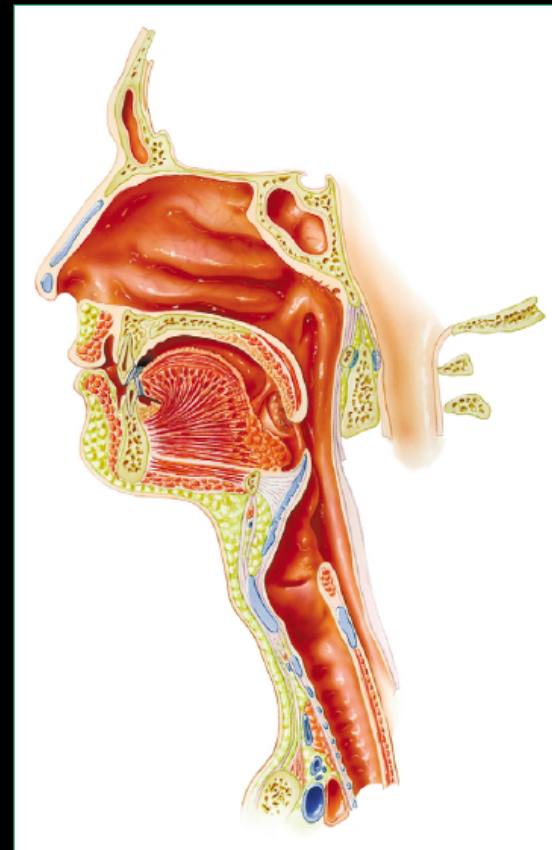
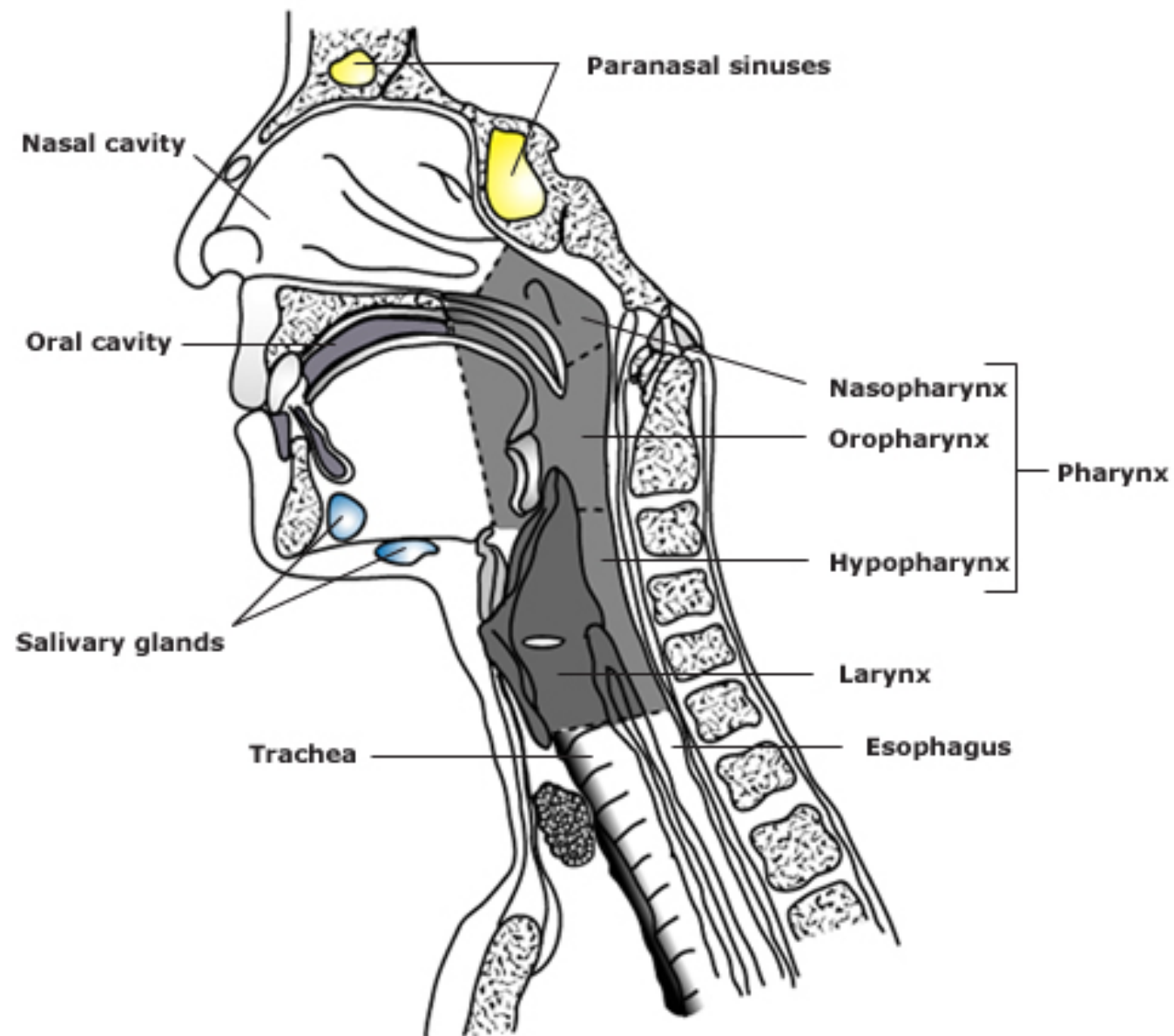


Sebastian Ochenduszko

DIAGNOSTYKA I LECZENIE NOWOTWORÓW GŁOWY I SZYI







Nowotwory głowy i szyi – wiele różnych chorób:

- Podobna etiologia
- Podobna diagnostyka i leczenie
- Podobna histopatologia

Nowotwory głowy i szyi - etiologia:

- **Palenie tytoniu i alkohol** (>75%) : synergistyczny efekt
- **Dieta** : niedożywienie, szczególnie niedobory wit. A i C, przewlekły niedobór żelaza
- **Infekcje** :
 - **HPV** (głównie część ustna gardła (oropharynx), w znacznie mniejszym stopniu krtani, jama ustna)
 - **EBV** (nosogardziel, niektóre guzy ślinianek)
 - HSV-1, HSV-2 (jama ustna)
- **Skłonność genetyczna**: mutacje germinalne w genie p53
- **Inne czynniki środowiskowe**: formaldehyd, pył drzewny (gruczołakorak okolicy sitowia, jamy nosowej, zatok obocznych nosa), ekspozycja na promieniowanie jonizujące (guzy ślinianek)

Model karcynogenezy w rakach jamy ustnej

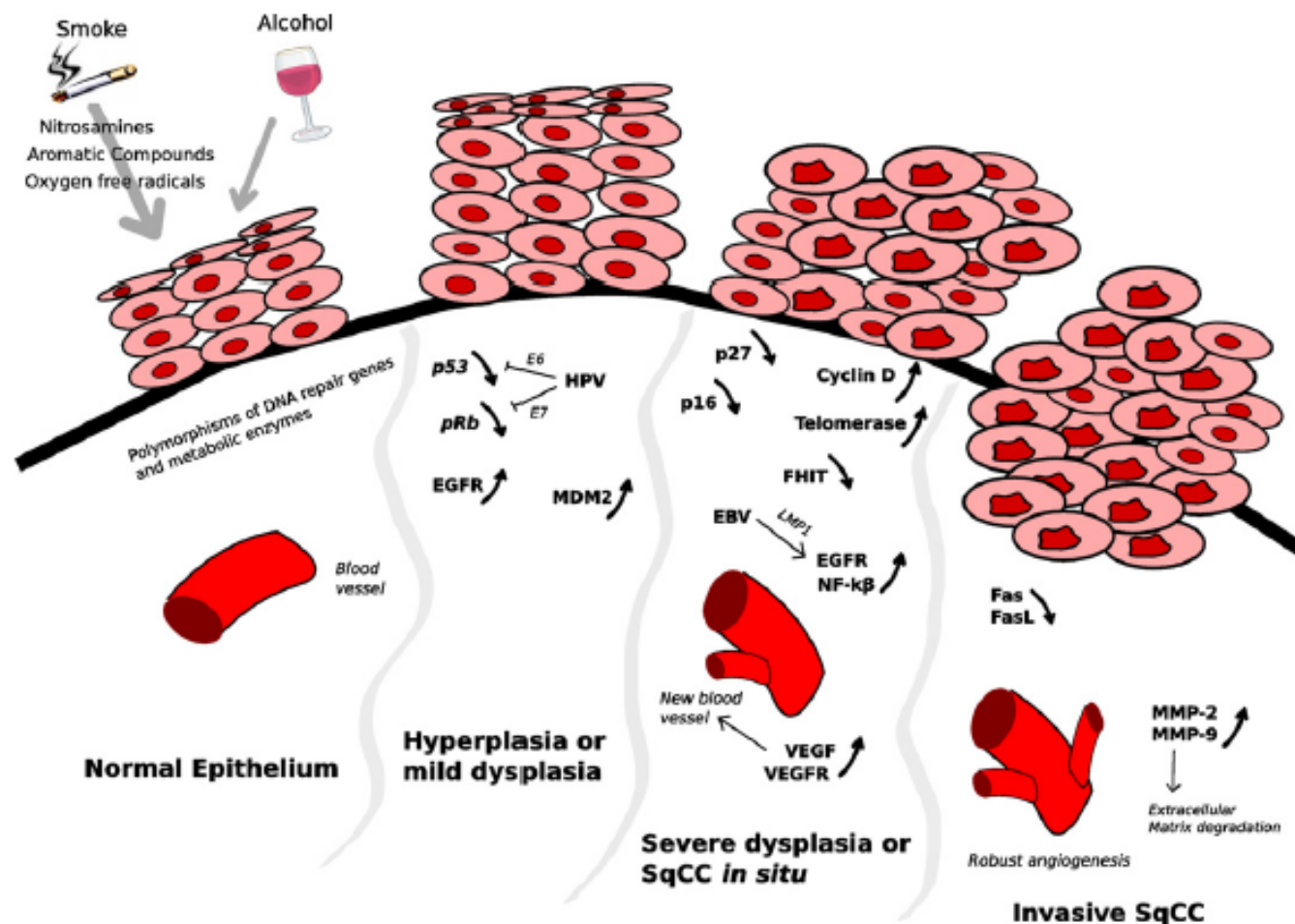


Figure 1 Theoretical model of carcinogenesis in the oral cavity based on the "multiple hit" hypothesis. The majority of the molecular/genetic lesions that accompany the histological transition from normal to cancerous epithelium persist during later stages, but they are presented in the stage of their appearance.

