

Λειομυοσάρκωμα βλεννογόνου φατνιακής απόφυσης κάτω γνάθου. Αναφορά περίπτωσης

Στυλιανός ΖΑΝΑΚΗΣ¹, Σταύρος ΣΚΙΑΔΑΣ², Φωτεινή ΙΩΑΝΝΙΔΟΥ³

Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθήνας, Τμήμα Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής
(Υπεύθυνος Τμήματος: Ζανάκης Στυλιανός)

Primary Leiomyosarcoma of the Mandibular Gingiva. A Case Report

Stylianos ZANAKIS, Stavros SKIADAS, Foteini IOANNIDOU

“Ιπποκράτειο” General Hospital of Athens, Department of Oral and Maxillofacial Surgery
(Acting Head: Zanakis Stylianos)

Ενδιαφέρουσα περίπτωση
Case report

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Τα πρωτοπαθή λειομυοσαρκώματα της στοματικής κοιλότητας είναι εξαιρετικά σπάνιες βλάβες με συχνά κακή πρόγνωση. Η εργασία αφορά περίπτωση λειομυοσαρκώματος με εντόπιση στο βλεννογόνο της πρόσθιας μοίρας της φατνιακής απόφυσης της κάτω γνάθου, μια όχι συνήθης θέση εντόπισης. Κατά την ψηλάφηση ο όγκος δεν ήταν συμπαγής και σκληροελαστικός, όπως περιγράφεται στη βιβλιογραφία. Η ιστοπαθολογική εξέταση του υλικού της βιοψίας απέτυχε να πιστοποιήσει την πραγματική φύση της βλάβης.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: λειομυοσάρκωμα, πρωτοπαθές, στοματική κοιλότητα

SUMMARY: Primary oral leiomyosarcomas are exceptionally rare lesions often associated with poor prognosis. We report a case of leiomyosarcoma arising in the anterior mandibular gingivae, which is a non prevalent site of occurrence. Clinically, the tumor was far from being firm and solid as it is usually described in the literature. Light microscopy failed to confirm the true nature of the lesion on the biopsy specimen.

KEY WORDS: Leiomyosarcoma, primary, oral cavity

¹Δ/ντής ΕΣΥ, ΜSc ΣΓΠΧ

²Δ/ντής ΕΣΥ, ΣΓΠΧ

³Δ/ντής ΕΣΥ, Δρ ΣΓΠΧ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα λειομύωματα είναι καλοήθεις όγκοι του λείου μυϊκού ιστού, καλώς περιγεγραμμένοι, απαντώνται δε, σε διάφορα μέρη του σώματος, συχνότερα όμως στη μήτρα (Farman και Kay, 1977). Το λειομυοσάρκωμα είναι το αντίστοιχο κακόηθες νεόπλασμα, και αποτελεί το 7% των σαρκωμάτων της περιοχής κεφαλής-τραχήλου (Fernandez και συν. 1992). Πρωτοπαθή λειομυοσάρκωματα, σπάνια εμφανίζονται στη στοματική και γναθοπροσωπική περιοχή, πιθανώς λόγω της σπανιότητας των λείων μυϊκών ινών στην περιοχή (Farman και Kay, 1977, Nikitakis και συν. 2002). Λείες μυϊκές ίνες στη στοματική κοιλότητα υπάρχουν στον λείο μυϊκό χιτώνα των αιμοφόρων αγγείων, τις περιχαρακωμένες θηλές της γλώσσας, τον γλωσσικό πόρο και σε πολυδύναμα μεσεγχυματικά κύτταρα (Farman και Kay, 1977). Η περίπτωση αφορά σε λειομυοσάρκωμα της στοματικής κοιλότητας που εμφάνιζε ασυνήθη κλινική εικόνα σε μια μάλλον σπάνια θέση εντόπισης και επιπρόσθετα παρουσίασε σημαντικές δυσκολίες στην παθολογοανατομική διάγνωση.

ΑΝΑΦΟΡΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Γυναίκα 81 ετών προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία, παραπονούμενη για ανώδυνη μάζα στη πρόσθια περιοχή της κάτω γνάθου που την ενοχλούσε στη μάσηση και καθιστούσε την εφαρμογή της μερικής οδοντοστοιχίας αδύνατη. Κατά την εξέταση, η βλάβη ήταν εξωφυτική, διαστάσεων 4x3x3cm, ερυθροκύανη, ανθοκραμβοειδής στην όψη, αιμάσουσα, με μαλακή και εύθρυπτη υφή. Είχε ευρεία βάση και προσφύετο στερρά στους υποκείμενους ιστούς. Η ασθενής ήταν νωδή, εκτός της περιοχής των 31, 32, 33. Τα δόντια ήταν βυθισμένα στη βλάβη με κινητικότητα 4ου βαθμού. Οι τραχηλικοί λεμφαδένες ήταν αρνητικοί στην ψηλάφηση. Η πανοραμική ακτινογραφία ήταν επίσης αρνητική για οστική βλάβη. Από το ιατρικό ιστορικό προέκυπτε τμηματική κολεκτομή προ 10μήνου, για αδενοκαρκίνωμα. Η κλινική εικόνα παρέπεμπε σε εξωφυτικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, εξορμούμενο από το βλεννογόνο της φαρυγγικής απόφυσης. Ακολούθησε βιοψία και η ιστοπαθολογική έκθεση έδειξε μια ψευδοσαρκωματώδη βλάβη. Υπό γενική αναισθησία και με δεδομένο την μη ύπαρξη κακοήθειας, όπως προέκυπτε από την ιστολογική έκθεση της βιοψίας, ο όγκος αφαιρέθηκε μαζί με τα δόντια και έγινε απόξεση του υποκείμενου οστού της κάτω γνάθου (Εικ.1). Το αποτέλεσμα της παθολογοανατομικής εξέτασης του παρασκευάσματος μετέβαλε άρδην τα δεδομένα, καθώς ανέφερε ότι επρόκειτο για λειομυοσάρκωμα. Τα περιφερικά όρια του παρασκευάσματος ήταν ελεύθερα νόσου, αλλά η εν τω βάθει επιφάνεια της εξαιρεθείσας βλάβης διηθούσε το υποκείμενο οστό. Ακολούθησε πλήρης απεικονιστικός έλεγχος για πιθανές άλλες εντοπίσεις, που περιελάμβανε αξονική τομογραφία κεφαλής, τραχήλου και θώρακα, υπερηχογράφημα άνω-κάτω κοιλίας και σπινθηρογράφημα οστών.

