



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«Υδατοκαλλιέργειες» -

«Παθολογικά Προβλήματα Εκτρεφόμενων Υδρόβιων Οργανισμών»

ΣΕ ΣΥΜΠΡΑΞΗ ΜΕ ΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΧΘΥΟΚΟΜΙΑΣ-ΑΛΙΕΙΑΣ ΤΟΥ Τ.Ε.Ι. ΗΠΕΙΡΟΥ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ:

“Νεοπλασίες υδρόβιων οργανισμών”

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ

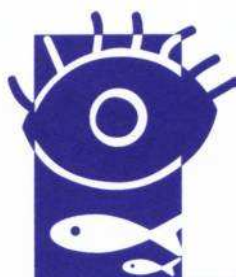
Μιχαήλ Νικολάου

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Δημήτριος Τόντης

ΚΑΡΔΙΤΣΑ 2010

Π.Μ.Σ. «Υδατοκαλλιέργειες –Παθολογικά Προβλήματα Εκτρεφόμενων Υδρόβιων Οργανισμών»
ΜΙΧΑΗΛΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΥ



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF VETERINARY MEDICINE

POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM

“Aquaculture” – “Aquatic Animal Health”

***IN COLLABORATION WITH
THE DEPARTMENT OF AQUACULTURE & FISHERIES, TEI OF EPIRUS***

Thesis:

“Neoplasms of Aquatic Organisms”

POSTGRADUATE STUDENT

Michael Nikolaou

SUPERVISOR

Dimitrios Tontis

KARDITSA 2010

Π.Μ.Σ. « Υδατοκαλλιέργειες –Παθολογικά Προβλήματα Εκτρεφόμενων Υδρόβιων Οργανισμών»
ΜΙΧΑΛΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΥ

Στον πατέρα μου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι νεοπλασίες αποτελούν μία συχνή ασθένεια στο ζωικό βασίλειο και κατ' επέκταση και στους υδρόβιους οργανισμούς, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν την μεγαλύτερη ομάδα σπονδυλωτών με πάνω από 20.000 είδη. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η συγκέντρωση και η καταγραφή όλων των βιβλιογραφικών αναφορών, στη διεθνή και εγχώρια βιβλιογραφία, προκειμένου να αναδειχτεί το θέμα των νεοπλασιών των υδρόβιων οργανισμών.

Η αιτιολογία των νεοπλασμάτων επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες που έχουν μελετηθεί, αλλά και από άγνωστους παράγοντες. Γνωστοί αιτιοκλητικοί παράγοντες θεωρούνται οι ιοί (RNA ιοί και DNA ιοί), οι χημικοί παράγοντες, όπως οι καρκινογόνοι υδρογονάνθρακες, οι αρωματικές αμίνες και τα πλαστικά, η καρκινογένεση από ραδιενέργεια, τα ογκογονίδια και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια, οι χημικές και βιολογικές τοξίνες, οι ορμόνες, η ηλικία, το φύλο, η γενετική προδιάθεση και η ανοσολογική ισορροπία του ψαριού.

Τα νεοπλάσματα στα ψάρια είναι γενικά λιγότερο επιθετικά σε σχέση με τα νεοπλάσματα στα κατοικίδια θηλαστικά, όμως η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι πιο δύσκολη και όχι τόσο ευρέως εξελιγμένη. Η εξάπλωση και ανάπτυξή τους, σχεδόν σε όλους τους ιστούς, ευθύνεται για την πρόκληση ποικίλων παθήσεων. Έτσι, μπορεί να εντοπισθούν στην επιδερμίδα, τους αδένες, το συνδετικό ιστό, τον ερειστικό ιστό, τον νευρικό ιστό, τον αιμοποιητικό ιστό, τον νεφρό, το ήπαρ, το πεπτικό και το αναπαραγωγικό σύστημα.

Συμπερασματικά, οι νεοπλασίες αποτελούν ένα μεγάλο κεφάλαιο των παθήσεων των υδρόβιων οργανισμών με πολλά, ακόμα, ελεύθερα προς διερεύνηση σημεία. Σήμερα, που ως φαίνεται, υπάρχει μία εκτεταμένη υποβάθμιση των υδάτινων οικοσυστημάτων και μία συνεχώς αυξανόμενη ζήτηση για ψάρια, φαντάζει αναγκαία η σε βάθος κατανόηση της λειτουργίας και παθογένειας των υδρόβιων οργανισμών.

ABSTRACT

Neoplasms are a frequent disease in the animal kingdom and consequently they are found in aquatic organisms as well, since they represent the larger group of vertebral with over than 20,000 species. The purpose of the present work is the concentration and recording of all the bibliographical reports, both in international and domestic bibliography, in order to bring into light the issue of neoplasms in aquatic organisms.

The cause of the neoplasms is based in various factors, some of them known and others yet to be studied. Known causative factors are the viruses (RNA and DNA viruses), chemical factors such as carcinogenic hydrocarbons, aromatic amines and plastic carcinogenesis from radioactivity, oncogenes and tumor repressive genes, chemical and biological toxins, hormones, the age, the sex, the genetic inclination and the immunological balance of the fish.

Neoplasms in fish are generally less aggressive in comparison to neoplasms found in domestic mammals. The treatment, though, is harder and not quite known or evolved.

Their spread and growth, in almost all tissues, causes various pathogenicities, which can be found from the epidermis, glands, conjunctive tissue, kidney, sanguinopoietic tissue, liver, neural tissue, to the reproductive system.

In conclusion, neoplasms are an extended chapter of the pathogenicities found in aquatic organisms, with many, yet to be studied and investigated aspects. In these times, when an extended devaluation of the aquatic systems takes place, and there is a continuing increase in demand (mainly for consuming reasons) for fish, it is more essential than ever to obtain a deeper and more insightful understanding of the pathophysiology of the fish and the aquatic organisms.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Από τη θέση αυτή θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. **Τόντη Δημήτριο**, Αναπληρωτή Καθηγητή «Παθολογικής Ανατομικής των Ζώων» του Τμήματος Κτηνιατρικής του Π.Θ. ο οποίος διετέλεσε Επιβλέπων κατά την εκπόνηση της διπλωματικής εργασίας μου. Η καθοδήγηση και οι συμβουλές του ήταν πολύτιμες, και καθοριστικές για τη συγγραφή του εν λόγω πονήματος.

Επίσης, θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω και τα άλλα δύο μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας, και συγκεκριμένα την κ. Αθανασοπούλου Φωτεινή, Καθηγήτρια «Ιχθυολογίας – Ιχθυοπαθολογίας» του Τμήματος Κτηνιατρικής ΠΘ και τον κ. Πατπά Ιωάννη, Αναπληρωτή Καθηγητή «Κτηνιατρικής Φαρμακολογίας» του Τμήματος Κτηνιατρικής του ΠΘ, οι οποίοι με τις διορθώσεις τους συνέβαλαν στην εξέλιξη και τη βελτίωση της προσπάθειάς μου.

Ειδικότερα, θα ήθελα να εκφράσω περαιτέρω τις ευχαριστίες μου στην κ. Αθανασοπούλου, η οποία ως Επιστημονική Υπεύθυνη του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Υδατοκαλλιέργειες – Παθολογικά Προβλήματα Εκτρεφόμενων Υδρόβιων Οργανισμών» μου έδωσε την ευκαιρία να γνωρίσω από κοντά το ενδιαφέρον αυτό γνωστικό αντικείμενο και να εμπλουτίσω τις επιστημονικές μου γνώσεις, καθώς και τους υπόλοιπους συμμετέχοντες στην οργάνωση του εν λόγω Προγράμματος.

Τέλος, ειλικρινείς ευχαριστίες σε όλη την οικογένειά μου για τη συμπαράσταση και τη στήριξή τους σε όλη τη διαδρομή μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	4
Abstract	5
Ευχαριστίες	6
Περιεχόμενα	7
Εισαγωγή	8
Κεφάλαιο 1ο: Νεοπλασίες των Οργανισμών	9
1.1 Ορολογία και Κατάταξη	10
1.2. Παθογενετικοί Μηχανισμοί της Καρκινογένεσης	17
Κεφάλαιο 2ο: Νεοπλασίες Υδρόβιων Οργανισμών	22
2.1 Περιγραφή	23
2.2 Είδη Νεοπλασιών στα Ψάρια	35
2.2.1 Δερματικές Νεοπλασίες	39
2.2.2 Νεοπλασίες στα Βράγχια	43
2.2.3 Νεοπλασίες του ανώτερου πεπτικού συστήματος	44
2.2.4 Ηπατικές και παγκρεατικές νεοπλασίες	46
2.2.5 Νεοπλασίες των νεφρών	48
2.2.6 Νεοπλασίες του λεμφοαιμοποιητικού	49
2.2.7 Νεοπλασίες των ενδοκρινών αδένων	51
2.2.8 Νεοπλασίες των γενετικών οργάνων	53
2.2.9 Νεοπλασίες του νευρικού συστήματος	55
2.2.10 Νεοπλασίες των οφθαλμών	55
2.2.11 Μεσεγχυματικά νεοπλάσματα	56
2.2.12 Νεοπλασίες των μυών	56
2.2.13 Νεοπλασίες των οστών	56
2.2.14 Καρδιοαγγειακές νεοπλασίες	57
2.2.15 Νεοπλασίες εμβρυικής προέλευσης	58
Κεφάλαιο 3ο: Διαφορική Διάγνωση	59
3.1 Διαφορική Διάγνωση	60
3.2 Διαγνωστικές Τεχνικές	69
Κεφάλαιο 4ο: Η Θεραπεία των Νεοπλασιών στους υδρόβιους οργανισμούς	71
Επίλογος	74

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η **νεοπλασία** αποτελεί μια συνήθη ασθένεια του ζωικού βασιλείου και κατ' επέκταση και των υδρόβιων οργανισμών, οι οποίοι αποτελούν τη μεγαλύτερη ομάδα σπονδυλωτών με πάνω από 20.000 είδη. Με βάση αυτό, η επιστημονική βιβλιογραφία περιέχει ένα μεγάλο πλήθος αναφορών για περιστατικά νεοπλασιών στα ψάρια, τόσο του αλμυρού όσο και του γλυκού νερού.

Ωστόσο, περιορισμένες είναι οι αναφορές που έχουν να κάνουν με τη συχνότητα, αλλά και τα παθολογικά αίτια αυτής της κατάστασης. Εξαίρεση σε αυτή τη γενίκευση, συνιστά η χρήση πολλών ειδών ψαριών ως πειραματόζωα - ώστε να διαπιστωθεί η καρκινογένεση πολλών χημικών ουσιών - ή ως “μοντέλα” καρκινογένεσης. Ταυτόχρονα, ελλιπείς είναι στον τομέα αυτό οι πληροφορίες για θεραπεία και ιατρική αντιμετώπιση των νεοπλασμάτων στα ψάρια, ενώ συχνά περιορίζονται στη χειρουργική αφαίρεση αυτών, όπως γίνεται στα ψάρια ενυδρείου ή σε “πολύτιμα” ψάρια που βρίσκονται σε αιχμαλωσία.

Βασικός σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να προσφέρει μία συγκριτική μελέτη της νεοπλασίας και των ποικίλων νεοπλασμάτων, ενοποιώντας όλα τα είδη των ψαριών - γλυκού ή αλμυρού νερού, ακόμη και των τροπικών. Μη νεοπλασματικά έλκη, εύκολα κανείς μπορεί να τα μπερδέψει με νεοπλάσματα του δέρματος, και για το λόγο αυτό θα γίνει ειδική μνεία στην εργασία. Επίσης, πολλές είναι οι λεπτομερείς αναφορές πάνω στα νεοπλάσματα των ψαριών, συνοδευόμενες και από ποικίλες έρευνες [1-24]. Μία σύντομη και ενδιαφέρουσα ιστορική αναφορά, η οποία συνοψίζει τις παρατηρήσεις για τα νεοπλασματικά κακοήγη δερματικά έλκη είναι αυτή του Mawdesley Thomas [12]. Η έρευνα αυτή είναι αξιοσημείωτη και για τον επιπρόσθετο λόγο ότι περιλαμβάνει, επίσης, αναφορές νεοπλασμάτων σε ποικίλα είδη ψαριών από τα τέλη του 19ου μέχρι τις αρχές του 20ου αιώνα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο

Νεοπλασίες των Οργανισμών

Στο κεφάλαιο αυτό θα γίνει μια σύντομη εισαγωγή στην έννοια της «νεοπλασίας» γενικά στην ιατρική επιστήμη. Στη συνέχεια θα επιχειρηθεί μια ταξινόμηση των νεοπλασμάτων με βάση διάφορα κριτήρια. Έχοντας πια μια συνολική εικόνα των ειδών και της συμπεριφοράς τους, θα προχωρήσουμε στην ανάλυση της παθογένειας των νεοπλασιών, προκειμένου να ερμηνεύσουμε τους βασικότερους λόγους εμφάνισης και εξάπλωσής τους στους οργανισμούς σήμερα.

1.1 ΟΡΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΑΤΑΤΑΞΗ

Σε αντίθεση με τις ελεγχόμενες διαταραχές του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, τα **νεοπλάσματα** αποτελούν **αυτόνομες αυξητικές εξεργασίες**, που συνεχίζουν την ανάπτυξή τους και μετά την άρση του ερεθίσματος που τις προκάλεσε. Κατά τον Willis, ένα νεόπλασμα μπορεί να ορισθεί ως «μία ανώμαλη μάζα ιστού που υπερβαίνει την ανάπτυξη των κανονικών ιστών, δε συντονίζεται με αυτούς και εξακολουθεί να αυξάνει κατά τον ίδιο πληθωρικό τρόπο και μετά την καταστολή του γενεσιουργού ερεθίσματος» [330]. Τα νεοπλάσματα φαίνεται να συμπεριφέρονται σαν “παράσιτα” - παρ’ όλο που προέρχονται από τα κύτταρα του ίδιου του οργανισμού, και να ανταγωνίζονται μεταβολικά κανονικά κύτταρα και ιστούς. Έτσι, ενώ οι ασθενείς καταρρέουν και οι ιστοί τους, στην κυριολεξία, τήκονται, το νεόπλασμα συνεχίζει να παρουσιάζει ανάπτυξη. Η αυτονομία αυτή πάντως των νεοπλασμάτων δεν είναι απόλυτη. Όλα παρουσιάζουν μία κρίσιμη εξάρτηση από την προσφορά αίματος. Εξάλλου ορισμένα εμφανίζουν μία σημαντική ορμονική εξάρτηση [330].

Ο όρος νεόπλασμα ή νεοπλασία σήμερα ταυτίζεται με τον όρο **όγκος** και η σπουδή τους αναφέρεται διεθνώς ως ογκολογία. Με την ευρεία, όμως, έννοια ο όγκος σημαίνει μία διόγκωση σε ένα ιστό ή ένα όργανο και αρχικώς χρησιμοποιήθηκε από τον Κέλσιο ως ένα από τα τέσσερα σημεία της φλεγμονής [26], που μπορεί να είναι όχι μόνο νεοπλασματικής, αλλά και άλλης φύσης, π.χ. απότοκος φλεγμονή, αιμορραγία, οίδημα, κ.ά. Για αυτές τις καταστάσεις χρησιμοποιείται ο όρος ογκόμορφες ή ογκοειδείς αλλοιώσεις ή εξεργασίες [330].

Ταξινόμηση με βάση την αιτιολογία

Η ταξινόμηση των νεοπλασμάτων παρουσιάζει μεγάλες δυσκολίες, όπως η ταξινόμηση κάθε είδους εξεργασιών άγνωστης ή πολύπλοκης αιτιολογίας. Η τάση είναι να ταξινομούνται οι διάφορες παθήσεις **αιτιολογικά**, γιατί σκοπός είναι η θεραπεία

των νόσων, η οποία πρέπει να είναι σε τελική ανάλυση αιτιολογική και όχι συμπτωματική ή εμπειρική.

Για τα περισσότερα νεοπλάσματα, όμως, η αιτιολογία είναι προς το παρόν άγνωστη. Ούτως ή άλλως πάντως, η γνώση της αιτιολογίας των νεοπλασμάτων δε φαίνεται ότι μπορεί να λύσει και το πρόβλημα της ταξινόμησης. Αυτό για δύο λόγους: α) διάφορα καρκινογόνα αίτια μπορούν να προκαλέσουν τη γένεση πανομοιότυπου νεοπλάσματος και β) ένα και το ίδιο καρκινογόνο αίτιο μπορεί να προκαλέσει την ανάπτυξη περισσότερων ειδών νεοπλασμάτων.

Τελικά, φαίνεται ότι η συμπεριφορά ενός νεοπλάσματος είναι ανεξάρτητη από το αίτιο που το προκάλεσε. Αντίθετα, αυτή εξαρτάται, κυρίως, από τον **ΙΣΤΟΓΕΝΕΤΙΚΟ ΤΥΠΟ ΤΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ** [330].

Ταξινόμηση με βάση τη βιολογική συμπεριφορά

Άλλος τρόπος ταξινόμησης των νεοπλασμάτων είναι εκείνος, ο οποίος γίνεται με βάση τη **βιολογική συμπεριφορά** τους, δηλαδή ανάλογα με το αν εμφανίζουν κακοήθεια ή όχι. Στην πράξη, η έννοια της κακοήθειας ταυτίζεται με τη δυνατότητα ενός νεοπλάσματος να αναπτύσσεται διηθητικά και να δίνει μεταστάσεις. Έτσι, τα νεοπλάσματα διακρίνονται σε **καλοήθη** και σε **κακοήθη νεοπλάσματα**. Τα πρώτα αναπτύσσονται τοπικά και δεν μεθίστανται, ενώ τα δεύτερα διηθητικά και δίνουν μεταστάσεις. Εν τούτοις η καλή ή κακή πρόγνωση ενός νεοπλάσματος δεν καθορίζεται πάντα από τους πιο πάνω χαρακτήρες και μόνο. Πολλές φορές είναι νεόπλασμα, που κατά τα άλλα θα μπορούσε να χαρακτηριστεί σαν καλοήθες, εν τούτοις λόγω π.χ. εντόπισης, έχει κακή πρόγνωση και γρήγορη εξέλιξη. Εδώ, επίσης, θα πρέπει να τονισθεί ότι από άποψη βιολογικής συμπεριφοράς, υπάρχουν ορισμένα νεοπλάσματα που καταλαμβάνουν ενδιάμεση θέση μεταξύ καλοηθών και κακοηθών νεοπλασμάτων. Γι' αυτό λέγεται ότι έχουν ενδιάμεσο βαθμό κακοήθειας ή ότι είναι οριακά νεοπλάσματα ή ότι έχουν οριακή κακοήθεια [330] [27].

Ταξινόμηση με βάση την ιστογένεση

Κάθε νεόπλασμα αποτελείται από τα **νεοπλασματικά κύτταρα**, που αποτελούν το νεοπλασματικό παρέγχυμα, και από το **αγγειοσυνδετικό υπόστρωμα**, που δεν είναι νεοπλασματικό, αλλά απλώς παίζει ρόλο τροφικό [27]. Σε μεγάλη έκταση η συμπεριφορά ενός νεοπλάσματος εξαρτάται από το είδος του νεοπλασματικού παρεγχύματος, όπως ήδη ελέχθη. Επομένως, μία ταξινόμηση των νεοπλασμάτων με βάση τους ιστολογικούς χαρακτήρες και την ιστογενετική προέλευσή τους, είναι σκόπιμη και επιθυμητή [330, 331].

Σε γενικές γραμμές υπάρχει μία σχέση μεταξύ της μορφολογίας των νεοπλασματικών κυττάρων και της βιολογικής συμπεριφοράς του όγκου. Τα περισσότερα από τα **καλοήθη** νεοπλάσματα έχουν κύτταρα, που έχουν ή προσομοιάζουν με τη μορφολογία των κυττάρων του ιστού από τον οποίο προέρχονται.

- Τα καλοήθη νεοπλάσματα στην ιστολογική ταξινόμηση ονομάζονται από το είδος του ιστού, από τον οποίο προέρχονται, παίρνοντας την κατάληξη –ώμα. Π.χ. το καλοήθες νεόπλασμα του συνδετικού ιστού καλείται *ίνωμα*, του λιπώδους ιστού *λίπωμα*, του χονδρικού ιστού *χόνδρωμα* κ.ά.

- Η αντίστοιχη ταξινόμηση των επιθηλιακών καλοηθών νεοπλασμάτων δεν είναι και τόσο απλή. Αυτό οφείλεται στο γεγονός, ότι δεν υπάρχουν απόλυτα αφοριστικές ονομασίες για όλα τα επιθήλια του σώματος. Οι υποκατηγορίες των επιθηλιακών κυττάρων που χρησιμοποιούνται από την ιστολογία, είναι ανεπαρκείς. Έτσι, γίνεται λόγος για *κυλινδρικό επιθήλιο*, είτε αυτό επενδύει εκφορητικούς πόρους αδένων, είτε επενδύει τον ενδοτράχηλο της μήτρας ή ακόμα και το γαστρεντερικό σωλήνα.

- Προκειμένου για τα καλοήθη νεοπλάσματα των καλυπτικών επιθηλίων, η ονοματολογία γίνεται με βάση τη μακροσκοπική τους εμφάνιση, που είναι θηλώδης και

με την κατάληξη –ώμα. Ονομάζονται *θηλώματα* και μπορούν να προέρχονται από πολύστοιβο πλακώδες, από μεταβατικό ή από κυλινδρικό επιθήλιο.

- Τα καλοήγη νεοπλάσματα των αδενικών επιθηλίων καλούνται *αδενώματα*. Αυτά μπορεί να είναι σωληνώδη, συμπαγή, δοκιδώδη, γιατί, όπως είναι γνωστό, από την ιστολογία, και τα διάφορα αδενικά όργανα έχουν διαμόρφωση σωληνώδη, νησιδοειδή, δοκιδώδη, κυψελοειδή. Όταν τα αδενώματα σχηματίζουν κύστεις, τότε καλούνται *κυσταδενώματα* και όταν έχουν και θηλές ονομάζονται *θηλώδη κυσταδενώματα* [330, 331].

Τα κακοήγη νεοπλάσματα, από άποψη ιστογενετική διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: στα *σαρκώματα* και στα *καρκινώματα*.

- Τα *σαρκώματα* είναι τα κακοήγη νεοπλάσματα των μεσεγχυματικών ιστών. Η ονομασία τους προέρχεται από τη μακροσκοπική εμφάνιση πολλών από αυτά, που μοιάζουν με τη λευκωπή σάρκα του ψαριού.

- Τα *καρκινώματα* αποτελούν τα κακοήγη νεοπλάσματα επιθηλιακής προέλευσης. Έτσι, τα κακοήγη νεοπλάσματα των μεσεγχυματογενών ιστών αποκαλούνται με την ονομασία του ιστού προέλευσης και την κατάληξη *σάρκωμα*. Π.χ. *ινοσάρκωμα*, *αγγειοσάρκωμα*, κ.ά.

- Σε ορισμένα κακοήγη νεοπλάσματα χρησιμοποιείται η κατάληξη των καλοηθών νεοπλασμάτων –ώμα, οπότε απαραίτητα προστίθεται και το δηλωτικό της συμπεριφοράς επίθετο: *κακόηθες λέμφωμα* (*λεμφοσάρκωμα*), *κακόηθες μελάνωμα*, *κακόηθες ινώδες ιστοκύττωμα*.

- Τα επιθηλιακά κακοήγη νεοπλάσματα αντίστοιχα αποκαλούνται από την ονομασία του επιθηλίου με την προσθήκη ή παράθεση του όρου *καρκίνωμα* π.χ. *ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα*, *χολαγγειακό ή χολαγγειοκαρκίνωμα* κ.ά.

Σε γενικές γραμμές τα καρκινώματα διακρίνονται σε καρκινώματα του *καλυπτήριου επιθηλίου* και σε *αδενοκαρκινώματα*:

Στον άνθρωπο κλασικό εκπρόσωπο των καρκινωμάτων του καλυπτικού επιθηλίου αποτελούν τα καρκινώματα της επιδερμίδας. Αυτά διακρίνονται στα: α) *μαλπιγιακό* ή *ακανθοκυτταρικό* καρκίνωμα, β) *βασικοκυτταρικό* καρκίνωμα, γ) καρκίνωμα *διάμεσου τύπου* και δ) *μικτό μαλπιγιακό* και *βασικοκυτταρικό* καρκίνωμα. Η διάκριση γίνεται ανάλογα με το αν τα κύτταρα μοιάζουν με τα κύτταρα της ακανθωτής και γενικότερα της μαλπιγιακής στιβάδας, ή με αυτά της βασικής στιβάδας της επιδερμίδας, ή τέλος έχουν μία διάμεση μορφολογία.

Τα καρκινώματα αυτά, με μικρότερες ή μεγαλύτερες παρεκκλίσεις, απαντούν και στα καλυπτήρια επιθήλια εν τω βάθει οργάνων. Το καρκίνωμα εδώ προέρχεται, είτε από προϋπάρχοντα πλακώδη επιθήλια, είτε μετά από πλακώδη μετάπλαση του καλυπτικού επιθηλίου, όπως συμβαίνει με τα περισσότερα όργανα. Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα εκτός της επιδερμίδας λέγεται και *επιδερμοειδές* καρκίνωμα [330, 331].

Συνήθως, τα νεοπλάσματα αποτελούνται από ένα είδος νεοπλασματικών κυττάρων. Μετά, όμως, εμφανίζουν περισσότερους από ένα τύπους νεοπλασματικών κυττάρων.

- Όταν αυτά προέρχονται από το ίδιο βλαστικό δέρμα, τότε οι νεοπλασίες τους ονομάζονται *μικτά νεοπλάσματα* ή *μικτοί όγκοι*.
- Όταν οι διάφοροι τύποι των νεοπλασματικών κυττάρων ενός όγκου προέρχονται από περισσότερα βλαστικά δέρματα, τότε ονομάζονται *τεράτωμα*.

Τα τερατώματα προέρχονται από κύτταρα πολυδύναμα ή ολοδύναμα που μπορούν να διαφοροποιηθούν προς όλες τις κατευθύνσεις. Από την άποψη αυτή όλα τα τερατώματα μπορούν να θεωρηθούν σαν εκτρωτικοί δίδυμοι του ατόμου στο οποίο εμφανίζονται. Τα τερατώματα μπορούν να είναι *κυστικά* ή *συμπαγή*. Τα πρώτα συνήθως είναι καλοήγη, μπορούν όμως να υποστούν κακοήγη εξαλλαγή. Τα συμπαγή συνήθως είναι κακοήγη. Το κακοήθες στοιχείο των τερατωμάτων έχει συνήθως μορφολογία καρκινώματος και πολλές φορές γίνεται λόγος για τερατοκαρκινώματα [330, 331].

Ένα μειονέκτημα της ιστογενετικής ταξινόμησης των νεοπλασμάτων είναι ότι πολλές φορές τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι τόσο αδιαφοροποίητα, ώστε να μην μπορεί να γίνει καθόλου λόγος για την πιθανή έστω προέλευσή τους. Στην περίπτωση αυτή γίνεται λόγος για *αμετάπλαστο (αδιαφοροποίητο) καρκίνωμα* ή *αμετάπλαστο σάρκωμα* ή ακόμα πιο αδρά για *αμετάπλαστο κακόηθες νεόπλασμα*.

Τέλος, θα πρέπει να αναφερθούν δύο όροι που θα μπορούσαν να υπονοούν νεοπλάσματα, περιλαμβάνουν, όμως, **μη νεοπλασματικές καταστάσεις**. Πρόκειται για τους όρους *αμάρτωμα* και *χωριστώμα*.

- Τα *αμαρτώματα* παριστάνουν τοπικές ογκοειδείς υπερβολικές αναπτύξεις ώριμων κυττάρων. Τα κύτταρα στο αμάρτωμα, παρ' όλο που είναι φυσιολογικά, δε συντάσσονται κανονικά, όπως απαιτεί η οργανοειδής διαμόρφωση κάθε ιστού.

- Τα *χωριστώματα* παριστάνουν έκτοπες ογκοειδείς αναπτύξεις ενός ιστού.

Τα αμαρτώματα και τα χωριστώματα από μία άποψη αποτελούν συγγενείς ανωμαλίες [330, 331].

Μακροσκοπική και Μικροσκοπική Θεώρηση του νεοπλάσματος

Μακροσκοπικά ένα νεόπλασμα εμφανίζει **διαταραχή** στη δομή, την εμφάνιση και την ανάπτυξη. Έτσι, συχνά εμφανίζεται ως μία ανώμαλη μάζα που προκαλεί πολλές φορές **αύξηση** του μεγέθους του οργάνου. Σε δερματικά νεοπλασματικά έλκη συχνά είναι παρατεταμένη και μη επουλώσιμη η εξελικωμένη επιφάνεια. Ακόμη, χαρακτηριστική είναι η **διήθηση** στους παρακείμενους ιστούς και η **νέκρωση** [27].

Μικροσκοπικά τα γενικά κριτήρια του νεοπλασματικού κυττάρου αφορούν την κυτταρική πολυμορφία στο σχήμα και στο μέγεθος:

- **ανισοκυττάρωση**
- **μακροκυττάρωση**

Τα ειδικά κριτήρια αφορούν τόσο τις αλλοιώσεις του πυρήνα, όσο και τις αλλοιώσεις του κυτταροπλάσματος.

- **Οι αλλοιώσεις του πυρήνα** είναι: η ανισοπυρήνωση, η μακροπυρήνωση, οι πολλαπλοί πυρήνες, οι ανωμαλίες της πυρηνικής μεμβράνης στο σχήμα και το πάχος, η αύξηση της πυρήνα-κυτταροπλασματικής αναλογίας (υπέρ του πυρήνα), οι συχνές και ανώμαλες μιτώσεις, η ανώμαλη κατανομή της χρωματίνης, η βαθυχρωμασία του πυρήνα και οι διαφορές του πυρηνίσκου σε μέγεθος - σχήμα - αριθμό.

- **Οι αλλοιώσεις του κυτταροπλάσματος** είναι η έντονη βασιφιλία, καθώς και η παρουσία κενοτοπίων και τα διάφορα άτυπα έγκλειστα – “κανιβαλισμός”.

Η **μετάσταση** νεοπλασματικών κυττάρων στα ψάρια γίνεται είτε αιματογενώς, είτε δια μέσω της λεμφικής οδού, είτε με εμφύτευση ενδοκοιλιακά. Ωστόσο, αποτελεί ένα σπάνιο ή ασύνηθες φαινόμενο στα ψάρια.

Τα καλοήγη νεοπλάσματα αναπτύσσονται τοπικά, απωθώντας τους παρακείμενους ιστούς, δεν επεκτείνονται σε απομακρυσμένες θέσεις και δε χορηγούν μεταστάσεις. Μολονότι τα περισσότερα καλοήγη νεοπλάσματα είναι περιγεγραμμένα και πολλές φορές περιβάλλονται από ινώδη κάψα, εντούτοις υπάρχουν ορισμένα απόλυτα καλοήγη νεοπλάσματα που ούτε ινώδη κάψα έχουν, ούτε σαφώς περιγεγραμμένα είναι. Αυτές οι εξαιρέσεις αναφέρονται για να τονισθεί, ότι η έλλειψη των ανωτέρω στοιχείων δεν αποκλείει την καλοήθεια του νεοπλάσματος. Πάντως, πραγματική διηθητική ανάπτυξη όπως αυτή παρατηρείται στα κακοήγη νεοπλάσματα, είναι ασυνήθης, αν όχι ανύπαρκτη, στα καλοήγη νεοπλάσματα.

