

## Κεφάλαιο 14

# Κυτταρολογική εξέταση υλικού εξ αναρροφήσεως διά λεπτής βελόνης

Δ. Δασκαλοπούλου

Σ. Κ. Αρχοντάκης

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αλματώδης εξέλιξη της ιατρικής επιστήμης και της τεχνολογίας τα τελευταία 30 χρόνια, καθώς και η αναβάθμιση των υπηρεσιών υγείας σε όλες τις αναπτυγμένες χώρες, είχαν σαν αποτέλεσμα την ανακάλυψη και εφαρμογή ταχύτερων διαγνωστικών μέσων και αποτελεσματικότερων θεραπευτικών μεθόδων.

Αρκετά προωθημένοι θεωρούνται στις μέρες μας οι τομείς, τόσο της πρόληψης ορισμένων κακοήθων νεοπλασιών, όσο και της παροχής ουσιαστικής βοήθειας στον καρκινοπαθή. Η αποτελεσματικότητα της πρόληψης και της θεραπείας προϋποθέτουν βεβαίως, εκτός των άλλων, ταχείες και ακριβείς διαγνωστικές μεθόδους. Εξαιρετικά ταχεία αλλά και αξιόπιστη μέθοδος διάγνωσης έχει αποδειχθεί η κυτταρολογική εξέταση υλικού παρακεντήσεων διαφόρων ψηλαφητών και εν τω βάθει οργάνων. Η μέθοδος αυτή εφαρμόζεται ευρύτατα τα τελευταία 35 χρόνια σε κυτταρολογικά εργαστήρια τόσο στην Ευρώπη όσο και στις Ηνωμένες Πολιτείες και τα αποτελέσματά της κρίνονται ιδιαίτερα ικανοποιητικά<sup>1</sup>.

Η κυτταρολογική εξέταση του υλικού που λαμβάνεται από παρακέντηση (Fine Needle Aspiration Cytology-FNAC), πρωτοαναφέρθηκε ως μέθοδος διαγνωστικής προσέγγισης σε όγκους της τραχηλικής χώρας, από τον Kun το 1847<sup>2</sup>. Ω-

στόσο η τεχνική δεν έλαβε τότε τη δέουσα προσοχή. Στη συνέχεια, ο Hirschfeld<sup>3</sup>, δημοσίευσε το 1919 εκτεταμένη μελέτη υλικού παρακεντήσεων διαφόρων νεοπλασματικών επεξεργασιών. Σχεδόν συγχρόνως με αυτόν, ο Guthrie<sup>4</sup>, χειρουργός και παθολογοανατόμος του Νοσοκομείου Johns Hopkins της Βαλτιμόρης, ανακοίνωσε τα αποτελέσματα διαγνωστικής παρακέντησης λεμφαδένων σε μεγάλο αριθμό ασθενών. Το 1930 δοκιμάστηκε από το Memorial Sloan Kettering η λήψη βιοπτικού υλικού με παρακέντηση διά χονδρής βελόνης.<sup>5</sup> Το πάχος της βελόνας οδηγούσε συχνά σε επιπλοκές, με σπουδαιότερη από αυτές τη διασπορά των καρκινικών κυττάρων στους γειτονικούς υγιείς ιστούς. Ένα χρόνο αργότερα ο Manheim, στο Βερολίνο το 1931, εισήγαγε ειδική βελόνη παρακεντήσεων, διαμέτρου 1 mm και δημοσίευσε τα πορίσματα μελέτης 43 περιπτώσεων συμπαγών όγκων ισάριθμων ασθενών στους οποίους εφάρμοσε ο ίδιος προσωπικά τη μέθοδο<sup>6</sup>. Θεωρείται δε γι' αυτό πρωτοπόρος της ευρωπαϊκής σχολής των παρακεντήσεων. Την ίδια περίπου εποχή - δεκαετία του '30 - παρόμοιες μελέτες είδαν το φως της δημοσιότητας στην Αμερική από τους Stewart και Coley<sup>7,8</sup>.

Στη συνέχεια, οι Soderstrom, Franzen και Zajicek στη Σουηδία, ο Lopez Cardozo στην Ολλανδία, οι Frable, Kline,

Kaminsky και Linsk στις Ηνωμένες Πολιτείες καθώς και πλήθος άλλων αξιολογών ερευνητών τελειοποίησαν την τεχνική και τις ειδικές χρώσεις και διατύπωσαν με τρόπο λεπτομερή και ακριβή τα διαγνωστικά κριτήρια που είναι εξαιρετικά πολύτιμα για τον σύγχρονο μελετητή του υλικού παρακεντήσεων.

Εκτοτε η παρακέντηση διά λεπτής βελόνης προσπελάσιμων ανατομικών διογκώσεων έχει καταστεί πλήρως αποδεκτή, λόγω του μικρού οικονομικού της κόστους, της ασφάλειας αλλά και της υψηλής αξιοπιστίας της<sup>9</sup>.

Σήμερα μια απλή παρακέντηση μπορεί άμεσα να λύσει το διαγνωστικό πρόβλημα και να βεβαιώσει για την πιθανή καλοήθεια μιας υπό διερεύνηση διόγκωσης. Η ανοιχτή βιοψία, μέθοδος ευρύτατα διαδεδομένη κατά το παρελθόν, αντενδείκνυται πλέον σε αρκετές περιπτώσεις πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς νεοπλασματος, λόγω του ότι μπορεί να δυσχεράνει την χειρουργική επέμβαση που θα ακολουθήσει σε δεύτερο χρόνο, ή ακόμα και να αυξήσει το ποσοστό τοπικής υποτροπής λόγω διασποράς των καρκινικών κυττάρων στους γειτονικούς υγιείς ιστούς<sup>10</sup>.

Αντίθετα η FNA δεν προκαλεί αντίστοιχη καρκινική διασπορά, λόγω της μικρής διατομής της χρησιμοποιούμενης βελόνας<sup>11</sup>. Επιπλέον η FNA δεν αφήνει ουλές που θα δυσκολέψουν μια μελλοντική χειρουργική επέμβαση.

Η άριστη συνεργασία του κλινικού ιατρού με τον κυτταρολόγο είναι απαραίτητη για την επιτυχία της FNA. Οποιαδήποτε κλινική πληροφορία μπορεί να αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμη και να κατευθύνει τη κυτταρολογική διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση προς τη σωστή κατεύθυνση. Οποιοσδήποτε ασθενής με

μονήρη παθολογική ανατομική διόγκωση δικαιούται στις μέρες μας να έχει, πριν τη χειρουργική επέμβαση, μια «πρώτη εικόνα» για το είδος της πάθησής του. Ο κλινικός ιατρός μπορεί έτσι να τροποποιήσει το είδος της θεραπευτικής του παρέμβασης<sup>12</sup>. Όσο ευρύτερη καθίσταται η χρήση της παρακέντησης διά λεπτής βελόνης, τόσο μειώνεται ο αριθμός των άσκοπων χειρουργικών επεμβάσεων, με άμεσο οικονομικό και κοινωνικό όφελος<sup>13</sup>.

