



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
&
Α' ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΡΥΓΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΣΕ
ΟΓΚΟΥΣ ΤΗΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΓΕΩΡΓΟΛΙΟΣ
ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2012



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
&
Α' ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΡΥΓΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΣΕ
ΟΓΚΟΥΣ ΤΗΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΓΕΩΡΓΟΛΙΟΣ
ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2012

*Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου
Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο
202, παράγραφος 2*

(Ν. 5343/1932, άρθρο 202 παράγραφος.2)

Ημερομηνία αίτησης του κ. Γεωργολιού Αλέξανδρου: 30-9-2003

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 515^ο/11-11-2003

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Χαραλαμπίδης Κωνσταντίνος Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας με έμφαση στην Κλινική – Λειτουργική Φυσιολογία, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Ευαγγέλου Άγγελος Καθηγητής Φυσιολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Καλφακάκου Βασιλική Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 19-5-2004

«Ο ρόλος μορίων προσκόλλησης σε όγκους της κεφαλής και του τραχήλου»

Ημερομηνία Ανασυγκρότησης Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής 697^ο/7-12-2010

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Ευαγγέλου Άγγελος Καθηγητής Φυσιολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Χαραλαμπίδης Κωνσταντίνος Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας, Ιατρικής Σχολής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης

Καλφακάκου Βασιλική Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΛΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 735^ο/8-5-2012

Ανογειανάκης Γεώργιος	Καθηγητής Φυσιολογίας, Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Ευαγγέλου Άγγελος	Καθηγητής Φυσιολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Χαραλαμπίδης Κωνσταντίνος	Καθηγητής Φυσιολογίας, Ιατρικής Σχολής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης
Καλφακάκου Βασιλική	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μανολόπουλος Λεωνίδας	Αναπληρωτής Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Μπατιστάτου Άννα	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Πέσχος Δημήτριος

Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας με έμφαση στην
κυτταρική φυσιολογία, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου
Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 5-10-2012

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Μαργαρίτα Τζαφλίδου

Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσικής



Πίνακας Περιεχομένων-----	Σελίδα
-Πρόλογος	11
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ	14
1.0 Επιδημιολογικά στοιχεία	15
1.1 Ανατομικά, ιστολογικά και εμβρυολογικά στοιχεία κεφαλής και τραχήλου	16
1.1.1 Εμβρυολογικά στοιχεία μύτης- παραρινίων κόλπων	17
1.1.2 Ανατομικά στοιχεία μύτης και παραρινίων	18
1.1.3 Ιστολογικά στοιχεία μύτης και παραρινίων	30
1.1.4 Ανατομικά και ιστολογικά στοιχεία του φάρυγγα	33
1.1.5 Εμβρυολογικά στοιχεία του λάρυγγα	45
1.1.6 Ανατομικά στοιχεία του λάρυγγα	46
1.1.7 Ιστολογικά στοιχεία του λάρυγγα	59
1.1.8 Ανατομικά και ιστολογικά στοιχεία της τραχείας και των βρόγχων	60
1.1.9 Ανατομικά και ιστολογικά στοιχεία της στοματικής κοιλότητας	61
1.1.10 Ανατομικά και ιστολογικά στοιχεία του οισοφάγου	69
1.1.11 Στοιχεία ανατομικής του λεμφικού συστήματος του τραχήλου	70
1.2 Αιτιολογικοί παράγοντες καρκίνου κεφαλής και τραχήλου	72

1.3 Κλινική εκτίμηση	73
1.4 Πρόγνωση- Σταδιοποίηση	74
1.5 Μοριακό μοντέλο καρκινογένεσης στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου	79
2.1 Εισαγωγή στα κυτταρικά μόρια προσκόλλησης	80
2.2 Υπεροικογένεια ανοσοσφαιρινών	81
2.3 Ιντεγκρίνες	82
2.3.1 Εισαγωγή	83
2.3.2 Ιντεγκρίνες στον καρκίνο	87
2.4 Καντερίνες	91
2.4.1 Εισαγωγή	92
2.5 Σελεκτίνες	95
2.6 CD44	96
2.6.1 CD44 και καρκινογένεση	98
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. Υλικό και μέθοδοι	103
1.1 Περιγραφή της Ενζυμοσυνδεδετικής Ανοσολογικής Δοκιμασίας (ELISA) για τον προσδιορισμό των επιπέδων ορού των υπό έλεγχο διαλυτών μορίων προσκόλλησης	112
1.2 Περιγραφή της ανοσοιστοχημικής μεθόδου	116
1.3 Στατιστική επεξεργασία	119

2. Αποτελέσματα	120
3. Συζήτηση	141
4. Προοπτικές για το μέλλον	161
5. Συμπεράσματα	166
6. Επίλογος	169
-Περίληψη σε ελληνική και αγγλική γλώσσα	171
-Βιβλιογραφία	175

Πρόλογος

Ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου αποτελεί την πέμπτη κατά σειρά κακοήθεια σε αριθμό περιστατικών κατά έτος σε παγκόσμιο επίπεδο. Η νόσος είναι συνήθως προχωρημένη, τοπικά ή συστηματικά κατά την αρχική διάγνωση, γεγονός που περιορίζει σημαντικά το εύρος των διαθέσιμων θεραπευτικών εφαρμογών.

Η εκρηκτική ανάπτυξη της μοριακής ιατρικής κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες σε συνδυασμό με την συνεχή βελτίωση των υπάρχοντων απεικονιστικών μέσων προσέφερε νέα δεδομένα στην παθοφυσιολογία και στη διαγνωστική προσέγγιση της νόσου. Όπως οι νέες ανακαλύψεις στο εργαστήριο ενσωματώνονται στην κλινική πράξη, νέες προοπτικές γεννώνται για την πρόωμη διάγνωση, αντιμετώπιση και βελτίωση της πρόγνωσης του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου.

Η παρούσα διατριβή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων με υλικό περιστατικό ασθενών της Α΄ Ωτορινολαρυγγολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Θεωρώ χρέος και συνάμα έντονη ανάγκη μου, να ευχαριστήσω το σεβαστό μου Δάσκαλο, Καθηγητή Κωνσταντίνο Χαραλαμπίοπουλο για την επίβλεψη της διατριβής και την καθοδήγηση κατά τη διάρκεια της εκπόνησης. Εκφράζω τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη για την εμπιστοσύνη που επέδειξε στο πρόσωπο μου αναθέτοντας την εκπόνηση της πολυετούς αυτής μελέτης. Του εκφράζω τη διαβεβαίωση, ότι ο ενθουσιασμός και η αδιάκοπη εργασία του στο συγκεκριμένο θέμα, θα βρουν ανταπόκριση αλλά και συνέχεια στο πρόσωπο μου, όσο οι ταπεινές μου δυνάμεις το επιτρέπουν.

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή της Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Άγγελο Ευαγγέλου, για τις πολύ χρήσιμες

επιστημονικές υποδείξεις του και τις επιστημονικές συζητήσεις που είχα μαζί του, τόσο όσο ήταν μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, όσο και από τη στιγμή που ανέλαβε την Επίβλεψη της πρώτης, λόγω μετακινήσεως του Καθηγητού κ. Χαραλαμπίδου στην Ιατρική Σχολή του Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης.

Επίσης ευχαριστώ την κ. Βασιλική Καλφακάκου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Εργαστήριο Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων για την επιστημονική καθοδήγηση, συνεργασία και τις επιμέρους επιστημονικές παρατηρήσεις της.

Ευχαριστώ θερμά την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Άννα Μπατιστάτου για την πολύ σημαντική συμβολή της στην πραγμάτωση του ειδικού μέρους και τις εν γένει επιστημονικές παρατηρήσεις.

Θερμότατα ευχαριστώ τον Καθηγητή ΩΡΛ της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, κ. Λεωνίδα Μανωλόπουλο για την καθοδήγηση του και τη σημαντικότερη συνεισφορά του στην συλλογή των δειγμάτων από επιλογή ασθενών με κακοήθειες κεφαλής και τραχήλου που αντιμετώπιστηκαν στο Πανεπιστήμιο Αθηνών κατά τα έτη 2005- 2006. Επίσης τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Ιωάννη Γιωτάκη για την προσφορά δειγμάτων από περιστατικά κακοηθειών κεφαλής και τραχήλου που αντιμετώπιστηκαν στο Πανεπιστήμιο Αθηνών κατά τα έτη 1995- 2005. Τον Διευθυντή του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Αθηνών κ. Νικόλαο Αλέξανδρόπουλο για την ευγενή παραχώρηση χώρου αποθήκευσης για τη συντήρηση των δειγμάτων.

Την κ. Νατάσα Γεωργίου, ωτορινολαρυγγολόγο, για τη συμμετοχή της στον σχεδιασμό για την προοπτική μελέτη των δειγμάτων. Την κ. Γεωργία Αβράμη,

εργαλειοδότηρια του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Αθηνών για τη βοήθεια της κατά τη συλλογή του υλικού.

Τους γονείς μου Κωνσταντίνο Γεωργολιό και Ελένη Γεωργολιού, που ως Δάσκαλοι και αυτοί, μου μετέδωσαν τη δίψα για γνώση, η οποία αποτελεί την κινητήριο δύναμη κάθε ακαδημαϊκής προσπάθειας.

Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ : ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

1.0 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου αποτελεί σήμερα το 3% των νέων διαγνώσεων κακοήθειας στις δυτικές χώρες. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, τα περιστατικά καρκίνου του φάρυγγα, στοματικής κοιλότητας, λάρυγγα, ανώτερων αναπνευστικών οδών άγγιξαν το 2007 τα 50.000 (1) Στην μεγάλη πλειοψηφία τους, τα καρκινώματα αυτά είναι επιθηλιακής (πλακώδους) προέλευσης και εμφανίζουν, παρά τις διάφορες ανατομικές τους εντοπίσεις, κοινά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά. Σε παγκόσμια κλίμακα, το πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου αποτελεί την πέμπτη κατά σειρά κακοήθεια σε αριθμό περιστατικών κατά έτος, ενώ στην νότιο Ασία (όπου κατοικεί το 20 % του πληθυσμού της Υψηλίου) συνιστά το 25 % των περιστατικών καρκίνου στο άρρεν φύλο και τον τρίτο καρκίνο στο θήλυ (2). Στο παρόν πόνημα, με τον όρο « καρκίνος κεφαλής και τραχήλου » θα εννοείται στο εξής, το πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου, εκτός εάν γίνεται ειδική αναφορά, υπό την έννοια ότι αποτελεί την συντριπτική πλειοψηφία των νεοπλασμάτων αυτών, αλλά και το αντικείμενο της παρούσης διατριβής.

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση ως σύνολο, ο αριθμός των θανάτων από καρκίνο κεφαλής και τραχήλου παρουσιάζει στασιμότητα που κυμαίνεται από μικρή πτωτική τάση σε κάποιες χώρες έως άνοδο σε άλλες χώρες- μέλη της Ένωσης και πληθυσμιακές ομάδες. Συγκεκριμένα, οι θάνατοι από καρκίνο του λάρυγγα στους άρρενες ελαττώθηκαν περίπου κατά 1,5 % από το 1998 και μετά ενώ στις γυναίκες ο αριθμός παρέμεινε σχετικά σταθερός (3). Αντίθετα ο αριθμός των θανάτων από καρκίνο της στοματικής κοιλότητας και του φάρυγγα παρουσίασε μεγάλη άνοδο στις χώρες της ανατολικής Ευρώπης έως τα μέσα της δεκαετίας του 90, και μικρότερη ανοδική τάση τα τελευταία χρόνια στην Πολωνία και Τσεχία, τόσο σε άνδρες όσο και γυναίκες(4).

1.1 ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ, ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ
ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

1.1.1 ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΜΥΤΗΣ-ΠΑΡΑΡΡΙΝΙΩΝ ΚΟΛΠΩΝ

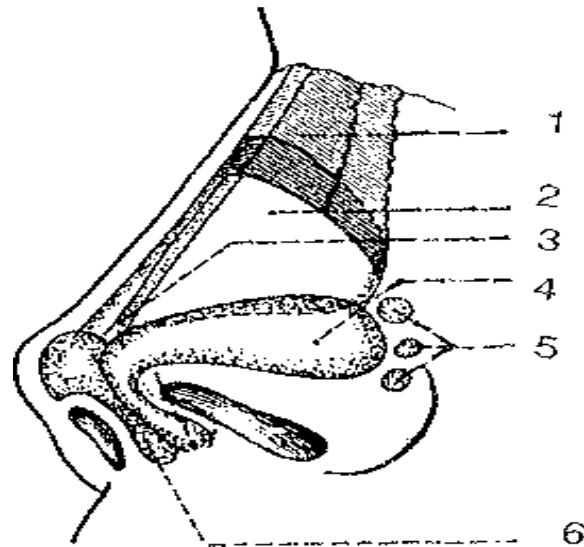
Η καταβολή της μύτης αρχίζει από την 25η ημέρα της κύησης και την 10η περίπου εβδομάδα είναι ήδη σχηματισμένη. Από το μετωπιαίο όγκωμα αναπτύσσεται εκατέρωθεν το μέσο και πλάγιο ρινικό όγκωμα που περιβάλλουν τα δύο οσφρητικά βοθρία. Αντίστοιχα, η ράχη της μύτης και το πρόσθιο τμήμα του ρινικού διαφράγματος, αναπτύσσονται από το μέσο ρινικό όγκωμα. Η ανάπτυξη της υπερώας από τα γναθιαία ογκώματα χωρίζει την στοματική και τη ρινική κοιλότητα, ενώ η συνένωση του ρινικού διαφράγματος με το υπερώιο πέταλο χωρίζει τη ρινική θαλάμη σε δεξιά και αριστερά. Ήδη μεταξύ του 2ου και 3ου μηνός το χόνδρινο ρινικό διάφραγμα, είναι πλήρως αναπτυγμένο.

Στα νεογνά η εσωτερική μύτη είναι πολύ στενή με αποτέλεσμα την εύκολη τάση απόφραξης της . Τούτο οφείλεται στο σχετικά φαρδύ ρινικό διάφραγμα, στο μεγάλο μέγεθος των ρινικών κογχών και στη στενότητα των ρινικών χοανών.

Η ανάπτυξη των αεροφόρων κοιλοτήτων των παραρρινίων κόλπων λαμβάνει χώρα από τη διείσδυση του ρινικού βλεννογόνου στο γειτονικό σπογγώδες οστόν προς την κατεύθυνση της άνω γνάθου, του μετωπιαίου, του σφηνοειδούς οστού και τη βάση του κρανίου και διαρκεί μέχρι και πολλά χρόνια μετά τη γέννηση. Στα νεογνά υπάρχει το ιγμόρειο άντρο υπό μορφή μικρής κοιλότητας, της οποίας η ανάπτυξη τελειώνει μεταξύ του 15ου - 20ου έτους της ηλικίας, αλλά και μικρές ηθμοειδείς κυψέλες των οποίων η ανάπτυξη τελειώνει μεταξύ του 12ου - 13ου έτους της ηλικίας. Ο μετωπιαίος και ο σφηνοειδής κόλπος κατά τη γέννηση δεν υπάρχουν, αλλά ο μεν πρώτος αρχίζει να αναπτύσσεται μεταξύ του 2ου – 4ου έτους ο δε δεύτερος μεταξύ 1ου και 7ου.

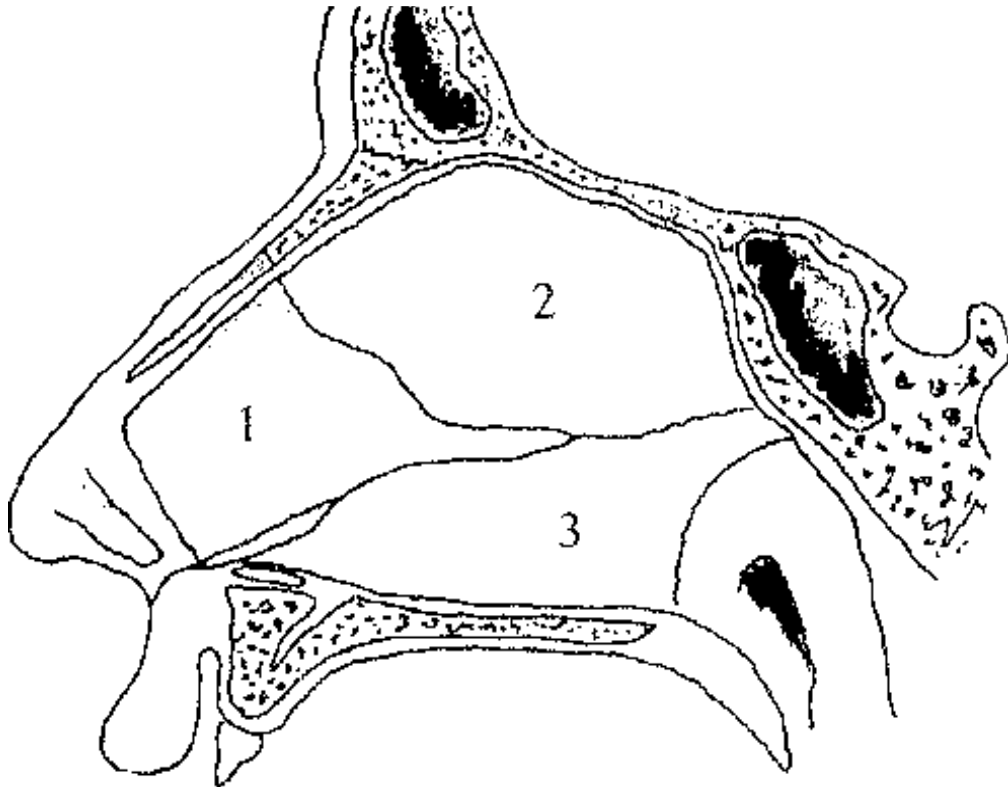
1.1.2 ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΜΥΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΡΙΝΙΩΝ

Η μύτη διακρίνεται σ' ένα εξωτερικό τμήμα (εξωτερική μύτη) και σ' ένα εσωτερικό τμήμα (ρινικές κοιλότητες ή θαλάμους) (Εικ1). Η εξωτερική μύτη είναι μια προεξοχή του προσώπου που αποτελείται προς τα άνω από ένα ακίνητο οστέινο τμήμα ακίνητο (ρινική πυραμίδα) και προς τα κάτω από ένα κινητό χόνδρινο τμήμα. Η οστέινη ρινική πυραμίδα απαρτίζεται: στο μέσο από το ρινικό οστόν, πλάγια από τη μετωπιαία απόφυση της άνω γνάθου και άνω από τη ρινική απόφυση του μετωπιαίου οστού. Το χόνδρινο τμήμα απαρτίζεται: α) από τον πλάγιο ρινικό χόνδρο ή τριγωνικό χόνδρο, ο οποίος συνδέεται προς τα άνω με την οστέινη ρινική πυραμίδα και στη μέση γραμμή με το χόνδρινο τμήμα του ρινικού διαφράγματος, β) το μείζονα πτερυγιαίο χόνδρο , ο οποίος έχει δύο σκέλη το έξω που αποτελεί την υποδομή του πτερυγίου της μύτης και το έσω που αποτελεί την υποδομή της στυλίδος (τα δύο σκέλη του πτερυγιαίου χόνδρου ως και το πρόσθιο τμήμα του ρινικού διαφράγματος διαμορφώνουν την κορυφή της μύτης και τους ρώθωνες), γ) από τους ελάσσονες πτερυγιαίους χόνδρους .Το σημείο της συνένωσης του χόνδρινου με το οστέινο τμήμα αποτελεί το απιοειδές στόμιο.



Εικ1. Οι ανατομικές δομές του σκελετού της μύτης. 1. ρινικό οστόύν, 2. πλάγιος ρινικός χόνδρος, 3. ασθενές σημείο, 4. έξω σκέλος του πτερυγιάιου χόνδρου, 5. σησαμοειδείς χόνδροι, 6, έσω σκέλος πτερυγιάιου χόνδρου.

Το χόνδρινο τμήμα της μύτης διατηρείται στη θέση στηριζόμενο από το ρινικό διάφραγμα. Η εξωτερική μύτη καλύπτεται από δέρμα που έχει σμηγματογόνους αδένες και τρίχες. Το εσωτερικό τη: μύτης χωρίζεται σε δεξιά και αριστερή ρινική θάλαμη μέσω του ρινικού διαφράγματος που κείται οβελιαία στη μέση γραμμή. (Εικ2). Στο διάφραγμα διακρίνεται ένα οστέινο τμήμα προς τα πίσω αποτελούμενο από την ύνιδα και το κάθετο πέταλο του ηθμοειδούς και από ένα χόνδρινο τμήμα προς τα μπροστά, το τετράπλευρο πέταλο του ρινικού διαφράγματος .Το χόνδρινο τμήμα του ρινικού διαφράγματος καθορίζει το ύψος της κορυφής της μύτης και μαζί με την οστέινη ρινική πυραμίδα το ύψος της ράχης της μύτης αλλά και το σχήμα της.

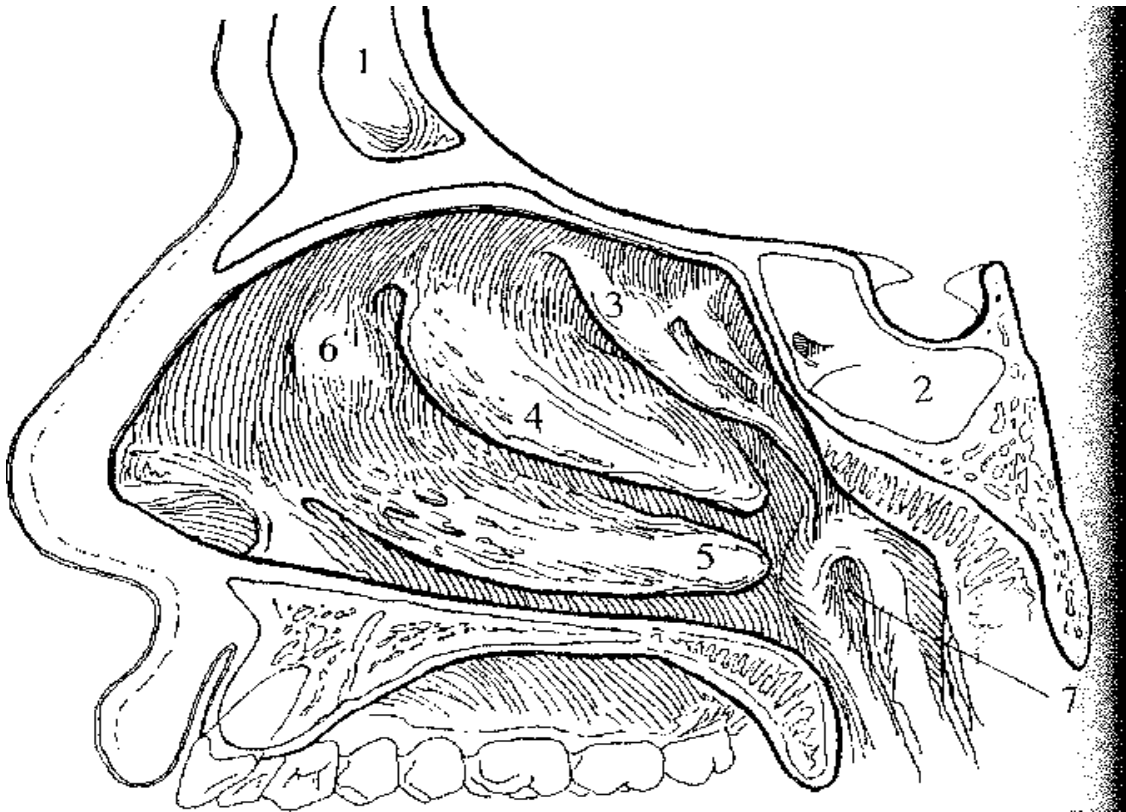


Εικ.2. Το ρινικό διάφραγμα ή έσω τοίχωμα της ρινικής θαλάμης. 1. Τετράπλευρος χόνδρος, 2. κάθετο πέταλο

Κάθε ρινική θαλάμη αποτελείται: α) από τον πρόδομο της μύτης, και β) από την κυρίως ρινική θαλάμη. Ο πρόδομος περικλείεται από το χόνδρινο τμήμα της μύτης. Αρχίζει από το εξωτερικό στόμιο της μύτης, τους ρώθωνες και φθάνει προς τα πίσω μέχρι το απιοειδές στόμιο του ρινικού κύτους στο σημείο δηλαδή όπου αρχίζει η οστέινη ρινική πυραμίδα. Το έξω τοίχωμα του προδόμου της μύτης απορρίζεται σαφώς από την κυρίως ρινική θαλάμη από μία μηνοειδή προεξοχή που ονομάζεται ουδός της ρινός και έχει σαν υπόθεμα το κάτω χείλος του πλάγιου ρινικού χόνδρου. Πριν το απιοειδές στόμιο και 1,5 - 2cm πίσω από τους ρώθωνες βρίσκεται η ρινική

βαλβίδα που αντιστοιχεί στο κάτω κινητό χείλος του πλαγίου ρινικού χόνδρου, το οποίο είναι ελαφρώς αναδιπλωμένο-υπεγεγμένο και καλύπτεται εν μέρει από το έξω σκέλος του περυγιάιου χόνδρου. Στο σημείο αυτό ο πλάγιος χόνδρος προσφύεται χαλαρά στο χόνδρο του ρινικού διαφράγματος, γεγονός που ευνοεί την κινητικότητα του κάτω ελεύθερου χείλους του. Η ρινική βαλβίδα αποτελεί το στενότερο σημείο της ρινικής κοιλότητας και έχει τεράστια σημασία για την φυσιολογία της ρινικής αναπνοής.

Η κυρίως ρινική θάλαμη, περικλείεται από την οστέινη ρινική πυραμίδα. Αρχίζει από το απιοειδές στόμιο και καταλήγει προς τα πίσω στη ρινική χοάνη η οποία φέρνει σε επικοινωνία τη ρινική θάλαμη με το ρινοφάρυγγα. Στην κυρίως ρινική θάλαμη διακρίνονται τα εξής τοιχώματα.: α) το έσω τοίχωμα καθορίζεται από το ρινικό διάφραγμα. β) Το άνω ή οροφή της ρινικής θάλαμης σχηματίζεται από οστούν, το τετρημένο πέταλο του ηθμοειδούς και το σώμα του σφηνοειδούς οστού. γ) Το κάτω ή έδαφος σχηματίζεται από τη σκληρή και μαλθακή υπερώα . Προς τα πρόσω κοντά στο ρινικό διάφραγμα βρίσκεται ο τομικός πόρος δ) Το πλάγιο ή έξω τοίχωμα (Εικ3).



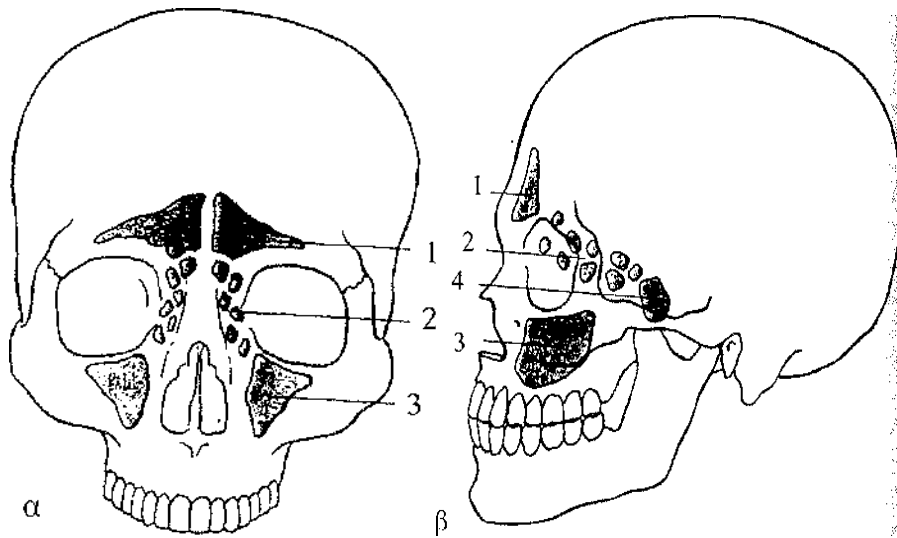
Εικ. 3. Πλάγιο τοίχωμα της ρινικής θαλάμης. 1. μετωπιαίος κόλπος, 2. σφηνοειδής κόλπος, 3,4,5. άνω-μέση-κάτω ρινική κόγχη, 6. ρινικό χαρακώμα (Agger nasi), 7. φαρυγγικό στόμιο / ευσταχιανής σάλπιγγας

Στο σχηματισμό αυτού συμμετέχουν το οστόν της άνω γνάθου, το υπερώιον και δακρυϊκόν οστον, το οστόν της κάτω ρινικής κόγχης, το ηθμοειδές και το σφηνοειδές οστον. Διακρίνεται η παρουσία τριών παραλλήλων προσεκβολών, τη μία υπερθεν της άλλης κειμένων, των λεγομένων ρινικών κογχών. Η άνω και η μέση ρινική κόγχη αοτοτελούν τμήμα του ηθμοειδούς οστού, ενώ η κάτω αποτελεί ξεχωριστό οστόν. Προ της κεφαλής της μέσης ρινικής κόγχης προβάλλει ένα τοξοειδές έπαρμα που αντιστοιχεί στις πρόσθιες ηθμοειδείς κυψέλες το ονομαζόμενο ρινικό χαρακώμα . Κάθε ρινική κόγχη περικλείει κάτω απ' αυτήν τον αντίστοιχο

ρινικό πόρο, όπου εκβάλλουν τα στόμια των παραρρινίων κόλπων. Στο πρόσθιο τμήμα του κάτω ρινικού πόρου εκβάλλει ο ρινοδακρυϊκός πόρος προς παροχέτευση των δακρύων στη ρινική θαλάμη. Στη μεσότητα περίπου του μέσου ρινικού πόρου αυτού υπάρχει ένα ημισεληνοειδές σχισμοειδές άνοιγμα, το μηνοειδές σχίσμα ή ημισεληνοειδής εντομή (Hiatus semilunaris), η οποία περιλαμβάνεται μεταξύ της ηθμοειδούς οστεοκύστεως (Bulla ethmoidalis) της μεγαλύτερης ηθμοειδούς κυψέλης, από πάνω και του ηθμοειδούς ακκίστρου του ηθμοειδούς οστού (Processus uncinatus) από εμπρός και κάτω. Το μηνοειδές σχίσμα οδηγεί στην αύλακα της ηθμοειδούς χώνης (Infundibulum), στο βάθος της οποίας προς τα πίσω κείται το στόμιο του ιγμορείου άντρου, ενώ ύπερθεν του στομίου αυτού απολήγουν στο μέσο ρινικό πόρο οι πρόσθιες και μέσες ηθμοειδείς κυψέλες. Στον άνω ρινικό πόρο, ο οποίος είναι στενός και πολύ μικρότερος των άλλων, εκβάλλουν οι οπίσθιες ηθμοειδείς κυψέλες, ενώ το στόμιο του σφηνοειδούς κόλπου κείται πίσω από την άνω ρινική κόγχη, σπάνια δε, είναι ορατό.

Τα στόμια των παραρρινίων κόλπων στο μέσο ρινικό πόρο μετά των εκφορητικών πόρων αποτελούν μια ανατομική και λειτουργική ενότητα (Ostiomeatal complex). Διαμέσω αυτών οι κόλποι αερίζονται αλλά και παροχετεύονται οι εκκρίσεις του βλεννογόνου προς τη ρινική θαλάμη. Οίδημα του βλεννογόνου ή πολύποδες είναι δυνατόν να αποφράξουν ένα ή περισσότερα στόμια με αποτέλεσμα τη φλεγμονή του αντιστοίχου κόλπου.

Οι παραρίνιοι κόλποι είναι οι αεροφόρες κοιλότητες που βρίσκονται στα οστά του σπλαγχνικού κρανίου και έπικοινωνούν με τις ρινικές θαλάμες. (Εικ 4).



Εικ 4. Σχηματική παράσταση των παραρρινίων κοιλοτήτων α. προσθία προβολή - β πλαγία = 1.μετωπιαίος κόλπος, 2. ηθμοειδείς κυψέλες, 3. ιγμόρειο ή γναθιαίο άντρο 4 σφηνοειδής κόλπος.

Αυτοί είναι :

1) Ιγμόρειο ή γναθιαίο άντρο. Είναι ο μεγαλύτερος κόλπος. Το μέγεθος του ποικίλει από 5 - 30 cm³ και έχει σχήμα τετραπλεύρου πυραμίδας με τη βάση προς το έσω τοίχωμα, προς τη ρινική θαλάμη. Τα τοιχώματα του γναθιαίου άντρου είναι: α) Το άνω αποτελεί το έδαφος του οφθαλμικού κ ό γ χ ο υ . Διευλύνεται από το υποκόγχιο νεύρο (κλάδος του τριδύμου ν.) που πολλές φορές είναι ακάλυπτο από οστών. Στη γωνία προς τα πίσω μεταξύ άνω και έσω τοιχώματος είναι δυνατόν χειρουργικώς να προσπελαστούν οι οπίσθιες ηθμοειδείς κυψέλες. β) Το κάτω τοίχωμα, αποτελεί το έδαφος του ιγμορείου άντρου, αντιστοιχεί στην φατνιακή απόφυση της άνω γνάθου και χωρίζεται από τις ρίζες των γομφίων και προγομφίων οδόντων με ένα λεπτό οστέινο πέταλο. Στο σημείο αυτό φλεγμονές από τους δύο προγόμφιους και το πρώτο γομφίο επεκτείνονται εύκολα στο ιγμόρειο άντρο και προκαλούν τις οδοντογενείς ιγμορίτιδες. γ) Το πρόσθιο τοίχωμα αντιστοιχεί στον

κυνικό βόθρο. Στο άνω χείλος αυτού υπάρχει το υποκόγχιο τρήμα από το οποίο εξέρχεται το υποκόγχιο νεύρο. δ) Το οπίσθιο τοίχωμα συνορεύει με τον πτερυγουπερώιο βόθρο στον οποίο βρίσκονται το φλεβώδες πτερυγοειδές πλέγμα, το σφηνουπερώιο γάγγλιο και η γναθιαία αρτηρία, την οποία επί ακατάσχετου αιμορραγίας είναι δυνατόν να απολινώσουμε αφαιρώντας το οπίσθιο τοίχωμα του ιγμορείου. ε) Το έσω τοίχωμα ή ρινικό τοίχωμα αντιστοιχεί στο πλάγιο τοίχωμα των ρινικών θαλαμών και συγκεκριμένα στο μέσο και κάτω ρινικό πόρο. Στο τοίχωμα αυτό βρίσκεται σε υψηλά ιστάμενη, μη ευνοϊκή λειτουργικά θέση το στόμιο του ιγμορείου άντρου, από όπου οι εκκρίσεις μέσω της ηθμοειδούς χώνης και της μηνοειδούς σχισμής παροχετεύονται με την κίνηση των κροσσών στον μέσο ρινικό πόρο.

2) Μετωπιαίος κόλπος. Αναπτύσσεται εντός του μετωπιαίου οστού μεταξύ του έξω και έσω πετάλου αυτού με οστέινο πέταλο διαιρείται σε δεξιό και αριστερό μετωπιαίο κόλπο. Οι δύο κόλποι παρουσιάζουν συνήθως διάφορο μέγεθος και σχήμα, τα τοιχώματά τους παρουσιάζουν εκκολπώματα και εμβανθύσεις και είναι μερικές φορές ο ένας ή και οι δύο κόλποι λείπουν πλήρως. Τα τοιχώματα του μετωπιαίου κόλπου συνορεύουν: α) Το έδαφος συνορεύει με την οροφή του οφθαλμικού κόγχου. Είναι πολύ λεπτό και εύκολα φλεγμονές του κόλπου επεκτείνονται εκεί. Διευλάνεται από το υπερκόγχιο νεύρο (κλάδος του τριδύμου) που εξέρχεται του οστού μέσω του υπερκογχίου τρήματος. Στο έδαφος της μετωπιαίας κοιλότητας και προς τα έσω, σε ευνοϊκή θέση, βρίσκεται ο εκφορητικός πόρος - μετωπορινικός πόρος - ο οποίος περιβάλλεται από ηθμοειδείς κυψέλες και εκβάλλει στο μέσο ρινικό πόρο στο άνω άκρο της ημισεληνοειδούς εντομής. β) Το πρόσθιο τοίχωμα είναι το έξω πέταλο του μετωπιαίου οστού (διπλό). γ) Το οπίσθιο τοίχωμα (συμπαγές οστού) αποτελεί τμήμα της βάσης του προσθίου κρανιακού βόθρου.

Επίσης οι φλέβες του βλεννογόνου της κοιλότητας βρίσκονται σε άμεση σύνδεση με τις φλέβες της σκληράς μήνιγγος και του περιωστέου, ευνοώντας την άμεση επέκταση μιας φλεγμονής τόσο προς τις μήνιγγες με κίνδυνο μηνιγγίτιδας ή εγκεφαλικού αποστήματος του μετωπιαίου λοβού, όσο και προς το οστό.

3) Οι ηθμοειδείς κυψέλες ή Λαβύρινθος του ηθμοειδούς . Είναι ένα σύμπλεγμα μικρών αεροφόρων κοιλοτήτων με λεπτό τοίχωμα, ακανόνιστου μεγέθους και σχήματος. Ο αριθμός τους ποικίλλει, συνήθως κυμαίνεται μεταξύ 7 και 11. Εκτείνονται μεταξύ του οφθαλμικού κόγχου και του πλαγίου ρινικού τοιχώματος από τη μία και του ιγμορείου άντρου από την άλλη πλευρά. Ενώνονται εκατέρωθεν από πάνω στην περιοχή του προσθίου κρανιακού βόθρου με ένα οριζόντιο οστέινο διάτρητο πέταλο, το τετρημένο πέταλο του ηθμοειδούς. Κλινικά οι ηθμοειδείς κυψέλες διαιρούνται σε πρόσθιες και οπίσθιες μέσω του προσθίου ηθμοειδούς τρήματος από το οποίο διέρχονται τα από τον οφθαλμικό κόγχο προερχόμενα πρόσθια ηθμοειδή αγγεία και νεύρα.

Οι πρόσθιες ηθμοειδείς κυψέλες εκβάλλουν μέσω της ηθμοειδούς χώνης στον μέσο ρινικό πόρο, ενώ οι οπίσθιες στον άνω.

4) Ο σφηνοειδής κόλπος. Εντοπίζεται στο σώμα του σφηνοειδούς και μέσω ενός λεπτού οστέινου πετάλου, χωρίζεται σε δεξιό και αριστερό κόλπο. Είναι ασύμμετροι, ποικίλου μεγέθους και το πάχος τους εξαρτάται από το βαθμό πνευμάτωσης του σφηνοειδούς οστού. Το έδαφος του σφηνοειδούς κόλπου σχηματίζει την οροφή των χοανών και του ρινοφάρυγγα. Το οπίσθιο τοίχωμα είναι παχύ και αντιστοιχεί στο απόκλιμα από το οποίο αρχίζει ο οπίσθιος κρανιακός βόθρος. Το άνω τοίχωμα ή οροφή συνορεύει με τον πρόσθιο και μέσο κρανιακό βόθρο και έχει στενή σχέση με το οπτικό τρήμα και με το οπτικό χίασμα καθώς και με το τουρκικό εφίππειο και την υπόφυση. Το πλάγιο τοίχωμα έχει στενή σχέση με

την έσω καρωτίδα, τον σηραγγώδη κόλπο και τα εγκεφαλικά νεύρα II, III, IV, V, VI. Οι στενές αυτές ανατομικές σχέσεις ευνοούν την εμφάνιση ενδοκρανιακών και οφθαλμοκογχικών επιπλοκών επί φλεγμονών του σφηνοειδούς κόλπου (θρόμβωση του σηραγγώδους κόλπου, μηνιγγίτιδα, νευραλγία τριδύμου, οφθαλμοπληγία).

Αγγεία και νεύρα

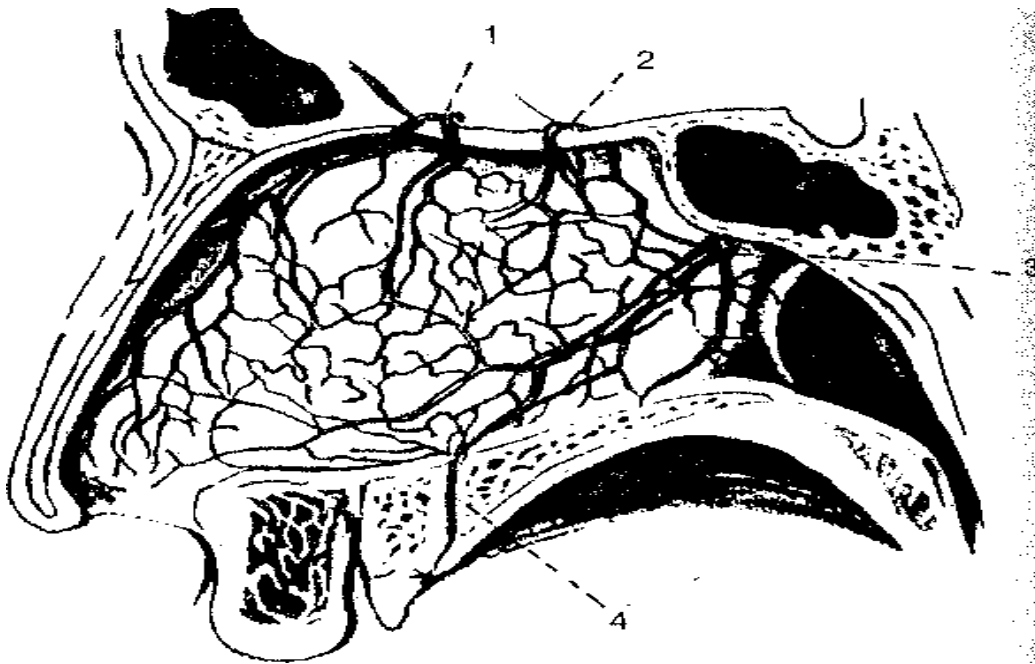
1) Εξωτερική μύτη και πρόδομος της μύτης.

Οι αρτηρίες προέρχονται από την προσωπική αρτηρία οποία είναι κλάδος της έξω καρωτίδος και β), από την ραχιαία της ρινός αρτηρία, η οποία είναι κλάδος της οφθαλμικής αρτηρίας (κλάδος της έσω καρωτίδας). Το φλεβικό αίμα παροχετεύεται στην προσωπική φλέβα. Τα λεμφαγγεία: παροχετεύουν κυρίως προς την ομάδα των υπογναθίων λεμφαδένων. Η αισθητική νευρώση προέρχεται από τον πρώτο και το δεύτερο κλάδο του τριδύμου ενώ η κινητική από το προσωπικό νεύρο.

2) Ρινική θαλάμη και παραρρίνιοι κόλποι.

Αρτηρίες (Εικ 5), (Εικ 6).: προέρχονται τόσο από την έσω όσο και από την έξω καρωτίδα κατά τη διάταξη, Έσω καρωτίδα → οφθαλμική αρτηρία → πρόσθια και οπισθία ηθμοειδής αρτηρία και έξω καρωτίδα → έσω γναθιαία αρτηρία -> σφηνοϋπερώιος αρτ, οποία με τους κλάδους της τροφοδοτεί το πλάγιο ρινικό τοίχωμα και το ρινικό διάφραγμα. Στο πρόσθιο τμήμα του ρινικού διαφράγματος υπάρχει επιπολής πλούσιο αγγειακό πλέγμα που τροφοδοτείται τόσο από το σύστημα έξω όσο και της έσω καρωτίδας. Το σημείο αυτό ονομάζεται σημείο Kiesselbach και είναι συχνή εστία ρινορραγιών. Η φλεβική παροχέτευση γίνεται μέσω της προσωπικής και οφθαλμικής φλεβός, του πτερυγοειδούς και φαρυγγικού πλέγματος. Η λεμφική παροχέτευση της εξωτερικής μύτης και προδόμου ρινός λαμβάνει χώρα προς τους

υπογναθίους λεμφαδένες και τους επιπολής τραχηλικούς, ενώ των ρινικών θαλαμών προς οπισθοφαρυγγικούς και τους εν τω βάθει τραχηλικούς λεμφαδένες. Η αισθητική νευρώση της μύτης και των παραρρινίων κόλπων προέρχεται από τον πρώτο και δεύτερο κλάδο του τριδύμου.



Εικ 5. Αιμάτωση του ρινικού διαφράγματος. 1. Πρόσθια ηθμοειδής αρτηρία 2. Οπίσθια ηθμοειδής αρτηρία, 3. Σφηνουπερώσιος αρτηρία, 4. Αναστόμωση με την υπερώια αρτηρία



Εικ 6. Αρτηριακή αιμάτωση του πλαγίου τοιχώματος της ρινικής ΚΟΪΛότητας. 1. Πρόσθια ηθμοειδής αρτηρία, 2. Οπίσθια ηθμοειδής αρτηρία, 3. Οπίσθια ρινική αρτηρία, 4. Σφηνουπερώιος αρτηρία, 5. Μείζων και ελάσσων υπερώιος αρτηρία, 6. Μέση μηνιγγική αρτηρία, 7. Επιπολής κροταφική αρτηρία, 8. Εσω γναθιαία αρτηρία, 9. Εξω καρωτίδα, 10. Υπερώιος αρτηρία, 11. Αναστόμωση στο τομικό τρήμα.