INTRODUCTION

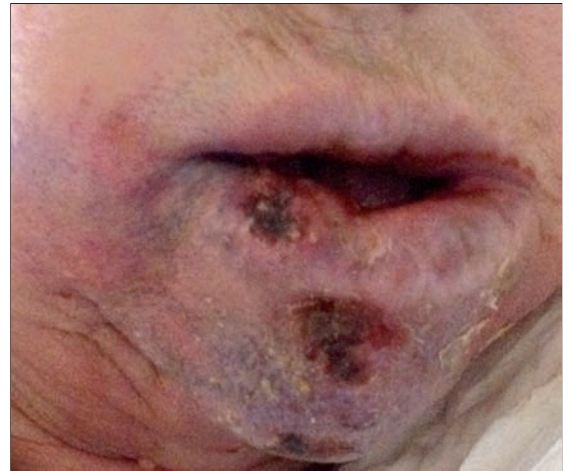
Leiomyomas are well-defined benign smooth muscle tumours that can be found in various parts of the body, most commonly in the uterus (Farman and Kay, 1977). Leiomyosarcomas are the malignant equivalent of leiomyomas, and account for 7% of sarcomas in the head and neck region (Fernandez et al. 1992). Primary leiomyosarcomas are uncommon in the oral and maxillofacial region, possibly due to the rarity of smooth muscle fibers in this area (Farman and Kay, 1977, Nikitakis et al. 2002). In the oral cavity, smooth muscle fibers exist in the smooth muscle lining of the blood vessels, the circumvallate papillae of the tongue, the lingual duct and the pluripotent mesenchymal cells (Farman and Kay, 1977). The case presented here involves an oral cavity leiomyosarcoma with an unusual clinical picture, in a rather uncommon site of occurrence, which posed significant challenges in terms of pathological diagnosis.

CASE PRESENTATION

A 81-year-old female presented at our outpatient clinic, complaining of a painless mass in the anterior mandibular area, which impeded mastication and made it impossible for her to insert her partial denture. Upon examination, the lesion was found to be exophytic, 4x3x3cm in size, purple-coloured, cauliflower-like, bleeding, with a tender and friable texture. It had a wide base and was well-embedded into the underlying tissues. The patient was edentulous, except for presence of 31, 32 and 33. The teeth were embedded into the lesion with grade IV mobility. Upon palpation, the cervical lymph nodes were found to be negative. The panoramic x-ray was also negative for bone lesions. According to her medical history, she had undergone partial colectomy 10 months earlier, for adenocarcinoma. The clinical picture resembled that of an exophytic squamous cell carcinoma, arising from the mucosa of the alveolar process. A biopsy was taken and the histopathological report revealed a pseudosarcomatous lesion. Since the histological report of the biopsy had confirmed the absence of malignancy, the tumour was excised together with the teeth and the underlying bone of the mandible was subjected to curettage under general anaesthesia (Fig. 1). The result of the pathological examination of the resection changed our approach completely, as it revealed a leiomyosarcoma. The resection's peripheral margins were free of disease, however the deep surface of the excised lesion perforated the underlying bone. A complete imaging examination was carried out to detect any other potential sites, which included a head, neck and chest CT, upper-lower abdominal ultrasound and bone scintigraphy. All the imaging examinations were negative for disease, except for



Εικ. 1. Χειρουργικό παρασκεύασμα διατηρηθέν σε φορμόλη.
Fig. 1. Surgical resection's specimen preserved in formalol.



Εικ. 2. Νέκρωση μαλακών ιστών.
Fig. 2. Soft tissue necrosis.

Όλες οι απεικονιστικές εξετάσεις ήταν αρνητικές για νόσο πλην της συγκεκριμένης εστίας. Στη συνέχεια αποφασίστηκε και έγινε ευρύτερη εκτομή με περιφερική οστεκτομή, διατηρώντας την συνέχεια της κάτω γνάθου, αφού η ασθενής αρνήθηκε να υποβληθεί σε τμηματική γναθοκτομή. Χρησιμοποιήθηκε δερματικό μόσχευμα για την κάλυψη της έσω επιφάνειας του κάτω χείλους και του πρόσθιου τμήματος του εδάφους του στόματος. Η μεταχειρητική πορεία της ασθενούς, υπήρξε ομαλή. Η παθολογοανατομική εξέταση έδειξε ελεύθερα νόσου τα όρια, τόσο των μαλακών (επιβεβαιώνοντας την πρώτη έκθεση), όσο και των σκληρών ιστών. Την χειρουργική επέμβαση ακολούθησε ακτινοθεραπεία σε άλλο ίδρυμα. Η ασθενής έλαβε 66 gray (Gy) στην περιοχή της βλάβης σε 33 συνεδρίες και 52 Gy στον τράχηλο σε 26 συνεδρίες. Δύο μήνες μετά την επέμβαση, η ασθενής εμφάνισε οστεοακτινόνέκρωση της κάτω γνάθου, παθολογικό κάταγμα της γενειακής σύμφυσης και οίδημα κάτω χείλους. Ελήφθησαν βιοψίες οι οποίες ήταν αρνητικές για υποτροπή της νόσου. Συνεστήθη εισαγωγή στο νοσοκομείο, την οποία όμως αρνήθηκε η ασθενής, όπως επίσης αρνήθηκε και την προγραμματισμένη θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο. Υποβλήθηκε σε πλήρη έλεγχο με αξονικές τομογραφίες εγκεφάλου, σπλαγχνικού κρανίου, τραχήλου, θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας, που ήταν αρνητικές για τοπικοπεριοχική υποτροπή ή απομακρυσμένη μετάσταση. Δύο μήνες αργότερα η ασθενής εισήχθη επειγόντως στο νοσοκομείο, με ισχαιμική νέκρωση του κάτω τριτημορίου του προσώπου και του προσθίου άνω τμήματος του τραχήλου (Εικ. 2). Κατά την εισαγωγή, ορισμένες βασικές εργαστηριακές παράμετροι, ήταν ως ακολούθως: Λευκά αιμοσφαίρια $43.758/\text{mm}^3$, ουδετερόφιλα 96,6%, ουρία 129mg/dl, κρεατινίνη 1,9mg/dl, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη 195mg/dl. Η υγεία της ασθενούς επιδεινώθηκε ραγδαία με νεφρική και αναπνευστική ανεπάρκεια και απεβίωσε 5 ημέρες μετά την εισαγωγή.

