

ΜΕΡΙΚΗ ΒΙΟΨΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΔΙΑΣΠΟΡΑ ΣΤΟ ΑΚΑΝΘΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Κ.Ι. ΤΟΣΙΟΣ*, Κ. ΧΟΥΠΗΣ**, Σ.Ι. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ***

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διάγνωση του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος του στόματος προϋποθέτει, κατά κανόνα, τη μερική βιοψία και την ιστοπαθολογική εξέταση. Αν και η μερική βιοψία είναι μία απλή χειρουργική επέμβαση χωρίς ειδικές αντενδείξεις, προκαλεί τραυματισμό των ιστών του νεοπλάσματος, ο οποίος δημιουργεί δυνητικά συνθήκες διασποράς καρκινικών κυττάρων εκτός των ορίων του όγκου. Επιπλέον, άλλοι παράγοντες που συνδέονται με τον τραυματισμό ή τις επουλωτικές διεργασίες, όπως η έκλυση αυξητικών παραγόντων, ενδέχεται να ευνοούν την τοπική ή μεταστατική επέκταση του νεοπλάσματος, και να επηρεάζουν, πιθανώς, την πρόγνωση. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση των βιβλιογραφικών δεδομένων σχετικά με το ρόλο της μερικής βιοψίας στη μεταστατική διασπορά του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος του στόματος. Από τις υπάρχουσες εργαστηριακές και κλινικές μελέτες συμπεραίνεται ότι ο κίνδυνος διασποράς καρκινικών κυττάρων με μία *lege artis* μερική βιοψία είναι κατά πολύ μικρότερος από τους κινδύνους της «μη διάγνωσης» ή της λανθασμένης διάγνωσης, και ότι η μερική βιοψία εξακολουθεί να αποτελεί το «χρυσό κανόνα» για τη διάγνωση του καρκίνου του στόματος. Απαιτούνται ωστόσο τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες που να συσχετίζουν τον τύπο της βιοψίας με την επιβίωση, τη συχνότητα ή το χρόνο της υποτροπής, ή τη συχνότητα μετάστασης.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διάγνωση πολλών νοσημάτων της στοματογναθικής περιοχής μπορεί να γίνει με το ιστορικό και την κλινική εξέταση. Για την τεκμηρίωση της διάγνωσης, όμως, και τη θέση της τελικής διάγνωσης είναι αρκετές φορές απαραίτητη η διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων, σημαντική θέση μεταξύ των οποίων κατέχει η ιστοπαθολογική εξέταση¹. Η ιστοπαθολογική εξέταση προϋποθέτει την αφαίρεση ιστών ή κυττάρων από το ζωντανό οργανισμό με τη βιοψία¹.

Απόλυτη ένδειξη της βιοψίας αποτελεί η κλινική υποψία κακοήθους νεοπλάσματος, επειδή οι αξιόπιστες και αναλυτικές πληροφορίες που πα-

ρέχει η ιστοπαθολογική εξέταση, όπως ο τύπος και βαθμός διαφοροποίησης του όγκου, η έκφραση προγνωστικών ανοσοϊστοχημικών και μοριακών δεικτών κ.ά., είναι απαραίτητες για τον ορθολογικό σχεδιασμό της θεραπείας^{1,2}. Σε αυτές τις περιπτώσεις προτιμάται κατά κανόνα η μερική βιοψία.

Η μερική βιοψία είναι μία απλή χειρουργική επέμβαση χωρίς ειδικές αντενδείξεις^{1,2}. Είναι, όμως, τοπικά επιθετική και προκαλεί τραυματισμό των ιστών στην περιοχή της βλάβης. Η λύση της συνέχειας των ιστών σε ένα κακόηθες νεόπλάσμα, ιδιαίτερα η ρήξη του συνδετικού ιστού και των βασικών μεμβρανών που αποτελούν τα κύρια φυσικά εμπόδια στην επέκταση των καρκινικών κυττάρων και την είσοδό τους στο περιφερικό αίμα, δημιουργεί, δυνητικά, συνθήκες διασποράς καρκινικών κυττάρων εκτός των ορίων του όγκου³⁻⁶. Επιπλέον, άλλοι παράγοντες που συνδέονται με τον τραυματισμό ή τις επουλωτικές διεργασίες, όπως η έκλυση αυξητικών παραγόντων, ενδέχεται να ευνοούν την τοπική ή μεταστατική επέκταση του νεοπλάσματος⁷.

Από τον Τομέα Παθολογίας και Χειρουργικής του Στόματος της Οδοντιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

* Λέκτορας.

** Στοματικός και Γναθοπροσωπικός Χειρουργός.

*** Καθηγητής.

ΟΡΟΙ ΕΥΡΕΤΗΡΙΑΣΜΟΥ: Βιοψία, Ασφάλεια, Ανεπιθύμητες ενέργειες, Μετάσταση νεοπλάσματος, Νεοπλάσματα στόματος, Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα στόματος.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση των βιβλιογραφικών δεδομένων σχετικά με το ρόλο της μερικής βιοψίας στη μεταστατική διασπορά του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος του στόματος.

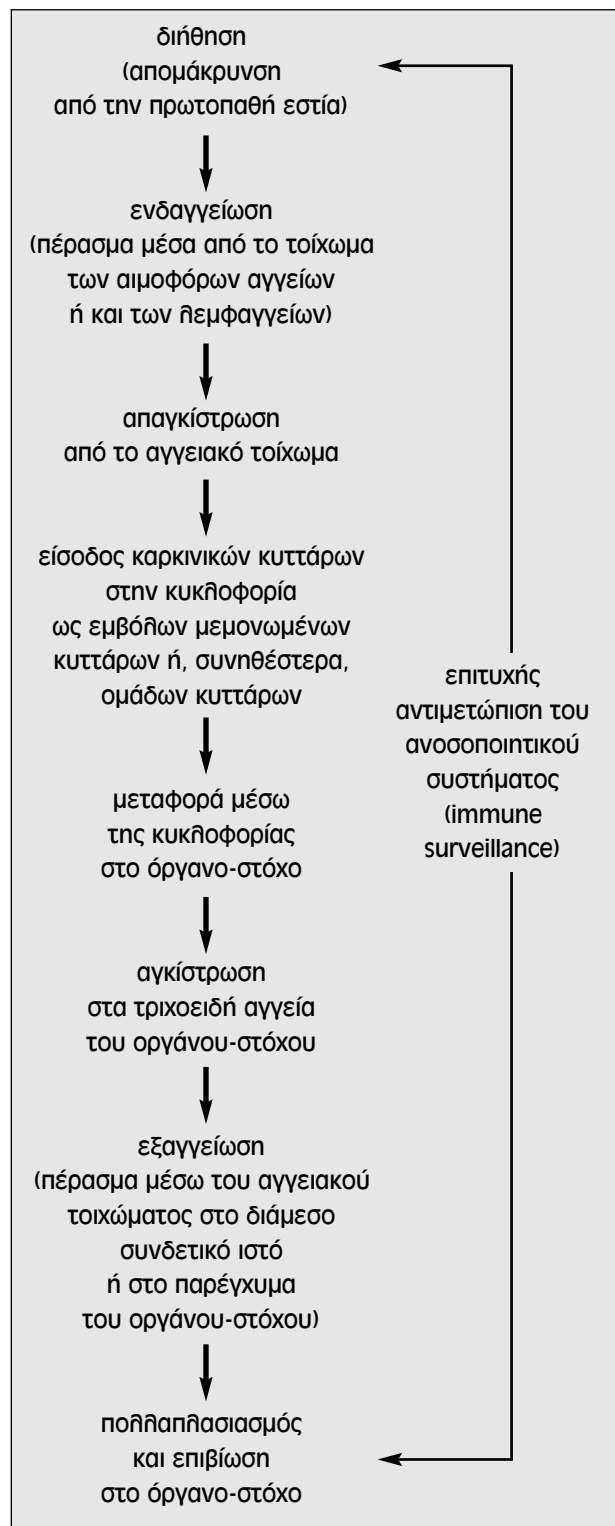
ΔΙΗΘΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ

Η διήθηση και η μετάσταση συνιστούν τις καθοριστικές ιδιότητες των κακοήθων νεοπλασμάτων. Στη διήθηση τα νεοπλασματικά κύτταρα προωθούνται μακριά από τα τοπογραφικά όρια του ιστού προέλευσης του νεοπλασματος και αναμειγνύονται με τους παρακείμενους ιστούς. Η μετάσταση περιγράφει την ανάπτυξη εστιών του νεοπλασματος σε απομακρυσμένους ιστούς και όργανα. Η διήθηση και η μετάσταση είναι δυναμικές και πολυπαραγοντικές διεργασίες που προϋποθέτουν συνδυασμό ιδιοτήτων των καρκινικών κυττάρων και αλληλεπιδράσεών τους με τον οργανισμό^{8,9}. Για να αναπτυχθεί μία μεταστατική εστία, πρέπει μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα ή ομάδες κυττάρων, να ολοκληρώσουν με επιτυχία όλα τα στάδια που παρουσιάζονται στο σχήμα της εικόνας 1⁸⁻¹⁰.

Στην κλασική μελέτη των Weiss και συν.¹¹ διαπιστώθηκε ότι σε κάθε πέρασμα από το αναπνευστικό τριχοειδικό πλέγμα το 98% των καρκινικών κυττάρων που είχαν εισαχθεί απευθείας στο φλεβικό σύστημα πειραματόζων καταστρεφόταν και απομακρυνόταν από τα ανοσοαρμόδια κύτταρα. Η καταστροφή των καρκινικών κυττάρων αποδόθηκε στη ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης λόγω της αιμοδυναμικής βλάβης που υφίστανται όταν παγιδεύονται («σφηνώνουν») σε τριχοειδή διαμέτρου έως και 5μ, αλλά και της γεωμετρικής παραμόρφωσης που δέχονται από τους γύρω ιστούς¹¹.

Απαραίτητη προϋπόθεση για τη μετάσταση ενός όγκου είναι και η αγγειογένεση, που επιτρέπει την επιβίωση και την ανάπτυξη του όγκου, αλλά και διευκολύνει την είσοδο νεοπλασματικών κυττάρων στην κυκλοφορία, μέσω του ατελιούς τοιχώματος των νεοσχηματιζόμενων αγγείων⁸. Η αγγειογενετική δυνατότητα των μεταστατικών κυττάρων είναι επίσης καθοριστική για την επιβίωσή τους στις θέσεις ανάπτυξης των μεταστάσεων.

Πειραματικά έχει αποδειχθεί ότι τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να αναπτύσσονται επιλεκτικά μόνο σε συγκεκριμένα όργανα-στόχους και όχι σε κάθε θέση. Έτσι, η *in vitro* μεταμόσχευση καρκινικών κυττάρων σε θέσεις όπου αυτά δεν



Εικ. 1. Στάδια μεταστατικής διασποράς.

μεθίστανται *in vivo*, οδηγεί κατά κανόνα σε περιβολή τους από κάψα συνδετικού ιστού, και αναστολή της διηθητικής ή μεταστατικής ικανότητας¹². Αντίθετα, η μεταμόσχευση σε θέσεις όπου συνήθως αναπτύσσονται μεταστάσεις οδηγεί στην ανάπτυξη νέων εστιών. Η προτίμηση των καρκινικών κυττάρων προς συγκεκριμένα όργανα-στόχους ενδέχεται να σχετίζεται με αυξητικούς παράγοντες που δρουν χημειοτακτικά, ή και με τις επιφανειακές ιδιότητες των ενδοθηλιακών κυττάρων διαφορετικών οργάνων στόχων¹¹.

Ο ρόλος άλλων παραγόντων στην επαγωγή των μεταστάσεων ή στην απόκτηση μεταστατικής ικανότητας από τα καρκινικά κύτταρα, όπως της ινωδόλυσης, του στρες λόγω χειρουργικού τραύματος, γενικής αναισθησίας, απώλειας αίματος, της έκλυσης αυξητικών παραγόντων από τους ιστούς στην περιοχή του τραύματος δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί¹³⁻¹⁵.

Από τα πιο πάνω φαίνεται ότι η είσοδος καρκινικών κυττάρων αποτελεί αναγκαία, αλλά όχι και ικανή συνθήκη για τη μετάσταση. Η μετάσταση δεν είναι τυχαίο γεγονός, αλλά το τελικό αποτέλεσμα μίας διαδικασίας ανταγωνιστικής επιλογής, που ευνοεί την επιβίωση ενός *μεταστατικού υποπληθυσμού (metastatic subpopulation)* κυττάρων, τα οποία υπάρχουν στον ετερογενή κυτταρικό πληθυσμό του πρωτοπαθούς όγκου και διαθέτουν τον κατάλληλο φαινότυπο για να ολοκληρώσουν επιτυχώς τη μεταστατική διαδικασία⁸⁻¹⁰. Η αναλογία του μεταστατικού υποπληθυσμού στο σύνολο των κυττάρων του πρωτοπαθούς όγκου είναι, πιθανώς, διαφορετική μεταξύ διαφορετικών όγκων ή διαφορετικών εξελικτικών σταδίων του ίδιου όγκου. Το ποσοστό των καρκινικών κυττάρων που μπορούν να δημιουργήσουν νεοπλασματική εστία, από το σύνολο αυτών που εισέρχονται στην κυκλοφορία, υπολογίζεται σε 0,01% έως 0,1%⁹.

ΔΙΗΘΗΣΗ, ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΒΙΟΨΙΑ

Κάθε μορφή τραύμα σε ένα κακόηθες νεόπλασμα, από την απλή μάλαξη έως τη μερική βιοψία και τη χειρουργική εξαίρεση, μπορεί να απελευθερώσει καρκινικά κύτταρα που «μοιύνουν» τους παρακείμενους ιστούς ή εισέρχονται

στην κυκλοφορία^{13,15-18}. Τυπικό παράδειγμα είναι η διασπορά καρκινικών κυττάρων και η ανάπτυξη νέων εστιών κατά μήκος της διαδρομής της βελόνης στη βιοψία με βελόνη (core needle biopsy, fine needle aspiration biopsy)^{4,18-22}. Αν και η πιθανότητα αυτής της επιπλοκής σε πειραματικές μελέτες είναι πολύ υψηλή, υπολογίζεται ότι κλινικά ορατές μεταστάσεις κατά μήκος της πορείας της βελόνης αναπτύσσονται μόνο στο 0,009% των περιπτώσεων²³. Αυτό αποδίδεται στο ότι ελάχιστα από τα καρκινικά κύτταρα που διασπείρονται επιβιώνουν, ακόμα και αν διαθέτουν μεταστατικό φαινότυπο, επειδή οι αμυντικοί μηχανισμοί του οργανισμού τα εξαλείφουν ή εμποδίζουν την ανάπτυξή τους^{13,16,18,22}.