Οι καρκίνοι, αντίθετα, αναπτύσσονται διηθητικά και, καταστρέφοντας τους πέριξ ιστούς, δίνουν τελικά απομακρυσμένες μεταστάσεις. Τα κακοήγη νεοπλάσματα, συνήθως, δεν περιβάλλονται από ινώδη κάψα. Είναι δυνατόν, όμως, ορισμένα βραδέως αναπτυσσόμενα κακοήγη νεοπλάσματα να περιβάλλονται από ατελή κάψα. Σε αυτές τις περιπτώσεις η επισταμένη μακροσκοπική εξέταση και πάλι αποδεικνύει διηθήσεις της ασυνέχειας της κάψας. Τέλος, γεγονός είναι ότι η διηθητική ανάπτυξη και η χορήγηση μεταστάσεων χαρακτηρίζουν τα κακοήγη νεοπλάσματα [27, 330, 331].

1.2. ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

Η πρώτη παθογενετική διαπίστωση είναι ότι οι καρκίνοι συνήθως αναπτύσσονται από κύτταρα που πολλαπλασιάζονται. Με βάση το γεγονός αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί η παλαιά εμβρυϊκή θεωρία της καρκινογένεσης. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, **οι καρκίνοι αναπτύσσονται από απομονωμένα και διατηρούμενα στον οργανισμό εμβρυϊκά κύτταρα με πολυδύναμες ιδιότητες**. Αυτή η παθογενετική εξήγηση διατηρείται μόνο για ορισμένες κατηγορίες τερατωμάτων. Όσον αφορά στους άλλους καρκίνους, δεχόμαστε ότι αυτοί προέρχονται συνήθως από τα λιγότερο διαφοροποιημένα, τα καλούμενα **μητρικά κύτταρα** κάθε ιστού, και όχι από την παραμονή εμβρυογενών στοιχείων.

Επίσης, με βάση το γεγονός ότι καρκινική εξαλλαγή υφίστανται τα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα, θα πρέπει να εξηγηθεί η **ερεθιστική και τραυματική** θεωρία. Σύμφωνα με αυτήν, ο χρόνιος ερεθισμός και τραυματισμός έχουν καρκινογόνο δράση, που όμως θα μπορούσε να αποδοθεί στην αυξημένη διέγερση των κυττάρων για πολλαπλασιασμό. Με τον ίδιο τρόπο, θα μπορούσε να εξηγηθεί η διαπίστωση ότι αναγεννητικές, υπερπλαστικές, μεταπλαστικές και δυσπλαστικές αλλοιώσεις ιστών και οργάνων αποτελούν πρόσφορο έδαφος για την ανάπτυξη καρκίνου, δημιουργώντας τις προκαρκινωματώδεις καταστάσεις ή αλλοιώσεις. Γενικά, τα κύτταρα τα οποία βρίσκονται σε πολλαπλασιασμό και μιτωτική δραστηριότητα έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση αυτόματων ή προκλητών μεταλλάξεων του DNA.

Μολονότι μία νεοπλασία δεν αποκλείεται να είναι πολυκλωνική, εν τούτοις φαίνεται ότι στην πλειοψηφία τους οι νεοπλασίες είναι **μονοκλωνικές**. Αυτό έχει την εξής πρακτική εφαρμογή: εάν μία υπερπλαστική εξεργασία ιστολογικά είναι διφορούμενη σε ό,τι αφορά την αληθινή ή όχι νεοπλασματική της φύση, η διαπίστωση ότι η εξεργασία αυτή αποτελείται από ένα κλώνο κυττάρων, σχεδόν αποτελεί απόδειξη της νεοπλασματικής φύσης.

Ένα άλλο σημαντικό ερώτημα που αφορά στην παθογένεια της καρκινογένεσης είναι, εάν και κατά πόσον οι μοριακές μεταβολές που οδηγούν στην καρκινική εξαλλαγή, είναι γενετικής φύσης, οφειλόμενες σε **μεταλλάξεις**. Ως κανόνας θα μπορούσε να λεχθεί, ότι καρκινογένεση σημαίνει μετάλλαξη του DNA και μόνιμες κυτταρικές μεταβολές, που κληρονομούνται από κύτταρο σε κύτταρο. Οι μεταλλάξεις αυτές αφορούν διάφορα γονίδια, τα παραλλαγμένα ή κανονικά, αλλά υπερεκφραζόμενα προϊόντα των οποίων δημιουργούν το φαινότυπο των καρκινικών κυττάρων.

Υπάρχουν τέσσερις, κυρίως, κατηγορίες γονιδίων τα οποία είναι υπεύθυνα για την κακοήγη εξαλλαγή και τον κυτταρικό καρκινικό φαινότυπο. Οι δύο πρώτες κατηγορίες, αφορούν στα **ογκογονίδια**, τα οποία αποτελούν τους ρυθμιστές της κυτταρικής αύξησης, υπό κανονικές συνθήκες:

Τα *πρωτοογκογονίδια* είναι εκείνα που διεγείρουν και προάγουν την κυτταρική αύξηση. Καλούνται και κυρίαρχα ή επικρατούντα ογκογονίδια, διότι για να προκαλέσουν κυτταρική μετατροπή απαιτείται μετάλλαξη του ενός αλληλίου.

Τα *κατασταλτικά ογκογονίδια* ή *αντιογκογονίδια* αναστέλλουν την κυτταρική αύξηση. Καλούνται και υπολειπόμενα ογκογονίδια, διότι για να προκαλέσουν κυτταρική μετατροπή είναι απαραίτητη η μετάλλαξη αμφοτέρων των αλληλίων του γονιδίου.

Η τρίτη κατηγορία περιλαμβάνει γονίδια τα οποία εμμέσως μεταβάλλουν την κυτταρική αύξηση δια μέσω του μηχανισμού της **κυτταρικής απόπτωσης**. Από τα γονίδια αυτά, άλλα είναι κυρίαρχα, σαν τα πρωτοογκογονίδια, και άλλα υπολειπόμενα σαν τα κατασταλτικά ογκογονίδια.

Η τέταρτη κατηγορία περιλαμβάνει τα **γονίδια επανόρθωσης του DNA** (DNA repair genes), τα οποία κανονικά ρυθμίζουν την ικανότητα των κυττάρων να διορθώνουν τις μη θανατηφόρες αλλοιώσεις του DNA. Εάν αδρανοποιηθούν, τότε προκαλούν γενετική αστάθεια και μόνιμες μεταλλάξεις, δηλαδή καρκινική εξαλλαγή. Ανήκουν και αυτά στα υπολειπόμενα γονίδια, διότι για να γίνει κυτταρική μετατροπή απαιτείται αδρανοποίηση αμφοτέρων των αλληλίων.

Π.Μ.Σ. « Υδατοκαλλιέργειες –Παθολογικά Προβλήματα Εκτρεφόμενων Υδρόβιων Οργανισμών»
ΜΙΧΑΗΛΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΥ

Σαν φαινόμενο ο καρκίνος θα μπορούσε να θεωρηθεί ως αποτυχία διαφοροποίησης και ωρίμανσης των κυττάρων. Μια τέτοια, όμως, διαταραχή θα μπορούσε να οφείλεται όχι μόνο σε **μεταβολή της γενετικής ουσίας**, αλλά και σε **επιγενετικές ενδοκυτταρικές μεταβολές**, που όσο υπάρχουν επηρεάζουν τη συμπεριφορά των κυττάρων. Έτσι, υπάρχουν πειραματικά δεδομένα προέλευσης φυσιολογικών κυττάρων από καρκινικά. Επίσης, υπάρχουν περιπτώσεις κακοηθέστατων νεοπλασμάτων, που ωρίμασαν προς καλοήγη νεοπλάσματα, των οποίων τα κύτταρα μοιάζουν και συμπεριφέρονται σαν τα αντίστοιχα ώριμα φυσιολογικά κύτταρα. Το φαινόμενο αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η καρκινική εξαλλαγή αποτελεί πολυσταδιακή διεργασία. Είναι δυνατό να έχουν γίνει ορισμένες μεταλλάξεις, οι οποίες καθιστούν τα κύτταρα περισσότερο ευαίσθητα σε αυξητικά ερεθίσματα. Αυτό έχει ως απόρροια τα εν λόγω κύτταρα να αποκτούν καρκινικό φαινότυπο, ο οποίος όμως να υποστρέφει με τη διακοπή των αυξητικών ερεθισμάτων. Τέτοιοι αυξητικοί παράγοντες μπορεί να εκλύονται μετά τη δράση χημικών ουσιών, ιών, μικροβίων ή και αντιγονικών ερεθισμάτων [29, 32, 34, 36, 42, 44, 46, 330, 331].

Οι κυριότεροι **εξωγενείς παράγοντες κινδύνου** είναι οι ογκογόνοι ιοί, οι ακτινοβολίες και οι χημικές καρκινογόνες ουσίες. Κοινό γνώρισμα όλων των παραγόντων αυτών είναι η εκλεκτική δράση τους στο DNA του πυρήνα, με πρόκληση μόνιμης βλάβης και προτροπή για λανθασμένη κωδικοποίηση της γενετικής πληροφορίας.

▪ **Ογκογόνοι DNA ιοί:**

Η λοίμωξη με ογκογόνους DNA ιούς οδηγεί σε νεοπλασματική εξαλλαγή, λόγω άμεσης ενσωμάτωσης του DNA ιού στο DNA του ξενιστή-κυττάρου. Μερικοί από αυτούς είναι οι ιοί της ομάδας του θηλώματος (human papilloma viruses, HPV), ιοί της ομάδας του απλού έρπητα (herpes viruses) και ιοί Pox (pox viruses).

▪ **Ογκογόνοι RNA ιοί:**

Η ενσωμάτωση του RNA ιού στο DNA του ξενιστή-κυττάρου θα ήταν αδύνατη, αν οι ογκογόνοι RNA ιοί (retroviruses) δε διέθεταν το ένζυμο *ανάστροφη τρανσκριπτάση*. Χάρη σε αυτό, συνθέτουν νέο DNA έχοντας ως πρότυπο το RNA του ιού. Με τον τρόπο αυτό, η νέα γενετική πληροφορία του ιού περνά στον πυρήνα του ξενιστή κυττάρου.

▪ **Ακτινοβολίες:**

Οι διάφορες μορφές της ιονίζουσας ακτινοβολίας, ηλεκτρομαγνητική ή σωματιδιακή, απεδείχθησαν καρκινογόνες σε ανθρώπους και πειραματόζωα, προφανώς λόγω της πρόκλησης χρωματοσωματικής βλάβης (μεταλλάξεις). Τέλος, η υπεριώδης ακτινοβολία του ηλίου, ως μεταλλαξιογόνος και καρκινογόνος, ευθύνεται για την ανάπτυξη καρκίνου του δέρματος.

▪ **Χημικές καρκινογόνες ουσίες:**

Αναρίθμητες είναι οι ουσίες που έχουν θεωρηθεί καρκινογόνες, πολλές από τις οποίες αποδείχθηκαν δραστικές μόνο μετά τη διάσπασή τους σε ενδιάμεσα προϊόντα του μεταβολισμού. Έτσι, οι διάφορες χημικές καρκινογόνες ουσίες φαίνεται να ασκούν τη δράση τους με ένα από τους παρακάτω δύο τρόπους:

- 1) *Άμεση δράση:* Η χημική ουσία ασκεί «αυτούσια» τη δράση της στο DNA του κυττάρου, χωρίς προηγούμενη βιοχημική μετατροπή. Τέτοιες καρκινογόνες ουσίες προκαλούν κυτταρική βλάβη στη θέση της εφαρμογής τους (τοπική).
- 2) *Δράση μετά από ενεργοποίηση:* Η υπεύθυνη χημική ουσία δρα ως καρκινογόνος μόνο μετά από την ενζυματική της μετατροπή. Οι προκαρκινογόνες αυτές ουσίες ασκούν τη δράση τους σε ιστούς και όργανα πέρα από τη θέση εφαρμογής τους.

Οι πιο διαδεδομένες χημικές ουσίες που προκαλούν καρκινογένεση είναι:

- × Οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες (το 3,4-βενζοπυρένιο, το χολανθρένιο και το διμεθυλοβενζανθρακένιο)
- × Οι αρωματικές αμίνες (οι α- και η β- ναφθυλαμίνη και η βενζιδίνη)
- × Τα αρωματικά αζωχρώματα

Π.Μ.Σ. «Υδατοκαλλιέργειες –Παθολογικά Προβλήματα Εκτρεφόμενων Υδρόβιων Οργανισμών»
ΜΙΧΑΛΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΥ

- × Τα παράγωγα του υδροζιδίου του νικοτινικού οξέος
- × Οι νιτροζαμίνες (Νιτροζαμίνες σχηματίζονται στον οργανισμό του ανθρώπου, μετά την πρόσληψη νιτρωδών και νιτρικών αλάτων. Η διαδεδομένη χρήση των ουσιών αυτών ως λιπασμάτων (νιτρικά άλατα) και ως συντηρητικές ουσίες τροφίμων (νιτρώδη άλατα) δημιουργούν εύλογες ανησυχίες.
- × Οι τοξικές ουσίες μυκήτων (αφλατοξίνη B1)
- × Οι ανόργανες καρκινογόνες ουσίες (αμίαντος, χρώμιο, νικέλιο, αρσενικό)
- × Οι αλκυλιούντες παράγοντες (βινυλοχλωρίδιο, κυκλοφωσφαμίδη, χλωραμβουκίλη, νιτροζουρία).

Επίσης, ένας πολύ σημαντικός παράγοντας καρκινογένεσης είναι το **περιβάλλον και η διατροφή**. Η βιομηχανία, η αύξηση των αποβλήτων και η ατμοσφαιρική ρύπανση, για παράδειγμα, συνδέονται με υψηλή συχνότητα εμφάνισης καρκίνου.

Οι διάφοροι εξωγενείς παράγοντες κινδύνου που προαναφέρθηκαν, αντιδρούν με τα ιδιαίτερα γνωρίσματα κάθε ατόμου, όπως τη γενετική ιδιοσυστασία, την ορμονική και ανοσολογική κατάσταση, και από την αλληλεπίδραση αυτή καθορίζεται η μύηση και η εν γένει εξέλιξη της νεοπλασματικής εξεργασίας. Οι παράγοντες αυτοί ονομάζονται **ενδογενείς παράγοντες κινδύνου** και συμπεριλαμβάνουν την ηλικία, το φύλο, τη φυλή ή είδος, τις ορμόνες και τους γενετικούς παράγοντες [330, 331].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο

Νεοπλασίες των Υδροβίων Οργανισμών

Στο κεφάλαιο αυτό θα παρουσιαστεί μια αναλυτικότερη περιγραφή των νεοπλασιών στους υδρόβιους οργανισμούς, με συγκεκριμένα παραδείγματα, όπως έχουν καταγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία. Θα παρουσιαστεί η συμπεριφορά των νεοπλασμάτων στα ψάρια και θα επιχειρηθεί μια σύγκριση με τα νεοπλάσματα των θηλαστικών. Επίσης, έμφαση θα δοθεί στους παράγοντες που ευνοούν την ανάπτυξή τους. Στη συνέχεια του κεφαλαίου, καταλήγουμε σε μια ιδιαίτερα χρήσιμη για τον αναγνώστη ταξινόμηση όλων των ειδών των νεοπλασιών που εμφανίζονται στη βιβλιογραφία. Οι φωτογραφίες που επισυνάπτονται και οι παραπομπές διευκολύνουν στην περαιτέρω κατανόηση του υπό μελέτη φαινομένου.

2.1 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Η ανάπτυξη της νεοπλασίας στα ψάρια είναι μία πολυπαραγοντική και πολυεπίπεδη διαδικασία, η οποία μπορεί να οφείλεται σε γονιδιακά χαρακτηριστικά [20, 48, 51], σε έκθεση σε χημικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες [6, 11, 52, 59], σε μολυσματικούς παράγοντες, καθώς και στους ογκογόνους ιούς [60-64], όπως ακριβώς αναφέραμε προηγουμένως, και όπως ισχύει και στα άλλα σπονδυλωτά, αν και η αιτιολογία στην πλειονότητα των νεοπλασιών στα ψάρια δεν είναι ακόμη εξακριβωμένη.

Η κατάταξη των νεοπλασιών στα ψάρια είναι βασισμένη στην κλινικο-παθολογική κατάταξη των θηλαστικών ευρύτερα, και συμπεριλαμβάνει την ιστογένεση ή την προέλευση των ιστών και την καλοήγη ή κακοήγη φύση των νεοπλασιών [7]. Η διαφοροποίηση των κακοηθών νεοπλασμάτων συχνά, στην πράξη, είναι δύσκολο να προσδιορισθεί ιστολογικά, και συνήθως βασίζεται σε χαρακτηριστικά που έχουν να κάνουν με τον κυτταρικό πολυμορφισμό, την τοπική διήθηση, τη μετάσταση στους παρακείμενους ιστούς, και τη διασπορά του αρχικού όγκου σε άλλους, απομακρυσμένους ιστούς. Ωστόσο, τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την κατάταξη των θηλαστικών μπορεί να μην είναι επαρκή για τα “κατώτερα” σπονδυλωτά εξαιτίας των βιολογικών διαφορών ανάμεσα στα σπονδυλωτά και στα θηλαστικά, καθώς και για το λόγο ότι τα κριτήρια αυτά αναπτύχθηκαν γενικότερα μέσα σε ένα κλινικό πλαίσιο, για να προσφέρουν, περισσότερο, προγνωστικές πληροφορίες οι οποίες δεν ανταποκρίνονται πλήρως στα “κατώτερα” σπονδυλωτά, συμπεριλαμβανομένων και των ψαριών [7].

Στις περισσότερες περιπτώσεις, είναι άγνωστη η κλινική εικόνα και η εξέλιξη των νεοπλασιών στα ψάρια. Επίσης, η διάγνωση ενός κακοήθους νεοπλάσματος στα θηλαστικά είναι συνδεδεμένη με μία πρόγνωση επιβίωσης, η οποία πολλές φορές δεν σχετίζεται με τα ψάρια. Ανεξαρτήτως, όμως, των παραπάνω παραδοχών, κάθε έρευνα

στις νεοπλασίες των ψαριών απαιτεί η συζήτηση να διεξάγεται με τη χρήση των ανωτέρω σχεδίων κατάταξης, αφενός λόγω της “παραδοσιακής χρήσης” αυτών, αλλά και λόγω της απουσίας ειδικότερων ή ειδικών σχεδίων κατάταξης των νεοπλασιών συγκεκριμένα και μόνο για τα ψάρια.

Οι νεοπλασίες στα ψάρια είναι, γενικώς, **λιγότερο επιθετικές** από ό,τι αυτές συναντώνται κατ’ αντιστοιχία στα θηλαστικά της ξηράς [7]. Συνήθως, πρόκειται για ανεξάρτητες κεντρικές **καλοήθειες** νεοπλασίες. Συχνή, επίσης, στα ψάρια είναι και η εμφάνιση μη νεοπλασματικών **δερματικών παθήσεων**, οι οποίες περιλαμβάνουν τα κοκκιώματα, τα φυμάτια, τις κύστεις αλλά και τους παρασιτικούς ξενιστές. Αντίθετα, ενώ το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό των κακοήθων νεοπλασιών είναι η τοπική διήθηση, η μετάσταση του όγκου αποτελεί σπάνιο φαινόμενο στα ψάρια.

Παραδείγματα κακοήθων νεοπλασιών στα ψάρια, λόγω επιθετικής συμπεριφοράς ή λόγω τοπικής διήθησης, τα οποία έχουν αναγνωριστεί και καταγραφεί, είναι ενδεικτικά τα ακόλουθα:

- × το θήλωμα της μαύρης γλώσσας (Black plaice) (*Pleuronectes obscurus*) [65]
- × το δερματικό σάρκωμα στα walleyes (*Stizostedion vitreum*) [66]
- × το λεμφοαιμοποιητικό νεόπλασμα στα esocids [67, 68] και στην Japanese medaka (*Oryzias latipes*) [69]
- × καρκινικά κύτταρα σε λέπια σε ποικίλα είδη [6, 18, 70-74],
- × μελάνωμα στο πεταλουδόψαρο της Χαβάης (Hawaiian butterfly fish) (*Chaetodon multicinctus* και *C. miliaris*) [75], στα υβρίδια πλατύψαρου (platy fish) (*Xiphophorus maculatus*) x σπαθόχαρου (*X. helleri*) [76-78],
- × νεοπλασίες γεννητικών οργάνων στα υβρίδια άγριου χρυσόψαρου (wild goldfish) (*Carassius auratus*) x κυτρίνου (carp) (*Cyprinus carpio*) [50, 51],
- × νεοπλασίες γεννητικών οργάνων στα διακοσμητικά κοι carp (*C. carpio*) [79],
- × ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα στην ιριδίζουσα πέστροφα (rainbow trout) (*Oncorhynchus mykiss*) , ενώ έχει προηγηθεί έκθεση αυτών σε αφλατοξίνη [57, 80-86],

και

Π.Μ.Σ. « Υδατοκαλλιέργειες –Παθολογικά Προβλήματα Εκτρεφόμενων Υδροβίων Οργανισμών»
 ΜΙΧΑΗΛΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΥ

× νευροβλάστωμα στην ιριδίζουσα πέστροφα, ενώ έχει προηγηθεί έκθεσή τους σε διεθλυνιτροσαμίνες (DEN), [80].

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι νεοπλασίες στα ψάρια, συμπεριλαμβανομένων και των νεοπλασιών με φαινοτυπικά χαρακτηριστικά κακοήθειας, σπάνια εμφανίζουν απομακρυσμένες μεταστάσεις. Αν και η βιολογική βάση για αυτή τη σχετική **απουσία μεταστατικής συμπεριφοράς** δεν έχει προσδιορισθεί, πολλά είναι τα ανατομικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά στα ψάρια που ίσως να μπορούν να εξηγήσουν το φαινόμενο αυτό [87]. Για παράδειγμα, οι νεοπλασίες στα ψάρια είναι γενικότερα, λιγότερο επιθετικές, σε σχέση με τις αντίστοιχες των θηλαστικών [5]. Νεοπλασματικά κύτταρα στα ψάρια, ίσως να παρουσιάζουν έλλειψη από διάφορες γλυκοπρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης, που είναι απαραίτητη για την μετάσταση του όγκου. Η μετάσταση στα θηλαστικά, συχνά πραγματοποιείται μέσω της λεμφικής οδού. Το λεμφικό σύστημα στα ψάρια, διαφέρει αρκετά από αυτό των θηλαστικών αφού έχει “χαρακτηρισθεί” ως ένα δευτερεύων αγγειακό σύστημα, διότι λαμβάνει υγρά από το αρτηριακό σύστημα [88, 89]. Ακόμη, ανατομικές διαφορές στα ψάρια, συμπεριλαμβανομένης και της απουσίας συγκεκριμένων οργανικών συστημάτων σε σύγκριση με τα θηλαστικά (όπως πνεύμονες έναντι βραγχίων), ίσως να επηρεάζουν όχι μόνο τα πρώιμα στάδια της νεοπλασματικής ανάπτυξης, αλλά συνακόλουθα και τα δευτερεύοντα στάδια της μετάστασης στα ψάρια [5]. Τέλος, οι χαμηλότερες θερμοκρασίες στα ψάρια σε σχέση με τα θηλαστικά, ίσως να είναι όχι μόνο ο παράγοντας που αναστέλλει τις νεοπλασίες στα ψάρια, αλλά να σχετίζεται επίσης με την απουσία της μετάστασης [82].

Όσον αφορά τις **μεταστάσεις**, αν και σπάνιες, όταν συναντώνται δείχνουν μία ιδιαίτερη προτίμηση στα αγγειοβριθή όργανα των ψαριών, όπως το ήπαρ και ο σπλήνας, χωρίς ωστόσο να περιορίζονται αυστηρά και μόνο σε αυτά.

Οι συχνότερες μεταστάσεις που έχουν καταγραφεί στα ψάρια είναι:

- × το υποδόριο καρκίνωμα σε υβρίδια ηλιόψαρα (sunfish) [90],
- × το νεφροβλάστωμα στα ιαπωνικά χέλια (Japanese eel) (*Anguilla japonica*) [91],
- × δερματικό μελάνωμα στα πεταλουδόψαρα της Χαβάης [75],
- × λεμφοσάρκωμα στα esocids [67, 68] και στην Japanese medaka [69],
- × ηπατοκυτταρικός καρκίνος στην ιριδίζουσα πέστροφα μετά από έκθεση σε αφλατοξίνη [81, 83, 84, 86] και
- × νεόπλασμα του ενδοθηλίου των καρδιακών κοιλιών και των μεγάλων αρτηριών (αιμαγγείωμα, αιμαγγειοενδοθηλίωμα και αγγειοσάρκωμα) με πιθανή μετάσταση στα βράγχια στα mangrove rivulus (*Rivulus marmoratus*) [92], ανάμεσα σε πολλά άλλα παραδείγματα και αναφορές.

Επιπρόσθετοι παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση των νεοπλασιών στα ψάρια και έχουν αναφερθεί [5, 93] είναι οι **εσωτερικοί παράγοντες**, όπως η ηλικία, το γένος και η γενετική προδιάθεση, και **εξωτερικοί παράγοντες**, όπως η θερμοκρασία, η εποχή και η ποιότητα του περιβάλλοντος. Η συχνότητα της νεοπλασίας αυξάνεται, για παράδειγμα, σε μερικούς άγριους πληθυσμούς, όταν αυξάνεται η ηλικία και το ψάρι εκτίθεται σε καρκινογενές περιβάλλον [94-97]. Η εμφάνιση **υποδόριου ερυθροφορώματος** (erythrophoromas) στα χρυσόψαρα [98] και οι **νεοπλασίες των γεννητικών οργάνων** στα υβρίδια χρυσόψαρου Χ κυπρίνου [50, 51], επίσης αυξάνονται με την ηλικία. Θηλυκά ψάρια σε ορισμένα είδη εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα σε νεοπλασίες, το οποίο, ίσως να οφείλεται στο προωθητικό αποτέλεσμα της οιστραδιόλης. Παράδειγμα μίας αυξημένης συχνότητας των νεοπλασιών στα θηλυκά ψάρια, αποτελούν οι **νεοπλασίες του ήπατος** και το **υποδόριο ινοσάρκωμα** σε σολωμούς ιχθυοτροφείου [100], **ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα** σε άγριους πληθυσμούς σε brown bullheads (*Ictalurus nebulosus*) [94], καθώς και **καρκίνος ωοθηκών** σε διακοσμητικά κοί carp [79]. Αντιθέτως, η εμφάνιση **μελανώματος** στα υβρίδια πλατύψαρου Χ κυπρίνου είναι συχνότερη στα αρσενικά υβρίδια, αν και το φαινόμενο έχει μία κληρονομούμενη - σχετική με το φύλο - γενετική βάση [49, 101].

Π.Μ.Σ. « Υδατοκαλλιέργειες –Παθολογικά Προβλήματα Εκτρεφόμενων Υδρόβιων Οργανισμών»
 ΜΙΧΑΗΛΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΥ

Η **γενετική προδιάθεση** είναι ένας σημαντικός κληρονομικός παράγοντας στην εξέλιξη της νεοπλασίας σε όλα τα είδη, συμπεριλαμβανομένων και των ψαριών [20, 102].

Η γενετική προδιάθεση στη νεοπλασία στα ψάρια λαμβάνει χώρα μέσα στα είδη [93, 103, 104] και ανάμεσα σε είδη [80, 81, 105-107], συμπεριλαμβανομένων και των υβριδικών ψαριών, όπως τα υβρίδια χρυσόψαρου x κυπρίνου [50, 51], υβρίδια πλατύψαρου x σπαθόψαρου, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, και ποικίλα είδη ψαριών, όπως η Japanese medaka [108], το χρυσόψαρο [98] και το διακοσμητικό koi carp [79]. Για παράδειγμα, υβρίδια πλατύψαρου x σπαθόψαρου είναι ιδιαιτέρως ευάλωτα σε καρκινογόνους παράγοντες, όπως τα χημικά και η ακτινοβολία [109, 112].

Ένα μοναδικό παράδειγμα νεοπλασίας στα ψάρια, λόγω γενετικής προδιάθεσης, λαμβάνει χώρα στη μονοειδή γονογενετική Amazon molly (*Poecilia formosa*) [113]. Το είδος αποτελείται αποκλειστικά από θηλυκά, αν και το σπέρμα από αρσενικά είδη που ομοιάζουν (*P. mexicana* και *P. latipinna*) απαιτείται για να ενεργοποιηθεί μία μη μιτωτική διαίρεση των διπλοεικών ωών. Αυτή η ενεργοποίηση των ωών από το σπέρμα δεν οδηγεί σε γένεση καρυότυπου, αλλά οδηγεί στην επακόλουθη παραγωγή γενετικώς ομοιόμορφων θηλυκών προγόνων ή κλώνων [114]. Σε σπάνιες εξαιρέσεις, ωστόσο, αρσενικά μικροχρωμοσώματα ενσωματώνονται στο γενετικό υλικό του αυγού, το οποίο έχει ως συνέπεια την ανάπτυξη νέων κλώνων, ενώ οι πρόγονοι αυτών των νέων κλώνων ίσως έχουν προδιάθεση για τη δημιουργία και ανάπτυξη καρκινοκυττάρων. Η ιστογένεση ή η κυτταρική προέλευση αυτών των νεοπλασιών είναι το μακρομελανοφόρο (macromelanophore), αν και μόνο μία μικρή ποσότητα αυτών των κλώνων αναπτύσσει νεοπλασία. Συχνά, υπάρχει μία σημαντική φαινοτυπική ποικιλία των νεοπλασιών ανάμεσα στα μέλη των κλώνων, περιλαμβάνοντας την ανάπτυξη της νεοπλασίας και την τοπική εισβολή.

Συνήθως, μία αυξημένη προδιάθεση για νεοπλασία εξαιτίας εξωτερικών παραγόντων θα συμβεί σε γενετικώς προδιατεθειμένους οργανισμούς ή πληθυσμούς.

Πολλά είναι εκείνα τα γονίδια που σχετίζονται με την καρκινογένεση, όπως επίσης

Π.Μ.Σ. « Υδατοκαλλιέργειες –Παθολογικά Προβλήματα Εκτρεφόμενων Υδρόβιων Οργανισμών»
ΜΙΧΑΗΛΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΥ

πολλά είναι τα πρωτοογκογονίδια, τα κυρίαρχα ή επικρατητικά ογκογονίδια και τα κατασταλτικά ογκογονίδια (αντιογκογονίδια), ανάμεσα σε άλλα γονίδια που συνδέονται με την καρκινογένεση στα ψάρια και έχουν ταυτοποιηθεί και χαρακτηριστεί [115-120]. Η ανάμιξη αυτών των γονιδίων στην καρκινογένεση μπορεί συχνά να συνδέεται με τη **μετάλλαξη** ή άλλα **γονοτοξικά** τμήματα, ακολουθώντας την έκθεση σε χημικούς παράγοντες, αν και η σχέση της χημικής έκθεσης και τα επακόλουθα τμήματα εξαρτώνται από το χημικό παράγοντα, τα είδη ψαριών, καθώς και τον ιστό στόχο [116, 118, 120, 121].