ORIGINAL ARTICLE

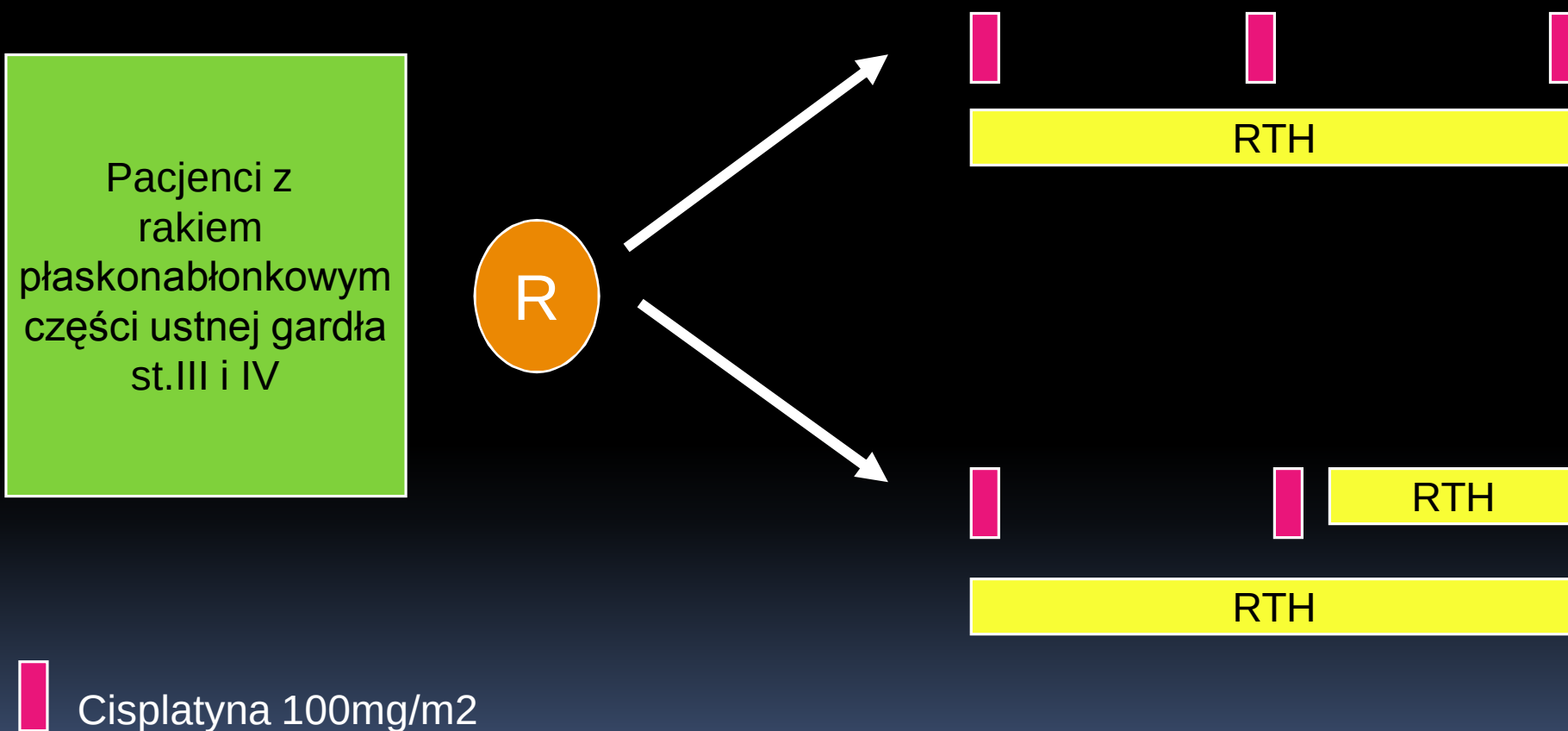
Case–Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer

Gypsyamber D'Souza, Ph.D., Aimee R. Kreimer, Ph.D., Raphael Viscidi, M.D., Michael Pawlita, M.D., Carole Fakhry, M.D., M.P.H., Wayne M. Koch, M.D., William H. Westra, M.D., and Maura L. Gillison, M.D., Ph.D.

Infekcja wirusem HPV (gł. HPV 16) jest ściśle związana z rakiem części ustnej gardła u chorych z jak i bez udowodnionych czynników ryzyka t.j. palenia tytoniu i picia alkoholu

Badanie RTOG 01-29:

randomizowane badanie III fazy oceniające chemioradioterapię z dwoma sposobami frakcjonowania RTH

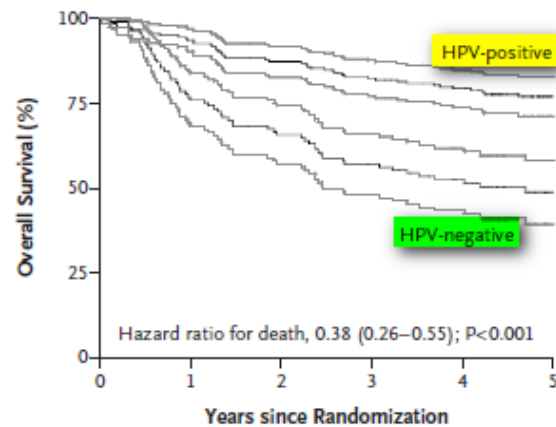


Ang i wsp. NEJM 2010

Badanie RTOG 01-29:

-status HPV w tkance guza jest silnym i niezależnym czynnikiem decydującym o przeżyciu chorych w raku cz.ustnej gardła

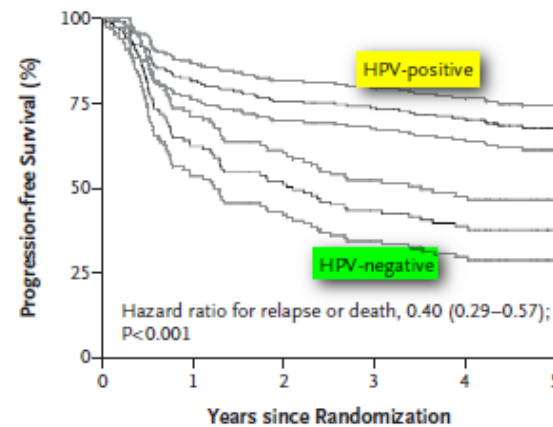
A Overall Survival According to Tumor HPV Status



No. at Risk

HPV-positive	206	193	179	165	151	73
HPV-negative	117	89	76	65	51	22

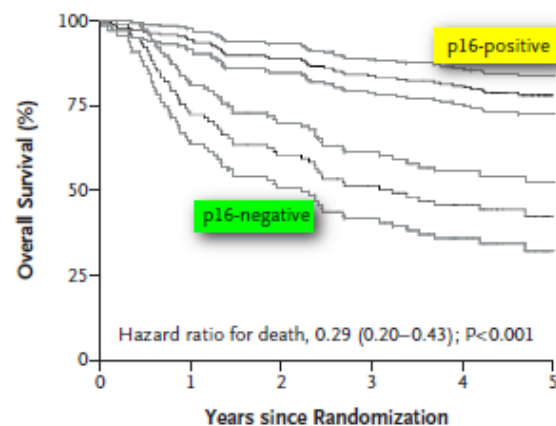
B Progression-free Survival According to Tumor HPV Status



No. at Risk

HPV-positive	206	168	155	148	136	65
HPV-negative	117	73	59	49	37	15

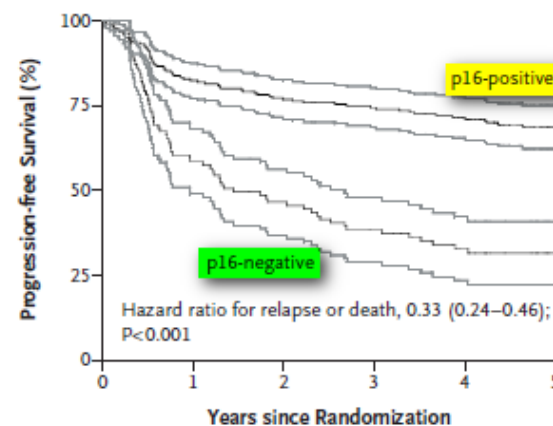
C Overall Survival According to p16 Expression



No. at Risk

p16-positive	215	203	190	176	162	77
p16-negative	101	73	60	49	34	15

D Progression-free Survival According to p16 Expression



No. at Risk

p16-positive	215	177	164	156	143	66
p16-negative	101	59	46	37	25	11

Badanie RTOG 01-29:

Wyniki analizy retrospektywnej HPV:

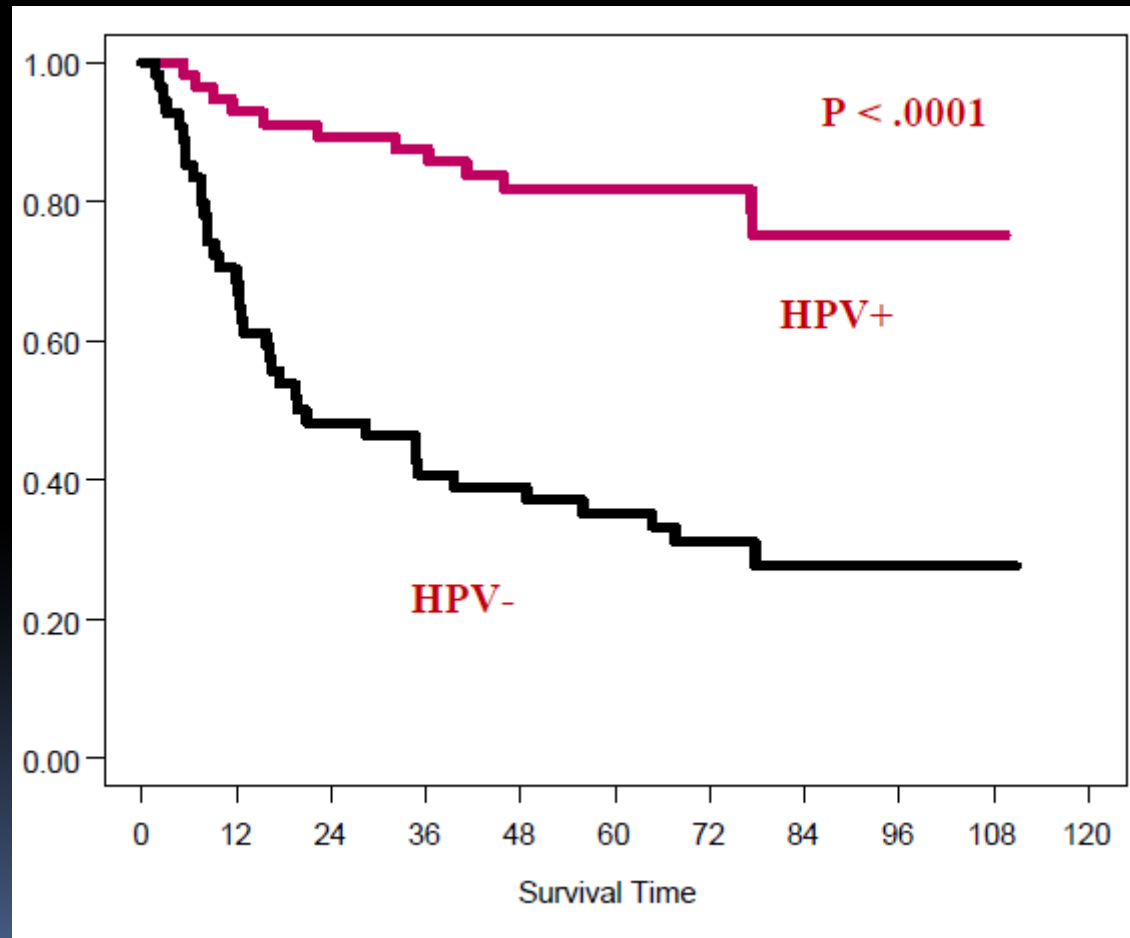
- 433/721 (60%): raki cz.ustnej gardła
- 323/433 (75%): ocena HPV
- 206/323 (64%): HPV+
- 198/206 (96%): HPV + p16 +

	P16 +	P16 -
HPV +	192 (96%)	7 (4%)
HPV -	22 (19%)	94 (81%)

Badanie TAX 324:

Indukcyjna chemioterapia TPF vs PF → chemio-radioterapia

Przeżycie
Rak cz.ustnej gardła



HPV i p16 w nowotworach głowy i szyi:

- nadekspresja jądrowego i cytoplazmatycznego p16 koreluje ściśle z infekcją HPV i jest specyficzna dla HPV+ raka płaskonabłonkowego cz.ustnej gardła
- pacjenci z rakiem cz.ustnej gardła HPV+ z lub bez nadekspresji p16 oraz p16+ bez infekcji HPV mają znacznie lepsze rokowanie aniżeli chorzy z rakiem cz.ustnej gardła bez infekcji HPV i nadekspresji p16, niezależnie od rodzaju leczenia
- w jednym badaniu wykazano, iż p16 jest najważniejszym markerem prognostycznym (ważniejszym niż cT i cN oraz stopnie kliniczne I-IV) i **powinien być włączony do stagingu dla raka głowy i szyi**

HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol* 2010; 11: 781–89

	HPV-positive tumours	HPV-negative tumours
Anatomical site	Tonsil and base of tongue	All sites
Histology	Non-keratinised	Keratinised
Age	Younger cohorts	Older cohorts
Sex ratio	3:1 men	3:1 men
Stage	Tx, T1–2	Variable
Risk factors	Sexual behaviour	Alcohol and tobacco
Incidence	Increasing	Decreasing
Survival	Improved	Unchanging

Table 2: Differences between HPV-positive and HPV-negative head and neck squamous-cell carcinomas

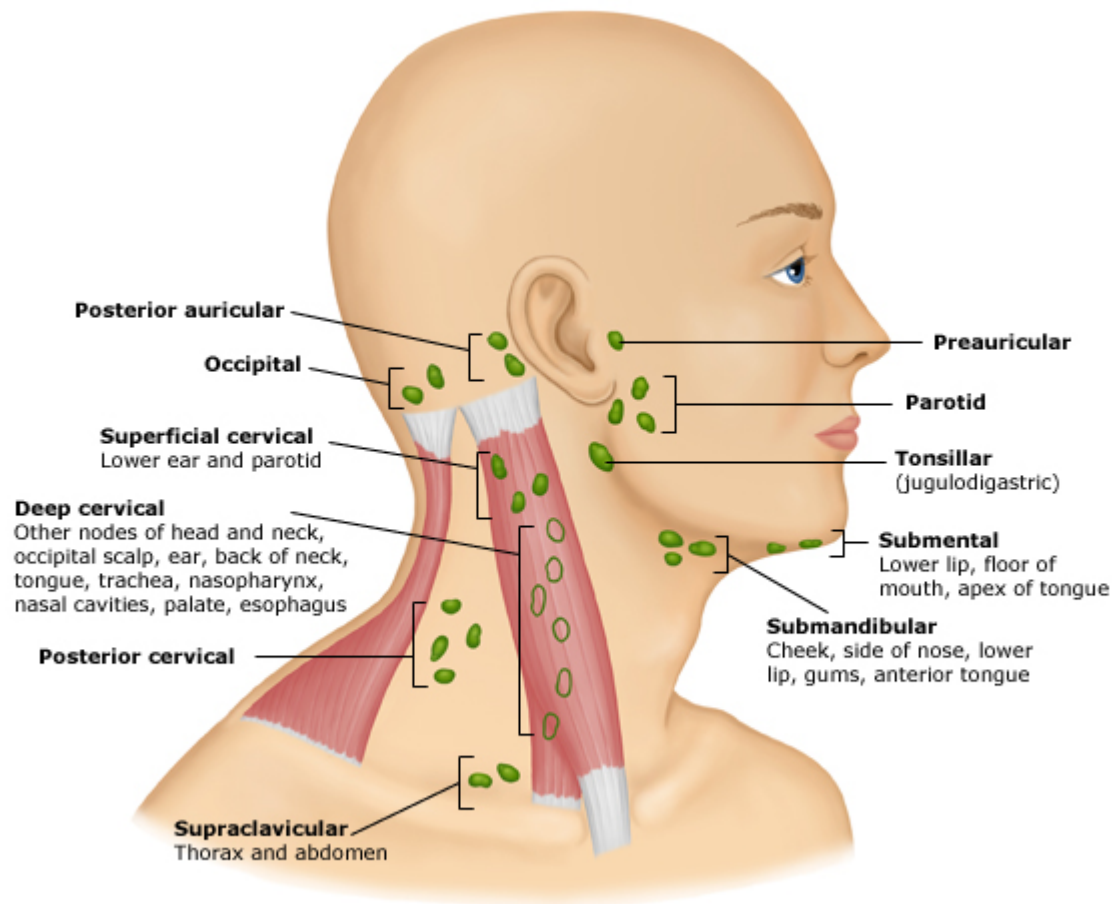
Nowotwory głowy i szyi– histopatologia:

- Rak płaskonabłonkowy >90%
- gruczolakoraki (wychodzą ze ślinianek)
- Guzy ślinianek:
 - Pleomorphic adenoma (łagodny, niekiedy transformacja złośliwa)
 - Mukoepidermoid carcinoma
 - adenocarcinoma
 - Adenoid cystic carcinoma
 - Niezróżnicowany rak
- Inne: czerniak, mięsaki np.. rhabdomyosarcoma

Nowotwory głowy i szyi – rozpoznanie i staging:

- Badanie fizykalne
- Badanie endoskopowe głowy i szyi (biopsja)
- TK głowy i szyi (najlepsze badanie; MRI- artefakty wynikające z ruchów – rak krtani, hypopharynx)
- RTG kl.p., ew. TK kl.p.
- PET/CT – guzy z czynnikami ryzyka przerzutów odległych

Badanie fizykalne:



- Powiększony, przerzutowy w chł szyjny może być częścią obrazu klinicznego
- Najczęstszym powiększonym w chł jest węzeł chłonny szyjno-dwubrzuscowy
- Każdy powiększony, twardy w chł szyjny ($>1\text{cm}$) u osoby dorosłej musi być postrzegany jako potencjalnie nowotworowy do momentu udowodnienia, że jest inaczej
- Liczba powiększonych ww chł jest niezależnym czynnikiem rokowniczym
- Całkowite unieruchomienie w chł pogarsza rokowanie

Nowotwory głowy i szyi– objawy:

- **JAMA USTNA**: obrzęk lub owrzodzenie, które się nie leczy, otalgia po stronie zmiany, **leukoplakia and erythroplakia**
- **OROPHARYNX**: bardzo często późne objawy, dysfagia, odynofagia, otalgia, guz szyi
- **HYPOPHARYNX**: bardzo często późne objawy, dysfagia, odynofagia, otalgia, guz szyi
- **KRTAŃ**: utrzymująca się chrypka, ból, otalgia, duszność, stridor
- **NOSOGARDZIEL**: krwista wydzielina z nosa, zatkane nozdrze, jednostronna głuchota przewodzeniowa (zatkanie trąbki eustachiusza), objawy neurologiczne (atypowy ból twarzy, diplopia, chrypka, zespół Horner'a) wynikające z uszkodzenia nerwów czaszkowych, bezobjawowy guz na szyi

Nowotwory głowy i szyi– objawy:

- **NOS I ZATOKI OBOCZNE NOSA:** krwista wydzielina z nosa, zatkanie nosa, ból twarzy, obrzęk twarzy, diplopia (bezpośredni naciek oczodołu)
- **ŚLINIANKI PRZYUSZNE I PODŻUCHWOWE :** obrzęk miejscowy +/- ból, połowicze porażenie twarzy z powodu nacieku nn twarzowych
- **PRZERZUTOWY W CHŁ SZYJNY:** może być objawem klinicznym każdego z w/w guzów

