

Przerzut raka szyjki do skóry sromu po 9 latach od radykalnego leczenia operacyjnego z uzupełniającą radio- i chemioterapią – opis przypadku

Cutaneous vulvar metastases of cervical cancer 9 years after radical surgical excision followed by radiochemotherapy – case report

Метастаз рака шейки в коже вульвы по истечении 9 лет после радикального операционного лечения при дополнительной радио- и химиотерапии – описание случая

¹ Oddział Ginekologii i Położnictwa w Ustce, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Słupsku. Ordynator: dr n. med. Adam Cieminski

² Katedra i Zakład Patomorfologii, Gdańskie Uniwersytet Medyczny, ul. Dębniki 7, 80-211 Gdańsk. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wojciech Biernat
Correspondence to: Oddział Ginekologii i Położnictwa w Ustce, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Słupsku, ul. Mickiewicza 12, 76-270 Ustka,
tel.: 59 815 42 20

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Przerzuty raka szyjki macicy do skóry nawet w zaawansowanych stadiach choroby występują niezmiernie rzadko, zwykle w okresie do 10 lat od pierwotnego rozpoznania, stanowiąc około 0,1-2% wszystkich przypadków. Ich najczęstsza lokalizacja to ściana brzucha, następnie srom i w dalszej kolejności przednia ściana klatki piersiowej. Zazwyczaj rozpoznawane są jako zmiana pojedyncza, rzadziej wielogniskowo. W pracy przedstawiono przypadek izolowanego przerzutu raka szyjki do skóry sromu o typie histologicznym raka gruczołowo-plaskonablonkowego po 9 latach od radykalnego leczenia operacyjnego. W okresie od pierwotnego leczenia do rozpoznania przerzutu u chorej zastosowano uzupełniającą radioterapię (tele- i brachyterapię), następnie po 8 latach usunięto chirurgicznie wznowę nowotworu w obrębie jamy brzusznej, umiejscowioną w sieci większej, a także w obrębie jej powłok, oraz przeprowadzono następną chemioterapię. Histopatologiczna ocena zmiany pierwotnej w obrębie szyjki macicy oraz wtórnej w obrębie skóry wykluczyła jej pierwotny punkt wyjścia ze sromu i potwierdziła przerzutowy charakter nowotworu o typie *adenosquamosum carcinoma*. Po chirurgicznym wycięciu przerzutu u pacjentki zastosowano uzupełniającą chemioterapię. Mimo zastosowania leczenia uzupełniającego odnotowano szybką progresję choroby od momentu rozpoznania przerzutu, potwierdzoną w badaniach obrazowych – MR (krągłe zmiany ogniskowe w płucach i w wątrobie o charakterze zmian wtórnych oraz powiększone patologicznie węzły chłonne pachwinowe obustronnie) i TK jamy brzusznej (obraz wskazujący na zmianę miejscową w miednicy mniejszej). Przerzut raka szyjki do skóry uznaje się za niekorzystny rokowniczo czynnik, związany z zaawansowaną krańcową postacią choroby lub wznową miejscową z licznymi odległymi przerzutami, co potwierdza przedstawiony przypadek. Leczenie ma charakter paliatywny i obejmuje chemo-, radioterapię i chirurgiczne wycięcie zmiany jako metody samodzielne lub skojarzone. Średnie przeżycie od momentu rozpoznania to zaledwie około 3-4 miesiące. Zaledwie 20% chorych przeżywa powyżej 1 roku.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, przerzut do skóry, rozpoznanie, leczenie, progresja choroby

Summary

Cutaneous metastases of cervical cancer are extremely rare, even in late stage disease. They usually appear up to 10 years after first diagnosis in about 0.1-2.0% of all cases. They most frequently appear in the abdomen, vulva and anterior chest, usually as an isolated lesion; multifocal lesions are rare. We present a case of an isolated cutaneous vulvar metastasis of an adenosquamous cervical cancer, developing 9 years after radical surgical treatment followed by radiotherapy (tele- and brachytherapy), 8 years later undergoing surgical excision of recurrent tumor with subsequent chemotherapy. Histological study of both primary cervical and secondary cutaneous lesions excluded vulva as place of origin, confirming metastatic character of adenosquamous tumor. Upon surgical excision of the metastasis, the patient received

adjuvant chemotherapy. Unfortunately, rapid progression followed in spite of treatment instituted, as confirmed by imaging studies (multiple round focal lesions in the lungs and liver, bilaterally enlarged inguinal lymph nodes consistent with secondary tumor seeding seen on magnetic resonance imaging and a local intrapelvic lesion visualized by computed tomography). Cutaneous metastases of cervical cancer are considered a ominous prognostic factor, associated with far-advanced terminal phase of the disease or local recurrence with multiple distant metastases, as confirmed by the present case. In this setting, treatment is palliative only, consisting in chemotherapy, radiotherapy and surgical excision of the lesion, used either in combination or alone. Mean survival since diagnosis is only 3-4 months and only about 20% of the patients survive over 1 year.

