα προτείνονται συνεχώς, η διαφοροποίηση κατά FIGO αποτελεί την βάση για τον καθορισμό του IBK^{34,64,65}.

Καρκίνωμα μαστού

Ο προσδιορισμός του IBK του καρκινώματος του μαστού βασίζεται στον σχηματισμό σωληνωδών βλαστών, στην πυρηνική πολυμορφία και στον αριθμό των μιτώσεων. Η εκτίμηση του IBK έγινε πιο αντικειμενική μετά από τροποποίηση του αρχικού συστήματος του Greenough από τους Patley και Scarff, πολύ αργότερα από τους Bloom και Richardson και πιο πρόσφατα από τους Elston και Ellis^{46,47,66,67}. Κάθε εκτιμώμενη παράμετρος βαθμολογείται από το 1-3

και το άθροισμα των τριών τιμών δημιουργεί ένα score με όρια τιμών 3-9, το οποίο κατατάσσει τα καρκινώματα ως καλά διαφοροποιημένα (grade 1): score 3-5, μετρίως διαφοροποιημένα (grade 2): score 6-7 και πτωχώς διαφοροποιημένα (grade 3): score 8-9.

Σαρκώματα

Ο ιστολογικός τύπος δεν παρέχει πάντοτε επαρκείς πληροφορίες για την κλινική έκβαση των σαρκωμάτων. Ο προσδιορισμός του IBK καθορίζει την επιθετικότητα του νεοπλασματος. Έχουν προταθεί πολλά συστήματα καθορισμού του IBK, τα δυο όμως ευρέως χρησιμοποιούμενα είναι του NCI (United States National Cancer Institute) και του French Federation of Cancer Centres Sarcoma Group, τα οποία περιλαμβάνουν τρεις βαθμούς κακοηθείας. Το πρώτο σύστημα συνδυάζει τον ιστολογικό τύπο, την κυτταροβριθία, την πολυμορφία, τον μιτωτικό δείκτη και την νέκρωση. Το δεύτερο σύστημα συνδυάζει τον βαθμό διαφοροποίησης, τον αριθμό των μιτώσεων και την νέκρωση. Η διαφοροποίηση βαθμολογείται από το 1-3, οι μιτώσεις από το 1-3 (<10, 10-19, >20 ανά 10 οπτικά πεδία x 400 αντιστοίχως) και η νέκρωση από 0-2 (0, <50%, >50% της τομής του εξετασθέντος όγκου αντιστοίχως). Το άθροισμα των τριών τιμών δημιουργεί ένα score με όρια τιμών 3-8, και κατατάσσει τα σαρκώματα ως grade 1: score 2 ή 3, grade 2: score 4 ή 5 και grade 3: score 6-8^{9,10,68-72}. Το μέγεθος του όγκου και ο μιτωτικός δείκτης καθορίζουν στα GISTs την βιολογική τους συμπεριφορά (πίνακας 4)²⁴.

Στους κακοήθεις όγκους των οστών, η κυτταροβριθία (η σχετική ποσότητα κυττάρων σε σχέση με το στρώμα) και τα πυρηνικά στοιχεία των νεοπλασμα-

τικών κυττάρων είναι τα σπουδαιότερα κριτήρια, τα οποία χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό του IBK.

Πίνακας 4. Καθορισμός της βιολογικής συμπεριφοράς των GISTs

Κίνδυνος	Μέγεθος (εκατοστά)	Αριθμός μιτώσεων (ανά 50 μοπ)
Πολύ χαμηλού κινδύνου	<2	<5/50 οπχ400
Χαμηλού κινδύνου	2-5	<5/50 οπ
Ενδιάμεσου κινδύνου	<5	6-10 οπ
	5-10	<5/50 οπ
Υψηλού κινδύνου	>5	>5/50 οπ
	>10	Ανεξαρτήτως αριθμού
	Οποιοδήποτε	>10/50 οπ

Οι μιτώσεις και η νέκρωση είναι συμπληρωματικά στοιχεία χρήσιμα για τον καθορισμό του IBK.