Πέρα από τις θεωρητικές προσεγγίσεις και τα πειραματικά δεδομένα, σημασία για τον κλινικό γιατρό έχει η επίπτωση της μερικής βιοψίας στην πρόγνωση. Τυπικό παράδειγμα θεωρείται το μελάνωμα, για το οποίο πολλές μελέτες υποστηρίζουν ότι η μερική βιοψία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μεταστατικής διασποράς και επηρεάζει αρνητικά την επιβίωση²⁴. Άλλοι ερευνητές^{25,26} όμως, υποστηρίζουν ότι τα υπάρχοντα αποτελέσματα δεν παρέχουν επαρκείς αποδείξεις κατά της μερικής βιοψίας, διότι ο αριθμός των περιπτώσεων που έχουν μελετηθεί είναι μικρός ή δεν έχουν ελεγχθεί επαρκώς άλλοι συγχυτικοί παράγοντες με προγνωστική αξία, όπως η ηλικία των ασθενών και η κλινική εικόνα της βλάβης. Στην πλειον πρόσφατη μελέτη των Bong και συν.²⁶ εξετάστηκαν αναδρομικά 265 ασθενείς με μελάνωμα που υπέστησαν μερική βιοψία και είχαν αντιστοιχιστεί ως προς την ηλικία, το φύλο, το βάθος διήθησης και την εντόπιση με 496 ασθενείς στους οποίους είχε γίνει ολική βιοψία-εξαίρεση. Δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην πιθανότητα υποτροπής (τοπικής, επιχώριας, ή απομακρυσμένης) ή θανάτου εξαιτίας του μελανώματος μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων. Αντίθετα, τονίστηκε ότι η μερική βιοψία είναι απαραίτητη σε κάθε περίπτωση όπου η κλινική διάγνωση μελανώματος δεν είναι απόλυτα βέβαιη, προκειμένου να αποφευχθεί μία αναίτια ακρωτηριαστική επέμβαση.

Ανάλογα αντιφατικά είναι και τα αποτελέσματα κλινικών και πειραματικών μελετών για τον

κίνδυνο διασποράς νεοπλασματικών κυττάρων κατά τη μερική βιοψία κακοθών νεοπλασμάτων του νεφρού, του πεπτικού συστήματος, του ήπατος, του μαστού, των οστών κ.ά.^{4,16,19,21,27-29}. Ο Engell¹⁶ δεν παρατήρησε διαφορές στη συχνότητα ανίχνευσης καρκινικών κυττάρων στο περιφερικό αίμα πριν ή κατά τη χειρουργική εξαίρεση, κυρίως σε καρκινώματα του εντέρου. Δεν διαπίστωσε, επίσης, στατιστικά σημαντική σχέση της παρουσίας των καρκινικών κυττάρων με την πρόγνωση. Στη μελέτη των Griffiths και συν.²⁷ βρέθηκαν νεοπλασματικά κύτταρα στο τοπικό και περιφερικό φλεβικό δίκτυο πριν (4%), κατά (50%), και μετά (8%) τη χειρουργική εξαίρεση καρκινωμάτων του ορθού ή του πρωκτού. Η πρόγνωση σχετιζόταν κυρίως με την ιστολογική αναγνώριση φλεβικής διήθησης στον πρωτοπαθή όγκο και όχι με την παρουσία κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων. Επισημάνθηκε ότι αρκετοί ασθενείς με καλή διαφοροποιημένους και εντοπισμένους όγκους στους οποίους δεν ανιχνεύθηκαν κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα, κατέληξαν σε σύντομο χρόνο από πολλαπλές μεταστάσεις. Οι Hara και συν.²¹ σε ασθενείς με καρκίνωμα προστάτη ανίχνευσαν στο περιφερικό αίμα κύτταρα που εξέφραζαν το mRNA του PSA (prostate specific antigen) μόλις σε 3 από 46 περιπτώσεις πριν από τη βιοψία, αλλιώς στο ένα τρίτο των ασθενών μετά από βιοψία καθοδηγούμενη με διαορθικό υπερηχογράφημα. Σημείωσαν, ωστόσο, ότι η σημασία του ευρήματος αυτού για την πρόγνωση των ασθενών δεν είναι σαφής, καθώς η τεχνική δεν αναγνωρίζει ειδικά τα καρκινικά κύτταρα.

ΑΚΑΝΘΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΣΤΟΜΑΤΟΣ

Στο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του στόματος, το οποίο αποτελεί περισσότερο από το 90% του συνόλου των κακοήθων νεοπλασμάτων της στοματικής κοιλότητας, η διασπορά καρκινικών κυττάρων που εκδηλώνεται με ηεμφαδενικές και απομακρυσμένες μεταστάσεις αποτελεί τον πιο κρίσιμο δυσμενή προγνωστικό παράγοντα¹. Τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης σε ασθενείς με ηεμφαδενικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις είναι 47% και 23% αντίστοιχα, έναντι 82% σε

ασθενείς χωρίς μεταστάσεις³⁰. Συνεπώς, η πιθανότητα προαγωγής των μεταστάσεων με τη μερική βιοψία στο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του στόματος έχει μεγάλη σημασία σε ασθενείς με *in situ* και επιπολής διηθητικά καρκινώματα, και σε ασθενείς χωρίς μεταστάσεις κατά το χρόνο της διάγνωσης, στους οποίους η πρόγνωση μετά από ολική εξαίρεση είναι πολύ καλή^{5,30}. Αντίθετα, δεν αφορά σε ασθενείς που κατά το χρόνο της διάγνωσης έχουν διαπιστωμένη μεταστατική εστία, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν περίπου το 9% του συνόλου των περιπτώσεων καρκίνου του στόματος³⁰.

Στην παρούσα εργασία έγινε βιβλιογραφική αναζήτηση στοιχείων για την πιθανότητα μεταστατικής διασποράς του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος του στόματος με τη μερική βιοψία. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας έγινε στην ψηφιακή βάση Pubmed (National Library of Medicine, www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez) για τη χρονική περίοδο 1966 έως Ιούλιος 2005, με το συνδυασμό των λέξεων-κλειδίων (MESH terms) biopsy, safety, adverse effects, neoplasm metastasis, mouth neoplasms. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των αναζητήσεων που προέκυψαν με τους συνδυασμούς των λέξεων-κλειδίων.

