

ΑΚΡΟΧΟΡΔΟΝΩΔΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ. ΜΕΛΕΤΗ 45 ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Π. ΚΥΡΕΣ*, Σ. ΚΟΡΩΝΗΣ*, Κ. Ι. ΤΟΣΙΟΣ**, Ν. ΝΙΚΗΤΑΚΗΣ***, Α. ΣΚΛΑΒΟΥΝΟΥ****

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ακροχορδονώδες καρκίνωμα είναι μία μη μεταστατική ποικιλία του κακά διαφοροποιημένου ακανθοκυτταρικού καρκινώματος, που εμφανίζεται στο στόμα συχνότερα από ότι σε άλλες ανατομικές περιοχές. Αναπτύσσεται, συνήθως, σε άνδρες της έβδομης δεκαετίας της ζωής και συχνές εντοπίσεις περιλαμβάνουν το βλεννογόνο της παρειάς, τα ούλα, και τη γλώσσα. Κλινικά, εμφανίζεται ως λευκός όγκος με ανώμαλη θηλωματώδη επιφάνεια. Η ιστολογική εικόνα χαρακτηρίζεται από βαθιές σταγονοειδείς επιθηλιακές καταδύσεις και ελαφρά κυτταρική ατυπία. Η παρουσία διηθητικών εστιών ή κυτταρικής αναπλάσας σε ένα ακροχορδονώδες καρκίνωμα θεωρείται ως παραλληλαγή του όγκου και περιγράφεται ως υβριδικός όγκος. Οι κυριότεροι παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί για την παθογένεσή του είναι στελέχη των HPV ιών, η χρήση του καρπού betel ή και καπνού, και ο χρόνιος ερεθισμός που συχνά συσχετίζεται με κακότεχνες προσθετικές εργασίες. Αναπτύσσεται με βραδύ ρυθμό επιφανειακά και δεν δίνει απομακρυσμένες μεταστάσεις. Κατά κανόνα, αντιμετωπίζεται με χειρουργική εξαίρεση σε υγιή όρια και η πρόγνωση του όγκου είναι σχετικά καλή. Σκοπός της μελέτης ήταν η καταγραφή των επιδημιολογικών και κλινικών χαρακτηριστικών 45 περιπτώσεων ακροχορδονώδους καρκινώματος του στόματος και η σύγκριση των αποτελεσμάτων με εκείνα παρόμοιων μελετών από τη διεθνή βιβλιογραφία. Εξήντα πέντε περιπτώσεις ακροχορδονώδους καρκινώματος από το αρχείο του Εργαστηρίου της Στοματολογίας της Οδοντιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ συγκεντρώθηκαν αναδρομικά και αξιολογήθηκαν μικροσκοπικά, με βάση τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Από τα παραπεμπτικά ιστολογικής εξέτασης καταγράφηκαν τα κύρια επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Επιλέχθηκαν 38 ακροχορδονώδη καρκινώματα και 7 υβριδικοί όγκοι που αποτελούσαν το 0,21% του συνόλου των βιοψιών ή το 4,5% των κακοήθων νεοπλασμάτων της χρονικής περιόδου που μελετήθηκε. Οι ασθενείς με ακροχορδονώδες καρκίνωμα ήταν συχνότερα άνδρες (αναλογία 2:1), ενώ στους υβριδικούς όγκους οι άνδρες ήταν 3 και οι γυναίκες 4. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν 70-79 ετών. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών με ακροχορδονώδες καρκίνωμα ήταν $66,97 \pm 13,21$ έτη και με υβριδικό όγκο $70,91 \pm 9,65$ έτη. Τα χείλη, τα ούλα - φατνιακή ακρολοφία, και η γλώσσα αποτελούσαν τις συχνότερες θέσεις ανάπτυξης του όγκου. Οι περισσότεροι όγκοι ήταν λευκοί ή ερυθρόλευκοι, με ανώμαλη επιφάνεια, υπόσκληρη ή ελαστική σύσταση,

και άμισχοι ή στερεά προσφύομενοι. Ανήκαν συχνότερα στην κατηγορία T1 ή T2 και ο μέσος χρόνος από την εμφάνιση μέχρι τη διάγνωση ήταν $20,91 \pm 37,23$ μήνες. Συμπερασματικά, το ακροχορδονώδες καρκίνωμα του στόματος είναι μία σπάνια μορφή κακά διαφοροποιημένου ακανθοκυτταρικού καρκινώματος με χαρακτηριστική κλινική εικόνα, η αιτιοπαθογένεια του οποίου απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Ο όγκος αναπτύσσεται αργά επιφανειακά, δεν δίνει μεταστάσεις, και η πρόγνωση μετά από χειρουργική αφαίρεση σε υγιή όρια είναι καλή.

Από το Εργαστήριο Στοματολογίας της Οδοντιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

* Οδοντίατρος, M.Sc. Δημόσιας Υγείας, Επιστημονικός Συνεργάτης του Τομέα Κοινωνικής Οδοντιατρικής, Τμήμα Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Κοπεγχάγης.

* Φοιτητής Οδοντιατρικής Σχολής.

** Λέκτορας.

*** Επίκουρος Καθηγητής.

**** Καθηγήτρια.

ΟΡΟΙ ΕΥΡΕΤΗΡΙΑΣΜΟΥ: Νεοπλασμάτα στόματος, Καρκίνος στόματος, Ακροχορδονώδες καρκίνωμα στόματος.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ακροχορδονώδες καρκίνωμα (verrucous carcinoma, ICD-O code 8051/3) είναι μία μη μεταστατική ποικιλία του καλή διαφοροποιημένου ακανθοκυτταρικού καρκινώματος που εμφανίζεται με τη μορφή ενός εξωφυτικού, μυρμηκιάδους, αργά αναπτυσσόμενου, και μη διηθητικού όγκου¹. Αν



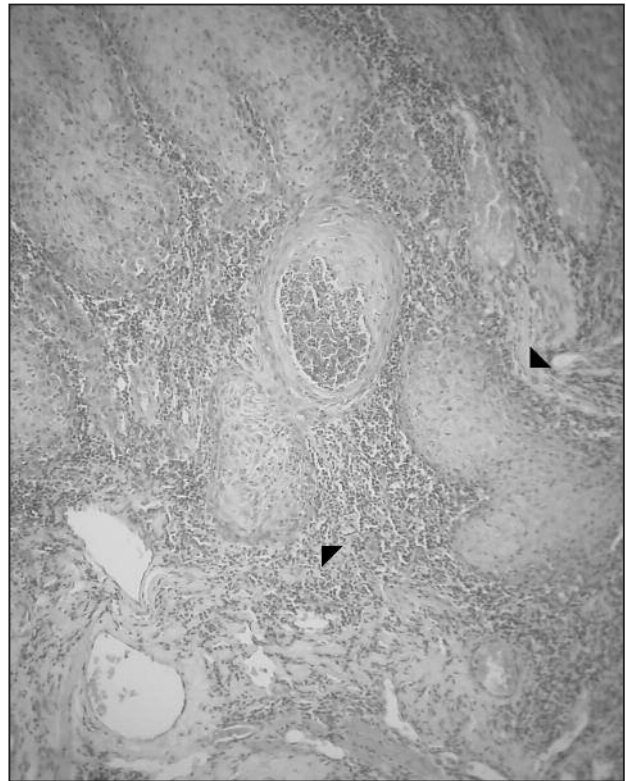
Εικ. 1. Κλινική εικόνα ακροχορδονώδους καρκινώματος στη γλώσσα. Διακρίνεται η χαρακτηριστική ανθοκραμβοειδής ή θηλωματώδης επιφάνεια του όγκου.



Εικ. 2. Μικροσκοπική εικόνα ακροχορδονώδους καρκινώματος. Διακρίνονται οι επιμήκεις και αποστρογγυλεμένες καταδύσεις που απωθούν το χόριο (χρώση αιματοξυλίνης-πωσίνης, αρχική μεγέθυνση x200).

και ο πρώτος που μελέτησε συστηματικά το ακροχορδονώδες καρκίνωμα ήταν ο Ackerman² το 1948, η πρώτη περιγραφή της βλάβης έγινε από τους Friedell και Rosenthal³ το 1941.