Key words: cervical cancer, cutaneous metastases, diagnosis, treatment, disease progression

Содержание

Метастазы в коже шейки матки появляются чрезвычайно редко, даже при развитых стадиях заболевания, обычно до 10 лет после первичного распознания, составляют около 0,1-2% всех случаев. Их наиболее частая локализация это стенка брюха, потом вульва, а в дальнейшей последовательности передняя стенка грудной клетки. Обычно распознаются как отдельные изменения, иногда с несколькими очагами. В статье представлен случай изолированного метастаза рака шейки в коже вульвы гистологического типа рака железисто-плоскозитиального по истечении 9 лет после радикального операционного лечения. Во время после первичного лечения до распознания метастаза у больной применялась дополнительная радиотерапия (теле- и брахитерапия), после этого (прошло 8 лет) был удален рецидив новообразования в области брюшной полости находящийся в сети большей, а также в области ее оболочки и проведена последующая химиотерапия. Гистологическая оценка первичного изменения в области шейки матки, а также вторичная в области кожи исключила ее первичную точку выхода из вульвы и подтвердила метастазный характер новообразования типа аденоэпидермального карциномы. После хирургического удаления метастаза у пациентки применялась дополнительная химиотерапия. Было отмечено быстрое развитие болезни от момента распознания метастаза, несмотря на применение дополнительного лечения, подтвержденное в картинах исследований – МР (круглые, очаговые изменения в легких и печени в виде повторных изменений, а также патологически увеличенные лимфатические узлы паравернаторные) и ТК брюшной полости (картина свидетельствующая о локальном изменении в малом тазу). Метастаз рака шейки в коже считается прогностически неблагоприятным фактором связанным с развивающейся конечной стадией заболевания или местным рецидивом с многочисленными позднейшими метастазами. Это подтверждает представленный случай. Лечение при таких заболеваниях имеет паллиативный характер и включает химиорадиотерапию, а также хирургическое удаление изменения, как метод самостоятельного или комбинированного лечения. Средний период жизни считая от момента распознания это всего около 3-4 месяцев. Только 20% больных живет более одного года.

Ключевые слова: рак шейки матки, метастаз в коже, распознание, лечение, прогрессирование болезни

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka, lat 73, po 9 latach od radykalnego leczenia operacyjnego raka szyjki macicy z nastepowa radio- i chemioterapią, przyjęta 11 maja 2010 r. na oddział ginekologiczny szpitala w Ustce celem diagnostyki i leczenia z powodu guza sromu.

PRZEBIEG CHOROBY

2001 r. – pierwotne radykalne leczenie operacyjne i nastepowa radioterapia

Listopad 2001 r. – u pacjentki z powodu raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IIA wg FIGO przeprowadzono radykalne leczenie operacyjne obejmujące wycięcie macicy z przydatkami sposobem Wertheima-Meigsa. W wyniku badania histopatologicznego stwierdzono: *carcinoma adenosquamosum colli uteri*, węzły chłonne zaslonowe strona prawa – przerzuty w dwóch węzłach.

CASE REPORT

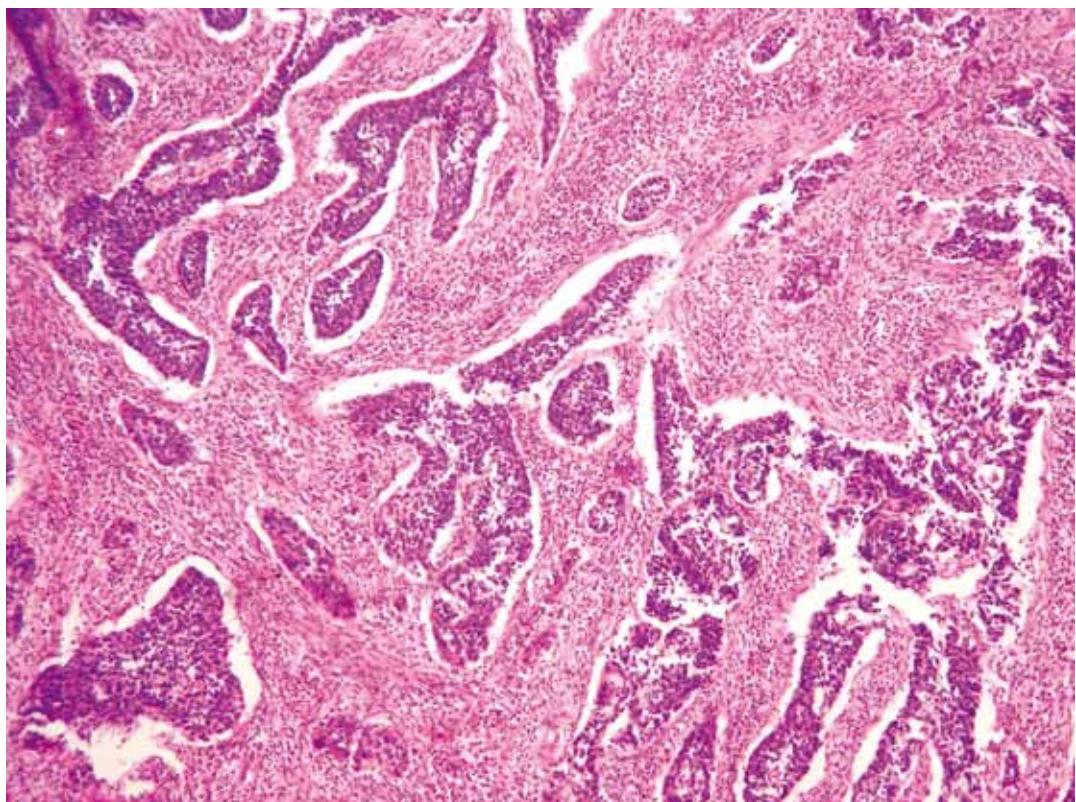
A female, aged 73, presenting 9 years after radical surgical treatment of cervical cancer with subsequent radio- and chemotherapy, was admitted to the Department of Gynecology of the regional hospital in Ustka, on 11th May, 2010, for diagnosis and treatment of a vulvar tumor.