ZASADY LECZENIA

■ CELE LECZENIA:

a) usunięcie guza

b) zachowanie odpowiedniej funkcji fizjologicznej:

-zmysły (wzrok, słuch, równowagi, smak, powonienie)

-żucie i przełykanie (żuchwa, zęby, język, ślina, podniebienie, gardło, krtań)

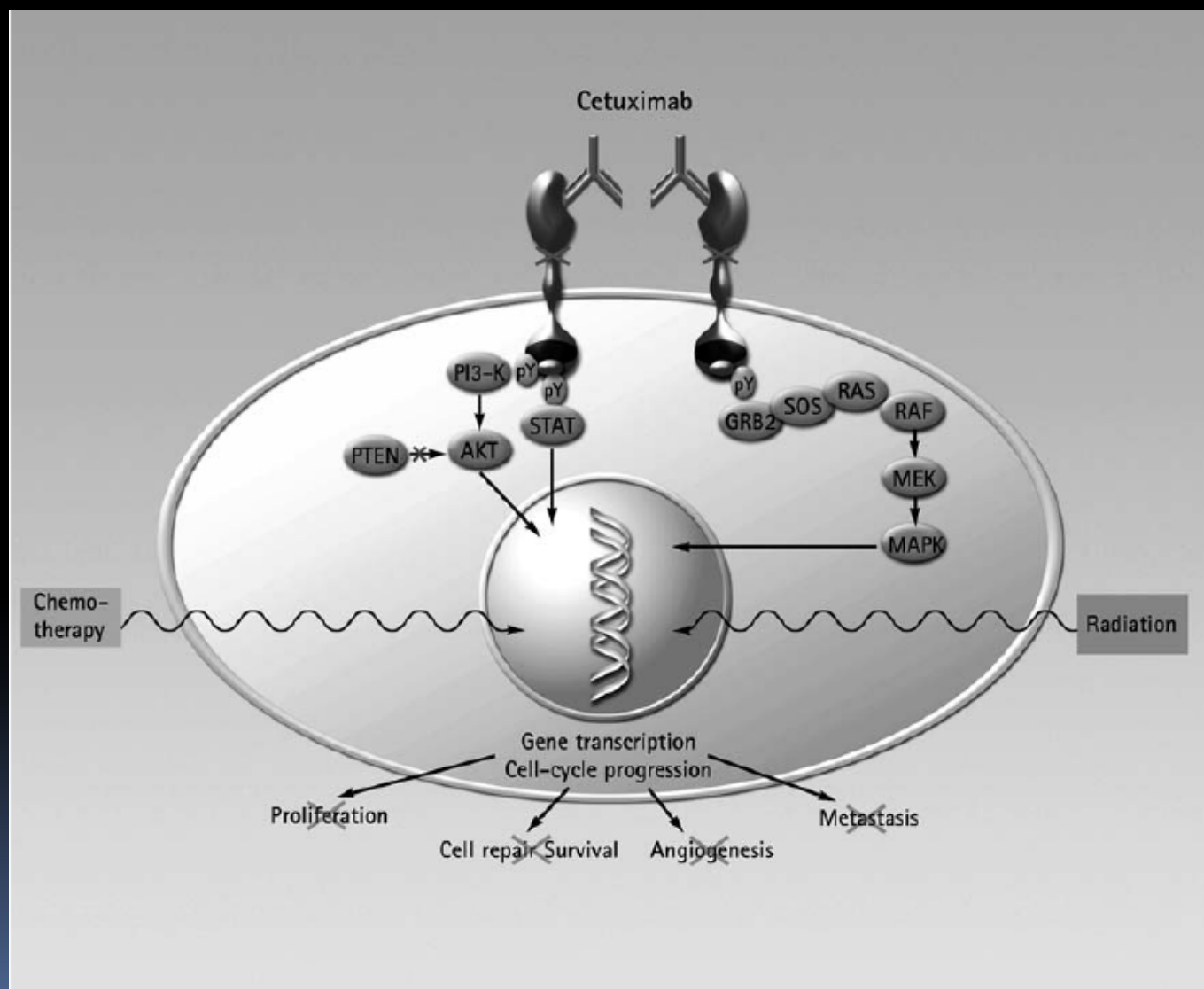
-oddychanie (krtań, tchawica)

-mowa (krtań, język)

c) akceptowalny efekt kosmetyczny – optymalny zakres operacyjny, chirurgia rekonstrukcyjna i rehabilitacja, w tym protezy

PODEJŚCIE WIELODYSCYPLINARNE!!!!

LECZENIE NOWOTWORÓW GŁOWY I SZYI – MOŻLIWE METODY DZIAŁANIA



ZASADY LECZENIA

- WCZESNE STADIUM ZAAWANSOWANIA I, II
(T1,T2,N0,M0)

LECZENIE JEDNĄ METODĄ :

CHIRURGIA

LUB

RADIOTERAPIA (brachytherapia)

identyczne wyniki leczenia

ZASADY LECZENIA

ZALETY CHIRURGII :

- kompletny staging chirurgiczny
- natychmiastowe usunięcie guza
- brak toksyczności radioterapii (RTH), włączając w to ryzyko nowotworów wtórnych wywołanych RTH

ZALETY RADIOTERAPII:

- unikanie śmiertelności pooperacyjnej u chorych ze znacznymi obciążeniami
- zachowanie narządu, w tym funkcji, np.: przełykania, mowy
- pozwała na leczenie wielu synchronicznych guzów

ZASADY LECZENIA

LECZENIE SKOJARZONE

1. CHIRURGIA + RADIOTERAPIA pooperacyjna

- wąskie marginesy resekcji
- guzy T3 – T4
- N2-N3 (N1?)
- naciek nerwów
- zatory z kom.nowotworowych w naczyniach
- guzy nisko zróżnicowane

2. CHIRURGIA+ CHEMIORADIOTERAPIA pooperacyjna:

- pozytywne marginesy resekcji guza (komórki raka w marginesach resekcji)
- wychodzenie raka poza torebkę w chł

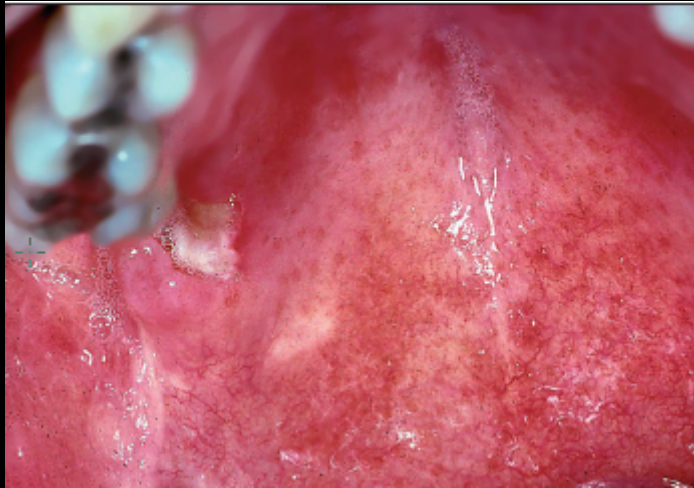
ZASADY LECZENIA

LOKALNIE ZAAWANSOWANY NIEOPERACYJNY
GUZ –STOPIEŃ III, IV (M0)

RADIOTERAPIA + RÓWNOLEGŁA
CHEMIOTERAPIA (CTH-RTH)

- najczęściej w połączeniu z cisplatyną
- niewielka, ale znamienna poprawa przeżyć w stosunku do samej RTH
- większa toksyczność leczenia, szczególnie mucositis

MUCOSITIS



ZASADY LECZENIA

■ CHEMIOTERAPIA W NOWOTWORACH GŁOWY I SZYI:

a) leczenie paliatywne nawrotu choroby lub przerzutów

b) chemioterapia neoadjuwantowa (przed operacją lub RTH) :

- redukcja częstości przerzutów odległych

- zmniejszenie masy guza

c) równolegle z RTH w guzach lokalnie zaawansowanych:

- poprawa kontroli miejscowej guza ale brak redukcji częstości przerzutów odległych

d) chemioterapia neoadjuwantowa + równoległa CTH-RTH:

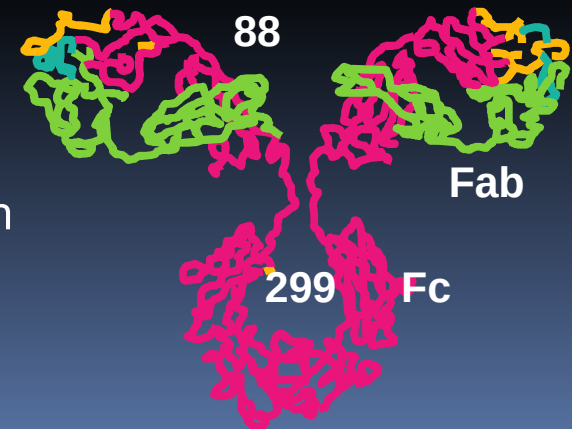
- redukcja częstości przerzutów odległych oraz poprawa kontroli miejscowej guza

