

Ελληνική Χειρουργική Ογκολογία

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2010 – ΤΟΜΟΣ 1 – ΤΕΥΧΟΣ 3

- Το νέο αναθεωρημένο TNM σύστημα σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονα
- Η σημασία της αναλογίας των διηθημένων προς τον ολικό αριθμό των εξαιρεθέντων λεμφαδένων στον ορθο-κολικό καρκίνο
- Η υπέρθερμη διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία ως συμπληρωματική μέθοδος θεραπείας του τοπικά προχωρημένου καρκίνου των ωθηκών
- Δέκα χρόνια εμπειρίας στη χειρουργική αντιμετώπιση των λειομυμάτων οισοφάγου
- Συστηματικές και περιοχικές υποτροπές μετά από αρνητική βιοψία λεμφαδένα φρουρού σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου
- Το λεμφοεπιθηλίωμα του τραχήλου της μήτρας: Μια ενδιαφέρουσα περίπτωση και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας
- The new revised TNM system staging of lung cancer
- The significance of the total number of the retrieved lymph nodes and their ratio in colorectal cancer
- The hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as an alternative treatment in advanced ovarian cancer
- Ten years of experience on surgical treatment of esophageal leiomyomas
- Regional and systemic recurrences in patients with early-stage breast cancer followed by negative sentinel node biopsy
- Lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC) of the uterine cervix: A case report and review of the literature

Hellenic Surgical Oncology

QUARTERLY PUBLICATION OF THE HELLENIC SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY

SEPTEMBER-DECEMBER 2010 – VOLUME 1 – NUMBER 3



Ελληνική Χειρουργική Ογκολογία

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

Ιδιοκτήτης: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ
Τηλ.: 210 69 82 950, Fax: 210 6994258
www.eexo.gr – e-mail: info@eexo.gr

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

Πρόεδρος: Οδ. Ζώρας
Αντιπρόεδρος: Δ. Βώρος
Γεν. Γραμματέας: Ι. Καραϊτιανός
Ταμίας: Ι. Κακλαμάνος
Μέλη: Σ. Οικονόμου
Κ. Ρωμανίδη
Ι. Σπηλιώτης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης:

Ι. Σπηλιώτης

Μέλη

Ε. Αθανασίου Σ. Οικονόμου
Δ. Βώρος Κ. Παπαπολυχρονιάδης
Ι. Δανιηλίδης Ν. Περάκης
Ο. Ζώρας Γ. Πεχλιβανίδης
Ι. Κακλαμάνος Δ. Ρούκος
Ι. Καραϊτιανός Κ. Ρωμανίδη
Δ. Κεραμίδας Η. Σανιδάς
Γ. Κόκκαλης Α. Τέντες
Δ. Μητσάκα Κ. Τεπετές
Ι. Νομικός Γ. Χρυσάφης
Κ. Ντάτσης

ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος:

Ε. Παναγόπουλος

Μέλη:

Κ. Βαγιανός Π. Παντελάκος
Γ. Βλαστός Γ. Ραμαντάνης
Β. Γεωργούλιας Γ. Ραπίδης
Ε. Γκόγκα Ν. Σταυριανέας
Χ. Δερβένης Α. Στρατηγός
Ι. Κανέλλος Δ. Τσιφτσής
Γ. Καρατζάς Γ. Χαλκιαδάκης
Γ. Μπασδάνης Κ. Χατζηθεοφίλου
Γ. Οικονόμου

ΕΚΔΟΤΗΣ – ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:

Οδυσσεάς Ζώρας

ΕΡΓΑΣΙΕΣ-ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ ΜΕΛΩΝ-ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑ:

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ
Σεβαστουπόλεως 76 – 115 26 Αθήνα
Τηλ.: 210 69 82 950, Fax: 210 6994258

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ: 50 €

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΕΣ-ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ-ΙΔΡΥΜΑΤΑ: 100 €

ΕΚΔΟΣΕΙΣ: ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑmed

Λ. Μεσογείων 380 – 153 41 Αγ. Παρασκευή
Τηλ.: 210 60 00 643, Fax: 210 6002295
e-mail: techn@hol.gr



Hellenic Surgical Oncology

HELLENIC SURGICAL ONCOLOGY

OFFICIAL PUBLICATION OF THE HELLENIC SOCIETY
OF SURGICAL ONCOLOGY

Tel.: +30 210 69 82 950, Fax: +30 210 6994258
www.eexo.gr – e-mail: info@eexo.gr

ADVISORY BOARD

HELLENIC SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY

President: O. Zoras
Vice President: D. Voros
General Secretary: I. Karaitianos
Treasurer: I. Kaklamanos
Members: S. Economou
K. Romanidis
I. Spiliotis

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief:

I. Spiliotis

Members

Ε. Athanasiou Κ. Papapolichroniadis
G. Chrisafis G. Pechlivanidis
J. Daniilidis N. Perakis
S. Economou K. Romanidis
I. Kaklamanos D. Roukos
I. Karaitianos H. Sanidas
D. Keramidas A. Tentes
G. Kokkalis K. Tepetes
D. Mitsaka D. Voros
I. Nomikos O. Zoras
K. Ntatsis

ADVISORY COMMITTEE

President:

E. Panagopoulos

Members:

G. Basdanis P. Pantelakos
G. Chalkiadakis G. Ramantanis
K. Chatzitheofilou G. Ravidis
C. Dervenis N. Stavrianeas
G. Economou A. Stratigos
V. Georgoulas D. Tsiftsis
A. Goga K. Vagianos
I. Kanellos G. Vlastos
G. Karatzas

PUBLISHER – DIRECTOR:

Odysseas Zoras

PAPERS' SUBMISSION-FEES PAYMENT-CORRESPONDENCE:

HELLENIC SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY
76 Sevastoupoleos street – GR-115 26 Athens
Τηλ.: +30 210 69 82 950, Fax: +30 210 6994258

ANNUAL SUBSCRIPTIONS: 50 €

LIBRARIES-ORGANIZATIONS-INSTITUTIONS: 100 €

PUBLISHING: TECHNOGRAMMAmed

380 Mesogeion Ave. – GR-153 41 Agia Paraskevi
Τηλ.: +30 210 60 00 643, Fax: +30 210 6002295
e-mail: techn@hol.gr

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

11^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

4-6 Φεβρουαρίου 2011

Ίδρυμα «ΕΥΓΕΝΙΔΟΥ»

Α΄ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ Ε.Α.Ν.Π. «ΜΕΤΑΞΑ»

3^ο ΔΙΕΘΝΕΣ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΣΗΣ

24-26 Φεβρουαρίου 2011

Νοσοκομείο Ε.Α.Ν.Π. «Μεταξά», Πειραιάς



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Από τη σύνταξη 100
Ι.Δ. Σπηλιώτης

Ανασκόπηση

**Το νέο αναθεωρημένο TNM σύστημα
σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονα** 101
Ν. Μπαλταγιάννης, Ε. Κωλέτσης, Α. Παυλάκου, Θ. Γαβρεσέα,
Δ. Αναγνωστόπουλος, Ν. Μπολάνος, Β. Βασιλειάδης,
Α. Χατζημιχάλης

Ερευνητικές εργασίες

**Η σημασία της αναλογίας των διηθημένων προς
τον ολικό αριθμό των εξαιρεθέντων λεμφαδένων
στον ορθο-κολικό καρκίνο** 114
Α.Α. Τέντες, Δ. Κυζιρίδης, Χ. Καραμβέρι, Μ. Τσαβδαρίδου

**Η υπέρθερμη διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή
χημειοθεραπεία ως συμπληρωματική μέθοδος
θεραπείας του τοπικά προχωρημένου καρκίνου
των ωοθηκών** 121
Α.Α. Τέντες, Δ. Κυζιρίδης, Μ. Τσαβδαρίδου, Χ. Καραμβέρι

**Δέκα χρόνια εμπειρίας στη χειρουργική
αντιμετώπιση των λειομυμάτων οισοφάγου** 129
Χ. Αστερίου, Ν. Σαλβερίδης, Α. Κλέωντας, Χ. Καρβέλας,
Β. Λαγόπουλος, Ν. Μπανιά, Ν. Μπαρμπετάκης

**Συστηματικές και περιοχικές υποτροπές μετά
από αρνητική βιοψία λεμφαδένα φρουρού
σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού
πρώιμου σταδίου** 135
Ι.Γ. Κακλαμάνος, Κ. Συρίγος, Κ. Μπίρμπας, Γ. Μπονάτσος

Ενδιαφέρουσα περίπτωση

**Το λεμφοεπιθηλίωμα του τραχήλου της μήτρας:
Μια ενδιαφέρουσα περίπτωση και ανασκόπηση
της βιβλιογραφίας** 141
Ε. Χαλκιά, Κ. Μυλωνά, Β. Ντερτίμας, Β. Καλίνουλου



CONTENTS

From the editor 100
J.D. Spiliotis

Review

**The new revised TNM system staging
of lung cancer** 101
N. Baltayiannis, E. Koletsis, A. Pavlakou, T. Gavressea,
D. Anagnostopoulos, N. Bolanos, V. Vasiliadis, A. Hatzimichalis

Original papers

**The significance of the total number
of the retrieved lymph nodes and their ratio
in colorectal cancer** 114
A.A. Tentes, D. Kyziridis, C. Karamveri, M. Tsavdaridou

**The hyperthermic intraperitoneal chemotherapy
as an alternative treatment in advanced ovarian
cancer** 121
A. A. Tentes, D. Kyziridis, M. Tsavdaridou, C. Karamveri

**Ten years of experience on surgical treatment
of esophageal leiomyomas** 129
Ch. Asteriou, N. Salveridis, A. Kleontas, Ch. Karvelas,
V. Lagopoulos, N. Bania, N. Barbetakis

**Regional and systemic recurrences in patients
with early-stage breast cancer followed
by negative sentinel node biopsy** 135
I.G. Kaklamanos, K. Syrigos, K. Birbas, G. Bonatsos

Case report

**Lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC)
of the uterine cervix: A case report and review
of the literature** 141
E. Halkia, C. Mylona, V. Dertimas, N. Kalinoglou

ΑΠΟ ΤΗ ΣΥΝΤΑΞΗ
FROM THE EDITOR

Η προσπάθεια για την τακτική περιοδική εμφάνιση του περιοδικού έχει αρχίσει να δικαιώνεται και ήδη κρατάμε στα χέρια μας το τρίτο τεύχος αυτής της χρονιάς. Στην προσπάθεια αυτή συμμετέχουν όλα τα μέλη της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ογκολογίας με την αποστολή εργασιών, καθώς και των μελών της συντακτικής επιτροπής, που προσπαθούν για την έγκαιρη κρίση και διόρθωση αλλά και την επεξεργασία, ώστε το περιοδικό να αρχίσει να διαθέτει μία δεξαμενή άρθρων που θα συντηρούν την περιοδικότητα της εμφάνισης χωρίς να μειώνει την ποιότητα των δημοσιευμένων εργασιών.

Από το παρόν τεύχος αρχίζει και η ταυτόχρονη δημοσίευση ξενόγλωσσων εργασιών –στην Αγγλική– με στόχο να προσελκύσει νέους επιστήμονες που εργάζονται στο εξωτερικό αλλά παράλληλα να υλοποιήσουμε και το στόχο του Δ.Σ. ώστε στο εγγύς μέλλον το περιοδικό να κυκλοφορεί στην Αγγλική. Η καινοτομία αυτή πιστεύω ότι θα βρει ανταπόκριση.

Τον προηγούμενο μήνα εγκρίθηκε από την ολομέλεια του Κ.Ε.Σ.Υ. η πρόταση του Δ.Σ. της Εταιρείας για την αναγνώριση **της εξειδίκευσης της Χειρουργικής Ογκολογίας**, σύμφωνα με τις προτάσεις της Επιτροπής, που είχε συσταθεί από το Υπουργείο και τη συμμετοχή τριών μελών του Δ.Σ. της Ε.Ε.Χ.Ο.

Το γεγονός αυτό που αποτελούσε πρωταρχική επιδίωξη όλων των προηγούμενων Διοικητικών Συμβουλίων και ήταν αίτημα του Ιδρυτικού καταστατικού της Εταιρείας, δικαιώνει τις προσπάθειες όλων, όλα αυτά τα χρόνια.

Παράλληλα, στις 4-6 Φεβρουαρίου 2011 θα γίνει το 11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Ογκολογίας στο Ίδρυμα Ευγενίδου και ευελπιστούμε στην ενεργή παρουσία όλων.

Ι.Δ. Σπηλιώτης
Διευθυντής Α' Χειρουργικού Τμήματος
Νοσοκομείο Ε.Α.Ν.Π. «Μεταξά», Πειραιάς

Το νέο αναθεωρημένο TNM σύστημα σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονα

N. Μπαλταγιάννης,¹ Ε. Κωλέτσης,² Α. Παυλάκου,³ Θ. Γαβρεσσέα,⁴
Δ. Αναγνωστόπουλος,¹ Ν. Μπολάνος,¹ Β. Βασιλειάδης,⁵ Α. Χατζημιχάλης¹

¹Θωρακοχειρουργική Κλινική, Ειδικό Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Πειραιά «Μεταξά», Πειραιάς,
²Καρδιοθωρακοχειρουργική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, ³Αναισθησιολογικό Τμήμα,
Ειδικό Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Πειραιά «Μεταξά», Πειραιάς, ⁴Παθολογοανατομικό Τμήμα, Ειδικό
Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Πειραιά «Μεταξά», Πειραιάς, ⁵Θωρακοχειρουργικό Τμήμα, Αντικαρκινικό-
Ογκολογικό Νοσοκομείο «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το TNM σύστημα σταδιοποίησης για το μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα αποτελεί ένα διεθνώς αποδεκτό σύστημα που χρησιμοποιείται για τον καθορισμό του σταδίου της νόσου. Το στάδιο συνιστά μέτρο της έκτασης της νόσου και χρησιμεύει ως οδηγός θεραπευτικής επιλογής και προσδιορισμού της πρόγνωσης. Η 7η έκδοση του TNM συστήματος σταδιοποίησης είναι η πλέον πρόσφατη έκδοχή. Αναπτύχθηκε από τη Διεθνή Εταιρεία για τη Μελέτη του Καρκίνου του Πνεύμονα (International Association for the Study of the Lung Cancer, IASLC) και έγινε αποδεκτό από την Αμερικανική Ένωση κατά του Καρκίνου (American Joint Committee on Cancer, AJCC) και τη Διεθνή Ένωση εναντίον του Καρκίνου του Πνεύμονα (International Union Against Cancer, UIAC) ενώ έχει τεθεί σε εφαρμογή από την 1η Ιανουαρίου του 2010. Αντικαθιστά την 6η έκδοση του TNM συστήματος σταδιοποίησης και η βάση δεδομένων περιλαμβάνει 68.463 ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα και 13.032 ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα. Η κύρια μεταβολή στην 7η έκδοση είναι η επανασταδιοποίηση των κακοήθων πλευριτικών συλλογών και των ξεχωριστών οζιδίων που εντοπίζονται στον ίδιο λοβό με τον πρωτοπαθή όγκο (προηγούμενως ονομάζονταν δορυφόρα οζίδια). Στις μεταβολές περιλαμβάνονται επίσης νέα όρια μεγέθους του όγκου και νέες υποδιαιρέσεις της νόσου T1 σε T1a και T1b, της νόσου T2 σε T2a και T2b και της μεταστατικής νόσου σε M1a και M1b. Δεν υπήρξαν αλλαγές στην περιγραφή της λεμφαδενικής προσβολής. Στις προτεινόμενες αλλαγές περιλαμβάνεται ακόμη η υποσταδιοποίηση της νόσου T2bN0M0 από το στάδιο IB σε στάδιο IIA, καθώς και η υποβίβαση της νόσου T2aN1M0 από το στάδιο IIB σε στάδιο IIA της νόσου.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Αναθεώρηση του συστήματος σταδιοποίησης, καρκίνος πνεύμονα, νέο σύστημα σταδιοποίησης, σύστημα σταδιοποίησης

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Νικόλαος Μπαλταγιάννης, Σωκράτους 14, 174 55 Άλιμος, Τηλ.: 210 98 85 779,
Fax: 210 9883740, e-mail: baltayiannis@yahoo.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα έχει πολύπλευρη σημασία. Η επιλογή και ο σχεδιασμός της θεραπείας, η διατύπωση απόψεων σχετικά με την πρόγνωση της νόσου, η σύγκριση ερευνητικών δεδομένων και αποτελεσμάτων κλινικών μελετών έχουν ως βάση τη σταδιοποίηση της νόσου.

Εξάλλου, ο κοινός τρόπος σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονα προσφέρει μια παγκόσμια κοινή γλώσσα επικοινωνίας μεταξύ των λειτουργιών υγείας, οι οποίοι ασχολούνται με τη φροντίδα αυτών των ασθενών.

Οι περιορισμοί και οι δυνατότητες θεραπευτικής παρέμβασης επί ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα προσδιορίζονται από τη σταδιοποίηση και την ιστολογική ταξινόμηση του όγκου.

Το διεθνές σύστημα ταξινόμησης του καρκίνου του πνεύμονα, το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως από το 1986 είναι αποτελεσματικό και αποδεκτό από τη Διεθνή Ένωση εναντίον του Καρκίνου του Πνεύμονα και από την Αμερικανική Ένωση κατά του Καρκίνου.¹⁻³

Το διεθνές σύστημα σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονα μετά από 10 χρόνια εφαρμογής τροποποιήθηκε το Μάιο του 1996, με στόχο να βελτιωθεί η ομοιομορφία του, προκειμένου να συγκρίνονται με αξιοπιστία οι μελέτες πρόγνωσης και θεραπείας τόσο μεταξύ ινστιτούτων όσο και μεταξύ χωρών.⁴⁻⁶

Σύμφωνα με αυτή την τροποποίηση, το στάδιο I χωρίστηκε σε δύο στάδια, δηλαδή στο IA και στο IB, το στάδιο II χωρίστηκε επίσης σε δύο στάδια, δηλαδή το IIA και το IIB ενώ οι όγκοι με χαρακτηριστικά T3N0M0 μετακινήθηκαν από το στάδιο IIIA στο στάδιο IIB.

ΤΟ ΔΙΕΘΝΕΣ ΣΥΣΤΗΜΑ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Το σύστημα σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονα βασίζεται σε δεδομένα, τα οποία επι-

βεβαιώνουν τη σχέση της πρόγνωσης με την ανατομική έκταση της νόσου.

Ο προσδιορισμός του σταδίου της νόσου, ο ιστολογικός τύπος και η γενική κατάσταση του ασθενούς συναποτελούν τα κύρια κριτήρια επιλογής της θεραπείας και της προγνωστικής εκτίμησης του πάσχοντα.^{1,4,7} Η TNM ταξινόμηση επινοήθηκε από τον Denoix το 1944, με σκοπό να αποτελέσει ένα κοινό σύστημα περιγραφής της πραγματικής έκτασης της νόσου.⁸ Μια ομοιόμορφη κλινική ταξινόμηση για όλες σχεδόν τις μορφές καρκίνου αναπτύχθηκε αργότερα.⁹⁻¹¹

Το σύστημα σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονα εδράζεται επί της κλινικής ταξινόμησης των παραγόντων TNM (T-primary tumor: Πρωτοπαθής όγκος, N-regional lymph nodes: Επιχώριοι λεμφαδένες, M-distant metastasis: Απομεμακρυσμένες μεταστάσεις).

Η κλινική σταδιοποίηση (cTNM, cStage) βασίζεται σε όλες τις πληροφορίες που συλλέγονται πριν από τη λήψη της απόφασης για την επιλογή της θεραπείας.

Η παθολογοανατομική σταδιοποίηση (pTNM, pStage) βασίζεται σε πληροφορίες, οι οποίες προέρχονται από την παθολογοανατομική εξέταση των ιστών που αφαιρέθηκαν από τον ασθενή κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Είναι ακριβέστερη όσον αφορά στον προσδιορισμό της έκτασης του όγκου και της προσβολής επιχωρίων λεμφαδένων.

Η σταδιοποίηση για την επανέναρξη θεραπείας (rTNM, rStage) [retreatment staging] έχει ως στόχο την εκτίμηση της έκτασης της νόσου μετά από μια αρχική θεραπεία και είναι χρήσιμη για το σχεδιασμό των επόμενων θεραπευτικών χειρισμών.

Το διεθνές σύστημα σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονα ταξινομεί αφενός το μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα και αφετέρου το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα.

Πολλοί εξακολουθούν να χρησιμοποιούν το παλαιό σύστημα ταξινόμησης για το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (περιορισμένη και εκτεταμένη νόσος). Όμως, η ταξινόμηση TNM

έχει αποδειχθεί χρησιμότερη.

Ωστόσο, το υλικό των ασθενών που αναλύθηκε για την τελική σταδιοποίηση προήρχετο μόνο από τη βόρεια Αμερική. Το 1998, η Διεθνής Εταιρεία για τη Μελέτη του Καρκίνου του Πνεύμονα (International Association for the Study of the Lung Cancer, IASLC) συνέστησε μια Διεθνή Επιτροπή Σταδιοποίησης (International Staging Committee, ISC) αντικειμενικός σκοπός της οποίας ήταν η συλλογή δεδομένων από ολόκληρο τον κόσμο. Με απόλυτη συμφωνία και της Διεθνούς Εταιρείας εναντίον του Καρκίνου του Πνεύμονα (International Union Against Cancer, UIAC) και της Αμερικανικής Ένωσης κατά του Καρκίνου (American Joint Committee on Cancer, AJCC) τα δεδομένα αναλύθηκαν και προέκυψε η τελευταία αναθεώρηση της σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονα, η οποία παρουσιάζεται στην παρούσα σύντομη ανασκόπηση.¹²⁻²⁰

Όγκος (T-tumor)

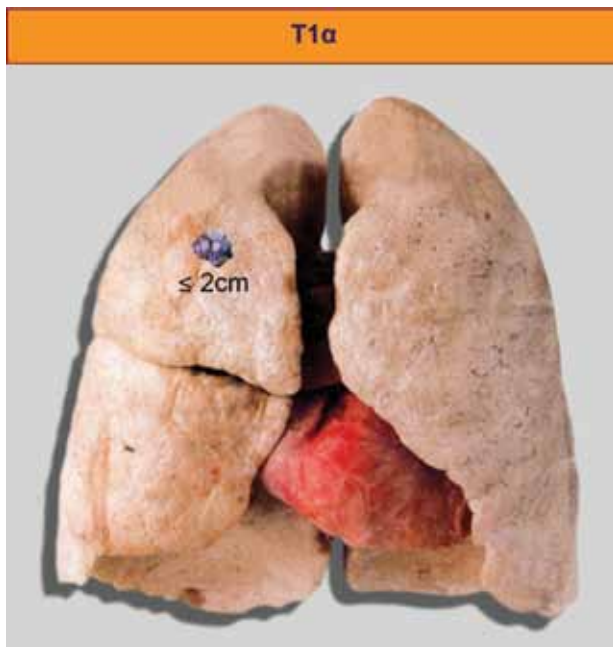
Ο πρωτοπαθής όγκος ταξινομήθηκε ως εξής:

- Tχ: Πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί ή όγκος που αποδεικνύεται από την παρουσία κακοήθων κυττάρων στα πτύελα ή τις βρογχικές εκκρίσεις αλλά είναι αδύνατον να εντοπιστεί με απεικονιστικές μεθόδους ή με βρογχοσκόπηση (Πίν. 1).
- T0: Δεν υπάρχει μαρτυρία πρωτοπαθούς όγκου.
- T *in situ*: Καρκίνωμα *in situ*.
- T1: Όγκος ≤ 3 cm στη μεγαλύτερη διάμετρό του, ο οποίος περιορίζεται εντός του πνευμονικού παρεγχύματος ή εντός των ορίων του σπλαγχνικού υπεζωκότος, χωρίς βρογχοσκοπική μαρτυρία διήθησης εγγύτερον λοβαίου βρόγχου. Η σπάνια παρουσία επιφανειακού όγκου οποιουδήποτε μεγέθους που περιορίζεται στο τοίχωμα της τραχείας ή του στελεχιαίου βρόγχου επίσης ταξινομείται ως T1.
- T1α: Όγκος ≤ 2 cm στη μεγαλύτερη διάμετρό του (Εικ. 1).
- T1β: Όγκος > 2 cm αλλά ≤ 3 cm στη μεγαλύτερη διάμετρό του (Εικ. 2).