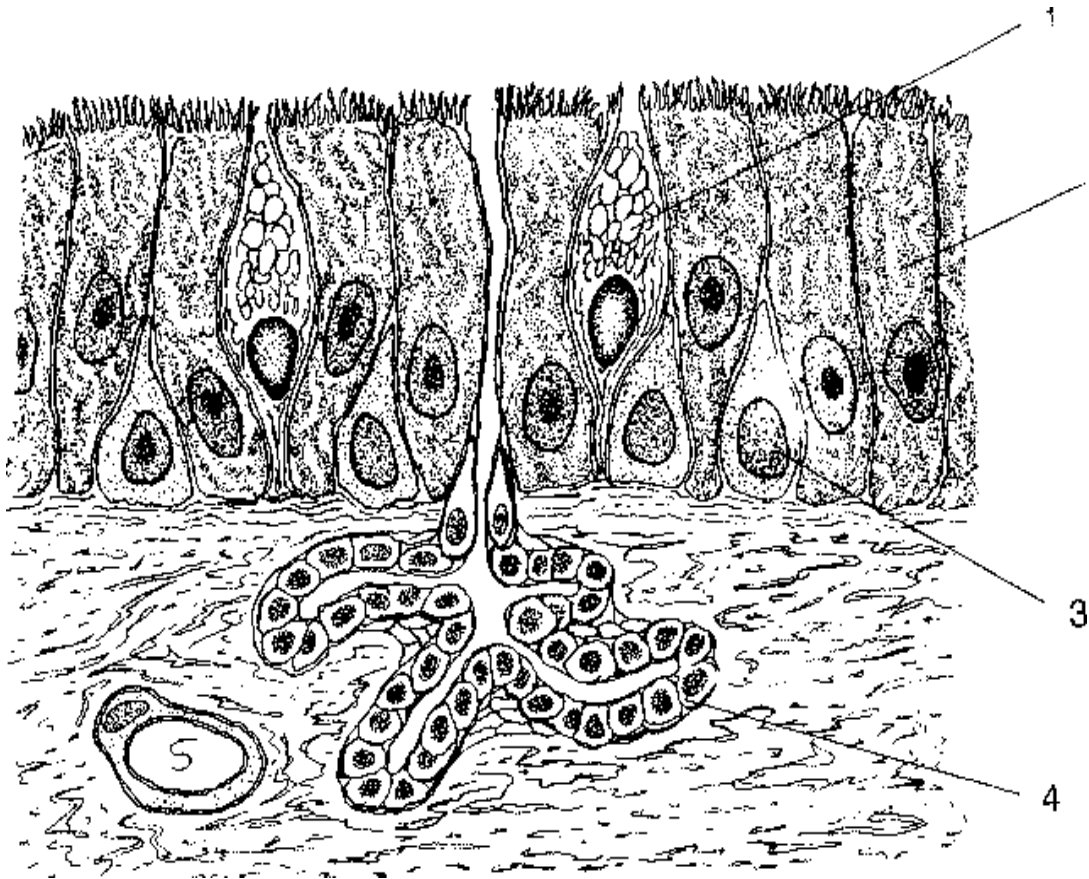
1.1.3 ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΜΥΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΡΙΝΙΩΝ

Ο πρόδομος της μύτης επενδύεται από δέρμα που περιέχει σμηγματογόνους αδένες και τρίχες. Η ρινική θαλάμη επενδύεται από βλεννογόνο, ο οποίος ανάλογα με τη δομή και τη λειτουργία του διακρίνεται σε δύο τμήματα. Στο οσφρητικό τμήμα που είναι υπεύθυνο για την όσφρηση και το αναπνευστικό τμήμα, που είναι υπεύθυνο για την αναπνοή.

Το οσφρητικό τμήμα του ρινικού βλεννογόνου κείται στην οσφρητική σχισμή, που αφορίζεται από την έσω επιφάνεια της άνω ρινικής κόγχης και την έναντι περιοχή του ρινικού διαφράγματος. Έχει ειδικό μη κροσσωτό αισθητικό επιθήλιο που αποτελείται από δίπολα νευρικά οσφρητικά κύτταρα, ερειστικά και βασικά κύτταρα. Η περιφερική αποφυάδα των οσφρητικών κυττάρων φέρεται μεταξύ των ερειστικών κυττάρων στην ελεύθερη επιφάνεια του βλεννογόνου, όπου τελειώνει με μια πάχυνση από την οποία ξεκινούν: λεπτά ινίδια, τα οσφρητικά τριχίδια, τα οποία χρησιμεύουν για την υποδοχή των διεγέρσεων. Οι νευράξονες των οσφρητικών κυττάρων σχηματίζουν τα οσφρητικά νημάτια του οσφρητικού νεύρου που είναι περίπου 20 και περουν από το τετρημμένο πέταλο του ηθμοειδούς καταλήγοντας στον οσφρητικό βολβό. Από αυτόν, φέρονται τα ερεθίσματα προς τα οσφρητικά κέντρα του εγκεφάλου.

Το αναπνευστικό τμήμα του βλεννογόνου καλύπτεται από πολύστιβο κροσσωτό κυλινδρικό επιθήλιο και αποτελεί τη συνέχεια του επιθηλίου της υπολοίπου αναπνευστικής οδού. (Εικ. 7). Περιέχει άφθονα καλυκοειδή κύτταρα και αδένες που παράγουν βλέννη. Η κίνηση των κροσσών γίνεται προς την κατεύθυνση του ρινοφάρυγγα και κάθε κροσσός έχει μήκος περίπου 5 μm και πάχος 0.3 μm. Η

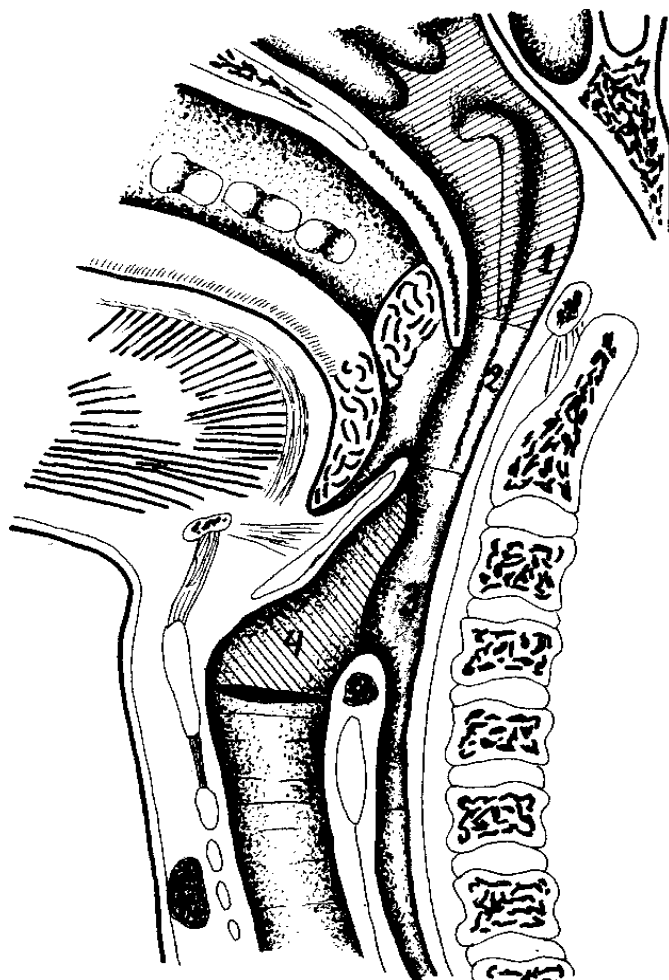
βλέννη πάνω στην επιφάνεια του επιθηλίου σχηματίζει μια ταινία, η οποία αποτελείται από δύο στρώματα. Το ένα είναι λεπτόρευστο και περιβάλλει τους κροσσούς και το άλλο είναι παχύρευστο. Οι κροσσοί κινούνται μέσα στο λεπτόρευστο στρώμα και φθάνουν τα άκρα. τους το παχύρευστο στρώμα της βλέννης, το οποίο πλέον κινείται προς τη φορά κίνησης των κροσσών μεταφέροντας τα σωματίδια της σκόνης. Ο ρινικός βλεννογόνος περιέχει ανοσολογικούς παράγοντες όπως λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα, μαστοκύτταρα και μακροφάγα, σφαιρίνες IgA, IgM και IgG, ως και κύτταρα που εκκρίνουν λυσοζύμη, ιντερφερόνη και παράγοντες του συμπληρώματος. Κατά τόπους ιδίως στην περιοχή της μέσης και της κάτω ρινικής κόγχης, ο βλεννογόνος είναι παχύς, μαλακός και χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη άφθονων μεγάλων σηραγγωδών φλεβικών κόλπων, λείων μυών και ελαστικών ινών. Η δομή αυτή δίνει στο βλεννογόνο των ρινικών κογχών την ικανότητα του στυτικού ιστού, ο οποίος υπό την επίδραση φλεγμονωδών, θερμικών, μηχανικών, χημικών αλλά ακόμα και ψυχικών αιτιών αντιδρά έντονα με αποτέλεσμα την εξοίδηση ή την αποίδηση των ρινικών κογχών και συνεπώς τη στένωση ή τη διεύρυνση της ρινικής θαλάμης. Παράλληλα η ύπαρξη τέτοιου ιστού στα στόμια των εκφορητικών πόρων των παραρρινίων κόλπων είναι δυνατόν να δυσχεραίνει τον αερισμό και την αποχέτευση αυτών. Οι αντιδράσεις αυτές ρυθμίζονται από το νευροφυτικό σύστημα μέσω του σφηνούπερωϊου γαγγλίου. Το γάγγλιο αυτό βρίσκεται στον πτερυγοϋπερώιο βόθρο και τροφοδοτείται από το μείζον λιθοειδές νεύρο μέσω του νεύρου του V₁, όπου το παρασυμπαθητικό προκαλεί αύξηση των ρινικών εκκρίσεων και αγγειοδιαστολή ενώ το συμπαθητικό αναστολή ρινικών εκκρίσεων και αγγειοσύσπαση .



Εικ. 7. Ιστολογική εικόνα του επιθηλίου του ρινικού βλεννεόγνου. 1. καλυκκοειδη κύτταρα, 2. κυλινδρικά κύτταρα, 3. βασικά κύτταρα, 4. βλεννογόνος αδένας, 5. τριχοειδές.

1.1.4 ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΥΓΓΑ

Ο φάρυγγας είναι μυϊκός σωλήνας που εκτείνεται από τη βάση του κρανίου το κάτω χείλος του κρικοειδή χόνδρου (Εικ.8). Η θέση του είναι μεταξύ αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, της ρινικής και στοματικής κοιλότητας και του λάρυγγα. Το οπίσθιο τοίχωμα καλυπτόμενο από τη φαρυγγική περιτονία έρχεται σε σχέση με τα σώματα των αυχενικών σπονδύλων που καλύπτονται από την προσπονδυλική περιτονία. Μεταξύ τους υπάρχει το οπισθοφαρυγγικό διάστημα που περιέχει χαλαρό συνδετικό ιστό. Το πρόσθιο τοίχωμα του φάρυγγα είναι ανοικτό και βρίσκεται σε επικοινωνία με τη ρινική, τη στοματική κοιλότητα και με το λάρυγγα. Ο



φάρυγγας,

Εικ. 8 φάρυγγας. 1. ρινοφάρυγγας, 2. μεσοφάρυγγας, 3. υποφάρυγγας, 4. λάρυγγας

διαίρεται σε τρεις μοίρες, τη ρινική, τη στοματική, και τη λαρυγγική. Η ρινική μοίρα του φάρυγγα (ρινοφάρυγγας ή επιφάρυγγας) επικοινωνεί μπροστά με τις ρινικές χοάνες και το οπίσθιο χείλος του ρινικού διαφράγματος. Στο πλάγιο τοίχωμα σχηματίζεται δεξιά και αριστερά κοιλότητα που αποτελεί το σαλπγγικό όγκωμα. Αμέσως μπροστά είναι το σαλπγγικό όγκωμα με τη σαλπγγοφαρυγγική πτυχή που περιβάλλει το φαρυγγικό στόμιο της ευσταχιανής σάλπιγγας. Το στόμιο αυτό βρίσκεται ένα περίπου εκατοστό πίσω από την ουρά της κάτω ρινικής κόγχης. Στην οροφή του ρινοφάρυγγα υπάρχει λεμφαδενοειδής ιστός, η φαρυγγική αμυγδαλή, που αναπτύσσεται κυρίως στην παιδική ηλικία. Υπερπλασία της φαρυγγικής αμυγδαλής στα παιδιά (αδενοειδείς εκβλαστήσεις) προκαλεί δυσχέρεια ρινικής αναπνοής και απόφραξη της ευσταχιανής σάλπιγγας που μπορεί να εκδηλωθεί με εκκριτική ωτίτιδα και βαρηκοΐα. Στο μέσο της οροφής του ρινοφάρυγγα μπορεί να εντοπισθεί μικρό φύμα, ο φαρυγγικός θύλακος (από τη συνένωση του εσωδέρματος και της νωτιαίας χορδής κατά την εμβρυϊκή διάπλαση). Στη θέση αυτή μπορεί να αναπτυχθεί η κύστη Tornwaldt. Η άνω επιφάνεια της μαλθακής υπεραχίς σχηματίζει το έδαφος της πρόσθιας μοίρας του ρινοφάρυγγα, που τον διαχωρίζει από το στοματοφάρυγγα, όταν ανυψώνεται στην κατάποση. Ο βλεννογόνος του ρινοφάρυγγα αποτελείται από πολύστοιχο κροσσωτό επιθήλιο και άφθονους βλεννογόνιους αδένες. Οι σπουδαιότερες και συνηθέστερες παθολογικές εκδηλώσεις στην περιοχή αυτή είναι οι αδενοειδείς εκβλαστήσεις και καλοήθεις ή κακοήθεις όγκοι (ρινοϊνωμα, κακώηθες λέμφωμα, καρκίνωμα).

Η στοματική μοίρα του φάρυγγα (Εικ. 9) (στοματοφάρυγγας ή μεσοφάρυγγας ή οροφάρυγγας) είναι συνέχεια της στοματικής κοιλότητας από την οποία διαχωρίζεται, σε ηρεμία, με την μαλθακή υπερώα που σχηματίζει το πρόσθιο τοίχωμα του. Ο στοματοφάρυγγας επικοινωνεί με τη στοματική κοιλότητα (ισθμός

του φάρυγγα) μέσω των παρίσθμιων (παρίσθμιες καμάρες) που αφορίζονται από την υπερώα, επάνω, από τα υπερώια τόξα, στα πλάγια και από τη ράχη της γλώσσας προς τα κάτω. Η ρίζα ή βάση της γλώσσας με τη γλωσσική αμυγδαλή αποτελεί επίσης τμήμα του πρόσθιου τοιχώματος. Στη θέση αυτή προβάλλει η επιγλωττίδα η οποία συνδέεται με τη ρίζα της γλώσσας με τη μέση γλωσσοεπιγλωττιδική πτυχή και με το πλάγιο φαρυγγικό τοίχωμα με την πλάγια γλωσσοεπιγλωττιδική πτυχή. Μεταξύ αυτών σχηματίζονται τα γλωσσοεπιγλωττιδικά βοθρία. Οι παρίσθμιες καμάρες σχηματίζονται από δύο βλεννογόνιες πτυχές, το πρόσθιο γλωσσο-υπερώιο τόξο



Εικ. 9 Ο ισθμός του φάρυγγα με τις παρίσθμιες αμυγδαλές, τις πρόσθιες και οπίσθιες παρίσθμιες καμάρες, την σταφυλή

(πρόσθια παρίσθμια καμάρα) και το οπίσθιο φαρυγγοϋπερώιο τόξο (οπίσθια παρίσθμια καμάρα) που έχουν σαν υπόθεμα τους ομώνυμους μυς. Μεταξύ αυτών αφορίζεται ο αμυγδαλικός βόθρος που καταλαμβάνεται από την παρίσθμια αμυγδαλή.

Η λαρυγγική μοίρα του φάρυγγα (λαρυγγοφάρυγγας ή υποφάρυγγας) αποτελεί συνέχεια του στοματοφάρυγγα εκ του οποίου διαχωρίζεται με τις γλωσσοεπιγλωττιδικές πτυχές και το χείλος της επιγλωττίδας στο ύψος του υοειδούς οστού. Το πρόσθιο τοίχωμα σχηματίζεται από το οπίσθιο τοίχωμα του λάρυγγα στο μέσο, ενώ σε κάθε πλάγιο προς την είσοδο του λάρυγγα, σχηματίζεται χωνοειδές εκκόλπωμα του βλεννογόνου, ο απιοειδής κόλπος. Μέσω αυτού οδηγούνται οι τροφές προς τον οισοφάγο. Ο βλεννογόνος του υποφάρυγγα αποτελείται από πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο και λίγους βλεννογόνιους αδένες. Παθολογικές εκδηλώσεις στην περιοχή αυτή είναι τα εκκολπώματα του Zenker και το καρκίνωμα του υποφάρυγγα.

Οι μύες του φάρυγγα διακρίνονται σε δύο ομάδες, τους σφικτήρες και τους ανελκτήρες. Οι τρεις φαρυγγικοί σφικτήρες -άνω, μέσος, κάτω-σχηματίζουν το οπίσθιο και τα πλάγια τοιχώματα του φάρυγγα, καλυπτόμενοι από τη λεπτή βυκανητική-φαρυγγική περιτονία από τα έξω και από τη βασική-φαρυγγική περιτονία (φαρυγγική απονεύρωση) από τα μέσα.

Οι τρεις σφικτήρες συνδέονται με τους αντίστοιχους της άλλης πλευράς στη μέση γραμμή κατά μήκος της φαρυγγική ραφής.

Ο άνω σφικτήρας προσφύεται στη βάση του κρανίου, όπου κατά τόπους δεν υπάρχουν μυϊκές ίνες και το δημιουργούμενο κενό καλύπτεται από την φαρυγγοβασική περιτονία. Ο άνω σφικτήρας στο κάτω τμήμα του καλύπτεται από το μέσο σφικτήρα.

Ο μέσος σφικτήρας, με σχήμα βεντάλιας, εκφύεται από τα ελάσσονα και μείζονα κέρατα του υοειδούς οστού και από το βελονοειδή σύνδεσμο. Οι πρόσθιες μυϊκές ίνες φέρονται προς τα πάνω και καλύπτουν το κάτω τμήμα του άνω σφικτήρα, ενώ οι οπίσθιες μυϊκές ίνες φέρονται προς τα κάτω καλυπτόμενες από τον κάτω σφικτήρα.

Μεταξύ των ινών αυτών σχηματίζεται μικρό τρίγωνο διάστημα, από το οποίο διέρχεται το γλωσσοφαρυγγικό νεύρο προς τη γλώσσα.

Ο κάτω σφιγκτήρας εκφύεται από το θυρεοειδή και τον κρικοειδή χόνδρο. Οι άνω μυϊκές ίνες (θυρεοφαρυγγικός μυς) φέρονται τοξοειδώς προς τα πάνω και επικαλύπτουν το μέσο σφιγκτήρα, ενώ οι κάτω μυϊκές ίνες (κρικοφαρυγγικός μυς) φέρονται σχεδόν εγκάρσια και προς τη μέση γραμμή και διαπλέκονται με τις κυκλωτερείς μυϊκές ίνες του οισοφάγου. Μικρό χάσμα μεταξύ των ινών αυτών σε κάθε πλευρά αποκαλείται σχισμή των Kilian-Jamisson από την οποία εισδύουν στο λάρυγγα το κάτω λαρυγγικό νεύρο και τα κάτω λαρυγγικά αγγεία.

Ο άνω και ο μέσος σφιγκτήρας και η θυρεοφαρυγγική μοίρα του κάτω σφιγκτήρα είναι σε συνεχή χάλαση και συσπώνται κατά την κατάποση. Η κρικοφαρυγγική μοίρα του κάτω σφιγκτήρα βρίσκεται σε συνεχή τονική σύσπαση και χαλαρώνει μόνο κατά την έναρξη της κατάποσης. Η τονική σύσπαση του κρικοφαρυγγικού μυός εμποδίζει την είσοδο στο λάρυγγα γαστρικού περιεχομένου κατά την παλινδρόμηση, ενώ η χάλασή του διευκολύνει την προώθηση της καταπινόμενης τροφής στον οισοφάγο.

Οι ανελκτήρες μύες του φάρυγγα είναι ο βελονοφαρυγγικός, ο φαρυγγοϋπερώϊος, ο σαλπυγοφαρυγγικός, ο ανελκτήρας της υπερώας και ο διατείνων το υπερώιο ιστίο. Με την ενέργεια τους προκαλούν σύγκλειση του ρινοφάρυγγα από τον στοματοφάρυγγα, ανύψωση του λάρυγγα για την διενέργεια της αναπνοής, της κατάποσης και της ομιλίας.

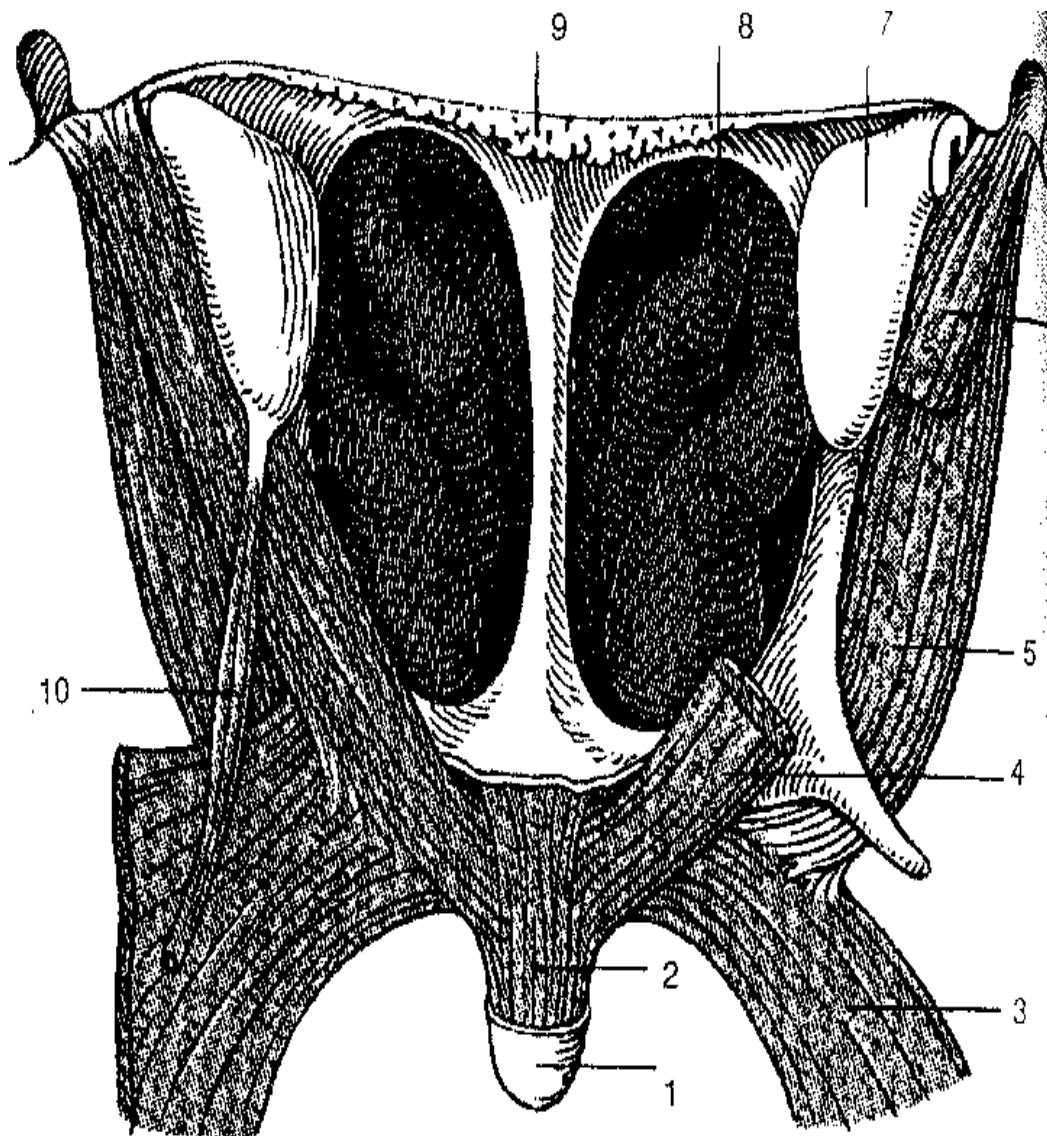
Αγγεία και νεύρα:

Η αισθητική και κινητική νεύρωση του φάρυγγα προέρχεται από το νευρικό φαρυγγικό πλέγμα που σχηματίζουν οι φαρυγγικοί κλάδοι της IX, X και XI εγκεφαλικής συζυγίας. Αισθητική νεύρωση δέχεται ο φάρυγγας και από το τρίδυμο

νεύρο (οροφάρυγγας) και από το άνω λαρυγγικό νεύρο (υποφάρυγγας). Όλοι οι μύες του φάρυγγα νευρώνονται από το πνευμονογαστρικό, εκτός από το βελονοφαρυγγικό μυ που νευρώνεται από το γλωσσοφαρυγγικό νεύρο. Οι αρτηρίες του φάρυγγα είναι η ανιούσα φαρυγγική και η άνω θυρεοειδής αρτηρία, κλάδοι της έξω καρωτίδας και η κάτω θυρεοειδής αρτηρία, κλάδος του θυρεοαυχενικού στελέχους. Οι φλέβες σχηματίζουν ένα φαρυγγικό πλέγμα στην έξω επιφάνεια του τοιχώματος του φάρυγγα που παροχετεύει το αίμα, απευθείας ή μέσω της προσωπικής και της γλωσσικής φλέβας, στην έσω σφαγίτιδα. Τέλος, τα λεμφαγγεία παροχετεύουν τη λέμφο από το φάρυγγα στους εν τω βάθει τραχηλικούς λεμφαδένες.

Η μαλθακή υπερώα (Εικ. 10) αποτελεί μία βλεννογόνια πτυχή που περικλείει μύες, αγγεία και νεύρα και την υπερώα απονεύρωση. Το επιθήλιο της μαλθακής υπερώας στη στοματική επιφάνεια είναι πολύστιβο πλακώδες ενώ στη φαρυγγική επιφάνεια είναι ψευδοπολύστιβο κυλινδρικό κροσσωτό. Στον υποβλεννογόνιο χιτώνα υπάρχουν άφθονοι βλεννογόνιοι αδένες και ελάσσονες σιαλογόνοι αδένες, από τους οποίους είναι δυνατό να αναπτυχθούν όγκοι (όπως μικτός όγκος και αδενοκυστικό καρκίνωμα). Η υπερώα απονεύρωση είναι παχειά, στη θέση πρόσφυσης με τη σκληρή υπερώα (πρόσω) και λεπτή πίσω. Στα πλάγια συμφύεται με τη φαρυγγοβασική περιτονία (φαρυγγική απόνεύρωση). Οι μύες της μαλθακής υπερώας είναι ο φαρυγγοϋπερώϊος, ο σταφυλίτης, ο ανελκτήρ της υπερώας και ο διατείνων το υπερώϊο ιστίο που βρίσκονται στη φαρυγγική επιφάνεια και ο γλωσσοϋπερώϊος που βρίσκεται στη στοματική επιφάνεια της. Η ενέργεια των δύο κύριων μυών της υπερώας γίνεται αντιληπτή από την ονομασία τους, ο μεν ανελκτήρας μύς ανυψώνει την υπερώα φέροντας την σε επαφή με το οπίσθιο φαρυγγικό τοίχωμα συγκλείοντας έτσι τον φάρυγγα στο ύψος του ισθμού και

συμμετέχοντας στην ομιλία και στην κατάποση, ο δε διατείνων το υπερώϊο ιστίο μύς διατείνει την υπερώα έλκοντας την στα πλάγια και ελαφρώς προς τα κάτω. Ο διατείνων το υπερώϊο ιστίο δε συμμετέχει στην ομιλία. Όταν συσπάται, όπως κατά το



Εικ. 10. Οι μύες της μαλακής υπερώας. Προσθιοπίσθια άποψη από τον φάρυγγα. 1. Σταφυλή, 2. Σταφυλίτης μύς, 3. Φαρυγγούπερώϊος μύς, 4. Ανεκκτήρας του υπερώϊου ιστίου, 5. Διατείνων το υπερώϊο ιστίο, 6. Ανεκκτήρας του υπερώϊου ιστίου, 7. Χόνδρινο μοίρα της ευσταχιανής σάλπιγγας, 8. Κάτω ρινική κόγχη, 9. Φαρυγγική αμυγδαλή, 10. Σαλπυγγοφαρυγγικός μύς

χάσμημα, διανοίγει την ευσταχιανή σάλπιγγα επιτρέποντας τη δίοδο αέρα μέσα στην τυμπανική κοιλότητα. Η λειτουργία της μαλθακής υπερώας βασικά εξυπηρετεί την αναπνοή, την ομιλία και την κατάποση. Στην ηρεμία, το οπίσθιο ευκίνητο τμήμα της, το υπερωϊό ιστίο φέρεται προς τα κάτω. Κατά την ομιλία και την κατάποση, η μαλθακή υπερώα ανυψώνεται φερόμενη προς τα πίσω, συγκλείοντας και διαχωρίζοντας το ρινοφάρυγγα από το στοματοφάρυγγα. Σε παθήσεις της υπερώας, όπως στην υπερωϊοφαρυγγική ανεπάρκεια και στην υπερωϊοσχιστία παρατηρούνται συχνά διαταραχές της ομιλίας και της κατάποσης.

Λεμφικός δακτύλιος του Waldeyer. Το χαρακτηριστικό του φαρυγγικού βλεννογόνου είναι ότι περιέχει σε όλη του την έκταση λεμφοεπιθηλιακό ιστό. Η συγκέντρωση του λεμφοεπιθηλιακού ιστού κατά τόπους στο φάρυγγα σχηματίζει τις καλούμενες αμυγδαλές που διατάσσονται σε ένα νοητό δακτύλιο που ονομάζεται λεμφικός δακτύλιος του Waldeyer. Οι αμυγδαλές του φάρυγγα είναι οι παρίσθμιες, η φαρυγγική, η γλωσσική και η σαλπιγγική. Σ' αυτές περιλαμβάνονται και οι πλάγιες φαρυγγικές δέσμες και τα λεμφοεπιθηλιακά κοκκία στο οπίσθιο τοίχωμα του φάρυγγα. Ο σχηματισμός του λεμφικού δακτυλίου αρχίζει τον 3ο με 4ο εμβρυϊκό μήνα με τη συγκέντρωση λεμφοκυττάρων κάτω από τον πτυχωτό βλεννογόνο, ενώ τον 7ο με 8ο εμβρυϊκό μήνα σχηματίζονται τα πρωτοπαθή λεμφοζίδια. Μετά τη γέννηση ο λεμφαδενοειδής ιστός έχει αναπτυχθεί πλήρως και περιέχει δευτεροπαθή λεμφοζίδια. Η φαρυγγική και οι παρίσθμιες αμυγδαλές είναι οι μοναδικές αμυγδαλές που έχουν κρύπτες. Λόγω της στενής ανατομικής σχέσης των κρυπτών με την τριχοειδική αιματική κυκλοφορία υπάρχει άμεση ανταλλαγή του περιεχομένου των κρυπτών και του αίματος. Η είσοδος αντιγόνων προκαλεί την ανάπτυξη αντισωμάτων και την αντίσταση επομένως σε παθογόνα μικρόβια ιδίως. Η ιστολογική υφή του λεμφικού ιστού του δακτυλίου του Waldeyer είναι όμοια με αυτή των λεμφαδένων με

εξαίρεση την παρουσία των κρυπτών που χαρακτηρίζουν τη φαρυγγική και τις παρίσθμιες αμυγδαλές.

Η φαρυγγική αμυγδαλή είναι μάζα από κρυπτικό λεμφικό ιστό που καταλαμβάνει την οροφή του ρινοφάρυγγα και τον βόθρο του Rosenmuller. Δεν έχει γνήσιες κρύπτες αλλά αύλακες, όπου εκβάλλουν οι αδένες του βλεννογόνου που αποτελείται από κροσσωτό επιθήλιο. Δεν έχει αμυγδαλική κάψα και προσαγωγή λεμφαγγεία. Διαφέρει σε μέγεθος μεταξύ των ατόμων και ανάλογα με την ηλικία. Στα μικρά παιδιά είναι συχνή η υπερτροφία της φαρυγγικής αμυγδαλής (αδενοειδείς εκβλαστήσεις) ενώ οι φλεγμονές της είναι σπανιότερες.

Η παρίσθμια αμυγδαλή σε κάθε πλευρά καταλαμβάνει τον αμυγδαλικό κόλπο στον μεσοφάρυγγα. Ο αμυγδαλικός κόλπος, τριγωνικός σε σχήμα, αφορίζεται από την πρόσθια και την οπίσθια παρίσθμια καμάρα, ενώ ο πυθμένας του έχει ως υπόστρωμα τον άνω σφιγκτήρα μύ. Ο άνω πόλος της αμυγδαλής απέχει από την οροφή του αμυγδαλικού κόλπου και ο κενός χώρος μεταξύ τους ονομάζεται υπεραμυγδαλικός βόθρος. Στο οπίσθιο τμήμα του, στο κενό διάστημα μεταξύ άνω και μέσου σφιγκτήρα διέρχεται το γλωσσοφαρυγγικό νεύρο που μπορεί να τραυματισθεί κατά τη διάρκεια της αμυγδαλεκτομής. Ο κάτω πόλος συνεχίζει χωρίς όρια στην τριγωνική πτυχή που είναι άφθονη σε λεμφοζίδια. Η ελεύθερη, προς την στοματική κοιλότητα, επιφάνεια της αμυγδαλής καλύπτεται από πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο χωρίς υποβλεννογόνιο ιστό, που φέρει τα στόμια των κρυπτών. Οι κρύπτες είναι σωληνοειδούς μορφής, έχουν σημαντικό βάθος και πολλαπλές διακλαδώσεις και αυξάνουν έτσι πολύ την έκταση του επιθηλίου. Σε ορισμένες θέσεις ο βλεννογόνος είναι πολύ λεπτός ή λείπει εντελώς επιτρέποντας τη μετανάστευση λεμφοκυττάρων μέσα στο επιθήλιο των κρυπτών. Έτσι σε ιστολογικές τομές παρατηρείται συνύπαρξη λεμφαδενοειδούς και επιθηλιακού ιστού. Η έξω επιφάνεια της αμυγδαλής

περιβάλλεται με κάψα από συνδετικό ιστό. Η παρίσθμια αμυγδαλή διαφέρει από τις άλλες αμυγδαλές του λεμφικού δακτυλίου, γιατί είναι συμπαγής, διαθέτει δική της κάψα και οι κρύπτες είναι βαθιές και διακλαδιζόμενες. Η αμυγδαλική κάψα δημιουργεί προσεκβολές, σαν διαφραγμάτια, μέσα στον αμυγδαλικό ιστό και τον διαχωρίζει από τη φαρυγγική περιτονία. Ο χώρος μεταξύ των διαφραγμάτων και του βλεννογόνου των κρυπτών είναι γεμάτος από λεμφαδενοειδή ιστό πλούσιο σε λεμφοκύτταρα, πλασμοκύτταρα, μακροφάγα και λεμφοβλάστες. Το περιεχόμενο των κρυπτών, το αμυγδαλικό βύσμα, αποτελείόμενο από επιθήλια, ινική, λεμφοκύτταρα, και υπολείμματα τροφών, αποβάλλεται κατά τη σύσπαση των καμάρων και της γλώσσας που γίνεται κατά την κατάποση. Από τη συμπύκνωση του περιεχομένου των κρυπτών και την εναπόθεση αλάτων μπορεί να δημιουργηθούν αμυγδαλόλιθοι.

Η αιμάτωση της αμυγδαλής είναι πλούσια. Ο αμυγδαλικός κλάδος της προσωπικής αρτηρίας εισδύει στον κάτω πόλο της αμυγδαλής (η προσωπική αρτηρία μπορεί να είναι σε στενή σχέση με το φαρυγγικό τοίχωμα και να προκαλεί ορατές ώσεις στην περιοχή της αμυγδαλής). Ο αμυγδαλικός κλάδος της ραχιαίας γλωσσικής αρτηρίας εισδύει από την πρόσθια επιφάνεια, ενώ από την οπίσθια επιφάνεια της αμυγδαλής εισδύουν οι αμυγδαλικοί κλάδοι της ανιούσας υπερώιας και της ανιούσας φαρυγγικής. Από τον άνω πόλο της αμυγδαλής εισδύουν κλάδοι από τις ελάχιστονες υπερώιες αρτηρίες .

Οι φλέβες παροχετεύουν το φλεβικό αίμα από την αμυγδαλή στη γλωσσική φλέβα και στο φαρυγγικό πλέγμα. Τα λεμφαγγεία της αμυγδαλής είναι στη ρίζα της γλώσσας παροχετεύοντας τη λέμφο στους εν τω βάθει τραχηλικούς λεμφαδένες.

Ιστολογία: Η ιστολογική και λειτουργική δομή της παρίσθμιας αμυγδαλής χαρακτηρίζεται από τα λεμφοθυλάκια. Κάθε λεμφοθυλάκιο αποτελείται από την κρύπτη και τον περιβάλλοντα αυτή λεμφαδενοειδή ιστό, που σχηματίζει τα λεμφοζίδια. Τα λεμφοθυλάκια χωρίζονται μεταξύ τους με τα ινώδη διαφράγματα της αμυγδαλικής κάψας.

Η υφή της παρίσθμιας αμυγδαλής φαίνεται στην ιστολογική εξέταση λεπτών τομών, όπου αναγνωρίζονται : τα διαφράγματα της αμυγδαλικής κάψας μέσα στο αμυγδαλικό παρέγχυμα όπου υπάρχουν αγγεία, νεύρα και απαγωγά λεμφαγγεία, το δικτυωτό στρώμα, μεταξύ βλεννογόνου και κάψας, που περιέχει τα δικτυωτά κύτταρα και τις ίνες τους και αποτελεί το στηρικτικό υπόστρωμα μέσα στο οποίο βρίσκονται λεμφοκύτταρα, πλασμοκύτταρα και μακροφάγα, τα πρωτογενή λεμφοζίδια, που είναι σφαιρικές δομές δημιουργούμενες από συγκεντρώσεις λεμφοκυττάρων τα δευτερογενή λεμφοζίδια, προερχόμενα από τα πρωτογενή, που εμφανίζουν μεγάλο αριθμό μιτώσεων.

Η γλωσσική αμυγδαλή σχηματίζεται από συγκέντρωση λεμφαδενοειδούς ιστού στη βάση της γλώσσας, που μπορεί να επεκτείνεται από τις περιχαρακωμένες θηλές μέχρι τα γλωσσοεπιγλωττιδικά βοθρία και τη βάση της επιγλωττίδας. Έχει μόνο απαγωγά λεμφαγγεία που παροχετεύουν τη λέμφο στους υπογνάθιους και στους εν τω βάθει τραχηλικούς λεμφαδένες.

Οι πλαγιοφαρυγγικές δέσμες: Οι πλαγιοφαρυγγικές δέσμες είναι υποεπιθηλιακά οζίδια από λεμφαδενοειδή ιστό που βρίσκονται στο πλάγιο τοίχωμα του φάρυγγα μεταξύ του φαρυγγικού στομίου της ευσταχιανής σάλπιγγας.

Σημαντική όσον αφορά την επέκταση των φλεγμονών του λεμφικού δακτυλίου είναι η παρουσία δύο ανατομικών χώρων, του παραφαρυγγικού και του οπισθοφαρυγγικού.

Παραφαρυγγικός χώρος: Ο παραφαρυγγικός χώρος έχει σχήμα κώνου με τη βάση του προς το κρανίο και την κορυφή του προς το υοειδές. Τα έσω όρια σχηματίζονται από τον άνω φαρυγγικό σφιγκτήρα και τον αμυγδαλικό κόλπο, ενώ τα έξω όρια σχηματίζονται από τον κλάδο της κάτω γνάθου, τον έσω πτερυγοειδή μύ και το οπίσθιο τμήμα της παρωτίδας. Τα οπίσθια όρια σχηματίζονται από τους προσπονδυλικούς μύς και την προσπονδυλική περιτονία. Από την κορυφή του πορεύεται προς τα κάτω το αγγειονευρώδες δεμάτιο.

Η βελονοειδής απόφυση με τους μύς που προσφύονται σ' αυτήν διαιρεί το χώρο σε πρόσθιο τμήμα, που είναι σε άμεση σχέση με τον αμυγδαλικό κόλπο, και σε οπίσθιο τμήμα, το οποίο περιέχει την έσω καρωτίδα, την έσω σφαγίτιδα φλέβα, το πνευμονογαστρικό και το συμπαθητικό (αγγειονευρώδες δεμάτιο). Φλεγμονές των παρισθμίων αμυγδαλών και οδοντικές φλεγμονές μπορεί να επεκταθούν στον παραφαρυγγικό χώρο. Όγκοι του εν τω βάθει λοβού της παρωτίδας μπορεί μέσω του παραφαρυγγικού χώρου να επεκταθούν στον οπισθοαμυγδαλικό και στον οπισθοφαρυγγικό χώρο.

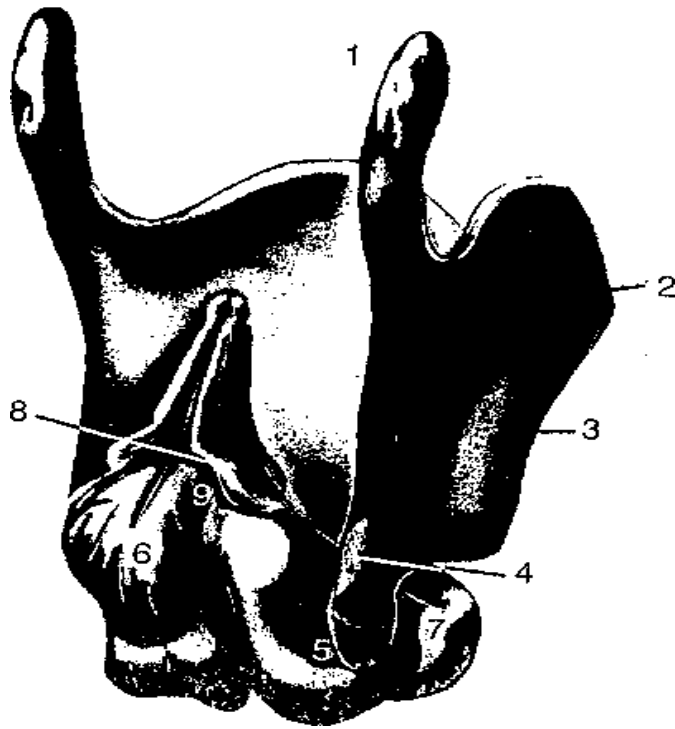
Οπισθοφαρυγγικός χώρος: Ο οπισθοφαρυγγικός χώρος εκτείνεται από τη βάση του κρανίου μέχρι το οπίσθιο μεσοθωράκιο, εκτεινόμενος μεταξύ του οπισθίου φαρυγγικού τοιχώματος και της προσπονδυλικής περιτονίας. Στα πλάγια συνορεύει με τον παραφαρυγγικό χώρο από τον οποίο διαχωρίζεται με λεπτή περιτονία. Φλεγμονές του λεμφικού ιστού του ρινοφάρυγγα και του μεσοφάρυγγα μπορεί να επεκταθούν στους οπισθοφαρυγγικούς λεμφαδένες και να δημιουργήσουν το καλούμενο οπισθοφαρυγγικό απόστημα.

1.1.5 ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΟΥ ΛΑΡΥΓΓΑ

Ο λάρυγγας αναπτύσσεται από ενδοδερμικούς, εξωδερμικούς και μέσοδερμικούς ιστούς που προέρχονται από το τρίτο, τέταρτο και έκτο βραγχιακό τόξο και από τη βραγχιακή σχισμή του έσω βλαστικού δέρματος του προσθίου εντέρου, που λέγεται λαρυγγοτραχειακή αύλακα. Με τη συνένωση των χειλέων της αύλακας δημιουργείται ο λαρυγγοτραχειακός σωλήνας. Από την 4η εμβρυϊκή εβδομάδα αρχίζει ο σχηματισμός του λάρυγγα που αρχικά αποτελεί μία απλή εμβάθυνση και ονομάζεται λαρυγγοτραχειακός σωλήνας. Το τραχειοοισοφαγικό διάφραγμα χωρίζει τον λάρυγγα και την τραχεία από τον οισοφάγο. Κατά την 5η - 6η εβδομάδα εμφανίζεται η απαρχή των αρυταινοειδών χόνδρων με τη μορφή διογκώσεων στις βάσεις του 4ου βραγχιακού τόξου. Τον 2ο εμβρυϊκό μήνα αρχίζει ο σχηματισμός του θυρεοειδούς χόνδρου από το 4ο βραγχιακό τόξο. Ο κρικοειδής και οι αρυταινοειδείς χόνδροι προέρχονται από το 5ο (6ο) βραγχιακό τόξο. Το 5ο τόξο στη συνέχεια εξαφανίζεται. Η επιγλωττίδα προέρχεται από το 4ο τόξο, ενώ το υοειδές οστόν από το 2ο και 3ο. Αρχικά το ανώτερο άκρο του λάρυγγα συνιστά μία κατακόρυφη σχισμή, που στη συνέχεια παίρνει σχήμα T με τη δημιουργία των διογκώσεων από τις οποίες θα προέλθουν οι αρυταινοειδείς χόνδροι. Τα επιθηλιακά τοιχώματα της σχισμής αυτής στη συνέχεια ενώνονται μεταξύ τους την 7η εβδομάδα και αποκλείουν τον αυλό του λάρυγγα, ο οποίος θα ξαναοίξει τον 3ο εμβρυϊκό μήνα.

