

ΑΠΟ ΤΟ ΤΜΗΜΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ

ROYAL MARSDEN ΤΟΥ ΛΟΝΔΙΝΟΥ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Dr. IAN E. SMITH, MD, MRCP

A

ΑΠΟ ΤΟΝ ΤΟΜΕΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΙΑΤΡΙΚΟΥ

ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Χ. Μ. ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ

1321

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΙΣΤΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ  
115 ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΑ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ ΑΓΝΩΣΤΗΣ  
ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΕΣΤΙΑΣ ("ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΠΕ").

ΝΙΚΟΛΑΟΥ Α. ΠΑΥΛΙΔΗ

ΙΑΤΡΟΥ

ΠΑΘΟΛΟΓΟΥ - ΟΓΚΟΛΟΓΟΥ

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙ ΥΦΗΓΕΣΙΑ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 1984



ΣΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ

ΣΤΟ ΔΑΔΕΧΑΡΟ ΜΟΥ

ΚΑΡΗΙΤ ΤΗ

ΧΑΡΑΑΜΣΟ ΜΟΥΤΣΟΙΟ

Λ. ΑΝ. Ι. Ρ. Η. Γ. Υ. Γ. Ν. Ο.

ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΑ ΜΟΥ

ΚΑΙ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ



ΕΙΣΗΓΗΤΙΚΟ	ΣΤΟ ΔΑΣΚΑΛΟ ΜΟΥ	5
ΕΙΣΗΓΗΤΙΚΟ	ΚΑΘΗΓΗΤΗ	5
ΕΙΣΗΓΗΤΙΚΟ	ΧΑΡΑΛΑΜΠΟ ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟ	5
ΕΙΣΗΓΗΤΙΚΟ	ΜΕ ΑΠΕΙΡΗ ΕΥΓΝΩΜΟΣΥΝΗ	5
ΕΙΣΗΓΗΤΙΚΟ		5

ΕΙΣΗΓΗΤΙΚΟ		5
ΕΙΣΗΓΗΤΙΚΟ		5
ΕΙΣΗΓΗΤΙΚΟ		5
ΕΙΣΗΓΗΤΙΚΟ		5
ΕΙΣΗΓΗΤΙΚΟ		5
ΕΙΣΗΓΗΤΙΚΟ		5
ΕΙΣΗΓΗΤΙΚΟ		5
ΕΙΣΗΓΗΤΙΚΟ		5

ΑΠΟΤΥΠΩΣΗ



# Π Ε Ρ Ι Ε Χ Ο Μ Ε Ν Α

	Σελ.
ΠΡΟΛΟΓΟΣ .....	1
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	3

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Α. ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΚΑΠΕ .....	5
Β. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ .....	6
Γ. ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΑ .....	9
Δ. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ .....	15
Ε. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ .....	20
ΣΤ. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΑΝΕΥΡΕΣΗΣ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΟΓΚΟΥ .....	24
Ζ. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ .....	28

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Α. ΥΛΙΚΟ ΑΣΘΕΝΩΝ .....	36
Β. ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΟ ΥΛΙΚΟ .....	36
Γ. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ .....	37
Δ. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΣΘΕΝΩΝ .....	38
Ε. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ .....	38
ΣΤ. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ .....	39
Ζ. ΚΟΣΤΟΛΟΓΗΣΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ .....	39

### 2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Α. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ .....	40
--------------------	----



	Σελ.
Β. ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ ΦΥΛΟ .....	41
Γ. ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΑ .....	42
Δ. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ .....	44
Ε. ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ .....	44
ΣΤ. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ ή ΙΣΤΟΙ .....	47
Ζ. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ .....	49
Η. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΕΣ ΕΣΤΙΕΣ .....	57
Θ. ΑΝΕΥΡΕΣΗ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΕΣΤΙΑΣ .....	59
Ι. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ .....	68
Κ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΙΒΙΩΣΗ .....	73
3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	83
4. ΠΕΡΙΛΗΨΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	103
5. SUMMARY .....	108
6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	111



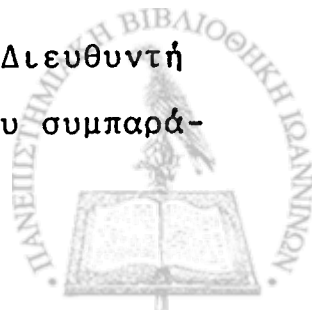
## Π Ρ Ο Λ Ο Γ Ο Σ

Στη καθημερινή εξάσκηση της Γενικής Παθολογίας, Γενικής Χειρουργικής και Κλινικής Ογκολογίας, αντιμετωπίζεται συχνά το πρόβλημα ασθενών με απομακρυσμένες μεταστάσεις ο πρωτοπαθούς όγκος των οποίων αγνοείται μέχρι και την τελευταία στιγμή. Παρά τις επίμονες προσπάθειες, πολύ συχνά η πρωτοπαθής εστία δεν εντοπίζεται ούτε και σ' αυτό ακόμη το νεκροτομικό υλικό. Πολυδάπανες εργαστηριακές εξετάσεις ή και ερευνητικές λαπαροτομίες ταλαιπωρούν τον ασθενή χωρίς τις πιο πολλές φορές ουσιώδη διαγνωστική ή και θεραπευτική βοήθεια.

Στη παρούσα μελέτη ανασκοπήθηκαν 115 περιπτώσεις μεταστατικών καρκινωμάτων άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας, οι οποίες είχαν αντιμετωπισθεί και παρακολουθηθεί στο Department of Medicine του Αντικαρκινικού Νοσοκομείου "The Royal Marsden" του Λονδίνου στη δεκαετία 1973-1983.

Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν να μελετηθεί η φυσική ιστορία της νοσολογικής αυτής οντότητας, η ευαισθησία των διαφόρων εργαστηριακών εξετάσεων για την εντόπιση του πρωτοπαθή όγκου και τέλος η ανταπόκριση των ασθενών αυτών στους διαφόρους θεραπευτικούς χειρισμούς.

Από τούτη τη θέση θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Διευθυντή του Τμήματος Dr. Ian Smith, MD, MRCP για την όλη του συμπαρά-



σταση και υποστήριξη. Επίσης στον ίδιο χώρο οφείλω να ευχαριστήσω τον Διευθυντή του Ιστοπαθολογοανατομικού Τμήματος Dr. Cyril Fisher, M.R.C.Path για την βοήθειά του στην ανασκόπηση των βιοψιών των ασθενών, καθώς και στη συμβολή του στο παθολογοανατομικό μέρος της διατριβής αυτής. Θα ήταν μεγάλη παράλειψή μου αν δεν ευχαριστούσα την γραμματέα του Τμήματος, το προσωπικό του Αρχείου των Ιατρικών Ιστορικών καθώς και του Τμήματος της Στατιστικής του Νοσοκομείου και ιδιαίτερα τον κ. Ian Sryatt για τη βοήθειά του στη χρήση του ηλεκτρονικού υπολογιστή.

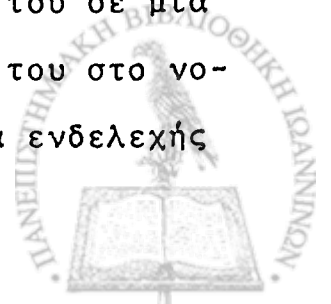
Στον καθηγητή του Τομέα Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Χαρ. Μουτσόπουλο που αποτέλεσε έναν από τους μεγαλύτερους δασκάλους στη σταδιοδρομία μου, θεωρώ καθήκον μου να εκφράσω τις πιο βαθειές και αμέριστες ευχαριστίες καθώς και την άπειρη ευγνωμοσύνη μου για τη συνεχή του συμπαράσταση.



## Ε Ι Σ Α Γ Ω Γ Η

Οι ασθενείς με μεταστατικά καρκινώματα άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας αντιπροσωπεύουν ένα μικρό ποσοστό των ασθενών με κακοήθη νοσήματα, που φαίνεται να κυμαίνεται από το 0,5-10% περίπου όλων των κακοήθων νεοπλασμάτων. Ανάμεσά τους διακρίνονται δύο διαφορετικές ομάδες ασθενών, μιάς ομάδας ασθενών που εμφανίζονται με μεταστατικά μαλπιγιακά νεοπλασματα των τραχηλικών λεμφαδένων και που τα περισσότερα εξορμούνται από την κεφαλή και τον τράχηλο και μιάς δεύτερης, που αναφέρεται σε ασθενείς με απομακρυσμένες μεταστάσεις αδενοκαρκινωμάτων ή αδιαφοροποίητων καρκινωμάτων. Στη βιβλιογραφία το φαινόμενο αυτό απαντάται με περισσότερες από μία ονομασίες που έχουν δοθεί κατά καιρούς από τους διάφορους συγγραφείς: α) "CUP syndrome" (Carcinoma of Unknown Primary) (83), "Σύνδρομο Καρκινωμάτων 'Άγνωστης Πρωτοπαθούς Εστίας" ή "Σύνδρομο ΚΑΠΕ", β) "MUO syndrome" (Metastases of Unknown Origin), (11), γ) "OPM" (Occult Primary Malignancy), (114), ή δ) "ACUPS" (Adenocarcinoma of Unknown Primary Site), όταν πρόκειται αποκλειστικά για μεταστάσεις από αδενοκαρκίνωμα (103,121).

Το κύριο μέλημα του θεράποντα γιατρού στις περιπτώσεις αυτές είναι η προσπάθεια για την ανακάλυψη του πρωτοπαθή όγκου, πράγμα που κοστίζει στον ασθενή την υποβολή του σε μία ποικιλία εργαστηριακών εξετάσεων και την παραμονή του στο νοσοκομείο για μερικές εβδομάδες. Μερικές φορές μιά ενδελεχής





παθολογοανατομική εκτίμηση καθώς και μία σωστή αξιολόγηση διαφόρων κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων (ή και δεικτών) είναι σε θέση να καθοδηγήσουν τον κλινικό στην ακριβή εντόπιση ή τη φύση της πρωτοπαθούς εστίας. Παρ'όλα αυτά, η συχνότητα εντόπισης του πρωτοπαθή όγκου κυμαίνεται από 0-50%.

Στη παρούσα εργασία μελετήθηκε αναδρομικά η φυσική ιστορία και αντιμετώπιση 115 ασθενών με σύνδρομο ΚΑΠΕ. Αναλύονται διεξοδικά η επίπτωση του συνδρόμου, η κλινική εικόνα, η ευαισθησία των εργαστηριακών εξετάσεων, τα νεκροτομικά ευρήματα καθώς και τα θεραπευτικά αποτελέσματα των ασθενών αυτών.



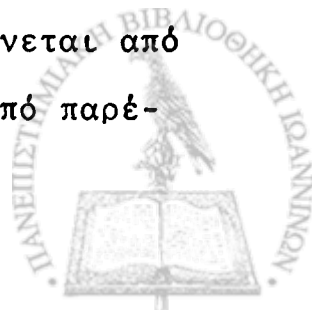
Γ Ε Ν Ι Κ Ο Μ Ε Ρ Ο Σ

A. ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΚΑΠΕ

Το κλινικό φαινόμενο του "μεταστατικού καρκινώματος άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας" έχει από καιρό απασχολήσει τη βιβλιογραφία κυρίως σαν διαγνωστικό και θεραπευτικό πρόβλημα.

Παρ'όλους τους ορισμούς που έχουν κατά καιρούς δοθεί, κανείς δεν εκφράζει πλήρως την κλινική αυτή οντότητα. Ο Stewart και συν. ορίζουν σαν "μεταστατικά καρκινώματα άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας" ή "σύνδρομο ΚΑΠΕ" τα περιστατικά εκείνα στα οποία παρά το ιστορικό, την αντικειμενική εξέταση και την ακτινογραφία θώρακα ο πρωτοπαθής όγκος παραμένει αφανής (110). Σύμφωνα με τους Ultmann και Phillips εκτός από τα παραπάνω ο ορισμός τους συμπεριλαμβάνει και τη γενική αίματος, τη γενική ούρων και τη Mayer κοπράνων (114). Μαζί τους φαίνεται να συμφωνούν απόλυτα και οι Casciato και Lowitz (11). Άλλοι πάλι για τον ορισμό του συνδρόμου ΚΑΠΕ απαιτούν ο ασθενής να έχει υποβληθεί σε περισσότερες και λεπτομερέστερες εργαστηριακές εξετάσεις συμπεριλαμβανομένου και βιοψιακού υλικού από διάφορες περιοχές.

Σε μερικούς ασθενείς ο πρωτοπαθής όγκος εκδηλώνεται από μόνος του στη διάρκεια της πορείας της νόσου μετά από παρέ-

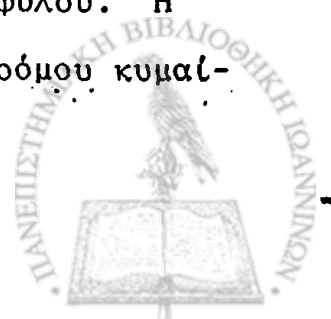


λευση μηνών ή καμιά φορά και ετών. Σε άλλους πάλι δυνατόν να βρεθεί κατά τη νεκροτομή. Καμία από τις δύο αυτές περιπτώσεις, δεν διαφεύγει του ορισμού του συνδρόμου ΚΑΠΕ, αφού στην αρχική διερεύνηση του ασθενή δεν διαπιστώθηκε η πρωτοπαθής εστία. Έτσι λοιπόν γίνεται αντιληπτό, ότι ο ορισμός του συνδρόμου έχει χρονικά καθοριστικά περιθώρια που αφορούν την εποχή της αρχικής πρώτης αξιολόγησης του ασθενή.

## Β. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Επιδημιολογικά η συχνότητα του συνδρόμου ΚΑΠΕ κυμαίνεται στη βιβλιογραφία από 0,24-9,6%. Η διαφορά μεταξύ των διαφόρων εργασιών είναι πράγματι μεγάλη, πράγμα που δυνατόν να οφείλεται σε αιτίες όπως εκείνης της επιλογής περιστατικών, είτε του βαθμού διερεύνησης των ασθενών. Ο πίνακας 1 δείχνει αναλυτικά τα ποσοστά συχνότητας του συνδρόμου. Είναι ενδιαφέρουσα η παρατήρηση δύο μεγάλων στατιστικών από τις Η.Π.Α. η μία προερχόμενη από το Πανεπιστήμιο του Kansas (48) και η άλλη από το Πανεπιστήμιο του Temple (82) που δείχνουν ότι η συχνότητα του συνδρόμου ΚΑΠΕ κατά τη διάρκεια των τελευταίων 30 ετών δεν φαίνεται να μεταβάλλεται διόλου. (Πίνακας 2).

Αναφορικά με το φύλο οι περισσότερες δεν δείχνουν ουσιαστική διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών, ενώ από μερικούς συγγραφείς δίνεται μία αισθητή υπεροχή του ανδρικού φύλου. Η μέση ηλικία κατά την εποχή της διάγνωσης του συνδρόμου κυμαίνεται από 54 μέχρι 60 έτη. (Πίνακας 1).



ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Επιδημιολογικά στοιχεία συνδρόμου ΚΑΠΕ

<u>Συγγραφέας</u>	<u>Ασθενείς με ΚΑΠΕ/ Σύνολο καρκινοπαθών</u>	<u>Ποσοστό %</u>	<u>♂/♀</u>	<u>Μέση Ηλικία</u>
Johnson, et al (1964) (53)	185/8197	2.3%	-	-
Smith, et al (1967) (106)	53/22.613	0.24%	-	-
Holmes, et al (1970) (48)	686/21.000	3.3%	58:42	60.2(χρόνια)
Barrie, et al (1970) (4)	123/1300	9.5%	109/14	-
Lleander, et al (1972) (65)	25/700	3.6	10/15	-
Fried, et al (1975) (34)	49/1900	2.6%	2:1	-
Didolkar, et al (1977) (20)	254/54.502	0.5%	136/118	57.7(χρόνια)
Nordstrom, et al (1979) (84)	51/2428	2.1%	40:11	60 (χρόνια)
Nystrom, et al (1979) (86)	266/2761	9.6%	-	-
Snyder, et al (1979) (107)	49/-	-	28/21	55.6(χρόνια)
Stewart, et al (1979) (110)	87/1300	6.7%	45/42	57 (χρόνια)
Steckel, et al (1980) (109)	255/7000	3.6%	-	-
Woods, et al (1980) (121)	47/671	7%	23/24	54 (χρόνια)



ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Συχνότητα του συνδρόμου ΚΑΠΕ από το 1950 μέχρι το 1980.

Έτος	Συχνότητα (%) Πανεπιστήμιο Kansas (48)	Έτος	Συχνότητα (%) Πανεπιστήμιο Temple (82)
1950	2.9%	1970	3.8%
1951	2.1%	1971	5.2%
1952	2.1%	1972	5.3%
1953	2.3%	1973	4.4%
1954	2.1%	1974	4.3%
1955	3.0%	1975	5.2%
1956	3.0%	1976	1.4%
1957	3.1%	1977	1.4%
1958	4.0%	1978	1.7%
1959	3.1%	1979	3.0%
1960	3.0%	1980	5.6%
1961	3.0%		
1962	3.2%		
1963	2.9%		
1964	4.5%		
1965	4.2%		
1966	4.6%		
1967	2.8%		

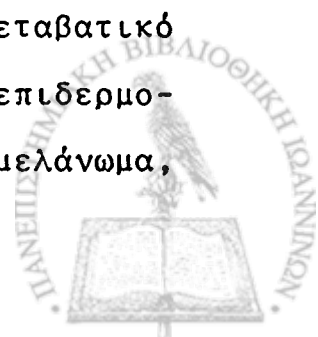
\* αδενοCa=αδενοκαρκίνωμα.



### Γ. ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΑ

Η συμβολή του παθολογοανατόμου στο σύνδρομο ΚΑΠΕ είναι τεράστια. Η προσφορά του στην ακριβή διάγνωση, στη σωστή διαφορική διάγνωστική αλλά ακόμη και στην επιμέλεια του νεκροτομικού του υλικού τον καθιστούν τον ακρογωνιαίο λίθο τόσο στην αντιμετώπιση όσο και στη κατανόηση του συνδρόμου αυτού. Ο παθολογοανατόμος είναι εκείνος που θα θέσει την πιθανή διάγνωση, θα χρησιμοποιήσει τις διάφορες χρωστικές, τη ποικιλία των καρκινικών δεικτών (tumor markers) ή το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, θα συζητήσει και θα αναλύσει το περιστατικό με τον έμπειρο κλινικό γιατρό και είναι εκείνος που τελικά θα αναζητήσει τη πρωτοπαθή εστία κατά την νεκροτομή. Μιά ορθή παθολογοανατομική διάγνωση θα καθορίσει την ιστολογική φύση του όγκου (π.χ. αδenoκαρκίνωμα ή μαλπιγιακό καρκίνωμα), τη πιθανή προέλευσή του (π.χ. αδenoκαρκίνωμα νεφρού λόγω παρουσίας διαυγών κυττάρων), τη διαφοροποίηση του νεοπλάσματος (π.χ. καλώς διαφοροποιημένο ή αδιαφοροποίητο καρκίνωμα) και τέλος θα αποκλείσει άλλα νεοπλάσματα διαφορετικής πρόγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης (π.χ. λέμφωμα ή μελάνωμα).

Από παθολογοανατομική άποψη στο σύνδρομο ΚΑΠΕ υπάγονται βασικά 3 διαφορετικές ομάδες μεταστατικών νεοπλασμάτων το αδenoκαρκίνωμα, το αδιαφοροποίητο ή αμετάπλαστο καρκίνωμα και το μαλπιγιακό ή επιδερμοειδές καρκίνωμα. Σπανιότερα, δυνατόν να διαγνωσθούν άλλα νεοπλάσματα όπως καρκινώματα από μεταβατικό επιθήλιο ή μικτού τύπου νεοπλασίες όπως π.χ. αδeno-επιδερμοειδή καρκινώματα. Οποιαδήποτε άλλη ιστολογία όπως μελάνωμα,



σάρκωμα ή λέμφωμα δεν ανήκει στο σύνδρομο ΚΑΠΕ και αυτόματα θα πρέπει να αποκλεισθεί.

Βιοψικό υλικό στο οποίο υπάρχει παραγωγή βλέννης μαρτυρά τη παρουσία αδenoκαρκινωμάτων που προέρχονται κυρίως από περιοχές κάτω του διαφράγματος. Εάν βρεθούν κύτταρα "δίκην δακτυλιδιού με σφραγίδα" (signet ring cells) τότε το νεόπλασμα πιθανότατα εξορμάται από το στομάχι ή τις ωθήκες και σπανιότατα από το μαστό, ενώ η παρουσία κολλοειδούς είναι τυπική του καρκινώματος του θυρεοειδή.

Τα μικροκυτταρικά νεοπλάσματα αποτελούν το 10-15% των καρκινωμάτων του συνδρόμου ΚΑΠΕ. Στα πολύ κακώς διαφοροποιημένα μικροκυτταρικά νεοπλάσματα περιλαμβάνεται ένας μεγάλος αριθμός κακοηθειών τα οποία θα πρέπει παντοτε με κάθε θυσία να διαχωρίζονται μεταξύ τους, μιά και αφορούν διαφορετικές νοσολογικές οντότητες. Για μνημονικούς και μόνο λόγους τα νεοπλάσματα αυτά θα μπορούσαν να αποτελούν τα αρχικά των λέξεων "Mr. Molten" (11) που προέρχονται από:

M= Myeloma (Μυέλωμα).

R= Rhabdomyosarcoma (Ραβδομυοσάρκωμα).

M= Melanoma-amelanotic (Αμελανωτικό Μελάνωμα).

O= Oat-cell carcinoma (Μικροκυτταρικό Ca πνεύμονα, δέρματος, οισοφάγου, θυρεοειδούς, προστάτη, ωθήκης ή ενδομητρίου).

L= Lymphoma (Λέμφωμα).

T= Testicular carcinoma (Όγκοι όρχη).

E= Ewing's sarcoma (Σάρκωμα Ewing).

N= Neuroblastoma (Νευροβλάστωμα).



Συχνά υπάρχουν περιστατικά στα οποία ο παθολογοανατόμος με τη χρήση του απλού μικροσκοπίου και μόνο, βρίσκεται μπροστά σε αδιέξοδο πώς να χαρακτηρίσει το υλικό του. Δεν είναι λίγες οι φορές που στην ίδια βιοψία μπορούν να δοθούν περισσότερες από μία διαφορετικές διαγνώσεις. Στις περιπτώσεις αυτές είναι πλέον υποχρεωμένος να καταφύγει σε μία σειρά άλλων τεχνικών όπως της ιστοχημείας, της ανοσοκυτταροχημείας ή του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου. Μία ποικιλία καρκινικών δεικτών όπως ένζυμα, ορμόνες, αντιγόνα ή άλλες πρωτεΐνες που ανιχνεύονται στο βιοψικό υλικό αποτελούν σήμερα πλέον τον ειδικό εξοπλισμό ενός σύγχρονου παθολογοανατομικού εργαστηρίου για την καλύτερη δυνατή διαφορική διαγνωστική (67). Στον επόμενο πίνακα (Πίνακας 3) περιγράφονται αναλυτικά οι διάφοροι καρκινικοί ιστοικοί δείκτες.

Η πρόσφατη ταχύτατη εξέλιξη στο χώρο της έρευνας των μονοκλωνικών αντισωμάτων δεν μπορούσε παρά να φανεί χρήσιμη και στην ιστοπαθολογοανατομική διαγνωστική των καρκινωμάτων άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας. Διάφορα κυτταρικά αντιγόνα των φυσιολογικών ιστών που συνεχίζουν να υπάρχουν και στη μεμβράνη των καρκινικών κυττάρων, είναι σε θέση να βοηθήσουν στη διαφορική διαγνωστική μεταξύ κακοήθων νεοπλασιών (35).





ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Ιστικοί δείκτες του όγκου σε βιοψικό υλικό.

<u>Ιστικός Δείκτης</u>	<u>Διαγνωστική χρήση</u>
<b>Έ ν ζ υ μ α</b>	
Όξινη φωσφατάση (63,81,88)	Για μεταστατικά καρκινώματα προστάτη.
Μουραμιδάση (Λυσοζύμη) (68)	Για αληθή ιστιοκυτταρικά λειψώματα και μυελομονοκυτταρικές λευχαιμίες.
Ισταμινάση (71,72)	Για μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδή και μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα.
Αλκαλική Φωσφατάση (Regan) (64)	Για καρκίνωμα ωθηκών και άλλους όγκους.
<b>Ο ρ μ ό ν ε ς</b>	
Υποφυσιακές (ACTH, προλακτίνη, TSH, LH, κλπ) (45,57,95)	Για τη λειτουργική ταξινόμηση υποφυσιακών όγκων. Για διαχωρισμό των υποφυσιακών όγκων από τα κακώς διαφοροποιημένα νεοπλασμάτα των ηθμοειδών και σφηνοειδών κόλπων.
Καλσιτονίνη (2,71,79)	Για το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδή και την υπερπλασία από κύτταρα C.
Θυρεοσφαιρίνη, T <sub>3</sub> , T <sub>4</sub> (5)	Για μεταστατικό θυρεοειδικό καρκίνωμα.
Ινσουλίνη, Γλυκαγόνη, Γαστρίνη, κλπ. (18, 19, 122)	Για τη λειτουργική ταξινόμηση των νησιδιακών όγκων του παγκρέατος και καρκινοειδούς.
Χοριακή Γοναδοτροπίνη (HCG) (50,58,59,112,113)	Για την αναγνώριση τροφοβλαστικών στοιχείων σε γοναδικούς όγκους και άλλα νεοπλασμάτα.
Τεστοστερόνη (112)	Για όγκους κυττάρων Sertoli-Leydig.
Οιστραδιόλη (112)	Για κοκκιοματώδεις όγκους ωθήκης καθώς και θηκώματα ωθήκης.
<b>Ο γ κ ο ε μ β ρ υ ι κ ά Α ν τ ι γ ό ν α</b>	
α-εμβρυϊκή πρωτεΐνη (AFP) (50,58,112)	Για γοναδικούς και εξωγοναδικούς όγκους, ηπατοκυτταρικό Ca και άλλους όγκους.
Καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA) (39,92,117)	Για αδενόCa παχέος εντέρου και άλλους όγκους.



Ιστικός Δείκτης

Διαγνωστική χρήση

Π ρ ω τ ε ῖ ν ε ς ο ρ ο ῦ

Ανθσοσφαιρίνες (79,111,118)

Για διαχωρισμό λεμφωμάτων (από μεγάλα κύτταρα) από κακώς διαφοροποιημένα καρκινώματα.

Άλφα-1 αντιτριψίνη (50,90)

Για ηπατοκυτταρικό Ca, γοναδικούς και εξωγοναδικούς όγκους καθώς και άλλους όγκους.

Ά λ λ ε ς Ο υ σ ῖ ε ς

α-γαλακτοαλβουμίνη,καζεΐνη (9,13,119)

Για μεταστατικό Ca μαστού.

Μυοσφαιρίνη (78)

Για όγκους του μυοσκελετικού συστήματος.

Ακτίνη, μυοσίνη (9,74)

Για όγκους από λείες και γραμμωτές μυϊκές ίνες, άλλα νεοπλάσματα.

Αντιγονο Παράγοντα VIII (43)

Για όγκους προερχόμενους από ενδοθηλιακά κύτταρα.

Αντιγονο Μεσοθηλιώματος (104)

Για διαχωρισμό μεσοθηλιώματος από άλλους όγκους.

Glial fibrillary acidic protein (23)

Για διαχωρισμό γλοιωμάτων από άλλους όγκους.

Κερατίνη (101)

Για καθορισμό και ταξινόμηση κακώς διαφοροποιημένων μαλπιγιακών καρκινωμάτων.



ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Κυτταρικά αντιγόνα κακοήθων νεοπλασιών και ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα (35).

Α ν τ ι γ ό ν α							
Αντιγόνα	:	HLA-DR	2D1	MFG	SEA	CEA	Κερατίνη
(Μονοκλ.αντισώματα):	:	(CR3/43)	(2D1)	(MFG1&2)	(LE61)	(11.285.14)	(K92)
<b>Κ α ρ κ ί ν ω μ α</b>							
Μαλπιγιακό Ca δέρματος				+		±	+
Μαλπιγιακό Ca γλώσσας				±		±	+
ΑδενοCa νεφρού	+				+		
ΑδενοCa ωθήκης	+			+	+		
Μαλπιγιακό Ca πνεύμονα				±	±	±	
ΑδενοCa πνεύμονα				+	+	+	±
ΑδενοCa ενδομητρίου				+	+		
ΑδενοCa στομάχου				+	+	+	
ΑδενοCa προστάτη				+	+		
ΑδενοCa μαστού	+			+	+	+	±
ΑδενοCa παγκρέατος	±			+	+		
ΑδενοCa παχ. εντέρου	+			+	+	+	
Σεμίνωμα όρχη				+			
Μη-σεμινωματώδεις όγκοι όρχη				+	+	+	+
Θηλώδες Ca θυρεοειδή	±			+	+		
Μεταβατικό Ca ουροδ. κύστης				±	+		

**Λ έ μ φ ω μ α**

B-λεμφώματα + +

**Σ ά ρ κ ω μ α**

Σάρκωμα Ewing  
Κυψελιδικό σάρκωμα  
μαλακών μορίων

2D1=Leucocyte Associated Antigen, MFG=Milk Fat Globule, SEA=Cytokeratin Filaments



Στον Πίνακα 4 παρέχονται τα μέχρι σήμερα γνωστά αποτελέσματα από τη χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων στο χώρο του συνδρόμου ΚΑΠΕ.

Από τις ήδη υπάρχουσες δημοσιευμένες μελέτες στη βιβλιογραφία είναι δύσκολο κανείς να εκτιμήσει τη συχνότητα των διαφόρων ιστολογικών τύπων που απαντώνται στους ασθενείς αυτούς. Αυτό όμως εξηγείται εύκολα από το γεγονός ότι μερικές μεν μελέτες προέρχονται από κέντρα με ειδικό αντικείμενο, όπως Τμημάτων Χειρουργικής Κεφαλής και Τραχήλου ή από ΩΡΛ κλινικές όπου μελετιούνται ασθενείς με τραχηλική λεμφαδενίτιδα και αφορούν κυρίως μαλπιγιακά καρκινώματα, ενώ άλλες αποτελούν επιλεγμένο υλικό μεταστατικών αδενοκαρκινωμάτων για πρωτόκολλα χημειοθεραπείας. Έτσι λοιπόν ερμηνεύεται γιατί στον Πίνακα 5 υπάρχει η μεγάλη αυτή διαφορά στη συχνότητα των διαφόρων ιστολογικών τύπων.

#### Δ. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ.

Όπως και στα προηγούμενα κεφάλαια αναφέρθηκε, στο σύνδρομο ΚΑΠΕ υπάρχει ένας σαφής διαχωρισμός ανάμεσα σε δύο μεγάλες ομάδες ασθενών, την μία που αφορά την προσβολή των ανωτέρω τραχηλικών λεμφαδένων από μαλπιγιακά κυρίως νεοπλάσματα και μιάς δεύτερης που αποτελείται από εκτεταμένα μεταστατικά αδενοκαρκινώματα ή αδιαφοροποίητα καρκινώματα. Γίνεται λοιπόν ευνόητο ότι η κλινική εικόνα ανάμεσα στους δύο αυτούς πληθυ-



ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Συχνότητα των διαφόρων ιστολογικών τύπων σε ασθενείς με σύνδρομο ΚΑΠΕ.