Επιπροσθέτως, γεωγραφικές διαφορές συνδέονται με την προδιάθεση των νεοπλασιών μέσα και ανάμεσα στα είδη, οι οποίες νεοπλασίες μπορεί να οφείλονται σε μία πολύπλοκη σχέση γενετικής προδιάθεσης και έκθεσης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως τα χημικά καρκινογόνα [122, 123]. Για παράδειγμα, πληθυσμοί του Atlantic tomcod (*Microgadus tomcod*) που διαβιούν σε μολυσμένο περιβάλλον, έχουν μία αυξημένη προδιάθεση για εκδήλωση ηπατοκυτταρικού καρκίνου [124, 125] που συνδέεται με έναν πολυμορφισμό στο **P4501A1 (GYP1A)** γονίδιο στους πληθυσμούς [122].

Η **χημική έκθεση** και η επακόλουθη τροποποίηση του DNA, επίσης, έχει συνδεθεί με μία αυξημένη προδιάθεση για εμφάνιση νεοπλασιών στα άγρια ψάρια [118, 120, 126], που ίσως να σχετίζεται με την ανεπαρκή δυνατότητα διόρθωσης στο DNA των ψαριών [120, 127].

Ο ρόλος του **κυτοχρώματος P450** στην προώθηση της νεοπλασίας [122, 128] και το τροποποιητικό αποτέλεσμα των ξενοοιστρογόνων (xenoestrogens) έχει επίσης μελετηθεί [128].

Τέλος, νεοπλασίες σε ποικίλες ομάδες ψαριών, όπως οι χονδροϊχθύες chondrichthyan (*Class Chondrichthyes*), οι elasmobranchs (καρχαρίες, σαλάχια και σαλάχια γένους raja) και holcephalans (χίμαιρες - chimeras), και σε άλλα κυρίαρχα ψάρια, συμπεριλαμβανομένου του αφρικανικού πνευμονόψαρου (African lungfish)

(*Protopterus* spp.; Family Protopteridae), του ψαριού amia calva (Bowfin) (Family

Π.Μ.Σ. « Υδατοκαλλιέργειες –Παθολογικά Προβλήματα Εκτρεφόμενων Υδρόβιων Οργανισμών»
ΜΙΧΑΗΛΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΥ

Amiidae) και των Chondrostean ψαριών, όπως ο οξύρρυγχος γένους acipenser (sturgeons) και το ψάρι polyodon spathula (paddlefishes; Order Acipensiformes), είναι γενικότερα σπάνιες, αλλά, ωστόσο, έχουν αναφερθεί [15, 74, 129-134]. Η προφανής αυτή σπανιότητα, ίσως είναι ένα απόλυτο φαινόμενο, που οφείλεται στην ιδιαίτερη βιολογία αυτών των ψαριών, ή οφείλεται εν μέρει στην ελλιπή παρατήρηση και μελέτη αυτών των ψαριών.

Επίσης, έχει πιθανολογηθεί ότι η υψηλή ιονική δύναμη των elasmobranch ιστών, ίσως είναι ο παράγοντας που σχετίζεται με την απουσία των νεοπλασιών σε αυτές τις ομάδες ψαριών [135].

Τα τελευταία χρόνια σημαντική προσοχή έχει λάβει και ο ρόλος των κατασταλτικών ογκογονιδίων (ή αντιογκογονιδίων).

Νεοπλασίες έχουν, επίσης, αναφερθεί και σε μύραινες (lampreys) και σε hagfishes (Superclass Agnatha) [136], αν και αυτά τα είδη δεν είναι στην πραγματικότητα ψάρια, αλλά συχνά θεωρούνται ως ψάρια για τους σκοπούς της μελέτης, εξαιτίας της υδάτινης φύσης τους και τις γενικές ομοιότητες με τα υπόλοιπα ψάρια.

Όσον αφορά τους εξωτερικούς παράγοντες, η **θερμοκρασία** είναι ένας σημαντικός, αν όχι πρωτεύων παράγοντας, που έχει μία άμεση επιρροή στη φυσιολογική διαδικασία στα ψάρια, και κατ' επέκταση και στην εμφάνιση νεοπλασιών. Στο πλαίσιο αυτό, οι υψηλές θερμοκρασίες έχουν συνδεθεί με τη συχνή εμφάνιση νεοπλασιών στην ιριδίζουσα πέστροφα (rainbow trout) και στην japanese medaka [82, 137-139]. Ωστόσο, η επιρροή της θερμοκρασίας στην ανάπτυξη νεοπλασιών πρέπει να ιδωθεί μέσα από το πλαίσιο των φυσιολογικών επιπέδων της θερμοκρασίας σε κάθε είδος. Εποχιακές διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης νεοπλασιών [140-144] θεωρούνται ότι συνδέονται άμεσα ή τουλάχιστον μερικώς με τις εποχιακές διαφορές στη θερμοκρασία.

Ο αριθμός των ενδεχόμενων εξωτερικών καρκινογόνων παραγόντων στα ψάρια προσφάτως αναθεωρήθηκε και περιλαμβάνει πλέον και **φυσικούς**

Π.Μ.Σ. « Υδατοκαλλιέργειες –Παθολογικά Προβλήματα Εκτρεφόμενων Υδρόβιων Οργανισμών»
ΜΙΧΑΛΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΥ

παράγοντες, όπως η ακτινοβολία (x-radiation και ultraviolet radiation), αλλά και ποικίλους **χημικούς παράγοντες**.

Η ανάπτυξη της νεοπλασίας στα ψάρια όπου έχει προηγηθεί έκθεση σε **ακτινοβολία** έχει περιορισθεί και αποδειχθεί σε πειραματικές έρευνες, και γενικότερα συσχετίζεται με συγκεκριμένα γενετικά χαρακτηριστικά σε ψάρια-πειραματόζωα [5, 111, 112].

Οι χημικοί παράγοντες αποτελούν μια γνωστή αιτιολογία καρκινογένεσης στα ψάρια και έχουν ερευνηθεί και μελετηθεί ενδελεχώς σε εργαστηριακό περιβάλλον, [5, 54, 57, 145-148]. Επίσης, αρκετές είναι και εκείνες οι μελέτες οι οποίες συσχετίζουν την ανάπτυξη νεοπλασιών σε μολυσμένο περιβάλλον [5, 51, 52, 54, 59, 116, 118, 126, 149-156]. Η χρήση των ψαριών ως πειραματόζωα για την ανάπτυξη και την εξακρίβωση των χημικών καρκινογόνων αναφέρθηκε προηγουμένως [57, 93, 107, 109, 110, 126-128, 147, 151, 157-163].

Οι **χημικοί παράγοντες** στα ψάρια μπορούν να λειτουργήσουν είτε ως καρκινογενείς ουσίες, είτε ως προωθητές (promoters), είτε ως ενεργοποιητές ογκογόνων ιών. Αυτοί οι χημικοί παράγοντες μπορεί να είναι οι μικοτοξίνες (mycotoxins), οι αφλατοξίνες (aflatoxin), και τα Cyclopropanoid λιπαρά οξέα, που είναι συστατικά ενός γεύματος από βαμβακόσπορο (cottonseed meal). Ορμόνες και στεροειδή συστατικά όπως τα ξενοοιστρογόνα (xenoestrogens) [128] και τα διυδροεπιανδροστερόνα, αλογονομένα συστατικά, N-νιτρόζο χημικά όπως τα DEN, διαιθυλονιτροζαμίνη, N-μεθυλ-N-νιτρο-N-νιτρο-γουανίνη (MNNG) και N-μεθυλ-N-νιτροζουρία, μεθυλαζοξυμεθανόλη και ποικίλους πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες, όπως τα 7, 12-dimethylbenz(a)anthracene, 20-methylcholanthrene και το benzo(a)pyrene [5]. Ποικίλα N-νιτρικά συστατικά παράγονται από την αλληλεπίδραση των αμινών και των νιτρικών [164]. Η έκθεση της ιριδιζουσας πέστροφας σε αυξημένες ποσότητες από νιτρικά είναι πιθανό να οδηγήσουν στον σχηματισμό πολλών N-νιτρικών συστατικών στο μυ [165]. Ομοίως, αλογονομένα χημικά σχηματίζονται από την αντίδραση με χλωρίνη. Το νερό της βρύσης έχει υποστεί

χλωρίωση ως μέσο απολύμανσης και χρησιμοποιείται είτε σε διάφορα ενυδρεία είτε σε λίμνες. Επίσης, τα συστήματα αυτά είναι πιθανόν να περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις από νιτρώδη ή νιτρικά εξαιτίας της ελλιπούς καθαριότητας ή συντήρησης, συμπεριλαμβανομένου και του βιολογικού φιλτραρίσματος. Ωστόσο, είναι πολύ δύσκολο, αν όχι αδύνατο, το να ενοχοποιηθούν αυτά τα χημικά ως οι αιτίες της νεοπλασίας στα ψάρια.

Επιπροσθέτως, ποικίλα **απολυμαντικά** και **αντιμικροβιακά**, που είναι γνωστό ή πιθανολογούνται ότι είναι καρκινογόνα, χρησιμοποιούνται συχνά στον καθαρισμό και τη συντήρηση των ενυδρείων, των τεχνητών λιμνών αλλά και των ψαριών που βρίσκονται σε “αιχμαλωσία” [148]. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν για παράδειγμα τη *φορμόλη* (formalin) και το πράσινο του *μαλαχίτη*, που χρησιμοποιούνται ως θεραπεία σε πολλές περιπτώσεις μολυσματικών ασθενειών, αλλά κυρίως σε μολύνσεις από εξωτερικά παράσιτα, και τα ποικίλα *νιτροπαράγωγα*, τα οποία χρησιμοποιούνται στη θεραπεία βακτηριακών μολύνσεων [166]. Επίσης, το *υπεροξείδιο* του *υδρογόνου* (hydrogen peroxide), το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην απολύμανση ή τη θεραπεία εξωτερικών βακτηριακών μολύνσεων [166], έχει την τάση να προάγει την καρκινογένεση αν δοθεί σε ψάρι το οποίο προηγουμένως έχει εκτεθεί σε συστατικά N-νιτρικά [167].

Η νεοπλασία στα ψάρια που σχετίζεται με τους **ογκογόνους ιούς** μελετήθηκε προηγουμένως [60-64, 168], και περιλαμβάνει κυρίως του ρετροϊούς και ερπητοϊούς (herpesviruses).

Αν και οι **ρετροϊοί** έχουν συχνά συνδεθεί με την εμφάνιση καρκίνου στα ψάρια, ένας απόλυτος προσδιορισμός αυτής της σχέσης είναι συχνά ανέφικτος, καθώς οι ρετροϊοί είναι γενικώς δύσκολο να απομονωθούν, ενώ είναι συχνά παράγοντες ενδογενούς αιτίας [169-170], και δεν προκαλούν απαραίτητα ασθένεια, ή πιο συγκεκριμένα, κακοήθεια. Επίσης, πολλά κυτταρικά οργανίδια, όπως τα νευροεκκριτικά μόρια (neurosecretory granules) [69,] ομοιάζουν με τους ρετροϊούς σε **μικροσκοπική εξέταση και είναι δυνατόν εύκολα κάποιος να τους μπερδέψει.**

Π.Μ.Σ. « Υδατοκαλλιέργειες –Παθολογικά Προβλήματα Εκτρεφόμενων Υδρόβιων Οργανισμών»
ΜΙΧΑΗΛΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΥ

Ωστόσο, υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές που συσχετίζουν τους ρετροϊούς με τη νεοπλασία [61, 64] και περιλαμβάνουν το *λεμφοσάρκωμα* στους ενήλικους βόρειους λούτσους (*Esox lucius*) και στα muskellunge (*E. masquinongy*) [67, 68] το *μη διαφοροποιημένο σάρκωμα* του δέρματος στο βόρειο λούτσο [61] και *δερματικό λεμφοσάρκωμα* στην Japanese medaka [69]. Έχει, επίσης, διαπιστωθεί ότι το *δερματικό σάρκωμα* στα walleyes οφείλεται σε έναν ρετροϊό, ο οποίος είναι γνωστός ως ο ιός του *walleye δερματικού σαρκώματος*. Τα δερματικά σαρκώματα στα walleyes είναι απαλά, σφαιρικά, διαμέτρου από 1 έως 10mm, λευκής προς ροζ χροιάς, και περιορίζονται περισσότερο επιδερμικά [61, 66, 171]. Αποτελούνται, κυρίως, από ινοβλάστες και κολλαγόνο και περιστασιακά εμφανίζουν τοπική διήθηση [66].

Ρετροϊοί έχουν παρατηρηθεί σε στοιβάδες κυττάρων που προκαλούνται από *νευρίνωμα* (neurofibromas) και *σβάνωμα* (Schwannomas) στο δίχρωμο damselfish (*Pomacentrus paritrus*) [174], *μελάνωμα* στο πλατύψαρο [174], *νευροβλάστωμα* και *μελάνωμα* στο Χιρφορφογus, που είναι γεμάτο χημικά [176], *ινοσάρκωμα* στη νηκτική κύστη στον σολωμό Ατλαντικού (Atlantic Salmon) (*Salmo salar*) [177], *επιχείλιο ίνωμα* (ή οδόντωμα) στο αγγελόψαρο (angelfish) (*Pterophyllum scalare*) [178], *δερματικά ινώματα* και *ινοσάρκωμα* στο hooknose (*Agonus cataphractus*) [179], και *δερματικό θήλωμα* (cutaneous papillomas) στα white suckers (*Catostomus commersoni*) [51] και στο σολωμό του Ατλαντικού [143].

Η πάθηση που είναι γνωστή ως *θαλασσαιμία* και είναι τύπος λευχαιμίας, είναι μία ενδημική νόσος του Chinook σολωμού (*Oncorhynchus tshawytscha*) στη Βρετανική Κολομβία [180], ενώ έχει, επίσης, παρατηρηθεί και στον Chinook σολωμό της Καλιφόρνιας [181] αλλά και στο σολωμό του Ατλαντικού και στο Coho σολωμό (*O. kisutch*) της Χιλής. Ο αιτιοκλητικός παράγοντας δεν έχει ακόμα καθορισθεί επακριβώς, ωστόσο, έχει ενοχοποιηθεί ένας ρετροϊός [182], ή ένα εσωτερικό μικροσπορίδιο παράσιτο, το *Nucleospora salmonis* (*Microsporea enterocytozoonidae*) [181]. Η ασθένεια χαρακτηρίζεται από μία ήπια έως σοβαρή λευχαιμική κατάσταση με

ταυτόχρονη μόλυνση ποικίλων ιστών, και κυρίως οργάνων με μεγάλη αγγειοβοήθεια, όπως το ήπαρ, ο σπλήνας και τα νεφρά.

Οι νεοπλασίες που οφείλονται στους **ερπητοϊούς** είναι λιγότερο συχνές στα ψάρια [64], αλλά όχι λιγότερο σημαντικοί, και περιλαμβάνουν τους σχετικούς ερπητοϊούς των σολωμοειδών: *Oncorhynchus masou virus* ή OMV [183, 184] και *Yamame tumor virus* ή YTV [185]. Αυτοί οι ιοί προκαλούν σοβαρή συστηματική ασθένεια στους νεαρούς σολωμούς, και τα επιζώντα ψάρια ίσως αναπτύξουν θηλώματα (papillomas) και βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (Basal cell neoplasms) στο δέρμα, στο στόμα, στο ουραίο πτερύγιο, στον κερατοειδή χιτώνα, περιοφθαλμικό υμένα και στο ήπαρ [185-188]. Επιρρεπή είδη είναι ο masou σολωμός (*Oncorhynchus masou*), ο Coho σολωμός, ο chum σολωμός (*O keta*), ο kokanee σολωμός (*O nerka*) και η ιριδίζουσα πέστροφα [189, 190]. Μερικοί ερπητοϊοί έχουν ακόμα συσχετισθεί με υπερπλαστικά έλκη, με συγκιτώματα, και κυτταρικό καρκίνωμα λεπιού στο κεφάλι και τα πτερύγια της ιριδίζουσας μαρίδας (rainbow smelt) (*O smerus mordax*) και της ευρωπαϊκής μαρίδας (European smelt) (*O eperlanus*) [191-194].

Τέλος, η **λευχαιμία** στο *Red Sea bream* (*Pagrus major*), που προφανώς προέρχεται από τον σπλήνα με επαγόμενη συστηματική συμμετοχή, έχει συνδεθεί με διάφορους **αδενοϊούς** [195]. Η **επιδερμική υπερπλασία** με την ανάπτυξη θηλωμάτων στο dab (*Limanda limanda*) έχει, επίσης, συνδεθεί με τους αδενοϊούς [196]. Θηλώματα που περιέχουν στοιχεία ιών ή που μπορεί να έχουν ως αιτιολογία ιούς, αλλά δεν έχουν χαρακτηριστεί περαιτέρω, έχουν, επίσης, αναφερθεί βιβλιογραφικώς [22, 64, 141, 197, 198].

Ακόμα, νεοπλασία στα ψάρια μπορεί να προκληθεί από μία **παρασιτική ή βακτηριακή μόλυνση**. Ως παραδείγματα θα μπορούσαν να αναφερθούν:

- × Η **πλασματοκυτοειδής λευχαιμία** (plasmacytoid leukemia) στον Chinook σολωμό και σε άλλα σολωμοειδή με την ενδοκυτταρική μικροσποριδιακή μόλυνση από το *Nucleospora salmonis* [181, 199]

όπως αναφέρθηκε προηγουμένως.

Π.Μ.Σ. «Υδατοκαλλιέργειες –Παθολογικά Προβλήματα Εκτρεφόμενων Υδρόβιων Οργανισμών»
ΜΙΧΑΛΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΥ

- × Επίσης, η μόλυνση από το νηματοειδές nematode *Pseudocapillaria tomentosa* έχει συσχετισθεί με τα επιθετικά καρκινώματα και τις κακοήθεις νεοπλασίες του εντέρου στο Zebrafish (*Danio rerio*) [200].
- × Κοκκιωματώδεις βλάβες στο καλκάνι (turbot) (*Scophthalmus maximus*) εξαιτίας μιας μόλυνσης από αιμογρανίνη μπορεί να συγχέονται με το λέμφωμα [201].
- × Το βακτήριο *V-fischeri* έχει, επίσης, απομονωθεί στο καλκάνι με δερματικό θήλωμα [202].

2.2 ΕΙΔΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ ΣΤΑ ΨΑΡΙΑ

Πολλά είναι τα είδη των ψαριών που έχουν χρησιμοποιηθεί ως πειραματόζωα για να μπορέσει να εκτιμηθεί και να καταγραφεί η πιθανότητα της καρκινογένεσης από τις χημικές ουσίες. Δύο μοντέλα της κατηγορίας αυτής παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

A. Μελάνωμα σε υβρίδια πλατύψαρου x σπαθόψαρου

Ένα από τα πιο παλιά και ευρέως χρησιμοποιούμενα μοντέλα ζώων, όχι μόνο για τις νεοπλασίες αλλά και για ποικίλες άλλες ασθένειες, αποτελούν τα υβρίδια πλατύψαρου (*Xiphophorus maculatus*) x σπαθόψαρου (*Xiphophorus helleri*), τα οποία εξαιτίας της γενετικής τους ρύθμισης παρουσιάζουν αυθόρμητη ανάπτυξη μελανωμάτων [48, 49, 76, 203, 204]. Ιστορικά, τα μελανώματα σε αυτά τα υβρίδια παρατηρήθηκαν αρχικά και μελετήθηκαν στις αρχές του 20^{ου} αιώνα [5, 48, 205], αν και το μοντέλο αυτό εξακολουθεί να προσφέρει μία εσωτερική εικόνα στα μοριακά και κυτταρικά γεγονότα, τα οποία συμμετέχουν στην καρκινογένεση. Συγκεκριμένα, η έκφραση αυθόρμητων μελανωμάτων σε αυτά τα υβρίδια σχετίζεται με μία πολυεπίπεδη και πολυδιάστατη ρύθμιση του κυρίαρχου στη ρύθμιση του φύλου ογκογονιδίου, όπως καθορίστηκε παλαιότερα από τους κλασσικούς γενετιστές, χρησιμοποιώντας μεσοειδική παραγωγή μικρών γενών των πλατύψαρων με τα σπαθόψαρα [48, 76, 78, 109, 157, 206]. Το κυρίαρχο ογκογονίδιο που ρυθμίζει το φύλο, το οποίο έχει καθορισθεί ως *ONC-Xmrk* (ή *Xmrk* ή *Xmrk-2* ή *x-erbB*a*), είναι ένα δομικά μετασχηματισμένο και τοποθετημένο εσωτερικά, ή πρόσθετο αντίγραφο του *INV-Xmrk* (ή *Xmrk-1* ή *X-erbB*i*) γονιδίου το οποίο κωδικοποιεί έναν εντός της μεμβράνης δέκτη τυροσίνης κινάσης, παρόμοιο με τον δέκτη του παράγοντα ανάπτυξης της επιδερμίδας (EGF) [205-215].

Νεώτερες έρευνες αποδεικνύουν ότι αυτό το ογκογονίδιο είναι ένα ακριβές αντίγραφο του γονιδίου *egfr coortholog egfr-b*, που απέκτησε μία κατασκευαστική δραστηριότητα και υπερέκφραση σε δερματικά κύτταρα, που καταπιέζει την διαφοροποίηση των μελανοκυττάρων [216], αλλά συμμετέχει επίσης και στην αναστολή της κυτταρικής απόπτωσης αυτών [205], γεγονός που οδηγεί σε μεταλλάξεις και την εξέλιξη αυτών σε νεοπλασίες των μελανοκυττάρων [205, 214, 217]. Η διαφοροποίηση των μελανοκυττάρων ελέγχεται από την τελική αποτύπωση, που σχετίζεται με την μικροφθαλμία, λόγω της έκφρασης του DNA [216, 218].

Το ογκογονίδιο (*Xmrk*), αυτό καθεαυτό, είναι αρκετό για την ανάπτυξη μελανώματος [213], και σχετίζεται με το κυρίαρχο γονίδιο που καθορίζει το φύλο, το οποίο είναι γνωστό ως το μακρομελανοφόρο γονίδιο ή το πρωτοογκογονίδιο [*Tu*] που ορίζει το είδος του δέρματος [76, 210, 219]. Η ενεργοποίηση και η υπερέκφραση του ογκογονιδίου προφανώς συμβαίνει στην απουσία ενός κατασταλτικού ογκογονιδίου ή αντιογκογονιδίου, ή ενός αυτοσωμικού γονιδίου [157, 210, 211, 218]. Τελευταίες μελέτες αποδεικνύουν ότι το αντιογκογονίδιο εξαρτάται από την κυκλάση, που αναστέλλει την κινάση, και όταν αυτή απουσιάζει, αντικαθίσταται από ένα δομικά μεταλλαγμένο αντίγραφο (*CDKN2X*), το οποίο ανευρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο μελάνωμα [208, 220, 221].

Το ζευγάρωμα θηλυκών πλατύψαρων, τα οποία έχουν μακρομελανοφόρα και είναι ομοζυγωτικά για το ογκογονίδιο που σχετίζεται με το φύλο και για το αντιογκογονίδιο που δε συνδέεται με το φύλο, με τα αρσενικά *swordtail*, τα οποία δε διαθέτουν μακρομελανοφόρα και είναι ομοζυγωτικά για την απουσία του ογκογονιδίου και του αντιογκογονιδίου, έχει ως αποτέλεσμα τα **F1 υβρίδια** τα οποία έχουν μακρομελανοφόρα και είναι ετερόζυγα για το ογκογονίδιο και το αντιογκογονίδιο [76, 78, 109, 157, 206]. Τα μακρομελανοφόρα σε αυτά τα F1 υβρίδια δε διαφέρουν πολύ από τα φυσιολογικά μακρομελανοφόρα και τα νεαρά υβρίδια παρουσιάζουν μελάνωμα (καλοήθες μελάνωμα) [49, 76, 157]. Επίσης, μεγάλα επιθετικά μελανώματα είναι πιθανόν να αναπτυχθούν σε ενήλικα F1 υβρίδια [76, 78].

Π.Μ.Σ. « Υδατοκαλλιέργειες –Παθολογικά Προβλήματα Εκτρεφόμενων Υδρόβιων Οργανισμών»
ΜΙΧΑΗΛΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΥ

Τα υβρίδια Backcross προκύπτουν από το ζευγάρωμα ενός F1 υβριδίου με ένα αρσενικό πλατύψαρο και εμφανίζουν τέσσερις γονότυπους και τρεις φαινότυπους, σύμφωνα με το νόμο του Μέντελ. Το 25% των υβριδίων έχουν έναν γονότυπο και φαινότυπο που είναι ίδιος με αυτό του F1 υβριδίου και το 25% των υβριδίων έχουν μακρομελανοφόρα και είναι ομοζυγωτικά για την παρουσία του ογκογονιδίου, αλλά ομοζυγωτικά για την απουσία του αντιογκογονιδίου [76, 78, 109, 157, 206]. Ο τελευταίος γονότυπος καταλήγει στη δημιουργία μελανώματος στα νεαρά ψάρια, το οποίο μπορεί να συμβεί και πριν από τη γέννα. Σε αντίθεση με τα μελανώματα τα οποία αναπτύσσονται στα ενήλικα F1 υβρίδια, τα μελανώματα στα backcross υβρίδια είναι ιδιαιτέρως επιθετικές δερματικές και υποδόριες νεοπλασίες με διήθηση στους παρακείμενους υποδόριους σκελετικούς μυς.

B. Οι ηπατοκυτταρικές νεοπλασίες στην ιριδίζουσα πέστροφα εξαιτίας της αφλατοξίνης

Οι ηπατοκυτταρικές νεοπλασίες στην ιριδίζουσα πέστροφα έχουν αναφερθεί από τις αρχές του 20ου αιώνα, ωστόσο, αρκετές είναι οι νεότερες αναφορές, μετά την εισαγωγή της ξηράς τροφής στις ιχθυοκαλλιέργειες, ως υποκατάστατο των εντόσθιων των ψαριών ως τροφή [80].

Η αυξημένη συχνότητα των ηπατοκυτταρικών νεοπλασιών οφείλεται στη **μόλυνση** αυτών των ξηρών τροφών, αλλά κυρίως στις ουσίες τις αποτελούμενες από σπόρους βάμβακος, με *Aspergillus flavus* και *A. parasitica*, με επακόλουθο την αλλοίωση αυτών των τροφών εξαιτίας της παραγωγής πολλών αφλατοξινών [105]. Στρατηγικές για να αποφευχθεί η μόλυνση και η αλλοίωση των ξηρών τροφών είχαν ως συνέπεια την ελάττωση ή και την εξαφάνιση του φαινομένου αυτού.

Ως συμπέρασμα αυτών των παρατηρήσεων προκύπτει η διαπίστωση ότι η ιριδίζουσα πέστροφα, και ιδιαίτερα το είδος Shasta, είναι από τα πλέον ευαίσθητα σπονδυλωτά είδη στις καρκινογενείς συνέπειες της επίδρασης της αφλατοξίνης, ενώ η

δράση αυτή ενισχύεται περισσότερο από τα κυκλοπροπενοειδή οξέα, τα οποία είναι φυσικά συστατικά του βαμβακόσπορου [93, 104, 105, 127, 222].

Πολλοί τύποι αφλατοξινών παράγονται από αυτούς τους μύκητες, αν και η αφλατοξίνη B1 (AFB1) είναι το βασικότερο συστατικό και το πιο ισχυρό καρκινογόνο [121]. Η αφλατοξίνη B1 μπορεί να προκαλέσει γενετικές βλάβες, όπως η δημιουργία ανώμαλων χρωμοσωμάτων [121, 127]. Το κυρίαρχο επακόλουθο DNA στην ιριδίζουσα πέστροφα είναι το 8,9-διϋδρο-8-(N7-γουανίνη)-9 υδρόξυ-AFB1 (AFB1-N7-Gua), το οποίο δημιουργείται από το δεσμό ανάμεσα στις AFB1-8,9-εποξίδια και στις βάσεις γουανίνης του DNA [121]. Η ευαισθησία της ιριδίζουσας πέστροφας στην αφλατοξίνη, πιθανόν οφείλεται στην αναποτελεσματική επιδιόρθωση του DNA [120, 127] και στην ισχυρή ενεργοποίηση του κυτοχρώματος P450 [127].

Οι ηπατικές νεοπλασίες ως αποτέλεσμα της έκθεσης σε αφλατοξίνη, είναι η τελική κατάσταση προνεοπλασματικών προβλημάτων, όπως τα *ηπατικά αδενώματα*, τα *ηπατοκυτταρικά καρκινώματα*, το *χολαγγείωμα*, το *χολαγγειοκυτταρικό καρκίνωμα*, καθώς και νεοπλασίες συνδυασμένης ηπατικής προέλευσης [57, 82, 84, 85]. Τα καρκινώματα αυτά είναι επιθετικά και επιδεικνύουν μεταστατική συμπεριφορά [81, 83-86]. Έμβρυα της ιριδίζουσας πέστροφας, που έχουν εκτεθεί σε αφλατοξίνη, αναπτύσσουν νεοπλασία μετά από 9 έως 12 μήνες, ενώ η ευαισθησία στην ανάπτυξη της νεοπλασίας είναι αυξημένη αν η έκθεση σε αφλατοξίνη γίνεται παράλληλα με την ανάπτυξη του ήπατος [223, 224]. Τέλος, τα θηλυκά ψάρια μπορεί να είναι περισσότερο επιρρεπή στις καρκινογενείς δράσεις της αφλατοξίνης [100], εξαιτίας των προωθητικών συνεπειών της οιστραδιόλης [84, 99].

2.2.1 Δερματικές νεοπλασίες

Η συζήτηση για συγκεκριμένες μορφές νεοπλασιών στα ψάρια θα διεξαχθεί σύμφωνα με το σύστημα οργάνων και θα ξεκινήσει με τις νεοπλασίες του δέρματος [6, 7, 12, 17, 18, 24,64], λόγω της σχετικής ευκολίας εντοπισμού και της επακόλουθης διάγνωσης των δερματικών νεοπλασιών.

Οι δερματικές νεοπλασίες είναι γενικώς **καλοήθεις** - με λίγες εξαιρέσεις - αν και η επανεμφάνιση είναι συνήθης στην περίπτωση της μη ολοκληρωτικής χειρουργικής αφαίρεσης. Ωστόσο, η ιστολογική κατάταξη των δερματικών νεοπλασιών στα ψάρια, συχνά, είναι δύσκολη, εξαιτίας των κοινών χαρακτηριστικών των δερματικών αλλοιώσεων.