1.1.6 ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΟΥ ΛΑΡΥΓΓΑ

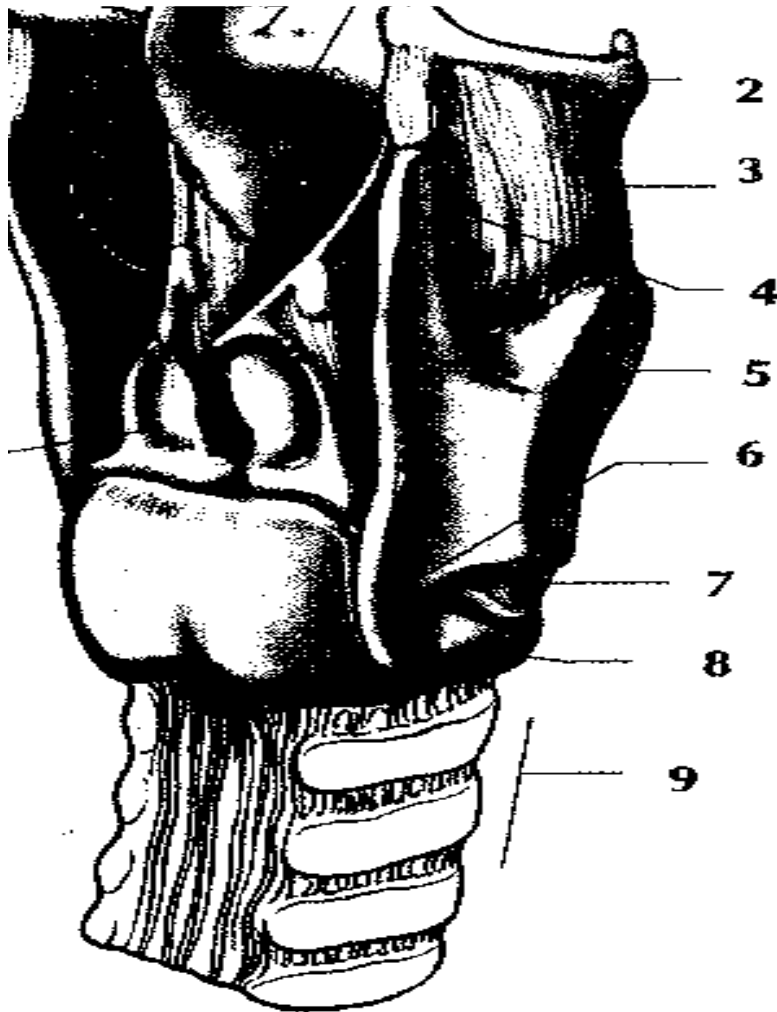
Το όργανο του λάρυγγα βρίσκεται στη μεσότητα του τραχήλου στο σημείο διαχωρισμού της πεπτικής από την αναπνευστική οδό. Η ανώτερη επιφάνεια του λάρυγγα κείται στο επίπεδο του τρίτου αυχενικού σπονδύλου, ενώ η κατώτερη στο ύψος του έκτου. Συνδέεται με το υοειδές οστόν και κατ' επέκταση με τη βάση της γλώσσας και κινείται κατά τις καταποτικές κινήσεις. Αποτελείται από χόνδρους που συνδέονται μεταξύ τους με συνδέσμους και μεμβράνες, από μύες, ενώ οι εσω του επιφάνειες καλύπτονται από βλεννογόνο. (Εικ. 11)



Εικ. 11. Οι χόνδροι του λάρυγγα. 1. Ανω κέρασ, 2. Θυρεοειδική εντομή, 3. Πέταλο του θυρεοειδούς χόνδρου, 4. Κάτω κέρασ, 5. Κρικοθυρεοειδής άρθρωση, 6. Πέταλο του κρικοειδούς χόνδρου, 7. Τόξο του κρικοειδούς χόνδρου, 8. Αρυταινοειδής χόνδρος, 9. Κρικοαρυταινοειδής άρθρωση

Χόνδροι του λάρυγγα (Εικ.12). Χωρίζονται σε μονήρεις και διπλούς (ζεύγη) .Οι μονήρεις είναι:

1. Ο θυρεοειδής χόνδρος, που είναι και ο μεγαλύτερος, με σχήμα θυρεού, αποτελείται από δύο συμμετρικά πέταλα που ενώνονται στη μέση γραμμή σχηματίζοντας μία διέδρη γωνία 90 μοιρών στους άνδρες και 120 στις γυναίκες. Η οστεοποίηση του χόνδρου αρχίζει στην ηλικία των 25 χρόνων και στα 65 μπορεί να έχει πλήρως μετατραπεί σε οστό. Από τις δύο άνω και οπίσθιες γωνίες εκκινούν τα άνω κέρατα του θυρεοειδούς χόνδρου, ενώ από τις κάτω και οπίσθιες γωνίες τα κάτω κέρατα.



Εικ. 12. Χόνδροι, σύνδεσμοι και μεμβράνες του λάρυγγα σε μια άποψη από τα πλάγια.

1. Επιγλωττίδα (α. υπερυοειδικό τμήμα, β υποϋοειδικό τμήμα), 3. Θυρεοϋοειδής μεμβράνη, 4. Άνω κέρας, 5. Θυρεοειδής χόνδρος, 6. Κάτω κέρας, 7. Κρικοθυρεοειδής μεμβράνη, 8. Κρικοειδής χόνδρος, 9. Τραχεία, 10. Αρυταινοειδής χόνδρος.

2. Ο κρικοειδής χόνδρος είναι ο παχύτερος και ο ισχυρότερος του θυρεοειδούς, έχει σχήμα δακτυλίου, σφραγίδας, με λεπτότερο το πρόσθιο ήμισυ του και παχύτερο το οπίσθιο. Η οστεοποίηση του αρχίζει στα 30 χρόνια και μπορεί να ολοκληρωθεί

στα 65. Η οπίσθια μοίρα του χαρακτηρίζεται σαν πέταλο, που έχει μία κατακόρυφη παρυφή στο μέσο, με δύο ρηγά εντυπώματα στα πλάγια εκατέρωθεν για την υποδοχή των αρυταινοειδών χόνδρων. Η πρόσθια μοίρα του κρικοειδούς χόνδρου καλείται τόξο και είναι λεπτότερο στη μέση γραμμή μπροστά, αυξάνοντας σταδιακά σε πάχος και ύψος όσο οδεύει προς το πέταλο. Το κάτω χείλος του χόνδρου είναι οριζόντιο, ενώ το άνω έχει λοξή φορά από πρόσω και κάτω προς τα πίσω και άνω. Στα σημεία ένωσης του πετάλου με το τόξο υπάρχουν αρθρικές επιφάνειες που έρχονται σε επαφή με τα κατώτερα κέρατα του θυρεοειδούς χόνδρου.

3. Ο χόνδρος της επιγλωττίδος είναι λεπτός, ελαστικός και με σχήμα φύλλου. Ο μίσχος του χόνδρου είναι λεπτός και έχει φορά προς τα κάτω προσφύμενος στη γωνία των δύο πετάλων του θυρεοειδούς χόνδρου, επάνω από την πρόσθια εντομή. Διακρίνονται δύο επιφάνειες, η άνω πρόσθια (γλωσσική) και η κάτω ή οπίσθια (λαρυγγική).

Οι διπλοί χόνδροι είναι:

1. Οι αρυταινοειδείς χόνδροι με σχήμα πυραμίδας. Η οπίσθια επιφάνεια είναι κοίλη και τριγωνική και στο πλάγιο άκρο της καταλήγει στη μυϊκή απόφυση. Η προσθιοπλάγια επιφάνεια είναι κυρτή και καταλήγει στη φωνητική απόφυση. Η έσω επιφάνεια είναι στενή, και επίπεδη ενώ η βάση κοίλη και αρθρώνεται με τον κρικοειδή. Η κορυφή έχει ελαφρά κλίση προς τα πίσω.

2. Κερατοειδείς χόνδροι ή χόνδροι του Santorini. Πρόκειται για ένα ζεύγος μικρών χόνδρων που εδράζονται στην κορυφή των αρυταινοειδών.

3 Σησαμοειδείς χόνδροι. Αυτοί είναι μικρά υπολείμματα ελαστικού χόνδρου πάνω στα ελεύθερα χείλη των αρυταινοεπιγλωττιδικών πτυχών. Δεν αρθρώνονται με κανένα από τους άλλους χόνδρους του λάρυγγα.

Αρθρώσεις του λάρυγγα. Διακρίνονται σε δύο σημαντικές αρθρώσεις σε κάθε πλευρά του λάρυγγα:

1. Η κρικοθυροειδής άρθρωση μεταξύ του κάτω κέρατος του θυροειδούς χόνδρου και της αρθρικής επιφάνειας του κρικοειδούς στο σημείο ένωσης του τόξου με το πέταλο σε κάθε πλευρά. Διάρθρωση που επιτρέπει δύο κυρίως κινήσεις, την περιστροφή γύρω από ένα εγκάρσιο άξονα και μια ελαφρά διολίσθηση.

2. Η κρικοαρυταινοειδής άρθρωση κείται μεταξύ της βάσης του αρυταινοειδούς και της ανώτερης και οπίσθιας επιφανείας του πετάλου του κρικοειδούς. Η διάρθρωση αυτή επιτρέπει δύο κινήσεις - μία περιστροφική του αρυταινοειδούς γύρω από ένα κατακόρυφο άξονα και μία κίνηση διολίσθησης που τείνει να συμπλησιάσει ή να απομακρύνει τους αρυταινοειδείς μεταξύ τους. Η ύπαρξη ενός οπισθίου κρικοαρυταινοειδούς συνδέσμου παρεμποδίζει τις εκσεσημασμένες κινήσεις των αρυταινοειδών επί του κρικοειδούς.

Σύνδεσμοι του λάρυγγα. Είναι εξωτερικοί ή εσωτερικοί.

1. Εσωτερικοί: Συνδέουν τους χόνδρους του λάρυγγα μεταξύ τους. Ο ινώδης σκελετός του λάρυγγα λέγεται ελαστικός υμένας και βρίσκεται κάτω από το βλεννογόνο. Διαιρείται σε ένα ανώτερο και ένα κατώτερο τμήμα με όριο τον πυθμένα της λαρυγγικής κοιλίας. Το ανώτερο τμήμα καλείται αρυταινοεπιγλωττιδικός υμένας και συμβάλλει στη στήριξη των αρυταινοεπιγλωττιδικών πτυχών και των νόθων φωνητικών χορδών. Το κατώτερο τμήμα καλείται ελαστικός κώνος. Προς τα κάτω προσφύεται στην άνω επιφάνεια του κρικοειδούς χόνδρου. Στη μεσότητα παρουσιάζει μία πάχυνση που καλείται μέσος κρικοθυροειδής σύνδεσμος. Προς τα άνω και πίσω προσφύεται στη φωνητική απόφυση του αρυταινοειδούς, ενώ το ελεύθερο χείλος του

ελαστικού κώνου προς τα άνω, μεταξύ του μέσου κρικοθυρεοειδούς συνδέσμου και της φωνητικής απόφυσης του αρυταινοειδούς, καλείται φωνητικός ή θυρεοαρυταινοειδής σύνδεσμος. Ο θυρεοεπιγλωττιδικός σύνδεσμος είναι υπεύθυνος για την πρόσφυση της επιγλωττίδας στην έσω επιφάνεια του θυρεοειδούς χόνδρου.

2. Εξωτερικοί: Οι εξωτερικοί σύνδεσμοι και υμένες συμβάλλουν στη σύνδεση των χόνδρων του λάρυγγα στους γύρω ιστούς: Ο θυρεοϋοειδής υμένας συνδέει ολόκληρο το άνω χείλος του θυρεοειδούς χόνδρου και τα άνω κέρατα με την οπίσθια επιφάνεια του σώματος και των μειζόνων κεράτων του υοειδούς. Ο υμένας αυτός διατιτραίνεται στα δύο πλάγια του από την άνω λαρυγγική αρτηρία και φλέβα, καθώς και από τον έσω κλάδο του άνω λαρυγγικού νεύρου. Το πεπαχυσμένο τμήμα στη μεσότητα του υμένος αυτού καλείται μέσος θυρεοϋοειδικός σύνδεσμος. Πλάγιοι θυρεοϋοειδικοί σύνδεσμοι ονομάζονται οι παχύνσεις του ίδιου υμένα στα δύο οπίσθια όρια του. Ο κρικοτραχειακός υμένας συνδέει το κάτω χείλος του κρικοειδούς χόνδρου με την άνω επιφάνεια του πρώτου τραχειακού ημικρικού. Ο υοεπιγλωττιδικός σύνδεσμος τέλος συνδέει την επιγλωττίδα με το υοειδές οστό και αποτελεί το υπόθεμα των γλωσσοεπιγλωττιδικών βοθρίων.

Μύες του λάρυγγα. Όπως και οι σύνδεσμοι έτσι και οι μύες του λάρυγγα διαιρούνται σε εξωτερικούς και εσωτερικούς ή ιδίους.

Εσωτερικοί μύες. Α. Οι μύες αυτοί συνδέουν τους χόνδρους του λάρυγγα μεταξύ τους.

Α. Απαγωγείς των φωνητικών χορδών. Είναι ένας σε κάθε πλευρά, ο οπίσθιος κρικοαρυταινοειδής μυς που ενεργεί για το άνοιγμα της γλωττίδας. Εκφύεται από την

οπίσθια επιφάνεια του πετάλου του κρικοειδούς, και καταφύεται στη μυϊκή απόφυση του αρυταινοειδούς.

B. Προσαγωγείς των φωνητικών χορδών. Είναι τρεις σε κάθε πλευρά.

α) Πλάγιος κρικοαρυταινοειδής. Εκφύεται από το άνω χείλος του τόξου του κρικοειδούς, και καταφύεται στη μυϊκή απόφυση του αρυταινοειδούς. β) Εγκάρσιο τμήμα του μεσαρυταινοειδούς μυός. Είναι μονήρης μύς. Εκφύεται από τη μυϊκή απόφυση του ενός αρυταινοειδούς και καταφύεται αντίστοιχα στον άλλο. γ) Έξω τμήμα του θυρεοαρυταινοειδούς μυός. Πρόκειται για ένα λεπτό στρώμα μυϊκών ινών, που εκφύεται από το κατώτερο μισό της γωνίας του θυρεοειδούς χόνδρου και από τον κρικοθυρεοειδή σύνδεσμο, και καταφύεται στην προσθιοπλάγια επιφάνεια του αρυταινοειδούς

Γ. Τείνοντες τις φωνητικές χορδές μύες. Είναι δύο σε κάθε πλευρά.

α) Κρικοθυρεοειδής. Εκφύεται από την πρόσθια και πλάγια έξω επιφάνεια του κρικοειδούς, και καταφύεται στο κατώτερο χείλος και κέρας του θυρεοειδούς χόνδρου. β) Φωνητικός μυς ή έσω τμήμα του θυρεοαρυταινοειδούς μυός. Είναι ένα τριγωνικού σχήματος δεμάτιο μυϊκών ινών που εκφύεται από το θυρεοειδή χόνδρο και καταφύεται στην πλαγία επιφάνεια της φωνητικής απόφυσης και την προσθιοπλάγια επιφάνεια του αρυταινοειδούς. Μερικές από τις ίνες του προσφύονται στο φωνητικό σύνδεσμο. Αποτελεί το μυϊκό απόθεμα της φωνητικής χορδής.

Δ. Μύες που ανοίγουν ή κλείνουν την είσοδο του λάρυγγα.

α) Θυρεοεπιγλωττιδικός μυς. Αποτελεί τμήμα του θυρεοαρυταινοειδούς, του οποίου οι ίνες φθάνουν μέχρι την αρυταινοεπιγλωττιδική πτυχή. Η ενέργεια του είναι να ανοίγει την είσοδο του λάρυγγα. β) Δύο μύες διενεργούν τη σύγκλειση του λάρυγγα: Το λοξό τμήμα του μεσαρυταινοειδούς μυός που αποτελείται από δύο δέσμες μυών που χιάζονται μεταξύ τους και συνδέουν τη μυϊκή απόφυση του ενός

αρυταινοειδούς με την κορυφή του άλλου και ο αρυταινοεπιγλωττιδικός μυς που είναι μία προέκταση του μεσαρυταινοειδούς προς τις αρυταινοεπιγλωττιδικές πτυχές.

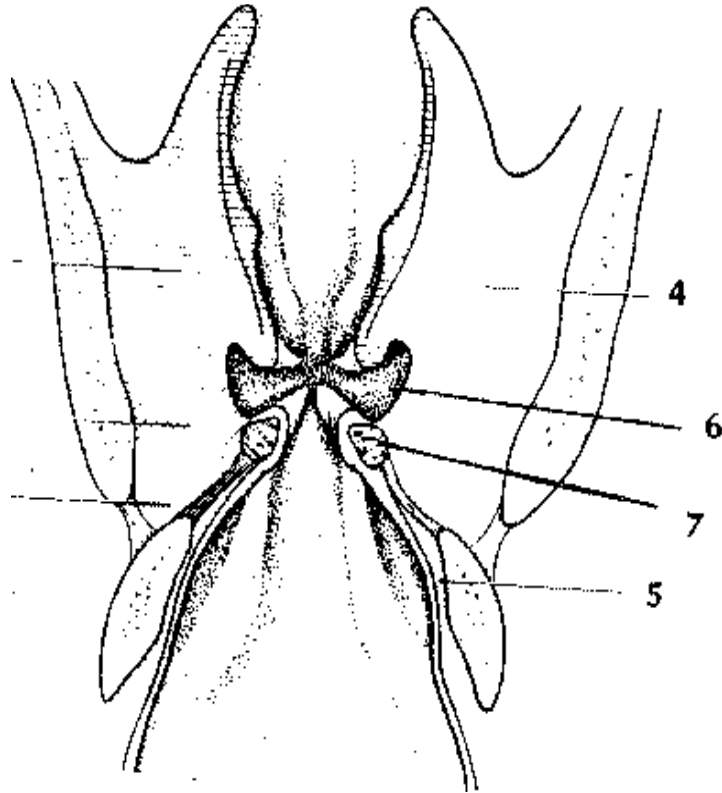
Εξωτερικοί μύες: Συνδέουν το λάρυγγα με τα γύρω όργανα και ιστούς.

Διακρίνουμε δύο ομάδες:

α) Οι κάτωθεν του υοειδούς μύες. Από αυτούς ο στερνοθυρεοειδής έλκει τον λάρυγγα προς τα κάτω, ενώ ο θυρεουοειδής τον έλκει προς το υοειδές .

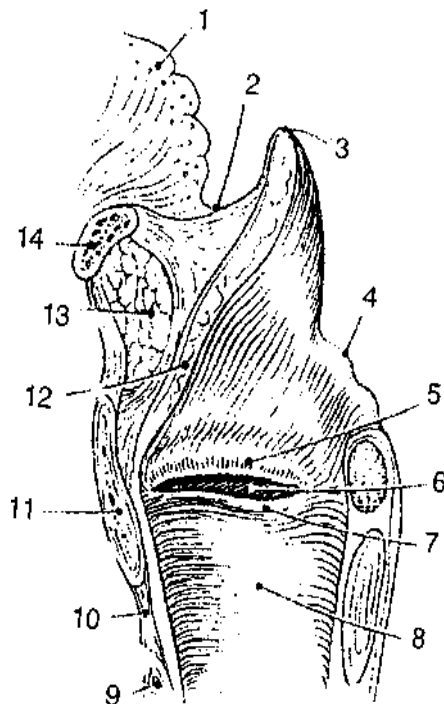
β) Οι μύες του φάρυγγα. Μερικοί από αυτούς, όπως ο βελονοφαρυγγικός, ο φαρυγγοϋπερώιος και ο κάτω σφιγκτήρας του φάρυγγα έχουν ίνες που προσφύονται στο λάρυγγα. Ενέργεια τους είναι η κίνηση του λάρυγγα κατά την κατάποση.

Εσωτερικό του λάρυγγα. (Εικ. 13), (Εικ. 14) .Το εσωτερικό του λάρυγγα έχει σχήμα κλειψύδρας,. Καλύπτεται από βλεννογόνο και έχει ως κατώτερο όριο το επίπεδο του κάτω χείλους του κρικοειδούς χόνδρου.



Εικ. 13. Το εσωτερικό του λάρυγγα. Περιοχές και χώροι.

1. Υπεργλωττιδική περιοχή, 2. γλωττίδα, 3. υπογλωττιδική περιοχή, 4. παραγλωττιδικός χώρος, 5. υπογλωττιδικός χώρος, 6. λαρυγγική κοιλία, 7. φωνητική χορδή



Εικ. 14. Το εσωτερικό του λάρυγγα σε προσθιοπισθία τομή. 1. βάση γλώσσας, 2. γλωσσοεπιγλωττιδικό βοθρίο, 3. υπε-ρυοειδική μοίρα επιγλωττίδας, 4. αρυταινοεπιγλωττιδική πτυχή, 5. ψευδοχορδή, 6. λαρυγγική κοιλία, 7. φωνητική χορδή, 8. υπο-γλωττιδικός χώρος, 9. κρικοειδής χόνδρος, 10. κρικοθυρεοειδής μεμβράνη, 11. θυρεοειδής χόνδρος, 12. υποϋοειδική μοίρα επιγλωττίδας, 13. προεπιγλωττιδικός χώρος, 14. υοειδές οστού

Νόθες φωνητικές χορδές. Αποτελούν δύο συμμετρικές προβολές πάνω από τις γνήσιες φωνητικές χορδές, από τις οποίες διαχωρίζονται με τη λαρυγγική κοιλία σε κάθε πλευρά. Καλύπτονται από βλεννογόνο και το υπόθεμα τους είναι ο κοιλιαίος σύνδεσμος και το ανώτερο τμήμα της έξω μοίρας του θυρεοαρυταινοειδούς μυός, που ονομάζεται και κοιλιαίος μυς.

Γνήσιες φωνητικές χορδές. Κάτω από το βλεννογόνο της κάθε φωνητικής χορδής βρίσκεται ο φωνητικός σύνδεσμος, που ανήκει στον ελαστικό υμένα του λάρυγγα και ο φωνητικός μυς. Οι γνήσιες φωνητικές χορδές προέχουν προς τη μέση γραμμή περισσότερο από τις νόθες γι' αυτό και είναι ορατές κατά τη λαρυγγοσκόπηση. Είναι λευκωπής χροιάς σε σχέση με τον υπόλοιπο λάρυγγα. Το μέσο μήκος τους είναι 2,5 εκατοστά στους άνδρες και 1,6 εκ. στις γυναίκες. Η τριγωνική σχισμή που σχηματίζεται μεταξύ των φωνητικών χορδών καλείται γλωττίδα.

Λαρυγγική κοιλία. Πρόκειται για κοιλότητα που σχηματίζεται από την άνω επιφάνεια της κάθε φωνητικής χορδής και την κάτω επιφάνεια της σύστοιχης νόθας φωνητικής χορδής.

Αγγεία του λάρυγγα: Ο λάρυγγας αιματώνεται από: 1. Τους λαρυγγικούς κλάδους της άνω θυρεοειδούς αρτηρίας 2. Τους λαρυγγικούς κλάδους της κάτω θυρεοειδούς αρτηρίας. 3. Τους κρικοθυρεοειδείς κλάδους της άνω θυρεοειδούς αρτηρίας.

Νεύρα του λάρυγγα. Ο λάρυγγας νευρώνεται από τα δύο άνω και τα δύο κάτω λαρυγγικά νεύρα που αποτελούν κλάδους των πνευμονογαστρικών νεύρων.

1. Το κάθε άνω λαρυγγικό έχει δύο κλάδους: α) Τον έσω κλάδο που είναι αμιγώς αισθητικός και νευρώνει αισθητικά το εσωτερικό του λάρυγγα μέχρι το επίπεδο των φωνητικών χορδών. β) Τον έξω κλάδο που είναι κινητικός και νευρώνει τον σύστοιχο κρικοθυρεοειδή, ακολουθώντας μία κατιούσα πορεία πάνω στον κάτω σφικτήρα του φάρυγγα.

2. Κάτω λαρυγγικά ή παλίνδρομα νεύρα. Το αριστερό έχει μακρύτερη πορεία, και μετά την έξοδο του από το πνευμονογαστρικό κατέρχεται προς το θώρακα, περιβάλλει το αορτικό τόξο και στη συνέχεια ανέρχεται στον τράχηλο πορευόμενο στην τραχειοισοφαγική αύλακα φθάνοντας τελικά στο λάρυγγα. Το δεξί κάτω λαρυγγικό περιβάλλει την σύστοιχη υποκλείδια αρτηρία. Τα δύο νεύρα πορεύονται επί τα εντός του θυρεοειδούς χόνδρου ακριβώς πίσω από την κρικοθυρεοειδή άρθρωση. Στη συνέχεια διαιρούνται σε δύο κλάδους: α) Τον προσθιο-πλάγιο κινητικό, που νευρώνει όλους τους αυτόχθονες μύες του λάρυγγα εκτός από τον κρικοθυρεοειδή. β) Τον οπίσθιο-έσω αισθητικό κλάδο, που νευρώνει το βλεννογόνο του λάρυγγα από τις φωνητικές χορδές και κάτω.

Μερικές ίνες αυτού του κλάδου ενώνονται με αντίστοιχες του έσω κλάδου του άνω λαρυγγικού σχηματίζοντας την αγκύλη του Galen.

Λεμφικό σύστημα λάρυγγα. Οι φωνητικές χορδές μέχρι πρόσφατα θεωρούνταν ελεύθερες λεμφαγγείων. Αποδείχθηκε όμως το 1988 από τον Werner ότι διαθέτουν πτωχό λεμφικό δίκτυο, το οποίο είναι πυκνότερο στην οπίσθια παρά στην πρόσθια μοίρα των φωνητικών χορδών και μάλιστα είναι ενιαίο προς τον υπέρ- και υπογλωττιδικό χώρο. Η λέμφος της υπεργλωττιδικής περιοχής παροχετεύεται στους προεπιγλωττιδικούς λεμφαδένες καθώς και στους άνω εν τω βάθει τραχηλικούς. Η λέμφος της υπογλωττιδικής περιοχής παροχετεύεται στους προλαρυγγικούς και προτραχειακούς λεμφαδένες και στους κάτω εν τω βάθει τραχηλικούς.

Χώροι του λάρυγγα. Οι χώροι αυτοί είναι οι εξής.

Παραγλωττιδικός χώρος : Περιβάλλεται από τον ελαστικό κώνο προς τα έσω, την κρικοθυρεοειδή μεμβράνη και το θυρεοειδή χόνδρο προς τα πρόσω και έξω, το βλεννογόνο του έσω τοιχώματος του απιοειδούς προς τα πίσω και έξω και τον αρυταινοεπιγλωττιδικό υμένα προς τα άνω. Στο χώρο αυτό ανήκει η λαρυγγική κοιλία, ενώ προς τα άνω επικοινωνεί με τον προεπιγλωττιδικό χώρο. Στο κατώτερο τμήμα του περιλαμβάνει τους φωνητικούς μύες και είναι πλούσιος σε αγγεία.

Προεπιγλωττιδικός χώρος: Ορίζεται προς τα άνω από τον υοεπιγλωττιδικό σύνδεσμο (το έδαφος του γλωσσοεπιγλωττιδικού βοθρίου) και το υοειδές. Προς τα πρόσω και έξω από την υοθυρεοειδή μεμβράνη και μέρος του θυρεοειδούς χόνδρου και προς τα έσω και πίσω ορίζεται από την επιγλωττίδα. Προς τα κάτω στην περιοχή των νόθων φωνητικών χορδών και γύρω από το μίσχο της επιγλωττίδας σχηματίζει τον περιεπιγλωττιδικό χώρο, που με τη σειρά του επικοινωνεί με τον παραγλωττιδικό χώρο. Ο προεπιγλωττιδικός χώρος πληρούται από λίπος και χαλαρό συνδετικό ιστό. Περιέχει αιμοφόρα αγγεία και λεμφαγγεία, όχι όμως λεμφαδένες.

Πρόσθια εντομή: Σχηματίζεται από τη συνένωση των φωνητικών συνδέσμων στο σημείο ένωσης των δύο πετάλων του θυρεοειδούς χόνδρου. Κάτω ακριβώς από το σημείο αυτό οι σύνδεσμοι διαχωρίζονται σε ίνες και μεταπίπτουν στον τένοντα του Broyles, που καταδύεται μέσα στο θυρεοειδή χόνδρο. Στην περιοχή αυτή τα καρκινώματα αναπτύσσονται εύκολα κατά μήκος των συνδετικών ινών μέσα στο χόνδρο. Στο ανώτερο τμήμα της πρόσθιας εντομής μεταξύ του μίσχου της επιγλωττίδας και του θυρεοεπιγλωττιδικού συνδέσμου (σημείο συνένωσης των νόθων φωνητικών χορδών) ο λαρυγγικός βλεννογόμος έρχεται σε επαφή με το σκελετό του λάρυγγα.

Επίπεδα του λάρυγγα. Ο λάρυγγας χωρίζεται σε τρεις περιοχές (επίπεδα ή ορόφους), την υπεργλωττιδική, τη γλωττιδική και την υπογλωττιδική. Υπεργλωττιδική περιοχή: Καλείται το τμήμα του λάρυγγα που βρίσκεται πάνω από το οριζόντιο επίπεδο που διέρχεται από τον πυθμένα των δύο λαρυγγικών κοιλιών. Οι επιμέρους περιοχές που ανήκουν στο υπεργλωττιδικό τμήμα του λάρυγγα είναι οι εξής, 1. η υπερυοειδική μοίρα της επιγλωττίδας, 2. οι αρυταινοεπιγλωττιδικές πτυχές, και 3. οι αρυταινοειδείς, 4. η υπό το υοειδές μοίρα της επιγλωττίδας, 5. οι νόθες φωνητικές χορδές, και 6. οι λαρυγγικές κοιλίες.

Γλωττιδική περιοχή: Αποτελεί το τμήμα του λάρυγγα που βρίσκεται μεταξύ του εδάφους των λαρυγγικών κοιλιών και ενός οριζοντίου επιπέδου που διέρχεται ένα εκατοστόμετρο κάτω από το ελεύθερο χείλος των φωνητικών χορδών. Περιλαμβάνει τις δύο φωνητικές χορδές την πρόσθια και την οπίσθια εντομή.

Υπογλωττιδική περιοχή: Το τμήμα του λάρυγγα που περιλαμβάνεται ανάμεσα στα κατώτερα όρια της γλωττιδικής περιοχής και στο κάτω χείλος του κρικοειδούς χόνδρου.

1.1.7 ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΟΥ ΛΑΡΥΓΓΑ

Ο βλεννογόνος του λάρυγγα, καλύπτει όλη την κοιλότητα του λάρυγγα. Το επιθήλιο του είναι πολύστιβο πλακώδες στις γνήσιες φωνητικές χορδές και εν μέρει στη λαρυγγική επιφάνεια της επιγλωττίδας και κροσσωτό αναπνευστικό στις υπόλοιπες περιοχές. Βλεννογόνοι αδένες υπάρχουν περισσότεροι στο υπεργλωττιδικό τμήμα του λάρυγγα, ενώ τα ελεύθερα χείλη των φωνητικών χορδών στερούνται αδένων. Ο χώρος μεταξύ του επιθηλίου των φωνητικών χορδών και του ελαστικού υμένου ονομάζεται χώρος του Reinke. Ο χώρος αυτός έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία, γιατί σε περιπτώσεις χρόνιου ερεθισμού παρουσιάζει συγκέντρωση υγρού (οίδημα του Reinke).

1.1.8 ANATOMΙΚΑ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΗΣ ΤΡΑΧΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΒΡΟΓΧΩΝ

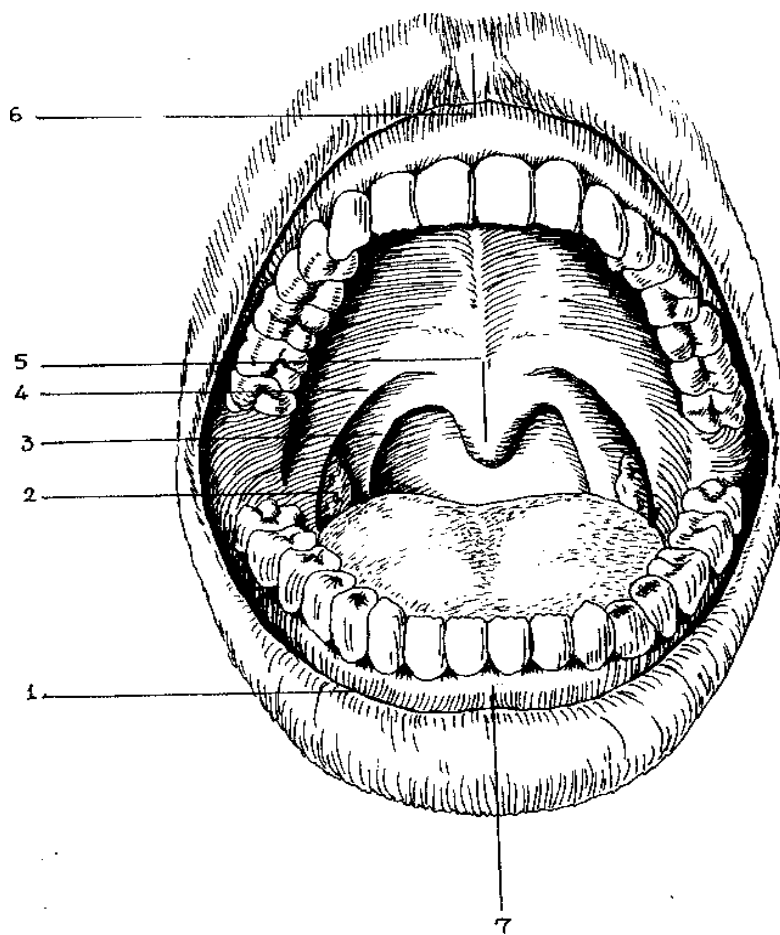
Η τραχεία, ως ελαστικός σωλήνας, εκτείνεται μεταξύ του λάρυγγα και των βρόγχων και κάτω από φυσιολογικές συνθήκες κρατάει ανοικτή την αναπνευστική οδό. Η διάμετρος και το μήκος της τραχείας διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία. Το μήκος της είναι 30- 40 χιλιοστά στο νεογνό, 70 χιλιοστά στο πρώτο έτος της ζωής, ενώ στον ενήλικα κυμαίνεται από 100 έως 300 χιλιοστά. Η διάμετρος της τραχείας, είναι 6- 8 χιλιοστά στο πρώτο έτος της ζωής και φτάνει έως και 20 χιλιοστά στον ενήλικα.

Η τραχεία αρχίζει ως συνέχεια του λάρυγγα στο ύψος του ορίου μεταξύ 6ου και 7ου αυχενικού σπονδύλου και καταλήγει στο διχασμό της, στο υψος του 4ου και 5ου θωρακικού σπονδύλου. Το προσθιοπλάγιο τοίχωμα αποτελείται από 16-20 πεταλοειδή χόνδρινα ημικρίκια, που είναι ανοικτά προς τα πίσω. Το τοίχωμα αυτό στην τραχηλική μοίρα συνδέεται με τους λοβούς και τον ισθμό του θυρεοειδούς αδένος. Στην κατάποση συγχρόνως με την άνοδο του λάρυγγα και της τραχείας ακολουθεί και ο θυρεοειδής αδένος. Το οπίσθιο τοίχωμα είναι υμενώδες και προβάλλει αντίσταση στην υπερβολική διάταση της τραχείας σε εγκάρσια και επιμήκη διεύθυνση. Ο βλεννογόνος αποτελείται από δίστιβο κροσσωτό επιθήλιο με καλυκοειδή κύτταρα με κροσσούς που κινούνται με φορά προς το φάρυγγα. Το ρεύμα των κροσσών μπορεί να μεταφέρει τα διάφορα σωματίδια με ταχύτητα έως και 15mm/min. Ο βλεννογόνος διατηρείται υγρός από πολυάριθμους οροβλεννογόνους αδένες. Στο διχασμό της τραχείας, προβάλλει μια οβελιαία ακρολοφία (πτυχή) του βλεννογόνου η τρόπιδα, που αποτελεί και οδηγό σημείο κατά τη βρογχοσκόπηση.

1.1.9 ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΗΣ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑΣ

Το στόμα ή στοματική κοιλότητα είναι η αρχή του πεπτικού συστήματος. Χωρίζεται με τον οδοντικό φραγμό στο προστόμιο και το ιδίως κοίλο του στόματος.

(Εικ. 15-16),



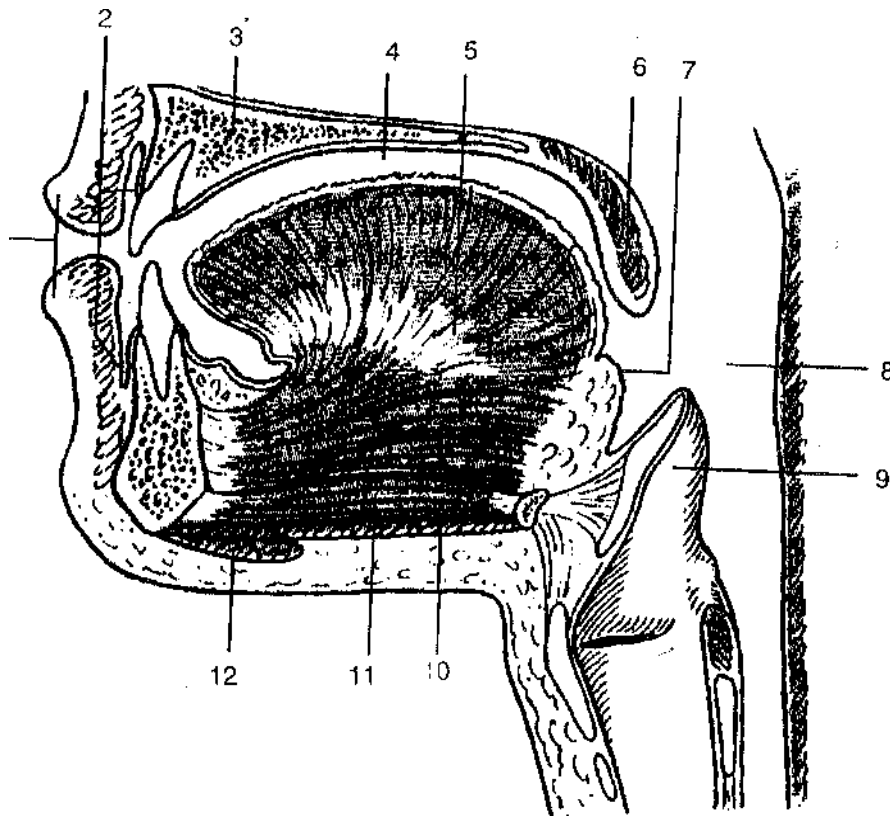
Εικ. 15. Στοματική κοιλότητα, 1. προστόμιο, 2. παρίσθια αμυγδαλή, 3. οπίσθια παρίσθια καμάρα, 4. πρόσθια παρίσθια καμάρα, 5. σταφυλή, 6,7. χαλινός άνω και κάτω χείλους.

Το προστόμιο είναι η περιοχή μεταξύ των παρειών, των χειλέων και του φραγμού των οδόντων. Το ιδίως κοίλο του στόματος ή κυρίως στοματική κοιλότητα εκτείνεται από το ελεύθερο χείλος της μαλθακής υπερώας, την πρόσθια παρίσθια καμάρα και τη βάση της γλώσσας έως τον οδοντικό φραγμό. Μεταπίπτει προς τα πίσω στο στοματοφάρυγγα με τον ισθμό του φάρυγγα. Τα χείλη είναι μυώδεις πτυχές του δέρματος, που αφορίζουν τη στοματική σχισμή. Εξωτερικά καλύπτονται από δέρμα και εσωτερικά από βλεννογόνο που περιέχει πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο.

Οι παρειές αποτελούνται από ένα μυώδες υπόστρωμα, που σχηματίζεται κυρίως από το βηκανητή μυ. Στο ύψος της μύλης του μόνιμου δεύτερου άνω γομφίου δοντιού διακρίνεται η εκβολή του εκφορητικού πόρου της παρωτίδας. Ο βλεννογόνος της παρειάς περιέχει πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο. Τα δόντια σχηματίζουν ένα τόξο, τον οδοντικό φραγμό, ο οποίος χωρίζει το προστόμιο από την κυρίως στοματική κοιλότητα. Το έδαφος του στόματος σχηματίζεται από τους τέσσερεις άνωθεν του υοειδούς οστού μύες οι οποίοι είναι ο διγύστωρας της κάτω γνάθου, ο βελονοϋοειδής, ο γναθοϋοειδής και ο γενειοϋοειδής.

Η γλώσσα είναι μυώδες ευκίνητο όργανο που μετέχει ενεργητικά στις λειτουργίες της μάσησης, της κατάποσης και της ομιλίας. Επίσης λειτουργεί ως αισθητήριο όργανο για τη λειτουργία της γεύσης. Αποτελείται από ινώδη σκελετό, μύες, βλεννογόνο, αγγεία και νεύρα.

Μακροσκοπικά η γλώσσα εμφανίζει τρία μέρη, την κορυφή, το σώμα και τη ρίζα ή βάση, δυο επιφάνειες, την άνω και την κάτω και δυο πλάγια χείλη. Το σώμα της γλώσσας χωρίζεται από τη βάση της με τις τελικές αύλακες, που έχουν σχήμα του

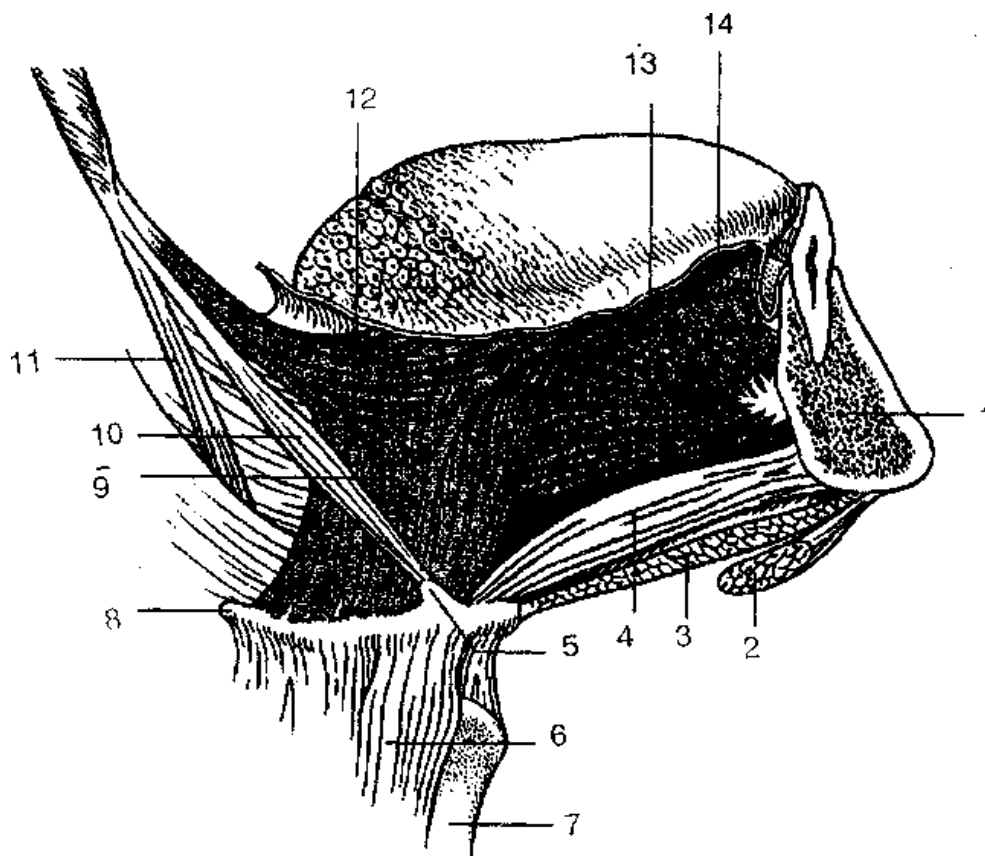


Εικ. 16 Το στόμα. Μέση οβελιαία τομή δια της στοματικής κοιλότητας. 1. Χείλη, 2. Προστόμιο, 3. Σκληρή υπερώα, 4. Ιδίως κοίλο του στόματος, 5. Γλώσσα, 6. Μαλακή υπερώα, 7. Βάση της γλώσσας, 8. Φάρυγγας, 9. Είσοδος στο λάρυγγα, 10. Μυλοϋοειδής μυς, 11. Γενειοϋοειδής μυς, 12. Διγαστορας μυς.

λατινικού γράμματος -V-. Η ρίζα της γλώσσας αποτελεί επίσης το πρόσθιο τοίχωμα του υποφάρυγγα. Φέρει μικρά επάρματα που παράγονται από λεμφοζίδια και λεμφοθυλάκια που στο σύνολο τους αποτελούν τη γλωσσική αμυγδαλή. Από τη βάση της γλώσσας εκκινούν τρεις πτυχές του βλεννογόνου, οι οποίες εκτείνονται μέχρι την

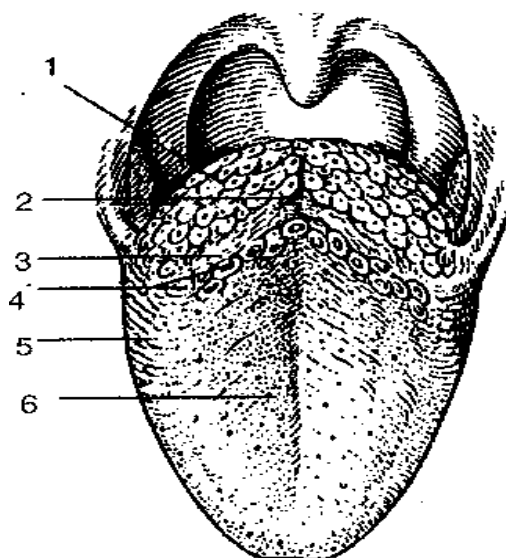
επιγλωττίδα, η μέση και οι δυο πλάγιες γλωσσοεπιγλωττιδικές πτυχές. Ο βλεννογόνος της άνω επιφάνειας της γλώσσας έχει πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο και είναι στερρά προσφυόμενος στην υποκείμενη σκληρή απονεύρωση, Στο σημείο όπου ενώνονται οι δύο τελικές αύλακες βρίσκεται το τυφλό τρήμα, το οποίο είναι εμβρυϊκό υπόλειμμα του θυρεογλωσσικού πόρου. Στο σημείο αυτό μπορεί να αναπτυχθούν κύστες του θυρεογλωσσικού πόρου ή ακόμα και έκτοπος θυρεοειδής αδένας. Στην άνω επιφάνεια της γλώσσας απαντούν πολυάριθμες θηλές. Στη μέση γραμμή της κάτω επιφάνειας απαντά ο χαλινός της γλώσσας, μια επιμήκης πτυχή του βλεννογόνου της γλώσσας. Εκατέρωθεν του χαλινού, πάνω στο υπογλώσσιο φύμα, εκβάλλουν οι εκφορητικοί πόροι του υπογνάθιου αδένου και του μείζονος εκφορητικού πόρου του υπογλωσσίου σιαλογόνου αδένου.

