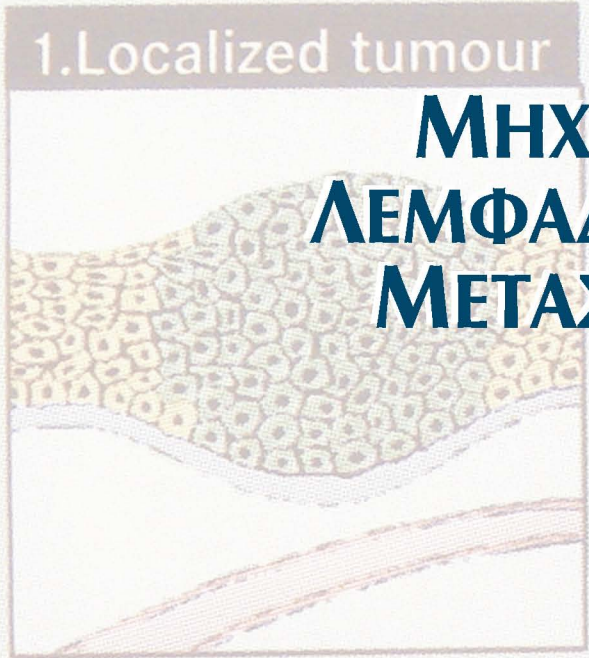


- Growth • Angiogenesis
- Protease activation
- Selection

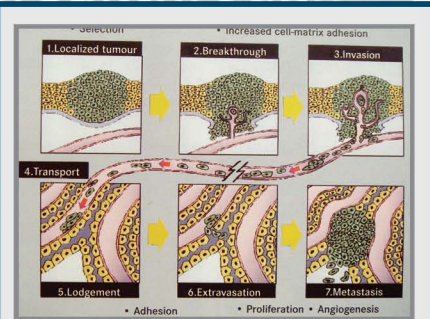
- Decreased cell-
- Increased protea

1

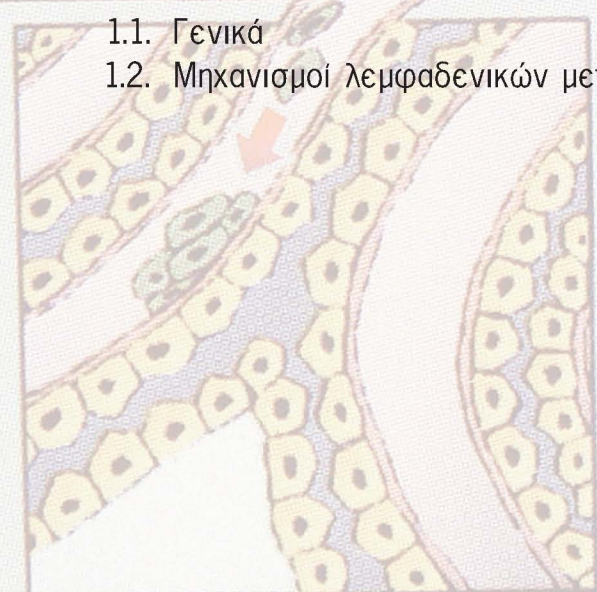
Κ Ε Φ Α Λ Α Ι Ο



# ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ

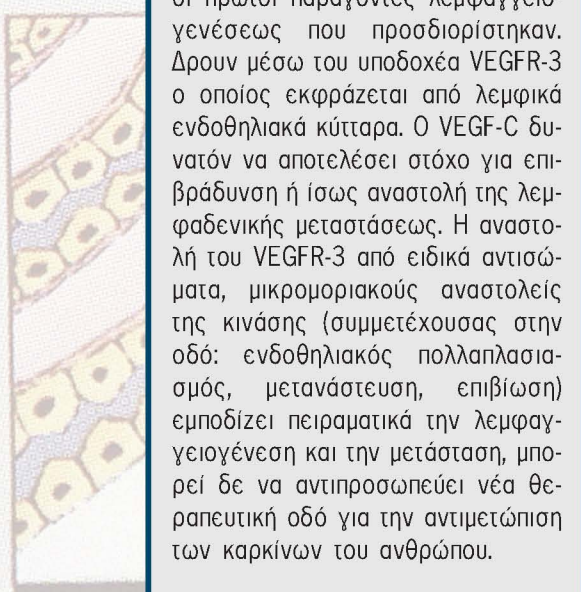


## 4. Transport



- 1.1. Γενικά
- 1.2. Μηχανισμοί λεμφαδενικών μεταστάσεων

## 5. Lodgement



## 6. Extravasation

Οι μηχανισμοί με τους οποίους τα κακοήγη νεοπλάσματα μεθίστανται στους λεμφαδένες φρουρούς και στους απομακρυσμένους λεμφαδένες δεν έχουν αποσαφηνιστεί. Πρόσφατες έρευνες κατέδειξαν ότι ενεργό ρόλο στην εξέλιξη των λεμφαδενικών μεταστάσεων παίζει η λεμφαγγειογένεση. Οι αγγειακοί ενδοθηλιακοί αυξητικοί παράγοντες C και D (VEGF-C και VEGF-D) ήταν οι πρώτοι παράγοντες λεμφαγγειογένεσης που προσδιορίστηκαν. Δρουν μέσω του υποδοχέα VEGFR-3 ο οποίος εκφράζεται από λεμφικά ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο VEGF-C δυνατόν να αποτελέσει στόχο για επιβράδυνση ή ίσως αναστολή της λεμφαδενικής μεταστάσεως. Η αναστολή του VEGFR-3 από ειδικά αντισώματα, μικρομοριακούς αναστολείς της κινάσης (συμμετέχουσας στην οδό: ενδοθηλιακός πολλαπλασιασμός, μετανάστευση, επιβίωση) εμποδίζει πειραματικά την λεμφαγγειογένεση και την μετάσταση, μπορεί δε να αντιπροσωπεύει νέα θεραπευτική οδό για την αντιμετώπιση των καρκίνων του ανθρώπου.

[Η εικόνα του κεφαλαίου είναι από: World Cancer Report. Stewart BW, Kleihues P (Eds), IARC Press, Lyon, 2003].