Τα **θηλώματα** είναι οι πιο συχνές δερματικές νεοπλασίες, τόσο στα άγρια ψάρια όσο και τα ψάρια ιχθυοτροφείου [6]. Τα θηλώματα στα ψάρια είναι συνήθως καλοήθη, διακριτά, με ελαφρώς έως ξεκάθαρες διογκώσεις, μαλακά προς σκληρά, όγκοι με μια μαλακή προς σκληρή/άγρια επιφάνεια και μια στενή έως φαρδιά βάση, αλλά μπορούν επίσης να εμφανισθούν ως ελαφρώς “υπεργερμένες” επίπεδες, δερματικές βλάβες [6, 18, 24, 225]. Η εμφάνιση των θηλωμάτων είναι τυχαία και συχνά συγκεντρική με ανάμιξη του κεφαλιού, συμπεριλαμβανομένου του στόματος, του κορμού και των πτερυγίων. Οι δερματοπάθειες είναι πιθανό να είναι ερεθισμένες λόγω του συνεχούς τραυματισμού [6], ενώ η ανάπτυξη των θηλωμάτων στα ψάρια του ιχθυοτροφείου συχνά συνδέεται με χρόνιο τραύμα ή ερεθισμό.

Ακόμα, τα θηλώματα μπορεί να έχουν μία αιτιολογία λόγω ιού, μία πολυπαραγοντική αιτιολογία με έναν ιό ή μία άγνωστη αιτιολογία, αφού στοιχεία ιών συχνά συνδέονται με νεοπλασματικούς ιστούς [6, 18, 64].

Μία σπάνια νεοπλασία στα ψάρια είναι το *θήλωμα* της άγριας μαύρης γλώσσας, το οποίο σχετίζεται συχνά με τοπική εισβολή, δυσπλασία των νεοπλασματικών επιδερμικών κυττάρων, που έχει χαρακτηριστεί ως έκτοπτο δερματικό *ραβδομυοσάρκωμα* [65].

Τα *θηλώματα*, επίσης, έχουν περιγραφεί στο *koi carp*.

Τα *θηλώματα* έχουν περιγραφεί, επίσης, και στα ψάρια των εργαστηρίων, τα οποία έχουν εκτεθεί σε χημικούς παράγοντες, ενώ επιπρόσθετα έχουν περιγραφεί σε άγρια ψάρια που προέρχονται από μολυσμένο περιβάλλον [5].

Το *κυτταρικό καρκίνωμα* στο λέπι (*squama*) είναι σπάνιο στα ψάρια, αλλά ωστόσο έχει παρατηρηθεί σε ποικίλους άγριους πληθυσμούς και ενδεχομένως να συμβεί σε ατομικές περιπτώσεις ψαριών ιχθυοτροφείου. Η δερματική έκφραση είναι τυχαία, αν και η κρανιακή εντόπιση συμπεριλαμβανομένης και της στοματικής είναι ένα σύνθητες σημείο ανάπτυξης. Τα *καρκινώματα του κυττάρου του λεπιού* συχνά μοιάζουν με συγκιτώματα ή προέρχονται από παθήσεις του συγκιτίου [6, 71-74], ή μπορεί να είναι ένα διάχυτο, διεισδύον νεόπλασμα που έχει ως αποτέλεσμα την αλλοίωση και την εξέγκωση με την επακόλουθη ανάμιξη του υποδόριου ιστού [18]. Ιστολογικά, τα καρκινώματα του κυττάρου του λεπιού είναι τοπικώς επιθετικά νεοπλάσματα με απώλεια της μεμβρανώδους βάσης και την εμφάνιση δερματικών χορδών και κύστες από νεοπλασματικά κύτταρα τα οποία συνιστούν φαινοτυπικά χαρακτηριστικά κακοήθειας [6, 72, 73]. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η δερματική εξέγκωση του πλάγιου πλευρού του σώματος εξαιτίας του καρκινώματος του κυττάρου του λεπιού του οποίου προφανώς προέρχεται από συγκίτωμα έχει παρατηρηθεί στο *koi carp* [73], και το καρκίνωμα του κυττάρου του λεπιού με ηπατική μετάσταση έχει παρατηρηθεί στο υβρίδιο ηλιόψαρου [90].



Εικόνα 1: Θήλωμα σε σολωμό

Π.Μ.Σ. « Υδατοκαλλιέργειες –Παθολογικά Προβλήματα Εκτρεφόμενων Υδρόβιων Οργανισμών»
ΜΙΧΑΗΛΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΥ

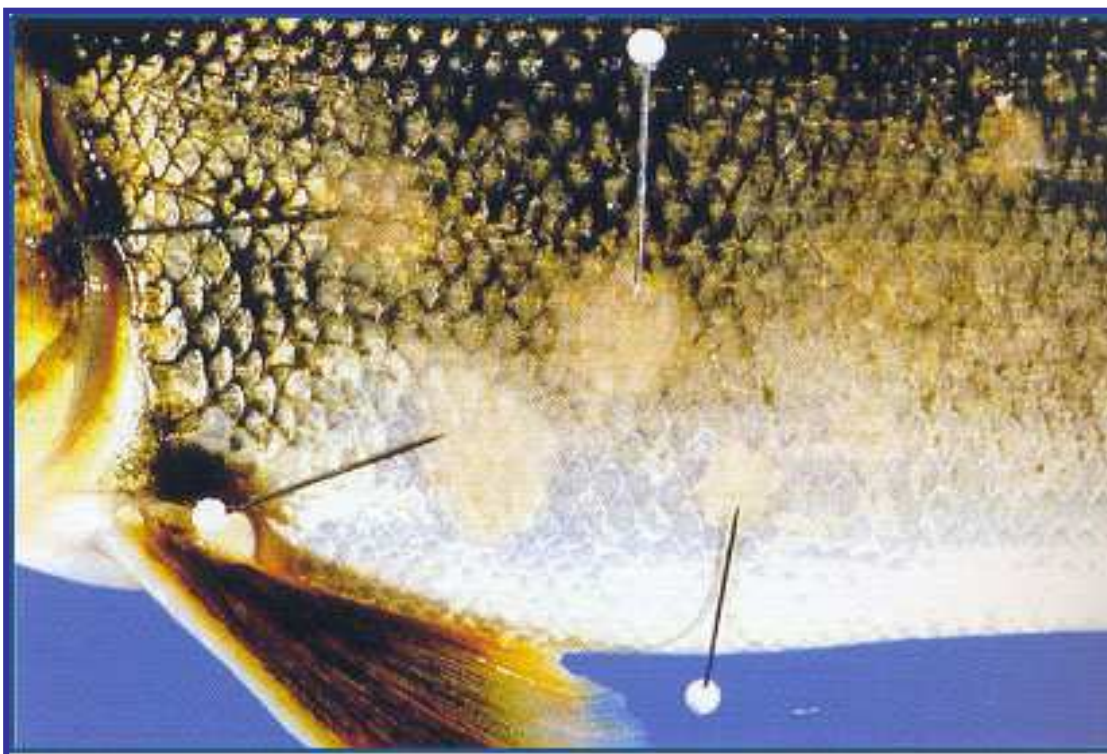
Περιστασιακά καρκινώματα έχουν περιγραφεί στα ψάρια των εργαστηρίων τα οποία έχουν εκτεθεί σε χημικούς παράγοντες [5]. Ένα επιδερμικό *κυσταδένωμα* έχει παρατηρηθεί στο guppy (*Poecilio reticulata*) [226].



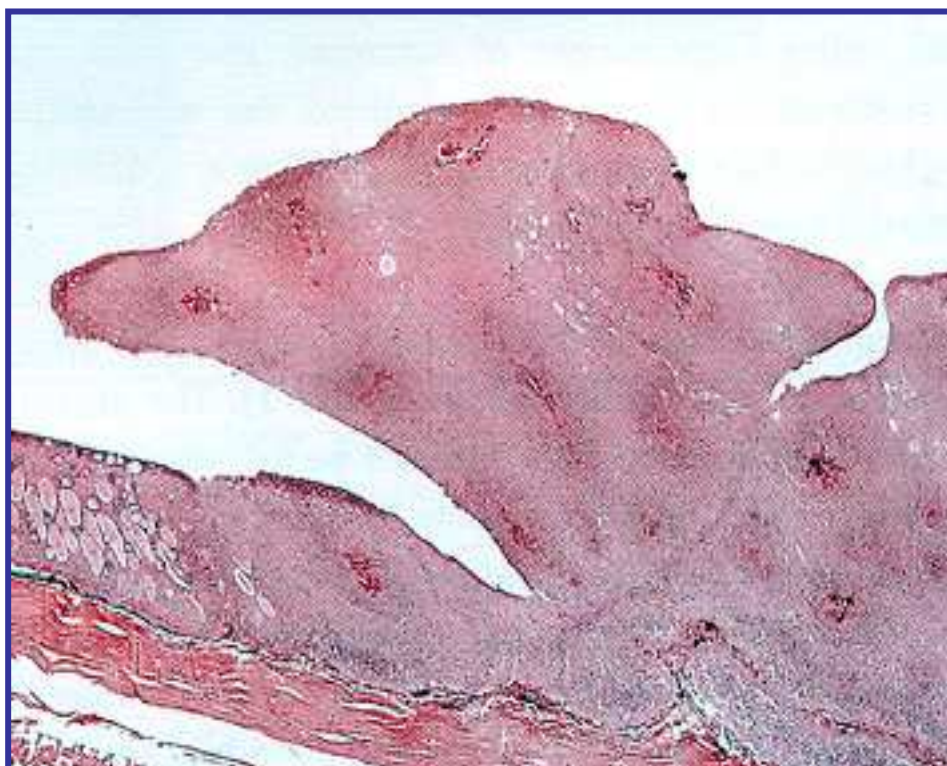
Εικόνα 2: Θήλωμα



Εικόνα 3: Επιχειλίο θήλωμα σε white sucker.



Εικόνα 4: Μερικά θηλώματα εμφανίζονται ως επίπεδες επιφάνειες παρά ως προβάλλουσες εξεργασίες



Εικόνα 5: Ιστοπαθολογία ενός τυπικού brown bullhead θηλώματος, που δείχνει μετατροπή από υγιή επιδερμίδα σε υπερπλαστική

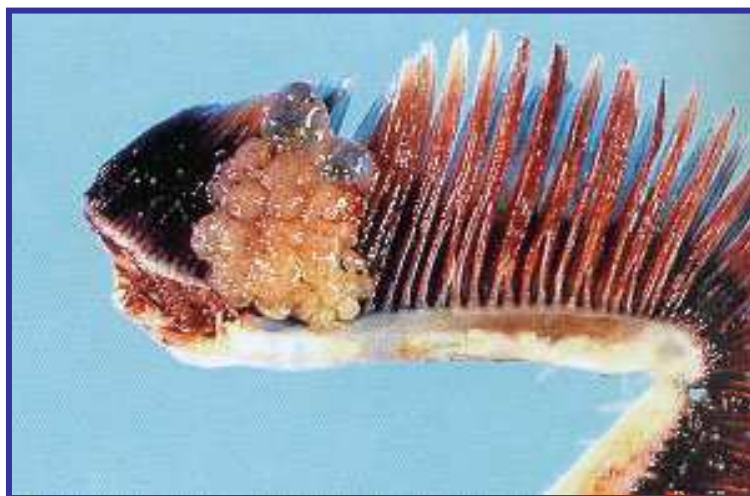
2.2.2 Νεοπλασίες στα βράγχια

Οι νεοπλασίες στα βράγχια στα ψάρια είναι σπάνιες, γεγονός που προκαλεί απορία, δεδομένης της έκτασης της επιθήλιας περιοχής και της επακόλουθης έκθεσής της σε ποικίλους περιβαλλοντολογικούς χημικούς και μολυσματικούς παράγοντες [7].

Βραγχοβλαστώματα ή νεοπλασίες των βραγχίων έχουν παρατηρηθεί σε άγρια σολωμοειδή [18] και έχουν αναπτυχθεί σε ψάρια εργαστηρίων που είναι εκτεθειμένα στο MNNG [240] και στο DEN [5]. Επιθετικά καρκινώματα της κοιλότητας έχουν επίσης παρατηρηθεί στο *koi carp* [18]. Επιπρόσθετα, στα νεοπλάσματα των βραγχίων περιλαμβάνονται τα ακόλουθα: *οστεοβλαστικό οστεοσάρκωμα* (*Barbus barbus plebejki*) [241], *οστεοσάρκωμα* στην τσιπούρα sea bream (*Sparus aurata*) [242] και *χόνδρωμα* του βραγχιακού τόξου ή του νηματοειδούς χόνδρου και *φίβρωμα* (fibroma) στο τόξο των βραγχίων [7].

Νεοπλασίες στα ψευδοβράγχια (Pseudobranch) δεν έχουν παρατηρηθεί σε ψάρια ενυδρείου, αν και περιπτώσεις αδενωμάτων στα ψευδοβράγχια, τα οποία αποτελούνται από μεγάλα κύτταρα, γνωστά ως Χ-κύτταρα (x-cells), λαμβάνουν χώρα σε πληθυσμούς άγριων μουρούνων (*Gadus spp.*) και άλλα άγρια ψάρια [5, 18, 243].

Τέλος, οι νεοπλασίες στα βράγχια πρέπει να διαφοροποιηθούν από τις νεοπλασίες του θυρεοειδή ή άλλες παθήσεις του θυρεοειδή, όπως βρογχοκήλη.



Εικόνα 6: Χόνδρωμα βραγχιακού τόξου

2.2.3 Νεοπλασίες του ανώτερου πεπτικού συστήματος



Εικόνα 7: Αγγελόψαρο με όγκο από μόλυνση των δοντιών. Τόσο μεγάλοι όγκοι οδηγούν συνήθως σε προβλήματα λόγω ανικανότητας σίτισης.

Νεοπλασίες που οφείλονται σε μολύνσεις των δοντιών εντοπίζονται περιστασιακά σε συγκεκριμένα είδη ψαριών [24, 244, 245], συμπεριλαμβανομένων των οδοντωμάτων του άγριου αγγελόψαρου.

Αυτές οι νεοπλασίες είναι αυξητικοί, στρογγυλοί όγκοι του στόματος, των χειλέων και της γνάθου, οι οποίοι γενικά θυμίζουν τα θηλώματα και οι νεοπλασίες έχουν συχνά χαρακτηριστεί ως *ινώματα* ή *ινοσαρκώματα* [178]. Ιστολογικά, τα τμήματα αυτά, αρχικώς, αποτελούνται από οδοντικά στοιχεία μέσα σε ένα πυκνό ιστό κολλαγόνου με ένα ελάχιστο στοιχείο επιθηλίου. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, στοιχεία ρετροϊών έχουν εντοπισθεί μέσα στους νεοπλασματικούς ιστούς [178]. Τα νεοπλάσματα μπορούν να αφαιρεθούν χειρουργικά χωρίς να επανεμφανισθούν [178], αν και η χειρουργική αφαίρεση θα πρέπει να διεξάγεται με ιδιαίτερη προσοχή, διότι ένα σημαντικό τμήμα του σαγονιού μπορεί να χρειασθεί να αφαιρεθεί. Με την αφαίρεση μεγάλων τμημάτων θα χειροτερεύσει περαιτέρω η ήδη βεβαρημένη κατάσταση ή θα διακινδυνεύσει η επιβίωση του παθόντος ψαριού.

Άλλες νεοπλασίες του ανωτέρου πεπτικού συστήματος είναι σπάνιες στα ψάρια. Ωστόσο, επιθετικά καρκινώματα και μικτές κακοήθεις νεοπλασίες του εντέρου στο zebrafish έχουν συνδεθεί με το νηματώδες (nematode) *Pseudocapillaria tomentosa* [200]. Γαστρικά αδενώματα έχουν παρατηρηθεί στην ιριδίζουσα πέστροφα που έχει εκτεθεί σε χημικά [127]. Επειδή η νηκτική κύστη είναι συνδεδεμένη με το πεπτικό σύστημα μέσω ενός αεραγωγού (pneumatic tract) στα physostomous ψάρια (αλλά όχι στα physoclistus ψάρια), οι νεοπλασίες της νηκτικής κύστης συχνά περιλαμβάνονται στις συζητήσεις πάνω στο πεπτικό σύστημα και περιλαμβάνουν αδενώματα και αδενοκαρκινώματα στην Ιαπωνική medaka και guppy [246], θηλώματα πλακώδους επιθηλίου στην ιριδίζουσα πέστροφα [127] και σαρκώματα στον σολωμό του Ατλαντικού [177, 247]. Αδενώματα του οισοφάγου και γαστρικά αδενώματα, αδενοκαρκινώματα του εντέρου και θηλώματα της νηκτικής κύστης έχουν, επίσης, παρατηρηθεί σε ψάρια εργαστηρίου που έχουν εκτεθεί σε χημικούς παράγοντες [5].



Εικόνα 8: Λίπωμα στο καφέ bullhead

2.2.4 Ηπατικές και παγκρεατικές νεοπλασίες

Οι ηπατικές νεοπλασίες είναι, γενικώς, οι πιο συχνές εσωτερικές νεοπλασίες στα ψάρια, αν και η ακριβής αιτία της διάδοσης αυτών των νεοπλασιών είναι δύσκολο να διαπιστωθεί στα ελεύθερα ψάρια / μη εργαστηρίου, διότι οι εσωτερικές νεοπλασίες προφανώς είναι λιγότερο εμφανείς και για το λόγο αυτό λιγότερο πιθανό να εξετασθούν όπως οι εξωτερικές νεοπλασίες.

Ανεξαρτήτως, οι ηπατικές νεοπλασίες δεν είναι σπάνιες στα άγρια ψάρια - κυρίως τα ψάρια που διαμένουν σε μολυσμένο περιβάλλον [5, 125, 136, 248] – και τα εργαστηριακά ψάρια, τα οποία για λόγους πειραματικούς έχουν εκτεθεί σε ποικίλα καρκινογενή χημικά [5]. Αυτές οι νεοπλασίες περιλαμβάνουν: το *ηπάτωμα*, το *ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα*, το *χολαγγείωμα*, το *χολαγγειοκυτταρικό καρκίνωμα* (choolangio carcinomas) και “συνδυασμένες” νεοπλασίες.

Η μετάσταση των ηπατικών καρκινωμάτων στον σπλήνα δεν είναι σπάνιο εύρημα, όπως για παράδειγμα είναι η μεταστατική συμπεριφορά των ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων στην ιριδίζουσα πέστροφα ως αποτέλεσμα της έκθεσης στις αφλατοξίνες, που συζητήθηκε προηγουμένως [80, 81, 83, 84, 86].

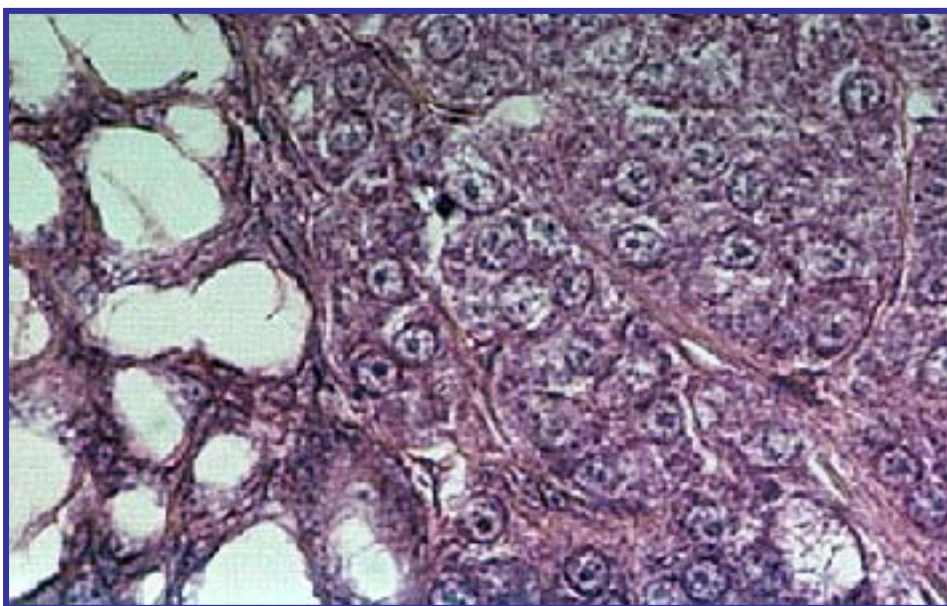
Μία ηπατική νεοπλασία που χαρακτηρίζεται ως *ηπατοβλάστωμα* έχει παρατηρηθεί στο *mummichugs* (*Fundulus heteroclitus*) από ένα περιβάλλον μολυσμένο με πίσσα [249].

Καρκίνος των χοληφόρων έχει αναφερθεί στον άγριο μπλε καρχαρία (*Prionace glauca*) [131].



Εικόνα 9: Θήλωμα στο συκώτι ενήλικου σολωμού του Ατλαντικού

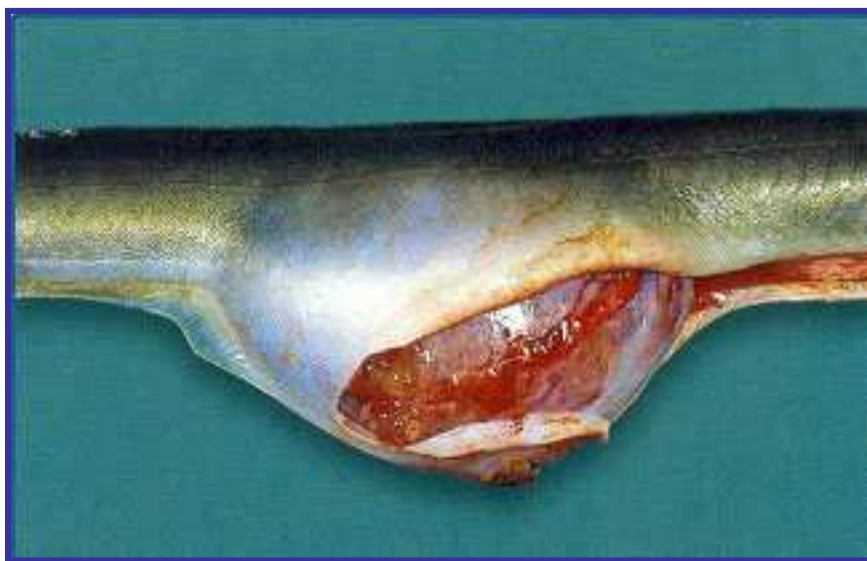
Ωστόσο, ηπατικές νεοπλασίες δεν παρατηρούνται συχνά σε είδη ενυδρείου. Νεοπλασίες της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος (αδενώματα, αδenoκαρκινώματα και κυσταδενώματα) είναι σπάνιες στα ψάρια, αλλά έχουν παρατηρηθεί σε ψάρια που είναι εκτεθειμένα στη διαιθυλονιτροζαμίνη, μεθυλαζοξυμεθανόλη και στους πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες (polycyclic aromatic hydrocarbons) [5].



Εικόνα 10 Ηπατοκυτταρικός καρκίνος

2.2.5 Νεοπλασίες των νεφρών

Οι νεφρικές νεοπλασίες είναι, επίσης, σπάνιες στα ψάρια, μολονότι νεφροβλαστώματα και αδενοκαρκινώματα των νεφρών έχουν αναφερθεί προηγουμένως. Συγκεκριμένα, *νεφροβλαστώματα* έχουν παρατηρηθεί στην ιριδίζουσα πέστροφα, στη μαρίδα (ατλαντικού), στο Ιαπωνικό χέλι και στη ριγωτή πέρκα (*Morone saxatilis*) [7, 18, 91, 250, 251]. Οι νεοπλασίες προέρχονται από εμβρυϊκά κύτταρα και για το λόγο αυτό αποτελούνται από ποικίλες ποσότητες επιθηλιακών και ινωδών στοιχείων [7].



Εικόνα 11: Νεφροβλάστωμα στο χέλι

Νεφρικά αδενοκαρκινώματα έχουν επίσης εντοπισθεί στην τιλάπια (*tilapia*) [232, 252] και στα gurries [253], ενώ αδενοκαρκινώματα του πυελοκαλλικικού συστήματος έχει παρατηρηθεί στα oscar (*Astronotus ocellatus*) [254], που είναι ένα σύννηθες ψάρι ενυδρείου, και ενδέχεται να έχουν γενετική αιτία. Νεφρικά αδενοκαρκινώματα και νεφροβλαστώματα έχουν επίσης επηρεάσει τα ψάρια εργαστηρίων που είναι εκτεθειμένα σε διαιθυλνιτροζαμίνη, μεθυλαζοξυμεθανόλη και πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες [5]. Επειδή ο νεφρός είναι, γενικώς, το κύριο όργανο της λεμφο-αιμοποίησης στα ψάρια, νεοπλασίες που έχουν αντίστοιχη εκδήλωση συχνά προέρχονται από τον νεφρό ή τουλάχιστον περιλαμβάνουν και τον νεφρό.

2.2.6 Νεοπλασίες του Λεμφοαιμοποιητικού

Οι νεοπλασίες στα ψάρια πηγάζουν, κυρίως, από τα λεμφοκύτταρα και η πλειονότητα αυτών των λεμφικών νεοπλασιών έχουν χαρακτηριστεί ως *λεμφοβλάστωμα*, *λέμφωμα* και *λεμφοσάρκωμα* [69].

Λεμφοσαρκώματα έχουν παρατηρηθεί σε ποικίλα είδη περιλαμβανομένων της ιαπωνικής medaka [69], της αφρικανικής τιλάπιας [252], της *astyanax* (*Astyanax* spp) [255], της ιριδίζουσας πέστροφας, του σολωμού Coho [256-258] και των esocids, όπως ο βόρειος λούτσος (pike) και το muskellunge [67, 68, 259, 260]. Οι νεοπλασίες στην ιαπωνική medaka και στα esocids έχουν συνδεθεί με ρετροϊούς, όπως σημειώθηκε ανωτέρω. Τα λεμφοσαρκώματα στην ιαπωνική Medaka είναι δερματικές νεοπλασίες που αποτελούνται από λεμφοβλαστώματα που ενδέχεται να διεισδύσουν στο υποδόριο σκελετικό μυ ή να οδηγήσουν σε θυμικές, νεφρικές μεταστάσεις και μεταστάσεις στη σπλήνα [69]. Ομοιοτρόπως, τα λεμφοσαρκώματα στους ενήλικους βόρειους λούτσους και στα muskellunge είναι μεγάλες, μαλακές, λευκές, κομβώδεις, διεισδυτικές νεοπλασίες με ένα μέγιστο μέγεθος επτά εκατοστών που προέρχονται και εξέρχονται από το δέρμα, περιλαμβανομένου και του κρανιακού δέρματος και του στόματος, αλλά ενδέχεται να εισβάλουν και στον υποδόριο σκελετικό μυ και να κάνουν μετάσταση στο ήπαρ, τον σπλήνα και το νεφρό [67, 68]. Τα ασθενή ψάρια ενδέχεται να έχουν και εσωτερικές νεοπλασίες που προέρχονται από το νεφρό, χωρίς δερματική εντόπιση [67, 68, 255, 261]. Οι νεοπλασίες αποτελούνται από αιμοκυτοβλάστες ή λεμφοβλαστώματα [67, 68] και συχνά σχετίζονται με τη λευχαιμία. Τα λεμφοσαρκώματα στα σολωμοειδή ενδέχεται να έχουν θυμική προέλευση [257, 258] και μπορεί να σχετίζονται με κάποια λευχαιμική κατάσταση [7,250].

Άλλες λεμφοαιμοποιητικές νεοπλασίες στα ψάρια που έχουν μελετηθεί και καταγραφεί είναι: το λεμφοσάρκωμα στο βόρειο λούτσο, το οποίο προφανώς προέρχεται από μονοκύτταρα μη διαχωρισμένα [262], η κοκκιοπλαστική λευχαιμία σε ένα bowfin (*Amia Calva*) [129] και η λευχαιμία σε σολωμοειδή, όπως αναφέρθηκε

ανωτέρω [180, 181]. Φυσικά, οι λεμφοαιμοποιητικές νεοπλασίες στα ψάρια πρέπει να διαφοροποιούνται και να μη συγχέονται με τις συνήθεις καταστάσεις φλεγμονής ή τις μη διαχωριζόμενες/μη διακριτές νεοπλασίες που έχουν μεσεγχυματική προέλευση [7, 18]. Όπως σημειώθηκε προηγουμένως, μια λευχαιμία του κυπρίνου της ερυθράς θάλασσας, που έχει αποδοθεί σε στοιχεία που μοιάζουν με αδενοϊούς, προφανώς πηγάζει από τον σπλήνα με επακόλουθη συστηματική ανάμειξη [195].

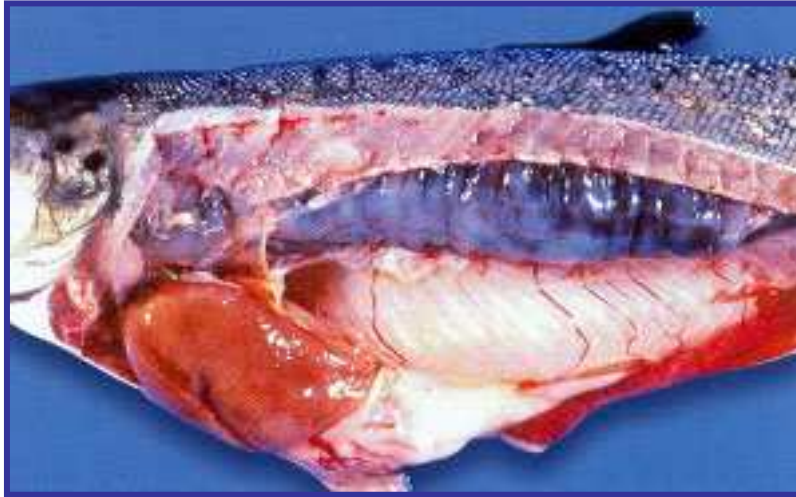
Λεμφοσάρκωμα και θύμωμα έχουν επηρεάσει τα ψάρια σε εργαστήρια, τα οποία έχουν εκτεθεί σε χημικούς παράγοντες, αν και το θύμωμα δεν έχει λεμφοαιμοποιητική προέλευση [5].