ZASADY LECZENIA

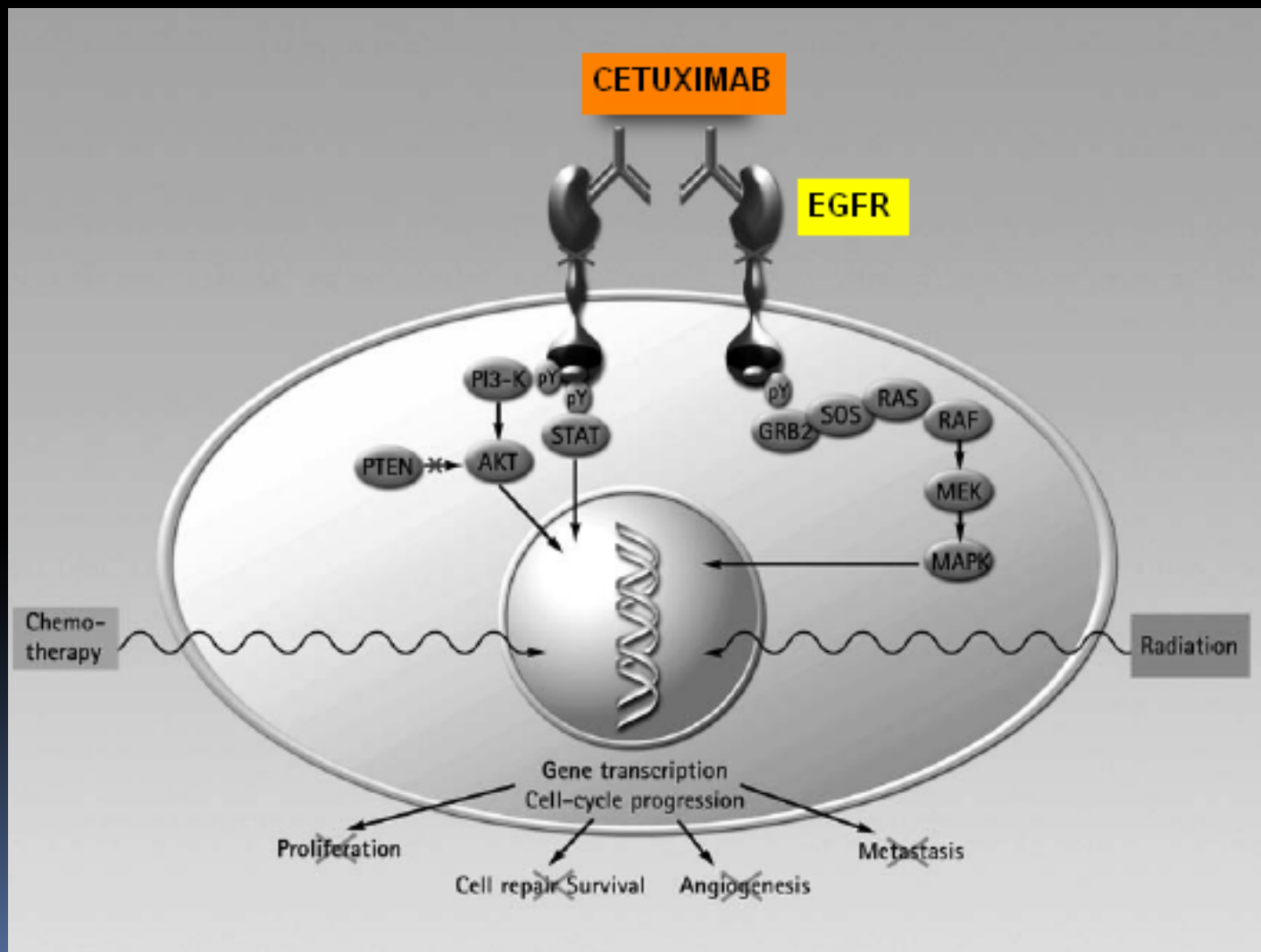
■ TERAPIA BIOLOGICZNA (CELOWANA):

CETUXIMAB (cetuksymab)

- chimeryczne p/ciało monoklonalne klasy IgG1 wiążące się do receptora EGFR, który bardzo często ulega nadekspresji w nowotworach głowy i szyi
- Specyficzne dla EGFR i jego heterodimerów
- Uniemożliwia naprawę i przeżycie komórek nowotworowych uszkodzonych przez chemioterapię i radioterapię
 - nasila apoptozę
 - hamuje cykl komórkowy
 - zmniejsza produkcję czynników angiogennych
 - hamuje inwazję/przerzutowanie kom.npl

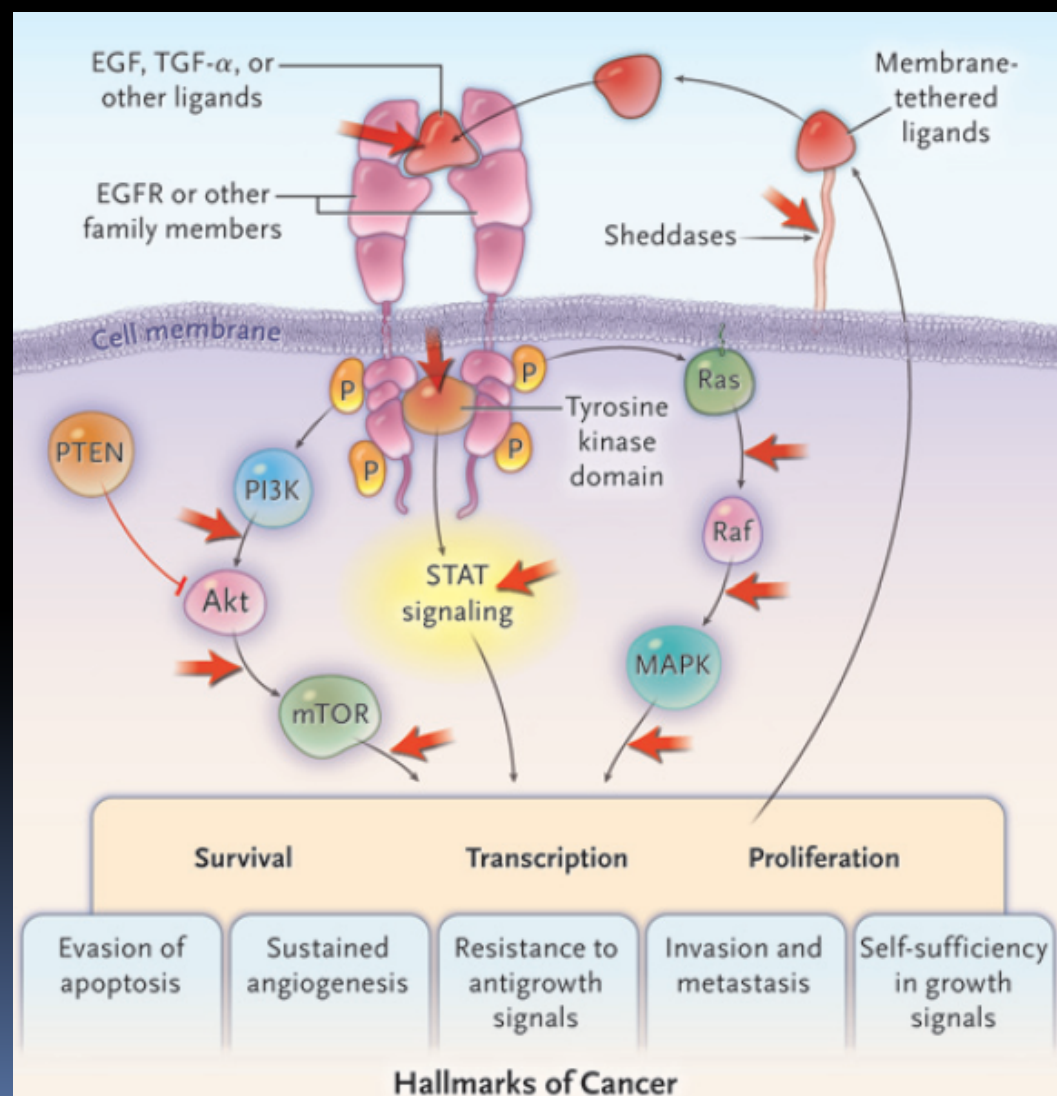


LECZENIE CELOWANE NOW.GŁ I SZYI - cetuximab

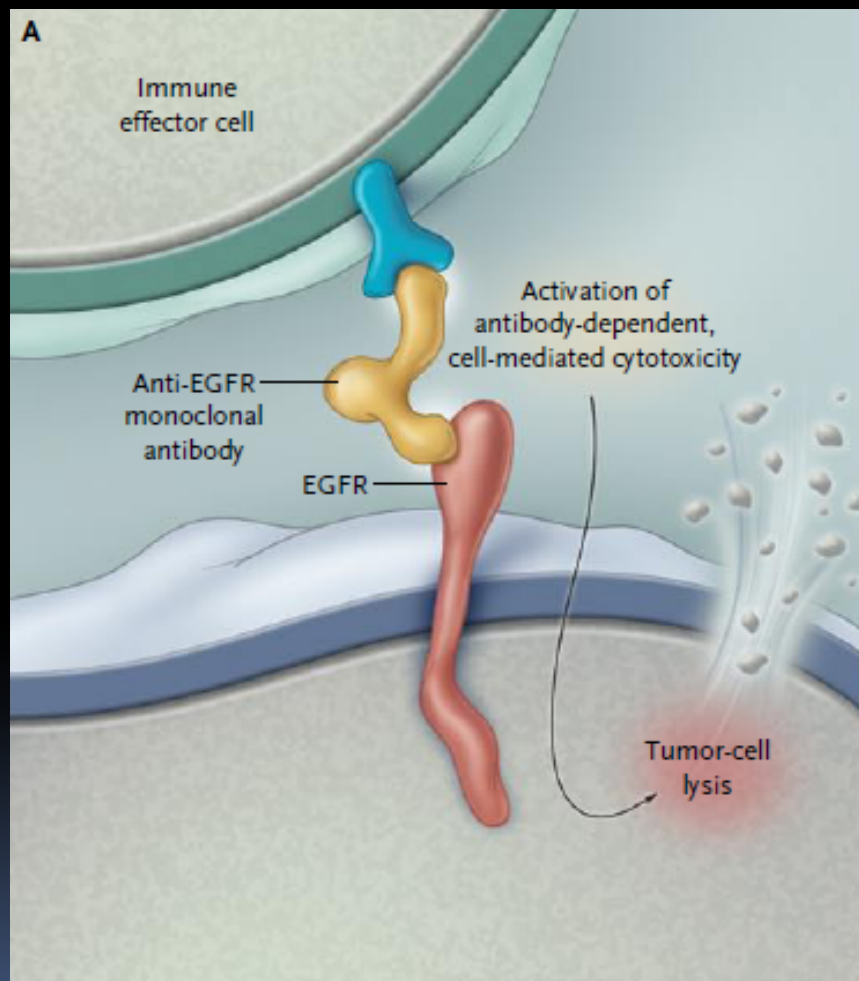


LECZENIE CELOWANE NOW.GŁ I SZYI - cetuximab

- Raki płaskonabłonkowe >90%
- Ekspresja EGFR
(*Epidermal Growth Factor Receptor*) – prawie 100%