<u>Συγγραφείς</u>	<u>Αρ.ασθενών</u>	<u>Ιστολογικοί Τύποι</u>			
		<u>ΑδενοCa</u>	<u>Αδικοφοροπ. Ca</u>	<u>Μαλπιγ. Ca</u>	<u>Άλλοι</u>
Johnson, et al (1964) (53)	185	43%	38%	8%	-
Probert, et al (1970) (93)	61	20%	26%	26%	21%
Barrie, et al (1970) (4)	123	9%	0%	84.5%	6.5%
Holmes, et al (1970) (48)	686	28%	16%	10%	46%
Picó, et al (1971) (91)	80	6%	34%	52%	8%
Lleander, et al (1972) (65)	25	40%	16%	1.25%	40%
Moertel, et al (1972) (76)	162	100%	0%	0%	-
Jesse, et al (1973) (52)	210	10%	28%	62%	-
Fitzpatrick, et al (1974) (32)	233	16%	53%	29%	2.6%
Fried, et al (1975) (34)	49	10%	22.4%	57%	10%
Didolkar, et al (1977) (20)	254	40.5%	33.5%	14.5%	11.5%
Coker, et al (1977) (14)	64	3%	26.6%	61%	9.4%
Nystrom, et al (1977) (85)	264	55%	17%	0%	2.3%
Nordstrom, et al (1979) (84)	51	4%	25.5%	70.6%	-
Valentine, et al (1979) (116)	14	100%	0%	0%	-
Snyder, et al (1979) (107)	49	100%	0%	0%	-
Stewart, et al (1979) (110)	87	100%	0%	0%	-
Woods, et al (1980) (121)	47	100%	0%	0%	-
Neilan (1983) (82)	75	100%	0%	0%	-
Shildt, et al (1983) (103)	51	100%	0%	0%	-



σμούς θα πρέπει να διαφέρει κατά πολύ, όπως πολύ επίσης φαίνεται να διαφέρει τόσο η αντιμετώπιση όσο και η πρόγνωση των ασθενών αυτών. Για μὲν τα μαλπιγιακά νεοπλάσματα των τραχηλικών αδένων, η πρωτοπαθής εστία των οποίων προέρχεται τις περισσότερες φορές από τις περιοχές της κεφαλής και του τραχήλου, περιορίζονται τοπικά στον τράχηλο, έχουν βραδύτερη πορεία και στερούνται τις πλιό πολλές φορές άλλων κλινικών συμπτωμάτων και σημείων. Σε αντίθεση με αυτά, τα μεταστατικά αδενοκαρκινώματα τα 75% των οποίων προέρχονται από όργανα της κοιλίας, παρουσιάζονται με πλουσιότερη κλινική σημειολογία.

Στον Πίνακα 6 δίνονται στοιχεία των κλινικών ευρημάτων από τις αντιπροσωπευτικότερες μελέτες της βιβλιογραφίας, στις οποίες περιλαμβάνονται κυρίως μεταστατικά αδενοκαρκινώματα. Όπως γίνεται εμφανές, η κλινική σημειολογία δεν είναι ιδιαίτερα σταθερή μεταξύ των διαφόρων συγγραφέων, παρ'όλα αυτά όμως τα ευρήματα από το γαστρεντερικό και το αναπνευστικό σύστημα φαίνεται να υπερισχύουν με δεύτερη κατά σειρά τη προσβολή περιφερικών λεμφαδένων.

Είναι πολύ ενδιαφέρον το γεγονός ότι ο τρόπος με τον οποίο μεθίστανται τα καρκινώματα άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας διαφέρουν κατά πολύ από τα γνωστά πρωτοπαθή νεοπλάσματα των διαφόρων οργάνων. Έτσι λοιπόν συχνά ανευρίσκονται μεταστάσεις σε όργανα που δεν προσβάλλονται τόσο εύκολα, ενώ αντιθέτως απουσιάζουν μεταστάσεις από όργανα που η συχνότητα προσβολής τους αναμένεται υψηλή. Τα πρωτοπαθή καρκινώματα του παγκρέατος και ήπατος π.χ. προσβάλλουν το σκελετό σε συχνότητα 5-10%, αλλά



ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Συχνότητα κλινικών σημείων κατά τη πρώτη αντικειμενική εξέταση ασθενών με σύνδρομο ΚΑΠΕ.

Συγγραφέας	Ίστολογία (%)			Κλινική Σημειολογία (%)						
	ΑδενοCa	Αδριαφορ. Ca	Μαλπιγ. Ca	Ηπατομεγαλία	Λεμφαδενίτιδα	Ευρήματα αναπνευστικού	Διολκώσεις κοιλίας	Ευρήματα από οστά	Δερματικές εντοπίσεις	Νευρολογικά σημεία
Mbertel, et al (1972) (76)	100	-	-	70	15	15	14	6	9	-
Didolkar, et al (1977) (20)	40.5	33.5	14.5	12	49	39	11	21	11	-
Osteen, et al (1978) (89)	;	;	;	19.5	16.5	-	-	27	-	9
Stewart, et al (1979) (110)	100	-	-	34.5	29	59	29	26	8	8
Neilan (1983) (82)	100	-	-	31	5	19	-	21	-	8

όταν παρουσιάζονται σαν σύνδρομο ΚΑΠΕ τότε οι οστικές μεταστάσεις ανέρχονται σε ποσοστό μέχρι και 30%. Ο Nystrom και συν. το νεκροτομικό υλικό των οποίων απέδειξε τη πρωτοπαθή εστία σε ένα ποσοστό 82%, υποστηρίζουν ότι ασθενείς με σύνδρομο ΚΑΠΕ που εμφανίζονται με δευτερογενείς οστικές μεταστάσεις η πιθανότερη πρωτοπαθής εστία θα πρέπει να αναζητηθεί στο πάγκρεας ή το ήπαρ. (85,86). Στον πίνακα 7 φαίνονται οι διαφορές αυτές των μεταστατικών εστιών μεταξύ ασθενών με γνωστή τη πρωτοπαθή



εστία και ασθενών με σύνδρομο ΚΑΠΕ των οποίων ο πρωτοπαθής όγκος είχε εντοπισθεί (36,85).

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Εντόπιση και συχνότητα των μεταστατικών εστιών μεταξύ ασθενών με γνωστή (B) και ασθενών με αρχικά άγνωστη (A) πρωτοπαθή εστία.

Ποσοστό (%) μεταστατικών εντοπίσεων

Πρωτοπαθής Εστία	Οστά		Πνεύμονες		Ήπαρ		Εγκέφαλος	
	A	B	A	B	A	B	A	B
Πνεύμονας	4	30-50	90	34	36	30-50	21	15-30
Μαστός	33	50-85	66	60	66	45-60	33	15-25
Θυρεοειδής	0	39	100	65	50	60	0	1
Πάγκρεας	28	5-10	31	25-40	72	50-70	3	1-4
Ήπαρ	31	8	19	20	100	-	6	0
Έντερο	13	5-10	40	25-40	87	71	0	1
Στομάχι	9	5-10	18	20-30	36	35-50	9	1-4
Νεφρός	66	30-50	77	50-75	33	35-40	0	7-8
Ωθήκη	0	2-6	25	10	25	10-15	0	1
Προστάτης	25	50-75	75	13-53	50	13	25	2

Στο σημείο αυτό αξίζει να τονισθεί ότι η αντικειμενική εξέταση του αρρώστου με σύνδρομο ΚΑΠΕ είναι πρωταρχικής σημασίας και θα πρέπει παντοτε να συμπεριλαμβάνει εκτός των άλλων τη ψηλάφηση των μαστών, τη γυναικολογική, τη δακτυλική καθώς και την ωτορινολαρυγγολογική εξέταση.





## Ε. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

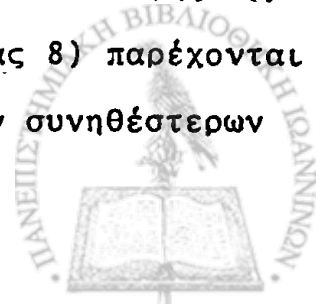
Η εργαστηριακή διερεύνηση των ασθενών με σύνδρομο ΚΑΠΕ έχει δύο σκέλη. Από τη μιά μεριά τη διαγνωστική βιοψία κάποιας εστίας και από την άλλη τη χρήση διαφόρων εργαστηριακών μεθόδων για την ανεύρεση του πρωτοπαθή όγκου και την εκτίμηση της έκτασης της νόσου.

Για την τοποθέτηση της διάγνωσης χρησιμοποιείται οποιαδήποτε προσιτή εστία για βιοψία ή ακόμη και για κυτταρολογική εξέταση. Συνήθως κάποιος εξωτερικός λεμφαδένας, το ήπαρ, οι πνεύμονες ή ο υπεζωκότας αποτελούν τις συχνότερες περιοχές απ' όπου μελετάται διαγνωστικά ο άρρωστος.

Για την ανεύρεση της πρωτοπαθούς εστίας δυνατόν να χρησιμοποιηθούν μερικές ή και ολόκληρη ή "γκάμα" των εργαστηριακών μεθόδων δηλαδή από απλές μέχρι και αιματηρές ακτινολογικές εξετάσεις, σπινθηρογραφήματα, υπερηχογραφία, αξονική τομογραφία, ραδιοανοσολογικές μέθοδοι μέχρι και ενδοσκοπήσεις.

### Ε υ α ι σ θ η σ ί α Ε ρ γ α σ τ η ρ ι α κ ώ ν Μ ε θ ό δ ω ν

Το πρόβλημα στην αντιμετώπιση του συνδρόμου ΚΑΠΕ παραμένει η δυσκολία της ανίχνευσης του πρωτοπαθή όγκου. Καμιά από τις γνωστές στη καθημερινή πρακτική εργαστηριακές μεθόδους δεν είναι σε θέση να εξασφαλίσει την 100% επιτυχία της ανακάλυψης της πρωτοπαθούς εστίας. Στον παρακάτω Πίνακα (Πίνακας 8) παρέχονται τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα της ευαισθησίας των συνηθέστερων

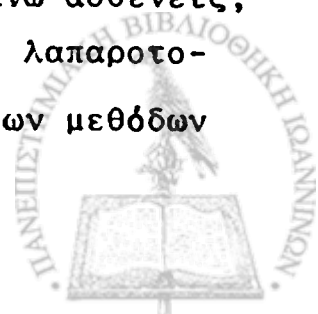


ακτινολογικών εξετάσεων που προέρχονται από 3 μεγάλες σειρές της βιβλιογραφίας (86,89,110).

ΠΙΝΑΚΑΣ 8. Ευαισθησία των ακτινολογικών μεθόδων στο σύνδρομο ΚΑΠΕ

	Α/α οισοφάγου- στομάχου	Α/α παχέος εντέρου	Ενδοφλέβ. Πυελογραφία
Σύνολο ασθενών	242	255	265
Εντόπιση πρωτοπαθούς εστίας	18 (7.5%)	24 (9.5%)	18 (7%)
Αληθώς θετικά	9	13	5
Ψευδώς θετικά	9	11	13
Ψευδώς αρνητικά	5	8	7
Ευαισθησία	64%	62%	41%
Εκλεκτικότητα	50%	54%	27%

Η ευαισθησία της αξονικής υπολογιστικής τομογραφίας τόσο του θώρακα όσο και της κοιλίας, αναλύεται από δύο πρόσφατες μελέτες του Mc Millan και συν (70) και του Karsell και συν (54). Τα ποσοστά επιτυχίας στην ανεύρεση του πρωτοπαθή όγκου των εργασιών αυτών, ανέρχονται σε 34.8% (16/46) και 34.7% (34/98) αντίστοιχα, ενώ της υπερηχογραφίας στο ύψος του 26% (7/27). Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι σ'όλους τους παραπάνω ασθενείς, η πρωτοπαθής εστία είχε επιβεβαιωθεί και με βιοψία, λαπαροτομία ή νεκροτομή. Ένα επίσης μοναδικό πλεονέκτημα των μεθόδων

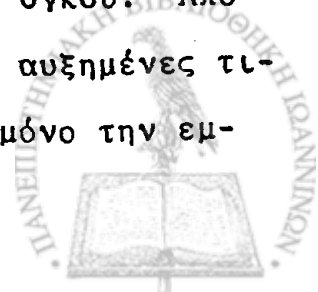


αυτών ήταν η δυνατότητα που παρείχαν στον ειδικό για ακριβέστερη διαγνωστική παρακέντηση της μάζας. Πιο αναλυτικά, το 12% των πρωτοπαθών όγκων βρέθηκε στο πάγκρεας, 5% στο ήπαρ και τα χοληφόρα, 5% στους νεφρούς, 4% στους πνεύμονες, 2% στις ωθήκες και από 0,7% στα επινεφρίδια, το στομάχι και το παχύ έντερο.

Σχετικά με την ικανότητα των ενδοσκοπήσεων στην εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας, η βιβλιογραφία δυστυχώς στερείται δεδομένων. Επιγραμματικά και μόνο αναφέρονται στην εργασία των Stewart και συν. ότι μόνο σε 1/13 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε σιγμοειδοσκόπηση και σε 1/17 που βρογχοσκοπήθηκαν βρέθηκε ο πρωτοπαθής όγκος, ενώ σε κανένα από τους ασθενείς που γαστροσκοπήθηκαν δεν ήταν εφικτή η ανεύρεση της πρωτοπαθούς εστίας (110).

Άλλες εργαστηριακές εξετάσεις που θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην έμμεση διάγνωση της πρωτοπαθούς εστίας είναι οι διάφοροι βιοχημικοί δείκτες, καθώς και οι υποδοχείς οιστρογόνων του βιοψικού υλικού. Σαν βιοχημικοί δείκτες αναφέρονται το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA), η α-εμβρυϊκή σφαιρίνη (AFP), η β-χοριακή γοναδοτροπίνη (β-HCG) και η όξινη φωσφατάση του ορού.

Από τα δεδομένα της βιβλιογραφίας το CEA δεν αποτελεί ευαίσθητο δείκτη για την εντόπιση του πρωτοπαθή όγκου. Από την εργασία της Koch και συν. υποστηρίζεται ότι αυξημένες τιμές CEA > 10ng/ml δεν δηλώνουν τίποτε άλλο παρά μόνο την εμ-

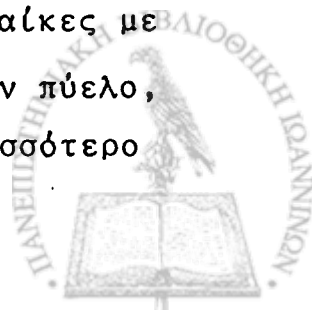


βρυϊκή προέλευση του όγκου από τους ιστούς του ενδοδέρματος όπως π.χ. του γαστεντερικού ή του αναπνευστικού συστήματος, του μαστού ή της ωοθήκης (56).

Η μέτρηση της α-εμβρυϊκής σφαιρίνης και της χοριακής γοναδοτροπίνης αποτελούν τους πλέον ευαίσθητους και χρήσιμους δείκτες σε περίπτωση εξωγοναδικών όγκων όπως π.χ. στο μεσοθωράκιο ή την κοιλιά. Με την ευκαιρία αυτή αξίζει να τονισθεί εδώ, ότι σε μερικά περιστατικά η προσπάθεια για εξακρίβωση με κάθε τρόπο εξωγοναδικών όγκων είναι πρωταρχικής σημασίας και συγχρόνως θα αποτελούσε βαρύτατο σφάλμα η αμέλεια ανίχνευσής τους. Είναι καλά πλέον γνωστή σήμερα σ' ολόκληρο τον ιατρικό κόσμο η χημειοευαίσθησία των όγκων αυτών καθώς και η δυνατότητα για ίαση μετά από χορήγηση χημειοθεραπείας.

Η αύξηση της όξινης φωσφατάσης του ορού και ιδιαίτερα του προστατικού κλάσματός της σε ασθενείς με οστικές εντοπίσεις, είναι σε θέση να κατευθύνει τη σκέψη του γιατρού προς τη διερεύνηση του καρκινώματος του προστάτη.

Η μελέτη οιστρογονικών υποδοχέων σε ασθενείς με σύνδρομο ΚΑΠΕ σύγκεντρώνει ιδιαίτερο ενδιαφέρον.(40,51,55). Θετικοί οιστρογονικοί υποδοχείς εκτός από τον καρκίνο του μαστού έχουν επίσης βρεθεί στο αδενοκαρκίνωμα του ενδομητρίου, της ωοθήκης (51, 55, 75), του νεφρού (1, 6, 8, 15, 60), καθώς και στο κακόηθες μελάνωμα (30, 31, 61, 69, 102). Σε γυναίκες με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα και χωρίς ευρήματα από την πύελο, θετικοί οιστρογονικοί υποδοχείς προσανατολίζουν περισσότερο



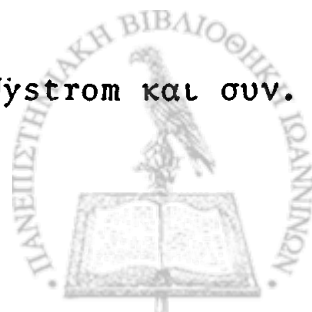
προς τον καρκίνο του μαστού.

#### ΣΤ. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΑΝΕΥΡΕΣΗΣ ΤΟΥ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΟΓΚΟΥ.

Ο ασθενής που παρουσιάζεται στο γιατρό με καρκίνο άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας, αποτελεί έντονο προβληματισμό για την αναζήτηση του πρωτοπαθή όγκου. Όπως και παραπάνω αναφέρθηκε, για την εντόπιση του πρωτοπαθή όγκου χρησιμοποιείται ένα μεγάλο φάσμα αιματηρών και μη εργαστηριακών εξετάσεων μέχρι και κάμια φορά και ερευνητικής λαπαροτομίας. Από όσα εξ'άλλου έχουν γραφεί μέχρι τώρα, είναι πλέον γνωστό ότι παρά τις επίμονες αυτές ερευνητικές προσπάθειες, η πρωτοπαθής εστία δυνατόν να μη βρεθεί ούτε ακόμη και στο νεκροτομικό υλικό.

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας (Πίνακας 9), γίνεται εμφανές ότι τα ποσοστά ανεύρεσης της πρωτοπαθούς εστίας κυμαίνονται ευρέως από 0-48%. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ο αριθμός των νεκροτόμων σε κάθε μελέτη που φαίνεται να διαφέρει αισθητά μεταξύ τους. Υπάρχουν μελέτες στις οποίες το 50% των ασθενών είχε υποβληθεί σε νεκροτομή (48, 85), υπάρχουν όμως και μελέτες όπου ελάχιστοι ή και κανείς ασθενής δεν είχαν υποστεί νεκροτομή (91). Το πιο εντυπωσιακό όμως γεγονός είναι η ευρεία διακύμανση των θετικών ευρημάτων ανάμεσά τους.

Από τους 130 νεκροτομηθέντες ασθενείς των Nystrom και συν.



ΠΙΝΑΚΑΣ 9. Συχνότητα ανεύρεσης του πρωτοπαθή όγκου σε ασθενείς με σύνδρομο ΚΑΠΕ.

Συγγραφέας	Βιβλ. (1967)	Αρ. ασθενών	Νεκροτομές (%)	Θετικές νεκροτομές/ αρ. νεκροτομών	Ανεύρεση πρωτοπαθή όγκου χωρίς νεκροτομή	(%) συνολική ανεύρεση πρωτοπαθή όγκου
Smith et al	(106)	53	;	;	;	15/53 (28%)
Holmes et al	(48)	686	50%	0/340 (0%)	0/340 (0%)	0/686 (0%)
Probert	(93)	61	13%	6/8 (75%)	15/61 (25%)	21/61 (34.5%)
Pico et al	(91)	80	0%	-	8/80 (10%)	8/80 (10%)
Lleander et al	(1972)(65)	25	12%	1/3 (33%)	0/3 (0%)	1/25 (4%)
Moertel et al	(1972) (76)	162	;	;	;	42/162(26%)
Nystrom et al	(1977) (85)	266	49%	107/130(82%)	20/266(7.5%)	127/266(48%)
Didolkar et al	(1977)(20)	254	38%	71/97 (73%)	6/254 (2.4%)	77/254 (30%)
Stewart et al	(1979) (110)	87	18%	7/16 (44%)	23/87 (26.4%)	30/87 (34.5)
Snyder et al	(1979) (107)	49	51%	25/49 (0%)	0/49 (0%)	0/49 (0%)
Steckel et al	(1980) (109)	255	13%	14/34 (41%)	;	;
Shield et al	(1983) (103)	51	25.5%	11/13 (85%)	6/51 (12%)	17/51 (33%)

ΠΙΝΑΚΑΣ 10. Προέλευση εντοπισθέντων πρωτοπαθών όγκων

Π Ρ Ο Τ Ο Π Α Θ Η Σ Ε Σ Τ Ι Α

Συγγραφέας	Αρ. Ασθενών	Πνεύμονας	Κεφαλή - Τράχηλος	Πάγκρεας	Έντερο	Ήπαρ - Χοληδόχολο	Στομάχι	Νεφρός	Ωοθήκη	Προστάτης	Μαστός	Θυροειδής	Επινεφρίδια	Εξωγοναδικοί όγκοι	Ουροδόχος Κύστη	Μήτρα
Barrie,et al (1970) (4)	123	2	36	1	1	-	2	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Probert, (1970) (93)	61	8	6	-	1	-	-	-	1	-	2	2	-	-	-	-
Picó,etal (1971). (91)	80	-	5	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	2	-
Mbertel,et al(1972)(76)	162	1	-	16	5	6	5	2	-	1	2	-	2	-	-	1
Jesse,et al (1973) (52)	184	-	26	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-
Coker,et al (1977) (14)	56	3	8	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Didolkar,et al(1977)(20)	254	31	1	5	5	2	5	4	3	-	-	-	2	-	-	1
Osteen,et al (1978)(89)	67	18	-	6	5	2	2	2	5	4	3	-	-	-	-	-
Nystrom,et al (1979)(86)	266	28	1	30	15	16	12	9	4	4	3	2	1	-	-	-
Stewart,et al (1979)(110)	87	7	-	1	5	1	3	2	4	2	-	2	-	2	-	2
Karsell,et al (1982)(54)	98	5	-	11	1	4	-	5	1	-	-	-	-	1	-	-
McMillan,et al(1982)(70)	46	2	-	6	2	3	1	2	3	1	-	-	1	-	-	-
Σύνολο:	1484	105	83	76	40	34	31	26	23	12	10	7	6	3	3	2



(85) η πρωτοπαθής εστία είχε εντοπισθεί στους 107 (ποσοστό 82%), ενώ από τους 340 των Holmes και συν (48), κανείς πρωτοπαθής όγκος δεν ανευρέθηκε. Επίσης από τους 97 ασθενείς των Didolkar και συν. (20) που υπέστησαν νεκροτομή, σε ένα ποσοστό 73% βρέθηκε η πρωτοπαθής εστία, σε αντίθεση με τα αποτελέσματα των Snyder και συν. (107) που σε κανέναν από τους 25 νεκροτομηθέντες αρρώστους δεν ήταν δυνατή η εντόπιση του πρωτοπαθή όγκου. Είναι δύσκολο πραγματικά κανείς να ερμηνεύσει τα αποτελέσματα αυτά, τη στιγμή μάλιστα που προέρχονται από μεγάλα κέντρα και με μεγάλους αριθμούς ασθενών. Ανεξάρτητα όμως από τους οποιουσδήποτε λόγους, δεν είναι δυνατόν να αμφισβητηθεί η αξία και χρησιμότητα της νεκροτομής στο σύνδρομο ΚΑΠΕ.

Στον Πίνακα 10 αναλύεται η προέλευση 463 εντοπισθέντων πρωτοπαθών όγκων, από τις 12 αντιπροσωπευτικότερες μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας οι οποίες περιλαμβάνουν ένα συνολικό αριθμό 1484 ασθενών με σύνδρομο ΚΑΠΕ. (4,14,20,52,54,70,76,86,89,91,93,110). Στην ανάλυση του πίνακα αυτού θα πρέπει να τονισθεί ότι οι έντονες διαφορές που διαγράφονται ανάμεσα στις εργασίες των Barrie(4), Pico (91), Jesse (52) και Coker (14) και των υπολοίπων εργασιών, οφείλονται στο γεγονός ότι οι μελέτες αυτές προέρχονται από σειρές ασθενών με διόγκωση τραχηλικών λεμφαδένων που αντιμετώπισθηκαν σε ΩΡΛ κλινικές ή Κλινικές Κεφαλής και Τραχήλου. Σε αντίθεση με αυτές, όλες οι άλλες μελέτες των υπολοίπων συγγραφέων, αφορούν υλικό γενικών ογκολογικών μονάδων με κυριότερους ιστολογικούς τύπους αδενοκαρκινώματα ή αδιαφοροποίητα καρκι-





νώματα. Αν εξαιρέσει κανείς τα περιστατικά καρκινωμάτων της κεφαλής και του τραχήλου, από τον πίνακα διαπιστώνεται ότι ο καρκίνος του πνεύμονα καθώς και ο καρκίνος του παγκρέατος κατέχουν την πρώτη θέση από πλευράς συχνότητας και ακολουθούν οι υπόλοιποι όγκοι με πιά σπάνιο τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης και της μήτρας.

Στην καθημερινή διαφορική διαγνωστική του κλινικού γιατρού που βρίσκεται συχνά αντιμέτωπος με ασθενείς που προσέρχονται στο νοσοκομείο με μεταστατικά καρκινώματα από άγνωστη πρωτοπαθή εστία, θα πρέπει για δική του βοήθεια να υπάρξει μία αδρή ταξινόμηση των διαφόρων πιθανών πρωτοπαθών εστιών σε σχέση με τις μεταστατικές εντοπίσεις. Στον Πίνακα 11 έγινε προσπάθεια για τη σύνταξη ενός σύντομου πρακτικού οδηγού, που μπορεί να καθοδηγήσει με μεγάλη προσέγγιση τη διαφοροδιαγνωστική σκέψη του κλινικού για την ευκολότερη διερεύνηση της εστίας του πρωτοπαθή όγκου.

## Ζ. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των μεταστατικών καρκινωμάτων άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας, δεν είναι μία και μοναδική για όλες τις μορφές του συνδρόμου αυτού. Σε ασθενείς με μεταστατικούς τραχηλικούς λεμφαδένες, η θεραπεία καθώς και η πρόγνωση διαφέρει τελείως από τους ασθενείς με μεταστατικά αδenoκαρκινώματα. Στους ασθενείς που εμφανίζονται με μεταστάσεις στους τραχηλικούς λεμφαδένες και που τις περι-



ΠΙΝΑΚΑΣ 11. Πρακτικός οδηγός για την ευκολότερη διαφορική  
• διαγνωστική στην ανίχνευση του πρωτοπαθή όγκου.

---

Μεταστάσεις

Πιθανή Πρωτοπαθής Εστία

Π ά ν ω   α π ό   τ ο   Δ ι ά φ ρ α γ μ α

Ανώτεροι Τραχηλικοί Αδένες

Ca κεφαλής - τραχήλου  
Ca θυρεοειδή  
Ca πνεύμονα

Κατώτεροι Τραχηλικοί και Υπερκλείδιοι  
Αδένες

Ca κεφαλής - τραχήλου  
Ca θυρεοειδή  
Ca πνεύμονα  
Ca ΓΕΣ (κυρίως αριστεροί)

Μασχαλιαίοι Αδένες

Ca μαστού  
Ca πνεύμονα

Πνεύμονες (αδενοCa)

Ca πνεύμονα  
Ca μαστού  
Ca ΓΕΣ  
Ca νεφρού

Υπεζωκότας

Ca πνεύμονα  
Ca μαστού  
Ca ωοθηκών  
Ca ΓΕΣ

π ά τ ω   α π ό   τ ο   Δ ι ά φ ρ α γ μ α

Ομφαλική Μάζα (Οζίδιο αδελφής Joseph)

Ca ΓΕΣ (κυρίως Ca στομάχου)  
Ca ωοθήκης  
Ca μήτρας



Μεταστάσεις

Πιθανή Πρωτοπαθής Έστία

Βουβωνική Μάζα ή Λεμφαδένες

Ca πρωκτού ή ορθού

Ca προστάτη

Ca αιδοίου

Ca όρχη

Ήπαρ

Ca ΓΕΣ (κυρίως Ca παγκρέατος

Ασκίτης

Ca ωοθήκης

Ca ΓΕΣ

Δ ι ά φ ο ρ ε ς

Δέρμα

Ca πνεύμονα

Ca μαστού

Ca νεφρού

Οστά

Ca μαστού

Ca πνεύμονα

Ca προστάτη

Ca ΓΕΣ

Εγκέφαλος

Ca πνεύμονα

Ca μαστού

Ca προστάτη

Ca παγκρέατος

σότερες φορές αφορούν μαλπιγιακά νεοπλάσματα της κεφαλής και του τραχήλου, η ενδεικνυόμενη θεραπεία είναι ριζικός ή μερικός λεμφαδενικός καθαρισμός του τραχήλου με ή χωρίς ακτινοθεραπεία. Μολονότι η βιβλιογραφία δεν διαθέτει πλούσια εμπειρία από τις προσχεδιασμένες ελεγχόμενες μελέτες μεταξύ χει-



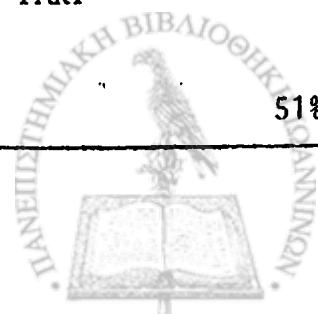
ρουργικής και ακτινοθεραπείας, τα μέχρι σήμερα γνωστά αποτελέσματα από τον συνδυασμό ή μη των μεθόδων αυτών δεν είναι και τόσο απογοητευτικά.

ΠΙΝΑΚΑΣ 12. Θεραπευτικά αποτελέσματα χειρουργικής θεραπείας ή και ακτινοθεραπείας ασθενών με μεταστατική τραχηλική λεμφαδενίτιδα άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας.

Συγγραφείς	Βιβλ.	Ιστολογία (%)			Θεραπεία	Ζετής επιβίωση (ΣΕΧΥ)*
		Μαλπιγλιακό Ca	Αδιαφοροποίητο Ca	ΑδενοCa		
Barrie, et al (1970)	(4)	84.5	0	9	**ΡΑΚΤ και ΑκτινοRx (σε λίγους ασθενείς)	35%
Jesse, et al (1973)	(52)	62	28	10	ΡΑΚΤ ή ΑκτινοRx(5000R) ή και τα δύο	53%
Fitzpatrick, et al (1974)	(32)	29	53	16	ΑκτινοRx (> 4500R)	59%
Fried, et al (1975)	(34)	57	22	10	ΑκτινοRx (6000-7000R) ΡΑΚΤ ή → ΑκτινοRx μόνο ή ΑκτινοRx(3000R) → ΡΑΚΤ	39%
Coker, et al (1977)	(14)	61	27	3	ΡΑΚΤ	51%

\* ΣΕΧΥ : Συνεχής Επιβίωση Χωρίς Υποτροπή

\*\* ΡΑΚΤ : Ριζικός Λεμφαδενικός Καθαρισμός Τραχήλου



Στον Πίνακα 12 αναλύονται οι αντιπροσωπευτικότερες από τις μελέτες και τα αποτελέσματα του χειρουργικού καθαρισμού και της ακτινοθεραπείας αναφορικά με την επιβίωση των ασθενών αυτών. Όπως γίνεται εμφανές από τον πίνακα, οι περισσότερες περιπτώσεις αφορούν μαλπιγιακά καρκινώματα (ενώ ελάχιστες αδενοκαρκινώματα), η τριετής επιβίωση των οποίων κυμαίνεται από 35-59%. Έτσι λοιπόν, η ομάδα αυτή των ασθενών με μεταστατικά μαλπιγιακά κυρίως καρκινώματα των τραχηλικών λεμφαδένων, αποτελεί ιδιαίτερη οντότητα του συνδρόμου ΚΑΠΕ όσον αφορά : (α) τον ιστολογικό τύπο, (β) την βραδεία τους πορεία, (γ) τη συχνή εξόρμησή τους από τις περιοχές της κεφαλής και του τραχήλου, (δ) την ακτινοευαίσθησία τους και (ε) τη μακρύτερη επιβίωσή τους.

Στα μεταστατικά αδενοκαρκινώματα η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι κυρίως η συστηματική χορήγηση χημειοθεραπείας. Στο σημείο αυτό θα τονισθεί για άλλη μιά φορά, ότι κύριο μέλημα του θεράποντα γιατρού κάθε φορά που πρόκειται να αντιμετωπίσει ένα μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας, πρέπει να είναι πάντοτε η σκέψη μήπως η μετάσταση αυτή αφορά κάποιο χημειοευαίσθητο ή ορμονοευαίσθητο καρκίνωμα όπως π.χ. ένα αδενοκαρκίνωμα του μαστού, θυρεοειδή, προστάτη, ωοθήκης ή ακόμη και ένα καρκίνωμα όρχη. Η προσεκτική εκτίμηση του ασθενούς καθώς και η αναζήτηση των ειδικών δεικτών της πιθανής νόσου, μπορεί να βοηθήσει κατά πολύ τη διαφοροδιαγνωστική σκέψη, αλλά και συγχρόνως να προσφέρει στον ασθενή την κατάλληλη θεραπεία.