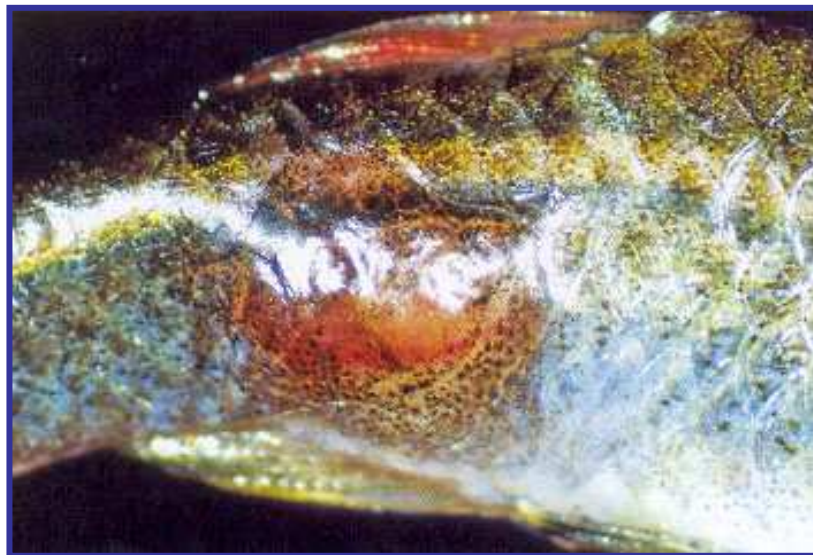
Εικόνα 12: Το λεμφοσάρκωμα είναι σύννηθες σε λούτσους και muskellunge



Εικόνα 13: Λεμφοσάρκωμα



Εικόνα 14: Λεμφοσάρκωμα σε σολωμό του Ατλαντικού



Εικόνα 15: Tetra με αιμαγγείωμα

2.2.7 Νεοπλασίες ενδοκρινών αδένων

Οι νεοπλασίες των ενδοκρινών αδένων είναι σπάνιες στα ψάρια, αν και μια συζήτηση για νεοπλασματικές και μη νεοπλασματικές βλάβες απαιτείται λόγω της συχνής εκδήλωσης βρογχοκήλης στα ψάρια. Ο θυρεοειδής αδένας είναι ένα συμπαγές και διακριτό όργανο σε ορισμένα ψάρια, όπως στους χονδροϊχθείς, αλλά γενικά είναι μία διάχυτη συλλογή από θυρεοειδείς κύστες στα τελεοστά ψάρια. Η θέση αυτών των θυρεοειδών κυστών διαφέρει αρκετά ανάμεσα και μέσα στα είδη των ψαριών, αλλά η βασική θέση είναι μέσα στον υποθάλαμο της κεφαλής (oro-pharynx), με επιπρόσθετες τοποθεσίες που περιλαμβάνουν τον συνδετικό ιστό παραπλεύρως της αορτής, τις

βραγχιακές αρτηρίες, το ενδοκάρπιο, τις ηπατικές φλέβες, τον σπλήνα και διαμέσου των νεφρικών λεμφοαιμοποιητικών ιστών [18].

Θυρεοειδείς κύστες σε αυτές τις υπερασθενείς τοποθεσίες συχνά αναφέρονται ως *έκτοπες θυρεοειδείς κύστες* ή *μάζες*, αν και τεχνικά είναι ένας λανθασμένος χαρακτηρισμός, διότι η εκδήλωση θυρεοειδών ιστών σε αυτές τις τοποθεσίες είναι φυσιολογική. Ανεξαρτήτως, *αδενώματα* και *αδενοσαρκώματα* του *θυρεοειδή* έχουν αναφερθεί [13, 264, 265], και είναι γενικά τοποθετημένα στην πλάγια κοιλότητα. Αναπτυγμένες κακώσεις ενδέχεται να διατείνουν την opercula με πίεση ή εισβολή των βραγχιακών τόξων [18]. Αδενώματα και αδενοκαρκινώματα, επίσης, έχουν επηρεάσει τα ψάρια των εργαστηρίων που έχουν εκτεθεί σε χημικά [5].

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι νεοπλασίες του θυρεοειδούς θα πρέπει να διαχωρίζονται από τις θυρεοειδείς υπερπλασίες ή τη βρογχοκήλη, διότι οι τελευταίες νεοπλασίες είναι κοινές βλάβες σε ποικίλα άγρια ψάρια και ψάρια σε αιχμαλωσία. Στο πλαίσιο αυτό, η προμήθεια και η επακόλουθη εξέταση ενός δείγματος βιοψίας από τις κακώσεις αυτές είναι σχετικά εύκολη, αλλά ιδιαίτερα χρήσιμη διαγνωστική διαδικασία.



Εικόνα 16: Θύμωμα σε πέστροφα

2.2.8 Νεοπλασίες των γενετικών οργάνων

Οι νεοπλασίες των γενετικών οργάνων στα ψάρια είναι σπάνιες, ωστόσο περιλαμβάνουν νεοπλασίες που έχουν μεσεγγχυματική προέλευση, όπως το *λειομύωμα* και το *ινολειομύωμα* των ωοθηκών και των όρχεων στη κίτρινη πέρκα (*Perca flavescens*) [266]. *Μεσοθηλιώματα* των όρχεων έχουν παρατηρηθεί στον άγριο μπλε καρχαρία [131]. Ομοίως, οι νεοπλασίες του σπερματικού επιθηλίου είναι, επίσης, σπάνιες, αλλά περιλαμβάνουν νεοπλασίες των *κυττάρων sertoli* (σερτολίωμα) στους κυπρίνους [267], *σεμίνωμα* στο Αφρικανικό πνευμονόψαρο [132, 133] και στη θαλάσσια πέρκα [268], νεοπλασίες *διαμέσων κυττάρων* [7] (διαμεσίωμα), καθώς και *θηλώματα* και *αδενοκαρκινώματα* των ωοθηκών [7]. Νεοπλασίες των ωοθηκών έχουν, επίσης, εμφανισθεί στα ψάρια εργαστηρίων που έχουν εκτεθεί σε χημικούς παράγοντες.

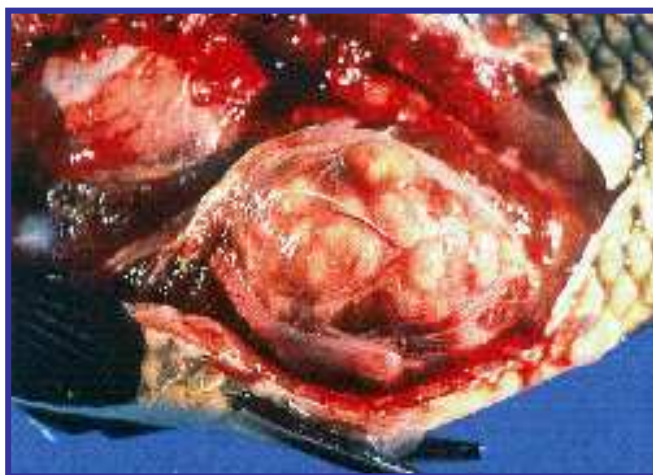
Η πιο γνωστή σημαντική νεοπλασία των γενετικών οργάνων στα ψάρια είναι αυτή των γενετικών οργάνων των διακοσμητικών κοί *carr* [79], που είναι παρόμοια με τις νεοπλασίες των γενετικών οργάνων των υβριδίων από την ένωση του άγριου χρυσόψαρου με τον κυπρίνο [50, 51]. Οι νεοπλασίες εμφανίζονται, συνήθως, στα σεξουαλικά ώριμα κοί θηλυκά και, προφανώς, προέρχονται από το ωάριο, αν και η κυτταρική προέλευση αυτών των νεοπλασιών είναι συχνά δύσκολο να προσδιορισθεί.

Τα άρρωστα ψάρια γενικά παρουσιάζουν ύδρωπα, υποδόριο οίδημα με προεξοχή, συμφόρηση του περιβλήματος και πιθανή ανικανότητα να διατηρήσουν φυσιολογική ισορροπία σε σοβαρές περιπτώσεις.

Αρχικά, οι νεοπλασίες είναι διακριτές, σκληρές, λευκές αλλοιώσεις ποικίλων μεγεθών με μία ανώμαλη επιφάνεια που σχετίζεται με το ωάριο. Ο ρυθμός εξέλιξης αυτών των νεοπλασιών δεν έχει προσδιορισθεί, αν και τα άρρωστα ψάρια γενικότερα παρουσιάζονται με αναπτυγμένες επιθετικές νεοπλασίες, με τοπική εισβολή και μεταστάσεις στο ήπαρ, το έντερο και σε άλλα εσωτερικά όργανα. Βιώσιμοι νεοπλασματικοί ιστοί σε εξελιγμένες βλάβες είναι ελάχιστοι και λαμβάνουν χώρα στην

περιφέρεια των νεοπλασιών, με σημαντική κεντρική νέκρωση, η οποία συχνά καταλήγει σε κυστικούς σχηματισμούς με ή χωρίς συσσώρευση υγρού. Λύσεις στη συνέχεια του δέρματος δεν είναι ασυνήθιστο φαινόμενο σε ψάρια με εξελιγμένες νεοπλασίες, και έχουν ως αποτέλεσμα την έκθεση των σπλάχνων. Αυτά τα ψάρια συχνά θα επιζήσουν για πολλές μέρες χωρίς κλινική επέμβαση, ενώ ψάρια με αναπτυγμένες κακώσεις, αλλά χωρίς σχισμές της μέσης πλευράς, θα επιζήσουν για εβδομάδες ή μήνες και εξαρτάται από την εξέλιξη και τη σοβαρότητα της ασθένειας. Η χειρουργική αφαίρεση αυτών των νεοπλασιών είναι δυνατή, αλλά γενικότερα είναι επιτυχής στα πρώτα στάδια της ασθένειας ή χωρίς την ανάμειξη άλλων εσωτερικών οργάνων. Ωστόσο, επειδή τα ασθενή ψάρια γενικότερα εμφανίζουν εξελιγμένες κακώσεις και ανάμειξη άλλων εσωτερικών οργάνων, η χειρουργική επέμβαση στην πλειονότητα των περιπτώσεων δεν είναι επιτυχής, και για το λόγο αυτό θεωρείται αμφισβητούμενη διαδικασία και δε συνιστάται γενικότερα, αν και οι νεοπλασίες αυτές είναι μία αρχική διαφορική διάγνωση στα σεξουαλικά ώριμα θηλυκά κοί.

Επιπρόσθετες καταστάσεις, που ενδέχεται να συγχέονται με νεοπλασματική κατάσταση, περιλαμβάνουν θηλυκά, τα οποία εμφανίζουν συστηματικές βακτηριακές μολύνσεις, όπως οι μολύνσεις από αερομονάδα (*Aeromonas*) ή σχετίζονται με βακτηριδιακές μολύνσεις, που έχουν ως αποτέλεσμα παρόμοια κλινικά συμπτώματα, όπως τη νηκτική ίωση, τις νεφρικές ή ηπατικές βλάβες, ή άλλες βλάβες και καταλαμβάνουν χώρο ενδοκοιλιακά, περιλαμβανομένων και άλλων πιθανών σπάνιων νεοπλασιών.



Εικόνα 17: Υβρίδιο κυπρίνου Χ χρυσόψαρου με όγκο στα γενετικά όργανα

Π.Μ.Σ. « Υδατοκαλλιέργειες –Παθολογικά Προβλήματα Εκτρεφόμενων Υδρόβιων Οργανισμών»
ΜΙΧΑΗΛΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΥ

2.2.9 Νεοπλασίες του νευρικού συστήματος

Νεοπλασίες του περιφερειακού νευρικού συστήματος (όπως το *νευρίνωμα* και το *νευρειλήνωμα* ή *σβάνωμα*) συζητήθηκαν με τις δερματικές νεοπλασίες, αλλά ενδέχεται περιστασιακά να λαμβάνουν χώρα και σε άλλες εσωτερικές περιοχές. Το *γαγγλιονεύρωμα* έχει περιγραφεί, επίσης, στα ψάρια [18, 269]. *Νευροβλαστώματα* και *οσφρητικές* νεοπλασίες με προέλευση από το επιθήλιο έχουν επηρεάσει και ψάρια εργαστηρίων, που έχουν εκτεθεί σε χημικούς παράγοντες, αν και αυτές οι τελευταίες νεοπλασίες δεν έχουν καταγωγή από τον νευρικό ιστό.

2.2.10 Νεοπλασίες των οφθαλμών

Ο κερατοειδής χιτών δεν είναι μία ασυνήθιστη τοποθεσία για το *ερυθροφόρωμα* του χρυσόψαρου, που συζητήθηκε με τις νεοπλασίες της χρωστικής ουσίας των κυττάρων. *Οφθαλμικά μελανώματα* είναι, επίσης, μία συχνή παρουσία στα υβρίδια από την ένωση πλατύψαρου με swordtail [270]. Τα μελανώματα των οφθαλμών στα υβρίδια αυτά προέρχονται από το χοριοειδή χιτώνα και έχουν ως αποτέλεσμα έγχρωμες οπισθοβολβικές βλάβες.

Επιπρόσθετες νεοπλασίες των οφθαλμών είναι σπάνιες στα ψάρια, αλλά γενικά περιλαμβάνουν *ίνωμα*, *νευρίνωμα*, *λεμφωσάρκωμα* και *ρετινοβλάστωμα* [7]. Ρετινοβλαστώματα έχουν παρατηρηθεί στο εαρινό cavefish (*Cholegaster agassizi*) [271] και έχουν προσβάλλει και την ιαπωνική medaka μετά από έκθεσή της σε χημικούς παράγοντες. Τα τελευταία ρετινοβλαστώματα ενδέχεται να είναι ιδιαίτερα κακοήθεις νεοπλασίες, με διαφοροποίηση στα τερατοειδή μυελοεπιθηλιώματα (teratoid medulloepitheliomas) [272]. Ομοiotρόπως, μυελοεπιθηλίωμα του αμφιβληστροειδούς έχει παρουσιασθεί στην ιαπωνική medaka που έχει εκτεθεί στο μεθυλζοξυμεθανολικό χλωριούχο ψευδάργυρο [272] και έχουν ομοιότητες με το ρετινοβλάστωμα των θηλαστικών, αλλά μπορεί ακόμα να αναπτύξουν χαρακτηριστικά των νεοπλασιών των δερματικών χρωμοφόρων κυττάρων (pigment cell neoplasms).

2.2.11 Μεσεγχυματικά νεοπλάσματα

Οι μεσεγχυματικές νεοπλασίες - με εξαίρεση το *ίνωμα* και το *ινοσάρκωμα* - είναι γενικά σπάνιες στα ψάρια, αλλά έχουν παρατηρηθεί στα ψάρια εργαστηρίων (*οστεοσάρκωμα*, *ραβδομυοσάρκωμα* και *λειομυοσάρκωμα*) που έχουν εκτεθεί σε χημικούς παράγοντες [5]. *Λιπώματα* μπορεί να λάβουν χώρα ως καλώς διαχωριζόμενα ή εγκλεισμένα, δερματικά ή υποδόρια νεοπλάσματα, που ενδέχεται να οδηγήσουν σε δερματική εξέλκωση [6], ή μπορεί να λάβουν χώρα εσωτερικές νεοπλασίες στο ήπαρ [5, 18, 24]. Νεοπλασίες που έχουν προέλευση από κάποιο σκελετικό μυ συζητήθηκαν μαζί με τις νεοπλασίες των γενετικών οργάνων. Το λειομύωμα είναι συχνά δύσκολο να διακριθεί από τις άλλες νεοπλασίες και μπορεί να συγχέεται με το νευριλήνωμα στα χρυσόψαρα [18].

2.2.12 Νεοπλασίες των μυών

Νεοπλασίες του γραμμωτού μυός είναι σπάνιες, αν και τα *ραβδομύματα* στο cultured ayu (*Plecoglossus altivelis*) από την Ιαπωνία ανακοινώθηκε ότι οδήγησαν στην παραμόρφωση του ασθενούς ψαριού [269]. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, το θήλωμα της άγριας μαύρης γλώσσας (*Pleuronectes obscurus*) έχει συσχετισθεί με τη δερματική διαφοροποίηση και την επακόλουθη ανάπτυξη έκτοπων δερματικών ραβδομυοσαρκώματων [65].

2.2.13 Νεοπλασίες των οστών

Περιστασιακές νεοπλασίες του *αρθρικού χόνδρου* έχουν αναφερθεί, και περιλαμβάνουν το χόνδρωμα του *βραγχιακού τόξου* [7], *οστεοχόνδρωμα* στο jewel (*Hemichromis bimaculatus*) [273] και χονδροσάρκωμα στο paddlefish [130] και στο mangrove rivulus [274]. Ομοiotρόπως, νεοπλασίες των οστών (*οστέωμα* και *οστεοσάρκωμα*) είναι σπάνιες στα ψάρια [7, 18, 24], ωστόσο περιλαμβάνουν το *δερματικό οστέωμα* του tawny nurse καρχαρία (*Nebrius ferrugineus*) [134], το

οστεοβλαστικό οστεοσάρκωμα του βραγχίου στο μπαρμπούνι (barbell) [24] και το οστεοσάρκωμα στο channel γατόψαρο (*Ictalurus punctatus*) [232]. Ένα βραγχιακό οστεοχόνδρωμα έχει επίσης παρατηρηθεί στο gilthead sea bream [242]. Υπερόστωση ή εξόστωση του πτερυγίου και του σπονδύλου, των σιαγόνων, και της σπονδυλικής στήλης δεν είναι ασυνήθης σε πολλά ψάρια τα οποία είναι σε “αιχμαλωσία”, περιλαμβανομένου και του χρυσόψαρου, και δεν πρέπει να συγχέονται με τις νεοπλασίες που προέρχονται από τη σπονδυλική στήλη [6, 12]. Όγκοι του ινώδους συνδετικού ιστού από ασβεστοποίηση (calcification of fibrous connective tissue tumors), όπως το ίνωμα, δεν είναι ασυνήθιστο εύρημα [228] και δε θα έπρεπε να συγχέεται με το χόνδρωμα ή το οστέωμα.

2.2.14 Καρδιοαγγειακές νεοπλασίες

Οι νεοπλασίες αγγειακής καταγωγής είναι σπάνια ευρήματα στα ψάρια, αλλά ωστόσο περιλαμβάνουν τα ακόλουθα: *αιμαγγείωμα*, *αιμαγγείωμα* του τριχοειδούς και *αιμαγγειοενδοθηλιώματα* [18, 275, 276]. Ο επιδερμικός και υποδόριος σκελετικός μυς είναι ένα σύνηθες σημείο για τα αιμαγγειώματα στα ψάρια [7]. Ένα *αιμαγγειοπερικύττωμα* έχει παρατηρηθεί στα χρυσόψαρα [277]. Μία ασυνήθιστη νεοπλασία στα ψάρια έχει παρατηρηθεί στο mangrove rivulus, το οποίο ανέπτυξε *ενδοθηλιακές* νεοπλασίες των καρδιακών κοιλιών και των μεγάλων αρτηριών (αιμαγγείωμα, αιμαγγειοενδοθηλιώμα και αγγειοσάρκωμα) με πιθανή μετάσταση στα βράγχια [92]. Αυτές οι νεοπλασίες αναπτύχθηκαν σε ψάρια στα οποία είχε δοθεί στην τροφή παγωμένα συκωτάκια κοτόπουλου με ή χωρίς βουτυρικό εστέρα της υδροξυανισόλης (butylated hydroxyanisole). Αγγειακές νεοπλασίες (αιμαγγείωμα, περικύττωμα) έχουν, επίσης, παρατηρηθεί σε ποικίλα ψάρια εργαστηρίου που έχουν εκτεθεί σε διαιθυλνιτροζαμίνη και μεθυλοζοξυμεθανόλη και στα άγρια ψάρια που έχουν εκτεθεί σε σύνθετα δείγματα μολυσματικών ουσιών, περιλαμβανομένων των πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων (polycyclic aromatic hydrocarbons) [5].

2.2.15 Νεοπλασίες εμβρυϊκής προέλευσης

Νεοπλασίες εμβρυϊκής προέλευσης, ή αλλιώς *τερατώματα*, έχουν βρεθεί ενδοκοιλιακά του guppy και του πλατύψαρου[18], καθώς και στην Ιαπωνική medaka, μετά από έκθεση σε μεθυλοξυμεθανόλη [5], αλλά γενικά είναι σπάνιες στα ψάρια.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο

Διαφορική Διάγνωση

Στο κεφάλαιο αυτό αναλύονται οι περιπτώσεις όπου νεοπλασματικές βλάβες συγχέονται με μη νεοπλασματικές βλάβες στους υδρόβιους οργανισμούς. Ιδιαίτερη αναφορά γίνεται στους παράγοντες που προκαλούν τις ανωτέρω ψευδονεοπλασίες. Για την αποφυγή του φαινομένου αυτού ο επιστήμονας έχει περαιτέρω στη διάθεσή του μια σειρά από τεχνικές διάγνωσης, που παρουσιάζονται, επίσης, αξιολογώντας τις ιδιαιτερότητες της κάθε μιας πάνω στη χρήση τους στα ψάρια.

3.1 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Οι βλάβες που πιθανώς συγχέονται με τις νεοπλασίες είναι γενικότερα πιο συχνές σε σχέση με τις νεοπλασματικές αλλοιώσεις/ βλάβες και για αυτό χρειάζεται να αναγνωρισθούν ως μη νεοπλασματικές αλλοιώσεις από τον επιστήμονα. Αυτές οι αλλοιώσεις συχνά περιγράφονται ως *ψευδονεοπλασίες* [278], αν και ο όρος αυτός είναι διφορούμενος και θα πρέπει να αποφεύγεται, κυρίως επειδή εναλλακτικοί όροι (όπως ψευδοκοκκίωμα) δεν είναι γενικότερα δεκτοί ή δε χρησιμοποιούνται σε κλινικοπαθολογοανατομικές περιγραφές. Αυτές οι ποικίλες, μη νεοπλασματικές κακώσεις, που περιλαμβάνουν μη νεοπλασματικές δερματικές βλάβες, έχουν μελετηθεί προηγουμένως [5, 278, 279]. Πολλαπλές εκδόσεις και κείμενα με εικόνες είναι, επίσης, διαθέσιμα, και συζητούν τις πολλαπλές μολυσματικές και μη μολυσματικές ασθένειες των ψαριών που μπορεί να συγχέονται με [1, 2, 4-7, 12, 13, 15, 17, 18, 22, 56, 166, 280, 281] νεοπλασίες και θα πρέπει να μελετηθούν με περισσότερες πληροφορίες, αν και μία σύντομη περιγραφή θα δοθεί και εδώ.

Ποικίλες υπερπλαστικές βλάβες στα ψάρια περιλαμβάνουν δερματική υπερπλασία, η οποία μπορεί να συγχέεται με τη νεοπλασία. Για παράδειγμα, η δερματική υπερπλασία στα ψάρια μπορεί να λάβει χώρα και να εκδηλωθεί με κάποιο ερεθισμό, ποικίλες μολυσματικές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων των παρασιτικών και των ιογενών ασθενειών ή μπορεί να είναι ένα φυσιολογικό συμβάν σε πολλά ψάρια κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής ωρίμανσης που μπορεί να αναπαραχθεί με ενέσεις κορτιζόνης [279, 280]. Ωστόσο, επιδερμική υπερπλασία που μπορεί να καταλήξει σε διακριτές, επίπεδες, ελαφρώς ανασηκωμένες επιδερμικές πλάκες, με ένα ελάχιστο ή απόν δερματικό στοιχείο, μπορεί συχνά να χαρακτηριστεί λανθασμένα ως θήλωμα [7, 18]. Συγκεκριμένα, το πιο συνηθισμένο παράδειγμα δερματικής υπερπλασίας είναι η μόλυνση από τον ερπητοϊό *herpesvirus cyprini*, που είναι μία συνήθης ασθένεια πολλών κυπρινοειδών, συμπεριλαμβανομένου του *κοι carp*, και είναι γνωστή ως

ευλογιά των carp ή ευλογιά των ψαριών. Η ασθένεια καταλήγει σε μία χρόνια επιδερμική υπερπλασία [63, 64, 283-285], που συχνά χαρακτηρίζεται ως θήλωμα. Οι υπερπλαστικοί επιδερμικοί “σπίλοι” είναι πυκνές, ανασηκωμένες, απαλές, σφιχτές, διάφανες προς θολές, λευκές πλάκες που ενδέχεται να είναι εκτεταμένες και να έχουν μία ζελοειδή υφή. Οι αλλοιώσεις ενδέχεται να γίνουν περισσότερο αδιαφανείς, λόγω της σκλήρυνσης του ιστού που συμβαίνει με την ωρίμανση της βλάβης [281]. Ιστολογικά, η αλλοίωση συνίσταται σε υπερπλαστικούς τερατοκύτες, που έχουν ένα φυσιολογικό μέγεθος ή είναι σε υποτροπή, αλλά μπορεί να είναι πολυπυρηνική με προεξέχων πυρήνα. Η ασθένεια είναι γενικώς καλοήθης και είναι περισσότερο συνηθισμένη σε χαμηλές θερμοκρασίες με ξαφνική επανεμφάνιση των συμπτωμάτων μετά από αρκετούς μήνες, που γενικότερα σχετίζονται με την αύξηση της θερμοκρασίας [288]. Ωστόσο, η ασθένεια στο *κοί carp* είναι επίσης γνωστή και λαμβάνει χώρα, στη διάρκεια του καλοκαιριού, μόνο για να εκδηλώσει μία επανεμφάνιση στη διάρκεια της έναρξης των χαμηλότερων θερμοκρασιών. Ανεξαρτήτως, συμπτώματα μπορεί να επαναληφθούν [285] γεγονός που δείχνει είτε απουσία ανοσίας, ή υποτροπή μίας επίμονης πρόσφατης ιογενούς μόλυνσης που είναι χαρακτηριστικό των ερπητοϊών (*herpes viruses*). Συγκεκριμένα, ο προκαλών ιός ενδέχεται να επιμένει στα βράγχια και στα εγκεφαλικά γάγγλια, καθώς και στα νωτιαία νεύρα [289]. Αν και γενικότερα καλοήθης, σε σοβαρές περιπτώσεις ενδέχεται να οδηγήσει σε νοσηρότητα ή σε θνησιμότητα σε σπάνιες περιπτώσεις. Η διάγνωση γίνεται με ιστολογική εξέταση δειγμάτων βιοψίας. Οι ασθένειες που εμφανίζονται τους ψυχρούς μήνες μπορούν να θεραπευθούν με την αύξηση της θερμοκρασίας του νερού αν είναι δυνατόν.

Ένα επιπλέον παράδειγμα υπερπλαστικών κακώσεων στα ψάρια που μπορεί να συγχέεται με τη νεοπλασία είναι η υπερπλασία του θυρεοειδούς αδένος ή *βρογχοκήλη*. Η βρογχοκήλη συναντάται, συνήθως, σε ποικίλα είδη άγριων και αιχμάλωτων ψαριών του καθαρού νερού και της θάλασσας, συμπεριλαμβανομένων διακοσμητικών τελεόστεων και χονδριχθύν (καρχαρίες, σελάχια και πεσκανδρίτσες)

Π.Μ.Σ. «Υδατοκαλλιέργειες –Παθολογικά Προβλήματα Εκτρεφόμενων Υδρόβιων Οργανισμών»
 ΜΙΧΑΗΛΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΥ

[13, 18, 250, 290, 291]. Η κατάσταση οφείλεται, κυρίως, στην έλλειψη ιωδίου στα αιχμάλωτα ψάρια και για το λόγο αυτό μπορεί να προληφθεί με συμπλήρωμα ιωδίου στη διατροφή τους. Ωστόσο, η έκθεση σε θυρεοειδικούς παράγοντες έχει δώσει τις εξηγήσεις για τις κακώσεις σε πολλά άγρια ψάρια ή σε περιπτώσεις που δεν ανταποκρίνονται σε συμπλήρωμα ιωδίου. Επιπλέον, πολλές περιπτώσεις μπορεί να μην ανταποκρίνονται στη συμπλήρωση ιωδίων.

Ασθενή ψάρια εμφανίζουν γενικευμένους, διογκωμένους ή διακριτούς όγκους, ποικίλων μεγεθών του στοματοφάρυγγα, της περιτοναϊκής κοιλότητας ή σε παρακείμενους ιστούς. Σοβαρές, μεγάλες βλάβες ενδέχεται να καταλήξουν σε απόφραξη και επακόλουθη δύσπνοια και την ανάμειξη και άλλων οργάνων, όπως των βραγχιακών τόξων ή των παρακείμενων ιστών, ή την ανάμειξη μακρινών οργάνων, όπως ο σπλήνας και ο νεφρός. Αυτά τα χαρακτηριστικά της κατάστασης συχνά οδηγούν σε λανθασμένη διάγνωση του αδενοκαρκινώματος του θυρεοειδούς, αν και η διαφοροποίηση της προχωρημένης υπερπλασίας του θυρεοειδούς ή βρογχοκήλη από τη νεοπλασία του θυρεοειδούς είναι συχνά δύσκολη.

Αλλαγές στο χρωματισμό του δέρματος στα ψάρια, συμπεριλαμβανομένης της *μελάνωσης*, είναι συχνά μη συγκεκριμένα συμπτώματα στα ψάρια, τα οποία μπορεί να συμβούν δευτερευόντως, λόγω ποικίλων στρεσογόνων παραγόντων, όπως ο χειρισμός, η μεταφορά, η επίθεση, η χαμηλή ποιότητα νερού και οι καταστάσεις διαχείρισης, καθώς και πολλές καταστάσεις ασθένειας [279]. Ψάρια τα οποία είναι στρεσαρισμένα ή ετοιμοθάνατα συχνά γίνονται πιο σκούρα, αν και η ποιότητα της αλλαγής του χρώματος ποικίλει και εξαρτάται από τη σοβαρότητα και τη διάρκεια της ασθένειας. Για παράδειγμα, το σκούρο χρώμα είναι συχνό στα τροπικά ψάρια που αιχμαλωτίζονται ακολουθώντας τη μεταφορά και την είσοδο σε ένα νέο περιβάλλον και υπόκεινται σε κοινωνική υποταγή και επιθετικότητα, φτωχή διαχείριση, συμπεριλαμβανομένης της χαμηλής ποιότητας του νερού και της θνησιμότητας. Ένας σκούρος ή μαύρος χρωματισμός στο πίσω μέρος (μαύρη ουρά) δεν είναι ασυνήθης στην ιριδίζουσα πέστροφα με σπειροειδή κολύμβηση, ασθένεια που οφείλεται στο

Π.Μ.Σ. « Υδατοκαλλιέργειες –Παθολογικά Προβλήματα Εκτρεφόμενων Υδρόβιων Οργανισμών»
ΜΙΧΑΗΛΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΥ

μυξοσπορίδιο παράσιτο *myxosoma cerebrales*, το οποίο διεισδύει στο χόνδρο με επακόλουθη λύση και νέκρωση του ιστού. Παρασιτικές μολύνσεις του δέρματος, όπως οι μολύνσεις λόγω του *metacercariae of digenean trematodes* μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα μαύρες εστίες (ασθένεια των μαύρων κηλίδων) λόγω της διείσδυσης και της συγκέντρωσης μελανοκυττάρων (melanocyte) ως απάντηση/αντίδραση στο παράσιτο [292]. Μία διάχυτη μελάνωση μπορεί επίσης να λάβει χώρα μαζί με τις digenean trematode μολύνσεις [293, 294]. Η χρόνια υπερπλασία συχνά χαρακτηρίζεται από δερματικό υπερχρωματισμό και το σχηματισμό δερματικών θηλωμάτων. Γενικευμένη μελανοποίηση συμβαίνει και καθώς τα ψάρια μεγαλώνουν. Ένας σκούρος ή μαύρος χρωματισμός μπορεί να συμβεί με χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις, λόγω της συγκέντρωσης μελανοκυττάρων ή μελανομακροφάγων (melanomacrophagos). Για παράδειγμα, η κατάληξη των ελκών λόγω ποικίλων βακτηριδιακών παραγόντων, συχνά οδηγεί στο μαύρο χρωματισμό περιφερειακά του θεραπευόμενου έλκους, λόγω της συμμετοχής των μελανοκυττάρων και των μελανομακροφάγων στη διαδικασία [292].