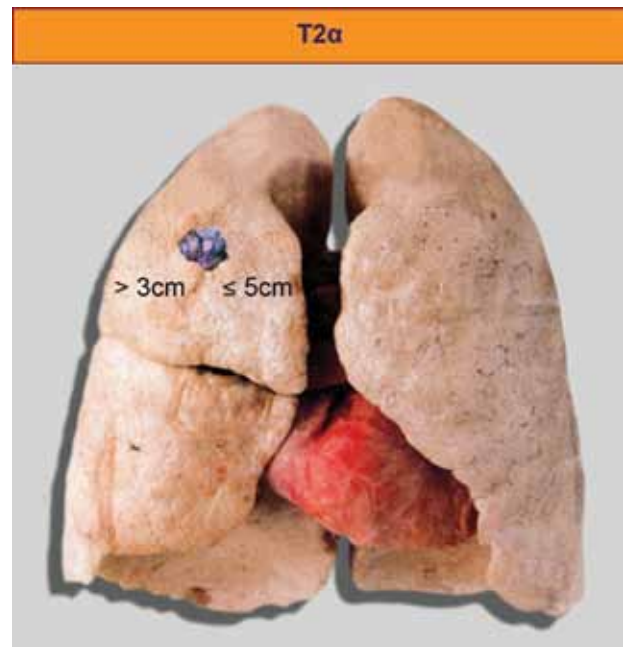
- T2: Όγκος > 3 cm αλλά ≤ 7 cm στη μεγαλύτερη του διάμετρο ή με ένα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:
 - Προσβολή του στελεχιαίου βρόγχου σε απόσταση ≥ 2 cm πέραν της τρόπιδος
 - Διήθηση του περισπλαγγχνίου πετάλου του υπεζωκότος
 - Συνοδεύεται από ατελεκτασία ή αποφρακτική πνευμονίτιδα, η οποία επεκτείνεται έως την πύλη αλλά δεν καταλαμβάνει ολόκληρο τον πνεύμονα.
- T2α: Όγκος > 3 cm αλλά ≤ 5 cm στη μεγαλύτερη διάμετρό του (Εικ. 3).
- T2β: Όγκος > 5 cm αλλά ≤ 7 cm στη μεγαλύτερη διάμετρό του (Εικ. 4).
- T3: Όγκος > 7 cm στη μεγαλύτερη διάμετρό του που διηθεί άμεσα ένα από τα κάτωθι: Το θωρακικό τοίχωμα (περιλαμβανομένων των όγκων Pancoast), το διάφραγμα, τον υπεζωκότα του μεσοθωρακίου ή το τοιχωματικό περικάρδιο (Εικ. 5).
- T3: Όγκος που αναπτύσσεται στον κύριο βρόγχο σε απόσταση < 2 cm από την τρόπιδα, χωρίς διήθηση αυτής (Εικ. 6).
- T3: Όγκος που συνοδεύεται από ατελεκτασία/αποφρακτική πνευμονίτιδα ολόκληρου του πνεύμονα.
- T3: Όγκος με αυτόνομα (ξεχωριστά) οζίδια που εντοπίζονται στον ίδιο λοβό με τον πρωτοπαθή όγκο (Εικ. 7).
- T4: Όγκος οποιουδήποτε μεγέθους που διηθεί ένα από τα ακόλουθα όργανα:
 - Καρδιά
 - Μεγάλα αγγεία
 - Τραχεία
 - Παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο
 - Οισοφάγο
 - Σώματα σπονδύλων
 - Τρόπιδα.
- T4: Όγκος με αυτόνομα (ξεχωριστά) οζίδια που εντοπίζονται σε διαφορετικό λοβό από αυτόν με τον πρωτοπαθή όγκο ομόπλευρα (Εικ. 8).
Οι σημαντικότερες μεταβολές όσον αφορά στην περιγραφή και την ταξινόμηση του πρωτοπαθούς

Πίνακας 1. Ταξινόμηση πρωτοπαθών όγκων.

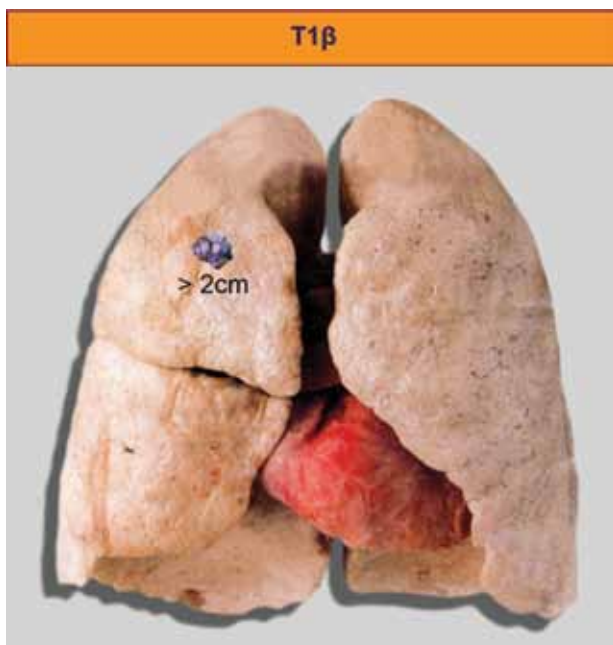
Πρωτοπαθής όγκος (T)	TX	Πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί ή όγκος που αποδεικνύεται από την παρουσία κακοήθων κυττάρων στα πτύελα ή τις βρογχικές εκκρίσεις αλλά είναι αδύνατον να εντοπιστεί με απεικονιστικές μεθόδους ή με βρογχοσκόπηση.
	T0	Δεν υπάρχει μαρτυρία πρωτοπαθούς όγκου.
	Tis	Καρκίνωμα <i>in situ</i> .
	T1	Όγκος ≤ 3 cm στη μεγαλύτερη διάμετρό του, ο οποίος περιορίζεται εντός του πνευμονικού παρεγχύματος ή εντός των ορίων του σπλαγγχνικού υπεζωκότος, χωρίς βρογχοσκοπική μαρτυρία διήθησης εγγύτερον λοβαίου βρόγχου. Η σπάνια παρουσία επιφανειακού όγκου οποιουδήποτε μεγέθους που περιορίζεται στο τοίχωμα της τραχείας ή στελεχιαίου βρόγχου, επίσης ταξινομείται ως T1.
	T1α	Όγκος ≤ 2 cm στη μεγαλύτερη διάμετρό του.
	T1β	Όγκος > 2 cm αλλά ≤ 3 cm στη μεγαλύτερη διάμετρό του.
	T2	Όγκος > 3 cm αλλά ≤ 7 cm στη μεγαλύτερή του διάμετρο ή με ένα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: – Προσβολή του στελεχιαίου βρόγχου σε απόσταση ≥ 2 cm πέραν της τρόπιδος – Διήθηση του περισπλαγγχνίου πετάλου του υπεζωκότος – Συνοδεύεται από ατελεκτασία ή αποφρακτική πνευμονίτιδα, η οποία επεκτείνεται έως την πύλη αλλά δεν καταλαμβάνει ολόκληρο τον πνεύμονα.
	T2α	Όγκος > 3 cm αλλά ≤ 5 cm στη μεγαλύτερη διάμετρό του.
	T2β	Όγκος > 5 cm αλλά ≤ 7 cm στη μεγαλύτερη διάμετρό του.
	T3	Όγκος > 7 cm στη μεγαλύτερη διάμετρό του που διηθεί άμεσα ένα από τα κάτωθι: Το θωρακικό τοίχωμα (περιλαμβανομένων των όγκων Pancoast), το διάφραγμα, τον υπεζωκότα του μεσοθωρακίου ή το τοιχωματικό περικάρδιο. Όγκος που αναπτύσσεται στον κύριο βρόγχο σε απόσταση < 2 cm από την τρόπιδα, χωρίς διήθηση αυτής. Όγκος που συνοδεύεται από ατελεκτασία/αποφρακτική πνευμονίτιδα ολόκληρου του πνεύμονα. Όγκος με αυτόνομα (ξεχωριστά) οζίδια που εντοπίζονται στον ίδιο λοβό με τον πρωτοπαθή όγκο.
T4	Όγκος οποιουδήποτε μεγέθους που διηθεί ένα από τα ακόλουθα όργανα: Καρδιά Μεγάλα αγγεία Τραχεία Παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο Οισοφάγο Σώματα σπονδύλων Τρόπιδα Όγκος με αυτόνομα (ξεχωριστά) οζίδια που εντοπίζονται σε διαφορετικό λοβό από αυτόν με τον πρωτοπαθή όγκο ομόπλευρα.	
Επιχώριοι λεμφαδένες	Nx	Οι επιχώριοι λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν.
	N0	Δεν υπάρχουν επιχώριοι λεμφαδένες.
	N1	Μετάσταση σε περιβρογχικούς λεμφαδένες ομόπλευρα ή πυλαίους λεμφαδένες ομόπλευρα ή και ενδοπνευμονικούς λεμφαδένες από άμεση επέκταση του πρωτοπαθούς όγκου.
	N2	Μετάσταση σε λεμφαδένες του μεσοθωρακίου ομόπλευρα ή σε λεμφαδένες της τρόπιδος.
	N3	Μετάσταση σε ετερόπλευρους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου, ετερόπλευρους πυλαίους, ομόπλευρους ή ετερόπλευρους σκαληνούς ή υπερκλείδιους λεμφαδένες.
Μεταστάσεις	Mx	Η παρουσία μεταστάσεων δεν είναι δυνατό να εκτιμηθεί.
	M0	Δεν υπάρχουν μεταστάσεις.
	M1α	Συνυπάρχει κακοήθης πλευριτική συλλογή ή κακοήθης περικαρδιακή συλλογή ή κακοήθεις εμφυτεύσεις στον υπεζωκότα ή μεταστατικά οζίδια στον ετερόπλευρο πνεύμονα.
	M1β	Υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις.



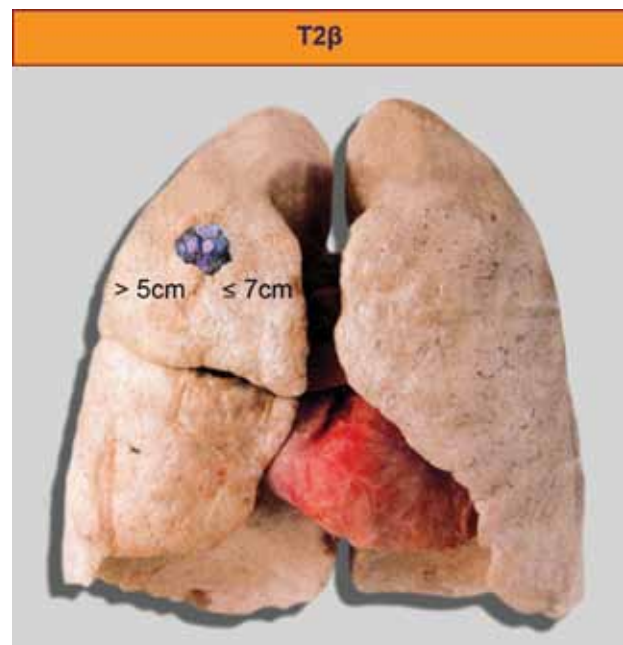
Εικόνα 1. T1α: Όγκος ≤ 2 cm στη μεγαλύτερη διάμετρό του, ο οποίος περιορίζεται εντός του πνευμονικού παρεγχύματος ή εντός των ορίων του σπλαγχνικού υπεζωκότος, χωρίς βρογχοσκοπική μαρτυρία διήθησης εγγύτερον λοβαίου βρόγχου.



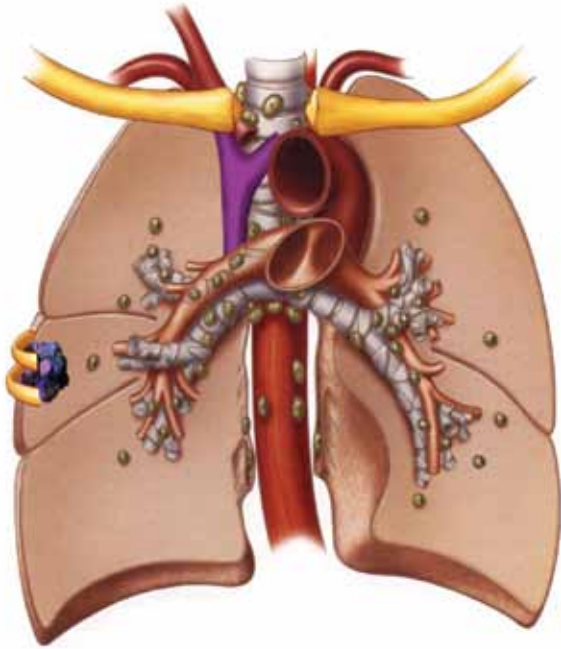
Εικόνα 3. T2α: Όγκος > 3 cm αλλά ≤ 5 cm στη μεγαλύτερη διάμετρό του.



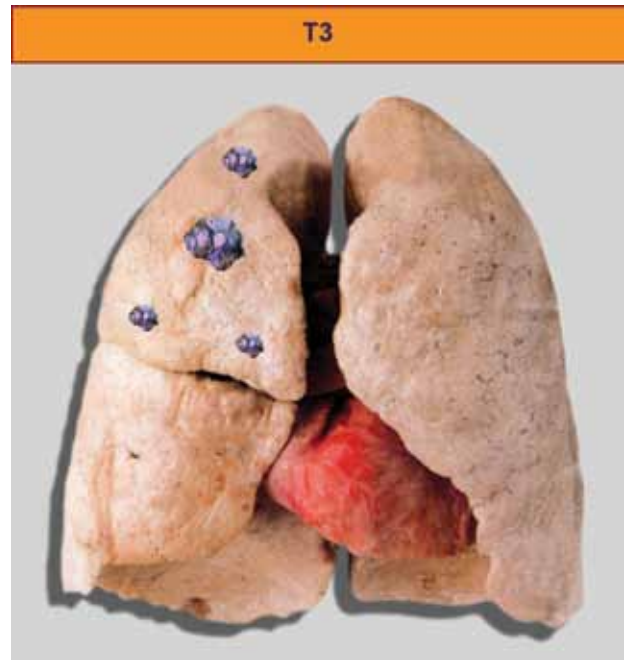
Εικόνα 2. T1β: Όγκος > 2 cm αλλά ≤ 3 cm στη μεγαλύτερη διάμετρό του, ο οποίος επίσης περιορίζεται εντός του πνευμονικού παρεγχύματος ή εντός των ορίων του σπλαγχνικού υπεζωκότος, χωρίς βρογχοσκοπική μαρτυρία διήθησης εγγύτερον λοβαίου βρόγχου.



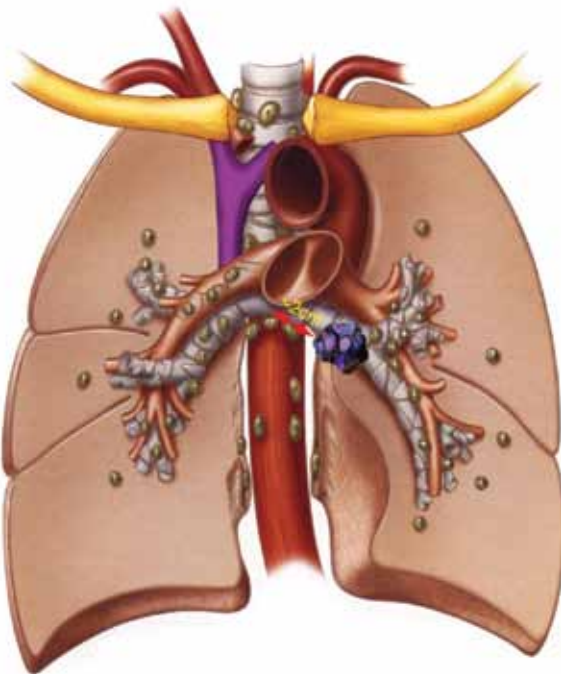
Εικόνα 4. T2β: Όγκος > 5 cm αλλά ≤ 7 cm στη μεγαλύτερη διάμετρό του.



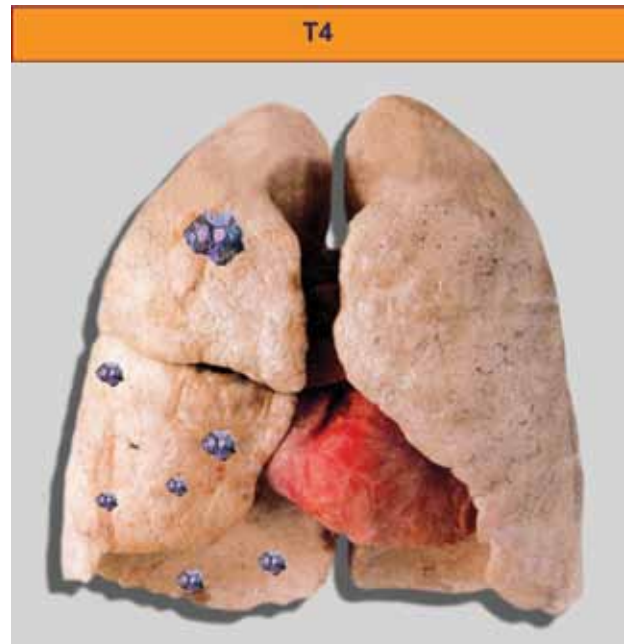
Εικόνα 5. Όγκος >7 cm στη μεγαλύτερη διάμετρό του ή που διηθεί άμεσα το θωρακικό τοίχωμα, ταξινομείται ως T3.



Εικόνα 7. Όγκος με αυτόνομα (ξεχωριστά) οζίδια που εντοπίζονται στον ίδιο λοβό με τον πρωτοπαθή όγκο, ταξινομείται ως T3.



Εικόνα 6. Όγκος που αναπτύσσεται στον κύριο βρόγχο σε απόσταση <2 cm από την τρόπιδα, χωρίς διήθηση αυτής, ταξινομείται ως T3.



Εικόνα 8. Όγκος με αυτόνομα (ξεχωριστά) οζίδια που εντοπίζονται σε διαφορετικό λοβό από αυτόν με τον πρωτοπαθή όγκο ομόπλευρα, ταξινομείται ως T4.

όγκου καταγράφονται στον πίνακα 2.

Οι όγκοι με μέγεθος έως 2, 3, 5, 7 και >7 cm στη μεγαλύτερη διάμετρό τους, έχουν πιθανότητα πενταετούς επιβίωσης 53%, 47%, 43%, 36% και 26%, αντιστοίχα.

Σύμφωνα με τα δεδομένα, οι ασθενείς με N0 νόσο αλλά όγκους >7 cm είχαν πενταετή επιβίωση εφάμιλλη με αυτή των T3 όγκων αλλά χειρότερη εκείνης των T2. Έτσι, οι μεγάλοι όγκοι >7 cm ταξινομήθηκαν εκ νέου ως T3 αντί ως T2.

Οι ασθενείς με ξεχωριστά οζίδια που εντοπίζονται στον ίδιο λοβό με τον πρωτοπαθή όγκο είχαν πενταετή επιβίωση 28% παρόμοια με αυτή των T3 όγκων και συνεπώς σταδιοποιήθηκαν ως T3 αντί T4.

Οι ασθενείς με ξεχωριστά οζίδια που εντοπίζονται σε διαφορετικό λοβό από αυτόν με τον πρωτοπαθή όγκο ομόπλευρα είχαν πενταετή επιβίωση 22%, καλύτερη από εκείνη των ασθενών με νόσο M1 αλλά χειρότερη από την επιβίωση των ασθενών με όγκους T3 και επομένως σταδιοποιήθηκαν ως T4 αντί M1.^{21,22}

Λεμφαδένες (N-nodes)

Οι λεμφαδένες ταξινομήθηκαν ως εξής:

- N_χ: Οι επιχώριοι λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν.

Πίνακας 2. Μεταβολές στο νέο σύστημα σταδιοποίησης των όγκων.

- Υπάρχουν νέα όρια μεγέθους του όγκου 2, 3, 5 και 7 cm
- Ο πρωτοπαθής όγκος T1 υποδιαιρείται σε T1α και T1β
- Ο πρωτοπαθής όγκος T2 υποδιαιρείται σε T2α και T2β
- Αυτόνομα (ξεχωριστά) οζίδια που εντοπίζονται στον ίδιο λοβό με τον πρωτοπαθή όγκο ταξινομούνται ως T3 αντί για T4
- Αυτόνομα (ξεχωριστά) οζίδια που εντοπίζονται σε διαφορετικό λοβό από αυτόν με τον πρωτοπαθή όγκο ταξινομούνται ως T4 αντί για M1
- Κακοήθη οζίδια του υπεζωκότος (εμφυτεύσεις), κακοήθης πλευριτική συλλογή ή κακοήθης περικαρδιακή συλλογή ταξινομούνται ως M1 αντί για T4

- N0: Δεν υπάρχουν επιχώριοι λεμφαδένες.
- N1: Μετάσταση σε περιβρογχικούς λεμφαδένες ομόπλευρα ή πυλαίους λεμφαδένες ομόπλευρα ή και ενδοπνευμονικούς λεμφαδένες από άμεση επέκταση του πρωτοπαθούς όγκου.
- N2: Μετάσταση σε λεμφαδένες του μεσοθωρακίου ομόπλευρα ή σε λεμφαδένες της τρόπιδος.
- N3: Μετάσταση σε ετερόπλευρους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου, ετερόπλευρους πυλαίους, ομόπλευρους ή ετερόπλευρους σκαληνούς ή υπερκλείδιους λεμφαδένες.

Οι λεμφαδένες κατατάχθηκαν επίσης σε ζώνες. Η προσβολή των λεμφαδένων της ζώνης της πύλης και της περιφερικής ζώνης χαρακτηρίζεται ως νόσος N1.

Η προσβολή των λεμφαδένων της ζώνης του ανώτερου μεσοθωρακίου, της αορτοπνευμονικής ζώνης, της υποτροπιδικής ζώνης και της ζώνης του κατώτερου μεσοθωρακίου χαρακτηρίζεται ως νόσος N2.