### **ÓΡΓΑΝΑ ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ FNAC- ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ**

Με την FNAC μπορούν να ελεγχθούν ψηλαφητές αλλοιώσεις όπως αλλοιώσεις μαστού, λεμφαδένες, σγκόμορφες ή εξελκωμένες δερματικές βλάβες, διογκώσεις σιελογόνων αδένων, διογκώσεις οστών και μαλακών μοριών, βλάβες βλεννογόνων στόματος και χειλέων, βλάβες οφθαλμικού κόγχου και διογκώσεις θυρεοειδούς αδένα. Με την καθοδήγηση αξονικού τομογράφου ή υπερηχογραφίας, μπορούν να ελεγχθούν κυτταρολογικά βλάβες πνεύμονα, μεσοθωρακίου, ήπατος, παγκρέατος, νεφρών, επινεφριδίων, εν τω βάθει λεμφαδένων, όγκων οπισθοπεριτοναϊκού χώρου και εν τω βάθει όζοι θυρεοειδούς.

Η μέθοδος δεν ανταγωνίζεται την ιστολογική εξέταση, ούτε επιζητά να την υποκαταστήσει όπου αυτή είναι ενδεικνυόμενη. Υπάρχουν αρκετές διαγνωστικές και προγνωστικές παράμετροι που ικανοποιούνται μόνο με την εξέταση ιστοτεμαχιδίου. Αυτές αφορούν:

1. Περιπτώσεις στις οποίες η δομή του νεοπλασματικού ιστού έχει πρωτεύοντα ρόλο στη διάγνωση.
2. Περιπτώσεις στις οποίες καθοριστικός είναι ο τρόπος και το βάθος διήθησης

των ιστών καθώς και ο έλεγχος των ορίων της βλάβης.

3. Όταν είναι απαραίτητος ο καθορισμός ιστολογικού βαθμού διαφοροποίησης πριν την εφαρμογή οποιασδήποτε θεραπείας και

4. Περιπτώσεις όπου η μελέτη των κυτταρικών μόνο χαρακτήρων δεν επιτρέπει την ασφαλή διάγνωση, τόσο ως προς την κακοήθεια ή μη των παρατηρούμενων στοιχείων όσο και ως προς την πρόλευση αυτών.

Οι ενδείξεις εφαρμογής της κυτταρολογικής διάγνωσης στην κλινική πράξη φαίνεται να ποικίλουν ανάλογα με το προς εξέταση όργανο. Στην περίπτωση ψηλαφητού ογκιδίου μαστού η ανώδυνη λήψη υλικού και η προσφερόμενη ταχεία και αξιόπιστη διάγνωση προστίθεται στην κλινική εξέταση και τον μαστογραφικό έλεγχο που οπωσδήποτε προηγούνται οποιουδήποτε θεραπευτικού χειρισμού, δεδομένου ότι δεν είναι πρακτικά δυνατό ούτε δεοντολογικά ορθό να οδηγούνται στο χειρουργείο όλες οι περιπτώσεις ψηλαφητής βλάβης του μαστού.

Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι ενώ κάθε μία ξεχωριστά από τις προαναφερόμενες διαγνωστικές προσεγγίσεις (κλινική εξέταση και μαστογραφία) δεν υπερβαίνουν σε αξιοπιστία ποσοστό 70% έως 89% σύμφωνα με διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα<sup>14</sup>, και τις τρεις μαζί, συμπεριλαμβανομένης και της κυτταρολογικής εξέτασης, επιτυγχάνουν ποσοστό 99% ορθής προεγχειρητικής διάγνωσης<sup>15</sup>. Έτσι διευκολύνεται σημαντικά ο κλινικός προγραμματισμός και οι προτεραιότητες νοσηλείας, αποσυμφορείται το χειρουργείο, προετοιμάζεται ψυχολογικά η ασθενής και τέλος προγραμματίζονται

και ενδεχομένως επιταχύνονται άλλες κλινικο-εργαστηριακές εξετάσεις.

Εξ άλλου σε περιπτώσεις καρκίνου του μαστού, τόσο πρωτοπαθούς όσο και μεταστατικού, η δυνατότητα ποσοτικής και ποιοτικής ανίχνευσης ορμονοϋποδοχέων που επιτυγχάνεται με τις σύγχρονες ανοσοκυτταροχημικές μεθόδους (και με ελάχιστο αριθμό κυττάρων, σε σχέση με τη βιοχημική μέθοδο), επιτρέπουν την άμεση έναρξη ορμονοθεραπείας όπου αυτή ενδείκνυται<sup>16,17</sup>. Το κόστος και σε αυτή την περίπτωση παραμένει χαμηλό, ενώ η ταχύτητα των αποτελεσμάτων (σε δύο ώρες) αποτελεί σημαντικό παράγοντα ευχέρειας στην κλινική πράξη.

Άλλη εξίσου σημαντική παράμετρος χρησιμότητας της μεθόδου αποτελεί η δυνατότητα παροχής πληροφοριών σχετικά με την πρόγνωση της εκάστοτε νεοπλασίας, ανάλογα με το ποσό του πυρηνικού DNA (ποσοστό ευπλοειδικών και ανευπλοειδικών κυττάρων του όγκου) που επιτυγχάνεται με τα σύγχρονα μηχανήματα κυτταρομετρίας (flow and image cytometry)<sup>18,19</sup>.

Τέλος ο έλεγχος τυχόν υποτροπών μετά χειρουργική θεραπεία ή ακτινοθεραπεία απαλλάσσει την ασθενή από άσκοπη ταλαιπωρία, ενώ το κέρδος χρόνου είναι σημαντικότερο, δεδομένου ότι η κυτταρολογική διάγνωση τόσο για λόγους τεχνικούς όσο και μεθοδολογικούς επιτυγχάνεται σε διάστημα το πολύ μισής ώρας.

## **Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ FNA ΣΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ**

Η παρακέντηση θυρεοειδούς άρχισε να εφαρμόζεται στη σημερινή της μορφή, στις Σκανδιναβικές χώρες στη δεκαετία του 1950<sup>20</sup>. Σήμερα αποτελεί μια διαγνωστική μέθοδο πρώτης γραμμής λόγω της μεγάλης αποτελεσματικότη-

τάς της στην προεγχειρητική διάγνωση μονήρων όζων του θυρεοειδούς<sup>21</sup>. Οι κύριες ενδείξεις για τη διενέργειά της είναι:

1. Διάγνωση διάχυτης μη τοξικής βρογχοκήλης.
2. Διάγνωση μονήρους ή προέχοντος όζου του θυρεοειδούς.
3. Επιβεβαίωση μιας κλινικώς εμφανούς κακοήθειας του θυρεοειδούς.
4. Λήψη υλικού για ειδικές εργαστηριακές εξετάσεις προσδιορισμού ειδικών προγνωστικών παραμέτρων.

