«Κυτταρολογική ανάλυση μετά FNA για HBPcancer»

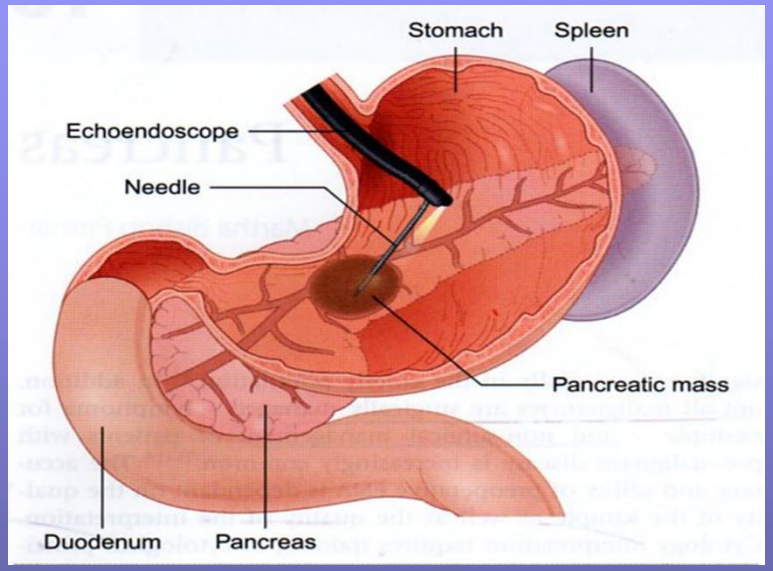
Χαριτίνη Αθ. Σάλλα MD, M.I.A.C.
Διευθύντρια Κυτταρολογικού Εργαστηρίου
Δ.Θ.Κ.Α «Υγεία» - «Μητέρα»

Καρκίνος παγκρέατος

Τεχνικές που παρέχουν υλικό για κυτταρολογική εκτίμηση

FNA κατευθυνόμενη υπό:

- CT
- Διακοιλιακό US
- EUS (διαμέσου του τοιχώματος
- του στομάχου ή του 12/λου) *
- Διεγχειρητική



ERCP με στόχο:

- συλλογή παγκρεατικού υγρού (σπανίως)
- συλλογή υλικού «ψήκτρας» (brushing παγκρεατικού πόρου)

* Μείζον πρόβλημα: Η «επιμόλυνση» από επιθήλιο ή βλέννη προερχόμενα εκ του οργάνου εισόδου της βελόνης βιοψίας.

Ενδείξεις για παρακέντηση με λεπτή βελόνα:
Αναγκαία λόγω σημαντικής επικάλυψης κλινικά και απεικονιστικά καλοήθων και κακοήθων οντοτήτων

Η FNA:

- επιβεβαιώνει την κακοήθεια σε μη χειρουργήσιμο καρκίνωμα
- επιλέγει τους ασθενείς τους υποψήφιους για ένταξη σε θεραπευτικά πρωτόκολλα περίπτωση που η αλλοίωση δε χρήζει χειρουργικής θεραπείας πχ. λέμφωμα
- επιβεβαιώνει την κλινική και ακτινολογική διάγνωση στην περίπτωση που η αλλοίωση είναι χειρουργήσιμη

Επεξεργασία του υλικού

- Συμβατική Κυτταρολογία
- Κυτταρολογία υγρής φάσης
- Cytospin
- Υλικό cell-block *
- Βοηθητικές τεχνικές

* Στο κυτταρολογικό επίχρισμα παρατηρείται απώλεια της αρχιτεκτονικής δομής του ιστού. Μερική λύση στο ως άνω πρόβλημα προσφέρει το υλικό της μικροβιοψίας (Cell Block)

Αλλοιώσεις Παγκρέατος

Συμπαγείς

Κυστικές

Ταχεία κυτταρολογική εκτίμηση στην αίθουσα ενδοσκοπήσεων (ROSE: **R**apid **O**n-**S**ite **E**valuation)

Στόχος η αύξηση της ευαισθησίας της μεθόδου

- **Συμπαγείς αλλοιώσεις:**
  - Εξασφαλίζει την επάρκεια του υλικού που αντιστοιχεί στην υπερηχογραφική εντύπωση του ενδοσκόπου
  - Προετοιμάζει το υλικό για βοηθητικές τεχνικές

- **Κυστικές αλλοιώσεις (δεν επιδέχονται ROSE):**
  - Επί παχύρρευστου υλικού παρασκευάζονται άμεσα επιχρίσματα
  - Επί υδαρούς και αιματηρού υγρού, το υλικό στέλνεται αμέσως στο εργαστήριο με στόχο τη φυγοκέντρηση και περαιτέρω χρήση του ιζήματος

Κυτταρολογική Διάγνωση: πολυπαραγοντική προσέγγιση

Λαμβάνονται υπ' όψιν τα ακόλουθα:

- Κλινικά δεδομένα (φύλο, ηλικία, ιστορικό ιδίως αλκοολισμού, τραυματισμού και παθήσεων των χοληφόρων, συμπτώματα και σημεία)

- Απεικονιστικά ευρήματα (CT/MRI/EUS):
  - συμπαγής/κυστική αλλοίωση
  - χαρακτηριστικά μορφώματος (μέγεθος, όρια)
  - εντόπιση στο πάγκρεας
  - διήθηση των γειτονικών δομών
  - μετάσταση σε ήπαρ/λεμφαδένες

- Βιοχημικός έλεγχος του ορού και του υγρού της κύστεως

- Βοηθητικές τεχνικές

Στόχος η αύξηση της ακρίβειας, ευαισθησίας και ειδικότητας της EUS-FNA

Είδη Κυτταρολογικών απαντήσεων

- ΑΡΝΗΤΙΚΟ
  - Απουσία κακοήθων κυττάρων
  - Ψευδώς αρνητικές διαγνώσεις περίπου στο 10%των συμπαγών αλλοιώσεων και στο 50%των κυστικών αλλοιώσεων. Οφείλονται κυρίως σε σφάλμα δειγματοληψίας, μη αποκλειόμενης της κυτταρολογικής υποεκτίμησης.
- ΑΤΥΠΟ (άτυπα κύτταρα πιθανώς καλοήθη αλλά…..)
- ΥΠΟΠΤΟ (άτυπα κύτταρα πιθανώς κακοήθη αλλά…)
- ΘΕΤΙΚΟ
  - Παρουσία κακοήθων κυττάρων
  - Ψευδώς θετικές διαγνώσεις < 1%

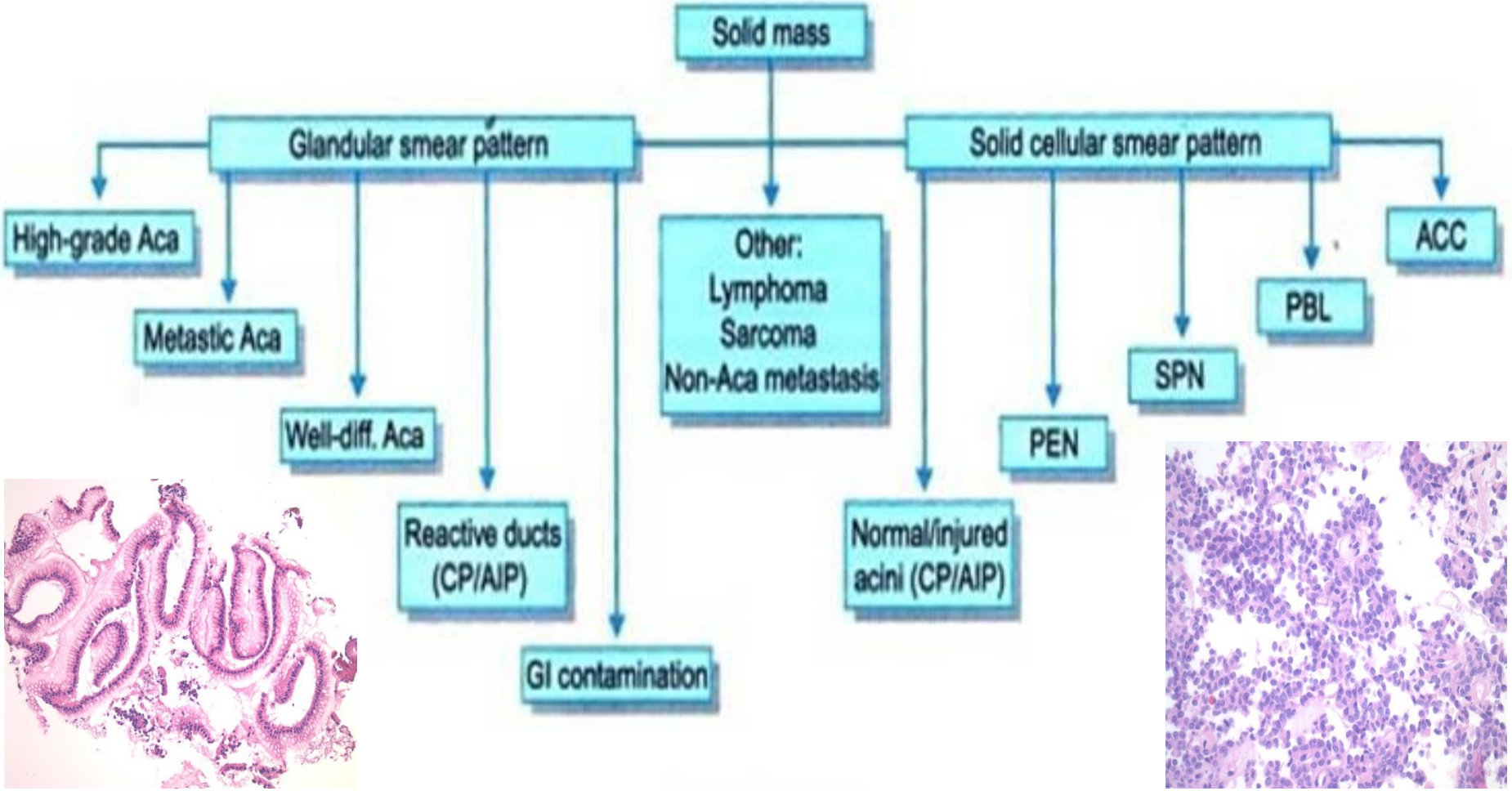
Διαγνωστική προσέγγιση παγκρεατικής αλλοίωσης