Οξεία και υποξεία δερματική μόλυνση στα ψάρια μπορεί να οδηγήσει σε δερματικές φλύκταινες, λόγω της δερματικής ή επιδερμικής συγκέντρωσης λευκοκυττάρων. Κακώσεις από δερματικές φλύκταινες ενδέχεται περιστασιακά να οφείλονται στη σωληνοειδή επικοινωνία με τις υποδερματικές αλλοιώσεις. Εν αντιθέσει, υποξείες και χρόνιες μολύνσεις στα ψάρια, αρχικά χαρακτηρίζονται από τη διείσδυση μονοπυρηνικών φλεγμονώδων μολυσματικών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των μακροφάγων, μελανομακροφάγων και των κυττάρων της επιδερμίδας και μία μεταβλητή ίνωση και αγγειογένεση (κοκκιοποίηση ιστών).

Κοκκιωματώδης μόλυνση/φλεγμονή με το σχηματισμό διακριτών κόκκων ή φυματίων δεν είναι ασυνήθιστη στα ψάρια, και μπορεί να λάβει χώρα με διάφορους μολυσματικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένων ποικίλων παράσιτων, μυκήτων και βακτηρίων. Ωστόσο, ο σχηματισμός ή η παρουσία κοκκίων χωρίς να σχετίζονται με

κάποια κοκκιωματώδη φλεγμονή, επίσης δεν είναι σπάνια στα ψάρια, αν και η

αιτιολογία αυτών των κόκκων, συχνά είναι δύσκολο να προσδιορισθεί. Κοκκιοποίηση ιστών μπορεί, επίσης, να εμφανισθεί ως μία διακριτή ή μη διακριτή διόγκωση που μπορεί να συγχέεται με νεοπλασία. Όπως σημειώθηκε παραπάνω, οι λεμφοαιματοποιητικές νεοπλασίες στα ψάρια πρέπει να διακρίνονται αρχικά από τη φλεγμονή. Η διάκριση των κόκκων από τις νεοπλασίες είναι εύκολη με την κυτταρολογική εξέταση των βλαβών ή την ιστοπαθολογική εξέταση. Επιπρόσθετα, οι κοκκιώδεις, οξώδεις ή κυστικές βλάβες ποικίλων μεγεθών και ανεξαρτήτως της τοποθεσίας είναι συχνές στα ψάρια. Η ακαθόριστη εικόνα των αιματωμάτων και των αποστημάτων μπορεί, επίσης, να οδηγήσει σε λανθασμένη διάγνωση ως νεοπλασία [295].

Το πιο γνωστό πρωτόζωο παράσιτο στα ψάρια είναι το *Ichthyophthirius multifiliis* ή απλά *Ich Trophonts*. Το παράσιτο τρέφεται από τον ξενιστή μέσα σε διακριτές, ελαφρώς ανασηκωμένες, 0,1 με 1,0 mm, δερματικές επιθηλιακές κύστες ή όζους. Ως εκ τούτου, η ασθένεια είναι γνωστή ως “η νόσος των άσπρων κηλίδων” (white spot disease). Διάχυτες λοιμώξεις με μικρότερους όζους μπορεί να προκαλέσουν μία εμφάνιση που έχει περιγραφεί ως “διάστικτο με σκόνη και κόκκους άμμου”. Σοβαρές μολύνσεις μπορεί να οδηγήσουν σε επιθηλιακή υπερπλασία και συνένωση των όζων. Το θαλάσσιο αντίστοιχο του *I multifiliis* είναι το *Cryptocaryon irritans*, που συχνά αποκαλείται ως θαλάσσιο Ich, επειδή ο κύκλος της παρασιτικής ζωής και οι βλάβες που προκαλούνται από το παράσιτο είναι όμοιο με το *I multifiliis*. Ωστόσο όζοι με πολλές προεξοχές, που είναι χαρακτηριστικοί της μόλυνσης, είναι γενικότερα πιο μικροί- με μία μέγιστη διάμετρο περίπου των 0,5mm - και ενδέχεται να μην είναι ορατοί στη διάρκεια μίας τυπικής εξέτασης. Σοβαρές φλεγμονές μπορούν να καταλήξουν σε φολίδες εκτεταμένες λευκές, κομμάτια ή ετικέτες του περιβλήματος, λόγω της συνένωσης με την αρχική φολίδα.

Τα **μυξοσπορίδια** (*Phylum myxozoa*) και τα **μικροσπορίδια** (*Phylum microsporidia*) συχνά οδηγούν σε κυστικές βλάβες ποικίλων μεγεθών. Τα **μυξοσπορίδια** είναι μια ομάδα παρασίτων τα οποία έχουν έναν έμμεσο και πολύπλοκο

Π.Μ.Σ. « Υδατοκαλλιέργειες –Παθολογικά Προβλήματα Εκτρεφόμενων Υδρόβιων Οργανισμών»
ΜΙΧΑΛΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΥ

κύκλο ζωής. Τα μυξοσπορίδια, τα οποία είναι παράσιτα ψαριών, περιλαμβάνονται στη τάξη του *Myxosporidia* και ενδέχεται να κατηγοριοποιηθούν περαιτέρω ως παράσιτα ιστών ή παράσιτα κοίλων οργάνων. Τα μυξοσπορίδια στους ιστούς δεν δημιουργούν γενικότερα σοβαρές παθολογίες, με ελάχιστες εξαιρέσεις, και συχνά είναι τυχαία ευρήματα, αν και οι φλεγμονές μπορούν να σχηματίζουν κύστες (ή ψευδοκύστες), συμπεριλαμβανομένων δερματικών κύστεων που περιέχουν τους αναπτυσσόμενους σπόρους. Οι κύστες μπορεί να είναι μικροσκοπικοί ή οζώδεις, έντονοι, εμφανείς και εξελικτικοί όγκοι, ή μάζες ποικίλων μεγεθών. Οι φλεγμονές από μυξοσπορίδια μπορούν να διαγνωσθούν εύκολα με κυτταρολογική και ιστολογική εξέταση.

Τα μικροσπορίδια είναι, επίσης, συχνά παράσιτα των ψαριών και συχνά είναι τυχαία ευρήματα, αλλά μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή νοσηρότητα και θνησιμότητα στα ψάρια ιχθυοτροφείου. Εν συντομία, τα μικροσπορίδια είναι **ενδοκυτταρικά** παράσιτα που έχουν ένα σύνθετο κύκλο ζωής. Η φλεγμονή συχνά καταλήγει σε κυτταρική υπερτροφία, που συγκεντρωτικά εμφανίζεται ως λευκές με κίτρινες κύστες, ποικίλων μεγεθών με ένα κατά προσέγγιση μέγιστο μέγεθος πολλών χιλιοστών.

Η συνένωση των ελκών ενδέχεται να προκαλέσει το σχηματισμό μεγάλων εξελικτικών μαζών ή όγκους. Η ασθένεια που προκαλείται από το *Pleistophora hyphessobryconis* είναι γνωστή στους περισσότερους μελετητές θαλάσσιων ζώων. Η ασθένεια είναι γνωστή ως *neon tetra* ασθένεια, λόγω της ευπάθειας των ειδών στη μόλυνση, αν και ποικίλα άλλα είδη του φρέσκου νερού είναι επίσης ευαίσθητα στη μόλυνση - όπως άλλα tetra (Οικογένεια *Characidae*), barbs και danios (οικογένεια *Cyprinidae*), τα αγγελόψαρα του καθαρού νερού (οικογένεια *Cichlidae*) και τα χρυσόψαρα. Η μόλυνση οδηγεί σε ωχρότητα του δέρματος και στην ανάπτυξη υποδόριων όγκων. Η διάγνωση βασίζεται στην ανεύρεση και ταυτοποίηση των microsporidian ειδών στα κυτταρολογικά και ιστολογικά αποτελέσματα.

Ο παράγοντας που μοιάζει με μύκητα -*Ichthyophonus hoferi*- είναι μια συνήθης παθολογία ποικίλων ψαριών που διαβιούν κοντά σε λιμάνια, αν και η ταξινόμηση του οργανισμού δεν έχει ακόμη καθορισθεί επακριβώς, και ενδέχεται να αντιπροσωπεύει

Π.Μ.Σ. « Υδατοκαλλιέργειες –Παθολογικά Προβλήματα Εκτρεφόμενων Υδρόβιων Οργανισμών»
ΜΙΧΑΗΛΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΥ

ένα πρωτόζωο ή παρόμοιο παράγοντα. Ο οργανισμός ανευρίσκεται επίσης και στα ψάρια των καθαρών νερών αν και είναι σπάνιο εύρημα. Η φλεγμονή οδηγεί σε συστηματική κοκκιωματώδη μόλυνση με διακριτό κοκκιωματώδη σχηματισμό, που εμφανίζεται ως λευκός προς σκούρος, με οζώδεις εστίες. Δερματικές φλεγμονές συχνά προκαλούν χαμηλές δερματικές εξελκώσεις. Η αρχική διάγνωση βασίζεται στον εντοπισμό των σπόρων που επιβεβαιώνεται με ιστολογική εξέταση. Ποικίλοι μύκητες μπορούν να προκαλέσουν κοκκιωματώδη μόλυνση με διακριτούς κοκκιωματώδεις σχηματισμούς.

Η **μυκοβακτηρίωση** (mycobacteriosis) θα πρέπει να θεωρηθεί ως πιθανή ασθένεια όλων των ψαριών, αλλά είναι κυρίως συνήθης στα τροπικά ψάρια ενυδρείου. Ο αιτιογενής παράγοντας είναι βασικά το *Mycodacterium marinum*, αν και το *M. fortuitum* και το *M. chelonae* έχουν, επίσης, απομονωθεί από ψάρια που είναι ασθενή [166]. Το βακτήριο είναι πανταχού παρών στο περιβάλλον και συχνά είναι ανθεκτικό στην απολύμανση.

Η μυκοβακτηρίωση είναι γενικότερα μία χρόνια ασθένεια, αν και μολονότι έντονα ξεσπάσματα της ασθένειας δεν είναι ασυνήθιστα, ιδιαιτέρως σε αγχωμένα ή εκτεθειμένα ψάρια. Η κλινική εικόνα του ψαριού με χρόνια ασθένεια περιλαμβάνει απίσχναση, ανικανότητα για ευδοκίμηση, αλλαγές στο χρώμα, χρόνια εξέλκωση που δεν ανταποκρίνεται στην θεραπεία, νέκρωση των πτερυγίων και σχηματισμό διακριτών όζων ή φυμάτων. Δερματικές εξελκώσεις με μελανωτικές (melanotic) εστίες έχουν παρατηρηθεί στην τιλάπια (*Oreochromis massambicus*) με μυκοβακτηρίωση [296]. Μια αρχική διάγνωση της δερματικής μυκοβακτηρίωσης βασίζεται στην παρατήρηση όζων στις δερματικές βλάβες. Η κοκκιωματώδης φλεγμονή με τη δημιουργία διακριτών κοκκιωμάτων δεν περιορίζεται στα μυκοβακτήρια, αλλά συμβαίνει με ποικίλους άλλους βακτηριδιακούς παράγοντες και άλλους μολυσματικούς παράγοντες, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως.

Η **επιθηλιοκύστη** (epitheliocystis) είναι μία συνηθισμένη ασθένεια σε πολλά ψάρια. Η ασθένεια προκαλείται κατά τεκμήριο από τα χλαμύδια, βασισμένη σε

Π.Μ.Σ. « Υδατοκαλλιέργειες –Παθολογικά Προβλήματα Εκτρεφόμενων Υδρόβιων Οργανισμών»
ΜΙΧΑΗΛΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΥ

ανοσοϊστοχημικές μελέτες [297]. Η επιθηλιοκυστίτιδα είναι συχνά ένα τυχαίο εύρημα στα ψάρια, αλλά ενδέχεται να οδηγήσει σε σοβαρή νοσηρότητα και θνησιμότητα σε άγριους πληθυσμούς και σε πληθυσμούς ιχθυοτροφείων.

Η έκταση της υαλοειδούς κάψας σχετίζεται με τη φλεγμονή και την επακόλουθη ξαφνική παλινδρόμηση της νόσου. Μεμονωμένα μολυσμένα κύτταρα ενδέχεται να είναι ιδιαίτερος ορατός ως εξέχουσες, χλωμές, λευκές προς σκούρες ή ροζ εστίες, αν και η συνένωση των υπερτροφικών κυττάρων οδηγεί σε εξελικτικές ογκώδεις ενώσεις που μπορεί να έχουν μία εμφάνιση ενδοπρωκτικών σπονδυλωμάτων ή θηλωμάτων. Η φλεγμονή μπορεί επίσης να προκαλέσει οφθαλμολογικές βλάβες, που να περιλαμβάνουν τον κερατοειδή, το οπτικό νεύρο και τον οπισθοβολβικό ιστό που μπορούν να οδηγήσουν σε εξόφθαλμο [300]. Η εσωτερική φλεγμονή είναι λιγότερο συχνή αλλά μπορεί και να συμβεί. Οι λιποκύστες είναι ορατές αν και η οριστική διάγνωση βασίζεται σε ιστολογική εξέταση.

Η επιδερμίδα των ψαριών δεν περιέχει μία στοιβάδα κερατίνης, αν και τοπικές συγκεντρώσεις επιφανειακών κερατινοειδών κυττάρων ενδεχομένως να παρατηρηθούν σε συγκεκριμένα είδη, όπως οι αναπαραγωγικές κύστες, που παρατηρούνται σε ποικίλα μέλη των σολωμοειδών, γονορυγχοειδών, κυπρινοειδών ψαριών (salmoniform, gonorhynchiform, perciform και cypriniform) [301].

Οι αναπαραγωγικές κύστες είναι σεξουαλικές δυσμορφικές νηπιακές κατασκευές, οι οποίες εκδηλώνονται γενικά στα αρσενικά μέλη κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγής, μολονότι λιγότερο προφανείς κύστεις μπορούν να εκδηλωθούν και στα θηλυκά. Η ανάπτυξη των κύστεων, αρχικώς, επηρεάζεται από τις ορμόνες της υπόφυσης και τις γενετήσιες ορμόνες.

Τα όργανα επικοινωνίας είναι νηπιακές κατασκευές όμοιες με τις υπό ανάπτυξη κύστες, αλλά αποτελούνται από δερματικούς ασβεστοποιημένους ιστούς, που προέρχονται από τα λέπια και τα πτερύγια και προεξέχουν στην επιδερμίδα ή διαμέσου της επιδερμίδας [301]. Αυτές οι κατασκευές γενικότερα εμφανίζονται πάνω

στα πτερύγια και το σώμα, συμπεριλαμβανομένου και του κεφαλιού, σε ποικίλα ψάρια

όπως τα Killfishes, livebearers, characins και needlefishes. Τα όργανα επικοινωνίας στην Ιαπωνική medaka αναπτύσσονται και στα αρσενικά κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής ωρίμανσης και αυξάνονται σε μέγεθος καθώς μεγαλώνει η ηλικία του ψαριού [302]. Ωστόσο, σε ποικίλα ψάρια, τα όργανα επικοινωνίας δεν είναι σεξουαλικά παροδικές κατασκευές και ενδέχεται να είναι παρούσες στη διάρκεια όλου του χρόνου, αλλά συχνά μειώνονται σε μέγεθος κατά τη διάρκεια του χειμώνα. Πιθανές λειτουργίες των οργάνων επικοινωνίας περιλαμβάνουν τη διατήρηση της σωματικής επαφής στη διάρκεια της αναπαραγωγής (γέννημα αυγών), παρόμοια με τις υπό ανάπτυξη κύστες και στη σεξουαλική έλξη, στην υπεράσπιση της φωλιάς ή στην περιοχή μεγάλωματος ή στην οπτική αντίληψη [303].

Όπως σημειώθηκε ανωτέρω, η υπερόστωση ή η εξόστωση είναι συνήθη σε ποικίλα ψάρια συμπεριλαμβανομένων και των χρυσόψαρων, αλλά δε θα έπρεπε να συγχέονται με τις νεοπλασίες που προέρχονται από τα οστά (osseous neoplasms) [6]. Αυτές οι εστίες έχουν γενικότερα διάμετρο πολλών χιλιοστών, και περιλαμβάνουν τα σαγόνια, τους σπονδύλους, τα πτερύγια και τις σπονδυλικές ακτίνες. Η αιτία αυτών των κακώσεων δεν έχει ακόμη προσδιορισθεί [303], ενώ ενδέχεται να είναι συνέπεια πολλών καταστάσεων στα ψάρια, συμπεριλαμβανομένων της νεοπλασίας, όπως η νεοπλασία των γενετικών οργάνων στο *Koi carp*, που μπορεί να λάβει χώρα με συστηματικές βακτηριδιακές μολύνσεις.

Παθήσεις της νηκτικής κύστης, που είναι συχνές στο χρυσόψαρο, *κοκκιωματώδης φλεγμονή*, και άλλες κακώσεις που λαμβάνουν χώρα όπως συζητήθηκε ανωτέρω. Παχύσαρκα ψάρια ή θηλυκά ψάρια που κυοφορούν, επίσης, θα εμφανίσουν διάταση της κοιλιάς. Τα τελευταία ψάρια, γενικά, εκδηλώνουν συμμετρική διάταση της κοιλιακής χώρας, που γενικά δεν είναι υπερβολική, μολονότι υπερβολικά παχύσαρκα ψάρια ενυδρείου, όπως τα *Koi carp* και τα χρυσόψαρα είναι ένα συνηθισμένο φαινόμενο.

3.2 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Οι διαγνωστικές διαδικασίες για τη διαφοροποίηση των νεοπλασματικών καταστάσεων από τις μη νεοπλασματικές στα ψάρια είναι σε γενικές γραμμές περιορισμένες στη **μικροσκοπική, κυτταρολογική και ιστολογική** εξέταση αυτών των κακώσεων. Η απευθείας άμεση με μικροσκόπιο εξέταση οποιασδήποτε βλάβης είναι μία απλή, αλλά ιδιαιτέρως διαγνωστική διαδικασία, που θα πρέπει να περιλαμβάνεται στη ρουτίνα του διαγνωστικού πρωτοκόλλου κάθε επιστήμονα υδρόβιων οργανισμών. Οι διαδικασίες για τη μικροσκοπική εξέταση αναφέρθηκαν προηγουμένως [166], και θα πρέπει να τις συμβουλευτεί κάποιος για περισσότερο λεπτομερή πληροφόρηση.

Άμεση εξέταση μικρών τεμαχίων ιστών (ή πολτοποιημένα παρασκευάσματα), επίσης, μπορούν να μελετηθούν με μικροσκοπική εξέταση. Τα εντυπώματα ιστών για αποφυλιδωτική βλάβη, μπορούν να χρωματισθούν με αντιδραστήρια Romanowsky, όπως οι Wright-Leishmann-Giemsa, Leishmann acid-Schiff, Gram acid-fast, για τον εντοπισμό μολυσματικών παραγόντων. Ωστόσο ποικίλες νεοπλασίες, όπως οι νεοπλασίες που έχουν μεσεγχυματική προέλευση, δεν είναι ιδανικές για αποφυλιδωτική κυτταρολογική εξέταση, λόγω της ελάχιστης αποφυλίδωσης του ιστού.

Βιοψίες αλλοιώσεων, αλλά κυρίως δερματικών και εξωτερικών βλαβών, θα πρέπει πάντα να προωθούνται για ιστοπαθολογική εξέταση. Οι ιστοί που υποβάλλονται για ιστολογική εξέταση θα πρέπει πάντα να περιλαμβάνουν τον φυσιολογικό παρακείμενο ιστό. Αν είναι δυνατό, οι τομές από τη δερματική βιοψία ή οι τομές αφαίρεσης καλό είναι να κλεισθούν με ένα κατάλληλο απορροφητικό υλικό, αν και αυτό είναι γενικότερα περιττό, και συχνά δύσκολο, λόγω της σχετικής έλλειψης της ελαστικότητας, ειδικότερα της επιδερμίδας στην πλειονότητα των ψαριών. Η παρουσία των λεπιών δυσκολεύει ακόμη περισσότερο τη διαδικασία μιας τοπικής αντιβιοτικής

αλοιφής, όπως η 1% αργυριούχος σουλφαδιαζίνη [304], που μπορεί να εφαρμοσθεί στην πλευρά της βιοψίας ή μία προφυλακτική ένεση αντιβιοτικού μπορεί να χορηγηθεί ακολουθώντας τη βιοψία ή τη χειρουργική επέμβαση, μολονότι η χορήγηση τοπικών ή συστημικών αντιμικροβιακών δεν είναι πάντοτε απαραίτητη ή απαιτούμενη.

Οι βιοψίες από τα εσωτερικά σπλάχνα είναι πιο δύσκολες και απαιτούν γνώση της ανατομίας των ψαριών, που μπορεί να διαφέρει από είδος σε είδος. Μία ενδοσκοπική εξέταση ενδείκνυται στα μεγάλα ψάρια. Εναλλακτικά, τα μικρά ψάρια μπορούν να ακτινογραφηθούν, μέσα σε μία καθαρή πλαστική σακούλα που περιέχει νερό, μολονότι αυτό, επίσης, απαιτεί αναισθησία για να περιορισθεί η κινητικότητα κατά τη διάρκεια της διαδικασίας.

Επιπρόσθετες τεχνικές απεικόνισης που έχουν χρησιμοποιηθεί στα ψάρια περιλαμβάνουν **αντίθετη ακτινογραφία** [268, 295, 314] **υπέρηχο** U/S [295], **σπινθηρογράφημα** [310] και **υπολογιστική τομογραφία** CT. Τεχνική απεικόνισης **μαγνητικού συντονισμού** MRI έχει επίσης εφαρμοσθεί πάνω σε ψάρια [316-318].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο

Η Θεραπεία των Νεοπλασιών στους Υδρόβιους Οργανισμούς

Στο κεφάλαιο αυτό η μελέτη των νεοπλασιών στους υδρόβιους οργανισμούς ολοκληρώνεται με την παρουσίαση των θεραπευτικών λύσεων που έχει στη διάθεσή του ο επιστήμονας. Επίσης, επιχειρείται να αξιολογηθούν και να δοθούν συστάσεις για την ορθότερη και πιο αποτελεσματική χρήση τους κατά την αντιμετώπιση των νεοπλασιών στα ψάρια.

Η θεραπεία της νεοπλασματικής νόσου στα ψάρια είναι σε γενικές γραμμές περιορισμένη στη **χειρουργική επέμβαση**, ενώ άλλες τυπικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται στα θηλαστικά, όπως η ακτινοβολία και οι χημειοθεραπείες δεν είναι πρακτικές και εφαρμόσιμες στα ψάρια. Ομοίως, σύγχρονες διαγνωστικές που χρησιμοποιούνται στα θηλαστικά, όπως οι αναπτυσσόμενες τεχνικές απεικόνισης είναι γενικά **μη εφαρμόσιμες** στα ψάρια, διότι αυτές οι τεχνικές συχνά δεν προσφέρουν χρήσιμες διαγνωστικές πληροφορίες με ελάχιστες εξαιρέσεις.

Ανεξαρτήτως, ο ιχθυοπαθολόγος θα πρέπει να λάβει υπόψη του το όφελος της διαδικασίας στον ασθενή πριν προβεί σε κάποια χειρουργική διαδικασία, και δεν θα πρέπει να εκτελείται εάν η διαδικασία είναι μόνο για τους σκοπούς της ακαδημαϊκής εξάσκησης. Για παράδειγμα, η πλειοψηφία των θηλυκών κοί carp που εμφανίζει γενετικές νεοπλασίες έχει αναπτυσσόμενες κακώσεις με συχνή ανάμειξη και άλλων σπλαχνικών οργάνων που γενικότερα δεν επιδέχονται χειρουργική αφαίρεση. Το χειρουργείο σε αυτές τις περιπτώσεις δε θα πρέπει να πραγματοποιείται, διότι η θεραπεία σε γενικές γραμμές δεν είναι επιτυχής και ενδέχεται να είναι χειρότερο από ότι η ίδια η κατάσταση ασθενείας. Η διαγνωστική διαδικασία που παρέχει τις πλέον πολύτιμες πληροφορίες σε αυτές τις περιπτώσεις είναι η *ενδοσκόπηση* (endoscopy)/ *(λαπαροσκόπηση-laparoscopy)*.

Παράγοντες αναισθησίας και μέθοδοι πρέπει να λαμβάνονται υπόψη [35, 319, 320]. Η χειρουργική αφαίρεση δερματικών νεοπλασιών είναι μία απλή και γενικά γρήγορη διαδικασία που δεν απαιτεί κάποιο εξειδικευμένο εξοπλισμό [224, 304, 321], κυρίως διότι ποικίλες δερματικές νεοπλασίες είναι συχνά διογκωμένες βλάβες που μπορούν να αφαιρεθούν εύκολα από τη βάση τους.

Παρόμοια με τη δερματική βιοψία, οι τομές που προκύπτουν από τη δερματική αφαίρεση σε γενικές γραμμές δε χρειάζονται κλείσιμο ή τη χρήση τοπικών αντιβιοτικών επαγόμενες τη διαδικασία.

Όσον αφορά προχωρημένες χειρουργικές διαδικασίες, ποικίλες κριτικές και περιπτώσεις κλινικών μελετών που αναφέρονται σε γενικές χειρουργικές τεχνικές και διαδικασίες στα ψάρια, είναι στη διάθεση του ιχθυοπαθολόγου και θα πρέπει να προστρέχει σε αυτά όποτε είναι απαραίτητο [268, 312, 319, 320, 322-329]. Επιπροσθέτως διαθέσιμες είναι οι έρευνες με έμφαση πάνω στο *coi carp* [313, 325]. Αυτές οι ποικίλες έρευνες περιλαμβάνουν πληροφορίες που αφορούν τη χειρουργική προετοιμασία, την επιλογή των ραμμάτων και των σχεδίων.

Κατά τη διάρκεια της εγχειρητικής διαδικασίας, όπως η κοιλιοτομή (celiotomy) [313, 319, 327] και η ενδοσκόπηση (λαπαροσκόπηση) [327], πρέπει να εξασφαλίζεται η προμήθεια νεφρικών και ηπατικών βιοψιών.

Τεχνικές μικροχειρουργικής (microsurgical) για τα μικρότερα ψάρια έχουν, επίσης, καταγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Συμπερασματικά, οι νεοπλασίες αποτελούν μία συχνή ασθένεια στο ζωικό βασίλειο και κατ' επέκταση και στους υδρόβιους οργανισμούς, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν την μεγαλύτερη ομάδα σπονδυλωτών με πάνω από 20.000 είδη. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η συγκέντρωση και η καταγραφή των περισσότερων βιβλιογραφικών αναφορών, από τη διεθνή, κυρίως, βιβλιογραφία, προκειμένου να αναδειχτεί το θέμα των νεοπλασιών των υδρόβιων οργανισμών.

Από τη μελέτη που προηγήθηκε διαπιστώθηκε ότι η αιτιολογία των νεοπλασμάτων επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, ανάμεσα στους οποίους: οι ιοί (RNA ιοί και DNA ιοί), οι χημικοί παράγοντες όπως οι καρκινογόνοι υδρογονάνθρακες, οι αρωματικές αμίνες και τα πλαστικά, η καρκινογένεση από ραδιενέργεια, τα ογκογονίδια και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια, οι χημικές και βιολογικές τοξίνες, οι ορμόνες, η ηλικία, το φύλο, η γενετική προδιάθεση και η ανοσολογική ισορροπία του ψαριού.

Επίσης, διαπιστώθηκε ότι τα νεοπλάσματα στα ψάρια είναι γενικά λιγότερο επιθετικά σε σχέση με τα νεοπλάσματα στα κατοικίδια θηλαστικά, όμως η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι πιο δύσκολη και όχι τόσο ευρέως εξελιγμένη. Πιο αναλυτικά, παρουσιάστηκαν όλα τα είδη νεοπλασιών στους υδρόβιους οργανισμούς ανά κατηγορία οργάνων που εμφανίζονται. Περαιτέρω, μελετήθηκαν και διάφορες μη νεοπλασματικές αλλοιώσεις, που συχνά συγχέονται με τις νεοπλασίες.

Παρουσιάστηκαν οι διαγνωστικές τεχνικές που είναι διαθέσιμες και προτάθηκαν πιθανοί τρόποι αντιμετώπισης των παθήσεων.

Κλείνοντας, θα λέγαμε ότι οι νεοπλασίες αποτελούν ένα μεγάλο κεφάλαιο των παθήσεων των υδρόβιων οργανισμών με πολλά ακόμα, ελεύθερα προς διερεύνηση σημεία. Η προτεινόμενη βιβλιογραφία που μελετήθηκε αναφέρεται λεπτομερώς στις μορφές και τα είδη νεοπλασιών, ωστόσο δεν είναι επαρκής όσον αφορά την έγκαιρη

διάγνωση και τη θεραπεία τους. Σήμερα, χάρη στην αλματώδη πρόοδο της τεχνολογίας και της ιατρικής επιστήμης, ανοίγονται νέοι ορίζοντες στην εις βάθος διερεύνηση και κάλυψη των παραπάνω επιστημονικών κενών, όπως για παράδειγμα το πεδίο νέων πειραματικών ογκολογικών φαρμάκων, κ.ά.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

-
- [1] Dawe CJ, Comparative neoplasia. In: Holland JF, Frei E III, editors. Cancer medicine, 2nd edition, Philadelphia: Lea and Febiger; 1982. p. 209-56.
- [2] Dawe CJ, Harshbarger JC, editors, Neoplasms and related disorders of invertebrate and lower vertebrate animals, National Cancer Institution Monogram 1969; 31:1-772.
- [3] Dawe CJ, Harshbarger JC, Kondo S, et al, editors. Pyretic approaches to cancer. Tokyo, Japan: Japan Scientific Societies Press; 1981.
- [4] Dawe CJ, Scarpelli DG, Wellings SR. Tumors in aquatic animals. Progressive Experiments on Tumor Res 1976; 20:1-411.
- [5] Grizzle JM, Goodwin AE. Neoplasms and related lesions. In: Leatherland AF, Woo PTK, editors. Fish diseases and disorders, vol 2, non-infectious disorders. Wailingford: CABI Publishing; 1998. p. 37-104.
- [6] Harshbarger JC, Spero PM, Wolcott NM. Neoplasms in wild fish from marine ecosystems. Emphasizing environmental interactions. In: Couch J A, Fournie JW, editors. Pathobiology of marine and estuarine organisms. Boca Raton (FL): CRC Press; 1993. p. 157-76.
- [7] Hayes MA, Ferguson HW. Neoplasia in Fish. In: Ferguson HW, editor. Systemic pathology of fish. Ames (IA): Iowa State University Press; 1989. p. 230-47.
- [8] Kaiser E. Animal neoplasms. A systematic review. In: Kaiser HE, editor. Neoplasms: comparative pathology of growth in animals, plants and man. Baltimore, Williams & Wilkins; 1981. p. 747-812.
- [9] Kraybill HF, Dawe CJ, Harshbarger JC, et al, editors. Aquatic pollutants and biological effects, with emphasis on neoplasia. Ann NY Academy of Science, 1977; 298:1-604.

