

---

## ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

---

Ιδιοκτήτης: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ  
Λ. Αλεξάνδρας 171, 115 22 Αθήνα  
Τηλ: 210 64 09 394, 210 64 09 194  
Fax: 210 64 20 146  
email: bsurgunit@agsavvas-hosp.gr  
www.eexo.gr

### Α. Σ. της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ογκολογίας

#### Πρόεδρος:

Εμμ. Παναγόπουλος

#### Αντιπρόεδρος:

Οδ. Ζώρας

#### Γραμματέας:

Ιωαν. Καραϊτιάνος

#### Ταμίας:

Δημ. Μητσάκα

#### Μέλη:

Διον. Βώρος

Κων. Ρωμανίδης

Ιωαν. Σπηλιώτης

### Συντακτική Επιτροπή

#### Δ/ντής Σύνταξης:

Εμμ. Παναγόπουλος, Αθήνα

#### Μέλη

Ε. Αθανασίου, Λάρισα

Δ. Βώρος, Αθήνα

Ο. Ζώρας, Κρήτη

Ι. Καραϊτιάνος, Αθήνα

Ι. Κακλαμάνος, Αθήνα

Δ. Μητσάκα, Αθήνα

Ι. Νομικός, Πειραιάς

Γ. Οικονόμου, Αθήνα

Σπ. Οικονόμου, Θεσ/νίκη

Ν. Περάκης, Πειραιάς

Παπαγγελόπουλος, Αθήνα

Κ. Ρωμανίδης, Αλεξανδρούπολη

Ι. Σπηλιώτη, Μεσολόγγι

Η. Σανιδάς, Κρήτη

Α. Τεντές, Διδυμότειχο

Κ. Τεπετές, Λάρισα

Γ. Χρυσάφης, Θεσ/νίκη

### Συμβουλευτική Επιτροπή

Π. Βασιλόπουλος, Αθήνα

Ε. Γκόγκα, Αθήνα

Γ. Καρατζάς, Αθήνα

Κ. Μανωλάς, Αλεξανδρούπολη

Γ. Ραμαντάνης, Αθήνα

Α. Ραπίδης, Αθήνα

Κ. Χατζιθεοφίλου, Λάρισα

Γ. Χαλκιαδάκης, Κρήτη

---

## HELLENIC SURGICAL ONCOLOGY

---

OFFICIAL PUBLICATION OF THE  
HELLENIC SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY  
171 Alexandras Av., Athens 115 22  
Tel.: +30 210 64 09 394, +30 210 64 09 194  
Fax: +30 210 64 20 146  
email: bsurgunit@agsavvas-hosp.gr  
www.eexo.gr

### Officers of Hellenic Society of Surgical Oncology

#### President:

Emm. Panagopoulos

#### Vice - President:

Od. Zoras

#### Secretary:

J. Karaitianos

#### Treasurer:

D. Mitsaka

#### Members:

D. Voros

K. Romanidis

J. Spiliotis

### Editorial Board

#### Editor in Chief:

Emm. Panagopoulos, Athens

#### Members

E. Athanasiou, Larissa

D. Voros, Athens

O. Zoras, Grete

I. Karaitianos, Athens

I. Kaklamanos, Athens

D. Mitsaka, Athens

J. Nomikos, Piraeus

G. Oikonomou, Athens

Sp. Oikonomou, Thes/niki

N. Perakis, Piraeus

Papaggelopoulos, Athens

K. Romanidis, Alexandroupoli

J. Spilioti, Mesologgi

E. Sanidas, Crete

A. Tentes, Didimoteicho

K. Tepetes, Larisa

G. Chrisafis, Thes/niki

### Advisory Committee

P. Vasilopoulos, Athens

H. Goga, Athens

G. Karatzas, Athens

K. Manolas, Alexandroupoli

G. Ramantanis, Athens

A. Rapisdis, Athens

K. Chatzitheofilou, Larissa

G. Chalkiadakis, Grete

Ελληνική Χειρουργική Ογκολογία  
Τόμος 7, Τεύχος 1, Ιανουάριος - Απρίλιος 2007

---

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

---

**ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ**

|                                                                                                                         |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ΝΕΩΤΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΕΟΥΣ</b><br>ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΣ Θ., ΑΡΒΑΝΙΤΑΚΗΣ Θ.                   | <b>4</b>  |
| <b>Η ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΕΟΑΓΓΕΙΩΣΗ ΚΑΙ ΟΙ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ</b><br>ΒΡΕΚΟΥΣΗΣ Θ., ΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΣ Ε., ΖΩΡΑΣ Ο. | <b>10</b> |
| <b>ΒΙΟΨΙΑ ΠΡΟΣΤΑΤΗ: ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ</b><br>ΠΑΛΛΑΝΤΖΑΣ Α., ΑΡΒΑΝΙΤΑΚΗΣ Θ.                                                 | <b>16</b> |

**ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ**

|                                                                                                                                                                             |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ ΑΠΟ ΜΕΤΑΚΙΝΗΣΗ ΜΟΝΙΜΟΥ ΦΛΕΒΙΚΟΥ ΚΑΘΕΤΗΡΑ</b><br>ΜΠΑΡΜΠΕΤΑΚΗΣ Ν., ΣΑΜΑΝΙΔΗΣ Γ., ΤΣΙΛΙΚΑΣ Χ.                                               | <b>24</b> |
| <b>ΤΜΗΜΑΤΙΚΗ ΕΚΤΟΜΗ 12ΔΑΚΤΥΛΟΥ ΜΕ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ ΣΕ ΥΠΟΤΡΟΦΗ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ</b><br>ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ Ν. ΑΛΕΞΙΟΥ Κ., ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ Ε., ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ Γ. | <b>26</b> |
| <b>ΨΕΥΔΟΜΥΞΟΜΑ ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΔΟΥΣ ΑΠΟΦΥΣΗΣ ΜΕ ΑΓΓΕΙΤΙΔΑ HENOSCH-SCHOLEIN</b><br>ΒΑΣΙΛΟΜΑΝΩΛΑΚΗΣ Μ., ΠΛΟΙΑΡΧΟΠΟΥΛΟΥ Κ., ΤΡΥΦΩΝΟΠΟΥΛΟΣ Δ., ΠΛΑΤΑΝΙΩΤΗΣ Γ., ΕΥΦΡΑΙΜΙΔΟΥ ΑΝ.         | <b>30</b> |
| <b>ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΙ ΧΟΛΗΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ ΣΤΗΝ ΙΔΙΑ ΑΣΘΕΝΗ: ΤΥΧΑΙΑ ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ Η ΚΟΙΝΟΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ;</b><br>ΝΤΑΤΣΗΣ Α., ΚΑΤΣΙΚΗ ΕΥ., ΡΟΓΔΑΚΗΣ Α., Κ.Α.             | <b>33</b> |
| <b>ΔΕΡΜΑΤΟΪΝΟΣΑΡΚΩΜΑ PROTUBERANS: ΑΝΑΦΟΡΑ ΔΥΟ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ</b><br>ΛΙΑΠΑΚΗΣ Ε., ΚΟΚΚΑΛΗΣ Γ., ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΗΣ Σ., Κ.Α.                           | <b>36</b> |

|                                                                                     |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b><u>ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΕΘΝΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u></b><br>ΠΑΝΑΓΟΠΟΥΛΟΣ ΕΜΜ. | <b>41</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

|                                |           |
|--------------------------------|-----------|
| <b><u>ΒΙΒΛΙΟΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ</u></b> | <b>45</b> |
|--------------------------------|-----------|

---

Αλληλογραφία:

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ  
Λ. Αλεξάνδρας 171, 115 22 Αθήνα  
Τηλ: 210 64 09 393-4 Fax: 210 64 20 146  
email: bsurgunit@agsavvas-hosp.gr

Τυπογραφικές Εργασίες Ρουμελιώτη  
Εμμ. Μπενάκη 55, Εξάρχεια  
Τηλ.-Fax: 210 38 35 085

**Hellenic Surgical Oncology**  
**Vol. 7, No 1, January - April 2007**

---

**CONTENTS**

---

**REVIEWS**

- MODERN TREATMENT APPROACHES ON PENILE CANCER** 4  
KALOGEROPOULOS TH., ARVANITAKIS TH.
- TUMOR NEO - ANGIOGENESIS AND THE POSSIBILITIES OF THERAPEUTIC INTERVENTIONS** 10  
KREKOUSIS TH., STATHOPOULOS E., ZORAS O.
- PROSTATE'S BIOPSY** 16  
PALLANTZAS A., ARVANITAKIS TH.

**CASE REPORT**

- PULMONARY ARTERY EMBOLIZATION DUE TO VENOUS PORT CATHETER MIGRATION** 24  
BARBETAKIS N., SAMANIDIS G., TSILIKAS C.
- PANCREAS-SPARING DUODENECTOMY FOR RECURRENT ADENOCARCINOMA. CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW.** 26  
ECONOMOU N., ALEXIOU K., KONSTANTINIDOU E., ANTSAKLIS G.
- PSEUDOMYXOMA PERITONEI WITH HENOCHE - SCHÖLLER PURPURA** 30  
VASSILOMANOLAKIS M., PLIARCHOPOULOU K. ET AL
- CANCER OF THE BREAST AND GALLBLADDER IN THE SAME PATIENT** 33  
NTATSIS A., KATSIKI E., ROGDAKIS A. ET. AL
- DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS** 36  
LIAPAKIS E., KOKALIS G. ET AL

- ABSTRACTS FROM INTERNATIONAL ONCOLOGICAL PAPERS** 41  
PANAGOPOULOS EMM.

- BOOK REVIEW** 45

---

**Mailing address:**

HELLENIC SOCIETY  
OF SURGICAL ONCOLOGY  
171 Alexandras Av., Athens 115 22  
Tel.: +30 210 64 09 393-4 Fax: + 30 210 64 20 146  
email: bsurgunit@agsavvas-hosp.gr

## Ανασκοπήσεις

# ΝΕΩΤΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΕΟΥΣ

ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ, ΑΡΒΑΝΙΤΑΚΗΣ ΘΩΜΑΣ  
ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ Α.Ο.Ν.Α "Ο ΑΓ.ΣΑΒΒΑΣ"

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του πέους είναι μια σπάνια κακοήθης ουρολογική πάθηση, με συχνότητα 0.1-0.9 περιστατικά ανά 100.000 άνδρες στις δυτικές κοινωνίες. Ο κυριότερος αιτιολογικός παράγοντας κινδύνου του καρκίνου του πέους θεωρείται πως είναι ο χρόνιος ερεθισμός του πέους από το σμήγμα ιδίως όταν συνυπάρχει και φίμωση. Εξαιτίας της αργής κλινικής εξέλιξης της νόσου αρκετοί ασθενείς προσέρχονται στον ουρολόγο όταν η νόσος έχει προχωρήσει τοπικά ή ακόμα και όταν έχει δώσει λεμφαδενικές μεταστάσεις στους βουβωνικούς ή τους λαγονίους λεμφαδένες. Ανάλογα με τη θέση της βλάβης και το στάδιο της νόσου κατά TNM, οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν την τοπική εκτομή της βλάβης, την περιτομή, τον μερικό ή τον ολικό ακρωτηριασμό του πέους με ή χωρίς ριζική ή τροποποιημένη λεμφαδεκτομή των διηθημένων λεμφαδένων. Άλλες θεραπείες που έχουν προταθεί για την αντιμετώπιση του καρκίνου του πέους, με σαφώς λιγότερα ικανοποιητικά αποτελέσματα από την χειρουργική θεραπεία, είναι η ακτινοβολία της βλάβης ή των αδένων καθώς και η χημειοθεραπεία με διάφορους συνδυασμούς κυτταροστατικών φαρμάκων.

Δ/ση αλληλογραφίας:

ΑΡΒΑΝΙΤΑΚΗΣ ΘΩΜΑΣ  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΟΥΡΟΛΟΓΟΣ  
ΑΝ.ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ Α.Ο.Ν.Α "Ο ΑΓ.ΣΑΒΒΑΣ"  
2107014150 - 6977396448  
EMAIL: [tharva@otenet.gr](mailto:tharva@otenet.gr)

ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ  
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΟΥΡΟΛΟΓΟΣ  
Α.Ο.Ν.Α "Ο ΑΓ.ΣΑΒΒΑΣ"  
2109716453 - 6977348734  
EMAIL: [tkaloger@yahoo.com](mailto:tkaloger@yahoo.com)

Λέξεις ευρετηριασμού: Καρκίνος του πέους, Χειρουργική θεραπεία, Ακτινοθεραπεία, Χημειοθεραπεία

### ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ - ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ο καρκίνος του πέους είναι μια σπάνια κακοήθης πάθηση με συχνότητα 0,1-0,9 περιστατικά ανά 100.000 άνδρες στις δυτικές κοινωνίες(1). Αντιθέτως υπάρχουν χώρες στην Αφρική, Ασία, και Νότιο Αμερική όπου ο καρκίνος του πέους αποτελεί σοβαρό πρόβλημα υγείας με συχνότητα που φθάνει και το 20% όλων των καρκίνων στον άνδρα(1). Από τα παραπάνω φαίνεται πως η συχνότητα του καρκίνου του πέους είναι πιο συχνή στις μη ανεπτυγμένες χώρες. Η διαφορά αυτή οφείλεται στο γεγονός ότι στις χώρες αυτές οι συνθήκες τοπικής υγιεινής είναι εντελώς ανύπαρκτες.

Ο χρόνιος ερεθισμός του πέους από το σμήγμα ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει και φίμωση του πέους πιστεύεται πως είναι ο κυριότερος αιτιολογικός παράγοντας του καρκίνου του πέους. Το 1996 η Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία ενημερώνει την Παιδιατρική Εταιρεία ότι η περιτομή δεν αποτελεί αποτελεσματικό μέτρο πρόληψης για τον καρκίνο του πέους. Το 1996 η Καναδική Παιδιατρική Εταιρεία υπολόγισε ότι το κόστος 100.000 περιτομών είναι 3,8 εκατομμύρια δολάρια που οδηγεί σε πρόληψη δύο περιπτώσεων καρκίνου με αποτέλεσμα το κόστος της πρόληψης να είναι εκατό φορές περισσότερο από το κόστος της θεραπείας. Πάντως, παρά τις διαφωνίες όσον αφορά τη δράση του σμήγματος, η φίμωση ανευρίσκεται στο 25-75% των ασθενών με καρκίνο του πέους(2). Επίσης η ανάπτυξη καρκίνου του πέους έχει συνδεθεί και με ορισμένους υποτύπους (τον 16 και τον 18 ) του ανθρσώπειου θηλωματώδους ιού (HPV). (3)

## ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ (4)

### Προκαρκινωμάτωσης δερματολογικές βλάβες

Σε αυτή τη κατηγορία βλαβών κατατάσσονται η λευκοπλακία, η σκληρωτική βάλανιτιδα και τα γιγαντιαία κονδυλώματα (όγκοι Buschke-Lowenstein) τα οποία και έχουν σχέση με τον HPV.

### Καρκίνωμα in situ του πέους

Στην κατηγορία αυτή του καρκίνου του πέους εντάσσονται η ερυθροπλασία του Queyrat και η νόσος του Bowen

### Διηθητικό καρκίνωμα του πέους

Ιστολογικά πρόκειται για νεόπλασμα εκ πλακωδών κυττάρων στο 95% των περιπτώσεων ενώ το υπόλοιπο 5% αφορά διάφορους ιστολογικούς τύπους συχνότερος από τους οποίους είναι το σάρκωμα και το μελάνωμα και σπανιότερα το καρκίνωμα βασικοκυτταρικού τύπου.

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ - ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ

Τα κλινικά σημεία στον καρκίνο του πέους ποικίλλουν από μια μικρή και συνήθως ανώδυνη βλάβη (ελκωτική ή εξωφυτική) μέχρι εκτεταμένη βλάβη που μπορεί να οδηγήσει σε αυτόματα μερικό ακρωτηριασμό του πέους. Η βλάβη μπορεί να εντοπίζεται σε οποιοδήποτε σημείο του πέους. Η εντόπιση κατά σειρά συχνότητας είναι: βάλανος 48%, ακροποσθία 21%, βάλανος και ακροποσθία 9%, βάλανοποσθική αύλακα 6%, σώμα πέους 2%.(2) Η κλινική εξέταση του πέους πρέπει να περιλαμβάνει την εξέταση των παρακάτω χαρακτηριστικών (5)

- 1) Διάμετρος της βλάβης
- 2) Εντόπιση της βλάβης
- 3) Αριθμός ελκών
- 4) Μορφολογία ελκών
- 5) Χρώμα της βλάβης
- 6) Όρια-Κινητικότητα της βλάβης

Αρκετοί ασθενείς προσέρχονται παραπονόμενοι για φίμωση από πολύ καιρό ενώ μερικοί παραπονούνται για φίμωση που εμφανίστηκε σε σύντομο χρονικό διάστημα και αυτό θα πρέπει να μας οδηγήσει στη σκέψη ότι πιθανόν να υποκρύπτεται καρκίνος(6). Άλλα συμπτώματα δυνατόν να είναι, ο κνησμός, αίσθημα καύσου, αιμορραγία από τη βλάβη και σε περιπτώσεις που η βλάβη εντοπίζεται κοντά στο έξω στόμιο της ουρήθρας δυνατόν να υπάρχει και δυσουρία.

Στα αρχικά στάδια δεν υπάρχει πόνος και είναι ένας λόγος που καθυστερεί ο ασθενής να ζητήσει

ιατρική βοήθεια. Εάν η βλάβη παραμείνει χωρίς θεραπεία αυξάνεται συνήθως με αργό ρυθμό, με αποτέλεσμα τη διάβρωση της βάλανου και σπαραγγών σωμάτων και τέλος μεγάλη αιμορραγία, συρίγγια, ακόμη και επίσχεση ούρων.

### Μεταστατική νόσος

Η πρώτη συνήθως εντόπιση των μεταστάσεων αφορά τους βουβωνικούς λεμφαδένες. Η ακροποσθία και το δέρμα του πέους δίνουν μεταστάσεις στους επιφανειακούς βουβωνικούς λεμφαδένες ενώ η βάλανος και τα σπαραγγώδη σώματα δίνουν μεταστάσεις και στους εν τω βάθει βουβωνικούς λεμφαδένες. Σύμφωνα με τον Cabanas(7) ο πρώτος αδένας που προσβάλλεται βρίσκεται στο μηριαίο δακτύλιο και επί τα εντός της μηριαίας φλέβας και ονομάζεται λεμφαδένας φρουρός (sentinel node). Κατά τη διάγνωση περίπου 58% των ασθενών εμφανίζουν ψηλαφητούς διογκωμένους βουβωνικούς λεμφαδένες(8). Στο 50% αυτών των ασθενών η διόγκωση των αδένων είναι αποτέλεσμα φλεγμονής από τον όγκο (9). 20% των ασθενών που δεν έχουν διογκωμένους λεμφαδένες έχουν μικροσκοπικές μεταστάσεις(10). Απομακρυσμένες μεταστάσεις στους πνεύμονες, ήπαρ, οστά, εγκέφαλο είναι σπάνιες και το ποσοστό κυμαίνεται από 1-10% (11-12).

Η διάγνωση δεν έχει δυσκολίες αρκεί να τη σκεφθεί κανείς και να την επιβεβαιώσει με βιοψία που γίνεται εύκολα στο εξωτερικό ιατρείο χωρίς νάρκωση. Διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνει από οξυτενή κονδυλώματα, τραυματική εξέλκωση, αφροδίσιο λεμφοκοκκίωμα από τα άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα όπως συφιλιδικό έλκος.

## ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Για τον έλεγχο της επέκτασης της πρωτοπαθούς εστίας έχει χρησιμοποιηθεί το υπερηχογράφημα και προσφάτως και η μαγνητική τομογραφία (MRI) του πέους.(13) Στην πρωτοπαθή εστία βοηθάει στον καθορισμό των χειρουργικών ορίων ώστε η τομή να γίνει 2 εκ. περιφερικότερα της βλάβης.

Η αξονική τομογραφία συμβάλει κυρίως στην εκτίμηση των λεμφαδενικών μεταστάσεων ενώ είναι περιορισμένη η χρήση της στην εκτίμηση της πρωτοπαθούς εστίας. Η εκτίμηση των λεμφαδένων στηρίζεται στο μέγεθος και όχι στη διαταραχή της αρχιτεκτονικής του αδένα (14).

Τέλος, η κυτταρολογική εξέταση των λεμφαδένων μετά από παρακέντηση με λεπτή βελόνη (FNA) βοηθάει στη διαφορική διάγνωση μεταξύ φλεγμονώδους βλάβης ή μεταστατικής βλάβης. Η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα, όπως είχε αυτή

περιγραφεί από τον Cabanas ,(7)όταν δεν υπάρχουν ψηλαφητοί διογκωμένοι λεμφαδένες , δεν έχει πλέον ένδειξη λόγω των πολλών ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων.(15)

Αντίθετα τα τελευταία χρόνια εφαρμόζεται μια νέα τεχνική στη διάγνωση των μεταστάσεων στους βουβωνικούς λεμφαδένες όταν αυτοί δεν είναι ψηλαφητοί αλλά από τα χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για την διήθηση τους .(16,17) Γίνεται ενδοδερμική έγχυση τεχνητού πέρυξ του φρουρού αδένος. Μετά από λίγες ώρες με τη βοήθεια γ-κάμερας εντοπίζεται ο φρουρός αδένος. Επί θετικού αποτελέσματος εκτελείται ο λεμφαδενικός καθαρισμός . Για τον έλεγχο απομακρυσμένων μεταστάσεων χρησιμεύουν η ακτινογραφία θώρακος και επί κλινικών συμπτωμάτων το σπινθηρογράφημα οστών.

## ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Η σταδιοποίηση σύμφωνα με το σύστημα TNM (WHO 1997/2002) (18) έχει ως εξής:

T0 : Δεν υπάρχουν στοιχεία πρωτοπαθούς όγκου  
T<sub>χ</sub> : Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί  
Tis: Καρκίνος in situ (νόσος του Bowen, ερυθροπλασία του Queyrat).  
T<sub>α</sub> : Μη διηθητικό μυρμηκώδες (verrucous) καρκίνωμα του πέους  
T1 : Ο όγκος διηθεί τον υποεπιθηλιακό συνδετικό ιστό.  
T2 : Ο όγκος διηθεί το σπογγιώδες ή τα σπαραγγώδη σώματα  
T3 : Ο όγκος διηθεί την ουρήθρα ή τον προστάτη  
T4 : Ο όγκος διηθεί παρακείμενα όργανα (περίνεο, ηβική σύμφυση).

N<sub>χ</sub>: Οι επιχώριοι λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν

N0: Δεν υπάρχουν διηθημένοι λεμφαδένες.

N1 : Έχει προσβληθεί ένας μονήρης επιφανειακός βουβωνικός λεμφαδένας.

N2: Έχουν προσβληθεί επιφανειακοί βουβωνικοί λεμφαδένες άμφω ή πολλαπλοί ετερόπλευρα.

N3: Έχουν προσβληθεί οι εν τω βάθει βουβωνικοί ή /και οι πυελικοί λεμφαδένες ετερόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα

M<sub>χ</sub> : Οι απομακρυσμένες μεταστάσεις δεν μπορούν να εκτιμηθούν

M0: Δεν ανιχνεύονται απομακρυσμένες μεταστάσεις

M1: Ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων

## ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΕΟΥΣ

Η πρόγνωση της νόσου, η σχετική με την επιβίωση ,εξαρτάται από την ύπαρξη διηθημένων λεμφαδένων, από τον αριθμό και την θέση αυτών των διηθημένων λεμφαδένων αλλά και από την εξωκαψική λεμφαδενική επέκταση.(19) Για την ύπαρξη λεμφαδενικών μεταστάσεων προγνωστικοί παράγοντες έχει βρεθεί ότι αποτελούν η θέση ,το μέγεθος και το στάδιο (grade) του πρωτοπαθούς όγκου και η διήθηση των σπαραγγωδών σωμάτων.(20) Αυτοί οι παράγοντες αποτελούν και τα κριτήρια βάσει των οποίων οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται σε 3 κατηγορίες κινδύνου (χαμηλού-μετρίου υψηλού κινδύνου) για την ύπαρξη λεμφαδενικών μεταστάσεων και επομένως σχεδιασμού περαιτέρω αντιμετώπισης. (21)

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

### Πρωτοπαθής βλάβη

Η αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς βλάβης εξαρτάται από το στάδιο και τη θέση αυτής .

### Καρκίνωμα in situ

Για τις βλάβες αυτής της κατηγορίας έχουν εφαρμοσθεί πολλές συντηρητικές τεχνικές διατήρησης του πέους οι οποίες και είναι : (22)

1. Τοπική εκτομή της βλάβης
2. Χρήση laser (Nd-Yag ή CO<sub>2</sub>)
3. Φωτοδυναμική θεραπεία
4. Εφαρμογή κρέμας φθοριοουρακίλης (5-FU)
5. Κρυοθεραπεία

## ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΔΙΗΘΗΤΙΚΟΥΣ ΟΓΚΟΥΣ ΤΟΥ ΠΕΟΥΣ

Σε διηθητικούς όγκους του πέους η χειρουργική θεραπεία, φαίνεται να δίνει τα καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά την επιβίωση των ασθενών. Ανάλογα με το στάδιο της νόσου και την εντόπιση της βλάβης υπάρχουν οι εξής χειρουργικές επιλογές:

### A. Περιτομή - τοπική εκτομή του όγκου

Μικρά νεοπλάσματα (σταδίου d" Ta-T1 G1-2) που εντοπίζονται στην ακροποσθία αντιμετωπίζονται με περιτομή με την προϋπόθεση ότι η εκτομή θα γίνει σε υγιή όρια 2 εκ.περιφερικότερα της βλάβης. Ο κίνδυνος υποτροπής μετά την περιτομή κυμαίνεται σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία από 15% έως

30% (23). Επομένως οι ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτομή πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις μικρών βλαβών που εντοπίζονται στη βάλανο ή στο σώμα του πέους μπορεί κανείς να αποφασίσει την τοπική εκτομή του όγκου αφού την ώρα της επέμβασης ληφθούν αρκετές βιοψίες από τα περιφερικά όρια ώστε να είναι σίγουρος ότι η εκτομή θα γίνει σε υγιείς ιστούς (24). Βασική προϋπόθεση για τέτοια επέμβαση αποτελεί η εγγύηση πως ο ασθενής θα παρακολουθείται τακτικά ώστε σε περίπτωση υποτροπής να υποβληθεί έγκαιρα σε ριζική επέμβαση. Επίσης σε ασθενείς αυτού του σταδίου της νόσου μπορούν να εφαρμοσθούν η ακτινοθεραπεία και η θεραπεία με laser με ικανοποιητικά ποσοστά υποτροπής (βλέπε παρακάτω για αυτές τις θεραπείες ).

#### **Β. Μερικός ακρωτηριασμός**

Σε ασθενείς σταδίου e" T1G3 και εφόσον η βλάβη εντοπίζεται στη βάλανο ή στο περιφερικό τμήμα των σπαραγγωδών σωμάτων ο μερικός ακρωτηριασμός αποτελεί τη θεραπεία εκλογής(25,26)

#### **Γ. Ολικός ακρωτηριασμός**

Σε ασθενείς σταδίου e" T1G3 και σε περιπτώσεις που η βλάβη είναι εκτεταμένη και καταλαμβάνει μεγάλο τμήμα των σπαραγγωδών τμημάτων προς τη βάση του πέους τότε η θεραπεία εκλογής είναι ο ολικός ακρωτηριασμός.

### **ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Παρά το γεγονός ότι ο ακρωτηριασμός προσφέρει τα υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας στον καρκίνο του πέους, εντούτοις το ψυχολογικό τραύμα του ασθενούς είναι πάρα πολύ μεγάλο. Για το λόγο αυτό, από πολλά χρόνια χρησιμοποιείται η ακτινοθεραπεία στην αντιμετώπιση του καρκίνου του πέους με καλά αποτελέσματα σε επιλεγμένες περιπτώσεις (24). Σήμερα χρησιμοποιούνται δύο είδη ακτινοθεραπείας:

#### **Α. Βραχυθεραπεία**

Επιτυγχάνεται είτε με την εμφύτευση ραδιενεργών βελονών (ραδίου, ιριδίου, τανταλίου) εντός του όγκου είτε με επαφή ραδιενεργού υλικού με τον όγκο. Πιο συχνά χρησιμοποιείται η εμφύτευση ραδιενεργών βελονών επειδή είναι απλή και επιτρέπει την ομοιογενή χορήγηση 70Gy σε 5-7 ημέρες. Συνήθως στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών γίνεται καλά ανεκτή.