that particular site. It was then decided to perform a wider excision with peripheral ostectomy, whereby the continuity of the mandible was maintained as the patient refused to have a partial mandibulectomy. A skin graft was used to cover the inner surface of the lower lip and the anterior part of the mouth floor. The patient's post-operative course was uneventful. The pathological examination showed disease-free margins, both in the soft tissues (confirming the initial report) and hard tissues. The surgical intervention was followed by radiotherapy at a different hospital. The patient received 66 gray (Gy) at the lesion site in 33 sessions and 52 Gy in the neck in 26 sessions. Two months postoperatively, the patient developed osteoradionecrosis in the mandible, pathological fracture of the symphyseal area and swelling in the lower lip. Biopsies were taken, which were negative for disease recurrence. Hospital readmission was recommended but the patient refused this option, as well as her scheduled hyperbaric oxygen treatment. She underwent a full medical examination, including brain, viscerocranium, neck, chest and upper-lower abdomen CTs, which were all negative for locoregional recurrence or distal metastasis. Two months later the patient was admitted to the hospital urgently with ischemic necrosis of the lower third of the face and the anterior upper part of the neck (Fig. 2). Upon her admission, the following basic laboratory parameters were recorded: white blood cells $43,758/\text{mm}^3$, neutrophils 96.6%, urea 129mg/dl, creatinine 1.9 mg/dl, C-reactive protein 195 mg/dl. The patient's condition deteriorated rapidly (renal and respiratory failure) and she died 5 days post admission.

ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ

Σύμφωνα με την παθολογοανατομική έκθεση το νεόπλασμα αποτελείτο από ατρακτοειδή κύτταρα διατεταγμένα σε δεσμίδες (Εικ. 3). Εμφάνιζε δείκτη μιτώσεων άνω των 10 ανά 10 υψηλής μεγέθυνσης οπτικά πεδία (High-Power Field, HPF), υψηλή κυτταρική ατυπία και εκτεταμένες περιοχές νέκρωσης. Στην ανοσοϊστοχημική εξέταση, έδειξε μεγάλη θετικότητα έναντι της ακτίνης των λείων μυϊκών ινών (SMA) και της h-caldesmon (Εικ. 4, 5). Το αντιγόνο της επιθηλιακής μεμβράνης (Epithelial Membrane Antigen) εμφάνισε κατά τόπους θετικότητα (focal positivity). Η δεσμίνη, CK, CD34, p63, CK14, S100, MART-1, ALK, LCA, CD21 και CD22, ήσαν αρνητικά. Τα ανωτέρω ευρήματα, είναι συμβατά με λειομυοσάρκωμα σταδίου 2.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