- [10] Lucke B, Schlumberger HG. Neoplasia in cold-blooded vertebrates. American Physiology Society 1949;29:91-126.
- [11] Malins DC, McCain BB, Landahl JT, et al. Neoplastic and other diseases in fish in relation to toxic chemicals: an overview. Aquatic Toxicology, 1988;1 1:43-68.
- [12] Mawdesley-Thomas LE. Neoplasia in fish: a review. Current Top Comparative Pathobiology, 1971;l: 87-170.
- [13] Mawdesley-Thomas LE. Some tumors of fish. Symp Zoology Society London 1972;30:191-283.
- [14] Mawdesley-Thomas LE. Some aspects of neoplasia in marine animals. Adv Marine Biology 1974;12:151-231.
- [15] Mawdesley-Thomas LE. Neoplasia in fish. In: Ribclin WE, Migaki G. editors. The pathology of fishes. Madison (WI): University of Wisconsin Press; 1975. p. 805-70.
- [16] Nigrelli RF. Tumors and other atypical cell growths in temperate freshwater fishes of North America. Trans Am Fish Society 1954;83:262-96.
- [17] Peters N. Diseases caused by neoplasia. In: Kinne O, editor. Diseases of marine animals. Volume 4, part 1. Hamburg: Biologische Anstalt Helgoland; 1984. p. 400-23.
- [18] Roberts RJ. Neoplasia of teleosts. In: Roberts RJ, editor. Fish Pathology. 3rd edition. London: WB Saunders; 2001. p. 151-68.
- [19] Scarpelli DG. Neoplasia in poikilotherms. In: Becker FF, editor. Cancer: a comprehensive treatise. Volume 4. New York: Plenum Press; 1976.
- [20] Schlumberger HG. Tumors characteristic for certain animal species. A review. Cancer Res 1957;17:823-32.
- [21] Schlumberger HG, Lucke B. Tumors of fishes, amphibians, and reptiles. Cancer Res 1948;8:657-754.
- [22] Sindermann CJ. Neoplastic diseases. In: Sindermann CJ, editor. Principal diseases of marine fish and shellfish. 2nd edition, volume 1. San Diego: Academic Press; 1990. p. 173-99.

- [23] Squire RA, Goodman DG, Valerio MG, et al. Tumors. In: Bcnirschke K, Garner FM, Jones TC, editors. Pathology of laboratory animals. Volume 2. New York: Springer-Verlag; 1978. p. 1051-283.
- [24] Wellings SR. Neoplasia and primitive vertebrate phylogeny: cchinoderms, prevertebrates and fishes. A review. National Cancer Institution Monogr 1969;31:59-128.
- [25] Willis RA. The spread of tumors in the human body. London: Bulterworth & Company; 1952.
- [26] Dirckx JH, editor. Stedman's concise medical dictionary for the health professions. 3rd edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.
- [27] Cotran RS, Kumar V, Collins TC. Neoplasia. In: Robbins pathologic basis of disease. 6th edition. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 260-327.
- [28] Bast RC, Kufe DW, Pollock RE, et al. Cancer medicine. 511i edition. Hamilton: BC Decker; 2000
- [29] Becker FF. Etiology: chemical and physical carcinogenesis. New York: Plenum Press;1982.
- [30] Burck KB, Liu ET, Larrick WG. Oncogenes: an introduction to the concept of cancer genes. New York: Springer-Verlag; 1988.
- [31] Cockerell GL, Cooper BT. Disorders of cell growth and cancer biology. In: Slauson DO, Cooper BT, editors. Mechanisms of disease: a textbook of comparative general pathology. 3rd edition. St. Louis: Mosby; 2002. p. 298-377. [32] Cooper CS, Grover PL. Chemical carcinogenesis and mutagenesis. Berlin: Springer-Verlag; 1990.
- [33] Cullen JM, Page R, Misdorp W., An overview of cancer pathogenesis, diagnosis, and management. In: Meuten DJ, editor, Tumors in domestic animals. 4th edition. Ames (IA): Iowa State Press; 2002. p. 3-44.
- [34] Franks LM, Teich NM, editors, An introduction to the cellular and molecular biology of cancer. 3rd edition. Oxford: Oxford University Press; 1997.

- [35] Bronchud MH, Foole M, Giaconnc G. et al, editors, Principles of molecular oncology. 2nd edition. Totowa: Humana Press; 2004.
- [36] Hathway DE., Mechanisms of chemical carcinogenesis, London: ButterworthJis; 1986.
- [37] King RJB., Cancer biology. New York: Prentice Hall; 2000.
- [38] MacDonald F, Ford CHJ. Molecular biology of cancer. Oxford: BJOS Scientific Publishers; 1997.
- [39] Majno G, Jon's I., Part five: Tumors. In: Majno G, Jon's I, editors. Oils, tissues, and disease: Principles of general pathology. Cambridge: Blackwell Science; 1996. p. 713-943.
- [40] McKinnell RG, Parchment RE, Perantoni AO, et al. The biological basis of cancer, Cambridge: Cambridge University Press: 1998.
- [41] Mendelssohn J., Howley PM, Israel MA. et al, editors, The molecular basis of cancer. 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders; 2001.
- [42] Nicolini C. Chemical carcinogenesis. New York: Plenum Press: 1982.
- [43] Pitat HC., Fundamentals of oncology, 3rd edition, New York: Marcel Dekker; 1986.
- [44] Sirica AE., The pathobiology of neoplasia. New York: Plenum Press; 1989.
- [45] Tennant R, Wigley C, Balmain A. Chemical carcinogenesis. In: Franks LM, Teich NM, editors, An introduction to the cellular and molecular biology of cancer. 3rd edition. Oxford: Oxford University Press; 1997. p. 106-29.
- [46] Weston A, Harris CC Chemical carcinogenesis. In: Holland JF, Frei E III, Blast RC Jr, et al, editors, Cancer medicine. 4th edition, Volume 1. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p. 261-76.
- [47] Schwab M., Malignant metamorphosis: developmental genes as culprits for oncogenesis in *Xiphophonis*. Adv Cancer Res 1986;47:63-97.
- [48] Anders F., Contributions of the Gordon-Kosswig melanoma system to the present concept of neoplasia. Pigment Cell Res 1991;3:7-29.

- [49] Anders F, Scharf M, Barnekow A, et al. *Xiphophorus* as an *in vivo* model for studies on normal and defective control of oncogenes. *Adv Cancer Res* 1984;42:191-27.).
- [50] Down NE, Leatherland JF., Histopathology of gonadal neoplasms in cyprinid fish from the lower Great Lakes of North America. *Journal of Fish Diseases* 1989;12:415-37.
- [51] Sonstegard RA. Environmental carcinogenesis studies in fishes of the Great Lakes of North America. *Ann NY Academy of Science* 1977-298:261-9.
- [52] Black JJ, Baumann PC., Carcinogens and cancers in freshwater fishes. *Environmental Health Perspective* 1991;90:27-33.
- [53] Bucke D. Aquatic pollution: effects on the health of fish and shellfish. *Parasitology* 1993; 106:S25-37.
- [54] Couch JA, Harshbarger JC., Effects of carcinogenic agents on aquatic animals: an environmental and experimental overview. *Environmental Carcinogenesis Review* 1985;3:63-105.
- [55] Grizzle JM. Fish neoplasms found at high prevalence in polluted waters. In: Snodgrass SS, Lower WR, de Serres FJ, Suk WA, Tice RR, editors., *In situ* evaluation of biological hazards of environmental pollutants. New York: Plenum Press; 1990. p. 151-61.
- [56] Harshbarger JC, Clark JB., Epizootiology of neoplasms in bony fish of North America, *Scientific Total Environment* 1990;94:1-32.
- [57] Hendricks JD., Chemical carcinogenesis in fish. In: Weber LJ, editor. *Aquatic Toxicology*. Volume 1. New York: Raven Press; 1982. 149-211.
- [58] Mix MC. Cancerous diseases in aquatic animals and their association with environmental pollutants: a critical literature review. *Mar Environ Res* 1986;20:1-141.
- [59] Moore MJ, Myers MS. Pathobiology of chemical-associated neoplasia in fish. In: Malins DC, Oslander GK, editors. *Aquatic toxicology: molecular, biochemical, and cellular perspectives*. Boca Raton (FL): Lewis Publishers; 1994. p. 327-86.

- [60] Andres K, Yoshimizu M. Role of viruses in the induction of skin tumors and tumour-like proliferations of fish. *Diseases of Aquatic Organisms*, 1994;19:215-32.
- [61] Bowser PR, Casey JW., Retroviruses of fish. *Annual Review of Fish Diseases* 1993;3:209-24.
- [62] Gross L., *Oncogenic viruses*. 3rd edition. Oxford: Pergamon Press; 1983.
- [63] Smail DA, Munro ALS., The virology of teleosts. In: Roberts RJ, editor. *Fish Pathology*. 3rd edition. London: WB Saunders; 2001. p. 169-253.
- [64] Wolf K. *Fish viruses and fish viral diseases*. Ithaca (NY): Cornell University Press; 1988.
- [65] Syasin IG, Sokolovsky AS, Phedorova M., Skin tumours in *Pleuronectes ohsairus* (Pleuronectidae) represent a complex combination of epidermal papilloma and rhabdomyosarcoma. *Diseases of Aquatic Organisms*, 1999;39:49-57.
- [66] Earnest-Koons K, Wooster GA, Bowser PR., Invasive walleye dermal sarcoma in laboratory-maintained walleyes *Stizostedion vitreum*. *Diseases of Aquatic Organisms* 1996;24:227-32.
- [67] Mulcahy MF, Winqvist G, Dawe CJ. The neoplastic cells type in lymph reticular neoplasms of the northern pike, *Esox lucius* L. *Cancer Res* 1970;30:2712-7.
- [68] Sonstegard R. Lymphosarcoma in muskellunge. In: Ribelin WE, Migaki G, editors, *The pathology of fishes*. Madison (WI): University of Wisconsin Press; 1975. p. 907-24.
- [69] Harada T, Hatanaka J, Kubota SS, et al., Lymphoblastic lymphoma in medaka (*Oryzias latipes*) (Temminck et Schlegel). *Journal of Fish Diseases* 1990;13:169-73.
- [70] Mawdesley-Thomas LE, Bucke D. Squamous cell carcinoma in a gudgeon (*Gobio gobio*, L.). *Pathol Vet* 1967;4:484-9.
- [71] Poulet FM, Wolfe MJ, Spitsbergen JM., Naturally occurring orocutaneous papillomas and carcinomas of brown bullheads (*Ictalurus nebulosus*) in New York State. *Veterinary Pathology* 1994;31:8-18.
- [72] Roberts RJ., Oral carcinomata in a salmon (*Salmo solar* L.). *Vet Rec* 1972;91:199.

- [73] Wildgoose WH. Papilloma and squamous cell carcinoma in koi carp (*Cyprinus carpio*). Veterinary Rec 1992;130:153-7.
- [74] Wolke RE, Murchelano RA. A case report of an epidermal papilloma in *Mustehts amis*. Journal of Wild Diseases 1976; 12:167-71.
- [75] Okihiro MS. Chromatophoromas in two species of Hawaiian butterfly fish, *Chaeiodon muhicinctus* and *C. miliaris*. Veterinary Pathology 1988;25:422-31.
- [76] Ozato K, Wakamatsu Y. Multi-step genetic regulation of oncogene expression in fish hereditary melanoma. Differentiation 1983;24:181-90.
- [77] Sobel HJ, Marquet E, Kallman KD, et al. Melanomas in platy swordtail hybrids. In: Ribelin WE, Migaki G, editors, The pathology of fishes. Madison (WI): University of Wisconsin Press; 1975. p. 945-81.
- [78] Wakamatsu Y., Two types of melanomas in a new experimental system of platyfish X swordtail hybrids. Dev Growth Differ 1980;22:731-40.
- [79] Ishikawa T, Takayama S., Ovarian neoplasia in ornamental hybrid carp (nishikigoi) in Japan. Ann NY Academy of Science 1977;298:330-41.
- [80] Ashley LM. Pathology of fish fed aflatoxins and other antimetabolites. In: Snieszko SF, editor, A symposium on diseases of fishes and shellfishes. Washington (DC): American Fisheries Society; 1970. p. 366-79.
- [81] Ashley LM, Halver JE., Multiple metastasis of rainbow trout hepatoma. Trans American Fish Society 1963;92:365-71.
- [82] Hendricks JD, Meyers TR, Shelton DW., Histological progression of hepatic neoplasia in rainbow trout (*Salmo gairdneri*). National Cancer Institute Monogr 1984;65:321-36.
- [83] Majeed SK, Jolly DW, Gopinath C., An outbreak of liver cell carcinoma in rainbow trout (*Salmo gairdneri*), Richardson, in the U.K. Journal of Fish Diseases, 1984;7:165 8.
- [84] Nenez O, Hendricks JD, Arbogast DN, et al., Promotion of afialoxin B, hepilocarcino-genesis in rainbow trout by 17p-estradiol. Aquatic Toxicology, 1989;15:289-302.

- [85] Neñez O, Hendricks JD, Duimstra JR. Ultrastructure of hepatocellular neoplasms in aflatoxin B (AFB₁)-initiated rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Toxicology Pathology* 1991; 219:11-23.
- [86] Wood EM, Larson CP., Hepatic carcinoma in rainbow trout. *Arch Pathology* 1961;71:471-9.
- [87] Machotka SV, McCain BB, Myers M., Metastases in fish, In: Kaiser HE, editor, *Comparative aspects of tumor development*. Dordrecht: Kluwer; 1989. p. 48-54.
- [88] Haddow A, Blake I. Neoplasms in fish: a report of six cases with a summary of the literature. *Journal of Pathology Bacteriology* 1933;36:41-7.
- [89] Stef Tensen JF, Lomholt JP., The secondary vascular system, In: Hoar WS, Randall DJ, Farrell AP, editors, *Fish physiology*. Volume 12, part A. San Diego: Academic Press; 1992. p. 185-217.
- [90] Fitzgerald SD, Carlton WW, Sandusky G. Metastatic squamous cell carcinoma in a hybrid sunfish, *Journal of Fish Diseases*, 1991;14: 481-8.
- [91] Masahito P, Ishikawa T, Okamoto N, et al., Nephroblastomas in the Japanese eel *Anguilla japonica*, Temminck and Schlegel. *Cancer Res* 1992;52:2575-9.
- [92] Couch JA., Invading and metastasizing cardiac hemangioendothelial neoplasms in a cohort of the fish *Rivulus marmoratus*: unusually high prevalence, histopathology, and possible etiologies, *Cancer Res* 1995;55:2438-47.
- [93] Bailey GS, Goeger DE, Hendricks JD. Factors influencing experimental carcinogenesis in laboratory fish models. In: Varanasi U, editor, *Metabolism of polycyclic aromatic hydrocarbons in the aquatic environment*, Boca Raton (FL): CRC Press; 1989. p. 253-68.
- [94] Baumann PC, Harshbarger JC, Hartman KJ., Relationship between liver tumors and age in brown bullhead populations from two Lake Erie tributaries, *Science Total Environment*, 1990;94: 71-87.

- [95] Baumann PC, Smith WD, Parland WK. Tumor frequencies and contaminant concentrations in brown bullheads from an industrialized river and a recreational lake. *Trans American Fish Society*, 1987;116:79-86.
- [96] Becker DS, Ginn TC, Landolt MJ, et al. Hepatic lesions in English sole (*Pawphry retulus*) from Commencement Bay, Washington (U.S.A.). *Marine Environmental Res* 1987;23:1.53-73.
- [97] Rhodes LD, Myers MS, Gronlund WD, et al., Epizootic characteristics of hepatic and renal lesions in English sole *Parophrys vetulus*, from Puget Sound. *J, Fish Biology* 1987;31: 395-407.
- [98] Etoh H, Hyodo-Taguchi Y, Aoki K, et al. Incidence of chromatoblastomas in aging goldfish (*Carassius auratus*). *J Natl Cancer Inst* 1983;70:523-8.
- [99] Nenez O, Hendricks JD, Bailey GS., Enhancement of aflatoxin B and N rnethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine hepatocarcinogenesis in rainbow trout *Salmo gairdmri*, by 17[3-estradiol and other organic chemicals. *Diseases of Aquatic Organisms*, 1988;5:185-96.
- 100] Takashima T., Hepatoma and cutaneous fibrosarcoma in hatchery-reared trout and salmon related to gonadal maturation. *Prog Exp Tumor Res* 1976;20:351-66.
- [101] Siciliano MJ, Perlmutter A, Clark E., Effect of sex on the development of melanoma in hybrid fish of the genus *Xiphophorus*, *Cancer Res* 1971;31:725-9.
- [102] Harshbarger JC, Charles AM, Spero PM., Collection and analysis of neoplasms in sub-homeothermic animals from a phyletic point of view. In: Dawe CJ, Harshbarger JC, Kondo S, et al, editors. *Phyletic approaches to cancer*. Tokyo: Japan Scientific Societies Press; 1981. p. 357-84.
- [103] Schultz ME, Schultz RJ., Differences in response to a chemical carcinogen within species and clones of the liver bearing fish *Poeciliopsis*, *Carcinogenesis* 1988;9:1029-32.

- [104] Sinnhuber RO, Hendricks JD, Wales JH, et al., Neoplasms in rainbow trout, a sensitive animal model for environmental carcinogenesis. *Ann NY Academy of Science* 1977;298:389-408.
- [105] Busby WF Jr, Wogan GN., Anatoxins. In: Searle CE, editor, *Chemical carcinogens*. 2nd edition, monogr 182. Washington (DC): American Chemical Society; 1984. p. 945-1136.
- [106] Collier TK, Singh SV, Awasthi YC, et al. Hepatic xenobiotic metabolizing enzymes in two species of benthic fish showing different prevalences of contaminant associated liver neoplasms. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992;113:319-24.
- [107] Hawkins WE, Overstreet RM, Walker WW. Carcinogenesis tests with small fish species. *Aquatic Toxicology* 1988;11:113-28.
- [108] Hyodo-Taguchi Y, Matsudaira H., Higher susceptibility to A-methyl-AP-nitro-V-nitro-soguanidinc-induced tumorigenesis in an interstrain hybrid of the fish *Oryzias latipes*. *Japan Journal of Cancer Res* 1987;78:487-93.
- [109] Anders A, Groger H, Anders F, et al., Discrimination of initiating and promoting carcinogens in fish. *Ann Rech Veterinary*, 1991;22:273-94.
- [110] Anders A, Zechel C, Schlatterer B, et al. Genetic and molecular approach for breeding and use of laboratory fish for the detection of agents with carcinogenic and/or promoting activity. *Bull Cancer* 1991;78:415-33.
- [111] Schwab M, Haas J, Abdo S, et al. Genetic basis of susceptibility for development of neoplasms following treatment with N-methyl-N-nitrosourea (MNU) or X-rays in the platyfishXswordfish system. *Experientia* 1978;34:780-2.
- [112] Schwab M, Kollinger G, Haas J, et al. Genetic basis of susceptibility for neuroblastoma following treatment with iV-methyl-jV-nitrosourea (MNU) or X-rays in *Xiphophorus*. *Cancer Res* 1979;39:519-26.
- [113] Scharl A, Hornung U, Nanda I, et al. Susceptibility to the development of pigment cell tumors in a clone of the Amazon molly *Poecilia formosa*, introduced through a microchromosome. *Cancer Res* 1997;57:2993-3000.

- [114] Hubbs CL, Hubbs LC. Apparent parthenogenesis in nature in a form of fish of hybrid origin. *Science* 1932;76:628-30.
- [115] Franklin TM, Lee JS, Kohler A, et al., Analysis of mutations in the p53 tumor suppressor gene and Ki- and Ha-ras proto-oncogenes in hepatic tumors of European flounder (*Platichthys flesus*). *Marine Environmental Res* 2000;50(I-5):251-5.
- [116] McMahon G., The genetics of human cancer: implications for ecotoxicology. *Environmental Health Perspective*, 1994;102(Suppl 12):75-80.
- [117] Peck-Miller KA, Myers M, Collier TK, et al. Complete cDNA sequence of the *Ki-ras* proto-oncogene in the liver of wild English sole (*Pleuronectes vetulus*) and mutation analysis of hepatic neoplasms and other toxicopathic liver lesions. *Molecular Carcinogenesis*, 1998; 23(4):207-16.
- [118] Reichert WL, Myers MS, Peck-Miller K, et al. Molecular epizootiology of genotoxic events in marine fish: linking contaminant exposure, DNA damage, and tissue-related alterations. *Mutation Res* 1998;411(3):215-25.
- [119] Stern HM, Zon LI., Cancer genetics and drug discovery in the zebrafish, *National Review of Cancer* 2003;3(7):533-9.
- [120] Wirgin I, Waldman JR., Altered gene expression and genetic damage in North American fish populations, *Mutat Res* 1998;3399(2): 193-219.
- [121] Wang JS, Groopman JD., DNA damage by mycotoxins. *Mutat Res* 1999;424(I-2): 167-81.
- [122] Roy NK, Kreamer GL, Konkole B, et al. Characterization and prevalence of a polymorphism in the 3' untranslated region of cytochrome P450IA1 in cancer-prone Atlantic tomcod. *Archives of Biochemistry Biophysics* 1995;322(1):204-13.
- [123] Stich HF, Action AB, Dunn BP, et al., Geographic variations in tumor prevalence among marine fish populations. *International Journal of Cancer*, 1977;20(5):780-91.
- [124] Cormier SM, Racine RN, Smith CE, et al. Hepatocellular carcinoma and fatty infiltration in the Atlantic tomcod *Microgadus tomcod* (Walbaum). *1 Fish Diseases*, 1989;12:105-16.

- [125] Smith CE, Peck TH, Klauda RJ, et al. Hepatomas in Atlantic tomcod *Microgadus tomcod* (Walbaum) collected in the Hudson River estuary, New York. Journal of Fish Diseases, 1979;2:313-9.
- [126] Varanasi U, Stein JE, Nishimoto M, et al. Chemical carcinogenesis in feral fish: uptake, activation, and detoxication of organic xenobiotics. Environmental Health Perspectives 1987;71: 155-70.
- [127] Bailey GS, Williams DE, Hendricks JD., Fish models for environmental carcinogenesis: the rainbow trout. Environmental Health Perspectives, 1996;104(Suppl 1):5-21.
- [128] Williams DE, Lech JJ, Buhler DR. Xenobiotics and xenoestrogens in fish: modulation of cytochrome P450 and carcinogenesis. Mutat Res 1998;399(2): 179-92.
- [129] Anderson WH, Luther PB. Poorly differentiated granuloplastic leukaemia in a bowfin *Amia calva* L. Journal of Fish Diseases, 1987;10:411-3.
- Polyodon spailwla (Walbaum). J Fish Diseases 1987;10(5):363-70.
- [130] Bean-Knudsen DE, Uhazy LS, Wagner JE. Cranial chondrosarcoma in paddlefish,
- [131] Borucinska JD, Harshbarger JC, Bogicvic T. Hepatic cholangiocarcinoma and testicular mesothelioma in a wild-caught blue shark, *Prionace glauca*(L.) J Fish Diseases, 2003;26(1):43-9.
- [132] Masahito P, Ishikawa T, Takayama S., Spontaneous spermatocytic seminoma in African lungfish, *Protopterus annectans* Heckel, Journal of Fish Diseases, 1984;7:169-72.
- [133] Nigrelli RF, Jankowska S., Spontaneous neoplasms in fishes. VI). A spermocytoma and renal melanoma in an African lungfish *Protopterus annectans* (Owen). Zoologica 1953;38: 109-12.
- [134] Pereira NM, Peleteiro MC. Osteoma in the skin of a tawny nurse shark, *Nebrius ferrugineus* (Lesson). Journal of Fish Diseases, 2002;25(9):565-7.

- [135] Rosen P, Woodhead AD. High ionic strength: its significance in immunosurveillance against tumor cells in sharks and rays (elasmobranches). *Medical Hypotheses* 198(i;6(4):441-6.
- [136] Falkner S, Emdin SD, Ostberg Y. et al., Tumour pathology of the hagPsh {Myxine glmiiw.ici) and the river lamprey (Lampretra flwiatitts). A light .microscopy study with special reference to primary liver carcinoma, islet cell tumors, and epidermoid cysts of the skin. *Prog Exp Tumor Res* 1976;20:217-50.
- [137] Curtis LR, Zhang Q, Elzahr C, et al., Temperature-modulated incidence of aflptoxin Br initiated liver cancer in rainbow trout. *Fundamentals of Applied Toxicology*, 1995;25:146-53.
- [138] Egami N, Kyono-Hamaguchi Y, Mitani H, et al., Characteristics of hepatoma produced by treatment with diethylnitrosamine in the fish *Oryzias latipes*. In: Dawe CJ. Harshbaiger JC, Kondo S. et al, editors., *Phyletic approaches to cancer*. Tokyo: Japan Scientific Societies Press; 1981. p. 217-26.
- [139] Kyono-Hamaguchi Y., Effects of temperature and partial hepatectomy on the induction of liver tumors in *Oryzias latipes*. *National Cancer Institute Monogr* 1984;65:337-44.
- [140] Bowser PR, Martineau D, Wooster GA., Effects of water temperature on experimental transmission of dermal sarcoma in fingerling walleyes, *Journal of Aquatic Animal Health* 1990;2: 157-61.
- [141] Bowser PR, Wolfe MJ, Reimer J, et al., Epizootic papillomas in brown bullhead: *Ictalwus nebuhsus* from Silver Stream Reservoir, New York. *Diseases of Aquatic Organisms*, 1991;il:17—27.
- [142] Bowser PR, Wooster GA, Quackenbush SL, et al., Comparison of fall and spring tumors as inocula for experimental transmission of walleye dermal sarcoma, *Journal of Aquatic Animal Health*, 1996;8:78-81.
- [143] Carlisle JC, Roberts RJ., An epidermal papilloma of the Atlantic salmon: epizootiology, pathology and immunology. *Journal of Wild Diseases* 1997;230-4.

Π.Μ.Σ. « Υδατοκαλλιέργειες –Παθολογικά Προβλήματα Εκτρεφόμενων Υδρόβιων Οργανισμών»
ΜΙΧΑΛΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΥ

- [144] Getchell RG, Casey JW, Bowser PR., Seasonal occurrence of virally induced skin tumors in wild fish. *Journal of Aquatic Animal Health* 1998; 10:191-210.
- [145] Bunton TE., Experimental chemical carcinogenesis in fish. *Toxicology Pathology*, 1996;24:603-18.
- [146] Calabrese EJ, Baldwin LA, Scarano LJ, et al., Epigenetic carcinogens in fish. *Rev, Sci* 1992;6:89-96.
- [147] Hawkins WE, Walker WW, Overstreet RM. Carcinogenesis tests using toxicology methods, 1995;5:225-63.
- [148] Meyers TR, Hendricks JD. A summary of tissue lesions in aquatic animals induced by controlled exposure to environmental contaminants, chemotherapeutic agents and potential carcinogens, *Marine Fish Review* 1982;44:1-17.
- [149] Baumann PC., Epizootics of cancer in fish associated with genotoxins in sediment and water. *Mutat Res* 1998;411(3):227-33.
- [150] Couch JA., Aquatic animals as indicators of environmental exposure, *Journal of Environmental Science Health*, 1982;A17:473-6.
- [151] Dawe CJ., Oncozoonoses and the search for carcinogen-indicator fishes, *Environmental Health Perspective*, 1987;71:129-37.
- [152] Dawe CJ., Implications of aquatic animal health for human health, *Environmental Health Perspective*, 1990;86:245-55.
- [153] Dawe CJ, Harshbarger JC., Neoplasms in feral fishes: their significance to cancer research. In: Ribelin WE, Migaki G, editors, *The pathology of fishes*. Madison (WI): University of Wisconsin Press; 1975. p. 871-94.
- [154] Overstreet RM. Aquatic pollution problems, Southern US coasts: histopathological indicators. *Aquatic Toxicology* 1988;11:213-39.
- [155] Rotchell JM, Lee JS, Chipman IK, et al. Structure, expression and activation of fish rets genes. *Aquatic Toxicology*, 2001 ;155(1—2): 1—21.
- [156] Sonstegard RA, Lealherland JF., Aquatic organism pathobiology as a sentinel system to monitor environmental carcinogenes. In: Afghan BK, Mackay D, editors.

Π.Μ.Σ. « Υδατοκαλλιέργειες –Παθολογικά Προβλήματα Εκτρεφόμενων Υδρόβιων Οργανισμών»
ΜΙΧΑΛΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΥ

Hydrocarbons and halogenated hydrocarbons in the aquatic environment. New York: Plenum Press; 1980. p. 513-20.

[157] Anders A, Anders F. Etiology of cancer as studied in the platyfishXswordtail system. *Biochim Biophys Acta* 1978;516:61-95.

[158] Black JJ., Aquatic animal bioassays for carcinogenesis, *Transplant Proc* 1984;16:406-11. [159] Hoover KL., Use of small fish species in carcinogenesis testing. National Cancer Institute Monogr 1984; 65.

[160] Ishikawa T, Takayama S., Importance of hepatic neoplasms in lower vertebrate animals as a tool in cancer research, *Journal of Toxicology, Environmental Health* 1979;5:537-50.

[161] Law JM., Mechanistic considerations in small fish carcinogenicity testing 1LAR J 2001; 42(4):274-84.

[162] Metcalfe CD., Tests for predicting carcinogenicity in fish. *Rev Aquatic Sci* 1989; 111-29. [163] Williams DE, Bailey GS, Reddy A, et al. The rainbow trout (Oiworliynchui wykiss) tumor model: recent applications in low-dose exposures to tumor initiators and promoters. *Toxicology Pathology* 2003;31(suppl):58-61.

[164] Ayanaba A, Alexander M. Transformation of methylamines and formation of a hazardous waste product, dimethylnitrosamine, in samples of treated sewage and lake water. *J Environ Qual* 1974;3:83-9.

[165] De Flora S, Arillo A. Mutagenic and DNA damaging activity in muscle of trout exposed in vivo to nitrite. *Cancer Lett* 1983;290:147-55.

[166] Noga EJ. Fish diseases. Diagnosis and treatment St. Louis: Mosby; 1996.

[167] Kelly JD, Ornery GA, Hendricks JD, et al. Dietary hydrogen peroxide enhances hepatocarcinogenesis in trout: correlation with 8-hydro.xy-2'-dcoxyguanosinc levels in liver DNA. *Carcinogenesis* 1992; 13:1639-42.

[168] Hardy WD Jr. Naturally occurring retroviruses (RNA tumor viruses). 1. *Cancer Invest* 1983;"l(l):67-83.

- [169] Gifford R, Tristem M. The evolution, distribution and diversity of endogenous retroviruses *Virus Genes* 2003;26(3):291-315.
- [170] LaPatra SE, Shewmaker WD, Walker SC. et al. Comparative: studies of the EPC and SSN-1 cell lines for detecting and quantifying IHNV. *American Fish Society/Fish Wealth Section, Newsletter* 1999;27(2):3-4.
- [171] Martineau D, Bowser PR, Wooster G, et al. Histological and ultra structural studies of dermal sarcoma of walleye (*Pisces: Stizostedion tiereuni*). *Veterinary Pathology* 1990;27:340-6.
- [172] Martineau D, Bowser PR, Wooster G, el al. Experimental transmission of a dermal sarcoma in fingerling walleyes (*Stizosledion riircum riircimi*). *Veterinary Pathology* 1990;27:230-4.
- [173] Poulet FM, Bowser PR, Casey JW. PCR and RT-PCR analysis of infection and transcriptional activity of walleye dermal sarcoma virus (WDSV) in organs of adult walleyes (*Sliosiedion vitreum*). *Vet Pathology*, 1996;33:66 -73.
- [174] Schmaie MC, Aman MR, Gill KA. A retrovirus isolated from cell lines derived from neurofibromas in bicolor damselfish (*Ponmce/unis pariiitts*). *Journal of General Virology* 1996;77:1 181— 7.
- [175] Petty H, Petry K, Schmidt M, et al. Isolation and characterization of a retrovirus from the fish genus *Xiphophona*. *Virology* 1992; 188:785-92.
- [176] Kollinger G, Schwab M, Anders F. Virus-like particles induced by bromodeoxyuridine in melanoma and neuroblastoma of *Xiphophonis*. *Journal of Cancer Res Clinical Oncology* 1979;95:239-46.
- [177] Duncan IB. Evidence for an oncovirus in svvimbladder fibrosarcoma of Atlantic salmon *Salmo solar L*. *J Fish Dis* 1978;1:127-31.
- [178] Francis-Floyd R, Bolon B, Fraser W, et al. Lip fibromas associated with retrovirus-like particles in angelfish. *J Am Vet Med Assoc* 1993;202:427-9.
- [179] Anders K, Hilger I, Moller H. Lentivirus-like particles in connective tissue tumours of fish from German coastal waters. *Dis Aquatic Org* 199J;11:151-4.