#### **Β. Εξωτερική ακτινοβολία**

Συνήθως χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις που δεν μπορεί να γίνει βραχυθεραπεία καθώς επίσης και

ανακουφιστικά σε ανεγχείρητες περιπτώσεις . Απαιτείται ειδική συσκευή για την τοποθέτηση του πέους και βέβαια η διάρκεια είναι μεγάλη. Απαιτείται θεραπεία 6-7 εβδομάδων και συνολική δόση 65-70Gy. Πρέπει να γνωρίζουμε πως το καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων είναι ακτινοάντοχο και οι μεγάλες δόσεις που χρειάζονται συνοδεύονται από επιπλοκές

#### **Laser**

Τα τελευταία χρόνια στην αντιμετώπιση του καρκίνου του πέους χρησιμοποιούνται τα Laser. Για μικρά επιφανειακά νεοπλάσματα κατάλληλο είναι το Nd: YAG Laser. Προκαλεί καταστροφή του όγκου σε βάθος 3-5 χιλ. και μετά την απόπτωση της εσχάρας σε διάστημα 6-8 εβδομάδων και αν και υπάρχει απώλεια ιστού διατηρείται η ανατομία του πέους με πολύ μικρές αλλοιώσεις και το κοσμητικό αποτέλεσμα είναι πολύ καλό. Αν και τα αποτελέσματα κρίνονται ικανοποιητικά, απαιτείται ακόμη μεγάλο χρονικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών για να είμαστε σίγουροι για τα μακροχρόνια αποτελέσματα (27).

### **ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Η χημειοθεραπεία αποτελεί ένα επιπλέον όπλο στα χέρια του γιατρού για την αντιμετώπιση του καρκίνου του πέους, κυρίως για να αποφευχθεί ο μερικός ακρωτηριασμός με τα γνωστά ψυχοκοινωνικά προβλήματα.

Ο Pizzocaro και συν (28) χρησιμοποιούν συνδυασμό μπλεομυκίνης, μεθοτρεξάτης και βινκριστίνης για την αντιμετώπιση μεγάλων όγκων της βάλανου. Χορηγούνται σε εβδομαδιαία βάση για 8-12 εβδομάδες και μετά το τέλος της θεραπείας χρησιμοποιεί Laser για την καταστροφή του όγκου με πολύ καλά αποτελέσματα.

Τα τελευταία χρόνια γίνεται συνδυασμός κυτταροστατικών και ιντερφερόνης με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, χρειάζεται όμως μεγαλύτερος αριθμός ασθενών για να έχουμε σίγουρα αποτελέσματα.

### **ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΣΤΟΥΣ ΒΟΥΒΩΝΙΚΟΥΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ**

#### **Χειρουργική θεραπεία**

Ο λαγονομυροβουβωνικός λεμφαδενικός καθαρισμός αναμφιβόλως προσφέρει το μεγαλύτερο ποσοστό ίασης των ασθενών με λεμφαδενική μεταστατική νόσο. Οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας(29) προτείνουν:

1) Σε ασθενείς με μικρούς επιφανειακούς όγκους και χωρίς ψηλαφητούς λεμφαδένες την στιγμή της αρχικής αντιμετώπισης της νόσου (ασθενείς σταδίου pTis ,pTa G1-2, pT1G1) δεν προβαίνουμε σε άμεσο λεμφαδενικό καθαρισμό δεδομένου ότι η πιθανότητα μετάστασης είναι μικρή με την αυστηρή ωστόσο προϋπόθεση ότι αυτοί οι ασθενείς θα παρακολουθούνται τακτικά. Συνήθως η μετάσταση εμφανίζεται τα πρώτα 3 χρόνια.

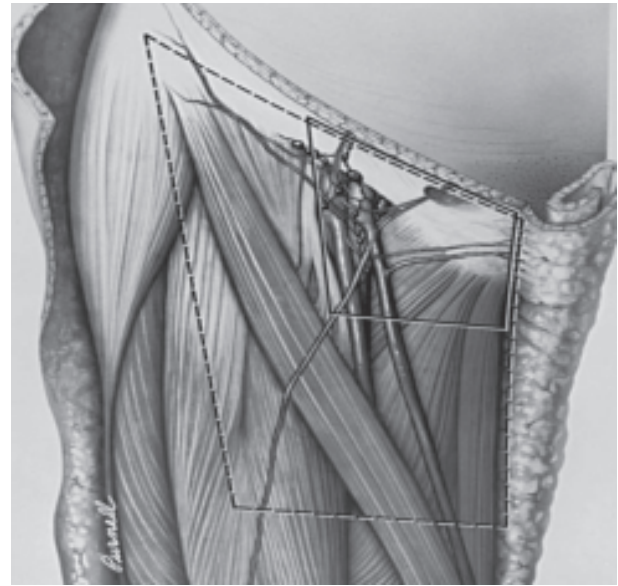
2) Σε ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου (σταδίου pT1G2) και χωρίς ψηλαφητούς λεμφαδένες, στη θεραπευτική μας προσέγγιση θα πρέπει να λάβουμε υπόψη μας την ύπαρξη αγγειακής ή λεμφικής διήθησης από τον πρωτοπαθή όγκο, και τα κακοήγη χαρακτηριστικά του όγκου και αναλόγως να συστήσουμε ένα εντατικό πρόγραμμα παρακολούθησης ή να προχωρήσουμε σε τροποποιημένη λεμφαδενεκτομή . Εναλλακτικά μπορεί να γίνει δειγματοληπτική βιοψία του φρουρού λεμφαδένα με τη βοήθεια της μεθόδου με το ραδιενεργό τεχνητίο που περιγραφηκε ανωτέρω και ανάλογα με τα αποτελέσματα αυτής να τροποποιήσουμε την προσέγγιση μας .

3) Σε όγκους σταδίου T2, T3 ή Grade 3 και χωρίς ψηλαφητούς λεμφαδένες θα πρέπει να γίνεται προφυλακτικός λεμφαδενικός καθαρισμός επειδή η πιθανότητα μετάστασης είναι πολύ μεγάλη . Η επιβίωση φθάνει το 88% μετά από προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό ενώ το ποσοστό μειώνεται στο 38% μετά από καθυστερημένη επέμβαση.

4) Σε περίπτωση θετικών ψηλαφητών λεμφαδένων ετερόπλευρα τότε πρέπει να γίνεται και αμφοτερόπλευρος τροποποιημένος ή ριζικός λεμφαδενικός καθαρισμός (**Σχήμα 1**) γιατί λόγω επικοινωνίας των λεμφαγγείων υπάρχει 50% πιθανότητα να είναι θετικοί και οι ετερόπλευροι λεμφαδένες. Η επιβίωση μετά αμφοτερόπλευρο λεμφαδενικό καθαρισμό φθάνει το 50% ενώ μετά ετερόπλευρο μειώνεται στο 24%.Επίσης ένα θέμα περαιτέρω προβληματισμού είναι ποτέ πρέπει να προχωράμε σε πυελική λεμφαδενεκτομή. Σύμφωνα λοιπόν και πάλι με τις πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας ,(29)όταν ανευρίσκονται δυο ή περισσότεροι διηθημένοι βουβωνικοί λεμφαδένες θα πρέπει να γίνεται άμεση η καθυστερημένη λεμφαδενεκτομή των πυελικών λεμφαδένων καθώς αυτή προσφέρει ποσοστά ίασης μεταξύ 15-54%.

#### Χημειοθεραπεία

Ο συνδυασμός κυταροστατικών φαρμάκων στην αντιμετώπιση των λεμφαδενικών μεταστάσεων έχει δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα και τα τελευταία χρόνια έχει αντικαταστήσει την ακτινοθε-



Σχήμα 1 . Όρια Ριζικής και Τροποποιημένης λαγονοβουβωνικής λεμφαδενεκτομής  
Από Campells Urology Eighth Edition

ραπεία σε μεγάλο βαθμό όπως αναφέραμε και πιο πάνω. Οι συνδυασμοί φάρμακων που χρησιμοποιούνται είναι :Vincristine+ Bleomycin + Methotrexate, η Cisplatin +5-FU.(28) Αυτοί οι συνδυασμοί χημειοθεραπείας μπορούν να δοθούν είτε ως νέο-επικουρική είτε ως επικουρική θεραπεία .

#### ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΕΟΥΣ

Οι περισσότερες υποτροπές εμφανίζονται τα 2 πρώτα χρόνια μετά την αρχική θεραπεία και ιδιαίτερη αξία έχει η έγκαιρη διάγνωση των λεμφαδενικών μεταστάσεων . Ο έλεγχος περιλαμβάνει την κλινική εξέταση, την ακτινογραφία θώρακος και την αξονική τομογραφία κοιλίας. Έτσι ανάλογα με την αρχική αντιμετώπιση της νόσου οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας (29) προτείνουν το παρακάτω πρόγραμμα παρακολούθησης των ασθενών:

Μετά από συντηρητική θεραπεία

- Εξέταση κάθε 2 μήνες τον 1 και 2 χρόνο, κάθε 3 μήνες τον 3 χρόνο και κάθε 6 μήνες τον 4-5 χρόνο

Μετά από μερική ή ολική πτεεκτομή

- Εξέταση κάθε 4 μήνες τον 1 και 2 χρόνο, κάθε 6 μήνες τον 3 χρόνο, και κάθε χρόνο το 4-5 έτος.

- Μετά από λεμφαδενεκτομή με (-) λεμφαδένες παρακολούθηση κάθε 4 μήνες τον 1 χρόνο και κάθε 6 μήνες τον 2 χρόνο και κατόπιν δεν κρίνεται απαραίτητη.

Μετά από λεμφαδενεκτομή με (+) λεμφαδένες παρακολούθηση σύμφωνα με το πρωτόκολλο του νοσοκομείου.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Το καρκίνωμα του πέους είναι από τους λίγους όγκους όπου η λεμφαδενεκτομή προσφέρει υψηλά ποσοστά ίασης, ακόμα και όταν υπάρχει διήθηση των λεμφαδένων. Η τακτική και τα μεσοδιαστήματα της παρακολούθησης σχετίζονται άμεσα με την αρχική θεραπεία του πρωτοπαθούς όγκου και των περιοχικών λεμφαδένων

## SUMMARY

### MODERN TREATMENT APPROACHES ON PENILE CANCER

KALOGEROPOULOS TH., ARVANITAKIS TH.  
UROLOGY DEPARTMENT SAINT SAVAS ANTICANCER HOSPITAL

Penile cancer is an uncommon malignant disease with an incidence of 0.1 -0.9 cases per 100.000 males in western countries. The main risk factor for developing penile cancer is the chronic irritation caused due to smegma especially when there is phimosis present too. Due to the slow growth rate of this malignancy several patients are referred to an urologist late, when the disease has advanced locally and may have also given metastases to inguinal or even iliac lymph nodes. Depending on the location of the primary tumour and stage of the disease and according to the TNM classification system, the current surgical treatment options include the local excision of the tumour, circumcision, and partial or total amputation of the penis with or without radical or modified inguinal or even pelvic lymphadenectomy. Other more conservative options such as radiotherapy of the primary tumour or the nodes and combination chemotherapy regimens, have also been proposed for the treatment of penile cancer but with less encouraging results than surgical treatment options.

KEY WORDS: Penile cancer, Surgical treatment, Radiotherapy, Chemotherapy

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mobilio G, Ficarra V. Genital treatment of penile carcinoma. Curr Opin Urol 2001; 11: 299-304
2. Νεοπλάσματα του πέους Α.Ρεμπελάκος, Θ.Αρβανιτάκης 2000 Astra Zeneka 2002

3. Dillner J, Meijer CJ, von Krogh G, Horenblas S. Epidemiology of human papillomavirus infection. Scand J Urol Nephrol Suppl 2000; 205:194-200.
4. Γ.Μουτζούρης, Π.Περιμένης. Νεοπλάσματα πέους –οσχέου- επιδιδυμίδας – σπερματικού τόνου στο Μ.Μελέκος Σύγχρονη Ουρολογία Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης.
5. EAU guidelines on penile cancer., Eur Urol 2002;42(3):199-203
6. Licklider S. Jewish penile cancer. J Urol 1961, 86:89.
7. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 1977; 39: 456-466
8. Ornellas AA, Seixas ALC, Marota A, Wisnescky A, Campos F, de Moraes JR. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. J Urol 1994; 151:1244-1249.
9. Horenblas S, Van Tinteren H, Delamarre JFM, Lustig V, Van Waardenburg FW. Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. J Urol 1993; 149: 492-497.
10. Pizzocaro G, Piva L, Nicolai N. Treatment of lymphatic metastasis of squamous cell carcinoma of the penis at the National Tumor Institute of Milan. Arch Ital Urol Androl 1996; 68:169-172.
11. Narayana AS, Olney LE, Loening SA, et al. Carcinoma of the penis: Analysis of 219 cases. Cancer 1982, 49:2185.
12. Norman RN, Millard OH, Mack FG, et al. Carcinoma of the penis. An 11 year review. Can J Surg 1983, 26:426.
13. Agrawal A, Pai D, Ananthakrishnan N, Smile SR, Ratnakar C. Clinical and sonographic findings in carcinoma of the penis. J Clin Ultrasound 2000; 28; 399-406.
14. Whitfield HN, Hendry WF. Textbook of genitourinary surgery. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, 1986.
15. Pettaway CA, Pisters LL, Dinney CPN, Jularbal F, Swanson DA, von Eschenbach AC, Ayala A. Sentinel lymph node dissection for penile carcinoma: the M.D. Anderson Cancer Center Experience. J Urol 1995; 154: 1999-2003.
16. Horenblas S. Surgical management of carcinoma of the penis and scrotum. In: Medical Radiology. Diagnostic Imaging and Radiation Oncology. Carcinoma of the Kidney and Testis, and Rare Urologic Malignancies. Petrovich Z, Baert L, Brady LW (eds.) Berlin: Springer-Verlag, 1999, pp. 341-354.
17. Pettaway CA, Jularbal FA, Babaian RJ, Dinney CPN, Pisters LL. Intraoperative lymphatic mapping to detect inguinal metastases in penile carcinoma: results of a pilot study. J Urol 1999; 161: 159 (abstract 612).
18. Sobin LH, Wittekind Ch. TNM Classification of Malignant Tumors. 6th edn. New York: Wiley-Liss, 2002.
19. Ravi R. Correlation between the extent of nodal involvement and survival following groin dissection for carcinoma of the penis. Br J Urol 1993; 72: 817-819.
20. Horenblas S, Van Tinteren HV. Squamous cell carcinoma of the penis. IV. Prognostic factors of survival: analysis of tumor, nodes and metastasis classification system. J Urol 1994; 151:1239-1243.
21. Pizzocaro G, Piva L, Bandieramonte G, Tana S. Up-to-date management of carcinoma of the penis. Eur Urol 1997; 32: 5-15
22. Stancik I, Holtl W. Penile cancer: review of the recent literature. Curr Opin Urol 2003;13: 467-472
23. Fraley EE, Zhang G, Sazona R, et al. Cancer of the penis. Prognosis and treatment plans. Cancer 1985, 55:1618.
24. Ufrin G, Huben R. Benign and malignant lesions of the penis: Adult and Pediatric Urology. Chicago, Year Book Medical Publishers 1987, p 1462.
25. Ficarra V, Maffei N, Piacentini I, Al Rabi N, Cerruto MA, Artibani W. Local treatment of penile squamous cell carcinoma. Urol Int 2002; 69:169-173
26. Hakenberg OW, Wirth MP. Issues in the treatment of penile carcinoma. A short review. Urol Int 1999; 62: 229-233.
27. Van Bezooijen BP, Horenblas S, Meinhardt W, Newling DW. Laser therapy for carcinoma in situ of the penis. J Urol 2001; 166:1670-1671.
28. Pizzocaro G, Piva L, Nicolai N. Treatment of lymphatic metastasis of squamous cell carcinoma of the penis at the National Tumor Institute of Milan. Arch Ital Urol Androl 1996; 68:169-172.
29. Guidelines on penile cancer, EAU Guidelines, 2006 Edition

## Η ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΕΟΑΓΓΕΙΩΣΗ ΚΑΙ ΟΙ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ

ΘΩΜΑΣ ΒΡΕΚΟΥΣΗΣ (1), ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΣ (2), ΟΔΥΣΣΕΑΣ ΖΩΡΑΣ (3)  
(1) ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
(2) ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΚΑΙ  
(3) ΚΛΙΝΙΚΗ ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νεοαγγείωση των όγκων είναι μια απαραίτητη βιολογική διαδικασία που εξασφαλίζει την ανάπτυξη του πρωτοπαθούς όγκου και δίνει τη δυνατότητα ανάπτυξης δευτεροπαθών εντοπίσεων δια της αιματικής κυκλοφορίας. Η παρούσα ανασκόπηση περιγράφει τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της νεοπλασματικής νεοαγγείωσης καθώς επίσης σχολιάζει τις ως σήμερα προσπάθειες μοριακής παρέμβασης. Φαίνεται ότι η αντι-αγγειογενετική θεραπεία επιτυγχάνει την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης σε ασθενείς με δευτεροπαθείς εντοπίσεις, σε συνδυασμό πάντα με κλασσικά χημειοθεραπευτικά σχήματα. Η κατανόηση των αγγειογενετικών μηχανισμών και η κυκλοφορία νέων σκευασμάτων στο μέλλον υπόσχεται αυξημένη αποτελεσματικότητα θεραπείας. Απαιτείται όμως σύνεση προκειμένου αυτό να αποδειχθεί με σωστά σχεδιασμένες μελέτες.

Λέξεις-κλειδιά: Νεοαγγείωση, Αντι-Αγγειογενετική Θεραπεία, Καρκίνος

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η δημιουργία του αγγειακού δικτύου σε έναν οργανισμό είναι μια διαδικασία που παρατηρείται

κυρίως κατά την εμβρυογένεση, όταν οι αγγειοβλάστες, πολλαπλασιάζονται και μεταναστεύουν δημιουργώντας ένα πρώτο απλό δίκτυο που καλείται πρωτογενές αγγειακό πλέγμα (1). Η de novo αυτή δημιουργία αγγείων κατ'ουσίαν παρατηρείται μόνο σε αυτή τη φάση της ζωής και καλείται αγγειογένεση (vasculogenesis). Η ολοκλήρωση του αγγειακού δικτύου επισυμβαίνει με διαμόρφωση και επέκταση των αγγείων από ήδη υπάρχοντα, μια διαδικασία που καλείται νεοαγγείωση (angiogenesis). Κατά την νεοαγγείωση λαμβάνουν χώρα μια σειρά βιοχημικών και κυτταρικών μηχανισμών που ως στόχο έχουν την κινητοποίηση των «εν ηρεμία» ενδοθηλιακών κυττάρων, τον πολλαπλασιασμό και την μετανάστευση τους, προκειμένου αυτά να οργανωθούν σε τριχοειδή. Απώτερος βιολογικός στόχος είναι η ικανοποιητική άρδευση μιας υποξαιμικής ή ανεπαρκώς τροφοδοτούμενης με θρεπτικά συστατικά, περιοχής. Συγκρίνοντας την αγγειογένεση με την νεοαγγείωση είναι εύλογο κανείς να αντιληφθεί ότι η πρώτη αφορά μια διαδικασία εμβρυϊκής περιόδου κατά την οποία το μεσέγχυμα οργανώνει τις πρώιμες δομές που θα αποτελέσουν τα αρχικά αγγεία των οργάνων κατά το σχηματισμό τους, ενώ η δεύτερη αποτελεί το μηχανισμό επέκτασης των αρχέγονων αγγείων προκειμένου να καλύψει πλήρως ο εκάστοτε ιστός τις ενεργειακές του ανάγκες. Η αγγειογένεση ακολουθεί γενετικό πρόγραμμα διαφοροποίησης των μεσεγχυματικών κυττάρων σε ενδοθηλιακά κύτταρα. Τυχόν αποτυχία ολοκλήρωσης της αγγειογένεσης θα οδηγήσει σε αποτυχία σχηματισμού του οργάνου που η αποτυχία αυτή παρατηρείται. Απεναντίας η νεοαγγείωση είναι μια δυναμική διαδικασία που υπόκειται συνεχώς σε ρύθμιση προκειμένου να ικανοποιούνται πάντα οι ανάγκες των ιστών. Αποτυχία ρύθμισης της νεοαγγείωσης οδηγεί τους ιστούς σε απόπτωση λόγω υποξίας και χαμηλής παροχής θρεπτικών πουσιών σε συνδυασμό με την άθροιση μεταβολιτών συνήθως τοξικών για το τοπικό

Δ/ση αλληλογραφίας:

Οδυσσέας Ζώρας

Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής

Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης,

Κλινική Γενικής Χειρουργικής,

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου,

Κρήτη, Ελλάδα.

Τηλ./Fax: +30 2810 392392

e-mail: ozoras@med.uoc.gr

περιβάλλον που δεν μπορούν να απαχθούν.

Η νεοαγγείωση είναι ένα φαινόμενο που καταρχήν παρατηρείται σε φυσιολογικές λειτουργίες. Παρατηρείται κατά την εμφύτευση της τροφοβλάστης στο ενδομήτριο προκειμένου να σχηματιστεί ο πλακούντας, ενώ χαρακτηρίζει την αύξηση του ενδομητρίου κατά την παραγωγική φάση του κύκλου στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (2).

Πέραν όμως των φυσιολογικών, η νεοαγγείωση χαρακτηρίζει και παθολογικές καταστάσεις. Έτσι είναι πλέον σαφές η συμμετοχή της στην επούλωση μετά από τραυματισμούς, στην φλεγμονή είτε είναι άσηπτη-αυτοάνοση είτε είναι σηπτική, και φυσικά στις διάφορες νεοπλασίες, είτε χαρακτηρίζονται καλοήθεις ή κακοήθεις.

Η διαδικασία που συμβαίνει με την πυροδότηση των αγγειογενετικών μηχανισμών είναι σύνθετη και συντονίζεται μέσω της έκκρισης κυτταρικών παραγόντων τόσο από τα ίδια τα ενδοθηλιακά κύτταρα όσο και από τα κυτταρικά στοιχεία της περιοχής που αλληλεπιδρά με τα προϋπάρχοντα αγγεία και απαιτεί την περαιτέρω άρδυσή της.

Τα βήματα που ορίζουν την αγγειογενετική διαδικασία επιγραμματικά έχουν ως εξής:

i. Αποσταθεροποίηση του υπάρχοντος αγγείου μέσω αλληλεπίδρασης της αγγειοποιητίνης-2 με τον υποδοχέα Tie-2. Σε αυτή τη φάση τα περικύτταρα - που οργανώνουν, στηρίζουν μεταβολικά και ορίζουν το αγγείο ως ανατομική οντότητα- αποδιοργανώνονται χαλαρώνοντας αρχικώς τις μεσοκυττάρειες συνδέσεις τους και εν συνεχεία απομακρύνονται από τη θέση τους.

ii. Η απομάκρυνση των περικυττάρων σε συνδυασμό με τον παράγοντα VEGF, αυξάνει τη διαπερατότητα των ενδοθηλίων με αποτέλεσμα διάφορες πρωτεΐνες να εξαγγειωθούν στο μεσεγγυματικό περιαγγειακό χώρο. Αποτέλεσμα είναι η τροποποίηση της βασικής μεμβράνης (επί της οποίας προσανατολίζονται και αναπτύσσονται τα ενδοθηλιακά κύτταρα).

iii. Χωρίς τη βασική μεμβράνη, όπου τα ενδοθήλια βρίσκονται σε αναστολή πολλαπλασιασμού λόγω αλληλεπιδράσεων επαφής, και σε συνδυασμό με την ύπαρξη ισχυρών αγγειογενετικών παραγόντων (VEGF, FGF, EGF) τα ενδοθηλιακά κύτταρα εγκαταλείπουν την κατάσταση ηρεμίας (quiescent state) και αποκτούν πολλαπλασιαστικό δυναμικό.

iv. Πέραν του πολλαπλασιασμού, υπό την επίδραση των παραπάνω αγγειογενετικών παραγόντων και αλληλεπιδρώντας με πρωτεΐνες του μεσεγγύματος (α & β ιντεγκρίνες) τα ενδοθηλιακά κύτταρα μεταναστεύουν προς την περιοχή που

ανεπαρκεί.

v. Αφού μεταναστεύσουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα έρχονται σε μεσοκυττάρια επαφή με την έκφραση της VE-Cadherin.

vi. Ακολουθώς σχηματίζουν τον πρωτογενή αγγειακό αυλό που χαρακτηρίζει τα νεόπλαστα τριχοειδή.

vii. Παράλληλα με τα ενδοθηλιακά κύτταρα που οργανώνονται σε πρώιμες αγγειακές δομές, τα μεσεγγυματικά κύτταρα, υπό την επίδραση του παράγοντα PDGF και της αγγειοποιητίνης-2, πολλαπλασιάζονται και ακολουθούν συνοδεύοντας τα ενδοθηλιακά κύτταρα

viii. Όταν τα μεσεγγυματικά κύτταρα φτάσουν στην περιαγγειακή τους θέση, διαφοροποιούνται σε περικύτταρα με την επίδραση του TGF-β.

ix. Η συνολική δομή σταθεροποιείται με την οργάνωση των περικυττάρων και αποτελεί πλέον ένα λειτουργικό νεόπλαστο τριχοειδές με σταθερή αιματική παροχή και καθορισμένη διαπερατότητα.

Η νεοαγγείωση είναι μια στενά ελεγχόμενη διεργασία, γεγονός που αναδύεται από την ποικιλία των μηχανισμών που την ελέγχουν και τη φύση των μορίων που εμπλέκονται. Είναι πλέον σαφές ότι στο αγγειογενετικό μήνυμα εμπλέκονται:

1. Διαλυτοί παράγοντες όπως είναι οι VEGF, FGF, PDGF, EGF
2. Υποδοχείς των αντίστοιχων παραγόντων
3. Πρωτεΐνες του διάμεσου χώρου όπως οι ιντεγκρίνες
4. Οι μεσοκυττάρειες συνδέσεις όπως η VE-Cadherin
5. Αιμοδυναμικοί παράγοντες όπως είναι η επιφανειακή τάση.

---

## Η ΝΕΟΑΓΓΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑΣ (TUMOR ANGIOGENESIS)

---

Η νεοαγγείωση της νεοπλασίας είναι μια ξεχωριστή κατηγορία νεοαγγείωσης με χαρακτηριστικές διαφορές από τη φυσιολογική νεοαγγείωση. Είναι γνωστό ότι ένας ανάγγειος όγκος δύναται να αναπτυχθεί ως τη διάμετρο των 2 mm. Πέραν αυτού του μεγέθους, η διαδικασία της διάχυσης δεν είναι ικανή να τον τροφοδοτήσει με το απαραίτητο οξυγόνο και τα θρεπτικά συστατικά που απαιτούνται προκειμένου να διατηρήσει το ρυθμό ανάπτυξής του (3). Χωρίς αγγειακά στοιχεία ο όγκος αυτός ωθείται σε απόπτωση που ξεκινάει από το υποξικότερο σημείο, το κέντρο του, και επεκτείνεται στην περιφέρεια. Τελικό αποτέλεσμα είναι η κεντρική

νέκρωση του όγκου και η ανάπτυξη του μόνο κατά το μέτωπο διήθησης, ωστόσο τελικά νεκρωθεί τμηματικά και αυτό, λόγω εκτεταμένης επιφάνειας που είναι αδύνατο να συντηρηθεί (4).

Είναι λοιπόν εύλογη η ανάγκη του όγκου για μαζικότερη προσφορά θρεπτικών συστατικών και οξυγόνου, που πρακτικά μόνο αγγειακοί σχηματισμοί προσφέρουν. Με αυτό το στόχο κάθε όγκος δημιουργεί στην περιφέρεια του ένα ιδιαίτερο νεοπλασματικό περιβάλλον που ως στόχο έχει την πυροδότηση της νεοαγγείωσης. Το περιβάλλον αυτό περιλαμβάνει τους ποικίλους παράγοντες κυριότεροι των οποίων είναι οι VEGF, PDGF, FGF, ANG-1&2. Πολλοί όγκοι επίσης εκκρίνουν TGFβ και PGE<sub>2</sub>. Ως αποτέλεσμα ενδοθηλιακά κύτταρα από γειτονικά αγγεία καθώς επίσης ενδοθηλιακά κύτταρα που κυκλοφορούν στο αίμα οργανώνουν πρώιμο αγγειακό πλέγμα το οποίο αρδευόμενο παρουσιάζει την τελική μορφή των νεόπλαστων τριχοειδών (5,6). Ειδικότερα σημεία της νεοαγγείωσης της νεοπλασίας αναλύονται παρακάτω.

### **Μορφολογία των νεόπλαστων τριχοειδών**

Τα τριχοειδή που αναπτύσσονται εντός ή πέριξ του όγκου διαφέρουν σημαντικά από τα κλασσικά τριχοειδή (7). Πρόκειται για αγγεία των οποίων τα ενδοθήλια είναι σαφώς χαλαρότερα συνδεδεμένα μεταξύ τους. Πολλές φορές οι αγγειακές δομές στερούνται περικυττάρων ή εμφανίζουν περικύτταρα με δομικές ανωμαλίες (8). Επιπλέον το τοίχωμα των αγγείων πέρα από τα ενδοθήλια, δύναται να επενδύεται από τα ίδια τα νεοπλασματικά κύτταρα καθώς η ανώμαλη νεοαγγείωση δημιουργεί σωληνώδεις δομές που εμφανίζουν κενά τα οποία προλαμβάνει να καλύψει ο όγκος (9). Τα ενδοθηλιακά κύτταρα των νεόπλαστων τριχοειδών εμφανίζουν αυξημένο κυτταρόπλασμα και αντιστοίχως αυξημένο αριθμό οργανιδίων ενώ παράλληλα ελαττώνονται οι μεσοκυττάρειες συνδέσεις μεταξύ τους. Τα στοιχεία αυτά συνηγορούν υπέρ της κυτταρικής ενεργοποίησης των ενδοθηλίων. Η κυτταρική ενεργοποίηση διαφαίνεται και από την αυξημένο ρυθμό πολλαπλασιασμού. Σε πειράματα αυτοραδιογραφίας, περίπου το 10% των ενδοθηλιακών κυττάρων ενός νεοπλάσματος σημάνθηκε με θυμιδίνη σεσημασμένη με τρίτιο, εν αντιθέσει με το 0,2% του αντίστοιχου ενδοθηλιακού πληθυσμού φυσιολογικού ιστού (7).