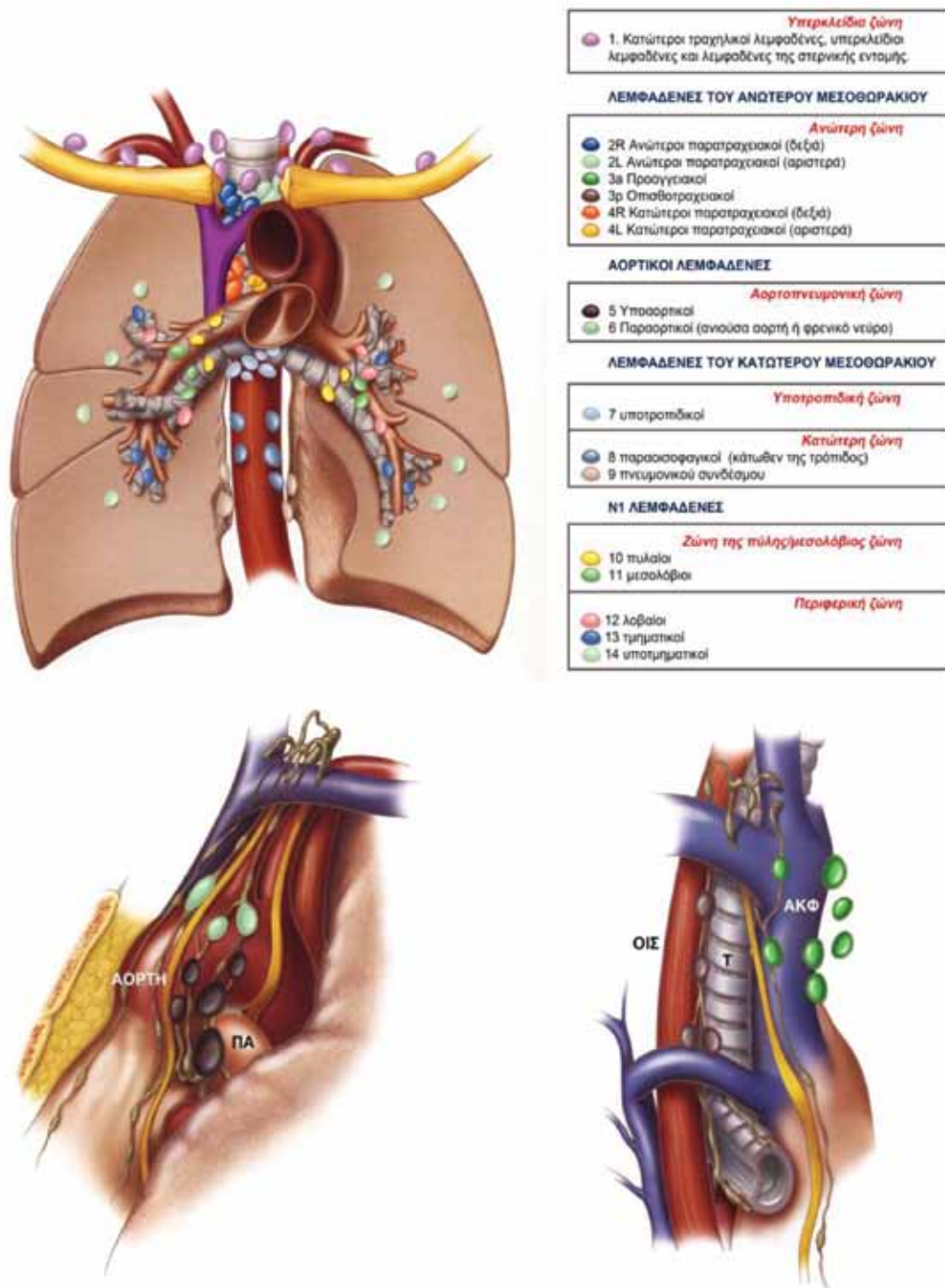
Η συμμετοχή των λεμφαδένων της υπερκλείδιας ζώνης ταξινομείται ως N3 νόσος (Εικόνες 9, 10).

Οι ασθενείς με N1 νόσο στους περιφερικούς λεμφαδένες είχαν παρόμοια επιβίωση με εκείνους με N1 νόσο αλλά στους λεμφαδένες της πύλης (Εικ. 11).

Η έρευνα του φαινομένου των μεταστάσεων υπερπήδησης –δηλαδή η προσβολή N2 λεμφαδένων ενώ οι λεμφαδένες N1 είναι ελεύθεροι νόσου– αποκάλυψε ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην επιβίωση μεταξύ ασθενών με όγκο του δεξιού άνω λοβού του πνεύμονα και pN2 νόσο με ή χωρίς N1 συμμετοχή (Εικ. 12).

Οι ασθενείς με N1 νόσο μιας λεμφαδενικής ζώνης είχαν καλύτερη επιβίωση από εκείνους με N1 νόσο σε πολλές λεμφαδενικές ζώνες (πενταετής επιβίωση 48% έναντι 35%) (Εικ. 13).

Οι ασθενείς με N2 νόσο μιας λεμφαδενικής ζώνης είχαν καλύτερη επιβίωση έναντι εκείνων με N2 νόσο σε πολλές λεμφαδενικές ζώνες (πενταετής επιβίωση 34% έναντι 20%)^{21,22} (Εικ. 14).

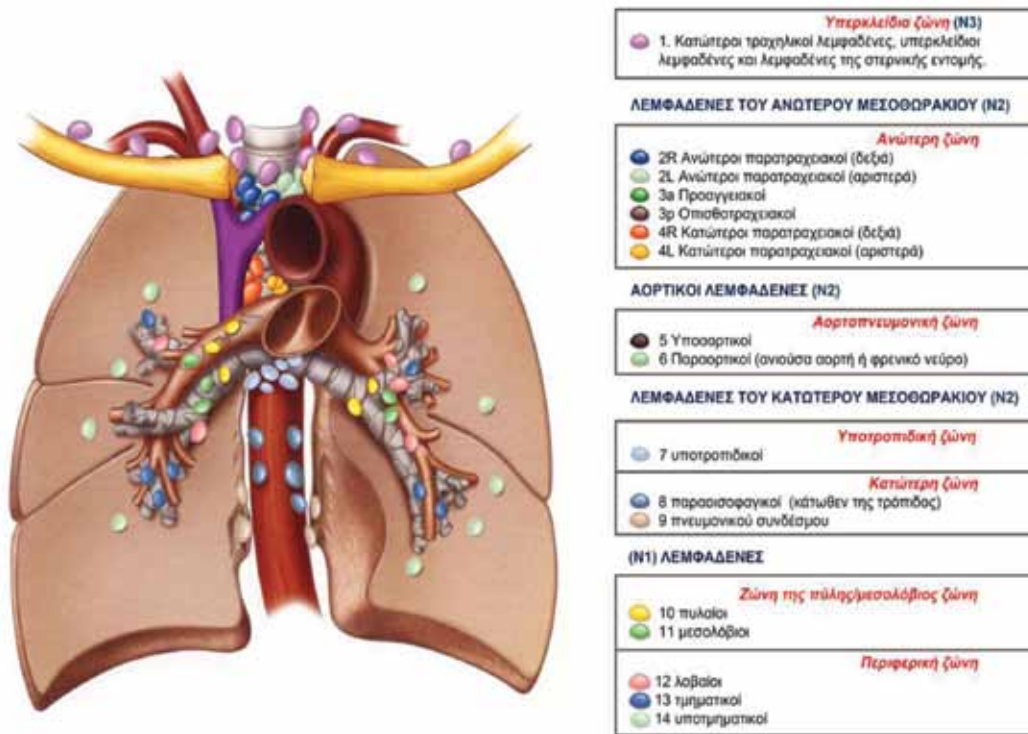


Εικόνα 9. Οι λεμφαδένες ταξινομήθηκαν σε ζώνες χωρίς άλλες ουσιώδεις αλλαγές σε σχέση με το προηγούμενο σύστημα ταξινόμησης.

Μεταστάσεις (M-metastasis)

Η παρουσία μεταστάσεων χαρακτηρίστηκε ως εξής:

- Mx: Η παρουσία μεταστάσεων δεν είναι δυνατό να εκτιμηθεί.
- M0: Δεν υπάρχουν μεταστάσεις.
- M1a: Συνυπάρχει κακοήθης πλευριτική συλ-



Εικόνα 10. Θετικοί λεμφαδένες της υπερκλείδιας ζώνης θεωρούνται ως N3 νόσος, θετικοί λεμφαδένες της ανώτερης, της αορτοπνευμονικής, της υποτροπιδικής και της κατώτερης ζώνης συνιστούν N2 νόσο, ενώ η προσβολή των λεμφαδένων της ζώνης της πύλης, της μεσολοβίου και της περιφερικής ζώνης θεωρείται N1 νόσος.



Εικόνα 11. Οι ασθενείς με N1 νόσο στους περιφερικούς λεμφαδένες είχαν παρόμοια επιβίωση με εκείνους με N1 νόσο αλλά στους λεμφαδένες της πύλης.



Εικόνα 12. Η έρευνα του φαινομένου των μεταστάσεων υπερπήδησης (δηλαδή η προσβολή N2 λεμφαδένων ενώ οι λεμφαδένες N1 είναι ελεύθεροι νόσου) αποκάλυψε ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην επιβίωση μεταξύ ασθενών με όγκο του δεξιού άνω λοβού του πνεύμονα και pN2 νόσο με ή χωρίς N1 συμμετοχή.

λογή ή κακοήθης περικαρδιακή συλλογή ή κακοήθεις εμφυτεύσεις στον υπεζωκότα ή μεταστατικά οζίδια στον ετερόπλευρο πνεύμονα.

- M1β: Υπάρχουν απομεμακρυσμένες μεταστάσεις.

Οι ασθενείς με θετική πλευριτική συλλογή

έχουν μέση επιβίωση 8–10 μήνες, ενώ με μεταστάσεις στον ετερόπλευρο πνεύμονα 10 μήνες (M1α νόσος).

Οι ασθενείς με απομεμακρυσμένες μεταστάσεις έχουν μέση επιβίωση 6 μήνες. (M1β νόσος).



Εικόνα 13. Οι ασθενείς με N1 νόσο μιας λεμφαδενικής ζώνης είχαν καλύτερη επιβίωση από εκείνους με N1 νόσο σε πολλές λεμφαδενικές ζώνες.



Εικόνα 14. Οι ασθενείς με N2 νόσο μιας λεμφαδενικής ζώνης είχαν καλύτερη επιβίωση από εκείνους με N2 νόσο σε πολλές λεμφαδενικές ζώνες.

Εξάλλου, σύμφωνα με τα δεδομένα, στους ασθενείς με κακοήθη περικαρδιακή ή κακοήθη πλευριτική συλλογή καταγράφηκε μέση επιβίωση 8 μήνες, η οποία ήταν εφάμιλλη με εκείνη των ασθενών με εξωθωρακικές μεταστάσεις (6 μήνες) αλλά δυσμενέστερη από την επιβίωση των ασθενών με T4 νόσο (13 μήνες). Έτσι, λοιπόν οι ασθενείς με κακοήθη πλευριτική ή περικαρδιακή συλλογή σταδιοποιήθηκαν ως νόσος M1a αντί T4.

Επίσης, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με απομακρυσμένες μεταστάσεις είχαν μικρότερη μέση επιβίωση (4–6 μήνες) από τους ασθενείς με κακοήθη (θετική) πλευριτική ή περικαρδιακή συλλογή (7–10 μήνες) ή μεταστάσεις στον ετερόπλευρο πνεύμονα (9–11 μήνες). Με βάση αυτή τη διαπίστωση αποφασίστηκε ο διαχωρισμός της νόσου M σε M1a και M1β.

Η τελική νέα αναθεωρημένη σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα (7η έκδοση) παρουσιάζεται στον πίνακα 3.

Οι αλλαγές σε σχέση με την προηγούμενη σταδιοποίηση συνίστανται στα εξής:

- Στην επανασταδιοποίηση της νόσου T2βN0M0 ως σταδίου IIA έναντι IB
- Στην επανασταδιοποίηση της νόσου T2αN1M0 ως σταδίου IIA έναντι IIB
- Στην επανασταδιοποίηση της νόσου T4N0M0 και T4N1M0 ως σταδίου IIIA έναντι IIIB.²³

Επιβίωση

Η μέση επιβίωση των ασθενών με καρκίνο

Πίνακας 3. Η νέα σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα (7η έκδοση).

Στάδιο	TNM
0	Καρκίνωμα <i>in situ</i> (Tis N0M0)
IA	T1αN0M0 T1βN0M0
IB	T2αN0M0
IIA	T1αN1M0 T2αN1M0 T2βN0M0
IIB	T2βN1M0 T3N0M0
IIIA	T3N1M0 T1αN2M0 T1βN2M0 T2αN2M0 T2βN2M0 T3N0M0 T4N0M0 T4N1M0
IIIB	T4N2M0 T1αN3M0 T1βN3M0 T2αN3M0 T2βN3M0 T3N3M0 T4N3M0
IV	Κάθε T, κάθε N, M1α-M1β

του πνεύμονα εξαρτάται από την κλινική και την παθολογοανατομική σταδιοποίηση της νόσου και παρουσιάζεται στους πίνακες 4 και 5.

Πίνακας 4. Η επιβίωση ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα σύμφωνα με τη νέα κλινική σταδιοποίηση της νόσου.

Στάδιο	Μέση επιβίωση σε μήνες
IA	60
IB	43
IIA	34
IIB	18
IIIA	14
IIIB	10
IV	6

Πίνακας 5. Η επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα σύμφωνα με τη νέα παθολογοανατομική σταδιοποίηση της νόσου.

Στάδιο	Μέση επιβίωση σε μήνες
IA	119
IB	81
IIA	49
IIB	31
IIIA	22
IIIB	13
IV	17

Οι ασθενείς με παθολογοανατομικό στάδιο IV είχαν ασυνήθιστα καλή επιβίωση αλλά ο μικρός αριθμός τους πιθανόν δεν καταγράφει την πραγματική εικόνα ενώ η καλή τους γενική κατάσταση επέτρεψε στους θεράποντες τολμηρότερους θεραπευτικούς χειρισμούς.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το νέο σύστημα σταδιοποίησης για τον καρκίνο του πνεύμονα αποτελεί μια ανεπανάληπτη και πρωτοφανή προσπάθεια επειδή βασίζεται σε ευρύτατη βάση δεδομένων που υπερβαίνει οποιονδήποτε άλλο καρκίνο έως σήμερα, καθώς και σε εκτενή και λεπτομερή στατιστική ανάλυση.

Το αναθεωρημένο σύστημα σταδιοποίησης προμηθεύει με μια λεπτομερέστερη και πληρέστερη κοινή ονοματολογία, καθώς και ακριβέστερο

προσδιορισμό της πρόγνωσης των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα.

Το νέο σύστημα σταδιοποίησης υπογραμμίζει επίσης το επίπεδο της λεπτομέρειας και της πολυπλοκότητας που χαρακτηρίζει την αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα σήμερα.

Το νέο σύστημα σταδιοποίησης –International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)– βασίζεται στο αρχικό TNM σύστημα σταδιοποίησης που υιοθετήθηκε από την American Joint Committee on Cancer (AJCC) το 1973 και από την Union Internationale Contre le Cancer (UICC) το 1974, επίσημα όργανα που ορίζουν, ανασκοπούν και επαναπροσδιορίζουν το σύστημα σταδιοποίησης.

Το αρχικό σύστημα βοήθησε πολύ αλλά βασιζόταν σε μια περιορισμένη βάση δεδομένων 2.155 ασθενών από ένα αμερικανικό ιατρικό ινστιτούτο. Η τελευταία αναθεώρηση του 1997 χρησιμοποίησε μια μεγαλύτερη βάση δεδομένων, αλλά μόνο 5.139 ασθενείς, οπότε και αυτή στηρίχθηκε σε περιορισμένο αριθμό ασθενών.

Το 1999, η Διεθνής Επιτροπή Σταδιοποίησης (International Staging Committee) της Διεθνούς Ένωσης για τη Μελέτη του Καρκίνου του Πνεύμονα – International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)– ανέλαβε την πρωτοβουλία να αναπτύξει ένα επιστημονικά στιβαρό σύστημα σταδιοποίησης για τον καρκίνο του πνεύμονα. Δέκα χρόνια αργότερα, το νέο σύστημα σταδιοποίησης της IASLC περιλαμβάνει μια βάση δεδομένων >100.000 ασθενείς από 45 πηγές και 20 χώρες ενώ επιτρέπει στους ερευνητές να μελετήσουν διαφορές των καταστάσεων των ασθενών.²³

Σύμφωνα με τον Detterbeck «το νέο σύστημα σταδιοποίησης σχεδιάστηκε ώστε να αποτελέσει εργαλείο ονοματολογίας και προσδιορισμού της πρόγνωσης της νόσου ενώ αποτελεί άστοχη υπεραπλούστευση η χρήση του ως αλγόριθμου επιλογής θεραπείας».²¹⁻²⁴

Το νέο σύστημα σταδιοποίησης έγινε αποδεκτό από την American Joint Committee on Cancer (AJCC) και την Union Internationale Contre le

Cancer (UICC), περιλαμβάνεται στο εγκόλλιο σταδιοποίησης της UICC του Νοεμβρίου του

2009 και έχει τεθεί σε εφαρμογή από την 1η Ιανουαρίου του 2010.²⁵

ABSTRACT

The new revised TNM system staging of lung cancer

N. Baltayiannis,¹ E. Koletsis,² A. Pavlakou,³ T. Gavressea,⁴ D. Anagnostopoulos,¹ N. Bolanos,¹
V. Vasiliadis,⁵ A. Hatzimichalis¹

¹Department of Thoracic Surgery, "Metaxa" Regional General Anticancer Hospital, Piraeus, ²Department of Cardiothoracic Surgery, University of Athens, Athens, ³Department of Anesthesiology, "Metaxa" Regional General Anticancer Hospital, Piraeus, ⁴Department of Pathology, "Metaxa" Regional General Anticancer Hospital, Piraeus, ⁵Department of Thoracic Surgery, "Agios Savvas" Anticancer-Oncology Hospital, Athens, Greece

The tumour node metastasis (TNM) staging system for non-small cell lung cancer (NSCLC) is an internationally accepted system used to determine the disease stage. This disease stage is a measure of the extent of disease, which is used to guide management and determine prognosis. The 7th edition of the TNM staging system is the most recent version. It was developed by the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) and approved by the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the International Union Against Cancer (UIAC) for use beginning January 1, 2010. It replaces the 6th edition of the TNM staging system and the database included 68,463 patients with non-small cell lung cancer and 13,032 patients with small cell lung cancer. The major change in the 7th edition is the reclassification of malignant pleural effusions and separate tumour nodule(s) (previously called satellite nodules). Other changes include new size cut-offs and new subdivisions of the T1 (into T1a and T1b), T2 (into T2a and T2b), and M1 (into M1a and M1b) descriptors. There were no changes in the N category. The proposed changes for the new stage grouping were to upstage T2bN0M0 from stage IB to stage IIA, and to downstage T2aN1M0 from stage IIB to stage IIA and T4N0-N1M0 from stage IIIB to stage IIIA. The proposed changes better differentiate tumours of different prognoses.

KEY WORDS: Lung cancer, new staging system, revision of the staging system, staging system

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mountain CF. The new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986, 89(Suppl 4):225s–233s
2. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Lung. In: Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP et al (eds) *Manual for staging of cancer*. 4th ed. JB Lippincott Co, Philadelphia PA, 1992
3. International Union Against Cancer (UICC). Lung tumors (ICD-0162). In: Hermanek P, Sobin LH (eds) *TNM classification of malignant tumours*. 4th ed. Springer-Verlag, Berlin, 1987
4. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997, 111:1710–1717
5. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Lung. In: Fleming ID, Cooper JS, Henson DE et al (eds). *Cancer staging manual*. 5th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997
6. International Union Against Cancer (UICC). Lung (ICD-0C34). In: Sobin LH, Wittekind CH (eds) *TNM classification of malignant tumors*. 5th ed. Wiley-Liss, New York, 1997
7. Mountain CF. New prognostic factors in lung cancer. Biologic prophets of cancer cell aggression. *Chest* 1995, 108:246–254
8. Denoix PF. Enquete permanente dans les centers anticancereux. *Bull Nat Hyg (Paris)* 1944, 1:1–69
9. International Union Against Cancer (UICC).

- The birth of TNM. *UICC Cancer Magazine* 1988, 9:1–3
10. Fleshinger BJ, Kimmel M, Melamed MR. The effect of surgical treatment on survival from early lung cancer. Implications for screening. *Chest* 1992, 101:1013–1018
 11. Mountain CF. Current recommendations for lung cancer staging and regional lymph node classification. Newsletter (news from *European Society of Thoracic Surgeons*) 1999, 4:5–13
 12. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007, 2:593–602
 13. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007, 2:603–612
 14. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007, 2:686–693
 15. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007, 2:706–714
 16. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007, 2:694–705
 17. Goldstraw P, Crowley J. The International Association for the Study of Lung Cancer. International Staging Project on Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2006, 1:281–286
 18. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: Proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007, 2:1067–1077
 19. Travis WD, Giroux DJ, Chansky K et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008, 3:1213–1223
 20. Zieliński M, Rami-Porta R. Proposals for changes in the Mountain and Dresler mediastinal and pulmonary lymph node map. *J Thorac Oncol* 2007, 2:3–6
 21. Rami-Porta R, Chansky K, Goldstraw P. Updated lung cancer staging system. *Future Oncol* 2009, 5:1545–1553
 22. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009, 136:260–271
 23. Tanoue LT, Detterbeck FC. New TNM classification for non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009, 9:413–423
 24. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009, 15:4–9
 25. Suzuki M, Yoshida S, Tamura H et al. Applicability of the revised International Association for the Study of Lung Cancer staging system to operable non-small-cell lung cancers. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009, 36:1031–1036

Η σημασία της αναλογίας των διηθημένων προς τον ολικό αριθμό των εξαιρεθέντων λεμφαδένων στον ορθο-κολικό καρκίνο

Α.Α. Τέντες, Δ. Κυζιρίδης, Χ. Καραμβέρη, Μ. Τσαβδαρίδου

Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Διδυμοτείχου, Διδυμότειχο

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΣΚΟΠΟΣ: Η αναλογία των διηθημένων προς τον ολικό αριθμό εξαιρεθέντων λεμφαδένων είναι ένας από τους σπουδαιότερους προγνωστικούς παράγοντες επιβίωσης στον καρκίνο του μαστού και του στομάχου. Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της σημασίας του ολικού αριθμού των εξαιρεθέντων λεμφαδένων, καθώς και της αναλογίας των διηθημένων προς τον ολικό αριθμό εξαιρεθέντων λεμφαδένων στον ορθο-κολικό καρκίνο. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ:** Μελετήθηκαν αναδρομικά οι ασθενείς με ορθο-κολικό καρκίνο σταδίων I-III. Ο συνολικός αριθμός των εξαιρεθέντων λεμφαδένων, η αναλογία διηθημένων/ολικό αριθμό εξαιρεθέντων λεμφαδένων, καθώς και άλλοι κλινικοί και ιστοπαθολογικοί παράγοντες συσχετίστηκαν με την επιβίωση και τις υποτροπές. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 309 ασθενείς. Ο συνολικός αριθμός των εξαιρεθέντων λεμφαδένων βρέθηκε να σχετίζεται με την επιβίωση. Η αναλογία των λεμφαδένων βρέθηκε επίσης να σχετίζεται με την επιβίωση ($p < 0,0001$). Οι προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης ήταν η αναλογία των λεμφαδένων ($p = 0,001$) και το βάθος διήθησης του τοιχώματος από τον όγκο ($p = 0,006$). Οι προγνωστικοί παράγοντες υποτροπής της νόσου ήταν η αναλογία των λεμφαδένων ($p < 0,001$) και το βάθος διήθησης του τοιχώματος από τον όγκο ($p = 0,033$), ανεξάρτητα από τον ολικό αριθμό των εξαιρεθέντων λεμφαδένων. Η συνολική επιβίωση ασθενών στους οποίους ο ολικός αριθμός των εξαιρεθέντων λεμφαδένων ανερχόταν σε >12 ήταν σημαντικά καλύτερη από εκείνη των ασθενών με ολικό αριθμό εξαιρεθέντων λεμφαδένων <12 ($p = 0,0473$). **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η αναλογία διηθημένων/ολικό αριθμό εξαιρεθέντων λεμφαδένων φαίνεται ότι είναι ένας από τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες της επιβίωσης και των υποτροπών στον ορθο-κολικό καρκίνο. Η επιβίωση ασθενών στους οποίους ο συνολικός αριθμός των εξαιρεθέντων λεμφαδένων είναι >12 είναι καλύτερη από εκείνη των ασθενών με <12 εξαιρεθέντες λεμφαδένες.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Αναλογία λεμφαδένων, ορθο-κολικός καρκίνος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χειρουργική εξαίρεση του όγκου είναι το πλέον αναγκαίο βήμα της θεραπείας στον ορθο-κολικό καρκίνο και συχνά το μόνο θεραπευτικό.