Το ακροχορδονώδες καρκίνωμα είναι ένα σπάνιο νεόπλασμα και η επίπτωσή του στις ΗΠΑ και την Ευρώπη κυμαίνεται σε 1-3 νέες περιπτώσεις κάθε χρόνο ανά 1.000.000 πληθυσμού⁴. Ωστόσο, το 75% των όγκων αναπτύσσεται στη στοματική κοιλότητα². Οι ασθενείς είναι κατά κανόνα άνδρες της έκτης, έβδομης, ή όγδοης δεκαετίας της ζωής, που καπνίζουν ή μασούν φύλλα καπνού^{1,2,5-23}. Η κλινική εικόνα του όγκου είναι δυσανάλογα θορυβώδης, σε σχέση με τη βιολογική του συμπεριφορά^{2,23}. Εκδηλώνεται (εικ. 1) σαν μεγάλος όγκος με ανώμαλη, ανθοκραμβοειδή ή θηλωματώδη επιφάνεια, συνήθως μονήρης, αν και έχουν περιγραφεί πολυεστιακές περιπτώσεις²³. Το χρώμα είναι λευκό, αλλά μερικές φορές μπορεί να είναι ερυθρό ή ροζ, ανάλογα με την ποσότητα κερατίνης και το βαθμό της υποεπιθηλιακής λεμφοκυτταρικής διήθησης⁴. Η σύσταση είναι ελαστική ή υπόσκληρη. Μερικές φορές το ακροχορδονώδες καρκίνωμα αναπτύσ-



Εικ. 3. Μικροσκοπική εικόνα υβριδικού όγκου. Διακρίνονται νησίδες (βέλη) που διηθούν το χόριο (χρώση αιματοξυλίνης-πωσίνης, αρχική μεγέθυνση x200).

σεται στο έδαφος προκαρκινικής βλάβης, κυρίως μυρμηκιδούς λευκοπλάκας^{6,24}.

Μικροσκοπικά, το ακροχορδονώδες καρκίνωμα δίνει την εικόνα καλή διαφοροποιημένης υπερπλαστικής βλάβης του καλυπτικού επιθηλίου^{23,13,14,16,17}. Σύμφωνα με την κλασική μελέτη του Ackerman², διακρίνονται θηλώδεις ή μυρμηκιδείς προσεκβολές πολύστιβου πλάκωδους επιθηλίου, έλλειψη διήθησης ή περιορισμένη διήθηση του υποκείμενου χορίου, μικρού βαθμού επιθηλιακή δυσπλασία στην περιοχή της βασικής στιβάδας ή έλλειψη δυσπλασίας, έμβοθα παρακερατίνης ή ορθοκερατίνης, επιμήκεις αποστρογγυλημένες επιθηλιακές καταδύσεις, και χρόνια φλεγμονώδης διήθηση στον υποεπιθηλιακό συνδετικό ιστό. Το σημαντικότερο από τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά που τελικά θα θέσει τη διάγνωση, είναι οι βαθιές, αποστρογγυλημένες επιθηλιακές καταδύσεις, που αποτελούνται κατά πλειοψηφία από ώριμα επιθηλιακά κύτταρα και δίνουν την εντύπωση πως απωθούν, παρά διηθούν το χόριο, περιγράφονται δε χαρακτηριστικά ως «πόδια ελέφαντα»² (εικ. 2). Η παρουσία διηθητικής ανάπτυξης ή εστιών με κυτταρική αναπλασία σε ένα τυπικό ακροχορδονώδες καρκίνωμα θεωρείται ως παραήλιαγή του όγκου και περιγράφεται με τον όρο υβριδικός όγκος (hybrid tumor) (εικ. 3)^{21,25-27}.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση των επιδημιολογικών και κλινικών χαρακτηριστικών 45 περιπτώσεων ακροχορδονώδους καρκίνωματος του στόματος και η σύγκρισή τους με τα δεδομένα μελετών από τη διεθνή βιβλιογραφία.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Το υλικό της παρούσας μελέτης προέρχεται από το αρχείο του Εργαστηρίου της Στοματολογίας της Οδοντιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Από το σύνολο των 21.360 βιοψιών που είχαν καταχωρηθεί κατά τη διάρκεια των ετών 1971-2006, 65 βλάβες είχαν διαγνωστεί ως «ακροχορδονώδες καρκίνωμα», «ευρήματα συμβατά με ακροχορδονώδες καρκίνωμα», ή «ευρήματα ενδεικτικά ακροχορδονώδους καρκινώματος». Κάθε βλάβη επανεκτιμήθηκε μικροσκοπικά από δύο από τους συγγραφείς, με βάση τα ιστολογικά κριτήρια της πρόσφατης ταξινόμησης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας¹. Η επανεκτίμηση έγινε στις τομές αιματοξυλίνης και ηωσίνης, από τις οποίες είχε τεθεί η αρχική διάγνωση. Από τα παραπεμπτικά ιστολογικά

εξέτασης καταγράφηκαν πληροφορίες για το φύλο και την ηλικία των ασθενών, καθώς και την εντόπιση, τα κλινικά χαρακτηριστικά (χρoιά, μορφολογία επιφάνειας, σχέση με βάση, σύσταση, διαστάσεις), και τη διάρκεια της βλάβης πριν τη διάγνωση. Σημειώθηκε, επίσης, η παρουσία ή απουσία συμπτωμάτων, η ύπαρξη ιστορικού κακοήθους νεοπλασίας σε άλλη ανατομική περιοχή, και η σχέση με προκαρκινικές βλάβες ή προσθετικές εργασίες. Δεν υπήρχαν στοιχεία για τη θεραπευτική αντιμετώπιση και την πορεία των ασθενών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

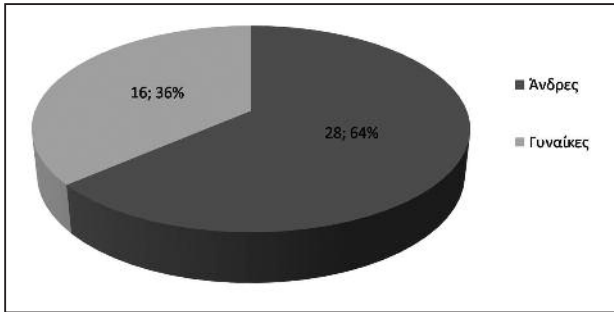
Από τις 65 βιοψίες που συγκεντρώθηκαν αρχικά, τέσσερις αφορούσαν σε μερική βιοψία και ολική εξαίρεση από τον ίδιο ασθενή (δύο ασθενείς), και δύο προέρχονταν από διαφορετικές ανατομικές θέσεις του ίδιου ασθενή. Επιπλέον, μία βιοψία αποτελούσε υποτροπή βλάβης μετά από δύο χρόνια. Συνεπώς, το σύνολο των ασθενών που περιλήφθησαν στη μελέτη ήταν 61.

Μετά από τη μικροσκοπική επανεκτίμηση των αρχικών τομών κρίθηκε πως:

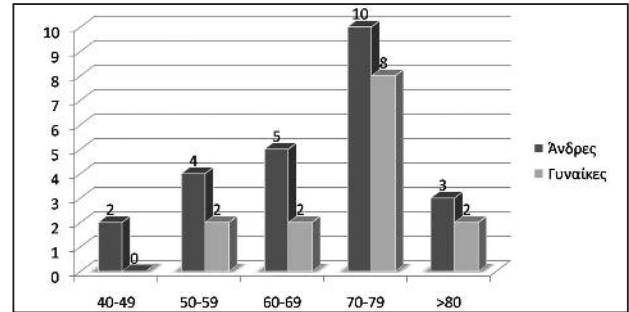
- σε 2 περιπτώσεις το υλικό του αρχείου ήταν ανεπαρκές για την επιβεβαίωση της αρχικής διάγνωσης.
- σε 11 περιπτώσεις η διάγνωση ήταν συμβατή με μυρμηκιδή λευκοπλάκια. Σε μία από τις περιπτώσεις αυτές παρατηρήθηκε ανάπτυξη ακανθοκυτταρικού καρκινώματος.
- σε 2 περιπτώσεις η εικόνα ήταν συμβατή με κερατοακάνθωμα κάτω χείλους.
- σε 1 περίπτωση τα ευρήματα ήταν διαγνωστικά θηλώδους ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (papillary squamous cell carcinoma).
- τριάντα οκτώ περιπτώσεις ήταν συμβατές με ακροχορδονώδες καρκίνωμα.
- επτά περιπτώσεις ήταν συμβατές με υβριδικό όγκο.

Οι 45 όγκοι που μελετήθηκαν τελικά (38 ακροχορδονώδη καρκινώματα και 7 υβριδικοί όγκοι) αποτελούσαν το 0,21% του συνόλου των 21.360 των βιοψιών της χρονικής περιόδου που μελετήθηκε, ή το 4,5% των 1.000 βιοψιών κακοήθων νεοπλασμάτων που ήταν καταχωρημένα στο αρχείο του Εργαστηρίου κατά την ίδια χρονική περίοδο.