Οι μύες της γλώσσας, (Εικ. 17), είναι γραμμωτοί και διακρίνονται σε ετερόχθονες και αυτόχθονες. Οι ετερόχθονες μύες της γλώσσας είναι ο γενειογλωσσικός, ο οποίος δρα έλκοντας τη γλώσσα προς τα εμπρός και εξάγοντας την κορυφή της από το στόμα, ο υογλωσσικός, ο οποίος κινεί τη γλώσσα προς τα κάτω και πίσω και ο βελονογλωσσικός, που την κινεί προς τα άνω και πίσω. Οι αυτόχθονες μύες της γλώσσας είναι ο άνω επιμήκης γλωσσικός, ο οποίος τη βραχύνει και συγχρόνως την κυρτώνει προς τα άνω, ο κάτω επιμήκης γλωσσικός, ο οποίος τη βραχύνει και την κυρτώνει προς τα κάτω, ο εγκάρσιος γλωσσικός, ο οποίος τη στενεύει και την επιμηκύνει και ο κάθετος γλωσσικός, που συσπώμενος καθιστά τη γλώσσα επίπεδη και την αποπλατύνει.



Εικ 17. Σχηματική παράσταση των μυών της γλώσσας. 1. Σώμα της κάτω γνάθου, 2. Πρόσθια γαστέρα του διγαστέρα, 3. Μυολοϋοειδής μυς, 4. Γενιοϋοειδής μυς, 5. Ελασσον κέρασ του υοειδούς οστού, 6. Θυρεοϋοειδής μυς, 7. Θυρεοειδής χόνδρος του λάρυγγα, 8. Μείζον κέρασ του υοειδούς οστού, 9. Υογλωσσικός μυς, 10. Βελονοϋοειδής μυς, 11. Βελονοφαρυγγικός μυς, 12. Βελονογλωσσικός μυς, 13. Γενιογλωσσικός μυς, 14. Κάτω επιμήκης γλωσσικός μυς.

Στην άνω επιφάνεια της γλώσσας (Εικ. 18) υπάρχουν πολυάριθμες γευστικές θηλές, οι οποίες είναι προσεκβολές του χορίου και επαλείφονται από επιθήλιο. Ανάλογα με το σχήμα τους διακρίνονται σε τέσσερεις κατηγορίες, τριχοειδείς, μυκητοειδείς, φυλλοειδείς και περιχαρακωμένες.



Εικ. 18. Η γλώσσα. 1. ρίζα της γλώσσας, 2. τυφλό τρήμα, 3. τελική αύλακα, 4. περιχαραγμένες θηλές, 5. φυλλοειδείς θηλές, 6. ράχη της γλώσσας.

Η σκληρή υπερώα, αποτελεί τα δύο πρόσθια τριτημόρια της οροφής στοματικής κοιλότητας. και προς τα πίσω συνέχεται με τη μαλακή υπερώα. Στο βλενογόνο της σκληρής υπερώας υπάρχει η υπερώιος ραφή η οποία φέρεται οβελιαία κατά τη μέση γραμμή, η υπερώιος ή τομική θηλή, μικρή υπέγερση, που βρίσκεται στο πρόσθιο άκρο της ραφής, πίσω τους μέσους τομείς, οι εγκάρσιες υπερώιες πτυχές πίσω από τους τομείς και εκατέρωθεν της ραφής. Στις εγκάρσιες πτυχές η γλώσσα συνθλίβει τις τροφές. Η μαλακή υπερώα σχηματίζει το οπίσθιο τριτημόριο της οροφής της στοματικής κοιλότητας. Στη μέση γραμμή του ελεύθερου άκρου της μαλακής υπερώας προέχει η σταφυλή.

Τα κινητικά νεύρα των χειλέων προέρχονται από το προσωπικό νεύρο, τα δε αισθητικά για το άνω χείλος από το υποκογχιο, για το κάτω από το γενειοακικό νεύρο που είναι κλάδοι του τριδύμου. Τα νεύρα της γλώσσας είναι κινητικά, αισθητικά και

αισθητήρια (γευστικά). Κινητικό νεύρο της γλώσσας είναι το υπογλώσσιο. Αισθητικά νεύρα της γλώσσας είναι το γλωσσικό νεύρο από το τρίδυμο για τα δύο πρόσθια τριτημόρια του γλωσσικού βλεννογόνου, το γλωσσοφαρυγγικό για τις περιχαρακωμένες θηλές και το βλεννογόνο της ρίζας και το άνω λαρυγγικό για το βλεννογόνο μπροστά από την επιγλωττίδα. Αισθητήρια (γευστικά) νεύρα, που απολήγουν γύρω από τους γευστικούς κάλυκες, είναι η χορδή του τύμπανου, οι ίνες της οποίας φέρονται δια του γλωσσικού νεύρου στις μυκητοειδείς θηλές και το γλωσσοφαρυγγικό νεύρο για τις φυλλοειδείς και περιχαρακωμένες θηλές. Τα αισθητικά νεύρα της σκληρής υπερώας είναι τα πρόσθια υπερώια νεύρα, που εκκινούν από το σφηνουπερώιο γάγγλιο και το ρινοϋπερώιο προερχόμενο από το δεύτερο κλάδο του τριδύμου. Όλοι οι μύες της μαλακής υπερώας νευρώνονται από κλωνία του φαρυγγικού πλέγματος που προέρχονται από το παραπληρωματικό νεύρο. Τα αισθητικά νεύρα της υπερώας προέρχονται από το τρίδυμο νεύρο.

Αγγεία. Τα χείλη αιματώνονται από την έξω γναθιαία αρτηρία. Οι φλέβες των χειλέων εκβάλλουν στην πρόσθια προσωπική φλέβα. Οι αρτηρίες της παρειάς προέρχονται από την προσωπική αρτηρία. Οι φλέβες εκβάλλουν στην προσωπική φλέβα. Η κύρια αρτηρία της γλώσσας είναι η γλωσσική αρτηρία εκατέρωθεν. Εκτός αυτής, η γλώσσα δέχεται κλαδίσκους από την αμυγδαλική και την ανιούσα φαρυγγική αρτηρία. Οι φλέβες της γλώσσας αθροίζονται εκατέρωθεν στη γλωσσική φλέβα, η οποία εκβάλλει στην έσω σφαγίτιδα ή στην προσωπική φλέβα. Η σπουδαιότερη αρτηρία της σκληρής υπερώας είναι η μείζων υπερώια, κλάδος της έσω γναθιαίας. Οι φλέβες εκβάλλουν στις φλέβες του κύτους της ρινός και στο πτερυγοειδές πλέγμα. Οι αρτηρίες της μαλακής υπερώας προέρχονται κυρίως από την ανιούσα υπερώια και την ανιούσα φαρυγγική αρτηρία ενώ οι φλέβες εκβάλλουν στο πτερυγοειδές πλέγμα και στις φλέβες της ρινικής κοιλότητας.

Λεμφαγγεία. Τα λεμφαγγεία του χείλους εκβάλλουν στα υπογνάθια λεμφογάγγλια εκτός από εκείνα της μέσης μοίρας του κάτω χείλους, τα οποία εκβάλλουν στα υπογενείδια. Τα λεμφαγγεία της παρειάς εκβάλλουν στα υπογνάθια λεμφογάγγλια. Η γλώσσα έχει πλούσια ομόπλευρη και ετερόπλευρη λεμφική παροχέτευση προς τα λεμφογάγγλια του τραχήλου (υπογνάθια, υπογενείδια, εν τω βάθει τραχηλικά). Τα λεμφαγγεία της σκληρής υπερώας εκβάλλουν στα εν τω βάθει τραχηλικά λεμφογάγγλια και εν μέρει στα οπισθοφαρυγγικά.

1.1.10 ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ

Ο οισοφάγος αποτελεί την προς τα κάτω συνέχεια του φάρυγγα. Το μήκος του είναι 23-25 cm και εκτείνεται από τον κρικοειδή χόνδρο του λάρυγγα (6ος αυχενικός σπόνδυλος) μέχρι το καρδιακό στόμιο του στομάχου, στο επίπεδο του 11ου θωρακικού σπονδύλου. Φέρεται πίσω από την τραχεία και συνεπώς έχει δύο μοίρες, την τραχηλική και τη θωρακική. Η μεν τραχηλική μοίρα έρχεται σε στενή τοπογραφική σχέση προς τα πλάγια με τους λοβούς του θυρεοειδούς αδένα, τα κάτω λαρυγγικά νεύρα και την κοινή καρωτίδα, η δε θωρακική μοίρα φέρεται στο οπίσθιο μεσοθωράκιο αρχικά πίσω από την τραχεία και κατόπιν πίσω από το αορτικό τόξο, τον αριστερό βρόγχο και το περικάρδιο. Κατά τη διαδρομή του ο οισοφαγικός αυλός εμφανίζει τρία στενώματα. Το πρώτο στένωμα ή κρικοειδές εντοπίζεται στην είσοδο του οισοφάγου, στο ύψος του κάτω χείλους του κρικοειδούς χόνδρου και απέχει στον ενήλικα 15cm από το επίπεδο των τομέων οδόντων. Σχηματίζεται από τον κρικοφαρυγγικό μύ (κάτω σφιγκτήρας του φάρυγγα). Το δεύτερο στένωμα ή αορτικό σχηματίζεται στο σημείο διασταύρωσης του με το αορτικό τόξο και τον αριστερό κύριο βρόγχο, απέχει δε 25-27 cm από το ύψος των άνω τομέων. Το τρίτο στένωμα ή καρδιακό σχηματίζεται κατά τη διόδο του οισοφάγου από το οισοφαγικό τρήμα του διαφράγματος, απέχει δε 38-40 cm από τους τομείς οδόντες. Ιστολογικά ο οισοφάγος εμφανίζει τέσσερις χιτώνες. Τον βλεννογόνο ο οποίος καλύπτεται από πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο, τον υποβλεννογόνο από χαλαρό συνδετικό ιστό, τον μυϊκό από λείες και γραμμωτές μυϊκές ίνες (στο κάτω τριτημόριο μόνο από λείες μυϊκές ίνες) και τον ινώδη από συνδετικό ιστό. Νευρώνεται από το πνευμονογαστρικό και το συμπαθητικό, των οποίων οι ίνες σχηματίζουν γύρω του το οισοφαγικό πλέγμα.

1.1.11 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΤΟΥ ΛΕΜΦΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

Ο τράχηλος, ο οποίος υποστηρίζεται από την αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης, περιλαμβάνει: α) τον υποφάρυγγα και την τραχηλική μοίρα του οισοφάγου, β) τον λάρυγγα και την τραχηλική μοίρα της τραχείας, γ) το αγγειονευρώδες δεμάτιο (καρωτίδα - πνευμονογαστρικό - έσω σφαγίτιδα), δ) πλήθος λεμφαδένων, ε) τον θυροειδή αδένα, στ) μύες και περιτονίες, ζ) τους υπογνάθιους σιαλογόνους αδένες, η) αγγεία και νεύρα.

Σπουδαία θέση από πλευράς ανατομίας, φυσιολογίας και παθολογίας του τραχήλου έχει το λεμφικό σύστημα αυτού. Οι λεμφαδένες του τραχήλου διατάσσονται κατά ομάδες ή αλυσίδες και κάθε μία από αυτές δέχεται λέμφο μέσω των προσαγωγών λεμφαγγείων από συγκεκριμένα τμήματα της κεφαλής και του τραχήλου.

Διακρίνουμε 10 ομάδες λεμφαδένων που παρουσιάζουν αξιοσημείωτη διάταξη από ανατομικής πλευράς. Οι ομάδες των λεμφαδένων που βρίσκονται στα όρια μεταξύ κεφαλής και τραχήλου (καρωτιδικοί, μαστοειδικοί, προσωπικοί, ινιακοί, οπισθοφαρυγγικοί, υπογενειδίοι και υπογνάθιοι) σχηματίζουν μία στεφάνη κείμενη στο οριζόντιο επίπεδο. Αυτοί δέχονται λέμφο από το δέρμα του τριχωτού της κεφαλής και του προσώπου, τη μύτη και τους παραρρίνιους κόλπους, τη στοματική κοιλότητα και τους σιαλογόνους αδένες, το φάρυγγα, τον οφθαλμικό κόγχο και το αυτί. Οι υπόλοιπες αλυσίδες των λεμφαδένων που εντοπίζονται στον τράχηλο έχουν κάθετη διάταξη με εξαίρεση αυτούς της ομάδος των υπερκλειδίων. Οι πρόσθιοι τραχηλικοί λεμφαδένες (επιπολής, προλαρυγγικοί, προ- και παρατραχειακοί) δέχονται λέμφο από το δέρμα και τους μύες της περιοχής, τον λάρυγγα, την τραχεία, τον οισοφάγο και τον θυροειδή αδένα.

Οι σπουδαιότεροι των τραχηλικών λεμφαδένων είναι οι πλαγιοτραχηλικοί, στους οποίους ανήκουν οι ομάδες των εν βάθει τραχηλικών κατά μήκος της έσω σφαγίτιδας, η αλυσίδα των παραπληρωματικών κατά μήκος του παραπληρωματικού νεύρου και η ομάδα των υπερκλειδίων λεμφαδένων. Οι λεμφαδένες αυτοί και κυρίως της έσω σφαγίτιδος αποτελούν ένα δεύτερο φίλτρο, γιατί δέχονται λέμφο από τις ομάδες των προσθίων τραχηλικών λεμφαδένων και από τις οριζόντιες ομάδες. Πλην τούτου, υπάρχουν και λεμφαγγεία που συνδέουν απευθείας τη μύτη και τους παραρρίνιους κόλπους, το κοίλο του τύμπανου, τη γλώσσα, τις αμυγδαλές, το λάρυγγα, το φάρυγγα και το θυροειδή αδένα με τους έσω σφαγιτιδικούς λεμφαδένες.

Η αλυσίδα των υπερκλειδίων λεμφαδένων διατρέχει εγκαρσίως και δέχεται λέμφο από περιοχές εκτός του τραχήλου. Τελικά, η λέμφος, χύνεται αριστερά μέσω του μείζονος θωρακικού και δεξιά μέσω του ελάσσονος θωρακικού πόρου στη φλεβική κυκλοφορία. Κλινική σημασίας για την παθολογία των λεμφογενών μεταστάσεων των καρκινωμάτων της κεφαλής και του τραχήλου είναι ο χιασμός των λεμφαγγείων πολλών περιοχών και ιδίως της μεσότητας της γλώσσας και των χειλέων.

1.2 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

Οι κύριοι προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη κακοήθους νεοπλασίας της κεφαλής και του τραχήλου είναι το κάπνισμα και η χρήση αλκοόλ. Η επαναλαμβανόμενη και επί μακρό χρονικό διάστημα έκθεση του βλεννογόνου στις καρκινογόνες αυτές ουσίες έχει καρκινογενετικά αποτελέσματα. Ανάλογα με τον τύπο του προϊόντος καπνού που χρησιμοποιείται, την ανατομική περιοχή εμφάνισης της κακοήθειας που μελετάται και την έκταση της έκθεσης, ο κίνδυνος στους καπνιστές υπολογίζεται έως και τεσσαρακονταπλάσιος αυτού των μη καπνιστών. Η χρήση αλκοόλ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα και έχει συνεργική δράση με το κάπνισμα.

Η γενετική προδιάθεση και η αλληλεπίδραση γονιδίων-περοβάλλοντος παίζουν επίσης ρόλο στην ανάπτυξη πλακώδους καρκίνου της κεφαλής και του τραχήλου. Μόνο ένας μέρος των ατόμων που έχουν εκτεθεί στους προδιαθεσικούς παράγοντες θα αναπτύξουν τελικά κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου. Ακόμα, υπάρχουν ενδείξεις ότι το θετικό οικογενειακό ιστορικό μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου. Τέλος, άλλοι παράγοντες που έχουν βρεθεί να έχουν θετική συσχέτιση με την ανάπτυξη πλακώδους καρκινώματος κεφαλής και τραχήλου είναι το παθητικό κάπνισμα, η λοίμωξη από ιό του ανθρώπινου θηλώματος, υποσιτισμός, επαγγελματική έκθεση σε τοξικές ουσίες, χαμηλό κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο, ανοσοανεπάρκεια, κακή στοματική υγιεινή, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και ο καλοήθης ομαλός λειχήν της στοματικής κοιλότητας.

1.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

Ο χειρουργός κεφαλής και τραχήλου παραλαμβάνει συνήθως τον ασθενή για την επιβεβαίωση της διάγνωσης που έχει τεθεί, τουλάχιστον ως υποψία, από τον γενικό ιατρό ή τον οδοντίατρο. Ο ιατρός, μετά την λήψη ιστορικού και τη φυσική εξέταση, προχωρά σε διενέργεια απεικονιστικών, αιματολογικών εξετάσεων και λήψη βιοψτικού υλικού. Με τον τρόπο αυτό προσεγγίζεται η ακριβής φύση και γίνεται η σταδιοποίηση του νεοπλασματος.

Η λήψη βιοψίας μπορεί ανάλογα με την εντόπιση του νεοπλασματος να γίνει στο ιατρείο ή στο χειρουργείο με ενδοσκοπική μέθοδο και υπό γενική αναισθησία. Ενδοσκοπικός έλεγχος με άμεση λαρυγγοσκόπηση, οισοφαγοσκόπηση και βρογχοσκόπηση επιβάλλεται επίσης λόγω της μεγάλης επίπτωσης συγχρόνων εστιών της νόσου (5).

Ο συνήθης απεικονιστικός και εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει αξονική υπολογιστική τομογραφία κεφαλής και τραχήλου, γενική εξέταση αίματος και βιοχημικό έλεγχο και απλή ακτινογραφία θώρακος. Κατά τα τελευταία χρόνια έχει προστεθεί στο απεικονιστικό οπλοστάσιο και η χρήση της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) (6) με πολύ υψηλούς δείκτες ευαισθησίας στην ανίχνευση μεταστατικής νόσου. Επίσης το σπινθηρόγραμμα οστών και η υπολογιστική τομογραφία εγκεφάλου έχουν θέση στο μεταστατικό έλεγχο.

Τέλος εκτιμάται η γενική κατάσταση τους ασθενούς, οι συνυπάρχουσες πιθανές νόσοι που πιθανόν να επιβαρύνουν τη θεραπεία και γίνεται οδοντιατρική εκτίμηση πριν το θεραπευτικό σχεδιασμό.

1.4 ΠΡΟΓΝΩΣΗ – ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Η πρόγνωση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου ποικίλει ανάλογα με την εντόπιση. Γενικά οι ασθενείς με εντόπιση στο λάρυγγα έχουν την καλύτερη, ενώ αυτοί με υποφαρυγγική εντόπιση, τη χειρότερη πρόγνωση. Πολλές έρευνες δείχνουν ότι η πρόοδος στον τομέα της πρόγνωσης κατά τις τελευταίες δεκαετίες είναι οριακή ή μηδενική, παρά τον εκσυγχρονισμό στα χειρουργικά, ακτινοθεραπευτικά και χημειοθεραπευτικά μέσα (7). Γίνεται μεγάλη προσπάθεια σε παγκόσμια κλίμακα να βρεθούν μοριακοί δείκτες για τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, που να μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικά μέσα για την εκτίμηση των θεραπευτικών στρατηγικών (8,9). Οι ιντεγκρίνες έχουν μελετηθεί πολύ στην κατεύθυνση αυτή, όπως θα αναφερθεί και εκτενέστερα στη συνέχεια (10). Ορισμένοι άλλοι μοριακοί δείκτες έχουν επίσης δοκιμαστεί στον καρκίνο κεφαλής & τραχήλου με ποικίλα αποτελέσματα όπως ο υποδοχέας του επιδερμ. αυξητικού παράγοντα (EGFR) (11), η κυκλίνη D1(12,13), ο υποδοχέας του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα (transforming growth factor receptor) (14,15) και οι κυτταροκερατίνες (16). Η εκτενέστερη αναφορά στους δείκτες αυτούς όμως είναι εκτός του σκοπού του παρόντος πονήματος.

Η σταδιοποίηση κατά TNM σύμφωνα με τα κριτήρια της AJCC (American Joint Committee on Cancer) είναι όπως εμφανίζεται στους πίνακες I, II, III και IV ανάλογα με την εντόπιση.

Πίνακας I : Σύστημα TNM πρωτοπαθούς όγκου	
<i>Στάδιο όγκου</i>	<i>Ορισμός</i>
Tx	Δε μπορεί να εκτιμηθεί ο πρωτοπαθής όγκος
T0	Χωρίς ανίχνευση πρωτοπαθούς όγκου
Tis	Καρκίνωμα in situ
<i>Μεταστατικό στάδιο</i>	
M0	Χωρίς μετάσταση
M1	Μετάσταση
<i>Σταδιοποίηση για όλες τις εντοπίσεις (εκτός ρινοφαρυγγικού καρκίνου)</i>	
Στάδιο I	T1N0M0
Στάδιο II	T2N0M0
Στάδιο III	T3N0M0- T1,T2, ή T3N1M0
Στάδιο IVA	T4N0M0 ή N1M0- κάθε TN2M0
Στάδιο IVB	Κάθε T,N3M0
Στάδιο IVC	Κάθε T, κάθε NM1

Πίνακας II : Σταδιοποίηση για τη στοματική κοιλότητα και στοματοφάρυγγα	
T1	Όγκος μεγίστης διαμέτρου < 2 cm
T2	Όγκος μεγίστης διαμέτρου 2- 4 cm
T3	Όγκος μεγίστης διαμέτρου >4 cm
T4	Όγκος που διηθεί παρακείμενες δομές (φλοιώδες οστό, μαλακά μόρια τραχήλου, μυς)

Πίνακας IIIa : Σταδιοποίηση υπεργλωττιδικών όγκων	
T1	Όγκος περιορισμένος στη μία πλευρά της υπεργλωττίδας με φυσιολογική κινητικότητα των φωνητικών χορδών
T2	Όγκος που διηθεί περισσότερο από τη μία πλευρά της υπεργλωττίδας ή της γλωττίδας ή περιοχή έξω από την υπεργλωττίδα (έσω τοίχωμα απιοειδούς ή βλεννογόνο βάσης της γλώσσας) χωρίς καθήλωση του λάρυγγα
T3	Όγκος που περιορίζεται στο λάρυγγα με καθήλωση φωνητικών χορδών ή διηθεί την μετα- κρικοειδική περιοχή τον προ- επιγλωττιδικό ιστό
T4	Όγκος που διηθεί το χόνδρο το θυρεοειδή χόνδρο ή εκτείνεται στα μαλακά μόρια

	του τραχήλου, στο θυρεοειδή αδένα ή τον οισοφάγο
--	--

Πίνακας IIIb : Σταδιοποίηση όγκων γλωττίδας	
T1	Όγκος περιορισμένος στη φωνητική χορδή (ές) (μπορεί να περιλαμβάνει την πρόσθια ή οπίσθια μοίρα της γλωττιδικής σχισμής) με φυσιολογική κινητικότητα
T1a	Όγκος περιορισμένος στη μία φωνητική χορδή
T1b	Όγκος που εντοπίζεται και στις δύο φωνητικές χορδές
T2	Όγκος που εκτείνεται στην υπεργλωττίδα ή υπογλωττίδα ή με κακή κινητικότητα φωνητικών χορδών ή συνδυασμό των ανωτέρω
T3	Όγκος που περιορίζεται στο λάρυγγα με καθήλωση φωνητικών χορδών
T4	Όγκος που διηθεί το χόνδρο το θυρεοειδή χόνδρο ή εκτείνεται πέρα από το λάρυγγα

Πίνακας IV : Σταδιοποίηση όγκων υποφάρυγγα	
T1	Όγκος που περιορίζεται από την μία πλευρά του υποφάρυγγα και μέγιστης διαμέτρου < 2 cm
T2	Όγκος που διηθεί περισσότερο από τη μία πλευρά του υποφάρυγγα ή μία παρακείμενη δομή και μέγιστης διαμέτρου >2 αλλά λιγότερο από 4 cm, χωρίς καθήλωση του ημιλάρυγγα
T3	Όγκος μέγιστης διαμέτρου >4 cm ή με καθήλωση του ημιλάρυγγα
T4	Όγκος που διηθεί τις παρακείμενες ανατομικές δομές (χόνδρο, μαλακά μέρη τραχήλου)

1.5 ΜΟΡΙΑΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

Το υπάρχον μοντέλο καρκινογένεσης στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, όπως και στα λοιπά επιθηλιακής προελεύσεως καρκινώματα δέχεται ότι η κακοήθεια είναι το αποτέλεσμα μίας αλληλουχίας πολλαπλών γενετικών γεγονότων (multistep carcinogenesis), που οδηγούν στη διαταραχή των ομαλών ρυθμιστικών μηχανισμών του κυττάρου και στην απώλεια των βασικών κυτταρικών λειτουργιών της μίτωσης, πολλαπλασιασμού, διαφοροποίησης και απόπτωσης- κυτταρικού θανάτου (17). Με τη συνεχή έκθεση του επιθηλίου στους καρκινογόνους παράγοντες, παρατηρείται άθροιση κυτταρικών ατυπιών που οδηγούν σταδιακά από την προ- νεοπλασία, στην *in situ* νεοπλασία και τελικά στο διηθητικό καρκίνωμα. Το γενετικό συστατικό αποτελεί ουσιώδη παράγοντα στη διαδικασία και έχει εκτενώς μελετηθεί στο παρελθόν (18,19).

Στην παραπάνω διαδικασία της πολυσταδιακής καρκινογένεσης, η απώλεια του μορίου της επιθηλιακής καντερίνης, (E- καντερίνη) είναι ένα καλά αναγνωρισμένο συστατικό. Όπως θα αναφερθεί και εκτενέστερα στη συνέχεια του παρόντος πονήματος, η χαμηλή έκφραση E- καντερίνης έχει συσχετιστεί με την αύξηση του όγκου (20), την αποδιαφοροποίηση (21), και την ικανότητα διήθησης (22) σε διάφορες νεοπλασίες. Η χαμηλή αυτή έκφραση του μορίου της E- καντερίνης έχει ακόμα συχρτιστεί με κακή πρόγνωση στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (23) και με πτωχότερο ελεύθερο νόσου χρονικό διάστημα σε ασθενείς χειρουργηθέντες για αδενοκαρκίνωμα στον πνεύμονα (24).

2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΑ ΚΥΤΤΑΡΙΚΑ ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ- ΚΑΤΑΤΑΞΗ

Τα Κυτταρικά Μόρια Προσκόλλησης , (ΚΜΠ), (Cell Adhesion Molecules- CAM) είναι πρωτεΐνες ευρισκόμενες στην επιφάνεια των κυττάρων και συμμετέχουν στην διαδικασία της Προσκόλλησης (Adhesion), που είναι η αλληλεπίδραση με τα άλλα κύτταρα και με την πέριξ εξωκυττάρια ουσία.

Οι πρωτεΐνες αυτές είναι διαμεμβρανικοί υποδοχείς και αποτελούνται από τρία επιμέρους τμήματα : ένα ενδοκυττάριο τμήμα που αλληλεπιδρά με τον κυτταροσκελετό, ένα διαμεμβρανικό τμήμα και ένα εξωκυττάριο τμήμα που αλληλεπιδρά είτε με άλλα ΚΜΠ είτε με τα συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας.

Θεωρείται σκόπιμη η αναλυτική αναφορά στις οικογένειες των ΚΜΠ και στο ρόλο ορισμένων εξ αυτών στις νεοπλασίες κεφαλής και τραχήλου. Τα ΚΜΠ κατατάσσονται σε τέσσερις οικογένειες, ως εξής :

- Υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών
- Ιντεγκρίνες
- Καντερίνες
- Σελεκτίνες
- CD44

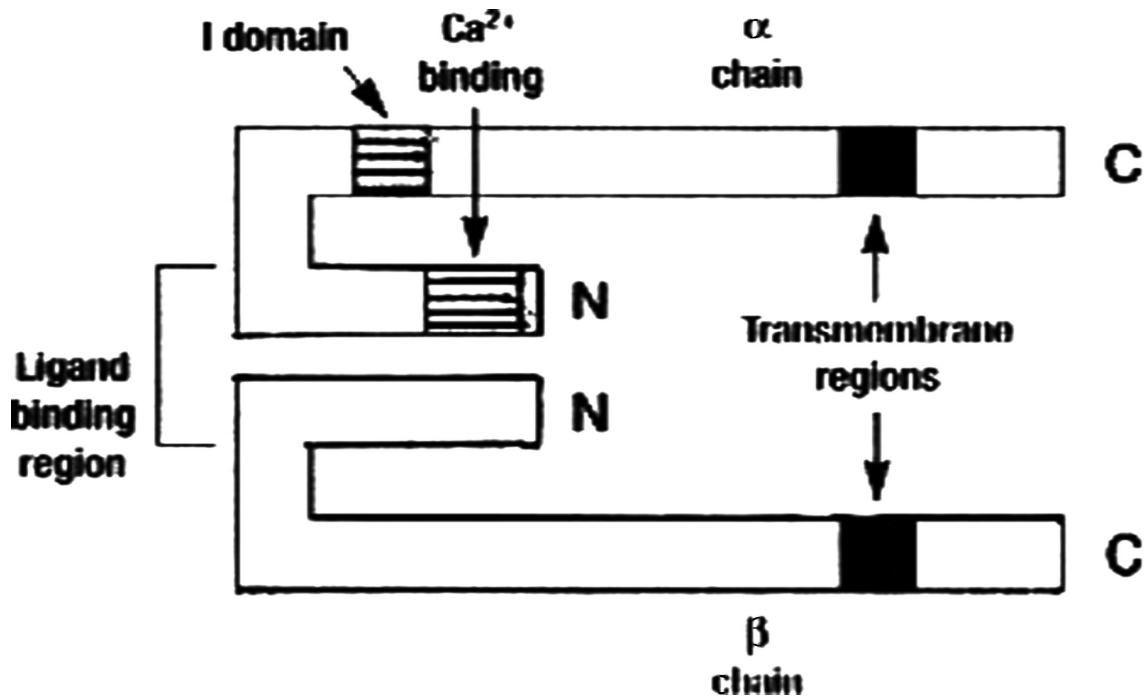
2.2 ΥΠΕΡΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΑΝΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ

Η γονιδιακή υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών (immunoglobulin gene superfamily, IgSF) αποτελείται από μόρια της κυτταρικής επιφάνειας, περιλαμβάνοντας περίπου το 50% των γλυκοπρωτεϊνών της επιφάνειας των λευκοκυττάρων. Παρουσιάζουν μια δομή που χαρακτηρίζεται από επαναλήψεις περιοχών όμοιων με εκείνες που ανευρίσκονται στις ανοσοσφαιρίνες, με μια κοινή σειρά 70–110 αμινοξέων (25,26). Κάθε μονάδα σταθεροποιείται με ένα δισουλφιδικό δεσμό σταυρωτά μεταξύ των δύο κλώνων. Η Ig περιοχή προσφέρεται για διάφορες λειτουργίες, όπως π.χ. δρώντας ως υποδοχέας αυξητικών παραγόντων, ως υποδοχέας για την Fc περιοχή της ανοσοσφαιρίνης και επιπλέον δρώντας ως μόριο προσκόλλησης καθώς η προσκολλητική αυτή λειτουργία φαίνεται ότι χαρακτηρίζεται περισσότερο από τα μέλη της συγκεκριμένης υπεροικογένειας. Περισσότερα για τα μόρια αυτά συζητώνται στο ειδικό μέρος (βλ ΣΥΖΗΤΗΣΗ), επειδή αποτελούν και ειδικό ενδιαφέρον της παρούσας μελέτης.

2.3 ΙΝΤΕΓΚΡΙΝΕΣ

2.3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ιντεγκρίνες είναι μία οικογένεια ετεροδιμερών διαμεμβρανικών γλυκοπρωτεϊνών που εκφράζεται σε διάφορους τύπους κυττάρων, κυρίως επιθηλιακής προέλευσης. Λειτουργούν ως κύριοι υποδοχείς, είτε για συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας που διαμεσολαβούν τις αλληλεπιδράσεις είτε μεταξύ κυττάρων και υποστρώματος, είτε τις αλληλεπιδράσεις κυτταρο- κυτταρικού τύπου (27-29). Οι ιντεγκρίνες σχηματίζονται από μία ομάδα α και β υπομονάδων που συνδέονται και διαμορφώνουν 24 διαφορετικά ετεροδιμερή. Η ακριβής δομή κάθε υπομονάδας έχει σημαντικό ρόλο για τη λειτουργία κάθε ενός από τα ετεροδιμερή. Η Εικ.21 παρουσιάζει μία σχηματική αναπαράσταση της δομής της α και β υπομονάδας.



Εικ.21 : Βασική δομή ιντεγκρίνης

Μεγέθη της α υπομονάδας κυμαίνονται μεταξύ 120- 180 kDa. Στο αμινοτελικό άκρο τους, όλες οι υπομονάδες άλφα, έχουν επτά ομόλογα μικρότερα τμήματα (I- VII), κάθε ένα από τα οποία αποτελείται από 50 αμινοξέα. Η υπομονάδα I (ή Α όπως αλλιώς ονομάζεται) αποτελείται από 190 αμινοξέα και είναι παρούσα στο ένα τρίτο των ιντεγκρινών άλφα υπομονάδων, και βρίσκεται μεταξύ των τμημάτων II και III (30). Στο εν λόγω τμήμα I, φαίνεται να εδράζονται τα κύρια σημεία του μορίου που συμμετέχουν στη σύνδεση των συνδετικών μορίων. Συγκεκριμένα, τα συνδετικά μόρια αλληλεπιδρούν με το τμήμα αυτό μέσω ενός ιοντο- εξαρτώμενης σημείου προσκόλλησης (MIDAS- metal ion- dependent adhesion site, motif). Κάποιες από τις υπομονάδες που δεν έχουν το τμήμα I στο όριο τους, έχουν υποστεί μετα- μεταφραστική τροποποίηση (θραύση) στο αμινοξύ 860 από το αμινοτελικό άκρο που ακολουθείται από σύνδεση των δύο επιμέρους τμημάτων. Εξαίρεση φαίνεται να αποτελεί η υπομονάδα α4 στην οποία το σημείο απόσχισης είναι πιο κοντά στο αμινοτελικό άκρο. Η υπομονάδα β, παρουσιάζει μία περιοχή με επαναληπτικές αλληλουχίες πλούσιες στο αμινοξύ κυστεΐνη, ειδικά στην εξωκυττάρια πλευρά του. Η διαμεμβρανική πλευρά τόσο της α όσο και της β υπομονάδας υιοθετεί τη δομή της α έλικας (31) και διαπερνά τη λιποειδική διπλοστιβάδα, συνδέοντας έξω και ενδοκυττάρια τμήμα. Το μήκος του κυτταροπλασματικού τμήματος της α υπομονάδας είναι βραχύ (20 – 50 αμινοξέα) ενώ το αντίστοιχο τμήμα της β – υπομονάδας είναι 50 – 60 αμινοξέα. Εξαίρεση αποτελεί το κυτταροπλασματικό τμήμα της β4 υπομονάδας που έχει 1000 αμινοξέα περίπου (32,33).

Οι ιντεγκρίνες συνδέονται στις πρωτεΐνες του εξωκυτταρίου στρώματος που είναι οργανωμένες είτε στη βασική μεμβράνη είτε στο συνδετικό ιστό. Πολλά από τα συνδετικά μόρια, προτιμούν κάποιο συγκεκριμένο ειδικό σημείο σύνδεσης, όπως το

τριπεπίδιο (RGD), αργινίνης, γλυκίνης, ασπαρτικού οξέως (34). Οι περισσότερες ιντεγκρίνες έχουν μεν ειδικότητα, αλλά όχι μοναδικότητα στη σύνδεση τους με τα συνδετικά μόρια, δηλαδή κάθε ετεροδιμερές αλληλεπιδρά με περισσότερο του ενός συνδετικά μόρια, και κάθε συνδετικό μόριο με διάφορα ετεροδιμερή (Πίνακας V).

Πίνακας V. Λειτουργική ταξινόμηση των ιντεγκρινών με βάση τη συνδετική τους εξειδίκευση.

Σύνδεση ιντεγκρινών με στοιχεία της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας

Κολλαγόνο	$\beta 1-\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3, \alpha \nu$
Φιμπρονεκτίνη	$\beta 1-\alpha 3, \alpha 4, \alpha 5$ $\beta 3-\alpha \nu, \alpha \text{IIb}$ $\beta 6-\alpha \nu$ $\beta 7-\alpha 4$
Λαμινίνη	$\beta 1-\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3, \alpha 6, \alpha 7$ $\beta 3-\alpha \nu$ $\beta 4-\alpha 6$
Βιτρονεκτίνη	$\beta 1-\alpha \nu$ $\beta 3-\alpha \nu, \alpha \text{IIb}$ $\beta 5-\alpha \nu$
Απροσδιόριστα	$\beta 1-\alpha 8, \alpha 9$ $\beta 8-\alpha \nu.$

Οι ιντεγκρίνες και οι προσδέτες αυτών παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη, ανοσιακή απόκριση, επιστράτευση των λευκοκυττάρων, αιμόσταση και στον καρκίνο, και

αποτελούν το παθολογο- φυσιολογικό επίκεντρο σε πληθώρα νόσων, γενετικών, αυτό- άνοσων και άλλων (35-37). Αποτελούν επίσης τη βάση για διάφορες θεραπείες, αντιθρομβωτικά (38) και αντιφλεγμονώδη φάρμακα και υποδοχείς για ιούς και βακτήρια (39). Λόγω των πολλών λειτουργιών τους, οι ιντεγκρίνες έχουν εκτεταμένα μελετηθεί, ειδικά δε ο ρόλος τους στην καρκινογένεση αλλά και στη διάγνωση και πρόγνωση του καρκίνου σε κλινική βάση.

Οι ιντεγκρίνες λειτουργούν με το μετασχηματισμό της δομής των υπομονάδων της, από την ενδοκυττάρια πλευρά τους διά της κυτταρικής μεμβράνης προς την εξωκυττάρια, και αντιστρόφως (40). Στην πρώτη περίπτωση, οι αλλαγές αυτές της δομής των ιντεγκρινών, είναι το αποτέλεσμα σύνδεσης πρωτεϊνών του κυτταροπλάσματος (ταλίνη, β- ενδονεξίνη και άλλες) (41) με την κυτταροπλασματική πλευρά του μορίου της ιντεγκρίνης. Στη δεύτερη περίπτωση, του εκ των έξω προς τα έξω μετασχηματισμού, η ενεργοποίηση της πρωτεΐνης μπορεί να γίνει είτε με δομική αλλαγή είτε με αλλαγή της προσκολλητικής ικανότητας που πραγματοποιείται με τη συγκέντρωση μεγάλου αριθμού μορίων ιντεγκρίνης στη μεμβράνη, είτε ακόμα και με τα δύο. Ορισμένοι συγγραφείς αποδίδουν τις παραπάνω λειτουργίες με τους όρους priming και activation, αντίστοιχα (42).

2.3.2 INTEΓΚΡΙΝΕΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ

Η φυσιολογική έκφραση των ιντεγκρινών στο πλακώδες επιθήλιο ακολουθεί ένα σταθερό πρότυπο. Η έκφραση των ιντεγκρινών στο βλεννογόνο της στοματικής κοιλότητας είναι παρόμοια με αυτή στο δέρμα. Το ετεροδιμερές αββ4 όπως πρώτα αναγνωρίστηκε στην επιδερμίδα, εδράζεται στα επιθηλιακά κύτταρα σαν συστατικό των ημιδεσμοσωματίων (43) και εμφανίζει πολικότητα στην έκφρασή του. Δύο άλλα

μέλη της οικογένειας των ιντεγκρινών, τα $\alpha 3\beta 1$ και $\alpha 2\beta 1$ διμερή, εδράζονται στην πλάγια επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης, στη ζώνη των δεσμοσωματίων (44). Η αν υπομονάδα, αναγνωρίζεται στη βασική στιβάδα πλακώδους επιθηλίου, κατά την αναγέννηση αυτού, ενώ κατά τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό έχει βρεθεί de novo έκφραση του διμερούς ανβ6 (45) και αλλαγή από την έκφραση του διμερούς ανβ5 στην έκφραση του διμερούς ανβ6, ανιχνεύτηκε στην αναγέννηση του δέρματος μετά από τραυματισμό (46). Όπως και στην επιδερμίδα, η υπομονάδα $\alpha 5$ έχει βρεθεί να έχει ελάχιστη ή καθόλου έκφραση στο επιθήλιο της στοματικής κοιλότητας(47). Στο επιθήλιο του λάρυγγα, ακολουθείται το ίδιο πρότυπο έκφρασης όπως και στο επιθήλιο της στοματικής κοιλότητας (48).

Η έκφραση των μορίων αυτών αλλάζει ριζικά στο καρκινικό κύτταρο και οι συνήθεις αλληλεπιδράσεις κυττάρου προς κύταρο και κυττάρου προς μεσοκυττάρια ουσία διαταράσσονται. Στο διηθητικό καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας, υπάρχει αλλαγή στην πολικότητα της έκφρασης και στην κατανομή των ιντεγκρινών $\alpha 2\beta 1$ και $\alpha 3\beta 1$ ενώ το πρότυπο έκφρασης τους στην ανοσοιστοχημεία είναι ισχνό και περιορισμένο στην περιφέρεια των νησίδων του όγκου (49). Η περιφέρεια αυτή αποτελεί ουσιαστικά ένα ισοδύναμο της βασικής μεμβράνης για το φυσιολογικό επιθήλιο. Παράλληλα σε σειρές καρκινικών κυττάρων από τη στοματική κοιλότητα έχει βρεθεί χαμηλή έκφραση της υπομονάδας $\beta 1$ εν συγκρίσει με το φυσιολογικό επιθήλιο(50) και στατιστικά ισχυρός συσχετισμός ειδικά σε ότι αφορά τη χαμηλή έκφραση του διμερούς $\alpha 2\beta 1$ (49). Συμβαδίζοντας με τα παραπάνω, τα συνδετικά μόρια του διμερούς $\alpha 2\beta 1$, (λαμινίνη και τύποι κολλαγόνου) αλλά και τα συνδετικά μόρια του διμερούς $\alpha 3\beta 1$ (λαμινίνες 1 και 5) έχουν και αυτά διαταραγμένη έκφραση στο πλακώδες καρκίνωμα (51). Παρόμοια, στο πλακώδες καρκίνωμα του λάρυγγα, παρατηρείται απώλεια της πολικότητας και διάχυτη περικυτταρική κατανομή των

α2β1 και α3β1, που είναι σταθερά, ανεξαρτήτως του βαθμού διαφοροποίησης του νεοπλάσματος (52). Όμως, στα πιο επιθετικά νεοπλάσματα, οι περιοχές χωρίς πολικότητα είναι πιο εκτεταμένες και το πρότυπο ανοσοιστοχημικής χρώσης στερείται οργάνωσης .

Οι ιντεγκρίνες αν συνδέονται με πρωτείνες συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας (βιτρονεκτίνη, φιμπρονεκτίνη, τενασκίνη, οστεοποντίνη). Τα κύρια αν διμερή στο φυσιολογικό επιθήλιο είναι το ανβ5 με κύριο συνδετικό μόριο την βιτρονεκτίνη και το ανβ6 με κύριους συνδέσμους την φιμπρονεκτίνη και την τενασκίνη. Η έκφραση του αν είναι χαμηλή στο φυσιολογικό δέρμα αλλά αυξάνει σημαντικά κατά τη διαδικασία επούλωσης (45). Ελαττωμένη έκφραση των διμερών ανβ5 και de novo έκφραση του ανβ6 έχουν διαπιστωθεί (53,54). Επίσης, η τενασκίνη έχει βρεθεί να υπερεκφράζεται στο καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας σε συν- εντόπιση με την υπομονάδα β6 (55). Το ίδιο διμερές σύμπλοκο σε σύνδεση με τον άλλο σύνδεσμό του, τη φιμπρονεκτίνη έχει αναφερθεί να συνεισφέρει στη μεταναστευτική ικανότητα των καρκινικών κυττάρων στη στοματική κοιλότητα (55,56) και στη διηθητική τους ικανότητα (57). Σε μία άλλη μελέτη η έγχυση αντί- αν αντισώματος είχε σαν αποτέλεσμα την αναστολή της διηθητικής ικανότητας κυττάρων από κακόηθη νεοπλάσματα της γλώσσας (58).

Η υπομονάδα α9 των ιντεγκρινών ευρίσκεται συχνά σε σύνδεση με την υπομονάδα β1 και έχει βρεθεί να συμμετέχει στην ωρίμανση και διαφοροποίηση των ιστών (59). Αυτό το διμερές έχει επίσης βρεθεί να αλλάζει πρότυπο έκφρασης στον καρκίνο της στοματικής κοιλότητας. Η έντονη έκφραση της α9 ιντεγκρίνης στη βασική μεμβράνη που χαρακτηρίζει τα φυσιολογικά επιθήλια, μετατρέπεται στον καρκίνο σε ένα πιο πολύπλοκο πρότυπο με διάχυτη έκφραση στη βασική και παραβασική μεμβράνη των εστιών νεοπλασματικών κυττάρων.

Το αββ4 διμερές των ιντεγκρινών είναι συστατικό των ημιδεσμοσωματίων και η έκφραση του μεταβάλλεται παράλληλα με τα συνδεδετικά του μόρια τις λαμινίνες 1 και 5 (60). Σε ορισμένες κακοήθειες, η ελαττωμένη έκφραση του διμερούς έχει σχετιστεί με ανάπτυξη του κακοήθους όγκου και χαμηλή διαφοροποίηση (61,62) συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου της στοματικής κοιλότητας (63). Στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου έχει βρεθεί ότι η χαμηλή έκφραση του συγκεκριμένου διμερούς βαίνει ανάλογα με την επιθετική συμπεριφορά του όγκου, δηλαδή είναι πιο ισχυρή στους επιθετικούς, κακής πρόγνωσης καρκίνους (52). Με τη μέθοδο Western blot, έχει βρεθεί ότι η υπομονάδα α6 υπάρχει σε αφθονία στα κύτταρα κακοήθειας της στοματικής κοιλότητας αλλά η β4 είναι ελάχιστη, οπότε έχει απόδοθεί η χαμηλή έκφραση του διμερούς στον δεύτερο αυτό παράγοντα και στη δημιουργία διαταραχής στην αναλογία αυτών των δύο αλυσίδων στο κύτταρο (53). Στον καρκίνο του λάρυγγα με βασαλοειδή χαρακτηριστικά, ένα ιδιαίτερα κακής πρόγνωσης πλακώδες καρκίνωμα, το διμερές αββ4 εκλείπει εντελώς (48).

Η α5 υπομονάδα της ιντεγκρίνης δεν ανιχνεύεται στον καλώς διαφοροποιημένο καρκίνο της στοματικής κοιλότητας όπως και στο φυσιολογικό επιθήλιο ενώ αντίθετα έχει ισχυρή έκφραση στο μη διαφοροποιημένο καρκίνο, όπως έχει βρεθεί σε μελέτες νεοπλασμάτων στην υπεργλωττιδική μοίρα του λάρυγγα (64).