Οι 1177 βιβλιογραφικές αναφορές ελέγχθηκαν ως προς τη συνάφεια με το θέμα, με βάση τον τίτ-

Πίνακας 1. Αριθμός βιβλιογραφικών παραπομπών που προέκυψαν κατά την αναζήτηση στο medline με τους αντίστοιχους συνδυασμούς λέξεων-κλειδίων

Λέξεις-κλειδιά	Αριθμός άρθρων
biopsy AND safety	204
biopsy AND safety AND mouth neoplasms	3
biopsy AND neoplasm metastasis AND mouth neoplasms	223
biopsy AND adverse effects	742
biopsy AND adverse effects AND mouth neoplasms	5
Σύνολο	1177

Πίνακας 2. Κατάταξη των μελετών που επιλέχθηκαν από την αγγλόφωνη βιβλιογραφία με βάση την αποδεικτική τους αξία	
Τύπος μελέτης	Αριθμός
Συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανασκοπήσεις	-
Τυχαίοποιημένες, διπλής-τυφλής μελέτες με ομάδα μαρτύρων	-
Τυχαίοποιημένες μελέτες με ομάδα μαρτύρων	1
Προοπτικές μελέτες (cohort studies) μελέτες με ομάδα μαρτύρων	-
<i>Σειρές περιπτώσεων</i>	1;
Αναφορές περιπτώσεων	-
Γνώμες ειδικών και άρθρα σύνταξης	3
Μελέτες in vitro	5

λο ή και την περίληψη. Πολλές από τις βιβλιογραφικές αναφορές σε κάθε ομάδα αλληλεπικαλύπτονταν. Οι μελέτες που επιλέχθηκαν από την αγγλόφωνη βιβλιογραφία κατατάχθηκαν με βάση την αποδεικτική τους αξία (πίν. 2).

Πειραματικές μελέτες στο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του στόματος

Ο ρόλος διαφόρων μηχανικών καταπονήσεων, κυρίως χειρουργικών χειρισμών, στην τοπική επέκταση και τη μεταστατική διασπορά του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος του στόματος έχει μελετηθεί στο κλασικό μοντέλο πειραματικής καρκινογένεσης στο στοματικό βληνογόνο, δηλαδή σε καρκινώματα που αναπτύσσονται σε Syrian golden hamsters με τοπική εφαρμογή 9,10-διμεθυλ-1,2-βενζανθρακένιο (DMBA). Κύριος στόχος των μελετών ήταν να τροποποιηθεί η βιολογική συμπεριφορά αυτών των όγκων, οι οποίοι πολύ σπάνια δίνουν μεταστάσεις ακόμα και στους επιχώριους λεμφαδένες, και να γίνει συγκρίσιμη με τα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα στον άνθρωπο^{3,5,31-33}.

Ο Shklar³ διενήργησε μερική βιοψία, μήκους 0,3 εκ. και βάθους 0,1 εκ., και έκανε μαλάξεις σε συνδυασμό με 6 συνθλίψεις με λαβίδα (clamping) σε καρκινώματα του παρειαικού σάκου. Στα πειραματόζωα που υπεβλήθησαν σε

αυτούς τους χειρισμούς δεν διαπιστώθηκαν: (α) αξιόλογες διαφορές στην αυξητική και διηθητική τάση των όγκων, (β) μεταστάσεις στους επιχώριους λεμφαδένες, τους πνεύμονες, το ήπαρ, τους νεφρούς και το σπλήνα, ή (γ) διαφορές στην ιστολογική διαφοροποίηση των όγκων, συγκριτικά με τους όγκους που δεν υποβλήθηκαν σε οποιαδήποτε χειρισμό.

Οι Safour και συν.⁵ διενήργησαν μερική βιοψία και προκάλεσαν πέντε τομές βάθους 0,4 εκ. σε μεγάλα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα (>0,7 εκ.) του παρειαικού σάκου. Με κυτταρολογικά επιχρίσματα επιβεβαιώθηκε η παρουσία καρκινικών κυττάρων σε όλη τα νυστέρια που χρησιμοποιήθηκαν στις επεμβάσεις. Καρκινικά κύτταρα βρέθηκαν σε τομές που έγιναν με αυτά τα νυστέρια στον παρειαικό σάκο, τη γλώσσα, το κάτω χείλος, και το δέρμα και τους μύες της ράχης των πειραματόζωων περίπου στα μισά ζώα (21 - 47%) που θυσιάστηκαν 3 ώρες μετά τις τομές. Στα ζώα που θυσιάστηκαν 7 εβδομάδες αργότερα, παρατηρήθηκαν μικροσκοπικά εστίες καρκινώματος μόνον στη γλώσσα (36%) και στο χείλος (41%). Λεμφαδενικές μεταστάσεις βρέθηκαν σε 9 από 17 ζώα (52,9%) που θυσιάστηκαν 7 εβδομάδες μετά τους χειρισμούς. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν τη δυνατότητα τοπικής διασποράς καρκινικών κυττάρων στη διάρκεια της μερικής βιοψίας⁵. Οι συγγραφείς επεσήμαναν την ανάγκη απόρριψης του νυστερίου μετά από τη διέλευση από την καρκινική μάζα και τον κίνδυνο διασποράς καρκινικών κυττάρων, όταν η τομή επεκτείνεται στους περιβάλλοντες υγιείς ιστούς ώστε να περιληφθεί το όριο του όγκου. Εντούτοις, η αυξημένη συχνότητα λεμφαδενικών μεταστάσεων (52,9% στην ομάδα των 7 εβδομάδων) συγκριτικά με άλλες μελέτες, αποδόθηκε κυρίως στο μεγαλύτερο χρόνο επιβίωσης των πειραματόζωων, ενώ δεν προέκυψαν ενδείξεις συστηματικής διασποράς.

Οι Tsiklakis και συν.³¹ διενήργησαν μερική βιοψία και τρεις τομές βάθους 0,5 εκ. μέχρι τη μυϊκή στιβάδα σε καρκινώματα του παρειαικού σάκου διαμέτρου τουλάχιστον 0,5 εκ. Παρατήρησαν ότι η μερική βιοψία και οι τομές προκάλεσαν εντυπωσιακή αύξηση του μεγέθους και του βάρους των όγκων και υπέθεσαν ότι οι πολλαπλές τομές ενισχύουν την αυξητική ικανότητα

του όγκου μέσω της απελευθέρωσης αυξητικών παραγόντων κατά τις φλεγμονώδεις και επουλωτικές διεργασίες. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στη συχνότητα χορήγησης λεμφαδενικών μεταστάσεων, συγκριτικά με πειραματόζωα που δεν είχαν υποβληθεί σε ανάλογους χειρισμούς, και δεν εντοπίστηκαν νεκροτομικά μεταστατικές εστίες στους πνεύμονες ή το ήπαρ. Η αυξημένη συχνότητα λεμφαδενικών μεταστάσεων συγκριτικά με άλληλες μελέτες αποδόθηκε αποκλειστικά στην παράταση του χρόνου επιβίωσης των πειραματόζωων.

Στη μελέτη των Kage και συν.³² το 43% των πειραματόζωων που υποβλήθηκαν σε συντηρητική χειρουργική αφαίρεση εξωφυτικών καρκινωμάτων της παρειάς, παρουσίασε λεμφαδενικές μεταστάσεις τέσσερις εβδομάδες μετά την επέμβαση, ενώ δεν παρατηρήθηκαν απομακρυσμένες μεταστάσεις. Αν και οι μεταστάσεις συσχετίστηκαν με τη ρήξη του τοιχώματος των αγγείων και τη μεταβολή του τοπικού περιβάλλοντος λόγω τραυματισμού και φλεγμονής, καθοριστικός παράγοντας θεωρήθηκε η παράταση του χρόνου επιβίωσης των πειραματόζωων. Η αποτυχία επαναλήψιμης πρόκλησης λεμφαδενικών μεταστάσεων στις μελέτες όπου έγιναν τομές μέσα στη μάζα του όγκου αποδόθηκε στο ότι τα καρκινώματα δεν έχουν λεμφαγγεία, οπότε πύλη εισόδου των καρκινικών κυττάρων στη λεμφική κυκλοφορία είναι μόνον τα μικρά λεμφαγγεία στην περιφέρεια του όγκου.