### **Η σχέση της νεοαγγείωσης με την καρκινογένεση**

Πρώτος ο Folkman ανέφερε ότι νεόπλασμα δύναται να επάγει νεοαγγείωση εμφυτεύοντας in vivo νεοπλασματικό τεμαχίδιο ιστού σε κερατοειδή

κουνελίου (10). Ο νεοπλασματικός ιστός αυξήθηκε σε μέγεθος μόνο όταν τροφοδοτήθηκε από ένα ικανό αγγειακό δίκτυο, το οποίο δημιουργήθηκε εκ νέου στον ανάγγειο κερατοειδή. Οποιαδήποτε παρέμβαση εναντίον της νεοαγγείωσης, είχε ως αποτέλεσμα την αδυναμία του όγκου να αυξηθεί πέραν των 0,4 mm. Επιπλέον μη νεοπλασματικός ιστός, εμφυτευμένος σε κερατοειδή ιδίου ζώου, δεν παρουσίαζε αγγειογενετική επιρροή στα γειτνιάζοντα αγγεία και ως εκ τούτου παρέμεινε στο αρχικό του μέγεθος.

### **Ο αγγειογενετικός διακόπτης (angiogenic switch)**

Το βασικό ερώτημα που προέκυψε μέσα από το πρίσμα της νεοαγγείωσης αφορούσε τη διαδικασία και τις συνθήκες που απαιτούνται προκειμένου να πυροδοτηθεί η νεοαγγείωση. Αν και πολλά βιοχημικά μονοπάτια έχουν περιγραφεί σχετικά με τους παράγοντες που παρεμβαίνουν στην νεοαγγείωση, εντούτοις παραμένει αναπάντητο το ερώτημα πότε, πώς και γιατί ένας «ανενεργός» -σε ρυθμό πολλαπλασιασμού- όγκος αποκτά αγγειογενετική δραστηριότητα (11).

Το ερώτημα αυτό προσεγγίστηκε θεωρητικά από τους Hanahan και Folkman το 1996, οι οποίοι μίλησαν πρώτοι φορά για τον αγγειογενετικό διακόπτη τον οποίο περιέγραψαν ως το τελικό αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ των επαγωγέων και των αναστολέων της νεοαγγείωσης (12).

Το σύνολο αυτών των παραγόντων φαίνεται ότι δεν περιλαμβάνει μόνο τα σχετικά γονίδια και τους γνωστούς αυξητικούς παράγοντες ή τα ανασταλτικά μόρια, αλλά λαμβάνει υπόψιν και την περιβαλλοντική επίδραση (Hanahan D et al, 2000). Τα πειράματα που ανέδειξαν τη σημασία αντίληψης του τρόπου λειτουργίας του αγγειογενετικού διακόπτη, διενεργήθηκαν in vivo. Σε μοντέλο παγκρεατικής καρκινογένεσης σε ποντίκια, μόνο το 50% των νησιδίων παρουσίασαν υπερπλασία και μόνο 10% των υπερπλαστικών νησιδίων εμφάνισαν αγγειογενετική δραστηριότητα και τελικά αναπτύχθηκαν σε νεόπλασμα (13). Σε μια δεύτερη μελέτη αναφέρεται ότι αρκετοί εμφυτευμένοι σε ποντίκια όγκοι για άγνωστο λόγο δεν αυξήθηκαν ως αναμένονταν. Το φαινόμενο αυτό παρακάμφθηκε με την διαμόλυνση των κυττάρων με το γονίδιο του VEGF, οπότε και οι όγκοι αναπτύχθηκαν κανονικά (14).

Αυτές οι παρατηρήσεις οδήγησαν στο συμπέρασμα:

Σε έναν αδρανή όγκο ο ρυθμός πολλαπλασιασμού αντισταθμίζεται από το ρυθμό της απόπτωσης των κυττάρων. Ο αγγειογενετικός διακόπτης όταν ενεργοποιηθεί μετατοπίζει την ισορροπία αυτή υπέρ

του πολλαπλασιασμού με άμεσο αποτέλεσμα την αύξηση των όγκων (11,15).

Βασικό ρόλο στη λειτουργία του αγγειογενετικού διακόπτη φαίνεται να παίζει μια ομάδα πρωτεϊνών που καλούνται αναστολείς διαφοροποίησης (Inhibitors of differentiation-Id). Οι πρωτεΐνες αυτές εμπλέκονται στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της λανθάνουσας περιόδου ( $G_0$ ), της διαφοροποίησης και της νεοπλασματικής εξαλλαγής, κυρίως μέσω φυσικής αλληλεπίδρασης με ρυθμιστικές θέσεις στο DNA (16). Ενώ ποντίκια που είναι ομόζυγα αρνητικά για τα για τις Id1 και Id3 δεν είναι βιώσιμα, έχει παρατηρηθεί ότι αποκατάσταση του ενός αλληλίου για κάθε γονίδιο δημιουργεί ποντίκια που ανθίστανται στην αύξηση και διασπορά των όγκων μέσω ελαττωμένης νεοαγγείωσης (17). Αποκατάσταση και του δεύτερου αλληλίου επαναφέρει τα πειραματόζωα στην αρχική –ευδωτική για την ανάπτυξη νεοπλασμάτων– κατάσταση (18). Έχει επίσης αναφερθεί ότι η Id1 ελαττώνει την έκφραση της θρομβοσπονδίνης, η οποία δρα ως αναστολέας της συλλογής κυκλοφορούντων ενδοθηλίων (19).

Συμπερασματικά, ο αγγειογενετικός διακόπτης παίζει το σημαντικότερο ρόλο στην ανάπτυξη των νεοπλασμάτων. Χωρίς την ενεργοποίησή του είναι αδύνατη η τοπική νεοπλασματική αύξηση και διήθηση, και κυρίως η διασπορά και η ανάπτυξη μεταστάσεων.

Η λογική του αγγειογενετικού διακόπτη βοήθησε σημαντικά στην κατανόηση της νεοαγγείωσης καθώς εξασφάλισε ένα ολιστικό μοντέλο θεώρησης του φαινομένου. Οι μέχρι προσφάτως ερευνητικές προσεγγίσεις αφορούσαν μελέτη μεμονωμένων παραγόντων επί της νεοαγγείωσης, στοιχείο που δεν μπορούσε να οδηγήσει σε άμεσες κλινικές εφαρμογές για τους προφανείς ιατρικούς-δεοντολογικούς λόγους. Μια σχετικά πρόσφατη προσπάθεια αντιμετώπισης της νεοαγγείωσης με βάση τον αγγειογενετικό διακόπτη αφορά την μελέτη του ενδοθηλιακού κυτταρικού κύκλου σε περιστατικά καρκίνου του μαστού. Φαίνεται ότι ο αναστολέας του κυτταρικού κύκλου p21 ελαττώνεται σε ενδοθηλιακά κύτταρα που αναπτύσσονται σε νεοπλασματικό περιβάλλον. Η παρατήρηση αυτή σηματοδοτεί μια διαφορετική αντίληψη στην προσπάθεια μοριακής παρέμβασης καθώς λαμβάνει υπόψη της το τελικό αποτέλεσμα επίδρασης του νεοπλασματικού περιβάλλοντος στα ενδοθηλιακά κύτταρα και δημιουργεί μια προοπτική σχεδιασμού σκευασμάτων που ως στόχο θα έχουν την αποκατάσταση του ενδοθηλιακού p21 στα νεοπλάσματα του μαστού (20).

### **Η αντι-αγγειογενετική θεραπεία σήμερα**

Η σύγχρονη προσέγγιση της αγγειογενετικής θεραπείας περιλαμβάνει κυρίως αντισώματα εναντίον του VEGF καθώς και μικρομοριακές ενώσεις-αναστολείς των μονοπατιών σηματοδότησης του.

Ο κυριότερος εκπρόσωπος των αντι-VEGF αντισωμάτων είναι το αντισώμα Bevacizumab το οποίο κυκλοφορεί από το 2004 ως το εμπορικό σκεύασμα Avastin®. Το συγκεκριμένο σκεύασμα έχει πάρει έγκριση ως επικουρικό φάρμακο σε σχήματα χημειοθεραπείας καρκίνου του παχέος εντέρου (21). Η αποτελεσματικότητα μετά από την ολοκλήρωση των κλινικών μελετών αναφέρεται ενθαρρυντική καθώς η χορήγηση του αντισώματος αύξησε σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης των υπο θεραπεία ασθενών (NCI report 2005). Νεότερα δεδομένα προτείνουν την εμπλοκή του φαρμάκου και σε πρωτόκολλα χημειοθεραπείας καρκίνου του μαστού αφού αναφέρονται ενδείξεις σχετικά με βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης ασθενών με καρκίνο του μαστού μετά από χορήγηση bevacizumab (NCI report 2006). Με δεδομένη την παραγωγή VEGF από διάφορα συμπαγή νεοπλάσματα, δεν αποκλείεται στο μέλλον η συμμετοχή του εν λόγω αντισώματος και σε άλλα θεραπευτικά χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα.

Σε ό,τι αφορά την αναστολή του σήματος αγγειογενετικών παραγόντων, χρησιμοποιούνται κυρίως μικρομοριακές ενώσεις που δρουν ως αναστολείς τυροσινικών κινασών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αναστολέα του υποδοχέα VEGFR-2 είναι το μόριο Vatalanib που βρίσκεται στη φάση των κλινικών μελετών και το οποίο φαίνεται ότι αναστέλλει και την δράση και άλλων υποδοχέων όπως του FGF και του PDGF (22). Η λογική αναστολής των υποδοχέων είναι ελκυστικότερη της αδρανοποίησης των παραγόντων συνδετών καθώς σε κάθε υποδοχέα φαίνεται ότι συνδέονται περισσότερα του ενός μόρια-σήματα. Δεύτερο παράδειγμα κλινικώς εφαρμοσμένου αναστολέα τυροσινικής κινάσης είναι το μόριο Imatinib που κυκλοφορεί ως το εμπορικό σκεύασμα Gleevec®. Το μόριο αυτό αν και έχει ένδειξη θεραπείας στην χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ως αναστολέας της Abl κινάσης) και στους στρωματικούς όγκους του γαστρεντερικού συστήματος (ως αναστολέας του c-kit), λόγω της ικανότητάς του να αναστέλλει τους υποδοχείς PDGFR β αναμένεται να παίζει ρόλο στην αναστολή της νεοαγγείωσης ακόμη και σε συμπαγείς όγκους όπου διεξάγονται ήδη κλινικές μελέτες (23).

### **Προσπάθειες μοριακής παρέμβασης στο μηχανισμό της νεοαγγείωσης: παρόν και μέλλον**

Η κατανόηση του μηχανισμού της νεοαγγείωσης καθώς και η επιτυχής χρήση αντι-αγγειογενετικών ουσιών σε πειραματόζωα, έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη αντιστοίχων κλινικών μελετών και των πρώτων αντιαγγειογενετικών φαρμάκων. Μέχρι σήμερα πιστεύεται ότι η αντι-αγγειογενετική θεραπεία δύναται να προσφέρει σημαντικά, δεδομένου του ευρύτερου αντινεοπλασματικού της φάσματος, της ανυπαρξίας ανάπτυξης αντοχής και της ελαττωμένης επίπτωσης ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο στόχος αυτής της προσέγγισης είναι πέραν των ιδίων των ενδοθηλιακών κυττάρων και κυτταρικά στοιχεία που συμμετέχουν στη διαδικασία, όπως τα λευκά αιμοσφαίρια και οι ινοβλάστες της περιοχής που με τις κυτταροκίνες που εκκρίνουν, ενισχύουν το αγγειογενετικό μήνυμα (24). Πλεονέκτημα, επίσης, της αντιαγγειογενετικής θεραπείας είναι το γεγονός ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι ευκολότερα προσπελάσιμα σε σχέση με τον ίδιο τον προς θεραπεία όγκο, δεδομένης της υψηλής ενδονεοπλασματικής πίεσης και της ανώμαλης εν γένει αγγείωσης, η οποία δεν επιτρέπει στα αντινεοπλασματικά φάρμακα να προσπελάσουν το σύνολο του όγκου (25). Καταστροφή του ενδοθηλιακού φραγμού, υπόσχεται μεγαλύτερη περιαγγειακή διάχυση των αντινεοπλασματικών φαρμάκων και συνεπώς μεγαλύτερη θεραπευτική αποτελεσματικότητα.

Ο αντικειμενικός σκοπός της αγγειογενετικής θεραπείας είναι διαφορετικός της μέχρι σήμερα λογικής. Η αντιαγγειογενετική παρέμβαση δίνει ικανοποιητικά αποτελέσματα στη σταθεροποίηση των πρωτοπαθών όγκων και όχι στην εξάλειψή τους. Στο θέμα της εξάλειψης υπερτερεί ακόμη η κλασική χημειο- και ακτινοθεραπεία (24), στοιχείο που επιβεβαιώνεται από το γεγονός ότι οι ασθενείς που ωφελούνται της αγγειογενετικής θεραπείας είναι αυτοί που λαμβάνουν ταυτόχρονα και το κλασικό σχήμα χημειοθεραπείας (21). Εύλογη είναι λοιπόν η υπόθεση ότι το κλινικό αποτέλεσμα θα είναι καλύτερο σε συνδυασμό των δύο θεραπειών. Προς αυτή την κατεύθυνση απαιτούνται περαιτέρω μοριακές, κυτταρικές και κλινικές μελέτες.

Κατά την παρούσα φάση ήδη βρίσκονται σε κλινική δοκιμή διάφορα αντι-αγγειογενετικά σκευάσματα με διαφορετικούς μοριακούς στόχους (26,27). Αυτά τα σκευάσματα αν και πολλά υποσχόμενα, στερούνται πλήρους εκλεκτικότητας και εν δυνάμει αναστέλλουν και την νεοαγγείωση επί υγιών ιστών (27) και ως εκ τούτου απαιτείται ιδιαίτερη

προσοχή στον σχεδιασμό και τη χορήγηση των σχημάτων που αυτά τα σκευάσματα συμμετέχουν.

Το μέλλον της αντι-αγγειογενετικής θεραπείας εξαρτάται από δύο παράγοντες. Ο πρώτος είναι η γνώση που αποκτάται επί του πεδίου. Η κατανόηση της νεοαγγείωσης, η αναγνώριση νέων υποδοχέων και η αποσαφήνιση της πορείας των ενδοκυττάρων σημάτων, αυξάνουν τα σημεία που αποτελούν δυνητικούς παρεμβατικούς στόχους. Ο δεύτερος παράγοντας είναι η δυνατότητα κλινικής εφαρμογής των μοριακών ανακαλύψεων και ο σχεδιασμός σχημάτων ικανών να εξασφαλίσουν σημαντική επιβίωση μέσω αναστολής της νεοαγγείωσης στα σημεία δευτεροπαθούς εμφύτευσης. Τα μέχρι τώρα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η νεοαγγείωση των όγκων απαιτεί ταυτόχρονη αναστολή τουλάχιστον σε δυο σημεία για να εξασφαλιστεί η προστασία από την εξέλιξη της νόσου (27). Ταυτόχρονα η συγχρόνηση κλασικών σχημάτων φαίνεται να ικανοποιεί περισσότερο την ανάγκη θεραπείας του πρωτοπαθούς όγκου. Στην ποικιλότητα των κλινικών εφαρμογών προστίθεται και ο τρόπος χορήγησης της θεραπείας (συστηματικός ή περιοχικός). Από τα παραπάνω είναι σαφές ότι η αντιαγγειογενετική θεραπεία διανύει μια πρώιμη-διερευνητική φάση, με ένα μέλλον που θα αποδειχθεί σημαντικό μέσα από κατάλληλα σχεδιασμένες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες.

---

## **SUMMARY**

---

### **TUMOR NEO - ANGIOGENESIS AND THE POSSIBILITIES OF THERAPEUTIC INTERVENTIONS**

KREKOUSIS TH., STATHOPOULOS E., ZORAS O.

Tumor angiogenesis is essential for the primary tumor in order to grow over a critical point as well as in order to disseminate. The current review describes salient features of tumor angiogenesis while in parallel notes the up-to-date efforts of anti-angiogenic molecular interventions. Anti-angiogenic therapy seems to achieve longer survival intervals when co-administered with already approved and established chemotherapeutic schemes. However, it is considered necessary to broaden the basic knowledge of the angiogenesis leading to more clinically applicable regimes. Only then properly powered randomized controlled trials will reveal the anticipated benefit of the anti-angiogenic therapy.

Key-words: angiogenesis, anti-angiogenic therapy

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 1997; 386:671-4.
2. Papetti M, Herman IM. Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2002 May;282(5):C947-70.
3. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol*. 2002 Dec;29(6 Suppl 16):15-8.
4. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*. 2000 Sep 14;407(6801):249-57.
5. Asahara T, Masuda H, Takahashi T, Kalka C, Pastore C, Silver M, et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res*. 1999 Aug 6;85(3):221-8.
6. Mancuso P, Burlini A, Pruneri G, Goldhirsch A, Martinelli G, Bertolini F. Resting and activated endothelial cells are increased in the peripheral blood of cancer patients. *Blood*. 2001 Jun 1;97(11):3658-61.
7. Verheul HM, Voest EE, Schlingemann RO. Are tumours angiogenesis-dependent? *J Pathol*. 2004 Jan;202(1):5-13.
8. Morikawa S, Baluk P, Kaidoh T, Haskell A, Jain RK, McDonald DM. Abnormalities in pericytes on blood vessels and endothelial sprouts in tumors. *Am J Pathol*. 2002 Mar;160(3):985-1000.
9. Chang YS, di Tomaso E, McDonald DM, Jones R, Jain RK, Munn LL. Mosaic blood vessels in tumors: frequency of cancer cells in contact with flowing blood. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Dec 19;97(26):14608-13.
10. Gimbrone MA Jr, Leapman SB, Cotran RS, Folkman J. Tumor dormancy in vivo by prevention of neovascularization. *J Exp Med*. 1972 Aug 1;136(2):261-76.
11. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan 7;100(1):57-70.
12. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell*. 1996 Aug 9;86(3):353-64.
13. Folkman J, Watson K, Ingber D, Hanahan D. Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature*. 1989 May 4;339(6219):58-61.
14. Udagawa T, Fernandez A, Achilles EG, Folkman J, D'Amato RJ. Persistence of microscopic human cancers in mice: alterations in the angiogenic balance accompanies loss of tumor dormancy. *FASEB J*. 2002 Sep;16(11):1361-70.
15. Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nat Med*. 1995 Feb;1(2):149-53.
16. Norton JD. ID helix-loop-helix proteins in cell growth, differentiation and tumorigenesis. *J Cell Sci*. 2000 Nov;113 ( Pt 22):3897-905.
17. Lyden D, Young AZ, Zagzag D, Yan W, Gerald W, O'Reilly R, et al. Id1 and Id3 are required for neurogenesis, angiogenesis and vascularization of tumour xenografts. *Nature*. 1999 Oct 14;401(6754):670-7.
18. Lyden D, Hattori K, Dias S, Costa C, Blaikie P, Butros L, et al. Impaired recruitment of bone-marrow-derived endothelial and hematopoietic precursor cells blocks tumor angiogenesis and growth. *Nat Med*. 2001 Nov;7(11):1194-201.
19. Volpert OV, Pili R, Sikder HA, Nelius T, Zaichuk T, Morris C, et al. Id1 regulates angiogenesis through transcriptional repression of thrombospondin-1. *Cancer Cell*. 2002 Dec;2(6):473-83.
20. Vrekeoussis T, Stathopoulos EN, Kafousi M, Saridaki Z, Sanidas E, Zoras O. Endothelial p21(WAF1/Cip1) cell cycle inhibitor is down-regulated in breast cancer. *Anticancer Res*. 2005 Jul-Aug;25(4):2743-8.
21. O'Dwyer PJ. The present and future of Angiogenesis-Directed Treatments of colorectal cancer. *The Oncologist* 2006;11:992-998.
22. Wood JM, Bold G, Buchdunger E et al. PTK787/ZK 222584, a novel and potent inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, impairs vascular endothelial growth factor-induced responses and tumor growth after oral administration. *Cancer Res* 2000;60: 2178-2189.
23. Vrekeoussis T, Stathopoulos EN, De Giorgi U, Kafousi M, Pavlaki K, Kalogeraki A, et al. Modulation of vascular endothelium by imatinib: a study on the EA.hy 926 endothelial cell line. *J Chemother*. 2006 Feb;18(1):56-65.
24. Bisacchi D, Benelli R, Vanzetto C, Ferrari N, Tosetti F, Albini A. Anti-angiogenesis and angioprevention: mechanisms, problems and perspectives. *Cancer Detect Prev*. 2003;27(3):229-38.
25. Alessi P, Ebbinghaus C, Neri D. Molecular targeting of angiogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2004 Mar 4;1654(1):39-49.
26. Arbiser JL. Molecular regulation of angiogenesis and tumorigenesis by signal transduction pathways: evidence of predictable and reproducible patterns of synergy in diverse neoplasms. *Semin Cancer Biol*. 2004 Apr;14(2):81-91.
27. Sato Y. Molecular diagnosis of tumor angiogenesis and anti-angiogenic cancer therapy. *Int J Clin Oncol*. 2003 Aug;8(4):200-6.

## ΒΙΟΨΙΑ ΠΡΟΣΤΑΤΗ: ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

Α. ΠΑΛΜΑΝΤΖΑΣ ΚΑΙ Θ. ΑΡΒΑΝΙΤΑΚΗΣ, ΑΝ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ  
ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΝΟΣ. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ»

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι οι σύγχρονοι προβληματισμοί για την βιοψία του προστάτη. Συγκεκριμένα εκφράζονται απόψεις για το πότε, το πως και το πόσο συχνά θα πρέπει να γίνεται όπως επίσης και για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Όλα αυτά βέβαια στηριγμένα στην μέχρι σήμερα συσσωρευμένη διεθνή εμπειρία και στις μελέτες της τελευταίας κυρίως δεκαετίας. Τέλος αναφέρονται περιληπτικά οι τρέχουσες ερευνητικές προσπάθειες που σκοπό έχουν να καταστήσουν τη βιοψία του προστάτη ακόμα πιο αξιόπιστη και αποτελεσματική.

**Λέξεις ευρετηριασμού:** Διορθικό υπερηχογράφημα, βιοψία προστάτη, καρκίνος προστάτη, PSA

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η βιοψία του προστάτη είναι σήμερα ούτε λίγο ούτε πολύ μια συνηθισμένη ρουτίνα στην καθημερινή πράξη του ουρολόγου. Περίπου 12 χρόνια πριν οι ενδείξεις για την λήψη της βιοψίας του προστάτη ήταν διαφορετικές και συνοδευόταν από αξιολογή νοσηρότητα. Απαιτούσε εξάλλου αξιολογή εμπειρία και πολλές φορές οι ουρολόγοι ήταν συγκρατημένοι στην λήψη βιοψίας. Η διορθική όμως προσέγγιση καθώς και η ανάπτυξη καινούργιων εργαλείων για την λήψη ιστοτεμαχίων όπως επίσης και η εφαρμογή του διορθικού υπερηχοτομογράφου, με την βοήθεια του οποίου αναγνωρίζονται ευκολότερα και με μεγαλύτερη ακρίβεια οι ύποπτες περιοχές του προστάτη, άνοιξαν καινούργιους δρόμους και 'διεύρυναν' τις ενδείξεις για βιοψία του προστάτη. Παράλληλα, εμφανίστηκαν καινούργιες ενδείξεις εκτός αυτής για την διάγνωση του καρκίνου του προστάτη (CaP), όπως η παρακολούθηση ασθενών μετά από ακτινοβολία ή ριζική προστατεκτομή, για έλεγχο πιθανής υποτροπής.

Μέχρι 10 χρόνια πριν η θεραπεία για την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη (BPH) ήταν η διουρηθρική προστατεκτομή (TURP) και κατά συνέπεια υπήρχε πάντα ιστολογική εικόνα της μεταβατικής ζώνης. Πριν το 1985, χωρίς το PSA και της υψηλής ποιότητας διορθικούς υπερηχοτομογράφους (TRUS), συχνά η TURP έθετε την διάγνωση του καρκίνου του προστάτη. Σήμερα αντίθετα, αυτό θα πρέπει να αποτελεί εξαίρεση. **Στην περίπτωση μιας μη φυσιολογικής δακτυλικής εξέτασης (DRE) και/ή PSA και/ή TRUS, πριν αρχίσει οποιαδήποτε θεραπεία για την BPH θα πρέπει να αποκλεισθεί το προστατικό καρκίνωμα.**

Παρά το ότι δεν έχει (ακόμη) αποδειχθεί ότι ο προσυμπτωματικός έλεγχος (screening) τον καρκίνο του προστάτη μειώνει ουσιαστικά την νοσηρότητα και την θνησιμότητα, πολλοί άνδρες επιλέγουν να ελεγχθούν με DRE και PSA. Αυτό δημιουργεί έναν μεγάλο αριθμό ασθενών με παθολογικά ευρήματα και πιθανώς ανάγκη για βιοψία. **Ωστόσο, οι ενδείξεις για βιοψία του προστάτη συνεχίζουν να αποτελούν αντικείμενο προβληματισμού.**

**Εξάλλου η εξατομίκευση για κάθε ασθενή είναι απαραίτητη διότι κάποιοι από αυτούς είναι καλύτερο να μην υποβληθούν σε βιοψία μιας και το αποτέλεσμα της βιοψίας δεν θα άλλαζε την αντιμετώπισή τους.**

### Η ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΚΑΘΟΔΗΓΗΣΗΣ ΜΕ TRUS

Στο παρελθόν υπήρξε αμφισβήτηση για την αξία της καθοδήγησης της βιοψίας με υπέρηχο. Ο Weaver και συν. έδειξε την υπεροχή της χρήσης του υπερήχου, ενώ ο Renter και συν. (30) συγκρίνοντας την υπερηχογραφική καθοδήγηση με την δακτυλική καθοδήγηση βρήκαν αντίστοιχες ευαισθησίες 88% και 74%. Συμπεράναν λοιπόν, μιας και ένα 12% των καρκίνων μπόρεσαν να ανιχνευθούν μόνο με δακτυλική καθοδήγηση, **ότι η ιδανική μέθοδος καθοδήγησης θα ήταν ένας συνδυασμός και των δύο.**

## ΒΙΟΨΙΑ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΑΤΙΚΗΣ ΖΩΝΗΣ

Η αξία των συστηματικών βιοψιών της μεταβατικής ζώνης έγινε αντικείμενο πολλών μελετών και ανακοινώσεων. Ο Bazinet και οι συν.(27) μελέτησαν 847 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε βιοψία του προστάτη (ύποπτη δακτυλική εξέταση με ή χωρίς υψηλό PSA). Από τους 279 ασθενείς στους οποίους ευρέθη καρκίνος του προστάτη, το 24.4% είχε θετικές βιοψίες της μεταβατικής ζώνης, αλλά μόνο το 2,9% είχε καρκίνο στη μεταβατική ζώνη αποκλειστικά. Στους ασθενείς με φυσιολογική DRE, σε 4,1% από τους 145 καρκίνους βρέθηκε καρκίνος στη μεταβατική ζώνη αποκλειστικά.(24,25) Επειδή αυτά τα ποσοστά κρίνονται πολύ χαμηλά **δεν συνιστάται βιοψία της μεταβατικής ζώνης εξαρχής παρά μόνο σε ασθενείς με υψηλό PSA και προηγηθείσα αρνητική βιοψία της περιφερικής ζώνης(26,27).**

## ΒΙΟΨΙΑ ΤΩΝ ΣΠΕΡΜΑΤΟΔΟΧΩΝ ΚΥΣΤΕΩΝ

Με τις μοντέρνες συσκευές διορθικών υπερηχοτομογράφων μπορούν εύκολα να ληφθούν βιοψίες των σπερματοδόχων κύστεων. Η θετική προγνωστική αξία είναι πολύ μεγάλη όταν αναγνωρίζεται ιστολογικά επιθήλιο σπερματοδόχου κύστης. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στη λήψη απόφασης που αφορά περαιτέρω θεραπεία όταν στη βιοψία δεν αναγνωρίζεται επιθήλιο σπερματοδόχου κύστης. Εξάλλου δεν είναι σπάνιες οι ψευδώς αρνητικές βιοψίες των κύστεων. **Παρόλα αυτά μια θετική βιοψία σπερματοδόχου κύστης σαφώς επηρεάζει τη λήψη αποφάσεων, καθώς ο όγκος δεν θεωρείται εντοπισμένος και οι περισσότεροι ουρολόγοι δεν θα συνιστούσαν ριζική προστατεκτομή.**

Σε 30-50% των ασθενών με θετική βιοψία σπερματοδόχων κύστεων ανευρίσκονται μεταστάσεις στους λεμφαδένες και επομένως στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να διενεργείται (λαπαροσκοπική) πυελική λεμφαδεκτομή προ της ριζικής προστατεκτομής ή της ακτινοθεραπείας. **Επί κλινικών σταδίων >T2b ή PSA>10ng/ml οι πιθανότητες διήθησης των σπερματοδόχων κύστεων είναι αυξημένες και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο βιοψίας αυτών.** Αν η βιοψία των σπερματοδόχων κύστεων είναι θετική ή το Gleason score στην βιοψία του προστάτη είναι <sup>37</sup> ή το PSA >20ng/ml ενδείκνυται η πυελική λεμφαδεκτομή.