MEDICAL HISTORY

2001 – primary radical surgical treatment, followed by radiotherapy

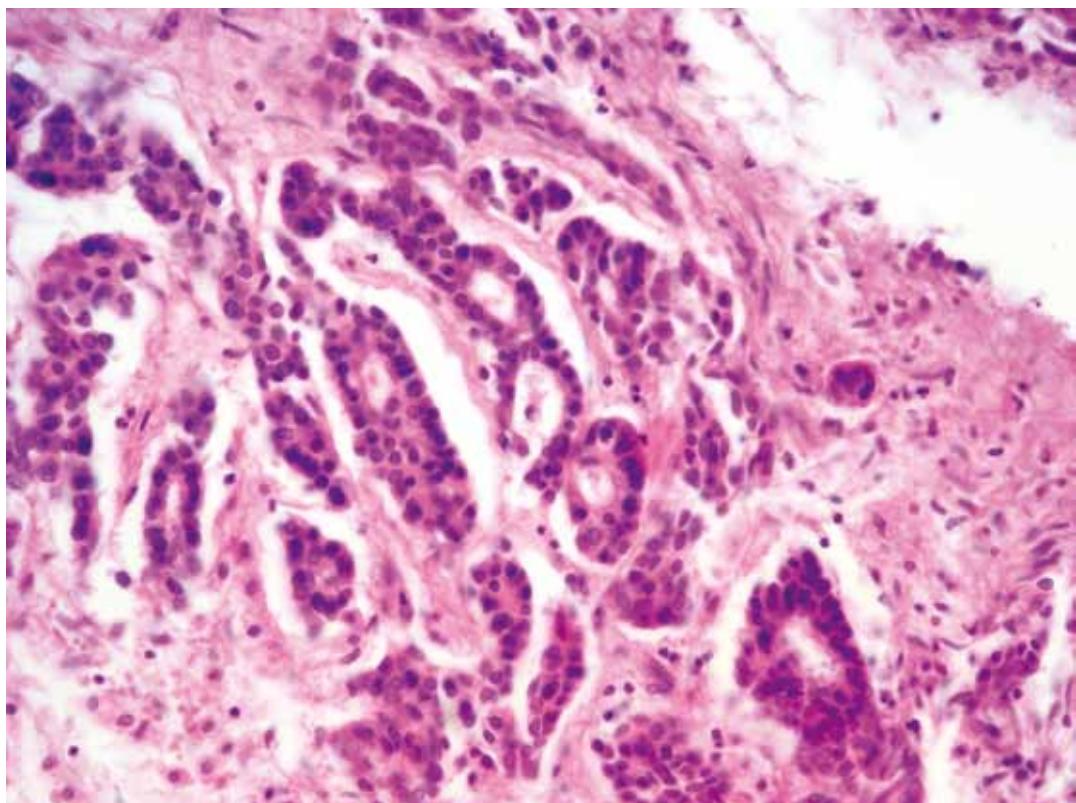
November 2001 – the patient was diagnosed with FIGO stage IIA cervical cancer and underwent radical surgical treatment including hysterectomy with adnexectomy, m. Wertheim-Meigs. Histological study revealed adenosquamous cervical cancer with metastases to right obturator lymph nodes.

December 2001 – the patient received adjuvant radiotherapy (tele- and brachytherapy).