Είναι αναγκαίο να διενεργείται en-bloc εξαίρε-

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Αντώνιος-Απόστολος Κ. Τέντες, Διευθυντής Χειρουργικής Κλινικής, Γ.Ν. Διδυμοτείχου, 683 00 Διδυμότειχο, Τηλ.: 25530 44 258, fax: 25530 24763
e-mail: atentes@did-hosp.gr

ση του όγκου με τους συνοδούς μεσοκολικούς λεμφαδένες.¹ Η σπουδαιότητα της εξαίρεσης, τουλάχιστον 12 λεμφαδένων, στο παρασκευάσμα έχει υπερτονιστεί στη διεθνή βιβλιογραφία.² Οι απόψεις περί της έκτασης του λεμφαδενικού καθαρισμού είναι αμφιλεγόμενες. Έτσι, ορισμένοι θεωρούν ότι υπάρχει όφελος στην επιβίωση ασθενών που υποβάλλονται σε εκτεταμένο λεμφαδενικό καθαρισμό, ενώ άλλοι έχουν την άποψη ότι αυτό προσφέρει μόνο καλύτερη και ακριβέστερη σταδιοποίηση.³ Η αναλογία των διηθημένων προς τους εξαιρεθέντες λεμφαδένες έχει διαπιστωθεί ότι είναι σημαντικός παράγοντας επιβίωσης στον καρκίνο του στομάχου-οισοφάγου-μαστού και του παγκρέατος.⁴⁻⁶ Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι είναι σημαντικός παράγοντας και στον ορθο-κολικό καρκίνο.^{7,8}

Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της σημασίας της αναλογίας των διηθημένων προς τους εξαιρεθέντες λεμφαδένες, καθώς και της σημασίας του συνολικού αριθμού των εξαιρεθέντων λεμφαδένων στον ορθο-κολικό καρκίνο.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη ασθενών με ορθο-κολικό καρκίνο που αντιμετωπίστηκαν κατά το χρονικό διάστημα 1988–2008. Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν οι ασθενείς που κατέληξαν στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, καθώς και εκείνοι που υποβλήθηκαν σε παρηγορικές επεμβάσεις. Επίσης, εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με καρκίνο του ορθού που υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου σταδίου III υποβλήθηκαν σε συμπληρωματική χημειοθεραπεία με 5-FU και λευκοβορίνη ή ισοβορίνη, ενώ οι ασθενείς με καρκίνο του ορθού σταδίου III εκτός από το ίδιο σχήμα χημειοθεραπείας έλαβαν συμπληρωματική ακτινοθεραπεία.

Οι όγκοι κεντρικά και περιφερικά της περιτοναϊκής ανάκαμψης θεωρήθηκαν συμβατικά ως όγκοι παχέος εντέρου και ως όγκοι ορθού, αντίστοιχα.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε χειρουργική εξαίρεση του όγκου ενώ τα παρασκευάσματα εξετάστηκαν ιστοπαθολογικά για το βάθος διήθησης του τοιχώματος (T), τη διήθηση των λεμφαδένων (N) και το βαθμό διαφοροποίησης του νεοπλάσματος (G). Καταγράφηκε ο αριθμός των εξαιρεθέντων και των διηθημένων λεμφαδένων. Τα παρασκευάσματα, στα οποία δε βρέθηκαν διηθημένοι λεμφαδένες χρησιμοποιήθηκαν για σύγκριση. Έτσι, οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με το πηλίκο: Διηθημένοι/εξαιρεθέντες λεμφαδένες σε LNR₀ (ασθενείς χωρίς διηθημένους λεμφαδένες), LNR₁ (ασθενείς με πηλίκο διηθημένοι/εξαιρεθέντες λεμφαδένες: 0,01–0,25), LNR₂ (ασθενείς με πηλίκο διηθημένοι/εξαιρεθέντες λεμφαδένες: 0,25–0,5) και LNR₃ (ασθενείς με πηλίκο διηθημένοι/εξαιρεθέντες λεμφαδένες: 0,5–1,00). Επίσης, ανάλογα με τον αριθμό των εξαιρεθέντων λεμφαδένων οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, με περισσότερους και λιγότερους από 12 εξαιρεθέντες λεμφαδένες.

Παρακολούθηση

Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν ως εξής: Κάθε 3 μήνες τον πρώτο χρόνο μετά από την επέμβαση και κάθε 6 μήνες στη συνέχεια, με φυσική εξέταση, αιματολογικές-βιοχημικές εξετάσεις, καρκινικούς δείκτες (CEA, CA 19-9, CA-125), αξονική τομογραφία θώρακα-κοιλίας και κολοσκόπηση για τα 5 πρώτα χρόνια. Στη συνέχεια, οι ίδιες εξετάσεις επαναλαμβάνονταν μία φορά το χρόνο.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη βοήθεια του βιοστατιστικού προγράμματος SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version [11.0]. Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος χ^2 (Pearson test). Η μονοπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης έγινε με τη μέθοδο Kaplan-Meier και η ανάλυση της καμπυλότητας των γραμμών με τη δοκιμασία log-rank. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έγινε με τη βηματική ανάλυση παλινδρόμησης κατά Cox, ενώ για την ανάλυση των υποτροπών χρησιμοποιήθηκε η βηματική λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης.

Τιμές $p < 0,05$ χαρακτηρίστηκαν σημαντικές.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $69,3 \pm 10,3$ (35–93) έτη. Οι 156 (50,5%) από αυτούς ήταν άνδρες και οι 153 (49,5%) γυναίκες. Σε 218 (70,6%) ασθενείς ο όγκος εντοπιζόταν στο παχύ έντερο και σε 91 (29,4%) στο ορθό. Τα γενικά χαρακτηριστικά των ασθενών παρατίθενται στον πίνακα 1. Οι 67 ασθενείς (21,7%) αντιμετώπιστηκαν με δεξιά κολεκτομή, οι 8 (2,6%) με εγκαρσιεκτομή, οι 143 (46,3%) με αριστερή κολεκτομή, οι 34 (11%) με χαμηλή προσθία εκτομή του ορθού και οι 57 (18,5%) με κοιλιοπερινεϊκή εκτομή του ορθού. Σε εκλεκτική επέμβαση υποβλήθηκαν οι 247 (79,9%) ασθενείς και σε επείγουσα οι 62 (20,1%) ασθενείς. Ο μέσος αριθμός των εξαιρεθέντων λεμφαδένων ήταν $14,3 \pm 8,6$ (5–51). Σε 133 (43%) παρασκευάσματα εξαιρέθηκαν < 12 λεμφαδένες και σε 176 (57%) παρασκευάσματα > 12 λεμφα-

δένες. Συμπληρωματική χημειοθεραπεία έλαβαν 142 (46%) ασθενείς, ενώ 17 (5,5%) ασθενείς με καρκίνο του ορθού έλαβαν συμπληρωματική ακτινοθεραπεία.

Επιβίωση

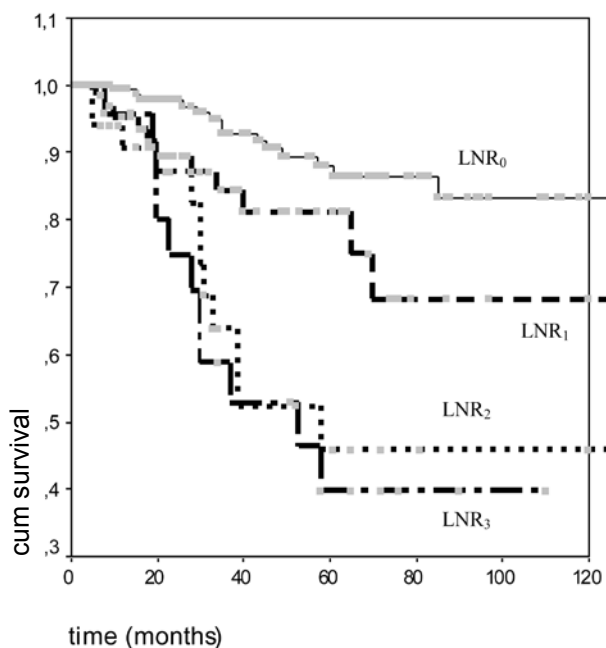
Η μέση και η 10ετής επιβίωση της ομάδας LNR₀ ήταν 202 ± 8 (186–218) μήνες και 83,2%, αντίστοιχα. Η μέση και η 10ετής επιβίωση της ομάδας LNR₁ ήταν 134 ± 12 (110–157) και 68,2%, αντίστοιχα. Η μέση και η διάμεση επιβίωση της ομάδας LNR₂ ήταν 94 ± 16 (64–125) και 58 μήνες, αντίστοιχα, ενώ η 10ετής επιβίωση ήταν 45,9%. Η μέση και η διάμεση επιβίωση της ομάδας LNR₃ ήταν 62 ± 9 (44–81) και 53 μήνες, αντίστοιχα, ενώ η 10ετής ήταν 38,6%. Η διαφορά της επιβίωσης ήταν σημαντική ($p < 0,001$) (Εικ. 1).

Από τη μονοπαραγοντική ανάλυση διαπιστώθηκε ότι οι παράγοντες που σχετίζονταν με την επιβίωση ήταν η αναλογία των διηθημένων/εξαιρεθέντων λεμφαδένων ($p < 0,0001$), το βάθος διήθησης του τοιχώματος από τον όγκο ($p = 0,0233$),

Πίνακας 1. Γενικά χαρακτηριστικά ασθενών.

	Αρ. ασθενών	%
<i>Φυσική δραστηριότητα (%)</i>		
90–100	276	89,3
70–80	24	7,8
50–60	9	2,9
<i>T</i>		
T ₁	15	4,8
T ₂	48	15,5
T ₃	222	71,8
T ₄	24	7,8
<i>N</i>		
N ₀	176	57,0
N ₁	91	29,4
N ₂	42	13,6
<i>TNM στάδιο</i>		
I	47	15,2
II	129	41,7
III	133	43,0
<i>Βαθμός διαφοροποίησης</i>		
G ₁	98	31,7
G ₂	182	58,9
G ₃	29	9,4

T: Βάθος διήθησης τοιχώματος, N: Διήθηση λεμφαδένων



Εικόνα 1. Δεκαετής επιβίωση ασθενών με αρνητικούς λεμφαδένες (LNR₀), με αναλογία λεμφαδένων 0,01–0,25 (LNR₁), με αναλογία λεμφαδένων 0,25–0,50 (LNR₂) και με αναλογία λεμφαδένων 0,5–1,00 (LNR₃).

η διήθηση των λεμφαδένων ($p < 0,0001$), ο βαθμός διαφοροποίησης του νεοπλάσματος ($p = 0,0227$) και το στάδιο της νόσου ($p < 0,0001$). Από την πολυπαραγοντική ανάλυση διαπιστώθηκε ότι το βάθος διήθησης του τοιχώματος από τον όγκο ($HR = 7,602$, $p = 0,006$, $95\% \text{ CI} = 1,152 - 2,313$) και η αναλογία λεμφαδένων ($HR = 11,042$, $p = 0,001$, $95\% \text{ CI} = 1,22 - 1,158$) ήταν οι προγνωστικοί παράγοντες της επιβίωσης.

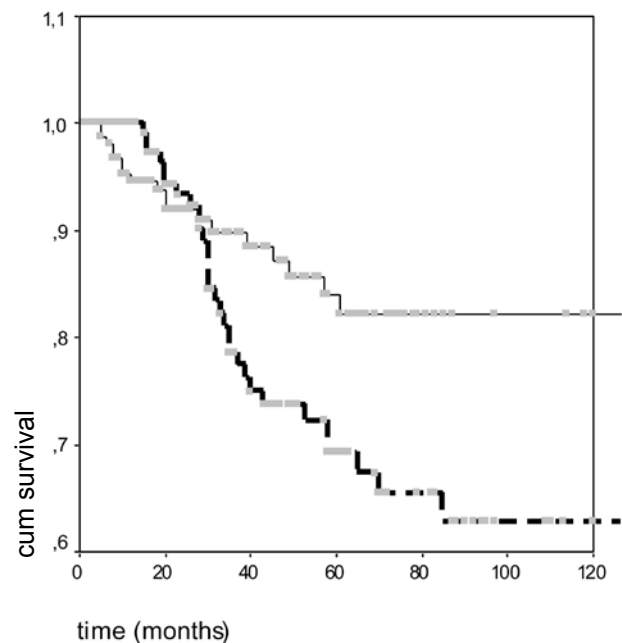
Η μέση επιβίωση 133 ασθενών με < 12 εξαιρεθέντες λεμφαδένες για την ομάδα με αρνητικούς λεμφαδένες ήταν 154 ± 8 μήνες, για την ομάδα με αναλογία $0,001 - 0,25$ η μέση και η διάμεση επιβίωση ήταν 109 ± 22 και 70 μήνες, αντίστοιχα, για την ομάδα ασθενών με αναλογία $0,26 - 0,5$ η μέση και η διάμεση επιβίωση ήταν 60 ± 14 και 39 μήνες, αντίστοιχα, και για την ομάδα των ασθενών με αναλογία $0,51 - 1,00$ η μέση και η διάμεση επιβίωση ήταν 53 ± 10 και 30 μήνες ($p < 0,0001$), αντίστοιχα.

Στους 176 ασθενείς με > 12 εξαιρεθέντες λεμφαδένες, για την ομάδα των ασθενών με αρνητικούς λεμφαδένες, η μέση επιβίωση ανερχόταν σε 209 ± 10 μήνες. Για τις ομάδες ασθενών με αναλογία λεμφαδένων $0,001 - 0,25$, $0,26 - 0,5$ και $0,51 - 1,00$ η μέση επιβίωση ήταν 106 ± 7 , 111 ± 20 και 66 ± 9 μήνες ($p = 0,0206$), αντίστοιχα.

Για τους ασθενείς με > 12 εξαιρεθέντες λεμφαδένες, η 10ετής επιβίωση ήταν 82% και για εκείνους με < 12 εξαιρεθέντες λεμφαδένες ανερχόταν στο 63% ($p = 0,0473$) (Εικ. 2).

Παρακολούθηση

Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 31 μήνες. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης διαπιστώθηκε ότι 72 (23,3%) ασθενείς είχαν υποτροπή της νόσου. Οι 50 από αυτούς (16,1%) είχαν μεμακρυσμένες μεταστάσεις και οι 22 (7,1%) τοπικο-περιοχικές. Το βάθος διήθησης του τοιχώματος από τον όγκο ($p = 0,034$), η χρήση συστηματικής χημειοθεραπείας ($p = 0,045$), το στάδιο της νόσου ($p < 0,001$) και η αναλογία λεμφαδένων ($p < 0,001$) ήταν οι παράγοντες που βρέθηκαν να σχετίζονται με την εκδήλωση υποτροπών. Από την πολυπα-



Εικόνα 2. Δεκαετής επιβίωση ασθενών με > 12 εξαιρεθέντες λεμφαδένες (συνεχής γραμμή: 82%) και ασθενών με < 12 εξαιρεθέντες λεμφαδένες (διακεκομμένη γραμμή: 63%).

ραγοντική ανάλυση, η αναλογία λεμφαδένων ($HR = 20,281$, $p < 0,001$, $95\% \text{ CI} = 0,372 - 0,678$) και το βάθος διήθησης του τοιχώματος από τον όγκο ($HR = 4,555$, $p = 0,033$, $95\% \text{ CI} = 0,267 - 0,945$) ήταν οι προγνωστικοί παράγοντες υποτροπής της νόσου.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το στάδιο της νόσου, είτε στο σύστημα TNM είτε στο σύστημα Dukes, είναι ο σημαντικότερος παράγοντας στον ορθο-κολικό καρκίνο.⁹ Η ακριβής σταδιοποίηση έχει σημασία τόσο για τη μετεγχειρητική θεραπεία όσο και για την παρακολούθηση. Η χειρουργική εξαίρεση του όγκου είναι η απαιτούμενη θεραπεία για τα στάδια I και II, ενώ απαιτείται συμπληρωματική θεραπεία στο στάδιο III, επειδή υπάρχει προσβολή των λεμφαδένων και η νόσος θεωρείται συστηματική. Επομένως, η διήθηση των λεμφαδένων είναι ένας από τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες επιβίωσης.^{1,9,10} Τα συστήματα σταδιοποίησης έχουν υποστεί κριτική, γιατί ο αριθμός των διηθημένων

λεμφαδένων μπορεί να επηρεάζεται από τον αριθμό των εξαιρεθέντων λεμφαδένων και επομένως υπάρχει κίνδυνος μετανάστευσης σταδίου.^{11,12}

Η ανεύρεση διηθημένων λεμφαδένων στον καρκίνο του παχέος εντέρου είναι μεν κακός προγνωστικός παράγοντας και ουσιαστικός, βάσει του οποίου γίνεται επιλογή των ασθενών για χορήγηση συμπληρωματικής χημειοθεραπείας, αλλά όχι αναγκαία και ο δυσμενέστερος.¹³ Αντίθετα, στον καρκίνο του ορθού, η ανεύρεση διηθημένων λεμφαδένων αποτελεί ιδιαίτερα δυσάρεστο εύρημα, με κακή κατά κανόνα εξέλιξη.¹⁴ Επιπρόσθετα, εάν έχει χρησιμοποιηθεί προεγχειρητική ακτινοθεραπεία στον καρκίνο του ορθού, υπάρχει η πιθανότητα να μειωθεί τόσο ο αριθμός όσο και το μέγεθος των λεμφαδένων και επομένως η εκτίμηση των λεμφαδένων γίνεται δυσχερέστερη σε σύγκριση με αυτή του παχέος εντέρου.¹⁵ Κατά συνέπεια, με τη χρήση προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας σε όγκους του ορθού, ο αριθμός των εξαιρεθέντων λεμφαδένων μπορεί κάλλιστα να είναι <12 απαιτούμενων για μια ακριβή σταδιοποίηση. Για το λόγο αυτόν, οι ασθενείς που έλαβαν προεγχειρητική ακτινοθεραπεία εξαιρέθηκαν από την ανάλυση.

Πριν από μερικά χρόνια, εάν οι παθολογοανατόμοι εύρισκαν 3 διηθημένους λεμφαδένες σε ένα παρασκευάσμα, διέκοπταν την περαιτέρω μελέτη, κατατάσσοντας τον ασθενή ως σταδίου Dukes C₂.

Η αναλογία διηθημένων προς εξαιρεθέντες λεμφαδένες έχει μελετηθεί επαρκώς στο γαστρικό καρκίνο και έχει βρεθεί ότι είναι ισχυρότερος δείκτης από το συνολικό αριθμό των εξαιρεθέντων λεμφαδένων.⁵

Σε σχετικά πρόσφατες μελέτες στον ορθοκολικό καρκίνο έχει αποδειχθεί ότι ο εν λόγω παράγοντας είναι σημαντικός για το χρονικό διάστημα ελεύθερο νόσου και για τη συνολική επιβίωση.^{1,6-8,10,16-19} Έτσι, προτείνεται να υπάρχει νέο σύστημα σταδιοποίησης, στο οποίο να ενσωματώνεται η αναλογία λεμφαδένων, επειδή χάρη σε αυτό είναι δυνατή η διάκριση υποομάδων

ασθενών με διαφορετική επιβίωση στο στάδιο III. Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι ο ανεπαρκής λεμφαδενικός καθαρισμός δε συνοδεύεται κατ' ανάγκη από δυσμενή επιβίωση.²⁰

Στην παρούσα εργασία εντοπίστηκαν οι υποομάδες ασθενών με διαφορετική συνολική επιβίωση, στο ίδιο στάδιο. Έτσι, η 10ετής επιβίωση ασθενών με αναλογία λεμφαδένων 0,25 ήταν υψηλή (68,2%), ενώ των ασθενών με αναλογία >0,25 ήταν ιδιαίτερα πτωχή. Ενδεχομένως, για τη συγκεκριμένη υποομάδα των ασθενών απαιτείται διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση.

Επανελημμένα έχει τονιστεί ότι όλα τα παραπάνω είναι σωστά, με την προϋπόθεση ότι ο συνολικός αριθμός των εξαιρεθέντων λεμφαδένων είναι >12.^{1,10,16-19} Όντως, αυτό διαπιστώθηκε στην παρούσα εργασία, όπου επίσης βρέθηκε ότι οι ασθενείς στους οποίους εξαιρέθηκαν >12 λεμφαδένες είχαν καλύτερη επιβίωση έναντι των ασθενών με <12 λεμφαδένες. Βέβαια, έχει δημοσιευτεί ότι η επιβίωση ασθενών σταδίου III είναι ανεξάρτητη του συνολικού αριθμού των εξαιρεθέντων λεμφαδένων,²¹ γεγονός το οποίο συνεπάγεται ότι η εξαίρεση μεγάλου αριθμού λεμφαδένων προσφέρει μόνο καλύτερη και ασφαλέστερη σταδιοποίηση. Στη συγκεκριμένη εργασία δεν επιβεβαιώθηκε αυτό.

Επίσης, έχει σημασία να τονιστεί ότι το ποσοστό υποτροπών εξαρτάται από την αναλογία λεμφαδένων, που διαπιστώθηκε ότι είναι προγνωστικός παράγοντας.²²

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ασθενείς με ορθο-κολικό καρκίνο που υποβάλλονται σε εξαίρεση >12 λεμφαδένων φαίνεται ότι έχουν καλύτερη επιβίωση από εκείνους που υποβάλλονται σε εξαίρεση <12 λεμφαδένων. Η αναλογία διηθημένων προς εξαιρεθέντες λεμφαδένες είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για τους ασθενείς με ορθο-κολικό καρκίνο.

Στο στάδιο III εντοπίστηκαν υποομάδες με διαφορετική επιβίωση.

ABSTRACT**The significance of the total number of the retrieved lymph nodes and their ratio in colorectal cancer**

A.A. Tentes, D. Kyziridis, C. Karamveri, M. Tsavdaridou

Department of Surgery, Didimotichon General Hospital, Didimotichon, Greece

AIM: The lymph node ratio is one of the most important clinical prognostic variables of survival in breast and gastric cancer. The purpose of the study is to investigate the significance of the total number of the retrieved lymph nodes as well as of the ratio of the positive/retrieved lymph nodes in colorectal cancer. **METHOD:** The files of stage I-III patients with colorectal carcinoma were retrospectively reviewed. The total number of the retrieved lymph nodes, the lymph node ratio, and other clinical and pathological variables were correlated to survival and recurrences. **RESULTS:** The files of 309 patients were included in the analysis. The total number of the retrieved lymph nodes was found to be related to survival. Overall survival was related to lymph node ratio ($p < 0.0001$). The lymph node ratio ($p = 0.001$) and the tumor depth ($p = 0.006$) were the prognostic indicators of survival. The prognostic indicators of recurrence were the lymph node ratio ($p < 0.001$) and the tumor depth ($p = 0.033$), regardless of the number of the retrieved lymph nodes. The survival of patients with more than 12 resected lymph nodes was significantly better than those with less than 12 nodes ($p = 0.0473$). **CONCLUSIONS:** In this study the lymph node ratio has been found to be one of the most powerful indicators of survival and recurrence in patients with colorectal cancer. The resection of more than 12 lymph nodes offers improved survival.

KEY WORDS: Colorectal cancer, lymph node ratio**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005, 23:8706–8712
- Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. *Ann Surg Oncol* 2003, 10:213–218
- Sigurdson ER. Lymph node dissection: Is it diagnostic or therapeutic? *J Clin Oncol* 2003, 21:965–967
- Sierra A, Regueira FM, Hernández-Lizoáin JL et al. Role of the extended lymphadenectomy in gastric cancer surgery: Experience in a single institution. *Ann Surg Oncol* 2003, 10:219–226
- Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K et al. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002, 9:775–784
- Berger AC, Watson JC, Ross EA et al. The meta-static/examined lymph node ratio is an important prognostic factor after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg* 2004, 70:235–240
- Rosenberg R, Friederichs J, Schuster T et al. Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio: A single-center analysis of 3,026 patients over a 25-year time period. *Ann Surg* 2008, 248:968–978
- Peschaud F, Benoist S, Julié C et al. The ratio of metastatic to examined lymph nodes is a powerful independent prognostic factor in rectal cancer. *Ann Surg* 2008, 248:1067–1073
- Wolters U, Stützer H, Keller HW et al. Colorectal cancer – a multivariate analysis of prognostic factors. *Eur J Surg Oncol* 1996, 22:592–597
- Lee HY, Choi HJ, Park KJ et al. Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in node-positive colon carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007, 14:1712–1717
- Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL et al.

- Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: A secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003, 21:2912–2919
12. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK et al. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003, 10:65–71
 13. Moertel CG. Chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994, 330:1136–1142
 14. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: Increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007, 246:693–701
 15. Rullier A, Laurent C, Capdepon M et al. Lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma: Number, status, and impact on survival. *Am J Surg Pathol* 2008, 32:45–50
 16. Derwinger K, Carlsson G, Gustavsson B. A study of lymph node ratio as a prognostic marker in colon cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008, 3:771–775
 17. Vaccaro CA, Im V, Rossi GL et al. Lymph node ratio as prognosis factor for colon cancer treated by colorectal surgeons. *Dis Colon Rectum* 2009, 52:1244–1250
 18. Peng J, Xu Y, Guan Z et al. Prognostic significance of the metastatic lymph node ratio in node-positive rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008, 15:3118–3123
 19. Park IJ, Choi GS, Jun SH. Nodal stage of stage III colon cancer: The impact of metastatic lymph node ratio. *J Surg Oncol* 2009, 100:240–243
 20. Moug SJ, Saldanha JD, McGregor JR et al. Positive lymph node retrieval ratio optimises patient staging in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009, 100:1530–1533
 21. Tsikitis VL, Larson DL, Wolff BG et al. Survival in stage III colon cancer is independent of the total number of lymph nodes retrieved. *J Am Coll Surg* 2009, 208:42–47
 22. Ainsworth PD, Johnson M. The prognostic significance of the metastatic lymph node ratio in Dukes stage C colorectal cancer in a district general hospital. *Colorectal Dis* 2009, Aug 5 [Epub ahead of print].

Η υπέρθερμη διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία ως συμπληρωματική μέθοδος θεραπείας του τοπικά προχωρημένου καρκίνου των ωοθηκών

Α.Α. Τέντες, Δ. Κυζιρίδης, Μ. Τσαβδαρίδου, Χ. Καραμβέρη

Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Διδυμοτείχου, Διδυμότειχο

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΣΚΟΠΟΣ: Η βασική θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών είναι η κυτταρομειωτική χειρουργική και η χορήγηση συστηματικής χημειοθεραπείας. Την τελευταία δεκαετία εφαρμόζεται η υπέρθερμη διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή (HIPEC) χημειοθεραπεία αντί της συστηματικής. Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της επιβίωσης γυναικών με καρκίνο των ωοθηκών, οι οποίες υποβάλλονταν σε κυτταρομειωτική χειρουργική και HIPEC. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ:** Από το 2005–2009, 41 γυναίκες, μέσης ηλικίας $59,7 \pm 14$ (16–82) ετών, με καρκίνο των ωοθηκών, υποβλήθηκαν σε μέγιστη κυτταρομείωση και HIPEC. Συσχετίστηκαν κλινικοί και ιστοπαθολογικοί παράγοντες με την επιβίωση, τις υποτροπές, τη νοσηρότητα και τη νοσοκομειακή θνητότητα. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Η νοσοκομειακή θνητότητα και η νοσηρότητα ήταν 4,9% και 34,1%, αντίστοιχα. Η συνολική τετραετής επιβίωση ήταν 53%. Οι προγνωστικοί παράγοντες της επιβίωσης ήταν η επάρκεια της κυτταρομείωσης ($p=0,003$), η έκταση της περιτοναϊκής διασποράς ($p=0,011$) και η έκταση προηγηθεισών επεμβάσεων ($p=0,048$). Η συχνότητα των υποτροπών ήταν 31,7%. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η κυτταρομείωση σε συνδυασμό με HIPEC είναι νέα μέθοδος αντιμετώπισης του καρκίνου των ωοθηκών, η οποία φαίνεται να βελτιώνει τη συνολική επιβίωση.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία, επιβίωση, θνητότητα, καρκίνος ωοθηκών, κυτταρομείωση, νοσηρότητα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι η συχνότερη μορφή ενδοπυελικού νεοπλασματος, το οποίο έχει την τάση να αναπτύσσεται κυρίως με τη μορφή της περιτοναϊκής κακοήθειας. Στο γαστρεντερικό καρκίνο με περιτοναϊκή διασπορά, έχει χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά η κυτταρομειωτική χειρουργική σε συνδυασμό με την ενδοπεριτοναϊκή

χημειοθεραπεία.¹ Στον καρκίνο των ωοθηκών, έως σήμερα έχει χρησιμοποιηθεί η ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία στις υποτροπές της νόσου και σε μικρό αριθμό γυναικών.² Η μέθοδος έχει αρχίσει να χρησιμοποιείται και στην πρωτοδιαγνωσθείσα

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Αντώνιος-Απόστολος Κ. Τέντες, Διευθυντής Χειρουργικής Κλινικής, ΓΝ Διδυμοτείχου, 683 00 Διδυμότειχο, τηλ.: 25530 44 258, fax: 25530 24763, e-mail: atentes@did-hosp.gr

νόσο, με αισιόδοξα αποτελέσματα.³

Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της συνολικής επιβίωσης των γυναικών με προχωρημένο επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, οι οποίες υποβάλλονταν σε κυτταρομειωτική εξαίρεση του όγκου και υπέρθερμη διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Από το 2005–2009, 41 γυναίκες μέσης ηλικίας $59,7 \pm 14$ (16–82) ετών, με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, υποβλήθηκαν σε μέγιστη κυτταρομείωση και HIPEC.

Η διάγνωση της νόσου βασίστηκε στη φυσική εξέταση, στις βιοχημικές και τις αιματολογικές εξετάσεις, τους καρκινικούς δείκτες, την αξονική τομογραφία κοιλίας και θώρακα.

Εκτιμήθηκαν η ηλικία, η φυσική δραστηριότητα με την κλίμακα Karnofsky, τα ιστοπαθολογικά στοιχεία (ιστολογικός τύπος και βαθμός διαφοροποίησης του νεοπλάσματος), η έκταση και η κατανομή της περιτοναϊκής κακοήθειας, η έκταση των προηγηθεισών επεμβάσεων, το μέγεθος των εμφυτεύσεων, η επάρκεια της κυτταρομείωσης, η παρουσία ασκίτη, η παρουσία μεμακρυσμένων μεταστάσεων και οι τιμές των καρκινικών δεικτών (CEA και CA-125). Οι παραπάνω παράγοντες συσχετίστηκαν με την επιβίωση, τις υποτροπές και τις θέσεις των υποτροπών, καθώς και τη νοσηρότητα και τη νοσοκομειακή θνητότητα.

Η έκταση της περιτοναϊκής κακοήθειας έγινε με τον υπολογισμό του δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (PCI), η έκταση των προηγηθεισών επεμβάσεων με τη βοήθεια του δείκτη προηγηθεισών επεμβάσεων (PSS) και η επάρκεια της κυτταρομείωσης με τη βοήθεια του δείκτη επάρκειας της κυτταρομείωσης (CC-score).¹

Θεραπείες

Όλες οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μέγιστη κυτταρομειωτική επέμβαση, με μέση υπερ-υπομφάλια λαπαροτομία, με σκοπό την πλήρη εξαίρεση, μακροσκοπικά της ορατής νόσου. Για το σκοπό

αυτόν χρησιμοποιήθηκαν η επιγαστρική περιτοναοεκτομή σε όλες τις περιπτώσεις υποτροπής της νόσου, η δεξιά και η αριστερή υποδιαφραγματική περιτοναοεκτομή, η πυελική περιτοναοεκτομή, η αριστερή και η δεξιά πλάγια τοιχωματική περιτοναοεκτομή, η χολοκυστεκτομή και η εκτομή του ελάσσονος επιπλοϊκού θυλάκου, η εκτομή του μείζονος και ελάσσονος επιπλόου, η σπληνεκτομή, η υφολική κολεκτομή, η δεξιά κολεκτομή, η αντρεκτομή και οι τμηματικές εξαιρέσεις του λεπτού εντέρου, όπου ήταν αναγκαίο.

Η ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία χορηγήθηκε ως υπέρθερμη διεγχειρητική (HIPEC) χημειοθεραπεία, με τη βοήθεια μηχανήματος εξωσωματικής κυκλοφορίας, συστήματος σωλήνων εισόδου και εξόδου του διαλύματος, τα οποία διέρχονται διά του μηχανήματος, το οποίο διαθέτει κάδο και ανταλλάκτη θερμοκρασίας, προς διατήρηση σταθερής της θερμοκρασίας του διαλύματος των κυτταροστατικών (Sunchip, Gamida Tech). Οι θερμοκρασίες ελέγχονται με 4 θερμομέτρα, τα οποία δεν έρχονται σε άμεση επαφή με το διάλυμα κυτταροστατικών της περιτοναϊκής κοιλότητας, αλλά τοποθετημένα σε σωλήνες εισόδου και εξόδου του διαλύματος, ελέγχουν τις θερμοκρασίες εισόδου και εξόδου του υγρού. Ως κυτταροστατικά χρησιμοποιήθηκαν η σισπλατίνη (50 mg/m^2) και η δοξορουμπικίνη (15 mg/m^2) ή η γεμισταμπίνη (1000 mg/m^2) σε περιπτώσεις γυναικών ανθεκτικών στην πλατίνη. Η μέθοδος διενεργήθηκε με την τεχνική Coliseum (ανοικτή κοιλία), με μέση θερμοκρασία διαλύματος $42,5\text{--}43^\circ\text{C}$. Καταγράφηκε η τοξικότητα και οι επιπλοκές της HIPEC, τόσο στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, όσο και κατά την περίοδο της παρακολούθησης. Συστηματική χημειοθεραπεία έλαβαν οι ασθενείς με υποτροπή ή εκείνες με θετικούς λεμφαδένες.

Για τη μέθοδο επιλέχθηκαν ασθενείς, οι οποίες θεωρήθηκαν ικανές να αντιμετωπιστούν με κυτταρομείωση και ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία, είχαν καλή φυσική δραστηριότητα ($>50\%$ κατά Karnofsky), φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία, φυσιολογικά λευκά και αιμοπετάλια και, τέλος, δεν είχαν ένδειξη ύπαρξης άλλης

κακοήθειας. Το πρωτόκολλο εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου και οι ασθενείς υπέγραψαν ότι συναινούν να αντιμετωπιστούν με τη συγκεκριμένη μέθοδο.

Όλες οι ασθενείς παρακολουθούνταν με φυσική εξέταση, αιματολογικές-βιοχημικές εξετάσεις, καρκινικούς δείκτες, αξονική τομογραφία θώρακα-κοιλίας, ανά 4 μήνες τον πρώτο χρόνο και ανά 6 μήνες στη συνέχεια, ενώ καταγράφονταν οι υποτροπές.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη βοήθεια του βιοστατιστικού προγράμματος SPSS (Statistical Package for Social Sciences). Χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 (Pearson test), η μέθοδος Kaplan-Meier για την εκτίμηση της επιβίωσης, ενώ ο υπολογισμός των καμπυλών επιβίωσης έγινε με τη δοκιμασία log-rank. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε η βηματική ανάλυση παλινδρόμησης (Cox regression analysis) για τον εντοπισμό των σημαντικών παραγόντων πρόγνωσης της επιβίωσης και η βηματική λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης (logistic regression analysis) για τον εντοπισμό των σημαντικών παραγόντων νοσηρότητας και υποτροπών. Τιμές $p < 0,005$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα γενικά χαρακτηριστικά των γυναικών παρατίθενται στον πίνακα 1. Τα είδη των περιτομωαυοεκτομών που διενεργήθηκαν, αναφέρονται στον πίνακα 2.

Θνητότητα-νοσηρότητα

Η νοσοκομειακή θνητότητα ήταν 4,9% (2 ασθενείς). Η φυσική δραστηριότητα βρέθηκε να σχετίζεται με τη θνητότητα ($p=0,013$). Η νοσηρότητα ήταν 34,1% (14 ασθενείς) και οι επιπλοκές της άμεσης μετεγχειρητικής περιόδου παρατίθενται στον πίνακα 3. Η συχνότερη επιπλοκή ήταν η διαφυγή της αναστόμωσης. Δύο ασθενείς παρουσίασαν λευκοπενία-ουδετεροπενία σταδίου II, η

Πίνακας 1. Γενικά χαρακτηριστικά ασθενών.

Παράγοντας	Αρ. ασθενών	%
<i>Ηλικία</i>		
<60	21	51,2
>60	20	48,8
<i>Φυσική δραστηριότητα (%)</i>		
90–100%	32	78,0
70–80%	8	19,5
50–60%	1	2,5
Ασκήτης	26	63,4
<i>Ιστολογικός τύπος</i>		
Ενδομητριοειδές	6	14,6
Ορώδες	24	58,5
Κυσταδενοκαρκίνωμα	11	26,9
<i>Βαθμός διαφοροποίησης</i>		
G ₁	8	19,5
G ₂	18	43,9
G ₃	16	36,6
<i>PSS</i>		
PSS-0	23	56,1
PSS-1	4	9,8
PSS-2	8	19,5
PSS-3	6	14,6
<i>PCI</i>		
PCI <15	22	53,7
PCI >15	19	46,3
<i>CC-score</i>		
CC-0	29	70,7
CC-1	10	24,4
CC-2	2	4,9

οποία δεν χρειάστηκε ειδική αγωγή και υποχώρησε αφ' εαυτής. Από τη μονοπαραγοντική ανάλυση προέκυψε ότι το μέγεθος των εμφυτεύσεων ($p=0,032$), η παρουσία ασκήτη ($p=0,047$) και το PCI ($p=0,015$) σχετίζονταν με τη νοσηρότητα.

Πίνακας 2. Είδη περιτοναιοεκτομών.

Είδος	Αριθμός
Επιγαστρική περιτοναιοεκτομή	14
Δεξιά υποδιαφραγματική περιτοναιοεκτομή	21
Αριστερή υποδιαφραγματική περιτοναιοεκτομή	13
Εκτομή μείζονος επιπλόου	36
Εκτομή ελάσσονος επιπλόου	9
Σπληνεκτομή	18
Δεξιά πλάγια τοιχωματική περιτοναιοεκτομή	14
Αριστερή πλάγια τοιχωματική περιτοναιοεκτομή	14
Πυελική περιτοναιοεκτομή	38
Χολοκυστεκτομή και εκτομή ελάσσονος επιπλοϊκού θυλάκου	24
Αντρεκτομή	3
Υφολική κολεκτομή	8
Τμηματική εκτομή λεπτού εντέρου	20
Δεξιά κολεκτομή	7

Πίνακας 3. Μετεγχειρητικές επιπλοκές.

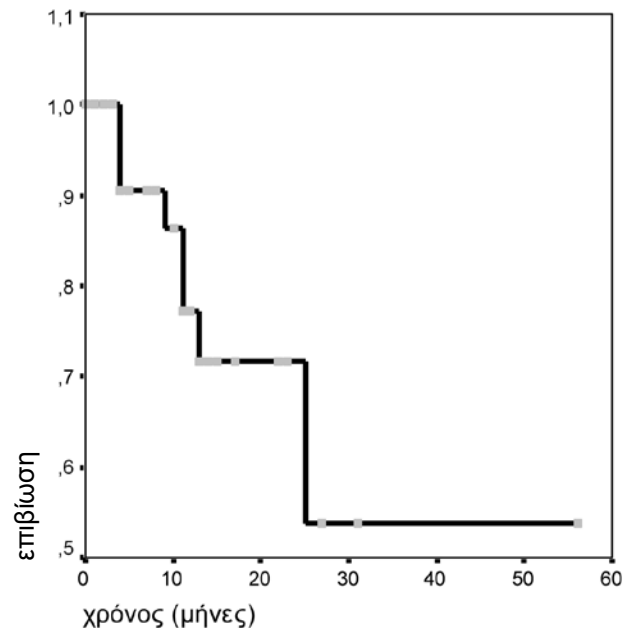
Επιπλοκή	Αρ. ασθενών	%
Διαφυγή αναστόμωσης	4	9,8
Διαπύση τραύματος	3	7,3
Αναπνευστικές	2	4,9
Σηπτική κατάσταση	2	4,9
Ουδετεροπενία σταδίου II	2	4,9
Ουρολοίμωξη	1	2,4

Κανένας παράγοντας δε διαπιστώθηκε ως προγνωστικός της νοσηρότητας από την πολυπαραγοντική ανάλυση.

Τέλεια κυτταρομείωση διενεργήθηκε στο 70,7% των περιπτώσεων. Επίσης, σε δύο περιπτώσεις (4,9%) διενεργήθηκε επέμβαση τύπου CC-2.

Επιβίωση

Η συνολική τετραετής επιβίωση ήταν 53% (Εικ. 1). Οι σχετιζόμενοι με την επιβίωση παράγοντες παρατίθενται στον πίνακα 4. Από την πολυπαρα-

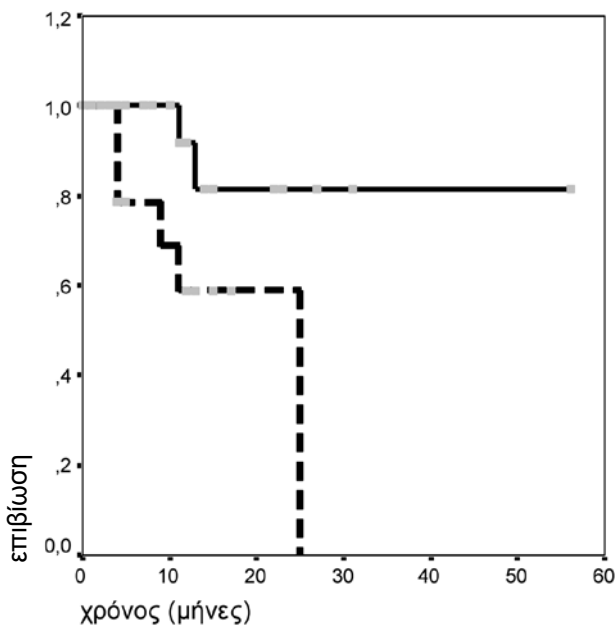
**Εικόνα 1.** Συνολική πενταετής επιβίωση.**Πίνακας 4.** Μονοπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης.

Παράγοντας	Τιμή p
PSS	0,0265
CC-score	0,0001
PCI	0,0022
Ασκίτης	0,0476
Συστηματική χημειοθεραπεία	0,0383

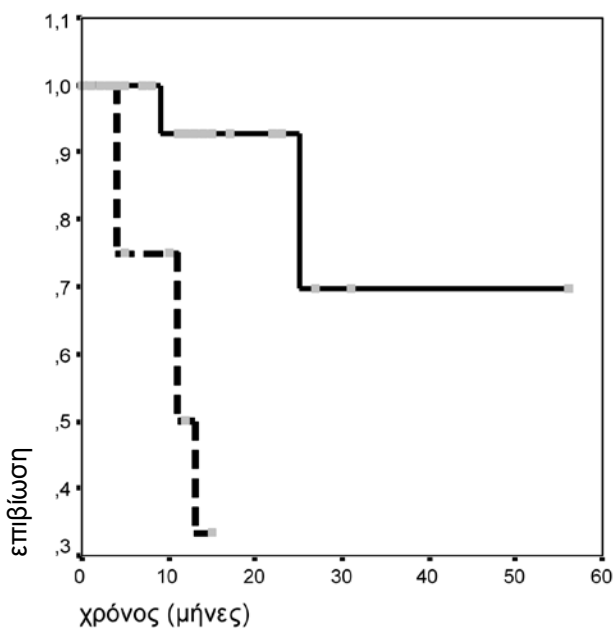
γοντική ανάλυση διαπιστώθηκε ότι η επάρκεια της κυτταρομείωσης ($p=0,003$), η έκταση της περιτοναϊκής διασποράς ($p=0,011$) και η έκταση προηγηθεισών επεμβάσεων ($p=0,048$) ήταν οι προγνωστικοί παράγοντες της επιβίωσης (Πίν. 5). Οι γυναίκες που δεν είχαν υποβληθεί σε επέμβαση (PSS-0) είχαν τετραετή επιβίωση σε ποσοστό 82% (Εικ. 2), ενώ οι γυναίκες με PCI <15 είχαν τετραετή επιβίωση σε ποσοστό 70% (Εικ. 3).

Πίνακας 5. Πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης.

Παράγοντας	HR	Τιμή p	95% CI
PSS	3,916	0,048	1,017–33,588
CC-score	8,993	0,003	2,597–95,11
PCI	6,406	0,011	1,975–211,22



Εικόνα 2. Επιβίωση ανάλογα με το PSS. Η συνεχής γραμμή παριστά τους ασθενείς με PSS-0 ενώ η διακεκομμένη τους ασθενείς με PSS-1, PSS-2, PSS-3.



Εικόνα 3. Επιβίωση ανάλογα με το PCI. Η συνεχής γραμμή παριστά ασθενείς με PCI <15 ενώ η διακεκομμένη ασθενείς με PCI >15.

Παρακολούθηση

Κατά την παρακολούθηση καταγράφηκαν υποτροπές της νόσου σε 13 ασθενείς (31,7%). Σε

8 από αυτές, η υποτροπή ήταν τοπικο-περιοχική και σε 5 μεμακρυσμένη. Από τη μονοπαραγοντική ανάλυση προέκυψε ότι το αυξημένο CA-125 ($p=0,016$) και το PSS ($p=0,026$) ήταν οι παράγοντες που σχετίζονταν με τις υποτροπές της νόσου. Από την πολυπαραγοντική ανάλυση διαπιστώθηκε ότι το CA-125 ($p=0,004$) ήταν προγνωστικός παράγοντας ανάπτυξης υποτροπής.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η βασική θεραπεία του επιθηλιακού καρκίνου των ωθηκών είναι η κυτταρομειωτική χειρουργική σε συνδυασμό με συμπληρωματική χημειοθεραπεία.⁴ Στην εν λόγω τακτική, το 80% των γυναικών απαντούν, αλλά η νόσος υποτροπιάζει σε ποσοστό 80%. Η συνολική πενταετής επιβίωση δεν υπερβαίνει το 20%.⁵ Για το λόγο αυτόν, νέες στρατηγικές θεραπείας δοκιμάζονται σήμερα, οι οποίες έχουν ως βάση την ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία. Ο καρκίνος των ωθηκών, κατά κύριο λόγο, είναι κακοήθεια τοπικο-περιοχικού χαρακτήρα.⁶ Στις συγκεκριμένες περιπτώσεις, το ισχυρότερο θεραπευτικό εργαλείο είναι η χειρουργική παρέμβαση, μέσω της οποίας είναι δυνατή η εξαίρεση του μεγαλύτερου δυνατού καρκινικού φορτίου. Ακόμη και εάν κατορθώσει ο χειρουργός να επιτύχει την εξαίρεση όλου του ορατού όγκου μακροσκοπικά, θα παραμείνει μικροσκοπικός υπολειμματικός όγκος, ο οποίος θα αναπτυχθεί και θα δημιουργήσει ορατή νόσο σε 2–3 χρόνια από την επέμβαση. Η εκρίζωση του μικροσκοπικού υπολειμματικού όγκου είναι δυνατή με τη χορήγηση ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας.¹ Τα περισσότερα κυτταροστατικά φάρμακα είναι μακρομοριακές ενώσεις, οι οποίες χορηγούμενες στην περιτοναϊκή κοιλότητα, έχουν την ιδιότητα να κατακρατούνται επί μακρόν στις επιφάνειες του περιτόναιου και να ασκούν τις φαρμακολογικές τους ιδιότητες έντονα και παρατεταμένα, πριν από την οριστική τους απορρόφηση στη συστηματική κυκλοφορία. Αυτό συμβαίνει, επειδή ο λειτουργικός φραγμός περιτόναιου-πλάσματος δεν επιτρέπει την άμεση και ταχεία απορρόφηση

τους. Η δυνατότητα δράσης των κυτταροστατικών δεν είναι απεριόριστη. Η διεισδυτικότητα και η αποτελεσματικότητα των κυτταροστατικών περιορίζονται μέχρι βάθους 2–3 mm και για το λόγο αυτόν, η ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία μπορεί να είναι αποτελεσματική μόνο μετά από κυτταρομειωτικές επεμβάσεις τύπου CC-0 και CC-1.^{7,8} Κατά συνέπεια, η αποτελεσματικότητα της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας σε επεμβάσεις τύπου CC-2 ή CC-3 είναι αμφιλεγόμενη.