Η αναλογία ανδρών / γυναικών στους 44 ασθενείς όπου αναφερόταν το φύλο ήταν ίση προς 1,75:1. Ειδικότερα στα ακροχορδονώδη καρκινώματα, οι άνδρες ήταν 25 (67,57%) και οι γυ-



Εικ. 4. Κατανομή 44 περιπτώσεων ακροχορδονώδους καρκινώματος του στόματος, ανάλογα με το φύλο των ασθενών.



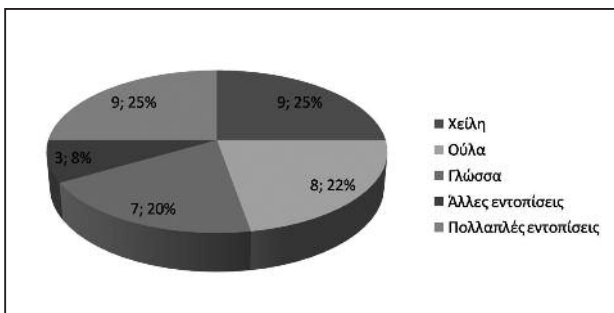
Εικ. 5. Κατανομή 38 περιπτώσεων ακροχορδονώδους καρκινώματος του στόματος, ανάλογα με την ηλικία και το φύλο των ασθενών.

ναίκες 12 (32,43%), αναλογία 2:1 (εικ. 4), και στους υβριδικούς όγκους οι άνδρες ήταν 3 και οι γυναίκες 4.

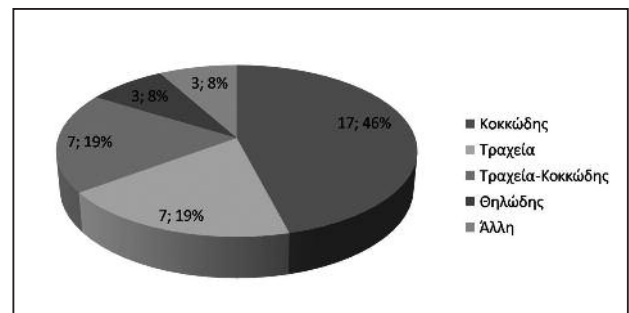
Από τους 38 ασθενείς των οποίων η ηλικία δηλώνονταν στα παραπεμπτικά ιστολογικής εξέτασης, οι περισσότεροι βρίσκονταν στην όγδοη δεκαετία, ήταν δηλαδή 70-79 ετών (εικ. 5). Οι ακραίες τιμές ήταν τα 41 και 94 έτη. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών για τα ακροχορδονώδη καρκινώματα ήταν $66,97 \pm 13,21$ έτη. Για τους άνδρες ο μέσος όρος ηλικίας ήταν $65,74 \pm 13,55$ έτη και για τις γυναίκες $70,91 \pm 9,40$ έτη. Στους υβριδικούς όγκους, ο μέσος όρος ηλικίας ήταν λίγο υψηλότερος, δηλαδή $70,91 \pm 9,65$ έτη.

Συχνότερες θέσεις εντόπισης της βλάβης σε 36 ασθενείς ήταν τα χείλη, συχνότερα το κάτω χείλος (6 περιπτώσεις), τα ούλα - φατνιακή ακρολοφία, χωρίς προτίμηση για την άνω ή κάτω γνάθο, και η γλώσσα (εικ. 6). Σε 9 περιπτώσεις όπου η βλάβη κατελάμβανε περισσότερες της μίας ανατομικές θέσεις, οι γνάθοι και οι παρειές εμπλέκονταν σε 6 ασθενείς αντίστοιχα, η γλώσσα και το έδαφος του στόματος σε 3 ασθενείς αντίστοιχα, η υπερώα σε 3, και το χείλος σε 1.

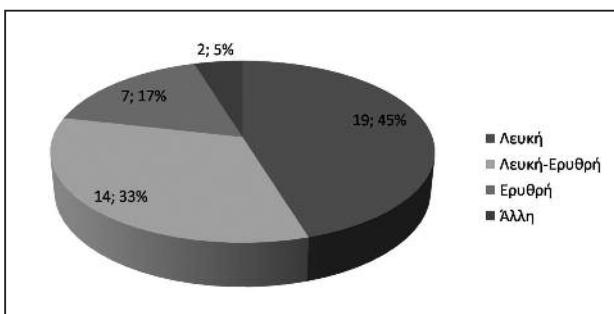
Κλινικά, οι όγκοι ήταν συχνότερα ρευκοί (εικ. 7), με ανώμαλη (θηλωδής, κοκκώδης, τραχεία, ή ρωγμώδης) επιφάνεια (εικ. 8). Σε δύο περιπτώσεις συνυπήρχε εξέλιξη, ενώ σε άλλες δύο η επιφάνεια



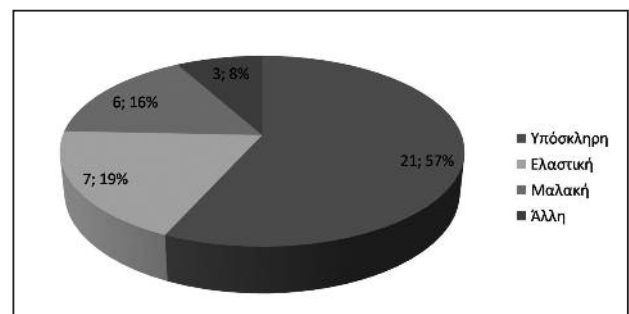
Εικ. 6. Κατανομή 36 περιπτώσεων ακροχορδονώδους καρκινώματος του στόματος, ανάλογα με την εντόπισή τους.



Εικ. 8. Κατανομή 39 περιπτώσεων ακροχορδονώδους καρκινώματος του στόματος, ανάλογα με τη μορφολογία της επιφάνειάς τους.



Εικ. 7. Κατανομή 42 περιπτώσεων ακροχορδονώδους καρκινώματος του στόματος, ανάλογα με τη χροιά τους.



Εικ. 9. Κατανομή 37 περιπτώσεων ακροχορδονώδους καρκινώματος του στόματος, ανάλογα με τη σύστασή τους.

νεια περιγραφόταν ως εξελκωμένη ή λεία αντίστοιχα. Συνηθέστερα η βλάβη είχε υπόσκληρη ή ελαστική σύσταση (εικ. 9). Ο όγκος περιγραφόταν συχνότερα ως άμισχος και στερεά προσφυόμενος (εικ. 10).

Αναφορικά με τις διαστάσεις των όγκων, στοιχεία υπήρχαν σε 19 περιπτώσεις. Ο μικρότερος όγκος είχε μέγιστη διάσταση 0,5 εκ. και ο μεγαλύτερος 5 εκ. Οκτώ όγκοι ανήκαν στην κατηγορία T1 (<2 εκ.), 9 στην κατηγορία T2 (2-4 εκ.), και 2 στην κατηγορία T3 (>4 εκ.). Ο μέσος όρος μέγιστης διάστασης ήταν 2,3±1,35 εκ.

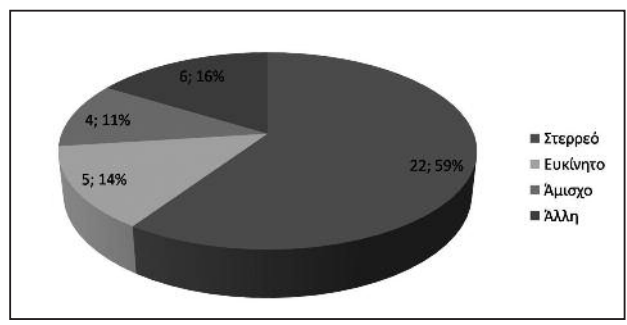
Ο χρόνος από τη στιγμή που ο όγκος έγινε αντιληπτός από τον ασθενή μέχρι τη διάγνωση, παρουσίαζε μεγάλες διακυμάνσεις, από 20 ημέρες έως και 12 χρόνια, και ο μέσος όρος ήταν 20,91±37,23 μήνες.

Σε 27 ασθενείς δεν αναφερόταν κανένα σύμπτωμα από την περιοχή του όγκου, ενώ σε 8 η βλάβη είχε χαρακτηριστεί ως «συμπτωματική», χωρίς να προσδιορίζεται η φύση των συμπτωμάτων.

