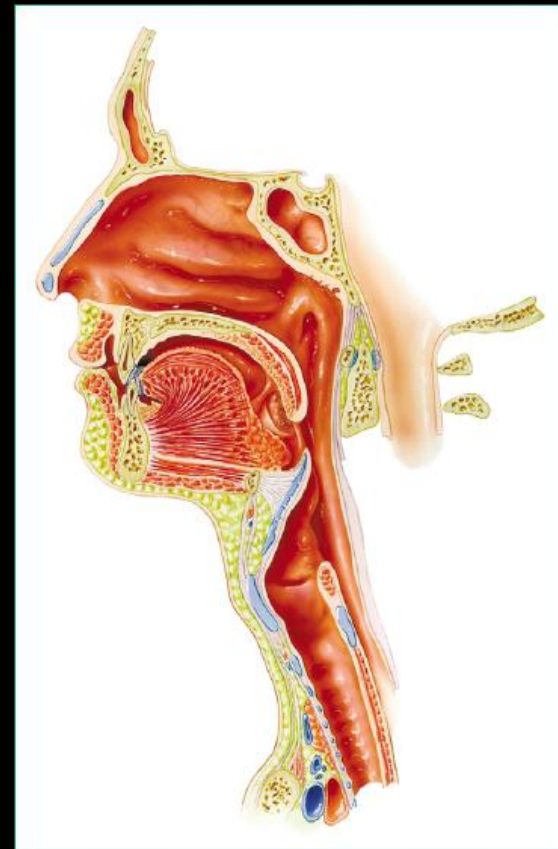
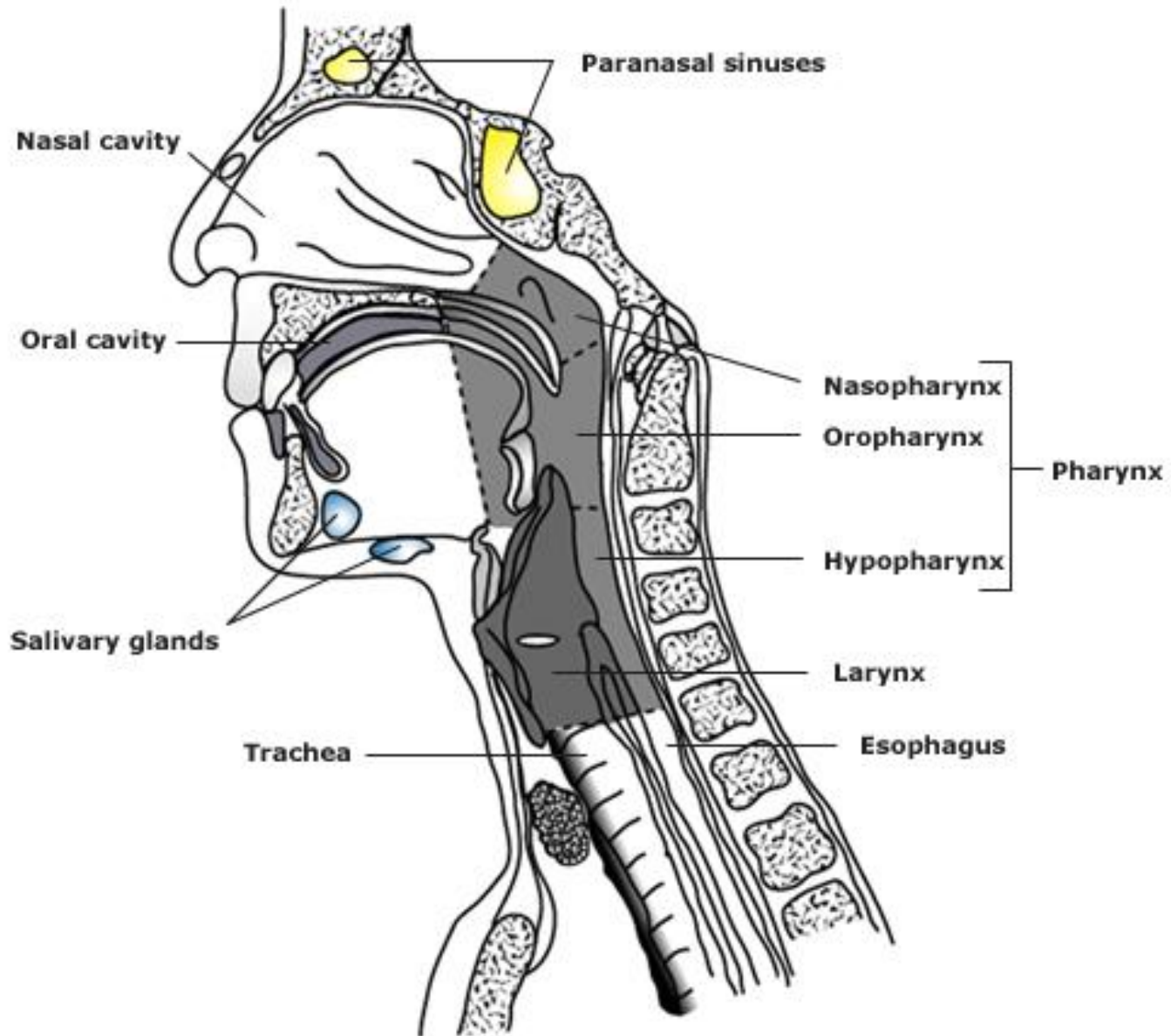