Το σημαντικότερο και αποτελεσματικότερο κυτταροστατικό φάρμακο στον καρκίνο των ωοθηκών είναι η πλατίνη.⁵ Για να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά, αναγκαία προϋπόθεση είναι η ευαισθησία των ασθενών στο κυτταροστατικό φάρμακο, ειδάλλως η υποτροπή της νόσου πρέπει να θεωρείται βέβαιη. Στις περιπτώσεις γυναικών, ανθεκτικών στην πλατίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί η γεμισιταμίνη, για την οποία οι πειραματικές⁹ και οι κλινικές μελέτες είναι ιδιαίτερα αισιόδοξες,¹⁰ καθώς και η μιτοξανδρόνη.³

Επιπλέον, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η 5-φθοριοουρακίλη, η οποία πιθανόν να χρησιμοποιηθεί μόνο στην πρώιμη μετεγχειρητική χημειοθεραπεία, επειδή είναι φάρμακο ειδικό του κυτταρικού κύκλου, δεδομένου ότι δρα στη φάση G₂ του κυτταρικού κύκλου. Άλλα φάρμακα, αποτελεσματικά στην τοπικο-περιοχική δράση, είναι οι ταξάνες, οι οποίες χρησιμοποιούνται στην πρώιμη ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία.¹ Το βασικό μειονέκτημα της πρώιμης μετεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας, είναι ότι μετά τη σύγκλιση της κοιλίας, ενδεχομένως δεν είναι δυνατή η δράση του διαλύματος κυτταροστατικών σε όλες τις ορογονικές επιφάνειες, γιατί, π.χ. ο αριστερός λοβός του ήπατος καλύπτει την άνω επιφάνεια του στομάχου, ή οι έλικες του λεπτού εντέρου εγκλωβίζονται στην πύελο και δε διαβρέχονται επαρκώς.

Η έκταση της περιτοναϊκής κακοήθειας και η φυσική δραστηριότητα των ασθενών αποτελούν τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες νοσηρότητας και θνητότητας.^{11,12} Η έκπτωση της φυσικής δραστηριότητας, η οποία εν μέρει

οφείλεται στη νόσο, αλλά πιθανόν να οφείλεται και σε άλλα αίτια (συννοδά νοσήματα) σχετίζεται αρνητικά με την ομαλή μετεγχειρητική πορεία, επειδή μπορεί να αποτελεί αφετηρία μετεγχειρητικών επιπλοκών και θνητότητας. Επιπρόσθετα, εάν συνυπάρχει μεγάλης έκτασης περιτοναϊκή κακοήθεια, κατά κανόνα η εξέλιξη της άμεσης μετεγχειρητικής πορείας της ασθενούς είναι κακή.

Επειδή το ισχυρότερο εργαλείο θεραπείας των ενδοκοιλιακών και των ενδοπυελικών νοσημάτων με περιτοναϊκή κακοήθεια είναι η χειρουργική εξαίρεση του όγκου, η επάρκεια της κυτταρομείωσης, που αντικατοπτρίζει το χειρουργικό αποτέλεσμα, είναι ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας επιβίωσης.^{3–5,11,13} Η αναφερόμενη πενταετής επιβίωση κυμαίνεται περίπου σε ποσοστό 15–16%^{3,14} και η διάμεση επιβίωση μεταξύ 30–40 μηνών.¹⁵ Πριν από μερικά χρόνια, η κυτταρομείωση σε συνδυασμό με HIPEC χρησιμοποιείτο μόνο σε περιπτώσεις υποτροπής της νόσου, ενώ σήμερα εφαρμόζεται ευρέως τόσο στον πρωτοπαθή¹⁶ όσο και στο δευτεροπαθή καρκίνο των ωοθηκών.^{3,11,14,15,17}

Προς επίτευξη ικανοποιητικού αποτελέσματος, πολλές φορές απαιτείται η διενέργεια υφολικής κολεκτομής και τελικής μόνιμης ειλεοστομίας, επέμβαση η οποία έχει αποδείξει ότι εμφανίζει καλά αποτελέσματα σε μη γυναικολογικούς όγκους.¹⁸ Επιπλέον, μπορεί να απαιτηθεί δεξιά κολεκτομή, σε συνδυασμό με χαμηλή πρόσθια εκτομή του ορθού ή αντρεκτομή ή περιορισμένες εκτομές του λεπτού εντέρου. Βέβαια, όσο περισσότερες εκτομές του γαστρεντερικού σωλήνα διενεργούνται, τόσες περισσότερες αναστομώσεις απαιτούνται και κατά συνέπεια τόσο περισσότερο αυξάνει ο κίνδυνος των μετεγχειρητικών επιπλοκών, εξαιτίας διαφυγών από τις διενεργηθείσες αναστομώσεις. Στην παρούσα εργασία, λόγω της έκτασης της περιτοναϊκής κακοήθειας, απαιτήθηκε η διενέργεια πολλών εκτομών και αναστομώσεων και έτσι εξηγείται η νοσηρότητα η οφειλόμενη σε μεγάλο αριθμό διαφυγών των αναστομώσεων.

Πλήρης και τέλεια κυτταρομείωση δεν είναι πάντοτε δυνατό να διενεργηθεί, επειδή μεγάλης

έκτασης κακοήθεια στις ορογονικές επιφάνειες του λεπτού εντέρου ή επινέμηση λεμφαδένων μακριά από την πρωτοπαθή εστία, είναι παράγοντες, οι οποίοι δεν επιτρέπουν τη διενέργεια τέλειας κυτταρομείωσης.¹⁹ Στην παρούσα εργασία, περίπου στο 71% των ασθενών ήταν δυνατή η διενέργεια τέλειας κυτταρομείωσης. Η τέλεια κυτταρομείωση δεν ήταν δυνατή σε όλες τις ασθενείς, επειδή υπήρχε μεγάλος αριθμός επανεγχειρήσεων, εξαιτίας υποτροπών της νόσου. Κατά τις υποτροπές, λόγω της δημιουργίας των συμφύσεων και του ουλώδους ιστού, όπου αναπτύσσεται όγκος, ενισχύεται ο βαθμός δυσκολίας για τη διενέργεια τέλειας κυτταρομείωσης. Έτσι, οι προηγηθείσες επεμβάσεις, που εκτιμώνται με το δείκτη προηγηθεισών επεμβάσεων, αποτελούν

έναν από τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες της επιβίωσης.¹¹ Αυτό σημαίνει ότι η διενέργεια τέλειας κυτταρομείωσης κατά την πρώτη διάγνωση της νόσου είναι κριτικής σημασίας για την πρόγνωση των ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η χορήγηση υπέρθερμης διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας, ως συμπληρωματικής μεθόδου θεραπείας του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών είναι σχετικά νέα μέθοδος θεραπείας, τα αποτελέσματα της οποίας, τελικά, δεν έχουν κριθεί ακόμη. Φαίνεται, ότι με τη χρήση της βελτιώνεται η συνολική επιβίωση.

ABSTRACT

The hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as an alternative treatment in advanced ovarian cancer

A. A. Tentes, D. Kyziridis, M. Tsavdaridou, C. Karamveri

Department of Surgery, Didimotichon General Hospital, Didimotichon, Greece

AIM: Cytoreductive surgery combined with systemic chemotherapy is the standard treatment of epithelial ovarian cancer. The hyperthermic intraoperative chemotherapy (HIPEC) has been introduced as an alternative treatment the last decade. The purpose of the study was the investigation of the effect of HIPEC integrated in maximal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer. **METHOD:** From 2005–2009, 41 women, mean age 59.7±14 (16–82) years, underwent maximal cytoreductive surgery and HIPEC for advanced epithelial ovarian cancer. Clinical and histopathological variables were correlated to survival, recurrences, hospital mortality and morbidity. **RESULTS:** The hospital mortality and the morbidity rate were 4.9% and 34.1%, respectively. Overall 4-year survival rate was 53%. The completeness of cytoreduction ($p=0.003$), the extent of peritoneal spread ($p=0.011$) and the prior surgery score ($p=0.048$) were identified as prognostic indicators of survival. The incidence of recurrence was 31.7%. **CONCLUSIONS:** Cytoreductive surgery combined with HIPEC is a new method of treatment for advanced epithelial ovarian cancer. It seems that long-term survival is improved.

KEY WORDS: Cytoreduction, intraperitoneal chemotherapy, morbidity, mortality, ovarian cancer, survival

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sugarbaker PH. Review of a personal experience in the management of carcinomatosis and sarcomatosis. *Jpn J Clin Oncol* 2001, 31:573–583
2. Helm CW, Randall-Whitis L, Martin RS 3rd et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in conjunction with surgery for the treatment of recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007, 105:90–96
3. Piso P, Dahlke MH, Loss M et al. Cytoreduc-

- tive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2004, 2:21
4. Randall TC, Rubin SC. Cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Surg Clin North Am* 2001, 81:871–883
 5. Neijt J. *Ovarian cancer. Rethinking prognostic factors and chemotherapy*. ASCO Educational Book 1994:214–220
 6. Sugarbaker PH. Observation concerning cancer spread within the peritoneal cavity and concepts supporting an ordered pathophysiology. In: Sugarbaker P (ed) *Peritoneal carcinomatosis: Principles of management*. Kluwer Academic Publishers, Boston, 1996:79–100
 7. Fernandez-Trigo V, Stuart OA, Stephens AD et al. Surgically directed chemotherapy: Heated intraperitoneal lavage with mitomycin-C. In: Sugarbaker P (ed) *Peritoneal carcinomatosis: Drugs and diseases*. Kluwer Academic Publishers, Boston, 1996:51–61
 8. Sugarbaker PH, Stuart OA, Vidal-Jove J et al. Studies of the peritoneal-plasma barrier after systemic mitomycin C administration. *Reg Cancer Treat* 1993, 4:188–194
 9. Ridwelski K, Meyer F, Hribaschek A et al. Intraoperative and early postoperative chemotherapy into the abdominal cavity using gemcitabine may prevent postoperative occurrence of peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2002, 79:10–16
 10. Sabbatini P, Aghajanian C, Leitao M et al. Intraperitoneal cisplatin with intraperitoneal gemcitabine in patients with epithelial ovarian cancer: Results of a phase I/II trial. *Clin Cancer Res* 2004, 10:2962–2967
 11. Look M, Chang D, Sugarbaker PH. Long-term results of cytoreductive surgery for advanced and recurrent epithelial ovarian cancers and papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Int J Gynecol Cancer* 2004, 14:35–41
 12. Tentes AAK, Tripsiannis G, Markakidis SK et al. Peritoneal cancer index: A prognostic indicator of survival in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003, 29:69–73
 13. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002, 20:1248–1259
 14. Raspagliesi F, Kusamura S, Campos Torres JC et al. Cytoreduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in advanced/recurrent ovarian cancer patients: The experience of National Cancer Institute of Milan. *Eur J Surg Oncol* 2006, 32:671–675
 15. Pavlov MJ, Kovacevic PA, Ceranic MS et al. Cytoreductive surgery and modified heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced and recurrent ovarian cancer – 12-year single center experience. *Eur J Surg Oncol* 2009, 35:1186–1191
 16. Armstrong DK, Bundi B, Wenzel L et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006, 354:34–43
 17. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008, 113:315–325
 18. Stamou KM, Karakozis S, Sugarbaker PH. Total abdominal colectomy, pelvic peritonectomy, and end-ileostomy for the surgical palliation of mucinous peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic cancer. *J Surg Oncol* 2003, 83:197–203
 19. Tentes AAK, Mirelis CG, Markakidis SK et al. Long-term survival in advanced ovarian carcinoma following cytoreductive surgery with standard peritonectomy procedures. *Int J Gynecol Cancer* 2006, 16:490–495

Δέκα χρόνια εμπειρίας στη χειρουργική αντιμετώπιση των λειομυμάτων οισοφάγου

Χ. Αστερίου,¹ Ν. Σαλβερίδης,² Α. Κλέωντας,¹ Χ. Καρβέλας,¹
Β. Λαγόπουλος,¹ Ν. Μπανιά,³ Ν. Μπαρμπετάκης¹

¹Θωρακοχειρουργική Κλινική, Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Θεαγένειο», Θεσσαλονίκη,
²Α΄ Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Καβάλας, Καβάλα, ³Α΄ Παθολογική Κλινική, Γενικό Περιφερειακό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα λειομύματα είναι τα πιο συχνά καλοήγη νεοπλάσματα του οισοφάγου. **ΣΚΟΠΟΣ:** Η παρουσίαση 9 ασθενών που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά την τελευταία δεκαετία. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ:** Αναλύθηκαν αναδρομικά τα επιδημιολογικά στοιχεία (ηλικία, φύλο), η συμπτωματολογία, η διαγνωστική προσέγγιση, η εντόπιση του όγκου, τα ιστοπαθολογικά ευρήματα, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χειρουργικής εκτομής. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Χειρουργήθηκαν 6 άνδρες και 3 γυναίκες με μέσον όρο ηλικίας τα 56,3 έτη. Σε 4 ασθενείς, ο όγκος εντοπίστηκε στο κάτω τριτημόριο του οισοφάγου, ενώ σε 5 στο μέσο τριτημόριο. Πέντε ασθενείς ανέφεραν δυσφαγία και επίμονη επιγαστραλγία. Επτά ασθενείς υποβλήθηκαν σε δεξιά οπισθοπλάγια θωρακοτομή με εκπυρήνιση του όγκου χωρίς αφαίρεση τμήματος του οισοφάγου, ενώ σε δύο περιπτώσεις η εξαίρεση του όγκου επιτεύχθηκε θωρακοσκοπικά. Η μέση διάμετρος των εκταμένων όγκων ήταν 4,2 cm. Σε όλους τους ασθενείς τα συμπτώματα εξαλείφθηκαν μετά από τη χειρουργική εκτομή, ενώ η μετεγχειρητική πορεία ήταν ομαλή. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Το λειομύμα του οισοφάγου είναι ένας καλοήθης όγκος που προκαλεί συμπτωματολογία μόνον όταν το μέγεθός του αυξηθεί σημαντικά. Η χειρουργική του εκπυρήνιση θεωρείται ασφαλής και αποτελεσματική, ενώ οι επιπλοκές είναι σπάνιες.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Λειομύμα, οισοφάγος, χειρουργική εκπυρήνιση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το λειομύμα ανήκει στους καλοήθεις όγκους του οισοφάγου. Άλλοι καλοήθεις όγκοι οισοφάγου είναι το αιμαγγείωμα, το λεμφαγγείωμα, το πλακώδες αδένωμα, ο ιναγγειώδης πολύποδας και το κοκκιωματώδες μυελοβλάστωμα. Η επίπτωση αυτών των όγκων αφορά στο 1% των νεοπλασμάτων του οισοφάγου με βάση τη διεθνή

βιβλιογραφία.¹ Τα λειομύματα είναι τα πιο συχνά καλοήγη νεοπλάσματα του οισοφάγου. Τα κυριότερα συμπτώματα που προκαλούν περιλαμβάνουν τη δυσφαγία και την επιγαστραλγία, τα οποία όμως δεν είναι ειδικά. Η διαφορική διάγνωση πρέπει

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Νικόλαος Μπαρμπετάκης, Αλ. Συμεωνίδη 2, 540 07 Θεσσαλονίκη,
Τηλ.: 2310 898 304, 6972 039 345, Fax: 2310 029143, e-mail: nibarbet@yahoo.gr

να περιλαμβάνει πάντα τον καρκίνο του οισοφάγου.² Σκοπός της μελέτης είναι η παρουσίαση εννέα περιστατικών που αντιμετωπίστηκαν στη Θωρακοχειρουργική Κλινική του Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης (ΑΝΘ) «Θεαγένειο» την τελευταία δεκαετία, δίνοντας έμφαση στη διάγνωση και στην αντιμετώπιση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο ΑΝΘ «Θεαγένειο» από το Σεπτέμβριο του 2000 έως το Σεπτέμβριο του 2010 και περιλαμβάνει 9 ασθενείς. Αναλύθηκαν τα επιδημιολογικά δεδομένα (ηλικία, φύλο), η συμπτωματολογία, η διαγνωστική προσέγγιση, η εντόπιση του όγκου, τα ιστοπαθολογικά ευρήματα, καθώς και η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χειρουργικής εκτομής. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν προεγχειρητικά σε οισοφαγογαστροσκόπηση, ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα και αξονική τομογραφία (CT) θώρακος. Βιοψία διά λεπτής βελόνης (fine needle aspiration, FNA) δε διενεργήθηκε σε κανέναν ασθενή.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Την ομάδα των ασθενών αποτέλεσαν 6 άνδρες και 3 γυναίκες με όρια ηλικίας 48–67 έτη και μέση ηλικία τα 56,3 έτη. Τα συχνότερα συμπτώματα ήταν η δυσφαγία και η επιγαστραλγία που αναφέρθηκαν από 5 ασθενείς, ενώ ένας ασθενής ανέφερε οπισθοστερνικό καύσο. Οι υπόλοιποι ασθενείς δεν ανέφεραν έντονη συμπτωματολογία, παρά μόνο άτυπη δυσφορία στο στήθος και στην άνω κοιλία. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε συγκεκριμένες εξετάσεις, οι οποίες κατέδειξαν όγκο οισοφάγου με χαρακτηριστικές λειομύωματος. Η εντόπιση του όγκου σε 4 ασθενείς ήταν στο κάτω τριτημόριο και σε 5 ασθενείς στο μέσο τριτημόριο του οισοφάγου.

Επτά ασθενείς υποβλήθηκαν σε δεξιά οπισθοπλάγια θωρακοτομή και μυοτομή του οισοφάγου με εκπυρήνιση του νεοπλάσματος, ενώ σε δύο

περιπτώσεις η εξαίρεση του όγκου επιτεύχθηκε θωρακοσκοπικά με VATS (video assisted thoracic surgery). Η ταχεία βιοψία έδειξε τυπική εικόνα λειομύωματος οισοφάγου. Κανένας ασθενής δεν υποβλήθηκε σε εκτομή τμήματος του οισοφάγου, ενώ η μέση διάμετρος των όγκων ήταν 4,2 cm. Δε διαπιστώθηκε κακοήθεια ή υποτροπή. Ο μέσος χρόνος νοσηλείας ήταν 7 ημέρες, ενώ δεν παρουσιάστηκαν επιπλοκές. Σε όλους τους ασθενείς τα συμπτώματα εξαλείφθηκαν μετά από τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου. Η μετεγχειρητική πορεία ήταν ομαλή με μηδενική νοσηρότητα και θνητότητα. Η κλινική εικόνα, τα διαγνωστικά ευρήματα και η αντιμετώπιση των ασθενών συνοψίζονται στον πίνακα 1.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα λειομύωματα αποτελούν καλοήθεις μεσεγχευματογενείς όγκους του οισοφάγου. Είναι οι συχνότεροι καλοήθεις όγκοι του οισοφάγου ενώ η συχνότητά τους ανέρχεται στο 60% όλων των καλοήθων όγκων του οργάνου.¹ Τα συμπτώματα που συνοδεύουν τα λειομύωματα δεν είναι ειδικά, φαίνεται όμως να είναι ανάλογα του μεγέθους του όγκου. Η δυσφαγία, η επιγαστραλγία και ο οπισθοστερνικός καύσος εμφανίζονται συνήθως όταν η διάμετρος του όγκου είναι μεγαλύτερη από 4,5–5 cm.³ Μικρότερα λειομύωματα προκαλούν ηπιότερη συμπτωματολογία, όπως ακαθόριστη δυσφορία ή ενδέχεται να διαδράμουν ασυμπτωματικά. Στην πλειονότητά τους οι όγκοι εντοπίζονται στα άνω δύο τριτημόρια του οισοφάγου. Στην παρούσα μελέτη η κατανομή ήταν σχεδόν ισότιμη στο μέσο και το κάτω τριτημόριο.

Το λειομύωμα και ο καρκίνος του οισοφάγου παρουσιάζονται με παρόμοια συμπτωματολογία. Η ομοιότητα στην κλινική εικόνα μπορεί να προκαλέσει διαγνωστικό πρόβλημα. Επομένως, είναι επιβεβλημένη η πλήρης προεγχειρητική διερεύνηση κάθε ασθενούς με συμπτώματα που παραπέμπουν σε όγκο οισοφάγου. Η οισοφαγογαστροσκόπηση και ο ενδοσκοπικός υπέρηχος είναι αναγκαία για να αποκλειστεί ο καρκίνος

Πίνακας 1. Κλινική συμπτωματολογία, αποτελέσματα διαγνωστικών εξετάσεων και χειρουργική προσπέλαση.

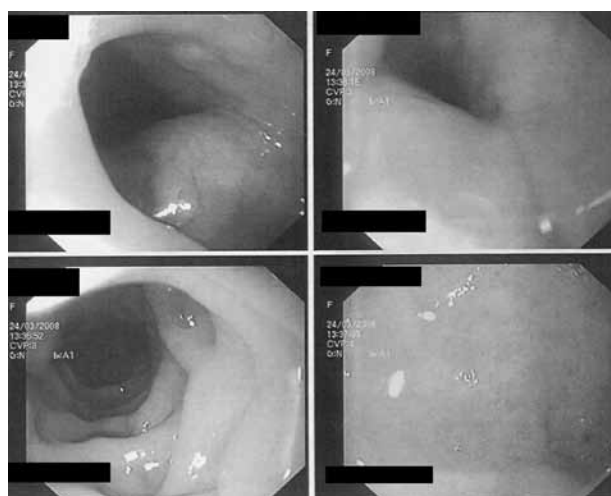
Φύλο	Ηλικία	Συμπτωματολογία	EGS-EUS	Διάμετρος	Αντιμετώπιση
♂	67	Δυσφαγία	Υποβλεννογόνιος υποχοϊκός όγκος στα 22–28 cm	5,9 cm	Δεξιά θωρακοτομή-εκπυρήνιση
♂	48	Δυσφορία επιγάστριου	Υποβλεννογόνιος υποχοϊκός όγκος στα 29–32 cm	2 cm	Δεξιά θωρακοτομή-εκπυρήνιση
♂	51	Επιγαστραλγία, δυσφαγία	Υποβλεννογόνιος υποχοϊκός όγκος στα 23–28 cm	4,8 cm	Δεξιά θωρακοτομή-εκπυρήνιση
♂	59	Δυσφορία επιγάστριου	Υποβλεννογόνιος υποχοϊκός όγκος στα 22–26 cm	2,7 cm	Δεξιά θωρακοτομή-εκπυρήνιση
♂	57	Δυσφαγία	Υποβλεννογόνιος υποχοϊκός όγκος στα 27–33 cm	5,2 cm	Δεξιά θωρακοτομή-εκπυρήνιση
♂	46	Δυσφαγία	Υποβλεννογόνιος υποχοϊκός όγκος στα 26–30 cm	4,1 cm	Θωρακοσκοπική (VATS) εκπυρήνιση
♀	61	Οπισθοστερνικός καύσος, δυσφαγία	Υποβλεννογόνιος υποχοϊκός όγκος στα 20–27 cm	6,5 cm	Δεξιά θωρακοτομή-εκπυρήνιση
♀	55	Δυσφορία επιγάστριου	Υποβλεννογόνιος υποχοϊκός όγκος στα 29–34 cm	3,1 cm	Δεξιά θωρακοτομή-εκπυρήνιση
♀	63	Δυσφορία επιγάστριου	Υποβλεννογόνιος υποχοϊκός όγκος στα 28–32 cm	3,9 cm	Θωρακοσκοπική (VATS) εκπυρήνιση

EGS: Esophagogastroscopy (οισοφαγογαστροσκόπηση), EUS: Endoscopic ultrasonography (ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα), VATS: Video assisted thoracic surgery (θωρακοσκοπική χειρουργική)