Ο μονήρης όζος του θυρεοειδούς αποτελεί τη συχνότερη ένδειξη για διενέργεια παρακέντησης, μια που περίπου το 4% του πληθυσμού της Ευρώπης και της Βόρειας Αμερικής θα αναπτύξει έναν τέτοιο όζο κατά τη διάρκεια της ζωής του. Από το σύνολο των μονήρων όζων, μόνο το 5% είναι κακοήθεις, ωστόσο το σύνολο των κλινικών και παρακλινικών εξετάσεων (πλην της κυτταρολογικής) που μπορούν να εφαρμοστούν για διαγνωστικούς λόγους, δεν μπορούν με ασφάλεια να διαφοροδιαγνώσουν τις κακοήθεις από της καλοήθεις μορφές όζων<sup>22, 23</sup>.

Αντίθετα η κυτταρολογική εξέταση του παρακεντήματος δια λεπτής βελόνης (Fine Needle Aspiration Cytology, FNAC), μπορεί να δώσει πολύ καλύτερα διαγνωστικά αποτελέσματα. Έτσι η FNAC μπορεί να διαγνώσει με βεβαιότητα την καλοήγη φύση του 65% περίπου των όζων του θυρεοειδούς<sup>24</sup>. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση των χειρουργικών επεμβάσεων του θυρεοειδούς, με εμφανή οικονομικά και κοινωνικά οφέλη.

Προκειμένου να μειωθεί ο αριθμός των διενεργούμενων επεμβάσεων στο θυρεοειδή, απαιτείται ακόμη καλύτερη

συνεργασία μεταξύ κυτταρολόγου και κλινικού γιατρού<sup>25</sup>. Τα καλύτερα αποτελέσματα προκύπτουν όταν ο πεπειραμένος κυτταρολόγος διενεργεί ο ίδιος την παρακέντηση, ελέγχει άμεσα την επάρκεια του υλικού και τροποποιεί την τεχνική της παρακέντησης ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες κάθε ασθενούς. Σε περίπτωση που η παρακέντηση απαιτεί την χρήση υπερήχων, το υλικό πρέπει να επιστρώνεται από εξειδικευμένο προσωπικό και να μεταφέρεται το συντομότερο δυνατόν στο κυτταρολογικό εργαστήριο, προκειμένου να τεθεί η διάγνωση<sup>26</sup>.

Η FNAC αποτελεί μια μάλλον απλή, ελάχιστα τραυματική ιατρική πράξη. Η χρήση υπερήχων για την καλύτερη κατεύθυνση της παρακέντησης είναι συχνά χρήσιμη και μπορεί να αποδειχτεί απαραίτητη σε περίπτωση μικρών όζων με εν τω βάθει εντόπιση ή όζων με δύσκολη προσέγγιση λόγω της ανατομικής τους θέσης<sup>27</sup>.

Σε περιπτώσεις διάχυτης μη τοξικής βρογχοκήλης, η FNAC μπορεί να διακρίνει με ακρίβεια μεταξύ οζώδους υπερπλασίας και αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας. Η χρήση της FNAC δίνει καλύτερα αποτελέσματα από τον έλεγχο αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων, δεδομένου ότι μόνο το 60-80% των πασχόντων από αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα θα δώσουν θετικό τίτλο αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων, ενώ παράλληλα 10-15% των ατόμων που δίνουν θετικό τίτλο αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων έχει διαπιστωθεί ότι μπορεί να μην πάσχουν τελικά από αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. Παρότι οι άλλες υπάρχουσες μορφές θυρεοειδίτιδας (De Quervain, λοιμώδης) μπορούν να αναγνωριστούν σχετικά εύκολα από την κλινική εξέταση, η λήψη υλικού με πα-

ρακέντηση για κυτταρολογική εξέταση δίνει την δυνατότητα πλήρους τεκμηρίωσης της διάγνωσης μέσω ακόμα και μικροβιολογικών, εάν χρειαστεί, εξετάσεων<sup>28,29</sup>.

Το κύριο μειονέκτημα της FNAC αφορά την αδυναμία της να διακρίνει μεταξύ θυλακιώδους αδενώματος και καρκινώματος, δεδομένου ότι η διάγνωση μπορεί με ασφάλεια να τεθεί μόνο με παθολογοανατομικά κριτήρια, όπως τη διήθηση της κάψας ή των αγγείων του θυρεοειδούς. Παρότι η ασφαλής διάκριση ανάμεσα σε θυλακιώδες καρκίνωμα και αδένωμα δεν είναι εφικτή με κυτταρολογικά κριτήρια, ο έμπειρος κυτταρολόγος μπορεί να προσφέρει μια πρώτη εκτίμηση σχετικά με την δυνητική κακοήθεια της αλλοίωσης, στηριζόμενος σε ορισμένα κυτταρολογικά κριτήρια<sup>30,31,32, 33,34,35</sup>. Η ηλικία και το φύλο του ασθενούς όπως επίσης και το μέγεθος του όζου πρέπει να ληφθούν υπόψη.

Η FNAC έχει επίσης μεγάλη κλινική αξία για την διερεύνηση όζων θυρεοειδούς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της παιδικής ηλικίας<sup>36,37</sup>. Τέλος πρέπει να έχουμε υπόψη μας ότι η FNAC πρέπει να συνδυάζεται κατά το δυνατόν και επί κλινικής ενδειξέως με χρήση υπερήχων, scanning θυρεοειδούς και έλεγχο αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων.

## **Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ FNAC ΣΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΗΣ ΔΙΟΓΚΩΣΗΣ**

Ασθενείς ελεύθεροι ιστορικού με επιμένουσα ανώδυνη λεμφαδενική διόγκωση, αφού υποβληθούν σε σειρά παρακλινικών εξετάσεων, σε μεγάλο ποσοστό καταλήγουν στη βιοψία. Είναι σημαντική η αποφυγή ταλαιπωρίας καθώς και το χρονικό κέρδος για τους ασθενείς εκείνους στους οποίους η πρώτη διάγνωση επιτυγχάνεται με την κυτταρο-

λογική εξέταση. Το ποσοστό των ασθενών αυτών δεν είναι καθόλου ευκαταφρόνητο (σε 73% έως 92% των περιπτώσεων τίθεται ακριβής διάγνωση με την παρακέντηση)<sup>38</sup>.

Έτσι ο προγραμματισμός των απαραίτητων εξετάσεων και ιατρικών χειρισμών περιορίζεται μέσα σε πολύ συγκεκριμένα πλαίσια με αποτέλεσμα τη συντόμευση του χρόνου νοσηλείας και τη μείωση του κόστους του εργαστηριακού ελέγχου.

Εξ άλλου σε ογκολογικά κέντρα ο έλεγχος λεμφαδενικών μεταστάσεων αποτελεί καθημερινή ρουτίνα η οποία δύσκολα αντιμετωπίζεται με τον βιοπτικό και μόνον έλεγχο λόγω του μεγάλου αριθμού των περιστατικών.