Σε 4 ασθενείς αναφερόταν η παρουσία ακανθοκυτταρικού καρκινώματος σε διαφορετικό σημείο του στόματος, και σε 4 η βλάβη συνυπήρχε με λευκοπληκία. Σε έναν από τους τελευταίους ασθενείς η περιγραφόμενη κλινική εικόνα ήταν συμβατή με βλαστική μυρμηκιάδη λευκοπληκία. Ένας ασθενής ανέφερε ιστορικό δισκοειδούς ερυθροματώδους ήγκου. Σε τρεις ασθενείς η βλάβη είχε αναπτυχθεί κάτω από το γεφύρωμα ακίνητης προσθετικής εργασίας και σε δύο σε σχέση με τα πτερύγια οδικής οδοντοστοιχίας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη διεθνή βιβλιογραφία βρέθηκαν 19 μελέτες σε σειρές ακροχορδονωδών καρκινωμάτων του στόματος, που περιλαμβάνουν συνολικά 3.238 περιπτώσεις. Τα κυριότερα χαρακτηριστι-



Εικ. 10. Κατανομή 37 περιπτώσεων ακροχορδονώδους καρκινώματος του στόματος, ανάλογα με τη σχέση με τη βάση τους.

κά αυτών των μελετών συνοψίζονται στον πίνακα 1^{2,3,5,7-22}.

Τα ακροχορδονώδη καρκινώματα αποτελούν το 1% έως 10% του συνόλου των ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων του στόματος παγκοσμίως⁴⁻⁶, ή το 2,8% έως 4% του συνόλου των κακοήθων νεοπλασιών του στόματος^{4,5,22}. Η επίπτωση του όγκου έχει συσχετιστεί άμεσα με τη συχνότητα χρήσης μασώμενου καπνού, η οποία αποτελεί έναν από τους κυριότερους αιτιολογικούς παράγοντες της βλάβης^{6,9}. Έτσι, ενώ σε μελέτη στις Πολιτείες West Virginia και Rochester στις ΗΠΑ τα ποσοστά ήταν μόλις 2,8% και 3,3%, αντίστοιχα⁵, στην Ινδία την περίοδο 1975-1985 αποτελούσαν το 5,27% του συνόλου των κακοήθων νεοπλασμάτων του σώματος²⁰. Στην παρούσα εργασία τα ακροχορδονώδη καρκινώματα αποτελούσαν το 4,5% του συνόλου των κακοήθων νεοπλασμάτων που είχαν διαγνωστεί κατά τη χρονική περίοδο της μελέτης, ποσοστό αναμενόμενο από την περιορισμένη διάδοση της μάσησης καπνού στην Ελλάδα.

Ο μέσος όρος ηλικίας στη μελέτη που παρουσιάζεται συμφωνεί σε μεγάλο βαθμό με τα ευρήματα της βιβλιογραφίας, καθώς σε όλες τις έρευνες αναφέρεται συχνότερη εμφάνιση στην έβδομη δεκαετία της ζωής²⁻²³. Ο Shafer¹³ αναφέρει πως ο μέσος όρος ηλικίας για τις γυναίκες ήταν κατά 10 έτη μεγαλύτερος από ότι για τους άνδρες, εύρημα που δεν επιβεβαιώθηκε στην παρούσα εργασία, όπου ο μέσος όρος ηλικίας των γυναικών ήταν μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο των ανδρών περίπου κατά 4 έτη.

Στις περισσότερες μελέτες οι άνδρες υπερτερούν των γυναικών σε αναλογία που φθάνει έως και το 3,5:1²⁻²³. Σε μελέτη του Βουκουτ⁵ σε δύο Πολιτείες των ΗΠΑ η αναλογία ήταν 1,9:1, ενώ αντίθετα σε επιδημιολογική μελέτη 2.350 περιπτώσεων σε εθνικό επίπεδο στις ΗΠΑ η ίδια αναλογία αντιστράφηκε υπέρ των γυναικών²¹. Η διαφορά αποδόθηκε από τους ερευνητές στη μεγάλη επίπτωση του ακροχορδονώδους καρκινώματος στις Νοτιοανατολικές Πολιτείες, όπου είναι διαδεδομένη μεταξύ των ηλικιωμένων γυναικών η μάσηση του καρπού betel (αναφέρεται παρακάτω). Σε ανασκόπηση της Ιαπωνικής βιβλιογραφίας οι Mizuno και συν.¹⁷ βρήκαν πως ο αριθμός των περιστατικών σε άνδρες και γυναίκες είναι ίσος. Αντίθετα, σε μελέτη στην Ταϊβάν²⁸, όπου συχνά οι ηλικιωμένες γυναίκες μασούν τον καρπό betel, η επίπτωση του ακροχορδονώδους καρκινώματος ήταν μεγαλύτερη στις γυναίκες. Συνεπώς, η φυ-

Πίνακας 1. Συνοπτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων κλινικοστατιστικών μελετών για το ακροχορδονώδες καρκίνωμα από τη διεθνή βιβλιογραφία.

Μελέτη	Αριθμός περιπτώσεων	Κατανομή φύλου	Μέσος όρος ηλικίας (έτη)	Συχνότερη εντόπιση
Friedell και Rosenthal ³	8	8 άνδρες	69	75% παρειά
Ackerman ²	31	26 άνδρες 5 γυναίκες	67	60% παρειά
Landy και White ⁷	25	25 γυναίκες	68	44% παρειά
Goethals και συν. ⁸	55	45 άνδρες 10 γυναίκες	66	53% παρειά
Kraus και Perez-Mesa ⁹	77	68 άνδρες 9 γυναίκες	7η δεκαετία	67% παρειά
Perez και συν. ¹⁰	17	13 άνδρες 4 γυναίκες	60-80	-
Fonts και συν. ¹¹	10	5 άνδρες 5 γυναίκες	67	-
Cooke ¹²	29	25 άνδρες 4 γυναίκες	-	33% χείλη
Shafer ¹³	41	22 άνδρες 19 γυναίκες	άνδρες: 63 γυναίκες: 73	80% ούλη
Jackobson και Shear ¹⁴	15	5 άνδρες 10 γυναίκες	70	-
McCoy και Waldron ¹⁵	49	15 άνδρες 28 γυναίκες	66	παρειά
Κακαράντζα και συν. ¹⁶	14	9 άνδρες 5 γυναίκες	69	43% παρειά
Mizuno και συν. ¹⁷	19	10 άνδρες 9 γυναίκες	66	47% παρειά
Tornes και συν. ¹⁸	16	12 άνδρες 4 γυναίκες	71	παρειά
Eisenberg και συν. ¹⁹	17	8 άνδρες 8 γυναίκες	61	29% παρειά
Rajendran και συν. ²	426	276 άνδρες 150 γυναίκες	67,5	58% παρειά
Bouquot ⁵	19	10 άνδρες 9 γυναίκες	69	79% παρειά
Koch και συν. ²¹	2350	940 άνδρες 1410 γυναίκες	69	12% ούλη
Oliveira και συν. ²²	20	11 άνδρες 9 γυναίκες	67	45% κάτω χείλος

ηθική κατανομή του ακροχορδονώδους καρκινώματος εξαρτάται άμεσα από την επικράτηση σε κάθε πληθυσμό συνηθειών που σχετίζονται με την ανάπτυξη του όγκου, ιδιαίτερα της χρήσης μασώμενου καπνού. Η μικρή επικράτηση των ανδρών έναντι των γυναικών στο δείγμα που περιλήφθηκε στην παρούσα μελέτη ακολουθεί την τάση συχνότερης εμφάνισης των καρκινωμάτων του στόματος στους άνδρες, η οποία αποδίδεται στη μεγαλύτερη διάδοση του καπνίσματος μεταξύ των ανδρών.

Η κλινική εικόνα των περιπτώσεων που μελετήθηκαν συμφωνεί με τα αναφερόμενα στη βιβλιογραφία²⁻²³. Ο όγκος έχει όλα τα χαρακτηριστικά νεοπλασίας του καθυπτικού επιθηλίου, δηλαδή λευκή χροιά, ανώμαλη επιφάνεια και ελαστική-υπόσκληρη σύσταση. Σε αντίθεση, όμως, με τους συνηθεις καλοήθεις όγκους, όπως το θήλωμα και η μυρμηκία, είχε ευρεία βάση και μεγάλες

διαστάσεις. Αυτά τα δύο στοιχεία πρέπει να αξιολογούνται κατά την κλινική εξέταση ενός θηλωματώδους όγκου, ιδιαίτερα σε έναν ασθενή μεγάλης ηλικίας. Το μεγάλο μέγεθος του όγκου κατά τη στιγμή της διάγνωσης μπορεί να σχετίζεται με τη μακρόχρονη παρουσία της βλάβης στο στόμα πριν τη διάγνωση, που αναφέρεται πως είναι 2-3 χρόνια⁴. Στην παρούσα μελέτη, ο μέσος χρόνος από τη στιγμή που ο όγκος έγινε αντιληπτός μέχρι τη διάγνωση ήταν περίπου 2 χρόνια.