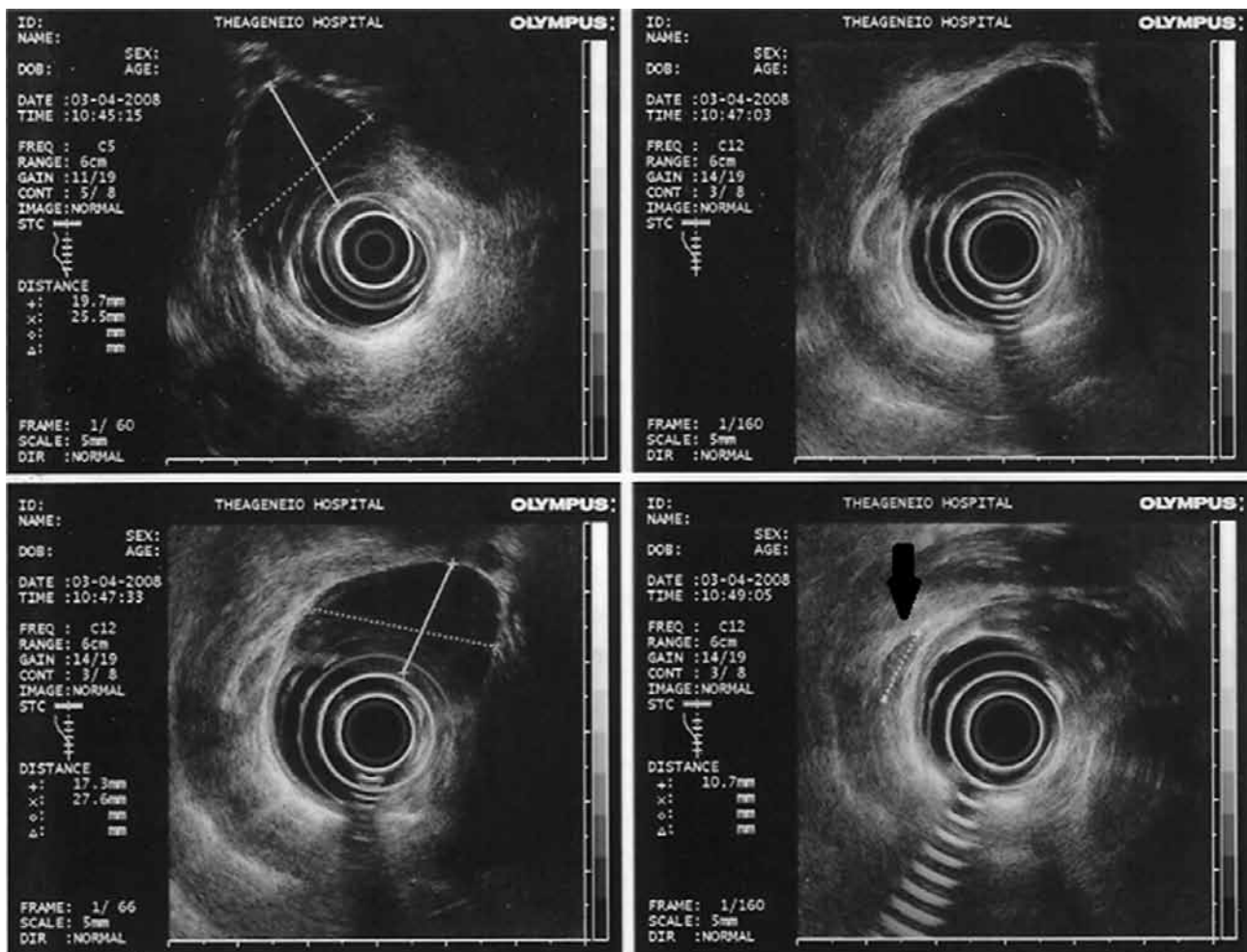
του οισοφάγου από τη διαφορική διάγνωση.^{4,5} Η τυπική υπερηχογραφική εικόνα του λειομυώματος είναι αυτή της ομοιογενούς υποχοϊκής βλάβης με σαφή όρια (Εικόνες 1, 2).^{6–8} Η αξονική τομογραφία θώρακος ολοκληρώνει την προεγχειρητική εκτίμηση του ασθενούς αποκαλύπτοντας τις περισσότερες φορές έναν όγκο οισοφάγου χωρίς λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου (Εικ. 3). Η προεγχειρητική βιοψία του όγκου τελεί υπό αμφισβήτηση.⁹ Οι συγγραφείς δεν προτείνουν την προεγχειρητική βιοψία, λόγω του κινδύνου δημιουργίας συριγγίου ή διαφυγής και πρόκλησης μεσοθωρακίτιδας. Επίσης, σε πολλές περιπτώσεις η βιοψία διά λεπτής βελόνης (FNA) δεν παρέχει αρκετό υλικό για να τεθεί ακριβής ιστοπαθολογική διάγνωση. Η μεγάλη πιθανότητα επιπλοκών της μεθόδου σε συνδυασμό με το μικρό όφελος για τον ασθενή υποδεικνύουν την αποφυγή πραγματοποίησης της διαγνωστικής βιοψίας, παρά το γεγονός ότι συστήνεται FNA με τη βοήθεια ενδοσκοπικού

υπερήχου από πολλούς ερευνητές.

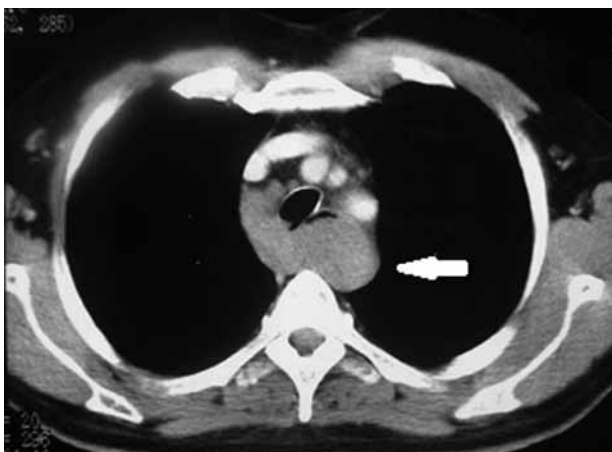
Κάθε συμπτωματικό λειομύωμα πρέπει να



Εικόνα 1. Ενδοσκοπική απεικόνιση λειομύωματος οισοφάγου. Αναδεικνύεται μια υποβλεννογόνια βλάβη που συμπιέζει τον αυλό του οισοφάγου, αφήνοντας άθικτο το βλεννογόνο του οργάνου.



Εικόνα 2. Ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα οισοφάγου. Ο όγκος παρουσιάζεται ως μια καλώς περιγεγραμμένη, ομοιογενής και υποηχοϊκή βλάβη με σαφή όρια, προερχόμενη από τη βλεννογόνια μίικη στοιβάδα. Σε αυτή την περίπτωση, το μέγεθος του όγκου είναι 2,7×1,7 cm. Επίσης, ανευρέθηκε και ένας μικρός λεμφαδένας διαμέτρου 1,07 cm (μαύρο βέλος).



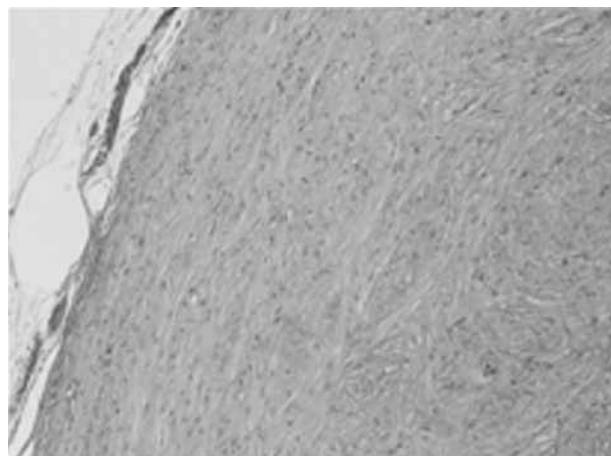
Εικόνα 3. Αξονική τομογραφία θώρακος που αποκαλύπτει μια μεγάλη μάζα προερχόμενη από το μέσο τμήμα του οισοφάγου (λευκό βέλος).

αφαιρείται. Στις περιπτώσεις, όπου η διάγνωση είναι τυχαία, κάποιοι συγγραφείς προτείνουν την τακτική παρακολούθηση με βαριούχο γέυμα και ενδοσκόπηση.⁹ Ωστόσο, στα εξειδικευμένα κέντρα η τακτική που εφαρμόζεται είναι η χειρουργική αφαίρεση του όγκου σε όλες τις περιπτώσεις λόγω της πιθανότητας, αν και σπάνια, κακοήθους εξαλλαγής. Διαφορετική προσπέλαση περιγράφεται ανάλογα με την εντόπιση του όγκου από ορισμένους ειδικούς. Η πλειονότητα των όγκων ανευρίσκεται στο μέσο και το κάτω τριτημόριο του οισοφάγου. Δεξιά θωρακοτομή προτείνεται στην πρώτη περίπτωση, ενώ αριστερή θωρακοκοιλιακή προσπέλαση στη δεύτερη περίπτωση.¹⁰ Με

βάση την εμπειρία των συγγραφέων, η δεξιά οπισθοπλάγια θωρακοτομή επιτρέπει την αφαίρεση όγκων και από τα δύο τριτημόρια του οισοφάγου. Η μυτομή του οισοφάγου και η εξωβλεννογόνιος εκπυρήνιση του λειομύματος αποτελεί την καθιερωμένη τακτική. Το έξω μυϊκό στρώμα του οισοφάγου διατέμνεται επιμήκως. Η παρασκευή και η εκτομή του όγκου με διαφύλαξη της ακεραιότητας του βλεννογόνου ολοκληρώνει την επέμβαση. Στην περίπτωση ρήξης της συνέχειας του βλεννογόνου πραγματοποιείται προσεκτική συμπλησίαση με απορροφήσιμα ράμματα και σύγκλιση των μυϊκών στρωμάτων, για την αποφυγή διαφυγής. Κρημνός τοιχωματικού υπεζωκότα ή καθήλωση πνευμονικού παρεγχύματος είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί για τη στεγανοποίηση της συρραφής. Σε μεγάλους όγκους αναφέρεται ακόμη και η εκτομή τμήματος του οισοφάγου.^{2,10}

Σύμφωνα όμως με τη διεθνή βιβλιογραφία, η εκπυρήνιση του όγκου θεωρείται ως η πλέον ενδεδειγμένη μέθοδος χειρουργικής αντιμετώπισης του λειομύματος. Η οισοφαγοαστρεκτομή είναι η επέμβαση εκλογής, αποκλειστικά σε περιπτώσεις οισοφαγικού καρκίνου. Αποτελεί μείζονα επέμβαση με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, λόγω της σοβαρότητας των πιθανών επιπλοκών.

Ιστοπαθολογικά, το λειομύμα αποτελείται από ατρακτοειδή κύτταρα και εμφανίζει χαμηλή έως μέτρια κυτταροβρίθεια. Τα κύτταρα έχουν ηωσινοφιλικό και ινώδες κυτταρόπλασμα (Εικ. 4). Σπάνια εμφανίζουν μιτώσεις. Σφαιρικές επασβεστώσεις είναι επίσης πιθανό να ανευρίσκονται. Τα λειομύματα παρουσιάζονται, τυπικά, θετικά για τη δεσμίνη και τη λεία μυϊκή ακτίνη, ενώ αρνητικά για το CD34 και το CD117 (c-kit).¹¹ Η διαφορική διάγνωση από τον οισοφαγικό καρκίνο



Εικόνα 4. Ιστοπαθολογική εικόνα λειομύματος (H-EX100). Ο όγκος αποτελείται από ομάδες επιμήκων κυττάρων με ωοειδείς πυρήνες και ποικίλες ποσότητες ηωσινοφιλικού ινώδους κυτταροπλάσματος.

(καρκίνωμα οισοφάγου από πλακώδη κύτταρα ή αδενοκαρκίνωμα της καρδιοοισοφαγικής συμβολής) δε θα πρέπει να αποτελεί πρόβλημα.

Το λειομύμα είναι ένας σπάνιος καλοήθης όγκος του οισοφάγου. Η σωστή προεγχειρητική εκτίμηση έχει μεγάλη σημασία στο σχεδιασμό της χειρουργικής επέμβασης. Η εκπυρήνιση της βλάβης μέσω δεξιάς οπισθοπλάγιας θωρακοτομής είναι η συχνότερη προσπέλαση.¹² Πλέον όμως, η θωρακοσκοπική χειρουργική εφαρμόζεται ολοένα και περισσότερο, ειδικά στα εξειδικευμένα κέντρα. Χάρη στην εμπειρία που έχει ήδη αποκτηθεί τα τελευταία χρόνια, η VATS προσέγγιση κερδίζει συνεχώς έδαφος έναντι της κλασικής θωρακοτομής. Οι μετεγχειρητικές επιπλοκές είναι σπάνιες, ενώ η ασφάλεια της μεθόδου θεωρείται δεδομένη. Η ανακούφιση των ασθενών από τα συμπτώματα είναι ο κανόνας και η πρόγνωση άριστη.

ABSTRACT**Ten years of experience on surgical treatment of esophageal leiomyomas**Ch. Asteriou,¹ N. Salveridis,² A. Kleontas,¹ Ch. Karvelas,¹ V. Lagopoulos,¹ N. Bania,³ N. Barbetakis¹¹Department of Cardiothoracic Surgery, "Theagenio" Anticancer Hospital, Thessaloniki, ²First Surgical Department, General Hospital, Kavala, ³First Department of Internal Medicine, "AHEPA" General University Hospital, Thessaloniki, Greece

Leiomyomas of esophagus, although rare, are the most frequent benign tumors of esophagus. **AIM:** Aim of this study is the presentation of 9 patients with esophageal leiomyomas who underwent surgical treatment during a 10-year period. **METHOD:** Epidemiological data (sex, age), the presenting symptoms, diagnostic examinations, tumor location, histopathological findings, as well the safety and efficacy of surgical resection are analyzed and assessed. **RESULTS:** Six men and 3 women with mean age of 56.3 years were operated. In four cases, the tumor was located at the lower esophagus, while in the other five cases, the leiomyoma was found at the median third of esophagus. Five patients had severe symptoms related to the leiomyoma, such as dysphagia and epigastric pain. Seven patients underwent a right postolateral thoracotomy with enucleation of the lesion, while in two cases a VATS (video assisted thoracic surgery) procedure was performed. None of them received resection of part of the esophagus. The mean diameter of the resected tumors was 4.3 cm. The dimensions of leiomyomas were immediately associated with the symptoms. In no case, malignancy or recurrence was detected. All patients were relieved from their symptoms, while postoperative morbidity and mortality did not occur. **CONCLUSIONS:** Esophageal leiomyoma is a benign tumor, which causes symptoms only if its size becomes large. Surgical enucleation is considered to be safe and effective, without complications.

KEY WORDS: Esophagus, leiomyoma, surgical enucleation**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- Mutrie CJ, Donahue DM, Wain JC et al. Esophageal leiomyoma: A 40-year experience. *Ann Thorac Surg* 2005, 79:1122–1125
- Wang Y, Zhang R, Ouyang Z et al. Diagnosis and surgical treatment of esophageal leiomyoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2002, 24:394–396
- Chak A. EUS in submucosal tumors. *Gastrointest Endosc* 2002, 56(Suppl 4):S43–S48
- Wang Y, Sun Y, Liu Y et al. Transesophageal intraluminal ultrasonography in diagnosis and differential diagnosis of esophageal leiomyoma. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2002, 82:456–458
- Palazzo L, Landi B, Cellier C et al. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours. *Gut* 2000, 46:88–92
- Levine MS, Buck JL, Pantongrag-Brown L et al. Esophageal leiomyomatosis. *Radiology* 1996, 199:533–536
- Rösch T, Kapfer B, Will U et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: A prospective multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 2002, 37:856–862
- Waxman I, Saitoh Y, Raju GS et al. High-frequency probe EUS-assisted endoscopic mucosal resection: A therapeutic strategy for submucosal tumors of the GI tract. *Gastrointest Endosc* 2002, 55:44–49
- Punpale A, Rangole A, Bhambhani N et al. Leiomyoma of esophagus. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2007, 13:78–81
- Bonavina L, Segalin A, Rosati R et al. Surgical therapy of esophageal leiomyoma. *J Am Coll Surg* 1995, 181:257–262
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001, 438:1–12
- Asteriou C, Konstantinou D, Lalountas M et al. Nine years experience in surgical approach of leiomyomatosis of esophagus. *World J Surg Oncol* 2009, 7:102

Συστηματικές και περιοχικές υποτροπές μετά από αρνητική βιοψία λεμφαδένα φρουρού σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου

Ι.Γ. Κακλαμάνος,¹ Κ. Συρίγος,² Κ. Μπίρμπας,¹ Γ. Μπονάτσος¹

¹Χειρουργική Κλινική, Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα,

²Ογκολογική Μονάδα, Νοσοκομείο «Σωτηρία», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΣΚΟΠΟΣ: Η ανίχνευση του λεμφαδένα φρουρού (ΛΦ) αποτελεί σήμερα τη μέθοδο εκλογής για τη σταδιοποίηση της μασχάλης, σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή του ποσοστού των περιοχικών και των συστηματικών υποτροπών σε ασθενείς με αρνητικό ΛΦ και οι οποίοι δεν υποβλήθηκαν σε λεμφαδενικό καθαρισμό. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ:** Η σειρά περιλαμβάνει 168 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επιτυχή ανίχνευση ΛΦ σε μια περίοδο 8 ετών. Από αυτούς, 114 ασθενείς (67,9%) είχαν αρνητική βιοψία. Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 34 μήνες. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Ένας ασθενής (0,87%) παρουσίασε υποτροπή στη μασχάλη και ένας εμφάνισε (0,87%) συστηματική υποτροπή. Και οι δύο ασθενείς είχαν υποβληθεί σε επικουρική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Ο μόνος παράγοντας που συσχετίστηκε με την εμφάνιση υποτροπής ήταν το μέγεθος του όγκου ($p=0,032$). **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η εμφάνιση υποτροπών στη μασχάλη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που έχουν υποβληθεί σε αρνητική βιοψία ΛΦ είναι ένα σπάνιο φαινόμενο με αμφιλεγόμενη κλινική σημασία. Το ποσοστό είναι σαφώς χαμηλότερο των αναμενόμενων ψευδώς αρνητικών, γεγονός που πιθανότατα οφείλεται στη βιολογική συμπεριφορά του όγκου αλλά και στη δράση των επικουρικών θεραπειών.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Καρκίνος μαστού, λεμφαδένας φρουρός, υποτροπή

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού (ΛΦ) είναι μια ακριβής μέθοδος σταδιοποίησης των μασχαλιαίων λεμφαδένων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου.

Μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες έχουν τεκ-

μηριώσει ότι με τη χρήση της συγκεκριμένης μεθόδου είναι δυνατό να αποφευχθεί ο ριζικός λεμφαδενικός καθαρισμός της μασχάλης, όταν ο ΛΦ είναι αρνητικός.^{1,2} Με αυτόν τον τρόπο

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Ιωάννης Γ. Κακλαμάνος, Κηφισίας 71, 115 21 Αθήνα, Τηλ.: 210 69 26 724,
e-mail: ikakla@med.uoa.gr

αποφεύγεται η σχετικά υψηλή νοσηρότητα του λεμφαδενικού καθαρισμού.

Σημαντικές προϋποθέσεις για την εφαρμογή της μεθόδου είναι η υψηλή αποτελεσματικότητα και το χαμηλό ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων.

Παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν τα παραπάνω ποσοστά συνδέονται τόσο με τον ασθενή (σωματικό βάρος, ηλικία, μέγεθος όγκου), όσο και με τη χειρουργική πράξη (ανιχνευτική ουσία, θέση έγχυσης, εμπειρία χειρουργού). Κλινικές οδηγίες προσδιορίζουν ότι για την εφαρμογή της μεθόδου το ποσοστό ανίχνευσης του ΛΦ πρέπει να είναι >90% και το ποσοστό ψευδώς αρνητικών <5–7%.³

Τηρουμένων των παραπάνω προϋποθέσεων, το ποσοστό των υποτροπών στην περιοχή της μασχάλης αλλά και των συστηματικών υποτροπών σε ασθενείς με αρνητικό ΛΦ, αναμένεται να είναι εξαιρετικά χαμηλό και σαφώς συγκρινόμενο με το ποσοστό υποτροπών ασθενών που έχουν υποβληθεί σε αρνητικό ριζικό λεμφαδενικό καθαρισμό μασχάλης.

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η καταγραφή και η αξιολόγηση των περιοχικών και των συστηματικών υποτροπών ασθενών που έχουν υποβληθεί σε αρνητική βιοψία ΛΦ χωρίς την περαιτέρω διενέργεια λεμφαδενικού καθαρισμού.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βιοψία ΛΦ από την ομάδα της Χειρουργικής Κλινικής του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Οι βασικές ενδείξεις για τη χρησιμοποίηση της μεθόδου του ΛΦ περιελάμβανε ασθενείς με διάγνωση διηθητικού καρκινώματος του μαστού και αρνητική κλινική εξέταση της σύστοιχης μασχάλης. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ενδοπορικό (*in situ*) καρκίνωμα, όγκους μεγέθους >3 cm, ασθενείς ηλικίας > 80 ετών και ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική χημειοθεραπεία.

Όλες οι επεμβάσεις εκτελέστηκαν από τον ίδιο χειρουργό, εκπαιδευμένο στη Χειρουργική Ογκολογία και με εμπειρία 50 επεμβάσεων ανίχνευσης ΛΦ σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή μελάνωμα (30 επεμβάσεις, με ποσοστό ανίχνευσης >90% και ποσοστό ψευδώς αρνητικών <5% κατά τη φάση τεκμηρίωσης της μεθόδου).

Η μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών για υποτροπές έγινε σύμφωνα με τις κλινικές οδηγίες του NCCN (National Comprehensive Cancer Network, ΗΠΑ) και τα στοιχεία καταγράφηκαν προοπτικά σε βάση δεδομένων (Microsoft Access 2007, Microsoft®, Redmond, WA).

Ουσίες ανίχνευσης

Ως ουσίες ανίχνευσης χρησιμοποιήθηκαν το κυανού του μεθυλενίου (KM) και το κολλοειδές Tc⁹⁹.

Η έγχυση του KM έγινε είτε υποθηλαίως είτε περί τον όγκο. Ακολουθούσε ήπια μάλαξη της περιοχής για 5 min και χειρουργική τομή στη μασχάλη μετά από τουλάχιστον 15 min. Αφαιρέθηκαν όλοι οι χρωματισμένοι λεμφαδένες, καθώς και οι λεφαδένες στους οποίους κατέληγαν κεχρωσμένα λεμφαγγεία.

Στην περίπτωση της χρήσης του ραδιοϊσοτόπου εφαρμόστηκε η τεχνική της υποθηλαίας έγχυσης 2–5 ώρες πριν από την επέμβαση.

Για τη διεγχειρητική ανίχνευση του λεμφαδένα χρησιμοποιήθηκε ανιχνευτής Europrobe III (Eurorad SA, Marne, France).

Για το χαρακτηρισμό των ΛΦ με την εν λόγω μέθοδο εφαρμόστηκε η αρχή του 10% (λεμφαδένες με αριθμό κρούσεων >10% των κρούσεων που μετρήθηκαν στην περιοχή του όγκου).

Όλοι οι λεμφαδένες ελέγχθηκαν ιστολογικά κατά τη διάρκεια του χειρουργείου σε τομές κρουστάτου με χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης. Τουλάχιστον τρεις τομές εξετάστηκαν από κάθε ΛΦ. Σε ασθενείς με θετικούς ΛΦ ακολούθησε λεμφαδενικός καθαρισμός μασχάλης επιπέδου II. Όλοι οι αρνητικοί ΛΦ ελέγχθηκαν ιστολογικά σε μονιμοποιημένες τομές μετά από τη χειρουργική επέμβαση. Ανοσοϊστοχημικός έλεγχος για κερα-

τήνη χρησιμοποιήθηκε σε περιπτώσεις αμφίβολου ιστολογικού ελέγχου. Καρκινική διήθηση των λεμφαδένων <2 mm ορίστηκε ως μικρομετάσταση, ενώ διήθηση <0,2 mm θεωρήθηκε ως διήθηση από μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα.

