

1.1 Γενικά

Ως μετάσταση ορίζεται η μεταφορά νόσου από ένα όργανο ή τμήμα οργάνου σε άλλο μη συνδεδεμένο άμεσα μαζί του. Η μετάσταση είναι πολύπλοκη βιολογική διεργασία, κατά την οποία νεοπλασματικά κύτταρα διαφεύγουν από την πρωτοπαθή εστία, εισβάλλουν στις λεμφικές και αγγειακές οδούς και διασκορπίζονται σε απομακρυσμένες θέσεις, όπου νεοπλασματικά έμβολα ακινητοποιούνται στην μικροκυκλοφορία (De Vita και συν 1982).

Τα τριχοειδή, τα φλεβίδια και τα λεμφαγγεία προβάλλουν ελάχιστη αντίσταση στην διήθηση των νεοπλασματικών κυττάρων, λόγω του λεπτού τοιχώματος και των χαλαρών μεσοκυττάρων δεσμών (Fisher και Fisher 1966). Επιπλέον τα λεμφικά τριχοειδή δεν έχουν συμπαγή βασική μεμβράνη περιέχουσα κολλαγόνο τύπου IV και λαμινίνη (Barsky και συν 1983). Ως εκ τούτου διήθηση στις λεμφικές οδούς είναι η οδός ελάχιστης αντιδράσεως για τα επιθηλιακά καρκινικά κύτταρα και αυτό πιθανώς εξηγεί γιατί η λεμφική διασπορά παρατηρείται συνήθως πρώτη στους ασθενείς με καρκινώματα.

Τα κακοήθη νεοπλάσματα επιθηλιακής προελεύσεως που εμφανίζονται στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου ή σε άλλα όργανα ή συστήματα (οισοφάγος, μαστός, γαστρεντερικό, ουρογεννητικό) συνοδεύονται ενίοτε από σύγχρονη μετάσταση στους τραχηλικούς λεμφαδένες. Άλλοτε η λεμφαδενική μετάσταση εμφανίζεται μετά την αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς νεοπλάσματος (μετάχρονη), ή σύγχρονα με την εμφάνιση υποτροπής.

Το ποσοστό των περιπτώσεων στις οποίες εμφανίζεται λεμφαδενική μετάσταση, κλινικά ή εργαστηριακά διαγνωσμένη, διαφέρει, εξαρτάται δε από το είδος του πρωτοπαθούς νεοπλάσματος. Ο επιπολασμός κυμαίνεται από 0,003-0,55% για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος έως 87% για το

ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του βλεννογόνου του ρινοφάρυγγα.

Η ύπαρξη λεμφαδενικών μεταστάσεων δυνατόν να μην επηρεάζει την πρόγνωση του ασθενούς, όπως στην περίπτωση του θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς, ή να επηρεάζει αυτήν δραματικά, όπως στην περίπτωση του μελανώματος του δέρματος. Σε γενικές γραμμές όμως αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους γνωστούς παράγοντες που επηρεάζουν την επιβίωση. Μία σειρά από άλλες παραμέτρους, που επίσης εξαρτώνται από τη φύση του πρωτοπαθούς νεοπλάσματος και οι οποίες επηρεάζουν την θεραπευτική αντιμετώπιση και την εξέλιξη της νόσου, θα εξετασθούν στα επιμέρους κεφάλαια.

Νεοπλάσματα που εμφανίζουν τοπική φλεγμονώδη αντίδραση γύρω από την πρωτοπαθή θέση, εμφανίζουν μικρότερα ποσοστά λεμφαδενικών μεταστάσεων και έχουν καλύτερη πρόγνωση. Τα νεοπλάσματα αυτά είναι συνήθως καλύτερα διαφοροποιημένα και λιγότερο διηθητικά στην περιφέρεια. Νεοπλάσματα χαμηλής διαφοροποίησεως με μεγαλύτερη διηθητική ικανότητα σχετίζονται με ελάχιστη φλεγμονώδη αντίδραση και κακή πρόγνωση (Lane και συν 1961, Sessions και Picken 1998).

Οι επιχώριοι λεμφαδένες εμφανίζουν ενίοτε σημεία αντιδράσεως προς το γειτονικό κακόηθες νεόπλασμα. Δεν είναι σπάνιο ο κλινικά ύποπτος για νεοπλασματική διήθηση λεμφαδένας να αποδεικνύεται απλά υπερπλαστικός, γεγονός που υποδηλώνει ενεργοποίηση του ανοσοβιολογικού συστήματος. Αυτό θεωρείται θετικό προγνωστικό σημείο, ενώ αδρανείς λεμφαδένες χωρίς λεμφοκύτταρα θεωρείται ότι συνδέονται με χειρότερη πρόγνωση (Carter 1974, Berlinger και συν 1976, Fertito 1976). Άλλοι συγγραφείς όμως έχουν επιστήσει την προσοχή σχετικά με την χρήση της μορφολογίας των λεμφαδένων στην πρόβλεψη της προγνώσεως (Futrell και συν 1971, McGarran και Bauer 1975). Ο Batsakis

(1979) σημειώνει, ότι οι μορφολογικοί χαρακτήρες που θα μπορούσαν να έχουν σημασία, καταστρέφονται από την ακτινοθεραπεία.

Παρόλο που η διαίσθηση υπαγορεύει ότι ο ρόλος των τραχηλικών λεμφαδένων είναι κρίσιμος στον καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου και των λοιπών οργάνων και συστημάτων, τι ακριβώς συμβαίνει σ' αυτό το επίπεδο δεν είναι ευκρινές. Είναι οι λεμφαδένες απλά "φίλτρα" ή είναι υπεύθυνοι για την έναρξη της ανοσοαντιδράσεως προς το νεόπλασμα, ειδικά όταν η αντιγονικότητα είναι χαμηλή; Ανοσοβιολογικές μελέτες επί της αλληλεπίδρασεως ξενιστού-όγκου έγιναν δημοφιλείς στην ογκολογία κεφαλής/τραχήλου, κατεδειχθη δε, ότι ιστοπαθολογικός προσδιορισμός της αντιδραστικότητας των λεμφαδένων σχετίζεται με την επιβίωση. Οι Alberty και Wardelmann (2001) σε μελέτη 1024 τραχηλικών λεμφαδένων από νεκροψίες κατέδειξαν, ότι η αντιδραστικότητα διαφέρει σημαντικά μεταξύ των λεμφαδένων των διαφόρων επιπέδων του τραχήλου, σχετίζεται δε αυστηρά με την ηλικία και την γενική κατάσταση. Πολλές ερωτήσεις ανεφύησαν σχετικά με την σημασία των λεμφαδένων για την συστηματική ανοσία και σχετικά με την επίδραση της θεραπείας των λεμφαδένων στην ανοσοαντίδραση του ξενιστού. Ο Crile (1969) πρώτος διατύπωσε την άποψη ότι αντιδραστικοί επιχώριοι λεμφαδένες σε περιπτώσεις καρκίνου του μαστού δεν πρέπει να απομακρύνονται, διότι προσφέρουν υψηλότερο επίπεδο συστηματικής ανοσίας και αντίσταση στις μεταστάσεις. Επίσης υπάρχει βιβλιογραφία επί των μεταμοσχεύσεων, που υποστηρίζει ότι η τοπική λεμφαδενεκτομή μεταβάλλει την συστηματική αντίσταση του ξενιστού (Flannery και συν 1973). Δεν είναι γνωστό αν αυτό ισχύει για τα νεοπλάσματα. Προσωρινή μετεγχειρητική καταστολή της λειτουργίας των T και B-λεμφοκυττάρων έχει τεκμηριωθεί, η δε ένταση και διάρκειά της σχετίζονται με την προεγχειρητική ανοσοεπάρκεια, την διάρκεια της χειρουργικής επεμβάσεως και την μετάγχιση (Berenbaum και συν 1973, Jubert και συν 1973, Slade και συν 1975). Επίσης είναι γνωστό ότι η χειρουργική αντιμετώπιση των τραχηλικών λεμφαδένων αλλάζει την λεμφική παροχέτευση και ότι αυτό μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα μελλοντικές περιοχικές μεταστάσεις σε ασυνήθεις θέσεις (Northrop και συν 1972). Η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία έχουν επίσης επίδραση στα λεμφοκύτταρα. Ως εκ τούτου, εκφράστηκαν ανησυχίες για πιθανές μεταβολές στην λειτουργία της ανοσίας από τις θεραπευτικές αυτές μεθόδους.

Η πιθανότητα λεμφικής διασποράς, είτε υποκλι-

νικής είτε κλινικά έκδηλης, υπαγορεύεται από ορισμένους παράγοντες μεταξύ των οποίων είναι η θέση, το μέγεθος και το βάθος διηθήσεως του νεοπλάσματος, ο βαθμός διαφοροποίησης του πρωτοπαθούς νεοπλάσματος, η ύπαρξη περινευρικής ή/και περιαγγειακής διηθήσεως, η ύπαρξη φλεγμονώδους αντιδράσεως, το περιεχόμενο των κυττάρων σε DNA (πλοϊδισμός - ploidy) και η εξωκαψική επέκταση. Οι ανωτέρω παράγοντες θα εξετασθούν λεπτομερέστερα στα κατωτέρω κεφάλαια.

1.2 Μηχανισμοί λεμφαδενικών μεταστάσεων

Οι σύγχρονες αντιλήψεις περί καρκίνου εστιάζονται στην υπόθεση ότι η εμφάνιση κακοήθων νεοπλασμάτων οφείλεται σε μεταβολές των φυσιολογικών μηχανισμών του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης και της αποπτώσεως (προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου). Οι ανωτέρω μεταβολές είναι πιθανόν αποτέλεσμα πολλαπλών γενετικών μεταλλαγών, στις οποίες περιλαμβάνονται η ενεργοποίηση πρωτοογκογονιδίων (protooncogenes) ή η απενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών ογκογονιδίων (tumor suppressor genes). Ως εκ τούτου προκύπτουν φαινοτυπικές αλλαγές, όπως ατελής τελική διαφοροποίηση, απώλεια του ελέγχου της φυσιολογικής αναπτύξεως (natural growth control), ατελής απάντηση σε ενδοκυττάρια σήματα για απόπτωση καθώς και ελλιπής αντίδραση στην κυτταροτοξικότητα. Όλα τα ανωτέρω προσφέρουν στα καρκινικά κύτταρα δυνατότητα αναπτύξεως και πολλαπλασιασμού. Οι γενετικές αυτές αλλαγές μπορεί να είναι ιδιοπαθείς αυτόματες (spontaneous) ή κληρονομικές, συνήθως όμως οφείλονται σε ιογενή ή χημικά μεταλλαξιγόνα (mutagens) ή βλάβη στο DNA προκαλούμενη από άμεση ακτινοβολία (Alberts και συν 1994, Petruzzeli και συν 1998). Οι διάφοροι υποπληθυσμοί κυττάρων που αποτελούν έναν όγκο, δεχόμεστε ότι δεν παρουσιάζουν τις ίδιες κυτταρογενετικές ανωμαλίες. Η θεωρία παρουσιάστηκε από τον Fidler και υποστηρίζει, ότι οι υποπληθυσμοί αυτοί διαφέρουν όσον αφορά την ανοσογένεση, την διηθητικότητα, την κινητική του πολλαπλασιασμού, την ευαισθησία στα κυτταροστατικά φάρμακα, και την ικανότητα να μεθίστανται (Fidler και Kripke 1977). Το τοπικό περιβάλλον του όγκου, μπορεί να ευνοήσει την επέκταση πλέον επιθετικών κλώνων και έτσι τον σχηματισμό μεταστάσεως. Παρόλον ότι το μέγεθος των υποπληθυσμών των μεταστατικών κυττά-

ρων μπορεί να είναι μεγάλο, μόνον πολύ μικρό ποσοστό κυκλοφορούντων νεοπλασματικών κυττάρων θα εγκαταστήσουν μεταστατικές αποικίες (Fidler και Hart 1982a).

Η ακολουθία των μοριακών γεγονότων που οδηγεί τα φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα να σχηματίσουν συμπαγή διηθητικό όγκο περιγράφηκε καλύτερα από τους Fearon και Vogelstein (1990) στο αδενοκαρκίνωμα του παχέως εντέρου. Στο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC) δεν υπάρχει κοινώς παραδεδεγμένη αντίστοιχη ακολουθία γεγονότων. Ο Myers (1996) μετά από εκτενή ανασκόπηση πρότεινε μία ακολουθία για το SCC που μοιάζει αρκετά με αυτήν του εντερικού αδενοκαρκινώματος (Πίνακας 1.1).