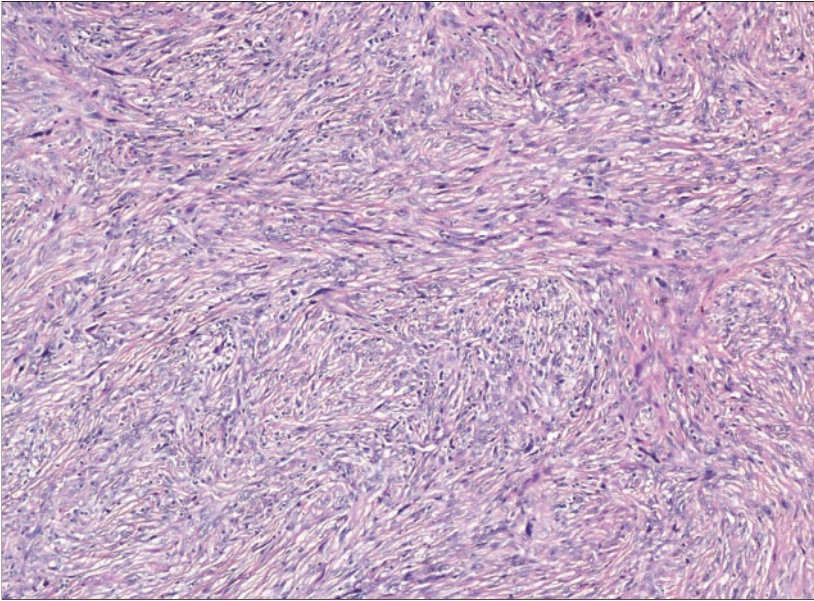
Το λειομυοσάρκωμα στη στοματική κοιλότητα μπορεί να είναι πρωτοπαθές ή μεταστατικό. Οι μεταστατικοί όγκοι στην γναθοπροσωπική χώρα δεν είναι συκνοί, ωστόσο οι μεταστατικοί όγκοι είναι συχνότεροι από τα πρωτοπαθή λειομυοσάρκωματα (Allen και συν. 1993, Vilos και συν. 2005). Το 1975, ο Farman δημοσίευσε μια εκτενή ανασκόπηση 7748 όγκων των λείων μυϊκών ινών του σώματος. Σύμφωνα με την μελέτη το 95% (7735 περιπτώσεις), αφορούσε στο γυναικείο γεννητικό σύστημα. Από τις υπόλοιπες 371 περιπτώσεις, το 75% εντοπιζόταν στο δέρμα, το 13% στο στομάχι, ποσοστό 5% στο έντερο και 23% στον οισοφάγο. Μόνο το 0,064% των όγκων από λείες μυϊκές ίνες είχε ενδοστοματική εντόπιση (Farman και Kay, 1977, Vilos και συν. 2005). Το ποσοστό κακοήθειας των όγκων των λείων μυϊκών ινών στη στοματική κοιλότητα είναι δυσανάλογα υψηλό σε σχέση με το αντίστοιχο ποσοστό των όγκων που εμφανίζονται στο γυναικείο γεννητικό σύστημα. Η αναλογία λειομυοσάρκωματος / λειομύματος στο γυναικείο γεννητικό σύστημα είναι μικρότερη από 1:200 (Stout και Hill, 1958), ενώ, σύμφωνα με την ανασκόπηση του Farman, το 20% των όγκων των λείων μυϊκών ινών στη στοματική κοιλότητα, είναι κακοήθεις. Στην αγγλική βιβλιογραφία (Weitzner, 1980), αναφέρονται μόνο 23 περιπτώσεις μέχρι το 1980, ενώ ακόμη 50 δημοσιεύθηκαν το διάστημα 1980-2005 (Vilos και συν. 2005). Η κλινική εικόνα του λειομυοσάρκωματος, είναι συνήθως αυτή μιας ανώδυνης σαφώς περιγεγραμμένης εξωφυτικής, μάζας, η οποία προσφύεται στους υποκείμενους ιστούς. Λείπουν ωστόσο τα παθογνωμονικά εκείνα στοιχεία που θα θέσουν την ασφαλή διάγνωση της βλάβης και τη διαφορική της διάγνωση από άλλες παρόμοιες βλάβες (Mesquita και συν. 1998, Suarez-Allen και συν. 2014). Στατιστικά, δεν εμφανίζει προτίμηση ως προς το φύλο, ωστόσο, είναι αξιοσημείωτο ότι στην τρίτη και έβδομη δεκαετία της ζωής, εμφανίζεται κατά 50% περισσότερο σε γυναίκες απ' ό,τι σε άνδρες. Αυξημένη συχνότητα της νόσου παρατηρείται κατά την 3η και επίσης κατά την 6η και 7η δεκαετία (Vilos και συν. 2005). Η ηλικία εμφάνισης της νόσου κυμαίνεται από

HISTOLOGY

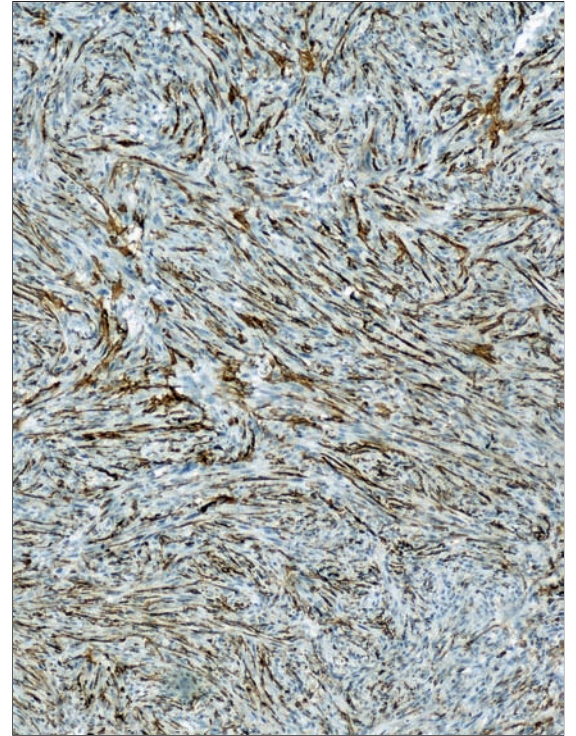
According to the pathological report, the neoplasm consisted of spindle-shaped cells arranged in bundles (Fig. 3). Its mitotic index was over 10 per 10 High-Power Fields (HPF), high cellular atypia and extensive necrotic areas. In the immunohistochemical examination, it showed high positivity to smooth muscle actin (SMA) and h-caldesmon (Fig. 4,5). Epithelial Membrane Antigen showed focal positivity. Desmin, CK, CD34, p63, CK14, S100, MART-1, ALK, LCA, CD21 and CD22 were negative. These findings are consistent with a diagnosis of a stage II leiomyosarcoma.