Τα αποτελέσματα της χορήγησης χημειοθεραπείας δίνονται



στον Πίνακα 13. Οι περισσότερες από τις μελέτες αυτές αφορούν μεταστατικά κυρίως αδενοκαρκινώματα και λιγότερο αδιαφοροποίητα καρκινώματα. Η ανταπόκριση στο οποιαδήποτε χημειοθεραπευτικό σχήμα είναι γενικά φτωχή, κυμαίνεται δε μεταξύ 0 και 36%. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η προσχεδιασμένη ελεγχόμενη μελέτη των Woods και συν. στην οποία παρατηρήθηκε μία σαφής διαφορά στην ανταπόκριση μεταξύ των δύο ομάδων που υποβλήθηκαν σε συνδυασμένη χημειοθεραπεία, χωρίς όμως να υπάρχει καμμία σημαντική διαφορά στη διάρκεια της ανταπόκρισης καθώς και στην επιβίωση (121). Σε μία άλλη πάλι ελεγχόμενη μελέτη των Schildt και συν., δεν υπήρχε καθόλου ανταπόκριση τόσο στη χορήγηση μονοχημειοθεραπείας (5-FU) όσο και στη συνδυασμένη χημειοθεραπεία (FAC) (103).

Η μέση επιβίωση των ασθενών αυτών, είναι πολύ βραχεία και φαίνεται να κυμαίνεται από 3-9.3 μήνες. Παρ'όλα αυτά, αρκετοί συγγραφείς αναφέρουν μεγαλύτερη επιβίωση των ασθενών που είχαν ανταπόκριση στη θεραπεία σε σύγκριση με εκείνους που δεν ανταποκρίθηκαν. Για μεν τους ανταποκριθέντες ασθενείς στη χημειοθεραπεία, ο Valentine και συν. (116) δίνουν μία μέση επιβίωση 15+ μηνών, ο Moertel και συν. (76) 11.7 και ο Woods και συν. (121) 10 μηνών, ενώ αντίθετα για τους μη ανταποκριθέντες η μέση επιβίωση ήταν 3, 2.5-7.7 και 6.5 μήνες αντίστοιχα. Στην εργασία του Didolkar και συν. η μέση επιβίωση (24 και 6 μήνες αντίστοιχα) είναι δύσκολο να αξιολογηθεί επειδή στο υλικό των ασθενών που έλαβε χημειοθεραπεία, περιλαμβάνονται ασθενείς με διάφορους ιστολογικούς τύπους από τους οποίους πιθανόν εκείνοι που έζησαν για



ΠΙΝΑΚΑΣ 13. Αποτελέσματα χημειοθεραπείας σε ασθενείς με σύνδρομο ΚΑΠΕ.

Συγγραφείς	Βιβλ.	Ιστολογία(%)			Χημειοθεραπεία	Ανταπόκριση (%)	Μέση διάρκεια ανταπόκρισης	Μέση διάρκεια επιβίωση	
		ΑδενοCa	Αδικορροπ. Ca	Μαλπιγλιακό Ca					
Johnson, et al (1964)	(53)	43	38	8	5-FU :65 ασθενείς Διάφορα:38 ασθενείς	6.2 ] 2.6 ]	4.9*	9 μήνες	9.3 μήνες
Mbertel, et al (1972)	(76)	100	0	0	5-FU :88 ασθενείς Συνδυασμοί:42 ασθενείς Διάφορα :83 ασθενείς	16.0 ] 9.5 ] 8.5 ]	12.0	3.5 μήνες	4 μήνες
Didolkar, et al (1977)	(20)	40.5	33.5	14.5	Διάφορα	6.6	-	-	;
Osteen, et al (1978)	(89)	-	-	-	;	13.0	-	-	3 μήνες
Valentine, et al (1979)	(116)	100	0	0	CAF	21.0	-	-	7+ μήνες
Woods, et al (1980) (προσχεδιασμένη-ελεγχόμενη)	(121)	100	0	0	CMF:22 ασθενείς DM :25 ασθενείς	4.5 36.0	3.8 μήνες	-	3.2 (CMF:1.8 μήνες) (DM :4.5 μήνες)
Shieldt, et al (1983) (προσχεδιασμένη-ελεγχόμενη)	(103)	100	0	0	5-FU:20 ασθενείς FAC :16 ασθενείς	0 0	-	-	3 μήνες

5-FU: 5-φθοριοουρακίλη, CAF: Κυκλοφωσφαιμίδη, Αδριαμυκίλη, Φθοριοουρακίλη, CMF: Κυκλοφωσφαιμίδη, Μεθοτρεξάτη, Φθοριοουρακίλη, DM: Αδριαμυκίλη, Μιτομυκίλη, FAC = CAF  
\* ανταπόκριση > 25%

μακρύτερο χρονικό διάστημα να ήταν ασθενείς με μαλπιγιακά καρκινώματα των ανωτέρων τραχηλικών λεμφαδένων (20). Επίσης για τη μέση επιβίωση των 24 μηνών που αναφέρεται στην ίδια μελέτη, από τους 21 ασθενείς οι 13 είχαν εμφανίσει στασιμότητα της νόσου, φαινόμενο που προβληματίζει κατά πόσο αυτό αφορά επίδραση της χημειοθεραπείας ή απλώς μέρος της φυσικής ιστορίας του ίδιου του όγκου.

□□□□□□□□





Ε Ι Δ Ι Κ Ο Μ Ε Ρ Ο Σ

---

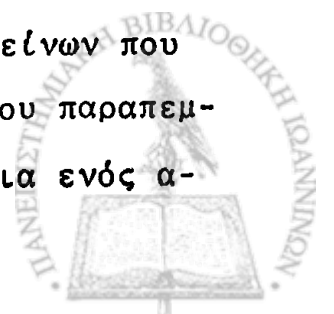
Υ Λ Ι Κ Ο Κ Α Ι Μ Ε Θ Ο Δ Ο Ι

A. ΥΛΙΚΟ ΑΣΘΕΝΩΝ

Στη μελέτη αυτή ανασκοπήθηκαν αναδρομικά τα ιστορικά 170 ασθενών με σύνδρομο ΚΑΠΕ, οι οποίοι είχαν νοσηλευθεί και στις δύο Νοσοκομειακές Μονάδες του Αντικαρκινικού Κέντρου του Λονδίνου "The Royal Marsden Hospital" από τον Ιανουάριο 1973 έως και τον Δεκέμβριο 1983. Πενήντα-πέντε ασθενείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη για έναν ή περισσότερους από τους παρακάτω λόγους: α) ιστορικό προηγούμενου άλλου κακοήθους νεοπλασματος, β) παρουσία ταυτόχρονης δευτερης κακοήθειας, γ) απουσία ιστολογικής ή κυτταρολογικής διάγνωσης και δ) διακοπή της εξακολουθητικής παρακολούθησης του ασθενούς. Από τους 115 εναπομείναντες ασθενείς οι 109 έχουν πεθάνει, ενώ οι 6 συνεχίζουν να ζουν.

B. ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΟ ΥΛΙΚΟ

Τα πλακίδια βιοψίας όλων των ασθενών τόσο εκείνων που διαγνώσθηκαν στο Νοσοκομείο μας όσο και εκείνων που παραπεμφθηκαν από άλλα κέντρα, ανασκοπήθηκαν με τη βοήθεια ενός α-



πό τους παθολογοανατόμους του Νοσοκομείου. Από την ανασκόπηση βρέθηκαν 78 αδενοκαρκινώματα (68%), 27 αδιαφοροποίητα καρκινώματα (23.5%) και 10 μαλπιγιακά (8.5%). Σαν χρώση χρησιμοποιήθηκε η κλασσική χρώση της αιματοξυλίνης-ηωσίνης. Ειδικές ιστολογικές χρωστικές όπως PAS, Fontana, Mucicarmine κλπ., καθώς και ανοσοκυτταροχημικές χρωστικές όπως όξινης φωσφατάσης, EMA (μεμβρανικό επιθηλιακό αντιγόνο), προκερατίνης, CEA, ανοσοσφαιρινών, κλπ., χρησιμοποιούνταν όποτε υπήρχε διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα.

Όσες βιοψίες αφορούσαν λεμφώματα, σαρκώματα, ή μελανώματα αποκλείστηκαν τελείως από τη μελέτη. Είκοσι-ένος από τους 109 ασθενείς (20%) που απεβίωσαν είχαν υποβληθεί σε νεκροτομή.

#### Γ. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

Η εργαστηριακή διερεύνηση των ασθενών της μελέτης αυτής περιείχε εκτός από τις βασικές εξετάσεις (ακτινογραφία θώρακα, ΗΚΓ, γεν. αίματος ΤΚΕ και βιοχημικό έλεγχο) και ένα μεγάλο αριθμό εξετάσεων δηλαδή ακτινοδιαγνωστικές, ραδιοϊσοτοπικές, υπερηχογραφίας, αξονικής-τομογραφίας, ραδιοανοσολογικές μέθοδοι, ενδοσκοπήσεις καθώς και κυτταρολογικές εξετάσεις.

Είκοσι ασθενείς (ποσοστό 19%) είχαν υποστεί ερευνητική λαπαροτομία για την ανεύρεση του πρωτοπαθή όγκου.



#### Δ. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Για την αντιμετώπιση των ασθενών αυτών χρησιμοποιήθηκαν όλες οι γνωστές θεραπευτικές μέθοδοι όπως η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία, η ορμονοθεραπεία καθώς και η χειρουργική θεραπεία. Χημειοθεραπεία με τη μορφή της μονοχημειοθεραπείας ή της συνδυασμένης χημειοθεραπείας, έλαβαν 53 ασθενείς με 42 διαφορετικά σχήματα, ενώ ορμονοθεραπεία με διάφορα ορμονικά σκευάσματα 21 ασθενείς. Πενήντα-πέντε ασθενείς πήραν ακτινοθεραπεία (θεραπευτική ή ανακουφιστική). Προσπάθεια χειρουργικής επέμβασης έγινε σε 9 ασθενείς, 5 (4%) με κρανιοτομία, 3 (2.5%) με πεταλεκτομή και 1 (0.8%) με πνευμονική λοβεκτομή. Δεκαεννέα ασθενείς δεν είχαν υποβληθεί σε καμία απολύτως θεραπεία.

#### Ε. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σαν κριτήρια ανταπόκρισης στη θεραπεία χρησιμοποιήθηκαν τα γνωστά κριτήρια της ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) τα οποία ορίζονται ως εξής: (α) Πλήρης Ύφεση: πλήρης (100%) εξαφάνιση της νόσου για διάρκεια τουλάχιστον ενός μήνα, (β) Μερική Ύφεση: μείωση της μετρητής νόσου κατά 50% για διάρκεια ενός μήνα τουλάχιστον, (γ) Στασιμότητα: Παραμονή των δεικτών (κλινικών ή εργαστηριακών) της νόσου χωρίς αυξομειώσεις, (δ) Επιδείνωση: Εμφάνιση νέων εστιών ή αύξηση των προηγούμενων ή μείωση του βάρους σώμα-



τος  $\geq 10\%$  ή επιδείνωση της γενικής κατάστασης (performance status) του αρρώστου.

#### ΣΤ. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.

Όλες οι παράμετροι αναλύθηκαν σε ηλεκτρονικό υπολογιστή. Για την ανάλυση της επιβίωσης των διαφόρων ομάδων των ασθενών, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία log-rank (Mantel, N.: Cancer Chem. Rep., 50:163, 1966). Για τη στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των διαφόρων παραμέτρων έγινε χρήση της κατανομής  $\chi^2$  (Chi-square distribution).

#### Ζ. ΚΟΣΤΟΛΟΓΗΣΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ

Για την εκτίμηση του κόστους των εργαστηριακών εξετάσεων των ασθενών αυτών χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω πηγές: (1) για την Ελληνική πραγματικότητα, οι "Αμοιβές των Ιατρικών Επισκέψεων και Πράξεων" που παρέχονται στο 108 φύλλο, Τεύχος πρώτο, της "Εφημερίδας της Κυβερνήσεως της 22/4/1981 (24), επαυξημένο κατά 20% με βάση το προεδρικό διάταγμα με αριθμό 145, φύλλο 46, τεύχος πρώτο, της "Εφημερίδας της Κυβερνήσεως της 16/4/1984" (25), (2) για την Αγγλική πραγματικότητα οι τιμές που ίσχυαν από 1/4/1983 για τους ιδιωτικούς ασθενείς (44) και (3) για την Αμερικανική πραγματικότητα οι τιμές του 1980 που πηγάζουν από ασφαλιστικούς οργανισμούς των Η.Π.Α. και αναφέρονται στο σύγγραμμά του DeVita και συν. "Cancer Principles and Practice of Oncology", 1982 (114).



Α Π Ο Τ Ε Λ Ε Σ Μ Α Τ Α

---

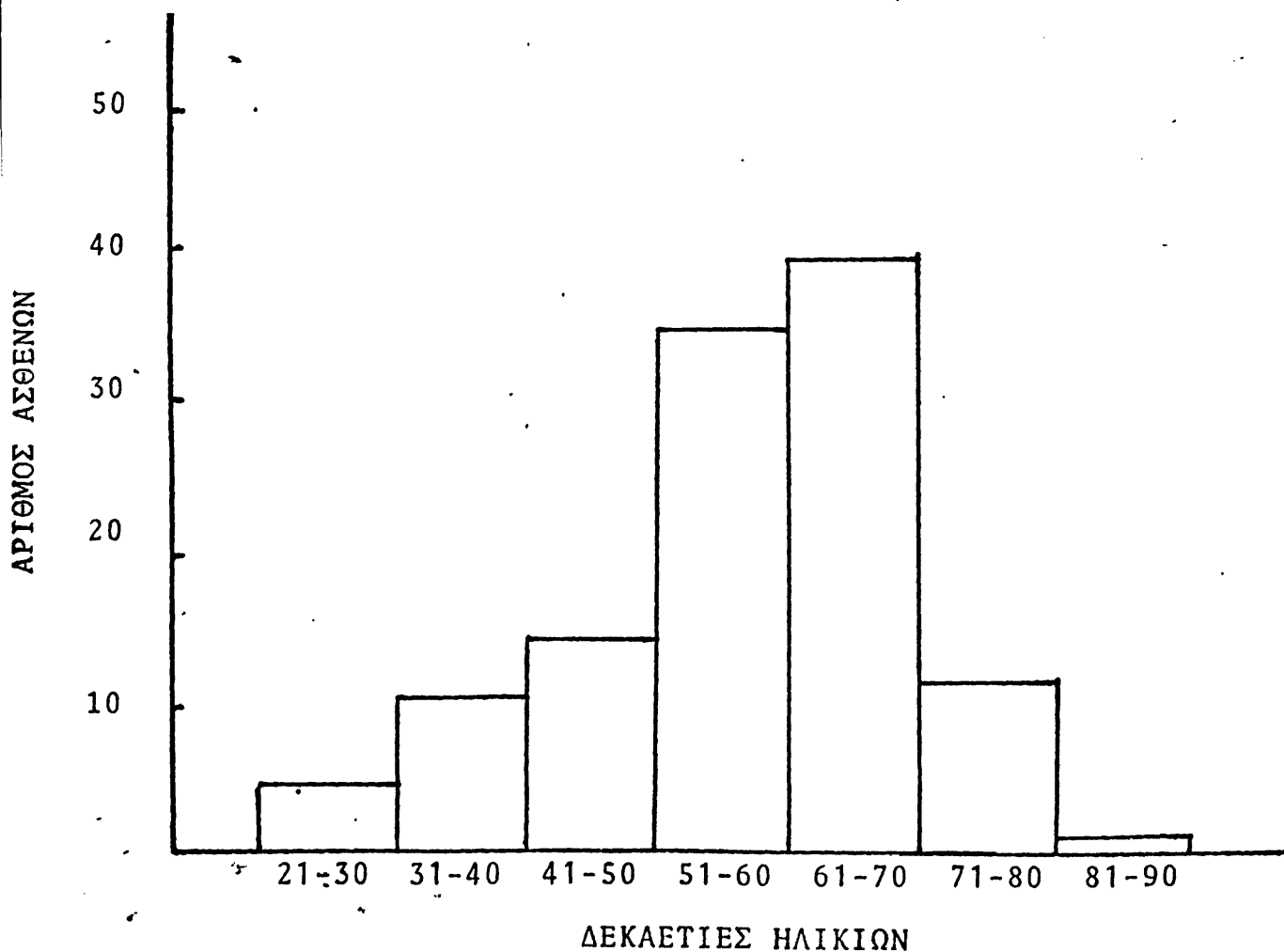
Α. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

Από τον Ιανουάριο του 1973 μέχρι τον Δεκέμβριο του 1983, 74.741 ασθενείς είχαν νοσηλευθεί σαν εσωτερικοί ασθενείς ή είχαν εξετασθεί στα εξωτερικά ιατρεία και των δύο νοσοκομειακών μονάδων του Ιδρύματος. Από το σύνολο των ασθενών αυτών μόνο 170 ασθενείς δηλαδή ποσοστό 0.23% είχαν διαγνωσθεί σαν σύνδρομο ΚΑΠΕ. Η χαμηλή αυτή συχνότητα συγκριτικά με την υπόλοιπη βιβλιογραφία είναι βέβαιο ότι οφείλεται στην κατά κάποιον τρόπο επιλογή των ασθενών που νοσηλεύονταν στο νοσοκομείο μας. Είναι αλήθεια, ότι λόγω της έντονης παρουσίας ερευνητικών πρωτοκόλλων οι ασθενείς που παραπέμπονταν ήταν κυρίως διαγνωσμένα περιστατικά. Από την άλλη μεριά, η απουσία θεραπευτικών πρωτοκόλλων για αδενοκαρκινώματα του γαστρεντερικού συστήματος, μείωνε ακόμη περισσότερο την πιθανότητα ανεύρεσης ασθενών με σύνδρομο ΚΑΠΕ. Αν προστεθεί ακόμη και ο αποκλεισμός των 55 περιστατικών που δεν αναλύθηκαν, τότε το ποσοστό επίπτωσης του συνδρόμου στη μελέτη αυτή γίνεται ακόμη μικρότερο (0.16%).



## B. ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ ΦΥΛΟ

Η μέση ηλικία (mean) του συνόλου των ασθενών ήταν 59 έτη, ενώ η διάμεση (median) 56.7. Δεν υπήρχε καμιά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους διάφορους ιστολογικούς τύπους (αδενοκαρκίνωμα, αδιαφοροποίητο ή μαλπιγιακό καρκίνωμα). Το 74% των ασθενών ήταν άνω των 50 ετών κατά την εποχή της διάγνωσης. Στο διάγραμμα 1 παρουσιάζεται η κατά δεκαετία επίπτωση του συνδρόμου ΚΑΠΕ του συνόλου των 115 ασθενών της μελέτης αυτής.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1 : Κατανομή κατά ηλικία των 115 ασθενών με σύνδρομο ΚΑΠΕ.



Εξήντα ασθενείς (52%) ήταν γυναίκες και 55 (48%) άνδρες. Το 57% των ασθενών ήταν καπνιστές άνω των 20 τσιγάρων ημερησίως για 10 τουλάχιστον συνεχή χρόνια, το 25% δεν είχαν ιστορικό καπνίσματος, ενώ για το υπόλοιπο 18% δεν υπήρχαν σαφείς πληροφορίες.

### Γ. ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΑ

Στον Πίνακα 14 περιγράφονται οι ιστολογικοί τύποι των καρκινωμάτων των 115 ασθενών μας. Εβδομήντα-οκτώ ασθενείς (68%) είχαν διαγνωσθεί σαν αδenoκαρκίνωμα, 27 (23.5%) σαν

ΠΙΝΑΚΑΣ 14. Ιστολογικοί Τύποι

<u>Ιστολογία</u>	<u>Αρ. ασθενών</u>	<u>Ποσοστό</u>
Αδenoκαρκίνωμα	78	68%
Βλεννοεκκριτικό	52	(45%)
Σωληνώδες	10	(8.7%)
Σκιρρώδες	6	(5.2%)
Θηλώδες	5	(4.3%)
Από διαυγή κύτταρα	4	(3.5%)
Από διαυγή κύτταρα και θηλώδες (μικτό)	1	(0.87%)
Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα	27	23.5%
Μικροκυτταρικό	8	(7%)
Μεγαλοκυτταρικό	17	(15%)
Γιγαντοκυτταρικό	2	(1.7%)
Μαλπιγιακό καρκίνωμα	10	8.5%



αδιαφοροποίητο ή αμετάπλαστο καρκίνωμα και οι υπόλοιποι 10 (8.5%) σαν μαλπιγιακό καρκίνωμα. Αναλυτικότερα, 52 από τα 78 αδενοκαρκινώματα ήταν βλεννοεκκριτικά (8 από τα οποία είχαν χαρακτήρες "δίκην δακτυλιδιού με σφραγίδα" - "signet ring cells"), 10 σωληνώδη, 6 σκιρρώδη, 5 θηλώδη, 4 από διαυγή κύτταρα και 1 μικτό (θηλώδες αδενός και διαυγή κύτταρα). Από τα 27 αδιαφοροποίητα καρκινώματα 8 ήταν μικροκυτταρικά, 17 μεταλοκυτταρικά και 2 γιγαντοκυτταρικά.

ΠΙΝΑΚΑΣ 15. Ιστολογικοί τύποι (σύμφωνα με τη διαφοροποίηση).

<u>Ιστολογία</u>	<u>Αρ. ασθενών</u>	<u>Ποσοστό</u>
Αδενοκαρκίνωμα	78	
Κακώς διαφοροποιημένο	54	69%
Μετρίως διαφοροποιημένο	22	28%
Καλώς διαφοροποιημένο	2	3%
Αδιαφοροποίητο Καρκίνωμα	27	
Μαλπιγιακό Καρκίνωμα	10	
Κακώς διαφοροποιημένο	8	80%
Μετρίως διαφοροποιημένο	2	20%

Ο Πίνακας 15 δείχνει την διαφοροποίηση των διαφόρων ιστολογικών τύπων. Πενήντα-τέσσερα αδενοκαρκινώματα (69%) ήταν κακώς διαφοροποιημένα, 22 μετρίως (28%) και 2 καλώς διαφοροποιημένα, ενώ τα 80% των μαλπιγιακών καρκινωμάτων ήταν κακώς και τα 20% μετρίως διαφοροποιημένα.





#### Δ. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Τα συμπτώματα με τα οποία παρουσιάσθηκαν οι ασθενείς αναλύονται λεπτομερώς στον Πίνακα 16. Το 78% των ασθενών είχαν γενικά συμπτώματα, το 48% συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα, το 42% από το γαστρεντερικό, το 35% είχε αντιληφθεί διόγκωση λεμφαδένων ή παρουσία δερματικών οζιδίων και το 20% εμφάνισε νευρολογικές διαταραχές. Τα πιο συχνά συμπτώματα ήταν η απώλεια βάρους (31.5%), η ανορεξία (25%), η διόγκωση λεμφαδένων (24%), τα κοιλιακά άλγη (20.5%) και η δύσπνοια (19%).

#### Ε. ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Ο Πίνακας 17 περιγράφει τα αντικειμενικά ευρήματα των ασθενών κατά την πρώτη αντικειμενική εξέταση. Στο 50% των ασθενών υπήρχαν ευρήματα από το γαστρεντερικό σύστημα, στο 43% ανευρέθησαν διογκωμένοι λεμφαδένες, στο 23% σημεία από το αναπνευστικό σύστημα και στο 15% δερματικά ή υποδόρια οζίδια. Σε ένα πολύ μικρότερο ποσοστό υπήρχαν διάφορα άλλα ευρήματα όπως λεμφοίδημα (3.5%), ηπατικές παλάμες (2%) ή γυναικομαστία (1%), ενώ σε ένα σεβαστό ποσοστό (12.5%) δεν υπήρχαν καθόλου αντικειμενικά ευρήματα. Τα συχνότερα ευρήματα κατά σύστημα ήταν η διόγκωση λεμφαδένων, κυρίως υπερκλείδιοι και τραχηλικοί, η ηπατομεγαλία, η ανεύρεση ενδοκοι-



ΠΙΝΑΚΑΣ 16. Συμπτωματολογία κατά την εποχή της διάγνωσης.

<u>Συμπτώματα</u>	<u>Ποσοστό (%)</u>
<b>ΓΕΝΙΚΑ</b>	<b>(78%)</b>
Απώλεια βάρους	31.5%
Ανορεξία	25%
Αδυναμία - Καταβολή	17%
Νυκτερινοί ιδρώτες	3.5%
Πυρετός	1%
<b>ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ</b>	<b>(48%)</b>
Δύσπνοια	19%
Βήχας	13.5%
Πλευριτικό άλγος	8%
Αιμόπτυση	3.5%
Βράγχος φωνής	3.5%
<b>ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ</b>	<b>(42%)</b>
Κοιλιακό άλγος	20.5%
Διάρροια/Δυσκοιλιότητα	9%
Ναυτία ή έμετοι	8%
Δυσπεψία	4.5%
<b>ΔΙΟΓΚΩΣΕΙΣ</b>	<b>(35%)</b>
Λεμφαδένων	24%
Δερματικά ή υποδόρια οζίδια	11%
<b>ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ</b>	<b>(20%)</b>
Μυϊκή αδυναμία	7%
Πιεστικά συμπτώματα νωτιαίου μυελού.	3%
Κεφαλαλγία	3%
Διαταραχές όρασης	3%
Διαταραχές ομιλίας	2%
Επιληπτικές κρίσεις	2%
Παρεγκεφαλιδικά	1%
<b>ΔΙΑΦΟΡΑ</b>	
Οστικά άλγη	25%
Θρομβοφλεβίτιδα	3%



ΠΙΝΑΚΑΣ 17. Κλινικά σημεία κατά την πρώτη αντικειμενική εξέταση.

<u>Σημεία</u>	<u>Ποσοστό (%)</u>
<b>ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ</b>	<b>(50%)</b>
Ηπατομεγαλία	26%
Μάζα κοιλίας ή πύελου	18%
Ασκίτης	6%
<b>ΔΙΟΓΚΩΣΗ ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ</b>	<b>(43%)</b>
Υπερκλείδιοι	17%
Τραχηλικοί	14%
Μασχαλιαίοι	10%
Βουβωνικοί	2%
<b>ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ</b>	<b>(23%)</b>
Πλευρίτιδα	17%
Σύδρομο ανω κοίλης	3.5%
Πληκτροδακτυλία	2%
<b>ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ</b>	<b>(20%)</b>
Σημεία πίεσης νωτιαίου μυελού	4.5%
Μυϊκή αδυναμία	3.5%
Προσβολή εγκεφαλικών συζυγιών	3%
Οίδημα οπτικής θηλής	3%
Αισθητικές διαταραχές	2%
Δυσαρθρία	2%
Σύγχυση	1%
Εξωπυραμιδικά σημεία	1%
Αταξικό βάδισμα	1%
<b>ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ή ΥΠΟΔΟΡΙΑ ΟΖΙΔΙΑ</b>	<b>(15%)</b>



---

Σημεία	Ποσοστό (%)
ΔΙΑΦΟΡΑ	
Λεμφοίδημα	3.5%
Ηπατικές παλάμες	2%
Γυναικομαστία	1%
ΧΩΡΙΣ ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	(12.5%)

---

λιακών μαζών, η σημειολογία πλευριτικής συλλογής και λιγότερο η προσβολή του δέρματος. Μολονότι τα νευρολογικά σημεία σαν σύνολο ήταν της τάξης του 20%, η κατανομή κατά σημείο κυμαινόταν μεταξύ του 1 έως 4.5%.

#### ΣΤ. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ ή ΙΣΤΟΙ.

Οι εστίες απ' όπου πάρθηκαν οι βιοψίες ή οι κυτταρολογικές εξετάσεις και τέθηκε η αρχική διάγνωση, φαίνονται στον Πίνακα 18. Συνολικά, είχαν γίνει 121 διαγνωστικές βιοψίες και 6 κυτταρολογικές παρακεντήσεις. Το βιοψικό υλικό 14 ασθενών είχε ληφθεί κατά τη λαπαροτομία, σε άλλους 5 μετά από βρογχοσκόπηση και διαβροχική βιοψία και σε 2 με μεσοθωρακοσκόπηση. Σε έναν ασθενή η ιστολογική επιβεβαίωση του όγκου έγινε κατά τη νεκροτομή.



ΠΙΝΑΚΑΣ 18. Όργανα ή ιστοί από τα οποία τέθηκε η διάγνωση.

Εστία Βιοψίας

Λεμφαδένες	38/121	(31.5%)
Ήπαρ	17/121	(14%)
Δέρμα	15/121	(12.5%)
Οστά	10/121	(8%)
Εγκέφαλος	5/121	(4%)
Επισκληρίδιος όγκος	5/121	(4%)
Υπεζωκός	4/121	(3.5%)
Πνεύμονας (κλειστή βιοψία)	3/121	(2.5%)
Μαστός	1/121	(0.8%)
Στομάχι	1/121	(0.8%)
Διαπερινεϊκή βιοψία	1/121	(0.8%)
Λαπαροτομία	14/121	(11.5%)
Βρογχοσκόπηση/Διαβρογχική βιοψία	5/121	(4%)
Μεσοθωρακοσκόπηση	2/121	(2%)

ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ

Πλευριτικού υγρού	3/6
Περιτοναϊκού υγρού	1/6
Περικαρδιακού υγρού	1/6
Μυελόγραμμα	1/6

ΝΕΚΡΟΤΟΜΙΚΟ ΥΛΙΚΟ

1/1

Όπως και από τον Πίνακα φαίνεται οι λεμφαδένες (31.5%) ήταν η συχνότερη εστία βιοψίας και ακολουθούν το ήπαρ (14%), το δέρμα (12.5%), τα οστά (8%), κ.ο.κ.. Τρεις διαγνώσεις είχαν τεθεί με κυτταρολογική εξέταση του πλευριτικού υγρού και από μία μετά από παρακέντηση της περιτοναϊκής κοιλότητας, του περικαρδίου και του μυελού των οστών.

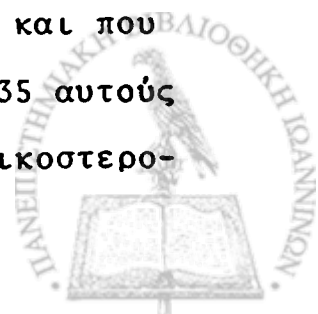


## Ζ. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ.

Στους δύο επόμενους Πίνακες που ακολουθούν (19 και 20), αναλύονται όλες οι εργαστηριακές εξετάσεις που χρησιμοποιήθηκαν για την διερεύνηση των ασθενών μας τόσο για την ανίχνευση του πρωτοπαθή όγκου όσο και για την εντόπιση μεταστάσεων σε άλλα όργανα. Όλες οι εξετάσεις αυτές αφορούν τη φάση της αρχικής διερεύνησης των ασθενών και όχι τις επανειλημμένες εξετάσεις κατά τη διάρκεια της παρακολούθησής τους. Ο εργαστηριακός έλεγχος διαχωρίσθηκε σε δύο ομάδες εργαστηριακών εξετάσεων εκείνων που χαρακτηρίζονται σαν βασικές εξετάσεις ρουτίνας (γενική αίματος, βιοχημικές εξετάσεις, ηπατική βιολογία, α/α θώρακα) και όλων των υπολοίπων αιματηρών ή μη, που περιλαμβάνουν όλο το φάσμα των ακτινολογικών, ραδιοϊσοτοπικών, υπερηχογραφίας, αξονικής τομογραφίας, ενδοσκοπήσεων, κ.λ.π. .

### (α) ΒΑΣΙΚΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ. (Πίνακας 19).

Γενική αίματος, ΤΚΕ : Σε 61% των ασθενών υπήρχε αυξημένη ΤΚΕ ( $> 30\text{mmHg}/1 \text{ ώρα}$ ), σε 30.5% λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρήνωση ( $> 10.000$  λευκά/κχ), σε 21% θρομβοκυττάρωση ( $\text{ΑΜΠ} > 400.000/\text{κχ}$ ), σε 16% αναιμία ( $\text{Hb} < 10\text{g}$ ) και από 5% θρομβοπενία ( $\text{ΑΜΠ} < 150.000/\text{κχ}$ ) και λευκοπενία ( $< 5.000$  λευκά/κχ). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η λευκοκυττάρωση η οποία κυμαινόταν από 10.400-34.000 λευκά/κχ και που συνοδευόταν από πολυμορφοπυρηνικό τύπο. Από τους 35 αυτούς ασθενείς οι 17 ευρίσκονταν ήδη σε θεραπεία με κορτικοστερο-

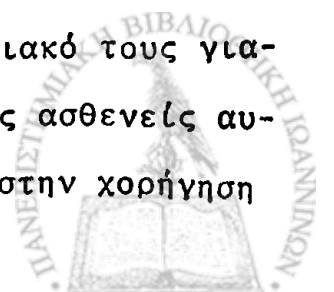


ΠΙΝΑΚΑΣ 19. Βασικός εργαστηριακός έλεγχος

Διαταραχές	Αρ. Ασθενών (%)
1) Γενική αίματος	
Αύξηση ΤΚΕ	70/115 (61%)
ΤΚΕ: 30-60mmHg/1 ώρα	38/115 (33%)
ΤΚΕ: 61-100mmHg/1 ώρα	24/115 (21%)
ΤΚΕ: > 100mmHg/1 ώρα	8/115 (7%)
Λευκοκυττάρωση (Λευκά > 10.000/κχ)	35/115 (30.5%)*
Θρομβοκυττάρωση (ΑΜΠ > 400.000/κχ)	24/115 (21%)
Αναιμία (Hb < 10g)	18/115 (16%)
Θρομβοπενία (ΑΜΠ < 150.000/κχ)	6/115 (5%)
Λευκοπενία (Λευκά < 5.000/κχ)	6/115 (5%)
2) Ηπατική βιολογία	
Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης (>100 IU)	75/115 (65%)
Αύξηση γGT (>40 IU)	60/115 (52%)
Αύξηση SGOT (>25 IU)	24/115 (21%)
Υποπρωτεΐναιμία (<60g)	6/115 (5%)
Αύξηση ολικής χολερυθρίνης (>17μmol)	4/115 (3.5%)
3) Ακτινογραφία θώρακα	
Παθολογική α/α θώρακα	55/115 (48%)
Πλευριτική συλλογή	25/115 (22%)
Διεύρυνση μεσοθωρακίου	17/115 (15%)
Πολλαπλοί μεταστατικοί όζοι	16/115 (14%)
Μονήρης μεταστατικός όζος	10/115 (9%)
Λεμφαγγειακή διασπορά	7/115 (6%)

\* 17 ασθενείς ήταν σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

ειδή τα οποία είχαν χορηγηθεί από τον οικογενειακό τους γιατρό ή από άλλα κέντρα. Είναι ευνόητο ότι στους ασθενείς αυτούς η λευκοκυττάρωση πιθανότατα να οφειλόταν στην χορήγηση



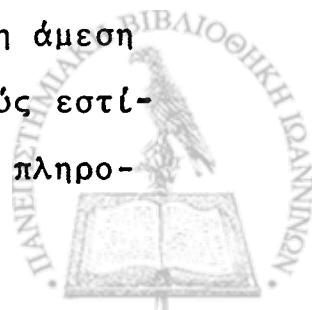
των κορτικοστεροειδών. Στους υπόλοιπους όμως 18 ασθενείς (δηλαδή ποσοστό 16% όλων των ασθενών) η αύξηση των λευκών θα πρέπει να αποδοθεί σε "παρανεοπλασματική λευκοκυττάρωση" (λευχαιμοειδής αντίδραση).

Η πατική βιολογία: 65% των ασθενών είχαν αυξημένες τιμές αλκαλικής φωσφατάσης ( $> 100$  IU), 52% αύξηση της γGT ( $> 40$  IU), 21% της SGOT ( $> 25$  IU) και 3.5% της ολικής χολερυθρίνης ( $> 17\mu\text{mol}$ ). Έξι ασθενείς (5%) είχαν υπολευκωματιναιμία ( $< 60\text{g}$ ).

Ακτινογραφία θώρακα: 48% των ασθενών είχαν παθολογική ακτινογραφία θώρακα. Αναλυτικότερα, 25/115 ασθενείς (22%) είχαν μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη πλευριτική συλλογή, σε 17 (15%) υπήρχε διεύρυνση του μεσοθωρακίου, σε 16 (14%) διαπιστώθηκαν περισσότεροι του ενός μεταστατικοί όζοι (συνήθως πολλαπλοί), σε 10 (9%) μονήρης όζος και τέλος σε 7 (6%) βρέθηκε εικόνα συμβατή με λεμφαγγειακή διασπορά. Αξίζει να τονισθεί ότι σε 26 ασθενείς υπήρχε συνδυασμός 2 ή 3 τύπων πνευμονικής συμμετοχής.

#### (β) ΛΕΠΤΟΜΕΡΗΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (Πίνακας 19)

Ακτινολογικές: Από τις διάφορες ακτινολογικές εξετάσεις ο αριθμός των οποίων υπερβαίνει τις 200, η άμεση διαγνωστική βοήθεια για την ανίχνευση της πρωτοπαθούς εστίας ήταν πολύ μικρή. Οι περισσότερες έδωσαν έμμεσες πληρο-

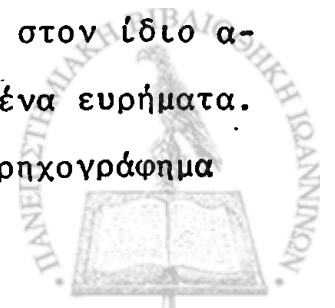




φορίες για την εντόπιση νέων μεταστατικών εστιών (π.χ. σκελετικός έλεγχος ή λεμφαγγειογραφία) ή έμμεσες ενδείξεις σαν συνέπεια πίεσης, απόφραξης ή απόθησης οργάνων από την παρουσία κάποιας παρακείμενης μάζας (π.χ. πυελογραφία, διαβάσεις, κλπ). Σε μία μόνο περίπτωση ο βαριούχος υποκλυσμός ήταν ύποπτος για πρωτοπαθές καρκίνωμα παχέως εντέρου, που στη νεκροτομή όμως αποδείχθηκε ότι επρόκειτο για διήθηση δευτερογενώς από καρκίνωμα άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας.

**Ρ α δ ι ο ὕ σ ο τ ο π ι κ έ ς:** Ο εργαστηριακός έλεγχος με ραδιοϊσότοπα - που ανέρχονταν περίπου σε 100 σπινθηρογραφήματα διαφόρων οργάνων - δεν είναι "εξ'ορισμού" σε θέση τις περισσότερες φορές να εντοπίσει την πρωτοπαθή εστία. Παρ'όλα αυτά, ήταν ιδιαίτερα χρήσιμα στην ανίχνευση δευτερογενών μεταστάσεων όπως των οστών ή του ήπατος. Ένα σπινθηρογράφημα θυρεοειδή σε μία γυναίκα με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα ήταν αρκετά ύποπτο για πρωτοπαθές καρκίνωμα του θυρεοειδή, χωρίς όμως ποτέ να αποδειχθεί σαν τέτοιο.

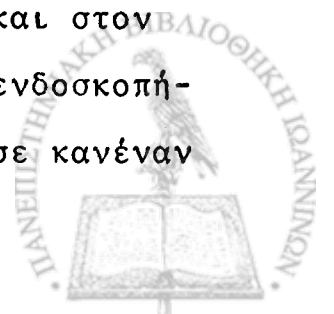
**Υ π ε ρ η χ ο γ ρ α φ ί α:** Από τα 55 υπερηχογραφήματα που είχαν γίνει, τα 53 αφορούσαν την περιοχή της κοιλιάς και ιδιαίτερα την πύελο, το ήπαρ, τον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο και τους νεφρούς. Από τα 35 θετικά υπερηχογραφήματα, σε 19 υπήρχαν ενδείξεις ηπατικών μεταστάσεων, σε 10 οπισθοπεριτοναϊκών μαζών ή διογκωμένων παραορτικών λεμφαδένων και σε 14 μαζών στην περιοχή της κοιλιάς ή της πυέλου. Φυσικά, στον ίδιο ασθενή μπορούσαν να συνυπάρχουν περισσότερα από ένα ευρήματα. Έτσι λοιπόν, στις πιά πολλές περιπτώσεις το υπερηχογράφημα



βοήθησε και πάλι στην εντόπιση δευτερογενών μεταστάσεων (κυρίως του ήπατος) καθώς και στην περιγραφή διαφόρων ενδοκοιλιακών μαζών ακαθόριστης συνήθως προέλευσης. Σε δύο ασθενείς η υπερηχογραφία έθεσε τη διάγνωση καρκίνου του παγκρέατος των οπών η βιοψία υποδορίων οζιδίων είχε δείξει και στις δύο περιπτώσεις αδιαφοροποίητο καρκίνωμα από μεγάλα κύτταρα. Σε έναν άλλο ασθενή το υπερηχογράφημα του θυρεοειδή ήταν ύποπτο για πρωτοπαθές καρκίνωμα πράγμα που δεν αποδείχθηκε στη νεκροτομή.

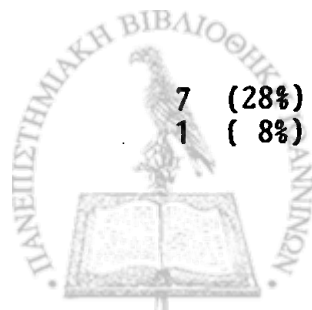
**Α ξ ο ν ι κ ή Τ ο μ ο γ ρ α φ ί α:** Από τις 39 αξονικές υπολογιστικές τομογραφίες οι 17 αφορούσαν την περιοχή της κοιλίας, οι 13 τον εγκέφαλο και οι 9 τον θώρακα. Η μία μόνο από τις 17 αξονικές κοιλίας (6%) μπόρεσε να θέσει τη διάγνωση πρωτοπαθούς καρκινώματος επινεφριδίου. Οι υπόλοιπες απέδειξαν και πάλι την παρουσία μεταστάσεων σε διάφορα όργανα. Σε μία άλλη ασθενή η αξονική τομογραφία θώρακα ήταν ύποπτη για πρωτοπαθές καρκίνωμα του πνεύμονα το οποίο επιβεβαιώθηκε αργότερα στην νεκροτομή.

**Ε ν δ ο σ κ ο π ή σ ε ι ς:** Βρογχοσκοπήσεις έγιναν σε 25 ασθενείς και καμία δεν απέδειξε τη πρωτοπαθή εστία, ενώ σε 7 από αυτές διαπιστώθηκαν δευτερογενείς μεταστάσεις. Από τις 12 γαστροσκοπήσεις μόνο μία έδειξε δευτερογενή διήθηση του στομάχου, ενώ από τις 11 σιγμοειδοσκοπήσεις μία ήταν αρχικά ύποπτη για πρωτοπαθές νεόπλασμα του εντέρου. Όπως και στον Πίνακα (Πίνακας 20) φαίνεται ούτε και οι υπόλοιπες ενδοσκοπήσεις ήταν σε θέση να εντοπίσουν τη πρωτοπαθή εστία σε κανέναν



ΠΙΝΑΚΑΣ 20. Εργαστηριακές εξετάσεις για την ανίχνευση του πρωτοπαθή όγκου ή για την εξακρίβωση της έκτασης της νόσου.

ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ	Αρ.εξετάσεων	Θετικές για πρωτοπαθή εστία	Θετικές για μεταστάσεις
<b>ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΕΣ</b>			
Σκελετικός έλεγχος	50	-	25 (50%)
Ενδοφλ. πυελογραφία	37	-	5 (13.5%)
Διάβαση στομάχου	32	-	5 (16%)
Διάβαση εντέρου (βαριούχος)	25	1 (4%) (ύποπτη)	1 (4%)
Μαστογραφία	26	-	-
Λεμφαγγειογραφία	12	-	10 (83%)
Τομογραφίες πνευμόνων	10	-	4 (40%)
Μυελογραφία	8	-	7 (88%)
Χολαγγειογραφία	1	-	-
Παγκρεατογραφία	1	-	-
Ανιούσα πυελογραφία	1	-	1/1
<b>ΡΑΔΙΟΙΣΟΤΟΠΙΚΕΣ</b>			
Σπινθηρογράφημα οστών	46	-	29 (63%)
Σπινθηρογράφημα ήπατος	25	-	12 (48%)
Σπινθηρογράφημα θυρεοειδή	13	2 (15%) (ύποπτα)	-
Σπινθηρογράφημα εγκεφάλου	10	-	2 (20%)
Σπινθηρογράφημα παγκρέατος	1	-	-
Σπινθηρογράφημα Γαλλίου	1	-	-
<b>ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ</b>			
Υπερηχογράφημα κοιλίας	53	2 (4%)	33 (62%)
Υπερηχογράφημα όρχεων	1	-	-
Υπερηχογράφημα θυρεοειδή	1	1/1 (ύποπτο)	-
<b>ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ</b>			
Αξονική κοιλίας	17	1 (6%)	8 (47%)
Αξονική εγκεφάλου	13	-	7 (54%)
Αξονική πνευμόνων	9	1 (11%)	7 (78%)
<b>ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΕΙΣ</b>			
Βρογχοσκόπηση	25	-	7 (28%)
Γαστροσκόπηση	12	-	1 (8%)



<u>ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ</u>	<u>Αρ. εξετάσεων</u>	<u>Θετικές για πρωτοπαθή εστία</u>	<u>Θετικές για μεταστάσεις</u>
Σιγμοειδοσκόπηση	11	1 (9%) (ύποπτη)	-
Πανενδοσκόπηση	8	-	-
Κυστεοσκόπηση	5	-	2/5
Λαρυγγοσκόπηση	4	-	-
Απόξεση ενδομητρίου	4	-	-
Λαπαροσκόπηση	3	-	2/3
Οισοφαγοσκόπηση	2	-	1/2
Μεσοθωρακοσκόπηση	1	-	1/1

**ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΕΣ**

Ίτυέλων	50	-	-
Ούρων	31	-	-
Μυελόγραμμα	27	-	7 (26%)
Πλευριτικού υγρού	9	-	4 (44%)
Παρακέντηση λεμφαδένα	6	-	3 (50%)
Παρακέντηση μαστού	5	2/5	-
Κόλπου - τραχήλου μήτρας	5	-	-
Παρακέντηση οζιδίων δέρματος	3	-	2/3
Ασκιτικό υγρό	2	-	-
Παρακέντηση θυρεοειδή	1	-	-
Παρακέντηση περικαρδίου	1	-	1

**ΡΑΔΙΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ**

Καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA)	20	-	8 (40%)	-
α-εμβρυϊκή σφαιρίνη (AFP)	19	-	-	-
β-χοριακή γοναδοτροπίνη (β-HCG)	12	-	3 (25%)	-

**ΔΙΑΦΟΡΕΣ**

Όξινη φωσφατάση (ορού)	15	-	-
Οιστρογονικοί υποδοχείς	2	-	-

από τους ασθενείς μας.

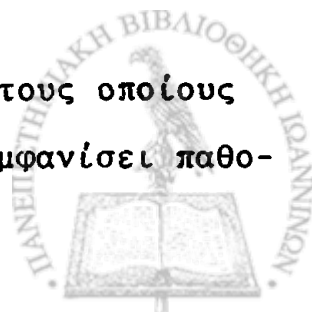
**Κυτταρολογικές:** Από τη βιβλιογραφία είναι γνωστό ότι η συμβολή των κυτταρολογικών εξετάσεων για την εντόπιση του πρωτοπαθή όγκου είναι ιδιαίτερα φτωχή. Καμιά από τις 50 κυτ-



ταρολογικές εξετάσεις των ασθενών μας δεν ήταν σε θέση να δώσει θετικά αποτελέσματα καθώς επίσης και καμιά από τις 31 κυτταρολογικές ούρων. Επτά μυελογράμματα έδειξαν διήθηση του μυελού κυρίως από μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα. Το 44% των παρακεντήσεων πλευριτικών συλλογών καθώς και το 50% των λεμφαδενικών παρακεντήσεων έθεσαν τη διάγνωση μεταστατικής νόσου. Δύο από τις 5 παρακεντήσεις μαστού έδωσαν τη διάγνωση του πρωτοπαθή όγκου η κλινική εικόνα όμως των οποίων άφηνε ελάχιστες αμφιβολίες για τη φύση της. Στις 2 από τις 3 παρακεντήσεις υποδόριων οζιδίων η κυτταρολογική έδειξε μεταστάσεις αδιαφοροποίητου καρκινώματος από μεγάλα κύτταρα. Τέλος, σε έναν άρρωστο ο οποίος εισήχθει στο νοσοκομείο επειγόντως λόγω καρδιακού επιπωματισμού, η παρακέντηση περικαρδίου έδειξε κύτταρα αδενοκαρκινώματος η πρωτοπαθής εστία του οποίου ουδέποτε εντοπίσθηκε.

**Ρ α δ ι ο α ν ο σ ο λ ο γ ι κ έ ς:** Στο 40% και 25% των ασθενών μας ανιχνεύθηκαν υψηλές τιμές κερκινωεμβρυϊκού αντιγόνου και β-χοριακής γοναδοτροπίνης αντίστοιχα. Η μέση τιμή CEA ήταν 72 ng/ml (49-316 ng/ml), ενώ 3 ασθενείς είχαν τιμές β-HCG 197, 148 και 7 IU/L. Κανείς από τους 3 ασθενείς με υψηλές τιμές β-HCG δεν είχε διαγνωσθεί σαν γοναδιακός όγκος. Όλες οι περιπτώσεις είχαν αδιαφοροποίητα καρκινώματα διαπιστωμένα και νεκροτομικά, δύο από τα οποία είχαν σαν πρωτοπαθή εντόπιση το πνεύμονα και ένα το πάγκρεας.

**Δ ι ά φ ο ρ ε ς:** Κανείς από τους 15 ασθενείς στους οποίους μετρήθηκε η όξινη φωσφατάση του ορού δεν είχε εμφανίσει παθο-



λογικές τιμές. Οι οιστρογονικοί υποδοχείς βιοψιακού υλικού από δύο περιπτώσεις ήταν αρνητικοί.

#### Η. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΕΣ ΕΣΤΙΕΣ

Η έκταση της νόσου κατά την εποχή της διάγνωσης φαίνεται στον Πίνακα 21. Οι μεταστατικές αυτές εστίες αφορούν ευρήμα-

ΠΙΝΑΚΑΣ 21. Μεταστατικές Εστίες κατά τη διάγνωση

<u>Μεταστάσεις</u>	<u>ΑδενοCa</u>	<u>Αδιαφοροποίητο Ca</u>	<u>Μαλπιγιακό Ca</u>	<u>Σύνολο</u>
Λεμφαδένες	33%	44%	80%	40%
Πνεύμονες	27%	33%	20%	28%
Ήπαρ	32%	15%	0%	26%
Μάζες κοιλίας/πυέλου	27%	30%	10%	26%
Οστά	19%	22%	20%	20%
Υπεζωκότας	19%	4%	0%	14%
Δέρμα	4%	30%	10%	11%
Μεσοθωράκιο	10%	11%	0%	9.5%
Μαλακά μόρια	6%	15%	0%	8%
Εγκέφαλος	4%	7.5%	10%	6%
Ασκίτης	9%	0%	0%	6%
Επισκληρίδιος μάζα	5%	4%	0%	4%
Μυελός	5%	4%	0%	4%
Περικάρδιο	2.5%	0%	0%	2%



τα τόσο κλινικά όσο και εργαστηριακά και αποτελούν κατά κά-  
ποιο τρόπο τη σταδιοποίηση της νόσου. Στον Πίνακα 22 δια-  
φαίνεται η έκταση της νόσου αναφορικά με την εντόπισή της  
πάνω ή κάτω από το διάφραγμα.

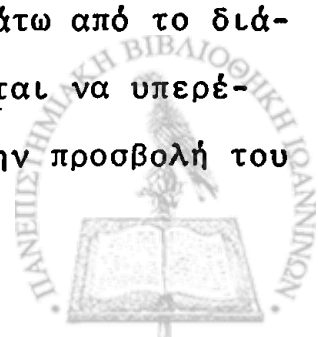
ΠΙΝΑΚΑΣ 22. Έκταση της νόσου πάνω ή κάτω από το διάφραγμα  
κατά την εποχή της διάγνωσης.

---

	Υπερδιαφραγματική νόσος	Υποδιαφραγματική νόσος	Υπερ-υποδιαφραγματική νόσος
ΑδενοCa	33/78 (42%)	21/78 (27%)	24/78 (31%)
Αδιαφοροποίητο Ca	11/27 (41%)	7/27 (26%)	9/27 (33%)
Μαλπιγιακό Ca	8/10 (80%)	0/10 (0%)	2/10 (20%)

---

Γίνεται εμφανές και από τους δύο Πίνακες ότι τα μαλπιγι-  
ακά καρκινώματα άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας περιορίζονται κυ-  
ρίως υπερδιαφραγματικά και προσβάλλουν κυρίως τους υπερδια-  
φραγματικούς λεμφαδένες και τους πνεύμονες. Σε αντίθεση με  
αυτά, τόσο τα αδενοκαρκινώματα όσο και τα αδιαφοροποίητα καρ-  
κινώματα προσβάλλουν εξ'ίσου όργανα πάνω και κάτω από το διά-  
φραγμα. Μεταξύ τους τα αδενοκαρκινώματα φαίνεται να υπερέ-  
χουν όσον αφορά τις ηπατικές μεταστάσεις και την προσβολή του



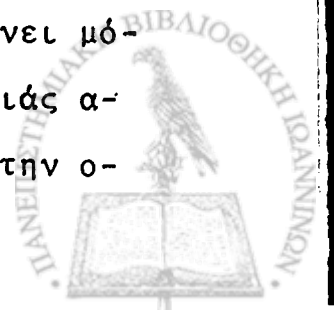
υπεζωκότα, ενώ τα αδιαφοροποίητα στην επινέμηση του δέρματος και των μαλακών μορίων.

#### Θ. ΑΝΕΥΡΕΣΗ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΕΣΤΙΑΣ

Η πρωτοπαθής εστία βρέθηκε σε 19 ασθενείς από το σύνολο των 115 ασθενών με σύνδρομο ΚΑΠΕ, ποσοστό 17% (Πίνακας 23). Στη νεκροτομή ανακαλύφθηκαν οι πρωτοπαθείς εστίες σε 11 από τους 19 ασθενείς και σε έναν στον οποίο ο πρωτοπαθής όγκος είχε εμφανισθεί με ένα χρόνο καθυστέρηση απλώς επιβεβαιώθηκε (B.R. Ca γλώσσας). Σε 8 από τους 11 ασθενείς η πρωτοπαθής εστία αφορούσε τον πνεύμονα, σε 2 το σιγμοειδές και σε έναν τον θυρεοειδή αδένα. Στον Πίνακα 24 περιγράφονται αναλυτικά τα ευρήματα των νεκροτομών.

Σε 4 ασθενείς ο πρωτοπαθής όγκος εμφανίσθηκε αργότερα στη διάρκεια της πορείας της νόσου. Δύο γυναίκες είχαν εμφανίσει καρκίνο μαστού, ένας καρκίνωμα αμυγδαλής και ένας καρκίνο της γλώσσας ο οποίος επιβεβαιώθηκε και στη νεκροτομή. Η διάρκεια που μεσολάβησε από τη διάγνωση της μεταστατικής νόσου μέχρι την εμφάνιση του πρωτοπαθή όγκου ήταν περίπου έγας χρόνος.

Από τις 21 ερευνητικές λαπαροτομίες που είχαν γίνει μόνο μία ήταν σε θέση να βοηθήσει έμμεσα στη διάγνωση μιάς ασθενούς. Επρόκειτο για μιά γυναίκα ηλικίας 52 ετών στην ο-





ΠΙΝΑΚΑΣ 23. Περίληψη ιστορικών των 19 ασθενών στους οποίους ανιχνεύθηκε η πρωτοπαθής εστία.

Ασθενείς	Φύλο	Ηλικία	Συμπτώματα	Σημεία	Βιοψιακό Υλικό	Υπόλοιπος Έλεγχος	Πρωτοπαθής Εστία
B.R.	♂	59	Δεκ. 75: Αρ. τραχηλ. λεμφαδένων	Ιαν. 76: Αρ. τραχηλ. λεμφαδένων	Ιαν. 76: Αρ. τραχηλ. λεμφ. = "κακώς διαφοροποιημένο μαλπιγιακό Ca"	Ιαν. 76: αρνητικός Ιαν. 77: διόγκωση αρ. αμυγδαλής	Ca αριστ. αμυγδ. (εμφάνιση μετά ένα έτος).
H.K.	♂	57	Σεπτ. 78: Αρ. τραχ. λεμφαδένων	Μάιος 80: Αρ. τραχηλ. λεμφαδένων και υπογλώσσιοι αδένες	Σεπτ. 80: Αρ. τραχηλ. λεμφ. = "κακώς διαφοροποιημένο μαλπιγιακό Ca"	Μάιος 80: αρνητικός Απριλ. 81: όγκος 0-πυθ. τριτημορίου γλώσσας.	Ca γλώσσας (εμφάνιση μετά ένα έτος). Νεκροτομή (Μαρτ. 82) = Ca γλώσσας.
C.G.	♂	60	Μάρτ. 81: Κεφαλαλγίες, αδυναμία βάδισις, αστάθεια, δυσσφθρία.	Φεβρ. 82: δυσσφθρία, οίδημα θηλής, σταξικό βάδισμα.	Φεβρ. 82: Κρανιοτομή = "αδιαφοροποίητο Ca από μεγάλα κύτταρα, συμβατό με Ca νεφρού ή πνεύμονα".	Φεβρ. 82: διήθηση μυελού. αλκ. φαωφ = 235, YGT = 111, SCOT = 78	Νεκροτομή (Δεκ. 82) = Ca δεξ. πνεύμονα.
C.L.	♂	48	Απρ. 82: Αρ. υπερκλειθ. λεμφαδεν., υποδόριοι όζοι, απώλεια βάρους	Ιούν. 82: Αρ. υπερκλειθ. λεμφαδένων, υποδόριοι όζοι, ηπατομεγαλία, μάζα επιγαστρίου.	Ιούν. 82: Αρ. υπερκλειθ. αδεν. = "αδιαφοροποίητο Ca από μεγάλα κύτταρα η προέλευση του οποίου είναι αδύνατον να προσδιορισθεί".	Ιαν. 82: Υπέροχο. κοιλίας = ηπατικές μεταστ., διήθηση παρασφρικών αδένων αλκ. φαωφ = 175, YGT = 120, β-HCG = 148	Νεκροτομή (Αυγ. 82) = Ca αριστ. πνεύμονα.
R.P.	♂	62	Φεβρ. 82: Ανορεξία, καταβολή, επιγαστρικό άλγος.	Ιουν. 82: Ηπατομεγαλία	Ιούν. 82: Ηπατική βιοψία = "αδιαφοροποίητο Ca από μικρά κύτταρα".	Ιούν. 82: Υπερήχο. κοιλίας = ηπατικές μεταστάσεις. Σπληνομεγ. οστών: μεταστάσεις.	Νεκροτομή (Ιουλ. 83) = Ca αριστ. πνεύμονα.

Ασθενείς	Φύλο	Ηλικία	Συμπτώματα	Σημεία	Βιοψιακό Υλικό	Υπόλοιπος Έλεγχος	Πρωτοπαθής Έστια
K.E	♂	60 <sup>4</sup>	Αυγ. 82: Οστικά άλγη	Ιαν. 83: ουδέν	Ιαν. 83: Βιοψία οστού = "αδιαφοροποίητο Ca, συμβατό με Ca νεφρού ή πνεύμονα.	Ιαν. 83: α/φίες σκελετού: οστικές μεταστάσεις.	Νεκροτομή (Ιούλ. 83) = Ca δεξιού πνεύμονα.
W.S.	♀	'48	Αύγ. 81: Αρ. τραχηλ. λεμφαδένες, δύσπνοια.	Νοέμβ. 81: Αρ. τραχ. αρ. και δεξ. υπερκλ. λεμφαδένες	Νοέμβ. 81: Αρ. τραχηλ. αδένες = "αδιαφοροποίητο Ca από μεγάλα κύτταρα συμβατό με Ca πνεύμονα, Ca ΓΕΣ ή Ca μαστού".	Νοέμ. 81: αρνητικός	Νεκροτομή (Ιούλ. 83): Ca αριστ. πνεύμονα.
F.R.	♂	50	Ιούν. 83: Οστικά άλγη, νυκτερινή ιδρώτες, απώλεια βάρους, ανορεξία.	Αύγ. 83: Υποδέρια οζίδια, αρ. επιτροχίλιος, δεξ. υπερκλειδ. και μασχαλιαίος αδένες.	Αύγ. 83: Υποδέριο οζίδιο: "αδιαφοροποίητο Ca από μεγάλα κύτταρα συμβατό με Ca από διάφορα όργανα".	Αύγ. 83: Σπινθήρ. οστών: οστικές μεταστάσεις. Μυελόγραμμα: διήθηση μυελού. Αλκ. φασφ: 211, γGT: 98, β-HCC: 197	Υπερηχογράφημα κοιλίας (Σεπτ. 83): = ευρήματα συμβατά με Ca παγκρέατος.
J.L.	♀	39	Αύγ. 83: Υποδέρια οζίδια, πυρετός, ιδρώτες, άλγος δεξ. υποχονδρίου, ανορεξία.	Σεπτ. 83: Ηπατομεγαλία, μάζα αριστ. υποχονδρίου.	Σεπτ. 83: Υποδέριο οζίδιο: "αδιαφοροποίητο Ca από μεγάλα κύτταρα άγνωστης προέλευσης".	Σεπτ. 83: α/α θώρακα: παρεγχυματικές μεταστάσεις, καρκινωμάτωδης λεμφαγγειίτιδα. Αλκ. φασφ: 356, γGT: 114.	Υπερηχογράφημα κοιλίας (Σεπτ. 83): = ευρήματα συμβατά με Ca παγκρέατος
M.D.	♀	52	Ιαν. 83: Διόγκωση κοιλίας, οιδήματα κάτω άκρων.	Σεπτ. 83: Ασκήτης, ωχρότητα, σημεία πλευρίτιδας αριστ.	Σεπτ. 83: Λαπαροτομία (πυελική μάζα): "λοβώδες βλεννοεκκριτικό Ca προερχόμενο από τον μαστό".	Σεπτ. 83: Μυελόγραμμα: διήθηση μυελού. Hb: 8.6. Σπινθήρογραμμα οστών: οστικές μεταστάσεις Α/α θώρ: αρ. συλλογή υγρού. Αλκ. φασφ: 384, γGT: 90. Μαστογραφία: αρνητική.	Ca μαστού μεταστατικό. Ανταπόκριση στη χορήγηση Tamoxifen...

<u>Ασθενείς</u>	<u>Φύλο</u>	<u>Ηλικία</u>	<u>Συμπτώματα</u>	<u>Σημεία</u>	<u>Βιοψιακό Υλικό</u>	<u>Υπόλοιπος Έλεγχος</u>	<u>Πρωτοπαθής Εστία</u>
S.C.	♂	40	Νοέμβ. 81: Υψηλή οσφραλγία, προσδευτική αδυναμία κάτω άκρων, δυσκοιλιότητα, διαταραχές σύρσης, ανορεξία, απώλεια βάρους.	Μάρτ. 82: Αδυναμία στήριξης, Babinski άμφω, απώλεια αισθητικότητας κατανομής Θ <sub>4</sub> .	Μάρτ. 82: Επισκληροδύοσ όγκος: "αδενοCa πιθωνότατα νεφρού ή ενδοκρινών αδένων(επινεφριδίων;;)".	Μάρτ. 82: Α/α θώρακα: πολλαπλές παρεγχυματικές εντοπίσεις σπινθηροστίσι- με Ca δεξιού Ακ. Φωσφ=205 Αξονική κοιλίας: όγκος δεξ. επινεφριδίου. Υπερηχο. κοιλίας: (±).	Αξονική τομογραφία κοιλίας (Μάρτ. 82): ευρήματα συμβατά με Ca δεξιού επινεφριδίου.
R.G.	♂	60	Αύγ. 75: Καταβολή, ανορεξία, ναυτία, αίσθημα διάτασης του επιγαστρίου.	Ιουλ. 76: Ηπατομεγαλία.	Ιουλ. 76: Ηπατική βιοψία= "κακώς διαφοροποιημένο αδενοCa άγνωστης πρωτοπαθούς προέλευσης".	Ιουλ. 76: Λαπαροσκοπηση=ηπατικές και περιτοναϊκές μεταστάσεις. Α/α θώρα. =πολλαπλές παρεγχυματικές μεταστάσεις. Υπερηχο. και σπινθηρογράφημα ήπατος= μεταστάσεις Ακ. φωσφ. = 125.	Νεκροτομή (Νοέμβ. 76): Ca κατώτερης μοίρας σιγμοειδούς.
S.S.	♀	30	Νοέμ. 76: Πλευρικό άλγος, αριστ., βήχας, αιμόφυρα πτύελα, κεφαλαλγίες, ναυτία, έμετοι, διπλωπία.	Μαρτ. 77: Σημελώση για πλευριτίδας αριστερα, ημιανοψία, παράλυση δεξ. συζυγίας, οίδημα θηλής.	Μάρτ. 77: Βιοψία ενκεφάλου= μετρίως διαφοροποιημένο αδενοCa, η πρωτοπαθής εστία του οποίου θα πρέπει να ανιχνευθεί στο γαστρεντερικό σωλήνα, χωρίς να αποκλείεται το πάγκρεας, πνεύμονας, μαστός, κλπ".	Μάρτ. 77: Α/α θώρα. = πνευμονική συλλογή αριστ., πολλαπλοί όζοι αριστ. πνεύμονα. Αξονική και σπινθηρογρ. ενκεφάλου= θετικό για μεταστάσεις. Νεκροτομή (Μάιος 77)= Ca αριστ. πνεύμονα.	