Τέλος, η ανβ3 ιντεγκρίνη, έχει συσχετιστεί με την αγγειογένεση και την μεταστατική διαδικασία. Αναστολή αυτού του διμερούς, έχει βρεθεί να ελαττώνει την αγγειογένεση (65). Σε πειραματικά μοντέλα, το διμερές έχει βρεθεί να απαιτείται για την διαδικασία της αιματογενούς μετάστασης και αναστολή αυτού, έχει βρεθεί να αναστέλει τη διασπορά της νεοπλασίας στα όργανα στόχους (66).

2.4 KANTEPINEΣ

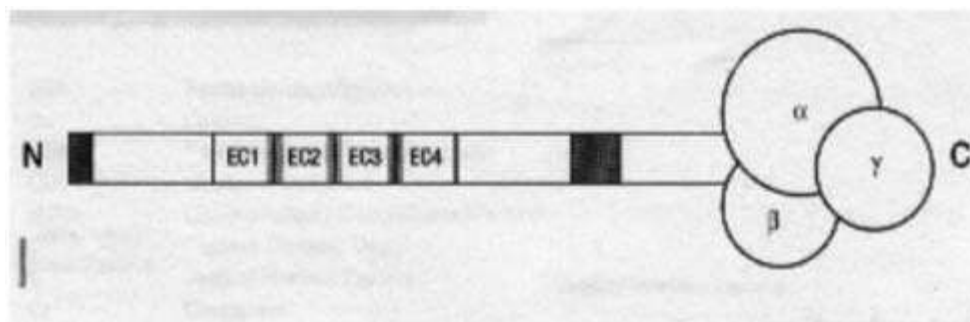
2.4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπεροικογένεια των καντερινών αποτελείται από διαμεμβρανικές γλυκοπρωτείνες και τα μέλη αυτής θεωρούνται οι κύριοι φορείς της εξαρτώμενης από ιόντα ασβεστίου κυτταρο-κυτταρικής προσκόλλησης. Η υπεροικογένεια των καντερινών μπορεί να υποδιαιρεθεί σε 6 οικογένειες γονιδίων: κλασικές καντερίνες τύπου I (π.χ E-, N-, P-, R- cadherin), κλασικές καντερίνες τύπου II (καντερίνες 6 – 12), δεσμοκολλίνες και δεσμογλείνες που απαντούν στα δεσμοσωμάτια, καντερίνες με πολύ βραχεία ή χωρίς κυτταροπλασματικό τμήμα, πρωτοκαντερίνες, και πιο άπω σχετιζόμενα γονιδιακά προϊόντα όπως ο παράγων Fat Tumor Suppressor Gene στη *Drosophila* αλλά και το πρωτο- ογκογονίδιο RET (67).

Η καντερίνη τύπου I, E- καντερίνη ή ουβομορουλίνη, είναι το πλέον ευρέως μελετημένο μέλος της υπεροικογενείας, και εντοπίζεται στα επιθηλιακά κύτταρα και ειδικά στις συνδέσεις μεταξύ κυττάρων τύπου zonula adherens (68). Το γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την έκφραση της E- καντερίνης εδράζεται στο μακρό σκέλος του χρωμοσώματος 16 (16 q22.1) (69). Μεταλλάξεις και ελαττωματικά προϊόντα του γονιδίου έχουν συσχετιστεί με διάφορες νεοπλασίες (20,70).

Η ώριμη E- καντερίνη προκύπτει από ένα πρόδρομο μόριο με απόσχιση της επιπλέον μοίρας, και έχει μοριακό βάρος 120 kDa. Αποτελείται από ένα αμινοτελικό τμήμα, ένα διαμεμβρανικό τμήμα μονής διέλευσης (single pass) και ένα εξωκυττάριο καρβοξυτελικό τμήμα που συνίσταται από τέσσερα επιμέρους τμήματα που περιέχουν τα σημεία δέσμευσης των ιόντων ασβεστίου (Εικ.21),(71). Τα επιμέρους αυτά τμήματα χαρακτηρίζονται ως C1- C4 (όπου C1, το πλέον άπω τμήμα από την κυτταρική μεμβράνη). Το C1 περιέχει μία αλληλουχία ιστιδίνης- αλανίνης- βαλίνης

(HAV αλληλουχία) που πιστεύεται ότι έχει ουσιαστικό ρόλο στην κυτταρο-κυτταρική προσκόλληση (72). Διά του βραχέος κυτταροπλασματικού τμήματος, η Ε-καντερίνη σχηματίζει μοριακό σύμπλεγμα αλληλεπίδρασης με τις κυτταροπλασματικές πρωτείνες β- και γ- κατενίνες και τελικά μέσω της α- κατενίνης (έμμεση δηλαδή σύνδεση) με την ακτίνη του κυτταροσκελετού (73).



Εικ.21 : Βασική δομή καντερίνης

Η ακριβής φύση της κυτταρο-κυτταρικής προσκόλλησης που διαμεσολαβείται από τις καντερίνες, δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί. Το υπάρχον επικρατούν μοντέλο δέχεται την αλληλεπίδραση ανάμεσα στην HAV αλληλουχία και στο τμήμα C1 της πρωτεΐνης (μοντέλο “ φερμουάρ“)(74). Αν και η συμμετοχή των ιόντων ασβεστίου στις προσκολλητικές ιδιότητες της καντερίνης είναι βέβαιη, το παραπάνω μοντέλο προσκόλλησης και ειδικά ο ρόλος της HAV αλληλουχίας έχει αμφισβητηθεί από πολλούς συγγραφείς (75). Φαίνεται ότι η παρουσία ιόντων ασβεστίου και η αλληλεπίδρασή τους με τα συγκεκριμένες θέσεις του εξωκυτταρίου τμήματος, προκαλεί δομική αλλαγή στην τριτοταγή δομή της Ε- καντερίνης (76) . Σε χαμηλές συγκεντρώσεις ιόντων ασβεστίου επικρατεί μία ραβδοειδής δομή της Ε- καντερίνης, ενώ σε υψηλές αντίστοιχα, η δομική αλλαγή ευνοεί τη μορφή διμερών (77). Οι

προσκολλητικές ιδιότητες της πρωτεΐνης λοιπόν, εξαρτώνται από τη συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου.

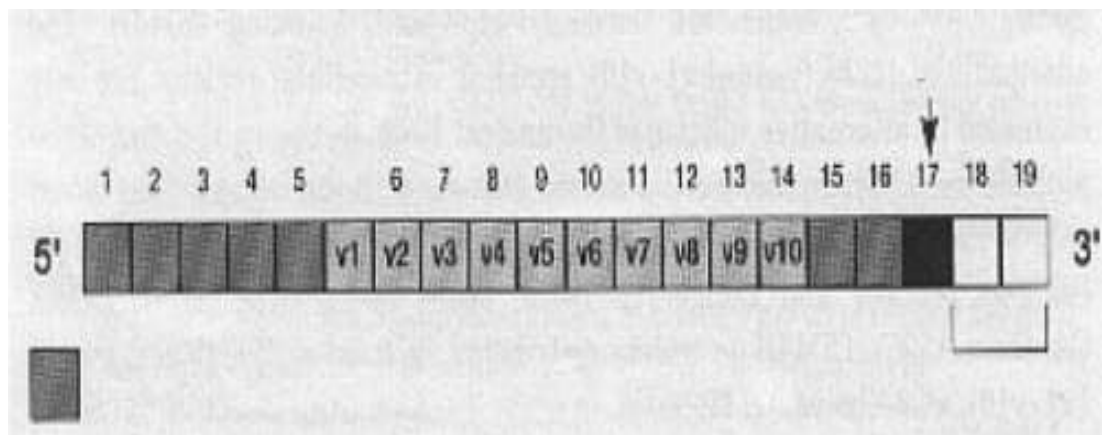
Ο αποδεδειγμένος ρόλος του εξωκυτταρίου τμήματος της E- καντερίνης έχει εγείρει το ερώτημα, εάν υπάρχουν διαλυτοί παράγοντες στον ανθρώπινο ορό που να μπορούν να δεσμεύσουν τις εν λόγω θέσεις και να επιδράσουν στη λειτουργία της πρωτεΐνης. Πράγματι, κλάσματα της E- καντερίνης μάζας 80 kDa, έχουν ανιχνευτεί στην κυκλοφορία ασθενών με κακοήθειες (78). Αυτά τα μόρια θεωρούνται ακριβώς κλάσματα της ώριμης πρωτεΐνης 120 kDa, και ίσως η παρουσία τους στον ορό των καρκινοπαθών αποτελεί ένδειξη αυξημένης διάσπασης της E- καντερίνης στη μεμβράνη των καρκινικών κυττάρων. Η υπόθεση, λοιπόν, ενός μοριακού δείκτη που είναι εύκολο να μετρηθεί στον ορό έχει στρέψει το ενδιαφέρον της έρευνας στο διαλυτό αυτό τμήμα με ποικίλα για την ώρα αποτελέσματα (79,80).

2.5 ΣΕΛΕΚΤΙΝΕΣ

Οι σελεκτίνες είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες με μια περιοχή πλούσια σε λεκτίνη, με ποικίλοντα αριθμό επαναλαμβανόμενης αλληλουχίας αμινοξέων και μια βραχεία κυτταροπλασματική περιοχή (81,82). Με την παρουσία ασβεστίου, η περιοχή της λεκτίνης συνδέεται με υδατάνθρακες, όπως με το υδατανθρακούχο αντιγόνο Lewis. Οι σελεκτίνες μεσολαβούν σε ετεροτυπικού χαρακτήρα αντιδράσεις μεταξύ κυττάρων του αίματος και ενδοθηλιακών κυττάρων κατά την λεμφοκυτταρική εγκατοίκηση και λευκοκυτταρική εγκατάσταση (83). Ο μεσολαβητικός τους ρόλος εκδηλώνεται κατά την αρχική προσκόλληση των κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα που παρακολουθεί το «κύλισμά» τους ως απάντηση σε φλεγμονώδη ή και καρκινικό μηχανισμό. Οι σελεκτίνες αναγνωρίζουν προσδέτες που φέρουν περιοχή υδατάνθρακα, κυρίως δομές που περιέχουν το sialyl-LewisX (sLeX) αντιγόνο. Αυτές οι αντιδράσεις σελεκτινών και υδατανθρακούχων αντιγόνων επιτρέπουν στα λευκοκύτταρα να «κυλίσουν» κατά μήκος του ενδοθηλίου των αγγείων και προς την κατεύθυνση της αιματικής ροής. Η έκφραση του μορίου αυτού στους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου, όπως εμφανίζεται στη βιβλιογραφία αλλά και όπως παρουσιάζεται στην παρούσα μελέτη, συζητείται εκτενώς στο ειδικό μέρος (βλ ΣΥΖΗΤΗΣΗ)

2.6 CD44

Το CD44 είναι γλυκοπρωτεΐνη της κυτταρικής μεμβράνης που μεσολαβεί σε αντιδράσεις μεταξύ κυττάρων (cell-cell), ή μεταξύ κυττάρου και στοιχείων της υποστρωματικής θεμέλιας ουσίας (cell-matrix). Είναι δηλαδή και CAM και SAM μόριο προσκόλλησης. Το CD44 συνδέεται με υαλουρονικό οξύ, που αποτελεί βασικό συστατικό της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας, αλλά και με άλλες πρωτεΐνες της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας (84-86). Η εικόνα 22 παριστάνει σχηματικά τη δομή του CD44.



Εικόνα 22: Η δομή του CD44

Στον άνθρωπο, το γονίδιο της πρωτεΐνης CD44 εδράζεται στο χρωμόσωμα 11p12 και αποτελείται από 21 εξόνια (87). Το CD44 εμπλέκεται πολλές και ποικίλες διεργασίες όπως η εμβρυϊκή ανάπτυξη, η μετανάστευση των κυττάρων, η

αγγειογένεση, η ενεργοποίηση και ο αποικισμός των λεμφοκυττάρων, και η παρουσίαση χημικών παραγόντων και ορμονών. Επιπρόσθετα, το ενδοκυττάριο τμήμα του CD44 εμπλέκεται στο μηχανισμό της μετάδοσης σήματος και την αλληλεπίδραση με τον κυτταροσκελετό, ενεργώντας στη ρύθμιση της μετανάστευσης και της κυτταρικής διαίρεσης.

Το CD44 εκφράζεται σε ποικίλους τύπους κυττάρων, με ιδιαίτερη έμφαση στα λεμφοκύτταρα, στα μακροφάγα, στους ινοβλάστες, στα επιθηλιακά κύτταρα και στα κερατινοκύτταρα (88,89). Επίσης, έχει ανιχνευτεί και σε ορισμένους τύπους κυττάρων όπου συνήθως δεν εκφράζεται όπως τα ερυθροκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Περιορισμένος αριθμός κυττάρων, όπως τα ηπατοκύτταρα, τα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων, οι καρδιακές ίνες και μερικά κύτταρα του δέρματος και του όρχεως, στερούνται κάθε έκφρασης CD44. Η έκφραση του CD44 στο κεντρικό νευρικό σύστημα περιορίζεται στη λευκή ουσία, συγκεκριμένα, στα αστροκύτταρα και στα νευρογλοιακά κύτταρα

Έχουν περιγραφεί τουλάχιστον 10 ισότυποι του CD44 (variant isoforms, CDv) (88-90). Ο πιο συχνός ισότυπος, ο οποίος αναφέρεται και ως «σταθερός» ή αιμοποιητικός τύπος (CD44s ή CD44H), έχει μοριακό βάρος 85kDa και εκφράζεται κυρίως στα λεμφοκύτταρα, στους ινοβλάστες, στα αιμοποιητικά κύτταρα και σε ορισμένους όγκους μεσεγχυματικής και νευροεκτοδερμικής προέλευσης. Ο τύπος αυτός κωδικοποιείται από 10 εξόνια και περιέχει ένα εξωκυττάριο τμήμα (exons 1s-7s), ένα διαμεμβρανικό (exon 8s) και ένα κυτταροπλασματικό (exons 9s-10s) (85). Ο τύπος αυτός συμμετέχει κυρίως στην αλληλεπίδραση κυττάρων-κυττάρων και κυττάρων-εξωκυττάριου στρώματος. Παρόμοιος τύπος έχει ανιχνευτεί στα μακροφάγα, στους ινοβλάστες, στα ινοσαρκώματα και στα αστροκύτταρα. Το CD44, αρχικά, περιγράφηκε ως ένας υποδοχέας χρήσιμος στον αποικισμό των λεμφοκυττάρων, διότι

μεσολαβεί στην απόσπαση των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων από το αίμα και στην είσοδό τους στο λεμφικό ιστό. Σε μελέτες *in vitro*, όπου επιχειρήθηκε αποικισμός επίμυων με στέλεχος του στρεπτοκόκκου της ομάδας A, σημειώθηκε ότι στα πειραματόζωα με επάρκεια έκφρασης του CD44 ο στρεπτόκοκκος συνδεόταν με τα κερατινοκύτταρα σε υψηλό ποσοστό. Αντίθετα, στους επίμυες που είχαν έλλειψη έκφρασης του CD44, ο στρεπτόκοκκος συνδεόταν με τα κερατινοκύτταρα σε μικρότερο ποσοστό. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει ότι το CD44 θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης του αποικισμού του ρινοφάρυγγα από στελέχη του στρεπτοκόκκου της ομάδας A (88-91)

In vitro μελέτες έχουν αναδείξει ένα νέο ρόλο για το CD44 στη ρύθμιση της παραγωγής IFN- γ από τα CD4+T-κύτταρα τα οποία εκφράζουν μια ενεργοποιημένη μορφή του CD44 κατά τη διάρκεια λοιμώξεων (π.χ. *Streptococcus*, *Toxoplasma gondii*) και καταδεικνύουν τη συμβολή του CD44 στη ρύθμιση των λοιμώξεων που προκαλούνται από διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος (92). Επίσης έχει βρεθεί ότι σε ασθενείς που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα αυξάνονται τα επίπεδα του CD44 στο αρθρικό υγρό (85,86). Τα συστατικά του εξωκυτταρικού υποστρώματος, όπως το υαλουρονικό οξύ, το κολλαγόνο, η ινονεκτίνη, η λαμινίνη, η οστεοποντίνη και η σεργλυκίνη, συνδέονται με το CD44, γεγονός που φαίνεται ότι προσδίδει μεταστατική ικανότητα σε ορισμένα νεοπλάσματα. Το CD44 προσέλκυσε το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών, όταν σε πειραματικές εργασίες βρέθηκε ότι η παρουσία κάποιων ισοτύπων του μορίου παρείχε μεταστατική δυνατότητα σε μη μεταστατικά κύτταρα, όπως παρατηρήθηκε σε κυτταρικές σειρές αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος. Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των επιτόπων των ισοτύπων του CD44 αναχαιτίζουν τη μεταστατική διαδικασία καρκινικών κυττάρων. Διαταραχές στην έκφραση του CD44 ή των ισοτύπων του

έχουν αναφερθεί σε διάφορα νεοπλάσματα ή κυτταρικές σειρές, και φαίνεται ότι επηρεάζουν τη βιολογική συμπεριφορά του νεοπλάσματος. Στα περισσότερα νεοπλάσματα, όπως στον καρκίνο του μαστού, του στομάχου, του παχέος εντέρου, στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και στο μη Hodgkin λέμφωμα, η υπερέκφραση του CD44 συσχετίζεται με επιθετικότερη συμπεριφορά, μεγαλύτερη μεταστατική ικανότητα και βραχύτερους χρόνους επιβίωσης (93-100). Αντίθετα, υπάρχουν νεοπλάσματα όπου η απώλεια ή η μειωμένη έκφραση του CD44 συσχετίζεται με επιθετικότερη συμπεριφορά και με μικρότερη επιβίωση, όπως παρατηρείται σε καρκινώματα από πλακώδη κύτταρα της κεφαλής και του αυχένα, στα καρκινώματα του προστάτη, της ουροδόχου κύστης, του τραχήλου της μήτρας και στα μελανώματα (101-107). Η ποικιλία στην έκφραση των ισοτύπων του μορίου CD44 ίσως να αντανακλά τη διαφορετική έκφραση των ιστών από τους οποίους προέρχονται οι διάφοροι ισότυποι. Προς το παρόν, παραμένει άγνωστο εάν οι διαταραχές της έκφρασης εμπλέκονται στην παθογένεια του καρκίνου ή αν αποτελούν αλλο ένα αποτέλεσμα της πολυσταδιακής διαδικασίας της καρκινογένεσης.

2.6.1 CD44 και καρκινογένεση

Η μετάσταση είναι το τελικό αποτέλεσμα μιας πολυσταδιακής διαδικασίας, που λαμβάνει χώρα όταν κακοήγη νεοπλασματικά κύτταρα προσκολλώνται στη βασική μεμβράνη μέσω ειδικών επιφανειακών υποδοχέων. Με την έκκριση ενζύμων που διασπούν τη βασική μεμβράνη και την ενδιάμεση εξωκυττάρια θεμέλια ουσία του ξενιστή, επιτυγχάνεται προώθηση των κυττάρων διαμέσου του συνδετικού στρώματος προς τις αιμοφόρες και λεμφικές οδούς. Τα νεοπλασματικά αυτά κύτταρα, εφόσον επιβιώσουν στο εχθρικό περιβάλλον του κυκλοφορικού συστήματος, θα

προσκολληθούν στα αγγεία του οργάνου-στόχου, θα διαπεράσουν τη βασική μεμβράνη των αγγείων για να εισέλθουν κατόπιν στον εξωκυττάριο χώρο. Τα νεοπλασματικά κύτταρα θα πρέπει να είναι ικανά να πολλαπλασιαστούν και να επιβιώσουν στο νέο περιβάλλον, προκειμένου να επιτευχθεί μετάσταση (106).

Σήμερα, είναι πλέον φανερό ότι η διηθητική και η μεταστατική ικανότητα του νεοπλασματικού κυττάρου δεν εξαρτάται μόνο από την αποικοδόμηση της βασικής μεμβράνης και του εξωκυττάριου στρώματος, αλλά επίσης και από την απορρύθμιση των μορίων προσκόλλησης. Οι υποδοχείς του μορίου κυτταρικής προσκόλλησης CD44 στην επιφάνεια των νεοπλασματικών κυττάρων καθορίζουν τις αλληλεπιδράσεις των κυττάρων μεταξύ τους, αλλά και την αλληλεπίδραση κυττάρων και συστατικών της θεμέλιας ουσίας (107). Διαταραχές στην έκφραση μορίων προσκόλλησης είναι δυνατό να συμβάλλουν στην απόσπαση των νεοπλασματικών κυττάρων από την αρχική τους θέση.

Διαταραχές της έκφρασης του γονιδίου του CD44 ανιχνεύονται από τα αρχικά στάδια της καρκινογένεσης και πολλαπλασιάζονται όταν το νεόπλασμα μεταπίπτει σε διηθητικό και μεταστατικό τύπο. Οι παρατηρήσεις αυτές προκύπτουν από μελέτες, που έχουν πραγματοποιηθεί σε προνεοπλασματικές καταστάσεις, όπως είναι οι δυσπλαστικές αλλοιώσεις του ουροθηλίου, τα αδενώματα του παχέος εντέρου, καθώς επίσης και οι αρχόμενες αλλοιώσεις κακοήθους εξαλλαγής από *in situ* σε διηθητικό καρκίνωμα (108). Έχει βρεθεί ακόμα ότι η έκφραση του CD44 σχετίζεται με την αυξητική δραστηριότητα του όγκου, όπως αυτή εκτιμάται από διάφορους δείκτες πολλαπλασιασμού (PCNA, Ki-67) καθώς και με την έκφραση της μεταλλαγμένης p53 πρωτεΐνης (109).

Οι μέθοδοι προσδιορισμού του CD44 είναι κυρίως η ανοσοϊστοχημεία, με τη χρήση διαθέσιμων μονοκλωνικών αντισωμάτων για την ανίχνευση της πρωτεΐνης του

CD44 και των ισοτύπων του, η τεχνική PCR για τη μελέτη του γονιδιώματος και η ανοσοενζυμική μέθοδος προσδιορισμού του CD44 στον ορό του ασθενούς. Ο συνδυασμός και των τριών μεθόδων που αναφέρθηκαν για την ανίχνευση του CD44 και των ισοτύπων παρέχει χρήσιμες πληροφορίες στην κλινική πράξη σε ό,τι αφορά στη διάγνωση και στην πρόγνωση αρκετών παθήσεων. Η διελεύκανση του ρόλου των ισοτύπων του CD44n στην εξέλιξη και τη μετάσταση των κακοήθων νεοπλασμάτων θα μπορούσε στο μέλλον, να αποτελέσει σημαντική συμβολή στη θεραπευτική.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Για την παρούσα διατριβή μελετήθηκαν αναδρομικά 49 δείγματα από λήψη ιστοτεμαχίων από περιστατικά πλακώδους καρκίνου του λάρυγγα από την Ωτορινολαρυγγολογική κλινική του Ιπποκρατείου νοσοκομείου Αθηνών κατά την περίοδο 1992 με 2005. Για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, υπήρχαν στοιχεία για την ιστολογική διαφοροποίηση, πιθανή τραχηλική νόσο και σταδιοποίηση κατά την αρχική διάγνωση τα οποία έτυχαν επεξεργασίας και μελετήθηκαν σε συνάρτηση με την έκφραση των μορίων προσκόλλησης. Για τη σήμανση των δειγμάτων χρησιμοποιήθηκε ο αύξων αριθμός **1** έως **49** με έντονη γραφή.

Στο παραπάνω υλικό προσετέθησαν δείγματα με λήψη ιστοτεμαχίων από 64 περιστατικά νεοπλασιών κεφαλής και τραχήλου από την Ωτορινολαρυγγολογική κλινική του Ιπποκρατείου νοσοκομείου Αθηνών κατά την περίοδο 2005 με 2006. Από αυτά τα περιστατικά εξαιρέθηκαν από την επεξεργασία τα δείγματα που δεν είχαν διάγνωση πλακώδους καρκινώματος, ώστε να επιτευχθεί ομοιογένεια του υλικού σε πλακώδεις καρκίνους. Εξαιρέθηκαν επίσης περιστατικά με άπω μεταστατική νόσο κατά τη διάγνωση (stage M) ή με σύγχρονους καρκίνους για να αποφευχθεί ανομοιογένεια στο δείγμα. Μετά την εξαίρεση των παραπάνω, ο αριθμός των περιστατικών που προωθήθηκαν για επεξεργασία ήταν 58. Για τη δεύτερη αυτή ομάδα χρησιμοποιήθηκε ως σήμανση ο αύξων αριθμός 1 έως 58, με απλή (μη έντονη) γραφή.

Η ομάδα ελέγχου αποτελείται από ομάδα 20 υγιών εθελοντών στους οποίους πραγματοποιήθηκε αιμοληψία κατά την τυποποιημένη μέθοδο που παρουσιάζεται στη συνέχεια. Η ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκε για εξαγωγή συμπερασμάτων στη μελέτη των διαλυτών μορίων προσκόλλησης, ενώ το controlling για τις

ανοσοιστοχημικές μελέτες ήταν ενδογενές, και δεν χρησιμοποιήθηκε υλικό από υγιείς εθελοντές.

Αναλυτικά, το υλικό παρουσιάζεται στον πίνακα Α, κατά αύξοντα αριθμό και σε συνάρτηση με το στάδιο του όγκου κατά AJCC και το λεμφαδενικό στάδιο μετάστασης. Να σημειωθεί ότι για την ομάδα δειγμάτων όπου έγινε χρήση αναδρομικών στοιχείων, η συλλογή είχε γίνει μόνο για όγκους του λάρυγγα (ομάδα 1 έως 49). **Για το λόγο αυτό, είναι πιθανό το δείγμα να μην αντανακλά την επίπτωση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου κατά εντόπιση στο γενικό πληθυσμό.** Ένας άλλος περιορισμός είναι ότι για την ομάδα αυτή ασθενών δεν υπάρχουν διαθέσιμα δείγματα ορού για μελέτη των διαλυτών μορίων προσκόλλησης. Για τη δεύτερη ομάδα, ασθενείς 1 έως 58, χρησιμοποιήθηκε ο όρος στοματική κοιλότητα για όγκους της γλώσσας και του εδάφους του στόματος, επειδή και η σταδιοποίηση κατά AJCC είναι κοινή για αυτές τις δύο ανατομικές εντοπίσεις. Τα κλινικοπαθολογικά δεδομένα παρουσιάζονται συνοπτικά και ομαδοποιημένα στον πίνακα Β.

Πίνακας Α: Αναλυτική παρουσίαση υλικού					
ΑΑ	Υλικό	Εντόπιση	Φύλο	Ηλικία	Στάδιο κατά AJCC
1	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	75	I
2	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	53	II
3	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	45	III
4	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	67	I
5	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	68	II
6	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	56	I
7	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	71	IV
8	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	64	IV
9	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	61	IV
10	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	61	I
11	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	65	II
12	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	62	IV
13	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	57	III
14	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	57	II
15	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	70	II
16	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	68	III
17	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	65	II
18	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	74	II
19	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	70	IV
20	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	50	IV

21	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	63	IV
22	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	63	IV
23	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	59	III
24	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	Θ	82	II
25	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	63	II
26	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	70	II
27	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	53	I
28	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	82	II
29	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	73	III
30	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	52	II
31	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	43	IV
32	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	66	IV
33	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	76	IV
34	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	80	III
35	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	63	IV
36	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	55	II
37	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	52	IV
38	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	Θ	54	II
39	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	66	IV
40	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	60	III
41	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	50	II
42	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	83	IV
43	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	56	I
44	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	Θ	72	I

45	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	65	III
46	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	73	III
47	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	47	II
48	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	65	I
49	Ιστοτεμάχιο	Λάρυγγας	A	43	II
1	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	59	I
2	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	47	II
3	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	53	III
4	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	64	IV
5	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	80	IV
6	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Στοματική κοιλότητα	Θ	70	III
7	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	68	III
8	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	67	II
9	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	72	I
10	Ιστοτεμάχιο και	Στοματική	A	67	I

	δείγμα ορού	κοιλότητα			
11	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	Θ	69	IV
12	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	70	II
13	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	74	III
14	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	59	II
15	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	70	I
16	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	56	I
17	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	73	III
18	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	74	IV
19	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	65	IV
20	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	61	II
21	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	57	II
22	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	54	I

23	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	60	II
24	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	63	III
25	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	59	III
26	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	49	IV
27	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	45	II
28	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	58	I
29	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	71	IV
30	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Στοματική κοιλότητα	A	72	IV
31	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	66	I
32	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	58	II
33	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	Θ	59	III
34	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	47	II
35	Ιστοτεμάχιο και	Λάρυγγας	A	53	I

	δείγμα ορού				
36	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	64	I
37	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	Θ	80	III
38	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	70	II
39	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	68	II
40	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	67	IV
41	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	58	II
42	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	70	IV
43	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	69	III
44	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	61	III
45	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	59	I
46	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	70	II
47	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	56	II

48	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	73	II
49	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	61	II
50	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Στοματική κοιλότητα	A	57	III
51	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	54	IV
52	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	60	III
53	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	63	IV
54	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	45	III
55	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Στοματική κοιλότητα	A	58	I
56	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	72	III
57	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	72	II
58	Ιστοτεμάχιο και δείγμα ορού	Λάρυγγας	A	66	III

Πίνακας Β. Παρουσίαση κλινικοπαθολογικών δεδομένων στο τελικό συνολικό δείγμα 107 ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου	
Σύνολο	107 ασθενείς με ιστολογική διάγνωση πλακώδους καρκινώματος κεφαλής και τραχήλου
Ηλικία	45 – 82 έτη, μέσος 63.08
Φύλο	100 άνδρες (93.4%) 7 γυναίκες (6.6%)
Ιστολογική διαφοροποίηση	Χαμηλή 37 (34.5%) Μέτρια 36 (33.6%) Υψηλή 34 (31.7%)
Σταδιοποίηση κατά AJCC	Stage I : 24 (22.4%) Stage II: 31 (28.9%) Stage III: 19 (17.7%) Stage IV: 33 (30.8%)
Τραχηλικές λεμφαδενικές μεταστάσεις	Παρούσες N+ : 28 (26.1%) Απούσες N- : 79 (73.8%)
Εντόπιση πρωτοπαθούς εστίας στο δείγμα ασθενών	Λάρυγγας : 102 (95.3%) Στοματική κοιλότητα : 5 (4.6%)

1.1 Περιγραφή της Ενζυμοσυνδετικής Ανοσολογικής Δοκιμασίας (ELISA) για τον προσδιορισμό των επιπέδων ορού των υπό έλεγχο διαλυτών μορίων προσκόλλησης

Από την ομάδα των 58 ασθενών, έγινε αιμοληψία από φέβα του άνω άκρου, αμέσως πριν την θεραπευτική ή διαγνωστική χειρουργική επέμβαση και κατόπιν συντήρηση του ορού στους -80 βαθμούς Κελσίου μετά από φυγοκέντρηση του δείγματος σε 3500 rpm για 5 min. Τα επίπεδα των υπό μελέτη μορίων προσκόλλησης μετρήθηκαν με τη μέθοδο ELISA με τη χρήση των kit που κυκλοφορούν στο εμπόριο από την R&D Systems. Αρχικά μεταφέρθηκαν όλα τα αντιδραστήρια και τα δείγματα ορού σε θερμοκρασία δωματίου πριν από οποιαδήποτε χρήση τους. Στη συνέχεια ετοιμάστηκαν όλα τα αντιδραστήρια και τα δείγματα ορού και οι ομάδες ελέγχου για το υπό έλεγχο μόριο προσκόλλησης. Σε κάθε θήκη φυγοκέντρησης, τοποθετήθηκαν 100μl από την ουσία στανταρίσματος, το μόριο προσκόλλησης ελέγχου και το διάλυμα από τον ορό του δείγματος υπό εξέταση. Προηγουμένως είχε εξασφαλιστεί η απρόσκοπτη πρόσθεση του δείγματος μέσα σε δεκαπέντε λεπτά. Κλείστηκε το κάλυμμα και έγινε επώαση σε θερμοκρασία δωματίου για μία ώρα. Ακολούθως, προστέθηκαν σε κάθε θήκη 100μl συνδεδεμένου μορίου προσκόλλησης με δύναμη, ώστε να επιτευχθεί η ανάμειξη. Κλείστηκε και πάλι το κάλυμμα και έγινε επώαση για τριάντα λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά έγινε αναρρόφηση του καθαρού υγρού πάνω από το ίζημα και πλύση. Η διαδικασία της πλύσης έγινε έξι φορές, με πολυκάναλες πιπέτες και χρήση wash buffer (400 μl). Η πλήρης απομάκρυνση του υγρού μετά από κάθε πλύση είναι ουσιώδης για καλά αποτελέσματα. Μετά την τελευταία πλύση, αφού απομακρύνθηκαν και τα τελευταία υπολείμματα του καθαριστικού υγρού αντιστράφηκε η φυγόκεντρος και τινάχτηκε σε καθαρό χαρτί.

Προστέθηκαν στη συνέχεια σε κάθε θήκη 100μl υποστρώματος και έγινε επώαση σε θερμοκρασία δωματίου για τριάντα λεπτά. Προστέθηκαν άλλα 100μl stop solution κατά τον ίδιο τρόπο που προστέθηκε το υπόστρωμα.

Η μέθοδος αυτή προσδιορισμού των αντιγόνων βασίζεται στην ταυτόχρονη αντίδραση των διαλυτών μορίων προσκόλλησης του ορού του δείγματος με δύο αντιανθρώπινα αντισώματα μορίων προσκόλλησης. Το ένα από τα αντισώματα αυτά ενώνεται με το ένζυμο υπεροξειδάση του αλόγου (horseradish peroxidase). Η ένωση αυτή προκαλεί την εμφάνιση χρώσης η πυκνότητα της οποίας είναι ανάλογη με τα επίπεδα των διαλυτών μορίων προσκόλλησης. Για τον ανοσοπροσδιορισμό της διαλυτής E- καντερίνης χρησιμοποιήθηκαν τα μονοκλωνικά αντισώματα HECD-1 και SHE13-6. Η συγγένεια τους για την διαλυτή E-καντερίνη έχει αποδειχθεί με ανάλυση Western Blot. Τα ειδικά αντισώματα για κάθε μόριο προσκόλλησης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν της εταιρίας R&D Systems και διατηρούνταν σε θερμοκρασία 2 με 8 βαθμούς Κελσίου σε συνηθισμένο ψυγείο. Στο εύρος αυτό των θερμοκρασιών τα αντιδραστήρια διατηρούνται παραπάνω από ένα μήνα κατά τη χρήση τους. Η χρήση τους κατά την εξέταση γίνεται σε θερμοκρασίες δωματίου. Κατά τη συλλογή του υλικού των δειγμάτων ορού χρησιμοποιήθηκαν διάφοροι καταψύκτες με θερμοκρασίες περίπου στους μείον 80 βαθμούς Κελσίου και πάντως σε θερμοκρασίες μικρότερες των μείον 25 βαθμών Κελσίου ώστε να διατηρείται μη καταστρεφόμενο το αντιγόνο μόριο προσκόλλησης. Όταν χρειαζόταν να γίνει μεταφορά απο καταψύκτη σε καταψύκτη αυτό γινόταν όσο το δυνατόν συντομότερα με μεταφερόμενο ψυγείο και τη βοήθεια ειδικών παγοκυψελών. Στον πίνακα Γ, παρουσιάζεται σχηματικά η διαδικασία εκτέλεσης της ανοσολογικής ενζυμοσυνδετικής δοκιμασίας.

<p>Πίνακας Γ : Σχηματική διαδικασία εκτέλεσης της ενζυμοσυνδετικής ανοσολογικής δοκιμασίας. Όπου "X" είναι το αντίστοιχο μόριο προσκόλλησης. Τα διαλυτά X control και τα δείγματα χρησιμοποιούνται σε διάλυση.</p>
1. Προετοιμασία αντιδραστηρίων, δειγμάτων και "X control"
2. Προσθήκη 100 μl Standard, "X control" σε κάθε κυψέλη φρέαρ. Επώαση για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου.
3. Προσθήκη 100 μl Conjugate σε κάθε κυψέλη φρέαρ. Επώαση για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου.
4. Αναρρόφηση και πλύση 6 φορές
5. Προσθήκη 100 μl υποστρώματος σε κάθε κυψέλη φρέαρ. Επώαση για μισή ώρα σε θερμοκρασία δωματίου.
6. Προσθήκη 100 μl Stop Solution σε κάθε κυψέλη φρέαρ. Ανάγνωση στα 450 nm μέσα σε τριάντα λεπτά

1.2 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΙΣΤΟΧΗΜΙΚΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ

Ανοσοιστοχημική επεξεργασία έγινε και για τα 107 (58 + 49) διαθέσιμα δείγματα για τα μόρια της δυσαντερίνης και της Ε-καντερίνης. Γενικότερα, τα δείγματα διατηρήθηκαν μονιμοποιημένα σε διάλυμα ουδέτερης φορμόλης 10% και εμβυθισμένο σε κύβο παραφίνης κατά τον συμβατικό τρόπο. Κόπηκαν τομές παραφίνης πάχους 5 μικρόμετρων. Η ανίχνευση αντιγόνων σε τομές παραφίνης καθίσταται δυνατή εφόσον προσδεθεί ένας ιστοχημικά γνωστός δείκτης η χρώση του οποίου αποκαλύπτει εμμέσης την παρουσία του αναζητούμενου αρικού αντιγόνου. Στην παρούσα μελέτη η ανοσοιστοχημεία πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της υπεροξειδάσης και τη χρήση του HRP-EnVision kit – DAKO (Denmark). Τα βασικά από τα βήματα της τεχνικής οργανωνονται στον πίνακα Δ. Απεικονίσεις των ιστολογικών χρώσεων παρουσιάζονται στις Ιστολογικές Εικόνες Α,Β,Γ,Δ,Ε και ΣΤ (βλ. Σελίδες 132-136 και 147)

Πίνακας Δ. Ανοσοιστοχημική επεξεργασία, χρώση με ένα αντίσωμα (monostaining)
1.Τοποθέτηση των πλακιδίων με τις τομές παραφίνης παχους 5 μικρόμετρων σε κλίβανο θερμοκρασίας 60 βαθμών κελσίου για 24 ώρες, για να αποξηρανθούν.
2.Αποπαραφίνωση με εμβύθιση των τομών σε ξυλόλη για 20 λεπτά.
3.Ενυδάτωση των τομών σε διαδοχικώς αραιούμενα διαλύματα αιθυλικής αλκοόλης
4.Έκπλυση των τομών με απεσταγμένο νερό
5.Επεξεργασία και αποκάλυψη του αναζητούμενου αντιγόνου με εμβύθιση των τομών σε ρυθμιστικό διάλυμα του κιτρικού οξέως και την τοποθέτηση τους σε φούρνο μικροκυμάτων στα 300 Watt για δύο κύκλους των δεκαπέντε λεπτών έκαστος
6.Αναστολή της δραστηριότητας της ενδογενούς υπεροξειδάσης με την τοποθέτηση των τομών σε διάλυμα H ₂ O ₂ σε απόλυτη μεθανόλη για 30 λεπτά
7.Ξέπλυμα των τομών με ρυθμιστικό διάλυμα TBS
8.Επικάλυψη της κάθε τομής με το αντίστοιχο αντίσωμα στην κατάλληλη αραιώση και επώαση για τον κατάλληλο χρόνο
9. Ξέπλυμα των τομών με ρυθμιστικό διάλυμα TBS
10.Εφαρμογή χρωμογόνου (διαμινοβενζιδινοτετραυδροχλωρίδιο DAB)
11.Επικάλυψη των τομών με απεσταγμένο νερό
12.Χρώση των τομών με αιματοξυλίνη Harris για 3 λεπτά
13.Έκπλυση των τομών με απεσταγμένο νερό
14.Αφυδάτωση των τομών σε διαλύματα αιθυλικής αλκοόλης διαδοχικώς αυξανόμενης συγκέντρωσης

15.Εκπλυση των τομών σε ξυλόλη
16.Επικάλυψη των τομών

Η περιγραφείσα αυτή ανοσοϊστοχημική τεχνική είναι πολύ αξιόπιστη και με την μέθοδο αυτή μετουσιώνονται οι πρωτείνες, επιτρέποντας έτσι στους επιτόπους των πρωτεϊνικών μορίων προσκόλλησης να εκτίθενται κατά τις μεθόδους που επιζητούν ανοσιακή αποκάλυψη.

Τα δείγματα εξετάστηκαν και η χρώση εκτιμήθηκε απο παθολογοανατόμο με καταγραφή του ποσοστού των καρκινικών κυττάρων με θετική μεμβρανική ανοσοχρώση όσο και της έντασης της χρώσης. Για λόγους στατιστικής ανάλυσης όταν πάνω από 50% των καρκινικών κυττάρων χρωματιζόταν για τη δυσαντερίνη, ο όγκος χαρακτηριζόταν "θετικός στην έκφραση του μορίου " Dys(+). Όταν λιγότερο απο 50% των καρκινικών κυττάρων χρωματιζόταν για τη δυσαντερίνη ο όγκος χαρακτηριζόταν ως "αρνητικός στην έκφραση της δυσαντερίνης" Dys(-). Αναφορικά με την E-καντερίνη, όταν πάνω απο 80% των καρκινικών κυττάρων εμφάνιζαν καθολική μεμβρανική χρώση, ο όγκος χαρακτηριζόταν ως "διατηρών την έκφραση της E-καντερίνης"(E-cad(+)). Στην αντίθετη περίπτωση, δηλαδή όταν λιγότερο απο 80% των καρκινικών κυττάρων εμφάνιζαν καθολική μεμβρανική χρώση, ο όγκος χαρακτηριζόταν ως "μη διατηρών την έκφραση της E-καντερίνης". (E-cad(-))

1.3 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ

Για τη στατιστική επεξεργασία στις μελέτες ανοσοιστοχημείας, η έκφραση του κάθε μορίου ποσοτικοποιήθηκε σε εκατοστιαία κλίμακα και τα δείγματα χωρίστικαν σε δύο ομάδες ανάλογα εάν εξέφραζαν ή όχι το υπό μελέτη μόριο (βλ 1.2). Η ομαδοποιημένη πλέον ποσοτική έκφραση κάθε μορίου εισήχθη σε πίνακες και η συσχέτιση έγινε με τη δοκιμασία Student's t-test, chi-square και το Fisher-exact test. Παρομοίως έγινε η μελέτη των συσχετίσεων για τα διαλυτά μόρια προσκόλλησης μεταξύ δειγμάτων ασθενών και ομάδας μαρτύρων. Για την εκτέλεση των δοκιμασιών χρησιμοποιήθηκαν τα στατιστικά προγράμματα SPSS 13.0 (SPSS Inc, Chicago IL, USA) και Intercooled Stata 8.2(Stata Corp. College Station, TX, USA).

2 .ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Με βάση τα υπάρχοντα στοιχεία, επιχειρήθηκαν οι παρακάτω συσχετίσεις, που παρουσιάζονται στους αντιστοίχους πίνακες κάτωθι.