## Η ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ (ΤΥΧΑΙΑΣ) ΒΙΟΨΙΑΣ

Αναφέρθηκε νωρίτερα ότι η καθοδήγηση της βιοψίας με υπερηχογράφο είναι πιο ευαίσθητη από την δακτυλική καθοδήγηση. Ωστόσο όλοι οι καρκίνοι δεν είναι υπό- ή υπερηχογενείς, επομένως κάποιοι από αυτούς δεν φαίνονται στο υπερηχογράφημα.

Ο Garber και οι συν.(30,32,34) βρήκαν ότι το 56% των όγκων φαίνονταν φυσιολογικοί στο υπερηχογράφημα. Η έννοια λοιπόν των τυχαίων βιοψιών παραμένει σημαντική όπως είχε αναγνωρίσει για πρώτη φορά ο Hodge και συν.

Οι Eskew και Brawer (13) μελέτησαν μια σειρά από 1549 συστηματικές εξαπλές βιοψίες (συνολικά 9249) σε 1414 ασθενείς. Στους ασθενείς με ισοηχογενείς καρκίνους τα ιστοτεμάχια περιείχαν λιγότερο καρκινικό υλικό ανά προστάτη και το PSA ήταν χαμηλότερο. Ωστόσο δεν βρέθηκε διαφορά ως προς το Gleason score και το παθολογοανατομικό στάδιο. Οι Stamey, Hammerer και Huland (35) μελέτησαν το υλικό από 651 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εξαπλές βιοψίες. Σε 20% από τις περιπτώσεις με φυσιολογικό υπερηχογράφημα διεγνώσθη καρκίνος, κάτι που υπογραμμίζει την αξία των συστηματικών εξαπλών βιοψιών.

Η αυξανόμενη εμπειρία με τις sextant συστηματικές βιοψίες, η συσχέτιση με τα ευρήματα από ριζικές προστατεκτομές και η πληθώρα από δημοσιεύσεις στον ιατρικό τύπο έκαναν προφανές ότι οι 6 βιοψίες από την περιφερική ζώνη δεν είναι αρκετές για την εκτίμηση του προστάτη, ιδιαίτερα αυτού με μεγάλο μέγεθος.

Ο Rohl και συν.(1,2,3,4,5) δημοσιεύοντας τα αποτελέσματα μελέτης με το μοντέλο των sextant βιοψιών, ανάμεσα σε 962 άντρες με διαγνωσμένο από την βιοψία (λόγω αύξησης του PSA) καρκίνο προστάτη, απέδειξαν ότι η διαγνώση στο 73% των καρκίνων αυτών έγινε με την πρώτη βιοψία, 91% με την δεύτερη, 97% με την τρίτη και 99% με την τέταρτη βιοψία (6).

Ο Norberg και συν. όπως και οι Babain και συν. (5) βρήκαν ότι χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο βιοψιών με 8-10 δείγματα, βρήκαν καρκίνους από τους οποίους ένα 15% θα 'χάνονταν' με την κλασική εξαπλή βιοψία.

Ο Levin και συν. πρώτοι εκτίμησαν την αξία της 12πλης βιοψίας (12-core biopsy) χρησιμοποιώντας δύο σετ εξαπλών βιοψιών σε μια εξέταση ασθενούς(3). Απέδειξαν αύξηση στην συχνότητα ανίχνευσης του καρκίνου στο 31% σε σύνολο από το 21% με μόνο ένα σετ εξαπλών βιοψιών.

Η παθολογοανατομική ανάλυση απέδειξε ότι το μέγεθος των καρκίνων με τις 12 βιοψίες είναι μικρότερο σε σχέση με τις 6 και ότι η αύξηση του αριθμού των βιοψιών παίζει σημαντικό ρόλο στην πρώιμη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη (8,9).

Ο απαραίτητος αριθμός βιοψιών εξαρτάται από το μέγεθος του προστάτη.

Ο Uzzo και συν. απέδειξαν ένα ποσοστό ανίχνευσης 38% του καρκίνου σε προστάτες με όγκο πάνω από 50cc, σε σύγκριση με 23% σε προστάτες με όγκο μικρότερο από 50cc, χρησιμοποιώντας το κλασσικό 6-πλό σύστημα βιοψιών (10). Με βάση αυτά τα αποτελέσματα θα μπορούσαμε να χρησιμοποιήσουμε την στρατηγική αύξησης του αριθμού των βιοψιών σε σχέση με την αύξηση του όγκου του προστάτη, στοχεύοντας στην βελτίωση της ανίχνευσης του καρκίνου.

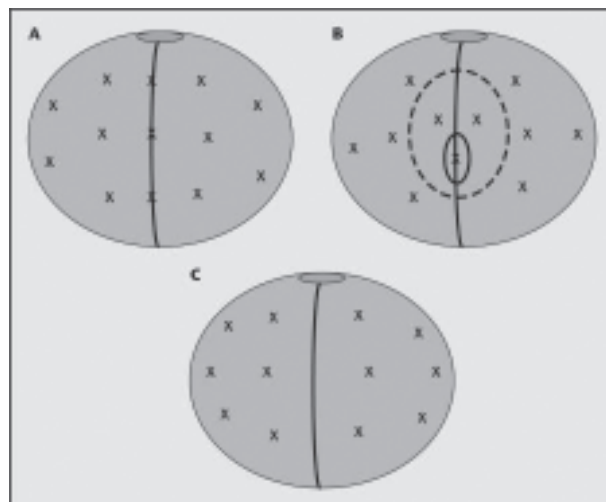
Όμως, ο Chen και συν. χρησιμοποιώντας εξομοίωση βιοψίας σε δείγματα ριζικής προστατεκτομής έδειξαν ότι αυξάνοντας τον αριθμό των βιοψιών σε μεγαλύτερους προστάτες πιθανόν να αυξάνεται και η συχνότητα ανίχνευσης μη σημαντικών κλινικά καρκίνων (11).

Βελτίωση στην ανίχνευση του καρκίνου μπορεί, εκτός της αύξησης του αριθμού των βιοψιών, να επιφέρει και η λήψη βιοψιών από 'πρόσθετες' περιοχές του προστάτη (Εικ. 1) (5,9,12,13,14,15).

Ο Eskew και συν. (12,13) με την τεχνική της βιοψίας των 5 περιοχών αύξησαν τα δείγματα από τα κλασσικά 6. Σε μία προοπτική μελέτη 119 ασθενών βρήκαν ότι 35% των καρκίνων βρέθηκαν στις 'πρόσθετες' περιοχές. Οι Harewood και Clevee καθώς και ο Gore και συν. (21) προσέθεσαν τις "πλάγιες" βιοψίες στην κλασσική εξαπλή και ανακάλυψαν ότι το 50% των καρκίνων των περιφερικών ζωνών βρίσκονται στις περιοχές αυτές. Ο Terris και συν. απέδειξαν ότι το μεγάλο ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων μετά από την κλασσική εξαπλή βιοψία, μπορεί να μειωθεί με την λήψη δειγμάτων πιο πλάγια έτσι ώστε να καλυφθεί η περιφερική ζώνη(18). Η λήψη όμως βιοψιών μόνο από τις "πλάγιες" περιοχές θα είχε σαν αποτέλεσμα να μην διαγνωσθεί ο καρκίνος στο 7.3% των ασθενών(18).

Χρησιμοποιώντας τριδιάστατη εξομοίωση με H/Y (3-dimensional (3D) computer simulation), ο Bauer και συν., χαρτογράφησαν τις θέσεις καρκίνου σε 201 παρασκευάσματα ριζικής προστατεκτομής(23), ενσωματώνοντας τα περισσότερο χρησιμοποιούμενα μοντέλα βιοψιών (6, 10 και 12 δειγμάτων). Βρέθηκε λοιπόν ότι η λήψη "πλάγιων" βιοψιών συνέβαλλε σημαντικά στην ανίχνευση καρκίνου και ότι οι βιοψίες των 10 και 12 δειγμάτων ανίχνευσαν καρκίνο στο 99%, ενώ η κλασσική εξαπλή 72,6% (23).

29% των καρκίνων του προστάτη είναι μη ψηλαφητοί και τουλάχιστον 27% είναι μη ορατοί στον υπέρηχο(ισοηχογενείς). Αυτό σημαίνει ότι **βιοψίες που κατευθύνονται μόνο στις βλάβες (ψηλαφητές ή απεικονιστικές) είναι ανεπαρκείς και πρέπει να συνοδεύονται από τυχαίες βιοψίες. Σήμερα οι περισσότεροι ερευνητές παίρνουν εξαπλές βιοψίες όταν δεν υπάρχει συγκεκριμένη βλάβη.**



Εικόνα 1

(Α)Βιοψία 13 δειγμάτων, «5 περιοχών» (12,13), ενσωματώνει 4 δείγματα πλάγιων περιοχών.

(Β)Βιοψία 11 δειγμάτων (14), ενσωματώνει εγκάρσια δείγματα.

(C)Βιοψία 12 δειγμάτων, ενσωματώνει 6 δείγματα πλάγιων περιοχών.

## ΕΠΑΝΑΛΗΨΗ ΤΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ

Σε μια ενδιαφέρουσα τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη ο Nava και συν. (36) προσέγγισαν το πρόβλημα των επαναλαμβανόμενων βιοψιών. Το δείγμα τους αποτελούσαν 120 άνδρες με υψηλό PSA αλλά με φυσιολογικά δακτυλική εξέταση και διορθικό υπερηχογράφημα. Η μελέτη έδειξε ότι στην πρώτη και δεύτερη σειρά των εξαπλών βιοψιών βρέθηκε καρκίνος του προστάτη σε ποσοστά 16% και 17% αντίστοιχα, αλλά στην 3 σειρά το ποσοστό ήταν 32%. Η μεταβλητή που σχετιζόταν σημαντικά με την ανεύρεση καρκίνου στις επαναληπτικές βιοψίες ήταν το βάρος του προστάτη. Έτσι συστήνουν δύο εξαπλές βιοψίες για βάρη προστάτη < 40g και τρεις για βάρη >40g.

Για το ίδιο θέμα ο Roehrborn και συν. (37) μελέτησαν 123 άνδρες ύποπτους για καρκίνο, λόγω αυξημένου PSA και/ή σκληρίας στην DRE, που υποβλήθηκαν σε δεύτερη εξαπλή βιοψία (με TRUS),

ενώ 22 από αυτούς υποβλήθηκαν και σε τρίτη. Το συνολικό ποσοστό ανίχνευσης καρκίνου με την δεύτερη βιοψία ήταν 23% (37% για ασθενείς με  $PSA > 10$  ng/mL και 19% για ασθενείς με  $PSA < 4$  ng/mL). Μόνο 2 από τους 22 (9%) που υποβλήθηκαν σε τρίτη βιοψία βρέθηκαν να έχουν καρκίνο. Και οι δύο είχαν ατυπία στις προηγούμενες βιοψίες.

Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξε ο Keetch και συν (24) που ανέφεραν ποσοστό ανίχνευσης καρκίνου έως 96% με τις πρώτες 2 εξαπλές βιοψίες.

Συμπερασματικά, επί υποψίας καρκίνου μια δεύτερη εξαπλή βιοψία πρέπει 'πάντοτε' να γίνεται, εφόσον το αποτέλεσμα θα διαφοροποιήσει την αντιμετώπιση του ασθενούς. Σε περίπτωση ατυπίας ή βάρους προστάτη  $> 40$ g δικαιολογείται και τρίτη βιοψία.

Ο Ranver και συν. έδειξε ότι επί πολλαπλών αρνητικών διορθικών βιοψιών δεν υπάρχει όφελος από πρόσθετη διουρηθρική βιοψία.

---

## ΠΑΡΟΥΣΙΑ PIN (PROSTATIC INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA)

---

Η παρουσία PIN στη βιοψία έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης από πολλούς ερευνητές. Γενικώς θεωρείται ότι το υψηλόβαθμο PIN αποτελεί προκαρκινική κατάσταση, ανευρίσκεται δε σε 38-100% των ασθενών με CaP. Επομένως επί υψηλόβαθμου PIN η βιοψία πρέπει να επαναλαμβάνεται και μάλιστα όχι μόνο στις προηγούμενες θέσεις με PIN αλλά και με τυχαίες βιοψίες.

Σύμφωνα με την προηγούμενη ενότητα όταν υπάρχει ισχυρή υποψία για CaP η βιοψία θα πρέπει να επαναλαμβάνεται. **Αν σε ένα από τα δείγματα αποκαλυφθεί υψηλόβαθμο PIN οι βιοψίες θα πρέπει να επαναλαμβάνονται έως της ανεύρεσης καρκίνου**, εφόσον βεβαίως αυτό θα καθορίσει την περαιτέρω θεραπεία. Αν βρεθεί φλεγμονή στην βιοψία, θέση έχει η μακρόχρονη θεραπεία με αντιβίωση και επανέλεγχο του PSA. Αν μετά από 2 συνεχείς βιοψίες δεν ανευρίσκεται PIN μπορεί κανείς να περιμένει για 3-6 μήνες παρακολουθώντας το PSA, και τότε να αποφασίσει εκ νέου για πιθανή επανάληψη της βιοψίας.

---

## ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΒΙΟΨΙΩΝ

---

Προκειμένου να γίνει αυτό θα πρέπει να βελτιωθούν οι ενδείξεις των βιοψιών. Αυτό σημαίνει

πως θα πρέπει να μειωθούν οι μη απαραίτητες βιοψίες ενώ ταυτόχρονα να αποφύγουμε το να 'χαθούν' πολλοί καρκίνοι. Από τη στιγμή που η DRE δεν επιδέχεται βελτίωση, ενώ καινούργιες απεικονιστικές μέθοδοι δοκιμάζονται αλλά δεν είναι ακόμα εφαρμόσιμες, το μόνο εργαλείο που μας μένει είναι το PSA και οι δείκτες που αυτό παράγει.

Η μαγνητική τομογραφία με ενδοορθικό σπείραμα βρίσκεται σε κλινική εφαρμογή, αλλά αν και αρχικά είχε εισαχθεί με ενθουσιασμό δεν φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο στη διάγνωση ή τη σταδιοποίηση του CaP.

---

## PSAD

---

Ο πρώτος δείκτης του PSA είναι το PSA density (PSAD) που προκύπτει από τη διαίρεση του PSA με τον όγκο του προστάτη όπως υπολογίζεται από το TRUS. Το όριο που χρησιμοποιείται είναι το 0,15ng/mL. Το PSAD θεωρείται σημαντικά πιο ειδικό αλλά και σημαντικά λιγότερο ευαίσθητο από το PSA και το TRUS. Στις χαμηλές τιμές PSA ωστόσο ( $< 10$ ng/mL), η σημαντικότητα αυτή χάνεται και φυσικά εκεί κυρίως είναι που θα θέλαμε να ξέρουμε αν ενδείκνυται μια βιοψία. Συνολικά, το PSAD δεν φαίνεται να είναι η λύση για τον υψηλό αριθμό αρνητικών βιοψιών. Ο Brawer (38,39,40) που ασχολήθηκε ιδιαίτερα με το PSAD συμπέρανε ότι το απόλυτο μέγεθος του προστάτη παίζει σημαντικό ρόλο στο ποσοστό θετικών εξαπλών βιοψιών. Είναι λογικό ότι οι πιθανότητες να ανιχνευθεί δια της βιοψίας, ένα μικρό, μη ψηλαφητό και ισοηχογενές καρκίνωμα μειώνονται όσο αυξάνεται το μέγεθος του προστάτη. Έτσι το PSAD οδηγεί σε αύξηση της θετικής προγνωστικής αξίας του δείγματος της εξαπλής βιοψίας. Αυτό έρχεται σε συμφωνία με την οδηγία του Nava και συν. (36) για περισσότερες βιοψίες σε μεγαλύτερους προστάτες.

---

## PSAT

---

Πρόσφατα εισήχθη η έννοια του PSAT, δηλαδή το PSAD της μεταβατικής ζώνης και αν και υπάρχουν μόνο λίγες αναφορές φαίνεται να είναι υποσχόμενο. Μιας και η ΚΥΠ είναι το αποτέλεσμα υπερπλασίας της μεταβατικής ζώνης, το PSAT παρέχει ένα τρόπο 'ρύθμισης' του PSA για την συνεισφορά της ΚΥΠ. Ο Zlotta και συν. (42,42) μελέτησαν το PSAT σε 162 άνδρες με  $PSA < 10$ ng/mL. Από αυτούς 88 υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή για CaP και 74 είχαν ιστολογικά επιβεβαιωμένη ΚΥΠ. Χρησιμοποιώντας σαν όριο του PSAT το 0,35ng/mL

πέτυχαν και υψηλή ευαισθησία (90%) και υψηλή ειδικότητα (93%).

---

## PSAV

---

Μια άλλη παράμετρος στις μετρήσεις του PSA είναι η μεταβολή στο χρόνο ή PSAV (velocity). Ο Keetch DW και συν. (43) συνέκριναν το PSAD και το PSAV και συμπέραναν ότι οι δύο παράμετροι, μόνοι ή σε συνδυασμό, δίνουν χρήσιμες πληροφορίες αλλά δεν είναι επαρκώς ευαίσθητες. Οι Carter και Pearson μετά από εκτεταμένη μελέτη για το PSAV κατέληξαν ότι όταν η περίοδος παρακολούθησης είναι τουλάχιστον 1,5-2 χρόνια και το όριο 0,75 ng/mL/χρόνο, η ευαισθησία φτάνει το 75% και η ειδικότητα το 95%.

---

## PSA ΚΑΤΑ ΗΛΙΚΙΑ

---

Η χρήση των ορίων αναφοράς του PSA κατά ηλικία έχουν μελετηθεί από πολλούς ερευνητές. Μειώνοντας το όριο του φυσιολογικού PSA σε 2,5ng/mL στους νεότερους άνδρες, αυξάνεται η ευαισθησία και επομένως η ανίχνευση πρώιμων και εντοπισμένων καρκίνων. Στους ηλικιωμένους άνδρες αυξάνοντας το όριο αυξάνεται και η ειδικότητα αλλά 'χάνονται' και αρκετοί καρκίνοι. Φυσικά παραμένει το ερώτημα κατά πόσο αυτοί οι μη διαγνωσθέντες καρκίνοι θα επηρεάσουν το προσδόκιμο επιβίωσης σε αυτή την ομάδα ασθενών.

---

## ΛΟΓΟΣ F/T

---

Ο λόγος ελεύθερου προς ολικό PSA έχει επίσης εισαχθεί τελευταία και έχει το πλεονέκτημα ότι απαιτεί μόνο μία αιμοληψία και όχι μέτρηση του όγκου του προστάτη (δηλ. TRUS). Με τη χρήση του λόγου αυτού (επί τοις εκατό) αυξάνεται η ευαισθησία του PSA όταν αυτό βρίσκεται στα φυσιολογικά όρια ενώ όταν είναι ελαφρώς αυξημένο αυξάνεται η ειδικότητά του. Ωστόσο τα όρια του λόγου ελεύθερο προς ολικό PSA δεν έχουν καθοριστεί επαρκώς.

---

## ΕΙΝΑΙ Ο ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΣ;

---

Το ερώτημα που περιπλέκει ακόμα περισσότερο το θέμα 'βιοψία προστάτη' είναι το εξής: όταν η βιοψία είναι θετική με ποιά βεβαιότητα μπορεί

να χαρακτηριστεί ο καρκίνος αυτός ως 'κλινικά σημαντικός' με άλλα λόγια ως καρκίνος που πρέπει οπωσδήποτε να υποβληθεί σε θεραπεία; (στις περισσότερες αναφορές κλινικά σημαντικός χαρακτηρίζεται ο καρκίνος με όγκο  $>0,5\text{cm}^3$  και/ή Gleason score<sup>37</sup>).

Ως προς την ικανότητα της βιοψίας να προβλέψει τον όγκο του καρκίνου κάποιοι ερευνητές συμφωνούν ότι όταν το μήκος του παθολογικού υλικού σε κάποιο δείγμα είναι  $\geq 3\text{mm}$  οι πιθανότητες για κλινικά σημαντικό όγκο ( $>0.5\text{cm}^3$ ) είναι αυξημένες. Επίσης όταν όλα τα δείγματα μιας εξαπλής βιοψίας είναι παθολογικά πρόκειται μάλλον για όγκο με εξωκαψική επέκταση.

Αντίθετα, φαίνεται ότι ο βαθμός Gleason του βιοπτικού υλικού είναι αναξιόπιστος για να προβλέψει το πραγματικό Gleason του όγκου και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Αυτό ισχύει ακόμα και όταν ο αριθμός των βιοψιών αυξάνει οπότε και η ικανότητα πρόβλεψης βελτιώνεται.

---

## ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ

---

Ο αντικειμενικός στόχος είναι να αυξηθεί η ικανότητα της βιοψίας προστάτη να αναδεικνύει τον καρκίνο σε ασθενείς με παθολογικά DRE και/ή PSA και/ή TRUS, ή ακόμα και όταν αυτά είναι φυσιολογικά. Από τη στιγμή που η DRE καθώς και η λήψη της βιοψίας καθαυτή δεν επιδέχονται βελτίωση, απομένει ο τομέας της απεικόνισης και των μοριακών δεικτών.

Στον τομέα της απεικόνισης γίνονται εντυπωσιακά βήματα. Ήδη βρίσκεται σε κλινική εφαρμογή ένα αυτοματοποιημένο σύστημα αναγνώρισης υφής στο TRUS με διαγνωστική ακρίβεια 75% (διάκριση μεταξύ κακοήθειας και καλοήθειας), που όμως απαιτεί περαιτέρω εξέλιξη.

Επίσης, αρκετό ενδιαφέρον έχει προσελκύσει η αγγείωση του προστάτη και η ανάδειξή της μέσω Doppler. Όπως σε όλες τις κακοήθειες έτσι και στον προστάτη αναμένεται νεοαγγείωση, όμως υπάρχουν προβλήματα, δηλ: ο καρκίνος του προστάτη δεν είναι ιδιαίτερα αγγειοβριθής, πολύ μικροί όγκοι δεν θα έχουν (μετρήσιμη) αλλαγή στην αγγείωση, όπως επίσης και μεγάλοι όγκοι λόγω κεντρικής νέκρωσης. Έτσι τα μέχρι τώρα αποτελέσματα δεν είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά.

Αντίθετα, πολλά υπόσχεται η μέθοδος των υπερήχων με 'σκιαγραφικό'. Αυτή η τεχνολογία που βασίζεται σε μικροφυσαλίδες εφαρμόζεται ήδη τα τελευταία χρόνια στην ηχοκαδιογραφία. Τελευταία βρέθηκαν 'σκιαγραφικά' που μπορούν να περάσουν

ακέραια από το πνευμονικό αγγειακό δέντρο και να φτάσουν σε άλλα όργανα όπως ο προστάτης. Ο Ragde και συν. (44) ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε αυτή τη μέθοδο. Απαιτείται η εφαρμογή της σε περισσότερους ασθενείς καθώς η μέθοδος αυτή μπορεί να φανεί χρήσιμη και στην κατανόηση της αγγείωσης των διαφόρων περιοχών του προστάτη.

Στον τομέα των δεικτών και μετά την επανάσταση του PSA, που είναι πολύ πιο ευαίσθητο από τη όξινη προστατική φωσφατάση, η έρευνα συνεχίζεται. Παραδείγματα αποτελούν το PSMA (prostate specific membrane antigen), χρωματογραφίνη A, IGFBP2 (insulin like growth factor binding protein 2).

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η βιοψία του προστάτη έχει γίνει πράξη ρουτίνας στην άσκηση της ουρολογίας. Αν και αναντικατάστατη, δεν θα πρέπει να αγνοεί κανείς τους περιορισμούς και τα όριά της. Σημανικά σημεία-κλειδιά για την βελτίωσή της είναι:

α) Βελτίωση της απεικονιστικής ικανότητας διάγνωσης

β) Ανάπτυξη μοντέλου βιοψιών που να επιτρέπει με μεγάλη ευαισθησία την ανίχνευση όλων των εστιών καρκίνου.

γ) Καταγραφή των εστιών βιοψίας στον προστάτη για χρησιμοποίηση αυτών σε επαναληπτική βιοψία.

Χρειάζεται ακόμα έρευνα για να περιοριστεί ο μεγάλος αριθμός αρνητικών βιοψιών, με βασικά πεδία την απεικόνιση και τους μοριακούς δείκτες.

## SUMMARY

### PROSTATE'S BIOPSY

A. PALLANTZAS AND TH. ARVANITAKIS  
DEPARTMENT OF UROLOGY, SAINT-SAVAS HOSPITAL

Prostate biopsies have become a routine procedure in urologic practice. Although indispensable, one should be well aware of its limitations. Despite improvements in cancer detection, prostate biopsy still lacks the ability to accurately map locations of cancer within the prostate. Improvements in prostate imaging may allow more accurate mapping of overall disease volume. The use of novel targeted biopsy schemes may allow an integration of available technologies in detection and localization of prostate cancer.

Key words: TRUS, prostate biopsy, PSA, prostate cancer

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1). Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. J Urol. 2002;167:2435-2439
- 2). Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med. 1991;324:1156-1161.
- 3). Levine MA, Ittman M, Melamed J, Lepor H. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. J Urol. 1998;159:471-475. discussion 475-476.
- 4). Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. J Urol. 2000;163:158-162.
- 5). Babaian RJ, Tò A, Kamoi K, et al. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. J Urol. 2000;163:152-157.
- 6). Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. J Urol. 1994;151:1571-1574.
- 7). Naughton CK, Ornstein DK, Smith DS, Catalona WJ. Pain and morbidity of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a prospective randomized trial of 6 versus 12 cores. J Urol. 2000;163:168-171.
- 8). Chan TY, Chan DY, Stutzman KL, Epstein JI. Does increased needle biopsy sampling of the prostate detect a higher number of potentially insignificant tumors? J Urol. 2001;166:2181-2184.
- 9). Chen ME, Troncoso P, Tang K, et al. Comparison of prostate biopsy schemes by computer simulation. Urology. 1999;53:951-960.
- 10). Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, et al. The influence of prostate size on cancer detection. Urology. 1995;46:831-836.
- 11). Chen ME, Troncoso P, Johnston DA, et al. Optimization of prostate biopsy strategy using computer based analysis. J Urol. 1997;158:2168-2175.
- 12). Eskew LA, Woodruff RD, Bare RL, McCullough DL. Prostate cancer diagnosed by the 5 region biopsy method is significant disease. J Urol. 1998;160(3 pt 1):794-796.
- 13). Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. J Urol. 1997;157:199-202. discussion 202-203.
- 14). Babaian RJ. Extended field prostate biopsy enhances cancer detection. Urology. 2000;55:453-456.
- 15). Chen ME, Troncoso P, Johnston D, et al. Prostate cancer detection: relationship to prostate size. Urology. 1999;53:764-768.
- 16). Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. J Urol. 1989;142:66-70.
- 17). Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol. 1989;142:71-74. discussion 74-75.
- 18). Terris MK, Wallen EM, Stamey TA. Comparison of mid-lobe versus lateral systematic sextant biopsies in the detection of prostate cancer. Urol Int. 1997;59:239-242.
- 19). Applewhite JC, Matlaga BR, McCullough DL. Results of the 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population. J Urol. 2002;168:500-503.
- 20). Chon CH, Lai FC, McNeal JE, Presti JC Jr. Use of extended systematic sampling in patients with a prior negative prostate needle biopsy. J Urol. 2002;167:2457-2460.
- 21). Gore JL, Shariat SF, Miles BJ, et al. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. J Urol. 2001;165:1554-1559.
- 22). Presti JC Jr, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. J Urol. 2000;163:163-166. discussion 166-167.
- 23). Bauer JJ, Zeng J, Weir J, et al. Three-dimensional computer-simulated prostate models: lateral prostate biopsies increase the

- detection rate of prostate cancer. *Urology*. 1999;53:961-967.
- 24). Keetch DW, Catalona WJ. Prostatic transition zone biopsies in men with previous negative biopsies and persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol*. 1995;154:1795-1797.
  - 25). Fleshner NE, Fair WR. Indications for transition zone biopsy in the detection of prostatic carcinoma. *J Urol*. 1997;157:556-558.
  - 26). Erris MK, Pham TQ, Issa MM, Kabalin JN. Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. *J Urol*. 1997;157:204-206.
  - 27). Bazinet M, Karakiewicz PI, Aprikian AG, et al. Value of systematic transition zone biopsies in the early detection of prostate cancer. *J Urol*. 1996;155:605-606.
  - 28). CARIOT G., et al. Etude experimentale comparative entre les aspects radiologiques, ultrasonores, tomodensitométriques et les structures histologiques de la prostate. *Ann. Urol.* : 17. 282, 1999.
  - 29). CHODAK GW., et al. Comparison of digital examination and transrectal ultrasonography for the diagnosis of prostatic cancer. *J. Urol.*: 125. 951. 1990.
  - 30). DEVONEC M., et al.  
Evaluation de l'échographie endo-rectale dans le diagnostic du cancer de la prostate avec une sonde endo-cavitaire sectorielle haute fréquence. *Ann. Urol.*: 21. 17. 1987.
  - 31). FRITSCHE P., AXFORD P., CHING V., ROSEN-QUIST R., MOORE R. Correlation of transrectal sono-graphic findings in patients with suspected and unsuspected prostatic disease. *J. Urol.*: 130. 272, 1998.
  - 32). LEE P., et al. Prostatic evaluation by transrectal sonography : Criteria for diagnosis of early carcinoma. *Radiology*. 158: 91. 1999.
  - 33). RESNIK MI. Transrectal ultrasonography of the prostate. In *urology annual* p. 59-78. Vol 2. 1988. Ed. Stephen Rons. Appleton and Lange.
  - 34). VALLENCIEN G., LEO JP., BRISSET JM. Transperineal prostatic biopsy guided by transrectal ultra-sonography In prostate cancer part B : imaging techniques, radiotherapy, chemotherapy and management issues, p. 25-27. 1987.
  - 35). Stamey TA. Making the Most out of Six Systematic Sextant Biopsies. *Urology* 1995; 45:2-12.
  - 36). Galosi AB, Maruzzi D, Milani C, Nava L, Scattoni V, Zambolin T; Prostate biopsy: number and places of sampling *Arch Ital Urol Androl*. 2005 Sep;77(3 Suppl 1):33-8.
  - 37). Roehrborn CG, Pickens GJ, Sanders JS. Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnoses and prostate specific antigen levels. *Urology*. 1996 Mar;47(3):347-52.
  - 38). Parsons JK, Brawer MK, Cheli CD, Partin AW, Djavan R. Complexed prostate specific antigen (PSA) reduces unnecessary prostate biopsies in the 2.6-4.0 ng/mL range of total PSA. *BJU Int*. 2004 Jul;94(1):47-50.
  - 39). Partin AW, Brawer MK, Bartsch G, Horninger W, Taneja SS, Lepor H, Babaian R, Childs SJ, Stamey T, Fritzsche HA, Sokoll L, Chan DW, Thiel RP, Cheli CD. Complexed prostate specific antigen improves specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Urol*. 2003 Nov;170(5):1787-91.
  - 40). Brawer MK. Complexed PSA: the newest advance in PSA testing. *Urology*. 1999 Jul;54(1):2-3.
  - 41). Djavan B, Remzi M, Zlotta AR, Ravery V, Hammerer P, Reissigl A, Dobronski P, Kaisary A, Marberger M. Complexed prostate-specific antigen, complexed prostate-specific antigen density of total and transition zone, complexed/total prostate-specific antigen ratio, free-to-total prostate-specific antigen ratio, density of total and transition zone prostate-specific antigen: results of the prospective multicenter European trial. *Urology*. 2002 Oct;60(4 Suppl 1):4-9.
  - 42). Zlotta A, Schulman C. Cancer of the prostate: advances in the use of PSA and its derived indices—new tumor markers. *Rev Med Brux*. 1999 Sep;20(4):A201-5.
  - 43). Keetch DW, McMurtry JM, Smith DS, Andriole GL, Catalona WJ. Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies. *J Urol*. 1996 Aug;156(2 Pt 1):428-31.
  - 44). Ragde H, Kenny GM, Murphy GP, Landin K. Transrectal ultrasound microbubble contrast angiography of the prostate. *Prostate*. 1997 Sep 1;32(4):279-83.



## Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις

# ΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ ΑΠΟ ΜΕΤΑΚΙΝΗΣΗ ΜΟΝΙΜΟΥ ΦΛΕΒΙΚΟΥ ΚΑΘΗΤΗΡΑ

Ν. ΜΠΑΡΜΠΕΤΑΚΗΣ, Γ. ΣΑΜΑΝΙΔΗΣ, Χ. ΤΣΙΛΙΚΑΣ  
ΘΩΡΑΚΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρουσιάζεται περίπτωση ασθενούς ηλικίας 67 ετών με ιστορικό καρκίνου παχέος εντέρου και ηπατικών και πνευμονικών μεταστάσεων στον οποίο είχε τοποθετηθεί σύστημα μόνιμου φλεβικού καθετήρα (port-a-cath). Έξι μήνες αργότερα και στα πλαίσια διερεύνησης επεισοδίου εκτακτοσυστολικής αρρυθμίας διαπιστώθηκε η μετακίνηση του καθετήρα στη δεξιά κοιλία και την πνευμονική αρτηρία. Ο καθετήρας αφαιρέθηκε διαδερμικά (δια της μηριαίας φλέβας) με τη βοήθεια dormia basket. Συζητώνται τα πιθανά αίτια της ανωτέρω επιπλοκής και προτείνονται μέτρα σωστής χρήσης και συντήρησης των συστημάτων μόνιμων φλεβικών καθετήρων.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: μόνιμος φλεβικός καθετήρας, εμβολή, πνευμονική αρτηρία.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρήση συστημάτων μόνιμων φλεβικών καθετήρων παρουσιάζει σημαντική αύξηση τα τελευταία χρόνια σε ασθενείς που υποβάλλονται σε πολλαπλούς κύκλους χημειοθεραπείας, συντελώντας σημαντικά στη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Αν και η τοποθέτηση και χρήση των συστημάτων αυτών είναι σχετικά ευχερής, σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία επιπλοκές εμφανίζονται σε ποσοστό 14-67% των ασθενών<sup>1</sup>. Οι επιπλοκές αυτές σχετίζονται τόσο με την τεχνική τοποθέτησης όσο και με τη σωστή μετεγχειρητική φροντίδα των καθετήρων αυτών.

Δ/ση αλληλογραφίας:

Δρ. Νικόλαος Μπαρμπετάκης,

Χειρουργός Θώρακος-Καρδιάς

Θωρακοχειρουργική Κλινική, Θεαγένειο Α.Ν.Θ.

Αλ. Συμεωνίδη 2, ΤΚ 54007, Θεσσαλονίκη

Τηλέφωνο: 697 2039345

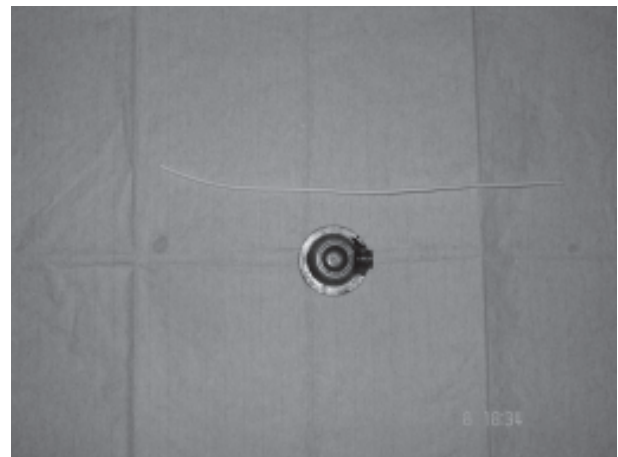
e-mail: nibarb@otenet.gr

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

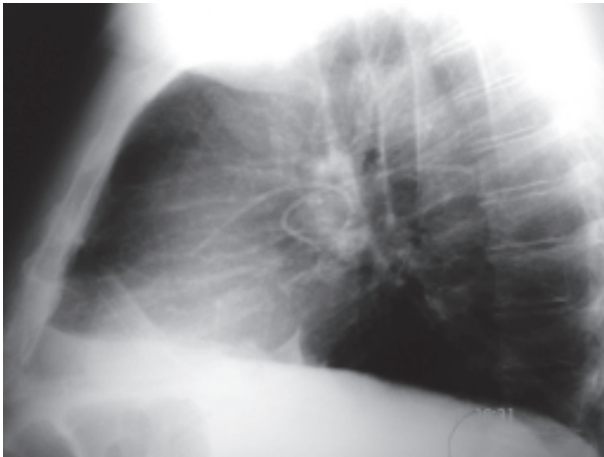
Ασθενής ηλικίας 67 ετών με γνωστό ιστορικό καρκίνου παχέος εντέρου με σύγχρονες ηπατικές και πνευμονικές μεταστάσεις υποβλήθηκε σε τοποθέτηση συστήματος μόνιμου φλεβικού καθετήρα (port-a-cath) για τη χορήγηση χημειοθεραπείας. Η τοποθέτηση έγινε δια της δεξιάς υποκλειδίου φλέβας με το άκρο του καθετήρα να καταλήγει στο σημείο εισόδου της άνω κοίλης φλέβας στο δεξιό κόλπο. Η τοποθέτηση ήταν ευχερής άνευ διεγχειρητικών και μετεγχειρητικών επιπλοκών. Η σωστή θέση του καθετήρα επιβεβαιώθηκε με ακτινογραφία θώρακος.

Έκτοτε ακολούθησαν πολλαπλοί κύκλοι χημειοθεραπείας με άριστη λειτουργία του καθετήρα. Περίπου έξι μήνες αργότερα και ενώ ο ασθενής παραπονιόταν το τελευταίο διάστημα για ένα ασυνήθιστα επαναλαμβανόμενο αίσθημα παλμών σε μία νέα ακτινογραφία θώρακος διαπιστώθηκε μετακίνηση του καθετήρα και εμβολισμός αυτού στη δεξιά κοιλία και την πνευμονική αρτηρία (Εικόνα 1). Η τελευταία χημειοθεραπεία είχε γίνει 15 ημέρες νωρίτερα χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα.

Αμέσως ο ασθενής τέθηκε σε αντιπηκτική



Εικόνα 1: Παρουσία του φλεβικού καθετήρα εντός της δεξιάς κοιλίας και της πνευμονικής αρτηρίας.



Εικόνα 2: Ο αφαιρεθείς καθετήρας δεν παρουσιάζει σημεία “κατάγματος”, ενώ το τύμπανο περιέχει θρόμβο.

αγωγή και υποβλήθηκε σε διαδερμική (δια της μηριαίας φλέβας) αφαίρεση του καθετήρα με τη βοήθεια dormia basket. Παράλληλα σε άμεση ετοιμότητα υπήρχε set στερνοτομής και μηχανή εξωσωματικής κυκλοφορίας εφόσον η διαδερμική αντιμετώπιση δεν ήταν επιτυχής.

Ο έλεγχος του αφαιρεθέντος έδειξε την απουσία “κατάγματος”, ενώ αντίθετα το τύμπανο είχε θρόμβο (Εικόνα 2). Πιθανολογήθηκε ότι υπήρξε πλημμελής ηπαρινισμός του port και στις επακόλουθες “έντονες” προσπάθειες με μικρού διαμετρήματος σύριγγες (2,5cc ή 5cc) για επαναλειτουργία, προκλήθηκε αποσύνδεση του καθετήρα από το τύμπανο.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα συστήματα μόνιμου φλεβικού καθετήρα με τύμπανο έχουν τύχει ευρείας αποδοχής παγκοσμίως σε όλα τα ογκολογικά κέντρα βελτιώνοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Ωστόσο η συχνότητα επιπλοκών από τη χρήση τους σίγουρα δεν είναι αμελητέα, ειδικά σε μία δύσκολη ομάδα ασθενών όπως είναι οι καρκινοπαθείς.

Η τοποθέτηση των συστημάτων αυτών γίνεται με δύο μεθόδους, είτε την ανοικτή (Cut down technique) δια της κεφαλικής φλέβας είτε τη διαδερμική (Seldinger) δια της υποκλειδίου ή της έσω σφαγίτιδος φλέβας.. Η πλέον σοβαρή επιπλοκή είναι το “κάταγμα” του καθετήρα και η μετακίνησή του στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες. Αυτού του είδους η επιπλοκή παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς με το λεγόμενο pinch-off σύνδρομο. Αυτό περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Aitken και Minton το 1984 και σχετίζεται με τη συμπίεση του καθετήρα μεταξύ πρώτης πλευράς και κλείδας<sup>2</sup>. Στα πλαίσια

ακτινολογικού ελέγχου μόλις γίνεται αντιληπτό το ανωτέρω σύνδρομο, ο Klotz προτείνει ότι ο καθετήρας δεν πρέπει να παραμείνει για περισσότερο από 6 μήνες γιατί υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κατάγματος και μετακίνησης του καθετήρα<sup>3</sup>. Στη δική μας περίπτωση ο έλεγχος του αφαιρεθέντος καθετήρα δεν κατέδειξε κάταγμα. Αντίθετα παρατηρήθηκε θρόμβος εντός του τυμπάνου οπότε πιθανολογήθηκε πλημμελής ηπαρινισμός και επακόλουθες “έντονες” προσπάθειες επαναλειτουργίας με μικρού διαμετρήματος σύριγγες. Έτσι εξασκήθηκε μεγάλη πίεση η οποία και οδήγησε σε αποσύνδεση του καθετήρα από το σύστημα.

Πέρα από τη σωστή τοποθέτηση και συντήρηση των μόνιμων φλεβικών συστημάτων, είναι βέβαιο πως πρέπει να συντελεσθεί πρόοδος και στην ποιότητα των καθετήρων. Η ολοένα ευρύτερη χρήση των ανωτέρω συστημάτων καθιστά απαραίτητη τη διενέργεια ερευνών για ανθεκτικότερα υλικά με σκοπό τη διευκόλυνση τόσο του χειρουργού όσο και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ογκολογικών ασθενών.

## SUMMARY

### PULMONARY ARTERY EMBOLIZATION DUE TO VENOUS PORT CATHETER MIGRATION

N. BARBETAKIS, G. SAMANIDIS, C. TSILIKAS  
THORACIC SURGERY DEPARTMENT, THEAGENIO CANCER  
HOSPITAL, THESSALONIKI.

This case report describes the embolization of a venous port catheter into the heart. A 67-year-old man underwent placement of a totally implantable venous access port for chemotherapy to treat colon cancer with hepatic and pulmonary metastases. Six months later the catheter was embolized into the right ventricle and pulmonary artery. The catheter was successfully removed by a percutaneous femoral vein approach using a dormia basket. Possible causes of this complication are discussed, as well as measures of correct implantation and postoperative care.

KEY WORDS: venous port catheter, embolism, pulmonary artery.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rauthe G, Altmann C: Complications in connection with venous port systems: prevention and therapy. Eur J Surg Oncol 1998;24:192-199.
2. Aitken DR, Minton JP: The pinch-off sign. Warning of impending problems with permanent subclavian catheters Am J Surg 1984;148:633-636.
3. Klotz HP, Schopke W, Kohler A: Catheter fracture: A rare complication of totally implantable subclavian venous access devices. J Surg Oncol 1996;62:225-226.

mental resection of the 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> duodenal portions with pancreas preservation.

---

## SURGICAL TECHNIQUE

---

Following abdominal exploration, we mobilized the second and proximal third portions of the duodenum, by incising the parietal peritoneum along the descending duodenum (second portion) and retracting it medially. An incision through the gastro-colic omentum exposes the third portion of the duodenum proximal to the superior mesenteric vessels. The hepatic flexure of the colon was retracted inferiorly providing exposure of the duodenum distal to the superior mesenteric vessels. By dividing the parietal fold just inferior to the paraduodenal fossa, the distal duodenum was visualized. The attachments at the ligament of Treitz were divided. After exposure and mobilization of the duodenum a small duodenotomy performed to the distal second portion of the duodenum and a catheter passed through the ampulla of Vater up to the common bile duct allowed accurate localization of the ampulla. Due to the fact that the pancreatic and common bile duct open in the duodenum at separate points a second catheter introduced into the main pancreatic duct. The issue of localizing the openings of common bile and pancreatic ducts during the operation is an important one. The mesentery of the proximal jejunum was ligated and divided. The jejunum was then divided distal to the ligament of Treitz, and the duodenojejunal specimen was passed beneath the superior mesenteric vessels to the right upper quadrant. The resection included the distal second of the duodenum as well as the third and forth portions of it. the retained distal jejunum was delivered through a rent in the transverse mesocolon, and a retrocolic and to and duodenojejunostomy was performed in two layers. The two catheters were extracted through the intestinal wall distally to the anastomosis and from there through the abdomen to provide decompression of the anastomosis.

The operative time was 5 hours and the estimated blood-loss was about 600 ml.

In the postoperative period, the time to oral intake of fluids was 9 days and to solid food 11 days. The postoperative course of the patient was uneventful and the patient was discharged 15 days later.

Histopathology diagnosed a well differentiated mucus producing duodenal adenocarcinoma, invading the serosa and periduodenal fat (T3) with negative endocrine differentiation, characteristics that certify a recurrency of exactly the same tumor one year after the first operative treatment. Surgical margins were clear,

no lymph nodes were involved in the specimen (N0), and no distal metastasis were found (M0). No chemotherapeutic treatment was decided necessary. Patient's follow up continues with regular blood tests including tumor markers. Endoscopic control and upper gastrointestinal series are performed regularly every 6 months. The patient remains until today (36 months later) symptom-free and follow up still continues.

---

## DISCUSSION

---

Small bowel malignancies account for less than 2% of all gastrointestinal malignancies with adenocarcinomas reaching 40% of these (5). The incidence is slightly higher in men and increases with age. Adenocarcinomas are localized more frequently in the duodenum with decreasing occurrence in the jejunum and ileum. Small intestinal adenocarcinomas may be associated with familial syndromes like familial adenomatous polyposis and Peutz-Jeghers syndromes. Other risk factors are associated with inflammatory bowel diseases especially Chron's disease and gluten intolerance(6). Signs and symptoms are non-specific. Most frequently patients present with abdominal pain, anemia and small bowel obstruction. In our case the patient presented both times with obstructive symptoms. In a study by Bridge and Perzin small bowel obstruction was the most frequent presenting symptom reaching 74% of cases (7). Nausea and vomiting occur frequently depending on the degree and level of the obstructing lesion. More specifically, duodenal carcinomas produce jaundice in more than half of patients as long as 65% occur adjacent to the ampulla of Vater and 20% proximal to it (6). Accordingly the 5-year survival rate for patients with resectable duodenal tumors is less than 30%, getting even less when include patients with peri-ampullary and peri-pancreatic carcinoma(8). However, patients with advanced but resectable tumors of the third and forth portions of the duodenum have been reported to have better than expected results (9). Jeffrey A. Lowell et al in 1992 reported a median survival of 46 months for patients with adenocarcinoma of the third and forth portions of the duodenum, who underwent curative resection. No patient received postoperative radiotherapy or chemotherapy.

In the same study, patients with positive lymph nodes had also very good results – one patient was alive for 81 months without evidence of disease (10,11).

The issues under consideration refer to the preferred type of operation in cases of adenocarcinoma of the third and forth portion of the duodenum in respect to postoperative morbidity and mortality, the histopathology of the tumor and lymph node status, as well as,

if postoperative chemotherapy or radiotherapy is necessary. Even more a subject of controversy becomes, when we have to deal with a recurrent adenocarcinoma without evidence of nodal metastasis.

Our patient underwent a segmental jejunal resection during the first operation and no adjuvant chemotherapy was decided necessary, as long as there was no evidence of lymph node invasion, even though tumor invaded serosa and perienteral fat (T3). The role of adjuvant therapy in the treatment of patients with small bowel adenocarcinoma remains ill defined. Most studies have not found that adjuvant therapy provides a significant survival benefit (12,13). In large series reported by Dabaja BS et al in 2004 referring to 217 patients presented with small bowel adenocarcinoma, only cancer-directed surgery and lymph node involvement ratio were independent predictors of overall survival by multivariate analysis (13). Adenocarcinoma relapse in the third duodenal portion in our case was treated by segmental duodenal resection with pancreas preservation. Tumor stage was exactly the same as the one in the jejunum at the time that tumor was detected. Many authors have reported excellent survival and lower postoperative morbidity after segmental duodenal resection, even though limited lymphadenectomy is performed following this modality (9, 10, 14, 15). We decided to preserve the pancreas, as we were confronting a recurrent adenocarcinoma with probably worst outcome, in order to reduce postoperative morbidity, saving the patient from a more extensive operative procedure. Although some authors suggest pancreatectomy even for tumors of the third and forth portions of the duodenum (12), according to the literature, segmental resection generally correlates with a better overall survival compared with a Whipple procedure (10). At the contrary Neil A. Abrahams et al in their study found a better prognosis for the group of patients, who underwent a modified Whipple procedure. One explanation for the improved outcome for patients with duodenal tumors, in the same study, is that their proximal location in the small bowel may result in earlier symptoms leading to prompt detection of the tumor (12). Even larger series certify this entity (13). This may be true for tumors of the first or second duodenal portions, although different opinions exist even for those cases. Tsiotos et al in 1998 presented four cases (2 patients with familial adenomatous polyposis of the duodenum and 2 with broad based villous adenomas at the supra and contra-ampullary portions), with benign lesions in the duodenum. Pancreas-preserving total duodenectomy was the operative procedure of choice with acceptable postoperative morbidity, and no deaths in a median follow up period of 6,5 months postoperatively (16). A quite challenging method that may have

good results, even in cases of malignant tumors under some indications.

In our patient, the jejunum was the primary site of appearance of the adenocarcinoma, even though the duodenum is presented as a more frequent site in the literature. Segmental jejunal resection was the operative treatment of choice. Relapse of the same type of malignancy and at the same stage was presented at the most – in any other way - frequent site, the duodenum.

Pancreas-preserving segmental duodenectomy of the third and forth duodenal portions was the followed operative treatment, with uncomplicated early postoperative course and very good late results.

According to the above mentioned, early diagnosis and surgical intervention with pancreas-preserving segmental duodenectomy for tumors of the third or forth portion of the duodenum is clearly indicated and can be the procedure of choice, even for recurrent adenocarcinoma in the duodenum. This practice must be considered and reinforced by the concept to be 'as resective as necessary and as organ preserving as possible', in a way that the surgical approach to the patient and the final treatment to be the most appropriate and case selected.

---

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

---

### ΤΜΗΜΑΤΙΚΗ ΕΚΤΟΜΗ 12ΔΑΚΤΥΛΟΥ ΜΕ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ ΣΕ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ Ν. ΑΛΕΞΙΟΥ Κ.,  
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ Ε., ΑΝΤΣΑΚΗΣ Γ.  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΣΙΣΜΑΝΟΓΛΕΙΟ  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

Το 30% - 45% των αδενοκαρκινωμάτων του λεπτού εντέρου εντοπίζονται στο δωδεκαδάκτυλο και με προοδευτικά ελαττωμένη συχνότητα στην νήστιδα και τον ειλεό. Το αδενοκαρκίνωμα του δωδεκαδάκτυλου ανευρίσκεται σε συχνότητα μικρότερη του 0,5% των κακοηθών νεοπλασμάτων του πεπτικού σωλήνα. Ανεξάρτητα της εντόπισης του νεοπλασματος στο δωδεκαδάκτυλο, η παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή έχει επικρατήσει σαν επέμβαση εκλογής.

Παρουσιάζουμε την περίπτωση γυναίκας η οποία χειρουργήθηκε στην κλινική μας για αδενοκαρκίνωμα στη νήστιδα και ένα χρόνο μετά την επέμβαση επανήλθε με υποτροπή της νόσου στην 3<sup>η</sup> μοίρα του δωδεκαδάκτυλου. Τα συμπτώματα της αρρώστου και στις δύο εισαγωγές της ήταν αυτά της απόφραξης του πεπτικού σωλήνα. Κατά την δεύτερη

επέμβαση υπεβλήθη σε τμηματική εκτομή της 3<sup>ης</sup> και 4<sup>ης</sup> μοίρας του δωδεκαδάκτυλου με διατήρηση του παγκρέατος.

Η ασθενής 36 μήνες μετά την δεύτερη επέμβαση είναι ασυμπτωματική ενώ ο μετεγχειρητικός παρακλινικός έλεγχος δεν έχει αναδείξει υποτροπή ή μεταστατική νόσο.

Η τμηματική εκτομή του δωδεκαδάκτυλου με διατήρηση του παγκρέατος είναι μια αποδεκτή εγχείρηση για επιλεγμένες περιπτώσεις με εντοπισμένη νόσο. Τα πλεονεκτήματα της, περιλαμβάνουν την ελάττωση του εγχειρητικού χρόνου και την αποφυγή των αναστομών που απαιτούνται στην παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή, ελαττώνοντας έτσι την περιεγχειρητική θνητότητα και νοσηρότητα και χωρίς να υπάρχει διαφορά στην επιβίωση.

---

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

---

1. Kleinerman J, Yardumian K, Tamaki HT. Primary carcinoma of the duodenum. *Ann Intern Med.* 1950;32:451-465.
2. Iovine VM, Tsangaris N. Primary carcinoma of the duodenum. *Am Surg.* 1961;27:744-750.
3. Barnes G Jr., Romero I., Hess KR., Curley SA. Primary adenocarcinoma of the duodenum: management and survival in 67 patients. *Ann Surg Oncol.*1994;1:73-78.
4. Rose DM, Hochwald SN, Klimstra DS, Brennan MF. Primary duodenal adenocarcinoma: a ten year experience with 79 patients. *J Am Coll Surg.* 1996; 183:89-96.
5. North JH, Pack MS. Malignant tumors of the small intestine: a review of 141 cases. *Am J Surg* 2000;66:46-51.
6. Maingott -Volume V. Small intestine. In: , et al, eds. Ed. ; :454-456.
7. Bridge MF, Perzin KH. Primary adenocarcinoma of the jejunum and ileum. A clinicopathologic study. *Cancer* 1975;36:1876-87.
8. Sarma DP, Weilbaecher TG. Adenocarcinoma of the duodenum. *J Surg Oncol.* 1987;34:262-263.
9. Joesting DR, Beart RW JR, van Heerden JA, Weiland LH. Improving survival in adenocarcinoma of the duodenum. *Am J Surg.* 1981;141:228-231.
10. Lowell JA, Rossi RI, Munson JL, Braasch JW. Primary adenocarcinoma of the third and fourth portions of the duodenum. Favorable prognosis after resection. *Arch Surg* 1992;127:557-560.
11. Keith D Lillemoe: small intestine. In: Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. Volume V p.367 fifth edition.
12. Abrahams NA, Halverson A, Fazio VW, Rybicki LA, Goldblum JR. Adenocarcinoma of the small bowel. A study of 37 cases with emphasis on histologic prognostic factors. *Dis Colon Rectum.*2002;45(11):1496-502.
13. Dabaja BS, Suki D, Pro B, Bonnen M, Ajani J. Adenocarcinoma of the small bowel: presentation, prognostic factors, and outcome of 217 patients. *Cancer* 2004;101(3):518-26.
14. Spira IA, Ghazi A, Wolff W. Primary adenocarcinoma of the duodenum. *Cancer* 1977;39:1721-1726.
15. Gonzalez GD, Evans EC. Primary adenocarcinoma of the duodenum. *Am J Surg.* 1987;53:174-179.
16. Tsiotos GG, Sarr GM. Pancreas-preserving total duodenectomy. *Dig Surg* 1998;15:398-403.

## ΨΕΥΔΟΜΥΞΟΜΑ ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΔΟΥΣ ΑΠΟΦΥΣΗΣ ΜΕ ΑΓΓΕΙΤΙΔΑ HENoch-SCHOLEIN

Μ.ΒΑΣΙΛΟΜΑΝΩΛΑΚΗΣ\*, Κ.ΠΛΟΙΑΡΧΟΠΟΥΛΟΥ\*, Δ. ΤΡΥΦΩΝΟΠΟΥΛΟΣ\*, Γ. ΠΛΑΤΑΝΙΩΤΗΣ\*\* ΚΑΙ ΑΝΝΑ ΕΥΦΡΑΙΜΙΔΟΥ\*  
\* Β ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΑΟΝΑ «ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ» \*\* Α ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΑΟΝΑ «ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ»

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρουσιάζεται η περίπτωση ενός άνδρα με ψευδομύξωμα περιτοναίου και αγγεΐτιδα Henoch-Scholein και γίνεται ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα νεοπλάσματα της σκωληκοειδούς απόφυσης είναι σπάνια. Τα ψευδομύξωμα του περιτοναίου είναι καρκινοειδή που εξορμούνται από τις ωοθήκες ή την σκωληκοειδή απόφυση. Αποτελούν το 1% από μεγάλη σειρά σκωληκοειδεκτομών (1), και μόλις το 0,5% των νεοπλασμάτων του εντέρου (2). Στις περισσότερες σειρές τα καρκινοειδή αποτελούν >50% των νεοπλασμάτων της σκωληκοειδούς αποφύσεως..

Τα καρκινοειδή της σκωληκοειδούς αποφύσεως φαίνεται ότι προέρχονται από τα νευροενδοκρινικά κύτταρα του υποβλενογόνιου χιτώνα και μπορούν να εκκρίνουν σεροτονίνη ή άλλες αγγειοσυσπαστικές ουσίες. Τα καρκινοειδή του λεπτού εντέρου και αυτά της σκωληκοειδούς αποφύσεως συνοδεύονται συχνότερα με το καρκινοειδές σύνδρομο, από ότι τα καρκινοειδή του υπόλοιπου εντέρου. Το καρκινοειδές σύνδρομο δεν υφίσταται απουσία ηπατικών μεταστάσεων.

Τα καρκινοειδή της σκωληκοειδούς είναι συχνότερα σε ασθενείς που διάγουν την 4<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής τους, ενώ τα άλλα νεοπλάσματα της σκωληκοειδούς είναι σε μεγαλύτερη ηλικία (3-5).