- Φυσιολογικός έναντι παθολογικού παγκρεατικού ιστού
- Παθολογικός παγκρεατικός ιστός έναντι επιμόλυνσης από το όργανο εισόδου (στομάχου ή 12/λου)
- ΔΔ. μεταξύ καλοήθους και κακοήθους αλλοίωσης
- Ταυτοποίηση της αλλοίωσης

Η Κυτταρολογία στηρίζεται στην:

- Αρχιτεκτονική των κυττάρων του επιχρίσματος (smear pattern)
- Κυτταρομορφολογία
- Υπόστρωμα

Αλγόριθμος



Από Diagnostic Cytopathology edited by W.Gray/G. Kocjan,2010

Πορογενές αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος

- Αποτελεί την όγδοη αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως
- Είναι υπεύθυνο για περισσότερους από 200.000 θανάτους το χρόνο
- Παρατηρείται συνήθως στην έβδομη και όγδοη δεκαετία της ζωής
- Συνιστά το 94% των κακοηθειών του παγκρέατος
- Θεωρείται «ο σιωπηλός δολοφόνος»
- Προδιαθεσικοί παράγοντες:
  - ηλικία
  - άρρεν φύλο
  - παχυσαρκία
  - κάπνισμα
  - γενετικοί παράγοντες

σύνδρομο FAMMM
οικογενής παγκρεατίτις
σύνδρομο Peutz – Jeghers

EUS Εικόνα PDA

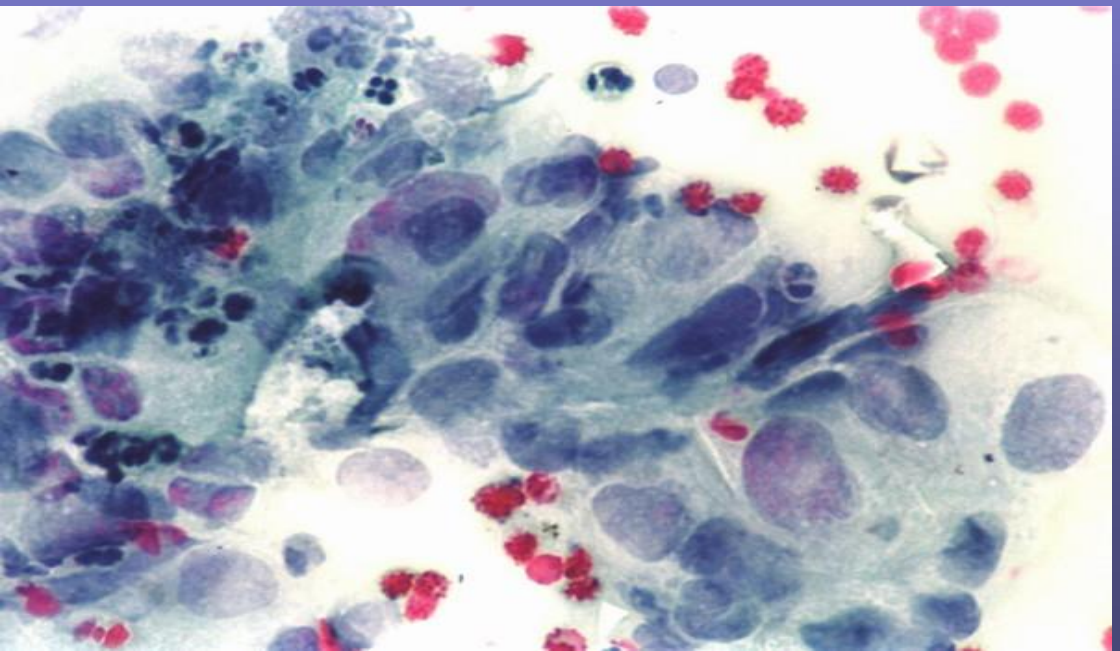
Μόρφωμα

- Ανομοιογενές
- Υποηχογενές
- Με ασαφή όρια
- Όταν στην κεφαλή του παγκρέατος «double duct sign»: ταυτόχρονη απόφραξη χοληδόχου και παγκρεατικού πόρου

PDA Εκτίμηση με μικρή μεγέθυνση(low power view)	**Υψηλόβαθμο** (μετρίας και χαμηλής διαφοροποίησης)	**Καλώς διαφοροποιημένο**
Κυτταρικότητα (τα κυτταρικά στοιχεία μπορεί να είναι ελάχιστα)	Δεν αποτελεί σημαντικό κριτήριο	90% διαγνωστική ακρίβεια με τουλάχιστον 6 ομάδες κυττάρων
Κυτταρικός πληθυσμός	αμιγής	αμιγής
Αρχιτεκτονική του επιχρίσματος / κυτταρική συνοχή	Α) Τρισδιάστατες ομάδες και μεγάλες συμπαγείς αθροίσεις με πυρηνική συσσώρευση/ αλληλοεπικάλυψη, Β) σφαιρικές αθροίσεις γ) μονήρη κακοήθη κύτταρα Δ) "cell in cell"	Α) επίπεδες αθροίσεις με ***-πυρηνική αλληλεπικάλυψη*** ***-ανισότιμη κατανομή των πυρήνων*** ***-απώλεια της πολικότητας αυτών*** Β) σπανίως μεμονωμένα κακοήθη κύτταρα
Υπόστρωμα	Πηκτική νέκρωση	Σπανίως νεκρωτικό

PDA Εκτίμηση με μεγάλη μεγέθυνση (high power view)	**Υψηλόβαθμο** (μετρίας και χαμηλής διαφοροποίησης)	**Καλώς διαφοροποιημένο**
Πυρήνες	Ευμεγέθεις (>Χ2-3 φορές ο πυρήνας του φυσιολογικού κυττάρου των πόρων)	➢Ποικιλία στο μέγεθος των πυρήνων μέσα στην ίδια ομάδα κυττάρων (>4/1) ➢Αύξηση του μεγέθους του πυρήνα (>1.5XRBC σε PAP και 2.5XRBC σε MGG)
	➢Πολύμορφοι (ανωμαλίες πυρηνικής μεμβράνης)➔popcorn or tulip-shaped ➢Υπερχρωματικοί (αδρή κοκκίωση χρωματίνης)	➢ανωμαλίες πυρηνικής μεμβράνης (μπορεί να είναι πολύ ήπιες) ➢«ξεπλυμένοι» πυρήνες (διαύγαση παραχρωματίνης)
	Μιτώσεις, μερικές ανώμαλες	Σπάνιες μιτώσεις
	➢Έντονο πυρήνιο ➢Αύξηση της Π/Κ αναλογίας	
Κυτταρόπλασμα	➢Ελάχιστο ➢Τύπου πλακώδους/tombstone cells	+/- βλεννώδες (όταν βλεννώδες "drunken honeycomb")

Καλώς διαφοροποιημένο πορογενές αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος

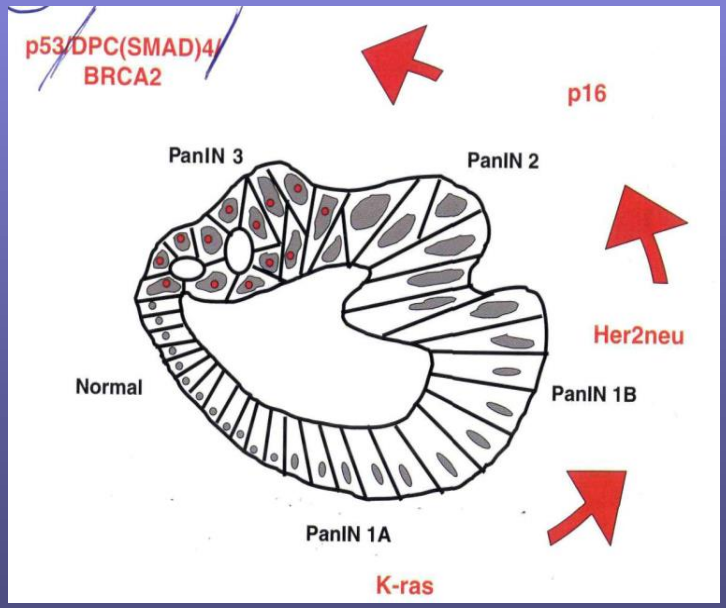


Υψηλόβαθμο (μετρίως διαφοροποιημένο) πορογενές καρκίνωμα παγκρέατος

Καρκινογένεση πορογενούς Αδενοκαρκινώματος Παγκρεατική Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία-PanIN