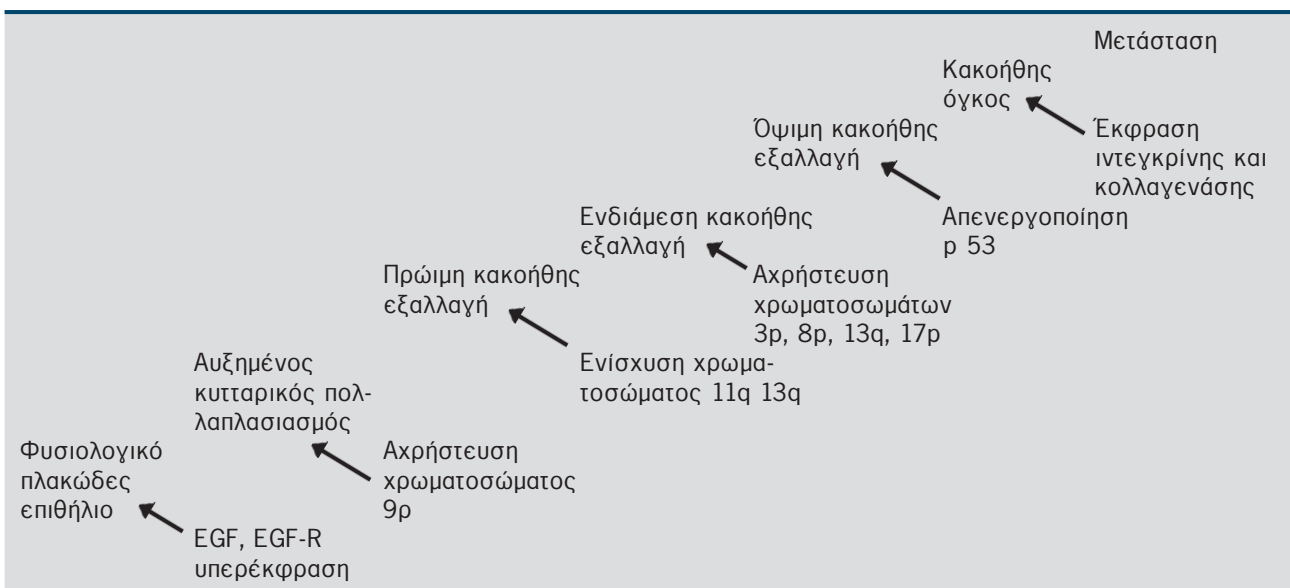
Βασικά χαρακτηριστικά του καρκίνου εν γένει και ως εκ τούτου των κακοήθων νεοπλασμάτων της κεφαλής και του τραχήλου είναι η διήθηση των παρακειμένων ιστών και η μετάσταση σε γειτονικές και απομακρυσμένες θέσεις. Αυτό επιτυγχάνεται με την απώλεια της προσφύσεως (adhesion) με τα γειτονικά νεοπλασματικά κύτταρα και την βασική μεμβράνη, με την παραγωγή ενζύμων και ενδιάμεσων ουσιών που διευκολύνουν την είσοδο των κακοήθων κυττάρων στον γειτονικό συνδετικό ιστό, με την πρόσφυση σε εξωκυττάρια μεμβρανικά μόρια, με την νεοαγγειογένεση και λεμφαγγειογένε-

ση, με την είσοδο ενδοθηλιακών κυττάρων στην κυκλοφορία και την επανέξοδο αυτών μέσω προσφύσεως σε δεσμώτες (ligands), τέλος δε με την επανάληψη της ανωτέρω αλληλουχίας σε απομακρυσμένη (μεταστατική) θέση (Liotta 1986, Liotta 1992, Petruzzei και συν 1998).

Τα περισσότερα κακοήθη επιθηλιακά νεοπλάσματα στην κεφαλή και τον τράχηλο εξελίσσονται από καρκινώματα in situ σε μικροδιηθητικά καρκινώματα, κατόπιν σε διηθητικούς όγκους με διήθηση του διάμεσου συνδετικού ιστού και κατόπιν σε όγκους που διηθούν τους εν τω βάθει ιστούς και εμφανίζουν λεμφαδενικές μεταστάσεις.

Το βασικό χαρακτηριστικό της μεταβάσεως του καρκινώματος in situ σε διηθητικό καρκίνωμα είναι η καταστροφή της υποκείμενης βασικής μεμβράνης. Η μελέτη της τελευταίας παρέχει αξιόλογες πληροφορίες σχετικά με την βιολογική συμπεριφορά των νεοπλασμάτων της κεφαλής και του τραχήλου. Η κατανομή του κολλαγόνου σχετίζεται άμεσα με την παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων (Petruzzei και συν 1998). Οι Hirota και συν (1990) και οι Kumagai και συν (1994) κατέδειξαν ότι η ατελής ή η ελαττωμένη χρώση του κολλαγόνου τύπου IV της βασικής μεμβράνης σχετιζόταν με αυξημένη λεμφαδενική μετάσταση. Άλλοι συγγραφείς κατέδειξαν σχέση μεταξύ ασυνεχούς ή πωχής χρώ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.1 Ακολουθία γενετικών γεγονότων που σταδιακά οδηγεί από το φυσιολογικό πλακώδες επιθήλιο στο διηθητικό μεταστατικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα της κεφαλής και του τραχήλου (Από Myers EN: Molecular pathogenesis of squamous cell carcinoma. In: Cancer of the Head and Neck. Myers EN, Suen JY (Eds), 3rd ed, WB Saunders, Philadelphia, 1996, pp 5-15, κατόπιν αδειας).



EGF: Επιθηλιακός αυξητικός παράγων EGF-R: Επιθηλιακός αυξητικός παράγων-R

σεως της λαμινίνης, άλλου κυρίου συστατικού της βασικής μεμβράνης, και αυξημένης παρουσίας λεμφαδενικών μεταστάσεων (Noguchi και συν 1993).

Άλλος τρόπος δια του οποίου διευκολύνεται η τοπική διήθηση και η μετάσταση των νεοπλασματικών κυττάρων είναι η πρόσφυση στην βασική μεμβράνη και στην μεσοκυττάρια ουσία. Την πρόσφυση διευκολύνουν διάφορες πρωτεΐνες, όπως το αντιγόνο A-9 (άλφα 6 - βήτα 4 ιντεγκρίνη), οι β ιντεγκρίνες 1, 3 και 4, η E-καδερίνη, η βήτα-κατενίνη, το CD 44 (Kimmel και Larey 1986, van Waes και Corey 1992, Takayama και συν 2003).

Για να διασπάρουν την βασική μεμβράνη και να διηθήσουν τον διάμεσο συνδετικό ιστό τα κακοήγη νεοπλάσματα της κεφαλής και του τραχήλου πρέπει να παράγουν ένζυμα ικανά να αποδομήσουν την μεσοκυττάρια ουσία. Τέτοια πρωτεολυτικά μόρια είναι βασικά οι μεταλλοπρωτεϊνάσες (διάμεσες κολλαγενάσες, στρομολυσίνες, ζελατινάσες) και οι ενεργοποιητές του πλασμινογόνου. Από τις μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMP's) κυρίως η MMP-2 και η MMP-9 έχουν την δυνατότητα αποδομήσεως του κολλαγόνου τύπου IV, κυρίου συστατικού της βασικής μεμβράνης. Αυξημένα επίπεδα MMP's έχουν ανιχνευθεί στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου και διαδραματίζουν ρόλο στην διήθηση και μετάσταση των ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων (Curran και Murray 1999, Culhaci και συν 2004). Από τους δύο τύπους των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου φαίνεται ότι ο τύπος της ουροκινάσης (U-PA) είναι σημαντικός για την διήθηση των ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων της κεφαλής και του τραχήλου και την μετάστασή τους (Ossowski και Reich 1983, Markus 1988). Έρευνες των Ossowski και συν (1991) σε γυμνούς επίμυες έδειξαν ότι αναστολή του U-PA με μονοκλωνικό αντίσωμα μείωσε την διήθηση ($p < 0,025$). Η αναστολή της τοπικής διηθήσεως όμως δεν οδήγησε σε μειωμένη επίπτωση απομεμακρυσμένων μεταστάσεων (Ossowski και συν 1991). Οι Ossowski και Aguirre - Ghiso (2000) σε σχετικά πρόσφατη βιβλιογραφική ανασκόπηση ανέλυσαν τις νεώτερες απόψεις σχετικά με την δομική σχέση του υποδοχέα του ενεργοποιητού του πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης (uPAR). Ο uPAR αναγνωρίστηκε σαν πολυδύναμη πρωτεΐνη, η οποία μέσω της αλληλεπίδρασής με τις ιντεγκρίνες, πυροδοτεί γεγονότα σήμανσεως (signaling events), τα οποία μεταβάλλουν την κυτταρική πρόσφυση (adhesion), την μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό. Η ίδια ομάδα σε μία σειρά από άλλες δημοσιεύσεις ανακοίνωσε τα αποτελέσματα ερευνών, σύμφωνα με τα οποία ο uPAR είναι ρυθμιστής μιας οδού (path-

way), όπου εξισορροπούν η μιτογόνας εξωκυτταρικά ρυθμιζόμενη κινάση (ERK) και η αποπτωτική/κατασταλτική της αυξήσεως πρωτεΐνη κινάση 2 (p38-MAPK), η δε ρύθμιση της ισορροπίας επηρεάζει την μετάβαση από την ογκογονικότητα στην ανάπαυση (dormancy) (Aguirre-Ghiso και συν 2001, Aguirre-Ghiso και συν 2003, Aguirre-Ghiso και συν 2004). Τα δεδομένα αυτά πιθανόν στο μέλλον να χρησιμοποιηθούν θεραπευτικά (Aguirre-Ghiso και συν 2003, Aguirre-Ghiso και συν 2004).

Άλλες ουσίες που παράγονται από τα νεοπλάσματα αυτά είναι οι αυξητικοί παράγοντες ή λεμφοκίνες (cytokines). Οι τελευταίες επηρεάζουν την διακυτταρική επικοινωνία και προάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την διαφοροποίηση, την ενεργοποίηση και την μετανάστευση. Αντίθετα από τις ενδοκρινικές ορμόνες, οι λεμφοκίνες επηρεάζουν την επικοινωνία μεταξύ γειτονικών κυττάρων.

Μία ομάδα εκ των ανωτέρω ουσιών που έχει συνδεθεί με την επέκταση των διηθητικών και μεταστατικών φαινοτύπων είναι οι αγγειογενετικοί παράγοντες. Στην αυξημένη έκφρασή τους οφείλεται, μεταξύ άλλων, η παθολογική αγγειογένεση των κακοήθων νεοπλασμάτων της κεφαλής και του τραχήλου και η λεμφαγγειογένεση, όπως θα παρατεθεί κατωτέρω.

Οι σημερινές μας γνώσεις βασίζονται στις εργασίες του Folkman, ο οποίος πρώτος διατύπωσε την υπόθεση ότι η νεοπλασματική αύξηση εξηράτο από την αγγειογένεση (Folkman 1990, 1992).

Διάφοροι ερευνητές χρησιμοποιώντας είτε την χοριοαλλαντική μεμβράνη (Petruzelli και συν 1993) είτε την αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (polymerase chain reaction - PCR) (Thomas και συν 1993) επιβεβαίωσαν ή και προσδιόρισαν διάφορους αγγειογενετικούς παράγοντες σε κακοήγη νεοπλάσματα της κεφαλής και του τραχήλου [αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγων - PDGF, αυξητικός παράγων μετασχηματισμού - α (TGF-α), βήτα-ινοβλαστικός αυξητικός παράγων - (β- FGF)].

Εκτός από τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων τα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα κεφαλής/τραχήλου εισάγουν δομικές αλλαγές στα κύτταρα αυτά (Taitz και συν 1995) καθώς και αυξημένη μετανάστευσή τους (Benefield και συν 1996).

Η ικανότητα ενός όγκου να δίνει έναυσμα σε αγγειογενετική αντίδραση πιθανώς ορίζει την ικανότητά του να μεθίσταται και τελικά να φονεύει τον ξενιστή. Ο Srivastava το 1986 εξέτασε την αγγειακή πυκνότητα σε 20 μελανώματα του δέρματος ενδιαμέσου πάχους (0,76 έως 4,0 mm πάχος διηθήσεως) και βρήκε υπερδιπλάσια αύξηση της αγγεια-

κής περιοχής στα 10 που είχαν δώσει μετάσταση. Όλες οι άλλες κλινικές και ιστολογικές παράμετροι ήταν συγκρίσιμες στην ανωτέρω μελέτη (Srivastava και συν 1986).