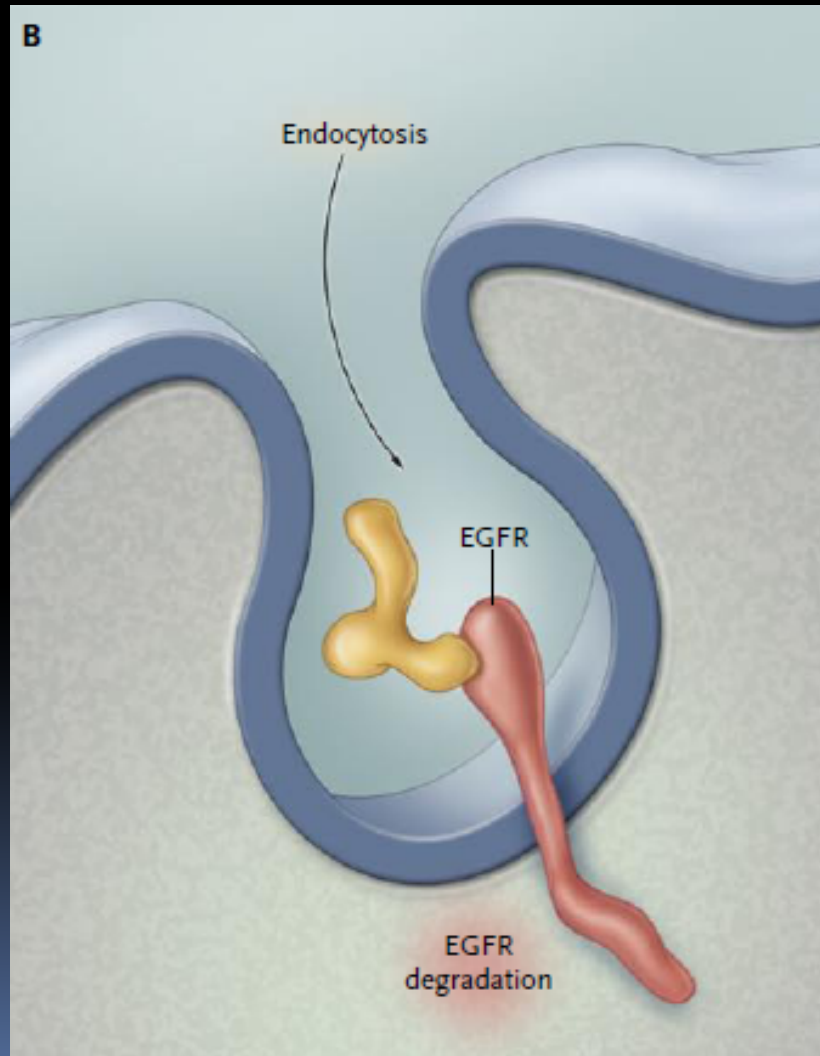
LECZENIE CELOWANE NOW.GŁ I SZYI - cetuximab



MECHANIZM DZIAŁANIA CETUXIMABU:

- uruchomienie odpowiedzi immunologicznej: mediowana przez komórki cytotoksyczne zależna od przeciwciał

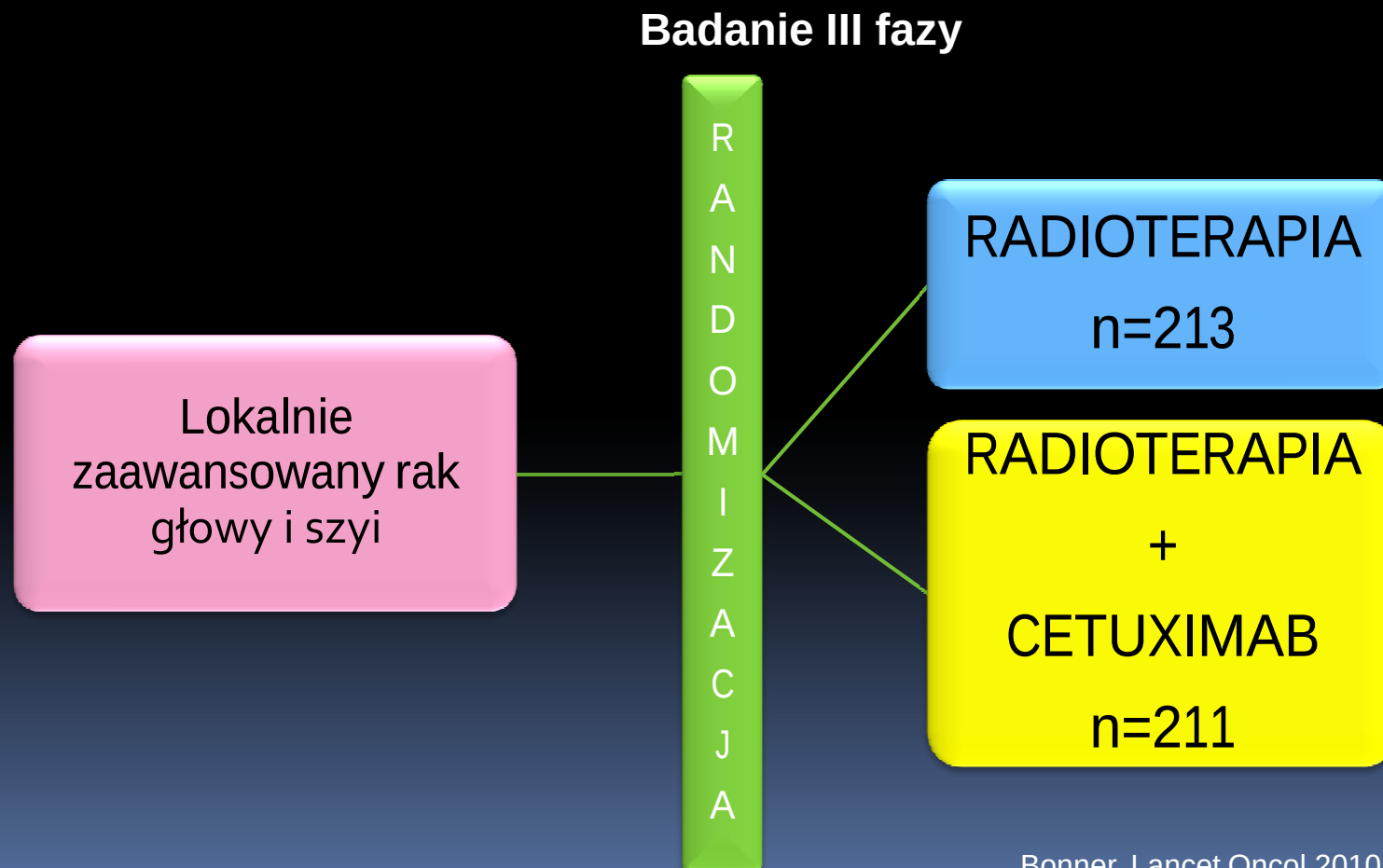
LECZENIE CELOWANE NOW.GŁ I SZYI - cetuximab



MECHANIZM DZIAŁANIA CETUXIMABU:

- internalizacja receptora EGF
→ zmniejszenie ekspresji
receptora EGF na powierzchni
komórki nowotworowej

RTH + cetuximab w lokalnie zaawansowanych nowotworach głowy i szyi



RTH + cetuximab

w lokalnie zaawansowanych nowotworach głowy i szyi

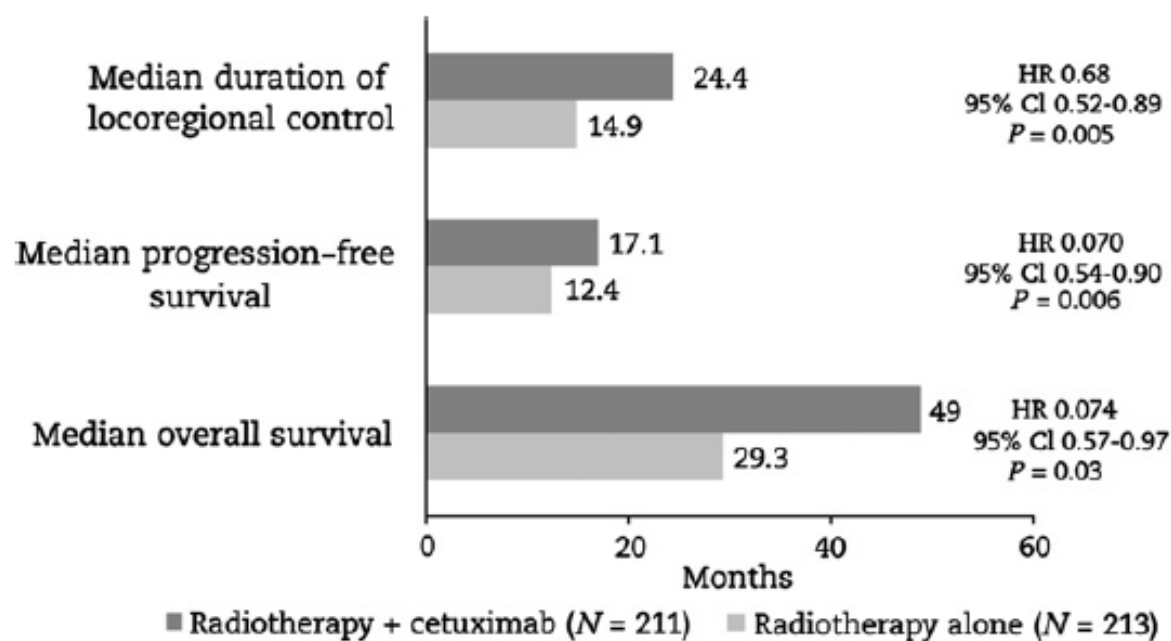


Fig. 1 – Radiotherapy plus cetuximab versus radiotherapy alone in locoregionally advanced SCCHN: efficacy results.¹⁷
HR: hazard ratio and CI: confidence interval.