Το ακροχορδονώδες καρκίνωμα του στόματος εντοπίζεται συχνότερα στο βλεννογόνο της παρειάς και τα ούλη της κάτω γνάθου^{1-3,7-9,13,15-21}. Συχνή θέση εντόπισης αποτελεί και η νωδή φατνιακή ακρολοφία, ιδιαίτερα αν σε αυτήν εδράζεται κακότεχνη οδοντοστοιχία^{2,15,18}. Μπορεί, επίσης, να εμφανιστεί στη γλώσσα, τις αμυγδαλές, τη σκληρή υπερώα και το ερυθρό κράσπεδο των χειλέων.

Και η θέση ανάπτυξης του ακροχορδονώδους καρκινώματος συνδυάζεται με τις έξεις του μελετώμενου πληθυσμού σε σχέση με τη μάσηση καπνού⁴. Έτσι, σε περιοχές της Ινδονησίας όπου συνηθίζεται το "snuff dipping", δηλαδή ο στοιβαγμός φύλλων καπνού στην ουλοπαρειακή αύλακα, η συχνότερη θέση ανάπτυξης του όγκου είναι η ουλοπαρειακή αύλακα^{5,29}. Σπανιότερα, μπορεί να επεκταθεί από τους παραρρινικούς κόλπους στη στοματική κοιλότητα³⁰. Έχει, επίσης, αναφερθεί ανάπτυξη ακροχορδονώδους καρκινώματος στο τοίχωμα οδοντογενούς κερατινοκύστης¹⁸.

Στην παρούσα μελέτη τα χείλη, τα ούλα-φαρυγγικές ακροφίες, και η γλώσσα-έδαφος στόματος αναφέρονταν σχεδόν εξίσου συχνά. Επιπλέον, καταγράφηκαν πολλές περιπτώσεις στις οποίες λόγω της έκτασης που κατελάμβανε η βλάβη ενέπληκε πολλές ανατομικές περιοχές. Σημειώνεται πως αυτές οι περιπτώσεις φαίνεται πως αναπτύσσονταν σε σχέση με, ή ενέπληκαν συχνότερα, το βλεννογόνο της παρειάς. Συνεπώς, από τα στοιχεία που παρουσιάζονται προκύπτει πως ο προστομιακός βλεννογόμος αποτελεί συχνή θέση ανάπτυξης της βλάβης, ακολουθούμενος από τη γλώσσα, η οποία αποτελεί την τυπική θέση εντόπισης του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος.

Για την ιστοπαθολογική διάγνωση του ακροχορδονώδους καρκινώματος απαιτείται καλή χειρουργικό παρασκευάσμα και καλή γνώση της μικροσκοπικής του εικόνας²⁴. Ακόμα, χρειάζεται ο παθολογανατόμος να είναι πλήρως ενήμερος από τον κλινικό γιατρό για το ιστορικό και την κλινική εικόνα του όγκου^{24,26}. Η βιοψία επιβάλλεται να εκτείνεται μέχρι τα βαθύτερα στρώματα του χορίου, καθώς η σχέση του επιθηλίου της βλάβης με το χόριο και η παρουσία δυσπλασίας στην περιοχή της βασικής στιβάδας αποτελούν τα μόνα, ουσιαστικά, κριτήρια για τη διαφοροδιάγνωση του ακροχορδονώδους καρκινώματος από τη μυρμηκιδή λευκοπλάκιά^{7,21,24}. Σε μεγάλα ακροχορδονώδη καρκινώματα επιβάλλεται η λήψη βιοψίας από περισσότερες της μίας περιοχές, ιδιαίτερα από τις περιοχές που είναι κλινικά πιο ύποπτες για την ανάπτυξη ακανθοκυτταρικού καρκινώματος. Το θηλώδες ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, που θεωρείται τύπος του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος, χαρακτηρίζεται από την έντονη δυσπλασία του επιθηλίου και την παρουσία διηθητικού στοιχείου¹.

Άλλες βλάβες που μπορούν να προκαλέσουν πρόβλημα ιστολογικής διαφορικής διάγνωσης από

το ακροχορδονώδες καρκίνωμα είναι το μυρμηκιδή ξάνθωμα, το οποίο παρουσιάζει χαρακτηριστικά κύτταρα με αφρώδες κυτταρόπληγμα στη θηλώδη μοίρα του χορίου, και το κερατοακάνθωμα του χείλους, στο οποίο παρατηρείται κρατήρας κερατίνης και υπέγερση του περιφερικού υγιούς επιθηλίου που καταδύεται υπό οξεία γωνία σε νεοπλασματικό¹.

Το 20% των ακροχορδονωδών καρκινωμάτων είναι υβριδικά^{21,24}. Στην παρούσα μελέτη, 7 από τα 45 ακροχορδονώδη καρκινώματα, ποσοστό 15,5%, διαγνώστηκαν ως υβριδικό όγκοι. Δεν αποκλείεται η μελέτη επιπλέον τομών ή ολόκληρου του χειρουργικού παρασκευάσματος να οδηγούσε στην αναγνώριση στοιχείων δηλωτικών διηθητικής ανάπτυξης σε περισσότερους όγκους της παρούσας εργασίας.

Η αιτιολογία του ακροχορδονώδους καρκινώματος δεν είναι γνωστή. Μεταξύ των πιθανών αιτιολογικών παραγόντων περιλαμβάνονται το κάπνισμα τσιγάρων, πίπας ή πούρων, ο χρόνιος ερεθισμός⁹, η ύπαρξη προκαρκινικών βλαβών, όπως η μυρμηκιδής λευκοπλάκιά, οι ιοί της οικογένειας των ιών του ανθρώπινου θηλώματος (HPV), και η χρήση του καρπού betel^{1,2,6,13,28,29,31,32}. Ειδικότερα για τον HPV έχουν ενοχοποιηθεί τα στελέχη HPV-2, HPV-16 και HPV-18 που έχουν ανιχνευθεί σε ακροχορδονώδη καρκινώματα τόσο του στόματος όσο και άλλων περιοχών^{27,33-40}. Τα στελέχη 16 και 18 θεωρείται ότι εμπλέκονται και στην παθογένεια του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος του στόματος⁴. Στην παρούσα μελέτη επισημάνθηκε η σχέση της βλάβης με ακίνητες και κινητές προσθετικές εργασίες, ενώ σε λίγους ασθενείς η βλάβη συνυπήρχε με λευκοπλάκιά. Το υλικό της μελέτης δεν παρείχε πληροφορίες για τις καπνιστικές συνήθειες των ασθενών. Μεταξύ των περιπτώσεων που μελετήθηκαν, μία είχε αναπτυχθεί σε ασθενή με δισκοειδή ερυθματώδη ήλιο, ο οποίος έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ακανθοκυτταρικού καρκινώματος⁴¹⁻⁴³. Επίσης, έχουν περιγραφεί περιπτώσεις ανάπτυξης ακροχορδονώδους καρκινώματος σε έδαφος ομαλού λειχήνα^{44,45}.

Η βιολογική συμπεριφορά του όγκου είναι ήπια. Έχει κατά κανόνα επιφανειακή διηθητική τάση, δεν επεκτείνεται εν τω βάθει, και αναπτύσσεται με σχετικά βραδύ ρυθμό. Μερικές φορές, ωστόσο, έχει τη δυνατότητα να διηθεί υποκείμενους ιστούς, όπως χόνδρο και οστό, αλλά αυτό συμβαίνει σε σημαντικά μικρότερο βαθμό από ότι με το ακαν-

θοκυτταρικό καρκίνωμα. Όταν διηθεί το οστό των φατνιακών αποφύσεων εμφανίζει ακτινογραφικά επιφανειακή διάβρωση που μπορεί να δίνει την εικόνα οστεομυελίτιδας^{18,42}. Οι επιχώριοι λεμφαδένες συχνά εμφανίζουν επώδυνη διόγκωση που σπάνια αποτελεί μετάσταση^{23,46}. Μεταστάσεις σε επιχώριους λεμφαδένες έχουν αναφερθεί μόνο σε μεγάλους όγκους, αλλιώς και σε περιπτώσεις υβριδικών όγκων²¹. Αντίθετα, δεν έχει αναφερθεί περίπτωση μετάστασης σε απομακρυσμένους ιστούς ή όργανα²³.