Μετά από την μελέτη αυτή διάφοροι άλλοι ερευνητές προσπάθησαν να συσχετίσουν την μικροαγγειακή πυκνότητα (microvessel density) με τις λεμφαδενικές μεταστάσεις και την κλινική πορεία χρησιμοποιώντας ανοσοϊστοχημικές μεθόδους για τον προσδιορισμό είτε του ανθρωπίνου παράγοντα VIII, είτε του αντιγόνου CD 34 σαν δείκτη ενδοθηλιακών κυττάρων. Θετική συσχέτιση μεταξύ της μικροαγγειακής πυκνότητας και των λεμφαδενικών μεταστάσεων έχει αναφερθεί στο καρκίνωμα της γλώσσας (Dray και συν 1995, Klijanieko και συν 1995, Shptizer και συν 1996), στο καρκίνωμα του εδάφους του στόματος (Albo και συν 1994, Williams και συν 1994) και στο καρκίνωμα του ρινοφάρυγγα (Zatterstrom και συν 1995, Roychowdhury και συν 1996).

Από την άλλη πλευρά, άλλοι συγγραφείς εξετάζοντας όγκους από διάφορες θέσεις της κεφαλής και του τραχήλου κατέδειξαν ότι η αγγειογένεση δεν προσφέρεται ως προγνωστικός δείκτης των λεμφαδενικών μεταστάσεων (Carran και συν 1995, Doyle και συν 1995).

Πιθανές εξηγήσεις για την ανωτέρω ασυμφωνία είναι το ότι δεν χρησιμοποιήθηκε ενιαία μέθοδος για την ταυτοποίηση και τον υπολογισμό της μικροαγγειακής πυκνότητας στα δείγματα των όγκων. Κάποιες μελέτες χρησιμοποίησαν υλικό βιοψίας προ της ενάρξεως της χημειοακτινοθεραπείας, ενώ άλλες εξήτασαν δείγματα κατά την οριστική εκτομή των όγκων. Επιπλέον δεν υπήρχε τυποποίηση όσον αφορά το ενδοθηλιακό αντιγόνο (παράγων VIII, CD 31 ή CD 34) που χρησιμοποιήθηκε για να προσδιορισθεί το προφίλ των ενδοθηλιακών κυττάρων. Τέλος μπορεί στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου η θέση προελεύσεως του νεοπλασματος να αποτελεί σημαντική παράμετρο στην αξιολόγηση των στοιχείων της αγγειογενέσεως. Ως εκ των ανωτέρω, δέον να λαμβάνονται υπ' όψιν οι μεθοδολογικές διαφορές καθώς και οι διαφορές θέσεως όταν αναλύονται και ερμηνεύονται στοιχεία που αφορούν την αγγειογένεση.

Στις αρχές της δεκαετίας του '80, διάφοροι συγγραφείς εστίασαν τις έρευνές τους στον ρόλο των κυττάρων φονέων (natural killer cells - NK). Η δραστηριότητα των κυττάρων φονέων αποδίδεται σε κύτταρα διαφόρων τύπων, μεταξύ των οποίων τα T-κύτταρα και τα λεμφοκύτταρα (Fidler και Hart 1982β). Υπάρχει η εικασία ότι αυτά τα NK κύτταρα

είναι αναμειγμένα στην ρύθμιση των κυττάρων που είναι υπεύθυνα για την μεταστατική διασπορά, δηλ. εκείνα που δεν αναγνωρίζονται και καταστρέφονται από άλλους ανοσολογικούς μηχανισμούς. Αυτή την άποψη στηρίζει το εύρημα μελετών *in vitro*, ότι όγκοι χαμηλής διαφοροποίησης που δεν διαθέτουν αντιγόνα πρώτης τάξεως (major histocompatibility class I antigens) είναι ευαίσθητοι στην καταστροφή από κύτταρα NK, ενώ καλά διαφοροποιημένοι όγκοι δεν είναι (Racz και συν 1989).

Ανάλυση της δραστηριότητας των NK κυττάρων σε ασθενείς με καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου υποδηλώνει ισχυρή σχέση μεταξύ μεταστατικής νόσου (αδενικής και απομεμακρυσμένης) και ελαττωμένης δραστηριότητας των NK κυττάρων (Schantz και Ordoniez 1987). Τέτοια σχέση με την τοπική υποτροπή δεν βρέθηκε (Schantz και Poisson 1986). Η δραστηριότητα των NK κυττάρων έχει επίσης συσχετισθεί με τον βαθμό της *in vivo* νεοπλασματικής διαφοροποίησης. Αυτή η δραστηριότητα μπορεί να προβλέψει μεταστατική νόσο σε ασθενείς με όγκους μετρίως έως χαμηλής διαφοροποίησης, όχι όμως με όγκους υψηλής διαφοροποίησης (Schantz και Poisson 1986, Racz και συν 1989). Επιπλέον μελέτες αποκαλύπτουν ότι λεμφαδένες με μεταστατικά αποθέματα έχουν ελαττωμένη δραστηριότητα NK κυττάρων συγκρινόμενοι με φυσιολογικούς λεμφαδένες του ίδιου ασθενούς. Επίσης δεν υπάρχουν διαφορές δραστηριότητας των NK κυττάρων μεταξύ λεμφαδένων φυσιολογικών μαρτύρων και λεμφαδένων καρκινοπαθών που δεν περιέχουν μεταστατικά κύτταρα (Wustrow και συν 1985, Kessler και συν 1988). Είναι ενδιαφέρον ότι ασθενείς με εξωκαψική επέκταση ή νεοπλασματική διήθηση του τραχήλου έχουν υψηλά επίπεδα δραστηριότητας NK κυττάρων (Schantz και Poisson 1986). Δεν είναι ευκρινές το εάν ανεπαρκής δραστηριότητα των NK κυττάρων είναι το βασικό μειονέκτημα που επιτρέπει στα νεοπλασματικά κύτταρα να "αποδράσουν" από την ανοσοβιολογική επιτήρηση και να προκαλέσουν μεταστατική διασπορά. Είναι πιθανόν, ότι η τοποθεσία της παρουσίσεως των νεοπλασματικών κυττάρων στο ανοσοβιολογικό σύστημα κάνει την διαφορά και ότι η παρουσία κακοήθειας στο υπόστρωμα (συνδετικό ιστό) του τραχήλου είναι καλύτερο ερέθισμα για τα NK κύτταρα από ότι είναι η παρουσία όγκου σε ένα λεμφαδένα.

Η πρόσφατη απόκτηση επιπλέον γνώσεων στην μοριακή ανατομία και στους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην λεμφική διασπορά νεοπλασματικών κυττάρων συνέβαλε στην καλύτερη κατανόηση του φαινομένου της λεμφικής μεταστάσεως. Ενδιαφέ-

ρουσες μελέτες σχετικά με την παθοφυσιολογία της πίεσεως του διάμεσου υγρού (interstitial fluid) σε νεοπλάσματα και την περινεοπλασματική μεσοκυττάρια ουσία εστίασαν την προσοχή στην λεμφική ροή και στο μικροπεριβάλλον και την μικροκυκλοφορία των νεοπλασμάτων (Nathanson 2003). Οι μοριακές τεχνικές οδήγησαν στον προσδιορισμό ομάδας σημαντικών μοριακών παραγόντων που αποτελείται από πρωτεΐνες που παράγονται από νεοπλασματικά κύτταρα, οι οποίες προάγουν τον σχηματισμό και πολλαπλασιασμό λεμφαγγείων στο πρωτοπαθές νεόπλασμα. Οι αγγειακοί ενδοθηλιακοί παράγοντες αποδείχθηκε ότι διαδραματίζουν πρωταρχικό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία (Padera και συν 2002, Pepper και συν 2003, Scavelli και συν 2004, He και συν 2004, Al-Rawi και συν 2005, Hirakawa και συν 2005).

Επιπλέον υπάρχουν ενδείξεις ότι οι χημοκίνες (chemokines), πρωτεΐνες όμοιες με τις λεμφοκίνες (cytokines) που συμμετέχουν στην ρύθμιση της διαδικασίας της φλεγμονής, και οι υποδοχείς τους ελέγχουν βασικές κυτταρικές διαδικασίες της λεμφικής μεταστάσεως νεοπλασματικών κυττάρων, όπως την μετανάστευση (migration), τον πολλαπλασιασμό (proliferation) και την διήθηση (invasion) (Von Dorn και συν 2005).

Λεμφοκίνες που παράγονται από τον όγκο, όπως είναι οι αγγειακοί ενδοθηλιακοί αυξητικοί παράγοντες VEGF-C και VEGF-D, ενώνονται με VEGF υποδοχείς στα λεμφικά ενδοθηλιακά κύτταρα και προάγουν τον πολλαπλασιασμό και την αύξηση νέων λεμφικών τριχοειδών σε μία διαδικασία που λέγεται λεμφαγγειογένεση (Lohela και συν 2003, Nathanson 2003, Pepper και συν 2003, He και συν 2004). Δεν είναι ακόμη αποσαφηνισμένο κατά πόσον ενεργοποιείται προϋπάρχον λεμφικό επιθήλιο ή σχηματίζονται de novo νέα λεμφικά τριχοειδή (Van Trappen και Pepper 2002). Τόσον ο VEGF-C όσο και ο VEGF-D είναι δεσμώτες (ligands) για τους ειδικούς υποδοχείς της τυροσίνης κινάσης των ενδοθηλιακών κυττάρων VEGFR-2 και VEGFR-3. Τόσον σε ιστούς ενηλίκων όσο και σε ιστούς επιμύων ο VEGFR-3 εκφράζεται κυρίως σε λεμφικά ενδοθηλιακά κύτταρα, που επενδύουν την έσω επιφάνεια των λεμφαγγείων (Lohela και συν 2003, Shimizu και συν 2004). Η λεμφαγγειογένεση συνδέεται με αυξημένη επίπτωση μεταστάσεως στους επιχώριους λεμφαδένες και είναι πιθανό ότι αυτό το βήμα είναι σημαντικό στην διαδικασία της μεταστάσεως (Nathanson 2003). Η χορήγηση αντι VEGFR-3 αντισωμάτων είχε σαν αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της μεταστάσεως στους επιχώριους λεμ-

φαδένες και την ελάττωση της πυκνότητας των λεμφαγγείων στο πρωτοπαθές νεόπλασμα όπως έδειξε η πειραματική μελέτη σε επίμυες των Shimizu και συν (2004). Η MRP-1/CD9 (mobility related protein -1/CD9) έχει συνδεθεί με κυτταρική πρόσφυση και κινητικότητα, αυξημένη έκφρασή της σε νεοπλασματικά κύτταρα δε έχει συνδεθεί με καλύτερη πρόγνωση σε καρκίνο του μαστού, του παχέως εντέρου και του πνεύμονα. Έρευνα των Eronic-Boban και συν (2003) έδειξε ότι αυξημένη έκφραση της MRP-1/CD9 στον καρκίνο κεφαλής τραχήλου ήταν συνδεδεμένη με χαμηλότερο στάδιο τραχηλικών λεμφαδένων ($\rho=0,04$). Τα θετικά σε MRP-1/CD9 αγγεία ήταν θετικά σε ποδοπλανίνη και θεωρήθηκαν λεμφαγγεία. Οι συγγραφείς απέδωσαν στην MRP-1/CD9 σταθεροποιητικό ρόλο στην λεμφαγγειογένεση (Eronic-Boban και συν 2003)

Νέοι μοριακοί δείκτες ειδικοί για το λεμφικό ενδοθήλιο περιλαμβάνουν τους: ποδοπλανίνη, prox-1 και LYVE-1 (Jackson 2003, Reis-Filho και Schmitt 2003, Al-Rawi και συν 2005). Υψηλή λεμφαγγειακή πυκνότητα σχετίστηκε με την παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων στον καρκίνο κεφαλής τραχήλου (Maula και συν 2003) και ειδικότερα στα καρκινώματα του στοματοφάρυγγα (Beasley και συν 2002).

Οι Shimizu και συν (2004) παρατήρησαν στο κλινικό τμήμα της μελέτης τους, ότι αυξημένη πυκνότητα λεμφαγγείων πρωτοπαθών νεοπλασμάτων θετικών σε LYVE-1 είχε στενή σχέση με λεμφαδενική μετάσταση σε ανθρώπινα παρασκευάσματα καρκίνου του στομάχου (Shimizu και συν 2004).