Στατιστική ανάλυση

Για να διερευνηθεί η πιθανή συσχέτιση παραγόντων με το ποσοστό υποτροπής χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία συσχέτισης Pearson και η δοκιμασία μονοπαραγοντικής ανάλυσης. Στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν διπλής κατεύθυνσης τιμές $p < 0,05$. Για τους υπολογισμούς χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPSS 17 [Statistical Package for Social Sciences] (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από το Νοέμβριο του 2001 έως τον Ιούνιο του 2010, 189 ασθενείς υποβλήθηκαν σε βιοψία λεμφαδένα φρουρού. Η ανίχνευση του ΛΦ ήταν επιτυχής σε 168 (94%) ασθενείς. Ως ουσίες ανίχνευσης χρησιμοποιήθηκαν κυρίως το κυανούν του μεθυλενίου (131 ασθενείς), το ραδιενεργό κολλοειδές τεχνητό (20 ασθενείς) ή ο συνδυασμός των δύο (17 ασθενείς). Από αυτούς, 54 ασθενείς βρέθηκαν να έχουν διηθημένους ΛΦ είτε στην ταχεία είτε στην κανονική βιοψία. Από το σύνολο των 168 επιτυχών επεμβάσεων, 114 (67,9%) ασθενείς είχαν αρνητικούς λεμφαδένες.

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών με αρνητική βιοψία ΛΦ παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Από τους 114 ασθενείς με αρνητική βιοψία ΛΦ, μία ασθενής (0,87%) παρουσίασε περιοχική και μία (0,87%) συστηματική υποτροπή.

Η μία ασθενής ηλικίας 45 ετών, 44 μήνες μετά από τη διάγνωση παρουσίασε ψηλαφητό μασχαλιαίο λεμφαδένα, μεγέθους 2 cm ο οποίος στην κυτταρολογική εξέταση αποδείχθηκε ότι ήταν διηθημένος. Δεν υπήρχε άλλη ένδειξη νόσου στη συγκεκριμένη ασθενή. Η πρωτοπαθής βλάβη ήταν πορογενές αδενοκαρκίνωμα μεγέθους 2,3 cm, grade II. Η ασθενής είχε υποβληθεί σε

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών με αρνητική βιοψία λεμφαδένα φρουρού.

Μέση ηλικία (έτη)	57,5
Μέθοδος ανίχνευσης	
Κυανούν του μεθυλενίου	89
Τεχνητό	14
Συνδυασμός αυτών	11
Τύπος επέμβασης	
Τοπική εκτομή	93 (81,6%)
Μαστεκτομή	21 (18,4%)
Μέγεθος όγκου (cm)	15,9
Μέση/διάμεση διάρκεια παρακολούθησης (μήνες)	35/34
Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία (n)	90
Συμπληρωματική χημειοθεραπεία (n)	76

επικουρική ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία. Ακολούθησε λεμφαδενικός καθαρισμός επιπέδου II και χημειοθεραπεία. Η ασθενής είναι ελεύθερη νόσου 13 μήνες μετά.

Η άλλη ασθενής, ηλικίας 65 ετών, παρουσίασε οζώδη οστική μετάσταση μεγέθους 1 cm στο κρανίο, 56 μήνες μετά από την πρώτη θεραπεία. Η πρωτοπαθής βλάβη ήταν πορογενές αδενοκαρκίνωμα 2,6 cm και είχε υποβληθεί επίσης σε επικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία. Η ασθενής υποβλήθηκε σε χειρουργική εκτομή της βλάβης και χημειοθεραπεία, αλλά 7 μήνες μετά παρουσίασε ηπατικές μεταστάσεις.

Η ανίχνευση των ΛΦ και στις δύο ασθενείς είχε γίνει με κυανούν του μεθυλενίου και είχε ανευρεθεί ένας ΛΦ. Εξετάζοντας τους παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν το ποσοστό των υποτροπών, η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι οι υποτροπές σχετιζόνταν μόνο με το μέγεθος του όγκου ($p=0,032$, $r^2=0,040$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο βασικός στόχος της εφαρμογής της βιοψίας του ΛΦ είναι η ακριβής σταδιοποίηση των μασχαλιαίων λεμφαδένων και η αποφυγή του ριζικού λεμφαδενικού καθαρισμού σε ασθενείς με αρνητικό ΛΦ. Η αξιολόγηση της αξιοπιστίας της μεθόδου διήλθε από ένα στάδιο που διήρκεσε αρκετά χρόνια, κατά το οποίο μετά από τη βιοψία του ΛΦ ακολουθούσε πλήρης λεμφαδενικός καθαρισμός της μασχάλης, ώστε να καταγραφεί το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών περιπτώσεων. Στη συνέχεια, με την απόκτηση εμπειρίας και την επίτευξη ενός ποσοστού ψευδώς αρνητικών <5%, η μέθοδος άρχισε να εφαρμόζεται ως αυτόνομη μέθοδος σταδιοποίησης της μασχάλης. Παρόλα αυτά, παραμένει το ερώτημα της «τύχης» των ασθενών με αρνητικό ΛΦ. Στην παρούσα σειρά, το συνολικό ποσοστό των υποτροπών ήταν 1,7% αλλά αν υπολογιστούν μόνον οι υποτροπές στη μασχάλη το ποσοστό ήταν 0,87%. Οι αναφορές από άλλες σειρές παρουσιάζουν επίσης πολύ χαμηλά ποσοστά υποτροπών.⁴⁻⁶ Επειδή γενικά η περίοδος παρακολούθησης των ασθενών στις έως τώρα αναφορές δεν είναι ιδιαίτερα μακρά, είναι ενδιαφέρον ότι σε μια σειρά με διάρκεια παρακολούθησης >5 έτη,⁷ το ποσοστό υποτροπών ήταν μεγαλύτερο από άλλες σειρές (2,68%). Στη σειρά που παρουσιάζεται εδώ, η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν σχετικά βραχεία (34 μήνες).

Σε μια μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 14.959 ασθενείς, το ποσοστό των υποτροπών στη μασχάλη ήταν 0,3%, ενώ οι περισσότερες παρουσιάστηκαν από 10–40 μήνες μετά από την πρώτη θεραπεία.⁸

Η ερμηνεία του φαινομένου των μασχαλιαίων υποτροπών σε ασθενείς με αρνητικό λεμφαδένα φρουρό είναι σύνθετη. Μια προφανής ερμηνεία είναι ότι παρόμοιες υποτροπές παρουσιάζονται σε ασθενείς με ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Άλλη ερμηνεία, η οποία έχει υποστηριχθεί με παθολογοανατομική μελέτη,⁹ θα ήταν ότι ακόμη και ένας αρνητικός λεμφαδένας θα μπορούσε να

τροφοδοτείται από ένα προσαγωγό αγγείο που περιέχει καρκινικά κύτταρα, τα οποία δυνητικά αναπτύσσονται (*in transit* μετάσταση). Σε κάθε περίπτωση, φαίνεται ότι οι περιοχικές υποτροπές σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε λεμφαδενικό καθαρισμό είναι ελάχιστες. Ακόμη και σε ασθενείς με θετικό ΛΦ, η ανάπτυξη υποτροπής στη μασχάλη είναι ένα σχετικά σπάνιο φαινόμενο με απροσδιόριστη κλινική σημασία.^{10,11}

Ένα σημαντικό στοιχείο που εξηγεί την εν λόγω παρατήρηση είναι ότι στις περισσότερες μελέτες που εξετάζουν παρόμοιες παραμέτρους, όπως και στην παρούσα μελέτη, η μέθοδος του ΛΦ εφαρμόζεται κυρίως σε ασθενείς με T1 όγκους ή T2 <3 cm. Στους ασθενείς αυτούς, ο θετικός ΛΦ είναι πιθανότατα ο μοναδικός θετικός μασχαλιαίος λεμφαδένας.

Το ποσοστό των υποτροπών στη μασχάλη σε ασθενείς με αρνητικό ΛΦ που δεν έχουν υποβληθεί σε λεμφαδενικό καθαρισμό είναι σαφώς μικρότερο από το γενικά αποδεκτό ποσοστό των ψευδώς αρνητικών. Αυτό είναι ένα εξαιρετικά ενδιαφέρον στοιχείο που πιθανόν να οφείλεται στην επίδραση της ακτινοθεραπείας στην οποία υποβάλλονται σχεδόν όλοι οι ασθενείς μετά από τοπικές εκτομές. Είναι πιθανόν δηλαδή η ακτινοβολία να καταστρέφει καρκινικά κύτταρα στους μασχαλιαίους λεμφαδένες, αφού τα περισσότερα πρωτόκολλα σήμερα περιλαμβάνουν πεδία ακτινοβολίας στη μασχάλη.

Αξιοσημείωτο είναι επίσης ότι το ποσοστό υποτροπών στη μασχάλη σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε λεμφαδενικό καθαρισμό με αρνητικούς λεμφαδένες μπορεί να φθάσει το 1–2%.¹²

Στην παρούσα μελέτη, καθώς και στη σχετική βιβλιογραφία, το ποσοστό των υποτροπών –εξαιρουμένων των τοπικών υποτροπών– σε ασθενείς με αρνητικό ΛΦ είναι ελάχιστο. Παρόλα αυτά, έχει επιχειρηθεί η πιθανή συσχέτιση του κινδύνου για υποτροπή με παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή ή την τεχνική της μεθόδου, όπως την ουσία ανίχνευσης, τον τρόπο έγχυσης ή τα ιστολογικά χαρακτηριστικά.⁸

Στη σειρά που παρουσιάζεται εδώ, το ποσοστό υποτροπής συσχετίστηκε θετικά μόνο με το μέγεθος του όγκου. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με τη μέθοδο ανίχνευσης που χρησιμοποιήθηκε. Λόγω του μικρού αριθμού των παρατηρήσεων, της έλλειψης ομοιομορφίας μεταξύ των ομάδων αλλά και της αναδρομικής φύσης της μελέτης, πιστεύουμε ότι οι παραπάνω συσχετίσεις έχουν περιορισμένη κλινική σημασία και έτσι δεν παρουσιάζονται αναλυτικά.

Συμπερασματικά, η εμφάνιση υποτροπών στη μασχάλη, σε ασθενείς με αρνητικό ΛΦ, είναι σπάνιο

φαινόμενο το οποίο φαίνεται ότι οφείλεται τόσο σε ψευδώς αρνητικές βιοψίες όσο και στο φαινόμενο των “*in transit*” μεταστάσεων. Η αντιμετώπισή τους αποφασίζεται μετά από επανασταδιοποίηση της νόσου.

Η προσπάθεια για επαναπροσδιορισμό του ρόλου του λεμφαδενικού καθαρισμού της μασχάλης έχει οδηγήσει σε μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες σήμερα,¹³ ώστε να επιχειρούν να καθορίσουν την κλινική σημασία του, ακόμη και σε ασθενείς με θετικό ΛΦ και T1 όγκους.

ABSTRACT

Regional and systemic recurrences in patients with early-stage breast cancer followed by negative sentinel node biopsy

I.G. Kaklamanos,¹ K. Syrigos,² K. Birbas,¹ G. Bonatsos¹

¹*Surgery Clinic, Faculty of Nursing, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, ²Oncology Unit, “Sotiria” General Hospital, Athens, Greece*

BACKGROUND: Sentinel lymph node biopsy is the procedure of choice for staging the axilla in patients with early-stage breast cancer. **AIM:** The aim of this study is to record the incidence of regional and systemic recurrences in patients with negative sentinel node biopsy not followed by axillary dissection. **METHOD:** A series of 168 patients who underwent a successful sentinel node biopsy in an eight-year period has been studied. **RESULTS:** One hundred fourteen (67.9%) patients had a negative sentinel node biopsy. With a median follow-up of 34 months, one patient (0.87%) developed an axillary recurrence and one patient a systemic recurrence. Both patients underwent adjuvant chemotherapy and radiotherapy after the original treatment. Tumor size was correlated with the incidence of recurrence ($p=0.032$). **CONCLUSIONS:** Axillary recurrence in patients with negative sentinel node biopsy is a rare phenomenon with uncertain clinical significance. The incidence is clearly lower than the expected rate of false-negative results. This may be explained by the biological behavior of the tumor and the impact of adjuvant treatment.

KEY WORDS: Breast cancer, recurrence, sentinel node

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Krag D, Weaver D, Ashikaga T et al. The sentinel node in breast cancer – a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998, 339:941–946
2. Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003, 349:546–553
3. Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al. Sentinel

- lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: Results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91:368–373
4. Naik AM, Fey J, Gemignani M et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: A follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg* 2004, 240:462–468

5. Bergkvist L, de Boniface J, Jönsson PE et al. Axillary recurrence rate after negative sentinel node biopsy in breast cancer: Three-year follow-up of the Swedish Multicenter Cohort Study. *Ann Surg* 2008, 247:150–156
6. Veronesi U, Galimberti V, Mariani L et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: Early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer* 2005, 41:231–237
7. De Kanter AY, Menke-Pluymers MM, Wouters MW et al. 5-year follow-up of sentinel node negative breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2006, 32:282–286
8. Van der Ploeg IM, Nieweg OE, van Rijk MC et al. Axillary recurrence after a tumor-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2008, 34:1277–1284
9. Van Deurzen CH, Borgstein PJ, van Diest PJ et al. In-transit lymph node metastases in breast cancer: A possible source of local recurrence after Sentinel Node procedure. *J Clin Pathol* 2008, 61:1314–1316
10. Fant JS, Grant MD, Knox SM et al. Preliminary outcome analysis in patients with breast cancer and positive sentinel lymph node who declined axillary dissection. *Ann Surg Oncol* 2003, 10:126–130
11. Greco M, Agresti R, Cascinelli N et al. Breast cancer patients treated without axillary surgery: Clinical implications and biologic analysis. *Ann Surg* 2000, 232:1–7
12. Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: Dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2004, 22:97–101
13. Olson JA Jr, McCall LM, Beitsch P et al. Impact of immediate versus delayed axillary node dissection on surgical outcomes in breast cancer patients with positive sentinel nodes: Results from American College of Surgeons Oncology Group Trials Z0010 and Z0011. *J Clin Oncol* 2008, 26:3530–3535

Lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC) of the uterine cervix

A case report and review of the literature

E. Halkia, C. Mylona, V. Dertimas, N. Kalinoglou

Department of Gynecology, "Metaxa" Cancer Hospital, Piraeus

ABSTRACT

The lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC) of the uterine cervix is a rare entity, which is characterized as a subtype of squamous cell carcinoma. It exerts a unique histologic pattern, consisting of undifferentiated carcinoma cells. In the present article, the clinical management of a woman with the relevant neoplasm is presented, accompanied also by a brief review of the literature.

KEY WORDS: Lymphoepithelioma, uterine cancer

INTRODUCTION

Lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC) of the uterine cervix has been categorized as a histologic subtype of squamous cell carcinoma. It is a distinctive neoplasm, characterized by unique histologic pattern, consisting of undifferentiated carcinoma cells intricately admixed with an intense inflammatory infiltrate. LELC has been identified in other organs, including the stomach, salivary gland, nasopharynx, lung, thymus, skin, breast and urinary bladder. Sporadically it has been described in the vulva, vagina, uterine cervix and uterine corpus. The prognosis of LELC of the uterine cervix has been better than the usual squamous cell carcinoma of the cervix, making it a distinct entity.^{1,2}

CASE PRESENTATION

A rare case of a 46-year-old woman, G2P2, is presented who came to our clinic with a diagnosis of an inflammation of the uterine cervix and vagina on a routine Pap test.

Clinical examination of the patient revealed an ulcerated mass originating from the cervical epithelium, the uterine body increased in size and both adnexae were within normal limits (WNL) literally. The lesion was clinically staged as an Ib2. The two cervical specimens were taken by punch biopsies, under a colposcopic examination. The histology report came back positive for a locally invasive intraepithelial squamous cell neoplasia,

Corresponding author:

E. Halkia, 19, Athinas street, GR-185 39 Piraeus, e-mail: drhalkia@yahoo.com

PANK (+) and CD 20 (-). Lab test reports were as follows:

Complete blood count, liver function tests, chest x-rays, intravenous pyelography, cystoscopy, colonoscopy all were WNL. Also tumor markers CEA and CA 125 were WNL. Abdominal U/S and computed tomography revealed a bulky uterus, with a hyperplastic endometrium and a cervical enlargement of a >5 cm in size.

A radical hysterectomy with bilateral pelvic lymph node dissection was performed followed by chemotherapy and radiation therapy (RT).

The histology report confirmed the presence of an invasive carcinoma of the uterine cervix of lymphoepithelioma-like type, with no signs of invasion of the resected pelvic lymph nodes. The patient has been followed for 6 months and is free-of-disease until now.

DISCUSSION

Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix is very rare.³⁻⁶ It was first reported by Hamazak et al in 1968. The mean age of diagnosis is 43.5 years with higher incidence among nonwhites, primarily those of Asian descent. The majority of patients usually complain of postcoital bleeding or irregular vaginal bleeding. Physical examination of the cervix often reveals a polypoid or fungating mass, or an ulcerating exophytic lesion. Only a few reported cases document a previous Pap smear that indicated the presence of dysplasia or suggested the possibility of an underlying malignancy or LELC. There is no literature data indicating detection of LELC by using a Pap smear. This lack of information may be a reflection of the small number of cases identified.^{1,7-10}

This type of tumor constitutes 0.7% of all primary cervical malignancies.¹¹

Microscopically, LELC shares a histologic pattern similar to that of lymphoepithelioma of the nasopharynx.

A review of the literature shows that the incidence of this LELC is higher in Asia than in the

West, just as lymphoepithelial carcinoma of the nasopharynx is more common in Asia than in the West.¹¹

The tumor cells of LELC are admixed with and surrounded by a marked inflammatory infiltrate. In some LELC tumors with extremely prominent lymphoid infiltration the malignant cells may be overlooked if they are assumed to be reactive histocytes in origin and the lesions may be misdiagnosed as inflammatory reactions. If such a specimen is received as a biopsy, one is likely to dismiss the intense inflammatory reaction as chronic cervicitis, thus overlooking an underlying tumor. The pressure of neoplastic epithelial cells can be verified by using immunohistological stains for cytokeratin and CEA. These studies can also evaluate the depth of invasion, especially when clusters of inflammatory cells are identified away from the tumor site. The immunoperoxidase stains can establish the presence of tumor cells and the true depth of invasion.

It is important to separate LELC from other cervical cancers that are also characterized by marked lymphocytic and eosinophilic infiltrates. Microscopically sheets of undifferentiated cells with distinct cellular borders growing in a dense lymphoid stroma provide the clue in the differential diagnosis of LELC from poorly differentiated squamous cell carcinoma and from glassy cell carcinoma of the uterine cervix with a prominent lymphoid stroma.^{1,11}

Histopathologically, LELC is characterized by syncytial aggregates of undifferentiated tumor cells with indistinct cytoplasmic margins, vesicular nuclei with prominent nucleoli, and lack of glandular or squamous differentiation.³ Most of the times, the immunohistochemical profile is suggestive of an aggressive neoplasm: Positive immunostaining for proliferation marker MIB-1 and tumor suppressor gene p53 (which is expected to be positive in high-grade tumors) and negative progesterone receptors (which are most frequently present in well-differentiated tumors). There is an evident discordance between the immunohistochemi-

cal aggressiveness and the longer survival of the patients. Marked peritumoral and intratumoral lymphocytic infiltration is a prominent histologic feature of LELC, usually involving lymphoid T cells of the suppressor/cytotoxic CD8 subtype. Their presence is considered to be an active mechanism in the host versus tumor response, leading to an improved prognosis.^{10,12} Through the years, a hypothesis that human papillomavirus (HPV) and Epstein-Barr virus (EBV) infection may play a role in the pathogenesis of LELC of the uterine cervix has been expressed. A review of the recent literature shows that most of the studies have been proved either negative or inconclusive to strongly support such a hypothesis.^{1,6,12-15}

The therapeutic approach of LELC includes a radical hysterectomy plus radiation therapy, with or without chemotherapy.

LELC of the uterine cervix differs from the usual squamous cell carcinoma of the cervix in its morphology and clinical behavior. Evidence shows that LELC carries a more favorable prognosis, lack

of deeper invasion and is less likely to metastasize to regional lymph nodes.^{1-3,10,11,16}

CONCLUSIONS

Our patient has been followed for 6 months and is free-of-disease with no metastasis. LELC is a rare clinicopathological entity and has a better prognosis than squamous cell carcinoma at the cervix, with a lower incidence of lymph node metastasis. Older age, Asian race, higher parity, lower stage and exophytic growth pattern are other characteristics of LELC.

The diagnosis of LELC is often made on a loop electrical excision procedure or on a hysterectomy specimen. Distinguishing LELC as a separate entity is important. Its association with EBV and HPV is inconclusive, may be because the paucity of cases precludes any accurate statistical conclusions.

Longer follow-up is mandatory in order to confirm the findings of previous reports.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το λεμφοεπιθηλίωμα του τραχήλου της μήτρας: Μια ενδιαφέρουσα περίπτωση και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Ε. Χαλκιά, Κ. Μυλωνά, Β. Ντερτίμας, Β. Καλίνογλου

Γυναικολογικό Τμήμα, Αντικαρκινικό Νοσοκομείο «Μεταξά», Πειραιάς, Ελλάδα

Το λεμφοεπιθηλίωμα του τραχήλου της μήτρας αποτελεί μια σπάνια νοσολογική οντότητα και χαρακτηρίζεται ως υπότυπος πλακώδους επιθηλίου. Έχει μια ιδιαίτερη ιστολογική εικόνα όπου κυριαρχούν τα αδιαφοροποίητα καρκινικά κύτταρα. Στο παρόν άρθρο παρουσιάζεται η κλινική αντιμετώπιση μίας γυναίκας με το προαναφερθέν νεόπλασμα ενώ γίνεται και μια συνοπτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, λεμφοεπιθηλίωμα

REFERENCES

1. Skinner NE, Horowitz RI, Majmudar B. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix. *South Med J* 2000, 93:1024-1027
2. López-Ríos F, Miguel PS, Bellas C et al. Lym-

phoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix: A case report studied by *in situ* hybridization and polymerase chain reaction for Epstein-Barr virus. *Arch Pathol Lab Med* 2000, 124:746-747

3. Maheshwari A, Wuntkal R, Gupta S et al. Lym-

- phoepithelioma-like carcinoma of uterine cervix: A case report. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2006, 27:34–36
4. Tseng LH, Tseng CJ, Soong YK et al. Evidence of Epstein-Barr virus in lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix: A case report. *Changeng Yi Xue Za Zhi* 1998, 21:84–88
 5. Pires MA, Andrade MJ, Guerra C et al. A lymphoepithelioma-like type of spinous-cell carcinoma of the cervix uteri. *Acta Med Port* 1999, 12:235–237
 6. Martínez-Leandro EP, Martorell M, Alemany P et al. Lymphoepithelial-like carcinoma of the uterine cervix. Study of a case with *in situ* hybridization of the Epstein-Barr virus genome and the human papillomavirus genome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994, 73:589–592
 7. Shigeo S, Tagashi K, Atsuko M et al. A case of lymphoepithelioma-like carcinoma in the uterine cervix. *J Jpn Soc Clin Cytol* 2005, 44:259–260
 8. El Hossini Soua A, Trabelsi A, Laarif M et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix: Case report. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004, 33:47–50
 9. Reich O, Pickel H, Pürstner P. Exfoliative cytology of a lymphoepithelioma-like carcinoma in a cervical smear. A case report. *Acta Cytol* 1999, 43:285–288
 10. Takai N, Nakamura S, Goto K et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix. *Arch Gynecol Obstet* 2009, 280:725–727
 11. Tseng CJ, Pao CC, Tseng LH et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix: Association with Epstein-Barr virus and human papillomavirus. *Cancer* 1997, 80:91–97
 12. Martorell MA, Julian JM, Calabuig C et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix. *Arch Pathol Lab Med* 2002, 126:1501–1505
 13. Proca DM, Hitchcock CL, Keyhani-Rofagha S. Exfoliative cytology of lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix: A report of two cases. *Acta Cytol* 2000, 44:410–414
 14. Chao A, Tsai CN, Hsueh S et al. Does Epstein-Barr virus play a role in lymphoepithelioma-like carcinoma of the uretine cervix? *Int J Gynecol Pathol* 2009, 28:279–285
 15. Noel J, Lespagnard L, Fayt I et al. Evidence of human papilloma virus infection but lack of Epstein-Barr virus in lymphoepithelioma-like carcinoma of uterine cervix: Report of two cases and review of the literature. *Hum Pathol* 2001, 32:135–138