Μέχρι σήμερα δεν έχει βρεθεί κάποιος δείκτης που θα μπορούσε να αποτελέσει ασφαλή διαφοροδιαγνωστικό ή προγνωστικό κριτήριο για το ακροχορδονώδες καρκίνωμα. Δείκτες οι οποίοι εκφράζονται πιο έντονα στο ακροχορδονώδες καρκίνωμα από ότι στο ακανθοκυτταρικό περιλαμβάνουν το γονίδιο p16⁴⁷ και το γονίδιο της πρωτεΐνης του ρετινοβλαστώματος (pRb), το οποίο σχετίζεται με τους ιούς HPV, τη μεμβρανική μεταλλοπρωτεΐνωση 19 και την E-καντερίνη⁴⁸. Αντίθετα, δείκτες οι οποίοι συσχετίζονται με επιθετική βιολογική συμπεριφορά στα καρκινώματα, όπως οι μεμβρανικές μεταλλοπρωτεΐνες-2, -3, -7, -9, -10, -12 και -13⁴⁹, η ιντεγκρίνη $\alpha_V\beta_6$, τα γονίδια p27 και p53⁴⁹⁻⁵⁴, ο παράγοντας EGFR⁵⁵, και το ισοένζυμο η της γλυυταθειόνης s-τρανσφεράσης⁵⁶ εκφράζονται τόσο στο ακανθοκυτταρικό όσο και στο ακροχορδονώδες καρκίνωμα, αλλιώς καθόλου στο φυσιολογικό επιθήλιο. Επιπλέον, η μυοσίνη εκφράζεται στα κύτταρα του ακροχορδονώδους και του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος, αλλιώς στο ακροχορδονώδες εκφράζεται περισσότερο στην κυτταρική μεμβράνη, ενώ στο ακανθοκυτταρικό εκφράζεται σε μεγαλύτερη ένταση τόσο στην κυτταρική μεμβράνη όσο και στο κυτταρόπλασμα^{57,58}. Ως προγνωστικοί δείκτες έχουν μελετηθεί το γονίδιο c-ErbB-3 και η πρωτεΐνη PCNA⁵⁹, η έκφραση των οποίων αυξάνει σε ηευκοπληκία που μεταπίπτει σε ακροχορδονώδες καρκίνωμα, το iNOS, ισομορφή του οξειδίου της νιτρικής συνθάσης, το οποίο ανιχνεύεται σε κύτταρα τα οποία μεταπίπτουν σε κακοήθεια⁶⁰, και η ανευπλοϊδία, καθώς οι Kahn και συν.⁶¹ επισημαίνουν ότι ο δείκτης DNA (DNA Index) ενός ακροχορδονώδους καρκινώματος κυμαίνεται από 1,1 έως 2,6, όταν τιμή >1 υποδηλώνει επιθετική συμπεριφορά. Στο ακροχορδονώδες καρκίνωμα του στόματος δεν έχει μελετηθεί η έκφραση του ογκογονιδίου Mdm2, για το οποίο οι Ouban και συν.⁵⁴ διαπίστωσαν αυξημένη έκφραση στο ακροχορδονώδες καρκίνωμα του πέους. Το Mdm2 πρωτεϊνικό

παράγωγο είναι αρνητικός ρυθμιστής της έκφρασης του p53 και αυτό εξηγεί, σύμφωνα με τους συγγραφείς, τη χαμηλή έκφραση του p53 στο ακροχορδονώδες καρκίνωμα.

Θεραπευτικά, δεν υπάρχει κοινά αποδεκτό πρωτόκολλο αντιμετώπισης του ακροχορδονώδους καρκινώματος⁶². Συνήθως προτιμάται η χειρουργική αφαίρεση του όγκου σε υγιή όρια, αλλιώς λόγω του σχετικά μεγάλου ποσοστού υποτροπών και της ανάγκης για την αφαίρεση μεγάλης ιστικής μάζας συνεχίζεται η αναζήτηση για πιο αποτελεσματική προσέγγιση. Άλλες μέθοδοι θεραπείας περιλαμβάνουν την κρυοχειρουργική με καταιονισμό υγρού αζώτου που δίνει άριστα αποτελέσματα σε περιορισμένο φάσμα περιστατικών⁶³, το συνδυασμό χειρουργικής εξαίρεσης και κρυοχειρουργικής, την ακτινοθεραπεία⁶⁴, η οποία έχει ικανοποιητικά ποσοστά επιτυχίας (85-95% σε όγκους T1), αλλιώς εκτός των γνωστών αντενδείξεων και ανεπιθύμητων ενεργειών παρουσιάζει συχνές υποτροπές όταν είναι η μόνη μέθοδος θεραπείας. Προτείνεται, επίσης, η χειρουργική τεχνική Mohs, η οποία με το πρωτόκολλο διαδοχικής λήψης τομών και άμεσης ιστολογικής εξέτασής τους είναι ελάχιστα επεμβατική και ιδανική για πολυεστιακά νεοπλασμάτα. Αν και η ακτινοθεραπεία έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο μετάληλαξης του ακροχορδονώδους καρκινώματος σε αναπλαστικό καρκίνωμα⁹⁻¹¹, νεώτερες μελέτες όπου η ακτινοθεραπεία έχει συνδυαστεί με διάφορα χημειοθεραπευτικά σχήματα δίνουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα⁶⁵⁻⁶⁸. Ορισμένοι συγγραφείς^{68,69} θεωρούν πως ο κίνδυνος αναπλαστικής εξαληλαξης έχει υπερεκτιμηθεί και πως ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας ενδείκνυται ως εναλλακτική λύση της χειρουργικής θεραπείας σε ασθενείς που έχουν ανεγχείρητο όγκο, αρνούνται ή δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική αφαίρεση, ή όταν η χειρουργική αφαίρεση αναμένεται να προκαλέσει σοβαρό ληιουργικό ή αισθητικό πρόβλημα. Τελευταία αναφέρονται και έρευνες στον τομέα της γονιδοθεραπείας⁷⁰ για μεταφορά φυσιολογικών γονιδίων κυτταρικής διαφοροποίησης και πολλαπλασιασμού στη θέση των μεταληλαγμένων, καθώς και απομεθυλίωση του DNA ογκοκατασταθικών γονιδίων.

Η πρόγνωση είναι καλύτερη σε σύγκριση με τα άλλα καρκινώματα του στόματος και εξαρτάται άμεσα από την ηλικία, την εντόπιση, και το είδος της θεραπευτικής αντιμετώπισης^{6,21,62}. Η πενταετής επιβίωση φθάνει και το 88% σε άτομα κάτω

των 60 ετών που έχουν υποστεί χειρουργική αφαίρεση¹⁹.

Πολλοί συγγραφείς^{25,26,71} αναφέρουν ότι το υβριδικό ακροχορδονώδες καρκίνωμα πρέπει να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά όπως και το ακροχορδονώδες καρκίνωμα, καθώς έχει την ίδια αργή εξέλιξη, αλλά επειδή μπορεί να δώσει ευκολότερα λεμφαδενική μετάσταση χρειάζεται συχνότερη μετεγχειρητική παρακολούθηση. Άλλοι^{72,73}, ωστόσο, προτείνουν να αντιμετωπίζεται σαν διηθητικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα. Οι Masih και συν.²⁵ αναφέρουν πως τόσο το αμιγές ακροχορδονώδες καρκίνωμα όσο και ο υβριδικός τύπος έχουν διηθητικούς κυτταρικούς πληθυσμούς με όμοια δομή στις G1/G2 φάσεις, εύρημα που υποστηρίζει την ομοιότητα στη βιολογική συμπεριφορά μεταξύ των δύο τύπων.

Συμπερασματικά, το ακροχορδονώδες καρκίνωμα του στόματος είναι μία σπάνια μορφή καλά διαφοροποιημένου ακανθοκυτταρικού καρκίνωματος με χαρακτηριστική κλινική εικόνα, η αιτιοπαθογένεια του οποίου απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Ο όγκος αναπτύσσεται αργά επιφανειακά, δεν δίνει μεταστάσεις, και η πρόγνωση μετά από χειρουργική αφαίρεση σε υγιή όρια είναι καλή.