Συνοψίζοντας η διά βελόνης κυτταρολογική εξέταση λεμφαδένων αποβαίνει χρήσιμη στις εξής περιπτώσεις:

1. Στη διάγνωση μη ειδικής λεμφαδενίτιδας.
2. Στη διάγνωση κοκκιωματώδους νόσου (φυματίωσης, σαρκοειδωσης, νόσο εξονύχων γαλής κλπ.).
3. Στη διερεύνηση μιας ή περισσότερων λεμφαδενικών διογκώσεων υπόπτων για μεταστατική διήθηση καθώς και την τυποποίηση μεταστατικού νεοπλασματος αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας.
4. Στην πρώτη διάγνωση κακοήθους λεμφούπερπλαστικής νόσου (μη Hodgkin λεμφώματος, νόσους του Hodgkin).
5. Στην παρακολούθηση, με επανειλημμένες παρακεντήσεις, ασθενών με διαγνωσμένη ήδη κακοήθη λεμφούπερπλαστική νόσο για τον έλεγχο υποτροπών ή και για τη διάγνωση της τυχόν μετατροπής ενός χαμηλής κακοήθειας μη Hodgkin λεμφώματος σε υψηλής κακοήθειας.

Τέλος θα πρέπει να τονισθεί ότι στην περιοχή κεφαλής-τραχήλου ψηλαφώνται ενίοτε διογκώσεις οι οποίες δεν αντιστοιχούν σε λεμφαδένες όπως π.χ. η βραγχιακή κύστη, ο όγκος καρωτιδικού σωματίου, υπογνάθιοι ή και έκτοπιοι σιελογόνοι αδένες κλπ. Μια απλή κυτταρολογική εξέταση λύνει άμεσα το πρόβλημα της ταυτότητας του διογκωμένου οργάνου καθώς και της παθολογικής οντότητας που ενδεχομένως αναπτύσσεται μέσα σε αυτό.

### **Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ FNA ΣΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΟΓΚΩΝ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ**

Η διαφορική διάγνωση μιας μονήρους τραχηλικής διόγκωσης παρουσιάζει ένα ιδιαίτερα ευρύ φάσμα, δυσανάλογα ευρύ σε σχέση με το μικρό ανατομικό μέγεθος της τραχηλοπροσωπικής χώρας. Αν και περιορισμένος ο ανατομικός αυτός χώρος περιλαμβάνει μια εξαιρετική ποικιλία ιστών και οργάνων. Σε ένα τέτοιο υπόστρωμα οι πιθανές βλάβες-ογκόμορφες ή ελκωτικές, καλοήθειες ή κακοήθειες- είναι ποικίλες και παρουσιάζουν δυσκολίες τόσο στη διάγνωση όσο και στη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Οι βλάβες αυτές μπορεί να αφορούν καλοήθη ή κακοήθη νεοπλάσματα, πρωτοπαθή (των σιελογόνων αδένων, των αδένων του δέρματος, του θυρεοειδή αδένου) ή μεταστασικά (πλακώδες Ca, αδενοκαρκίνωμα, αδιαφοροποίητο καρκίνωμα και μελάνωμα), οξείες ή χρόνιες φλεγμονές, εξεργασίες του νευρικού, μυϊκού ή αγγειακού ιστού, διαμαρτίες κατά τη διάπλαση (σμηγματογόνο κύστη, λεμφαγγείωμα, αιμαγγείωμα, δερμοειδή κύστη, έκτοπο θυρεοειδή αδένου, λαρυγγοκήλη και θυμική κύστη), εμβρυϊκά υπολείμματα (κύστη θυροεγλωσσικού πόρου, βραγχιακή κύστη),

τραυματικές αλλοιώσεις και παθήσεις των λεμφαδένων της περιοχής<sup>39</sup>.

Η ανατομική περιπλοκότητα της περιοχής και η πληθώρα των πιθανών διαγνώσεων καθιστά τη διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση μιας τραχηλικής διόγκωσης ιδιαίτερα επίπονη διαδικασία, η οποία παλαιότερα «λυνόταν» με τη χρήση της ανοιχτής βιοψίας. Σήμερα μια απλή παρακέντηση μπορεί άμεσα να λύσει το διαγνωστικό πρόβλημα και να βεβαιώσει για την πιθανή καλοήθεια μιας τραχηλικής μάζας.

Έχει υπολογιστεί ότι η FNA έχει ειδικότητα 98% σε μη νεοπλασματικές αλλοιώσεις και ευαισθησία 95% σε νεοπλασματικές εξεργασίες του τραχήλου. Η κυτταρολογική διάγνωση σε περίπτωση λεμφώματος ή λεμφαδενίτιδας, όταν υπάρχει επαρκής εμπειρία στη μελέτη λεμφοϋπερπλαστικών παθήσεων, φτάνει σε ποσοστό αξιοπιστίας το 91%<sup>40, 41</sup>.

### **ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ**

Όσον αφορά στα δερματικά ογκίδια ή στις ύποπτες δερματικές βλάβες, βεβαίως η κυτταρολογική διάγνωση δεν υποκαθιστά τη βιοψία. Η εφαρμογή της μεθόδου δικαιώνεται:

1. Στις περιπτώσεις εκείνες όπου η ταχύτητα της διάγνωσης είναι καθοριστική για τον χειρισμό μεγάλου αριθμού ασθενών εξωτερικών ιατρείων ειδικών κέντρων (ογκολογικών, δερματολογικών, πλαστικών κλινικών κλπ.).
2. Στις περιπτώσεις εκείνες όπου υπάρχει ανάγκη ελέγχου τυχόν υποτροπής προηγουμένως χειρουργηθέντος ή ακτινοβοληθέντος νεοπλάσματος, ιδιαίτερα μάλιστα αν οι ύποπτες για υποτροπή εστίες είναι περισσότερες της μιας. Η λήψη βιοπτικού υλικού από περιοχές βεβαρυμένες ήδη με προηγούμενη χει-

ρουρογική επέμβαση και επιπρόσθετη ενδεχομένως ακτινοθεραπεία παρουσιάζουν το πρόβλημα της εξαιρετικά δύσκολης επούλωσης των ιστών. Το πρόβλημα παρακάμπτεται αν αντί της λήψης τεμαχιδίου για βιοψία προτιμηθεί η παρακέντηση. Έτσι αποφεύγεται η άσκοπη βλαπτική επέμβαση επί ευαίσθητων ιστών, οι οποίοι πιθανόν να αποδειχθεί ότι, παρά την ύποπτη κλινική εικόνα τους, δεν παρουσιάζουν εστία υποτροπής (π.χ. κοκκιώματα εγχειρητικής τομής, φλεγμονές, εξοιδημένα βλεννογονικά σαρκία, ανώμαλα χηλοειδή κλπ.).

Σημαντική κρίνεται η εφαρμογή της κυτταρολογικής εξέτασης και πριν από ακτινοθεραπεία όταν η τελευταία αποτελεί εξ αρχής θεραπεία εκλογής (πολύ ηλικιωμένα άτομα, ή ασθενείς με εκτεταμένες βλάβες για την αφαίρεση και αποκατάσταση των οποίων απαιτούνται μεγάλα δερματικά μοσχεύματα κλπ.). Στις περιπτώσεις αυτές ο ακτινοθεραπευτής οφείλει να γνωρίζει τη διάγνωση, τυποποίηση και βαθμό διαφοροποίησης του νεοπλάσματος πριν επέμβει θεραπευτικά.