Άλλες πρωτεΐνες που βρέθηκαν να σχετίζονται με επιχώριο μετάσταση, ειδικότερα σε καρκινώματα κεφαλής και τραχήλου, ήταν η αννεξίνη-1 και -II καθώς και η ενολάση-άλφα (Wu και συν 2002).

Τα κύτταρα της μεσοκυττάριας ουσίας που παράγουν VEGF-C και VEGF-D βρέθηκαν να είναι υποπληθυσμός ενεργοποιημένων μακροφάγων σχετιζόμενων με το νεόπλασμα (tumor - associated macrophages-TAM's) λόγω εκφράσεως μιας σειράς δεικτών ειδικών για τα μακροφάγα (CD68, CD23 και CD14) (Schoppmann και συν 2002). Τα μακροφάγα αυτά εξέφρασαν επίσης τον υποδοχέα της τυροσίνης κινάσης VEGFR-3 (Schoppmann και συν 2002). Οι συγγραφείς της ανωτέρω μελέτης κατέληξαν στο συμπέρασμα, ότι τα TAM's που εκφράζουν τον VEGF-C παίζουν ρόλο στην περινεοπλασματική λεμφαγγειογένεση και στην επακολουθούσα διασπορά στον ανθρώπινο καρκίνο (Schoppmann και συν 2002). Την σημασία της περινεοπλασματικής λεμφαγγειογένεσεως για τις λεμφικές μεταστάσεις ετόνισαν και οι Padera και συν (2002).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΡΑΧΗΛΙΚΩΝ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ



Ο τρόπος παραπομπής των ασθενών για την διερεύνηση λεμφαδενοπάθειας διαφέρει πολύ, δεν υπάρχει δε καθολικά αποδεκτή οδός. Το αντικαρκινικό κέντρο Royal Marsden στο Surrey του Ηνωμένου Βασιλείου δημιούργησε πρόσφατα διαγνωστική κλινική πολλαπλών ειδικοτήτων και ταχείας προσπελάσεως, η οποία έχει ως σκοπό την διερεύνηση, κλινική και εργαστηριακή και την διάγνωση λεμφαδενοπαθειών (Chau και συν 2001). Τα μέχρι τούδε αποτελέσματα είναι ελπιδοφόρα. Τα πλεονεκτήματα μιας τέτοιας κλινικής είναι η ταχεία, συνδυασμένη προσέγγιση ενός κοινού ιατρικού προβλήματος και η έγκαιρη διάγνωση κακοήθων παθήσεων. Πιθανώς το παράδειγμα να ακολουθήσουν στο μέλλον και άλλα ιδρύματα.

- 3.1 Γενικά
- 3.2 Κλινική εξέταση
- 3.3 Απεικονιστικές μέθοδοι
 - 3.3.1 Ακτινολογικά κριτήρια διαγνώσεως τραχηλικών λεμφαδενικών μεταστάσεων
 - 3.3.2 Απεικονιστικές τεχνικές
 - 3.3.2.1 Υπερηχογραφία
 - 3.3.2.2 Αξονική τομογραφία
 - 3.3.2.3 Μαγνητική τομογραφία
 - 3.3.2.4 Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων
- 3.4 Βιοψία δια λεπτής βελόνης
- 3.5 Λεμφοσπινθηρογραφία – Λεμφαδένας φρουρός

Ο τράχηλος αποτελεί εστία συχνής εμφανίσεως μιας σειράς παθολογικών καταστάσεων, οι οποίες εκδηλώνονται με κάποιας μορφής διόγκωση. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει συγγενείς και επίκτητες παθήσεις, με την βοήθεια δε παρακλινικών εξετάσεων, που θα εκτεθούν αναλυτικά κατωτέρω, τίθεται η τελική διάγνωση, στην οποία βασίζεται η ακολουθητέα θεραπεία των τραχηλικών λεμφαδενικών μεταστάσεων.

3.1 Γενικά

Η πλειονότητα των τραχηλικών διογκώσεων ανήκει σε μία από τις επόμενες κατηγορίες παθήσεων: συγγενείς, φλεγμονώδεις ή νεοπλασματικές. Κατά την κλινική εξέταση ασθενούς με τραχηλική διόγκωση πρέπει κατ' αρχήν να λαμβάνεται υπ' όψιν η ηλικία: παιδιατρικός ασθενής (έως 15 ετών), νέος ενήλικας (16 έως 40 ετών) ή ώριμος ενήλικας (άνω των 40 ετών). Η επίπτωση των προανεφερθέντων παθήσεων είναι διαφορετική σε κάθε μία από τις τρεις ομάδες ηλικιών. Οι παιδιατρικοί ασθενείς επί παραδείγματι εμφανίζουν πιο συχνά φλεγμονώδεις διογκώσεις, λιγότερο συχνά συγγενείς και πιο σπάνια νεοπλασματικές διογκώσεις. Παρεμφερής είναι η επίπτωση στους νέους ενήλικες. Αντίθετα η επίπτωση των νεοπλασματικών διογκώσεων στους ώριμους ενήλικες είναι πολύ μεγαλύτερη, οπότε η πρώτη σκέψη πρέπει να κατευθύνεται προς νεοπλασία. Ακολουθούν οι φλεγμονώδεις διογκώσεις και πιο σπάνιες είναι οι συγγενείς. Τα ανωτέρω παρατίθενται σχηματικά στους Πίνακες 3.1A και 3.1B. Κλινικά παραδείγματα ασθενών με διάφορες τραχηλικές διογκώσεις διαφορετικής αιτιολογίας παρατίθενται στις Εικόνες 3.1 έως 3.24.

Επόμενο σημείο που χρήζει ιδιαίτερης προσοχής είναι η εντόπιση της τραχηλικής διογκώσεως. Αυτή αφορά κυρίως τις συγγενείς (και τις εξελικτι-

κές) βλάβες, οι οποίες συνήθως εμφανίζονται σε σταθερές θέσεις στον τράχηλο. Η εντόπιση μιας διογκώσεως έχει τόσο διαγνωστική όσο και προγνωστική σημασία. Η επέκταση του καρκίνου της κεφαλής και του τραχήλου είναι παρεμφερής με αυτή των φλεγμονωδών παθήσεων και ακολουθεί σε πολλές περιπτώσεις μια τακτική λεμφική διασπορά. Η εμφάνιση και εντόπιση μεταστατικής τραχηλικής μάζας μπορεί να αποτελέσει το κλειδί για την διάγνωση του πρωτοπαθούς νεοπλάσματος ή της πρωτοπαθούς εστίας της φλεγμονής.

Πέραν των δύο προανεφερθέντων πρέπει να αναζητούνται στοιχεία από το ιστορικό, που θα μπορούσαν να βοηθήσουν, περιορίζοντας τον αριθμό των παρακλινικών εξετάσεων στις απαραίτητες. Δυσφαγία προκαλούμενη από διογκώσεις στην πρόσθια περιοχή του λάρυγγα και του θυρεοειδούς ή πάρεση / παράλυση του προσωπικού νεύρου λόγω διογκώσεως στην παρωτίδα είναι παραδείγματα που υποδηλούν ότι η διόγκωση είναι κακοήθης.

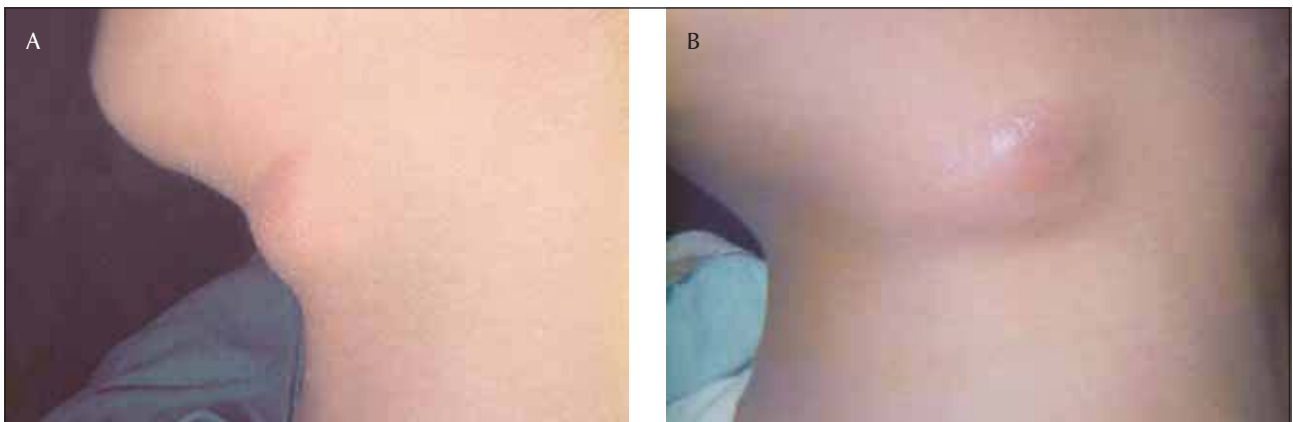
3.2 Κλινική εξέταση

Η κλινική εξέταση της κεφαλής και του τραχήλου είναι το πιο σημαντικό διαγνωστικό βήμα. Επισκόπηση και ψηλάφηση είναι οι βασικές συνιστώσες της κλινικής εξέτασεως. Έτσι προσδιορίζεται η εντόπιση της διογκώσεως ανάλογα με τις περιοχές εμπροσθολογικής εξελίξεως ή λεμφικής διασποράς, το μέγεθος της διογκώσεως, οι σχέσεις της με τα γειτονικά ανατομικά στοιχεία (πρόσφυση ή απώθηση άλλων στοιχείων), η υφή και η σύσταση και πιθανώς η ύπαρξη σφύξεων ή ροζών (Εικόνα 3.20).

Ο εξετάζων ιατρός δεν πρέπει να παρασυρθεί από την διόγκωση και να αμελήσει να εξετάσει λεπτομερώς την κεφαλή και τον τράχηλο. Στην εξέταση περιλαμβάνεται η επισκόπηση και η ψηλάφηση των επιφανειών του βλεννογόνου της ανώτερας

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1A Σχεδιάγραμμα για την διάγνωση τραχηλικών διογκώσεων (Από McGuirt, W.F.: Otolaryngology, Head & Neck Surgery, Mosby, St. Louis, 1998-τροποποιημένο)

Ηλικία Συχνότης παθήσεων	0-15 Φλεγμονώδεις ↓ Συγγενείς / εξελικτικές ↓ Νεοπλασματικές ↓ Κακοήθεις ↓ Καλοήθεις ↓ Τραυματικές	16-40 Φλεγμονώδεις ↓ Συγγενείς / εξελικτικές ↓ Νεοπλασματικές ↓ Κακοήθεις ↓ Καλοήθεις ↓ Τραυματικές	40+ Νεοπλασματικές ↓ Κακοήθεις ↓ Καλοήθεις ↓ Φλεγμονώδεις ↓ Συγγενείς / εξελικτικές ↓ Τραυματικές
Εντόπιση	Μέση γραμμή και πρόσθιο τμήμα	Πρόσθιο τρίγωνο	Οπίσθιο τρίγωνο
Είδος νεοπλάσματος κατά εντόπιση	Θυρεοειδής Λέμφωμα	Μεταστατικό <i>Υπογνάθιο (I)</i> Στοματική Κοιλότητα Ιγμόρειο Πρόσωπο <i>Άνω σφαγιτιδικό (II)</i> Στοματοφάρυγγας Στοματική Κοιλότητα <i>Μεσοσφαγιτιδικό (III)</i> Υποφάρυγγας Λάρυγγας Λέμφωμα Αγγειακό νεόπλασμα Καρωτιδικού σωματίου Glomus tumor Αιμαγγείωμα	Λέμφωμα Μεταστατικό <i>Άνω (V)</i> Ρινοφάρυγγας Τριχωτό <i>Υπερκλείδιο</i> Μαστός Πνεύμων Γαστρεντερικό Ουρογεννητικό Γυναικολογικό

**ΕΙΚΟΝΑ 3.1 A,B**

Διόγκωση του τραχήλου σε 14χρονη ασθενή οφειλόμενη σε ακτινομυκητίαση.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1B Σχετική συχνότητα τραχηλικών διογκώσεων ανά αιτιολογική ομάδα κατά ηλικία και θέση (Από McGuirt, W.F.: Otolaryngology, Head & Neck Surgery, Mosby, St. Louis, 1998-τροποποιημένος)