SUMMARY

P. KYRES, S. KORONIS, K. I. TOSIOS,
N. NIKITAKIS, A. SKLAVOUNOU

VERRUCOUS CARCINOMA OF THE ORAL CAVITY. CLINICAL STUDY OF 45 CASES AND REVIEW OF THE LITERATURE

STOMATOLOGIA 2008,65(2): 55-66

Verrucous carcinoma is a non-metastatic variant of well-differentiated squamous cell carcinoma that commonly involves the oral mucosa, in particular the buccal mucosa, gingiva, and tongue. It usually presents in older males as a whitish tumor with verrucous surface. Microscopically, it is characterized by penetrating, drop-shaped rete pegs that show only slight epithelial dysplasia. The recognition of infiltrative or frankly atypical areas in a verrucous carcinoma

is described as hybrid tumor. Factors implicated in the pathogenesis of the lesion include human papillomaviruses (HPV), chewing of betel nut and smoke leaves, as well as chronic irritation from ill-fitting dental restorations. The tumor grows slowly and superficially, and does not give remote metastases. Surgical resection on healthy margins is usually associated with a good prognosis. The epidemiologic and clinical features of 45 cases of oral verrucous carcinomas are presented and discussed in comparison to those of previously reported case series. Sixty-five cases of oral verrucous carcinoma from the files of the Department of Oral Pathology, Dental School, University of Athens, were retrospectively collected and re-evaluated according to the criteria of the WHO. Epidemiologic and clinical features were drawn from the microscopic submission forms. The 38 verrucous carcinomas and 7 hybrid tumors studied comprised 0.21% of the total number of biopsies and 4.5% of all malignant neoplasms of the study period. The male to female ratio in verrucous carcinoma were 2:1 and in hybrid tumors 3:4. Most patients were in their seventh decade of life (mean age 66.97±13.21 years for verrucous carcinomas and 70.91±9.65 years for hybrid tumors). The lips, gingival, and tongue were most commonly involved. The tumor was typically whitish or white-red, with verrucous surface, indurated to elastic consistency, and pedunculated. Most cases were classified as T1 or T2 and the mean time to diagnosis was 20.91±37.23 months. Oral verrucous carcinoma is a rare variant of well-differentiated squamous cell carcinoma with distinctive clinical presentation, whose pathogenesis needs further study. The tumor grows slowly and superficially, and when surgically resected on healthy margins has a good prognosis.

KEY WORDS: Mouth neoplasms, Oral cancer, Oral verrucous carcinoma.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. BARNES L, EVESON JW, REICHAERT P, SIDRANSKY D. (Eds). World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. IARC Press, Lyon, 2005
2. ACKERMAN LV. Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Surgery* 1948,23: 670-678

3. FRIEDEL L, ROSENTHAL M. The etiologic role of chewing tobacco in cancer of the mouth. *JAMA* 1941,116: 2130-2135
4. NEVILLE BW, DAMN DD, ALLEN CM, BOUQUOT JE. Oral and Maxillofacial Pathology. 2nd ed. *WB Saunders Co, 2002*
5. BOUQUOT JE. Oral verrucous carcinoma. Incidence in two US populations. *Oral Surg* 1998,86: 318-332
6. ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ ΑΠ, ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ ΣΙ, ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ Ε. Σύγχρονη Στοματική και Γναθοπροσωπική Παθολογία. *Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 2000*
7. LANDY JJ, WHITE HJ. Buccogingival carcinoma in snuff dippers. *Am J Surg* 1961,27: 442
8. GOETHALS PL, HARRISON EG, DEVINE KD. Verrucous squamous carcinoma of the oral cavity. *Am J Surg* 1963,106: 845-851
9. KRAUS FT, PEREZ-MESA C. Verrucous carcinoma. Clinical and pathological study of 105 cases involving oral cavity, larynx and genitalia. *Cancer* 1966,19: 26-38
10. PEREZ CA, KRAUS FT, EVANS JC, POWERS WE. Anaplastic transformation in verrucous carcinoma of the oral cavity after radiation therapy. *Radiology* 1966,86: 108-115
11. FONTS E, GRITENLOW R, RUSH B, ROVIN S. Verrucous squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 1969,23: 152-160
12. COOKERA. Verrucous carcinoma of the oral mucosa in Papua - New Guinea. *Cancer* 1969,24: 397-402
13. SHAFER W. Verrucous Carcinoma. *Int Dent J* 1972,22: 451-459
14. JACKOBSON S, SHEAR M. Verrucous carcinoma of the mouth. *J Oral Path* 1972,1: 66-75
15. MCCOY JM, WALDRON CA. Verrucous carcinoma of the oral cavity: a review of forty nine cases. *Oral Surg* 1981,52: 623-629
16. ΚΑΚΑΡΑΝΤΖΑ Ε, ΛΑΣΚΑΡΗΣ Γ, ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ Α. Ακροχορδονώδες καρκίνωμα του στόματος. Ιδιάζουσα ποικιλία ακανθοκυτταρικού καρκινώματος. *Οδοντοστομ Προοδ* 1982,36: 43-48
17. MIZUNO A, TORII S, NAKAMURA T, MOTEGI K, MURO H, SHIRASAWA H. Verrucous carcinoma of the oral cavity: report of two cases and review of the Japanese literature. *Int J Oral Surg* 1983,12: 398-403
18. TORNES K, BANG G, STROMME KOPPANG H, PEDERSEN KN. Oral verrucous carcinoma. *Int J Oral Surg* 1985,14: 485-492
19. EISENBERG E, ROSENBERG B, KRUTCHKOFF D. Verrucous carcinoma: a possible viral pathogenesis. *Oral Surg* 1985,59: 52-57
20. RAJENDRAN R, VARGHESE I, SUGATHAN C, VIJAYAMA R. Ackerman's tumor of oral cavity: a clinico-epidemiological study of 426 cases. *Austr Dent J* 1988,33: 295-298
21. KOCH BB, TRASK DK, HOFFMAN HT, KAMELL LH, ROBINSON RA, ZHEN W et al. National survey of head and neck verrucous carcinoma patterns of presentation, care and outcome. Commission on Cancer, American College of Surgery, American Cancer Society. *Cancer* 2001,92: 110-120
22. OLIVEIRA D, VIEIRA R, FILHO J, NETO J, LANDMAN G, KOWALSKI L. Oral verrucous carcinoma: a retrospective study in Sao Paulo Region, Brazil. *Clin Oral Invest* 2006,10: 205-209
23. ΚΕΡΑΜΙΔΑΣ Γ. Νεοπλάσματα της στοματικής κοιλότητας. *Θεαγένειο Νοσοκομείο, 2001*
24. SHEAR M, PINDBORG J. Verrucous hyperplasia of the oral mucosa. *Cancer* 1980,46: 1855-1862
25. MASIH AS, STOLER MH, FARROW GM, WOOLDRIDGE TN, JOHANSON SL. Penile verrucous carcinoma: a clinicopathologic human papillomavirus typing and flow cytometry analysis. *Mod Path* 1992,5: 48-55
26. GO JH, OH YL, KO YH. Hybrid verrucous squamous cell carcinoma of the sinonasal tract. A case report. *J Korean Medicine Sci* 1998,13: 662-664 (abstract)
27. MEDINA J, DICHEL W, LUNA M. Verrucous-squamous carcinoma of the oral cavity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1984,110: 437-440
28. CHANG C, SU J, TSAI T, SHIEH B, JIN T. Pathological features of betel quid-related oral epithelial lesions in Taiwan with special emphasis on the tumor progression and human papillomavirus association. *Oncology* 2002,63: 362-369
29. SUNDSTROM B, MORNSTAD H, AXELL T. Oral carcinomas associated with snuff dipping. Some clinical and histological characteristics of 23 tumors in Swedish males. *J Oral Pathol Med* 1982,11: 245-241
30. KARTHIKEYA P, MAHIMA PG, BHAVNA G. Sinonasal verrucous carcinoma with oral invasion. *Indian J Dent Rest* 2006,17: 82-86 (abstract)
31. SINGH AD, Von ESSEN CF. Buccal mucosal cancer in South India: etiologic and clinical aspects. *Am J Roentgen* 1966,96: 6-14
32. MIRBOD S, AHING S. Tobacco-associated lesions of the oral cavity. Part II. Malignant lesions. *J Can Dent Assoc* 2000,66: 308-311
33. LUBBE J, KORMANN A, ADAMS V, HASSAM S, GRATZ KW, PANIZZON RG et al. HPV-11 and HPV-16 associated oral verrucous carcinoma. *Dermatology* 1996,192: 217-222
34. ADLER-STORHZ K, NEWLAND JR, TESSIN B, YUNDALL W, SHILITOE EJ. Human papillomavirus type 2 DNA in oral verrucous carcinoma. *J Oral Path Med* 1986,15: 472-475
35. ANDERSON J, IRISH J, Mc LACHLIN C, NGAN B. H-ras oncogene mutation and human papillomavirus infection in oral carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994,120: 755-760