Συνήθως εφαρμόζεται σύστημα δύο διαβαθμίσεων (χαμηλού και υψηλού IBK), το οποίο αντιστοιχεί στα συστήματα τριών και τεσσάρων διαβαθμίσεων, ως εξής: χαμηλός IBK= grade 1/grades 1 & 2 και υψηλός IBK= grades 2 και 3/grades 3 και 4 αντιστοίχως^{35,73}. Οι όγκοι αποτελούμενοι από μονόφορφο κυτταρικό πληθυσμό, όπως οι μικροκυτταρικοί (λέμφωμα, μυέλωμα, σάρκωμα Ewing) δεν επιδέχονται IBK. Το σάρκωμα Ewing θεωρείται υψηλής κακοηθείας νεόπλασμα⁹.

Όγκοι κεντρικού νευρικού συστήματος

Τα επικρατέστερα συστήματα καθορισμού του IBK για τα αστροκυττώματα είναι το κατά WHO grading σύστημα και το St. Anne/Mayo grading σύστημα, το

Πίνακας 5. Αντιστοιχία των δυο βασικών συστημάτων διαβαθμίσεως ιστολογικής κακοηθείας των αστροκυττωμάτων

	WHO 2000	St. Anne/Mayo	
Grade	Ορολογία	Ορολογία	Ιστολογικά κριτήρια
I	Πιλοκυτταρικό αστροκύττωμα		
II	Διάχυτο αστροκύττωμα	Αστροκύττωμα grade 2	Ένα κριτήριο, συνήθως πυρηνική ατυπία
III	Αναπλαστικό αστροκύττωμα	Αστροκύττωμα grade 3	Δύο κριτήρια, συνήθως πυρηνική ατυπία και μιτώσεις
IV	Πολύμορφο γλοιοβλάστωμα	Αστροκύττωμα grade 4	Τρία ή όλα τα κριτήρια: πυρηνική ατυπία, μιτώσεις, ενδοθηλιακή υπερπλασία και/ή νεκρώσεις

οποίο βασίζεται στην κυτταρική ατυπία, τις μιτώσεις, την ενδοθηλιακή υπερπλασία και τις νεκρώσεις (Πίνακας 5)^{20,21,38,74}. Οι ολιγοδενδρογλοιακοί όγκοι κατατάσσονται κατά WHO, σε grade II και grade III (αναπλαστικούς) όγκους^{20,21}. Οι επενδυματικοί όγκοι κατατάσσονται κατά WHO, σε grade I (υποεπενδύωμα και μυξοθηλώδες επενδύωμα), σε grade II (επενδύωμα) και grade III (αναπλαστικό επενδύωμα)²⁰. Οι όγκοι των χοριοειδών πλεγμάτων κατατάσσονται κατά WHO, σε grade I (θήλωμα χοριοειδών πλεγμάτων) και grade III (καρκίνωμα χοριοειδών πλεγμάτων)²⁰. Το γαγγλιόκυττωμα αντιστοιχεί σε WHO grade I, ενώ το γαγγλιόγλωμα μπορεί να είναι WHO grade I ή και σπανίως WHO grade III (αναπλαστικό)²⁰. Το παραγαγγλίωμα αντιστοιχεί σε WHO grade I και οι εμβρυϊκοί όγκοι σε WHO grade IV²⁰.