Ηλικία	16-40	40+
0-15		
Φλεγμονώδεις Αδενίτιδα Μικροβιακή (AT/PT) Ιογενής (AT/PT) Κοκκιωματώδης (PT/AT)	Φλεγμονώδεις Αδενίτιδα Ιογενής (AT/PT) Μικροβιακή (AT/PT) Κοκκιωματώδης PT/AT)	Νεοπλασματικές Μεταστατικό καρκίνωμα (AT/PT) Καρκίνωμα θυρεοειδούς (M)
Συγγενείς Βραγχιακή κύστη (AT) Κύστη θυρεογλ. πόρου (M) Αγγειακή ανωμαλία (PT) Δερμοειδής κύστη (M)	Συγγενείς Βραγχιακή κύστη (AT) Κύστη θυρεογλ. πόρου (M) Δερμοειδής κύστη (M)	Φλεγμονώδεις Αδενίτιδα Ιογενής (AT/PT) Μικροβιακή (AT/PT) Κοκκιωματώδης (PT/AT) AIDS (AT/PT)
Νεοπλασματικές Λέμφωμα (AT/PT) Καρκίνωμα θυρεοειδούς (M) Σάρκωμα (AT/PT)	Νεοπλασματικές Λέμφωμα (AT/PT) Καρκίνωμα θυρεοειδούς (M) Σιαλογόνων αδένων (AT) Μεταστατικό (AT/PT) Αγγειακό (AT/PT) Νευρικό (AT)	Συγγενείς Βραγχιακή κύστη (AT) Κύστη θυρεογλ. πόρου (M)

AT: Πρόσθιο τρίγωνο, M: Μέση, PT: Οπίσθιο τρίγωνο

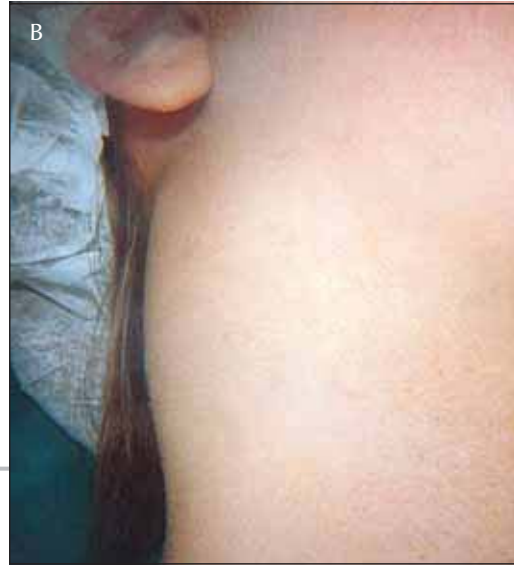
αναπνευστικής και πεπτικής οδού. Η επισκόπηση βοηθείται από την έμμεση (με κάτοπτρο) ή άμεση (με εύκαμπτο ενδοσκόπιο) ενδοσκόπηση.

Η ψηλάφηση του τραχήλου γίνεται συστηματικά και περιλαμβάνει όλα τα λεμφαδενικά επίπεδα. Μπορεί κανείς να κάνει αρχή στην υπογενείδιο και

**ΕΙΚΟΝΑ 3.2**

Διόγκωση του τραχήλου σε 12χρονη ασθενή οφειλόμενη σε δευτερογενή φλεγμονώδη λεμφαδενίτιδα μετά από χειρουργική απόξεση ηωσινοφίλου κοκκίωματος.

υπογνάθιο χώρα και ακολούθως να προχωρήσει κατά μήκος του προσθίου χείλους του στερνοκλειδομαστοειδούς μυός εκ των άνω προς τα κάτω για να εκτιμήσει τους εν τω βάθει τραχηλικούς λεμφαδένες. Το επίπεδο I σημειωτέον (υπογενειδίοι, υπογνάθιοι), εκτιμάται καλύτερα με αμφίχειρη εξέταση (ένα δάκτυλο στο έδαφος του στόματος και το άλλο χέρι στον τράχηλο). Ακολουθεί η ψηλάφηση του κεντρικού τμήματος και τέλος ψηλαφάται το οπίσθιο τρίγωνο μέχρι και τον υπερκλείδιο βόθρο. Εκτιμάται η υφή και η σύσταση η οποία στις περιπτώσεις μεταστατικής λεμφαδενοπάθειας είναι σκληρή, το μέγεθος και η κινητικότητα της διογκώσεως ως προς το δέρμα και τους υποκείμενους ιστούς. Διογκώσεις κατά μήκος του αγγειονευρώδους δεματίου δυνατόν να προσφύονται στην υποκείμενη καρωτίδα (συνήθως στο επίπεδο II και III), γεγονός που χαρακτηρίζεται από οριζόντια κινητικότητα και κάθετη σχετική ακινησία της διογκώσεως. Διογκώσεις του κάτω κεντρικού τμήματος του τραχήλου οφείλονται στον θυρεοειδή αδένα ή σε μεταστατικές λεμφαδενικές μάζες από καρκινώματα του λάρυγγα ή του φάρυγγα. Μεμονωμένες διογκώσεις στον αριστερό υπερκλείδιο βόθρο δυνατόν να αντιπροσωπεύουν λεμφαδενική μετάσταση από πρωτοπαθές κακόηθες νεόπλασμα του γαστρεντερικού συστήματος, της πυέλου, του μαστού, του

**ΕΙΚΟΝΑ 3.3 Α,Β**

Διόγκωση του τραχήλου σε ασθενή 15 ετών οφειλόμενη σε βραγχιογενή κύστη του τραχήλου. (Από Ιωαννίδης Χ, Τσαγκαμίλης Η: Ιατρ. Επιθ. Ενοπλ. Δυν. 22:195, 1988).

**ΕΙΚΟΝΑ 3.4**

Α. Διόγκωση του τραχήλου σε 8χρονη ασθενή οφειλόμενη σε συγγενή επιδερμοειδή κύστη. Β. Ενδοστοματική άποψη της βλάβης (Από: Ιωαννίδης Χ., Λέκκας Κ.: Στοματολογικά Χρονικά 23:1, 1979).

**ΕΙΚΟΝΑ 3.5**

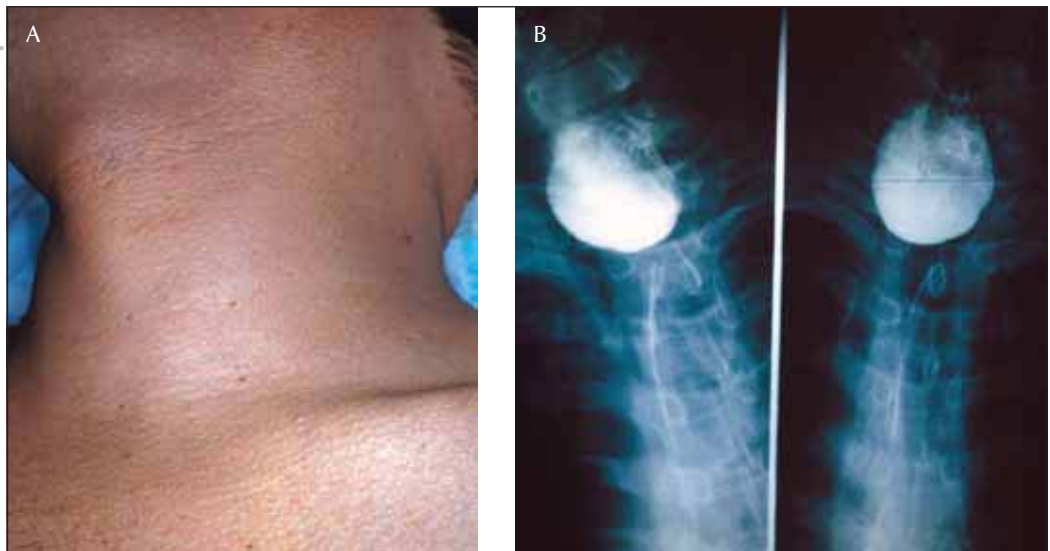
Διόγκωση του τραχήλου σε 10χρονο ασθενή οφειλομένη σε κύστη του θυρεογλωσσικού πόρου.

**ΕΙΚΟΝΑ 3.6 A,B**

Αμφοτερόπλευρη διόγκωση επεκτεινόμενη στον τράχηλο σε ασθενή 35 ετών οφειλόμενη σε επιδημική παρωτίτιδα.

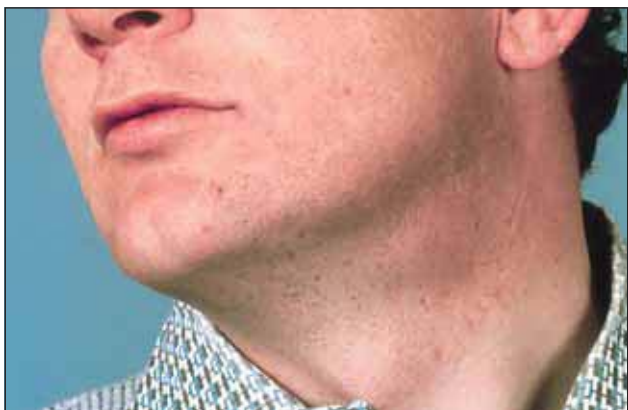
ΕΙΚΟΝΑ 3.7

A. Ελαφρά διόγκωση τραχήλου οφειλόμενη σε εκκόλπωμα του οισοφάγου.
B. Ακτινογραφική απεικόνιση του οισοφάγου μετά την λήψη βαρίου, στην οποία εμφανίζεται το εκκόλπωμα.

**ΕΙΚΟΝΑ 3.8 A,B**

Διόγκωση της παρειάς ελαφρά επεκτεινόμενη στον τράχηλο η οποία οφείλετο σε υπερτροφία του μασσητήρα.



**ΕΙΚΟΝΑ 3.9**

Διόγκωση τραχήλου σε ασθενή 37 ετών οφειλομένη σε λίπωμα (Από: Ιωαννίδης Χ: Συγχρ Οδοντ 1:317, 1981).

**ΕΙΚΟΝΑ 3.10**

Διόγκωση τραχήλου σε ασθενή 35 ετών οφειλομένη σε όγκο της παρωτίδας.

**ΕΙΚΟΝΑ 3.11**

Υπερκλείδια διόγκωση σε ασθενή 32 ετών οφειλομένη σε δερματοϊνοσάρκωμα.

**ΕΙΚΟΝΑ 3.12**

Υπερκλείδια διόγκωση σε ασθενή 39 ετών οφειλομένη σε μεταστατική λεμφαδενοπάθεια από κακοήθη όγκο του θυρεοειδούς.

ΤΡΑΧΗΛΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ



Μεγάλος αριθμός χειρουργών θεωρεί ότι στάση αναμονής στις περιπτώσεις των κλινικά αρνητικών τραχήλων είναι δικαιολογημένη, εκτός και αν πρόκειται για πολύ επιθετικό νεόπλασμα, αυτό δε ισχύει κυρίως για τα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα και τα καρκινώματα των εξαρτημάτων του δέρματος με υψηλή πιθανότητα λεμφαδενικής μεταστάσεως. Παράγοντες "υψηλού κινδύνου" θεωρούνται ορισμένες εντοπίσεις (έξω ους, χείλος), το πάχος του νεοπλασματος (>4-6 χιλ.) και ειδικότερα των νεοπλασμάτων που εντοπίζονται κοντά στην παρωτίδα (Veness και συν 2006), το βάθος διήθησεως (διείσδυση στο δικτυωτό χόριο, διήθηση εν τω βάθει ιστών), η περινευρική διήθηση, η διάμετρος του νεοπλασματος (>2 εκ.) και τέλος οι υποτροπές και τα νεοπλάσματα που ανεπύχθησαν σε έδαφος ουλώδους ιστού.

Οι Chu και Osguthorpe (2003) συνέστησαν εξέταση του λεμφαδένα φρουρού και προφυλακτική λεμφαδενεκτομή στους ασθενείς με χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου.