Ασθενείς	Φύλο	Ηλικία	Συμπτώματα	Σημεία	Βιοψιακό υλικό	Υπόλοιπος έλεγχος	Πρωτοπαθής Έστια
S.M.	♂	67	Μέλιος 81: Καταβολή, ανορεξία, απώλεια βάρους, οστικά άλγη.	Αύγ. 81: Ηπατομεγαλία, δακτυλική θετική για μέλαινα.	-	Αύγ. 81: Σκελετικός έλεγχος και σπινθηρογρ. οστών=οστικές μεταστάσεις. Μηνγετ κοπράνων = θετική	Νεκροτομή (Μέλιος 82)=Ca δεξιού πνεύμονα (Αδενοκαρκίνωμα).
C.C.	♂	63	Φεβρ. 79: Άνορεξία, απώλεια βάρους, οστικά άλγη.	Νοέμβ. 79: Αριστ. υπερκλειθριοι λεμφαδένες.	Οκτώβ. 79: Βιοψία οστού= "μετρίως διακροροποιημένο αδενοCa, πιθανότατα εξορμώμενο από νεφρό, πνεύμονα ή ΓΕΣ.	Οκτ. 77: Σκελετικός έλεγχος και σπινθηρογρ. οστών=οστικές μεταστάσεις. Αλκ. φωσφ. = 270	Νεκροτομή (Φεβρ. 80)=Ca θυρεοειδούς
P.A.	♀	36	Μέλιος 81: Διόγκωση υπερκλειθρίων και μασχαλιαίων αδένων αριστερά.	Ιούλ. 81: Αριστ. υπερκλειθριοι και μασχαλιαίοι αδένες.	Ιούλ. 81: Υπερκλειθριοι αδένες= "μεταστατικό μετρίως διακροροποιημένο βλεννοεκκριτικό αδενοCa".	Ιούλ. 81: Σπινθηρογρ. και αξονική ήπατος= ηπατική μετάσταση. Αλκ. φωσφ. = 200, SCOT= 50, γGT=98. Ιούλ. 82: Φλεγμονώδης αριστ. ήπατος. Φεβρ. 83: Διήθηση και των δύο μαστών με δέρμα "peau d'orange" Ψηλαφητές μάζες μαστών.	Ca μαστού (άμφω) (εμφάνιση μετά ένα έτος).
A.S.	♀	66	Οκτ. 74: Πρόπτωση αρ. βλεφαρώ.	Ιαν. 75: Οφθαλμοπληγία αριστερά.	Ιαν. 75: Μυελόγραμμα= "Διήθηση μυελού από αδενοCa. Κύτταρα "δίκην δακτυλίου με σφραγίδα" παράγοντα βλέννη, άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας". Ιαν. 76: Βιοψία μαστού= "διηθητικό αδενοCa μαστού".	Ιαν. 75: Μυελόγραμμα= φε-τικό. Σκελετικός έλεγχος= οστικές μεταστάσεις. Δεκ. 75: Ψηλαφητή μάζα αρ. μαστού με σύστοιχο αρ. μασχαλιαία αδενίτιδα. Μικρότερη μάζα ψηλαφάται και στον δεξιό μαστό.	Ca αριστ. μαστ (εμφάνιση μετά ένα έτος περίπου). Ανταπόκριση στη χορήγηση ανδρογόνων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 23. (συνέχεια)

Ασθενείς	Φύλο	Ηλικία	Συμπτώματα	Σημεία	Βιοψιακό Υλικό	Υπόλοιπος Έλεγχος	Πρωτοπαθής Εστία
H.R.	♀	66	Ιούλ. 80: Καταβολή, ανορεξία, ναυτία, έμετοι, βάρος επιγαστρίου.	Νοέμβ. 80: Ηπατομεγαλία.	Νοέμβ. 80: Ηπατική βιοψία= "κακώς διαφοροποιημένο μεταστατικό αδενόCa, με πιθανή προέλευση το ΓΕΣ".	Νοέμ. 80: Σπινθηρογρ. ήπατος=ηπατικές μεταστάσεις. Αλκ.ωαφφ.=368, γGT=318.	Νεκροτομή (Νοεμ.81)= Ca σιγμοειδούς.
H.D.	♀	76	Δεκ. 76: Απώλεια βάρους, οστικά άλγη, προσδευτική αδυναμία κάτω άκρων, διαταραχές στην σύρση.	Μάιος 77: Παρασπληνία	Μάιος 77: Βιοψία επισκληριδίου όγκου="μεταστατικό βλεννοεκκριτικό αδενόCa, πιθανότατα προερχόμενο από έντερο ή ωθήκη".	Μάιος 77: Μυελογραφία=block θ5. Σκελετικός έλεγχος= οστικές μεταστάσεις α/α θώρ.=δεξ. πλευρική συλλογή. Αξονική θώρακα: ύποπιη για πρωτοπαθές Ca σφ. πνεύμονα.	Νεκροτομή (Ιαν. 77)= Ca σφιστ. πνεύμονα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 24. Νεκροτομικά Ευρήματα

<u>Ασθενής</u>	<u>Ιστολογία</u>	<u>Πρωτοπαθής Εστία</u>	<u>Μεταστάσεις</u>	<u>Παρατηρήσεις</u>
H.K.	Μαλπιγιακό Ca	Ca γλώσσας	;	Όργανα είχαν αυτολυθεί. Επιβεβαιώθηκε κατά τη νεκροτομή.
C.G.	Αδιαφοροποίητο Ca	Ca πνεύμονα	Νωτιαίος στήληνας Λεμφαδένες Εγκέφαλος.	Θάνατος προήλθε από βρογχοπνευμονία.
C.L.	Αδιαφοροποίητο Ca	Ca πνεύμονα	Μυοκάρδιο Λεμφαδένες Εγκάρσιο κόλο Ήπαρ, Επίπλουν, Στομάχι, 12λο Αρ. επινεφρίδιο.	—
R.P.	Αδιαφοροποίητο Ca	Ca πνεύμονα	Οστά Ήπαρ	—
K.E.	Αδιαφοροποίητο Ca	Ca πνεύμονα	Παχύ έντερο Μεσεντέριο	Διάτρηση εντέρου λόγω καρκινωμάτωσης.
W.S.	ΑδενοCa	Ca πνεύμονα	Πνεύμονες (άμφω) Λεμφαδένες Υπεζωκότας	—
H.R.	ΑδενοCa	Ca σιγμοειδούς	Ασπίτης Ήπαρ Λεμφαδένες	Πνευμονική εμβολή από θρόμβωση δεξιάς γαστροκνημίας.
H.D.	ΑδενοCa	Ca πνεύμονα	Ήπαρ Νεφροί Δεξ. επινεφρίδιο Οστά Εγκέφαλος Λεμφαδένες	—
R.G.	ΑδενοCa	Ca σιγμοειδούς	Πνεύμονες Ήπαρ Λεμφαδένες Διάφραγμα Οστά	—



ΠΙΝΑΚΑΣ 24. (συνέχεια)

Ασθενής	Ιστολογία	Πρωτοπαθής Έστια	Μεταστάσεις	Παρατηρήσεις
J.S.	ΑδενοCa	Ca πνεύμονα	Οστά Ήπαρ Νεφροί Δεξ. ωθήκη Λεμφαδένες Εγκέφαλος	-
S.M.	ΑδενοCa	Ca πνεύμονα	Λεμφαδένες Οστά Επινεφρίδια Θυρεοειδής	-
C.C.	ΑδενοCa	Ca θυρεοειδή	Λεμφαδένες Οστά	Μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδή ("psammoma bodies")
H.L.	ΑδενοCa	;	Πνεύμονες Ήπαρ Εγκέφαλος Επινεφρίδια Λεμφαδένες	-
C.I.	Αδιαφοροποίητο Ca	;	Λεμφαδένες Οστά Υπεζωκότας	-
K.W.	Αδιαφοροποίητο Ca	;	Οστά Νατιαίος αλώνιας	-
B.F.	Αδιαφοροποίητο Ca	;	Πνεύμονες Ήπαρ Επινεφρίδια	-
G.A.	Αδιαφοροποίητο Ca	;	Ασκίτης Υπεζωκότας Περιτόναιο Παχύ έντερο Μεσεντέριο Ήπαρ	Μικροκυτταρικό καρκίνωμα, Πνεύμονες: ελεύθεροι. Μεταστατικές εντοπίσεις στους μα- στούς και ωθήκες.
D.A.	ΑδενοCa	;	Περικάρδιο Πνεύμονες Ήπαρ Μυελός Εγκέφαλος	-



ΠΙΝΑΚΑΣ 24. (συνέχεια)

<u>Ασθενής</u>	<u>Ιστολογία</u>	<u>Πρωτοπαθής Εστία</u>	<u>Μεταστάσεις</u>	<u>Παρατηρήσεις</u>
V.P.	ΑδενοCa	:	Πνεύμονες Λεμφαδένες Ήπαρ Μεσεντέριο Επινεφρίδια	-
B.K.	ΑδενοCa	:	Πνεύμονες Υπεζωκότας Λεμφαδένες Ήπαρ	Πολλαπλές πνευμονι- κές εμβολές.
B.B.	Μαλιγιακό Ca	:	Πνεύμονες Υπεζωκότας Λεμφαδένες	-

ποία υπήρχε ένας όγκος της πύελου, η λαπαροτομία της οποίας δεν μπόρεσε να δείξει την προέλευσή του· η βιοψία όμως της μάζας ήταν τυπική για λοβιώδες βλεννοεκκριτικό καρκίνωμα μαστού. Η μαστογραφία ήταν αρνητική για κακοήθεια. Η αρρωστη ανταποκρίθηκε θεαματικά στη χορήγηση ταμοξιφένης (Nolvadex) με υποχώρηση των οστικών και υπεζωκοτικών μεταστάσεων, με αποτέλεσμα να συνεχίζει να ζεί με ύφεση ένα χρόνο μετά τη διάγνωσή της.

Σε 3 τέλος ασθενείς, η διάγνωση τέθηκε έμμεσα στους 2 με υπερηχογράφημα και στον ένα με αξονική υπολογιστική τομογραφία. Πιό συγκεκριμένα, σε 2 ασθενείς το υπερηχογράφημα κοιλίας έδειξε χαρακτηριστική εικόνα συμβατή με καρκίνωμα του παγκρέατος, ενώ η αξονική τομογραφία κοιλίας διέγνωσε καρκίνωμα επινεφριδίου σε έναν ασθενή που η βιοψία επισκλη-



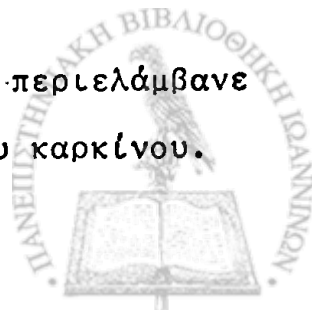


ρίδιου όγκου είχε δείξει αδενοκαρκίνωμα πιθανότατα εξορμώμενο από το νεφρό ή τα επινεφρίδια. Στους δύο ασθενείς που διαγνώσθηκαν σαν καρκίνωμα παγκρέατος η βιοψία υποδορίων όζων είχε δοθεί και στους δύο σαν αδιαφοροποίητο καρκίνωμα από μεγάλα κύτταρα άγνωστης πρωτοπαθούς προέλευσης. Αξίζει επίσης να τονισθεί ότι σε μιá ασθενή που η νεκροτομή απέδειξε πρωτοπαθές καρκίνωμα του πνεύμονα, η αξονική τομογραφία του θώρακα ήταν ιδιαίτερα ύποπτη αλλά όχι καθοριστική για πρωτοπαθές νεόπλασμα του αριστερού πνεύμονα.

Συμπερασματικά, τα ποσοστά επιτυχίας στην ανεύρεση του πρωτοπαθή όγκου στη μελέτη αυτή ανέρχονται στο 17% (19/115). Ο πνεύμονας αποτελούσε το 42% των πρωτοπαθών όγκων, ο μαστός το 16%, το σιγμοειδές το 10.5%, το πάγκρεας το 10.5% και τα επινεφρίδια, ο θυρεοειδής, η γλώσσα και η αμυγδαλή από 5% το κάθε ένα (Πίνακας 25). Στους 6 ασθενείς η διάγνωση της πρωτοπαθούς εστίας έγινε πριν το θάνατό τους ενώ στους 11 άλλους έγινε με τη βοήθεια της νεκροτομής. Η νεκροτομή ήταν σε θέση να εντοπίσει την πρωτοπαθή εστία σε 11 από τους 21 ασθενείς (ποσοστό 52%) που είχαν νεκροτομηθεί. Σε 10 ασθενείς παρά την λεπτομερή επεξεργασία του νεκροτομικού υλικού ο πρωτοπαθής όγκος στάθηκε αδύνατο να βρεθεί.

## I. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών μας περιελάμβανε σχεδόν όλο το φάσμα των θεραπευτικών μεθόδων του καρκίνου.

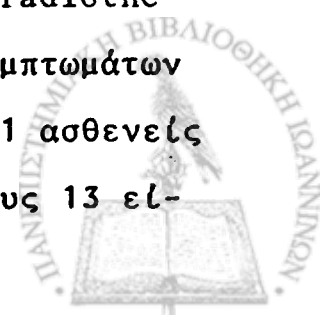


ΠΙΝΑΚΑΣ 25. Πρωτοπαθής εστία

Όργανο	Ιστολογικοί Τύποι			(%)
	ΑδενοCa	Αδιαφοροποίητο Ca	Μαλπιγιακό Ca	
Πνεύμονας	3	5	-	42%
Μαστός	3	-	-	16%
Σιγμοειδής	2	-	-	10.5%
Πάγκρεας	-	2	-	10.5%
Επινεφρίδιο	1	-	-	5%
Θυρεοειδής	1	-	-	5%
Γλώσσα	-	-	1	5%
Αμυγδαλή	-	-	1	5%

Τριάντα ασθενείς είχαν υποβληθεί σε διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις τόσο διαγνωστικές όσο και θεραπευτικές. Από αυτούς 21 είχαν υποστεί ερευνητική λαπαροτομία κυρίως για διαγνωστικούς σκοπούς, 5 κρανιοτομία, 3 πεταλεκτομή και 1 λοβεκτομή δεξιού πνεύμονα.

Πενήντα-πέντε ασθενείς είχαν λάβει ακτινοθεραπεία σε 80 διαφορετικά πεδία. Σε 34 από τις θεραπευτικές αυτές προσπάθειες υπήρχε άμεσος θεραπευτικός στόχος (curative radiotherapy), ενώ σε 46 δόθηκε για ανακούφιση διαφόρων συμπτωμάτων (palliative radiotherapy) (Πίνακας 26). Συνολικά 31 ασθενείς έλαβαν "θεραπευτική" ακτινοθεραπεία από τους οποίους 13 εί-



ΠΙΝΑΚΑΣ 26. Ακτινοθεραπεία 55 ασθενών με σύνδρομο ΚΑΠΕ.

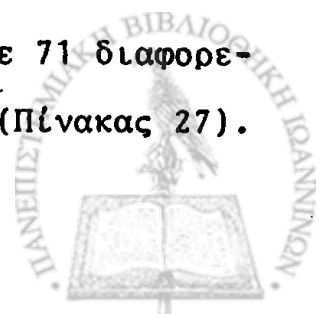
---

<u>Πεδίο Ακτινοθεραπείας</u>	<u>Αρ. ακτινοβληθέντων πεδίων</u>
<b>Θ ε ρ α π ε υ τ ι κ ή</b>	
Μεσοθωράκιο	11
Εγκέφαλος	9
Πνεύμονες	4
Κοιλία	4
Ήπαρ	2
Ρινοφάρυγγας	2
Γλώσσα	1
Ολοσωματική	1
<b>Α ν α κ ο υ φ ι σ τ ι κ ή</b>	
Οστά	29
Λεμφαδένες	14
Δέρμα/Μαλακά μέρια	3

---

χαν συγχρόνως υποβληθεί και σε "ανακουφιστική" ακτινοθεραπεία. Οι υπόλοιποι 24 ασθενείς είχαν λάβει μόνο "ανακουφιστική" ακτινοθεραπεία.

Σε 53 ασθενείς χορηγήθηκε χημειοθεραπεία με 71 διαφορετικούς συνδυασμούς χημειοθεραπευτικών φαρμάκων (Πίνακας 27).



Φάρμακα	Αρ.Σχημάτων	Φάρμακα	Αρ.Σχημάτων
Μονοχημειοθεραπεία			
5-Φθοριουρακίλη (5-FU)	16	VCR, CYT	1
Cis-πλατίνη (CDDP)	4	ADR, DTIC, CYT	1
Υψηλή δόση Κυκλοφωσφamideς (CYT)	2	ADR, VDS, MTX	1
Βινπλαστίνη (VBL)	2	ADR, 5-FU, CYT	1
Βιντεστίνη (VDS)	1	ADR, 5-FU, VCR	1
CCNU	1	ADR, CDDP, CYT	1
TM8	1	VCR, CYT, Ακτινομυκίνη-D (Act-D)	1
CB 3717	1	Σχήμα PRICE-HILL "E"	1
Μεμφαλάνη	1	5-FU, MTX, Μπλεομυκίνη (Bleo)	1
Κλωραμβουκίλη	1	VCR, CYT, πρεδνιζόνη (PRD)	1
Προσουφάνη	1	VCR, CYT, VP-16	1
Μεταντρόνη	1	VCR, CYT, MTX	1
Συνδυασμός 2 φαρμάκων		Συνδυασμός 4 φαρμάκων	
DDP, VP-16	2	CYT, ADR, VCR, PRD	2
Ζωυπερίτης, 5-FU	1	Σχήμα PRICE-HILL "A"	2
δριαμυκίνη (ADR), 5-FU	1	VCR, 5-FU, MTX, CYT	2
DR, Μιτομυκίνη-C (Mit-C)	1	VCR, 5-FU, ADR, CYT	1
DR, Μεθοτρεξάτη (MTX)	1	VCR, υψηλή δόση MTX, Λευκοβορλίνη, PRD	1
-FU, Mit-C	1		
-FU, CYT	1		
-FU, Βινκριστίνη (VCR)	1		
Συνδυασμός 3 φαρμάκων			
DR, VP-16, VCR	3		
DR, 5-FU, Mit-C	2		
CT, MTX, 5-FU	2		
CCNU, Mit-C, 5-FU	2		

Τριάντα-δύο από αυτά αφορούσαν μονοχημειοθεραπεία, 10 χημειοθεραπεία με συνδυασμό 2 φαρμάκων, 21 με συνδυασμό 3 φαρμάκων και 8 με συνδυασμό 4 κυτταροστατικών. Στους συνδυασμούς αυτούς χρησιμοποιήθηκαν 23 διαφορετικά κυτταροστατικά φάρμακα.<sup>2</sup>

Είκοσιένιας ασθενείς είχαν λάβει ορμονοθεραπεία με 6 διαφορετικά σκευάσματα (Πίνακας 28). Μεταξύ αυτών η ταμοξιφένη

ΠΙΝΑΚΑΣ 28. Ορμονοθεραπεία 21 ασθενών με σύνδρομο ΚΑΠΕ.

<u>Σκεύασμα</u>	<u>Αρ. ορμονικών σχημάτων</u>
Ταμοξιφένη, 20mg/ημέρα	15
Μεδροξυ-προγεστερόνη, 300mg/ημέρα	5
Οιστρογόνα	3
Οιστρόνη, 7.5mg/ημέρα	
Στιλβεστρόλη, 1-3mg/ημέρα	
Αμινογλουτεθιμίδη, 1gr/ημέρα	1
Ανδρογόνα	1
Νανδρολόνη, 100mg/εβδομάδα	

χορηγήθηκε 15 φορές, η μεδροξυ-προγεστερόνη 5, τα οιστρογόνα 3 και από μία φορά η αμινογλουτεθιμίδη (σε συνδυασμό με υδροκορτιζόνη) και τα ανδρογόνα.



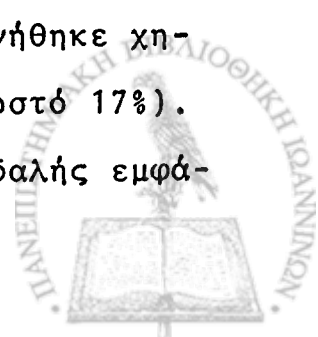
Ένας μεγάλος αριθμός ασθενών είχε υποβληθεί σε περισσότερες από μία θεραπευτικές μεθόδους είτε ταυτόχρονα είτε σε διαφορετικές χρονικές περιόδους.

#### Κ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΙΒΙΩΣΗ.

Από τους 31 ασθενείς που έλαβαν "θεραπευτική" ακτινοθεραπεία, 12 είχαν πλήρη ή μερική ύφεση δηλαδή ποσοστό ανταπόκρισης 39%. Η διάρκεια της ανταπόκρισης κυμαινόταν από 2 έως 20 μήνες (Πίνακας 29). Συγκεκριμένα, 3 ασθενείς με μαλπιγιακά καρκινώματα είχαν πλήρη ανταπόκριση των προσβεβλημένων εστιών τους διάρκειας 5-9 μηνών, ενώ από τους 4 ασθενείς με αδιαφοροποίητα καρκινώματα 3 είχαν πλήρη και ένας μερική ύφεση διάρκειας 5-18 μηνών. Επίσης από τους 5 ασθενείς με αδενοκαρκινώματα ένας είχε πλήρη και 4 μερική υποχώρηση της νόσου η διάρκεια της οποίας κυμαινόταν από 2 έως 20 μήνες.

Στο σημείο αυτό αξίζει να τονισθεί, ότι το σχετικά υψηλό αυτό ποσοστό ανταπόκρισης στην ακτινοθεραπεία σαφώς δεν αντικατοπτρίζει το τελικό θεραπευτικό αποτέλεσμα, μιά και η θεραπεία αφορά ένα περιορισμένο πεδίο μιάς γενικευμένης τις περισσότερες φορές νόσου.

Εννέα από τους 53 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε χημειοθεραπεία είχαν πλήρη ή μερική ανταπόκριση (ποσοστό 17%). Ένας μόνο ασθενής με μαλπιγιακό καρκίνωμα της αμυγδαλής εμφά-



ΠΙΝΑΚΑΣ 29. Ευεργετικά αποτελέσματα ακτινοθεραπείας.

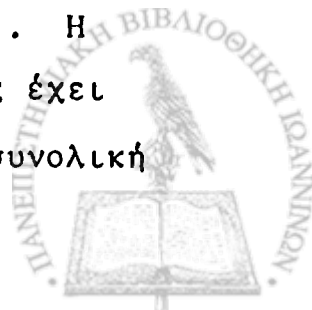
σθενής	Πρωτοπαθής_εστία	Ιστολογία	Πεδίο_ακτινοθεραπείας	Δόση ακτινοθεραπείας	Αντιπόκρωση	Διάρκεια αντιπόκρωσης
H.K.	Ca γλώσσας	Μαλπιγιακό Ca	Γλώσσα (βελόνες ιριδίου) Τραχηλικός λεμφαδένης	5.600r	ΠΥ ΠΥ	6 μήνες 5 μήνες
B.R.	Ca αμυγδαλής	Μαλπιγιακό Ca	Τραχηλικός λεμφαδένης	5.500r	ΠΥ	9 μήνες
D.J.	;	Μαλπιγιακό Ca	Πνεύμονας	3.500r	ΠΥ	5 μήνες
G.A.	;	Αδιαφοροποίητο Ca	Δέρμα περιοχής κόγχου	5.250r	ΠΥ	18 μήνες
W.S.	Ca πνεύμονα	Αδιαφοροποίητο Ca	Μασχαλαίοι λεμφαδένες	5.000r	ΠΥ	5 μήνες
E.B.	;	Αδιαφοροποίητο Ca	Μεσοθωράκιο Υπερκλείδιοι λεμφαδένες	3.500r 3.000r	ΠΥ ΜΥ	10 μήνες 6 μήνες
W.D.	;	Αδιαφοροποίητο Ca	Εγκέφαλος	4.500r	ΜΥ	5 μήνες
B.F.	;	ΑδενοCa	Μάζα τοιχώματος πυέλου Σπόνδυλος Θ1, τραχηλ.αδένες	2.800r 4.600r	ΠΥ ΠΥ	20 μήνες 3 μήνες
P.A.	Ca μαστού	ΑδενοCa	Μαστός, μασχαλαίοι αδένες Υπερκλείδιοι αδένες	5.100r 5.100r	ΜΥ	3 μήνες
A.S.	Ca μαστού	ΑδενοCa	Αρ.οφθαλμικός κόγχος	3.600r	ΜΥ	6 μήνες
H.L.	;	ΑδενοCa	Μεσοθωράκιο	4.500r	ΜΥ	4 μήνες
S.P.	;	ΑδενοCa	Μεσοθωράκιο	2.000r	ΜΥ	2 μήνες

ΠΥ = Πλήρης ύφεση, ΜΥ = Μερική ύφεση.

νισε πλήρη ύφεση της νόσου του μετά από χορήγηση του σχήματος Price-Hill "A" και η οποία διήρκεσε για 6 συνεχείς μήνες. Τρεις ασθενείς με αδιαφοροποίητο καρκίνωμα καθώς και 5 άλλοι με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα είχαν μόνο μερική υποχώρηση της νόσου τους διάρκειας 2-15 μηνών. Λεπτομερή στοιχεία για την ανταπόκριση των ασθενών μας στη χημειοθεραπεία δίδονται στον Πίνακα 30. Τέσσερις ασθενείς είχαν ανταποκριθεί σε χορήγηση μονοχημειοθεραπείας, 2 σε συνδυασμό 2 φαρμάκων, 3 σε συνδυασμό 3 φαρμάκων και 1 σε συνδυασμό 4 φαρμάκων. Οι υφέσεις αφορούσαν κατά κύριο λόγο σπλαχνικές ή λεμφαδενικές μεταστάσεις ενώ η διάρκεια της χορήγησης χημειοθεραπείας κυμαινόταν από 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> έως και 12 μήνες.

Σε ορμονοθεραπεία είχαμε υποβάλλει 21 ασθενείς, 3 από τους οποίους έδειξαν πλήρη και ένας μερική ύφεση (ποσοστό 19%). (Πίνακας 31). Σημειωτέον, όλοι οι ασθενείς ήταν γυναίκες, δύο από τις οποίες αποδείχθηκε ότι είχαν καρκίνο μαστού, ενώ σε μία άλλη αγνοείτο τελείως η πρωτοπαθής εστία. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι μία ασθενής στη νεκροτομή της οποίας βρέθηκε αδιαφοροποίητο καρκίνωμα του πνεύμονα ανταποκρίθηκε πλήρως στη χορήγηση ταμοξιφένης για 7 ολόκληρους μήνες.

Ανακεφαλαιώνοντας, το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης στη χορήγηση συστηματικής θεραπείας (χημειοθεραπείας ή ορμονοθεραπείας) ανερχόταν στο ύψος του 18% (Πίνακας 32). Η ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία όπως και προηγουμένως έχει αναφερθεί ήταν 17% ενώ στην ορμονοθεραπεία 19%. Η συνολική





ΠΙΝΑΚΑΣ 30. Ευεργετικά αποτελέσματα Χημειοθεραπείας

Ασθενής	Πρωτοπαθής -εστία	Ιστολογία	Σχήμα Χημειοθεραπείας	Αντιαπόκρίση	Εστία αντιαπόκρίσης	Διάρκεια αντιαπόκρίσης
B.R.	Ca αμυγδαλής	Μαλλινγιακό Ca	VCR, B1eo, MTX, 5-FU (3 κύκλοι)	ΠΥ	αμυγδαλή, τραχηλ. αδένες	6 μήνες
W.D.	;	Αδιαφοροποίητο Ca	J M8 (3 κύκλοι)	ΜΥ	πνεύμονες, μεσοθω- ράκιο	4 μήνες
R.P.	Ca πνεύμονα	Αδιαφοροποίητο Ca	VP-16, ADR, VCR (4 κύκλοι)	ΜΥ	ήπαρ	9 μήνες
H.M.	;	Αδιαφοροποίητο Ca	VP-16, ADR, VCR (11 κύκλοι)	ΜΥ	πνεύμονες	12 μήνες
S.G.	;	Αδενοκαρκίνωμα	VLB (5 κύκλοι)	ΜΥ	πνεύμονες, αδένες	3 μήνες
B.J.	;	Αδενοκαρκίνωμα	ADR, IFOS (3 κύκλοι)	ΜΥ	δερματικά οζίδια	2 μήνες
E.Q.	;	Αδενοκαρκίνωμα	CYT, 5-FU (3 κύκλοι)	ΜΥ	ασκίτης	5 μήνες
B.S.	;	Αδενοκαρκίνωμα	CDDP (5 κύκλοι)	ΜΥ	πνεύμονες, μεσοθω- ράκιο	5 μήνες
C.R.	;	Αδενοκαρκίνωμα	TREOSULFAN (13 κύκλοι)	ΜΥ	κοιλιακές μάζες	15 μήνες

ΠΥ= πλήρης ύφεση, ΜΥ= Μερική ύφεση

ΠΙΝΑΚΑΣ 31. Ευεργετικά αποτελέσματα ορμονοθεραπείας

Αρθρικής	Φύλο	Πρωτοπαθής εστία	Ισιολογία	Ορμονοθεραπεία	Ανταπόκριση	Εστία ανταπόκρισης	Διάρκεια ανταπόκρισης
W.S	♀	Ca πνεύμονα	Αδιφοροποίητο Ca	Ταμοξιφένη	ΠΥ	Τραχηλικός αδένες	7 μήνες
A.S	♀	Ca μαστού	ΑδενοCa	Νανδρολόνη	ΠΥ	μαστός, μασχαλ.αδέν.	5 μήνες
B.S.	♀	;	ΑδενοCa	Ταμοξιφένη	ΠΥ	δερματικές μεταστάσεις οστικά άλγη.	4 μήνες
M.D	♀	Ca μαστού	ΑδενοCa	Ταμοξιφένη	ΜΥ	υπεζωκ.συλλογή, οστικά άλγη.	6 μήνες

ΠΥ= πλήρης ύφεση, ΜΥ= μερική ύφεση

ΠΙΝΑΚΑΣ 32. Ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία και ορμονοθεραπεία

---

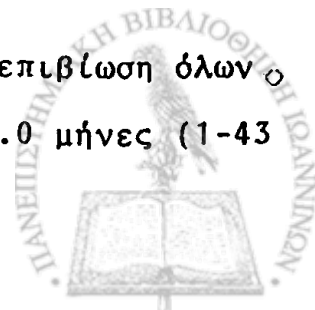
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης	: 18% (13/74)	(4 ΠΥ, 9 ΜΥ)
Ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία	: 17% (9/53)	(1 ΠΥ, 8 ΜΥ)
Ανταπόκριση στην ορμονοθεραπεία	: 19% (4/21)	(3 ΠΥ, 1 ΜΥ)
Συνολική μέση διάρκεια ανταπόκρισης	: 6.4 μήνες	(2-15 μήνες)
Μέση διάρκεια ανταπόκρισης των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στη χημειοθεραπεία	: 7.0 μήνες	(2-15 μήνες)
Μέση διάρκεια ανταπόκρισης των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στην ορμονοθεραπεία	: 5.5 μήνες	(4-7 μήνες)
Ανταπόκριση των μαλπιγιακών καρκινωμάτων στη χημειοθεραπεία	: 1 ΠΥ	
Ανταπόκριση των αδιαφοροποίητων καρκινωμάτων στη χημειοθεραπεία	: 3 ΜΥ	
Ανταπόκριση των αδenoκαρκινωμάτων στη χημειοθεραπεία	: 5 ΜΥ	
Ανταπόκριση των αδιαφοροποίητων καρκινωμάτων στην ορμονοθεραπεία	: 1 ΠΥ	
Ανταπόκριση των αδenoκαρκινωμάτων στην ορμονοθεραπεία	: 2 ΠΥ, 1 ΜΥ	

---

ΠΥ= πλήρης ύφεση, ΜΥ= μερική ύφεση.