Τα περισσότερα μηνιγγιώματα έχουν χαμηλό κίνδυνο υποτροπής και επιθετικής συμπεριφοράς και βαθμολογούνται ως WHO grade I. Μερικοί ιστολογικοί υπότυποι συνοδεύονται με χειρότερη πρόγνωση και αντιστοιχούν σε WHO grade II (άτυπο μηνιγγίωμα, διαυγοκυτταρικό μηνιγγίωμα, χορδοειδές μηνιγγίωμα) και WHO grade III (ραβδοειδές μηνιγγίωμα, θηλώδες μηνιγγίωμα, αναπλαστικό/κακήθες μηνιγγίωμα)^{20,75}. Το κρανιοφαρυγγίωμα και ο κοκκιώδης όγκος της νευροϋποφύσεως βαθμολογούνται ως WHO grade I²⁰.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Willis RA. The spread of tumors in the human body. London, 1952, Butterworth
- Συμεωνίδης Α. Εισαγωγή εις τα νεοπλασμάτα, Θεσσαλονίκη 1971
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Neoplasia. In Pathologic basis of disease, SL Robbins and RS Cotran (eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2005, pp 269-342
- Underwood JCE. Carcinogenesis and neoplasia. In General and systematic pathology. JCE Underwood (ed). Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto 2004, pp 223-262
- Lieberman MW, Lebovitz RM. Neoplasia. In Anderson's Pathology, Damjanov I, Linder J (eds). Mosby, St Louis, Baltimore, Boston, Carlsbad, Chicago, Naples, New York, Philadelphia, Portland, London, Madrid, Mexico City, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto, Wiesbaden, 1990, pp 513-547
- DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer principles and practice of oncology, 7th edition. Lippincott Williams & Wilkins
- O'Halloran, Guyers K, Henderson J (eds). Notes on Anatomy and Oncology. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto, 2004
- Rosai J (ed). Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Mosby, Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto, 2004
- Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC Press: Lyon 2002
- Brinck U, Cordon-Cardo C, Stachura J, Bortkiewicz P, Fischer G, Korabiowska M. Proposal of a new grading system for malignant fibrous histiocytomas. Anticancer Res 2005, 25: 4293-4298
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW LA (eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon 2001
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. Histopathology 2000, 36: 69-87
- Feyrter F. Ueber diffuse endocrine epitheliale Organe. Leipzig. Germany. JA Barth, 1938
- Pearse AGE. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series, and embryonic, physiologic and pathologic implications of the concept. J Histochem Cytochem 1969, 17: 303-313
- Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, Cavenee WK. The WHO classification of tumors of the nervous system. J Neuropathol Exp Neurol 2002, 61: 215-229
- DeLellis RA. The neuroendocrine system and its tumors: an overview. Am J Clin Pathol 2001, 115: S5-16
- Travis WD, Brambilla E, Mueller Hermelink HK, Harris CC (eds). World Health Organization Classification of Tumours.

- Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press: Lyon 2004
18. Elbe JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press: Lyon 2004
 19. Hamilton SR, Aaltonen LA (eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. IARC Press: Lyon 2000
 20. Kleihues P, Cavenee WK (eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. IARC Press: Lyon 2000
 21. Varlet P, Jouvét A, Miquel C, Saint-Pierre G, Beuvon F, Daumas-Duport C. Criteria of diagnosis and grading of oligodendrogliomas or oligo-astrocytomas according to the WHO and Sainte-Anne classifications. *Neurochirurgie* 2005, 51: 239-246
 22. LeBoit E, Buerger G, Weedon D, Sarasin A (eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours. IARC Press: Lyon 2006
 23. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. IARC Press: Lyon 2004
 24. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Corstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2000, 33: 459-465
 25. Arslan PC, Ruge M. Gastric cancer: problems in histological diagnosis. *Histopathology* 1982, 6: 391-398
 26. Dixon MF, Martin IG, Sue LH, Wyatt JI, Quirke P, Johnston D. Goseki grading in gastric cancer: comparison with existing systems of grading and its reproducibility. *Histopathology* 1994, 25: 309-316
 27. Luebke T, Baldus SE, Gras G, Bollschweiler E, Thiele J, Dienes HP, Hoelscher AH, Moenig SP. Histological grading in gastric cancer by Ming classification: correlation with histopathological subtypes, metastasis, and prognosis. *World J Surg* 2005, 29: 1422-1428
 28. Roy P, Piard F, Duserre-Guion L, Martin L, Michiels-Marzais D, Faivre J. Prognostic comparison of the pathological classifications of gastric cancer: a population-based study. *Histopathology* 1998, 33: 304-310
 29. Monig S, Baldus SE, Collet PH, Zirbes TK, Bollschweiler E, Thiele J, Dienes HP, Holscher AH. Histological grading in gastric cancer by Goseki classification: correlation with histopathological subtypes and prognosis. *Anticancer Res* 2001, 21: 617-620
 30. Hilska M, Collan Y, Robeerts PJ, Ovaska J, Kossi J, Paaanen H, Laato M. Prognostic value of various staging and grading systems in proximal colon cancer. *Eur J Surg* 2002, 168: 84-90
 31. Tavassoli FA, Deville P (eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon 2003
 32. Alkushi A, Abdul-Rahman ZH, Lim P, Schulzer M, Coldman A, Kalloger SE, Miller D, Gilks CB. Description of a novel system for grading of endometrial carcinoma and comparison with existing grading systems. *Am J Surg Pathol* 2005, 29: 295-304
 33. Mazur MT, Kurman RJ (eds). Diagnosis of endometrial biopsies and curettings, 2nd edition. Springer, USA 2005
 34. Prat J (ed). Pathology of the ovary. Saunders, Philadelphia, Edinburgh, London, New York, Oxford, St Louis, Sydney, Toronto 2004
 35. Green FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M. AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. Springer, New York, 2002
 36. Cross SS. Grading and scoring in histopathology. *Histopathology* 1998, 33: 99-106.