RTH + cetuximab

w lokalnie zaawansowanych nowotworach głowy i szyi

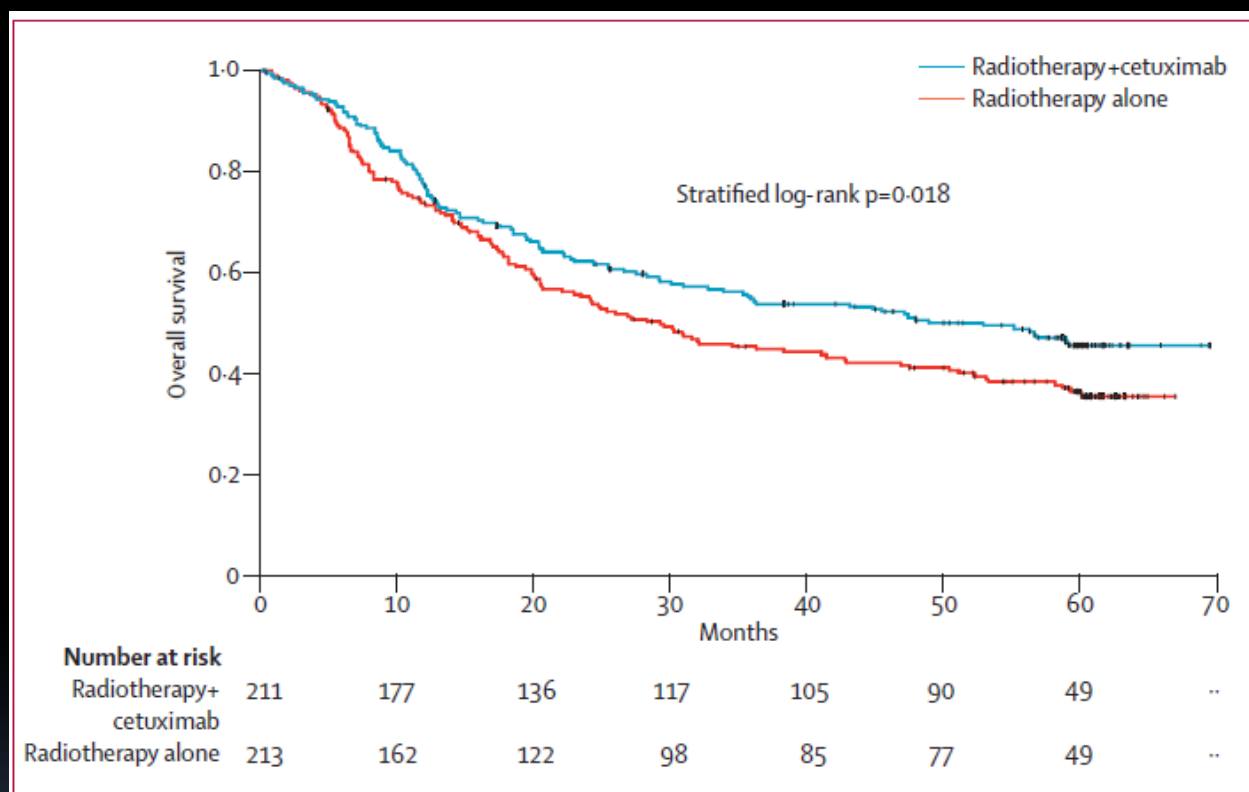


Figure 2: Overall survival by treatment: 5-year update (median follow-up 60 months)

	RTH	RTH + CETUXIMAB	P=
Przeżycie całkowite	29,3 mies	49,0 mies	0,018

RTH + cetuximab

w lokalnie zaawansowanych nowotworach głowy i szyi

lepsze przeżycia u chorych ze znaczną wysypką skórną po
CETUXIMABIE

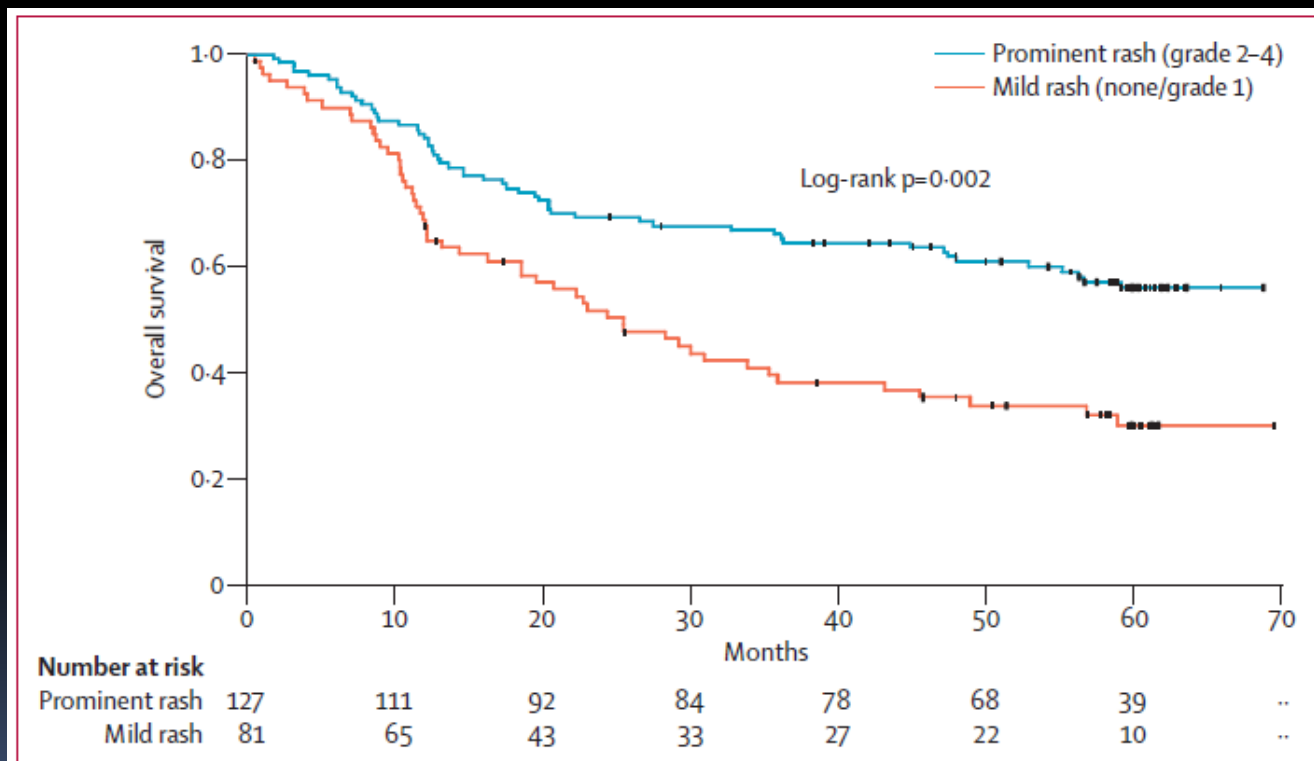


Figure 5: Overall survival by severity of rash in cetuximab-treated patients

RTH + cetuximab
w lokalnie zaawansowanych nowotworach głowy i szyi
wysypka skórna po **CETUXIMABIE**



Therapeutic index (cure / overall toxicity ratio) for evolving strategies

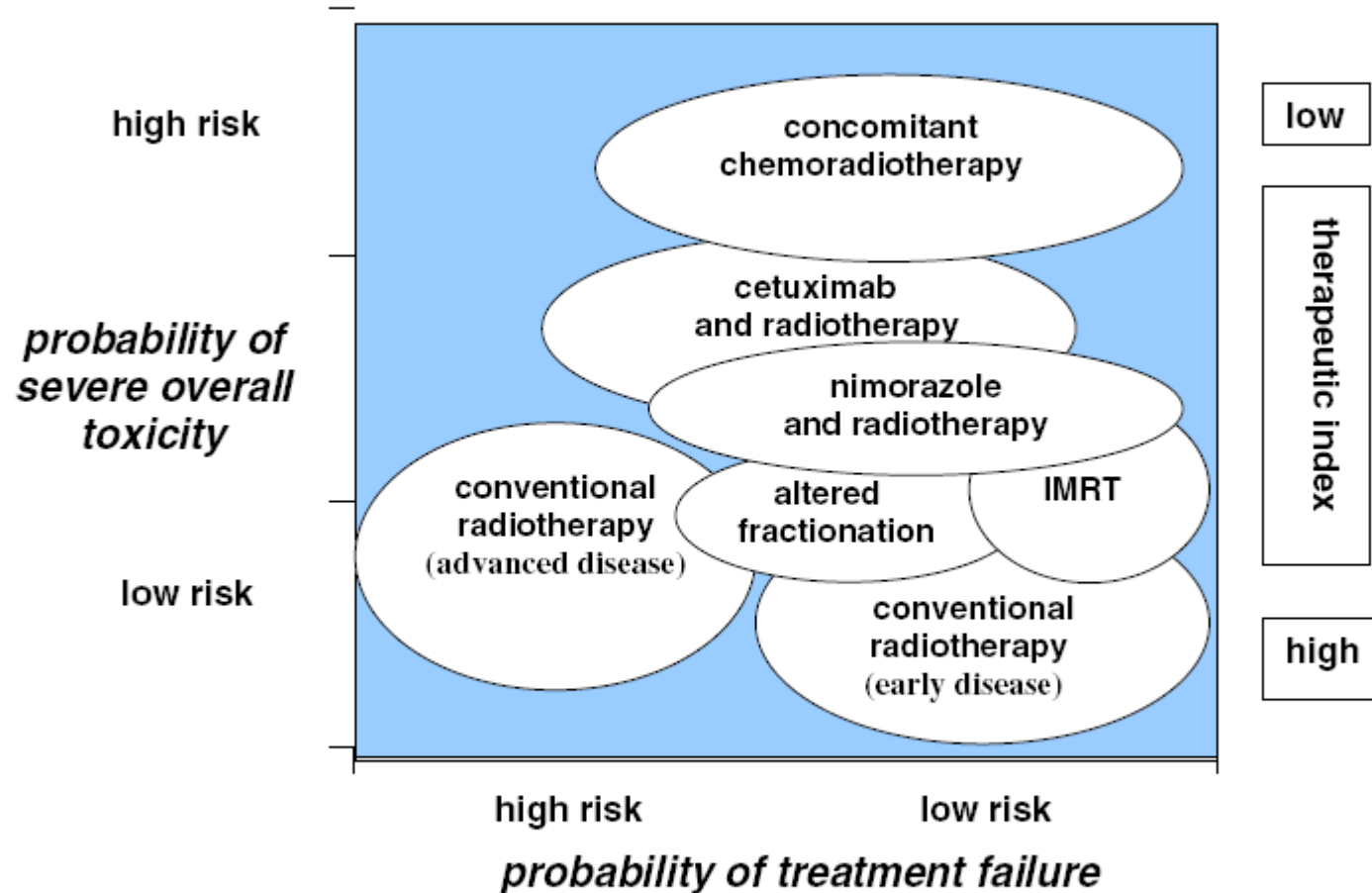


Fig. 1. Potential therapeutic index in HNSCC management as deduced from EBM data interpretation.