- 7.1 Γενικά
- 7.2 Βασιλοκυτταρικό καρκίνωμα
- 7.3 Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα
- 7.4 Καρκινώματα των εξαρτημάτων του δέρματος
 - 7.4.1 Καρκινώματα των σμηγματογόνων αδένων
 - 7.4.2 Καρκινώματα των ιδρωτοποιών αδένων
 - 7.4.3 Καρκινώματα του τριχοθυλακίου
- 7.5 Καρκίνωμα του Merkel

Στα καρκινώματα του δέρματος ανήκουν το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα και τα καρκινώματα των εξαρτημάτων (σμηγματογόνοι αδένες, ιδρωτοποιοί αδένες, τριχοθυλάκια) Επίσης εξετάζεται εδώ και το καρκίνωμα του Merkel. Η δυνατότητα κάθε ενός των παθολογικών αυτών οντοτήτων για τραχηλική λεμφαδενική μετάσταση διαφέρει, όπως διαφέρει σημαντικά και η επίπτωση των τραχηλικών λεμφαδενικών μεταστάσεων (Ιωαννίδης 2003). Η τελευταία είναι ελάχιστη στα βασικοκυτταρικά καρκινώματα, υψηλότερη δε στα καρκινώματα των εξαρτημάτων. Μία πιθανή εξήγηση της διαφοράς αυτής ίσως έγκειται στην διαφορετική αγγείωση περίξ και εντός του νεοπλάσματος (Chin και συν 2003). Ένας άλλος πιθανός λόγος είναι η χαμηλή έκφραση των στοιχείων του συστήματος του ενεργοποιητού της ουροκινάσης του πλασμινογόνου (urokinase plasminogen activator, u-PA) (Maguire και συν 2000). Η διαφορά αυτή, μεταξύ των άλλων, επηρεάζει την εξέλιξη καθενός των νεοπλασμάτων καθώς και την κλινική πορεία και πρόγνωση των ασθενών, η οποία σε γενικές γραμμές είναι δυσμενής.

7.1 Γενικά

Ορισμένες γενικές αρχές όσον αφορά την αντιμετώπιση του τραχήλου θα εκτεθούν σε αυτή την ενότητα και τα ιδιαίτερα στοιχεία που αφορούν κάθε τύπο νεοπλάσματος θα εκτεθούν κατωτέρω.

Πολλοί χειρουργοί διενεργούσαν τραχηλική λεμφαδενεκτομή στον κλινικά αρνητικό τράχηλο (N0) για λόγους σταδιοποίησης ή από φόβο υπέρχειας λανθανουσών μεταστάσεων. Οι τελευταίες όμως εκδηλώνονται κλινικά σε ένα ποσοστό μόνο των περιπτώσεων, που εξαρτάται και από τον ιστολογικό τύπο του νεοπλάσματος. Επίσης συχνά εκδηλώνονται αρκετό καιρό μετά την θεραπεία του πρωτο-

παθούς όγκου (Netterville και συν 1998). Ως εκ των ανωτέρω μεγάλος αριθμός χειρουργών θεωρεί ότι στάση αναμονής στις περιπτώσεις των κλινικά αρνητικών τραχήλων είναι δικαιολογημένη, εκτός και αν πρόκειται για πολύ επιθετικό νεόπλασμα, αυτό δε ισχύει κυρίως για τα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα και τα καρκινώματα των εξαρτημάτων του δέρματος με υψηλή πιθανότητα λεμφαδενικής μεταστάσεως. Παράγοντες "υψηλού κινδύνου" θεωρούνται ορισμένες εντοπίσεις (έξω ους, χείλος), το πάχος του νεοπλάσματος (>4-6 χιλ.) και ειδικότερα των νεοπλασμάτων που εντοπίζονται κοντά στην παρωτίδα (Veness και συν 2006), το βάθος διήθησεως (διείσδυση στο δικτυωτό χόριο, διήθηση εν τω βάθει ιστών), η περινευρική διήθηση, η διάμετρος του νεοπλάσματος (>2 εκ.) και τέλος οι υποτροπές και τα νεοπλάσματα που ανεπτύχθησαν σε έδαφος ουλώδους ιστού.

Οι Morton και συν (1992, 1993) καθώς και άλλοι συγγραφείς (Krag και συν 1995, Albertini και συν 1996) εισήγαγαν την έννοια του προσδιορισμού του λεμφαδένα φρουρού (sentinel node), δηλ. του πρώτου λεμφαδένα που δέχεται απαγωγό λέμφο από την πρωτοπαθή εστία, στην θεραπευτική αντιμετώπιση του μελανώματος και ιδιαίτερα στην αντιμετώπιση των λεμφαδένων σε ασθενείς με νεοπλάσματα μέσου πάχους (μεταξύ 1.0 και 3.9 mm) και όχι κλινικά εμφανείς λεμφαδενικές μεταστάσεις (N0). Εφήρμοσαν την αρχή της βιοψίας του λεμφαδένα φρουρού αντί της επιλεκτικής λεμφαδενεκτομής για την σταδιοποίηση του όγκου, η οποία έδωσε αντίστοιχες πληροφορίες με σαφώς χαμηλότερη νοσηρότητα (morbidity). Η χρήση της μεθόδου επεκτάθηκε και στα νεοπλάσματα του δέρματος (Javaletti και συν 1997, Messina και συν 1997, Stadelmann και συν 1997, Wong και συν 1998, Alex 2004, Stadelmann και συν 2004).

Η τάση της συντηρητικότερης προσεγγίσεως και πλέον "λειτουργικής" χειρουργικής αντιμετώπισεως των τραχηλικών λεμφαδενικών μεταστάσεων απο-

κτά όλο και μεγαλύτερο αριθμό οπαδών χειρουργών.

Ο τύπος της λεμφαδενεκτομής, που θα χρησιμοποιηθεί επί θετικών τραχήλων (N+), εξαρτάται από την κλινική εικόνα του ασθενούς, δηλ. από την εντόπιση, το μέγεθος και την επέκταση των λεμφαδενικών μεταστάσεων καθώς και την τοποθέτηση και εμπειρία του χειρουργού. Εάν η κατάσταση είναι N3, εάν δηλ. υπάρχει λεμφαδενική μετάσταση μεγαλύτερη των 6 cm και ειδικά υψηλά σφαγιτιδικά, όπου ο στερνοκλειδομαστοειδής μυς, η έσω σφαγιτίδα και το παραπληρωματικό νεύρο χεινιάζουν, είναι ενδεδειγμένη η απομάκρυνσή της και ο τύπος της λεμφαδενεκτομής που ενδείκνυται είναι η τροποποιημένη ή σπάνια η ριζική. Εάν η λεμφαδενική μάζα είναι μικρότερη, αλλά όμως προσπεφυκυία στα ανωτέρω ανατομικά στοιχεία, τότε πάλι ενδείκνυται η ριζική τραχηλική λεμφαδενεκτομή. Στους N1 και N2 τραχήλους με ευκίνητες λεμφαδενικές μεταστάσεις επιλέγεται ανάλογα ένας των πιο συντηρητικών τύπων λεμφαδενεκτομής.

Αν το νεόπλασμα βρίσκεται στο οπίσθιο μέρος του τριχωτού της κεφαλής και έχει δώσει μετάσταση στους ινιακούς λεμφαδένες, ο ενδεδειγμένος τύπος είναι η σύστοιχη επιλεκτική οπισθοπλαγία λεμφαδενεκτομή, που θα απομακρύνει τους μακροσκοπικά προσβεβλημένους ινιακούς λεμφαδένες και τους πιθανώς μικροσκοπικά προσβεβλημένους άνω μέσους και κάτω σφαγιτιδικούς (εν τω βάθει τραχηλικούς).

Η οπισθοπλαγία επιλεκτική λεμφαδενεκτομή ενδείκνυται ιδίως για καρκινώματα του οπισθίου τριτημορίου του τριχωτού της κεφαλής και του πλαιγίου και πλαγιοπισθίου δέρματος του αυχένα.

Αν το νεόπλασμα εντοπίζεται στο μέτωπο ή στους και υπάρχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις στους επιχώριους παρωτιδικούς λεμφαδένες, τότε ο ενδεδειγμένος τύπος είναι η εκτεταμένη τραχηλική λεμφαδενεκτομή, ούτως ώστε να απομακρυνθούν οι παρωτιδικοί λεμφαδένες (εδώ δε διενεργείται και επιπολής ή ολική συντηρητική παρωτιδεκτομή ανάλογα με την ακτινολογική εικόνα) και οι πιθανώς προσβεβλημένοι άνω και κάτω εν τω βάθει τραχηλικοί.

Αν το νεόπλασμα εντοπίζεται στο πρόσωπο, η σύστοιχη υπερομοϋοειδής ή η τροποποιημένη ριζική λεμφαδενεκτομή είναι ο ενδεδειγμένος τύπος λεμφαδενικού καθαρισμού.

Η υπερομοϋοειδής επιλεκτική λεμφαδενεκτομή ενδείκνυται κυρίως για καρκινώματα του χείλους και του κεντρικού (προσθίου) τμήματος του προσώπου. Αν το νεόπλασμα εντοπίζεται στο κάτω χείλος

και δη επεκτείνεται ως ή πέραν της μεσότητας, είναι αναγκαίος ο καθαρισμός εκτός του συστοίου και του αντιστοίου τραχήλου, λόγω πιθανής λεμφαδενικής επεκτάσεως και προς τα εκεί. Συνήθως σύστοιχη επιλεκτική υπερομοϋοειδής λεμφαδενεκτομή σε συνδυασμό με καθαρισμό των επιπέδων I & II του αντιστοίου τραχήλου αρκούν.

7.2 Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα

Το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (basal cell carcinoma-BCC) αποτελεί τον συχνότερο τύπο καρκίνου του ανθρωπίνου σώματος (Ιωαννίδης 2003). Προέρχεται από πολυδύναμα κύτταρα της βασικής στοιβάδας της επιδερμίδας ή από την έξω στοιβάδα της ρίζας του τριχοθυλακίου. Διακρίνονται τέσσερις τύποι βασικοκυτταρικού καρκινώματος:

1. Ο οζώδης/ελκωτικός
2. ο κεκρωσμένος
3. ο επιφανειακός και
4. ο σκληρυντικός ή ινώδης ή μορφειακός τύπος. Ο τελευταίος έχει την χειρότερη πρόγνωση όλων.

Το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα μεθίσταται πάρα πολύ σπάνια στους επιχώριους τραχηλικούς λεμφαδένες. Εμφανίζει την χαμηλότερη επίπτωση σε σχέση με όλα τα λοιπά καρκινώματα της κεφαλής και του τραχήλου, η οποία αναφέρεται 0,003%-0,55% (Christian και συν 1998, Robinson και Dahiya 2003) ή κατά άλλους 1 στις χίλιες έως 35.000 περιπτώσεις (Von Domarus και Stevens 1984).

Η μεταστατική ικανότητα του βασικοκυτταρικού καρκινώματος είναι ούτως ή άλλως πάρα πολύ μικρή. Μέχρι πρόσφατα είχαν δημοσιευθεί περί τις 230 περιπτώσεις, οι περισσότερες των οποίων εντοπίζοντο στους επιχώριους λεμφαδένες ή τους πνεύμονες (Robinson και Dahiya 2003).

Οι von Domarus και Stevens (1984) ανεσκόπησαν την βιβλιογραφία και πρόσθεσαν 5 νέες περιπτώσεις μεταστατικού βασικοκυτταρικού καρκινώματος. Οι συγγραφείς ανέφεραν την σχέση ανδρών: γυναικών 2:1, την μέση ηλικία εμφάνισης του πρωτοπαθούς νεοπλασματος 45 έτη, την μέση χρονική περίοδο μεταξύ εμφάνισης του πρωτοπαθούς και εμφάνισης της μεταστάσεως 9 έτη και ως μέση ηλικία εμφάνισης των μεταστάσεων 59 έτη. Η εντόπιση των πρωτοπαθών νεοπλασμάτων ήταν ίδια με την εντόπιση των μη μεταστατικών βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων, ήτοι 93% περίπου εντοπίζοντο στην κεφαλή και τον τράχηλο (Ιωαννίδης

2003). Το φύλλο ή η ηλικία δεν φαίνεται να διαδραμάτιζαν ρόλο στην λεμφική διασπορά (Von Domarus και Stevens 1984).

Σε 3 εκ των 5 περιπτώσεων των von Domarus και Stevens (1984) υπήρχε περινευρική και αγγειακή διήθηση στο πρωτοπαθές νεόπλασμα και/ή στην μετάσταση. Αμφότερα τα ευρήματα θεωρήθηκαν από τους συγγραφείς πιθανοί μεταστατικοί δείκτες.

Οι Lo και συν (1991) παρουσίασαν 12 νέες περιπτώσεις μεταστατικού BCC μαζί με ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Δέκα εξ' αυτών είχαν εμφανίσει το πρωτοπαθές νεόπλασμα στην περιοχή του προσώπου, η δε πλέον συχνή εντόπιση μεταστάσεων ήταν οι επιχώριοι (τραχηλικοί) λεμφαδένες. Το μέγεθος των πρωτοπαθών κυμαίνεται από 3,6 x 3,0 έως 20,0 x 7,0 cm. Το διάστημα που μεσολάβησε έως την εμφάνιση της μεταστάσεως κυμαίνεται από 7 έως 34 έτη. Περινευρική διήθηση ανευρέθηκε σε 5 περιπτώσεις.