Οι Ohtake και συν.³³ προκάλεσαν σε καρκινώματα της γλώσσας δύο παράλληλες τομές μήκους 0,5 εκ. και βάθους 0,2 εκ. στο κέντρο του όγκου μία φορά την εβδομάδα. Σε κάθε πειραματόζωο μέχρι το τέλος του πειράματος έγιναν 1 έως 9 τομές (μέσος όρος 3,4 τομές). Παρατηρήθηκε ότι η συχνότητα λεμφαδενικών μεταστάσεων και η παρουσία καρκινικών κυττάρων στα απαγωγά λεμφαγγεία της γλώσσας ήταν στατιστικά αυξημένες στους όγκους που είχαν τραυματιστεί, και ότι η διήθηση των λεμφαγγείων ήταν σημαντικός παράγοντας στην ανάπτυξη των μεταστάσεων. Δεν διαπιστώθηκαν μακροσκοπικές και μικροσκοπικές μεταβολές στην τοπική επιθετικότητα του όγκου ή μεταστάσεις στους πνεύμονες ή το ήπαρ. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι το τραύμα μπορεί να ευνοήσει την άμεση

διήθηση αιμοφόρων αγγείων και λεμφαγγείων, καθώς και τις φλεγμονώδεις διεργασίες.

Οι μελέτες στο μοντέλο της πειραματικής καρκινογένεσης στο στοματικό βλεννογόνο δεν παρέχουν σαφείς ενδείξεις για το ρόλο του τραύματος στη διασπορά καρκινικών κυττάρων, τόσο στους επιχώριους λεμφαδένες, όσο και σε απομακρυσμένους ιστούς και όργανα. Οι παρατηρήσεις αυτές είναι σύμφωνες με τα αποτελέσματα των μελετών σε άλλα πειραματικά μοντέλα, όπου η μηχανική διαταραχή ενός όγκου με βιοψία ή ψηλάφηση δεν επηρέασε την πρόγνωση^{4,17}.

Κλινικές μελέτες στο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του στόματος

Η μόνη κλινική μελέτη για τη διασπορά καρκινικών κυττάρων κατά τη μερική βιοψία ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων του στόματος έχει γίνει από τους Kusukawa και συν.⁶ Οι ερευνητές εξέτασαν την παρουσία καρκινικών κυττάρων στο αίμα ασθενών με ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα στόματος που υποβλήθηκαν σε μερική βιοψία ($n=10$) ή σε ολική εξαίρεση ($n=10$), χρησιμοποιώντας ως μάρτυρες 10 ασθενείς με καλοήθεις βλάβες. Η αναζήτηση καρκινικών κυττάρων έγινε στο περιφερικό αίμα μέσω της ανίχνευσης του mRNA της κερατίνης 19 με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης με αντίστροφη μεταγραφή (reverse transcriptase polymerase chain reaction - RT-PCR), η οποία θεωρείται ευαίσθητη και ειδική δοκιμασία για το σκοπό αυτό. Το mRNA της κερατίνης 19 βρέθηκε σε 2 από τους 10 ασθενείς με μερική βιοψία και σε κανέναν από τους ασθενείς με ολική εξαίρεση. Το θετικό αποτέλεσμα της RT-PCR ερμηνεύθηκε ως δηλωτικό της παρουσίας ζωντανών κυττάρων, αν και είναι γενικά παραδεκτό ότι τα περισσότερα καρκινικά κύτταρα που βρίσκονται στο περιφερικό αίμα, με εξαίρεση τα κακοήθη κύτταρα του αιμοποιητικού ιστού, είναι νεκρά, καθώς θανατώνονται στη μικροκυκλοφορία μέσα σε δευτερόλεπτα¹¹. Η παρουσία του mRNA ήταν εμφανής 15 λεπτά μετά την επέμβαση, όχι όμως και 30 λεπτά μετά. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με τις πειραματικές παρατηρήσεις για την ταχεία εξάλειψη των καρκινικών κυττάρων από το περιφερικό αίμα μετά από το πέρασμα από τα

φθλεβικά τριχοειδή¹¹. Παράλληλα, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο η ανίχνευση να επηρεάζεται από τεχνικούς παράγοντες, όπως ο χρόνος και η θέση της αιμοληψίας, ο όγκος και ο αριθμός των δειγμάτων κ.ά.²⁷.

Αν και ο αριθμός των ασθενών της μελέτης ήταν μικρός και τα ευρήματα μπορούν να θεωρηθούν μόνον ενδεικτικά, οι Kusukawa και συν.⁶ πρότειναν την αποφυγή της μερικής βιοψίας όπου αυτό είναι εφικτό, και τη χορήγηση προφυλακτικής χημειοθεραπείας πριν και μετά από μερική βιοψία. Επισημαίνεται ότι και οι δύο περιπτώσεις ανίχνευσης κυκλοφορούντων κυττάρων θετικών σε κερατίνη 19 αφορούσαν σε μεγάλους όγκους (T₄ ή διάμετρος μεγαλύτερη των 4 εκ.) με θετικούς λεμφαδένες (N₂), δηλαδή καρκινώματα σταδίου IV, στα οποία η πρόγνωση είναι ήδη βαριά.

Η μελέτη των Kusukawa και συν.⁶ επιβεβαιώνει την άποψη ότι με το χειρουργικό τραυματισμό του όγκου κατά τη μερική βιοψία μπορεί να γίνει διασπορά καρκινικών κυττάρων στην κυκλοφορία. Δεν τεκμηριώνεται όμως, η δυνατότητα αυτών των κυττάρων να αναπτύξουν απομακρυσμένες μεταστάσεις και να επιδεινώσουν την πρόγνωση. Άλλωστε, ακόμα και η μάλαξη ενός όγκου μπορεί να ωθήσει καρκινικά κύτταρα στο αίμα³, οπότε μπορεί να υποτεθεί ότι η καταπόνηση που υφίσταται ένα ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του στόματος που βρίσκεται συνέχεια κάτω από μηχανολειτουργικές επιβαρύνσεις (π.χ. μάσηση, πίεση από οδοντοστοιχία), θα μπορούσε να προκαλέσει διασπορά καρκινικών κυττάρων πριν από τη μερική βιοψία.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Υπάρχει εναλλακτική λύση;

Οι *in vitro* και *in vivo* μελέτες για το ρόλο της μερικής βιοψίας στην επέκταση του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος του στόματος είναι ελάχιστες, αλλά η διασπορά καρκινικών κυττάρων στους περιβάλλοντες ιστούς και στο κυκλοφορικό σύστημα πρέπει να θεωρείται δεδομένη. Το νυστέρι μπορεί να μεταφέρει καρκινικά κύτταρα εκτός της μάζας του όγκου, στους γύρω ιστούς και την κυκλοφορία, ενώ η διάσπαση των βασικών μεμβρανών και του συνδετικού ιστού του

υποστρώματος που προκαλείται από την τομή, μπορεί να ευνοήσει τη μετακίνηση των καρκινικών κυττάρων προς την κυκλοφορία. Επειδή τα καρκινικά κύτταρα που μεταφέρονται με το νυστέρι εναποθέτονται κοντά στην περιφέρεια του όγκου και η χειρουργική εξαίρεση που ακολουθεί τη διάγνωση του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος του στόματος είναι άμεση, ευρεία και γίνεται σε περιφερικά υγιή όρια, μπορεί να υποστηριχθεί ότι η τοπική διασπορά δεν έχει κλινική σημασία και δεν επηρεάζει την πρόγνωση.