Sebastian Ochenduszko

# DIAGNOSTYKA I LECZENIE NOWOTWORÓW GŁOWY I SZYI





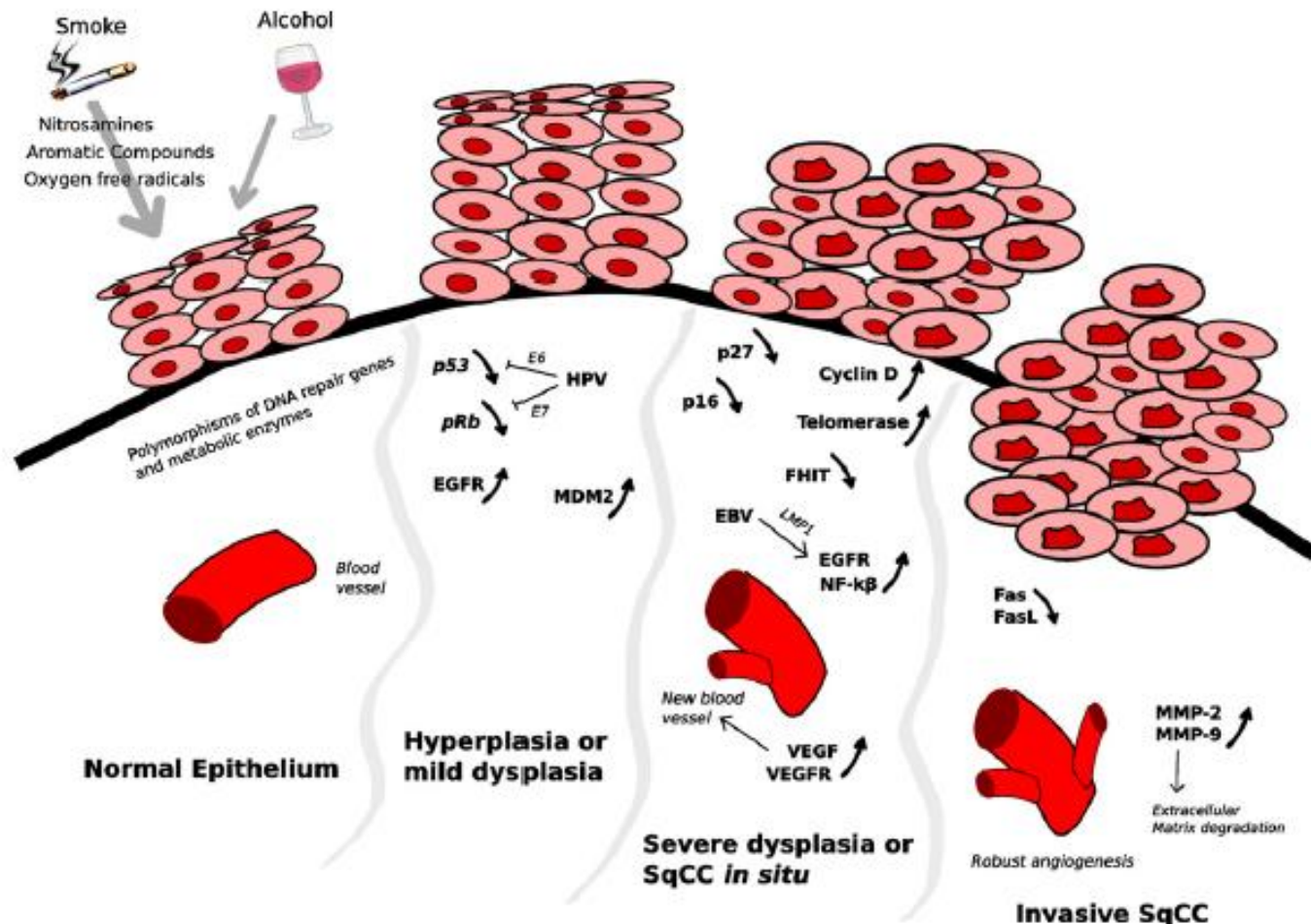
# Nowotwory głowy i szyi – wiele różnych chorób:

- 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 (krtań, gardło, jama ustna)
  - HSV-1, HSV-2 (jama ustna)
  - EBV (nosogardziel, niektóre guzy ślinianek)
- **Skłonność genetyczna**: mutacje germinalne w genie p53
- **Inne czynniki środowiskowe**: formaldehyd, pył drzewny (gruczolakorak 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

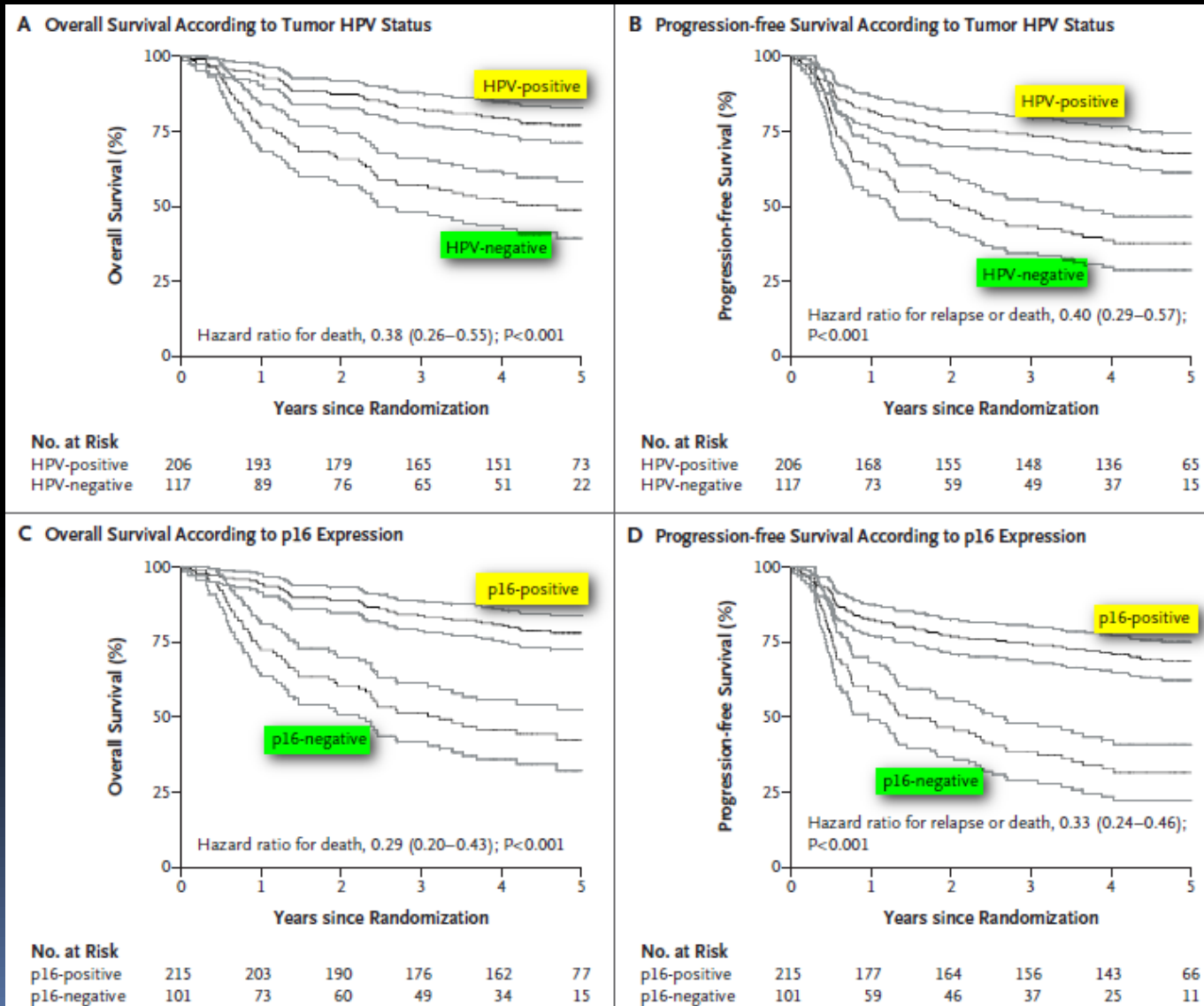
# Case–Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer

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

# Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24-35.

-status HPV w tkance guza jest silnym i niezależnym czynnikiem decydującym o przeżyciu chorych w raku 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**

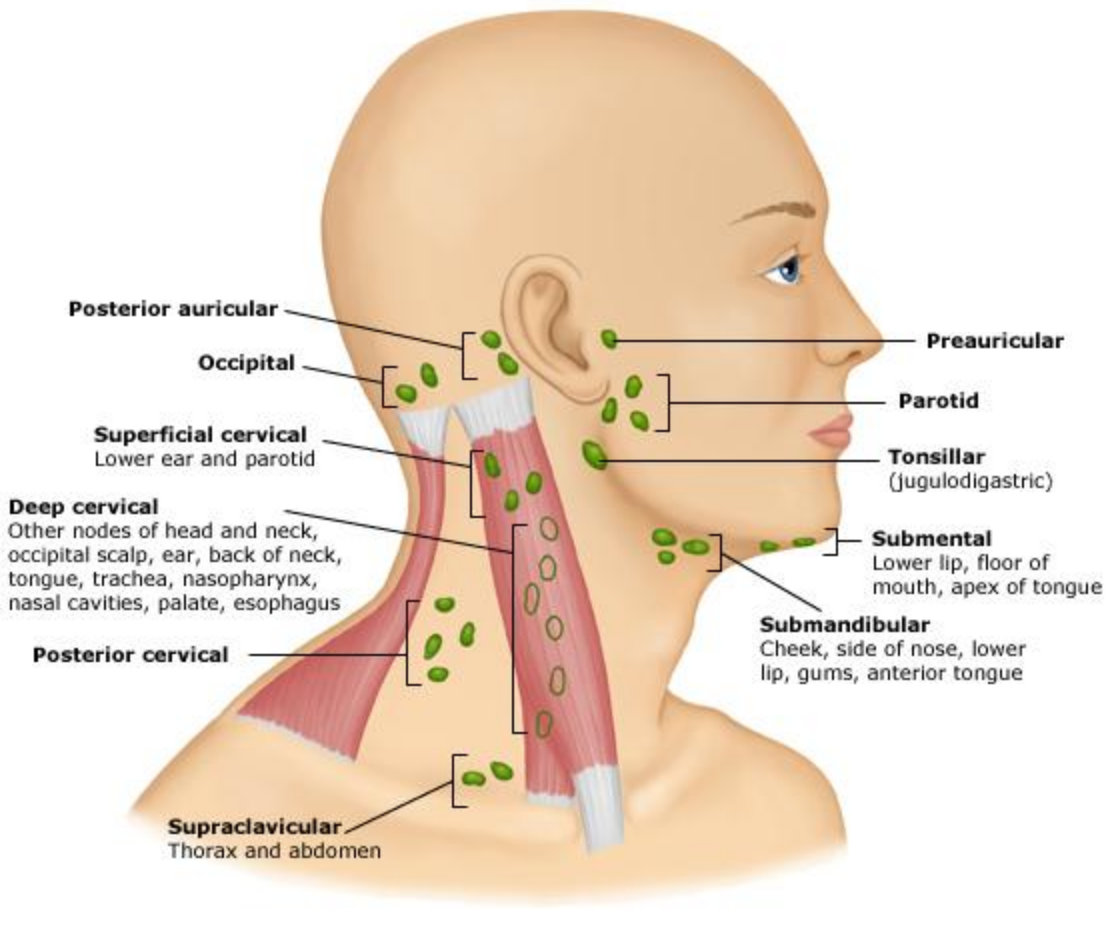
# Nowotwory głowy i szyi– histopatologia:

- 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 (>1cm) 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)

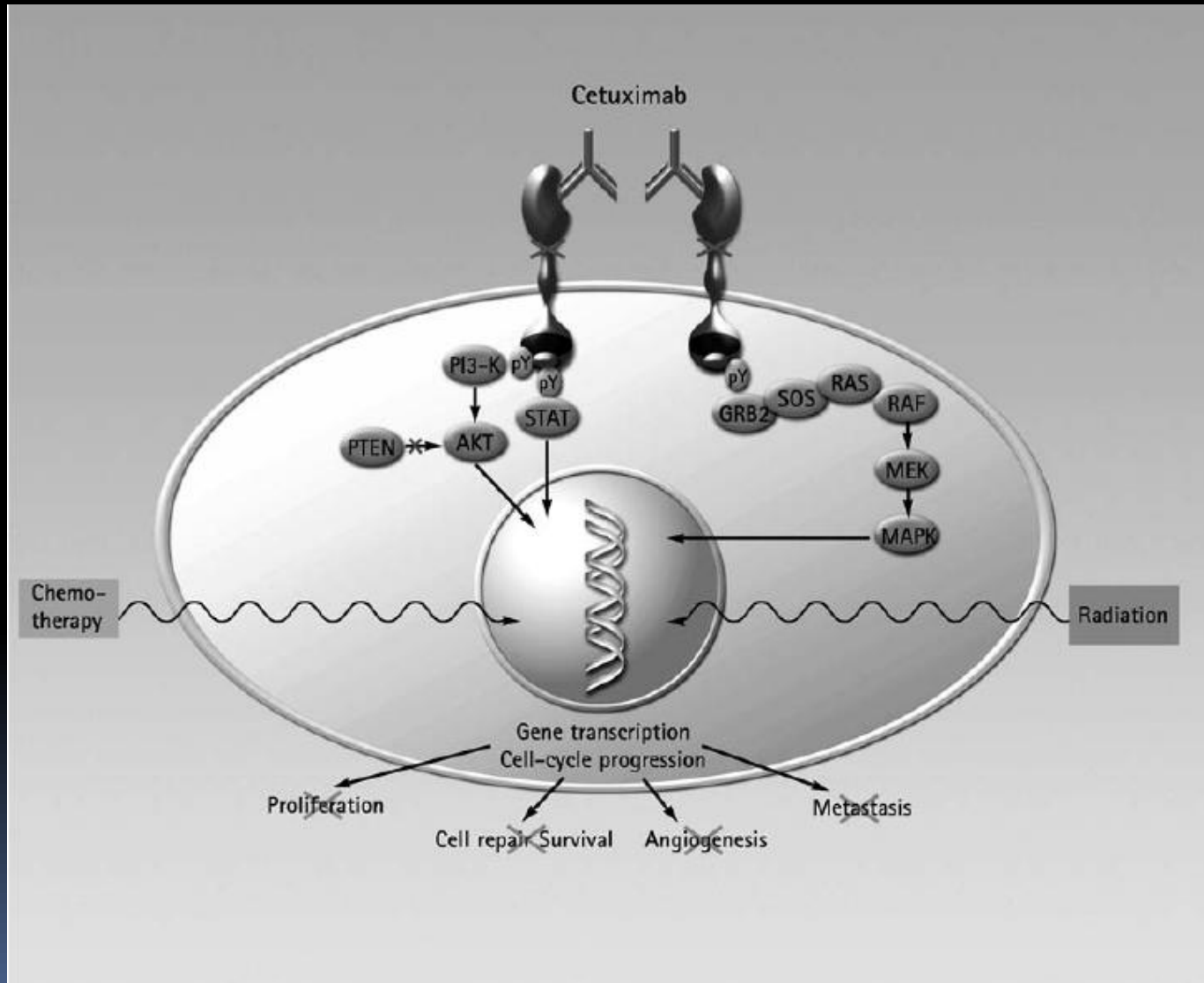
– oddychanie (krtań, tchawica)

– 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
- pozwala na leczenie wielu synchronicznych guzów