Ορισμός: Αντικατάσταση του κυβοειδούς, μη βλεννώδους επιθηλίου των πόρων από κυλινδρικά βλεννώδη κύτταρα, ενίοτε με θηλώδη παρυφή και ποικίλου βαθμού κυτταρική ή/και αρχιτεκτονική ατυπία (δυσπλασία)

- Προ-διηθητικές αλλοιώσεις μέσα στο σύστημα των πόρων
- Πολυσταδιακή εξέλιξη σε διηθητικό καρκίνωμα:
  - -PanIN1A and PanIN1B
  - -PanIN2
  - -PanIN3
- Μοριακές μεταλλάξεις:
  - ενεργοποίηση των ογκογονιδίων (K-ras, Her2-neu)
  - αδρανοποίηση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων(p53, p16, DPC4)



Pancreatic cancer

Audrey Vincent, Joseph Herman, Rich Schulick, Ralph H Hruban, Michael Goggins

Substantial progress has been made in our understanding of the biology of pancreatic cancer, and advances in patients' management have also taken place. Evidence is beginning to show that screening first-degree relatives of individuals with several family members affected by pancreatic cancer can identify non-invasive precursors of this malignant disease. The incidence of and number of deaths caused by pancreatic tumours have been gradually rising, even as incidence and mortality of other common cancers have been declining. Despite developments in detection and management of pancreatic cancer, only about 4% of patients will live 5 years after diagnosis. Survival is better for those with malignant disease localised to the pancreas, because surgical resection at present offers the only chance of cure. Unfortunately, 80–85% of patients present with advanced unresectable disease. Furthermore, pancreatic cancer responds poorly to most chemotherapeutic agents. Hence, we need to understand the biological mechanisms that contribute to development and progression of pancreatic tumours. In this Seminar we will discuss the most common and deadly form of pancreatic cancer, pancreatic ductal adenocarcinoma.

Lancet 2011; 378: 607–20
Published Online
May 26, 2011
DOI:10.1016/S0140-6736(10)62307-0

Departments of Pathology (A Vincent PhD, Prof R H Hruban MD, Prof M Goggins MD), **Oncology** (Prof R H Hruban, Prof M Goggins), **Surgery** (Prof R Schulick MD), **Medicine** (Prof M Goggins), **and Radiation Oncology** (Prof J Herman MD),

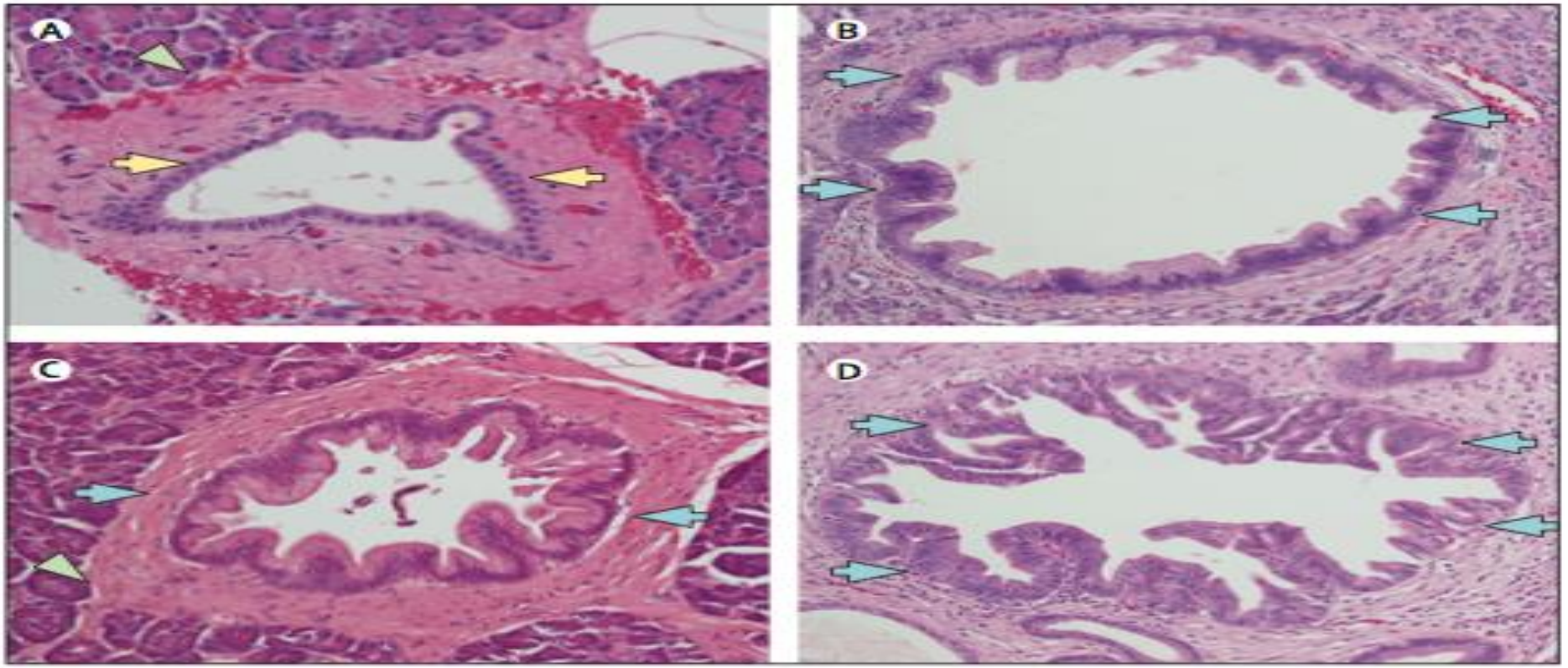


Figure 1: **Histology of PanINs and normal pancreas**
(A) Normal pancreatic duct. (B) PanIN 1. (C) PanIN 2. (D) PanIN 3. Yellow arrows=normal pancreatic duct. Green arrow head=normal acinar tissue. Blue arrows=PanINs. Magnification ×40. PanIN=pancreatic intraepithelial neoplasia.

Συμπαγή κυτταροβριθή νεοπλάσματα

- Πρώτιστο κριτήριο:η κυτταροβρίθεια
- Νεοπλάσματα πλούσια σε παρέγχυμα – Πτωχά σε στρώμα
- Μονόμορφος πληθυσμός από πολυγωνικά κύτταρα σε χαλαρές αθροίσεις
- Παρά τα ιδιαίτερα μορφολογικά χαρακτηριστικά του κάθε νεοπλάσματος, συχνά στη πράξη επικαλύπτονται και η διάγνωση βασίζεται στον ανοσοϊστοχημικό έλεγχο

Θετικά για κακοήθεια σύμφωνα με την «Papanicolaou Society of Cytopathology System for Reporting Pancreaticobiliary Cytology»

1. Πορογενές αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος και χολαγγειοκαρκίνωμα
   - Καλώς διαφοροποιημένο
   - Μέσης διαφοροποίησης
   - Πτωχώς διαφοροποιημένο

   Ποικιλίες αδενοκαρκινώματος
   - *Κολλοειδές*
   - *Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα με γιγαντοκύτταρα τόυ τύπου των οστεοκλαστών*
   - *Αδιαφοροποίητο ή αναπλαστικό*
   - *Αδενοπλακώδες*
   - *Μυελοειδές καρκίνωμα*
   - *Ηπατοειδές καρκίνωμα*

Θετικά για κακοήθεια σύμφωνα με την «Papanicolaou Society of Cytopathology System for Reporting Pancreaticobiliary Cytology»

2. Καρκίνωμα εξ αδενοκυψελών
3. Νευροενδοκρινές καρκίνωμα (εκ μικρών ή μεγάλων κυττάρων)
4. Παγκρεατοβλάστωμα
5. Λέμφωμα (NHL → 2/3 DLBC)
6. Μεταστάσεις (πνεύμων 23%, νεφρός 15%, μαστός 8%, μελάνωμα 5%)

Ταξινόμηση παγκρεατικών κύστεων

Επιτυγχάνεται με ποικίλους τρόπους:

1) Συγγενείς vs Επίκτητες
2) Αληθείς κύστεις vs Κυστική εκφύλιση συμπαγών νεοπλασμάτων
3) Επιθηλιακές vs Μη-επιθηλιακές
4) Νεοπλασματικές vs Μη-νεοπλασματικές
5) Καλοήθεις ή Προδιηθητικές vs Κακοήθεις
6) Ανάλογα με τον τύπο του επιθηλίου που επενδύει την παγκρεατική κύστη
7) Μικτή ταξινόμηση:
   - Νεοπλασματικά με επιθηλιακή επένδυση
   - Μη νεοπλασματικά με επιθηλιακή επένδυση
   - Νεοπλασματικά μη επιθηλιακά
   - Μη νεοπλασματικά μη επιθηλιακά

Νεοπλασματικές κύστεις
Βλεννοπαραγωγά νεοπλάσματα
Ορώδες κυσταδένωμα
Βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα
(MCN)
Ενδοπορικό Θηλώδες-Βλεννώδες Νεόπλασμα
(IPMN)

Βλεννοπαραγωγά κυστικά νεοπλάσματα

Βασικοί κανόνες :

- Οι κυστικές αλλοιώσεις με δυναμικό κακοηθείας επενδύονται από βλεννοπαραγωγό επιθήλιο
- Τα βλεννοπαραγωγά κυστικά νεοπλάσματα επί διηθήσεως υποδύονται πλήρως πορογενές αδενοκαρκίνωμα και δεν διαφοροδιαγιγνώσκοναι με κυτταρολογικά κριτήρια
- Τα βλεννοπαραγωγά κυστικά νεοπλάσματα παρουσιάζουν **ετερογένεια** και κατά συνέπεια το κυτταρολογικό δείγμα μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικό της πλέον υψηλόβαθμης αλλοίωσης