Οι κίνδυνοι που προκύπτουν από την εφαρμογή μίας διαγνωστικής μεθόδου, πρέπει να εκτιμώνται σε σχέση με τα αναμενόμενα διαγνωστικά οφέλη και να συγκρίνονται με τους κινδύνους άλλων, εναλλακτικών μεθόδων. Για παράδειγμα, αν και η πιθανότητα διασποράς καρκινικών κυττάρων με τη βιοψία με βελόνη είναι καλή τεκμηριωμένη, η πιθανότητα ανάπτυξης κλινικά ορατών εστιών στην πορεία της βελόνης υπολογίζεται μόλις σε 0,009% των περιπτώσεων²³ και η αιματογενής διασπορά δεν επηρεάζει την πρόγνωση³⁴. Επειδή δε, η βιοψία με βελόνη είναι πολύ χρήσιμη στη διάγνωση όγκων που δεν είναι κλινικά ψηλαφητοί, βρίσκονται σε εν τω βάθει ζωτικά όργανα, ή αναπτύσσονται σε ασθενείς με βεβαρημένη συστηματική κατάσταση, η εφαρμογή της δεν αντενδείκνυται^{4,18-20}.

Συνεπώς, οι κίνδυνοι της μερικής βιοψίας στον καρκίνο του στόματος πρέπει να συγκρίνονται με τους κινδύνους εναλλακτικών προσεγγίσεων, όπως η ολική χειρουργική εξαίρεση με βάση την κλινική διάγνωση, ή άλλης μη χειρουργικές διαγνωστικές μέθοδοι.

Η κλινική εικόνα του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος μπορεί να μοιάζει με αυτή καθορθών βλάβων, όπως του τραυματικού έλκους, του κοκκιοκυτταρικού όγκου, του αιμαγγειωματοειδούς κοκκιώματος κ.ά.¹. Ο κίνδυνος είναι μεγάλος σε βλάβες μικρού ή μέσου μεγέθους (T_{1,2}) που δεν συνοδεύονται από διογκωμένους λεμφαδένες (N₀) ή απομακρυσμένες μεταστάσεις (M₀). Από μελέτη στο Εργαστήριο Στοματολογίας της Οδοντιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, προέκυψε ότι από 756 βλάβες που είχαν θεωρηθεί κλινικά ύποπτες για ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, ποσοστό 31,4% δεν ήταν καρ-

κινώματα, αλλιά καλοήθειες (>67%) ή προκαρκινικές (>26%) βλάβες. Τονίζεται, ότι σχεδόν όλες οι βλάβες είχαν εξετασθεί στις Κλινικές της Στοματολογίας και της Γναθοχειρουργικής, οι οποίες εξειδικεύονται στη διάγνωση του καρκίνου του στόματος. Επιπλέον, σε 648 περιστατικά με ιστολογική διάγνωση ακανθοκυτταρικού ή ακροχορδονώδους καρκινώματος (όπου και πάλι η βιοψία είχε γίνει σε ποσοστό μεγαλύτερο από 95% από ειδικευμένους ιατρούς), μόνο στο 75% η πιθανή διάγνωση συμφωνούσε με τη μικροσκοπική!

Εάν δεν γίνει μερική βιοψία, πρέπει να γίνει ολική βιοψία-εξαίρεση ή χειρουργική εξαίρεση με την κλινική ή και ακτινογραφική διάγνωση καρκίνου. Στην ολική βιοψία-εξαίρεση η βλάβη αφαιρείται σε κλινικά υγιή όρια με ελάχιστο εύρος, συνήθως, 0,1-0,2 εκ.¹⁵. Εάν γίνει ολική-βιοψία εξαίρεση σε ένα ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα με αυτές τις προδιαγραφές, θα παραμείνουν εστίες του νεοπλασματος, αφού κατά κανόνα τα κλινικά όρια του όγκου δεν συμπίπτουν με τα πραγματικά. Σε μελέτη 26 ασθενών με καρκίνο στόματος όπου είχε γίνει αρχικά ολική βιοψία-εξαίρεση, στους 15 από τους 24 (62,5%) που υποβλήθηκαν στη συνέχεια σε ευρεία χειρουργική εξαίρεση βρέθηκε ιστολογικά καρκίνος¹⁵. Αν και δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στην πρόγνωση, τονίστηκε η ανάγκη αποφυγής ολικής βιοψίας-εξαίρεσης για τη διάγνωση σε βλάβες ύποπτες για καρκίνο. Υπενθυμίζεται ότι και στην πειραματική μελέτη των Kage και συν.³² η συντηρητική χειρουργική αφαίρεση καρκινωμάτων του παρειακού σάκου hamsters συνδυάστηκε με αύξηση της συχνότητας λεμφαδενικών μεταστάσεων.

Επιπλέον, με την ολική βιοψία-εξαίρεση ενός ακανθοκυτταρικού καρκινώματος καταστρέφονται τοπογραφικά σημεία που είναι απαραίτητα για το σχεδιασμό της ριζικής αφαίρεσης του όγκου σε ασφαλή όρια, και χάνονται οι αρχικές διαστάσεις, στοιχείο απαραίτητο για την κλινική σταδιοποίηση του όγκου¹⁵. Συνεπώς, η ολική βιοψία-εξαίρεση σε μία βλάβη με κλινική υποψία ακανθοκυτταρικού καρκινώματος, ενέχει κινδύνους ανάθλους ή μεγαλύτερους αυτών της μερικής βιοψίας.

Για τη χειρουργική εξαίρεση του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος του στόματος απαιτείται

η εκτομή της βλάβης σε υγιή όρια. Προκειμένου να παρεμβάλλεται το συμβατικό εύρος των 0,5 εκ. φυσιολογικού βλεννογόνου μεταξύ των ορίων της εκτομής και του καρκίνου (όχι μόνο διηθητικού καρκινώματος, αλλιά και καρκινώματος *in situ* ή δυσπλασίας), απαιτείται, συνήθως, εκτομή 1-2 εκ. ιστού περιφερικά των ορίων του όγκου και στις τρεις διαστάσεις¹⁵. Η επέμβαση είναι, συνεπώς, βαριά και ακρωτηριαστική, απαιτεί γενική αναισθησία και επακόλουθη λειτουργική και αισθητική αποκατάσταση. Η «προληπτική» αφαίρεση όλων των βλαβών με πιθανή διάγνωση ακανθοκυτταρικού καρκινώματος με αυτό το πρωτόκολλο δεν μπορεί να δικαιολογηθεί για μία καλοήγη βλάβη.