Τέλος εφαρμογή βρίσκει η μέθοδος στον έλεγχο υποδοριών ψηλαφητών βλαβών τόσο σε ασθενείς ελεύθερους ιστορικού όσο και σ' εκείνους με γνωστό κακόηθες νεόπλασμα στους οποίους το υποδόριο ογκίδιο πιθανόν να αποτελεί μεταστατική εστία.

#### **ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΑΞΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΑΕΟΝΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΑΛΛΗΛΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ**

Με τις παρακενήσεις των εν τω βάθει οργάνων (ήπατος, πνεύμονα κλπ.) επιτυγχάνεται έγκαιρη προεγχειρητική διάγνωση. Η κυτταρολογική εξέταση

αποτελεί σημαντικότατο συμπλήρωμα της κλινικής και ακτινολογικής εικόνας. Συγχρόνως γίνεται επιλογή των περιστατικών που θα οδηγηθούν στο χειρουργικό τραπέζι, καθόσον αποκλείονται αμέσως ασθενείς με μεταστατική διήθηση του οργάνου, λέμφωμα, μικροκυτταρικό καρκίνωμα, ειδική φλεγμονή κλπ.

Ο κίνδυνος διασποράς νεοπλασματικών κυττάρων κατά την παρακέντηση είναι πρακτικά ανύπαρκτος ενώ αξιοποιείται στο έπακρο η διαγνωστική δυνατότητα του αξονικού τομογράφου, με αποτέλεσμα την αντικειμενική μείωση του κόστους λειτουργίας του και την επίτευξη ουσιαστικής συντόμευσης των διαγνωστικών χειρισμών.

Στις περιπτώσεις παρακέντησης πνεύμονα η μέθοδος προσφέρεται για τη διάγνωση και τυποποίηση πρωτοπαθών πνευμονικών αλλοιώσεων - όταν η κυτταρολογική εξέταση πτυέλων και βρογχοσκοπικού υλικού αποβούν αρνητικές - στη διάγνωση και τυποποίηση μεταστατικού νεοπλάσματος και τέλος στη διαφορική διάγνωση κακοήθους νεοπλασματικής επεξεργασίας από απόστημα ή άλλη φλεγμονώδη ή κοκκιωματώδη αλλοίωση.

Στο επίπεδο του ήπατος η διαφορική διάγνωση μεταξύ πρωτοπαθούς και μεταστατικού καρκίνου αποτελεί την κατεξοχήν προσφορά της μεθόδου.

#### **ΜΕΘΟΔΟΣ ΤΗΣ FNAC**

Η FNAC είναι μια απλή και σύντομη ιατρική πράξη. Ο χώρος στον οποίο εκτελείται δεν απαιτεί ειδικές προδιαγραφές, ενώ όταν η παρασκευή, επίστρωση και μονιμοποίηση του υλικού γίνουν επί τόπου, η κυτταρολογική διάγνωση μπορεί να τεθεί μέσα σε λίγα μόλις λεπτά, γεγονός τεράστιας σημασίας τόσο για τον

ασθενή όσο και για τον εντέλλοντα την κυτταρολογική εξέταση

Το σημαντικότερο βήμα για την επιτυχία της FNA είναι η υπομονετική και ακριβής επιλογή της θέσης που πρόκειται να παρακεντηθεί. Ο ασθενής τοποθετείται με τέτοιο τρόπο ώστε η διόγκωση να είναι όσο το δυνατόν καλύτερα ψηλαφητή. Μια βελόνα 21-gauge χρησιμοποιείται συνήθως. Η λήψη του υλικού είναι σωστότερο να γίνεται με τη χρήση μόνο της βελόνας, χωρίς εφαρμογή σύριγγας για αναρρόφηση. Έτσι αποφεύγεται η λήψη αιματηρού υλικού καθώς και η καταστροφή της αρχιτεκτονικής των ιστών<sup>38,42</sup>.

Η με ήπιους χειρισμούς παλινδρομική κίνηση της βελόνας προς όλες τις κατευθύνσεις μέσα στο εσωτερικό της παρακεντούμενης διόγκωσης αποδίδει σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις διαγνωστικό υλικό. Περίπου 6 περάσματα της βελόνας μέσα από τη διόγκωση θεωρούνται αρκετά. Μετά την απόσυρση της βελόνας από τη βλάβη, μια σύριγγα (των 20 mL) εφαρμόζεται στη βελόνα, έτσι ώστε με την πίεση του εμβόλου να επιτευχθεί η επίστρωση του υλικού σε αντικειμενοφόρες πλάκες. Αναρρόφηση με τη σύριγγα εφαρμόζεται μόνο σε περίπτωση παρακέντησης κυστικής εξεργασίας, το περιεχόμενο της οποίας πρέπει να εκκενωθεί εντελώς καθώς επίσης και σε περίπτωση παρακέντησης εν τω βάθει οργάνου.

Η παρακέντηση εν τω βάθει οργάνων γίνεται με την καθοδήγηση υπερηχοτομογράφου ή αξονικού τομογράφου, με παρουσία κυτταρολόγου για την κατάλληλη επίστρωση και μονιμοποίηση του υλικού. Στην περίπτωση αυτή θεωρείται σκόπιμη η προηγούμενη εφαρμογή τοπικής αναισθησίας. Η βελόνα που χρη-

σιμοποιείται φροντίζουμε να έχει μήκος ανάλογο του βάθους του οργάνου-στόχου. Επίσης η σύριγγα των 20 mL, ενσωματωμένη σε ειδικό πιστόλι αναρρόφησης εφαρμόζεται στη βελόνα πριν την έξοδό της από το όργανο στόχο, με σκοπό την αναρρόφηση διαγνωστικού κυτταρολογικού υλικού μέσω εφαρμογής αρνητικής πίεσης. Πριν την έξοδο της βελόνας από την παρακεντούμενη περιοχή, είναι απαραίτητη η διακοπή της εφαρμογής αρνητικής πίεσης.

Τέλος οι παρακεντήσεις ενδοκρανικών όγκων διενεργούνται βάσει ειδικού πρωτοκόλλου (προετοιμασία στο χειρουργείο, παρασκευή οπής εισόδου της βελόνης, παρακέντηση υπό αξονικό τομογράφο με τη χρήση της ειδικής βελόνης)<sup>43</sup>. Η όλη διαδικασία αναλαμβάνεται και ολοκληρώνεται από εξειδικευμένο νευροχειρουργό με τη συνεργασία τόσο του ακτινολόγου όσο και του κυτταρολόγου.

Η ταχεία χρώση Giemsa χρησιμοποιείται για τον έλεγχο επάρκειας του υλικού και μια πρώτη εκτίμηση της βλάβης. Μέρος του υπολοίπου υλικού μονιμοποιείται με οινόπνευμα 96% και βάφεται με την τεχνική Papanicolaou και ένα άλλο μέρος του υλικού ξεραίνεται στον αέρα προκειμένου να βαφτεί με την χρώση Giemsa.