Υπερηχογραφική μορφολογία αναγκαία για την εκτίμηση της κυστικής αλλοίωσης

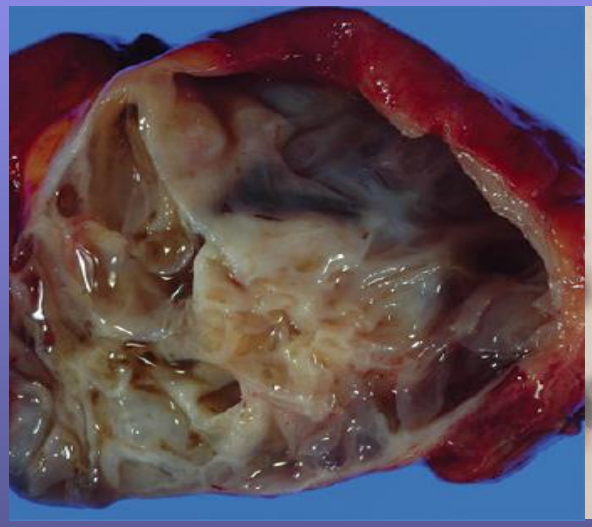
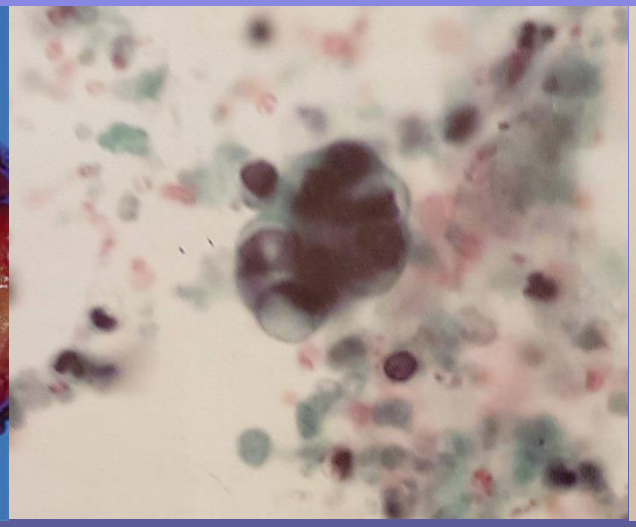
- Εντόπιση
- Μέγεθος
- Πάχος τοιχώματος κύστεως (αν υπάρχει)
- Μονόχωρη/ ολιγόχωρη/ πολύχωρη
- Μονήρης ή πολλαπλές
- Επικοινωνία με το σύστημα του παγκρεατικού πόρου
- Όρια (σαφή/ασαφή)
- Αποτιτανώσεις και εντόπιση αυτών
- Παρουσία α) τοιχωματικών όζων
  β) θηλωδών προσεκβολών
  γ) παχέων διαφραγμάτων
  δ) ελεύθερων κυτταρικών ρακών εντός του υγρού

Μακροσκοπικά Χαρακτηριστικά του αναρροφηθέντος υγρού

- Ιξώδες α) παχύρρευστο-βλεννώδες-τύπου κολλοειδούς
  β) λεπτόρρευστο-υδαρές
- Χρώμα
- Όγκος (ποσότητα)

- Υδαρές και φαιοπράσινο → **ψευδοκύστη**
- Λίγο,διαυγές και λεπτόρρευστο → **ορώδες κυστικό νεόπλασμα**
- Παχύρρευστο,τύπου κολλοειδούς, διαυγές ή λευκωπό, δύσκολο να αναρροφηθεί και να εξωθηθεί πάνω στο πλακίδιο → **βλεννοπαραγωγό κυστικό νεόπλασμα** ή **επιμολυνθείσα ψευδοκύστη**

Μακροσκοπική και μικροσκοπική εικόνα MCN

CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2009;7:259–269

REVIEW

Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas

DUSHYANT V. SAHANI,* DANA J. LIN,* ARADHANA M. VENKATESAN,* NISHA SAINANI,* MARI MINO–KENUDSON,‡ WILLIAM R. BRUGGE,§ and CARLOS FERNANDEZ–DEL–CASTILLO‖

*Department of Radiology, ‡Department of Pathology, §Department of Gastroenterology, and ‖Department of Surgery, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

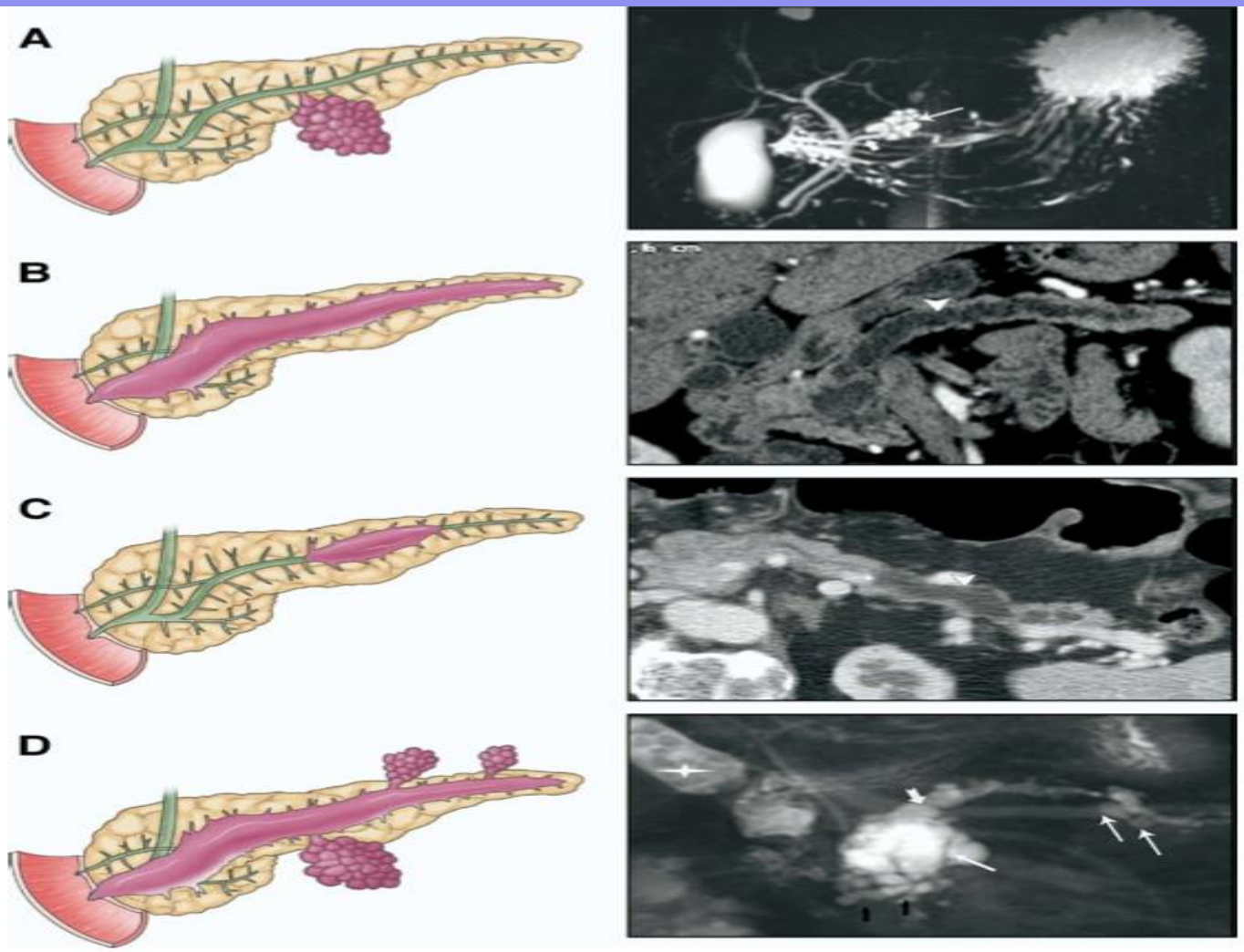


Figure 1. Morphologic classification of IPMN with schematics (*left panels*) and radiographic images (*right panels*), including (*A* and *D*) MRCP and (*B* and *C*) CT. (*A*) Branch duct IPMN is characterized by cystic dilatation of the side branches (*arrow*) with grape-like clusters of cysts communicating (*thick arrow*) through a narrow channel with the pancreatic duct that shows little to no dilation. (*B*) Diffuse main duct IPMNs shows a more or less uniform dilatation throughout the extent of the main pancreatic duct (*arrowhead*) and also may show a patulous ampulla of Vater. (*C*) Segmental main duct IPMN shows a localized dilatation (*arrowhead*) of the duct. (*D*) Mixed IPMN possesses both main pancreatic duct (*thick arrow*) and cystic branch duct dilatation (*black and white arrows*). Gallbladder filled with gallstones is also seen (*asterisk*).