Rys. 1. Pierwotny rak szyjki macicy – histologiczne cechy charakterystyczne dla carcinoma adenosquamosum z przewagą zróżnicowania płaskonabłonkowego

Fig. 1. Primary cervical cancer – histological features of an adenosquamous cancer with predominating squamous epithelial differentiation



Rys. 2. Pierwotny rak szyjki macicy o typie histologicznym carcinoma adenosquamosum – ognisko zróżnicowania gruczołowego

Fig. 2. Primary cervical cancer presenting histological features of an adenosquamous cancer – area of adenomatous differentiation

Grudzień 2001 r. – przeprowadzono uzupełniającą radioterapię (tele- i brachyterapię).

Od tego czasu pacjentka znajdowała się pod stałą kontrolą ginekologiczną. W marcu 2009 r. stwierdzono obrzęk koźnicy dolnej prawej i powiększone węzły chłonne pachwinowe prawostronnie. W badaniu TK jamy brzusznej uzyskano obraz powiększonych węzłów chłonnych obu pachwin o cechach limfadenopatii.

2009 r. – wznowa choroby w obrębie jamy brzusznej i jej powłok – leczenie operacyjne z uzupełniającą chemioterapią

Maj 2009 r. – z powodu podejrzenia wznowy nowotworu pod kliniczną postacią guza w podbrzuszu strony prawej wykonano zabieg relaparotomii, w trakcie którego stwierdzono guz w postaci konglomeratu obejmującego kątnicę + 2-3 pętle jelita krętego o pogrubiałych sztywnych ścianach z cechami niedrożności.

Zakres zabiegu: *Deliberatio adhesiones. Resection partialis intestini ilei. Anastomosis laterolateralis-ileotransversostomia. Resection partialis omenti majoris diagnostica. Excision tumoris segmenti abdominis.*

W wyniku badania histopatologicznego: pętla jelita krętego o pogrubiałych ścianach z otworem perforacyjnym, przerzut nowotworu w obrębie fragmentu sieci większej i guza powłok brzuszych.

Czerwiec – październik 2009 r. – nastepowa chemioterapia: 6 cykli (topotekan + cisplatyna).

Obserwacja po leczeniu

Styczeń 2010 r. – w badaniu MR miednicy stwierdzono: brak cech wznowy miejscowej, dominują zmiany po zastosowanej radioterapii.

Since then, the patient was under close gynecologic supervision. In March 2009 she presented with right inferior limb edema and enlarged right inguinal lymph nodes. Abdominal computed tomography revealed bilateral inguinal lymphadenopathy.

2009 – recurrence of the disease within the abdominal cavity and integument – surgical treatment followed by chemotherapy

May 2009 – relaparotomy due to suspected recurrence in the form of hypogastric tumor on the right, revealed a neoplastic infiltrate encompassing caecum, 2-3 loops of ileum with thickened and stiff walls, resulting in ileus.

Surgery included: freeing of adhesions, partial excision of ileum, ileocolic side-to-side anastomosis, partial omentectomy and excision of an omental tumor.

Histological study revealed thickened ileal wall, perforation of ileum, omental metastasis and an integumental tumor.

June – October 2009 – adjuvant chemotherapy: overall 6 cycles (topotecan + cisplatin).

Post-treatment follow-up

January 2010 – pelvic MRI revealed only radiation-induced lesions with no signs of local recurrence.

2010 – recurrence of the disease, development of a cutaneous vulvar metastasis and rapid disease progression in spite of adjuvant treatment

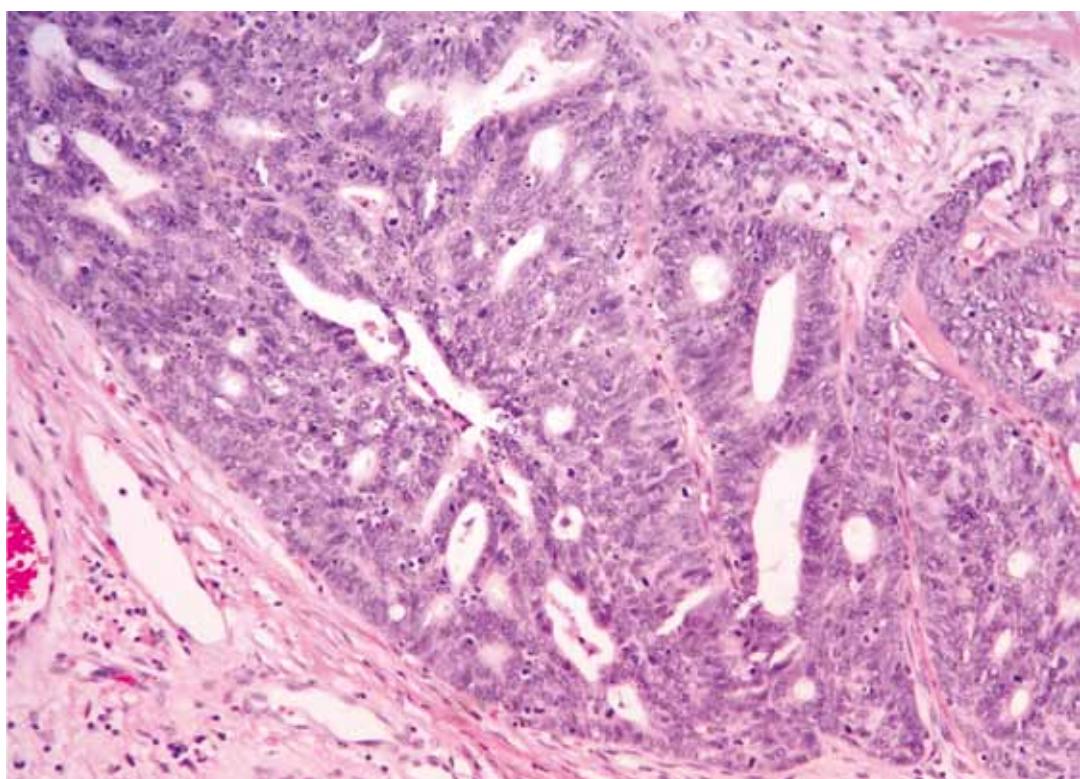
May 2010 – radical excision of a vulvar tumor, whereby histological study revealed an adenosquamous cancer.