Σε περιπτώσεις κατά τις οποίες η ταχεία κυτταρολογική εξέταση αναδεικνύει τυχόν διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα, ένας αριθμός ξηρών πλακιδίων φυλάσσεται σε κατάψυξη  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , για εφαρμογή χρώσεων ανοσοιστοχημείας. Σε ένα ποσοστό που κυμαίνεται από 2% έως 7% του συνόλου των περιπτώσεων, η μορφολογική μόνο μελέτη των επιχρισμάτων δεν αποδεικνύεται ικανή να θέσει τη διάγνωση του ακριβούς ιστολογι-



κού τύπου της βλάβης και ως εκ τούτου θεωρείται αναγκαία η εφαρμογή επιπλέον κυτταροχημικών και ανοσοκυτταροχημικών χρώσεων.

### **ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ, ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΠΙΘΑΝΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ FNAC**

Η FNAC δεν αποτελεί πανάκεια. Πιθανή λανθασμένη δειγματοληψία μπορεί να οδηγήσει σε διαγνωστικό σφάλμα. Στις περιπτώσεις αυτές, η άμεση επανάληψη της παρακέντησης μπορεί να λύσει το πρόβλημα. Ο κυτταρολόγος καθώς και οι παρασκευαστές πρέπει να είναι επαρκώς εκπαιδευμένοι. Οι κυτταρολογικές απαντήσεις από διαφορετικούς γιατρούς πρέπει να συμφωνούν σε πάρα πολύ μεγάλο ποσοστό μεταξύ τους.

Εάν υπάρχουν οποιαδήποτε ερωτηματικά σχετικά με την ερμηνεία της FNA, αποφάσεις σχετικά με πιθανή χειρουργική επέμβαση, ακτινοβολία ή και χημειοθεραπεία πρέπει να αναβληθούν έως ότου λυθεί το διαγνωστικό πρόβλημα. Τέλος, πρέπει να έχουμε υπόψη μας ότι η FNA συμπληρώνει την κλινική διάγνωση και δεν πρέπει να θεωρηθεί υποκατάστατο της λεπτομερούς κλινικής εξέτασης και της λήψης ενός καλού ιστορικού.

Ως αντένδειξη της διενέργειας παρακέντησης διά λεπτής βελόνης, θεωρείται η σοβαρή διαταραχή των φυσιολογικών αιμοστατικών μηχανισμών, ειδικά σε όργανα που χαρακτηρίζονται από μεγάλη αγγειοβριθεία. Σε επείγουσα περίπτωση, είναι δυνατή η παρακέντηση ασθενούς του οποίου η θρομβοπενία έχει πρόσφατα αντιμετωπιστεί με μεταμόσχευση αιμοπεταλίων, πάντοτε όμως μέσα σε οργανωμένο νοσοκομείο. Η παρακέντηση δεν αποτελεί στις περισσότερες περιπτώσεις μια επείγουσα εξέταση,

οπότε μπορεί να αναβληθεί έως ότου διορθωθεί η διαταραχή των μηχανισμών πήξεως του ασθενούς<sup>27</sup>.

Η λήψη αντιπηκτικών είναι μια ακόμα σχετική αντένδειξη διενέργειας παρακέντησης. Στην περίπτωση αυτή συστήνεται η διακοπή της λήψης των αντιπηκτικών για 72 ώρες τουλάχιστον πριν τη διενέργεια της παρακέντησης<sup>27</sup>.

Μια ακόμα αντένδειξη της FNA αποτελεί η έλλειψη συνεργασίας από τον ασθενή. Άτομα με νοητικές διαταραχές ή σωματικές αναπηρίες, όπως επίσης και τα παιδιά, είναι πιθανόν να απαιτήσουν ειδικούς χειρισμούς για την ακινητοποίησή τους στη σωστή θέση για τη διενέργεια της παρακέντησης<sup>27</sup>.

Οι επιπλοκές που μπορεί να παρατηρηθούν κατά τη διενέργεια μιας FNA είναι πάρα πολύ σπάνιες και περιλαμβάνουν το σχηματισμό αιματώματος, την τρώση κάποιου αγγείου ή νεύρου της παρακεντούμενης περιοχής<sup>27</sup> ή την εξαιρετικά σπάνια έως και απίθανη εμφύτευση καρκινικών κυττάρων. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται 3 μόλις περιστατικά πιθανής εμφύτευσης καρκινικών κυττάρων κατά τη διάρκεια μιας παρακέντησης θυρεοειδούς<sup>44</sup>.

Η αιμορραγία, η νέκρωση και το πιθανό έμφρακτο μετά από μια παρακέντηση μπορεί να αλλοιώσουν την παθολογοανατομική εικόνα της αλλοίωσης<sup>45,46</sup>. Ο κοκκιώδης ιστός που σχηματίζεται μπορεί να είναι πολύ κυτταροβριθής και αγγειοβριθής με αποτέλεσμα να τίθεται πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης από σάρκωμα ή κάποια αγγειακή νεοπλασία. Για το λόγο αυτό, οι χειρισμοί κατά την παρακέντηση πρέπει να είναι ήπιοι και οι βελόνες που χρησιμοποιούνται να μην είναι μεγαλύτερης διαμέτρου από 22 gauge<sup>47</sup>. Για τον ίδιο λόγο πρέπει να

ακολουθείται η προαναφερθείσα μέθοδος λήψης του υλικού, με τη χρήση μόνο της βελόνης και χωρίς την εφαρμογή σύριγγας για την επίτευξη αρνητικής πίεσης.

#### **ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ ΤΟΥ Α.Ο.Ν.Α «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ»**

Η FNAC, εφαρμόζεται σε καθημερινή βάση, στο εξωτερικό ιατρείο του Εργαστηρίου μας, τα τελευταία 20 χρόνια με πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα. Τα ψηλαφητά όργανα που παρακεντούνται είναι κατά σειρά συχνότητας μαστός, όγκοι δέρματος και βλεννογόνων, λεμφαδένες, θυρεοειδής, σιελογόνοι αδένες, μαλακά μόρια και οστά, μάζες της στοματικής κοιλότητας και οφθαλμικός κόγχος. Τα όργανα που παρακεντούνται με καθοδήγηση αξονικού τομογράφου ή υπερηχογράφου είναι κατά σειρά συχνότητας θυρεοειδής, πνεύμονας, ήπαρ, εγκέφαλος, πάγκρεας, νεφροί, επινεφρίδια, μεσοθωράκιο και όγκοι οπισθοπεριτοναϊκού χώρου.

Την τελευταία 20ετία παρακεντήθηκαν 55.600 αλλοιώσεις μαστού, 7.670 λεμφαδένες, 9.240 ογκόμορφες ή εξελκωμένες δερματικές βλάβες, 4.358 διογκώσεις σιελογόνων αδένων, 2.543 διογκώσεις οστών και μαλακών μορίων, 1.341 βλάβες βλεννογόνων στόματος και χειλέων, 654 βλάβες οφθαλμικού κόγχου και 4.982 διογκώσεις θυρεοειδούς αδένου. Με την καθοδήγηση αξονικού τομογράφου ή υπερηχογραφίας, ελέγχθηκαν κυτταρολογικά 2.121 βλάβες πνεύμονα, 254 βλάβες μεσοθωρακίου, 1.987 βλάβες ήπατος, 1.521 βλάβες εγκεφάλου, 523 βλάβες παγκρέατος, 987 βλάβες νεφρών, 456 βλάβες επινεφριδίων, 345 βλάβες εν τω βάθει λεμφαδένων, 323 βλάβες όγκων οπισθοπεριτοναϊκού χώρου και

7.543 εν τω βάθει όζοι θυρεοειδούς.