Χολαγγειοκαρκίνωμα

Τεχνικές για τη συλλογή κυτταρολογικού υλικού από το χοληφόρο δένδρο

- **Δείγμα χολής**
  - Σε ασθενείς με διαδερμική παροχέτευση
  - Από σάκους παροχέτευσης
- **Δείγματα λαμβανόμενα κατά τη διάρκεια ERCP** (τεχνική προτιμώμενη για αλλοιώσεις της πύλης του ήπατος και για στενώσεις του χοληφόρου δένδρου)
  - Υλικό ψήκτρας (Brushing)
  - Έκπλυση υλικού ψήκτρας (Washing)
  - «Salvage» cytology
- **Δείγματα FNA** (τεχνική πιο ευαίσθητη για μάζες της κεφαλής του παγκρέατος)
  - EUS – FNA
  - Διεγχειρητική FNA

* Η χολή και το περιεχόμενο του δωδεκαδακτύλου αποτελούν εχθρικό περιβάλλον για τα κύτταρα και το υλικό πρέπει να φθάνει στο εργαστήριο εντός μίας ώρας, για να αποφευχθεί ο κίνδυνος εκφύλισης.

Η EUS – FNA συμπληρώνει την ERCP και προσφέρει λεπτομερείς πληροφορίες που αφορούν τη σχέση μεταξύ της μάζας και του τοιχώματος του χοληδόχου πόρου

Ταξινόμηση χολαγγειοκαρκινωμάτων

- Ενδοηπατικά (2/3)
- Εξωηπατικά (1/3)

  α. Της πύλης του ήπατος

  β. Του λοιπού χοληφόρου δένδρου

Το καρκίνωμα των εξωηπατικών χοληφόρων σχετίζεται με:

- Χολολιθίαση
- Χρόνια χολοκυστίτιδα
- Ηπατίτιδα Β & C
- Κίρρωση αλκοολικής αιτιολογίας
- Πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα
- Θηλωμάτωση χοληφόρου δένδρου

Παθογένεση χολαγγειοκαρκινώματος

Το χολαγγειοκαρκίνωμα αναπτύσσεται μέσω μιας πολυσταδιακής ιστοπαθολογικής ακολουθίας,την οποία συνιστούν προκαρκινικές, μη διηθητικές νεοπλασματικές αλλοιώσεις των χοληφόρων πόρων με προοδευτικά αυξανόμενο βαθμό ατυπίας:

(BilIN–1, BilIN–2, BilIN–3)

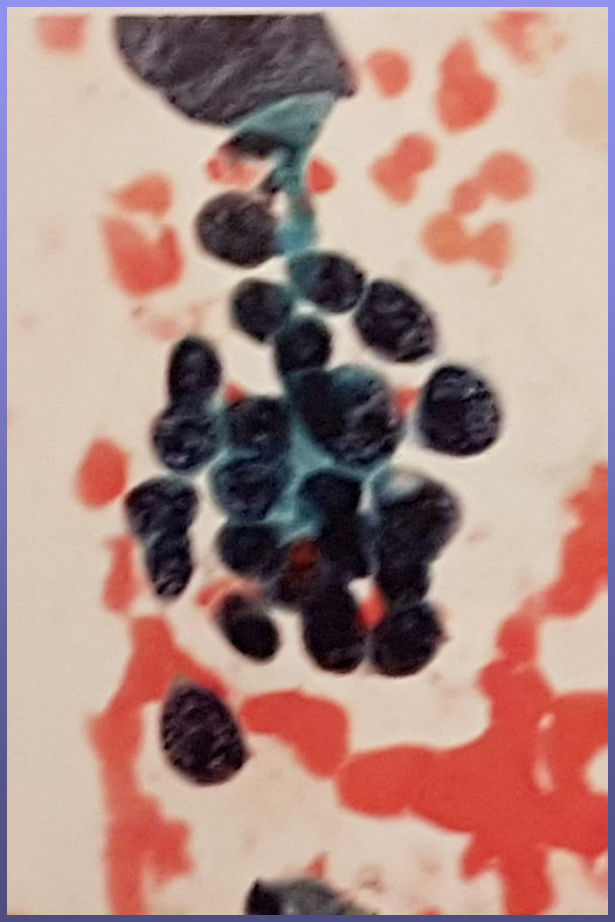
Χολαγγειοκαρκίνωμα

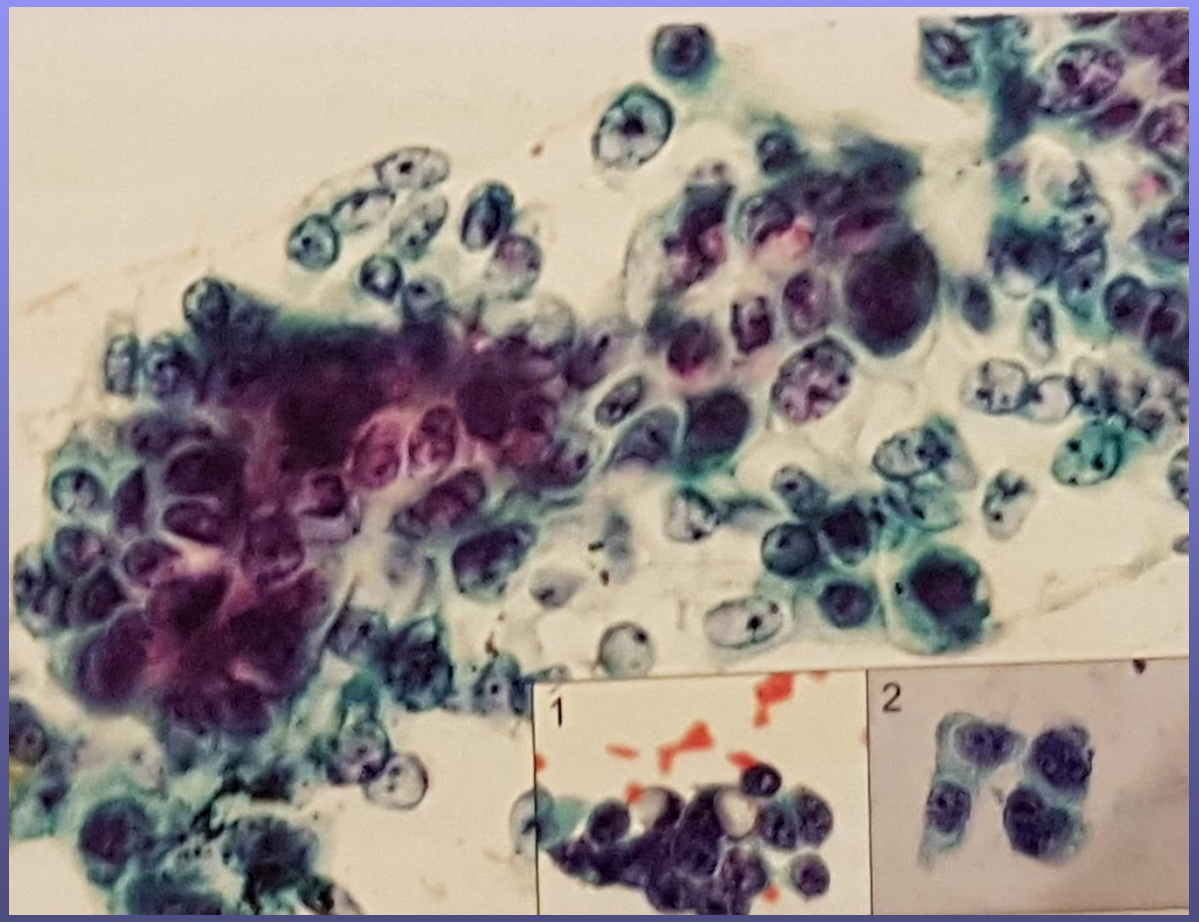
- Αποδιοργανωμένες επίπεδες αθροίσεις, τρισδιάστατες αθροίσεις κυττάρων με εκσεσημασμένη πυρηνική συσσώρευση/ αλληλοεπικάλυψη και τάση συναρμογής **(moulding)**
- Χαλαρές αθροίσεις
- Μικροί αδενικοί σχηματισμοί
- Μορφολογία «cell in cell»
- Μεμονωμένα πολύμορφα κύτταρα

- Ανώμαλη πυρηνική μεμβράνη
- **Υψηλή Π/Κ αναλογία**
- **Αδρή κοκκίωση χρωματίνης**
- Εμφανές πυρήνιο

Νεκρωτικό υπόστρωμα

Χολαγγειοκαρκίνωμα





Οι Φλεγμονώδεις και αντιδραστικού/ αναγεννητικού τύπου αλλοιώσεις του χοληδόχου πόρου μπορεί να υποδύονται κακοήθεια και παρατηρούνται επί:

- PSC
- ενδοπροθέσεων
- μετεγχειρητικά
- παρασιτώσεων

Βασικός κανόνας

Απαιτείται μεγάλη επιφύλαξη στη διάγνωση κακοήθειας στο χοληφόρο δένδρο

Κάθε αμφιβολία για διάγνωση κακοήθειας μετά τα πρώτα δευτερόλεπτα μικροσκόπησης επιβάλει την εκτίμηση της αλλοίωσης ως ακαθόριστης (άτυπης ή ύποπτης)