- Adhesion
- Protease production

- Protease acti
- Metastasis

## 1.1 Γενικά

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

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

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

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

ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του βλεννογόνου του ρινοφάρυγγα.

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

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

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

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

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

Η πιθανότητα λεμφικής διασποράς, είτε υποκλι-

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

## 1.2 Μηχανισμοί λεμφαδενικών μεταστάσεων

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

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

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

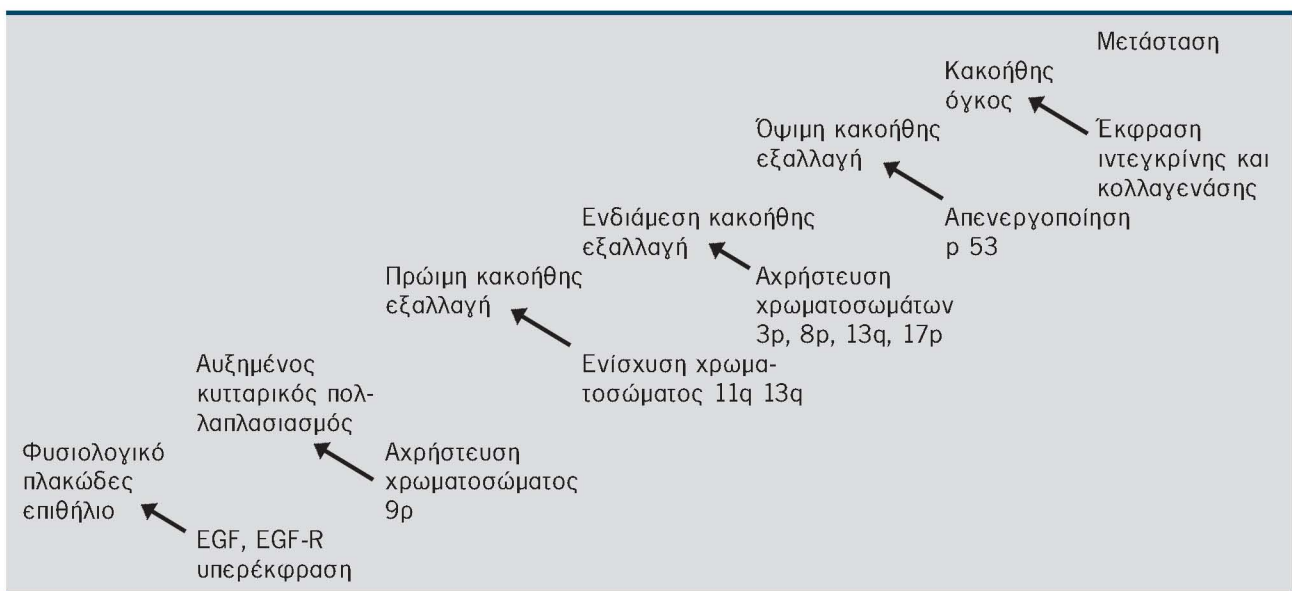
Βασικά χαρακτηριστικά του καρκίνου εν γένει και ως εκ τούτου των κακοήθων νεοπλασμάτων της κεφαλής και του τραχήλου είναι η διήθηση των παρακειμένων ιστών και η μετάσταση σε γειτονικές και απομακρυσμένες θέσεις. Αυτό επιτυγχάνεται με την απώλεια της προσφύσεως (adhesion) με τα γειτονικά νεοπλασματικά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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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