μέση διάρκεια ανταπόκρισης και για τις δύο περιπτώσεις ήταν 6.4 μήνες, ενώ η μέση διάρκεια ανταπόκρισης των ανταποκριθέντων ασθενών στη χημειοθεραπεία ήταν 7.0 μήνες και των ανταποκριθέντων στην ορμονοθεραπεία 5.5 μήνες (στατιστικά μη σημαντική διαφορά).

Όσον αφορά την επιβίωση, η συνολική μέση επιβίωση όλων των ασθενών από την εποχή της διάγνωσης ήταν 9.0 μήνες (1-43



μήνες) (Πίνακας 33). Δεν υπήρχε καμία στατιστική διαφορά στην επιβίωση ανάμεσα στους διάφορους ιστολογικούς τύπους, μολονότι φαίνεται ότι οι ασθενείς με αδιαφοροποίητο και μαλ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 33. Επιβίωση των ασθενών με σύνδρομο ΚΑΠΕ.

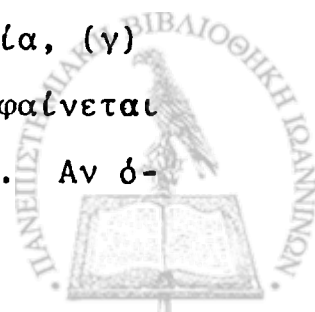
---

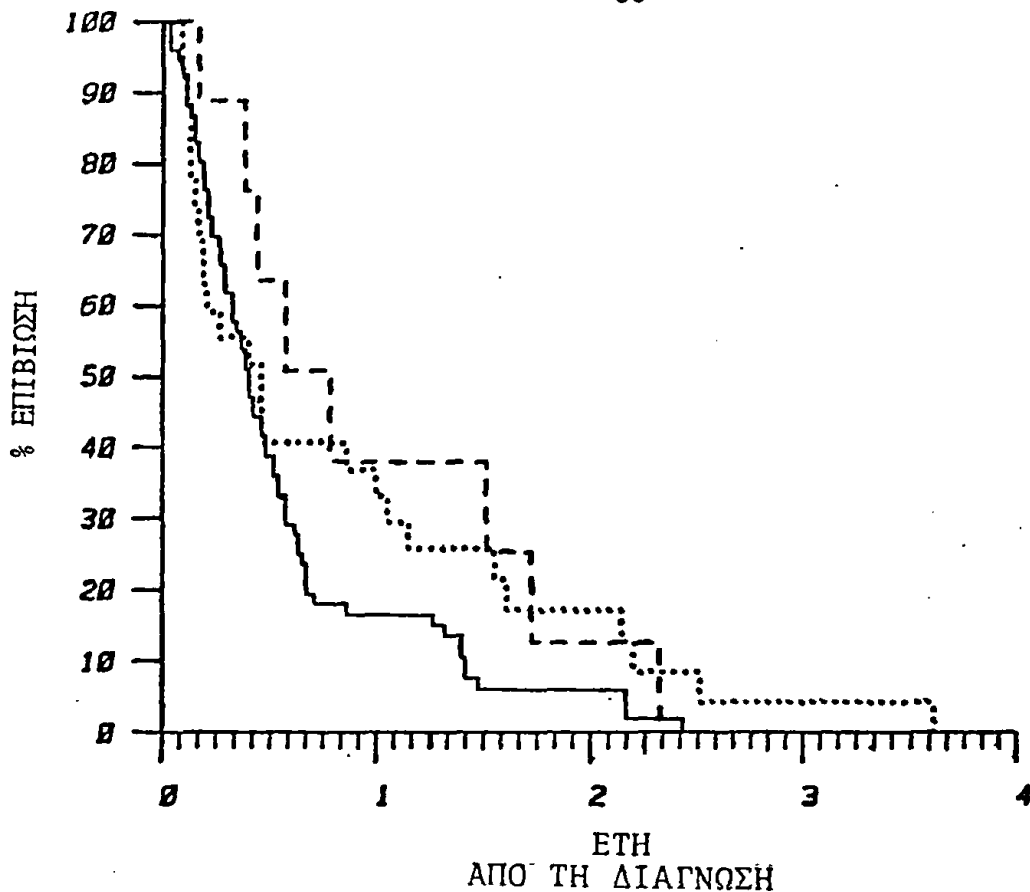
Συνολική μέση επιβίωση από την εποχή της διάγνωσης	: 9.0 μήνες (1-43 μήνες)
Μέση επιβίωση ασθενών με μαλπιγιακά καρκινώματα από την εποχή της διάγνωσης	: 11.8μήνες (5-29 μήνες)
Μέση επιβίωση ασθενών με αδιαφοροποίητα καρκινώματα από την εποχή της διάγνωσης	: 11.2μήνες (1-43 μήνες)
Μέση επιβίωση ασθενών με αδenoκαρκινώματα από την εποχή της διάγνωσης	: 7.8μήνες (1-30 μήνες)
Μέση επιβίωση ασθενών που ανταποκρίθηκαν στη χορήγηση συστηματικής θεραπείας (χημειοθεραπεία-ορμονοθεραπεία)	: 12.8μήνες (5-27 μήνες)
Μέση επιβίωση ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν στη χορήγηση συστηματικής θεραπείας (χημειοθεραπεία ή ορμονοθεραπεία)	: 5.7 μήνες (1-20 μήνες)

---

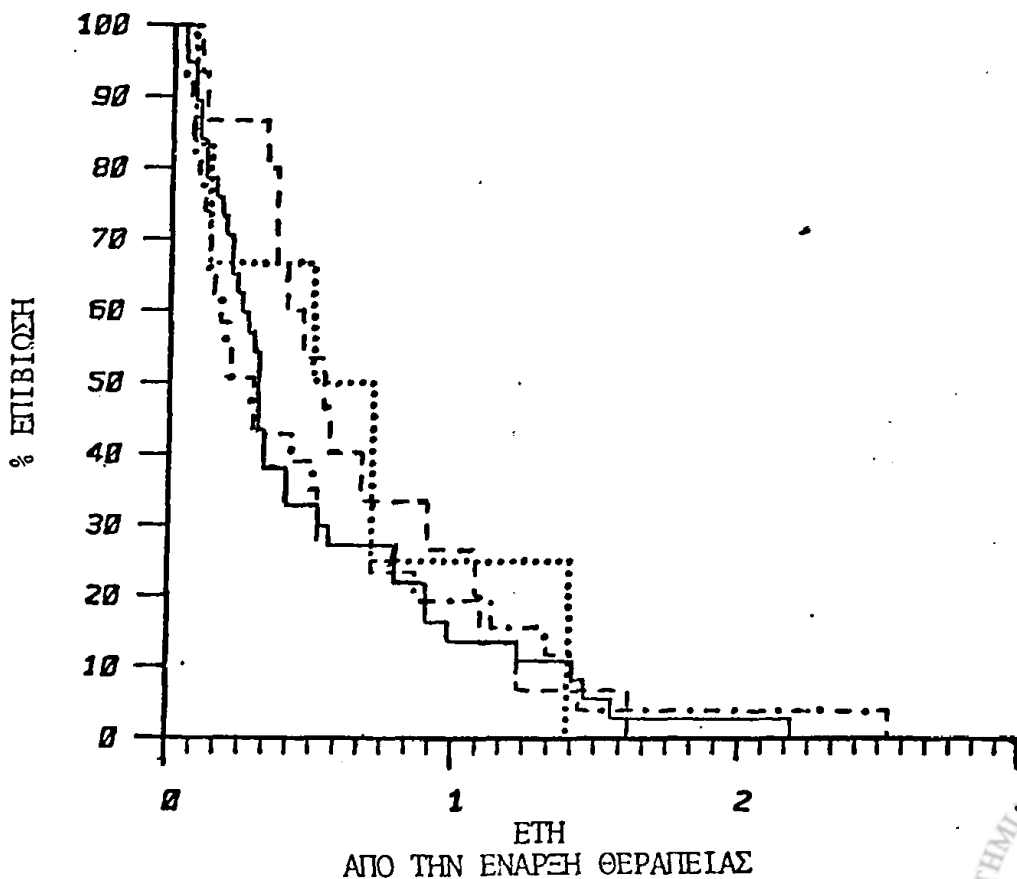
πιγιακό καρκίνωμα είχαν μιά σχετικά μακρύτερη επιβίωση σε σύγκριση με εκείνους που έπασχαν από μεταστατικά αδenoκαρκινώματα (Διάγραμμα 2) ( $p > 0.1$ ).

Το διάγραμμα 3 δείχνει συγκριτικά την επιβίωση των ασθενών που έλαβαν: (α) χημειοθεραπεία, (β) ορμονοθεραπεία, (γ) και τις δύο ή (δ) καμία θεραπεία. Από το διάγραμμα φαίνεται ότι δεν υπάρχει καμία σημαντική διαφορά ανάμεσά τους. Αν ό-





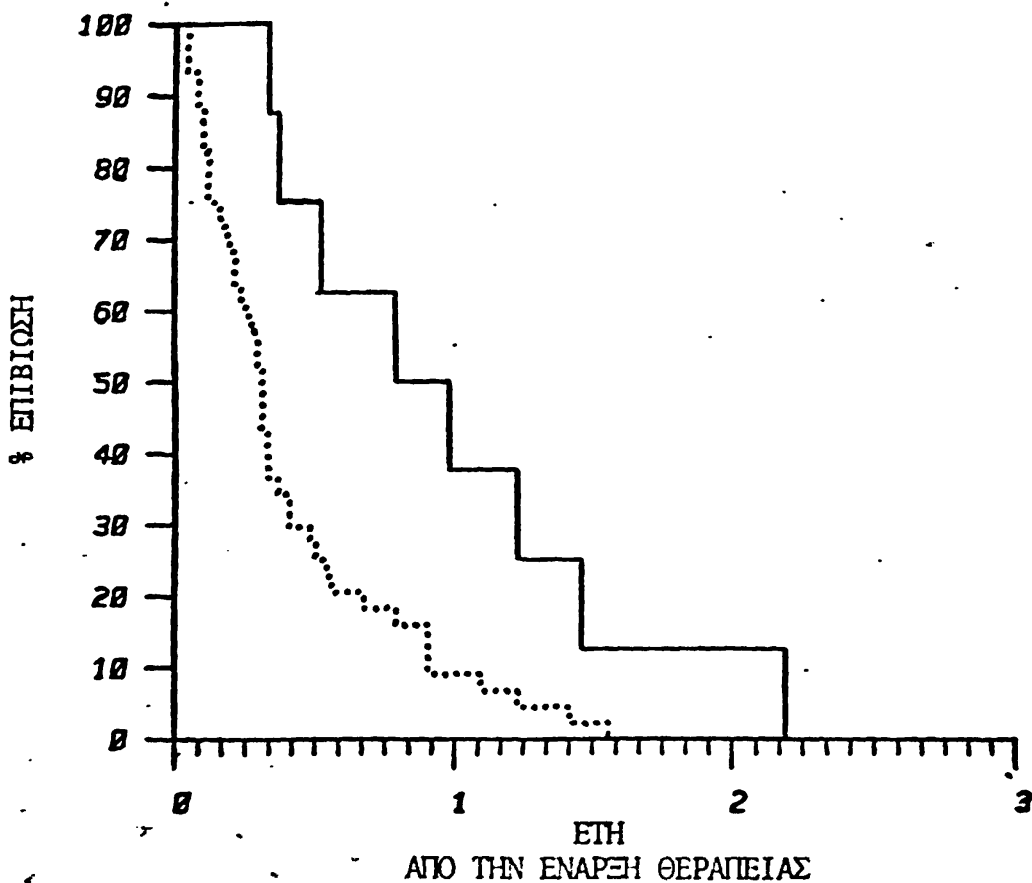
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2: Επιβίωση των ασθενών σύμφωνα με τον ιστολογικό τύπο. (-)=αδενοκαρκίνωμα, (...)=αδιαφοροποίητο καρκίνωμα, (---)=μαλπιγιακό καρκίνωμα.



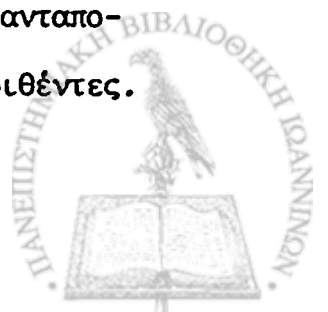
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3: Επιβίωση των ασθενών σύμφωνα με τη θεραπεία. (-)=χημειοθεραπεία, (...)=ορμονοθεραπεία, (---)=χημειοθεραπεία & ορμονοθεραπεία, (·-·-·-·-·)=καμμία θεραπεία.

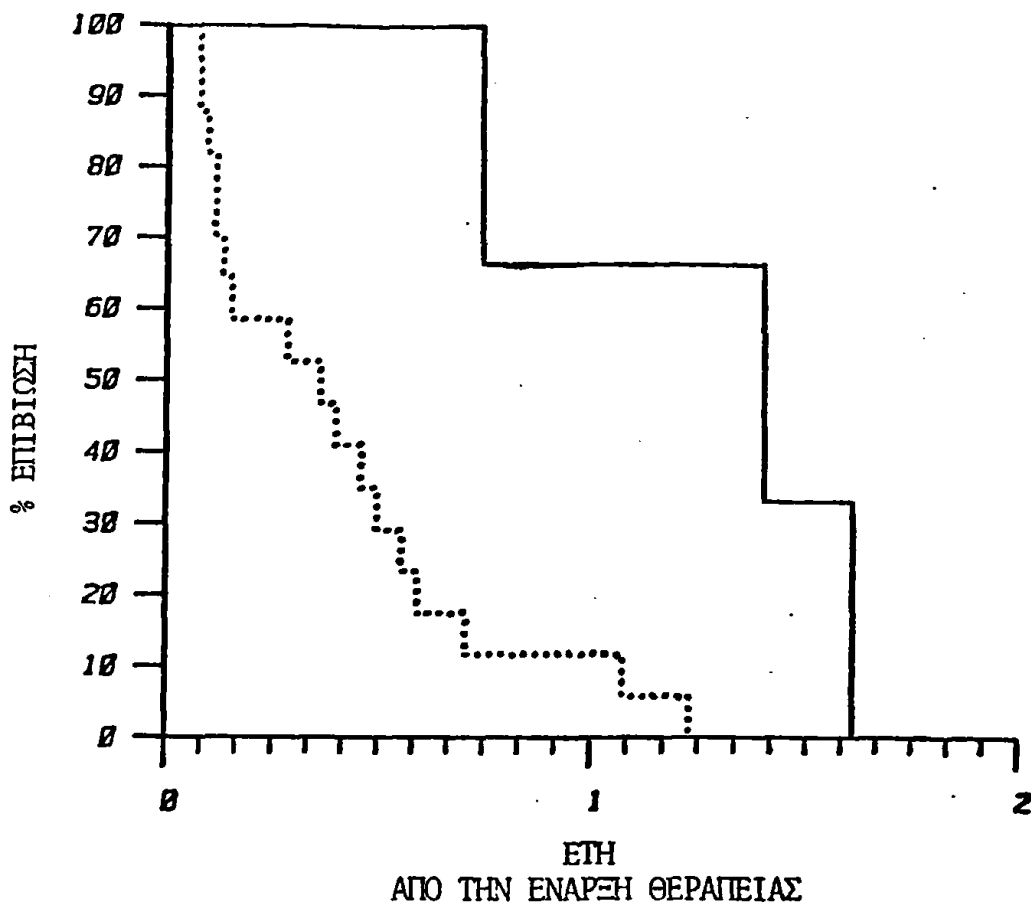


μως το διάγραμμα αυτό αναλυθεί σε δύο διαφορετικές καμπύλες που να εκφράζουν τη σύγκριση ανάμεσα σε εκείνους τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν και σ' εκείνους που δεν είχαν καμμία ανταπόκριση, τότε η διαφορά γίνεται ιδιαίτερα εμφανής. Έτσι λοιπόν, η μέση επιβίωση των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στη χορήγηση συστηματικής θεραπείας ήταν 12.8 μήνες (5-27 μήνες), ενώ εκείνων που δεν είχαν ανταποκριθεί ήταν 5.7 μήνες (1-20 μήνες) (στατιστικά σημαντικό  $p < 0.025$ ), (Διάγραμμα 4 και 5).



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4: Επιβίωση μεταξύ ανταποκριθέντων και μη ανταποκριθέντων ασθενών στη χημειοθεραπεία.  
(-) = ανταποκριθέντες, (.....) = μη ανταποκριθέντες.





ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 5: Επιβίωση μεταξύ ανταποκριθέντων και μη ανταποκριθέντων ασθενών στην ορμονοθεραπεία.  
(-) = ανταποκριθέντες, (...) = μη ανταποκριθέντες.

Η ανταπόκριση αυτή στη χημειοθεραπεία έχει κατά καιρούς δειχθεί και από άλλους συγγραφείς (76,89,116,121). Αυτό που αποτελεί καινοτομία στη μελέτη αυτή και περιγράφεται για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία είναι η ανταπόκριση μερικών ασθενών με σύνδρομο ΚΑΠΕ στην τυφλή χορήγηση ορμονοθεραπείας.



Σ Υ Ζ Η Τ Η Σ Η

Ασθενείς με μεταστατικά καρκινώματα η πρωτοπαθής εστία των οποίων αγνοείται, αποτελούν ένα συνήθες πρόβλημα στη καθημερινή κλινική πράξη. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το σύνδρομο ΚΑΠΕ αποτελεί ένα ξεχωριστό σύνδρομο με τις δικές του ποικιλίες και τη δική του φυσική ιστορία. Διαθέτει ένα δικό του τρόπο συμπεριφοράς στην εξέλιξή του, που το κάνει να διαφέρει (σε όσα τελικά ανακαλύπτεται η πρωτοπαθής εστία) από τα ανάλογα πρωτοπαθή καρκινώματα.

Περισσότεροι από έναν ορισμοί θα μπορούσαν να αποδοθούν στο σύνδρομο ΚΑΠΕ, αλλά αυτή η ίδια η φυσική του ιστορία δεν φαίνεται να αφήνει πολλά περιθώρια τη στιγμή μάλιστα κατά την οποία τόσο η ανεύρεση της πρωτοπαθούς εστίας όσο και τα θεραπευτικά αποτελέσματα είναι ιδιαίτερα φτωχά. Έτσι λοιπόν είναι πολύ πιο πρακτικό να ορίζουμε σαν σύνδρομο ΚΑΠΕ την κατάσταση εκείνη όπου η εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας διαφόρων μεταστατικών εστιών είναι αδύνατο να ανιχνευθεί μετά από τη λήψη ενός καλού ιστορικού, μιάς λεπτομερούς αντικειμενικής εξέτασης, της ακτινογραφίας θώρακος, των γενικών εξετάσεων αίματος και ούρων, της Mayer κοπράνων καθώς και μιάς ενδεδειγμένης ιστολογικής διερεύνησης.

Στη βιβλιογραφία η συχνότητα του συνδρόμου ΚΑΠΕ κυμαί-





νεται ευρέως από 0.5-10% όλων των κακοήθων όγκων. Στη μελέτη αυτή η επίπτωση του συνδρόμου ήταν ακόμη χαμηλότερη (0.23%) γεγονός που δικαιολογείται από τους λόγους που προαναφέραμε, προηγούμενα. Τόσο η μέση ηλικία όσο και η κατανομή του φύλου των ασθενών μας έρχονται σε συμφωνία με τις περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η μέση ηλικία των ασθενών με σύνδρομο ΚΑΠΕ (55-60 έτη) συμβαδίζει με τη μέση ηλικία των περισσότερων και συχνότερων συμπαγών όγκων, όπως Ca κεφαλής-τραχήλου, Ca παγκρέατος, Ca προστάτη, κ.λ.π..

Η παθολογοανατομική μελέτη των ασθενών με σύνδρομο ΚΑΠΕ είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της εργαστηριακής διερεύνησης. Αν και τις περισσότερες φορές η παθολογοανατομική διάγνωση αδυνατεί να βοηθήσει την εντόπιση του πρωτοπαθή όγκου, σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να αποβεί η "σανίδα σωτηρίας" στη συμβολή μιάς σωστής διάγνωσης. Ειδικές χρωστικές, ανοσοχημικές μέθοδοι, μονοκλωνικά αντισώματα καθώς και το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο χρησιμοποιούνται πιά ευρέως για τον ακριβέστερο καθορισμό της προέλευσης των διαφόρων μεταστατικών καρκινωμάτων. Είναι γνωστό, ότι η απλή χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης δεν είναι πάντα σε θέση να διαχωρίσει μιά ποικιλία αδιαφοροποίητων νεοπλασμάτων μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται το κακώς διαφοροποιημένο μαλπιγιακό καρκίνωμα, το κακώς διαφοροποιημένο αδενοκαρκίνωμα, το διάχυτο ιστιοκυτταρικό λέμφωμα, το κακώς διαφοροποιημένο σάρκωμα, το αμελανωτικό μελάνωμα μέχρι και το αδιαφοροποίητο τεράτωμα.

Από τα δικά μας περιστατικά τα 68% αφορούσαν μεταστα-



τικά αδενοκαρκινώματα, τα 23.5% αδιαφοροποίητα και μόνο το 8.5% μαλπιγιακά καρκινώματα. Στη βιβλιογραφία, τα ποσοστά των διαφόρων ιστολογικών τύπων ποικίλουν, γεγονός που αποδίδεται κυρίως στην επιλογή περιστατικών από συγκεκριμένες ειδικότητες. Γι' αυτό το λόγο, άμεση σύγκριση με την υπόλοιπη βιβλιογραφία στο σημείο αυτό είναι ανέφικτη, μιά και το υλικό ανάμεσα στις διάφορες μελέτες είναι ανομοιογενές.

Σε καμία από τις 115 περιπτώσεις μας δεν άλλαξε η ιστολογική διάγνωση προς την κατεύθυνση του λεμφώματος, σαρκώματος, μελανώματος ή τροφοβλαστικού όγκου. Σε πολλές από τις μελέτες της βιβλιογραφίας αναφέρονται περιστατικά που εμφανίσθηκαν σαν μεταστάσεις άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας τα οποία τελικά αποδείχθηκε ότι επρόκειτο για κακοήθη μη-Hodgkin λεμφώματα, μελανώματα ή σαρκώματα (14, 20, 32, 48, 93, 106, 123).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η εξωγοναδική παρουσία των τροφοβλαστικών όγκων ή όπως αλλιώς έχει περιγραφεί και σαν "σύνδρομο άτυπου τερατώματος" (the atypical teratoma syndrome) (33, 41, 94). Είναι ηθική υποχρέωση πλέον σήμερα κάθε γιατρού που αντιμετωπίζει νεαρούς ασθενείς με μεταστατικά αδιαφοροποίητα καρκινώματα, να υποψιάζεται πάντοτε κάποιο εξωγοναδικό τροφοβλαστικό όγκο μέχρι απόδειξης του εναντίου. Διάφοροι συμπαγείς όγκοι ευαίσθητοι στη χημειοθεραπεία ή τους ορμονικούς χειρισμούς όπως π.χ. ο καρκίνος του μαστού, των ωοθηκών ή του προστάτη, θα πρέπει επίμονα να



αναζητούνται εξαντλώντας κάθε ιστολογική ή βιοχημική διερεύνηση.

Η κλινική σημειολογία των ασθενών μας κατά την πρώτη αντικειμενική εξέταση είχε τα εξής χαρακτηριστικά: (α) για μεν τους ασθενείς με αδenoκαρκίνωμα 32% είχαν ηπατομεγαλία, 29.5% λεμφαδενοπάθεια, 19% κοιλιακές μάζες ή ασκίτη, 11.5% νευρολογικές εκδηλώσεις και από 10% σημειολογία πλευριτικής συλλογής ή δερματικές εκδηλώσεις, (β) για τους ασθενείς με αδιαφοροποίητο καρκίνωμα 37% είχαν λεμφαδενίτιδα, 26% δερματικές εκδηλώσεις, από 22% ηπατομεγαλία ή κοιλιακές μάζες ή ασκίτη και 11% νευρολογικά σημεία και (γ) για τους ασθενείς με μαλπιγιακά καρκινώματα 3/10 είχαν λεμφαδενίτιδα, 1/10 κοιλιακές μάζες ή ασκίτη και 1/10 δερματικές εκδηλώσεις, ενώ σε κανένα δεν βρέθηκε ηπατομεγαλία. Η ηπατομεγαλία σαν πρωταρχικό κλινικό σημείο φαίνεται να κυριαρχεί στους ασθενείς με μεταστατικά αδenoκαρκινώματα πράγμα με το οποίο συμφωνούν και οι μελέτες των Moertel και συν., (76) Stewart και συν., (110) καθώς και του Neilan (82) (Πίνακας 6). Αντίθετα, τα ευρήματα από την εξέταση του αναπνευστικού συστήματος δεν ήταν ιδιαίτερα πλούσια στη δική μας σειρά όπως και στις σειρές των Moertel και συν., (76) και του Neilan (82) (Πίνακας 6). Η συχνότητα των διαφόρων νευρολογικών συνδρόμων στην παρούσα μελέτη βρέθηκε περίπου διπλάσια συγκριτικά με την υπόλοιπη βιβλιογραφία και αφορούσε αποκλειστικά ασθενείς με μεταστατικά αδenoκαρκινώματα ή αδιαφοροποίητα καρκινώματα.

Από τη μέχρι τώρα ανάλυση φαίνεται ότι ο εργαστηριακός



έλεγχος για την ανακάλυψη του πρωτοπαθή όγκου τις πιο πολλές φορές δεν θα πρέπει να είναι εξαντλητικός και αυθαίρετος, αλλά θα πρέπει να έχει πάντα σαν γνώμονα μερικές βασικές αρχές. Από βιβλιογραφικές πληροφορίες είναι καλά γνωστό ότι σε ασθενείς με σύνδρομο ΚΑΠΕ που έτυχαν επίμονης εργαστηριακής διερεύνησης με ενδοσκοπήσεις, ακτινολογικούς ελέγχους, μαστογραφίες ή ραδιοϊσοτοπικές μεθόδους, η πρωτοπαθής εστία ανευρίσκεται σε ποσοστό μέχρι περίπου 25% (85,91,93,103,110). Συγκεκριμένα, οι διάφορες ενδοσκοπήσεις (βρογχοσκοπήσεις, γαστροσκόπηση, σιγμοειδοσκόπηση) φαίνεται ελάχιστα να βοηθούν στην εντόπιση του πρωτοπαθή όγκου. Από τις ακτινολογικές μεθόδους η ακτινογραφία θώρακα συχνά έχει δυσκολίες να διαχωρίσει μεταξύ πρωτοπαθούς ή μεταστατικού καρκίνου στον πνεύμονα. Από μελέτες νεκροτομικού υλικού έχει αποδειχθεί ότι ακόμη και σε ακτινογραφίες θώρακα που η ακτινολογική διάγνωση ήταν συμβατή με πρωτοπαθές καρκίνωμα πνεύμονα (μονήρης εστία ή διόγκωση πυλών) σε ποσοστό 30-45% επρόκειτο για μετάσταση από άλλη πρωτοπαθή εστία (11,86). Οι διαβάσεις στομάχου ή εντέρου καθώς και η ενδοφλέβιος πνευμογραφία σε ασθενείς με μικροαιμορραγία του εντέρου ή μικροαιματουρία είναι ενδεικτικές σε ποσοστό όχι περισσότερο του 7-10% (86,89,110). Τα ραδιοϊσοτοπικά σπινθηρογραφήματα έχουν πολύ μικρή διαγνωστική αξία αναφορικά με την ανεύρεση της πρωτοπαθούς εστίας στο σύνδρομο ΚΑΠΕ. Τα πράγματα γίνονται κάπως περισσότερο ενθαρρυντικά αν φθάσει κανείς στη χρήση της υπερηχογραφίας ή της αξονικής υπολογιστικής τομογραφίας. Οι δύο μελέτες των McMILLAN και συν., (70) και Katsell και συν., (54) ανεβάζουν τα πο-

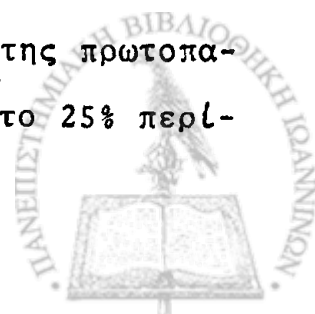


σοστά επιτυχίας ανεύρεσης του πρωτοπαθή όγκου σε 26-35%.

Στη δική μας σειρά ασθενών, μόνο δύο υπερηχογραφήματα κοιλίας (ποσοστό 4%) και δύο αξονικές τομογραφίες μία πνευμόνων και μία κοιλίας (ποσοστό 8%) ήταν σε θέση να εντοπίσουν με αρκετή σιγουριά τη πρωτοπαθή εστία, ενώ δύο σπινθηρογραφήματα θυρεοειδούς, μία διάβαση εντέρου, ένα σπινθηρογράφημα θυρεοειδούς και μία σιγμοειδοσκόπηση ήταν απλώς ύποπτα, αλλά ποτέ αποδεικτικά για τον πρωτοπαθή όγκο.

Έτσι λοιπόν από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι ο εργαστηριακός έλεγχος ελάχιστα βοηθά στην εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας των ασθενών με σύνδρομο ΚΑΠΕ. Εξ'άλλου υπερ αυτού συνηγορεί και το γεγονός ότι παρά την παρουσία νέων διαγνωστικών μεθόδων, η επίπτωση μεταστατικών αδενοκαρκινωμάτων άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας στη 30ετία 1950-1980 παραμένει σταθερή (48,82). Αν κανείς σ'αυτά προσθέσει τόσο το κόστος, την παραμονή και την ταλαιπωρία του ασθενή, όσο και τη φτωχή γενικά πρόγνωση, τότε θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν λιγότερο ενθουσιώδης σχετικά με κάθε εξονυχιστικό έλεγχο.

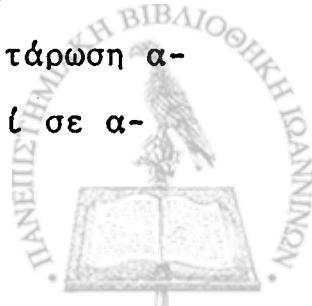
Η ανεύρεση του πρωτοπαθή όγκου στις μεγαλύτερες σειρές της βιβλιογραφίας κυμαίνεται γενικά από 0-48%, η δε ανίχνευσή του σε νεκροτομικό υλικό ανέρχεται από 0-85% (20,48,65,76,85,91,93,103,106,107,109,110). Η εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας πριν από το θάνατο δεν υπερβαίνει το 25% περί-



που (85,91,93,103,110). Συχνότερες πρωτοπαθείς εστίες για τους μη μαλπιγιακούς όγκους αποτελούν οι πνεύμονες και ακολουθεί το γαστρεντερικό σύστημα με πρώτο το πάγκρεας και λιγότερο το έντερο, ήπαρ-χοληφόρα και στομάχι (Πίνακας 10).

Στην παρούσα μελέτη το ποσοστό επιτυχίας στην ανεύρεση του πρωτοπαθή όγκου ήταν 17% με κύρια εντόπιση τον πνεύμονα (42%). Με τη βοήθεια της νεκροτομής βρέθηκε το 58% των πρωτοπαθών εστιών, ενώ οι υπόλοιποι παρουσιάσθηκαν στην πορεία της νόσου ή εντοπίσθηκαν με εργαστηριακές διαγνωστικές μεθόδους. Όπως γίνεται εμφανές από τη δική μας σειρά, ο καρκίνος του παγκρέατος δεν ήταν τόσο συχνός όσο θα αναμενόταν κι'αυτο θα μπορούσε εύκολα να εξηγηθεί γνωρίζοντας ότι ο αριθμός των ασθενών με καρκινώματα του γαστρεντερικού που νοσηλεύονταν στο νοσοκομείο μας ήταν ιδιαίτερα χαμηλός. Παρ'όλα αυτά ανάμεσα στους πρωτοπαθείς όγκους υπήρξαν δύο κακοήθεις νεοπλασίες του παγκρέατος και δύο του σιγμοειδούς.