37. Carriaga MT, Henson DE. The histologic grading of cancer. *Cancer* 1995, 75:406-421
38. Prayson RA. The utility of MIB-1/Ki-67 immunostaining in the evaluation of central nervous system neoplasms. *Adv Anat Pathol* 2005, 12: 144-148
39. Hasegawa T, Yamamoto S, Yokoyama R, Umeda T, Matsuno Y, Hirohashi S. Prognostic significance of grading and staging systems using MIB-1 score in adult patients with soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *Cancer* 2002,95:843-851
40. Diamanti L, Montironi R, Prete E. Up-date on quantitative grading systems and prognosis. *Anticancer Res* 1994, 14: 1297-1303.
41. Graflund M, Sorbe B, Hussein A, Bryne M, Karlsson M. The prognostic value of histopathologic grading parameters and microvessel density in patients with early squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2002, 12:32-41
42. Hogmo A, Kuylenstierna R, Lindholm J, Munck-Wikland E. Predictive value of malignancy grading systems, DNA content, p53, and angiogenesis for stage I tongue carcinomas. *J Clin Pathol* 1999, 52: 35-40
43. Fischer AH, Young KA, DeLellis RA. Incorporating pathologists' criteria of malignancy into the evolutionary model for cancer development. *J Cell Biochem* 2004,93: 28-36
44. Broders AC. Squamous cell epithelioma of the lip: a study of 537 cases. *JAMA* 1920, 74:656-664.
45. Hansemann D. Ueber assymetrische Zellteilung in Epithelkrebsen und deren biologische Bedeutung. [Asymmetric cell division in epithelial cancer and its biological meaning. *J Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1890: 299-326
46. Robbins P, Pinder S, de Klerk N, Dawkins H, Harvey J, Sterrett G, Ellis I, Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast carcinomas: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991, 19: 403-410
47. Greenough RB. Varying degrees of malignancy in cancer of the breast. *J Cancer Res* 1925, 9: 425-463
48. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982, 6: 655-663
49. Usubutun A, Uygur MC, Ayhan A, Toklu C, Sahin A, Ozen H, Ruacan S. Comparison of grading systems for estimating the prognostic of renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol* 1998, 30: 391-397
50. Mostofi FK, Sobin HL, Torlini H. Histologic typing of urinary bladder tumors. Geneva, World Health Organization, 1973
51. Malmstrom PU, Busch C, Norlen BJ. Recurrence, progression and survival in bladder cancer. A retrospective analysis of 232 patients with greater than or equal to 5-year follow-up. *Scand J Urol Nephrol* 1987,21:185-195
52. Carbin BE, Ekman P, Gustafson H, Christensen NJ, Sandstedt B, Silfersward C. Grading of human urothelial carcinoma based on nuclear atypia and mitotic frequency. I. Histological description. *J Urol* 1991, 145: 968-971
53. Carbin BE, Ekman P, Gustafson H, Christensen NJ, Silfersward C, Sandstedt B. Grading of human urothelial carcinoma based on nuclear atypia and mitotic frequency. II. Prognostic importance. *J Urol* 1991, 145: 972-975
54. Busch C, Algaba F. The WHO/ISUP 1998 and WHO 1999 systems for malignancy grading of bladder cancer. Scientific foundation and translation to one another and previous systems. *Virchows Arch* 2002, 441: 105-108
55. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK, and the Bladder Consensus Conference Committee. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998, 22: 1435-1448
56. Montironi R, Lopez-Beltran A. The 2004 WHO classification of bladder tumors: a