Οι Snow και συν (1994) σε άλλη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας παρουσίασαν 5 περιπτώσεις μεταστατικού βασικοκυτταρικού καρκινώματος με μετάσταση στους επιχώριους λεμφαδένες και στον υπογνάθιο σιαλογόνο αδένα. Η μέση και η διάμεση διάμετρος του πρωτοπαθούς (ιδίων περιπτώσεων και εξ' ανασκοπήσεως) ήταν 8,7 και 7,0 cm αντίστοιχα. Η μέση επιφάνεια του πρωτοπαθούς ήταν 62 cm². Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι 9% των μεταστατικών βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων προέρχονται από νεοπλάσματα μικρότερα των 10 cm². Μεγάλα (T2 και T3) και βαθειά (T4) βασικοκυτταρικά καρκινώματα αποτελούν το 75% περίπου των μεταστατικών όγκων. Μεταστατικά BCC προερχόμενα από πρωτοπαθή μικρότερα του 1 cm είναι εξαιρετικά σπάνια. Οι συγγραφείς υπολόγισαν ότι BCC μεγαλύτερα των 3 cm έχουν περίπου 1,9% επίπτωση μεταστάσεως, και ότι το συνολικό ποσοστό μεταστάσεως των μορφειακών BCC είναι ολιγότερο του 1%. Οι ίδιοι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι T3 και T4 όγκοι πρέπει να παρακολουθούνται επί 10 τουλάχιστον έτη για την μικρή έστω πιθανότητα εμφάνισης μεταστάσεως (Snow και συν 1994).

Και οι Tavín και συν (1995) τόνισαν την σημασία του μακρού χρόνου παρακολουθήσεως των βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων ασχέτως αν γενικά θεωρούνται μη επιθετικά και μη μεθιστάμενα νεοπλάσματα. Οι ανωτέρω συγγραφείς δημοσίευσαν 6 νέες περιπτώσεις, όλες των οποίων υποτροπίασαν πριν εμφανίσουν μεταστάσεις. Οι τελευταίες εμφανίσθηκαν στους τραχηλικούς λεμφαδένες, τον υποδόριο ιστό, τα οστά και τους πνεύμονες 1,5 έως 14 έτη

μετά την αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς (Tavín και συν 1995).

Οι van Bockel και συν (2003) σε πρόσφατη δημοσίευση παρουσίασαν στοιχεία 5 νέων περιπτώσεων μεταστατικών BCC με μεταστάσεις στους τραχηλικούς λεμφαδένες, την παρωτίδα, τα οστά και τους πνεύμονες. Όλοι οι όγκοι ήταν μορφειακού τύπου. Και σε αυτή την μελέτη τονίστηκε η σημασία του μεγέθους ως παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση μεταστάσεων.

Πλην του μεγέθους και της περινευρικής διήθησεως έχουν αναφερθεί ως δείκτες του επιθετικού φαινοτύπου του BCC η διάρκεια και η ιστολογική εικόνα του νεοπλάσματος (Walling και συν 2004).

Μία σειρά παραγόντων (αγγειογένεση, ενεργοποιητής της ουροκινάσης του πλασμινογόνου, μεταλλοπρωτεϊνάσες, καδερίνες, p53 και hMSH2, πρωτεΐνη bcl-2, πλοϊδισμός) έχουν διερευνηθεί, όσον αφορά την σχέση τους και τον ρόλο τους στο μεταστατικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα.

Πρόσφατες μελέτες έχουν συνδέσει την νεοπλασματική αγγειογένεση με την επιθετικότητα ενός όγκου και την συνολική επιβίωση των ασθενών με συμπαγείς όγκους. Οι Staibano και συν (1996), ερευνώντας το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, βρήκαν σημαντικά αυξημένο αριθμό μικροαγγείων στα επιθετικά BCC σε σχέση με τα μη επιθετικά. Θεώρησαν, ότι τα ευρήματα της μελέτης τους συσχέτισαν σαφώς την αγγείωση του όγκου με τις κλινικοβιολογικές παραμέτρους της επιθετικότητας στα βασικοκυτταρικά καρκινώματα (Staibano και συν 1996).

Οι Bedlow και συν (1999) μελέτησαν την μικροκυκλοφορία 12 BCC κεφαλής και τραχήλου με βιντεομικροσκοπία (videomicroscopy) και την συνέκριναν με αυτή του γειτονικού δέρματος και φυσιολογικού δέρματος της αντίστοιχης πλευράς του σώματος. Η υπό των αγγείων καταλαμβανόμενη επιφάνεια, η πυκνότητα μήκους και το μήκος των αγγείων κατά μονάδα επιφάνειας ιστού ήταν σημαντικά αυξημένα στα BCC σε σχέση με το περίξ των βλαβών δέρμα και το φυσιολογικό δέρμα. Η μελέτη των Bedlow και συν (1999) ήταν η πρώτη έως τότε που κατέδειξε την ξεχωριστή κυκλοφορία των BCC, η οποία μπορεί να παρατηρηθεί άμεσα και να υπολογισθεί ποσοτικά.

Οι Chin και συν (2003) σε πρόσφατη μελέτη μέτρησαν τα αγγεία της μικροκυκλοφορίας σε 50 BCC και τα συνέκριναν ποιοτικά και ποσοτικά με αυτά των ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων (SCC) (n=22) και του φυσιολογικού δέρματος (n=6). Οι μετρήσεις έγιναν στους ιστούς περίξ του όγκου και

στο σώμα του όγκου. Ο αριθμός των αγγείων στους πέριξ ιστούς και στα BCC και στα SCC διέφερε σημαντικά από αυτόν του φυσιολογικού δέρματος. Ο αριθμός των αγγείων των SCC διέφερε σημαντικά από αυτόν των BCC. Αγγεία ανευρέθηκαν στο σώμα των SCC, κανένα όμως δεν ανευρέθη στο σώμα των BCC. Δεν υπήρχε σχέση μεταξύ της πυκνότητας των αγγείων και του βάθους διηθήσεως. Εν γένει η διηθητική ανάπτυξη του όγκου ήταν ανάλογη σύμφωνα με τους Chin και συν (2003) με την αγγειακή ανταπόκριση στους πέριξ της βλάβης ιστούς, ενώ η μεταστατική δυνατότητα ήταν ανάλογη των μικροαγγείων που υπήρχαν στο σώμα του νεοπλασματος. Πυκνή συγκέντρωση μικροαγγείων διαπιστώθηκε και στην περίπτωση μεταστατικού βασικοκυτταρικού καρκινώματος στα όρια των νεοπλασματικών φωλεών και του δερματικού υποστρώματος, καθώς και στο υπόστρωμα (stroma) που περιέβαλε το νεοπλασματικό τμήμα εντός των λεμφαδένων (Robinson και Dahiya 2003). Η σύσταση του υποστρώματος του όγκου προσφέρει σύμφωνα με τους ίδιους συγγραφείς μια εξήγηση για την μη μεταστατική φύση του βασικοκυτταρικού καρκινώματος. Η υπ' αυτών δημοσιευθείσα περίπτωση εμφάνιζε πυκνό ινώδες υπόστρωμα στους λεμφαδένες, γεγονός που παρατηρήθηκε και σε άλλες περιπτώσεις BCC με λεμφαδενικές μεταστάσεις (Robinson και Dahiya 2003).

Οι Maguire και συν (2000) διερεύνησαν την έκφραση του ενεργοποιητού της ουροκινάσης του πλασμινογόνου (u-PA), μιας πρωτεάσης του ορρού γνωστής για την αιτιολογική της σχέση με την εκδήλωση μεταστάσεων, σε βασικοκυτταρικά καρκινώματα. Οι συγγραφείς κατέδειξαν την χαμηλή έκφραση του u-PA σε BCC σε σχέση με ακανθοκυτταρικά καρκινώματα ή μελανώματα. Αντίθετα ο ενεργοποιητής του πλασμινογόνου των ιστών (tissue-plasminogen activator), ο οποίος δεν συμμετέχει στις μεταστάσεις, ήταν παρών σε παρεμφερή επίπεδα στους ανωτέρω τύπους καρκίνου του δέρματος. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η σχεδόν ανύπαρκτη δυνατότητα του βασικοκυτταρικού καρκινώματος να μεθίσταται μπορεί να οφείλεται, τουλάχιστον εν μέρει, στην χαμηλή έκφραση των συνιστωσών του συστήματος του u-PA.

Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες της μεσοκυτταρίου ουσίας (matrix metalloproteinases-MMPs) είναι αποδομητικά ένζυμα τα οποία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αύξηση των κακοήθων νεοπλασμάτων προάγοντας την υπ' αυτών προκαλούμενη αγγειογένεση, καταστρέφοντας δε την αρχιτεκτονική των ιστών και την βασική μεμβράνη επιτρέπουν την

διήθηση και την μετάσταση (Kerkela και Saarialho-Kere, 2003). Επίσης δυνατόν να επηρεάζουν έμμεσα το μικροπεριβάλλον των όγκων διά της απελευθέρωσης αυξητικών παραγόντων, αγγειογενετικών παραγόντων, η δια της γενέσεως κλασμάτων μεσοκυτταρίου ουσίας που εμποδίζουν τον πολλαπλασιασμό των νεοπλασματικών κυττάρων, την μετανάστευση και την αγγειογένεση. Η μειωμένη έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών και ειδικότερα των MMP2 και MMP9 στα βασικοκυτταρικά καρκινώματα, σε σχέση με τα ακανθοκυτταρικά, αποτελεί ίσως μία εξήγηση για την ελάχιστη δυνατότητα μεταστάσεως που παρουσιάζουν τα BCC (Dumas και συν 1999).

Μελέτη της E-καδερίνης σε καρκινώματα του δέρματος από τους Tada και συν (1996) έδειξε πολύ αυξημένη έκφρασή της σε όλα τα BCC, ενώ η έκφραση ήταν αισθητά μειωμένη ή απύσχα στα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα. Οι συγγραφείς λαμβάνοντας υπ' όψιν τα ιστολογικά χαρακτηριστικά των όγκων θεώρησαν ότι η μειωμένη έκφραση της E-καδερίνης συνδέεται με την διήθηση και μετάσταση στον καρκίνο του δέρματος (Tada και συν 1996). Η έκφραση της T-καδερίνης όμως ήταν ανύπαρκτη στο 75% των 51 βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων, τα οποία μελέτησαν οι Takeuchi και συν (2002). Σε 4 περιπτώσεις ανευρέθη απώλεια της ετεροζυγωτίας του γονιδίου της T-καδερίνης και σε άλλες 6 ανώμαλη μεθυλίωση. Τα ευρήματα συνηγορούν υπέρ του συνδυασμού απώλειας αλληλίων και ανωμάλου μεθυλίωσης ως αιτίων υποεκφράσεως της T-καδερίνης στο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. Η απουσία της εκφράσεως της T-καδερίνης, κατά τους συγγραφείς, μπορεί να σχετίζεται με την βιολογική συμπεριφορά του βασικοκυτταρικού καρκινώματος. Επιπλέον τα ευρήματα της μελέτης συνηγορούν υπέρ του ότι η υποέκφραση της T-καδερίνης δυνατόν να συνδέεται σε διάφορες μορφές καρκίνου με διήθηση και όχι με μετάσταση, καθ' όσον κατ' αρχήν λείπει η μεταστατική ικανότητα του βασικοκυτταρικού καρκινώματος (Takeuchi και συν 2002).

Η έκφραση αποδιοργανωμένου p53 και η απουσία της πρωτεΐνης hMSH2 συνδέεται με πλέον επιθετικές μορφές βασικοκυτταρικού καρκινώματος (Staibano και συν 2001). Ας σημειωθεί, ότι η έκφραση της hMSH2 συνδέεται αντιστρόφως ανάλογα με την υπερέκφραση του p53 ($p < 0,01$ -Staibano και συν 2001).