ZASADY LECZENIA

- RTH ze źródeł zewnętrznych lub brachyterapia stanowią doskonałą opcję terapeutyczną we wczesnych stadiach zaawansowania
- Alternatywne sposoby frakcjonowania RTH i równoległa CTH-RTH poprawiają kontrolę lokoregionalną w guzach lokalnie zaawansowanych
- Alternatywne sposoby frakcjonowania RTH i równoległa CTH-RTH wiążą się z wyższą toksycznością leczenia
- Równoległa CTH-RTH powinna być standardem postępowania uzupełniającego po operacji guzów z wysokim ryzykiem nawrotu
- Preferencje pacjenta, doświadczenie lekarza oraz profil toksyczności determinują wybór odpowiedniej strategii postępowania

ZASADY LECZENIA

nawrót choroby i choroba rozsiana

- Postępowanie paliatywne
- Chemioterapia dwulekowa oparta na związkach platyny (cisplatyna, karboplatyna)
- Najczęściej stosowany schemat: cisplatyna + 5-fluorouracyl
- Dodanie cetuksymabu do chemioterapii cispl/5FU poprawia przeżycia chorych
- Dla chorych w gorszym stanie ogólnym: monoterapia (metotreksat)

ZASADY LECZENIA

NAWRÓT CHOROBY I CHOROBA ROZSIANA

badanie **EXTREME**

442 pacjentów z nawrotem miejscowym
choroby lub przerzutami odległymi
I linia chemioterapii

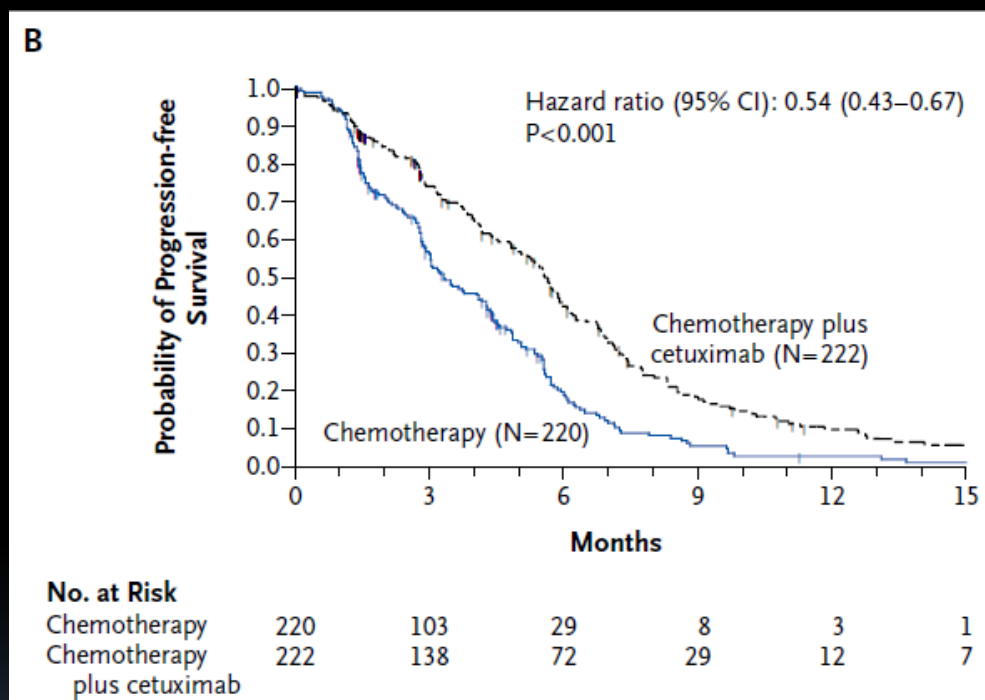
220 pacjentów
CISPLATYNA LUB
KARBOPLATYNA +
5-FLUOROURACYL
(maks. x 6)

222 pacjentów
CISPLATYNA LUB
KARBOPLATYNA +
5-FLUOROURACYL +
CETUXIMAB
(maks. x 6)

ZASADY LECZENIA

NAWRÓT CHOROBY I CHOROBA ROZSIANA

badanie EXTREME

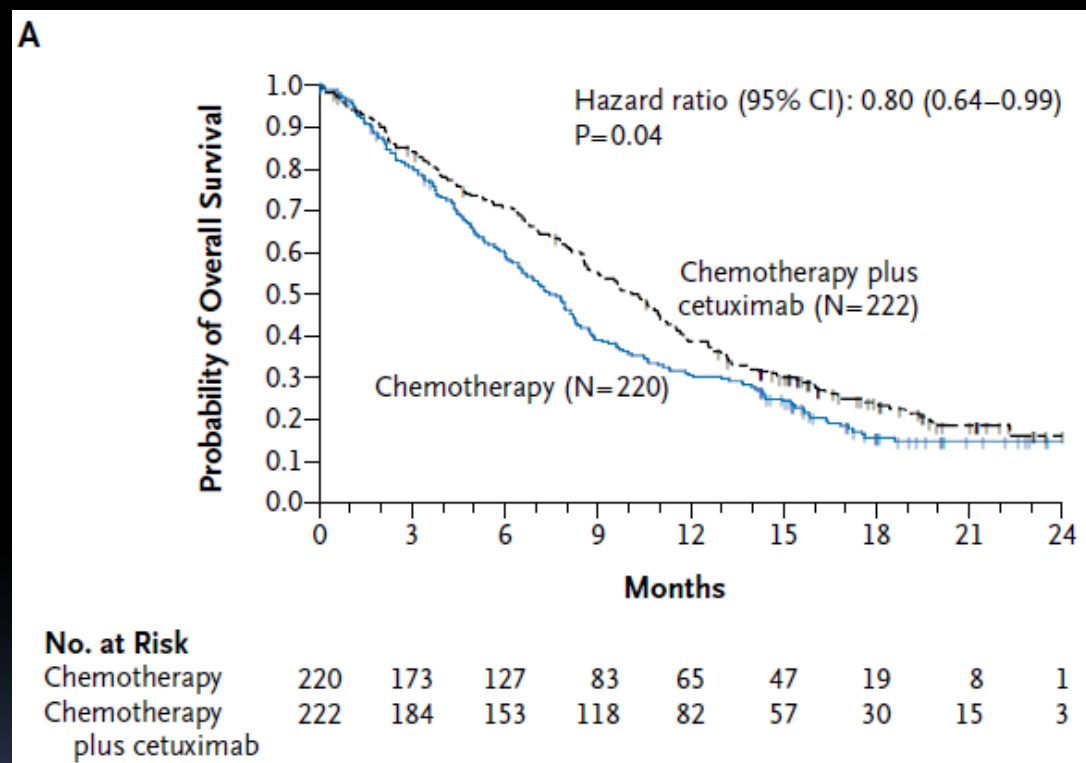


	CTH	CTH + CETUXIMAB	P=
Przeżycie wolne od progresji choroby	3,3 mies	5,6 mies	<0,001

ZASADY LECZENIA

NAWRÓT CHOROBY I CHOROBA ROZSIANA

badanie EXTREME



	CTH	CTH + CETUXIMAB	P=
Przeżycie całkowite	7,4 mies	10,1 mies	0,04

Nowotwory ślinianek:

- 85% guzów ślinianek rozwija się w śliniankach przyusznych i ok. 75% z nich jest łagodna
- Guzy mniejszych ślinianek stanowią jedynie 5-8% wszystkich guzów ślinianek ale > 80% z nich jest złośliwa
- Większość łagodnych guzów stanowi pleomorphic adenomas (benign mixed tumours)
- Raki ślinianek przyusznych: ból oraz porażenie nn twarzowych sugerują charakter złośliwy guza

Rak krtani:

1. Rak nagłośni:

- często przerzuty do ww chł szyjnych,
- 45 – 55% pacjentów ma przerzuty do ww chł szyjnych w momencie rozpoznania (pierwszy zajęty w chł to zwykle w chł szyjno-dwubrzuscowy)

2. Rak głośni:

- zajęcie ww chł szyi jest rzadkie – rzadko wymaga leczenia na ww chłonne szyjne

3. Rak podgłośni:

- może się szerzyć do ww chł szyjnych i górnych ww chł przytchawiczych

Rak nosogardzieli:

- Związany z infekcją **wirusem EBV**
- 3 typy histologiczne:
 - **WHO I** – rogowaciejący rak płaskonabłonkowy (25%)
 - **WHO II** – nierogowaciejący rak płaskonabłonkowy (12%)
 - **WHO III** – niezróżnicowany (99% raków endemicznych: południowe Chiny, Hongkong)
 - lymphoepithelioma – WHO III + znaczny komponent limfoidalny
- **Leczenie: bez leczenia chirurg guza pierwotnego!!!**
 - wczesne stadium (I-IIA): sama RTH
 - stopień IIB-IVB: równoległa CTH-RTH z uzupełniającą CTH, leczenie operacyjne w przypadku przetrwałych ww chł

Drugie nowotwory pierwotne:

- Ryzyko rozwoju 2-go guza pierwotnego :10% w ciągu 3 lat, 15% - 5 lat, 28% - 8 lat od zakończenia leczenia
- Głównie w górnych drogach oddechowych i płucach
- Ryzyko rozwoju 2-go guza pierwotnego wynika z nadużywania tytoniu i alkoholu – rozlany efekt karcynogenów na śluzówkę
- Ryzyko 2-go guza pierwotnego u chorych na raka nosogardzieli, guza niezwiązanego z nadużywaniem tytoniu i alkoholu, wynosi 5% w ciągu 5 lat