1. Τιμές διαλυτών μορίων προσκόλλησης σε πλακώδη καρκινώματα του λάρυγγα σε συνάρτηση με στάδιο του όγκου κατά την αρχική διάγνωση (“πρώιμο” ή “όψιμο”) .
Για λόγους στατιστικής επεξεργασίας, ορίστηκαν ως “πρώιμοι” οι όγκοι σταδίου I και II και ως “όψιμοι” οι όγκοι σταδίου III και IV **(Πίνακας E1, E2)**
2. Ανοσοιστοχημική έκφραση E-καντερίνης και δυσκαντερίνης σε πλακώδη καρκινώματα κεφαλής και τραχήλου. **(Πίνακας ΣΤ1, ΣΤ2)**
3. Τιμές μορίων προσκόλλησης σε πλακώδη καρκινώματα της κεφαλής και του τραχήλου με ανοσοιστοχημική επεξεργασία δειγμάτων ιστού, σε συνάρτηση με την παρουσία τραχηλικής λεμφαδενικής νόσου κατά την αρχική διάγνωση (N stage) **(Πίνακας Z)**
4. Τιμές διαλυτών μορίων προσκόλλησης σε πλακώδεις καρκίνους κεφαλής και τραχήλου σε συνάρτηση με την ιστολογική διαφοροποίηση του όγκου. **(Πίνακας Η)**

Πίνακας Ε1: Τιμές διαλυτών μορίων προσκόλλησης στην ομάδα ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου και στην ομάδα ελέγχου (αναλυτική παρουσίαση)									
ΑΑ	Στάδιο	Φ	Ηλικία	Εντόπιση	E- καντερίνη	ICAM- 1	VCAM-1	E- selectin	P-selectin
1	I	A	59	Λάρυγγας	2750	207	608	44.8	80.5
2	II	A	47	Λάρυγγας	3186	328	705	44.9	80.7
3	III	A	53	Λάρυγγας	4456	446	799	45.3	81.7
4	IV	A	64	Λάρυγγας	5162	493	903	45.1	81.1
5	IV	A	80	Λάρυγγας	6117	276	670	45.3	80.3
6	III	Θ	70	Στοματική κοιλότητα	3567	356	609	44.9	82.0
7	III	A	68	Λάρυγγας	5134	400	760	38.8	81.9
8	II	A	67	Λάρυγγας	3457	398	780	44.5	82.9
9	I	A	72	Λάρυγγας	3116	408	610	44.9	81.7
10	I	A	67	Στοματική κοιλότητα	3987	378	750	44.8	93.9
11	IV	Θ	69	Λάρυγγας	4545	401	809	45.3	80.2
12	II	A	70	Λάρυγγας	2708	301	740	45.4	80.5
13	III	A	74	Λάρυγγας	4235	445	856	45.3	81.1
14	II	A	59	Λάρυγγας	3198	298	702	44.9	80.5
15	I	A	70	Λάρυγγας	5798	403	695	45.4	82.0
16	I	A	56	Λάρυγγας	2999	492	734	45.2	80.6
17	III	A	73	Λάρυγγας	3790	310	694	44.3	81.3
18	IV	A	74	Λάρυγγας	2897	406	890	45.3	92.0
19	IV	A	65	Λάρυγγας	6007	375	952	45.4	81.1

20	II	A	61	Λάρυγγας	3450	310	717	43.9	80.6
21	II	A	57	Λάρυγγας	3660	323	848	42.6	81.9
22	I	A	54	Λάρυγγας	2949	298	904	45.3	82.1
23	II	A	60	Λάρυγγας	2890	233	796	45.3	82.2
24	III	A	63	Λάρυγγας	3120	424	637	43.9	82.9
25	III	A	59	Λάρυγγας	2997	396	888	44.8	82.7
26	IV	A	49	Λάρυγγας	3809	436	904	45.1	85.1
27	II	A	45	Λάρυγγας	2894	223	767	44.8	81.0
28	I	A	58	Λάρυγγας	3330	354	661	43.5	80.4
29	IV	A	71	Λάρυγγας	4120	350	642	44.7	80.5
30	IV	A	72	Στοματική κοιλότητα	3198	367	609	45.3	80.9
31	I	A	66	Λάρυγγας	2709	484	703	42.9	81.5
32	II	A	58	Λάρυγγας	3208	434	843	44.7	81.0
33	III	Θ	59	Λάρυγγας	3256	409	753	45.1	82.9
34	II	A	47	Λάρυγγας	3809	447	945	45.3	84.5
35	I	A	53	Λάρυγγας	2620	434	687	45.4	88.0
36	I	A	64	Λάρυγγας	2679	372	982	45.1	80.2
37	III	Θ	80	Λάρυγγας	3105	298	956	44.7	80.7
38	II	A	70	Λάρυγγας	2009	263	611	44.9	80.9
39	II	A	68	Λάρυγγας	4002	257	688	44.8	83.1
40	IV	A	67	Λάρυγγας	3193	199	905	45.3	81.9
41	II	A	58	Λάρυγγας	3002	198	697	45.2	82.9
42	IV	A	70	Λάρυγγας	3890	365	786	45.4	84.0
43	III	A	69	Λάρυγγας	6204	403	994	45.1	102.0

44	III	A	61	Λάρυγγας	5178	401	858	44.9	84.0
45	I	A	59	Λάρυγγας	4569	399	803	43.9	81.0
46	II	A	70	Λάρυγγας	3340	301	678	44.7	80.9
47	II	A	56	Λάρυγγας	3678	201	627	44.9	80.9
48	II	A	73	Λάρυγγας	3709	198	695	45.2	82.6
49	II	A	61	Λάρυγγας	3563	334	695	45.2	92.0
50	III	A	57	Στοματική κοιλότητα	2908	201	708	44.9	80.7
51	IV	A	54	Λάρυγγας	3209	234	699	45.2	82.0
52	III	A	60	Λάρυγγας	3904	398	890	45.3	83.0
53	IV	A	63	Λάρυγγας	3264	409	735	45.4	83.1
54	III	A	45	Λάρυγγας	3468	405	912	45.2	80.6
55	I	A	58	Στοματική κοιλότητα	3207	442	812	45.4	91.1
56	III	A	72	Λάρυγγας	2890	320	637	44.9	80.8
57	II	A	72	Λάρυγγας	2905	365	784	45.3	83.6
58	III	A	66	Λάρυγγας	2265	410	628	45.1	82.0

Πίνακας Ε2: Μέσες τιμές και εύρος τιμών διαλυτών μορίων προσκόλλησης στην ομάδα ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου και στην ομάδα ελέγχου (ng/ml)						
		E- καντερίνη	ICAM-1	VCAM-1	E- σελεκτίνη	P- σελεκτίνη
Ομάδα	58	3540	352	765	44.8	82.9
ασθενών με	με	(2620-6205)	(198-493)	608-994)	(38.8-45.4)	(80.2-102)
καρκίνο						
κεφαλής και						
τραχήλου						
Ομάδα		2225	188	393	43.2	83.4
ελέγχου		(1020-4052)	(215-288)	(341-531)	(38.5-45.8)	(81.2-101.2)
P value		<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05

Πίνακας ΣΤ1: Ανοσοιστοχημική έκφραση E-καντερίνης και δυσκαντερίνης σε πλακώδη καρκινώματα κεφαλής και τραχήλου (αναλυτική παρουσίαση)						
ΑΑ	Στάδιο	Φύλο	Ηλικία	Εντόπιση	E-καντερίνη	Δυσαντερίνη
1	I	A	75	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
2	II	A	53	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
3	III	A	45	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(-)
4	I	A	67	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
5	II	A	68	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
6	I	A	56	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
7	IV	A	71	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
8	IV	A	64	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
9	IV	A	61	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
10	I	A	61	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
11	II	A	65	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
12	IV	A	62	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(-)
13	III	A	57	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
14	II	A	57	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
15	II	A	70	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
16	III	A	68	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
17	II	A	65	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
18	II	A	74	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(-)
19	IV	A	70	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(-)
20	IV	A	50	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)

21	IV	A	63	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
22	IV	A	63	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
23	III	A	59	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
24	II	Θ	82	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
25	II	A	63	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
26	II	A	70	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
27	I	A	53	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
28	II	A	82	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
29	III	A	73	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(-)
30	II	A	52	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
31	IV	A	43	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
32	IV	A	66	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
33	IV	A	76	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
34	III	A	80	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
35	IV	A	63	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
36	II	A	55	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
37	IV	A	52	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
38	II	Θ	54	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
39	IV	A	66	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
40	III	A	60	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
41	II	A	50	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
42	IV	A	83	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
43	I	A	56	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
44	I	Θ	72	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)

45	III	A	65	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
46	III	A	73	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
47	II	A	47	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
48	I	A	65	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
49	II	A	43	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
1	I	A	59	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
2	II	A	47	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
3	III	A	53	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(-)
4	IV	A	64	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
5	IV	A	80	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
6	III	Θ	70	Στοματική κοιλότητα	E-cad(-)	Dys(+)
7	III	A	68	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
8	II	A	67	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
9	I	A	72	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
10	I	A	67	Στοματική κοιλότητα	E-cad(+)	Dys(-)
11	IV	Θ	69	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
12	II	A	70	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
13	III	A	74	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
14	II	A	59	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
15	I	A	70	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
16	I	A	56	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
17	III	A	73	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
18	IV	A	74	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)

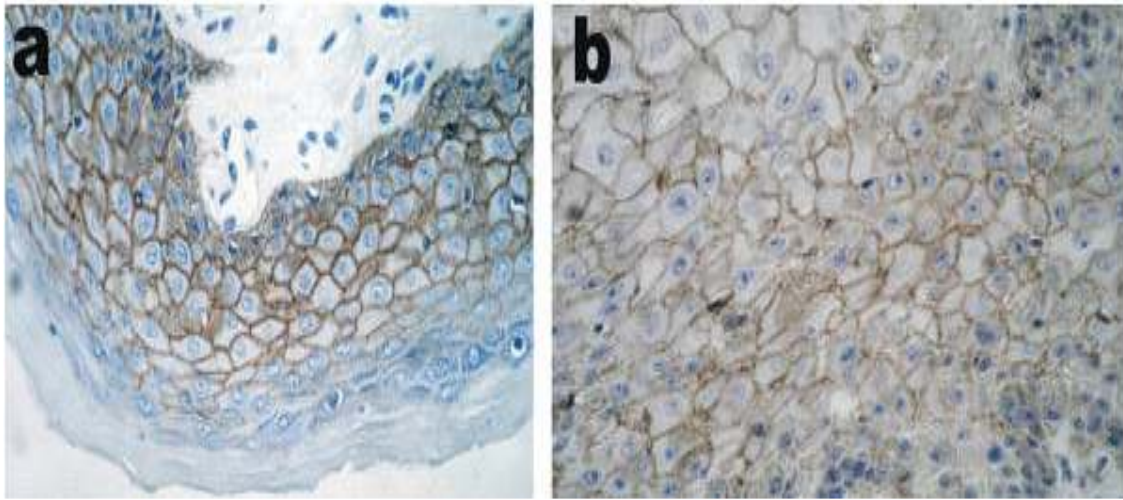
19	IV	A	65	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
20	II	A	61	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
21	II	A	57	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
22	I	A	54	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
23	II	A	60	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
24	III	A	63	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(-)
25	III	A	59	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
26	IV	A	49	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
27	II	A	45	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
28	I	A	58	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(+)
29	IV	A	71	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
30	IV	A	72	Στοματική κοιλότητα	E-cad(-)	Dys(+)
31	I	A	66	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
32	II	A	58	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
33	III	Θ	59	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
34	II	A	47	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
35	I	A	53	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
36	I	A	64	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
37	III	Θ	80	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
38	II	A	70	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
39	II	A	68	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
40	IV	A	67	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
41	II	A	58	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
42	IV	A	70	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)

43	III	A	69	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
44	III	A	61	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
45	I	A	59	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
46	II	A	70	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
47	II	A	56	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
48	II	A	73	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
49	II	A	61	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(+)
50	III	A	57	Στοματική κοιλότητα	E-cad(-)	Dys(-)
51	IV	A	54	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
52	III	A	60	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
53	IV	A	63	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
54	III	A	45	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)
55	I	A	58	Στοματική κοιλότητα	E-cad(+)	Dys(-)
56	III	A	72	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(-)
57	II	A	72	Λάρυγγας	E-cad(+)	Dys(-)
58	III	A	66	Λάρυγγας	E-cad(-)	Dys(+)

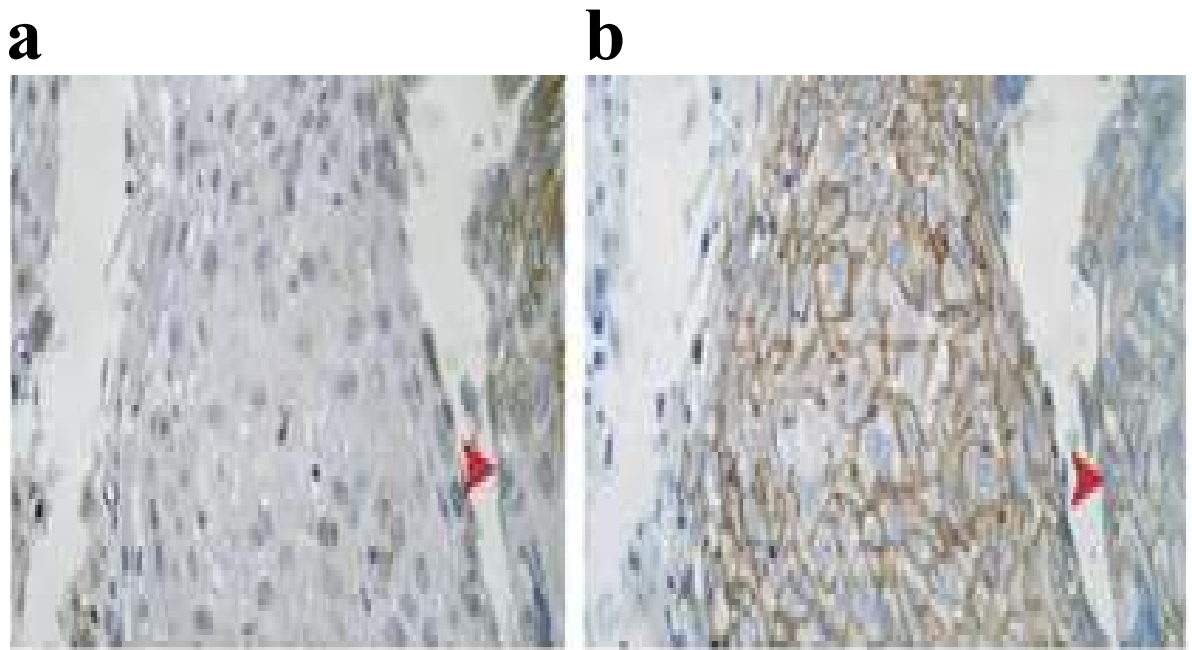
Πίνακας ΣΤ2: Ανοσοιστοχημική έκφραση E-καντερίνης και δυσκαντερίνης σε πλακώδη καρκινώματα κεφαλής και τραχήλου					
		Έκφραση E-καντερίνης		Έκφραση δυσκαντερίνης	
Εντόπιση	Αριθμός	E-cad(+)	E-cad(-)	Dys(+)	Dys(-)
Λάρυγγας	102	49	53	47	55
Στομ.κοιλότητα	5	2	3	2	3
Σύνολο	107	51	56	49	58

Πίνακας Ζ: Ανοσοιστοχημική έκφραση E-καντερίνης και δυσκαντερίνης σε πλακώδη καρκινώματα κεφαλής και τραχήλου σε συνάρτηση με την ύπαρξη ή μη λεμφαδενικής τραχηλικής νόσου					
		Έκφραση E-καντερίνης		Έκφραση δυσκαντερίνης	
Λεμφαδενικής τραχηλικής νόσος	Αριθμός	E-cad(+)	E-cad(-)	Dys(+)	Dys(-)
N0	79	43	36	31	48
N1 -3	28	8	20	18	10
Σύνολο	107	51	56	49	58
P<0.05					

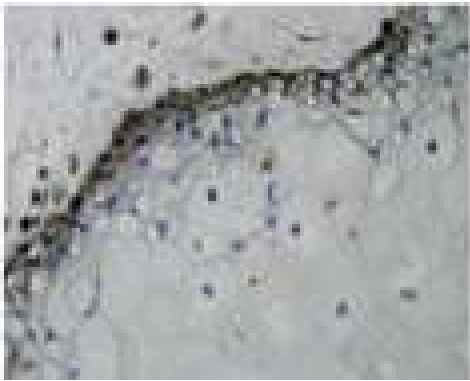
Πίνακας Η: Ανοσοιστοχημική έκφραση E-καντερίνης και δυσκαντερίνης σε πλακώδη καρκινώματα κεφαλής και τραχήλου σε συνάρτηση με το βαθμό διαφοροποίησης					
		Έκφραση E-καντερίνης		Έκφραση Δυσκαντερίνης	
Στάδιο διαφοροποίησης	Αριθμός	E-cad(+)	E-cad(-)	Dys(+)	Dys(-)
Χαμηλή	37	18	21	17	13
Μέτρια	26	18	18	17	20
Υψηλή	34	15	17	15	25
Σύνολο	107	51	56	49	58
P>0.05					



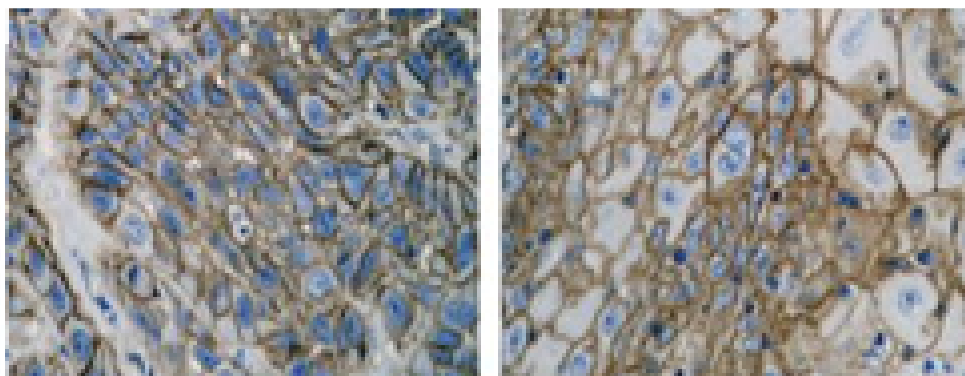
Ιστολογική εικόνα A: Έντονη χρώση E- καντερίνης σε πλακώδη κύτταρα πλησίον ενός όγκου (a). Γενικά, η έκφραση E- καντερίνης στα καρκινικά κύτταρα είναι πιο ισχνή από την έκφρασή της σε φυσιολογικό επιθήλιο (b).



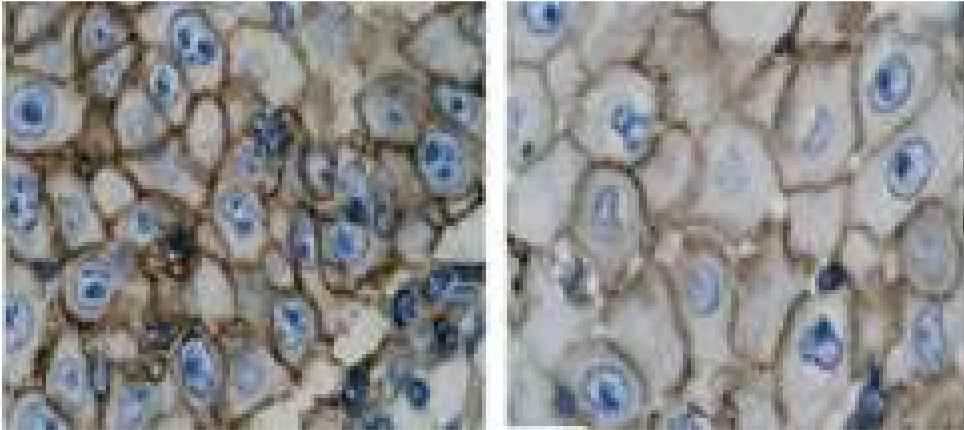
Ιστολογική εικόνα Β : Σε τομές κυττάρων πλησίον ενός όγκου, τα κύτταρα που εκφράζουν δυσκαντερίνη (b), είναι γενικά αρνητικά σε έκφραση E- καντερίνης (a). Όμως υπάρχουν κύτταρα που εκφράζουν και τα δύο μόρια (βέλη)

a**b**

Ιστολογική εικόνα Γ: Θετική χρώση δυσκαντερίνης παρατηρείται στη βασική στιβάδα πλακώδους επιθηλίου



Ιστολογική εικόνα Δ: Χρώση δυσκαντερίνης σε πλακώδες καρκίνωμα της γλώσσας



Ιστολογική εικόνα Ε: Χρώση δυσκαντερίνης σε πλακώδες καρκίνωμα του λάρυγγα

1. E-καντερίνη.

Οι ανευρεθείσες μέσες τιμές στον ορό του αίματος ασθενών πασχόντων από καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, ήταν 3540 (2620-6205) ng/ml ενώ για την ομάδα ελέγχου των υγιών εθελοντών ήταν 2225 (1020-4052) ng/ml. Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το Student's t test και ανεδείχθη στατιστικά σημαντική διαφορά ($P < 0.05$). Ειδικότερα, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην έκφραση του μορίου μεταξύ ασθενών σε αρχικό ή προχωρημένο στάδιο ($P < 0.01$). Ασθενείς σε αρχικό στάδιο θεωρήθηκαν α στάδια I και II κατά AJCC, ενώ προχωρημένο οι ασθενείς σταδίου III και IV κατά AJCC. Ο διαχωρισμός αυτός αν και αυθαίρετος για τις ανάγκες της μελέτης, αντανακλά την κλινική πράξη, όπου σε ασθενείς με στάδιο III ή IV, υπάρχει ένδειξη θεραπείας με πολλαπλές μεθόδους (Multimodality treatment). Τα παραπάνω παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα E1 και συνοπτικά στον πίνακα E2.

2. ICAM-1

Οι ανευρεθείσες μέσες τιμές του μορίου προσκόλλησης ICAM-1 στον ορό αίματος των ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, βρέθηκαν να είναι 332 ng/ml ενώ για την ομάδα ελέγχου, ήταν 180. ng/ml. Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το Student's t test και ανεδείχθη στατιστικά σημαντική διαφορά ($P < 0.05$). Εδώ, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην έκφραση του μορίου μεταξύ ασθενών σε αρχικό ή προχωρημένο στάδιο ($P < 0.01$). Ασθενείς σε αρχικό στάδιο θεωρήθηκαν τα στάδια I και II κατά AJCC, ενώ προχωρημένο οι ασθενείς σταδίου III και IV κατά AJCC όπως αναφέρθηκε προηγουμένα. Τα παραπάνω παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα E1 και συνοπτικά στον πίνακα E2.

3. VCAM-1

Οι ανευρεθείσες τιμές του μορίου προσκόλλησης VCAM-1 στον ορό αίματος των ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, βρέθηκαν να είναι 765 (608-994) ng/ml ενώ για την ομάδα ελέγχου, ήταν 393 (341-531). ng/ml. Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο χ^2 και ανεδείχθη στατιστικά σημαντική διαφορά ($P < 0.05$). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην έκφραση του μορίου μεταξύ ασθενών σε αρχικό ή προχωρημένο στάδιο ($P < 0.01$). Τα παραπάνω παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα E1 και συνοπτικά στον πίνακα E2.

4. E- σελεκτίνη

Οι ανευρεθείσες τιμές του μορίου προσκόλλησης ICAM-1 στον ορό αίματος των ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, ήταν 44.8 (38.8-45.4) ng/ml ενώ για την ομάδα ελέγχου, ήταν 43.2 (38.5-45.8) ng/ml. Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το Student's t test και ανεδείχθη στατιστικά σημαντική διαφορά ($P < 0.05$). Επίσης, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην έκφραση του μορίου μεταξύ ασθενών σε αρχικό ή προχωρημένο στάδιο ($P < 0.01$). Τα παραπάνω παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα E1 και συνοπτικά στον πίνακα E2.

5. P- σελεκτίνη

Κατά παρόμοιο τρόπο υπολογίστηκε η έκφραση στον ορό αίματος του μορίου P-σελεκτίνη. Εδώ, δεν εντοπίσαμε στατιστικά σημαντική διαφορά: Οι ανευρεθείσες μέσες τιμές του μορίου προσκόλλησης στον ορό αίματος των ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, ήταν 82.9 ng/ml ενώ για την ομάδα ελέγχου, ήταν 83.4 ng/ml.

Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο χ^2 . Τα παραπάνω παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα E1 και συνοπτικά στον πίνακα E2.

6. Για κανένα διαλυτό μόριο προσκόλλησης δεν ανιχνεύτηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην έκφραση μεταξύ λαρυγγικής και μη λαρυγγικής εντόπισης του καρκίνου.

7. Τόσο η E- καντερίνη, όσο και η δυσκαντερίνη, εκφράζονται στα καρκινικά κύτταρα των όγκων κεφαλής και τραχήλου. Αναλυτικά, η δυσκαντερίνη βρέθηκε να εκφράζεται περισσότερο στην περιφέρεια των καρκινικών φωλεών από κύτταρα που είχαν “αποκοπεί “ από την κύρια μάζα του όγκου και από κύτταρα που βρίσκονταν στο μέτωπο εισβολής του όγκου στον πέριξ φυσιολογικό ιστό. Θετικά στην δυσαντερίνη ήταν τα κύτταρα της βασικής στιβάδας του φυσιολογικού επιθηλίου καθώς και τα λεμφοκύτταρα. Η έκφραση της E- καντερίνης στα καρκινικά κύτταρα ήταν σαφώς μικρότερη από την έκφραση της στα φυσιολογικά κερατινοκύτταρα. Μια γενική παρατήρηση ήταν ότι, τα καρκινικά κύτταρα που εξέφραζαν δυσαντερίνη ήταν αρνητικά στην E-καντερίνη. Η υπερέκφραση της δυσκαντερίνης συσχετίστηκε ισχυρά με την υποέκφραση της E- καντερίνης (χ^2 , $P < 0.001$) και την ύπαρξη λεμφαδενικών μεταστάσεων (χ^2 , $P < 0.05$). Τα παραπάνω παρουσιάζονται αναλυτικά και συνοπτικά στους πίνακες ΣΤ1, ΣΤ2 και Ζ.

8. Τα μη νεοπλασματικά κύτταρα του λάρυγγα και των λοιπών ανατομικών δομών της κεφαλής και τραχήλου δεν εκφράζουν την δυσκαντερίνη. Η ανοσοχρώση της δυσκαντερίνης παρατηρήθηκε κυρίως στις μεμβράνες των νεοπλασματικών κυττάρων και ήταν ετερογενής (βλ. Παρ 7)

9. Ο προσδιορισμός της στάθμης στον ορό των επιπέδων των διαλυτών μορίων προσκόλλησης E- καντερίνης, ICAM-1, VCAM-1 και E-σελεκτίνη, είναι πιθανό να χρησιμοποιηθεί σαν διαγνωστικός και προγνωστικός δείκτης σε περιπτώσεις καρκινωμάτων κεφαλής και τραχήλου. Στο μέλλον, η συνδυαστική χρήση της μπορεί να ισχυροποιήσει περισσότερο τη συγκεκριμένη εφαρμογή της. Για αυτό, θα χρειαστούν προφανώς μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες.

10. Η ανώμαλη ανοσοιστοχημική έκφραση της E-καντερίνης στον καρκινικό ιστό ασθενών πασχόντων από καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου ακολουθεί παρόμοια χαρακτηριστικά με άλλα πλακώδη καρκινώματα που έχουν μελετηθεί. Όπως αναφέρθηκε εκτενώς και στο γενικό μέρος, σε αρκετούς όγκους, η έκφραση της E-καντερίνης έχει βρεθεί να συσχετίζεται αρνητικά με το βαθμό διαφοροποίησης και το μεταστατικό δυναμικό. Στην παρούσα μελέτη, δεν επιβεβαιώνεται ότι η ανοσοιστοχημική έκφραση E-καντερίνης, στα καρκινικά κύτταρα κεφαλής και τραχήλου παρουσιάζει αντίστροφη συσχέτιση με τον βαθμό διαφοροποίησης των όγκων. Επίσης, η ανοσοιστοχημική έκφραση της δυσκαντερίνης δεν παρουσιάζει συσχέτιση με τον βαθμό διαφοροποίησης των όγκων, τουλάχιστον στα επίπεδα της στατιστικής σημαντικότητας. Τα παραπάνω παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα Η.

3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματά μας ενισχύουν την άποψη ότι τα υπό μελέτη μόρια προσκόλλησης διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στα πλακώδη καρκινώματα εν γένει, και ειδικά στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Αυτό καταδεικνύεται και από τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης αλλά και από τη σύνθεση των υπαρχόντων στη βιβλιογραφία μελετών που επιχειρούμε στο γενικό μέρος. Στο παρόν, συζητάται η θέση των μορίων προσκόλλησης στη σύγχρονη βιβλιογραφία και επιχειρείται, όπου εφαρμόζει, παραλληλισμός με τα ευρήματα της μελέτης.

Πριν είκοσι χρόνια περίπου ανακοινώθηκαν στη διεθνή βιβλιογραφία οι πρώτες ενδείξεις ότι η απώλεια έκφρασης της E- καντερίνης συνυπάρχει με χαμηλή διαφοροποίηση των όγκων και υψηλή επίπτωση λεμφαδενικής μεταστατικής νόσου (110). Η φυσιολογική έκφραση του μορίου στο πλακώδες επιθήλιο, χαρακτηρίζεται από έντονη παρουσία στη βασική μεμβράνη και έλλειψη στο πιο επιπολής καλώς διαφοροποιημένο τμήμα. Σε συμφωνία με τα παραπάνω, η ένταση της ανοσοιστοχημικής χρώσης είναι πιο ανίσχυρη στο λιγότερο διαφοροποιημένο όριο του κακοήθους όγκου και ισχυρότερη στις πιο διαφοροποιημένες εσωτερικές στιβάδες της φωλεάς (tumor nest) των καρκινικών κυττάρων, όπως ανιχνεύεται και με τη χρήση συστημάτων υπολογιστικής ανάλυσης της εικόνας (111-113). Σε ότι αφορά ωστόσο τη συσχέτιση με την ύπαρξη λεμφαδενικής νόσου στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, ο ρόλος υποέκφρασης του μορίου έχει δειχτεί σε περιστατικά καρκίνου της υπεργλωττιδικής μοίρας του λάρυγγα (114) όμως μερικές μελέτες έχουν δείξει αντίθετο αποτέλεσμα (115,116). Σε σειρά περιστατικών καρκίνου του υποφάρυγγα έχει ακόμα δειχτεί η συνύπαρξη χαμηλής έκφρασης E- καντερίνης και λεμφαδενικής νόσου (117). Αυτές οι προσπάθειες κινούνται πάνω σε ένα ιδιαίτερα

επίμαχο θέμα της κλινικής πράξης , που είναι η αντιμετώπιση ασθενων με κλινικά αρνητικούς λεμφαδένες του τραχήλου (N0 neck). Νέοι μοριακοί δείκτες αναζητούνται σήμερα, για να διευκολύνουν τις αποφάσεις, και κυρίως να αναδείξουν την ωφελιμότητα ή μη μίας ενδεχόμενης χειρουργικής επέμβασης λεμφαδενικού καθαρισμού του τραχήλου, που είναι το δύσκολο ερώτημα για τον χειρουργό στις περιπτώσεις αυτές.

Η χρησιμότητα της E- καντερίνης ως προγνωστικού δείκτη στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου έχει επίσης εκτενώς συζητηθεί. Μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου της έκφρασης της E- καντερίνης στην κυτταρική μεμβράνη και την κλινική έκβαση της νόσου έχει αποδειχτεί στον λαρυγγικό καρκίνο και στον καρκίνο της στοματικής κοιλότητας (118). Πιο πρόσφατη μελέτη, επιβεβαιώνει την προγνωστική αξία της E- καντερίνης και αναδεικνύει την αξία της ως ανεξάρτητου προγνωστικού παράγοντα στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου (119). Στην εν λόγω μελέτη, που περιλαμβάνει μία μεγάλη σειρά περιστατικών (200) η χαμηλή έκφραση της E- καντερίνης, συσχετίζεται επίσης με τοπική υποτροπή της νόσου και φαίνεται ότι έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία και από το ιστολογικό στάδιο του όγκου. Το αποτέλεσμα αυτό επιβεβαιώνεται και σε περιστατικά υπεργλωττιδικού καρκίνου που αντιμετωπίζεται με ακτινοθεραπεία, όπου η έκφραση E- καντερίνης μπορεί να συμβάλλει στην πρόγνωση της έκβασης της ακτινοθεραπευτικής αγωγής (117,120).

Η φαρυγγική εντόπιση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, θεωρείται πιο επιθετική και το ποσοστό λεμφαδενικής μετάστασης είναι υψηλότερο στους όγκους του φάρυγγα (121)(122). Σε πολλές μελέτες ,η έκφραση της E- καντερίνης στο καρκίνο του φάρυγγα μελετάται σε συνδυασμό με αυτή στον καρκίνο του λάρυγγα, με βάση την ιδέα ότι η απώλεια της E- καντερίνης θα είναι ισχυρότερη στο πιο επιθετικό καρκίνο του φάρυγγα (111).

Σε κυτταρικές σειρές πλακώδους καρκίνου στοματικής κοιλότητας, έχει αποδειχθεί ότι η έκφραση E- καντερίνης είναι αντίστροφα ανάλογη της διαφοροποίησης και των διηθητικών ιδιοτήτων της κάθε κυτταρικής σειράς, όπως έχει αποδειχθεί με ανοσοιστοχημεία και μέθοδο Western blot σε ορισμένες περιπτώσεις (123,124). Η έκφραση E- καντερίνης υπολείπεται σε πειράματα in vitro καρκινογένεσης στη γλώσσα πειραματοζώων (124). Στο επιθήλιο της στοματικής κοιλότητας η ελάττωση της E- καντερίνης είναι ανάλογη της διηθητικής ικανότητας του νεοπλάσματος και έχει βρεθεί επίσης να σχετίζεται με το TNM στάδιο του όγκου. Υπάρχει πάντως και εδώ μεγάλη διχογνωμία καθώς τα αποτελέσματα των σχετικών μελετών συχνά αποτυγχάνουν να υπερβούν τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας. Για παράδειγμα, άλλοι ερευνητές εμφανίζουν συσχέτιση της έκφρασης του μορίου με το βαθμό διαφοροποίησης (125), ενώ άλλοι εμφανίζουν το αντίθετο αποτέλεσμα (μη συσχέτιση) (126,127). Όπως αναφέρεται στα αποτελέσματα, στην παρούσα μελέτη δεν επιβεβαιώνεται ότι η ανοσοιστοχημική έκφραση E-καντερίνης, στα καρκινικά κύτταρα κεφαλής και τραχήλου παρουσιάζει αντίστροφη συσχέτιση με τον βαθμό διαφοροποίησης των όγκων. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι διαφορές αυτές στις παραπάνω μελέτες είναι δυνατό να σχετίζονται με στατιστικά σφάλματα κατάταξης (inclusion bias) λόγω της ανομοιογένειας που παρουσιάζουν οι καρκινικοί όγκοι στην κατά τόπους διαφοροποίηση τους.

Στον πρώιμο καρκίνο γλώσσας, η E- καντερίνη έχει χρησιμοποιηθεί σαν προγνωστικός δείκτης όψιμης μετάστασης στον τράχηλο (128) ενώ άλλοι ερευνητές θεωρούν τη χαμηλή έκφραση E- καντερίνης, ισχυρό προγνωστικό δείκτη για τον εν λόγω σκοπό (129). Και πάλι άλλη έρευνα δίνει αποτέλεσμα που δεν ξεπερνά τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας (130).

Οι μελέτες που ανασκοποούνται στη διεθνή βιβλιογραφία παρουσιάζουν συχνά διαφορές και αντίθετα αποτελέσματα. Ως αίτιο των διαφορών αυτών θα μπορούσε να αναφερθεί η γενική υποκειμενικότητα που διέπει τις ανοσοιστοχημικές μεθόδους, διαφορές στον τύπο και προέλευση των εκάστοτε χρησιμοποιούμενων αντισωμάτων, αλλά και προβλήματα που σχετίζονται με την αντιπροσωπευτικότητα των δειγμάτων των όγκων.

Έως σήμερα ο ακριβής ρόλος της καντερίνης στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου δεν έχει διελευκανθεί. Παρ'όλα αυτά, είναι βέβαιο ότι η σύνθετη και πολύ-παραγοντική διαδικασία της καρκινογένεσης δε μπορεί να ρυθμίζεται μόνο από ένα γονιδιακό προϊόν. Είναι λοιπόν εμφανές, ότι προσπάθειες να εκτιμηθεί προγνωστικά αυτή η κλινική οντότητα πρέπει να συμπεριλάβουν ίσως περισσότερους του ενός μοριακούς δείκτες ή συνδυασμό μοριακών δεικτών, ιστοπαθολογικών και κλινικών παραμέτρων. Οι απόπειρες να καθιερωθούν οργανωμένα συστήματα εκτίμησης/ πρόγνωσης είναι ακόμα στην αρχή τους (131).

Η δυσκαντερίνη είναι μία προσφάτως χαρακτηρισθείσα γλυκοπρωτεΐνη της κυτταρικής μεμβράνης που φαίνεται να έχει ένα ιδιαίτερα σημαίνοντα ρόλο στην διαδικασία της ανάπτυξης των καρκινικών όγκων και στη μετάσταση. Το cDNA της πρωτεΐνης κωδικοποιεί μία άλυσσο 178 αμινοξέων που περιλαμβάνει ένα εξωκυττάριο τμήμα που επιδέχεται Ο- γλυκοζυλίωσης, ένα διαμεμβρανικό τμήμα και μία μικρή κυτταροπλασματική «ουρά» (132). Πρόσφατες έρευνες αποκαλύπτουν ότι η δυσκαντερίνη έχει ρόλο στην καταστολή της έκφρασης της E- καντερίνης λειτουργώντας σαν ένα μόριο «αντι- προσκόλλησης» (anti- adhesion molecule). Αυτή η δράση φαίνεται να συμβαίνει σε μετά – μεταφραστικό επίπεδο χωρίς να επιδρά στα επίπεδα mRNA της πρωτεΐνης. Η δυσκαντερίνη έχει λοιπόν σημαντικό ρόλο στα επιθηλιακά νεοπλάσματα, όπου το σύστημα της E- καντερίνης έχει

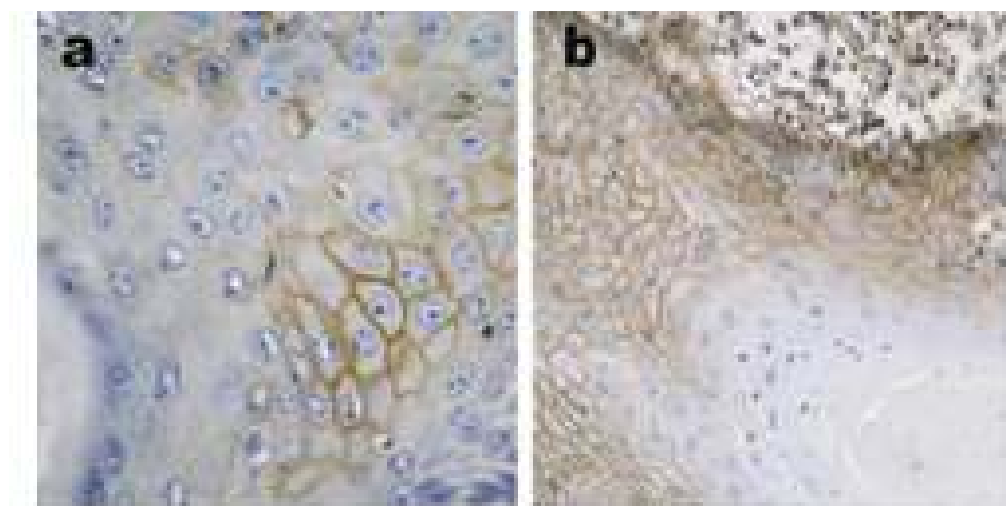
ιδιάζουσα σημασία. Η ταυτοποίηση του μορίου της δυσκαντερίνης έγινε το 2004 από τους Hirohashi και συν, ερευνητική ομάδα του National Cancer Center, Tokyo, Japan και με συνεργασία στη συνέχεια της ερευνητικής ομάδας του Καθηγητού κ.Χαραλαμπίδου, του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Η δυσκαντερίνη εκφράζεται κυρίως σε κακοήθειες του στομάχου, κόλου, παγκρέατος και μαστού (132,133) και όρχεων (134). Αντίθετα, έχει βρεθεί μόνο σε περιορισμένη έκταση στους φυσιολογικούς ιστούς, στο νεφρό, στον πνεύμονα και στο έντερο. Στο νεφρό, η έκφρασή της είναι υψηλή στο φλοιό και λιγότερο στο μυελό και στη νεφρική θηλή. Στο έντερο έχει ανιχνευτεί στο επιθήλιο του δωδεκαδακτύλου (135). Τα φυσιολογικά λεμφοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα βασικά κύτταρα της βασικής στιβάδας στα πλακώδη επιθήλια εκφράζουν τη δυσκαντερίνη επίσης (132). Στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, ανοσοιστοχημική χρώση δυσκαντερίνης έχει ανιχνευτεί στη μεμβράνη των καρκινικών κυττάρων, κυρίως στα διακυτταρικά όρια και σε όγκους πτωχής διαφοροποίησης (136,137). Στις μελέτες αυτές, η παρουσία δυσκαντερίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα λεμφοκύτταρα επιβεβαιώθηκε ενώ η έκφραση της πρωτεΐνης στα κύτταρα της βασικής στιβάδας του φυσιολογικού πλακώδους επιθηλίου χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της έκφρασης του μορίου στο καρκίνωμα εκ πλακώδους επιθηλίου. Επίσης, έντονη έκφραση δυσκαντερίνης έχει αποδειχτεί στο θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς, στο αδιαφοροποίητο αναπλαστικό καρκίνωμα του θυρεοειδούς και στο μελάνωμα κεφαλής και τραχήλου (138,139).

Οι Ino και συν, εξέτασαν την έκφραση της δυσκαντερίνης σε σχέση με την E-κάντερίνη, σε 30 κυτταρικές σειρές και απέδειξαν ότι η εισαγωγή του γονιδίου της δυσκαντερίνης στα κύτταρα αυτά έχει ως αποτέλεσμα την ελαττωμένη έκφραση και λειτουργία της E-κάντερίνης και μάλιστα με ένα μετά- μεταφραστικό μηχανισμό

(132). Μία αυξημένη Ο-γλυκοζυλίωση της δυσκαντερίνης, στα καρκινικά κύτταρα συμβαδίζει με την καταστολή της έκφρασης της E- καντερίνης (140). Επίσης στο μελάνωμα, η δυσκαντερίνη έχει ανιχνευτεί σε υψηλή έκφραση στα τμήματα του όγκου, όπου η E- καντερίνη έχει βρεθεί να υπο- εκφράζεται (141).

Στις υπάρχουσες μελέτες στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, η δυσκαντερίνη φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα πρόγνωσης. Στον Πίνακα VI, ανακεφαλαιώνουμε τα αποτελέσματα μελετών στην ανατομική περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου (Πίνακας VI). Προγνωστική αξία στην καταστολή της έκφρασης της δυσκαντερίνης, έχει αναδειχτεί σε διάφορα νεοπλάσματα, όπως αναφέρεται στο ειδικό μέρος αναλυτικά (133,142,143) και (32,81,144-146) . Τα χαρακτηριστικά του μορίου της δυσκαντερίνης, την καθιστούν ένα ιδιαίτερα ελκυστικό πεδίο για περαιτέρω έρευνα και ένα πιθανό χρήσιμο προγνωστικό δείκτη στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου.



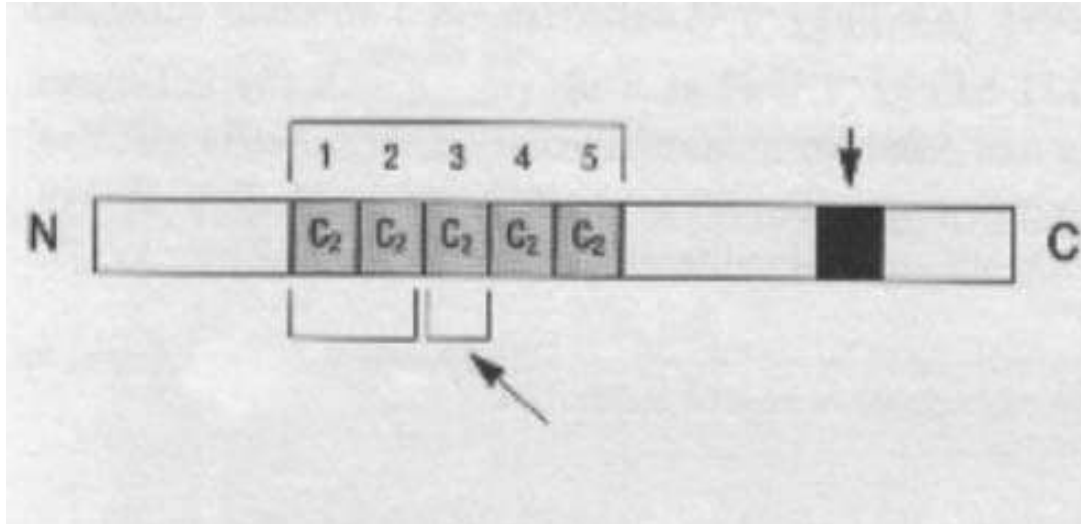
Ιστολογική εικόνα ΣΤ: Χρώσεις δυσκαντερίνης σε φυσιολογικό επιθήλιο (a) και σε πρώιμο καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου (*in situ*) (b)

Πίνακας VI:

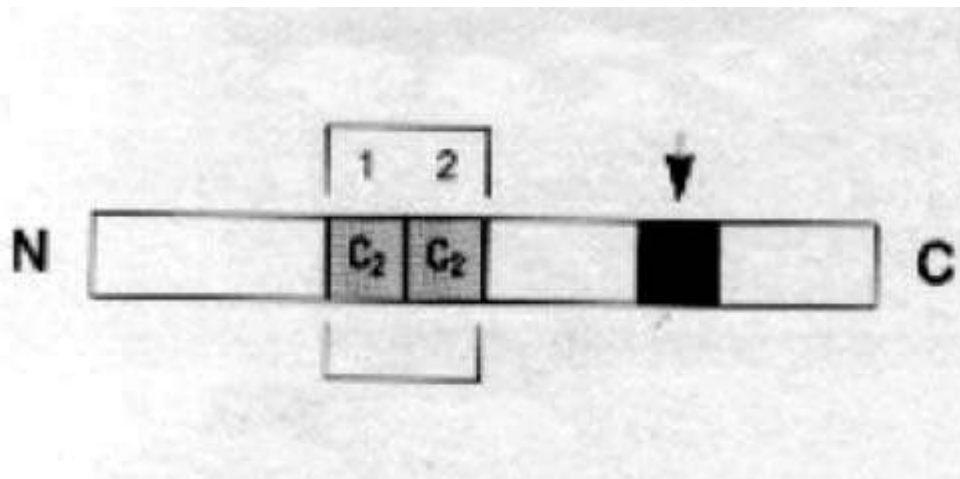
Ανατομική περιοχή στην κεφαλή/ τράχηλο	Ιστολογικός τύπος	Μέγεθος δείγματος	Ανοσοιστοχημική χρώση: Θετική δυσανταχερίνη σε > 50 % των καρκινικών κυττάρων	Ανοσοιστοχημική χρώση: Αρνητική δυσανταχερίνη σε > 50 % των καρκινικών κυττάρων
Στομ. Κοιλότητα και γλώσσα	Πλακώδες	114	81	33
Κάτω χείλος	Πλακώδες	50	22	28
Λάρυγγας	Πλακώδες	35	18	17
	Θηλώδες με αδιαφοροποίητα στοιχεία	21	4	17
	Θηλώδες χωρίς αδιαφοροποίητα στοιχεία	30	0	30
	Θυλακιώδες	10	0	10
	Αδιαφοροποίητο	31	19	12
Πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής/ τραχήλου		199	121	78

Τα σημαντικότερα μόρια προσκόλλησης της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών είναι το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 (147) (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1), το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-2 (148) (intercellular adhesion molecule-2, ICAM-2), το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-3 (149) (intercellular adhesion molecule-3, ICAM-3), το μόριο προσκόλλησης των αιμοπεταλίων και των ενδοθηλιακών αγγειακών κυττάρων (150) (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1), η διευθυνσιογόνος των βλεννογόνων ουσία προσκόλλησης (151) (mucosal addressin cell adhesion molecule- 1, MAdCAM-1), το μόριο προσκόλλησης των νευρικών κυττάρων (152) (neural cell adhesion molecule, NCAM) και το γνωστό καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (153) (carcinoembryonic antigen, CEA). Ειδικότερα, το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο ήταν γνωστό από το 1965, αργότερα όμως βρέθηκε ότι ανήκει στην υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών. Η μετανάστευση και το καλούμενο κύλισμα (rolling), των λευκοκυττάρων κατά μήκος των αγγείων, καθώς και οι στη συνέχεια ακολουθούσες διαδικασίες της αγγειακής πρόσφυσης των λευκοκυττάρων και της εξαγγείωσής τους, είναι αδύνατον να πραγματοποιηθούν αποκλειστικά και μόνο με τις σελεκτίνες, εμπλέκοντας πάντοτε μέλη της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών που έχουν προσκολλητικές ιδιότητες. Για τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ ενδοθηλιακών κυττάρων και T-λεμφοκυττάρων, σημαντικά είναι τα μόρια προσκόλλησης ICAM-1, ICAM-2 και VCAM-1, τα οποία λειτουργούν ως επιφανειακοί προσδέτες για τις LFA-1 –ή CD11a/CD18– και VLA-4 ιντεγκρίνες. Για τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ ενδοθηλιακών κυττάρων και T-λεμφοκυττάρων, περισσότερο σημαντικά είναι τα μόρια προσκόλλησης ICAM-1, ICAM-2 και VCAM-1, τα οποία λειτουργούν ως επιφανειακοί προσδέτες για τις LFA-1 ή CD11a/CD18– και VLA-4 ιντεγκρίνες. Το ICAM-1 –ή CD54– είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, μοριακού βάρους 90 kDa, με πέντε εξωκυτταρικές

περιοχές προσομοιάζουσες με ανοσοσφαιρίνη. Οι εικόνες 19 και 20 παρουσιάζουν σχηματικά τη δομή των προσκολλητικών μορίων ICAM-1 και ICAM-2.