Το bcl-2 είναι γνωστό αντιαποπτωτικό γονίδιο που προάγει την κυτταρική βιωσιμότητα χωρίς να προάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Η υψηλή έκφρασή του χαρακτηρίζει τις ήπιες μορφές BCC, ενώ τα επιθετικά διηθητικά BCC εμφανίζουν χαμη-

λή έκφραση bcl-2 (Ramdial και συν 2000). Ενδιαφέρον παρουσιάζει η περίπτωση που δημοσίευσαν πρόσφατα οι Giri και συν (2000) λευκού ανδρός 62 ετών με πολλαπλά BCC κεφαλής και προσώπου, ο οποίος μετά από 30 έτη παρουσίασε μεταστατική τραχηλική λεμφαδενοπάθεια διαγνωσθείσα κυτταρολογικά και επιβεβαιωθείσα μετά την λεμφαδενοεκτομή ιστοπαθολογικά· στην ιστοπαθολογική εξέταση τα μεταστατικά νεοπλασματικά κύτταρα βρέθηκαν να εκφράζουν το bcl-2 και το CD44. Η περιγραφείσα βλάβη άρα, αποκτώντας μεταστατική ικανότητα δεν έχασε τα μοριακά χαρακτηριστικά της εκφράσεως του bcl-2 και CD44, χαρακτηριστικά που θεωρούνται σημαντικά για την ανώδυνη συμπεριφορά του BCC (Giri και συν 2000).

Η μέτρηση της ικανότητας πολλαπλασιασμού ή άλλως της S-φάσεως του βασικοκυτταρικού καρκινώματος βοηθεί την πρόβλεψη της βιολογικής τάσεώς του για τοπική και επιχώριο διήθηση ή μετάσταση, η δε αναγνώριση επιθετικών όγκων κατά την ώρα της χειρουργικής αντιμετώπισεως δυνατόν να προσφέρει την δυνατότητα αποσοβήσεως θανατηφόρων μεταστάσεων δια χρήσεως συμπληρωματικής θεραπείας (Robinson και συν 1996).

Η ύπαρξη λεμφαδενικών μεταστάσεων αποτελεί σαφή ένδειξη για τραχηλική λεμφαδενοεκτομή. Ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά (Lo και συν 1991, van Bockel και συν 2003). Δεν υπάρχουν σαφείς θεραπευτικές οδηγίες λόγω της σπανιότητας των μεταστάσεων (van Bockel και συν 2003).

Η μέση επιβίωση μετά την εκδήλωση των τραχηλικών μεταστάσεων είναι σύντομη κυμαινόμενη μεταξύ 8 και 10 μηνών (von Domarus και Stevens 1984, Raszewski και Guyuron 1990). Δύο εκ των 5 ασθενών που περιέγραψαν οι van Bockel και συν (2003) ήταν εν ζωή χωρίς συμπτώματα 2 έτη μετά το πέρας της θεραπείας. Δύο εκ των 11 ασθενών των Lo και συν (1991) επέζησαν μακρότερον των 5 ετών μετά χειρουργική θεραπεία και ένας ασθενής επέζησε επί 25 ετία και ήταν ακόμη εν ζωή όταν εγράφη το άρθρο των συγγραφέων (Lo και συν 1991).

Το βασικοακανθοκυτταρικό ή μεταυπικό καρκίνωμα (basosquamous carcinoma) έχει σαφώς μεγαλύτερη δυνατότητα λεμφαδενικών μεταστάσεων από το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (Taylor και συν 1991, Martin και συν 2000). Οι μεταστάσεις εμφανίζονται συγχρόνως (Martin και συν 2000) (Εικόνα 7.1) ή μετά από υποτροπή του πρωτοπαθούς (Taylor και συν 1991, Martin και συν 2000). Οι μεταστάσεις είναι δυνατόν να εμφανισθούν αρκετά χρόνια μετά

την διάγνωση και αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς. Οι Lopes de Faria και Nunes (1988) δημοσίευσαν δύο περιπτώσεις βασικοακανθοκυτταρικού καρκινώματος με εμφάνιση λεμφαδενικών μεταστάσεων 4 και 7 χρόνια αντιστοίχως μετά το πρωτοπαθές. Η επίπτωση ήταν 17% στην σειρά των Martin και συν (2000), εκ των οποίων το 3,4% (1/28) αφορούσε σύγχρονη και το λοιπό 13,6% (4/28) μετάχρονες (υποτροπές) λεμφαδενικές μεταστάσεις. Η λεμφική διήθηση στο πρωτοπαθές νεόπλασμα ήταν ένας από τους σημαντικούς παράγοντες που προοιωνίζαν υποτροπή ($p < 0,01$). Παρ' ότι το μέγεθος του πρωτοπαθούς νεοπλάσματος εν γένει δεν ήταν σημαντικός στατιστικός παράγων ($p = 0,076$), οι τρεις ασθενείς με λεμφαδενικές μεταστάσεις είχαν μεγάλους όγκους (μεγέθους 2,5 και 5cm αντιστοίχως) (Martin και συν 2000).

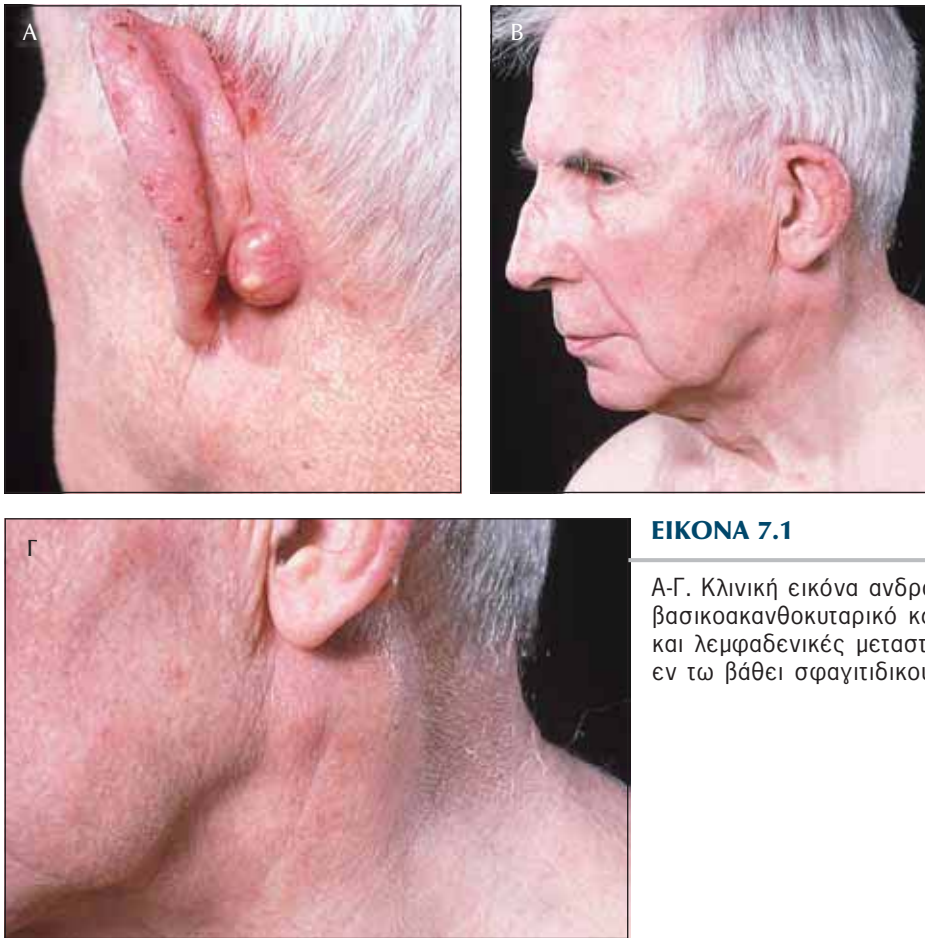
Ως εκ της επιθετικότητας και της μεταστατικής ικανότητάς του, το βασικοακανθοκυτταρικό καρκίνωμα χρήζει μακράς παρακολουθήσεως για την διάγνωση και αντιμετώπιση των λεμφαδενικών και απομεμακρυσμένων μεταστάσεων.

7.3 Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα

Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (squamous cell carcinoma - SCC) προέρχεται από τα κύτταρα της ακανθωτής ή μαλπιγγιανής στοιβάδας της επιδερμίδας και εμφανίζεται λιγότερο συχνά από το βασικοκυτταρικό σε μία σχέση 1:4 (Casson και Robins 1984, Roberts 1990)

Ορισμένοι συγγραφείς διακρίνουν δύο τύπους της κλασσικής μορφής. Ο πρώτος είναι αργά αναπτυσσόμενος, μυρμηκιώδους φύσεως και εξωφυτικός στην εμφάνιση. Ο άλλος είναι πιο οζώδης και διηθητικός, ταχείας αναπτύξεως, εξελκώνεται γρήγορα και διηθεί τους εν τω βάθει ιστούς. Έχει μεγαλύτερη τάση να μεθίσταται από τον προηγούμενο (Stal και Spira, 1997). Η κατάταξη των όγκων ως προς το μέγεθος γίνεται σύμφωνα με το σύστημα TNM (Πίνακας 7.1). Τα νεοπλάσματα των βλεφάρων έχουν διαφορετική κατάταξη (Πίνακας 7.2).

Η επίπτωση των τραχηλικών λεμφαδενικών μεταστάσεων (Εικόνα 7.2) διαφέρει. Κατά κάποιους συγγραφείς κυμαίνεται μεταξύ 5% και 10% (Stal και Spira 1997), ενώ κατά άλλους φθάνει το 30% (Odom και συν 2000). Στην σειρά των 388 ασθενών με ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος που δημοσίευσαν οι Tavin και Persky (1996) από το



ΕΙΚΟΝΑ 7.1

Α-Γ. Κλινική εικόνα ανδρός ασθενούς 75 ετών με βασικοακανθοκυταρικό καρκίνωμα του αριστερού ωτός και λεμφαδενικές μεταστάσεις στους αριστερούς άνω εν τω βάθει σφαγιτιδικούς λεμφαδένες.

NYU της Νέας Υόρκης το ποσοστό ήταν 10%. Στη σειρά των Baker και συν (2001) το ποσοστό ήταν 7% (12/183), στην σειρά των Cherpelis και συν (2002) ήταν 12,5% (25/200), στην σειρά των Jol και συν (2003) από το Αντικαρκινικό Κέντρο του Amsterdam Antoni van Leeuwenhoek το ποσοστό ήταν περίπου 12% (41/343) και στην πιο πρόσφατη σειρά των Moore και συν (2005) από το Αντικαρκινικό Κέντρο M.D. Anderson του Texas ήταν 20,7%. Στην σειρά των 111 ασθενών που δημοσίευσαν οι Faustina και συν (2004) από το Αντικαρκινικό Κέντρο M.D. Anderson του πανεπιστημίου του Texas με SCC των βλεφάρων και του περιοφθαλμικού δέρματος το ποσοστό ήταν 24,3% (27/111). Εξ' αυτών 16/27 (59%) είχαν τραχηλική λεμφαδενική μετάσταση κατά την αρχική εξέταση, ενώ 11/27 (41%) εμφάνισαν λεμφαδενική μετάσταση αργότερα. Η πιο συχνή εντόπιση στην σειρά των Tavin και Persky (1996) ήταν η παρεία και η προωτιαία περιοχή. Επτά εκ των 37 ασθενών (18%) με λεμφαδενική μετάσταση είχαν αυτή ευθύς εξ' αρχής, ενώ οι λοιποί παρουσίασαν την μετάσταση αργότερα.

Ο χρόνος εμφάνισης των λεμφαδενικών μεταστάσεων που δεν συνόδευαν το πρωτοπαθές κυμαίνεται μεταξύ 9 μηνών και 2 ετών (Netterville και συν 1998, Tavin και Persky 1996, Chu και Osguthorpe 2003, Jol και συν 2003). Οι Jol και συν (2003) παρατήρησαν λεμφαδενικές μεταστάσεις ακόμη και 5 χρόνια μετά την διάγνωση του πρωτοπαθούς.

Τα πλέον συχνά προσβεβλημένα τραχηλικά επίπεδα ήταν το I και το II (Tavin και Persky 1996, Chu και Osguthorpe 2003, Jol και συν 2003, Veness και συν 2003) (Εικόνα 7.2). Οι Jol και συν (2003) ανέφεραν σαν δεύτερο συχνότερα προσβεβλημένο επίπεδο μετά το II (39%) το V (22%).

Η πλειονότητα των ασθενών εμφανίζουν λεμφαδενική νόσο N1 και N2 (Netterville και συν 1998, O' Brien και συν 2002, Palme και συν 2003). Στον Πίνακα 7.1 εμφανίζεται η κατάταξη των τραχηλικών μεταστάσεων (N) σύμφωνα με την Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία (AJCC 2002). Οι ασθενείς με N1 λεμφαδενικές μεταστάσεις κατατάσσονται στο στάδιο III, αυτοί με N2 μεταστάσεις στο στάδιο IVA και αυτοί με N3 μεταστάσεις στο στάδιο IVB (Πίνακας 7.3).