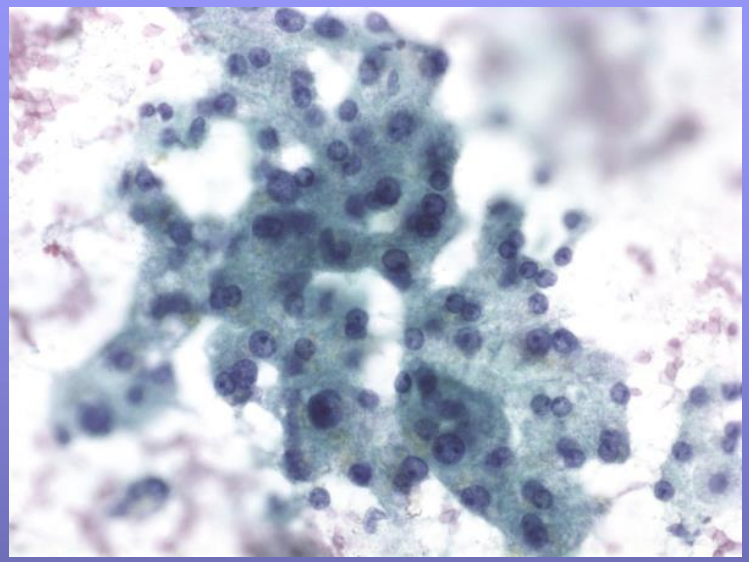
Ηπατοκυτταρικό Καρκίνωμα (ΗΚΚ)

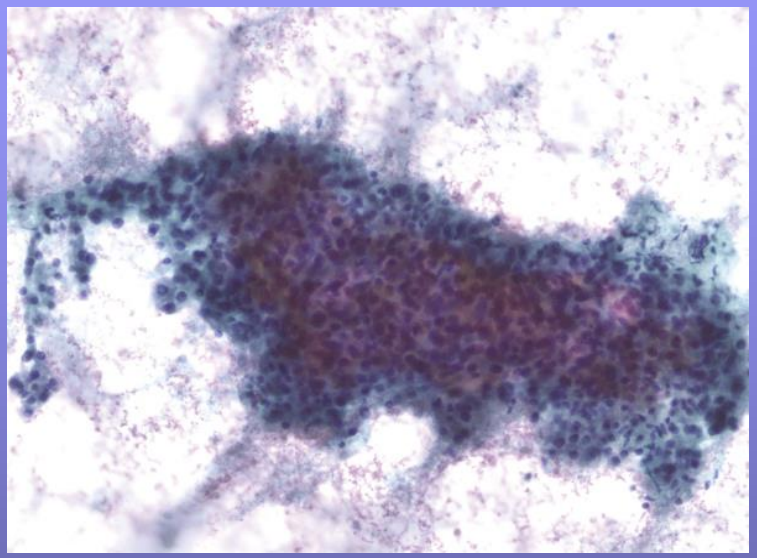
Προδιαθεσικοί παράγοντες ηπατοκυτταρικού καρκινώματος

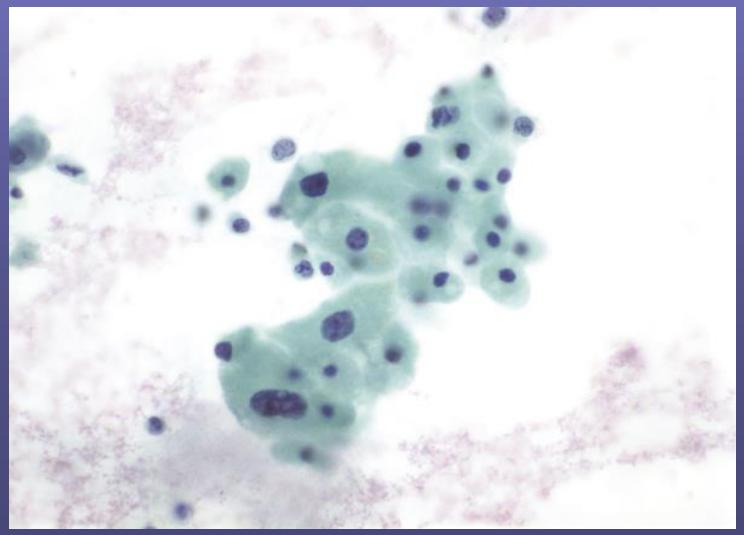
- Ηπατίτις Β και C
- Κίρρωση (85% αλκοολικής αιτιολογίας και 15% σε ασθενείς με ηπατίτιδα C *)
- Thorotrast
- Ανεπάρκεια a-1antithrypsin
- Αφλατοξίνες
- Σχιστοσωμίαση
- Παράγοντες προγεστερόνης

* Ο κίνδυνος στους ασθενείς με ηπατίτιδα C αυξάνεται με τη συνύπαρξη μεταβολικών διαταραχών που σχετίζονται με το αλκοόλ, την παχυσαρκία, τον διαβήτη και τον ιό της ηπατίτιδος Β

Κυτταρολογικά ευρήματα αντιδραστικών/ μη νεοπλασματικών αλλοιώσεων εν συγκρίσει προς το ΗΚΚ







- Ανωμάλου σχήματος αθροίσεις
- Απουσία περιφερικής επένδυσης ενδοθηλιακών κυττάρων
- Απουσία διατρεχόντων τριχοειδών αγγείων
- Στρογγύλοι/ ωοειδείς πυρήνες, χωρίς μακροπυρήνιο
- Κυτταρικός και πυρηνικός πολυμορφισμός όσον αφορά στο μέγεθος του κυττάρου και του πυρήνα

Κυτταρολογικά ευρήματα του **καλώς διαφοροποιημένου** ΗΚΚ

Γενικά χαρακτηριστικά/ low power view: X10

Ο όγκος φαίνεται ηπατοκυτταρικής προέλευσης, αλλά δεν φαίνεται εμφανώς κακοήθης: τα κακοήθη κύτταρα είναι πολύ όμοια με το φυσιολογικό ήπαρ

Μονότονος, ομοιόμορφος (**μονόμορφος**) πληθυσμός ηπατοκυττάρων με ήπιους κακοήθεις χαρακτήρες (όλα τα κύτταρα φαίνεται να έχουν τον ίδιο βαθμό ατυπίας)

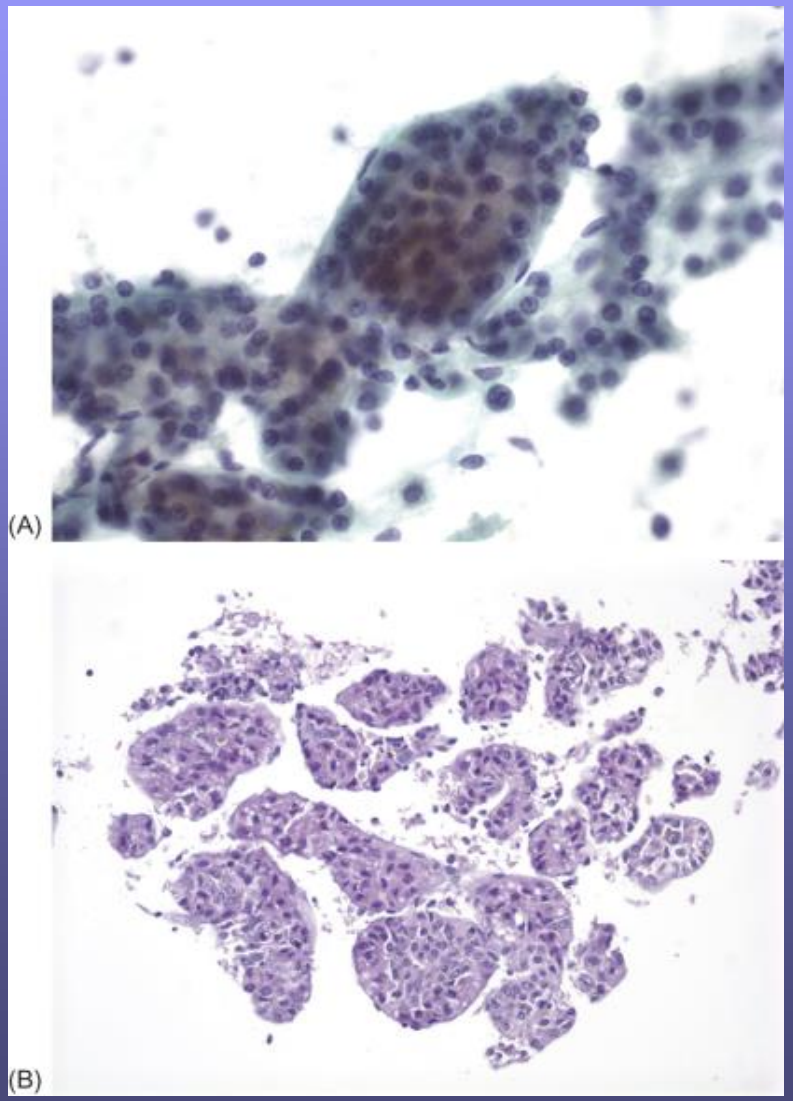
Απουσία κυττάρων των χοληφόρων

Κυτταρολογικά ευρήματα του **καλώς διαφοροποιημένου** ΗΚΚ

Γενικά χαρακτηριστικά/ low power view: X10

Αρχιτεκτονική No 1

Οι αθροίσεις των κακοήθων κυττάρων έχουν ομαλά άκρα, οι ηπατοδοκίδες είναι πεπαχυσμένες (διαταραχή του δικτύου της ρετικουλίνης) και περιβάλλονται από ενδοθηλιακά κύτταρα */**/*** : παθογνωμονική αρχιτεκτονική



* Αρχιτεκτονική που συναντάται σε λιγότερες από τις μισές περιπτώσεις ΗΚΚ

** Ακόμα και 1 έως 2 πυρήνες ενδοθηλιακών κυττάρων στην περιφέρεια της αθροίσεως αρκούν. (Ιδιαιτέρως ορατοί σε υλικό cell block)