Τα περισσότερα κακοήγη νεοπλασμάτα απελευθερώνουν συνεχώς κύτταρα στην κυκλοφορία, ενώ οι βίαιοι χειρισμοί κατά την ολική χειρουργική αφαίρεση του όγκου μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη διασπορά καρκινικών κυττάρων. Σε κλινικές μελέτες^{16,27} διαπιστώθηκε η παρουσία καρκινικών κυττάρων στο απαγωγό φλεβικό σύστημα ή στο περιφερικό αίμα σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών κατά τη διάρκεια της αφαίρεσης όγκων του πεπτικού συστήματος, των πνευμόνων και του μαστού, χωρίς αυτό να επηρέαζε την επιβίωση των ασθενών¹⁶. Είναι πιθανόν ότι: (α) η εξαίρεση ευνοεί το σχηματισμό εμβόλων καρκινικών κυττάρων, τα οποία έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν μεταστάσεις από τα μεμονωμένα κύτταρα¹⁶, (β) η καταπόνηση του οργανισμού από την επέμβαση ή τη νόσο καταστέλλει τους αμυντικούς μηχανισμούς και ευνοεί τις μεταστάσεις¹³ και, (γ) το χειρουργικό τραύμα πυροδοτεί την αγγειογένεση και τη λεμφαγγειογένεση σε προϋπάρχουσες λανθάνουσες μικρομεταστατικές εστίες, οι οποίες έχουν χορηγηθεί πριν από την επέμβαση³⁵⁻³⁷. Σε πειραματική μελέτη, ο Schatten³⁸ διαπίστωσε στατιστικά σημαντική αύξηση της συχνότητας χορήγησης πνευμονικών μεταστάσεων μετά από αφαίρεση κακοήγων νεοπλασμάτων με ακρωτηριασμό, εύρημα που απέδωσε στην ανασταθτική επίδραση του όγκου στις μεταστάσεις του, ενώ απέκλεισε την πιθανότητα να οφείλεται στην καταπόνηση του οργανισμού από το χειρουργικό τραύμα.

Ακόμα και αν δεν παραμείνει διηθητικό καρκίνωμα μετά από την ολική βιοψία-εξαίρεση, συχνά παρατηρείται ότι το επιθήλιο που περιβάλλει την κυρίως βλάβη παρουσιάζει μικροσκοπικά ποικίλου βαθμού επιθηλιακή δυσπλασία, έως και καρκίνωμα *in situ*. Επιπλέον, σε περιπτώσεις όπου τα όρια της εκτομής είναι κλινικά και ιστολογικά ελεύθερα νεοπλασίας, διαπιστώνεται η παρουσία κυττάρων με μοριακές βλάβες ενδεικτικές κακοήθους εξάθλασης, όπως ανευπλοειδία³⁹. Εάν ο κίνδυνος μεταστατικής διασποράς μέσω της προώθησης καρκινικών κυττάρων στην κυκλοφορία υφίσταται, ο τραυματισμός τέτοιων περιοχών κατά την ολική βιοψία-εξαίρεση συνοδεύεται από το, θεωρητικό έστω, κίνδυνο διασποράς των μεταθλασμένων κυττάρων, όπως και στη μερική βιοψία.

Μη επεμβατικές διαγνωστικές τεχνικές, όπως η κυτταρολογική εξέταση, όπου περιλαμβάνεται και η βιοψία με ειδικά σχεδιασμένα ψήκτρα (brush biopsy), ή η χρήση κυανού της τολιουιδίνης, δεν μπορούν να υποκαταστήσουν τη μικροσκοπική εξέταση στη διάγνωση του καρκίνου του στόματος, τουλάχιστον με τη σημερινή τους μορφή⁴⁰.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του στόματος, οι εργαστηριακές και κλινικές μελέτες δεν τεκμηριώνουν αυξημένο κίνδυνο μεταστατικής διασποράς μετά από μερική βιοψία. Προκειμένου όμως να ελεγχθεί η υπόθεση, απαιτούνται τυχαίοποιημένες προοπτικές μελέτες που να συσχετίζουν τον τύπο της βιοψίας με την επιβίωση, τη συχνότητα ή το χρόνο της υποτροπής, ή τη συχνότητα μετάστασης. Ο κλινικός γιατρός πρέπει να γνωρίζει τον κίνδυνο διασποράς καρκινικών κυττάρων στην κυκλοφορία και να εκτελεί τη βιοψία με ήπιους χειρισμούς (καλά σχεδιασμένες και «καθαρές» τομές, αποφυγή πολλαπλών τομών στον όγκο), να προφυλάσσει τους γύρω ιστούς και να απορρίπτει τα «μολυσμένα» εργαλεία, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος αυτός.

Βέλτιστη εξέταση είναι εκείνη που σε κάθε περίπτωση οδηγεί στο καλύτερο διαγνωστικό αποτέλεσμα με το μικρότερο κίνδυνο για τον

ασθενή. Επειδή ο κίνδυνος διασποράς καρκινικών κυττάρων με μία *lege artis* μερική βιοψία είναι κατά πολύ μικρότερος από τους κινδύνους της «μη διάγνωσης» ή της λανθασμένης διάγνωσης, η μερική βιοψία εξακολουθεί να αποτελεί το «χρυσό κανόνα» για τη διάγνωση του καρκίνου του στόματος.

Ο ρόλος του κλινικού γιατρού δεν περιορίζεται στην πρώιμη διάγνωση του καρκίνου του στόματος, αλλά ολοκληρώνεται με την έγκαιρη και ταχεία παραπομπή του ασθενούς για θεραπεία, καθώς ο κίνδυνος μετάστασης και η διαπιστωμένη επιχώρια διασπορά καρκινικών κυττάρων με τη μερική βιοψία επιβάλλουν την όσο το δυνατόν ταχύτερη αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς βλάβης.

SUMMARY

K.I. TOSIOS, K. CHOUPIΣ,
S.I. PAPANICOLAOU

PARTIAL BIOPSY AND METASTATIC SPREAD IN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA. REVIEW OF THE LITERATURE

STOMATOLOGIA 2006,63(4): 159-169

The standard method for the diagnosis of oral squamous cell carcinoma is partial biopsy and pathologic examination. Partial biopsy is considered, as a rule, a simple and safe surgical procedure. The hypothesis that the trauma incited on the neoplasm may facilitate the shedding of malignant cells beyond the tumor boundaries is reasonable. Other factors associated with the trauma or the healing process, such as the release of growth factors, may facilitate local or metastatic spread of the tumor, and may have an adverse effect on prognosis. In the present paper the literature on the role of partial biopsy on the metastatic spread of oral squamous cell carcinoma is reviewed. From the pertinent *in vitro* and *in vivo* studies published up to date it is concluded that the risk of metastatic spread by a *lege artis* partial biopsy outweighs the risks of "non-diagnosis" or false diagnosis, and that partial

biopsy continues to be the "gold standard" for the diagnosis of oral cancer. However, well-conducted, prospective, randomized studies examining the effect of partial biopsy on prognosis, frequency and time-interval to recurrence, or frequency of metastases are lacking. The role of the clinician is not only limited to early diagnosis of oral cancer, but also extends to the quick referral of the patient for treatment, as the possibility of metastasis and dissemination of the cancer cells after partial biopsy necessitate immediate treatment of the primary lesion.