- summary and commentary. *Int J Surg Pathol* 2005, 13: 143-153
57. Bircan S, Candir O, Serel TA. Comparison of WHO 1973, WHO/ISUP 1998, WHO 1999 grade and combined scoring systems in evaluation of bladder carcinoma. *Urol Int* 2004, 73: 201-208
 58. Bostwick DG. Grading prostate cancer. *Am J Clin Pathol* 1994, 102: S38-56
 59. Gleason D. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966, 50: 125-128
 60. Gleason DF, Mellinger GT, VACURG. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974, 111: 58-64
 61. Bilgin T, Ozuysal S, Ozan H. A comparison of three histological grading systems in endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2005, 272: 23-25
 62. Ayhan A, Taskiran C, Yuce K, Kucukali T. The prognostic value of nuclear grading and the revised FIGO grading of endometrial adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2003, 22: 71-74
 63. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1995, 75: 81-86
 64. Malpica A, Deavers MT, Lu K, Bodurka DC, Atkinson EN, Gershenson DM, Silva EG. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol* 2004, 28: 496-504
 65. Ishioka S, Sagae S, Terasawa K, Sugimura M, Nishioka Y, Tsukada K, Kudo R. Comparison of the usefulness between a new universal grading system for epithelial ovarian cancer and the FIGO grading system. *Gynecol Oncol* 2003, 89: 447-452
 66. Patey DH, Scarff RW. The position of histology in the prognosis of carcinoma of the breast. *Lancet* 1928, 1: 801-804
 67. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1957, 11: 359-377
 68. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Nguyen BB, Terrier P, Collin F, Vilain MO, Mandard AM, Le Doussal V, Leroux A, Jacquemier J, Duplay H, Sastre-Garau X, Costa J. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centres Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997, 15: 350-362
 69. Costa J, Wesley RA, Glatstein E, Rosenberg SA. The grading of soft tissue sarcomas. Results of a clinicohistopathologic correlation in a series of 163 cases. *Cancer* 1984, 53: 530-541
 70. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, de Mascarel A, Goussot JF, David M, Bonichon F, Lagarde C. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer* 1984, 33: 37-42
 71. Meister P. Histological grading of soft tissue sarcomas: stratification of G2-sarcomas in low-or high-grade malignant tumors. *Pathologie* 2005, 26: 146-148
 72. Brown FM, Fletcher CD. Problems in grading soft tissue sarcomas. *Am J Clin Pathol* 2000, 114: S82-89
 73. Evans HL, Ayala AG, Romsdahl MM. Prognostic factors in chondrosarcoma of bone: a clinicopathologic analysis with emphasis on histologic grading. *Cancer* 1977, 40: 818-831
 74. Dumas-Duport C, Scheithauer B, D'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer* 1988, 62: 2152-2165
 75. Sekhar LN, Levine ZT, Sarma S. Grading of meningiomas. *J Clin Neurosci* 2001, suppl1: 1-7