The patient was referred for adjuvant chemotherapy.

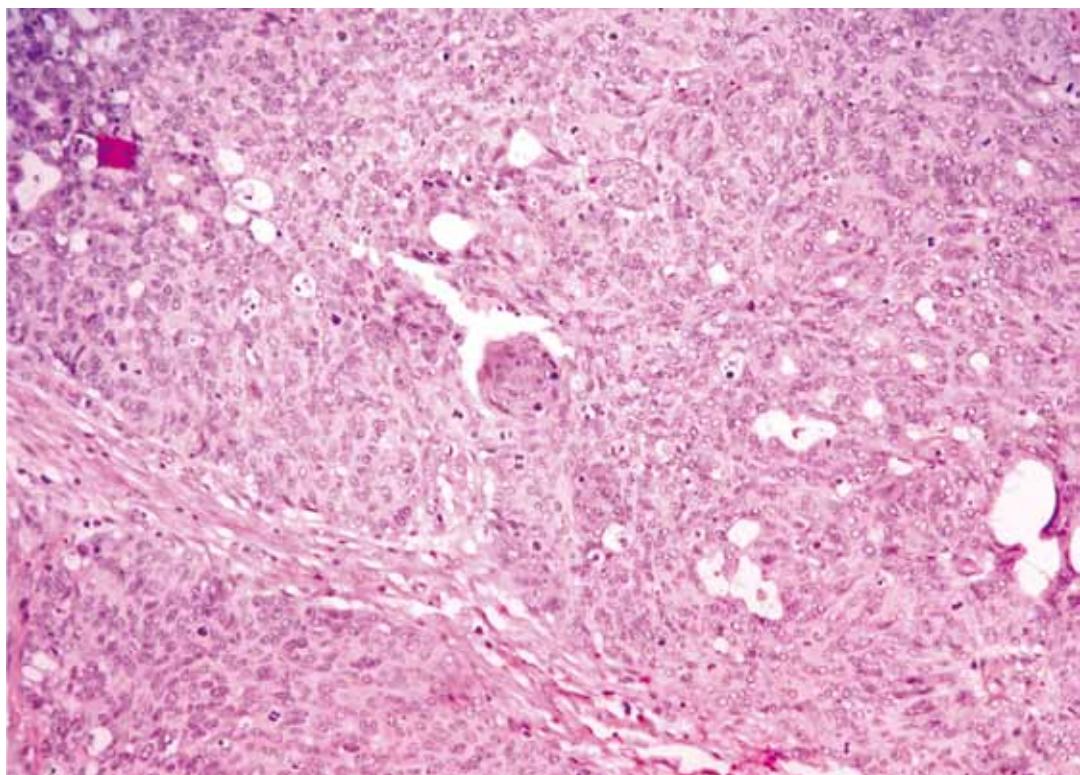
Przerzuty raka szyjki do skóry Cutaneous metastases of cervical cancer	
Częstość Incidence	0,1-2% wszystkich przypadków ⁽²⁾ , brak istotnego związku ze stopniem zaawansowania klinicznego wg FIGO ⁽¹⁾ 0.1-2.0% of all cases ⁽²⁾ , lack of correlation with FIGO stage ⁽¹⁾
Epidemiologia Epidemiology	Stwierdza się do 10 lat od pierwotnego rozpoznania ^(5,6) , częściej w przypadku raka gruczołowego niż płaskonabłonkowego ⁽⁸⁾ Develop up to 10 years after the first diagnosis ^(5,6) , more frequent in patients with adenomatous cancer than in those with squamous-epithelial tumor type ⁽⁸⁾
Etiologia (patofizjologia) Etiology/pathophysiology	Patomechanizm powstawania niejasny ^(3,13,16) . Poorly understood mechanism ^(3,12,16) . I – droga limfatyczna (najbardziej prawdopodobna) I – by lymphatic spread (most probable) II – krwiopochodna II – blood-borne III – przez ciągłość III – by continuity
Lokalizacja Location	Najczęściej: ściana brzucha, srom, przednia ściana klatki piersiowej oraz koźnicy dolne ⁽⁸⁻¹⁰⁾ Usually abdominal integument, vulva, anterior chest and inferior limbs ⁽⁸⁻¹⁰⁾
Makroskopowe cechy kliniczne Macroscopic features	Zwykle zmiany pojedyncze, rzadziej o charakterze wielogniskowym ^(4,8) Usually isolated lesions, rarely multifocal ^(4,8) Trzy klasyczne postacie makroskopowe: guzek, tarczka, zapalna teleangiektazja ⁽¹⁾ Three classic macroscopic presentations: nodule, plaque, inflammatory telangiectasia ⁽¹⁾
Rokowanie Prognosis	Czynnik niekorzystny rokowniczo, związany z zaawansowaną, krańcową postacią choroby lub wznową miejscową z licznymi odległymi przerzutami ^(5,6,13,14) . Średnie przeżycie od rozpoznania około 3-4 miesięcy, zaledwie 20% przeżywa powyżej 1 roku ^(3,6,8,13-15) An unfavorable prognostic factor, associated with far-advanced, terminal phase of the disease or local recurrence with multiple distant metastases ^(5,6,13,14) . Mean survival post-diagnosis: 3-4 months, only 20% of patients survive over 1 year ^(3,6,8,13-15)
Leczenie Treatment	Paliatywne: chemo-, radioterapia, chirurgiczne wycięcie zmiany, jako metody samodzielne lub skojarzone ^(11,12) Palliative: chemotherapy, radiotherapy, surgical excision of lesions – used either alone or in combination ^(11,12)