KEY WORDS: Biopsy, Safety, Adverse effects, Neoplasm metastasis, Mouth neoplasms, Squamous cell carcinoma, oral.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ ΑΠ, ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ ΣΤ, ΑΓΓΕΛΟΠΟΛΟΥ Ε. Σύγχρονη Στοματική και Γναθοπροσωπική Παθολογία. *Λίτσας, Αθήνα, 2000: 115-116, 259-266*
2. KING RC, MCGUFF HS. Biopsy - a life saving measure. *Texas Dental J 1996,113: 13-18*
3. SHKLAR G. The effect of manipulation and incision on experimental carcinoma of hamster buccal pouch. *Cancer Res 1968,28: 2180-2182*
4. ERIKSSON O, HAGMAR B, RYD W. Effects of fine-needle aspiration and other biopsy procedures on tumor dissemination in mice. *Cancer 1984,54: 73-78*
5. SAFOUR IM, WOOD NK, TSIKLAKIS K, DOEMLING DB, JOSEPH G. Incisional biopsy and seeding in hamster cheek pouch carcinoma. *J Dent Res 1984,63: 1116-1120*
6. KUSUKAWA J, SUEFUJI Y, RYU F, NOGUCHI R, IWAMOTO O, KAMEYAWA T. Dissemination of cancer cells into the circulation occurs by incisional biopsy of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med 2000,29: 303-307*
7. HOFER SO, SHRAYER D, REICHNER JS, HOEKSTRA HJ, WANEBO HJ. Wound-induced tumor progression: a probable role in recurrence after tumor resection. *Arch Surg 1998,133: 383-389*
8. LIOTTA LA, KOHN E. Cancer invasion and metastases. *J Am Dent Assoc 1990,263: 1123-1126*
9. AZNAVOORIAN S, MURPHY AN, STETLER-STEVENSON WG, LIOTTA LA. Molecular aspects of tumor cell invasion and metastasis. *Cancer 1993,71: 1368-1383*
10. LIOTTA LA, STETLER-STEVENSON WG. Tumor invasion and metastasis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cancer Res (Suppl) 1991,51: 5054-5059*
11. WEISS L, ORR W, HONN KV. Interactions of cancer cells with the microvasculature during metastasis. *FASEB J 1988,2: 12-21*
12. UMEDA M, YOKOO S, KOMORI T, NISHIMATSU N, SHIBUYA Y, FUJIOKA M. Experimental model of invasion and metastasis by orthotopic transplantation of oral squamous and adenoid cystic carcinomas into the tongue of nude mice. *Br J Oral Maxillofac Surg 2001,39: 376-380*
13. AGOSTINO D, CLIFTON EE. Trauma as a cause of localization of blood borne metastases. Preventive effect of heparin and fibrinolysis. *Ann Surg 1965,161: 97-102*
14. CALABRESE P, TAVARE S, SHIBATA D. Pretumor progression. Clonal evolution of human stem cells populations. *Am J Pathol 2004,164: 1337-1346*
15. BAILEY JS, BLANCHAERT Jr RH, ORD RA. Management of oral squamous cell carcinoma treated with inadequate excisional biopsy. *J Oral Maxillofac Surg 2001,59: 1007-1010*
16. ENGELL HC. Cancer cells in the blood. A five to nine year follow-up study. *Ann Surg 1959,149: 457-461*
17. PETERS LJ. A study on the influence of various diagnostic and therapeutic procedures applied to a murine squamous carcinoma on its metastatic potential. *Br J Cancer 1975,32: 355-365*
18. FERRUCCI JT, WITTENBERG J, MARGOLIES MN, CAREY RW. Malignant seeding of the tract after thin-needle aspiration biopsy. *Radiology 1979,130: 345-346*
19. HU XC, CHOW LWC. Fine needle aspiration may shed breast cells into peripheral blood as determined by RT-PCR. *Oncology 2000,59: 217-222*
20. SHINOHARA S, YAMAMOTO E, TANABE M, MAETANI T, KIM T. Implantation metastasis of head and neck cancer after fine needle aspiration biopsy. *Auris Nasus Larynx 2001,28: 377-380*
21. HARA N, KASAHARA T, KAWASAKI T, BILIM V, TOMITA Y, OBARA K et al. Frequency of PSA-mRNA-bearing cells in the peripheral blood of patients after prostate biopsy. *Br J Cancer 2001,85: 557-562*

22. MIGHELL AJ, HIGH AS. Histological identification of carcinoma in 21 gauge needle tracks after fine needle aspiration biopsy of head and neck carcinoma. *J Clin Pathol* 1998,51: 241-252
23. SMITH E. Complications of percutaneous abdominal fine needle aspiration. *Radiology* 1991,178: 253-258
24. AUSTIN JR, BYERS RM, BROWN WD, WOLF P. Influence of biopsy on the prognosis of cutaneous melanoma of the head and neck. *Head Neck* 1996,18: 107-117
25. CHANDA JJ, CALLEN JP. Adverse effect of melanoma incision. *J Am Acad Dermatol* 1985,13: 519-522
26. BONG JI, HERD RM, HUNTER JAA. Incisional biopsy and melanoma prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2002,46: 690-694
27. GRIFFITHS JD, MCKINNA JA, ROWBOTHAM HD, TSOLAKIDIS P, SALSBURY AJ. Carcinoma of the colon and rectum: circulating malignant cells and five-year survival. *Cancer* 1973,31: 226-236
28. BROSTROM LA, HARRIS MA, SIMON MA, COOPERMAN DR, NILSONNE U. The effect of biopsy on survival of patients with osteosarcoma. *J Bone Joint Surg* 1979,61-B(2): 209-212
29. ROBERTSON WW JR, JANSSEN HF, PUGH JL. The spread of tumor-cell-sized particles after bone biopsy. *J Bone Joint Surg* 1984,66: 1243-1247
30. NEVILLE BW, DAY TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA* 2002,52: 195-215
31. TSIKLAKIS K, WOOD NK, TOTO PD, DOEMLING DB. Hamster cheek pouch carcinoma: effect of incision and cortisone on growth, invasion, and metastasis. *J Dent Res* 1986,65: 927-931
32. KAGE T, MOGI M, KATSUMATA Y, CHINO T. Regional lymph node metastasis created by partial excision of carcinomas induced in hamster cheek pouch with 9,10-Dimethyl-1,2-benzatracene. *J Dent Res* 1987,66: 1673-1679
33. OHTAKE K, SHINGAKI S, NAKAJIMA T. Effects of incision and irradiation on regional lymph node metastasis in carcinoma of the hamster tongue. *Oral Surg* 1990,70: 62-69
34. NG KK-C, POON RT-P, LO C-M, LIU C-L, LAM C-M, NG IO-L et al. Impact of preoperative fine-needle aspiration cytologic examination on clinical outcome in patients with hepatocellular carcinoma in a tertiary referral center. *Arch Surg* 2004,139: 193-200
35. FISHER B, FISHER ER. Experimental evidence in support of the dormant tumor cell. *Science* 1959,130: 918-919
36. O'REILLY MS, HOLMGREN L, SHING Y, CHEN C, ROSENTHAL RA, MOSES M et al. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell* 1994,79: 315-328
37. RETSKY M, DEMICHELI R, HRUSESKY W. Wounding from biopsy and breast-cancer progression. *Lancet* 2001,357: 1048
38. SCHATTEN WE. An experimental study of postoperative tumor metastases. I. Growth of pulmonary metastases following total removal of primary leg tumor. *Cancer* 1958,11: 455-459
39. BARRERA JE, AI H, PAN Z, MEYERS AD, VARELLA-GARCIA M. Malignancy detection by molecular cytogenetics in clinically normal mucosa adjacent to head and neck tumors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998,124: 847-851
40. ALEXANDER RE, WRIGHT JM, THIEBAUD S. Evaluating, documenting and following up oral pathological conditions. A suggested protocol. *J Am Dent Assoc* 2001,132: 329-335

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ:

Κωνσταντίνος Ι. Τόσιος
 Εργαστήριο Στοματολογίας
 Οδοντιατρική Σχολή
 Θεβών 2
 115 27 ΑΘΗΝΑ