Η πλειοψηφία των καρκινοειδών της σκωληκοειδούς δεν προκαλούν ειλεό καθόσον βρίσκονται στο κάτω τρίτημorio αυτής (6). Το αποτέλεσμα είναι οι περισσότεροι ασθενείς να μην έχουν συμπτώματα, εκτός αν οι όγκοι είναι μεγάλοι ή στη σπάνια περίπτωση που υπάρχουν περιοχικοί

λεμφαδένες. Μόνο το 10% βρίσκεται στη βάση και μπορεί να κάνει απόφραξη (7)

Η κλινική συμπεριφορά και η πρόγνωση εξαρτάται από το μέγεθος του όγκου. Όγκοι < 2εκ που βρίσκονται στην πλειονότητα των ασθενών (95%) είναι απίθανο να κάνουν μεταστάσεις. Το 1/3 των ασθενών μόνο έχει μεγαλύτερους όγκους. Σε μια σειρά της Mayo Clinic με 127 ασθενείς με όγκο < 2 εκ, δεν έκανε μεταστάσεις .(8)

Η 5ετής επιβίωση είναι 81-92% για ασθενείς με περιορισμένη νόσο και 81-88% για ασθενείς με περιοχική νόσο. Αντίθετα μόνο το 9% των ασθενών με εκτεταμένη νόσο ζουν 5 έτη.(4)

Η θεραπεία είναι κατεξοχήν χειρουργική. Επειδή οι περισσότερες διαγνώσεις είναι τυχαίες μετά από σκωληκοειδεκτομή, είναι κρίσιμο ερώτημα για τον χειρουργό αν πρέπει να ξαναχειρουργήσει τον ασθενή με δεξιά κολεκτομή. Τα στοιχεία από μεγάλη σειρά της Mayo Clinic προτείνουν ότι το μέγεθος του όγκου παίζει μεγάλο ρόλο για να παρθεί μια τέτοια απόφαση. Κανένας από τους 120 ασθενείς με όγκο <2 εκ δεν υποτροπίασε μετά την σκωληκοειδεκτομή.(8) Παρόλα αυτά έχουν αναφερθεί 2 περιπτώσεις σαν case reports.

Σπάνια τα νεοπλάσματα αυτά μεθίστανται στο ήπαρ.

Ανακουφιστική μερική ηπατεκτομή μπορεί να γίνει σε επιλεγμένους ασθενείς.

Οι ασθενείς εκτός του απεικονιστικού ελέγχου μπορούν να παρακολουθούνται με μέτρηση της χρωμογραφίνης του ορού και του 5-HIAA (5-υδρόξυ-ινδολοξικό οξύ) των ούρων 24ώρου. Ο ρόλος της βοήθητικής χημειοθεραπείας είναι άγνωστος.

Πέραν της χειρουργικής θεραπείας, τα ανάλογα της σωματοστατίνης, όπως το οκτρεοτίδιο ανακουφίζουν κυρίως τα συμπτώματα του καρκινοειδούς συνδρόμου, αν και σπάνια αναφέρονται και ανταποκρίσεις του όγκου.

Το σχήμα της χημειοθεραπείας με τα καλύτερα αποτελέσματα είναι ο συνδυασμός Cisplatin+ Etoposide.

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Ασθενής 47 ετών που αρχικά υποβλήθηκε σε δεξιά ημικολεκτομή και σκωληκοειδεκτομή το 1995. Η ιστολογική εξέταση έδειξε ότι επρόκειτο για ένα βλεννώδες καρκινοειδές της σκωληκοειδούς αποφύσεως που περιγράφεται και σαν ψευδομύξωμα πειτοναίου. Ο ασθενής υποτροπίασε το 2000 και χειρουργήθηκε ξανά το 2001 αλλά δεν μπόρεσε να αφαιρεθεί πλήρως η νόσος.

Τον Νοέμβριο του 2002 ο ασθενής χειρουργήθηκε εκ νέου σε νοσοκομείο του εξωτερικού (ΗΠΑ). Η νόσος είχε διασπαρθεί με εμφάνιση πολυάριθμων μεταστατικών οζιδίων διάσπαρτων στην κοιλιακή χώρα. Αναλυτικότερα αφαιρέθηκαν, το εγκάρσιο κόλον, το μείζον επίπλουν, 3 εστίες από την επιφάνεια του ήπατος μαζί με τμήμα του ήπατος, μέρος του γαστροκολικού συνδέσμου σπλήνας, και το στομάχι με ολική γαστρεκτομή. Το διάφραγμα ήταν επίσης διηθημένο. Για τα εαπομείνοντα οζίδια χορηγήθηκε στο χειρουργείο, ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία με 100mg Cisplatin. Μετά το 6ώρο χειρουργείο, υπολογίστηκε ότι ο ασθενής έχασε περίπου 500 ml αίματος, αλλά δεν μεταγγίστηκε. Ακολούθως έλαβε Sandostatin –LAR για 1,5 χρόνο.

Τον Ιούλιο 2003 η νόσος του επιδεινώθηκε και άρχισε χημειοθεραπεία με Cisplatin+ Etoposide χωρίς ανταπόκριση. Τον Αύγουστο του ιδίου έτους έγινε στο νοσοκομείο μας ειλεοστομία και τέθηκε σε παρεντερική διατροφή. Ακολούθησε νέα χημειοθεραπεία με 5νήμερη έγχυση 5-Fluoracil.

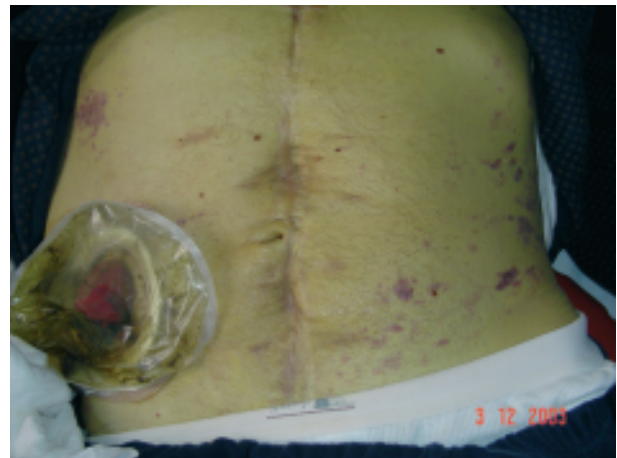
Ο ασθενής μας εμφάνισε πορφυρικό εξάνθημα στον κορμό και τα κάτω άκρα λόγω εκτεταμένης αγγειίτιδας, πιθανότατα παρανεοπλασματικής αιτιολογίας (εικόνα 1,2). Τα αιμοπετάλια του ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Τέθηκε σε αγωγή με κορτιζόνη χωρίς ανταπόκριση. Στη συνέχεια εμφάνισε σοβαρή λοίμωξη (οξεία νεφρίτιδα που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς. Όμως η νόσος του είχε περαιτέρω επιδείνωση στο ήπαρ και ο ασθενής απεβίωσε από ηπατονεφρικό σύνδρομο στις 10-12-2003.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο ασθενής που περιγράψαμε είχε υποβληθεί σε δεξιά ημικολεκτομή και υποτροπίασε 5 χρόνια



Εικόνα 1



Εικόνα 2

μετά. Υποβλήθηκε ξανά σε 2 χειρουργικές επεμβάσεις, η μια εκ των οποίων ήταν μείζων και ηρωική. Ο ασθενής μας δεν είχε εμφανίσει σύνδρομο καρκινοειδούς και δεν χρειάστηκε να λάβει οκτρεοτίδιο. Η εμφάνιση πορφυρικού εξανθήματος του τύπου της Henoch-Schölein δεν έχει αναφερθεί στην διεθνή βιβλιογραφία. Αργότερα ο ασθενής μας, όταν πλέον είχε εκτεταμένη νόσο, έλαβε χημειοθεραπεία με Cisplatin+ Etoposide αλλά χωρίς ανταπόκριση. Απεβίωσε 8 έτη μετά την αρχική διάγνωση με εκτεταμένη ηπατική νόσο. Είναι γνωστό ότι το όφελος της χημειοθεραπείας είναι οριακά ωφέλιμο σε αυτές τις περιπτώσεις.

Η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση χημειοθεραπείας έχει δοκιμασθεί σε ασθενείς με ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο μετά το χειρουργείο. Εντούτοις η διείσδυση στον όγκο φθάνει μόνο σε βάθος 1-2 χιλ (9). και για τον λόγο αυτό αμφισβητείται η αποτελεσματικότητα της (11).

---

## SUMMARY

---

### PSEUDOMYXOMA PERITONEI WITH HENOCHE - SCHOLEIN PURPURA

VASSILOMANOLAKIS M., PLIARCHOPOULOU K. ET AL

We present a case of a 57 year old men with pseudomyxoma peritonei and Henoch-Scholein purpura.

---

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

---

1. Connor, SJ, Hanna GB, Frizele FA. Appendiceal tumors: retrospective clinicopathologic analysis of appendiceal tumors from 7,970 appendectomies. Dis Colon Rectum 1998; 41:75.
2. Hesketh K. The Management of primary of vermiform appendix. Gut 1963;4:158
3. McCusker, ME, Cote TR, Clegg LX, Sobin LH. Primary malignant neoplasms of the appendix: A population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program, 1973-1998. Cancer 2002;94:3307
4. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 1570 carcinoid tumors. Cancer 2003;97:3307
5. Sandor. A, Modlin IM. A retrospective analysis of 13,715 carcinoid tumors. Am J Gastroenterol 1998; 93:422?
6. Rosso A, Wood WC, Ottinger LW. Carcinoid tumors of the appendix. Ann Surg 1993; 217:385.
7. Moertel A, Dockerty MB, Judd LW. Carcinoid tumors of the vermiform appendix. Cancer 1968;21:270
8. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, Dockerty MB. Carcinoid tumors of the appendix. Treatment and prognosis. N Engl J Med 1987; 317:1699.
9. Sugarbaker PH, Ronnet BM, Archer A, et al. peritoneal syndrome. Adv Surg 1996;30: 233
10. Sugarbaker PH. Managing the peritoneal surface component. Part 1. Patterns of dissemination and treatment options. Oncology (Huntingt) 2004; 18:51
11. Los, G, Verdegaal EM, Mutsaers PH, Mcvie JG. Penetration of Carboplatin and Cisplatin into rat peritoneal tumor nodules after peritoneal chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol 1991;28:159

## ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΙ ΧΟΛΗΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ ΣΤΗΝ ΙΔΙΑ ΑΣΘΕΝΗ: ΤΥΧΑΙΑ ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ Η ΚΟΙΝΟΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ;

ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ Χ. ΝΤΑΤΣΗΣ<sup>1</sup>, ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΚΑΤΣΙΚΗ<sup>2</sup>, ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΡΟΓΔΑΚΗΣ<sup>1</sup>, ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΣΤΑΜΟΠΟΥΛΟΣ<sup>1</sup>, ΕΥΑ ΛΑΜΠΡΟΠΟΥΛΟΥ<sup>2</sup>,  
ΣΤΥΡΟΣ ΚΕΚΕΛΟΣ<sup>1</sup>, ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΠΗΛΙΩΤΗΣ<sup>1</sup>  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ<sup>1</sup> ΚΑΙ ΤΜΗΜΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ<sup>2</sup> Γ.Ν.ΜΕΣΣΟΛΟΓΓΙΟΥ «ΧΑΤΖΗΚΩΣΤΑ»

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Περιγράφουμε μια περίπτωση με ετερόχρονη εμφάνιση καρκινώματος μαστού και πρωτοπαθούς αδενοκαρκινώματος της χοληδόχου κύστης στην ίδια ασθενή σε χρονικό διάστημα 2 ετών. Πρόκειται για γυναίκα 77 ετών που χειρουργήθηκε λόγω διηθητικού πορογενούς καρκινώματος του μαστού. Μετά από 2 χρόνια υποβλήθηκε σε χολοκυστεκτομή λόγω οξείας χολοκυστίτιδας. Ιστολογικά τεκμηριώθηκε η παρουσία ενός πρωτοπαθούς αδενοκαρκινώματος της χοληδόχου κύστεως. Λόγω της ύπαρξης κοινών παραγόντων κινδύνου για τα δύο νεοπλάσματα είναι πιθανό να μην πρόκειται για τυχαία συνύπαρξη αλλά να οφείλεται στην επίδραση κάποιου ή κάποιων εξ' αυτών. Λόγω όμως των ελαχίστων περιστατικών δεν είναι δυνατή η διενέργεια αξιόπιστων επιδημιολογικών μελετών που θα μπορούσαν να δείξουν μια τέτοια συσχέτιση. Κάθε γυναίκα με καρκίνο μαστού θα πρέπει να ελέγχεται σχολαστικά για την ύπαρξη και άλλου νεοπλάσματος (κυρίως μήτρας και ωοθηκών) αλλά και αντιστρόφως και κάθε γυναίκα με καρκίνο χοληδόχου κύστεως αφού σε 15% εξ' αυτών θα εμφανιστεί και δεύτερο πρωτοπαθές νεόπλασμα.

Λέξεις κλειδιά: Καρκίνος μαστού, καρκίνος χοληδόχου κύστεως, επιδημιολογία καρκίνου μαστού και χοληδόχου κύστεως

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανάπτυξη δύο ή περισσότερων πρωτοπαθών καρκινωμάτων σε διαφορετικά όργανα του ίδιου

ασθενούς είναι ασυνήθης<sup>1</sup>. Σε αυτές τις περιπτώσεις η μελέτη για την ύπαρξη ενός ή περισσότερων κοινών παραγόντων κινδύνου έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Παρ' όλο που υπάρχουν μερικές αναφορές για μετάσταση του καρκίνου του μαστού στην χοληδόχο κύστη<sup>2-5</sup> εν τούτοις η εμφάνιση πρωτοπαθών νεοπλασιών στα δύο όργανα είναι αρκετά σπάνια<sup>6</sup>. Στην παρούσα εργασία περιγράφουμε την περίπτωση ασθενούς μας με ετερόχρονη εμφάνιση πρωτοπαθών καρκινωμάτων του μαστού και της χοληδόχου κύστεως.

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Πρόκειται για γυναίκα ασθενή 77 ετών η οποία υπεβλήθη τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή λόγω της παρουσίας κακοήθους εξεργασίας μ.δ.6,5 εκ. με ιστολογικούς χαρακτήρες διηθητικού καρκινώματος των πόρων του μαζικού αδένου τύπου N.O.S., GRADE III και με λεμφαδενικές μεταστάσεις σε 9 λεμφαδένες. Η ίδια ασθενής προσήλθε μετά από 2 χρόνια με συμπτωματολογία οξείας χολοκυστίτιδας και υποβλήθηκε σε χολοκυστεκτομή. Στην περιοχή του κυστικού πόρου, του αυχένα και του σώματος, όπου το τοίχωμα ήταν πεπαισχυμένο και αυξημένης σύστασης, ιστολογικά διαπιστώθηκε η παρουσία ενός πρωτοπαθούς αδενοκαρκινώματος ανωτέρας διαφοροποίησης που διηθούσε όλο το πάχος του τοιχώματος της κύστης μέχρι τον ορογόνο χιτώννα, ενώ συχνές ήταν οι περινευρικές διηθήσεις και τα νεοπλασματικά έμβολα σε λεμφαγγεία.

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο συχνότερος καρκίνος στην γυναίκα. Στις ΗΠΑ υπολογίζεται να εμφανιστούν 215,990 καινούργιες περιπτώσεις για το έτος 2004, ενώ ο αντίστοιχος αριθμός για τον καρκίνο

της χοληδόχου κύστεως και των χοληφόρων είναι 3.990 περιστατικά<sup>7</sup>. Ελάχιστες ή και καμιά από τις περιπτώσεις αυτές θα συνυπάρξουν στην ίδια γυναίκα. Και τα δύο νεοπλάσματα προσβάλλουν συχνότερα το γυναικείο φύλο, με τον καρκίνο του μαστού να δείχνει σχεδόν αποκλειστική προτίμηση σ' αυτό, ο δε καρκίνος της χοληδόχου κύστεως να είναι περίπου 2-6 φορές συχνότερος στις γυναίκες. Και οι δύο αυτοί τύποι καρκίνου εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα σε γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών. Περισσότερο από το 90% των γυναικών με καρκίνο χοληδόχου κύστεως είναι μεγαλύτερες των 50, αλλά η μέγιστη συχνότητα του νεοπλάσματος είναι στα 70-75 χρόνια<sup>8</sup>. Η μέγιστη συχνότητα του καρκίνου του μαστού παρατηρείται στην ηλικία των 60 περίπου ετών.

Η συνύπαρξη των δύο αυτών καρκίνων στην ίδια γυναίκα εγείρει την υποψία κάποιου κοινού παράγοντα κινδύνου. Όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού γνωρίζουμε ότι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου εκτός από το φύλο και την χώρα γέννησης της γυναίκας (ΗΠΑ, Ευρώπη), είναι το ιστορικό καρκίνου μαστού στην μητέρα ή αδελφή, που αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο περισσότερο από 4 φορές<sup>9</sup>. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού είναι η κοινωνικο-οικονομική κατάσταση της γυναίκας (από κατώτερα στρώματα), ο αριθμός των πλήρων εγκυμοσύνων (όσο λιγότερες τόσο μεγαλύτερος κίνδυνος), πρώτη εγκυμοσύνη μετά τα 30 έτη, μεγάλη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου (πρώιμη έναρξη – καθυστερημένη εμμηνόπαυση), η παχυσαρκία (κυρίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες), ιστορικό καρκίνου μαστού σε συγγενή πρώτου βαθμού (εκτός μητέρας-αδελφής), ιστορικό καρκίνου στον άλλο μαστό καθώς και το ιστορικό άλλων γυναικολογικών καρκίνων (όπως ενδομητρίου και ωοθήκης) στην ίδια ασθενή<sup>9</sup>. Εκτός από τους προηγούμενους παραδεκτούς παράγοντες κινδύνου, έχουν μελετηθεί και άλλοι όπως η διατροφή, η χρήση ορμονικών σκευασμάτων κ.λ.π. Φαίνεται ότι υπάρχει μια πιθανή θετική συσχέτιση με την κατανάλωση τηγανιτών τροφών πλούσιων σε ζωικά λίπη ενώ αντίθετα η κατανάλωση θαλασσινών τροφών πλούσιων σε Ω-3 λιπαρά οξέα (μελέτες σε Γιαπωνέζους και Εσκιμώους) προστατεύει από την ανάπτυξη του καρκίνου<sup>9</sup>. Όσον αφορά την επίδραση της λήψης αντισυλληπτικών δισκίων στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις. Ίσως η λήψη οιστρογόνων από περιεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αυξάνει λίγο τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού.

Παρόλο που ο καρκίνος της χοληδόχου

κύστεως είναι η συχνότερη κακοήθης νεοπλασία των χοληφόρων και η τρίτη κατά σειρά συχνότητας του γαστρεντερικού δένδρου, εν τούτοις ο μικρός επιπολασμός της νόσου δεν ευνοεί τις μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες με σκοπό την μελέτη των παραγόντων κινδύνου<sup>10</sup>. Έχει παρατηρηθεί μια γεωγραφική κατανομή της νόσου με μέγιστη συχνότητα στους ιθαγενείς Αμερικανούς (23 περιστατικά / 100.000 γυναίκες)<sup>8</sup>. Η χολολιθίαση θεωρείται ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο της χοληδόχου κύστεως αν και δεν είναι σαφές το αν η συνύπαρξη των δύο καταστάσεων έχει σχέση αιτίου-αποτελέσματος ή απλά αντανακλά την ύπαρξη ενός κοινού αιτιολογικού παράγοντα. Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου της χοληδόχου κύστεως αυξάνει ανάλογα με το μέγεθος των λίθων. Λίθοι >3cm συνδυάζονται με τον μεγαλύτερο κίνδυνο<sup>8</sup>. Η πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου σε ασθενείς με χολολιθίαση είναι 1-3%, αλλά το 10-25% των ασθενών με καρκίνο της χοληδόχου κύστεως δεν έχουν χολολιθίαση<sup>8</sup>. Άλλοι παράγοντες που θεωρούνται ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για καρκίνο χοληδόχου κύστεως είναι η πορσελανοειδής χοληδόχος κύστη, οι πολύποδες (>1cm) της κύστεως καθώς και οι ανατομικές ανωμαλίες στην συμβολή του παγκρεατικού και χοληδόχου πόρου. Καρκινογόνες ουσίες που θεωρούνται ότι μπορεί να συμβάλλουν είναι το μεθυλοχολανθρένιο, η Ο-αμινοαζωτολουένη και οι νιτροσαμίνες. Επίσης αυξημένη συχνότητα της νόσου έχει παρατηρηθεί σε άτομα που εργάζονται στην βιομηχανία καουτσούκ<sup>8</sup>. Παράγοντες κινδύνου που πιθανά είναι κοινοί για τον καρκίνο του μαστού και της χοληδόχου κύστεως είναι η παχυσαρκία και τα οιστρογόνα, αφού επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση<sup>8</sup>. Επίσης δίαιτα υψηλή σε χοληστερόλη και πρωτεΐνη κρέατος φαίνεται ότι αυξάνουν τον κίνδυνο και των δύο καρκίνων<sup>9,10</sup>. Η μεγάλη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου (πρώιμη εμμηναρχή – καθυστερημένη εμμηνόπαυση) έχει επίσης θεωρηθεί παράγοντας κινδύνου και για τα δύο νεοπλάσματα<sup>9,11</sup>. Όσον αφορά την επίδραση γενετικών παραγόντων αναφέρουμε ότι ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο της χοληδόχου κύστεως σε ποσοστό 15% αναπτύσσουν ένα δεύτερο πρωτοπαθές νεόπλασμα σε άλλο όργανο ενώ στο 33% αυτών των ασθενών υπάρχει οικογενειακό ιστορικό καρκίνου σε άλλο όργανο<sup>12</sup>.

Συμπερασματικά λοιπόν η συνύπαρξη καρκίνου του μαστού και της χοληδόχου κύστεως στην ίδια ασθενή είναι πολύ ασυνήθιστη. Λόγω της ύπαρξης κοινών παραγόντων κινδύνου για τα δύο νεοπλάσματα είναι πιθανό να μην πρόκειται για τυχαία συνύπαρξη αλλά να οφείλεται στην επίδραση

κάποιου ή κάποιων εξ' αυτών. Λόγω όμως των ελαχίστων περιστατικών δεν είναι δυνατή η διενέργεια αξιόπιστων επιδημιολογικών μελετών που θα μπορούσαν να δείξουν μια τέτοια συσχέτιση. Κάθε γυναίκα με καρκίνο μαστού θα πρέπει να ελέγχεται σχολαστικά για την ύπαρξη και άλλου νεοπλασματος (κυρίως μήτρας και ωοθηκών) αλλά και αντιστρόφως και κάθε γυναίκα με καρκίνο χοληδόχου κύστεως αφού σε 15% εξ' αυτών θα εμφανιστεί και δεύτερο πρωτοπαθές νεόπλασμα.

---

## SUMMARY

---

### CANCER OF THE BREAST AND GALLBLADDER IN THE SAME PATIENT

NTATSIS A., KATSIKI E., ROGDAKIS A., STAMOPOULOS P.,  
LAMBROPOULOU E. KEKELOS SP., SPILIOTIS J.

Herein, we describe a case of breast and gallbladder cancer in the same patient. She underwent a modified radical mastectomy due to a ductal adenocarcinoma, and two years after this, a cholecystectomy during the course of acute cholecystitis. The histologic examination revealed a primary adenocarcinoma of the gallbladder. Some of the risk factors in the development of the breast and gallbladder cancer are common. The coincidence of these neoplasms may be incidental or the tumors would be caused by the influence of a common risk factor. Due to the rarity of the above tumor combination, reliable epidemiologic data are not feasible up to day. Conclusively, any woman with breast cancer would be checked for the existence of other neoplasms

(mainly gynecological cancer) and on the contrary, any woman with primary gallbladder cancer will be checked for other neoplasms (since she has a 15% probability to develop a second primary malignancy).

Key words: breast cancer, epidemiology of breast cancer, gallbladder cancer, epidemiology of gallbladder cancer

---

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

---

1. Ribera Casado JM, Ruiz de Aguiar Gonzalez A, Pieltain Alvarez-Arenas R, Rodriguez Zapata M, Martinez Santos P, Aniceto Romo J et al. Primary double neoplasias. *Med Clin* 1981 May 10;76(10):421-6
2. Calafat P, de Diller AB, Sanchez C. Breast carcinoma metastasis in ileum-colon and gallbladder simulating inflammatory diseases. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 1999;56(2):123-7
3. Shah RJ, Koehler A, Long JD. Bile peritonitis secondary to breast cancer metastatic to the gallbladder. *Am J Gastroenterol* 1998 Oct;93(10):1986-9
4. Crawford DL, Yeh IT, Moore JT. Metastatic breast carcinoma presenting as cholecystitis. *Am Surg* 1996 Sep;62(9):745-7
5. Pappo I, Feigin E, Uziely B, Amir G. Biliary and pancreatic metastases of breast carcinoma: is surgical palliation indicated? *J Surg Oncol* 1991 Mar;46(3):211-4
6. Misonou J, Kanda M, Miyake T, Kawamura T, Maekawa I, Hishiyama H et al. An autopsy case of triple cancers including signet-ring cell carcinoma of the breast – report of a rare case with reference to a review of the literature. *Jpn J Surg* 1990 Nov;20(6):720-5
7. American Cancer Society, Inc. Cancer Fact and Figures 2004, Estimated new cancer cases and deaths by sex for all sites. US, 2004. Available from: URL: <http://www.cancer.org>
8. Misra S, Chaturvedi A, Misra CN, Sharma DL. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol*. 2003 Mar;4(3):167-76.
9. Blant IK, Copeland III ME. Breast. In: Schwartz IS, editor. *Principles of Surgery*. 6<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill, Inc 1994. p. 531-93
10. Pandey M. Risk factors for gallbladder cancer: a reappraisal. *Eur J Cancer Prev* 2003 Feb;12(1):15-24
11. Lambe M, Trichopoulos D, Hsieh CC, Ekblom A, Adami HO, Pavia M. Parity and cancers of the gallbladder and the extrahepatic bile ducts. *Int J Cancer*. 1993 Jul 30;54(6):941-4.
12. Perpetuo MD, Valdivieso M, Heilbrun LK, Nelson RS, Connor T, Bodey GP. Natural history study of gallbladder cancer: a review of 36 years experience at M. D. Cancer. 1978 Jul;42(1):330-5.

## ΔΕΡΜΑΤΟΪΝΟΣΑΡΚΩΜΑ PROTUBERANS: ΑΝΑΦΟΡΑ ΔΥΟ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

ΛΙΑΠΑΚΗΣ ΙΕ<sup>1</sup>, ΚΟΚΚΑΛΗΣ Γ<sup>1</sup>, ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΗΣ Σ<sup>1</sup>, ΦΡΑΚΑΝΔΡΕΑ Ι<sup>2</sup>, ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ Ε<sup>2</sup>, ΣΩΤΗΡΟΠΟΥΛΟΥ-ΛΟΝΤΟΥ Α<sup>2</sup>, ΚΡΕΤΣΗΣ Β<sup>1</sup>,  
ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ Α<sup>1</sup>, ΘΗΒΑΙΟΣ Γ<sup>3</sup>, ΡΙΓΑΝΕΛΗΣ Π<sup>1</sup>, ΛΟΥΠΑΤΑΤΖΗ Α<sup>1</sup>, ΖΑΡΚΑΔΑΣ Γ<sup>1</sup>, ΣΤΑΥΡΙΑΝΟΣ Σ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ΠΛΑΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΠΑΝΟΡΘΩΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ, ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΟ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
«Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ» <sup>2</sup> Β' ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΤΜΗΜΑ, ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ, ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΟ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
«Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ» <sup>3</sup> ΟΡΘΟΠΕΔΙΚΟ ΤΜΗΜΑ, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΙΑΣΩ GENERAL», ΑΘΗΝΑ

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα σαρκώματα των μαλακών μορίων συνιστούν ομάδα ετερογενών κακοήθων νεοπλασιών που η συχνότητα εμφάνισης τους αντιπροσωπεύει μόλις το 1% των κακοήθων παθήσεων στον ενήλικο πληθυσμό. Παρά την σπανιότητά τους, συνιστούν μία εξαιρετικά ενδιαφέρουσα νοσολογική οντότητα, καθώς η ποικιλομορφία των ιστολογικών τύπων τους, η εμφάνιση τους σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος, η ανάγκη ορθής αξιολόγησης των κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων καθώς και η υποχρεωτική εξατομίκευση της κατάλληλης για το κάθε περιστατικό θεραπευτικής αντιμετώπισης αποτελούν βασικά χαρακτηριστικά γνωρίσματά τους.

Επιπρόσθετα, η ανάγκη για στενή συνεργασία πολλών ειδικών για την διάγνωση και θεραπεία τους αναδεικνύει τα σαρκώματα των μαλακών μορίων σε κριτήριο αξιολόγησης της ποιότητας της παρεχόμενης στους ασθενείς ιατρικής περίθαλψης.

Στο τμήμα Πλαστικής Χειρουργικής του ΑΟΓΝ «ο Άγιος Σάββας», νοσηλεύτηκαν 60 ασθενείς με κακοήθεις μεσεγχυματικούς όγκους την τελευταία 5ετία. Από αυτούς οι 10 παρουσίασαν δερματοϊνোসάρκωμα protuberans.