DISCUSSION

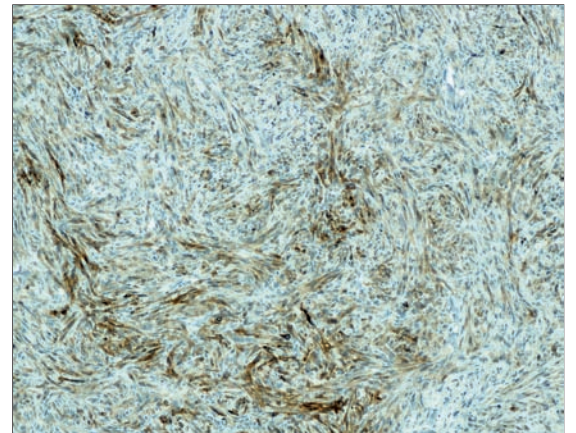
Leiomyosarcomas in the oral cavity can be primary or metastatic. Metastatic tumours in the maxillofacial region are uncommon, however they are more common than primary leiomyosarcomas (Allen et al. 1993, Vilos et al. 2005). In 1975, Farman published an extensive review of 7,748 smooth muscle fiber tumours of the body. According to this study, 95% of the cases (7,735 cases) involved the female genital system. Of the rest of these 371 cases, 75% were located in the skin, 13% in the stomach, 5% in the intestine and 23% in the esophagus. Only 0.064% of the smooth muscle fiber tumours were located intraorally (Farman and Kay, 1977, Vilos et al. 2005). The malignancy rate of smooth muscle fiber tumours in the oral cavity is disproportionately high compared to those in the female genital system. The ratio of leiomyosarcoma / leiomyoma in the female genital system is lower than 1:200 (Stout and Hill, 1958), while, according to Farman's review, 20% of smooth muscle fiber tumours in the oral cavity are malignant. In the English literature (Weitzner, 1980), only 23 cases are documented up until 1980, while another 50 were reported between 1980 and 2005 (Vilos et al. 2005). The clinical picture of leiomyosarcoma is usually that of a painless well-defined exophytic mass, which is embedded in the underlying tissues. However, there are no pathognomonic characteristics that can help make a definitive diagnosis of this lesion and enable its differential diagnosis from other similar lesions (Mesquita et al. 1998, Suarez-Allen et al. 2014). Statistically, it shows no gender preference, however it is important to mention that in the 3rd and 7th decades of life, it occurs 50% more in women than in men. A high incidence rate is also observed in the 3rd, as well as the 6th and 7th decades (Vilos et al. 2005). The ages of the patients ranged from 7 to 91, with a mean age of 44 (Vilos et al. 2005). According to a 2007 study, the sites of occurrence in the maxillofacial region are (in declining order of frequency): the maxillary and mandibular bones, the tongue, the soft palate, the



Εικ. 3. Νεόπλασμα εξ ατρακτοειδών κυττάρων διατεταγμένων σε δεσμίδες (100x).
Fig. 3. Neoplasm consisting of spindle-shaped cells arranged in bundles (100x).



Εικ. 4. Ισχυρή και εκτεταμένη θετικότητα σε SMA (200x).
Fig. 4. Strong and extensive positivity to SMA (200x).



Εικ. 5. Ισχυρή και εκτεταμένη θετικότητα σε h-caldesmon (200x).
Fig. 5. Strong and extensive positivity to h-caldesmon (200x).

7 μέχρι 91 έτη, με μέση ηλικία τα 44 (Vilos και συν. 2005). Σύμφωνα με μελέτη του 2007, οι θέσεις εντόπισης της βλάβης στην γναθοπροσωπική χώρα με σειρά μειούμενης συχνότητας, είναι τα οστά της άνω και της κάτω γνάθου, η γλώσσα, η μαλακή υπερώα, το άνω χείλος και το έδαφος του στόματος (Ethunandan και συν. 2007). Τα οστά των γνάθων ήταν η επικρατέστερη θέση εντόπισης της νόσου σε ποσοστό 45%-68% των περιπτώσεων που αναφέρθηκαν στη συγκεκριμένη μελέτη (Dry και συν. 2000, Nikitakis και συν. 2002, Montgomery και συν. 2002, Vilos και συν. 2005), με δεύτερη πιο συχνή εντόπιση την γλώσσα (Dry και συν. 2000, Suarez-Allen και συν. 2014). Οι περιοχές με την σπανιότερη εντόπιση ήταν οι περιοχές των ούλων και του άνω χείλους (Vilos και συν. 2005). Η πλειοψηφία των ασθενών δεν είχαν επιχώριες ή απομακρυσμένες μεταστάσεις (Azevedo και συν. 2011). Η πρόγνωση του λειομυοσάρκωματος στη στοματική και γναθοπροσωπική περιοχή είναι συνήθως πτωχή, με υψηλό ποσοστό υποτροπιών και μεταστάσεων (Sumida και συν. 2001, Nikitakis και συν. 2002). Το αναφερόμενο ποσοστό πενταετούς επιβίωσης κυμαίνεται μεταξύ 50 και 60% (Ethunandan και συν. 2007, Azevedo και συν. 2011, Suarez-Alen και συν. 2014). Ένα στοιχείο που φαίνεται να σχετίζεται με την μειωμένη επιβίωση, είναι η προσβολή των οστών. Στην εκτίμηση επιβίωσης Kaplan-Meier, η μέση επιβίωση της ομάδας χωρίς οστική συμμετοχή ήταν 14 μήνες περισσότερη απ' ότι στην ομάδα με οστική συμμετοχή (Yan και συν. 2010). Η ιστολογική βαθμονόμηση της νόσου θεωρείται προγνωστικός παράγοντας. Υπάρχουν δύο παράμετροι-δείκτες που φαίνεται να είναι σημαντικοί για την πρόγνωση, ο δείκτης μιτώσεων και η έκταση της νέκρωσης του όγκου. Η ιστολογική ταξινόμηση είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την πιθανότητα απομακρυσμένων μεταστάσεων και συνολικής επιβίωσης,

upper lip, and the floor of the mouth (Ethunandan et al. 2007). The jaw bones were the most common site of occurrence, in 45%-68% of all cases reported in this study (Dry et al. 2000, Nikitakis et al. 2002, Montgomery et al. 2002, Vilos et al. 2005), with the tongue being the second most common site (Dry et al. 2000, Suarez-Allen et al. 2014). The least common sites are the gums and upper lip (Vilos et al. 2005). The majority of patients did not have any regional or distal metastases (Azevedo et al. 2011).