36. NOBLE-TOPHAM S, FLISS D, HARTWICK R, Mc LACHLIN C, FREEMAN J, NOYEK A et al. Detection and typing of human papillomavirus in verrucous carcinoma of the oral cavity using the polymerase chain reaction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993,119: 1299-1304
37. SHROYER K, GREER R, FANKHOUSER C, Mc GUIRT W, MARSHALL R. Detection of human papillomavirus DNA in oral verrucous carcinoma by polymerase chain reaction. *Mod Pathol* 1993,6: 669-672
38. KASPERBAUER J, O HALLORAN GL, ESPY MJ, SMITH TF, LEWIS J. Polymerase chain reaction (PCR) identification of human papillomavirus (HPV) DNA in verrucous carcinoma of the larynx. *Laryngoscope* 1993,103: 416-420
39. CHANG F, KOSUMEN O, KOSMA VM, SYRJANEN S, LAHTINEN J, SYRJANEN K. Verrucous carcinoma of the anus containing human papillomavirus type 16 DNA detected by in situ hybridization: a case report. *Genitourin Med* 1990,66: 342-345
40. WARSHAW M, TEMPLETON F, WASHINGTON V. Verrucous carcinoma occurring in a lesion of oral lichen planus. *Cutis* 2000,65: 219-222
41. KAR BR, NAIR V, EBENEZER G, JOB CK. Squamous cell carcinoma of the scalp arising from cutaneous lupus erythematosus: report of two Indian patients. *Indian J Dermatol Venereol Pepral* 2004,70: 236-238
42. EE HL, NG PP, TAN SH, GOH CL. Squamous cell carcinoma developing in two Chinese patients with chronic discoid lupus erythematosus: the need for continued surveillance. *Clin Exp Dermatol* 2006,31: 542-544
43. GARRET AB. Multiple squamous cell carcinomas in lesions of discoid lupus erythematosus. *Cutis* 1985,36: 313-316
44. CARROZZO M, CARBONE M, GANDOLFO S, VALENTE G, COLLOMBATO P, GHISSETTI V. An atypical verrucous carcinoma of the tongue arising in a patient with oral lichen planus associated with Hepatitis C virus infection. *Oral Oncol* 1997,33: 220-225
45. DUCKWORTH R. Verrucous carcinoma presenting as mandible osteomyelitis. *Br J Surg* 1961,49: 332
46. BOHMFALK C, ZALLEN R. Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Oral Surg* 1982,54: 15-20
47. SAITO T, NAKAJIMA T, MOGI K. Immunohistochemical analysis of cell cycle associated proteins p16, pRb, p53, p27 and Ki-67 in oral cancer and precancer with special reference to verrucous carcinoma. *J Oral Pathol Med* 1999,28: 226-232
48. TANG Z, ZOU P, XIE X. Expression of E-cadherin gene protein in oral verrucous carcinoma. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2003,28: 206-208 (abstract)
49. IMPOLA U, UITTO VJ, HIETANEN J, HAKKINEN L, ZHANG L, LARJAVA H et al. Differential expression of matrilysin-I (MMP-7), 92 kD gelatinase (MMP-9), and metalloelastase (MMP-12) in oral verrucous and squamous cell cancer. *J Pathol* 2004,202: 14-22
50. NOEL JC, PENY MO, De DOBBELEER G, THIRIAR S, FAYT I, HAOT J et al. p53 protein overexpression in verrucous carcinoma of the skin. *Dermatology* 1996,192: 12-15
51. LOPEZ-AMADO M, GARCIA-CABALLERO T, LOZANO-RAMIREZ A, LABELLA-CABALLERO T. Human papillomavirus and p53 oncoprotein in verrucous carcinoma of the larynx. *J Laryngol Otol* 1996,110: 742-747
52. GIMENEZ-CONTI IB, COLLET AM, LANFRANCHI H, ITOIZ ME, LUCA M, XU HJ et al. p53, Rb and cyclin D1 expression in human oral verrucous carcinomas. *Cancer* 1996,78: 17-23
53. DRACHENBERG CB, BLANCHART R, IOFFE OB, ORD RA, PAPADIMITRIOU JC. Comparative study of invasive squamous cell carcinoma and verrucous carcinoma of the oral cavity: expression of bcl-2, p53 and Her-2/neu and indexes of cell turnover. *Cancer Detect Prev* 1997,21: 483-489
54. OUBAN A, DELLIS J, SALUP R, MORGAN M. Immunohistochemical expression of Mdm2 and p53 in penile verrucous carcinoma. *Ann Clin Lab Sci* 2003,33: 101-106
55. WU M, PUTTI T, BHUIYA T. Comparative study in the expression of p53, EGFR, TGF-alpha, and cyclin D1 in verrucous carcinoma, verrucous hyperplasia, and squamous cell carcinoma of head and neck region. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2002,10: 351-356
56. CHEN YK, LIN LM. Immunohistochemical demonstration of epithelial glutathione S-transferase isoenzymes in normal benign, premalignant and malignant human oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 1995,24: 316-321
57. KOBAYASHI H, SAGARA J, MASUMOTO J, KURITA H, KURASHINA K, TANIGUCHI S. Shifts in cellular localization of moesin in normal oral epithelium, oral epithelial dysplasia, verrucous carcinoma and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2003,32: 344-349
58. ICHIKAWA T, MASUMOTO J, KANEKO M, SAIDA T, SAGSTA J, TANGUCHI S. Expression of moesin and its associated molecule CD44 in epithelial skin tumours. *J Cutan Pathol* 1998,25: 237-243
59. SAKURAI K, URADE M, TAKAHASHI Y, KISHIMOTO H, NOGUCHI K, YASOSHIMA H et al. Increased expression of c-erbB-3 protein and proliferating cell nuclear antigen during development of verrucous carcinoma of the oral mucosa. *Cancer* 2000,89: 2597-2605
60. CHEN K, HSUEN S, LIN M. Increased expression of inducible nitric oxide synthase for human oral

- submucous fibrosis, verrucous hyperplasia and verrucous carcinoma. *Int J Oral Maxillofacial Surg* 2002,31: 419-422
61. KAHN MA, DOCKTER ME, HERMANN-PETRINN JM. Proliferative verrucous leukoplakia: four cases with flow cytometry analysis. *Oral Surg* 1994,78: 469-475
62. OGAWA A, FUKUTA Y, NAKAJIMA T, KANNO SM, OBARA A, NAKAMURA K et al. Treatment results of oral verrucous carcinoma and its biological behavior. *Oral Oncol* 2004,40: 793-797
63. YEH C. Treatment of verrucous hyperplasia and verrucous carcinoma by shave excision and simple cryosurgery. *Int J Oral Maxillofacial Surg* 2003,32: 280-283
64. JYOTHIRMAY R, SANKARANARAYANAN R, VAREGHES C. Radiotherapy in the treatment of verrucous carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol* 1997,33: 124-128
65. CHEN HM, CHEN CT, YANG H, LEE MI, KUO M, KUO S et al. Successful treatment of an extensive verrucous carcinoma with topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy. *J Oral Pathol Med* 2005,34: 253-256
66. SALESIOTIS A, SOONG R, DIASIO R, FROST A, CULLEN K. Capecitabine induces rapid, sustained response in two patients with extensive oral verrucous carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003,9: 580-585
67. KAPSTAD B, BANG G. Verrucous carcinoma of the oral cavity treated with Bleomycin. *Oral Surg* 1976,42: 588-590
68. STROJAN P, SOBA E, BUDIHNIA M, AUERSPERG M. Radiochemotherapy with vinblastin, methotrexate and bleomycin in the treatment of verrucous carcinoma of the head and neck. *J Surg Oncol* 2005,92: 278-283
69. STROJAN P, SOBA E, BUDIHNIA M, AUERSPERG M. Radio (Chemo) therapy and anaplastic transformation in verrucous carcinoma of the head and neck. (Letter to the Editor). *J Surg Oncol* 2006,94: 640-641
70. KOURAKLIS G. Gene therapy for cancer, current status and prospects. *Dig Dis Sci* 2003,48: 854-855
71. KATO N, ONOZUKA T, YASUKAWA K, KIMURA K, SASAKI K. Penile hybrid verrucous-squamous carcinoma associated with a superficial inguinal lymph node metastasis. *Am J Dermatopathol* 2000,22: 339-343
72. CLEMENTE RAMOS LM, GARCIA GONZALEZ R, BURGOS REVILLA FJ, MAGANTO PAVON E, FERNANDEZ CANADAS S, BLAZQUEZ GOMEZ J et al. Hybrid tumour of the penis: is this demonstration correct? *Arch Esp Urol* 1998,51: 821-823 (abstract)
73. ORVIDAS LJ, OLSEN KD, LEWIS JE, SUMAN VJ. Verrucous carcinoma of the larynx: a review of 53 patients. *Head Neck* 1998,20: 197-203

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ:

Κωνσταντίνος Τόσιος
Εργαστήριο Στοματολογίας
Οδοντιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Αθηνών
Θηβών 2
115 27 Γουδί
ΑΘΗΝΑ