- [180] Kent ML, Groff JM, Traxler GS, et al. Plasmacytoid leukemia in seawater reared Chinook salmon *Oncorhynchus tshawytscha*. Diseases of Aquatic Organisms 1990;8(3): 199-209.
- [181] Hedrick RP, Groff JM, McDowell TS, et al. Hematopoietic intranuclear microsporidian infections with features of leukemia in Chinook salmon *Oncorhynchus tshawytscha*. Diseases of Aquatic Organisms, 1990;8(3):189-97.
- [182] Eaton WD, Kent ML. A retrovirus in Chinook salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*) with plasmacytoid leukemia and evidence for the etiology of the disease. Cancer Res 1992;52: 6496-500.
- [183] Kimura T, Yoshimizu M, Tanaka M. Studies on a new virus (OMV) from *Oncorhynchus mykiss*. I. Characteristics and pathogenicity. Fish Pathology 1982;15:143—7.
- [184] Kimura T, Yoshimizu M. Salmon herpesvirus: OMV, *Oncorhynchus masou* virus. In: Ahne W, Kurstak E, editors. Viruses of lower vertebrates. Berlin: Springer-Verlag; 1989. p. 171-83.
- [185] Sano T, Fukuda H, Okamoto N, et al. Yamame tumor virus: lethality and oncogenicity. Bull Japan Soc Sci Fish 1983;49:1159-63.
- [186] Kimura T, Yoshimizu M, Tanaka M. Studies on a new virus (OMV) from *Oncorhynchus mykiss*. II. Oncogenic nature. Fish Pathology 1981;15:149-53.
- [187] Kimura T, Yoshimizu M, Tanaka M. Fish viruses: tumor induction in *Oncorhynchus mykiss* by the herpesvirus. In: Dawe CJ, Harshbarger JC, Kondo S, Sugimura T, Takayama S, editors. Phyletic approaches to cancer. Tokyo: Japan Scientific Societies Press; 1981. p. 59-68.
- [188] Yoshimizu M, Tanaka M, Kimura T. Histopathological study of tumors induced by *Oncorhynchus mykiss* virus (OMV) infection. Fish Pathology 1988;23:133-8.
- [189] Kimura T, Yoshimizu M, Tanaka M. Susceptibility of different fry stages of representative salmonid species to *Oncorhynchus mykiss* virus (OMV). Fish Pathology 1983; 17:251-8.

- [190] Yoshimizu M, Tanaka M, Kimura T. *Oncorhynchus masou* virus (OMV): incidence of tumor development among experimentally infected representative salmonid species. *Fish Pathology* 1987;22:7-10.
- [191] Anders K, Moller H. Spawning papillomas of smelt, *Osmerus eperlanus* L., from the Kibe estuary. *Journal of Fish Diseases* 1985;8:233-5.
- [192] Herman RL. Squamous cell carcinoma in rainbow smelt (*Osmerus mordax*). *Diseases of Aquatic Organisms* 1988;5:71-3.
- [193] Herman RL, Burke CN, Perry S. Epidermal tumors of rainbow smelt with associated virus. *Journal of Wild Diseases* 1997;33:925-9.
- [194] Morrison CM, Leggiadro CT, Martell DJ. Visualization of viruses in tumors of rainbow smelt *Osmerus mordax*. *Dis Aquatic Org* 1996;26:19-23.
- [195] Miyazaki T, Asai Y, Kobayashi T, et al. Lympholeukemia in madai *Pagrus major* in Japan. *Diseases Aquatic Org* 2000;40(2): 147-55.
- [196] Bloch B, Møllergaard S, Nielsen E. Adenovirus-like particles associated with epithelial hyperplasia in dab, *Limanda limanda* (L.). *J Fish Diseases* 1986;9:281-5.
- [197] Emerson CJ, Payne JF, Bal AK. Evidence for the presence of a viral non-lymphocystis type disease, in winter flounder *Paralichthys americanus* (Walbaum), from the north-west Atlantic. *J Fish Diseases* 1985;8:91-102.
- [198] Pilcher KS, Fryer JL. The viral diseases of fish: a review through 1978, Part II: diseases in which a viral etiology is suspected but unproven. *CRC Critic Rev Microbiology* 1980;8: 1-25.
- [199] Hedrick RP, Groff JM, Baxa DV. Experimental infection with *Nucleospora scdmonis* n.g., n.sp.: an intranuclear microsporidian from Chinook salmon (*Oncorhynchus tshawytschui*). *American Fish Society/Fish Health Section Newsletter* 1991;19:5.
- [200] Kent ML, Bishop-Stewart JK, Matthews JL, et al. *Pseudocapillaria tomenlosa*, a nematode pathogen, and associated neoplasms of zebrafish (*Danio rerio*) kept in research colonies. *Comp Med* 2002;52(4):354-8.

- [201] Ferguson HW, Roberts RJ. A condition simulating lymphoma, associated with sporozoan infection in cultured turbot (*Scophthalmus maximus* L.). Prog Exp Tumor Res 1976;20:212-6.
- [202] Lamas J, Anadon R, Devesa S, et al. Visceral neoplasia and epidermal papillomas in cultured turbot, *Scophthalmus maximus*. Diseases of Aquatic Organisms 1990;8:179—87.
- [203] Bardeesy N, Wong KK, Depinho RA, et al. Animal models of melanoma: recent advances and future prospects. Adv Cancer Res 2000;79:123-56.
- [204] Kusewitt DF, Ley RD. Animal models of melanoma. Cancer Survey 1996;26:35-70.
- [205] Wellbrock C, Gomez A, Scharl M. Melanoma development and pigment cell transformation in *Xiphophonus*. Microscopic Res Tech 2002;58(6):456-63.
- [206] Zechel C, Peters H, Schleenbecker U, et al. *erh-U**: An "ignition spark" for the *Xiphophonus* melanoma machinery? Haematol Blood Transfusion 1992;35:213-34.
- [207] Adam D, Maueier W, Scharl M. Transcriptional activation of the melanoma inducing *Xmrk* oncogene in *Xiphophonus*. Oncogene 1991;6:73-80.
- [208] Kazianis S, Coletta LD, Morizot DC, et al. Overexpression of a fish CDKN2 gene in a hereditary melanoma model. Carcinogenesis 2000;21(4):599-605.
- [209] Malitschek B, Fornzler D, Scharl M. Melanoma formation in *Xiphophonus*: a model system for the role of receptor tyrosine kinases in tumor genesis. Bioessays 1995; 17(12): 1017-23.
- [210] Mechler B. The fruit fly *Drosophila* and the fish *Xiphophonus* as model systems for cancer studies. Cancer Survey 1990;9(3):505-27.
- [211] Scharl M. Homology of melanoma-inducing loci in the genus *Xiphophonus*. Genetics 1990;126:1083-91.

- [212] Schartl A, Hornung U, Gutbrod H, et al. Melanoma loss-of-function mutants in *Xiphophonis* caused by *Xmrk* oncogene deletion and gene disruption by a transposable element. *Genetics* 1999;153(3): 1385-94.
- [213] Weis S, Schartl M. The macromelanophore locus and the melanoma oncogene *Xmrk* are separate genetic entities in the genome of *Xiphophonis*. *Genetics* 1998; 149(4): 1909—20.
- [214] Wellbrock C, Gomez A, Schartl M. Signal transduction by the oncogenic receptor tyrosine kinase *Xmrk* in melanoma formation of *Xiphophonis*. *Pigment Cell Res* 1997; 10(1-2):34-40.
- [215] Wittbrodt J, Adam D, Malitschek B, et al. Novel putative receptor tyrosine kinase encoded by the melanoma-inducing *Tu* locus in *Xiphophonis*. *Nature* 1989;341:415-21.
- [216] Volff JN, Schartl M. Evolution of signal transduction by gene and genome duplication in fish. *J Struct Funct Genom* 2003;3(1-4): 139-50.
- [217] Walter RB, Kazianis S. *Xiphophonis* interspecies hybrids as genetic models of induced neoplasia. *ILAR J* 2001 ;42(4):299-321.
- [218] Schwab M. Genetic suppression of malignancy. [ARC Science Publications 1989;96:239-54.
- [219] Zechel C, Schleenbecker U, Anders A, et al. Search for genes critical for the early and/or late events in carcinogenesis: studies in *Xiphophonis* (Pisces. Teleostei). *Haematol Blood Transfusion* 1989; 32:366-85.
- [220] Kazianis S, Gutbrod H, Nairn RS, et al. Localization of a CDK.N2 gene in linkage group V of *Xiphophonis* fishes defines it as a candidate for the D1FF tumor suppressor. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;22(3): 10-20.
- [221] Kazianis S, Morizot DC, Coletta LD, et al. Comparative structure and characterization of a CDKN2 gene in a *Xiphophonis* fish melanoma model. *Oncogene* 1999; 18(36): 5088-99.

- [222] Hendricks, ID. Carcinogenicity of aflatoxins in nonmammalian organisms. In: Eaton DL, Groopman JD, editors. The toxicology of aflatoxins: human health, veterinary, and agricultural significance. San Diego: Academic Press; 1994. p. 103-36.
- [223] Hendricks TD, Wales JH, Sinnhuber RO, et al. Rainbow trout (*Salmo gairdneri*) embryos: a sensitive animal model for experimental carcinogenesis. Fed Proc 1980;39: 5222—9.
- [224] Wales JH, Sinnhuber RO, Hendricks JD, et al. Aflatoxin B₁ induction of hepatocellular carcinoma in the embryos of rainbow trout (*Salmo gairdneri*). Journal of National Cancer Inst 1978;60: 1133-9.
- [225] Grizzle JM, Melius P, Strength DR. Papillomas on fish exposed to chlorinated waste water effluent. Journal of National Cancer Institution 1984; 73:1133-42.
- [226] Miller AS, Aleo .1.1. Spontaneous epidermal cystadenoma in a guppy (*Lebistes reticularis*). Journal of Pathology 1970;100(4):317-8.
- [227] Manier JF, Raibaut A, Lopez A, et al. A calcified fibroma in the common carp, *Cyprinus carpio* L. Journal of Fish Diseases 1984; 7:283-92.
- [228] Ahmed ATA, Egusa S. Dermal fibrosarcoma in goldfish *Carassius auratus* (L). J Fish Dis 1980; 249-54.
- [229] Probasco D, Noga EJ, Marcellin D, et al. Dermal fibrosarcoma in a goldfish: case report. Journal of Small Exotic Animals Medicine 1994; 2:173-5.
- [230] Masahito P, Ishikawa T, Sugano H. Pigment cells and pigment cell tumors in fish. J Invest Dermatology 1989;92(Suppl 5):266-70.
- [231] Schmale MC, Hensley GT, Udey LR. Neurofibromatosis in the bicolor damselfish, (*Pomacentris partitus*) as a model of von Recklinghausen neurofibromatosis. Ann NY Academy of Science 1986; 486:386-402.
- [232] Grizzle JM, Buckley-Williams L, Flarshbarger JC. Renal adenocarcinoma in Mozambique tilapia, neurofibromas in goldfish, and osteosarcoma in channel catfish from a Puerto Rican hatchery. Journal of Aquatic Animal Health 1995; 7:178-83.

- [233] Schlumberger HG. Nerve sheath tumors in an isolated goldfish population. *Cancer Res* 1952; 12:890-9.
- [234] Duncan TE, Flarkin JC. Ultra structure of goldfish tumors previously classified as neurofibromas. *American Journal of Pathology* 1968; 52:33.
- [235] Ishikawa T, Masahito P, Matsumoto J, et al. Morphologic and biochemical characterization of erythrophoromas in goldfish (*Carassius auratus*). *J National Cancer Inst* 1978;61:1461 -70. [236] Murchelano RA, Edwards RL. An erythrophoroma in ornamental carp, *Cyprinus carpio* L. *Journal of Fish Diseases* 1981; 4:265-8.
- [237] Kallman KD. The platyfish, *Xiphophorus maculatus*. In: King RC, editor. *Handbook of genetics* Volume 4. New York: Plenum Press; 1975. p. 81-132.
- [238] Scharl A, Malitschek B, Kazianis S, et al. Spontaneous melanoma formation in nonhybrid *Xiphophorus*. *Cancer Res* 1995;55:159-65.
- [239] Okihiro MS, Whipple JA, Groff JM, et al. Chromatophoromas and related hyperplastic lesions in Pacific rockfish (*Sebastes* spp.). *Mar Environ Res* 1992; 34:53-7.
- [240] Britteili MR, Chen HHC, Muska CF. Induction of branchial (gill) neoplasms in the medaka fish (*Oryzias latipes*) by W-methyl-W-nitro-/Y-nitrosoguanidine. *Cancer Res* 1985;45:3209-14. [241] Manera M, Biavati S. Branchial osteogenetic neoplasm in a barbell *Barbus barbus pkbejtts*. *Diseases Aquatic Org* 1999;37(3):231-6.
- [242] Nash G, Porter C. Branchial osteochondroma in a gilthead sea bream, *Sparus aurata* L., cultured in the Gulf of Aqaba. *J Fish Diseases* 1985;8:333-6.
- [243] Wellings SR, Alpers CE, McCain BB, et al. Fish disease in the Bering Sea. *Ann NY Academy of Science* 1977;298:290-304.
- [244] Gorlin RJ. Odontogenic tumors in mammals and fish. *Oral Surgery* 1972;33:86-90.
- [245] Harshbarger JC, Shumway SE, Bane GW. Variably differentiating oral neoplasms, ranging from epidermal papillomas to odontogenic ameloblastoma, in

cunners [(*Tauwgolabrus adspersus*) Osteichthyes; Perciformes: Labridae]. Progressive Experiments on Tumor Res 1976;20:1 13-28.

[246] Fournie JW, Hawkins WE, Walker WW. Proliferative lesions in the swim bladder of Japanese medaka *Oryzias latipes* and guppy *Poecilia reticulata*. Diseases Aquatic Org 1999; 38(2): 135-2.

[247] McKnight IJ. Sarcoma of the swimbladder of Atlantic salmon (*Salmo solar* L.). Aquaculture 1978; 13:55-60.

[248] Pierce KV, McCain BB, Wellings SR. Pathology of hepatomas and other liver abnormalities in English sole (*Parophrys retutus*) from the Duwamish River estuary, Seattle, Washington. J National Cancer Inst 1978;60:1445-53.

[249] Vogelbein WK, Fournie JW, Cooper PS, et al. Hepatoblastoma in the mummichug, *Fundulus heteroclitus* (L.), from a creosote contaminated environment: a histological, ultrastructural, and immunohistochemical study. J Fish Diseases 1999;22:419—31.

[250] Harshbarger JC. Role of the registry of tumors in lower animals in the study of environmental carcinogenesis in aquatic animals. Ann NY Academy of Science 1977;298:280-9.

[251] Huizinga HW, Budd J. Nephroblastoma in the smelt, *Osmerus mordax* (Mitchill). J Fish Diseases 1983;6:389-91.

[252] Haller RD, Roberts RJ. Dual neoplasia in a specimen of *Sarotherodon spihiris spiluris* (Gunther) (= *Tilapia spiluris*). J Fish Diseases 1980;3:63-6.

[253] Stolk A. Cerebral cysts, abnormal pituitary gland and changes of the thyroid gland in the viviparous cyprinodont *Lebistes reticulatus* (Peters). Proc K Ned Akad Wet 1957;60: 349_75 (referenced in Roberts RJ. Neoplasia of teleosts. In: Roberts RJ, editor. Fish pathology. 3rd edition. London: WB Saunders; 2001. p. 151-68).

[254] Petervary N, Gillette DM, Lewbart GA, et al. A spontaneous neoplasm of the collecting ducts in an oscar, *Asirotius ocellatus* (Cuvier). J Fish Diseases 1996; 19:279-82.

- [255] Nigrelli RF. Spontaneous neoplasms in fishes. III. Lymphosarcoma in *Astyanax* and *Esox*. *Zoologica* 1947;32:101-8.
- [256] Bernstein JW. Leukaemic lymphosarcoma in a hatchery-reared rainbow trout *Salmo gairdneri* Richardson. *J Fish Dis* 1984;7:83-6.
- [257] Kieser D, Kent ML, Groff JM, et al. An epizootic of epitheliotrophic lymphoblastic lymphoma of thymic origin in Coho salmon *Oncorhynchus kisnicli*. *Diseases Aquatic Org* 1991;11:1-8.
- [258] Warr GW, Griffin BR, Anderson DP, et al. A lymphosarcoma of thymic origin in the rainbow trout *Salmo gairdneri* Richardson. *J Fish Diseases* 1984;7:73 82.
- [259] Ljungberg O. Epizootiological and experimental studies of skin tumours of northern pike *Esox lucius* L. in the Baltic Sea. *Progressive Experiments on Tumor Res* 1976;20:156-65.
- [260] Mulcahy MF. Epizootiological studies of lymphoma in northern pike in Ireland. *Progressive Experiments on Tumor Res* 1976;20:129-40.
- [261] Nigrelli RF. Virus and tumors in fishes. *Ann NY Academy of Science* 1952;54:1076-92.
- [262] Thompson JS, Kostiala AA. Immunological and ultrastructural characterization of true histiocytic lymphoma in the northern pike, *Esox Indus* L. *Cancer Res* 1990;50 (-17, Suppl): 5668S-70.
- [263] Harshbarger JC, Davve CJ. Hematopoietic neoplasms in invertebrate and poikilothermic vertebrate animals. I. Comparative studies on animal species. In: Dulcher RM, Chieco-Bianchi L, editors. *Unifying concepts of leukemia*, no 39. Basel: Karger: 1973. p. 1-25.
- [264] Baker KF, Berg O, Gorbman A, et al. Functional thyroid tumors in the kidneys of platyfish. *Cancer Res* 1955;15:118-23.
- [265] Harada T, Itoh H, Hatanaka J, et al. A morphological study of a thyroid carcinoma in a medaka, *Oryzias latipes* (Temminck et Schlegel). *J Fish Diseases* 1996;19:271-7.

- [266] Budd J, Schroder J, Dukes KD. Tumors of the yellow perch. In: Ribelin WE, Migaki G, editors. The pathology of fishes. Madison (WI): University of Wisconsin Press; 1975. p. 895-906.
- [267] Leatherland JF, Sonstegard RA. Structure of normal testis and testicular tumors in cyprinids from Lake Ontario. Cancer Res 1978;38:3164-73.
- [268] Weisse C, Weber S, Matzkin Z, et al. Surgical removal of a seminoma from a black sea bass. J Am Vet Med Assoc 2002;221(2):280-3.
- [269] Kimura T, Morikawa S, Kiriya T, et al. An epizootic occurrence of rhabdomyoma and a case of ganglioneuroma in hatchery-reared ayu, *Plecoglossus altivelis* Temminck & Schlegel. J Fish Diseases 1983;6:195-200.
- [270] Levine M, Gordon M. Ocular tumors with exophthalmia in Xiphophorus fishes. Cancer Res 1946;7: 197-204.
- [271] Fournie JW, Overstreet RM. Retinoblastomas in the spring cavefish *Cholegaster agassizi* Putnam. J Fish Diseases 1985;8:377-82.
- [272] Hawkins WE, Fournie JW, Overstreet RM, et al. Intraocular neoplasms induced by methylazoxymethanol acetate in Japanese medaka (*Oryzias latipes*). J National Cancer Inst 1986;76:453-65.
- [273] Nigrelli RF, Gordon M. Spontaneous neoplasms in fish. I. Osteochondroma in the jewel fish *Hemichromis bimaculatus*. Zoologica 1946;31:89-92.
- [274] Courtney LA, Fournie JW. Ocular chondrosarcomas in *Rivulus marmoratus* Poey. J Fish Diseases 1991;14:111-6.
- [275] Fournie JW, Overstreet RM, Bullock LH. Multiple capillary hemangiomas in the scamp. *Myxeroperca phenax* Jordan and Swain. J Fish Diseases 1985;8:551-6.
- [276] Meyers TR, Hendricks JD. Histopathology of four spontaneous neoplasms in three species of salmonid fishes. J Fish Diseases 1983;6:481-500.
- [277] Morales P, Schmidt RE. Spindle-cell tumor resembling hemangiopericytoma in a common goldfish, *Carassius auratus* (L.). J Fish Dis 1991;14:499-502.

- [278] Harshbarger .IC. Pseudoneoplasms in ectothermic animals. National Cancer list Mcomogr 1984;65:251-73.
- [279] Groff JM. Cutaneous biology and diseases offish. In: Schmidt RE, editor. Dermatology. Veterinary Clinical North American Exotic Animal Practice 2001;4(2):321-411.
- [280] Ferguson HW. Skin. In: Ferguson HW, editor. Systemic pathology offish. Ames (IA): Iowa State University Press; 1989. p. 41-63.
- [281] Schaperclaus W: Fish diseases. Volumes 1 and 2, 5th edition. New Delhi: Amerind Publishing; 1991.
- [282] Lewbart GA. Self-assessment color review of ornamental fish. Ames (IA): Iowa State University Press; 1998.
- [283] Sano N, Sano M, Sano T, et al. *Herpesvirus cyprini*: detection of the viral genome by *in situ* hybridization. J Fish Dis 1992; 15:153-62.
- [284] Sano T, Fukuda H, Furukawa M, et al. A herpesvirus isolated from carp papilloma in Japan. In: Ellis AE, editor. Fish and shellfish pathology. New York: Academic Press; 1985. p. 307-11.
- [285] Sano T, Morita N, Shima N, et al. *Herpesvirus cyprini*: lethality and oncogenicity. J Fish Diseases 1991;14:533-43.
- [286] Calle PP, McNamara T, Kress Y. Herpesvirus-associated papillomas in koi carp (*Cyprinus carpio*). J Zoo Wild Med 1999;30(1):165-9.
- [287] Hedrick RP, Groff JM, Okihiro MS, et al. Herpesviruses detected in papillomas skin growths of koi carp (*Cyprinus carpio*). J Wild Diseases 1990;26(4):578-81.
- [288] McAllister PE, Lidgerding BC, Herman RL, et al. Viral diseases of fish: first report of carp pox in golden ide (*Leuciscus idus*) in North America. J Wildl.Dis 1985;21:199-204.
- [289] Sano N, Moriwake M, Hondo R, et al, *Herpesvirus cyprini*: a search for viral genome in infected fish by *in situ* hybridization. J Fish Diseases 1993;16:495-9.

- [290] Hoover KJ. Hyperplastic thyroid lesions in fish. National Cancer Institution Monogr 1984;65: 275-89.
- [291] Leatherland JF, Ferguson HW. Endocrine and reproductive systems. In: Ferguson HW, editor. Systemic pathology of fish. Ames (IA): Iowa State University Press; 1989. p. 195-214.
- [292] Roberts RJ. Melanin-containing cells in teleost fish and their relation to disease. In: Ribelin WE, Migaki G, editors. The pathology of fishes. Madison (WI): University of Wisconsin Press; 1975. p. 399-428.
- [293] Hsiao SCT. Melanosis in the common cod (*Gadus callarias* L.) associated with trachalode infections. Biology Bull 1941;80:37-44.
- [294] Mawdesley-Thomas LE, Young PC. Cutaneous melanosis in a flounder (*Platichthys flesus*). Veterinary Rec 1967;81:384-5.
- [295] Harms CA, Bakal RS, Khoo LH, et al. Microsurgical excision of an abdominal mass in a gourami. J Am Vet Med Assoc 1995;207(9): 1215-7.
- [296] Noga EJ, Wright JF, Pasarell L. Some unusual features of mycobacteriosis in the cichlid fish *Oreochromis mossambicus*. J Comp Pathology 1990; 102:336-44.
- [297] Groff JM, LaPatra SE, Munn RJ, et al. Epitheliocystis infection in cultured white sturgeon (*Acipenser transnwnlainis*): antigenic and ultra structural similarities of the causative agent to the chlamydiae. Journal of Veterinary Diagnosis Investigation 1996;8:172-80.
- [298] Lawler AR, Ogle JT, Donnes C. *Daseylftis* spp.: new hosts for lymphocystis, and a list of recent hosts. J Wild Diseases 1977;13:307-12.
- [299] Nigrelli RF, Ruggieri GD. Studies on virus diseases of fishes. Spontaneous and experimentally induced cellular hypertrophy (lymphocystis disease) in fishes of the New York Aquarium, with a report of new cases and an annotated bibliography (1874-1965). Zoologica 1965;50:83-96.

- [300] Dukes TW, Lawler AR. The ocular lesions of naturally occurring lymphocystis in fish. *Can J Comp Med* 1975;39(4):406-10.
- [301] Collette BB. Epidermal breeding tubercles and bony contact organs in fishes. *Symp Zoology Society London* 1977;39:225-68.
- [302] Okada YK, Yamashita H. Experimental investigation of the manifestation of secondary sexual characters in fish, using the medaka, *Orv~ias latipes* (Temminck & Schlegel) as material. .1 *Fac Sci Imp University Tokyo (Sect 4 Zool)* 1944;6:383-4.17.
- [303] Wiley ML, Collette BB. Breeding tubercles and contact organs in fishes: their occurrence, structure, and significance. *Bull Am Mus National Hist* 1970;143:143-216.
- [304] Finkelstein A. Neoplasia and surgical management in a pet goldfish. *Exotic DVM* 2002; 4(2): 15-6.
- [305] Groff JM, Naydan DK, Higgins RJ, et al. Cytokeratin-filamcnt expression in epithelial and non-epithelial cells of the common carp (*Cyprinus carpio*). *Cell Tissue Res* 1997;287: 375-84.
- [306] Groff JM, Naydan DK, Zinkl JG, et al. immunological cross-reactivity of type I-111 intermediate filaments in the common carp: *in sihi* localization using heterologous antibodies. *Trans Am Fish Soc* 1997; 126:948-60.
- [307] Markl J. Cytokcratins in mesenchymal cells: impact on functional concepts of the diversity of intermediate filament proteins. *Journal of Cell Science*1991;98:261-4.
- [308] Markl J, Franke WW. Localization of cylokcratins in I issues of the rainbow trout: fundamental differences in expression pattern between the fish and higher vertebrates. *Differentiation* 1988;39:97-122.
- [309] Markl J, Winter S, Franke WW. The catalog and the expression complexity of cytokeratins in a lower vertebrate: biochemical identification of cylokeratins in a teleost fish, the rainbow trout. *European Journal Cell Biology* 1989; 50: I- 16.
- [310] Bakal RS, Love NE, Lewbart GA, et al. Imaging a spinal fracture in a kohaku koi (*Cyprinus carpio*): techniques and case history report. *Veterinary of Radiology Ultrasound* 1998; 39(4): 318-21.

- [311] Huml RA, Khoo LH, Stoskopf MK, et al. Radiographic diagnosis. Veterinary Radiology Ultrasound 1993; 34:178-80.
- [312] Lewbart GA, Stone EA, Love NE. Pneumocystectomy in a Midas cichlid. J Am Vet Med Assoc 1995;207(3):319-21.
- [313] Lewbart GA, Spodnick G, Love NE, et al. Surgical removal of an undifferentiated abdominal sarcoma from a koi (*Cyprinus carpio*). Veterinary Rec 1998; (4.3):556-8.
- [314] Love NE, Lewbart GA. Pet fish radiography: technique and case history reports. Veterinary of Radiology Ultrasound 1997; 38(1):24-9.
- [315] Garland MR, Lawler LP, Whitaker BR, et al. Modern CT applications in veterinary medicine. Radiographics 2002;22(1):55-62.
- [316] Blackband SJ, Stoskopf MK. *In vivo* magnetic resonance imaging and spectroscopy of aquatic organisms. Magn Reson Imaging 1990;8(2):191-8.
- [317] Bock C, Sartoris FJ, Portlier HO. *In vivo* MR spectroscopy and MR imaging on non-anaesthetized marine fish: techniques and first results. Magn Reson Imaging 2002;22(2): 165-72.
- [318] Nott KP, Evans SD, Hall LD. Quantitative magnetic resonance imaging of fresh and frozen-thawed rainbow trout. Magn Reson Imaging 1999;17(3):445—55.
- [319] Harms CA, Lewbart GA. Surgery in Fish. Veterinary of Clinical North American Exotic Animals Practice 2000; 3(3):759-74.
- [320] Summerfelt RC, Smith LS. Anesthesia, surgery, and related techniques. In: Schreck CB, Moyle PB, editors. Methods for fish biology. Bethesda (MD): American Fisheries Society: 1990. p. 212-72.
- [321] Miller SM. Surgical excision of a schwannoma in a buffalo sculpin. Exotic DVM >000; 2(2):41-3.
- [322] Brattelid T, Smith A.I. Methods of positioning fish for surgery or other procedures out of water. Lab Animals (NY) 2000;34(4):430-3.
- [323] Britt T, Weisse C, Weber ES, et al. Use of pneumocystoplasty for overinflation of the swim bladder in a goldfish. J Am Vet Med Assoc 2002;221(5):690-3.

- [324] Kizer A, Novo RE. Ovariectomy in rainbow trout for prevention of postovulatory stasis. *Exotic DVM* 2003;5(1):27-30.
- [325] Lewbart GA. Surgical techniques in the koi patient. *Exotic DVM* 2001; 3(3):43-7.
- [326] Miller S. Surgical resolution of post-ovulatory egg stasis in a Wobbegong shark. *Exotic DVM* 2001; 3(1):29-33.
- [327] Murray MJ. Fish surgery. *Seminar Avian Exotic Pet Medicine* 2002;1(4):246-57. .
- [328] Stamper MA, Norton T. Ovariectomy in a brook trout (*Salvelinusfontinalis*). *Zoo Wild Medicines* 2002;33(2): 172-5.
- [329] Stoskopf MK. Surgery. In: Stoskopf MK, editor. *Fish medicine*. **Philadelphia:** WB Saunders; 1993. p. 91-7.
- [330] Παπαδημητρίου Κων/νος, Α.Π.Θ. , Ιατρική Σχολή, Ανατομική Παθολογία (γενικό μέρος), Καρκινογένεση 2001 p. 324-72.
- [331] Σιβρίδης Ευθύμιος, Δ.Π.Θ., Τμήμα Ιατρικής, Συνοπτική Παθολογική Ανατομική (τόμος 1ος), Νεοπλασία – Καρκινογένεση, 2000 p. 197-262.