The prognosis of leiomyosarcoma in the oral and maxillo-facial region is usually poor, with a high rate of recurrences

αλλά έχει μικρή αξία όσον αφορά στην πρόληψη τοπικών υποτροπών που σχετίζονται κυρίως με τα ελεύθερα νόσου χειρουργικά όρια (Ethunandan και συν. 2007). Τα δύο ευρέως χρησιμοποιούμενα συστήματα ταξινόμησης σαρκωμάτων είναι αυτό του United States National Cancer Institute (NCI) και του French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). Σύμφωνα με την μεθοδολογία που ορίστηκε το 1984 και αναθεωρήθηκε και επεκτάθηκε το 1999, το NCI, χρησιμοποιεί ένα σύστημα που περιλαμβάνει τον ιστολογικό τύπο, την κυτταροβρίθεια, τον πλειομορφισμό και το ποσοστό μτώσεων για βαθμονόμηση από το 1 έως το 3. Το FNCLCC, βασίζεται σε αποτέλεσμα που προκύπτει από την αξιολόγηση τριών παραμέτρων που επιλέχθηκαν μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση αρκετών ιστολογικών χαρακτηριστικών, όπως την διαφοροποίηση του όγκου, τον ρυθμό μτώσεων και την έκταση της νέκρωσης του όγκου. Το αποτέλεσμα εξάγεται ανεξάρτητα για κάθε μία από τις παραμέτρους και η τελική βαθμονόμηση αντιπροσωπεύει το άθροισμα του συνόλου των επιμέρους βαθμολογιών (Fletcher και συν. 2002). Οι πνεύμονες αποτελούν την συχνότερη θέση μετάστασης, με το ήπαρ να μην υπολείπεται ιδιαίτερα στην εντόπιση των μεταστάσεων. Η διήθηση επιχώριων λεμφαδένων από λειομυοσάρκωμα του στόματος θεωρείται μάλλον σπάνια. Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης επιχώριων λεμφαδένων, συνδέεται μάλλον με καθυστερημένη διάγνωση (Weitzner, 1980, Schenberg και συν. 1993, Izumi και συν. 1995). Ιστοπαθολογικά το λειομυοσάρκωμα χαρακτηρίζεται από εναλλασσόμενες δεσμίδες ατρακτοειδών κυττάρων με άφθονο ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα και ασαφή κυτταροπλασματικά όρια. Ο πυρήνας είναι τοποθετημένος στο κέντρο κι έχει σχήμα αμβλύ ή κυλινδρικό (Stout και Hill, 1958, Farman και Kay, 1977, Izumi και συν. 1995, Ethunandan και συν. 2007). Τα ιστολογικά και υπερμικροσκοπικά χαρακτηριστικά των λειομυοσάρκωμάτων του στόματος είναι παρόμοια με εκείνα των άλλων μαλακών ιστών και οστών. Ωστόσο, διαγνωστικό πρόβλημα ανακύπτει στην ιστοπαθολογική διάγνωση, όταν το σάρκωμα εμφανίζει χαμηλή διαφοροποίηση και εντοπίζεται σε ασυνήθιστες περιοχές (Hashimoto και συν. 1986, Farole και συν. 1992, Izumi και συν. 1995, Nikitakis και συν. 2002). Η τριχρωματική χρώση του Masson και η ανοσοϊστοχημική αξιολόγηση για αντιγόνα μυϊκού ιστού, είναι χρήσιμες στη διάκριση του λειομυοσάρκωματος από τα άλλα σαρκώματα (Farman και Kay, 1977, Izumi και συν. 1995, Vilos και συν. 2005). Θετικές αντιδράσεις για δεσμίνη (desmin), βιμεντίνη (vimentin), ακτίνη λείων μυών (SMA, smooth-muscle actin) και h-caldesmon έχουν καταδειχθεί σε αυτή την νεοπλασία (Vilos και συν. 2005). Η διάγνωση συνήθως τίθεται με οπτικό μικροσκόπιο και επιβεβαιώνεται ανοσοϊστοχημικά (Dry και συν. 2000, Nikitakis και συν. 2002, Montgomery και συν. 2002, Vilos και συν. 2005). Δεν υπάρχουν επαρκή θεραπευτικά πρωτόκολλα για τον όγκο, λόγω της σπανιότητάς του. Η θεραπεία εκλογής είναι η ευρεία χειρουργική εκτομή με ή χωρίς λεμφαδενικό καθαρισμό, ο οποίος εξαρτά-

and metastases (Sumida et al. 2001, Nikitakis et al. 2002). The reported 5-year survival rate ranges between 50 and 60% (Ethunandan et al. 2007, Azevedo et al. 2011, Suarez-Alen et al. 2014). Bone involvement seems to be related to these low survival rates. In the Kaplan-Meier survival estimate, the mean survival rate of the group that did not have any bone involvement was 14 months longer than that of the group where the bone was involved (Yan et al. 2010). The histological grading of the disease is considered a prognostic factor. Two parameters/indexes appear to be important in terms of prognosis: the mitotic index and the extent of tumour necrosis. The histological grading is particularly useful in terms of predicting the possibility of distal metastases and overall survival, however it has little value when it comes to preventing local recurrences that are mainly related to disease-free surgical margins (Ethunandan et al. 2007). The two most widely used sarcoma grading systems are those of the United States National Cancer Institute (NCI) and the French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). According to the 1984 methodology that was revised and expanded in 1999, the NCI uses a system based on the histological type, cellularity, pleomorphism and mitotic rate to classify sarcomas on a scale of 1 to 3. The FNCLCC system is based on a result that is drawn by assessing three parameters that are selected after a multifactorial analysis of several histological features, such as the tumour's differentiation, the mitotic rate and the extent of tumour necrosis. The result is drawn for each of the parameters separately, and the final grade reflects the sum of the individual grades (Fletcher et al. 2002). The lungs are the most common site of metastasis, with the liver following closely behind. The infiltration of local lymph nodes by an oral leiomyosarcoma is rather rare. The high occurrence rate of local lymph nodes may be related to delayed diagnosis (Weitzner, 1980, Schenberg et al. 1993, Izumi et al. 1995). Histopathologically, leiomyosarcoma is characterised by alternating fascicles of spindle-shaped cells with abundant eosinophilic cytoplasm and indistinct cytoplasmic margins. The nucleus is located in the middle and is blunt or cylindrical (Stout and Hill, 1958, Farman and Kay, 1977, Izumi et al. 1995, Ethunandan et al. 2007). The histological and hypemicroscopic features of oral leiomyosarcomas are similar to those of other soft tissues and bones. However, the histopathological diagnosis poses a diagnostic challenge when the sarcoma has poor differentiation and is located in unusual areas (Hashimoto et al. 1986, Farole et al. 1992, Izumi et al. 1995, Nikitakis et al. 2002). Masson's Trichrome Staining and immunohistochemical assessment for muscle tissue antigens are useful in terms of differentiating leiomyosarcomas from other sarcomas (Farman and Kay, 1977, Izumi et al. 1995, Vilos et al. 2005). Positive reactions to desmin, vimentin, smooth-muscle actin (SMA,) and h-caldesmon have been found in this neoplasia (Vilos et al. 2005). Diagnosis is usually made by means of an op-