Tabela 1. Przerzuty raka szyjki do skóry – charakterystyka

Table 1. Cutaneous metastases of cervical cancer – an overview



Rys. 3. Guz przerzutowy w obrębie skóry sromu o typie histologicznym carcinoma adenosquamosum – przewaga zróżnicowania gruczołowego
Fig. 3. Metastatic tumor in the vulvar skin, presenting histological features of an adenosquamous cancer with predominating adenomatous component



Rys. 4. Guz przerzutowy w obrębie skóry sromu o typie histologicznym carcinoma adenosqamosum – histologiczne cechy charakterystyczne dla komponenty płaskonablonkowej
Fig. 4. Metastatic tumor in the vulvar skin, consistent with an adenosquamous cancer – histological features consistent with squamous-epithelial component

2010 r. – wznowa choroby – przerzut do skóry sromu i szybka progresja choroby od momentu rozpoznania pomimo leczenia uzupełniającego

11 maja 2010 r. – wycięcie guza ze skóry sromu – podejrzenie wznowy.

W wyniku badania histopatologicznego: *carcinoma adenosquamosum – excisio completa*.

Chora zakwalifikowana do uzupełniającej chemioterapii.

Czerwiec 2010 r. – w badaniu MR stwierdzono drobne zmiany ogniskowe w płucach i w wątrobie o charakterze zmian wtórnego, powiększone patologiczne węzły w pachwinach obustronne.

Sierpień 2010 r. – początek chemioterapii (topotekan + cisplatyna).

Wrzesień 2010 r. – w badaniu TK jamy brzusznej stwierdzono: obraz przemawiający za wznową miejscową w miednicy mniejszej.

OBRAZY HISTOLOGICZNE STWIERDZONYCH ZMIAN

I. Pierwotny nowotwór szyjki macicy to rak gruczołowo-płaskonablonkowy (*carcinoma adenosquamosum*) – przeważającą część stanowi nisko zróżnicowana komponenta płaskonablonkowa z nielicznymi ogniskami zróżnicowania gruczołowego (rys. 1, 2).

June 2010 – MRI visualized minute focal pulmonary and hepatic lesions consistent with tumor metastases and bilaterally enlarged inguinal lymph nodes.

August 2010 – initiation of chemotherapy (topotecan + cisplatin).

September 2010 – computed tomography revealed an intrapelvic local recurrence.