Στην εργασία αυτή, γίνεται παρουσίαση δύο περιστατικών με συμπληρωματική εκτομή δερματοϊνোসαρκώματος στην περιοχή της αριστερής ωμικής ζώνης και κάλυψη του ελλείμματος, αντίστοιχα με το κατώτερο τμήμα του τραπεζοειδούς, και ενός περιστατικού στην περιοχή της αριστερής θωρακικής χώρας και κάλυψη του ελλείμματος με δερματικό μόσχευμα μερικού πάχους. Στην συνέχεια έγινε ακτινοθεραπεία για τον έλεγχο πιθανής υποτροπής. Παράλληλα, γίνεται ανασκόπηση της σχετικής με το θέμα βιβλιογραφίας.

**Λέξεις κλειδιά:** σάρκωμα, δερματοϊνোসάρκωμα

protuberans, χειρουργική αποκατάσταση, μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι όγκοι που προέρχονται από τον εξωσκελετικό μεσεγχυματικό ιστό, εξαιρουμένου του σπλαχνικού και του λεμφοεπιθηλιακού, ορίζονται ως όγκοι των μαλακών μορίων. Κατατάσσονται ανάλογα με τον ιστό προέλευσής τους, όπως λίπος, μυς, ινώδης, αγγειακός, νευρικός ιστός (1). Οι κακοήθεις όγκοι των μαλακών μορίων είναι σπάνιοι, συγκρινόμενοι με τα καρκινώματα ή με άλλα κακοήγη νεοπλάσματα. Στις ΗΠΑ ετησίως διαγιγνώσκονται, περίπου, 6.000 σαρκώματα, που συνιστούν το 1%, περίπου, του συνόλου των κακοήθων νεοπλασιών (2).

Η παθογένεση των όγκων των μαλακών μορίων είναι, εν πολλοίς, άγνωστη, όπως συμβαίνει για την πλειονότητα των κακοήθων παθήσεων. Για μερικούς από αυτούς έχουν αναγνωρισθεί ενοχοποιητικοί παράγοντες, όπως η έκθεση στην ιοντίζουσα ακτινοβολία (μετακτινικά σαρκώματα) (3), χημικά καρκινογόνα (εντομοκτόνα που περιέχουν διοξίνη) (4), ιοί (μεγάλη συχνότητα σαρκώματος Kaposi στο AIDS) και γενετικοί παράγοντες (σαρκώματα σε περίπτωση νευροϊνωμάτωσης, ινώματα στο σύνδρομο Gardner) (5, 6, 7, 8).

Το δερματοϊνোসάρκωμα protuberans (DFSP) είναι σπάνιο και υπολογίζεται στο 1.8% όλων των σαρκωμάτων των μαλακών μορίων. Περίπου το 85-90% είναι χαμηλής κακοήθειας (low grade) και το υπόλοιπο 10-15% είναι μέσης και υψηλής κακοήθειας. Εμφανίζεται στην εφηβεία, είναι πιο συχνό στους άνδρες και είναι συνήθως επιφανειακό και μικρότερο από 5 cm σε διάμετρο (9, 10, 11). Η ιδανική θεραπεία του DFSP είναι εκτομή με ευρύτατα όρια. Η

## PANCREAS-SPARING DUODENECTOMY FOR RECURRENT ADENOCARCINOMA. CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

*ECONOMOU N, ALEXIOU K, KONSTANTINIDOU E, ANTSAKLIS G.  
SURGICAL DEPARTMENT, SISMANOGLION GENERAL HOSPITAL*

---

### SUMMARY

**Background:** duodenal adenocarcinoma is a rare malignancy accounting for less than 0,5% of all gastrointestinal malignant tumors. Adenocarcinoma of the small bowel is present in 30% to 45% in the duodenum, with progressively decreasing occurrence in the jejunum and ileum. Regardless of tumor site in the duodenum, pancreatoduodenectomy has been postulated to be the operative procedure of choice.

**Method:** we report a case of a female patient operated on for jejunal adenocarcinoma by segmental resection in 2001 and one year later was presented by a recurrency in the 3<sup>rd</sup> portion of the duodenum. Segmental duodenal resection of 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> portions of the duodenum with pancreas preservation was the treatment of choice during the second operation.

**Result:** in a 36-month, after the second operation, follow up period the patient is asymptomatic, and no recurrence or metastatic disease has been developed.

**Conclusion:** PSD is an attractive operation for selected cases of isolated duodenal pathology, as it shortens operative time, avoids resection of the distal bile duct and pancreas and obviates the need of the biliary-enteric and pancreatic-enteric anastomosis required by pancreatoduodenectomy.

---

### INTRODUCTION

Adenocarcinoma of the small bowel is present in 30% to 45% in the duodenum with decreasing occurrence in the jejunum and ileum. Duodenal adenocarcinoma accounts for less than 0,5% of all gastrointestinal malignant tumors(1,2). Several studies report a 5-year survival in 40-55% for patients with duodenal adenocarcinoma who underwent curative resection, versus 0% for unresected tumors(3,4). In our study we report a

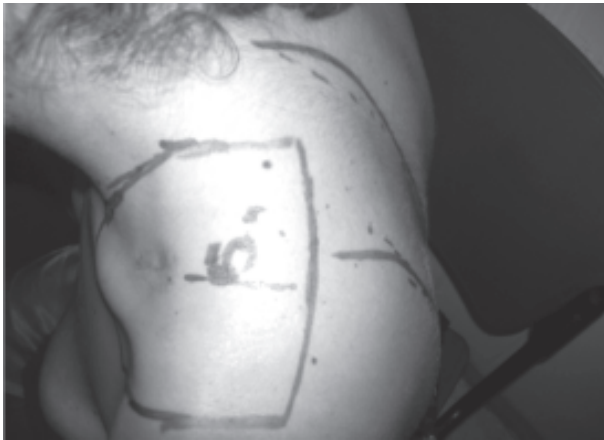
case of a patient, who was treated successfully for a recurrent adenocarcinoma from the jejunum in the 3<sup>rd</sup> duodenal portion by pancreas-preserving duodenal segmental resection of the 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> portions with good results and favorable prognosis.

---

### CASE REPORT-SURGICAL TECHNIQUE

In 2001 a 78-year old female patient was presented in the outpatient department with abdominal pain and continuous feculent vomitings. Abdominal X-rays showed ileus, whereas CT-scan revealed small bowel obstruction at the jejunal level, without evidence of the cause of the obstruction. Laboratory examinations and tumor markers were in normal ranges. The patient was operated on at that time. Intraoperatively, an intraluminal lesion at the level of the jejunum was found to occlude the small bowel. Resection of the obstructed jejunal segment was decided, and end to end small bowel anastomosis was performed. The postoperative course of the patient was uncomplicated and she was discharged 10 days later. The histopathological analysis of that lesion revealed a well differentiated, mucus producing adenocarcinoma, invading the serosa and perienteral fat (T3), with negative endocrine differentiation and clear surgical margins. Out of 15 extracted mesenteric lymph nodes none was invaded (N0). No distant metastasis were found (M0). No other additional treatment was decided and the patient return to every day activity with a negative follow up for a six month-period.

The patient remained asymptomatic for one-year period when was admitted again to our hospital due to weight loss and continuous bilious vomiting. Upper gastrointestinal series showed complete obstruction at the duodenal level and endoscopy certified that an intraluminal mass in the 3<sup>rd</sup> duodenal portion was totally occluding the small intestine. The patient underwent seg-



α



β

Εικόνα 1 (α, β). Συμπληρωματική εκτομή 4cm περίξ της αρχικής εκτομής και κάλυψη του ελλείμματος με το κατώτερο τμήμα του αριστερού τραπεζοειδούς μυός.

πιθανότητα υποτροπής είναι μικρότερη από 10%. Αντίθετα, η πιθανότητα υποτροπής προσεγγίζει το 50% αν τα όρια εκτομής είναι θετικά στην βιοψία (9).

Ο χρόνος μεταξύ της αρχικής εκτομής και της ανάπτυξης υποτροπής ποικίλει. Οι Bowne και συνεργάτες, σε μια σειρά από 159 ασθενείς στο Memorial Sloan Kettering Cancer Center (New York) (12), ανέφεραν ότι ο μέσος χρόνος υποτροπής ήταν 32 μήνες.

Στην εργασία αυτή, γίνεται παρουσίαση δύο περιστατικών με συμπληρωματική εκτομή δερματοϊνোসαρκώματος στην περιοχή της αριστερής ωμικής ζώνης και κάλυψη του ελλείμματος, αντίστοιχα με το κατώτερο τμήμα του τραπεζοειδούς, και ενός περιστατικού στην περιοχή της αριστερής θωρακικής χώρας και κάλυψη του ελλείμματος με δερματικό μόσχευμα μερικού πάχους. Στην συνέχεια έγινε

ακτινοθεραπεία για τον έλεγχο πιθανής υποτροπής. Παράλληλα, γίνεται ανασκόπηση της σχετικής με το θέμα βιβλιογραφίας.

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΡΩΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Ασθενής 26 ετών προσήλθε στα Εξωτερικά Ιατρεία της Πλαστικής Χειρουργικής Κλινικής με βιοψία εκτομής μορφώματος στην αριστερή υπερκλειδία χώρα. Η βιοψία που είχε γίνει αλλαχού έδειχνε δερματοϊνোসάρκωμα protuberans. Ο έλεγχος που έγινε με CT scanning και σπινθηρογράφημα οστών έδειξε ότι δεν υπήρχε διασπορά της νόσου ή μεταστάσεις. Αποφασίστηκε συμπληρωματική της προηγούμενης εκτομής στα 4cm περίξ της βλάβης και μέχρι και την περιτονία του υποκείμενου μυός. Η κάλυψη του ελλείμματος που προέκυψε έγινε με το κατώτερο τμήμα του αριστερού τραπεζοειδούς μυός (εικόνα 1). Η βιοψία από την εκτομή έδειξε ότι τα πλάγια όρια εκτομής ήταν ελεύθερα ενώ τα εν τω βάθει όρια ήταν διηθημένα. Ως εκ τούτου απεφασίσθη η ασθενής να κάνει συμπληρωματική ακτινοθεραπεία. 1 χρόνο μετά η ασθενής είναι ελεύθερη υποτροπής ή άλλων συμπτωμάτων από την ακτινοβολία.

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Ασθενής 47 ετών προσήλθε στα Εξωτερικά Ιατρεία της Πλαστικής Χειρουργικής Κλινικής με μόρφωμα στην αριστερή θωρακοδελτοεοδή χώρα (Εικόνα 2). Έγινε βιοψία της βλάβης η οποία έδειξε δερματοϊνোসάρκωμα protuberans. Στην συνέχεια έγινε



Εικόνα 2. Ακτινοδερματίτιδα μετά την εκτομή δερματοϊνোসαρκώματος protuberans στο αριστερό πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα, κάλυψη του ελλείμματος με δερματικό μόσχευμα μερικού πάχους και adjuvant ακτινοβολία για τον έλεγχο της υποτροπής της νόσου.



α



β

Εικόνα 3. (α) Συμπληρωματική εκτομή 4cm περίξ της αρχικής εκτομής και κάλυψη του ελλείμματος με το κατώτερο τμήμα του αριστερού τραπεζοειδούς μυός (β) άμεσο μετεγχειρητικό αποτέλεσμα μετά την εκτομή της βλάβης και την κάλυψη του ελλείμματος με τον κρημνό του τραπεζοειδούς.

συμπληρωματική της προηγούμενης εκτομής στα 4cm περίξ της βλάβης και μέχρι και την περιτονία του υποκείμενου μυός. Η κάλυψη του ελλείμματος που προέκυψε έγινε με ελεύθερο δερματικό μόσχευμα μερικού πάχους. Η βιοψία από την εκτομή έδειξε ότι τα πλάγια όρια εκτομής ήταν ελεύθερα ενώ τα εν τω βάθει όρια ήταν διηθημένα. Ως εκ τούτου απεφασίσθη η ασθενής να κάνει συμπληρωματική ακτινοθεραπεία. 1 χρόνο μετά η ασθενής είναι ελεύθερη υποτροπής και με ήπια ακτινοδερματίτιδα συνεπεία της ακτινοβολίας.

#### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΡΙΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Ασθενής 35ετών προσήλθε στα Εξωτερικά

Ιατρεία της Πλαστικής Χειρουργικής Κλινικής με βιοψία εκτομής μορφώματος στην αριστερή υπερκλειδία χώρα. Η βιοψία που είχε γίνει αλλαχού έδειχνε δερματοϊνοσάρκωμα *protuberans*. Ο έλεγχος που έγινε με CT scanning και σπινθηρογράφημα οστών έδειξε ότι δεν υπήρχε διασπορά της νόσου ή μεταστάσεις. Αποφασίστηκε συμπληρωματική της προηγούμενης εκτομής στα 4cm περίξ της βλάβης και μέχρι και την περιτονία του υποκείμενου μυός. Η κάλυψη του ελλείμματος που προέκυψε έγινε με το κατώτερο τμήμα του αριστερού τραπεζοειδούς μυός (εικόνα 3). 6 μήνες μετά η ασθενής είναι ελεύθερη υποτροπής ή άλλων συμπτωμάτων από την ακτινοβολία.

#### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι όγκοι ιστιοκυτταρικής προέλευσης, όπως το υπονοεί και η ονομασία, περιέχουν ινοβλάστες και ιστιοκύτταρα. Ανάλογα με τη βιολογική τους συμπεριφορά κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες: 1) καλοήθεις, 2) ενδιάμεσης κακοήθειας, 3) κακοήθεις.

Το καλοήθες ινώδες ιστιοκύττωμα (δερματοϊνώμα) είναι συνήθης καλοήθης όγκος του δέρματος ή του υποδορίου στον ενήλικα πληθυσμό. Παρ'όλο ότι μπορεί να αναπτυχθεί σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος, ανευρίσκεται πιο συχνά στα άκρα. Συνήθως είναι μονήρης βλάβη, ενώ στο ένα τρίτο των περιπτώσεων υπάρχουν πολλαπλοί όγκοι. Ο όγκος θεωρείται καλοήθης και το ποσοστό της τοπικής υποτροπής, μετά από χειρουργική αφαίρεση, δεν ξεπερνά το 5% (9).

Το ενδιάμεσης κακοήθειας ινώδες ιστιοκύττωμα εκδηλώνεται σε νεαρά ή μέσης ηλικίας άτομα ως οζώδης όγκος του δέρματος. Σ' αυτή την κατηγορία ανήκει το προέχον δερματοϊνοσάρκωμα (*dermatofibrosarcoma protuberans*). Συνηθέστερα εντοπίζεται στον κορμό και στα εγγύς τμήματα των άκρων. Απαιτείται ευρεία εκτομή, αλλιώς το ποσοστό της τοπικής υποτροπής είναι πολύ υψηλό, ενώ σπανίως έχουν αναφερθεί μεταστάσεις.

Το κακόηθες ινώδες ιστιοκύττωμα θεωρείται ο συχνότερος κακοήθης όγκος των μαλακών μορίων στον ενήλικα πληθυσμό (10), με συνηθέστερη ηλικία εμφάνισης την 7η δεκαετία, αν και είναι δυνατόν να εκδηλωθεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Συνήθως διαπιστώνεται ποικιλομορφία στα κύτταρα του όγκου, ενώ συνυπάρχουν πολλές άτυπες μιτώσεις και εντοπίζεται στις εν τω βάθει περιτονίες του σώματος ή στους μύες των κάτω άκρων.

Το 11,5 -15 % των δερματοϊνοσάρκωμάτων *protuberans* εντοπίζονται στα άνω άκρα (13, 14). Η χειρουργική αντιμετώπισή τους είναι ιδιαίτερα

δύσκολη, καθώς σημαντικά αγγειακά και νευρικά στελέχη έρχονται συχνότερα σε επαφή με τον όγκο απ' ό,τι σ' άλλες ανατομικές περιοχές, ενώ δεν υπάρχουν μεγάλες μυϊκές μάζες που να εξασφαλίζουν ασφαλή όρια εκτομής.

Η απώλεια του άνω άκρου, ιδίως αν πρόκειται γι' αυτό που κυρίως χρησιμοποιεί ο ασθενής, προκαλεί μεγάλη αναπηρία. Οι προθέσεις των άνω άκρων δεν επιτυγχάνουν συνήθως ικανοποιητικά αποτελέσματα (15) γι' αυτό, στα σαρκώματα του άνω άκρου θα πρέπει, παρ' όλες τις δυσκολίες, να επιδιώκεται ως θεραπεία η ευρεία εκτομή σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία. Τα αποτελέσματα της συνδυασμένης θεραπείας τόσο σ' ό,τι αφορά τη συχνότητα εμφάνισης τοπικής υποτροπής, όσο και σ' ό,τι αφορά την επιβίωση, είναι ίδια με τις ακρωτηριαστικές επεμβάσεις.

Για την αντιμετώπιση κακοήθων όγκων των άκρων οι ακρωτηριαστικές επεμβάσεις ενδείκνυνται στις εξής περιπτώσεις: 1) όταν είναι ο μόνος τρόπος για την εξαίρεση του όγκου, 2) όταν η αναμενόμενη λειτουργικότητα του σκέλους μετά από ευρεία εκτομή και διατήρηση του είναι χειρότερη απ' αυτή που θα προκύψει μετά από ακρωτηριασμό και χρησιμοποίηση πρόθεσης, 3) σε ασθενείς οι οποίοι λόγω της κακής πρόγνωσης δεν έχουν την δυνατότητα να ακολουθήσουν ένα μακροχρόνιο και επίμονο πρόγραμμα φυσικής αποκατάστασης και 4) όταν η αναμενόμενη μετεγχειρητική νοσηρότητα από την επέμβαση με διατήρηση του σκέλους είναι μεγαλύτερη από εκείνη του ακρωτηριασμού.

Επομένως σήμερα ακρωτηριασμοί εκτελούνται μόνον για τις περιπτώσεις λίαν εκτεταμένων σαρκωμάτων, που καταλαμβάνουν πολλά διαμερίσματα μυών ή διηθούν εκτεταμένα ζωτικούς ιστούς ή αν αποτυγχάνει τοπικά η αρχική θεραπευτική αντιμετώπιση (16).

Με τον παραπάνω τρόπο αντιμετώπισης ο ρόλος του πλαστικού χειρουργού, ως αναπόσπαστο μέλος της ογκολογικής ομάδας για την αντιμετώπιση των σαρκωμάτων, έχει καταστεί ιδιαίτερα σημαντικός. Με τη συνεργασία πολλών ειδικών, την εκτίμηση κάθε περίπτωσης ανάλογα με τις ανάγκες που έχει, τη γρήγορη κινητοποίηση του άκρου και με την κατάλληλη φυσιοθεραπεία, στις περισσότερες περιπτώσεις η αποκατάσταση έχει καλά αποτελέσματα.

Μικρά ιστικά ελλείμματα, χωρίς έκθεση οστών ή αγγείων και νεύρων, μπορούν εύκολα να συγκλείσουν με μικρή κινητοποίηση του δέρματος. Η εκτεταμένη κινητοποίηση του δέρματος και η συρραφή υπό τάση θα πρέπει να αποφεύγονται, γιατί δημιουργούνται προϋποθέσεις νέκρωσης των χειλέων του δέρματος, με επιγενή μόλυνση και αργοπορία στην έναρξη της

ακτινοθεραπείας. Οι τοπικοί κρημνοί μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο για μικρά ελλείμματα, ενώ για μεγαλύτερου μεγέθους ιστικά ελλείμματα θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν μισχωτοί, αγγειούμενοι κρημνοί ή ελεύθεροι, αγγειούμενοι κρημνοί. Η αποκατάσταση με κρημούς ενδείκνυται μετά από ιστολογική επιβεβαίωση της νόσου μετά από εκτομή του περισσέτου ή σε περιοχές όπως ο ώμος.

Η αποκατάσταση διαφέρει σημαντικά μεταξύ του άνω και του κάτω άκρου. Στο άνω άκρο λίγοι μόνον μύες μπορούν να θυσιαστούν για την αποκατάσταση χωρίς να προκύψουν προβλήματα με τη λειτουργικότητα του άκρου. Ούτως ή άλλως όμως, όταν ο πλαστικός χειρουργός σχεδιάζει να χρησιμοποιήσει κάποιο μυ είτε του άνω είτε του κάτω άκρου για αποκατάσταση, θα πρέπει πάντα να υπολογίζει την τυχόν αναπηρία που μπορεί να προκληθεί στο σκέλος. Ακόμα ο πλαστικός χειρουργός θα πρέπει να αποφεύγει να χρησιμοποιεί μυ ή μυϊκό διαμέρισμα που, εν μέρει, είχε συμπεριληφθεί στην εγχείρηση για το σάρκωμα, γιατί μ' αυτόν τον τρόπο επιβαρύνει περαιτέρω τη λειτουργικότητά του (17).

Όταν οι τοπικοί κρημνοί δεν δύνανται να χρησιμοποιηθούν ή όταν το ιστικό έλλειμμα είναι εκτεταμένο, θα πρέπει να προτιμηθεί ελεύθερος, αγγειούμενος κρημνός.

Το δερματοϊνοσάρκωμα protuberans (DFSP) είναι σπάνιο με μικρή πιθανότητα απομακρυσμένων μεταστάσεων. Χαρακτηρίζεται από την χρωμοσωμική μετάλλαξη στο γονίδιο COL1A1 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17 και στο γονίδιο platelet-derived growth factor B που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 22.

Η ικανότητα του να εξαπλώνεται, να υποτροπιάζει και να διηθεί τους γύρω ιστούς κάνει την χειρουργική, θεραπεία εκλογής (12). Η ακρίβεια και το μέγεθος της χειρουργικής εκτομής είναι ο κυριότερος προγνωστικός παράγοντας. 4-5 cm περιφερική εκτομή σε όλες τις περιοχές του σώματος εκτός του χεριού και του προσώπου είναι αρκετή και προσφέρει συνήθως ασφαλή όρια. Σε ασθενείς με μεταστατική πάθηση ή όταν η χειρουργική εξαίρεση δεν είναι εφικτή, η θεραπεία με αναστολείς του γονιδίου platelet-derived growth factor B (imatinib, εμπορική ονομασία: Gleevec), αποτελεί την θεραπεία εκλογής (3, 17).

Η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία μειώνει την πιθανότητα τοπικής υποτροπής σε ασθενείς με αμφίβολα ή θετικά χειρουργικά όρια στην βιοψία. Οι Suit και συνεργάτες (18), σε μία μελέτη που έγινε στο Massachusetts General Hospital έδειξαν ότι η 10ετής επιβίωση ήταν 84%. Οι Ballo και συνεργάτες (19), σε μία μελέτη που έγινε στο M.D. Anderson Cancer Center έδειξαν ότι όλοι οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε

ακτινοθεραπεία προ, ή μετεγχειρητικά δεν παρουσίασαν τοπική υποτροπή. Οι Sun και συνεργάτες (20), σε μία μελέτη που έγινε στο Chang Gung Memorial Hospital (Taiwan, ROC) έδειξαν ότι η 7ετής επιβίωση μετά από χειρουργική εκτομή και ακτινοθεραπεία ήταν 80% ενώ σε ασθενείς με χειρουργική εκτομή ήταν 67%, όταν η χειρουργική εκτομή ήταν σε θετικά όρια.

Η συμπληρωματική ακτινοθεραπεία τέλος, μειώνει τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής μετά από χειρουργική εκτομή σε θετικά όρια στη βιοψία. Οι πιθανότητες σοβαρών επιπλοκών είναι περιορισμένες.

## SUMMARY

### DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS

LIAPAKIS E., KOKALIS G. ET AL

Dermatofibrosarcoma protuberans is a rare low-grade sarcoma of the skin with a tendency to recur locally after inadequate excision. Treatment has traditionally been wide excision with a 2- to 3-cm gross margin. Because of the variable results presented in mainly retrospective reports, it has been queried whether local control can be as good with conventional surgery and radiotherapy as it is without. Good local control can be achieved with wide surgery and radiotherapy. Histologic tumor-free margins differ greatly from gross margins and are difficult to assess clinically and macroscopically. Most patients can be operated on in one stage. Reconstructions are often needed.

Ten patients with dermatofibrosarcoma protuberans treated by surgical excision were operated on at our center from 2001 to 2007. Data were recorded prospectively. Gross and histologic margins were studied in detail.

In this study, we present three cases of dermatofibrosarcoma protuberans with wide excision and adjuvant radiotherapy.

**Keywords:** sarcoma, dermatofibrosarcoma protuberans, surgical reconstruction, radiotherapy, post-operative, treatment outcomes

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Σαρκώματα μαλακών μορίων. Βασιλόπουλος Π, Φιλόπουλος Ε. Ελληνική Χειρουργική Εταιρεία. Εκδόσεις Επιτροπής Εκπαίδευσης Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας 2006 (on print).
2. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer Statistics 1992. C.A. Cancer 1992; 42:19.
3. McArthur GA. Dermatofibrosarcoma protuberans: a surgical disease with a molecular savior. *Curr Opin Oncol.* 2006 Jul;18(4):341-6.
4. Malandrinos F, Tseloni-Balafouta S, Kakaviatos N, Singhellakis P. Primary malignant fibrous histiocytoma on the thyroid. *Hormones.* 2002 Oct-Dec;1(4):255-9.
5. Buecker PJ, Villafuerte JE, Hornicek FJ, Gebhardt MC, Mankin HJ. Improved survival for sarcomas of the wrist and hand. *J Hand Surg [Am].* 2006 Mar;31(3):452-5.
6. Karakousis CP. Surgical procedures and lymphedema of the upper and lower extremity. *J Surg Oncol.* 2006 Feb 1;93(2):87-91.
7. Breuninger H, Sebastian G, Garbe C. Dermatofibrosarcoma protuberans—an update. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2004 Aug;2(8):661-7.
8. Weiss SW, Sobin L: WHO Classification of Soft tissue tumors. Springer-Verlag. Berlin, 1993.
9. Lindner NJ, Scarborough MT, Powell GJ, et al. Revision surgery in dermatofibrosarcoma protuberans of the trunk and extremities. *Eur J Surg Oncol.* 1999;25:392-397.
10. Enzinger FM, Weiss SW. Fibrohistiocytic tumors of intermediate malignancy. In: Stamatias G, ed. *Soft Tissue Tumors*. 2nd ed. St Louis, MO: Mosby; 1988:252-268.
11. Rutgers EJ, Kroon BB, Albus-Lutter CE, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: treatment and prognosis. *Eur J Surg Oncol.* 1992;18:241-248.
12. Bowne WB, Antonescu CR, Leung DH, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans. A clinicopathologic analysis of patients treated and followed at a single institution. *Cancer.* 2000;88:2711-2720.
13. Pollock RE, Karnell L, Meyck HR, Winchester DP: The National Cancer Data Base Report on soft tissue sarcoma. *Cancer* 1996 ; 78: 2247-2257
14. Cohen M. Mastery of Plastic and Reconstructive Surgery. Little Brown and Company, Boston, Massachusetts, 1994.
15. Issakov J, Kollender Y, Soyfer V, Bickels J, Flusser G, Meller I, Merimsky O. A single-team experience of limb sparing approach in adults with high-grade malignant fibrous histiocytoma. *Oncol Rep.* 2005 Oct;14(4):1071-6.
16. Quadros CA, Vasconcelos A, Andrade R, Ramos RS, Studart E, Nascimento G, Trajano A. Good outcome after neoadjuvant chemotherapy and extended surgical resection for a large radiation-induced high-grade breast sarcoma. *Int Semin Surg Oncol.* 2006 Jul 7;3:18.
17. McArthur GA, Demetri GD, van Oosterom A, Heinrich MC, Debicq-Rychter M, Corless CL, Nikolova Z, Dimitrijevic S, Fletcher JA. Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib. *Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225. J Clin Oncol.* 2005 Feb 1;23(4):866-73.
18. Suit H, Spiro I, Mankin HJ, et al. Radiation in management of patients with dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol.* 1996;14:2365-2369.
19. Ballo MT, Zagars GK, Pisters P, et al. The role of radiation therapy in the management of dermatofibrosarcoma protuberans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40:823-827.
20. Sun LM, Wang CJ, Huang CC, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: treatment results of 35 cases. *Radiother Oncol.* 2000;57:175-181.

## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΔΙΕΘΝΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ: ΕΜΜ. ΠΑΝΑΓΟΠΟΥΛΟΣ

### **PAGET DISEASE OF THE BREAST: CHANGING PATTERNS OF INCIDENCE, CLINICAL PRESENTATION AND TREATMENT IN THE U.S.**

CHEN CY., SUN LM., ANDERSON B.O.  
CANCER 2006, 107(OCTOBER):1448 – 1458

**ΣΚΟΠΟΣ:** Η αναφορά της μεταβολής της συχνότητας και της επιβίωσης της νόσου του Paget.

**ΜΕΘΟΔΟΣ:** Χρησιμοποιήθηκε η 2004 βάση δεδομένων του SEER (Surveillance Epidemiology and end Results) που περιελάμβανε εννέα περιοχές, που καλύπτουν το 10% του πληθυσμού των ΗΠΑ.