Το 30% περίπου από τους 102.448 συνολικά ασθενείς που παρακεντήθηκαν (28.276 ασθενείς) υποβλήθηκαν στη συνέχεια σε χειρουργική επέμβαση, από την οποία λήφθηκε ιστολογική απάντηση. Από τη σύγκριση ιστολογικών και κυτταρολογικών απαντήσεων, προέκυψε ταύτιση σε ποσοστά που κυμαινόταν από 81% έως 100% των περιπτώσεων, αναλόγως του οργάνου στόχου. Για κλινικούς λόγους χαμηλότερο ποσοστό βιοψιών υπήρξε στα πεδία του πνεύμονα και του ήπατος και υψηλότερο στον μαστό. Η αναδρομική σύγκριση κυτταρολογικών και ιστολογικών αποτελεσμάτων επέτρεψε τη διερεύνηση τόσο της ακριβείας όσο και της ευαισθησίας και ειδικότητας της κυτταρολογικής μεθόδου.

#### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ**

Η FNA αποδεικνύεται μέθοδος εύχρηστη, ταχεία, αποτελεσματική, ακριβής, χαμηλού κόστους και άριστα ανεκτή από τους ασθενείς. Όταν ασκείται από κυτταρολόγους εξειδικευμένους τόσο στην τεχνική της ορθής ψηλάφησης και παρακέντησης, όσο και στην ανάγνωση των κυτταρικών ευρημάτων είναι ασφαλής και γι' αυτό κλινικά χρησιμότερη. Η επιτυχία της εξαρτάται από την εμπειρία του κυτταρολόγου, το βαθμό εκπαίδευσης του παραιατρικού προσωπικού, το είδος και τον αριθμό των βοηθητικών εξετάσεων που μπορεί να τη συνοδεύουν καθώς επίσης και από τη φύση της υπό εξέταση διόγκωσης. Η διαγνωστική της εμβέλεια αυξάνει με την εμπειρία και με την εφαρμογή συγχρόνων μεθόδων ανοσοκυτταροχημείας με τη χρήση ειδικών μονοκλωνικών αντισωμάτων, τα οποία διατίθενται στο εμπόριο σε μια σημαντική ποικιλία, καλύπτοντας ευρύ-

τατο φάσμα ιστικών στοιχείων.

Η απόδοση της μεθόδου αυξάνει επίσης σημαντικά όταν η παρακέντηση πραγματοποιείται από τον ίδιο γιατρό ο οποίος θα αναλάβει τη μικροσκόπηση του υλικού. Η επαφή με τον ασθενή, η ψηλάφηση, η λήψη λεπτομερούς ιστορικού και η δυνατότητα πρώτης μικροσκόπησης με την εφαρμογή ταχείας χρώσης για τον έλεγχο επάρκειας των κυτταρικών στοιχείων είναι παράγοντες αποφασιστικοί για την επιτυχία της μεθόδου. Εξίσου σημαντικός παράγων είναι και η κατάλληλη τεχνική υποδομή και ο εξοπλισμός του κυτταρολογικού εργαστηρίου με σύγχρονα μηχανήματα και υψηλής ευαισθησίας και απόδοσης αναλώσιμα υλικά (μονιμοποιητές, χρωστικές κλπ).

Τέλος, η στενή συνεργασία κυτταρολόγου και κλινικού γιατρού αποδεικνύεται και εδώ εξαιρετικής σημασίας. Ο κλινικός γιατρός θα επιλέξει με τα επιστημονικά του κριτήρια τους ασθενείς που θα παραπέμψει για κυτταρολογική εξέταση. Ο ίδιος υποχρεούται να παρέχει το μέγιστο δυνατό των πληροφοριών στον κυτταρολόγο και ει δυνατόν να του αναπτύξει το διαγνωστικό του σκεπτικό βάσει άλλων κλινικών και εργαστηριακών εξετάσεων που ενδεχομένως έχουν προηγηθεί. Μπορεί επίσης να υποδείξει το ακριβές σημείο όπου κατά την κρίση του πρέπει να εφαρμοσθεί η παρακέντηση. Τέλος, είναι εκείνος ο οποίος θα εκτιμήσει τα αποτελέσματα και θα αποφασίσει τους περαιτέρω διαγνωστικούς και θεραπευτικούς χειρισμούς. Η καλή συνεργασία και η δημιουργία κλίματος αμοιβαίας εμπιστοσύνης ευνοεί την εφαρμογή και ανάπτυξη της μεθόδου προς όφελος κατ' αρχήν του ασθενούς και κατά δεύτερο λόγο του συστή-

ματος παροχής ιατρικών υπηρεσιών.

Η 20ετής εμπειρία του εργαστηρίου μας αποδεικνύει ότι η χρήση της FNA μπορεί να μειώσει τις άσκοπες χειρουργικές επεμβάσεις έως και 70%, ενώ παράλληλα μπορεί να προσφέρει στον κλινικό ιατρό πληροφορίες απαραίτητες για τον ορθό σχεδιασμό της ανά περίπτωση ενδεδειγμένης θεραπευτικής παρέμβασης.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Koss L G., Woyke S. Olszewski W.: "Aspiration Biopsy. Cytologic Interpretation and Histologic Bases". New York, Igaku- Shoin, p289, 1984
2. Kun M: A new instrument for the diagnosis of tumors. Month J Med Sci 1847; 7: 853-4
3. Hirschfeld N.: Bericht ueber einige histologischmikroskopische and experimentelle Arbeiten bei den boesartigen Geshwuelsten. A. Krebsfnrsch 16: 33-39, 1919
4. Guthrie C.G.: Gland puncture as a diagnostic measure. Bull Johns Hopkins Hospital, 32: 266-269, 1921
5. Martin H, Ellis EB: Biopsy of needle puncture and aspiration. Ann Surg 1930; 92: 169-81
6. Mannheim E.P.: Die Bedeutung der Tumorpunktion fur Tumnrdiagnose. Z. Krebsforsch 34: 574-593, 1931
7. Stewart F.W.: The diagnosis of tumors by aspiration. Am.J. Pathol 9: 801-813, 1933
8. Coley B.L., Sharp G.S., Ellis E.B.: Diagnosis of bone tumors by aspiration. An. J. Surg. 13: 215-224, 1931
9. Berg JW, Robbins GF: A late look at the safety of aspiration biopsy. Cancer 1962; 15: 826-827
10. Engzell U, Esposti PL, Rubio C, et al: Investigation on tumour spread in connection with aspiration biopsy. Acta Radiol Ther Phys Biol 1971 Aug; 104: 385-98
11. Ryd W, Hagmar B, Eriksson O: Local tumour cell seeding by fine-needle aspiration biopsy. A semiquantitative study. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [A] 1983