ται από την κατάσταση των επιχώριων τραχηλικών λεμφαδένων. Επαρκής εκτομή του όγκου με ελεύθερα νόσου όρια, είναι προϋπόθεση για τον τοπικό έλεγχο της νόσου (Ethunandan και συν. 2007, Yan και συν. 2011). Η συμβολή της χημειοθεραπείας ή/και της ακτινοθεραπείας στην μείωση του ποσοστού υποτροπών και στην επιμήκυνση της επιβίωσης, θεωρείται μικρή. Ως εκ τούτου ο ρόλος τους περιορίζεται ως παρηγορητικός, για ανεγχείρητες κυρίως περιπτώσεις (Nishiy και συν. 1987, Dry και συν. 2000, Yan και συν. 2010), παρ' όλο που μερικοί συγγραφείς αναφέρουν θετικά αποτελέσματα (Azevedo και συν. 2011, Ethunandan και συν. 2007, Yan και συν. 2010). Η αναφερόμενη περίπτωση ασθενούς θα μπορούσε υπό προϋποθέσεις να είχε καλύτερη μετεγχειρητική πορεία. Είναι σαφές ότι η ασθενής απεβίωσε ελεύθερη νόσου. Η γενική της κατάσταση παρά το προκεκωρημένο της ηλικίας ήταν καλή. Η καθυστέρηση προσέλευσης διότι η βλάβη θεωρήθηκε ως υπερπλασία εξ οδοντοστοιχιών δεν είχε σοβαρή επίπτωση στη πρόγνωση, όπως επίσης και ο αυξημένος βαθμός κακοήθειας της βλάβης. Η ιστολογική έκθεση της βιοψίας, με συνεπακόλουθο την αντιμετώπιση της νόσου ως καλοήθειας σαφώς μετέβαλε το θεραπευτικό σχήμα. Η ασθενής ίσως αποδεχόταν την γναθεκτομή σε πρώτο χρόνο. Η άρνηση της ασθενούς να υποβληθεί σε τμηματική γναθεκτομή αποτέλεσε τον κυριότερο επιβαρυντικό παράγοντα. Η περιφερική οστεκτομή αν και ήταν επί υγιών ορίων οδήγησε στη παραπομπή της ασθενούς για ακτινοθεραπεία. Η ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία κατά τους περισσότερους συγγραφείς έχει μικρή συνεισφορά στην αντιμετώπιση της νόσου. Στο σημείο αυτό φαίνεται καθαρά η έλλειψη πρωτοκόλλων. Η οστεοακτινόνεκρωση και το παθολογικό κάταγμα ενός λεπυσμένου και σκληρυντικού οστού, σε συνδυασμό με πιθανά υψηλές δόσεις ακτινοβολίας, ήταν σχεδόν αναπόφευκτα. Η νέκρωση των μαλακών ιστών που ακολούθησε την οστεοακτινόνεκρωση, προφανώς αγγειακής αιτιολογίας, πιθανότατα σχετίζεται με την ακτινοθεραπεία. Δυστυχώς παρά την προσπάθειά μας δεν μπορέσαμε να εντοπίσουμε σχετικές βιβλιογραφικές αναφορές.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το πρωτοπαθές λειομυοσάρκωμα του στόματος είναι σπάνια νόσος με ένα σχετικά μικρό αριθμό βιβλιογραφικών αναφορών. Συχνά συγχέεται με άλλες πλέον κοινές βλάβες. Ανοσοϊστοχημικές μέθοδοι είναι συνήθως απαραίτητες για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Δεδομένης της σπανιότητας της νόσου και της μη επάρκειας των βιβλιογραφικών δεδομένων, δεν είναι εφικτό προς το παρόν να δημιουργηθούν πρωτόκολλα διαχείρισης και να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα αναφορικά με την βιολογική συμπεριφορά του νεοπλασματος. Με βάση όμως τα διαθέσιμα στοιχεία, το λειομυοσάρκωμα είναι ένας όγκος με επιθετική συμπεριφορά, αυξημένο ποσοστό υποτροπών, μεταστάσεων και με ιδιαίτερα υψηλή θνησιμότητα.

tical microscope and confirmed immunohistochemically (Dry et al. 2000, Nikitakis et al. 2002, Montgomery et al. 2002, Vilos et al. 2005). Due to its rarity, there are no adequate treatment protocols for this tumour. The treatment of choice is wide surgical excision with or without lymph-node dissection, depending on the condition of the local cervical lymph nodes. Adequate tumour resection with disease-free margins is necessary for the local control of the disease (Ethunandan et al. 2007, Yan et al. 2011). The contribution of chemotherapy and/or radiotherapy to the reduction of recurrence rates and prolongation of survival is considered small. Therefore, they have a rather palliative role, mainly in inoperable cases (Nishiy et al. 1987, Dry et al. 2000, Yan et al. 2010), despite the fact that some authors report positive results (Azevedo et al. 2011, Ethunandan et al. 2007, Yan et al. 2010). In the case reported here, the patient could have had a better post-operative course. It is clear that the patient was disease-free when she died. Despite her old age, the general condition of her health was good. Her delayed admission due to the fact that the lesion was thought to be a denture-related hyperplasia, as well as the lesion's high malignancy grade, did not have a serious impact on prognosis. The histological report of the biopsy, which contributed to the initial treatment of the lesion as a benign condition, changed definitely the treatment plan. The patient might have accepted mandibulectomy in the first place. Her refusal to undergo partial mandibulectomy was the main aggravating factor. The peripheral osteotomy that was carried out, even though it was on healthy margins, led to the patient's referral for radiotherapy. According to most authors, radiotherapy and chemotherapy have a minimal contribution to the treatment of the disease. The lack of protocols becomes evident at this point. The osteoradionecrosis and pathological fracture of a thinned and sclerotic bone, in combination with potentially high radiation doses, were almost inevitable. Soft tissue necrosis which followed after osteoradionecrosis, clearly had a vascular aetiology and was most likely related to the radiotherapy. Unfortunately we were unable to identify any relevant literature on this.