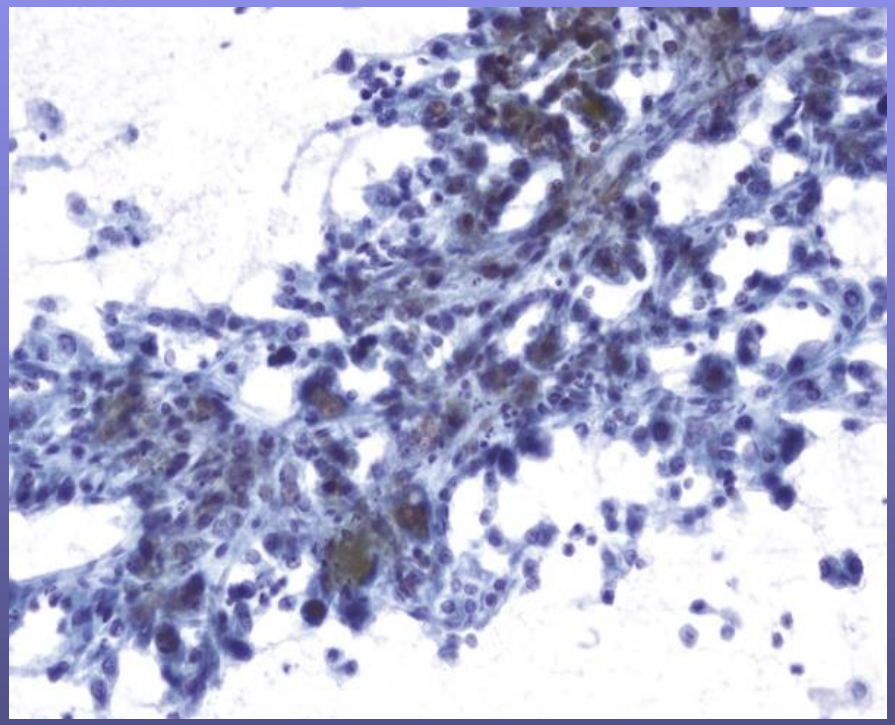
*** Αποτελούν κλειδί στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ αντιδραστικών μη νεοπλασματικών και καλοήθων νεοπλασματικών εξεργασιών και ΗΚΚ

Κυτταρολογικά ευρήματα του **καλώς διαφοροποιημένου** ΗΚΚ

Γενικά χαρακτηριστικά/ low power view: X10

Αρχιτεκτονική No 2

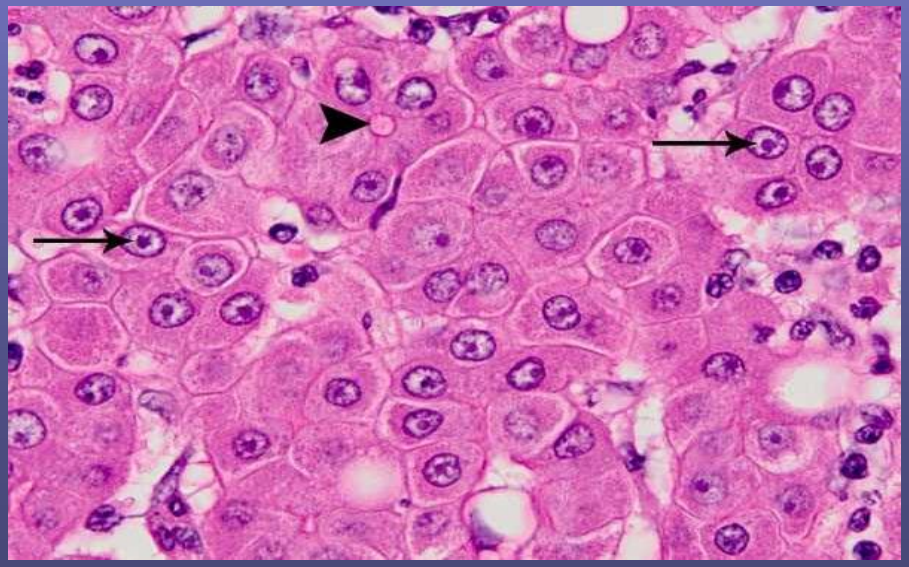
Εκτεταμένη παρουσία χαλαρών αθροίσεων ηπατοκυττάρων με τριχοειδή αγγεία που τις διατρέχουν (transgressing capillaries): έντονα ύποπτο εύρημα

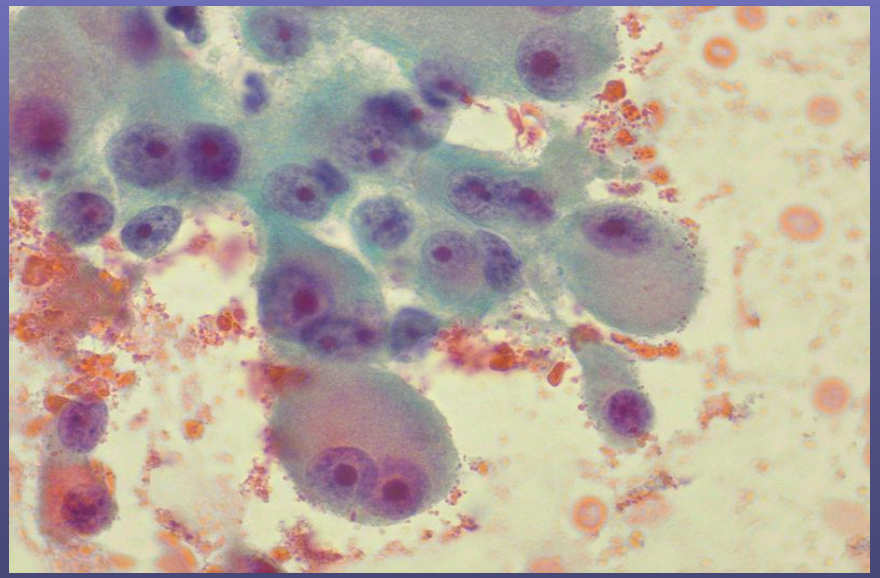


Κυτταρολογικά ευρήματα του **καλώς διαφοροποιημένου** ΗΚΚ

High power view: X20 or X40

- Ελαττωμένος αριθμός διπυρήνων κυττάρων
- Αυξημένη Π/Κ αναλογία
- Μακροηωσινόφιλο πυρήνιο
- Αυξημένα ενδοκυτταροπλασματικά σφαιρίδια υαλίνης





Βοηθητικές τεχνικές

Ιστο/κυτταροχημεία

1) Ρετικουλίνη: (Εφαρμόζεται σε επιχρίσματα ή σε cell blocks) Στο ηπατο-κυτταρικό καρκίνωμα παρατηρείται απουσία του δυκτύου της ρετικουλίνης
2) Χρώση σιδήρου (όπως το κυανούν της Πρωσσίας) αναδεικνύει τα φυσιολογικά ηπατοκύτταρα που περιέχουν αιμοσιδηρίνη

Ανοσοϊστο/κυτταροχημεία

1) HepPar-1 (90%)
2) AFP (40%) (ενίοτε ανοσοθετικότητα και επί αντιδραστικής καταστάσεως*)
3) MOC 31
4) GPC3 (εμβρυική ογκοπρωτεΐνη σχεδόν πάντοτε αρνητική σε καλοήθεις καταστάσεις με την σπάνια εξαίρεση ασθενούς εστιακής ανοσοθετικότητας στο ηπατοκυτταρικό αδένωμα)
5) CK (low-CAM5.2 and high-AE1)
6) pCEA: canalicular cell pattern
7) CD 10: canalicular cell pattern
8) CD 34, factor VIII and laminin → ενδεικτικά τριχοειδοποίησης των κολποειδών

* Επίπεδα AFP >400ng/ml στον ορό είναι εντόνως συνηγορητικά υπέρ ΗΚΚ

Κυτταρολογικά ευρήματα του **υψηλόβαθμου** ΗΚΚ (**μετρίας και χαμηλής διαφοροποίησης**)

Τα χαρακτηριστικά της κακοήθειας είναι εμφανή

Low power view

Ελάχιστη έως καθόλου ομοιότητα με το φυσιολογικό ήπαρ

Έντονη κυτταροβρίθεια με κυτταρική συσσώρευση και πυρηνική αλληλεπικάλυψη

Περιφερική επένδυση από ενδοθηλιακά κύτταρα

Διατρέχοντα τις αθροίσεις τριχοειδή αγγεία (transgressing capillaries)