Από τις υπόλοιπες εργαστηριακές εξετάσεις και ιδιαίτερα από τη γενική αίματος, ενδιαφέρον παρουσιάζουν τόσο η λευκοκυττάρωση όσο και η θρομβοκυττάρωση μερικών ασθενών. Λευκοκυττάρωση βρέθηκε σε 10 ασθενείς (ποσοστό 16%) στους οποίους δεν υπήρχε λοίμωξη, άλλη φλεγμονώδης κατάσταση ούτε χορηγήσιτο καμία φαρμακευτική αγωγή. Ο μέσος αριθμός των λευκών ήταν 16.200/κχ (10.400-34.000/κχ) και ο τύπος ήταν πολυμορφοπυρηνικός από ώριμα πολυμορφοπύρρηνα. Λευκοκυττάρωση ανω των 20.000/κχ λευκών έχει επανειλημμένα περιγραφεί σε α-



σθενείς με κακοήθη νεοπλάσματα του στομάχου, πνεύμονα, παγκρέατος, κακόηθες μέλάνωμα καθώς και στη νόσο του Hodgkin ή σε μη-Hodgkin λεμφώματα (26,29,73,96). Ο υπεύθυνος παράγοντας για τη διέγερση των προγόνων κυττάρων του μυελού (CSF, colony stimulating factor) σε φυσιολογικές συνθήκες παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα και τα πολυμορφοπύρρηνα. Επίσης καρκινικά κύτταρα φαίνεται ότι μπορούν να παράγουν και να εκκρίνουν την ίδια ουσία (3,21,47,87). Ο Robinson έδειξε ότι ο ορός και τα ούρα 12 ασθενών με παρανεοπλασματική λευκοκυττάρωση ήταν σε θέση να διεγείρουν και καλλιέργειες μυελού *in vitro* (96). Μεταξύ αυτών υπήρχαν 5 καρκίνοι πνεύμονα, 2 μελανώματα, 2 καρκίνοι επινεφριδίων και από ένα ηπάτωμα, μυέλωμα και ένα καρκίνωμα άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας.

Είκοσι-τέσσερις άλλοι ασθενείς (ποσοστό 21%) είχαν θρομβοκυττάρωση με μέση τιμή αιμοπεταλίων 522.000/κχ (402.000-929.000/κχ). Σύμφωνα με βιβλιογραφικά δεδομένα η συχνότητα της παρανεοπλασματικής θρομβοκυττάρωσης (> 400.000/κχ) ασθενών με κακοήθη νοσήματα ανέρχεται σε ποσοστό 30-40%, ο μηχανισμός της οποίας δεν έχει επισταμένα μελετηθεί (17,62).

Από την απλή ακτινογραφία του θώρακα αξίζει να τονισθεί η απεικόνιση μονήρη όζου, η οποία δυνατόν να εγείρει ερωτήματα σχετικά με την πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή της φύση. Είναι πραγματικά δύσκολο πολλές φορές να δοθεί σαφής διαγνωστική εκτίμηση σε μία ακτινογραφία κατά πόσο ένας μονήρης παρεγχυματικός όζος ή μία παρατραχειακή μάζα παριστά πρωτοπαθές καρ-



κίνωμα του πνεύμονα ή μεταστατικές εντοπίσεις. Ο Nystrom και συν. σε νεκροτομικό υλικό απέδειξαν ότι από τους 12 ασθενείς με μονήρη μάζα στον πνεύμονα, οι 6 είχαν πρωτοπαθές καρκίνωμα ενώ οι άλλοι 6 μεταστάσεις (86). Επίσης από τους 16 ασθενείς με παρατραχειακή εντόπιση μόνο στους 10 αποδείχθηκε ότι επρόκειτο για πρωτοπαθές καρκίνωμα, ενώ στους υπόλοιπους 6 αφορούσε μεταστάσεις. Στην παρούσα μελέτη υπήρξαν 10 ασθενείς με μονήρη παρεγχυματικό όζο στην ακτινογραφία θώρακα, κανείς από τους οποίους δεν βρέθηκε να πάσχει από πρωτοπαθές καρκίνωμα πνεύμονα.

Σε 3 ασθενείς μας με αδιαφοροποίητα καρκινώματα (δύο του πνεύμονα και ένα του παγκρέατος), ανιχνεύθηκαν υψηλές τιμές β-HCG στον ορό. Έκτοπη παραγωγή χοριακής γοναδοτροπίνης (άλφα και βήτα) έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία τα τελευταία χρόνια σε ασθενείς με μη-τροφοβλαστικούς όγκους, όπως σε καρκίνωμα του πνεύμονα, του μαστού, του παχέως εντέρου, παγκρέατος, στομάχου, προστάτου, καρκινοειδές σύνδρομο, κ.λ.π. (7, 105, 115). Παρ'όλα αυτά, δεν έχει επαρκώς μελετηθεί μέχρι σήμερα η εύαισθησία της β-HCG σαν αξιόπιστος δείκτης στη θεραπευτική ανταπόκριση ή στην πορεία των καρκινωμάτων αυτών.

Σε ένα ποσοστό 52% των ασθενών μας η γGT του ορού είχε βρεθεί αυξημένη με μία μέση τιμή 161 IU (41-1122 IU). Η συχνότητα προσβολής του ήπατος κατά την εποχή της διάγνωσης των ασθενών αυτών δεν υπερέβαινε το 26%, έτσι ώστε ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό της αυξημένης γGT να μην αντιπροσωπεύει

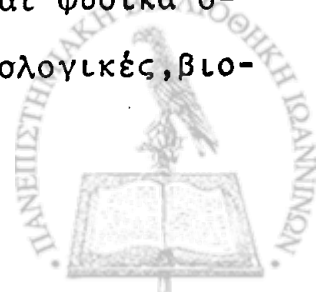




πάντοτε ηπατική επινέμηση από μεταστατική νόσο. Η γGT του ορού έχει παλαιότερα μελετηθεί σε ασθενής με καρκίνο παχέως εντέρου, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, κακόηθες μελάνωμα, κ.λ.π. (12,28,80). Πολύ πρόσφατα, από τον Sahm και συν. έχει αναφερθεί η χρησιμότητα της μέτρησης της γGT σαν δείκτης της κλινικής πορείας διαφόρων καρκινωμάτων (98). Τα αποτελέσματά τους δείχνουν ότι η αύξηση των τιμών της γGT δεν σχετίζεται μόνο με τις ηπατικές μεταστάσεις, αλλά συμπεριφέρεται σαν δείκτης της δραστηριότητας της νόσου, η συνεχής αύξηση των τιμών της οποίας αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα.

Πιστεύουμε ότι στο σημείο αυτό θα πρέπει να γίνει μία κριτική ανάλυση του κόστους σε χρόνο και χρήμα της αντιμετώπισης των ασθενών με σύνδρομο ΚΑΠΕ. Σύμφωνα με τον Didolkar και συν. η μέση παραμονή των ασθενών με σύνδρομο ΚΑΠΕ στο νοσοκομείο ήταν 25 ημέρες (1-300 ημέρες), ενώ των ασθενών με γνωστή πρωτοπαθή εστία ήταν 15 ημέρες (20). Η μέση παραμονή των ασθενών της παρούσας μελέτης ήταν 20 ημέρες (3-91 ημέρες). Το 30% περίπου των ασθενών μας είχαν αρχικά μελετηθεί σε άλλα γενικά κυρίως νοσοκομεία και είχαν αργότερα παραπεμφθεί στο Τμήμα Παθολογίας του Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Royal Marsden για δεύτερη γνώμη ή θεραπεία.

Ο αριθμός των εργαστηριακών εξετάσεων για την αρχική και μόνο διερεύνηση του πρωτοπαθή όγκου των ασθενών μας περιγράφεται στον Πίνακα 19. Από αυτές εξαιρούνται φυσικά όλες οι βασικές εξετάσεις δηλ. α/α θώρακα, αιματολογικές, βιο-



χημικές, κ.λ.π.). Δεν πρέπει όμως να λησμονείται ότι σε πολλούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου τους υπήρξαν πολύ περισσότερες από μία εργαστηριακές εξετάσεις (ακτινογραφίες, υπερηχογραφήματα, αξονικές τομογραφίες κ.λ.π.).

Στον Πίνακα 34 παρατίθεται αναλυτικά το κατά προσέγγιση κόστος κάθε μιάς εργαστηριακής εξέτασης τόσο στον ελληνικό όσο και στον διεθνή χώρο. (Αγγλία και ΗΠΑ) (24,25,44,114). Επίσης δίδονται στοιχεία για το κόστος νοσηλείας στο νοσοκομείο ανά ημέρα καθώς και ο απαιτούμενος χρόνος για την πραγματοποίηση των εξετάσεων αυτών. Γίνεται εμφανές από τα στοιχεία αυτά ότι η διερεύνηση ενός ασθενούς με σύνδρομο ΚΑΠΕ μέσα στο νοσοκομείο θα πρέπει να μεταφράζεται με ένα σεβαστό χρηματικό ποσό. Από την ανάλυση του κόστους της διερεύνησης των δικών μας ασθενών τροποποιημένο κατά την ελληνική πραγματικότητα, φαίνεται να ανέρχεται τουλάχιστον στο ύψος των 150.000-200.000 δραχμών κατά ασθενή. Στο κόστος αυτό συμπεριλαμβάνονται οι ημέρες νοσηλείας στο νοσοκομείο, οι εργαστηριακές εξετάσεις και οποιαδήποτε άλλη θεραπευτική αγωγή πλην των εγχειρήσεων, της ακτινοθεραπείας ή της ορμονο-χημειοθεραπείας.

Από τα παραπάνω γίνεται σαφές, ότι για την αντιμετώπιση γενικά των ασθενών με σύνδρομο ΚΑΠΕ θα πρέπει να επικρατεί μία μεθοδευμένη στρατηγική έτσι ώστε να αποφεύγεται ο εξοχυστικός εργαστηριακός έλεγχος, ο οποίος και την ανεύρεση της πρωτοπαθούς εστίας δεν εξασφαλίζει αλλά συγχρόνως α-



ΠΙΝΑΚΑΣ 34. Κόστος εργαστηριακών εξετάσεων

Εργαστηριακές Εξετάσεις	Κ ό σ τ ο ς			Απαιτούμενος χρόνος (ώρες)
	Ελλάδα (δρχ)	Αγγλία* (λίρες £)	ΗΠΑ** (δολάρια \$)	
Α/α θώρακα F+P	1.200	20	32	0.5
Α/κός έλεγχος σκελετού	3.000	85	-	0.5
Α/α στομάχου	2.100	65	150	1.0
Βαρυούχος υποκλυσμός	800	65	125	1.0
Ενδοφλ. πνευλογραφία	1.500	70	144	2.0
Λεμφαγγειογραφία	3.200	150	619	6.0
Σπινθηρογράφημα εγκεφάλου	3.800	75	-	2.0
" " θυρεοειδή	2.500	52	-	1.5
" " ήπατος	2.500	75	200	2.0
" " οστών	3.800	85	230	3.0
Μαστογραφία	1.200	45	90	0.5
Υπερηχογράφημα	1.200	-	-	-
Αξονική τομογραφία εγκεφάλου	10.200	250	403	1.0
Αξονική τομογραφία θώρακα	10.800	250	403	2.0
Αξονική τομογραφία κοιλίας	10.800	250	403	2.0
Βρογχοσκόπηση	1.200	-	375	2.0
Γαστροσκόπηση	1.200	-	225	1.0
Ορθοσιγμοειδοσκόπηση	600	-	250	2.0
Κόστος μιάς ημέρας νοσηλείας	5.700***	176.60	241	

\* Αφορά κυρίως ασθενείς με ιδιωτική βάση (1983), \*\* Τιμές 1980, \*\*\* Αφορά μόνο το ξενοδοχειακό μερίδιο.

ποτελεί και μιά σοβαρώτατη οικονομική επιβάρυνση στο οποιοδήποτε σύστημα Κοινωνικής Πρόνοιας. Είναι γνωστό π.χ. ότι ο ακτινολογικός έλεγχος πολύ λίγο βοηθά στην εντόπιση του πρωτοπαθή όγκου (86,89,110)· γι' αυτό είναι προτιμότερο να τον χρησιμοποιούμε μόνο όταν υπάρχει σαφής υποψία για δυσλειτουργία κάποιου συγκεκριμένου οργάνου όπως π.χ. πνευμογραφία σε περίπτωση αιματοουρίας ή διαβάσεις στομάχου και εντέρου σε περιπτώσεις ιστορικού αιμορραγίας ή θετικής Mayer κοπράνων. Εξ' άλλου μιά αξονική τομογραφία κοιλίας απαλλάσσει πολλές φορές τον ασθενή από διαβάσεις του ΓΕΣ, πνευμογραφία, σπινθηρογραφήματα, κ.λ.π., κερδίζοντας έτσι περιττά έξοδα και πολύτιμο χρόνο.

Η παρακάτω μεθοδολογία προτείνεται σαν η πιό λογική τακτική για τη διερεύνηση ασθενών με σύνδρομο ΚΑΠΕ, στους οποίους έχει προηγηθεί φυσικά ο βασικός εργαστηριακός έλεγχος (α/α θώρακα, αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις):

1) Μεταστάσεις σε τραχηλικούς λεμφαδένες από μαλπιγγιακό Ca=πανεندосκόπηση και λήψη τοπικών βιοψιών (Ca κεφαλής-τραχήλου)

2) Μεταστάσεις σε τραχηλικούς ή υπερκλείδιους λεμφαδένες από αδενοCa ή αδιαφοροποίητο Ca=α/κός έλεγχος ΓΕΣ ή αξονική κοιλίας και επί ευρημάτων ενδοσκόπηση, μαστογραφία σε γυναίκες, σπινθηρογράφημα θυρεοειδούς (Ca ΓΕΣ, Ca πνεύμονα, Ca μαστού, Ca θυρεοειδούς).

3) Μεταστάσεις σε μασχαλιαίους λεμφαδένες από αδενοCa



ή αδιαφοροποίητο Ca=μαστογραφία και οιστρογονικοί υποδοχείς σε γυναίκες, βρογχοσκόπηση (Ca μαστού, Ca πνεύμονα).

4) Πνευμονικές μεταστάσεις από αδενοCa ή αδιαφοροποίητο Ca=α/κός έλεγχος ΓΕΣ, αξονική τομογραφία κοιλίας, μαστογραφία σε γυναίκες (Ca ΓΕΣ, Ca μαστού, Ca νεφρού)

5) Υπεζωκοτικές μεταστάσεις με πλευριτική συλλογή από αδενοCa ή αδιαφοροποίητο Ca=τομογραφικός έλεγχος πνευμόνων (;), μαστογραφία σε γυναίκες, αξονική τομογραφία κοιλίας ή υπερηχογράφημα πυέλου (Ca πνεύμονα, Ca μαστού, Ca ωοθηκών, Ca ΓΕΣ).

6) Ομφαλική μάζα από αδενοCa ή αδιαφοροποίητο Ca=α/κός έλεγχος ΓΕΣ με πιθανή ενδοσκόπηση επί ευρημάτων, αξονική τομογραφία κοιλίας ή υπερηχογράφημα πυέλου (Ca ΓΕΣ, Ca ωοθηκών, Ca μήτρας).

7) Μεταστάσεις σε βουβωνικούς λεμφαδένες από μαλπιγγιακό Ca=ορθοσκόπηση, επιμελής γυναικολογική εξέταση, πυελογραφία (Ca πρωκτού, Ca κόλπου-αιδοίου-τραχήλου, Ca πέους).

8) Μεταστάσεις σε βουβωνικούς λεμφαδένες από αδενοCa ή αδιαφοροποίητο Ca=ορθοσκόπηση, βιοψία προστάτη, όξινη φωσφατάση ορού, αξονική κοιλίας, AFP, β-HCG (Ca ορθού, Ca προστάτη, Ca ΓΕΣ, Ca όρχη).

9) Ηπατικές μεταστάσεις από αδενοCa ή αδιαφοροποίητο Ca=α/κος έλεγχος ΓΕΣ, αξονική τομογραφία κοιλίας ή υπερηχογράφημα κοιλίας, μαστογραφία σε γυναίκες (;) (Ca ΓΕΣ, Ca μαστού).

10) Ασκίτης από αδενοCa ή αδιαφοροποίητο Ca=α/κός έλεγχος ΓΕΣ, αξονική τομογραφία κοιλίας ή υπερηχογράφημα κοιλίας (Ca



ωοθήκης, Ca ΓΕΣ).

11) Δερματικές μεταστάσεις από μαλπιγγιακό Ca= (α) πάνω από το διάφραγμα=πανενδοσκόπηση (Ca κεφαλής-τραχήλου, Ca πνεύμονα), (β) κάτω από το διάφραγμα=ορθοσκόπηση, επιμελής γυναικολογική εξέταση (Ca πρωκτού, Ca αιδοίου-κόλπου-τραχήλου).

12) Δερματικές μεταστάσεις από αδενοCa ή αδιαφοροποίητο Ca= (α) πάνω από το διάφραγμα=βρογχοσκόπηση (;), σε γυναίκες μαστογραφία, σπινθηρογράφημα θυρεοειδούς (Ca πνεύμονα, Ca μαστού, Ca θυρεοειδούς), (β) κάτω από το διάφραγμα=αξονική τομογραφία κοιλίας, πυελογραφία (Ca ΓΕΣ, Ca νεφρού).

13) Οστικές μεταστάσεις από αδενοCa ή αδιαφοροποίητο Ca =μαστογραφία σε γυναίκες, βιοψία προστάτη, όξινη φωσφατάση ορού, αξονική τομογραφία κοιλίας, βρογχοσκόπηση (;) (Ca μαστού, Ca προστάτη, Ca ΓΕΣ, Ca πνεύμονα).

14) Εγκεφαλικές μεταστάσεις από αδενοCa ή αδιαφοροποίητο Ca=βρογχοσκόπηση (;), μαστογραφία σε γυναίκες, όξινη φωσφατάση ορού, αξονική τομογραφία κοιλίας (;) (Ca πνεύμονα, μαστού, Ca προστάτη, Ca παγκρέατος, Ca νεφρού).

Επίσης απαραίτατοι κανόνες στη μελέτη των ασθενών με σύνδρομο ΚΑΠΕ, που οφείλουν πάντοτε να απασχολούν τη διαφορική διαγνωστική του κλινικού γιατρού είναι:

(α) σε γυναίκες με μεταστάσεις αδενοCa άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας θα πρέπει πάντοτε να εκτελείται μαστογραφία και να προσδιορίζονται ορμονικοί υποδοχείς στο βιοψιακό υλικό, καθώς επίσης με κάθε τρόπο να αποκλείεται η περίπτωση καρκι-



νώματος των ωοθηκών,

(β) σε άνδρες (κυρίως άνω των 50 ετών) να λαμβάνεται πάντα όξινη φωσφατάση του ορού και να γίνεται προσεκτική εξέταση του προστάτη, σε περιπτώσεις δε ύποπτες για κακοήθεια να επιχειρείται βιοψία με βελόνα, και

(γ) σε νέους κυρίως άνδρες με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα ή αδιαφοροποίητο καρκίνωμα να αναζητούνται πάντοτε οι δείκτες της χοριακής γοναδοτροπίνης και της α-εμβρυικής σφαιρίνης.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με σύνδρομο ΚΑΠΕ είναι συνάρτηση της ιστολογικής εικόνας και της εντόπισης της νόσου. Όπως και στο γενικό μέρος αναφέραμε, οι θεραπευτικοί χειρισμοί των μεταστατικών μαλπιγιακών καρκινωμάτων στους τραχηλικούς λεμφαδένες διαφέρουν τελείως από τα υπόλοιπα μεταστατικά καρκινώματα. Ο ριζικός λεμφαδενικός καθαρισμός του τραχήλου με ή χωρίς ακτινοθεραπεία εξασφαλίζει μιά ικανοποιητική τριετή επιβίωση των ασθενών αυτών (4,14,32,34,52). Έτσι λοιπόν, η ομάδα αυτή αποτελεί μιά ξεχωριστή οντότητα στο σύνδρομο ΚΑΠΕ και οφείλει να αντιμετωπίζεται ανάλογα. Τρεις από τους δικούς μας ασθενείς με μαλπιγιακά καρκινώματα ένας με καρκίνωμα της γλώσσας, ένας με καρκίνωμα της αμυγδαλής και ένας με άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας, είχαν πλήρη ανταπόκριση στην ακτινοθεραπεία που διήρκεσε από 5-9 μήνες (Πίνακας 29).

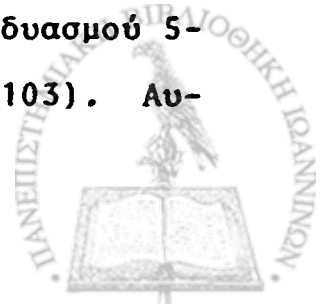
Η χορήγηση χημειοθεραπείας αποτελεί την κύρια μορφή συστηματικής αντιμετώπισης του "συνδρόμου ΚΑΠΕ", ιδιαίτερα όταν πρόκειται για μεταστατικά αδενοκαρκινώματα ή αδιαφοροποίητα



καρκινώματα. Η προσπάθεια για βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών αυτών είχε σαν συνέπεια την εμφάνιση στη βιβλιογραφία μιάς σειράς αναδρομικών ή προσχεδιασμένων μελετών από μεγάλα κυρίως κέντρα του εξωτερικού (20,53,76,89,103,116,121). Δυστυχώς τόσο τα αποτελέσματα της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία και της διάρκειάς της, όσο και της μέσης επιβίωσης των ασθενών αυτών ήταν απογοητευτικά (Πίνακας 13). Ελάχιστοι συγγραφείς ανεβάζουν τα ποσοστά ανταπόκρισης στο ύψος του 21% ή και 36%, η μέση όμως διάρκεια ανταπόκρισης καθώς και η επιβίωση συνεχίζουν να παραμένουν χαμηλές (116,121). Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι από τους περισσότερους συγγραφείς έχει παρατηρηθεί μιά στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση ανάμεσα στους ασθενείς εκείνους που ανταποκρίθηκαν στη χημειοθεραπεία και σε εκείνους που δεν έδειξαν καμία ανταπόκριση (53,116,121).

Στη δική μας σειρά ασθενών το ποσοστό πλήρους ή μερικής ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία ήταν της τάξης του 17% με μέση διάρκεια ανταπόκρισης 6.4 μήνες. Η μέση διάρκεια της ύφεσης των ανταποκριθέντων ασθενών ήταν 7 μήνες.

Είναι δύσκολο κανείς από τα υπάρχοντα δεδομένα να υποστηρίξει αν ο συνδυασμός περισσότερων του ενός κυτταροστατικών φαρμάκων υπερέχει της χορήγησης μονοχημειοθεραπείας. Ο Schildt και συν. δεν μπόρεσαν να δείξουν καμία διαφορά ανάμεσα στη χορήγηση 5-φθοριοουρακίλης μόνο ή στην εφαρμογή συνδυασμού 5-φθοριοουρακίλης, αδριαμυκίνης και κυκλοφωσφαμίδης (103). Αυ-





τό αποτελεί πολύτιμη γνώση για την αντιμετώπιση των ασθενών με σύνδρομο ΚΑΠΕ διότι τόσο η τοξικότητα της συνδυασμένης χημειοθεραπείας όσο και το κόστος των φαρμάκων αυτών θα πρέπει να λαμβάνεται πάντοτε σοβαρά υπ' όψη.

Ένα ιδιαίτερα πρωτότυπο στοιχείο της μελέτης αυτής είναι τα αποτελέσματα από τη χορήγηση τυφλής ορμονοθεραπείας σε 21 ασθενείς μας που έπασχαν κυρίως από μεταστατικά αδενοκαρκινώματα· ανάλογη πληροφορία δεν είχε μέχρι τώρα δημοσιευθεί στη διεθνή βιβλιογραφία. Πράγματι 4 γυναίκες που έλαβαν ορμονοθεραπεία 3 ταμοξιφένη και μία με νανδρολόνη, εμφάνισαν οι μιν 3 πλήρη ύφεση της νόσου τους ενώ άλλη μία μερική ύφεση συνολικής μέσης διάρκειας 4-7 μηνών. Σε δύο από τις γυναίκες αυτές αποδείχθηκε στην πορεία της νόσου ότι είχαν αδενοκαρκίνωμα του μαστού, σε άλλη μία αγνοείτο η πρωτοπαθής εστία και στην τελευταία με μεγάλη κατάπληξη βρέθηκε πρωτοπαθές αδιαφοροποίητο καρκίνωμα του πνεύμονα.

Είναι πλέον γνωστό σήμερα ότι και άλλοι όγκοι πλην του καρκινώματος του μαστού φέρουν ορμονικούς υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης (π.χ. καρκίνωμα ωθηκών, ενδομητρίου, νεφρού, κακόηθες μελάνωμα και μερικά σαρκώματα μαλακών μορίων) (6,8,30,31,51,61,69,102). Έτσι λοιπόν, η χορήγηση ορμονοθεραπείας σε μεσήλικες κυρίως γυναίκες με μεταστατικά αδενοκαρκινώματα και θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης στο βιοψικό υλικό, θα μπορούσε να χαρακτηριστεί σαν αρχική θεραπεία εκλογής μέχρι απόδειξης του εναντίου. Στη



βιβλιογραφία έχουν επίσης κατά καιρούς δημοσιευθεί ικανοποιητικές ανταποκρίσεις ασθενών με μεταστατικά καρκινώματα νεφρού ή κακοήθη μελανώματα στη χορήγηση αντιοιστρογόνων (1,15,31,38,60,61,120).

Παραμένει ένα μεγάλο ερωτηματικό η ανταπόκριση της μιάς ασθενούς μας με αδιαφοροποίητο καρκίνωμα του πνεύμονα, οι τραχηλικοί λεμφαδένες της οποίας υποχώρησαν για διάρκεια 7 συνεχών μηνών μετά τη χορήγηση ταμοξιφένης. Μιά πιθανή ερμηνεία θα μπορούσε να ήταν η συνύπαρξη μιάς δεύτερης κακοήθειας πιθανότατα από το μαστό ή από κάποιο άλλο οιστρογόνο-εξαρτήσιμο όγκο ο οποίος ουδέποτε αποκαλύφθηκε. Όσον αφορά την επιβίωση των ασθενών, η παρούσα μελέτη φαίνεται να συμφωνεί με την υπόλοιπη βιβλιογραφία δείχνοντας μιά στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ανταποκριθέντων και μη ασθενών.

Τελειώνοντας τη συζήτηση της μελέτης αυτής πιστεύουμε ό-  
τι τα παρακάτω συμπεράσματα θα πρέπει να αποτελέσουν σαφή μη-  
νύματα για οποιονδήποτε τύχει να προβληματισθεί στην καθημε-  
ρινή του κλινική πράξη με ασθενείς που πάσχουν από σύνδρομο  
ΚΑΠΕ:

(α) ότι σαν σύνδρομο ΚΑΠΕ θα πρέπει να ορίζει κάθε περι-  
στατικό που παρά το ιστορικό, την αντικειμενική εξέταση, την  
ακτινογραφία του θώρακα καθώς και τη γενική αίματος, γενική  
ούρων και Mayer κοπράνων, η πρωτοπαθής εστία παραμένει αδύ-  
νατο να εντοπισθεί,

(β) ότι η στενή συνεργασία κλινικού και παθολογοανατόμου  
οφείλει να εξαντλείται στο έπακρο,



(γ) ότι από την "γκάμα" των εργαστηριακών εξετάσεων οι απλές ακτινολογικές μέθοδοι, ελάχιστα βοηθούν στην ανεύρεση του πρωτοπαθή όγκου· εξαίρεση αποτελούν η αξονική τομογραφία και η υπερηχογραφία η ακρίβεια της οποίας ανέρχεται στο 25-35%,

(δ) ότι η κλινική συμπεριφορά (φυσική ιστορία) των μεταστατικών καρκινωμάτων άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας διαφέρει κατά πολύ από τους αντίστοιχους πρωτοπαθείς όγκους,

(ε) ότι η πιθανότητα ανεύρεσης του πρωτοπαθή όγκου ακόμη και στο νεκροτομικό υλικό δεν είναι συχνά εφικτή,

(στ) ότι θα αποτελούσε τραγικό λάθος να διαφύγει η διάγνωση κάποιου χημειοευαίσθητου ή ορμονοευαίσθητου όγκου όπως π.χ. καρκινώματος του όρχη, του μαστού, της ωοθήκης ή του προστάτη,

(η) ότι η αντιμετώπιση και πρόγνωση των μαλπιγιακών μεταστατικών καρκινωμάτων των τραχηλικών λεμφαδένων διαφέρει τελείως από την των μεταστατικών αδενοκαρκινωμάτων ή αδιαφοροποίητων καρκινωμάτων,

(θ) ότι τα αποτελέσματα από τη χορήγηση χημειοθεραπείας στο σύνδρομο ΚΑΠΕ είναι πολύ φτωχά (0-36%) και η επιβίωση των ασθενών βραχεία (3-9 μήνες), και τέλος

(ι) ότι η πολυέξοδη εξονυχιστική διερεύνηση του ασθενούς και η χορήγηση πολύπλοκων συνδυασμών χημειοθεραπείας και ταιπωρεί τον ασθενή χωρίς ουσιαστική βοήθεια αλλά συγχρόνως αποτελεί και βαρύ οικονομικό κόστος στο οποιοδήποτε σύστημα κοινωνικής πρόνοιας.



Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η - Σ Υ Μ Π Ε Ρ Α Σ Μ Α Τ Α

Στην εργασία αυτή μελετήθηκε η φυσική ιστορία και η αντιμετώπιση 115 ασθενών με μεταστατικά καρκινώματα άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας (σύνδρομο ΚΑΠΕ), οι οποίοι είχαν νοσηλευθεί στο Τμήμα Παθολογίας του Αντικαρκινικού Νοσοκομείου "The Royal Marsden" του Λονδίνου. Σαν σύνδρομο ΚΑΠΕ δεχθήκαμε τα περιστατικά εκείνα που το ιστορικό τους, η αντικειμενική εξέταση, η ακτινογραφία θώρακα και οι γενικές εξετάσεις αίματος και ούρων δεν ήταν σε θέση να κατευθύνουν ή να εντοπίσουν τον πρωτοπαθή όγκο.

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων προκύπτουν τα παρακάτω συμπεράσματα:

1) Η συχνότητα του συνδρόμου ΚΑΠΕ στην παρούσα μελέτη ήταν 0.23%.

2) Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 59 έτη και η διάμεση 56.7. 52% ήταν γυναίκες και 48% άνδρες.

3) Το 68% αφορούσε μεταστατικά αδενοκαρκινώματα, το 23.5% αδιαφοροποίητα και το 8.5% μαλπιγιακά καρκινώματα.

4) Από το ιστορικό, 78% των ασθενών είχαν γενικά συμπτώματα (απώλεια βάρους, ανορεξία, καταβολή, ιδρώτες), 48% συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα (δύσπνοια, βήχα, πλευριτικό άλγος, κ.λ.π.), 42% από το γαστρεντερικό (κοιλιακά άλγη,



διάρροια-δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετοι, κ.λ.π), 35% λεμφαδε-  
νίτιδα ή δερματικά οζίδια και 20% νευρολογικές διαταραχές.

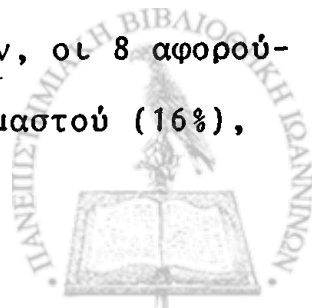
5) Από την αντικειμενική εξέταση 50% των ασθενών είχαν  
ευρήματα από το γαστρεντερικό (ηπατομεγαλία, μάζες ασκίτη),  
43% διόγκωση λεμφαδένων (κυρίως υπερκλείδιοι και τραχηλικοί),  
23% ευρήματα από το αναπνευστικό (πλευρίτιδα, σύνδρομο άνω  
κόιλης, κ.λ.π.), 20% νευρολογικά σημεία (κυρίως από πλέση  
νωτιαίου μυελού ή προσβολή εγκεφαλικών συζυγιών) και 15% δερ-  
ματικά ή υποδόρια οζίδια.