CONCLUSIONS

Primary oral leiomyosarcoma is a rare disease, and there are relatively limited references in the literature about it. It is usually confused with other, more common lesions. Immunohistochemical methods are usually needed in order to confirm the diagnosis. Due to the rarity of this disease and the lack of literature, it is not possible, for the time being, to develop management protocols and draw safe conclusions regarding the biological behaviour of this neoplasm. On the basis of the existing data, leiomyosarcoma is an aggressive tumour with high recurrence and metastasis rates, and particularly high morbidity.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ/REFERENCES

- Allen CM, Neville B, Damm DD, Marsh W: Leiomyosarcoma metastatic to the oral region. Report of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 76:752-756, 1993.
- Azevedo RS, Pires FR, Gouvêa AF, Lopes MA, Jorge, J: Leiomyosarcomas of the oral cavity: report of a radiation-associated and a metastatic case. *Oral Maxillofac Surg* 16: 227-232, 2011.
- Dry SM, Jorgensen, JL, Fletcher CDM: Leiomyosarcomas of the oral cavity: an unusual topographic subset easily mistaken for nonmesenchymal tumours. *Histopathology* 36:210-220, 2000.
- Ethunandan M, Stokes C, Higgins B, Spedding A, Way C, Brennan P: Primary oral leiomyosarcoma: a clinico-pathologic study and analysis of prognostic factors. *Int J Oral Maxillofac Surg* 36: 409-416, 2007.
- Farman AG, Kay S: Oral leiomyosarcoma. Report of a case and review of the literature pertaining to smooth-muscle tumors of the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 43: 402-409, 1977.
- Farole A, Manalo AE, Iranpour B: Lesion of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* 50: 510-514, 1992.
- Fernandez Sanroman J, Alonso del Hoyo JR, Diaz FJ, Gil-Diez JL, Monje F, Naval L, Alamillos FJ, Dean A, Rubio P: Sarcomas of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg* 30(2): 115-118, 1992.
- Fletcher CDM, Sundaram M, Rydholm A, Coindre JM, Singer S: Soft tissue tumours: Epidemiology, clinical features, histopathological typing and grading. In: World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press, 12-18, 2002.
- Hashimoto H, Daimaru Y, Tsuneyoshi M, Enjoji M: Leiomyosarcoma of the external soft tissues. A clinicopathologic, immunohistochemical, and electron microscopic study. *Cancer* 57: 2077-2088, 1986.
- Izumi K, Maeda T, Cheng J, Saku T: Primary leiomyosarcoma of the maxilla with regional lymph node metastasis. Report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 80: 310-319, 1995.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell NR: In: Robbins Basic Pathology 8th edition, Philadelphia: PA Saunders Elsevier, 835, 2007.
- Mesquita RA, Migliari DA, Sousa SOMD, Alves MR: Leiomyosarcoma of the buccal mucosa: A case report. *J Oral Maxillofac Surg* 56: 504-507, 1998.
- Montgomery E, Goldblum JR, Fisher C: Leiomyosarcoma of the head and neck: a clinicopathological study. *Histopathology* 40: 518-525, 2002.
- Nikitakis NG, Lopes MA, Bailey JS, Blanchaert Jr RH, Ord RA, Sauk JJ: Oral leiomyosarcoma: review of the literature and report of two cases with assessment of the prognostic and diagnostic significance of immunohistochemical and molecular markers. *Oral Oncol* 38: 201-208, 2002.
- Nishi M, Mimura T, Senba I: Leiomyosarcoma of the maxilla. *J Oral Maxillofac Surg* 45:64-68, 1987.
- Schenberg ME, Slootweg PJ, Koole R: Leiomyosarcomas of the oral cavity. Report of four cases and review of the literature. *J Craniomaxillofac Surg* 21:342-347, 1993.
- Stout AP, Hill WT: Leiomyosarcoma of the superficial soft tissues. *Cancer* 11:844-854, 1958.
- Suárez-Alén F, Otero-Rey E, Peñamaría-Mallón M, García-García A, Blanco-Carrión A: Oral leiomyosarcoma: the importance of early diagnosis. *Gerodontology* 32(4):314-317, 2014.
- Sumida T, Hamakawa H, Otsuka K, Tanioka H: Leiomyosarcoma of the maxillary sinus with cervical lymph node metastasis. *J Oral Maxillofac Surg* 59: 568-571, 2001.
- Vilos GA, Rapidis AD, Lagogiannis GD, Apostolidis C: Leiomyosarcomas of the Oral Tissues: Clinicopathologic Analysis of 50 Cases. *J Oral Maxillofac Surg* 63:1461-1477, 2005.
- Weitzner S: Leiomyosarcoma of the anterior maxillary alveolar ridge. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 50(1):62-64, 1980.
- Yan B, Li Y, Pan J, Xia H, Li LJ: Primary oral leiomyosarcoma: a retrospective clinical analysis of 20 cases. *Oral Dis* 16:198-203, 2010.

Διεύθυνση επικοινωνίας:

Ζανάκης Στυλιανός

Βασ. Σοφίας 114,

115 27 Αθήνα, Ελλάδα

Τηλ. 2132088245, 6944898957

e-mail zanakisns@gmail.com

Address:

Zanakis Stylianos

114 Vas. Sofias Street,

115 27, Athens, Greece

Tel: 0030 2132088245, 0030 6944898957

e-mail zanakisns@gmail.com