MICROSCOPIC APPEARANCE OF SURGICAL SPECIMENS

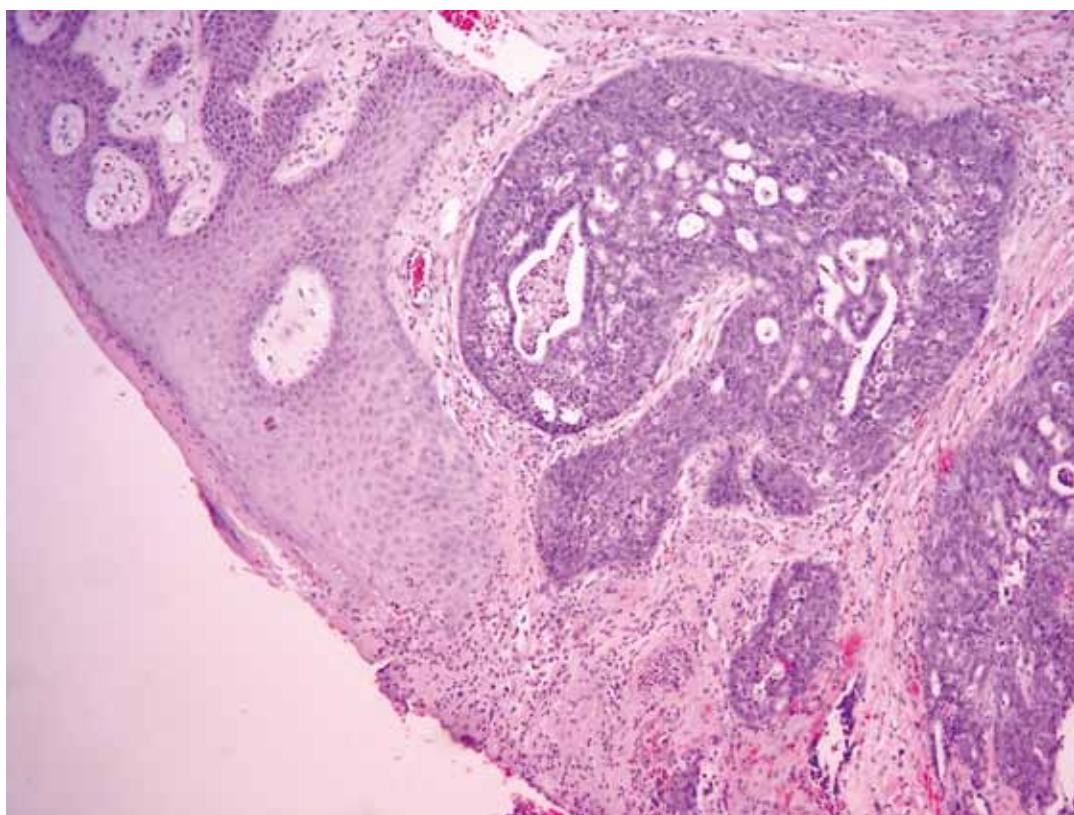
I. Primary cervical cancer consistent with adenosquamous cancer, with predominating poorly differentiated squamous-epithelial component and sparse foci of adenomatous differentiation (figs. 1 and 2).

II. Metastatic tumor from the vulvar area. Histological appearance consistent with an adenosquamous cancer with predominating adenomatous component (figs. 3 and 4).

III. Metastatic tumor in the vulvar skin. Lack of VIN features adjacent to the lesion (fig. 5).

COMMENTARY

Development of cutaneous metastases in female genital malignancies is associated mainly with their location in the breast and ovary⁽¹⁾. Correlation thereof with cervical cancer is extremely



Rys. 5. Guz przerzutowy w obrębie skóry sromu – poniżej nablonka rak o typie histologicznym adenosquamosus z widocznym brakiem komórek o cechach VIN w sąsiedztwie

Fig. 5. Metastatic tumor in the vulvar skin – subepithelial tumor presenting histological features of an adenosquamous cancer with no adjacent VIN cells

II. Guz przerzutowy okolicy skóry sromu (*carcinoma adenosquamosum*) – dominującą składową stanowi komponenta gruczołowa (rys. 3, 4).

III. Guz przerzutowy okolicy skóry sromu – brak cech VIN w sąsiedztwie stwierzonej zmiany (rys. 5).

KOMENTARZ

Występowanie przerzutów do skóry w przypadku nowotworów narządu rodnego u kobiet związane jest głównie z ich lokalizacją w obrębie sutka i jajnika⁽¹⁾. Z kolei w raku szyjki macicy stanowią niezmierną rzadkość (0,1-2% przypadków), nawet w zaawansowanych stadiach choroby⁽²⁻⁴⁾. Diagnozuje się je zwykle w okresie do 10 lat od pierwotnego rozpoznania^(5,6). Zgodnie z naszą wiedzą, jak dotąd w świecie opisano zaledwie nieco powyżej 25 przypadków przerzutów raka szyjki do skóry⁽⁷⁾. Ich najczęstsza lokalizacja to ściana brzucha, następnie srom i w dalszej kolejności przednia ściana klatki piersiowej⁽⁸⁻¹⁰⁾. Zazwyczaj rozpoznawane są jako zmiana pojedyncza, rzadziej wielogniskowo^(4,8). W pracy przedstawiono przypadek izolowanego przerzutu raka szyjki do skóry sromu o typie histologicznym raka gruczołowo-płaskonablonkowego po 9 latach od radykalnego leczenia operacyjnego i uzupełniającej radio- i chemioterapii. W ocenie histopatologicznej zarówno zmiana pierwotna w obrębie szyjki macicy, jak i wtórna w obrębie skóry stanowią ten sam typ nowotworu – *carcinoma adenosquamosum*, co przy braku cech VIN w sąsiedztwie wtórnego guza wyklucza jego pierwotny punkt wyjścia ze sromu i stanowi dowód na przerzutowy charakter. Według wszystkich autorów stwierdzenie izolowanej zmiany przerzutowej do skóry w przebiegu raka szyjki macicy jest wykładnikiem rozpoczynającego się procesu uogólnionej choroby nowotworowej. Leczenie w takich przypadkach ma charakter paliatywny i obejmuje chemio-, radioterapię i chirurgiczne wycięcie zmiany jako metody samodzielne lub skojarzone^(11,12). Średnie przeżycie od momentu rozpoznania to zaledwie około 3-4 miesiące. Zaledwie 20% chorych przeżywa powyżej 1 roku^(3,6,8,13-15).

PIŚMIENIĘCTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Browstein M.H., Helwig E.B.: Metastaic tumors of the skin. Cancer 1972; 29: 1298-1307.
2. Brady L.W., O'Neill E.A., Farber S.H.: Unusual sites of metastasis. Semin. Oncol. 1977; 4: 59-64.
3. Behtash N., Ghaemmaghami F., Yarandi F. i wsp.: Cutaneous metastasis from carcinoma of the cervix at the drain site. Gynecol. Oncol. 2002; 85: 209-211.
4. Freeman C.R., Rozenfeld M., Schopflocher P.: Cutaneous metastases from carcinoma of the cervix. Arch. Dermatol. 1982; 118: 40-41.
5. Daw E., Riley S.: Umbilical metastasis from squamous carcinoma of the cervix. Case report. Br. J. Obstet. Gynecol. 1982; 89: 1066.
6. Copas R.R., Spann C.O., Thoms W.W., Horwitz I.R.: Squamous cell carcinoma of the cervix metastatic to a drain. Gynecol. Oncol. 1995; 56: 102-104.
7. Khurana R., Singh S.: Isolated cutaneous metastasis to thigh from cancer cervix – fourteen years after curative radiotherapy. The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics 2009; 11: 1.
8. Imachi M., Tsukamoto N., Kinoshita S., Nakano H.: Skin metastasis from carcinoma of uterine cervix. Gynecol. Oncol. 1993; 48: 349-354.
9. Hayes A.G., Berry A.D.: Cutaneous metastasis from squamous cell carcinoma of the cervix. J. Am. Acad. Dermatol. 1992; 26: 849-850.
10. Liro M., Kobierski J., Brzóska B.: Isolated metastases of cervical cancer to the abdominal wall – a case report. Ginekol. Pol. 2002; 73: 704-708.
11. Tharakaram S., Rajendran S.S., Premalatha S. i wsp.: Cutaneous metastasis from carcinoma cervix. Int. J. Dermatol. 1985; 24: 598-599.
12. Behtash N., Mehrdad N., Shamshirsaz A. i wsp.: Umbilical metastasis in cervical cancer. Arch. Gynecol. Obstet. 2008; 278: 489-491.
13. Pertzborn S., Buekers T.E., Sood A.K.: Hematogenous skin metastasis from cervical cancer at primary presentation. Gynecol. Oncol. 2000; 76: 416-417.
14. Malfetano J.H.: Skin metastasis from cervical carcinoma: a fatal event. Gynecol. Oncol. 1986; 24: 177-182.
15. Grabiec M., Walentynowicz M., Marszałek A.: Rak w kikucie szyjki macicy z mnogimi przerzutami do skóry krocza. Ginekol. Pol. 2010; 81: 140-143.
16. Palaia I., Angioli R., Cutillo G. i wsp.: Skin relapse from cervical cancer. Gynecol. Oncol. 2002; 87: 155-156.

rare, accounting for 0.1-2.0% of the cases , even in late-stage disease⁽²⁻⁴⁾. They are usually detected within the 10 years following primary diagnosis^(5,6). To the authors' knowledge, to date only about 25 cases of cutaneous metastases of cervical cancer have been reported worldwide⁽⁷⁾. Their most common location is abdominal wall, vulva and anterior chest⁽⁸⁻¹⁰⁾. They usually present as isolated lesions, rarely multifocal^(4,8). The presented case of an isolated metastasis of cervical adenosquamous cancer to vulvar skin 9 years after radical surgical excision, followed by radio- and chemotherapy. On histological studies, both the primary cervical and the secondary cutaneous lesion were consistent with the same tumor type – adenosquamous cancer. Lack of VIN features adjacent to the secondary tumor enable exclusion of vulva as its locus of origin and support its metastatic nature. In general opinion, detection of an isolated metastatic cutaneous lesion in the setting of a cervical cancer heralds the onset of a generalized neoplastic disease. In such cases, treatment is palliative only and includes chemotherapy, radiotherapy and surgical excision of the lesion, used either alone or in combination^(11,12). Mean post-diagnosis survival is about 3-4 months only. Only about 20% of the patients survive over 1 year^(3,6,8,13-15).