6) Η συχνότερη εστία βιοψίας ήταν οι περιφερικοί λεμφα-  
δένες (31.5%) και ακολουθούν το ήπαρ (14%), το δέρμα (12.5%),  
κ.ο.κ. .

7) Η ακρίβεια των εργαστηριακών μεθόδων για την εντόπι-  
ση του πρωτοπαθή όγκου (όπως είναι γνωστό) ήταν χαμηλή, με  
αποτέλεσμα καμία από τις ενδοσκοπήσεις, κυτταρολογικές, ακτι-  
νολογικές ή ραδιοϊσοτοπικές εξετάσεις δεν ήταν σε θέση να α-  
νιχνεύσει τη πρωτοπαθή εστία, εκτός από την υπερηχογραφία και  
την αξονική τομογραφία που σε ποσοστό 4% και 8% αντίστοιχα,  
αποδείχθηκαν θετικές.

8) Η πρωτοπαθής εστία εντοπίσθηκε σε 19 μόνο ασθενείς  
(ποσοστό 17%). Στους 11 ανακαλύφθηκε στη νεκροτομή, σε 4 εκ-  
δηλώθηκε κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου, σε 3 με τη  
βοήθεια της υπερηχογραφίας και αξονικής τομογραφίας και τέ-  
λος σε 1 με την ερευνητική λαπαροτομία.

9) Από τις πρωτοπαθείς εστίες που βρέθηκαν, οι 8 αφορού-  
σαν πρωτοπαθές Ca του πνεύμονα (42%), οι 3 Ca μαστού (16%),



οι 2 Ca σιγμοειδούς (10.5%), οι 2 Ca παγκρέατος (10.5%) και από 1 (5%) Ca θυρεοειδή, Ca επινεφριδίου, Ca γλώσσας και Ca αμυγδαλής.

10) Νεκροτομή είχε γίνει σε 21 ασθενείς (ποσοστό 20%) σε 11 από τους οποίους ανακαλύφθηκε ο πρωτοπαθής όγκος (ποσοστό 52%).

11) Από θεραπευτικής σκοπιάς ενδιαφέρουν κυρίως τα αποτελέσματα από τη χορήγηση χημειοθεραπείας ή ορμονοθεραπείας και αυτό γιατί η ιστολογία στο 92% των ασθενών μας αφορούσε εκτεταμένη νόσο από αδενοκαρκίνωμα ή αδιαφοροποίητο καρκίνωμα. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (πλήρους ή μερικής) στη χημειοθεραπεία ή ορμονοθεραπεία ήταν 18% (17% για τη χημειοθεραπεία και 19% για την ορμονοθεραπεία) με μέση διάρκεια ανταπόκρισης 6.4 μήνες.

12) Η συνολική μέση επιβίωση των ασθενών από την εποχή της διάγνωσης ήταν 9.0 μήνες. Για μεν τα μαλπιγιακά μεταστατικά καρκινώματα ήταν 11.8 μήνες, για τα αδιαφοροποίητα 11.2 μήνες, ενώ για τα αδενοκαρκινώματα 7.8 μήνες ( $p < 0.1$ ).

13) Η μέση επιβίωση των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στη χημειοθεραπεία ή ορμονοθεραπεία ήταν 12.8 μήνες, ενώ για όσους δεν είχαν ανταπόκριση ήταν 5.7 μήνες ( $p < 0.025$ ).

14) Τα αποτελέσματα από τη χορήγηση ορμονοθεραπείας σε ασθενείς με σύνδρομο ΚΑΠΕ περιγράφονται για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία.

Από τη μελέτη και ανάλυση του συνδρόμου ΚΑΠΕ τόσο από



την εργασία όσο και από τη διεθνή βιβλιογραφία, πηγάζουν τα ακόλουθα διδάγματα τα οποία θα πρέπει να αποτελούν οδηγό στη σκέψη κάθε γιατρού που καλείται να αντιμετωπίσει ασθενείς με το σύνδρομο αυτό:

1) Σαν σύνδρομο ΚΑΠΕ ορίζεται το περιστατικό εκείνο στο οποίο παρά το πλήρες ιστορικό, την εντελεχθή αντικειμενική εξέταση, την α/α θώρακα καθώς και τη γενική αίματος, γενική ούρων και Mayer κοπράνων, ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εντοπισθεί.

2) Τα μεταστατικά καρκινώματα άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας έχουν τη δική τους φυσική ιστορία που τα κάνει να διαφέρουν στη κλινική τους πορεία από τα αντίστοιχα πρωτοπαθή καρκινώματα.

3) Ο παθολογοανατόμος θα πρέπει να εξαντλεί κάθε δυνατότητα μελέτης του βιοψικού του υλικού και να βρίσκεται σε συνεχή στενή συνεργασία με το κλινικό γιατρό.

4) Από την πληθώρα των εργαστηριακών εξετάσεων, η ακρίβεια των ακτινολογικών μεθόδων (διάβαση στομάχου ή εντέρου, ενδοφλέβιος πνευμογραφία) για την ανακάλυψη του πρωτοπαθή όγκου δεν ξεπερνά το 10%, ενώ η ευαισθησία της υπερηχογραφίας και αξονικής τομογραφίας ανέρχεται στο ύψος του 26-35%.

5) Από νεκροτομικό υλικό έχει δειχθεί ότι στην α/α θώρακα μιά μονήρης παρεγχυματική ή παρατραχειακή μάζα σε ένα ποσοστό 30-45% δεν αντιπροσωπεύει πρωτοπαθές καρκίνωμα του πνεύμονα.

6) Τα ποσοστά επιτυχίας στην ανεύρεση της πρωτοπαθούς



εστίας στο σύνδρομο ΚΑΠΕ ακόμη και στο νεκροτομικό υλικό κυμαίνονται από 0-85%. Πριν από το θάνατο το ποσοστό εντόπισης του πρωτοπαθή όγκου δεν υπερβαίνει το 25%.

7) Αυτό που ιδιαίτερα ενδιαφέρει και θα πρέπει να προβληματίζει έντονα τον κλινικό γιατρό, είναι η προσπάθεια για ανίχνευση κάποιου χημειοευαίσθητου ή ορμονοευαίσθητου όγκου όπως π.χ. Ca όρχεων, Ca μαστού, Ca ωοθηκών ή Ca προστάτη, η διαφυγή του οποίου οφείλει να θεωρείται σοβαρό ιατρικό σφάλμα.

8) Η θεραπευτική αντιμετώπιση και πρόγνωση των μεταστατικών μάλπιγιακών καρκινωμάτων των ανωτέρων τραχηλικών λεμφαδένων, διαφέρει αισθητά από την των μεταστατικών αδenoκαρκινωμάτων ή αδιαφοροποίητων καρκινωμάτων. Ριζικός λεμφαδενικός καθαρισμός με ή χωρίς ακτινοθεραπεία εξασφαλίζει μιά ζετή επιβίωση σε ποσοστό μέχρι και 60%.

9) Τα αποτελέσματα της χημειοθεραπείας στο σύνδρομο ΚΑΠΕ είναι απογοητευτικά η δε επιβίωση των ασθενών βραχεία (μέχρι 9 μήνες).

10) Η ανάλυση του οικονομικού κόστους τόσο της διερεύνησης όσο και της πολύπλοκης θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών αυτών θα πρέπει να απασχολήσει σοβαρά τον ιατρικό κόσμο, έτσι ώστε αφ'ενός μεν να ακολουθείται μιά σωστή στρατηγική μεθοδολογία στην αντιμετώπιση των ασθενών αυτών, αφ'ετέρου δε να αποφεύγεται τόσο η ταλαιπωρία του αρρώστου όσο και η οικονομική επιβάρυνση του κάθε συστήματος κοινωνικής ασφάλισης και πρόνοιας.





S U M M A R Y

A retrospective study of the natural history and management of 115 patients with metastatic carcinomas of unknown primary origin (the "CUP syndrome").

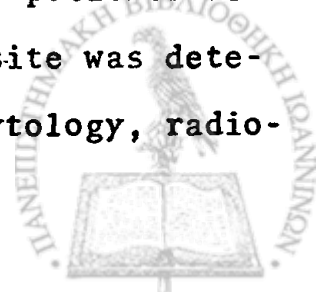
by Dr. Nicholas A. Pavlidis

In this study we analysed the data from 115 patients with metastatic carcinoma of unknown primary, treated at the Department of Medicine at the Royal Marsden Hospital in London from January 1973 to December 1983.

Sixty-eight percent of the patients had metastatic adenocarcinoma, 23.5% undifferentiated carcinomas and 8.5% epidermoid carcinomas. The mean age of all patients was 59 years. Fifty-two percent were female and 48% were male.

The incidence of CUP syndrome in this study was 0.23% among the 74.741 cancer patients treated in this hospital between 1973-1983.

The detection of the primary tumor in these patients is not always feasible. In our study the primary site was detected in only 19 patients (17%). Endoscopies, cytology, radio-



logical or radioisotopic investigations failed to trace any primary tumor; however, ultrasonography and CT-scan were able to locate the primary site in 4% and 8% respectively. Eleven primaries were detected at autopsy, 4 during the course of the disease, 3 by ultrasound and CT-scan and one after exploratory laparotomy. Autopsy was performed in 21 patients (20%) in our or other hospitals.

Lung carcinoma was the most common detected primary tumor (42%) followed by breast Ca (16%), colon Ca (10.5%), pancreatic Ca (10.5%), thyroid Ca (5%), adrenal Ca (5%), Ca of the tongue (5%) and Ca of the tonsil (5%).

Administration of chemotherapy showed a response rate of only 17%, and endocrine treatment had a similar response of 19%. Mean duration of response for both groups was 6.4 months.

The overall mean survival for all patients from the time of diagnosis was 9.0 months (epidermoid Ca 11.8 months, undifferentiated Ca 11.2 months and adenoCa: 7.8 months,  $p > 0.1$ ). The mean survival of responders versus non-responders to chemotherapy or endocrine therapy was 12.8 months and 5.7 months respectively ( $p < 0.025$ ).

It is worth while to be pointed out that this is the first report in the literature showing the effect of endocrine treatment in patients with CUP syndrome.



In the text we are also presenting the natural history of CUP syndrome, the philosophy of investigating and treating these patients as well as the diagnostic pitfalls of this nosological entity.

XXXXXXXXXXXX



B I B Λ Ι Ο Γ Ρ Α Φ Ι Α

1. Al-Sarraf, M., Eyre, H., Bonnet, J., et al: Study of tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma and the influence of certain prognostic factors: a Southeast Oncology Group Study. *Cancer Treatm. Rep.* 65:447-451, 1981.
2. Arnal-Monreal, F., Goltzman, D., Knaak, J., et al: Immunohistologic study of thyroidal medullary carcinoma and pancreatic insulinoma. *Cancer* 40:1060-1070, 1977.
3. Asamo, S., Urabe, A., Okabe, T., et al: Demonstration of granulopoietic factor(s) in the plasma of nude mice transplanted with a human lung cancer and in the tumor tissue. *Blood* 49:845-852, 1977.
4. Barrie, J., Knapper, W. and Strong, E.: Cervical nodal metastases of unknown origin. *Amer. J. Surgery.* 120: 466-470, 1970.
5. Bocker, W., Dralle, H. and Dorn, G.: Thyroglobulin: An immunocytochemical marker, in DeLellis, R.A.(ed): *Diagnostic Immunocytochemistry.* New York, Masson, 37-59, 1981.



6. Bojar, H., Wittliff, J., Balzer, K. et al: Properties of specific estrogen-binding components in human kidney and renal carcinoma (abstract). *Acta Endocrinol.* 193 (78):51, 1975.
7. Braunstein, G., Vaitukaitis, J., Carbone, P. et al: Ectopic production of human chorionic gonadotropin by neoplasms. *Ann. Intern. Med.* 78:39-45, 1973.
8. Bullöck, L. and Bardin, C.: The presence of estrogen receptors in kidneys from normal and androgen-insensitive tfm/y mice. *Endocrinology.* 97:1106-1111, 1975.
9. Bussolati, G. and Pick, A.: Mammary and extramammary Paget's disease. An immunocytochemical study. *Amer. J. Pathol.* 80:117-128, 1975.
10. Bussolati, G., Alfani, V., Wever, K. et al: Immunocytochemical detection of actin on fixed and embedded tissues; its potential use in routine pathology. *J. Histochem. Cytochem.* 28:169-173, 1980.
11. Casciato, D.A. and Lowitz, B.B. (eds): Metastases of unknown origin (The MUO Syndrome), In *Manual of Bed-side Oncology*, Little Brown and Company, Boston-Toronto, 353-371, 1983.



12. Chaimioff, C., Wollcoh, Y., Einhorn, F. et al: yGT as an aid in the diagnosis of liver metastases. Israel J. Med. Sci. 11:781-784, 1975.
13. Clayton, F., Ordonez, N., Hanssen, G. et al: Immunoperoxidase localization of lactalbumin in breast neoplasms. Arch. Pathol. Lab. Med. 106:268-270, 1982.
14. Coker, D., Casterline, P., Chambers, R. et al: Metastases to lymph nodes of the head and neck from an unknown primary site. Amer. J. Surgery. 134:517-522, 1977.
15. Concolino, G., Marocchi, A., Conti, C. et al: Endocrine treatment and steroid receptors in urological malignancies, In "Hormones and Cancer", Ed. Iacobelli, et al, Raven Press, New York, 403-423, 1980.
16. Coombes, R., Powles, T., Gazet, J. et al: Screening for metastases in breast cancer: An assesment of biochemical and physical methods. Cancer. 48:310-315, 1981.
17. Davis, R., Theologides, A. and Kennedy, B.: Comparative studies of blood coagulation and platelet aggregation in patients with cancer and nonmalignant disease. Ann. Intern. Med. 71:67-80, 1967.



18. Dayal, Y., O'Brian, D., DeLellis, R. et al: Carcinoid tumors of the GI tract and extraintestinal sites. A comparative study of polypeptide hormonal profiles. *Regulatory Polypeptides* 1: Suppl. 1:22, 1980.
19. Dayal, Y. and O'Brian, D.: The pathology of the pancreatic endocrine cells, in DeLellis, R.A.(ed): *Diagnostic Immunocytochemistry*. New York, Masson, 111-135, 1981.
20. Didolkar, M., Fanous, N., Elias, E., et al: Metastatic carcinomas from occult primary tumours. A study of 254 patients. *Ann. Surgery*. 186:625-630, 1977.
21. DiPersio, J., Brennan, J., Lichtman, M. et al: Human cell lines that elaborate colony-stimulating activity for the marrow cells of man and other species. *Blood*. 51:507-519, 1978.
22. Dvorak, A. and Monahan, R.: Metastatic adenocarcinoma of unknown primary site. Diagnostic electron microscopy to determine the site of tumor origin. *Arch.Pathol. Lab. Med.* 106:21-27, 1982.
23. Eng, L. and Rubinstein, L.: Contribution of immunocytochemistry to diagnostic problems in human cerebral tumors. *J. Histochem. Cytochem.* 26:513-522, 1978.



24. Εφημερίδα της Κυβερνήσεως, της Ελληνικής Δημοκρατίας, Τεύχος 1, Φύλλο 108, Αθήνα, 22 Απριλίου 1981.
25. Εφημερίδα της Κυβερνήσεως, της Ελληνικής Δημοκρατίας, Τεύχος 1, Φύλλο 46, Αθήνα, 16 Απριλίου 1984.
26. Fahey, R.: Unusual leukocyte response in primary carcinoma of the lung. *Cancer*. 4:930-935, 1951.
27. Ferenczy, A.: Endometrial morphologic response to endogenous and exogenous hormonal stimuli in health and disease: Normal endometrium during menstrual cycle; endometrial hyperplasia and carcinoma. In "Hormones and Cancer", Iacobelli, S. et al (eds), Raven Press, New York, 489-498, 1980.
28. Fiala, S., Trout, E., Pragani, B. et al: Increased  $\gamma$ GT activity in human colon cancer. *Lancet*. 2:1145-1149, 1979.
29. Finch, S.: Granulocytopenia and granulocytosis. In Williams, W.J. et al (eds): *Hematology* 2nd ed., New York, McGraw Hill, 1977.
30. Fisher, R., Neifeld, J. and Lippman, M.: Oestrogen receptors in human malignant melanoma. *Lancet*. 2:337-339, 1976.





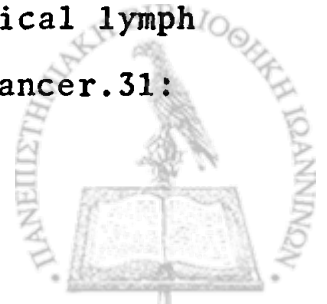
31. Fisher, R., Young, R. and Lippman, M.: Diethylstilbestrol therapy of surgically non-resectable malignant melanoma. Proc. Am. Assoc. Cancer Res. and ASCO, 19:339, 1978.
32. Fitzpatrick, P. and Kotalik, J.: Cervical metastases from an unknown primary tumor. Radiology. 110:659-663, 1974.
33. Fox, R., Woods, R., Tattersall, M. et al: Undifferentiated carcinoma in young men: the atypical teratoma syndrome. Lancet. 11:1316-1317, 1979.
34. Fried, M., Diehl, W., Brownson, R. et al: Cervical metastases from an unknown primary. Ann. Otol. 84:152-157, 1975.
35. Gatter, K. and Mason, D.: The use of monoclonal antibodies for histopathologic diagnosis of human malignancy. Semin. Oncology. 9:517-525, 1982.
36. Gilbert, H. and Kagan, A.: Metastases: incidence, detection and evaluation without histologic confirmation. In Weiss, L. (ed): "Fundamental aspects of metastasis", New York, American Elsevier, 385-405, 1976.
37. Gilman, A., Fordham, E., Wiley, E. et al: Metastatic carcinoma with an unknown primary. Medic. Pediatric Oncology. 12:59-63, 1984.



38. Glick, J., Weiss, A., Negendank, W. et al: Tamoxifen in metastatic prostate and renal cancer (abstract). Proceed. Amer. Society of Clinical Oncology. 20:311, 1979.
39. Goldenberg, D., Sharkey, R. and Primus, F.: Immunocytochemical detection of CEA in conventional histopathology specimens. Cancer. 42:1546-1553, 1978.
40. Golomb, H. and Thomsen, S.: Estrogen receptor. Arch. Intern. Med. 135:942-945, 1975.
41. Greco, A., Oldman, R. and Fer, M.: The extragonadal germ cell cancer syndrome. Semin. Oncology., IX (4): 448-455, 1982.
42. Grosbach, A.: Carcinoma of unknown primary site. A clinical enigma. Arch. Intern. Med. 142:357-359, 1982.
43. Guarda, L., Silva, E., Ordonez, N. et al: Factor VIII in Kaposi's sarcoma. Am. J. Clin. Pathol. 76:197-200, 1981.
44. Health Services Management, Charges for Private Patients, Health Circular HC (84) 6, Department of Health and Social Security, Health Services Division 3A, London, U.K. March 1984.



45. Heitz, P.: Multihormonal pituitary adenomas. Horm. Res. 10:1-13, 1979.
46. Hellman, S., Harris, J., Canellos, G., et al: Cancer of the breast. In "Cancer" (eds) De Vita, V. et al, Lippincott, Philadelphia, Toronto, 914-970, 1982.
47. Hocking, W., Goodman, J. and Golde, D.: Granulocytosis associated with tumor cell production of colony-stimulating activity. Blood. 61(3): 600-603, 1983.
48. Holmes, F. and Fouts, T.: Metastatic cancer of unknown primary site. Cancer. 26:816-820, 1970.
49. Iacobelli, S., King, R., Lindner, H. et al (eds): Hormones and Cancer, Raven Press, New York, 1980.
50. Jacobsen, G., Jacobsen, M. and Claysen, P.: Distribution of tumor-associated antigens in the various histologic components of germ cell tumors of the testis. Am. J. Surg. Pathol. 5:257-277, 1981.
51. Jensen, E.: Estrogen receptors in human cancers. J.A.M.A. 238:59-60, 1977.
52. Jesse, R., Perez, C. and Fletcher, G.: Cervical lymph node metastasis: unknown primary cancer. Cancer. 31: 854-859, 1973.



53. Johnson, R., Castro, R. and Ansfield, F.: Response of primary unknown cancers to treatment with 5-Fluorouracil (NSC-19893). Cancer Chemoth. Reports. 38:63-64, 1964.
54. Karsell, P., Sheedy, P. and O'Connell, M.: Computed tomography in search of cancer of unknown origin. JAMA. 248:340-343, 1982.
55. Kiang, D. and Kennedy, B.: Estrogen receptor assay in differential diagnosis of adenocarcinoma. JAMA. 238:32-34, 1977.
56. Koch, M. and McPherson, T.: CEA levels as an indicator of the primary site in metastatic disease of unknown origin. Cancer. 48:1242-1244, 1981.
57. Kovacs, K., Horvath, E. and Ezrin, C.: Pituitary adenomas. Pathol. Ann. 12(2):341-382, 1977.
58. Kurman, R., Scardino, P., McIntire, K. et al: Cellulose localization of AFP in human chorionic gonadotropin in germ-cell tumors of the testis using an indirect immunoperoxidase technique. A new approach to classification utilizing tumor markers. Cancer. 40:2136-2151, 1976.



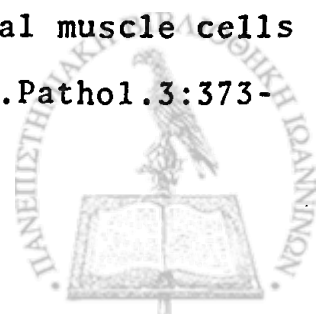
59. Kurman, R. and Scardino, P.: Alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in the ovarian and testicular tumors, in DeLellis, R.A. (ed): Diagnostic Immunocytochemistry, New York, Masson, 277-298, 1981.
60. Lanteri, V., Dragone, N., Choudhury, M. et al: High dose Tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma. Urology 19:623-625, 1982.
61. Leichman, C., Samson, M. and Baker, L.: Phase II trial of Tamoxifen in malignant melanoma. Cancer. Treatm. Rep. 66:1447-1449, 1982.
62. Levin, J. and Conley, C.: Thrombocytosis associated with malignant disease. Arch. Intern. Med. 114: 497-500, 1964.
63. LiC-Y, Lam, W. and Yam, L.: Immunohistochemical diagnosis of prostatic cancer with metastasis. Cancer. 46: 706-712, 1980.
64. Lin, C., Sasaki, M., Orcutt, M. et al: Plasma membrane localization of alkaline phosphatase in HeLa cells. J. Histochem. Cytochem. 24: 659-667, 1976.
65. Lleander, V., Goldstein, G. and Horsley, J.: Chemotherapy in the management of metastatic cancer of unknown primary site. Oncology. 26: 265-270, 1972.



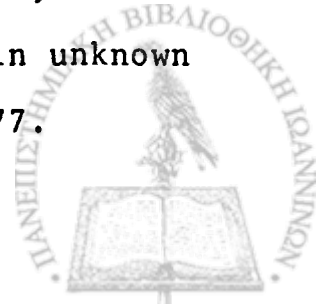
66. MacComb, W.: Diagnosis and treatment of metastatic cervical cancerous nodes from an unknown primary site. Amer. J. Surgery. 124: 441-449, 1972.
67. Mackay, B. and Ordonez, N.: The role of the pathologist in the evaluation of poorly differentiated tumors. Semin. Oncology. 9: 396-415, 1982.
68. Mason, D. and Taylor, C.: The distribution of muramide in human tissue. J Clin. Pathol. 28: 124-132, 1975.
69. McCarby, K., Wortman, J., Stowers, S. et al: Sex steroid receptor analysis in human melanoma. Cancer. 46: 1463-1470, 1980.
70. McMillan, J., Levine, E. and Stephens, R.: Computed tomography in the evaluation of metastatic adenocarcinoma from an unknown primary site. Radiology. 143: 143-146, 1982.
71. Mendelsohn, G., Engleston, J., Weisburger, W. et al: Calcitonin and histaminase in C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma. A light microscopic and immunohistochemical study. Am. J. Pathol. 92: 35-52, 1978.



72. Mendelsohn, G.: Histaminase localization in medullary thyroid carcinoma and small cell lung carcinomas. In DeLellis, R.(ed): Diagnostic Immunocytochemistry. New York, Masson, 299-312, 1981.
73. Meyer, L. and Rotter, S.: Leukemoid reaction (Hyperleukocytosis) in malignancy. Am. J. Clin. Pathol. 12: 218-222, 1942.
74. Miller, F., Lazarides, E., Elias, J.: Application of immunological probes for contractile proteins to tissue sections. Clin. Immunol. Immunopathol. 5:416-428, 1976.
75. Miller, A.B.: An overview of hormone-associated cancer. Cancer Res. 38:3985-3990, 1978.
76. Moertel, C., Reitemeier, R., Schutt, A. et al: Treatment of the patient with adenocarcinoma of unknown origin. Cancer 30:1469-1472, 1972.
77. Moertel, C.: Adenocarcinoma of unknown origin. Ann. Intern. Medicine. 91:646-647, 1979.
78. Mukai, K., Rosai, J. and Hallaway, B.: Localization of myoglobin in normal and neoplastic skeletal muscle cells using immunoperoxidase methods. Am.J.Surg.Pathol.3:373-376, 1979.



79. Mukai, K. and Rosai, J.: Applications of immunoperoxidase techniques in surgical pathology. In Fenoglio, C.M., Wolff, M. (eds): Progress in Surgical Pathology New York, Masson, 15-49, 1980.
80. Murray, J., Lerner, M. and Nordquist, R.: Elevated  $\gamma$ GT levels in malignant melanoma. Cancer. 49:1439-1443, 1982.
81. Nadji, M., Tabei, S., Castro, A. et al: Prostatic origin of tumors. An immunohistochemical study. Am. J. Clin. Pathol. 73:735-739, 1979.
82. Neilan, B.: Adenocarcinoma of unknown origin. CA-A (CANCER). 33:237-240, 1983.
83. Nissenblatt, M.: The CUP syndrome (carcinoma of unknown primary). Cancer Treatm. Reviews. 8:211-224, 1981.
84. Nordstrom, D., Tewfik, H. and Latourette, H.: Cervical lymph node metastases from an unknown primary. Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. 5:73-76, 1979.
85. Nyström, S., Weiner, J., Heffelfinger-Juttner, J. et al: Metastatic and histologic presentation in unknown primary cancer. Semin. Oncology. 4:53-58, 1977.

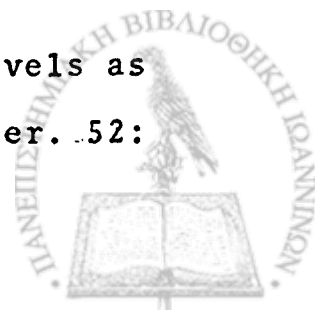




86. Nystrom, S., Weiner, J., Wolf, R. et al: Identifying the primary site in metastatic cancer of unknown origin. Inadequacy of roentgenographic procedures. J.A.M.A. 241:381-383, 1979.
87. Okabe, T., Sato, N., Kondo, Y. et al: Establishment and characterization of a human cancer cell line that produces human colony-stimulating factor. Cancer Res. 38:3910-3917, 1978.
88. Ordonez, N., Ayala, A., von Eschenbach, A. et al: Immunoperoxidase localization of prostatic acid phosphatase in carcinoma of the prostate with sarcomatoid changes. J. Urol. 19:210-214, 1982.
89. Osteen, R., Kopf, G. and Wilson, R.: In pursuit of the unknown primary. Amer. J. Surgery. 135:494-498, 1978.
90. Palmer, P. and Wolfe, H.: Immunocytochemical localization of oncodevelopmental proteins in human germ cell and hepatic tumors. J. Histochem, Cytochem. 26:523-531, 1978.
91. Picó, J., Frias, Z. and Bosch, A.: Cervical lymph node metastases from carcinoma of undetermined origin. Amer. J. Roentgenol. 111:95-102, 1971.



92. Primus, F., Sharkey, R., Hansen, H. et al: Immunoperoxidase detection of CEA. An overview. *Cancer*. 42: 1540-1545, 1978.
93. Probert, J.: Secondary carcinoma in cervical lymph nodes with an occult primary tumour. A review of 61 patients including their response to radiotherapy. *Clin. Radiol*. 21:211-218, 1970.
94. Richardson, R. et al.: The unrecognized extragonadal germ cell cancer syndrome. *Ann. Intern. Med.* 94:181-186, 1981.
95. Robert, F., Pelletier, G. and Hardy, J.: Pituitary adenomas in Cushing's disease. A histologic, ultrastructural and immunocytochemical study. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 102:448-455; 1978.
96. Robinson, W.: Granulocytosis in neoplasia. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 230:212-218, 1974.
97. Ruddon, R.: Tumor markers in the recognition and management of poorly differentiated neoplasms and cancers of unknown primary. *Semin. Oncology* 9:416-426, 1982.
98. Sahm, D., Murray, L., Munson, P; et al:  $\gamma$ GT levels as an aid in the management of human cancer. *Cancer*. 52: 1673-1678, 1983.



99. Samitz, M.: Umbilical metastasis from carcinoma of the stomach. Sister Joseph's nodule. Arch. Dermatol. 111: 1478-1479, 1975.
100. Scarpa, F., Dineen, J. and Boltax, R.: Visceral neoplasia presenting at the umbilicus. J. Surg. Oncology. 11:351-359, 1979.
101. Schlegel, R., Banks-Schlegel, S. and Pinkus, G.: Immunohistochemical localization of keratin in normal human tissues. Lab. Invest. 42:91-96, 1980.
102. Shaw, H., Milton, G., Fakago, G. et al: Endocrine influences on survival from malignant melanoma. Cancer. 42:669-677, 1978.
103. Schildt, R., Kennedy, P., Chen, T. et al: Management of patients with metastatic adenocarcinoma of unknown origin: a Southwest Oncology Group Study. Cancer Treatm. Reports. 67:77-79, 1983.
104. Singh, G., Whiteside, T. and Dekker, A.: Immunodiagnosis of mesotheliomas. Use of antimesothelial cell serum in an indirect immunofluorescence assay. Cancer. 43:2288-2296, 1979.
105. Skrabanek, P., Kirrane, J., and Powell, D.: A unifying



concept of chorionic gonadotropin production in malignancy. Invest. Cell Pathol. 2:75-85, 1979.

106. Smith, P., Krementz, E. and Chapman, W.: Metastatic cancer without a detectable primary site. Amer. J. Surgery. 113:633-637, 1967.
107. Snyder, R., Mavligit, G. and Valdivieso, M.: Adenocarcinoma of unknown primary site: A clinicopathological study. Medic. Pediatr. Oncology. 6:289-294, 1979.
108. Steck, W., Usaf, M. and Helwig, E.: Tumors of the umbilicus. Cancer. 18:907-915, 1965.
109. Steckel, R. and Kagan, R.: Diagnostic persistence in working-up metastatic cancer with an unknown primary site. Radiology. 134:367-369, 1980.
110. Stewart, J., Tattersall, M., Woods, R. and Fox, R.: Unknown primary adenocarcinoma: incidence of overinvestigation and natural history. Brit. Med. Journal. 1:1530-1533, 1979.
111. Taylor, C.: Immunocytochemical methods in the study of lymphoma and related conditions. J. Histochem. Cytochem. 26:496-512; 1978.



112. Taylor, C., Kurman, R. and Warner, N.: The potential value of immunohistochemical techniques in the classification of ovarian and testicular tumors. *Hum. Pathol.* 9:417-427, 1978.
113. Ueda, G., Hamanaka, N., Hayakawa, K. et al: Clinical histochemical and biochemical studies of an ovarian dysgerminoma with trophoblasts and Leyding cells. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 114:748-754, 1972.
114. Ultmann, J. and Phillips, T.: Management of the patient with cancer of unknown primary site. In "Cancer", (eds) De Vita, V. et al, Lippincott, Philadelphia, Toronto, 1518-1533, 1982.
115. Vaitukaitis, J.: Tumors and human chorionic gonadotropin. In Ruddon, R.W. (ed): *Biological markers of neoplasia: Basic and applied aspects.* New York, Elsevier, 1978.
116. Valentine, J., Rosenthal, S. and Arseneau, J.: Combination chemotherapy for adenocarcinoma of unknown primary origin. *Cancer Clin. Trials.* 2:265-268, 1979.
117. VanNage, N., Donaldson, E., Gay, E., et al: CEA in the carcinoma of the uterine cervix. 2. Tissue localization and correlation with plasma antigen concentration.