Συγκεντρώθηκαν τα δημογραφικά στοιχεία κατά τη διάγνωση, η εντόπιση και τα χαρακτηριστικά του όγκου καθώς και η αντιμετώπισή του. Η ηλικία κατηγοριοποιήθηκε σε 19 ομάδες των 5ετών. Οι άνδρες με νόσο του Paget αποκλείστηκαν.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Στη βάση δεδομένων ανευρέθησαν 1738 ασθενείς με νόσο Paget του μαστού και οι 1642 υποβλήθηκαν σε εγχείρηση. Η συχνότης της νόσου του Paget για το 1988 ήταν 1,31 ανά 100.000 γυναίκες έτη και το 2002 έπεσε στο 0,64 ανά 100.000 γυναίκες έτη. Η νόσος του Paget με συνύπαρξη πορογενούς διηθητικού καρκινώματος μειώθηκε κατά 49% και η νόσος του Paget με συνύπαρξη πορογενούς μη διηθητικού καρκίνου (DCIS) μειώθηκε κατά 44% κατά την περίοδο της μελέτης. Η συχνότης της νόσου του Paget χωρίς συνύπαρξη διηθητικού ή in situ καρκινώματος παρέμεινε σταθερή. Οι ασθενείς με νόσο Paget και διηθητικό καρκίνωμα είχαν όγκους υψηλότερου grade, μεγαλύτερους όγκους και υψηλότερη πιθανότητα θετικών λεμφαδένων από τις ασθενείς με διηθητικό καρκίνωμα μόνο. Είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν αρνητικούς οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς. Οι

ασθενείς με νόσο Paget και καρκίνωμα in situ (DCIS) είχαν λιγότερη πιθανότητα να έχουν περιφερειακή νόσο συγκριτικά με ασθενείς με DCIS μόνο. Η 15ετης επιβίωση ήταν 61% για τις γυναίκες με νόσο Paget και διηθητικό καρκίνωμα, 94% με νόσο Paget και καρκίνωμα in situ (DCIS) και 88% για γυναίκες με νόσο Paget μόνο. Δεν υπήρχε στατιστική διαφορά στην επιβίωση για ασθενείς με νόσο Paget και διηθητικό καρκίνωμα που αντιμετωπίστηκαν με κεντρική ογκεκτομή ή μαστεκτομή μετά από διόρθωση για το μέγεθος του όγκου και την κατάσταση των λεμφαδένων.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η συχνότητα της νόσου Paget που συνοδεύεται από διηθητικό ή in situ καρκίνο του μαστού μειώθηκε από το 1988.

**ΣΧΟΛΙΟ (Karen Brasel, MD MPH):** Η μείωση της συχνότητας της νόσου του Paget από το 1988 έρχεται σε αντίθεση με τη συνολική αύξηση της συχνότητας του καρκίνου του μαστού κατά την ίδια περίοδο. Αυτό ίσως οφείλεται στην έγκαιρη διάγνωση καθώς ο καρκίνος του μαστού διαγιγνώσκεται πριν την εμφάνιση της νόσου του Paget. Είναι αξιοσημείωτη η ίδια επιβίωση των ασθενών με νόσο Paget και κεντρική εντόπιση του όγκου που αντιμετωπίστηκε είτε με μαστεκτομή είτε με κεντρική ογκεκτομή, καθώς τους προσφέρθηκαν και οι δύο επιλογές. Οι γυναίκες με Paget νόσο και περιφερική εντόπιση του όγκου δεν είναι υποψήφιος για συντηρητική χειρουργική αντιμετώπιση, καθώς η κατάσταση αυτή υπονοεί πολυκεντρική νόσο.

## GRANULOMATOUS LOBULAR MASTITIS: A COMPLEX DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC PROBLEM

AKCAN A., AKYILDIZ H ET AL  
WORLD J SURG 2006; 30 (AUGUST): 1403 – 1409

**ΣΚΟΠΟΣ:** Η ανασκόπηση των κλινικών και διαγνωστικών χαρακτηριστικών της κοκκιωματώδους λοβιακής μαστίτιδος (ΚΛΜ) και η συζήτηση των αποτελεσμάτων της χειρουργικής αντιμετώπισης.

**ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ:** Αναδρομική κλινική ανασκόπηση

**ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ:** 21 ασθενείς με ιστολογικά βεβαιωμένη ΚΛΜ

**ΜΕΘΟΔΟΣ:** Από τα χειρουργικά και παθολογοανατομικά αρχεία ταυτοποιήθηκαν 21 ασθενείς με διάγνωση ΚΛΜ. Αναλύθηκαν τα κλινικά και ακτινολογικά δεδομένα, η θεραπεία και η εξέλιξη.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Η μέση ηλικία προσβολής ήταν 36,3 έτη (20 έως 67). Το 90,5% των γυναικών ήταν προ – εμμηνοπαυσιακές. Τα κυριότερα κλινικά συμπτώματα ήταν ο πόνος (33,3%) και η ψηλαφητή μάζα (57,1%). Οι μάζες ήταν σκληρές με μέση διάμετρο 3,8εκ. Φλεγμονώδεις δερματικές αλλοιώσεις παρουσιάστηκαν σε 4 ασθενείς και εισολκή θηλής σε 2. Μασχαλιαία λεμφαδενοπάθεια υπήρχε σε 3 ασθενείς. Η μαστογραφία σε 19 ασθενείς έδειξε ασύμμετρες πυκνώσεις χωρίς ευκρινή όρια σε 9 και ασαφείς μάζες σε 6. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος που έγινε σε 21 ασθενείς, έδειξε ανώμαλες υπόηχες μάζες σε 7, υπέρηχους οζώδεις σχηματισμούς σε 7 και ελαττωμένη παρεγχυματική ηχογένεια με ακουστικές σκιές σε 5. Σε 12 ασθενείς τα προεγχειρητικά ευρήματα υπαινίσσοντο κακόηθες νεόπλασμα και σε 9 καλοήγη νόσο. Η FNA ήταν καλοήθης σε 4, κακοήθης σε 1, μη διαγνωστική σε 4 ασθενείς. Η ιστολογική εικόνα περιγραφόταν ως κοκκιωματώδης φλεγμονώδης αντίδραση εντοπιζόμενη στα λόβια χωρίς νέκρωση ή παρουσία ειδικών μικροοργανισμών. Πέντε ασθενείς παρουσίασαν κυτταρίτιδα και συρίγγιο και αντιμετωπίστηκαν προεγχειρητικά με αντιβίωση. Ευρεία εκτομή έγινε σε 20 από 21 ασθενείς. Η διάμεση παρακολούθηση ήταν 29 μήνες στο 80,9% των ασθενών. Υποτροπή παρουσιάστηκε σε 2 ασθενείς.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** Αν και η μαστογραφία και ο υπέρηχος ήταν συχνά υπαινικτικοί καλοήθους νόσου, η κακοήθεια δεν μπορούσε να αποκλεισθεί

προεγχειρητικά στην ΚΛΜ. Η FNA μπορεί να είναι χρήσιμη σε μερικές περιπτώσεις. Η ευρεία εκτομή μπορεί να είναι θεραπευτική και χρήσιμη στο να τεθεί η διάγνωση.

**ΣΧΟΛΙΟ (David Provost):** Οι συγγραφείς παρουσίασαν μια σειρά 21 γυναικών με ΚΛΜ, μια σπάνια καλοήγη νόσο του μαστού που αντιπροσωπεύει το 1,6% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε εγχείρηση την αντίστοιχη χρονική περίοδο. Αν και ΚΛΜ αναφέρεται ότι συμβαίνει συνήθως σε γυναίκες με πρόσφατη εγκυμοσύνη και θηλασμό, μόνο 3 από τις 21 γυναίκες θήλαζαν τους τελευταίους 12 μήνες. Η αιτιολογία για την ΚΛΜ είναι ασαφής. Η φυματιώδης μαστίτις έχει τα ίδια με την ΚΛΜ κυτταρομορφολογικά χαρακτηριστικά. Η ευρεία εκτομή θέτει τη διάγνωση και θεραπεύει τις περισσότερες γυναίκες.

## PHYLLOIDES TUMOR OF THE BREAST: THE CHALLENGE PERSISTS

CHENG SP., CANG Y., ET AL.  
WORLD J SURG 2006; 30 (AUGUST): 1414 – 1421

**ΣΚΟΠΟΣ:** Ο καθορισμός των παραγόντων που σχετίζονται με καλλίτερα αποτελέσματα αντιμετώπισης φυλλοειδών όγκων του μαστού.

**ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ:** Αναδρομική μελέτη

**ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ:** 182 ασθενείς με φυλλοειδείς όγκους του μαστού που αντιμετωπίστηκαν σε δύο διαφορετικές χρονικές περιόδους και συστήματα. 81 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν μεταξύ του 1985 και 1996 και 100 ασθενείς από 1997 έως το 2004. Η δεύτερη ομάδα αντιμετωπίστηκε μετά την ίδρυση ενός οργανωμένου κέντρου μαστού.

**ΜΕΘΟΔΟΣ:** Τα ιστορικά ανασκοπήθηκαν για το μέγεθος του όγκου, τα ιστολογικά χαρακτηριστικά, τη χειρουργική επέμβαση, την υποτροπή και την επιβίωση. Όλα τα ιστολογικά παρασκευάσματα επαναξιολογήθηκαν από ένα παθολογοανατόμο που δεν ε γνώριζε την αρχική διάγνωση και το κλινικό αποτέλεσμα. Οι όγκοι ταξινομήθηκαν ως καλοήθεις, οριακοί και κακοήθεις. Οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν είτε με μαστεκτομή είτε με τοπική εκτομή. Το 41% των ασθενών στην πρώτη χρονική περίοδο

υποβλήθηκαν σε μαστεκτομή συγκριτικά με το 17% στη δεύτερη χρονική περίοδο.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση ήταν 35 χρόνια για τους καλοήθεις, 40 χρόνια για τους οριακούς και 41 χρόνια για τους κακοήθεις όγκους. Συνολικά 31 ασθενείς είχαν κακοήθεις όγκους και η αναλογία καλοήθων και κακοήθων όγκων δε διέφερε στις δύο χρονικές περιόδους. Η συντηρητική αντιμετώπιση ήταν πιο συχνή στη δεύτερη περίοδο. Κανείς ασθενείς με μαστεκτομή δεν παρουσίασε υποτροπή και μόνο ένα χειρουργικό όριο ήταν προγνωστικής σημασίας για υποτροπή. Ούτε ο ιστολογικός τύπος, ούτε το μέγεθος του όγκου, ούτε τα ιστολογικά ευρήματα ήταν προγνωστικοί παράγοντες. Ο ενδιάμεσος χρόνος υποτροπής ήταν 41 μήνες για την πρώτη χρονική περίοδο και 25 μήνες για τη δεύτερη χρονική περίοδο, ενώ η ολική επιβίωση δεν άλλαξε.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** Η θεραπεία των φυλλοειδών όγκων είναι η αφαίρεση σε υγιή όρια. Η μαστεκτομή δεν είναι απαραίτητη εκτός εάν απαιτείται για την επίτευξη υγιών ορίων.

**ΣΧΟΛΙΟ (John Weigelt):** Οι φυλλοειδείς όγκοι είναι σπάνιοι και αποτελούν το 1% όλων των όγκων του μαστού. Είναι πιο συχνοί στις Ασιάτισσες και Λατινοαμερικανίδες. Η αντιμετώπιση που επιτυγχάνει τα υγιή όρια συνοδεύονται από καλλίτερη επιβίωση. Ο καθαρισμός της μασχάλης δεν χρειάζεται αφού οι όγκοι αυτοί μεθίστανται αιματογενώς. Η παρούσα εργασία αποδεικνύει ότι η τοπική εκτομή δεν αυξάνει τη συχνότητα της τοπικής υποτροπής ούτε επηρεάζει αρνητικά την επιβίωση εφόσον η εγχείρηση δημιουργεί υγιή όρια.

---

## 50 YEARS APPRAISAL OF GASTRINOMA. RECOMMENDATIONS FOR STAGING AND TREATMENT

ELLISON EC., SPARKS J ET ALS.  
J AM. COLL. SURG. 2006, 202(JUNE): 897 -905

**ΣΚΟΠΟΣ:** Η παρουσίαση μιας σειράς 106 ασθενών με γαστρίνωμα για ενίσχυση των υπάρχοντων δεδομένων σχετικά με τη σταδιοποίηση και θεραπεία αυτής της σπάνιας νόσου.

**ΜΕΘΟΔΟΣ:** Ανασκοπήθηκαν τα ιστορικά όλων των ασθενών με γαστρίνωμα που αντιμετωπίστηκαν σε ένα νοσοκομείο με εγνωσμένη εμπειρία στην αντιμετώπιση των γαστρινωμάτων, τα τελευταία 50 χρόνια. Κριτήριο εισόδου υπήρξε η παρακολούθηση του αρρώστου για ένα ελάχιστο χρονικό διάστημα 5 ετών. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε αυτούς με σποραδικό γαστρίνωμα και σε αυτούς με γαστρίνωμα στα πλαίσια πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας. Η παρακολούθηση περιελάμβανε τη μέτρηση της γαστρίνης σε νήστι άρρωστο και τη διέγερση με σεκρετίνη αναλόγως των ενδείξεων, όπως η ύπαρξη συμπτωμάτων ή την αυξημένη τιμή γαστρίνης στο αίμα μετά από νηστεία.

Η απεικόνιση με CT, MRI και σπινθηρογράφημα σωματοστατίνης γινόταν επί υπάρξεως συμπτωμάτων, ή αυξημένης τιμής γαστρίνης στο αίμα. Η θέση και το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου, οι λεμφαδενικές και οι ηπατικές μεταστάσεις καθορίστηκαν από τον έλεγχο των εγχειρητικών δεδομένων, της ιστολογικής εικόνας και των απεικονιστικών ευρημάτων.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** 106 ασθενείς, 60 άνδρες και 46 γυναίκες. Εκπληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής. Η μέση ηλικία κατά το χρόνο της διάγνωσης ήταν 49 έτη. 72 ασθενείς υπεβλήθησαν σε εκτομή, από τους οποίους 38 ασθενείς είναι ζώντες με ένα ελάχιστο follow – up 6 ετών. Από τους 68 ασθενείς που πέθαναν, στους 47 η αιτία θανάτου σχετιζόταν με την πάθηση. Δεν υπήρχε διαφορά στην επιβίωση σε σχέση με την κατάσταση των λεμφαδένων. Το στάδιο της νόσου είχε σημαντικό αποτέλεσμα στην επιβίωση, με το στάδιο 0 να έχει καλλίτερη επιβίωση και το στάδιο III την χειρότερη. Η θέση του όγκου επηρέασε την επιβίωση διαμέσου του σταδίου. Δεν υπήρχε διαφορά στην επιβίωση μεταξύ των δύο ομάδων. Ο τύπος της εκτομής σχετιζότο με το στάδιο, με τις R2 εκτομές πιο συχνές σε ασθενείς με όγκους υψηλότερου σταδίου. Δεν υπήρχε διαφορά στην επιβίωση μεταξύ των ασθενών με R2 εκτομές και αυτών που δεν υποβλήθηκαν σε εκτομή. Μακράς διαρκείας φυσιολογική γαστριναιμία ήταν ασυνήθης και επετεύχθη στο 26% των ασθενών με σποραδικό γαστρίνωμα και στο 4% των ασθενών με πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία. Η διάμεση επιβίωση των ασθενών με R0 εκτομή ήταν 12,5 έτη, ανεξάρτητα από το στάδιο.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι το στάδιο είναι η πλέον αξιόπιστη μέθοδος

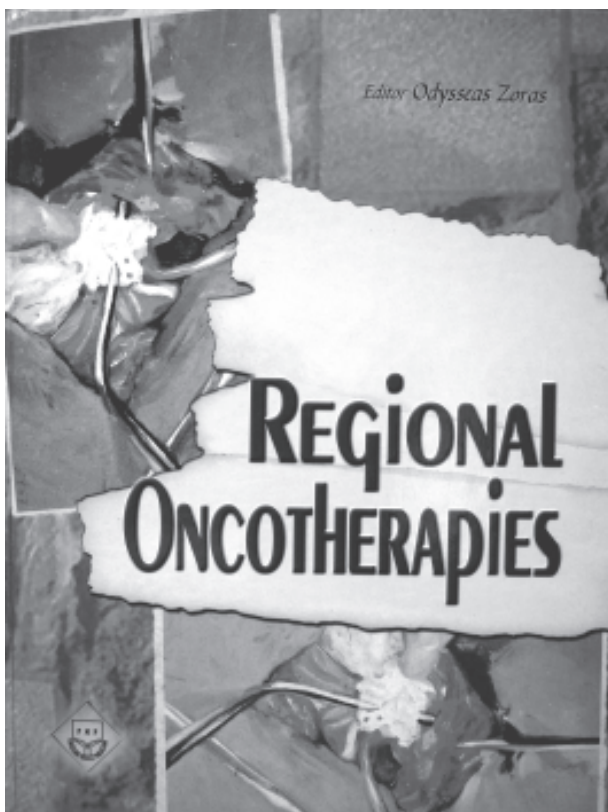
επιλογής ασθενών για εκτομή και δίδει προγνωστικές πληροφορίες. Επίσης υπαινίσσονται ότι οι ασθενείς με στάδιο νόσου III στους οποίους η R0 ή R1 εκτομή δεν είναι δυνατή, δεν πρέπει να υποβάλλονται σε εκτομή.

**ΣΧΟΛΙΟ (Karen J Brassel):** Αν και ο στόχος της αντιμετώπισης του γαστρινώματος είναι η

επίτευξη ευγαστριναιμίας, ο στόχος αυτός δεν επιτυγχάνεται για μεγάλο χρονικό διάστημα στην πλειονότητα των ασθενών και δεν φαίνεται να επηρεάζει την επιβίωση. Οι ασθενείς με νόσο σταδίου III δεν βοηθούνται στην επιβίωσή τους εκτός αν επιτευχθεί πλήρης εκτομή της νόσου.

---

---



## BIBΛΙΟΚΡΙΣΙΑ

### Για την μονογραφία REGIONAL ONCOTHERAPIES

Με μεγάλη ευχαρίστηση διάβασα το επίτομο ιατρικό σύγγραμμα του αγαπητού συνάδελφου Οδυσσέα Ζώρα που πραγματεύεται με άλλους εκλεκτούς συγγραφείς την περιοχική θεραπεία διαφόρων μορφών συμπαγών κακοήθων νεοπλασιών.

Η χρησιμοποίηση της συστηματικής χημειοθεραπείας και τα τελευταία χρόνια της συστηματικής ανοσοθεραπείας με την ιντερφερόνη και την ιντερλευκίνη, αλλά και της στοχευμένης θεραπείας των όγκων έδειξαν ότι το αποτέλεσμα της θεραπείας είναι συνήθως δοσοεξαρτημένο. Η υπέρβαση όμως της μέγιστης ανεκτής δόσης έχει συχνά δυσάρεστες συνέπειες όχι μόνο στην ποιότητα της ζωής αλλά και στην ίδια τη ζωή του αρρώστου. Η περιοχική θεραπεία μπορεί επιτύχει την συγκέντρωση υψηλών δόσεων κυτταροτοξικών παραγόντων στο πάσχον όργανο ή περιοχή του σώματος που είναι σχεδόν αδύνατον να επιτευχθεί με χορήγηση από την συστηματική κυκλοφορία. Οι περιοχικές θεραπείες των κακοήθων νεοπλασμάτων εφαρμόζονται για περισσότερο από 40 χρόνια με πρώτο διδάξαντα τον χειρουργό Oscar Creech το 1958 στο Charity Hospital της New Orleans στη Louisiana των ΗΠΑ.

Είναι γεγονός ότι οι συμπαγείς κακοήθεις όγκοι περιορίζονται για μεγάλο χρονικό διάστημα στο όργανο ή στον ιστό που προέρχονται και στην ανατομική περιοχή που αναπτύσσονται. Η περιοχική θεραπεία αποτελεί, ακόμη και σε τοπικά προχωρημένη μορφή της νόσου, μια χρήσιμη μέθοδο που μπορεί να επιτύχει τοπικό έλεγχο της νόσου και ποιότητα ζωής στον άρρωστο και την αποφυγή μιας ακρωτηριαστικής επέμβασης που ουσιαστικά δεν προσφέρει παράταση ζωής στον άρρωστο.

Το πόνημα του κ. Ζώρα περιέχει ένα γενικό μέρος, 14 εξειδικευμένα κεφάλαια με εφαρμογή περιοχικών θεραπειών σε διάφορα κακοήθη νεοπλάσματα και ένα κεφάλαιο με γνώσεις για την τεχνική εφαρμογή της εξωσωματικής κυκλοφορίας από ένα εξαιρετικά έμπειρο perfusionist. Σε κάθε κεφάλαιο οι συγγραφείς παρουσιάζουν την νεώτερη επιστημονική πληροφορία και η σχετική βιβλιογραφία είναι σύγχρονη. Στο σύγγραμμα περιλαμβάνονται 48 πίνακες και 84 έγχρωμες φωτογραφίες. Το βιβλίο είναι γραμμένο στην αγγλική από πολλούς καταξιωμένους στην διεθνή βιβλιογραφία ερευνητές εντούτοις διαβάζεται εύκολα και ευχάριστα. Η πλούσια

εικονογράφηση είναι σίγουρο ότι προσφέρει στον αναγνώστη την πλήρη κατανόηση και αντικειμενικά κριτήρια της αποτελεσματικότητας των περιοχικών θεραπειών. Η μελέτη του βιβλίου ίσως συμβάλλει στη ευρύτερη εφαρμογή των περιοχικών θεραπειών σε μεγαλύτερο αριθμό αρρώστων με στόχο τον τοπικό έλεγχο προχωρημένου σταδίου κακοήθων νεοπλασμάτων, αποφεύγοντας ακρωτηριαστικές επεμβάσεις και παράλληλα προσφέροντας καλύτερη ποιότητα ζωής στον άρρωστο. Το βιβλίο αυτό πρέπει να εύρει τη θέση του στην βιβλιοθήκη των γιατρών που

θεραπεύουν ογκολογικούς αρρώστους είτε χειρουργοί είτε παθολόγοι.

Είναι έκδοση 2007, ISBN :960-399-474-x. Σχήμα 21x28, σελίδες 311, εξώφυλλο σκληρό.

Από τις Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης ΕΠΕ.  
Τετραπόλεως 14, Αμπελόκηποι, Αθήνα ΤΚ 11527.  
Τηλ210-7789125.

Γ. Κ. Οικονόμου  
α. ε. καθηγητής χειρουργικής  
Πανεπιστημίου Αθηνών  
τ. Διευθυντής Γ' χειρουργικής κλινικής  
Νοσοκομείο "Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ"

## ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Η Ελληνική Χειρουργική Ογκολογία αποτελεί την επίσημη έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ογκολογίας και δημοσιεύει τα ακόλουθα βασικά είδη άρθρων που έχουν σχέση με το αντικείμενο της Χειρουργικής Ογκολογίας.

1. Άρθρα σύνταξης.
2. Γενικά θέματα.
3. Ανασκοπήσεις. Τα χειρόγραφα των ανασκοπήσεων δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 20 δακτυλογραφημένες σελίδες μαζί με τις βιβλιογραφικές παραπομπές.
4. Ερευνητικές εργασίες κλινικού ή πειραματικού περιεχομένου. Η έκταση των χειρογράφων μαζί με πίνακες και βιβλιογραφικές παραπομπές δεν πρέπει να ξεπερνάει τις 15 δακτυλογραφημένες σελίδες.
5. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις. Η έκτασή τους δεν πρέπει να ξεπερνάει τις 10 δακτυλογραφημένες σελίδες μαζί με πίνακες και βιβλιογραφικές παραπομπές.
6. Επίκαιρα θέματα.
7. Σεμινάρια, Στρογγύλες Τράπεζες, Διαλέξεις.
8. Βιβλιοκρισίες.
9. Γράμματα προς τη σύνταξη.

## ΔΟΜΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

Το χειρόγραφο πρέπει να είναι δακτυλο-γραφημένο με διπλό διάστημα σε γραμματοσειρά Arial No 12 σε επεξεργαστή κειμένου Word 97 ή 2000 συμβατό με IBM και να έχει ξεχωριστή σελίδα με τον τίτλο της εργασίας, την περίληψη, το κείμενο τις ευχαριστίες, την αγγλική περίληψη, τις βιβλιογραφικές παραπομπές, τους πίνακες και τις λεζάντες των εικόνων:

1. Σελίδα τίτλου: Αυτή περιλαμβάνει τον τίτλο της εργασίας (κεφαλαία), τα ονόματα των συγγραφέων (κεφαλαία), την Κλινική, το Εργαστήριο, το Τμήμα ή το Ίδρυμα από όπου προέρχεται, τον τρέχοντα τίτλο της εργασίας, τη διεύθυνση, τηλέφωνο, fax, email του υπεύθυνου συγγραφέα για την αλληλογραφία.
2. Περίληψη: Αποτελείται από 150 περίπου λέξεις και στο τέλος αυτής σημειώνονται 3 - 10 λέξεις ευρετηρίου, που θα χρησιμοποιηθούν για τον κατάλογο των περιεχομένων. Οι όροι αυτοί πρέπει να παίρνονται από επικεφαλίδες αντιστοίχων κεφαλαίων του Index Medicus, εφόσον αυτό είναι δυνατόν.
3. Κείμενο: Διαιρείται σε τμήματα με τις επικεφαλίδες (οι επικεφαλίδες με κεφαλαία): Εισαγωγή, Υλικό και Μέθοδος, Αποτελέσματα και Συζήτηση για τις ερευνητικές εργασίες και Εισαγωγή, Περιγραφή περιπτώσεως, Συζήτηση για τις ενδιαφέρουσες περιπτώσεις.
4. Αγγλική περίληψη (SUMMARY) : Αποτελείται από 150 - 350 λέξεις. Στο τέλος αυτής αναφέρονται 3 - 10 Key words.
5. Βιβλιογραφία: Οι βιβλιογραφικές παραπομπές

ακολουθούν το σύστημα Vancouver. Είναι αριθμημένες με αραβικά νούμερα, διαδοχικά με τη σειρά που αναφέρονται στο κείμενο. Προσοχή: Σε κάθε βιβλιογραφική παραπομπή πρέπει να γράφεται μετά τον τίτλο του περιοδικού, το έτος, ο τόμος και οι αριθμοί της πρώτης και της τελευταίας σελίδας του άρθρου. Θα αναφέρονται κανονικά οι έξι πρώτοι συγγραφείς και από τον έβδομο και μετά θα γράφεται et al. Οι τίτλοι των περιοδικών να αναφέρονται με σύντμηση όπως στο Index Medicus.

Παράδειγμα: Walz MK, Metz KA, Sastry M, Eigler FW, Leder LD. Benign mesothelial splenic cyst may cause high serum concentration of CA 19-9. Eur J Surg 1994 Jun-Jul;160(6-7):389-91

Μη δημοσιευμένες εργασίες να μην αναφέρονται στην βιβλιογραφία.

6. Πίνακες: Κάθε πίνακας είναι δακτυλογραφημένος με διπλό σύστημα σε ιδιαίτερη σελίδα. Οι πίνακες αριθμούνται διαδοχικά και έχουν ένα ολιγόλογο τίτλο ο καθένας. Πίνακες σε φωτογραφία δεν γίνονται δεκτοί.
7. Εικόνες: Οι λεζάντες και οι επεξηγήσεις γράφονται σε ιδιαίτερη σελίδα και όχι πάνω σε αυτές. Κάθε εικόνα πρέπει να έχει στην πίσω επιφάνειά της τον αριθμό της, τα ονόματα των συγγραφέων και ένα βέλος που να δείχνει το άνω μέρος αυτής, σημειωμένα με μολύβι. Υπάρχοντα σχήματα υποβάλλονται ως εικόνες. Δημοσιεύονται μόνο ασπρόμαυρες εικόνες ενώ για τις έγχρωμες επιβαρύνεται το κόστος ο συγγραφέας. Στις μικροφωτογραφίες να αναφέρεται η μεγέθυνση. Σε φωτογραφίες όπου φαίνονται τα πρόσωπα ανθρώπων να αποκρύπτονται τα χαρακτηριστικά τους ή να συνοδεύονται από γραπτή συγκατάθεση του ασθενούς. Αν μια εικόνα έχει δημοσιευθεί αλλού, να γνωστοποιείται και να συνοδεύεται από γραπτή άδεια για τα δικαιώματα.

Οι εργασίες αποστέλλονται σε διπλή μορφή γραπτή και ηλεκτρονική (cd ή δισκέτα) με προσοχή ώστε να μην διπλωθούν κατά την ταχυδρόμηση, στη διεύθυνση Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ογκολογίας (υπ' όψιν κ. Εμμ. Παναγόπουλου), Νοσοκομείο "Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ", Λ. Αλεξάνδρας 171, Τ.Κ. 115 22 Αθήνα.

Η εργασία πρέπει να συνοδεύεται απαραίτητως από επιστολή υπογεγραμμένη από όλους του συγγραφείς η οποία θα αναφέρει:

- A. Η εργασία δεν έχει δημοσιευθεί σε άλλο ελληνικό περιοδικό.
- B. Η εργασία εγκρίθηκε από όλους τους συγγραφείς.

Η δημοσίευση στην Ελληνική Χειρουργική Ογκολογία δεν σημαίνει απαραίτητως και αποδοχή της γνώμης και των συμπερασμάτων των συγγραφέων από τη συντακτική επιτροπή.