Εικ. 19. Η δομή των προσκολλητικών μορίων ICAM-1



Εικ.20. Η δομή των προσκολλητικών μορίων ICAM-2

Οι σημαντικότεροι προσδέτες για το ICAM-1 είναι οι β2 ιντεγκρίνες LFA-1 και Mac-1 (CD11b/CD18), που εκφράζονται στα λευκοκύτταρα (152,154). Η σύνδεση γίνεται μέσω των περιοχών 1 και 2 της ανοσοσφαιρίνης. Επίσης, το ICAM-1 συνδέεται με ινωδογόνο, υαλουρονικό οξύ, ρινοϊούς, ερυθροκύτταρα επιμολυσμένα

με το πλασμάδιο *falciparum* καθώς και με το CD43 (σιαλοφορίνη). Το ICAM-1 είτε ανιχνεύεται ανοστοϊστοχημικά ως διαμεμβρανική πρωτεΐνη, είτε ανευρίσκεται σε διαλυτή μορφή στον ορό του αίματος (155). Εκφράζεται στα ενδοθηλιακά και στα επιθηλιακά κύτταρα, στα λεμφοκύτταρα, στα μονοκύτταρα, στα ηωσινόφιλα, στα κερατινοκύτταρα, στα δενδριτικά κύτταρα, στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, στα ηπατοκύτταρα και στους ινοβλάστες. Απορρύθμιση της έκφρασης του μορίου προς υψηλότερα του φυσιολογικού επίπεδα πραγματοποιείται από τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (παράγοντας νέκρωσης των όγκων- α , tumor necrosis factor- α , TNF- α , ιντερφερόνη- α , interferon- γ , IFN- γ και ιντερλευκίνη-1, interleukin-1, IL-1), ενώ αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, όπως τα γλυκοκορτικοειδή, ελαττώνουν την έκφραση του προσκολλητικού αυτού μορίου. Η πιο καλά μελετημένη λειτουργία του ICAM-1 είναι η σχετιζόμενη με την κυκλοφορία των ανοσοκυττάρων. Στις θέσεις της φλεγμονής, οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες προκαλούν αύξηση της έκφρασης του ICAM-1 στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα καθώς και ενεργοποίηση των λευκοκυτταρικών ιντεγκρινών LFA-1 και Mac-1. Αυτό οδηγεί σε προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο περιοχικό ενδοθήλιο, που είναι ένα απαραίτητο βήμα για τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων στη θέση της φλεγμονής. Ο κυτταρικός τύπος του ICAM-1 είναι σταθερά συνδεδεμένος με την κυτταρική μεμβράνη. Υφίσταται όμως και ο διαλυτός τύπος του ICAM-1 (soluble, sICAM-1), ο οποίος μπορεί να προσδιοριστεί στον ορό του αίματος με ειδική ενζυμική ανοσοδραστική δοκιμασία, ELISA (enzyme-linked immunospecific assay). Διαλυτές μορφές του ICAM-1 έχουν αναφερθεί στον ορό του αίματος, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στο βρογχοπνευμονικό έκπλυμα. Η διαλυτή μορφή του ICAM-1 προέρχεται από πρωτεολυτική περικοπή προδρόμου μορίου ICAM-1. Γενικά, αυξημένα επίπεδα ορού του διαλυτού ICAM-1 συσχετίζονται με διάφορες φλεγμονώδεις καταστάσεις που

προκαλούνται από βακτήρια, ιούς και αυτοάνοσες καταστάσεις, καθώς και με ορισμένα νεοπλάσματα. Ακόμη, μεταβολές του ICAM-1 έχουν ανευρεθεί σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας του ενήλικα (adult respiratory distress syndrome, ARDS). Τα κορτικοστεροειδή που χρησιμοποιούνται θεραπευτικά στην περίπτωση του ARDS αναστέλλουν την έκκριση του ICAM-1 καθώς και του μορίου προσκόλλησης ELAM-1 (155) (endothelial leukocyte adhesion molecule-1). Οι Chyczewski et al και Nakae et al, το 1995 και 1996, αντίστοιχα, έδειξαν ότι η διαλυτή μορφή του ICAM-1 παρουσιάζει διακυμάνσεις συσχετιζόμενες με τα επίπεδα μερικών ενδοτοξινών, του παράγοντα νέκρωσης των όγκων και μερικών κυτταροκινών σε περιπτώσεις σηψαιμίας (156). Σε πειραματοπάθειες ανευρέθηκαν επίσης αυξημένα επίπεδα των μορίων προσκόλλησης ICAM και VCAM. Αυξημένα επίπεδα ICAM-1 έχουν βρεθεί επίσης σε μεταμοσχευμένους ασθενείς. Το ICAM-2 έχει μοριακό βάρος 55 kDa και ευρίσκεται κυρίως σε υψηλά επίπεδα σε ενδοθηλιακά κύτταρα εν ηρεμία, εκκρίνεται όμως και από τα περισσότερα είδη λευκοκυττάρων (147,148,157). Η έκφρασή του δεν πυροδοτείται από την ενεργοποίηση κυτταροκινών. Αυτά τα χαρακτηριστικά κατανομής και έκφρασης του ICAM-2 είναι αντίθετα από τα αντίστοιχα του ICAM-1, καθώς αυτό ανευρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα στα λευκοκύτταρα, στα επιθηλιακά και στα εν ηρεμία ευρισκόμενα κύτταρα, ενώ η έκφρασή του διεγείρεται από την IFN- γ , τον TNF- α , την IL-1 και την LPS (λιποπολυσακχαρίδη) (148). Το ICAM-3 (CD50) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, μοριακού βάρους 120 kDa, και είναι προσδέτης των λευκοκυτταρικών ιντεγκρινών LFA-1 –CD11a/CD18, α L β 2– και α D β 2. Το ICAM-3 εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα από μη κυκλοφορούντα λευκοκύτταρα, όπως από μονοκύτταρα, λεμφοκύτταρα και ουδετερόφιλα, καθώς και από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, εμφανίζοντας ένα διακριτό τύπο έκφρασης συγκριτικά με τα μόρια ICAM-1 και ICAM-2 (149). Στα εν

ηρεμία T-κύτταρα, το ICAM-3 είναι ο κύριος προσδέτης για την LFA-1. Το ICAM-3 μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο στην έναρξη της ανοσιακής απόκρισης, της κυτταρικής προσκόλλησης και της μεταβίβασης του σήματος, καθώς προκαλεί αυξημένη προσκόλληση μέσω των οδών των β1 και β2 ιντεγκρινών (149). Φαίνεται ότι το ICAM-3 συσχετίζεται με λεμφώματα και μυελώματα, καθώς το αγγειακό ενδοθήλιο στις καταστάσεις αυτές εκκρίνει αυξημένα ποσά ICAM-3 (158). Διαλυτές μορφές του ICAM-3 ανευρίσκονται στο πλάσμα ως αποτέλεσμα πρωτεολυτικής αποκοπής από την κυτταρική επιφάνεια. Γενικά, τα ICAM μόρια, αποτελώντας προσδέτη ορισμένων ιντεγκρινών, μεσολαβούν σε ετεροτυπικού χαρακτήρα αντιδράσεις προσκόλλησης κυττάρου προς κύτταρο (cell cell adhesion molecules, CAMs). Το VCAM-1 (CD106) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, μοριακού βάρους 90 kDa, που εκφράζεται στην επιφάνεια ενεργοποιημένων ενδοθηλιακών κυττάρων και σε μια ποικιλία άλλου τύπου κυττάρων, περιλαμβανομένων των δενδριτικών κυττάρων, των μακροφάγων, των ιστών και των ινοβλαστών του μυελού των οστών (159). Το VCAM-1 ανιχνεύεται στον ορό του αίματος, προφανώς ως αποτέλεσμα πρωτεολυτικής αποκοπής από την κυτταρική επιφάνεια, με ανοσοενζυμικές ανοσολογικές δοκιμασίες (ELISA) (152). Το PECAM-1 (CD31), γνωστό και ως endoCAM, είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, μοριακού βάρους 120 kDa, που εκφράζεται σε μεγάλες ποσότητες από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των διακυτταρικών διασυνδέσεων και από τους υποπληθυσμούς των T-κυττάρων (160). Σε μικρότερες ποσότητες παράγεται από τα αιμοπετάλια, τα μονοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα. Εκφράζεται επίσης από μια ευρεία ποικιλία μυελοειδών και λεμφοειδών καρκινικών σειρών. Υφίστανται διάφοροι ισότυποι του μορίου. Συνδέεται με ομοτυπικό χαρακτήρα με τον εαυτό του (161) και ετεροτυπικά με την ιντεγκρίνη ανβ3. Το PECAM είναι απαραίτητο για τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων διαμέσου του ενδοθηλίου των

αγγείων στις διακυτταρικές διασυνδέσεις. Εμπλέκεται στις αλληλεπιδράσεις των CD8+ T-κυττάρων με στοιχεία των διακυτταρικών διασυνδέσεων, εφόσον διεγείρει τη μέσω ιντεγκρινών προσκόλληση (162). Ανευρίσκεται σε διαλυτή μορφή στο πλάσμα και η παρουσία αυτού του κυκλοφορούντος ισοτύπου του PECAM θεωρείται ότι ρυθμίζει τη διαενδοθηλιακή μετανάστευση των λευκοκυττάρων (162). Σχετικά πρόσφατα, αποδείχθηκε ότι το PECAM μόριο προσκόλλησης είναι πολύ ευαίσθητος δείκτης της νεοαγγείωσης που παρατηρείται στις περιπτώσεις νεοπλασμάτων, εμπλεκόμενο έτσι στη διαδικασία της μετάστασης με αιματογενή και λεμφογενή διασπορά (163). Το MAdCAM-1 είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, μοριακού βάρους 58 kDa, που βρίσκεται στο ενδοθήλιο ορισμένων αγγείων και εμπλέκεται στην εγκατοίκηση των λεμφοκυττάρων σε ειδικούς ιστούς, όπως στους λεμφαδένες και στο λεμφοειδή ιστό που εξορμάται από τους βλεννογόνους (151). Το μόριο αυτό συγκροτείται από δύο αμινοτελικές Ig περιοχές, εμφα νίζει ισχυρή ομολογία με τα μόρια ICAM-1 και VCAM-1, που ακολουθούνται από μια περιοχή που μοιάζει με τη μουκίνη και τελειώνει με μια περιοχή προσομοιάζουσα με την IgA. Υποδοχείς για το MAdCAM-1 είναι η ιντεγκρίνη $\alpha 4\beta 7$ και η L-σελεκτίνη της επιφάνειας των λευκοκυττάρων (151). Το μόριο προσκόλλησης νευρικών κυττάρων NCAM εκκρίνεται από μεγάλη ποικιλία τύπων κυττάρων, κυρίως νευρικής και μεσεγγυματικής προέλευσης (164). Η παρατήρηση ότι η έκφραση NCAM είναι περιορισμένη σε μεταναστεύοντα κύτταρα έδωσε την εντύπωση, αρχικά, ότι το μόριο αυτό εμπλέκεται στην κακοήθεια. Πραγματικά, οι Aoki et al έδειξαν ότι η απώλεια έκκρισης NCAM σε κυτταρικές σειρές ινοβλαστών ποντικών σχετίζεται με απώλεια έκκρισης της εξ επαφής αναστολής της αύξησης μετά από ιογενή μετασχηματισμό, προσφέροντας έτσι ένα δυναμικό μηχανισμό για την εμπλοκή του NCAM στην ανάπτυξη των όγκων. Πάντως, ανοσοϊστοχημικές μελέτες στην έκκριση του NCAM σε μια ποικιλία

ανθρώπων όγκων δεν έχουν μέχρι σήμερα υποστηρίξει αυτή την υπόθεση. Πράγματι, το NCAM είναι παρόν σε ποικίλο αριθμό νευρικών, νευροενδοκρινικών και μεσεγχυματικών εν γένει όγκων, οι οποίοι θα αναμενόταν να παρουσιάζουν χαμηλή ή πλήρη απώλεια έκφρασης NCAM. Τέτοιοι όγκοι είναι ο όγκος του Wilm, τα αδενώματα της υπόφυσης και τα φαιοχρωμοκυτώματα, καθώς και τα μικροκυτταρικά καρκινώματα του πνεύμονα (165,166). Το NCAM αποτελεί προσδέτη των μορίων προσκόλλησης α4β1 ιντεγκρινών (VLA-4), τα οποία ανευρίσκονται στα λευκοκύτταρα. Το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο, CEA, ανακαλύφθηκε το 1965 ως μια 180 kDa ογκοεμβρυϊκή γλυκοπρωτεΐνη, η οποία ήταν παρούσα στον ορό ασθενών με καρκίνωμα του παχέος εντέρου. Έκτοτε, κλωνοποιήθηκε και αποδείχθηκε ότι είναι μέλος της οικογένειας IgSF, που μεσολαβεί στη μη εξαρτώμενη εξ ασβεστίου ομοτυπική συσσώρευση των κυτταρικών σειρών επί καρκίνου του παχέος εντέρου (167). Προσθήκη του αντίστοιχου συμπληρωματικού DNA σε κύτταρα ωοθηκών κινέζικων hamster (chinese hamster ovary, CHO) αυξάνει την ομοτυπική κυτταρική συσσώρευση σε μοντέλο ανεξάρτητο της παρουσίας ιόντων ασβεστίου, επιβεβαιώνοντας έτσι το ρόλο του CEA ως υποδοχέα προσκόλλησης κυττάρου προς κύτταρο (168). Ωστόσο, σε κυτταρικές σειρές, διαταραχή της λειτουργίας του CEA με αντι-CEA μονοκλωνικά αντισώματα δεν αναστέλλει πάντοτε την κυττάρου προς κύτταρο προσκόλληση και, επιπλέον, CEA, θετικές κυτταρικές σειρές (π.χ. LS174T) δεν επιτυγχάνουν πάντοτε προσκόλληση κυττάρου προς κύτταρο. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η κυτταρική προσκόλληση στην οποία μεσολαβεί το CEA απαιτεί τη συνύπαρξη και άλλων μορίων ή ότι εναλλακτικά το CEA μπορεί να λειτουργήσει ως ένα επιπρόσθετο μόριο που ρυθμίζει την προσκολλητική δραστηριότητα και άλλων προσκολλητικών πρωτεϊνών (169). Δέον να σημειωθεί ότι το CEA εκκρίνεται στην

πλειονότητα των κολοορθικών καρκινωμάτων, αλλά παράγεται και φυσιολογικά μέσα στις κολονικές κρύπτες και έτσι δεν είναι ακόμη γνωστό αν το CEA μπορεί να υποβοηθήσει στην ανάπτυξη και την εξέλιξη του κολοορθικού καρκίνου. Το 1993, οι Jothy et al έδειξαν ότι τα καρκινικά κύτταρα σε καρκίνο του παχέος εντέρου που βρίσκονται στη διηθούσα πλευρά του όγκου και όπου ενδεχομένως απαιτείται μειωμένη κυτταρική προσκόλληση, παράγουν 2,6 φορές περισσότερο mRNA CEA σε σύγκριση με τα καρκινικά κύτταρα που βρίσκονται κοντά στην αυλική επιφάνεια του όγκου (59). Οι ίδιοι αυτοί ερευνητές διατύπωσαν την άποψη ότι το CEA έχει διπλή λειτουργία, μία φορά λειτουργώντας ως προσκολλητική πρωτεΐνη και, εναλλακτικά, μία άλλη ενεργώντας ως αντιπροσκολλητική πρωτεΐνη. Το *DCC* (deleted in colon cancer) είναι ένα γονίδιο κατασταλτικό του όγκου, που έχει προσδιοριστεί και κλωνοποιηθεί με βάση τις συχνά παρατηρούμενες εναλλαγές που σημειώνονται σε μια περιοχή του χρωμοσώματος 18q σε περιπτώσεις κολοορθικών καρκίνων (170). Γενετικές εναλλαγές στο *DCC* γονίδιο βρίσκονται στο 50% των μεγάλων (>1 cm) κολοορθικών αδενωμάτων και σε ποσοστό >70% επί διηθητικών κολοορθικών καρκινωμάτων (171). Άλλες μελέτες των τελευταίων ετών έχουν δείξει ότι η αδρανοποίηση του *DCC* γονιδίου μπορεί να συμβεί όχι μόνο στις περιπτώσεις κολοορθικού καρκίνου, αλλά επίσης και στο μαστό (172) στον προστάτη και στην ουροδόχο κύστη (173) στο ενδομήτριο (174) και σε παγκρεατικούς όγκους. Ωστόσο, για να εκτιμηθεί ο ρόλος του *DCC* γονιδίου ως κατασταλτικού των όγκων γονιδίου σε επιθηλιακά κύτταρα, απαιτούνται λεπτομερέστερες μελέτες.

Υπάρχουν τρία μέλη της ομάδας των σελεκτινών: η L-σελεκτίνη (83) (leukocyte selectin), η E-σελεκτίνη (81) (endothelial selectin) και η P-σελεκτίνη (83) (platelet selectin). Ειδικότερα, κάθε σελεκτίνη περιέχει μια N-τελική περιοχή C-τύπου λεκτίνης, που παριστά την περιοχή αναγνώρισης των υδατανθράκων του αντιγόνου

και ακολουθείται από ένα μοτίβο που μοιάζει με τον επιδερμικό παράγοντα αύξησης (epidermal growth factor, EGF), ενώ ακολουθεί ποικίλος αριθμός βραχέων επαναλήψεων που μοιάζουν με εκείνες των πρωτεϊνών του συμπληρώματος(175). Αυτά, στο εξωκυτταρικό μέρος της σελεκτίνης. Υπάρχει ακόμη, μια διαμεμβρανική περιοχή καθώς και μια βραχεία κυτταροπλασματική περιοχή, όπως ήδη αναφέρθηκε προηγουμένως. Σε αντίθεση με τα περισσότερα άλλα μόρια προσκόλλησης, ο ρόλος των σελεκτινών περιορίζεται αυστηρά στις αλληλεπιδράσεις των λευκοκυττάρων με το ενδοθήλιο των αγγείων.

Η L-σελεκτίνη (CD62L, LECAM-1, LAM-1, gp90MEL-14) έχει μοριακό βάρος 74 kDa στο λεμφοκυτταρικό της τύπο και 90 kDa στον ουδετεροφιλικό της τύπο και εκφράζεται στα λευκοκύτταρα. Η πλειονότητα των Β-κυττάρων και τα παρθενικά Τ-κύτταρα εκφράζουν την L-σελεκτίνη, ενώ μόνο ένας υποπληθυσμός των Τ-κυττάρων μνήμης και των κυττάρων φυσικών φονέων (natural killer cells, NK) είναι θετικός στην έκφραση L-σελεκτίνης. Μετά από τη διαφοροποίηση της μυελικής σειράς, η L-σελεκτίνη απαντάται στα περισσότερα κυκλοφορούντα ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και ηωσινόφιλα. Οι πρώιμες μορφές των προγεννητόρων της ερυθράς σειράς εκφράζουν επίσης την L-σελεκτίνη, αλλά τα ώριμα ευθροκύτταρα δεν έχουν αυτή την ικανότητα. Η L-σελεκτίνη μεσολαβεί στη σύνδεση του ενεργοποιημένου ενδοθηλίου σε θέσεις φλεγμονής με τα λευκοκύτταρα, όπως και στη δέσμευση των λεμφοκυττάρων με υποδοχείς ιντεγκρινών στους περιφερικούς λεμφαδένες κατά τη διαδικασία της λεμφοκυτταρικής εγκατοίκησης (175). Μέσω αυτού του μηχανισμού, επιτελείται εν μέρει η διαδικασία της μετάστασης των καρκινικών όγκων στους λεμφαδένες. Το MAdCAM-1 μόριο, αποτελεί προσδέτη της L-σελεκτίνης (175). Υπάρχουν όμως και άλλοι προσδέτες για την L-σελεκτίνη που εκφράζονται από ένα μεγάλο εύρος ιστών, και κυρίως του κεντρικού νευρικού συστήματος. Τα

λεμφοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα παρουσιάζουν αναστρέψιμη απώλεια της έκφρασης της L-σελεκτίνης μέσα σε λίγα λεπτά μετά από κυτταρική ενεργοποίηση, που προκαλείται με την ενδοπρωτεολυτική απελευθέρωση του υποδοχέα από την κυτταρική επιφάνεια. In vivo, η απώλεια της L-σελεκτίνης από την επιφάνεια των ουδετεροφίλων προλαμβάνει την εγκατάστασή τους σε φλεγμονώδεις περιοχές. Η διαλυτή L-σελεκτίνη είναι κατά 3 kDa μικρότερη από την επιφανειακή L-σελεκτίνη και αποτελεί τη βιοδραστική της μορφή. Αυξημένα επίπεδα L-σελεκτίνης έχουν ανευρεθεί σε ασθενείς με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS), λευχαιμίες, και κακοήθεις όγκους. Ελαττωμένα επίπεδα L-σελεκτίνης έχουν σημειωθεί σε ασθενείς με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (ARDS) (154).

Η E-σελεκτίνη –CD62E ή ενδοθηλιακό μόριο προσκόλλησης των λευκοκυττάρων-1, ELAM-1– έχει μοριακό βάρος 95 kDa και εκφράζεται από ενδοθηλιακά κύτταρα που έχουν ενεργοποιηθεί από κυτταροκίνες (81). Η έκφρασή της φθάνει στο μέγιστο σημείο 4–6 ώρες μετά από τη διέγερση με κυτταροκίνες και στη συνέχεια μειώνεται μέχρι να επανέλθει στα βασικά επίπεδα μέσα σε 24 ώρες. Η E-σελεκτίνη μεσολαβεί σε αντιδράσεις προσκόλλησης ουδετεροφίλων, μονοκυττάρων και μερικών T-κυττάρων μνήμης προς το ενδοθήλιο των αγγείων. Έχει ανιχνευτεί στο αρθρικό υγρό, σε περιπτώσεις απόρριψης καρδιακών και νεφρικών αλλομοσχευμάτων, και στα αγγεία του δέρματος σε ασθενείς με ψωρίαση και φλεγμονή του δέρματος. Ακόμη, έχει ανιχνευτεί σε δερματίτιδα εξ επαφής και σε επιβραδυνόμενου τύπου αντιδράσεις υπερευαισθησίας (83). Έχουν ανιχνευτεί διάφοροι προσδέτες της E-σελεκτίνης που εκφράζονται από τα ουδετερόφιλα του αίματος, τα μονοκύτταρα και τα λεμφοκύτταρα, όπως είναι ο προσδέτης ESL-1185 (E-selectin ligand-1), με μοριακό βάρος 150 kDa και ο προσδέτης PSGL-1185 (P-

selectin glycoprotein ligand-1). Η E-σελεκτίνη βρίσκεται σε βιολογικά ενεργό μορφή στον ορό του αίματος, προφανώς ως αποτέλεσμα πρωτεολυτικής αποκοπής από την κυτταρική επιφάνεια, και σε υψηλά επίπεδα σε ασθενείς με διάφορες φλεγμονώδεις παθήσεις (153,154). Διαλυτή E-σελεκτίνη ανευρίσκεται και στο αίμα υγιών ατόμων. Σε περιπτώσεις πλευριτίδων, έχει καταδειχθεί ότι η έκφραση της E-σελεκτίνης στο πλευριτικό υγρό είναι σαφώς μεγαλύτερη σε πλευρίτιδα καλοήθους αιτιολογίας, συγκριτικά με την κακοήθη πλευρίτιδα, κάτι που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης για τη διαφορική διαγνωστική των δύο καταστάσεων.

Σε περιπτώσεις κακοηθειών, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι με αντισώματα κατά της E-σελεκτίνης αναστέλλεται η προσκόλληση που προκαλείται *in vitro* μεταξύ καρκινικών κυττάρων του παχέος εντέρου που εκκρίνουν το αντιγόνο Lewis και ενδοθηλιακών κυττάρων που έτυχαν προηγουμένως ενεργοποίησης με κυτταροκίνες. Στις κακοήθειες, ένα άλλο μόριο ενδοθηλιακής προσκόλλησης, το Lu-ECAM-1 που παράγεται στα αγγεία των πνευμόνων, μπορεί να ενοχοποιηθεί στη μεταστατική εμφύτευση καρκινικών κυττάρων του κακοήθους μελανώματος στον πνεύμονα, ενώ αντισώματα κατά του ίδιου μορίου μπορεί να αναστείλουν τη μεταστατική διεργασία. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι στον καρκίνο του πνεύμονα από πλακώδη κύτταρα (squamous cell carcinoma) τα επίπεδα των σελεκτινών (E- και P-) είναι σημαντικά αυξημένα, πράγμα όμως που δεν παρατηρείται στο αδenoκαρκίνωμα του πνεύμονα. Έτσι, ο προσδιορισμός των επιπέδων έκφρασης των δύο προαναφερθεισών σελεκτινών θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως διαφοροδιαγνωστικό κριτήριο.

Η P-σελεκτίνη –CD62P ή GMP-140 ή PADGEM– έχει μοριακό βάρος 140 kDa και εκκρίνεται από τα σωμάτια Weibel-Palade των ενδοθηλιακών κυττάρων αλλά και από τα α-κοκκία των αιμοπεταλίων. Μεταφέρεται ταχέως στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και των αιμοπεταλίων ως απάντηση σε μια ποικιλία

φλεγμονωδών παραγόντων όπως η θρομβίνη, η ισταμίνη, οι παράγοντες του συμπληρώματος, οι ελεύθερες ρίζες και οι κυτταροκίνες (83). Η διάρκεια ζωής της P-σελεκτίνης στην επιφάνεια των κυττάρων είναι πολύ βραχεία και διαρκεί λίγα μόνο λεπτά, καθιστώντας την ιδανικό υπονήφιο για τη μεσολάβηση σε πρώιμες φάσεις των αντιδράσεων λευκοκυττάρων με ενδοθηλιακά κύτταρα. Ένας προσδέτης για την P-σελεκτίνη είναι η PSGL-1, που αναφέρθηκε και προηγουμένα. Προκειμένου να λειτουργήσει ως προσδέτης, χρειάζεται να υποστεί ειδική γλυκοζυλίωση. Η P-σελεκτίνη μεσολαβεί στην προσκόλληση ουδετεροφίλων και μονοκυττάρων με ενεργοποιημένα αιμοπετάλια όπως και ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ακόμα, μεσολαβεί στη δέσμευση των ενεργοποιημένων Β-κυττάρων με έναν υποπληθυσμό των Τ-κυττάρων σε διεγερμένο ενδοθήλιο *in vitro*. Η κυκλοφορούσα στον ορό διαλυτή P-σελεκτίνη, που είναι και η λειτουργικά ενεργός, είναι μικρότερη από την επιφανειακή P-σελεκτίνη λόγω αποκοπής μικρού τμήματος του αρχικού μορίου.

Στην μεταστατική διαδικασία παίζουν λοιπόν ρόλο μόρια προσκόλλησης των καρκινικών κυττάρων και μόρια προσκόλλησης των ιστών που τα υποδέχονται (σύμφωνα και με την αρχική θεωρία του Coman), αλλά και άλλοι παράγοντες μεταξύ των οποίων και οι καλούμενες “addressins” (διευθυνσιογόνες ουσίες σε ελεύθερη μετάφραση), οι οποίες προσδιορίζουν ρόλους στο κύκλωμα όγκος-θέση εγκατάστασης-θέση μετάστασης. Οι παραπάνω παρατηρήσεις έχουν οδηγήσει στη διατύπωση της υπόθεσης «σπόρος και χώμα» (“seed and soil”) σχετικά με τη διαδικασία της μετάστασης, ότι δηλαδή εκτός από τη διηθητική ικανότητα του όγκου, απαιτείται και πρόσφορο έδαφος για την υποδοχή των καρκινικών κυττάρων, που δημιουργούν τη μεταστατική εστία (176).

4. ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ

Στις ημέρες μας, οι προηγμένες δυνατότητες της επιστήμης και της τεχνολογίας επιτρέπουν την πλήρη διελεύκανση και μελέτη της δομής και της λειτουργίας μιας συγκεκριμένης πρωτεΐνης. Οι δυνατότητες προκαθορισμένων γενετικών παραλλαγών και παρεμβάσεων στη δομή των κυττάρων σε επίπεδο εργαστηρίου, μαζί με τις υφιστάμενες δυνατότητες παραγωγής μονοκλωνικών αντισωμάτων που εκλεκτικά κατευθύνονται εναντίον ορισμένων μορίων προσκόλλησης, κατέστησαν εφικτή την μελέτη των βιοχημικών, φυσιολογικών, βιολογικών και γενετικών χαρακτηριστικών μιας συγκεκριμένης πρωτεΐνης.

Στην πλειονότητα των ανθρώπινων όγκων έχουν προσδιοριστεί σήμερα μεταβολές σε ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά των πρωτεϊνών που λειτουργούν ως υποδοχείς προσκόλλησης. Ο προσδιορισμός αυτός έγινε με τη χρήση πειραματικών συστημάτων *in vitro* και με ανοσοιστοχημικές μελέτες *in vivo*. Σήμερα, είναι πλέον κεκτημένη γνώση, ότι βασικές συνιστώσες του καρκίνου, όπως ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός, η αποδιοργάνωση της κυτταρικής και μορφολογικής διαφοροποίησης, η διήθηση και ο αποικισμός των καρκινικών κυττάρων σε όργανα μακριά από την πρωτοπαθή εστία που οδηγεί στη μεταστατική διαδικασία, μπορούν να ερμηνευτούν, τουλάχιστον εν μέρει, με τις αλλαγές που παρατηρούνται στη δομή και λειτουργία των παραπανω πρωτεϊνών και που αντανακλούν τις μεταβολές στις προσκολλητικές ιδιότητες των καρκινικών κυττάρων. Έτσι, η ελάττωση στην προσκολλητική δυνατότητα ενός κυττάρου προς στοιχεία της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας του περιβάλλοντος του, μπορεί να επιτρέψει στα νεοπλασματικά κύτταρα να διαφύγουν από τον έλεγχο που φυσιολογικά ασκείται από το εξωκυτταρικό περιβάλλον τους και, κατά συνέπεια, να γίνουν περισσότερο ευκίνητα,

αποκτώντας έτσι έναν πιο διηθητικό φαινότυπο που θα επιτρέψει την πρόοδο της καρκινικής εξεργασίας.

Ειδικότερα έχει αποδειχθεί, ότι οι υποδοχείς προσκόλλησης και οι σχετιζόμενες με αυτούς πρωτεΐνες-προσδέτες του κυτταροσκελετού συμμετέχουν στη διαδικασία της αγωγής του σήματος (signal transduction) μεταφέροντας διεγερτικά ή και ανασταλτικά μηνύματα της αύξησης. Άρα, και εδώ, ποσοτικές και ποιοτικές διαταραχές των μορίων προσκόλλησης μπορεί να συμβάλλουν στην ανεξέλεγκτη υπερπλασία των νεοπλασματικών κυττάρων.

Μεταβολές ποιοτικού ή ποσοτικού χαρακτήρα σε αυτά τα μόρια έχουν άμεσο αντίκτυπο στη δομή και την αρχιτεκτονική του επιθηλίου, διαταραχή που σαφώς χαρακτηρίζει την καρκινική διαδικασία, και ειδικά στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, όπου η μεγάλη πλειοψηφία των νεοπλασμάτων έχουν επιθηλιακή προέλευση. Η απώλεια ελέγχου της διατήρησης φυσιολογικών διακυτταρικών δεσμών είναι στοιχείο απαραίτητο προκειμένου το καρκινικό κύτταρο να προσβάλλει έναν ιστό, είτε κατά την διήθηση κατά συνέχεια ιστού, είτε προσβάλλοντάς τον κατά το αρχικό στάδιο της μεταστατικής διαδικασίας.

Η ύπαρξη ενός μοριακού δείκτη ή ενός πάνελ μοριακών δεικτών, με προγνωστική ή διαγνωστική αξία αποτελεί ελκυστικό στόχο της μοριακής επιστήμης για τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Και τούτο γιατί, παρά τα οργανωμένα πρωτόκολα σταδιοποίησης και θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου, ο κλινικός ιατρός ευρίσκεται ενώπιον θεραπευτικών διλημμάτων καθημερινά. Ειδικά σε ότι αφορά την πρόγνωση της νόσου, πολλές έρευνες δείχνουν ότι η πρόοδος στον τομέα της πρόγνωσης κατά τις τελευταίες δεκαετίες είναι οριακή ή μηδενική, παρά τον εκσυγχρονισμό στα χειρουργικά, ακτινοθεραπευτικά και χημειοθεραπευτικά μέσα (7).

Αυτό, θα μπορούσε να αποδοθεί στην έλλειψη καταλλήλων δεικτών για την διάγνωση κατά το άρχικό στάδιο ή την έγκαιρη διάγνωση των υποτροπών της νόσου. Η θεραπεία της νεοπλασίας είναι πιο αποτελεσματική όταν η έκταση της νόσου στη πρωτοπαθή εστία είναι μικρή και η λεμφαδενική μετάσταση ελάχιστη. Η έγκαιρη και ακριβής διάγνωση της νόσου θα επιτρέψει την αύξηση στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας, στα αρχικά αυτά στάδια της νόσου. Για το λόγο αυτό, είναι πιθανό η ανεύρεση και κλινική χρήση νεών μοριακών δεικτών να επιτρέψει την βελτίωση των προγνωστικών δεικτών της νόσου.

Υπάρχει μεγάλη προσπάθεια σε παγκόσμια κλίμακα να βρεθούν μοριακοί δείκτες για τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, που να μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικά μέσα για την εκτίμηση των θεραπευτικών στρατηγικών (8,9). Τελευταία, έγινε προσπάθεια να ανιχνευτούν μοριακοί δείκτες με τις παραπάνω ιδιότητες σε σωματικά υγρά και ειδικά στο σίελο (177). Η ανάλυση των δεικτών αυτών σε εκκρίσεις από τη στοματική κοιλότητα είναι πιθανό να συμβάλλει στην πρόωμη διάγνωση ατόμων υψηλού κινδύνου για μελλοντική ανάπτυξη καρκίνου κεφαλής και τραχήλου αλλά και να βοηθήσει στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της επιλεγόμενης θεραπείας μετά την αρχική διάγνωση. Επειδή, ανάλογα με την εντόπιση του όγκου στην κεφαλή και τράχηλο, η πρόσβαση για λήψη υλικού και εκτίμηση των δεικτών μπορεί να μην είναι ευχερής εκτός του χειρουργείου, η χρήση σιέλου μπορεί να έχει εξαιρετικό πλεονέκτημα στην κατεύθυνση αυτή.

Οι τεχνικές αυτές χρησιμοποιούν κυρίως mRNA απο σίελο που λαμβάνεται από τη στοματική κοιλότητα. Αυτό το μόριο φαίνεται ότι προέρχεται από ποικίλες πηγές που περιλαμβάνουν, όχι μόνο το σίελο που παράγεται από τους τρεις μείζονες και πολλαπλούς ελάσσονες σιελογόνους αδένες αλλά και από πλήθος κυττάρων του

επιθηλίου, συνεπώς και του όγκου, που έχουν αποπέσει στις βλεννογονικές κοιλότητες της κεφαλής και του τραχήλου. Στους δείκτες αυτούς περιλαμβάνονται οι ιντερλευκίνες 6 και 8, μεταλλοπρωτεϊνάσες, η κυτοκερατινη 17, οι πρωτεΐνες ακτίνη και μυοσίνη και η πρωτεΐνη MAGE (Melanoma Associated Gene) (177). Παρά τις παραπάνω ανακοινώσεις όμως, πρέπει να σημειωθεί ότι η έρευνα στην κατεύθυνση αυτή είναι ακόμα σε αρχικό στάδιο. Οι δείκτες αυτοί συχνά χαρακτηρίζονται από χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα και χρησιμοποιούνται για την ώρα μόνο σε ερευνητικό επίπεδο.

Όπως συζητήθηκε στο γενικό μέρος του παρόντος πονήματος, αλλά θεωρούμε σκόπιμο να συνοψίσουμε και εδώ, τα μόρια προσκόλλησης έχουν κερδίσει το ερευνητικό ενδιαφέρον παγκόσμια ως πιθανοί δείκτες για την έγκαιρη διάγνωση νεοπλασιών. Είναι ήδη γνωστό ότι η διαλυτή E καντερίνη σχετίζεται με τον ιστολογικό βαθμό κακοήθειας του όγκου στον καρκίνο του παχέως εντέρου, τον καρκίνο των ωοθηκών, τα καρκινώματα της ουροδόχου κύστης και σχετίζεται με την άυξηση του PSA στον καρκίνο του προστάτη (173). Επίσης αναφορές στη βιβλιογραφία έχουν γίνει για ρόλο του μορίου στον γαστρικό καρκίνο και στον καρκίνο του πνεύμονα (59)(8,9).

Ας σημειωθεί επίσης, ότι η προσφάτως ανακαλυφθείσα πρωτεΐνη δυσκαντερίνη έχει μελετηθεί ελάχιστα στα πλακώδη καρκινώματα κεφαλής και τραχήλου. Στις υπάρχουσες μελέτες στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου όμως, η δυσκαντερίνη φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα πρόγνωσης. Στον Πίνακα VI, στο γενικό μέρος, ανασκοπούνται τα αποτελέσματα μελετών στην ανατομική περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου (Πίνακας VI). Προγνωστική αξία στην καταστολή της έκφρασης της δυσκαντερίνης, έχει αναδειχτεί σε διάφορα νεοπλάσματα (142) όπως τον καρκίνο του παχέως εντέρου (143), στο παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα (144), και

στο μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (32,142). Μελέτη στο εργαστήριο μας έχει επίσης επιβεβαιώσει την προγνωστική αξία της δυσκαντερίνης στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου (145) και μαστού (146).

Στην κλινική πράξη, η θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με N0 τραχήλο, η απόφαση μεταξύ χειρουργικής αντιμετώπισης ή συνδυασμού ακτινοθεραπείας, η παντελής έλλειψη ουσιαστικών θεραπευτικών μέσων για ασθενείς με μεταστατική νόσο αποτελούν μερικά από τα καθημερινά προβλήματα για τον χειρουργό και τον παθολόγο ογκολόγο. Στα στάδια της νόσου, όπου περισσότερες από μία θεραπευτικές μέθοδοι παρουσιάζουν ισοδύναμα αποτελέσματα, η εμπειρία του κλινικού ιατρού προς τη χειρουργική ή ακτινοθεραπευτική αντιμετώπιση αλλά και η επιλογή του ασθενούς έχουν σήμερα πρωτεύοντα ρόλο. Παρά όμως το γεγονός ότι στα συγκεκριμένα στάδια, οι διάφορες πιθανές θεραπείες έχουν ισοδύναμα στατιστικά αποτελέσματα, είναι γενικά αποδεκτό, ότι τα υποσύνολα των ασθενών που θα ανταποκριθούν καλύτερα σε συγκεκριμένες θεραπείες (ακτινοβολήση, χημειοθεραπεία ή χειρουργική) είναι συγκεκριμένα. Το ποια είναι τα υποσύνολα αυτά , δηλαδή ποίοι είναι οι ασθενείς που θα ωφεληθούν παραδείγματος χάριν από την ακτινοθεραπεία, είναι προς το παρόν άγνωστο, αλλά ο ρόλος διαγνωστικών και προγνωστικών δεικτών διαφαίνεται να αποτελέσει μια σημαντική παράμετρο στο μέλλον και προς στην κατεύθυνση αυτή.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

I). Στη μελέτη μας, επιλέξαμε να χρησιμοποιήσουμε ενδεικτικά τα διαλυτά μόρια προσκόλλησης E-καντερίνη, ICAM-1, VCAM-1, PECAM και E-σελεκτίνη λόγω της προυπάρχουσας βιβλιογραφίας που υποστηρίζει τον ρόλο των μορίων αυτών στα πλακώδη καρκινώματα.. Η παρούσα μελέτη είναι ουσιαστικά η πρώτη στην παγκόσμια βιβλιογραφία που επιχειρεί να εκτιμήσει ταυτόχρονα ένα πάνελ διαλυτών και ανοσοιστοχημικά καθοριζόμενων δεικτών. Και, αν και ακόμα ασαφές, είναι πιθανόν ότι στο μέλλον οι μελέτες θα στραφούν στην χρήση συνδυασμού πολλαπλών μοριακών δεικτών με τη μορφή ενός πάνελ, κατά τη διάγνωση και την εκτίμηση της πρόγνωσης των διαφόρων νεοπλασιών.

II). Στα αποτελέσματα της μελέτης παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην έκφραση του μορίου της διαλυτής E-καντερίνης μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων, όπως επίσης και μεταξύ ασθενών σε αρχικό ή προχωρημένο στάδιο . Στις ανοσοιστοχημικές μελέτες του μορίου επίσης, η E- καντερίνη, υπόεκφράζεται στα καρκινικά κύτταρα των όγκων κεφαλής και τραχήλου. Η έκφραση της E- καντερίνης στα καρκινικά κύτταρα ήταν σαφώς μικρότερη από την έκφραση της στα φυσιολογικά κερατινοκύτταρα. Ενισχυόμενη από τις ήδη υπάρχουσες μελέτες στη βιβλιογραφία, η παρούσα διατριβή προσφέρει για πρώτη φορά ισχυρές ενδείξεις ότι ο συνδυασμός διαλυτών μορίων προσκόλλησης που ανιχνεύονται στον ορό του ασθενούς και η ανοσοιστοχημική μελέτη χειρουργικών παρασκευασμάτων από την διαγνωστική ή θεραπευτική χειρουργική επέμβαση του ασθενούς, μπορεί να προσφέρει αξιόλογες διαγνωστικές και πιθανόν προγνωστικές πληροφορίες για την νόσο. Φυσικά, το τελευταίο, θα απαιτήσει τη διενέργεια ακόμα μεγαλύτερου αριθμού ασθενών και προοπτική πολυετή παρακολούθηση και μελέτη δεικτών επιβίωσης ,

υποτροπής και μετάστασης προκειμένου να προκύψουν εδραιωμένα επιστημονικά συμπεράσματα. Ειδικά, ένας ελκυστικός στόχος μελέτης για το μέλλον αλλά και για τη συνέχιση της παρούσας μελέτης θα ήταν, η ευρεία, προδρομική μελέτη των παραπάνω μορίων σε ασθενείς κεφαλής και τραχήλου σε συνάρτηση με τη μέθοδο θεραπευτικής αντιμετώπισης και την έκβαση αυτής.

III). Σε ότι αφορά το μόριο της δυσκαντερίνης, τα αποτελέσματα μας συμπίπτουν με αυτά των ολίγων υπάρχουσων στη βιβλιογραφία μελετών. Το μόριο της δυσκαντερίνης φαίνεται να εκφράζεται στις περιοχές όπου οι συνδέσεις μεταξύ κυττάρων είναι χαλαρές. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η δυσκαντερίνη βρέθηκε να εκφράζεται περισσότερο στην περιφέρεια των καρκινικών φωλεών από κύτταρα που είχαν “αποκοπεί “ από την κύρια μάζα του όγκου και από κύτταρα που βρίσκονταν στο μέτωπο εισβολής του όγκου στον πέριξ φυσιολογικό ιστό και μάλιστα, στα κύτταρα της βασικής στιβάδας του φυσιολογικού επιθηλίου καθώς και τα λεμφοκύτταρα. Γενικά, τα καρκινικά κύτταρα που εξέφραζαν δυσκαντερίνη ήταν αρνητικά στην E-καντερίνη. Η υπερέκφραση της δυσκαντερίνης συσχετίστηκε ισχυρά με την υποέκφραση της E- καντερίνης (χ^2 , $P < 0.001$) και την ύπαρξη λεμφαδενικών μεταστάσεων (χ^2 , $P < 0.001$). Τα ευρήματα μας είναι συμβατά με αυτά του Hirohashi κατά τον αρχικό χαρακτηρισμό και κλωνοποίηση του μορίου το 2001. Σε αυτή τη μελέτη του 2001, η έκφραση δυσκαντερίνης σε κυτταρικές σειρές βρέθηκε να επάγει την μειωμένη έκφραση της E-καντερίνης σε μετα μεταφραστικό επίπεδο και μάλιστα με το μηχανισμό γλυκοζυλίωσης και αλληλεπίδρασης με την πρωτεΐνη ακτίνη για αλλαγή της δομής του μορίου της E-καντερίνης (132).

IV). Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι σημαντικά ήταν τα αποτελέσματα μας για τα διαλυτά μόρια προσκόλλησης ICAM-1, VAM-1 και E- σελεκτίνη, όπου με στατιστική σημαντικότητα απεδείχθη η διαφορά στα επίπεδα της έκφρασης

τωνμορίων αυτών σε ορό ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου σε σύγκριση με υγείς μάρτυρες. Μέχρι σήμερα, και στο μέγιστο των γνώσεων μας, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που εκτιμά την έκφραση των διαλυτών αυτών μορίων προσκόλλησης συγκεκριμένα στα καρκινώματα κεφαλής και τραχήλου. Και όπως και με τη μελέτη της E-καντερίνης και δυσκαντερίνης, πλήθος ερωτημάτων δύναται να προκύψει από τα αρχικά αυτά αποτελέσματα. Τα ερωτήματα αυτά αφορούν στην εξήγηση των παραπάνω αποτελέσματος σε επίπεδο παθοφυσιολογίας και στην ύπαρξη πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των μορίων αυτών, σε ρύθμιση της έκφρασής τους από άλλα μόρια και ακόμα στην εξήγηση του ακριβούς φυσιολογικού τους ρόλου στην καρκινογένεση. Σίγουρα όμως, και αφού η παρούσα μελέτη έχει κλινικό προσανατολισμό, τα ευρήματα αυτά μπορούν να αποτελέσουν την απαρχή έγερσης επιστημονικού ενδιαφέροντος και προς τα μόρια αυτά και για πιθανό μελλοντικό τους ρόλο ως διαγνωστικών ή προγνωστικών δεικτών στην κλινική πράξη.