Low and/or high power view

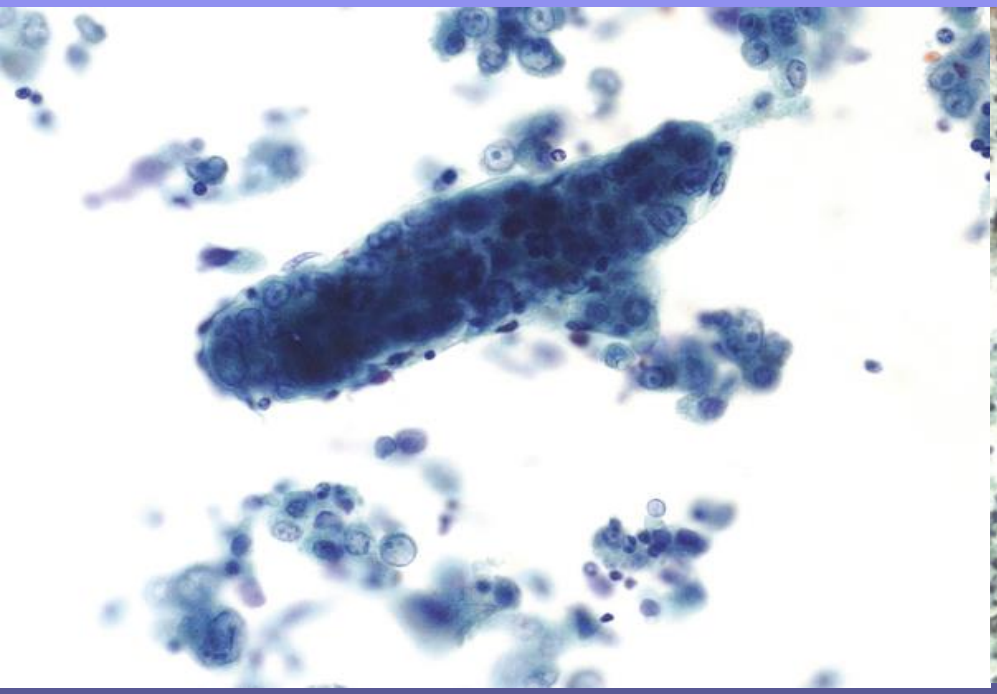
Ανωμαλίες της πυρηνικής μεμβράνης, υπερχρωμασία και μακροπυρήνιο

Παρουσία χολής εντός του κυτταροπλάσματος (παθογνωμονικό)

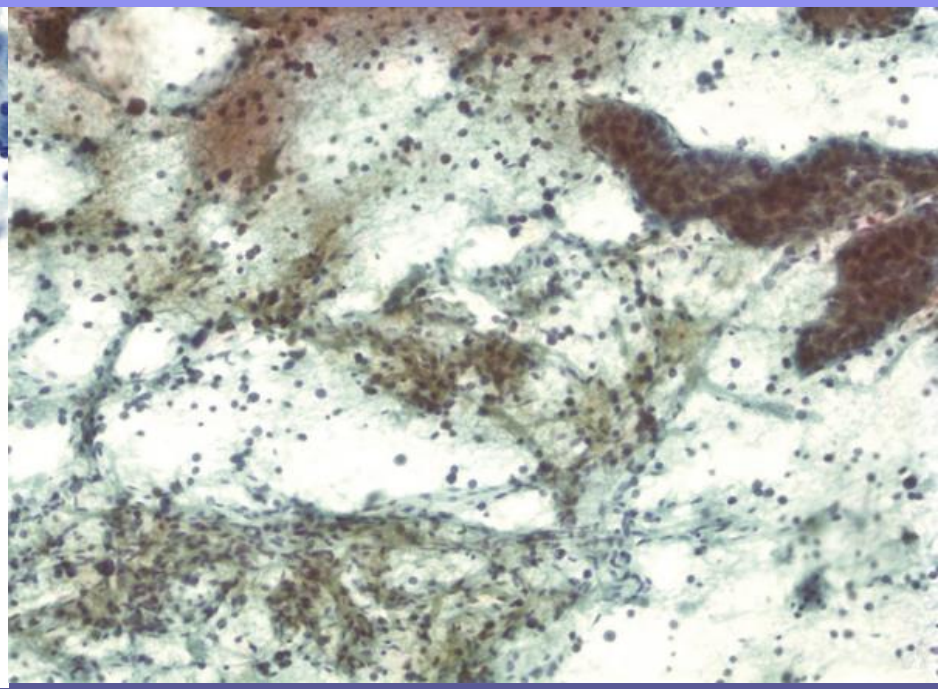
Μείωση του κυτταροπλάσματος, ανάλογη με την αποδιαφοροποίηση του καρκινώματος

Ανοσοφαινότυπος: low MW CK (Cam 5.2)+ , polyclonal CEA+, and CD 10+ (canallicular) HepPar-1 +, AFP variable (+/-), high MW CK -.

Κυτταρολογικά ευρήματα του **υψηλόβαθμου** ΗΚΚ **(μετρίας και χαμηλής διαφοροποίησης)**

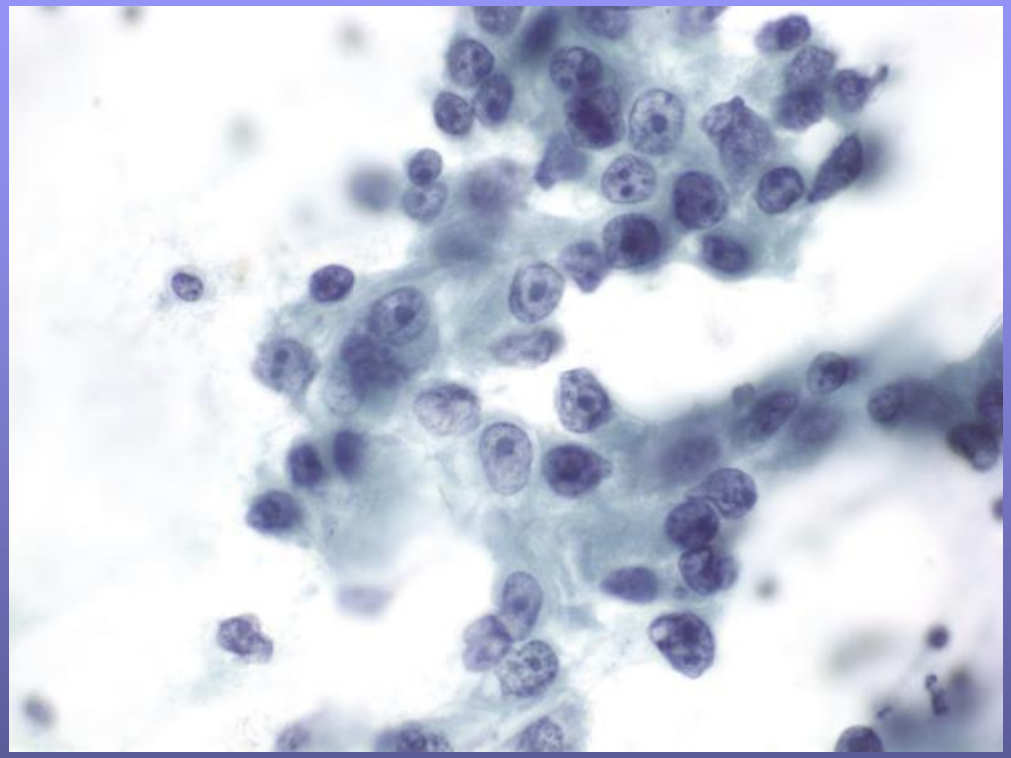


Περιφερική επένδυση από ενδοθηλιακά κύτταρα



Διατρέχοντα τις αθροίσεις τριχοειδή αγγεία (transgressing capillaries)

Μετρίως διαφοροποιημένο ΗΚΚ



Διατήρηση κάποιου βαθμού ηπατικής διαφοροποίησης, ενώ είναι προφανή τα κακοήθη χαρακτηριστικά

Διαφορική διάγνωση

Μεταστατικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (μορφολογικά μίμος του ΗΚΚ):

Απουσία ενδοθηλιακής περιφερικής επένδυσης των αθροίσεων των κακοήθων κυττάρων, αλλά

Παρουσία των διατρεχόντων τις αθροίσεις τροχοειδών

ΗΚΚ χαμηλής διαφοροποίησης από:

α. χολαγγειοκαρκίνωμα χαμηλής διαφοροποίησης*

β. μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα χαμηλής διαφοροποίησης

Ενδοκυττάρια βλέννη, χαρακτηριστική χολαγγειοκαρκινώματος

(ή άλλου μεταστατικού αδενοκαρκινώματος)

Παρουσία χολής παθογνωμονική ΗΚΚ

* Εκτός από τη σπάνια περίπτωση συνδυασμένου ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και χολαγγειοκαρκινώματος

Take Home Messages

- Καλώς διαφοροποιημένο παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα η διάγνωση στηρίζεται στα πυρηνικά χαρακτηριστικά (ευμεγέθεις, ανισομεγέθεις > 4/1 πυρήνες εντός της αυτής αθροίσεως, με διαύγαση παραχρωματίνης, ανώμαλη πυρηνική μεμβράνη).
- Μετρίας ή χαμηλής διαφοροποίησης παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα → κακοήθη πυρηνικά χαρακτηριστικά (ευμεγέθεις, υπερχρωματικοί πυρήνες με ανώμαλη πυρηνική μεμβράνη, διακριτό πυρήνιο) και συμπαγές κυτταρόπλασμα).
- Χολαγγειοκαρκίνωμα η διάγνωση στηρίζεται στο «moulding» των πυρήνων, την αδρή κοκκίωση της χρωματίνης και τη διαταραχή της π/κ αναλογίας. Προσοχή επί PSC, παρουσίας stent, παρασιτώσεων, μετεγχειρητικά.
- Καλώς διαφοροποιημένο ΗΚΚ χαρακτηρίζεται από παθογνωμονική (περιφερικά των αθροίσεων ενδοθηλιακά κύτταρα) ή/και εντόνως ύποπτη (διατρέχοντα τις αθροίσεις τριχοειδή αγγεία) αρχιτεκτονική, ενώ τα κακοήθη ηπατοκύτταρα είναι μονόμορφα.
- Πτωχώς διαφοροποιημένο ΗΚΚ απαιτεί ενίοτε διαφορική διάγνωση από πτωχώς διαφοροποιημένο χολαγγειοκαρκίνωμα και μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα.

Ευχαριστώ για την προσοχή σας