- Jan; 911: 17-21
12. McGuirt WF, McCabe BF: Significance of node biopsy before definitive treatment of cervical metastatic carcinoma. *Laryngoscope* 1978 Apr; 884: 594-7
  13. Weymuller EA Jr, Kiviat NB, Duckert LG: Aspiration cytology: an efficient and cost-effective modality. *Laryngoscope* 1983 May; 935: 561-4
  14. Azzarelli A., Guzzon A., Pilotti S. et.al.: Accuracy of breast cancer diagnosis by physical, radiologic and cytologic combined examinations. *Tumori* 69:137141, 1983
  15. Bell D.A., Hajdu S.L, Urban J.R.,Gaston J.P.: Role of aspiration in the diagnosis and management of mammary lesions in office practice. *Cancer* 51:1182-1189,1983
  16. Gunduz N., Sheng S., Fisher B.: Fluoresceinated estrone binding by cells from human breast cancers obtained by needle aspiration. *Cancer* 52: 1251-1256, 1983
  17. Marchetti E., Bagni A., Querzoli P., et. al.: Immunocytochemical detection of estrogen receptors by staining with monoclonal antibodies on cytological specimens of human breast cancer. *Acta Cytol.* 32: 829-834, 1988
  18. Merkel E., Mc Guire W.: Ploidy, proliferative Activity and Prognosis. DNA flow cytometry of solid tumors. *Cancer* 65: 1194-1206,1990
  19. Wittekind C., Schulte E.: Computerized morphometric image analysis of cytologic nuclear parameters in breast cancer. *Analytical and Quantitative Cytology and Histology* 9:480-484,1987
  20. Söderström N. Puncture of goitres for aspiration biopsy. A preliminary report. *Acta Med Scand* 1952; 144:235-244
  21. Kini SR. Thyroid. In: Kline TS, ed. *Guides to clinical aspiration biopsy*, 2nd edn. New York: Igaku-Shoin; 1996
  22. Gharib N, Goellner JR Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118:282-289
  23. Cramer N. Fine-needle aspiration of the thyroid. An appraisal. *Cancer (Cancer Cytopathol 2000)*; 911:325-329
  24. Melcher NL.To operate or not to operate? The value of the needle aspiration cytology in the assessment of thyroid swellings. *J Clin Pathol* 1997; 50:941-943
  25. Hall TL., Layfield LJ, PhilippeA, Rosenthal DL. Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. *Cancer* 1989; 63:718-725.
  26. Nasuti JF Gupta PK, Baloch ZW Diagnostic value and costeffectiveness of on-site evaluation of fine-needle aspiration specimens: review of 5,688 cases. *Diagn Cytopathol* 2002; 27:1-4
  27. Douglas P. Clark, William C. Faquin., *Thyroid Cytopathology*, 2005, Springer Editions, ISBN 0-387-23304-0
  28. Gutteridge DN, Orell SR Non-toxic goitre: diagnostic role of aspiration cytology antibodies and serum thyrotrophin. *Clin Endocrinol* 1978; 9:505-514
  29. Jayaram G, Marwaha RK, Gupta RK, Sharma SK. Cytomorphologic aspects of thyroiditis.A study of 51 cases with functional, immunologic and ultrasonographic data. *Acta Cytol* 1987; 31:687-693
  30. Atkinson B, Ernest CS, Li Volsi V Cytologic diagnosis of follicular tumours of the thyroid. *Diagn Cytopathol* 1986; 2:1-5
  31. Kini SR, Müller JM, Hamburger JL, Smith-Purslowe MJ., *Cytopathology of follicular lesions of the thyroid gland.* *Diagn. Cytopathol* 1985;1:123-132
  32. Suen KC. How does one separate cellular follicular lesions of the thyroid by fine needle aspiration biopsy? *Diagn Cytopathol* 1988; 4: 7 8-81
  33. La Rosa GL, Belfiore A, Giuffrida D, et al. Evaluation of the needle aspiration biopsy in the preoperative selection of thyroid nodules. *Cancer* 1991; 67:2137-2141
  34. Greaves TS, Olvera M, Florentine BD, et al. Follicular lesions of the thyroid.A 5-year fine-needle aspiration experience. *Cancer (Cancer Cytopathol 2000)*; 90:335-341
  35. Baloch 7.W, Fleisher S, Livolsi VA, Gupta PK. Diagnosis of follicular neoplasm": a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2002; 26:41-44
  36. Mahoney CP. Differential diagnosis of goi-

- tre, *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 891-905
37. Van Vliet G, Glinner D, Verelst J, et al. Cold thyroid nodules in childhood: is surgery always necessary? *Eur J Pediatr* 1987; 146: 378-382
  38. Marley EF, Oertel YC. Fine-needle aspiration of thyroid lesions in 57 pregnant and postpartum women. *Diagn Cytopathol* 1997; 16: 122-125
  39. Δασκαλοπούλου Δ, Καρατζιά Α, Μπεχράκη Ε, Αποστολίκας Ν, Κωλέττη Ε, Μαρκίδου Σ. Δια λεπτής βελόνης βιοψία λεμφαδένων. Κυτταρολογική διάγνωση και τυποποίηση 1.287 περιπτώσεων. *Ιατρική* 1994, 66:407-416
  40. Daskalopoulou D, Ravidis A, Maounis N, Markidou S. Fine Needle aspiration Cytology in tumors and tumor-like conditions of the oral and maxillofacial region. Diagnostic reliability and limitations. *Cancer Cytopath* 1997, V 81, 4:238-252
  41. Daskalopoulou D, Harhalakis N, Maounis N, Markidou S. Fine needle aspiration cytology of non-Hodgkin's lymphomas. A morphologic and immunophenotypic study. *Acta Cytol.* 1995, 39:2 Q 180-186
  42. Daskalopoulou D, Maounis N, Angeli S, Proestou D, Liodantonaki P, Markidou S. Primary Extranodal lymphomas diagnosed by FNAC. *Acta Cytol* 1999, V 43:710-711
  43. Zajdela A, Ennyer A, Bataini P, Poncet P. Valeur du diagnostic cytologique des adenopathies par ponction: Confrontation cytohistologique de 1756 cas *BUL Cancer* 1976, 63:327-340
  44. Adams N., Graham I, Doyle D.: Brain biopsy. The smear technique for neurosurgical biopsies. Ed. Chapman and Hall, London 1981
  45. Hales MS, Nsv FSE Needle tract implantation of papillary carcinoma of the thyroid following aspiration biopsy *Acta Cytol* 1990; 34:801-804
  46. Gordon DL., Gattuso P, Castelli M, et al. Effect of fine needle aspiration biopsy on the histology of thyroid neoplasms. *Acta Cytol* 1993; 37:651-654
  47. LiVolsi VA, Merinn MJ. Worrisome histologic alterations following fine-needle aspiration of the thyroid. *Pathol Annu* 1994; 29:99-120
  48. Svante Orell et al, Fine needle aspiration Cytology, 4th edition, ISBN 0-443-07364-3, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 125-158