V). Ισχυρά πλεονεκτήματα των υπό μελέτη μορίων ως πιθανών διαγνωστικών και προγνωστικών δεικτών είναι η σχετικά εύκολη ανίχνευση τους στον ορό και η γενικά χαμηλή τιμή της εξέτασης. Έτσι έχουν τα χαρακτηριστικά εκείνα που θα επέτρεπαν εύκολα να ενσωματωθούν στην αρχική εκτίμηση και μετέπειτα παρακολούθηση ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, εφόσον η διαγνωστική και προγνωστική τους αξία αποδειχθεί.

6. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η πρόγνωση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου παραμένει αμετάβλητη κατά τις τελευταίες δεκαετίες παρά την πρόοδο σε θεραπευτικές και διαγνωστικές μεθόδους. Αυτό καθιστά επιτακτική την ανάγκη ανεύρεσης νέων διαγνωστικών και προγνωστικών δεικτών. Τα μόρια προσκόλλησης, λόγω του αποδεδειγμένου ρόλου τους στην ανάπτυξη και στην εξάπλωση της καρκινικής εξεργασίας, αποτελούν αντικείμενο μελέτης στο συγκεκριμένο τομέα με πολλές και ευοίωνες προοπτικές. Αναμένονται με ενδιαφέρον περαιτέρω μελέτες μέσα από τις οποίες θα αναδειχθούν νέα διαγνωστικά, προγνωστικά και ίσως θεραπευτικά όπλα για την κλινική πράξη.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα Κυτταρικά Μόρια Προσκόλλησης , (ΚΜΠ), (Cell Adhesion Molecules-CAM) είναι πρωτείνες ευρισκόμενες στην επιφάνεια των κυττάρων και συμμετέχουν στην διαδικασία της Προσκόλλησης (Adhesion), που είναι η αλληλεπίδραση με τα άλλα κύτταρα και με την πέριξ εξωκυττάρια ουσία.

Το γενικό μέρος της παρούσης διατριβής αποτελεί μια εκτενή βιβλιογραφική ανασκόπηση της υπάρχουσας γνώσης περί των μορίων προσκόλλησης και του ρόλου τους στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Η διάγνωση, σταδιοποίηση, πρόγνωση και αντιμετώπιση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου συζητείται επίσης εκτενώς στο γενικό μέρος, όπου επίσης περιλαμβάνονται βασικά στοιχεία ανατομικής, φυσιολογίας, ιστολογίας της κεφαλής και τραχήλου. Ουσιαστικό κίνητρο και ερέθισμα για την εκπόνηση της διατριβής αποτελεί η ανάγκη για την έυρεση μοριακών δεικτών ικανών να ενισχύσουν το έργο του κλινικού ιατρού κατά τη διάγνωση και αντιμετώπιση των κακοηθειών αυτών.

Στο ειδικό μέρος του παρόντος πονήματος μελετάται η έκφραση συγκεκριμένων μορίων προσκόλλησης σε περιστατικά καρκίνου κεφαλής και τραχήλου. Γίνεται προσδιορισμός των επιπέδων έκφρασης των διαλυτών μορίων προσκόλλησης E-καντερίνης , ICAM-1, VCAM, E-σελεκτίνης και P-σελεκτίνης στον ορό αίματος ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου και μελέτη με ανοσοιστοχημικές χρώσεις της έκφρασης της E-καντερίνης και δυσκαντερίνης σε παρασκευάσματα των παραπάνω όγκων. Ο έλεγχος πραγματοποιείται με τη χρησιμοποίηση ορού αίματος υγιών εθελοντών. Μεταξύ των συμπερασμάτων της μελέτης, προκύπτει η στατιστικά σημαντική διαφορά στην έκφραση του μορίου της διαλυτής E-καντερίνης μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων, όπως επίσης και μεταξύ ασθενών σε αρχικό ή προχωρημένο στάδιο . Στις ανοσοιστοχημικές μελέτες του μορίου επίσης, η E-

καντερίνη, υπόεκφράζεται στα καρκινικά κύτταρα των όγκων κεφαλής και τραχήλου. Σε ότι αφορά το μόριο της δυσκαντερίνης, τα αποτελέσματα μας συμπίπτουν με αυτά των ολίγων υπάρχουσων στη βιβλιογραφία μελετών σε άλλους καρκίνους. Το μόριο της δυσκαντερίνης φαίνεται να εκφράζεται στις περιοχές όπου οι συνδέσεις μεταξύ κυττάρων είναι χαλαρές και γενικά, τα καρκινικά κύτταρα που εξέφραζαν δυσκαντερίνη είναι αρνητικά στην E-καντερίνη. Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι σημαντικά ήταν τα αποτελέσματα μας για τα διαλυτά μόρια προσκόλλησης ICAM-1, VAM-1 και E-σελεκτίνη, όπου με στατιστική σημαντικότητα απεδείχθη η διαφορά στα επίπεδα της έκφρασης των μορίων αυτών σε ορό ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου σε σύγκριση με υγείς μάρτυρες.

Μέχρι σήμερα, και στο μέγιστο των γνώσεων μας, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που εκτιμά την έκφραση των παραπάνω διαλυτών αυτών μορίων προσκόλλησης συγκεκριμένα στα καρκινώματα κεφαλής και τραχήλου και επίσης η πρώτη που επικεντρώνεται στη μελέτη της δυσκαντερίνης στον καρκίνο του λάρυγγα. Ενισχυόμενη από τις ήδη υπάρχουσες μελέτες στη βιβλιογραφία, η παρούσα διατριβή προσφέρει για πρώτη φορά ισχυρές ενδείξεις ότι ο συνδυασμός διαλυτών μορίων προσκόλλησης που ανιχνεύονται στον ορό του ασθενούς και η ανοσοιστοχημική μελέτη χειρουργικών παρασκευασμάτων από την διαγνωστική ή θεραπευτική χειρουργική επέμβαση του ασθενούς, μπορεί να προσφέρει αξιόλογες διαγνωστικές και πιθανόν προγνωστικές πληροφορίες για την νόσο.

SUMMARY

The cell adhesion molecules are proteins of the cellular surface that participate in adhesion, that is, the interaction of cells with surrounding extracellular substance.

The first (general) part of the study is an extensive literature review of the existing knowledge on adhesion molecules and their role in head and neck cancer. The diagnosis, staging, prognosis and management of head and neck cancer is discussed in this part, as well as basic elements of anatomy, physiology and histology of the head and neck. The need for new biomarkers that could facilitate the clinical practice in diagnosis and management of head and neck cancer, is the essential stimulus for the realization of this study.

In the second part of the thesis, the expression of specific adhesion molecules in head and neck cancer is studied. The levels of soluble adhesion molecules E-cadherin, ICAM-1, VCAM, E-selectin, P-selection are studied in the serum of head and neck cancer patients and normal volunteer controls. In addition, immunohistochemistry is performed in specimens from head and neck cancer patients, to assess the staining patterns of E-cadherin and dysadherin.

Among the conclusions, is the statistically significant difference in expression of soluble E-cadherin between patients and controls, as well as between patients in initial and advanced stage of the disease. In the above studies, E-cadherin is underexpressed in the cancer cells. Regarding dysadherin, our results are similar with the few existing literature references in various cancers. Dysadherin is expressed in areas of loose cellular connection, and overall, the cancerous cells that express dysadherin are negative in the expression of E-cadherin. It should also be noted that the expression in of soluble adhesion molecules ICAM-1, VCAM and E-selectin demonstrate

statistically significant differences between the serum of patients and that of healthy controls.

To the best of our knowledge, this is the first study that attempts to estimate the expression of the above molecules in cancer of the head and neck, as well as the first study that focuses on the expression of the newly discovered molecule dysadherin in laryngeal cancer. In accordance with pre-existing literature, this thesis offers strong indications that the combined use of soluble adhesion molecules as biomarkers with the immunostaining of surgical specimens can provide significant diagnostic and prognostic information for the disease.

Βιβλιογραφία

(1) Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. *Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin* 2007 ;57(1):43-66.

(2) Parkin DM, Stjernsward J, Muir CS. *Estimates of the worldwide frequency of twelve major cancers. Bull World Health Organ* 1984;62(2):163-182.

(3) Bosetti C, Garavello W, Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. *Trends in laryngeal cancer mortality in Europe. Int J Cancer* 2006 ;119(3):673-681.

(4) La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Levi F. *Trends in oral cancer mortality in Europe. Oral Oncol* 2004 ;40(4):433-439.

(5) SLAUGHTER DP, SOUTHWICK HW, SMEJKAL W. *Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. Cancer* 1953 ;6(5):963-968.

(6) Agarwal V, Branstetter BF, 4th, Johnson JT. *Indications for PET/CT in the head and neck. Otolaryngol Clin North Am* 2008 ;41(1):23-49, v.

(7) Sanderson RJ, Montague. *Surgical management of head and neck malignancy. Surg J R Coll Edinb Irel* 2004;2:7-14.

(8) Cortesina G, Bussi M, Carlevato MT, Ferro S, Panizzut B, Cavalot AL, et al. Significance of adhesion molecules as biological prognostic factors in locally advanced SCCHN. *Acta Otol* 1996;116:350-352.

(9) Quon H, Liu FF, Cummings BJ. Potential molecular prognostic markers in HNSCC. *Head and Neck* 2001:147-159.

(10) Juliano RL. Signal transduction by cell adhesion receptors and the cytoskeleton: functions of integrins, cadherins, selectins, and immunoglobulin-superfamily members. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002;42:283-323.

(11) Hama T, Yuza Y, Saito Y, O-uchi J, Kondo S, Okabe M, et al. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor phosphorylation and mutation in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncologist* 2009 ;14(9):900-908.

(12) Pignataro L, Pruneri G, Carboni N, Pignataro L, Capaccio P, Cesana BM, et al. Clinical relevance of cyclin-D1 protein overexpression in laryngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16:3069-3077.

(13) Pignataro L, Sambataro G, Pagani D, Pruneri G. Clinico-prognostic value of D-type cyclins and p27 in laryngeal cancer patients: a review. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2005;25(2):75-85.

(14) Grandis JR, Chakraborty A, Zeng Q, Melhem MF, Tweardy DJ. Downmodulation of TGF- α protein expression with antisense oligonucleotides inhibits proliferation of head and neck squamous carcinoma but not normal mucosal epithelial cells. *J Cell Biochem* 1998 ;69(1):55-62.

(15) Grandis JR, Melhem MF, Gooding WE. Levels of TGF α and EGFR protein in HNSCC and patient survival. *J Natl Cancer Invest* 1998;90:824-832.

(16) Makino T, Yamasaki M, Takeno A, Shirakawa M, Miyata H, Takiguchi S, et al. Cytokeratins 18 and 8 are poor prognostic markers in patients with squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Cancer* 2009 ;101(8):1298-1306.

(17) Califano J, van der Riet P, Westra W, Nawroz H, Clayman G, Piantadosi S, et al. Genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerization. *Cancer Res* 1996 ;56(11):2488-2492.

(18) Voravud N, Charuruks N, Mutirangura A. Squamous cell carcinoma of head and neck. *J Med Assoc Thai* 1997 ;80(4):207-218.

(19) Williams HK. Molecular pathogenesis of oral squamous carcinoma. *Mol Pathol* 2000;53(4):165-172.

(20) Perl AK, Wilgenbus P, Dahl U, Semb H, Christofori G. A causal role for E-cadherin in the transition from adenoma to carcinoma. *Nature* 1998;392(6672):190-193.

(21) Wu H, Lotan R, Menter D, Lippman SM, Xu XC. Expression of E-cadherin is associated with squamous differentiation in squamous cell carcinomas. *Anticancer Res* 2000 ;(3A):1385-1390.

(22) Sorscher SM, Russack V, Cagle M, Feramisco JR, Green MR. Immunolocalization of E-cadherin in human head and neck cancer. *Arch Pathol Lab Med* 1995 ;119(1):82-84.

(23) Bremnes RM, Veve R, Gabrielson E, Hirsch FR, Baron A, Bemis L, et al. High-throughput tissue microarray analysis used to evaluate biology and prognostic significance of the E-cadherin pathway in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(10):2417-2428.

(24) Choi YS, Shim YM, Kim SH, Son DS, Lee HS, Kim GY, et al. Prognostic significance of E-cadherin and beta-catenin in resected stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003 ;24(3):441-449.

(25) Hunkapiller T, Goverman J, Koop BF, Hood L. Implications of the diversity of the immunoglobulin gene superfamily. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1989;54 Pt 1:15-29.

(26) Hunkapiller T, Hood L. Diversity of the immunoglobulin gene superfamily. *Adv Immunol* 1989;44:1-63.

(27) Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell* 2002 ;110(6):673-687.

(28) Hynes RO. A reevaluation of integrins as regulators of angiogenesis. *Nat Med* 2002;8(9):918-921.

(29) Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992;69.

(30) Berman AE, Kozlova NI, Morozevich GE. Integrins: Structure and signalling. *Biochemistry (N Y)* 2003;68(12):1284-1299.

(31) Li R, Babu CR, Valentine K, Lear JD, Wand AJ, Bennett JS, et al. Characterisation of the monomeric form of the transmembrane and cytoplasmic domains of the integrin beta 3 subunit by NMR spectroscopy. *Biochemistry (N Y)* 2002;41(52):156.

(32) Tamura M, Ohta Y, Tsunozuka Y, Matsumoto I, Kawakami K, Oda M, et al. Prognostic significance of dysadherin expression in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005 ;130(3):740-745.

(33) Tamura RN, Rozzo C, Starr L. Epithelial integrin alpha 6 beta 4: complete primary structure of alpha 6 and variant forms of beta 4. *J Cell Biol* 1990;111:1593-1604.

(34) Kuhn K, Eble J. *The structural bases of integrin-ligand interactions. Trends Cell Biol* 1994;4(7):256-261.

(35) Charalabopoulos K, Binolis J, Karkabounas S. *Adhesion molecules in carcinogenesis. Exp Oncol* 2002;24:249-257.

(36) Gogali A, Charalabopoulos K, Constantopoulos S. *Integrins receptors in primary lung cancer. Exp Oncol* 2004;26(2):106-110.

(37) Wehrle-Haller B, Imhof B. *Integrin dependent pathologies. J Pathol* 2003;200:481-487.

(38) Maree A, Fitzgerald DJ. *Glycoprotein IIb/IIIa antagonists in acute coronary syndromes: Where are we now? Semin Vasc Med* 2003;3:385-390.

(39) Li E, Brown SL, Stupack DG, Puente XS, Cheresh DA, Nemerow GR. *Integrin $\alpha v \beta 1$ is an adenovirus coreceptor. J Virol* 2001;75:5405-5409.

(40) Lee JO, Rieu P, Arnaout MA, Liddington R. *Crystal structure of the A domain from the alpha subunit of integrin CR3 (CD11b/CD18). Cell* 1995;80.

(41) Calvette J. *Structures of integrin domains and concerted conformational changes in the bidirectional signalling mechanism of $\alpha 11 \beta 3$. Exp Biol Med* 2004;229:723-744.

(42) Humphries M. Monoclonal antibodies as probes of integrin priming and activation. *Biochem Soc Trans* 2004;32:407-411.

(43) Marchisio PC, Bondanza S, Cremona O, Cancedda R, De Luca M. Polarized expression of integrin receptors ($\alpha 6\beta 4$, $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 3\beta 1$, $\alpha 4\beta 5$) and their relationship with the cytoskeleton and basement membrane matrix in cultured human keratinocytes. *J Cell Biol* 1991;112.

(44) Carter WJ, Waynes EA, Bouchard TS, Kour P. The role of integrins $\alpha 2\beta 1$ and $\alpha 3\beta 1$ in cell-cell and cell substrate adhesion of human epidermal cells. *J Cell Biol* 1990;110:1340-1378.

(45) Haapasalmi K, Zhang K, Tonnesen M, Olerud J, Sheppard D, Salo T, et al. Keratinocytes in human wounds express $\alpha v\beta 6$ integrin. *J Invest Dermatol* 1996;106:1-7.

(46) Clark R, Ashcroft G, Spencer M, Larjaua H, Ferguson M. Re-epithelialisation of normal human excisional wounds is associated with a switch from $\alpha v\beta 5$ to $\alpha v\beta 6$ integrins. *Br J Dermatol* 1996;135:46-51.

(47) Chainani-Wu N, Lagenaur LA, Penaranda ME, Palefsky JM. Integrin expression in oral hairy leukoplakia and normal tongue epithelium. *Oral Dis* 2000;6:234-240.

(48) Ricci E, Cavalot AL, Sanvito F, Bussi M, Staffieri A, Cortesina G, et al. Differential expression and topography

of adhesion molecules in laryngeal and oropharyngeal carcinomas. Acta Otolaryngol 2002;122:234-240.

(49) Maragou P, Bazopoulou-Kyrkanidou E, Panotopoulou E, Kakarantza-Angelopoulou E, Sklavounou-Andrikopoulou A, Kotaridis S. Alteration of integrin expression in oral squamous cell carcinomas. *Oral Dis* 1999;5:20-26.

(50) Gasparoni A, Fonzi L, Schneider G, Wertz P, Johnson G, Squier C. Comparison of differentiation markers between normal and two squamous cell carcinoma cell lines in culture. *Arch Biol* 2004;49(8):653-664.

(51) Gianneli G, Milillo L, Marinosci F, Lo Muzio L, Serpico R, Antonaci S. Altered expression of integrins and basement membrane proteins in malignant and pre-malignant lesions of oral mucosa. *J Biol Homeost Agents* 2001;15(4):375-380.

(52) Carlevato MT, Trusolino L, Serini G, Valente G, Orlandi F, Angeli A, et al. Differential integrin expression in thyroid and laryngeal carcinomas. *Anticancer Res* 1996;16(4):2379-2384.

(53) Jones J, Watt PM, Speight PM. Changes in the expression of αv integrins in oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med* 1997;26.

(54) JONES J, SUGIYAMA M, WATT FM, SPEIGHT PM. *Integrin expression in normal, hyperplastic, dysplastic, and malignant oral epithelium. J Pathol* 1993;169.

(55) Thomas G, Lewis P, Whawell S, Russel A, Sheppard D, Hart I, et al. *Expression of the $\alpha\beta6$ integrin promotes migration and invasion in squamous carcinoma cells. J Invest Dermatol* 2001;117:67-80.

(56) Thomas GJ, Jones J, Speight PM. *Integrins and oral cancer. Oral Oncol* 1997;33.

(57) Ramos D, But M, Regezi J, Schmidt B, Atakilit A, Dang D, et al. *Expression of integrin $\beta6$ enhances invasive behaviour in oral squamous cell carcinoma. Matrix Biol* 2002;21:297-307.

(58) Xue H, Atakilit A, Zhu W, Li X, Ramos D, Pytela R. *Role of the $\alpha\zeta2$ integrin in human oral squamous cell carcinoma growth in vivo and in vitro. Biochem Biophys Res Commun* 2001;288:610-618.

(59) Jothy S, Yuan SY, Shirota K. *Transcription of carcinoembryonic antigen in normal colon and colon carcinoma. In situ hybridization study and implication for a new in vivo functional model. Am J Pathol* 1993;143(1):250-257.

(60) Liebert M, Washington R, Wedemeyer G, Carey TE, Grossman HB. *Loss of co-localization of alpha 6 beta4*

integrin and collagen VII in bladder cancer. Am J Pathol 1994;144:787-795.

(61) *Bagutti C, Speight PM, Watt FM. Comparison of integrin, cadherin, and catenin expression in squamous cell carcinomas of the oral cavity. J Pathol 1998;186.*

(62) *Dyce O, Ziober A, Weber R, Miyazaki K, Khariwala S, Feldman M, et al. Integrins in head and neck squamous cell carcinoma invasion. Laryngoscope 2002;112(11):2025-2032.*

(63) *Walsh L, Coyne R, Xu L, Savage N. The role of adhesion molecules in oral cancer. Austr Dent J 1996;41:80-82.*

(64) *Vitolo D, Ciocci L, Ferrauti P, Cicerone E, Gallo A, De Vincentiis M, et al. $\alpha 5$ integrin distribution and TGF β 1 gene expression in supraglottic carcinoma: Their role in neoplastic local invasion and metastasis. Head Neck 2000;22:48-56.*

(65) *Brooks PC, Montgomery AM, Rosenfeld M. Integrin $\alpha v \beta 3$ antagonists promote tumour regression by inducing apoptosis of angiogenic blood vessels. Cell 1994;79(7):1157-1164.*

(66) *Felding-Habermann B. Integrin adhesion receptor in tumour metastasis. Clin Exp Metast 2003;20:203-213.*

(67) Aberle H, Schwartz H, Kemler R. Cadherin-catenin complex: protein interactions and their implications for cadherin function. *J Cell Biochem* 1996;61(4):514-523.

(68) Lewis JE, Jensen PJ, Johnson KR, Wheelock MJ. E-cadherin mediates adherens junction organization through protein kinase C. *J Cell Sci* 1994;107 (Pt 12)(Pt 12):3615-3621.

(69) Horvath LG, Henshall SM, Lee CS, Kench JG, Golovsky D, Brenner PC, et al. Lower levels of nuclear beta-catenin predict for a poorer prognosis in localized prostate cancer. *Int J Cancer* 2005 ;113(3):415-422.

(70) Oda T, Kanai Y, Oyama T, Yoshiura K, Shimoyama Y, Birchmeier W, et al. E-cadherin gene mutations in human gastric carcinoma cell lines. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994 ;91(5):1858-1862.

(71) Overduin M, Harvey TS, Bagby S, Tong KI, Yau P, Takeichi M, et al. Solution structure of the epithelial cadherin domain responsible for selective cell adhesion. *Science* 1995;267(5196):386-389.

(72) Noe V, Willems J, Vandekerckhove J, Roy FV, Bruyneel E, Mareel M. Inhibition of adhesion and induction of epithelial cell invasion by HAV-containing E-cadherin-specific peptides. *J Cell Sci* 1999 ;112 (Pt 1)(Pt 1):127-135.

(73) Mareel M, Berx G, Van Roy F, Bracke M. *Cadherin/catenin complex: a target for antiinvasive therapy? J Cell Biochem* 1996 ;61(4):524-530.

(74) Beavon IR. *The E-cadherin-catenin complex in tumour metastasis: structure, function and regulation. Eur J Cancer* 2000 ;36(13 Spec No):1607-1620.

(75) Renaud-Young M, Gallin WJ. *In the first extracellular domain of E-cadherin, heterophilic interactions, but not the conserved His-Ala-Val motif, are required for adhesion. J Biol Chem* 2002 ;277(42):39609-39616.

(76) Haussinger D, Ahrens T, Sass HJ, Pertz O, Engel J, Grzesiek S. *Calcium-dependent homoassociation of E-cadherin by NMR spectroscopy: changes in mobility, conformation and mapping of contact regions. J Mol Biol* 2002;324(4):823-839.

(77) Pertz O, Bozic D, Koch AW, Fauser C, Brancaccio A, Engel J. *A new crystal structure, Ca²⁺ dependence and mutational analysis reveal molecular details of E-cadherin homoassociation. EMBO J* 1999 ;18(7):1738-1747.

(78) Katayama M, Hirai S, Kamihagi K, Nakagawa K, Yasumoto M, Kato I. *Soluble E-cadherin fragments increased in circulation of cancer patients. Br J Cancer* 1994;69(3):580-585.

(79) Gofuku J, Shiozaki H, Doki Y, Inoue M, Hirao M, Fukuchi N, et al. *Characterization of soluble E-cadherin*

as a disease marker in gastric cancer patients. Br J Cancer 1998 ;78(8):1095-1101.

(80) Velikova G, Banks RE, Gearing A, Hemingway I, Forbes MA, Preston SR, et al. Circulating soluble adhesion molecules E-cadherin, E-selectin, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in patients with gastric cancer. Br J Cancer 1997;76(11):1398-1404.

(81) Bevilacqua MP, Pober JS, Mendrick DL, Cotran RS, Gimbrone MA, Jr. Identification of an inducible endothelial-leukocyte adhesion molecule. Proc Natl Acad Sci U S A 1987 ;84(24):9238-9242.

(82) von Andrian UH, Berger EM, Ramezani L, Chambers JD, Ochs HD, Harlan JM, et al. In vivo behavior of neutrophils from two patients with distinct inherited leukocyte adhesion deficiency syndromes. J Clin Invest 1993; 91(6):2893-2897.

(83) Tedder TF, Steeber DA, Chen A, Engel P. The selectins: vascular adhesion molecules. FASEB J 1995;9(10):866-873.

(84) Aruffo A, Stamenkovic I, Melnick M, Underhill CB, Seed B. CD44 is the principal cell surface receptor for hyaluronate. Cell 1990;61(7):1303-1313.

(85) Haynes BF, Hale LP, Patton KL, Martin ME, McCallum RM. Measurement of an adhesion molecule as

an indicator of inflammatory disease activity. Up-regulation of the receptor for hyaluronate (CD44) in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1991;34(11):1434-1443.

(86) Haynes BF, Liao HX, Patton KL. The transmembrane hyaluronate receptor (CD44): multiple functions, multiple forms. Cancer Cells 1991;3(9):347-350.

(87) Gunthert U. CD44: a multitude of isoforms with diverse functions. Curr Top Microbiol Immunol 1993;184:47-63.

(88) Fox SB, Fawcett J, Jackson DG, Collins I, Gatter KC, Harris AL, et al. Normal human tissues, in addition to some tumors, express multiple different CD44 isoforms. Cancer Res 1994 ;54(16):4539-4546.

(89) Terpe HJ, Koopmann R, Imhof BA, Gunthert U. Expression of integrins and CD44 isoforms in non-Hodgkin's lymphomas: CD44 variant isoforms are preferentially expressed in high-grade malignant lymphomas. J Pathol 1994 ;174(2):89-100.

(90) Terpe HJ, Stark H, Prehm P, Gunthert U. CD44 variant isoforms are preferentially expressed in basal epithelial of non-malignant human fetal and adult tissues. Histochemistry 1994;101(2):79-89.

(91) Ruiz P, Schwarzler C, Gunthert U. CD44 isoforms during differentiation and development. *Bioessays* 1995 ;17(1):17-24.

(92) Mackay CR, Terpe HJ, Stauder R, Marston WL, Stark H, Gunthert U. Expression and modulation of CD44 variant isoforms in humans. *J Cell Biol* 1994;124(1-2):71-82.

(93) Ioachim E, Charchanti A, Briasoulis E, Karavasilis V, Tsanou H, Arvanitis DL, et al. Immunohistochemical expression of extracellular matrix components tenascin, fibronectin, collagen type IV and laminin in breast cancer: their prognostic value and role in tumour invasion and progression. *Eur J Cancer* 2002;38(18):2362-2370.

(94) Kaufmann M, Heider KH, Sinn HP, von Minckwitz G, Ponta H, Herrlich P. CD44 variant exon epitopes in primary breast cancer and length of survival. *Lancet* 1995 ;345(8950):615-619.

(95) Dammrich J, Vollmers HP, Heider KH, Muller-Hermelink HK. Importance of different CD44v6 expression in human gastric intestinal and diffuse type cancers for metastatic lymphogenic spreading. *J Mol Med* 1995 ;73(8):395-401.

(96) Yasui W, Kudo Y, Naka K, Fujimoto J, Ue T, Yokozaki H, et al. Expression of CD44 containing variant exon 9 (CD44v9) in gastric adenomas and

adenocarcinomas: relation to the proliferation and progression. Int J Oncol 1998;12(6):1253-1258.

(97) Ioachim E, Goussia A, Agnantis NJ. Glycoprotein CD44 expression in colorectal neoplasms. An immunohistochemical study including correlation with cathepsin D, extracellular matrix components, p53, Rb, bcl-2, c-erbB-2, EGFR and proliferation indices. *Virchows Arch* 1999;434(1):45-50.

(98) Goldbrunner RH, Bernstein JJ, Tonn JC. ECM-mediated glioma cell invasion. *Microsc Res Tech* 1998 ;43(3):250-257.

(99) Kuppner MC, Van Meir E, Gauthier T, Hamou MF, de Tribolet N. Differential expression of the CD44 molecule in human brain tumours. *Int J Cancer* 1992;50(4):572-577.

(100) Ristamaki R, Joensuu H, Soderstrom KO, Jalkanen S. CD44v6 expression in non-Hodgkin's lymphoma: an association with low histological grade and poor prognosis. *J Pathol* 1995 ;176(3):259-267.

(101) Kanke M, Fujii M, Kameyama K, Kanzaki J, Tokumaru Y, Imanishi Y, et al. Clinicopathological significance of expression of CD44 variants in head and neck squamous cell carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 2000 ;91(4):410-415.

(102) Sugino T, Gorham H, Yoshida K, Bolodeoku J, Nargund V, Cranston D, et al. Progressive loss of CD44 gene expression in invasive bladder cancer. *Am J Pathol* 1996;149(3):873-882.

(103) Yoshida BA, Chekmareva MA, Wharam JF, Kadkhodaiyan M, Stadler WM, Boyer A, et al. Prostate cancer metastasis-suppressor genes: a current perspective. *In Vivo* 1998;12(1):49-58.

(104) Saegusa M, Machida D, Hashimura M, Okayasu I. CD44 expression in benign, premalignant, and malignant ovarian neoplasms: relation to tumour development and progression. *J Pathol* 1999;189(3):326-337.

(105) Regauer S, Ott A, Berghold A, Beham A. CD44 expression in sinonasal melanomas: is loss of isoform expression associated with advanced tumour stage? *J Pathol* 1999;187(2):184-190.

(106) Matsumura Y, Hanbury D, Smith J, Tarin D. Non-invasive detection of malignancy by identification of unusual CD44 gene activity in exfoliated cancer cells. *BMJ* 1994 ;308(6929):619-624.

(107) Bartolazzi A, Peach R, Aruffo A, Stamenkovic I. Interaction between CD44 and hyaluronate is directly implicated in the regulation of tumor development. *J Exp Med* 1994 ;180(1):53-66.

(108) Imazeki F, Yokosuka O, Yamaguchi T, Ohto M, Isono K, Omata M. Expression of variant CD44-messenger RNA in colorectal adenocarcinomas and adenomatous polyps in humans. *Gastroenterology* 1996 ;110(2):362-368.

(109) Mulder JW, Wielenga VJ, Polak MM, van den Berg FM, Adolf GR, Herrlich P, et al. Expression of mutant p53 protein and CD44 variant proteins in colorectal tumorigenesis. *Gut* 1995 ;36(1):76-80.

(110) Schipper JH, Frixen UH, Behrens J, Unger A, Jahnke K, Birchmeier W. E-cadherin expression in squamous cell carcinomas of head and neck: inverse correlation with tumor dedifferentiation and lymph node metastasis. *Cancer Res* 1991;51(23 Pt 1):6328-6337.

(111) Liu M, Lawson G, Delos M, Jamart J, Chatelain B, Remacle M, et al. Prognostic value of cell proliferation markers, tumour suppressor proteins and cell adhesion molecules in primary squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003 ;260(1):28-34.

(112) Liu S, Slepak M, Ginsberg MH. Binding of Paxillin to the alpha 9 Integrin Cytoplasmic Domain Inhibits Cell Spreading. *J Biol Chem* 2001;276:37086-37092.

(113) Liu XZ, Xia XJ, Xu LR, Pandya A, Liang CY, Blanton SH, et al. Mutations in connexin31 underlie

recessive as well as dominant non-syndromic hearing loss. Hum Mol Genet 2000 ;9(1):63-67.

(114) Rodrigo JP, Dominguez F, Alvarez C, Manrique C, Herrero A, Suarez C. Expression of E-cadherin in squamous cell carcinomas of the supraglottic larynx with correlations to clinicopathological features. Eur J Cancer 2002 ;38(8):1059-1064.

(115) Andrews NA, Jones AS, Helliwell TR, Kinsella AR. Expression of the E-cadherin-catenin cell adhesion complex in primary squamous cell carcinomas of the head and neck and their nodal metastases. Br J Cancer 1997;75(10):1474-1480.

(116) Takes RP, Baatenburg de Jong RJ, Schuurung E, Hermans J, Vis AA, Litvinov SV, et al. Markers for assessment of nodal metastasis in laryngeal carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997;123(4):412-419.

(117) Eriksen JG, Buffa FM, Alsner J, Steiniche T, Bentzen SM, Overgaard J. Molecular profiles as predictive marker for the effect of overall treatment time of radiotherapy in supraglottic larynx squamous cell carcinomas. Radiother Oncol 2004 ;72(3):275-282.

(118) Mattijssen V, Peters HM, Schalkwijk L, Manni JJ, van 't Hof-Grootenboer B, de Mulder PH, et al. E-cadherin expression in head and neck squamous-cell carcinoma is associated with clinical outcome. Int J Cancer 1993;55(4):580-585.

(119) Bosch FX, Andl C, Abel U, Kartenbeck J. *E-cadherin is a selective and strongly dominant prognostic factor in squamous cell carcinoma: a comparison of E-cadherin with desmosomal components. Int J Cancer 2005;114(5):779-790.*

(120) Eriksen JG, Steiniche T, Sogaard H, Overgaard J. *Expression of integrins and E-cadherin in squamous cell carcinomas of the head and neck. APMIS 2004 ;112(9):560-568.*

(121) Buckley JG, Feber T. *Surgical treatment of cervical node metastases from squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: evaluation of the evidence for modifications of neck dissection. Head Neck 2001 ;23(10):907-915.*

(122) Shah JP. *Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. Am J Surg 1990 ;160(4):405-409.*

(123) Hoteiya T, Hayashi E, Satomura K, Kamata N, Nagayama M. *Expression of E-cadherin in oral cancer cell lines and its relationship to invasiveness in SCID mice in vivo. J Oral Pathol Med 1999;28(3):107-111.*

(124) Sakaki T, Tamura I, Kadota H, Kakudo K. *Changing expression of E- and P-cadherin during rat tongue carcinogenesis induced by 4-nitroquinoline 1-oxide. J Oral Pathol Med 2003 ;32(9):530-537.*

(125) Yamada K, Jordan R, Mori M, Speight PM. The relationship between E-cadherin expression, clinical stage and tumour differentiation in oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis* 1997;3(2):82-85.

(126) Downer CS, Speight PM. E-cadherin expression in normal, hyperplastic and malignant oral epithelium. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1993;29B(4):303-305.

(127) Shinohara M, Hiraki A, Ikebe T, Nakamura S, Kurahara S, Shirasuna K, et al. Immunohistochemical study of desmosomes in oral squamous cell carcinoma: correlation with cytokeratin and E-cadherin staining, and with tumour behaviour. *J Pathol* 1998;184(4):369-381.

(128) Okamoto M, Nishimine M, Kishi M, Kirita T, Sugimura M, Nakamura M, et al. Prediction of delayed neck metastasis in patients with stage I/II squamous cell carcinoma of the tongue. *J Oral Pathol Med* 2002 ;31(4):227-233.

(129) Chang HW, Chow V, Lam KY, Wei WI, Yuen A. Loss of E-cadherin expression resulting from promoter hypermethylation in oral tongue carcinoma and its prognostic significance. *Cancer* 2002 ;94(2):386-392.

(130) Lo Muzio L, Pannone G, Staibano S, Mignogna MD, Serpico R, Fanali S, et al. p120(cat) Delocalization in cell lines of oral cancer. *Oral Oncol* 2002 ;38(1):64-72.

(131) Mori S, Nose M, Morikawa H, Sato A, Saito T, Song ST, et al. A novel evaluation system of metastatic potential of oral squamous cell carcinoma according to the histopathological and histochemical grading. *Oral Oncol* 1998 ;34(6):549-557.

(132) Ino Y, Gotoh M, Sakamoto M, Tsukagoshi K, Hirohashi S. Dysadherin, a cancer-associated cell membrane glycoprotein, down-regulates E-cadherin and promotes metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(1):365-370.

(133) Batistatou A, Charalabopoulos AK, Scopa CD, Nakanishi Y, Kappas A, Hirohashi S, et al. Expression patterns of dysadherin and E-cadherin in lymph node metastases of colorectal carcinoma. *Virchows Arch* 2006 ;448(6):763-767.

(134) Batistatou A, Scopa CD, Ravazoula P, Nakanishi Y, Peschos D, Agnantis NJ, et al. Involvement of dysadherin and E-cadherin in the development of testicular tumours. *Br J Cancer* 2005 ;93(12):1382-1387.

(135) Lubarski I, Pihakaski-Maunsbach K, Karlish SJ, Maunsbach AB, Garty H. Interaction with the Na,K-ATPase and tissue distribution of FXVD5 (related to ion channel). *J Biol Chem* 2005;280(45):37717-37724.

(136) Kyzas PA, Stefanou D, Batistatou A, Agnantis NJ, Nakanishi Y, Hirohashi S, et al. Dysadherin expression in head and neck squamous cell carcinoma: association

with lymphangiogenesis and prognostic significance. Am J Surg Pathol 2006;30(2):185-193.

(137) Nakanishi Y, Akimoto S, Sato Y, Kanai Y, Sakamoto M, Hirohashi S. *Prognostic significance of dysadherin expression in tongue cancer: immunohistochemical analysis of 91 cases. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2004 ;12(4):323-328.*

(138) Nishizawa A, Nakanishi Y, Yoshimura K, Sasajima Y, Yamazaki N, Yamamoto A, et al. *Clinicopathologic significance of dysadherin expression in cutaneous malignant melanoma: immunohistochemical analysis of 115 patients. Cancer 2005 ;103(8):1693-1700.*

(139) Sato H, Ino Y, Miura A, Abe Y, Sakai H, Ito K, et al. *Dysadherin: expression and clinical significance in thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2003 ;88(9):4407-4412.*

(140) Tsuiji H, Takasaki S, Sakamoto M, Irimura T, Hirohashi S. *Aberrant O-glycosylation inhibits stable expression of dysadherin, a carcinoma-associated antigen, and facilitates cell-cell adhesion. Glycobiology 2003 ;13(7):521-527.*

(141) Bonitsis N, Batistatou A, Karantima S, Charalabopoulos K. *The role of cadherin/catenin complex in malignant melanoma. Exp Oncol 2006 ;28(3):187-193.*

(142) Mitselou A, Batistatou A, Nakanishi Y, Hirohashi S, Vougiouklakis T, Charalabopoulos K. Comparison of the dysadherin and E-cadherin expression in primary lung cancer and metastatic sites. *Histol Histopathol* 2010 ;25(10):1257-1267.

(143) Aoki S, Nakanishi Y, Akimoto S, Moriya Y, Yoshimura K, Kitajima M, et al. Prognostic significance of laminin-5 gamma2 chain expression in colorectal carcinoma: immunohistochemical analysis of 103 cases. *Dis Colon Rectum* 2002;45(11):1520-1527.

(144) Shimamura T, Sakamoto M, Ino Y, Sato Y, Shimada K, Kosuge T, et al. Dysadherin overexpression in pancreatic ductal adenocarcinoma reflects tumor aggressiveness: relationship to e-cadherin expression. *J Clin Oncol* 2003 ;21(4):659-667.

(145) Batistatou A, Charalabopoulos K, Nakanishi Y, Vagianos C, Hirohashi S, Agnantis NJ, et al. Differential expression of dysadherin in papillary thyroid carcinoma and microcarcinoma: correlation with E-cadherin. *Endocr Pathol* 2008;19(3):197-202.

(146) Batistatou A, Peschos D, Tsanou H, Charalabopoulos A, Nakanishi Y, Hirohashi S, et al. In breast carcinoma dysadherin expression is correlated with invasiveness but not with E-cadherin. *Br J Cancer* 2007;96(9):1404-1408.

(147) Cartwright JE, Whitley GS, Johnstone AP. The expression and release of adhesion molecules by human endothelial cell lines and their consequent binding of lymphocytes. *Exp Cell Res* 1995 ;217(2):329-335.

(148) Cunningham AC, Kirby JA. Regulation and function of adhesion molecule expression by human alveolar epithelial cells. *Immunology* 1995;86(2):279-286.

(149) Acevedo A, del Pozo MA, Arroyo AG, Sanchez-Mateos P, Gonzalez-Amaro R, Sanchez-Madrid F. Distribution of ICAM-3-bearing cells in normal human tissues. Expression of a novel counter-receptor for LFA-1 in epidermal Langerhans cells. *Am J Pathol* 1993;143(3):774-783.

(150) Muller WA, Weigl SA, Deng X, Phillips DM. PECAM-1 is required for transendothelial migration of leukocytes. *J Exp Med* 1993 ;178(2):449-460.

(151) Buckley CD, Doyonnas R, Newton JP, Blystone SD, Brown EJ, Watt SM, et al. Identification of alpha v beta 3 as a heterotypic ligand for CD31/PECAM-1. *J Cell Sci* 1996 ;109 (Pt 2)(Pt 2):437-445.

(152) Gearing AJ, Hemingway I, Pigott R, Hughes J, Rees AJ, Cashman SJ. Soluble forms of vascular adhesion molecules, E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1: pathological significance. *Ann N Y Acad Sci* 1992 ;667:324-331.

(153) Maxwell P. Carcinoembryonic antigen: cell adhesion molecule and useful diagnostic marker. *Br J Biomed Sci* 1999;56(3):209-214.

(154) Gearing AJ, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today* 1993;14(10):506-512.

(155) Cronstein BN, Kimmel SC, Levin RI, Martiniuk F, Weissmann G. A mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids: the glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89(21):9991-9995.

(156) Nakae H, Endo S, Inada K, Takakuwa T, Kasai T. Changes in adhesion molecule levels in sepsis. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1996;91(3):329-338.

(157) Cartwright JE, Whitley GS, Johnstone AP. Endothelial cell adhesion molecule expression and lymphocyte adhesion to endothelial cells: effect of nitric oxide. *Exp Cell Res* 1997;235(2):431-434.

(158) Campanero MR, del Pozo MA, Arroyo AG, Sanchez-Mateos P, Hernandez-Caselles T, Craig A, et al. ICAM-3 interacts with LFA-1 and regulates the LFA-1/ICAM-1 cell adhesion pathway. *J Cell Biol* 1993;123(4):1007-1016.

(159) Doussis-Anagnostopoulou I, Kaklamanis L, Cordell J, Jones M, Turley H, Pulford K, et al. ICAM-3 expression on endothelium in lymphoid malignancy. *Am J Pathol* 1993;143(4):1040-1043.

(160) Vaporciyan AA, DeLisser HM, Yan HC, Mendiguren II, Thom SR, Jones ML, et al. Involvement of platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 in neutrophil recruitment in vivo. *Science* 1993;262(5139):1580-1582.

(161) Fawcett J, Buckley C, Holness CL, Bird IN, Spragg JH, Saunders J, et al. Mapping the homotypic binding sites in CD31 and the role of CD31 adhesion in the formation of interendothelial cell contacts. *J Cell Biol* 1995;128(6):1229-1241.

(162) Goldberger A, Middleton KA, Oliver JA, Paddock C, Yan HC, DeLisser HM, et al. Biosynthesis and processing of the cell adhesion molecule PECAM-1 includes production of a soluble form. *J Biol Chem* 1994 ;269(25):17183-17191.

(163) Hogg N, Berlin C. Structure and function of adhesion receptors in leukocyte trafficking. *Immunol Today* 1995;16(7):327-330.

(164) Chuong CM, Edelman GM. Alterations in neural cell adhesion molecules during development of different regions of the nervous system. *J Neurosci* 1984 ;4(9):2354-2368.

(165) Hage R, Elbers HR, Brutel de la Riviere A, van den Bosch JM. Neural cell adhesion molecule expression: prognosis in 889 patients with resected non-small cell lung cancer. *Chest* 1998 ;114(5):1316-1320.

(166) Molenaar WM, Muntinghe FL. Expression of neural cell adhesion molecules and neurofilament protein isoforms in Ewing's sarcoma of bone and soft tissue sarcomas other than rhabdomyosarcoma. *Hum Pathol* 1999;30(10):1207-1212.

(167) Levin LV, Griffin TW. Specific adhesion of carcinoembryonic antigen-bearing colorectal cancer cells to immobilized carcinoembryonic antigen. *Cancer Lett* 1991;60(2):143-152.

(168) Benchimol S, Fuks A, Jothy S, Beauchemin N, Shirota K, Stanners CP. Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule. *Cell* 1989;57(2):327-334.

(169) Georgolios AK, Batistatou A, Charalabopoulos K. Integrins in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): a review of the current literature. *Cell communication adhesion* 2005;12(1-2):1.

(170) Fearon ER, Cho KR, Nigro JM, Kern SE, Simons JW, Ruppert JM, et al. Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. *Science* 1990 ;247(4938):49-56.

(171) Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988 ;319(9):525-532.

(172) Devilee P, van Vliet M, Kuipers-Dijkshoorn N, Pearson PL, Cornelisse CJ. Somatic genetic changes on chromosome 18 in breast carcinomas: is the DCC gene involved? *Oncogene* 1991;6(2):311-315.

(173) Wu SQ, Storer BE, Bookland EA, Klingelhutz AJ, Gilchrist KW, Meisner LF, et al. Nonrandom chromosome losses in stepwise neoplastic transformation in vitro of human uroepithelial cells. *Cancer Res* 1991;51(12):3323-3326.

(174) Imamura T, Arima T, Kato H, Miyamoto S, Sasazuki T, Wake N. Chromosomal deletions and K-ras gene mutations in human endometrial carcinomas. *Int J Cancer* 1992;51(1):47-52.

(175) Rosen SD, Bertozzi CR. The selectins and their ligands. *Curr Opin Cell Biol* 1994;6(5):663-673.

(176) Liotta LA, Stetler-Stevenson WG. Tumor invasion and metastasis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cancer Res* 1991 ;51(18 Suppl):5054s-5059s.

(177) Lee KD, Lee HS, Jeon CH. Body fluid biomarkers for early detection of head and neck squamous cell carcinomas. *Anticancer Res* 2011;31(4):1161-1167.