# ZASADY LECZENIA

## SKOJARZENIE CHIRURGII + RADIOTERAPII

### lub + CHEMIORADIOTERAPII:

-T3 – T4

-N2-N3

-pozytywne marginesy resekcji guza

-wychodzenie raka poza torbę w chł

-naciek nerwów

-zatory z kom.nowotworowych w naczyniach

-guzy nisko zróżnicowane

# ZASADY LECZENIA

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

**RADIOTERAPIA + RÓWNOLEGŁA**

**CHEMOTERAPIA (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) równoległe 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):**

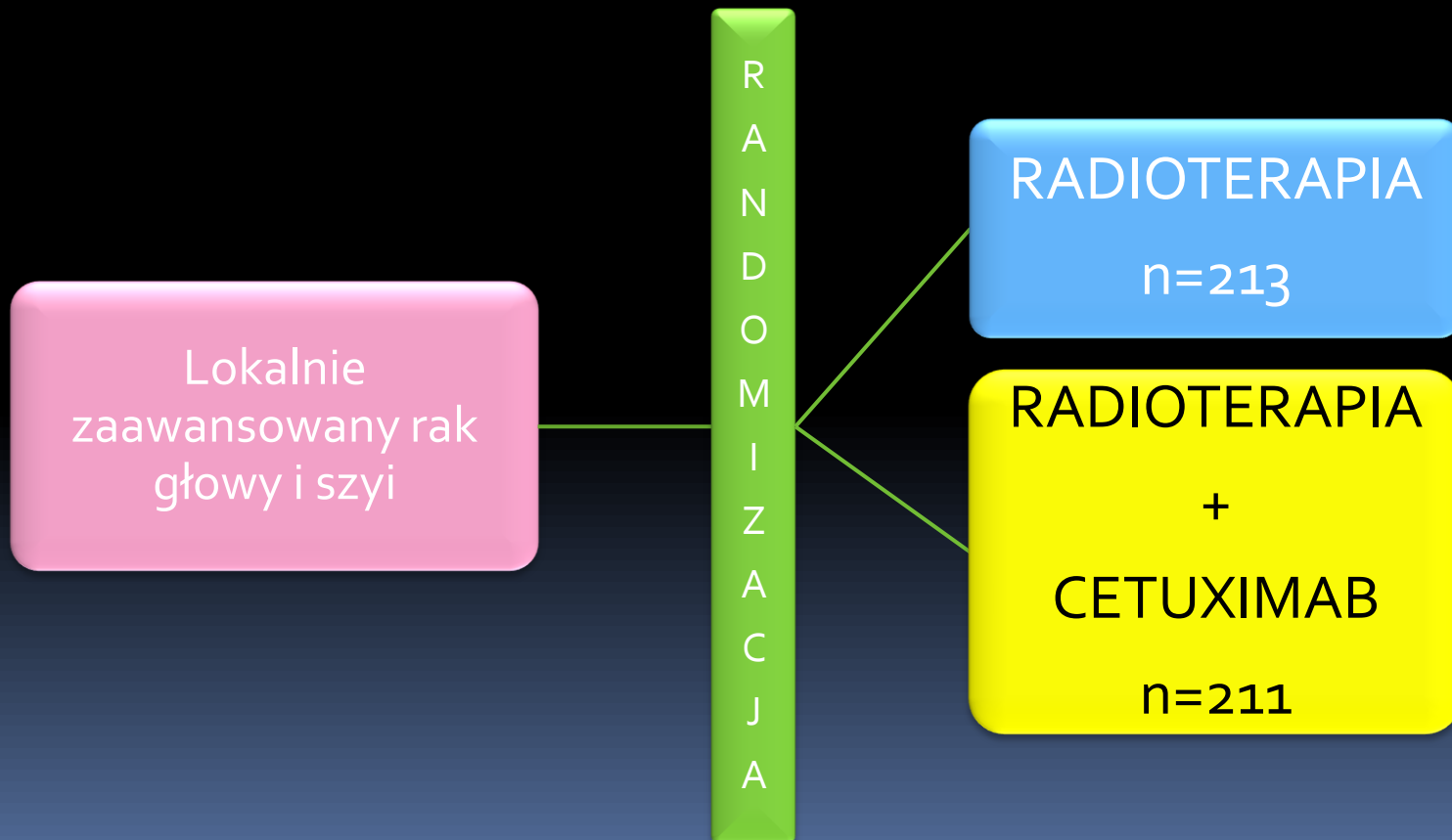
**CETUXIMAB** (cetuksymab)– p/ciało monoklonalne klasy IgG1 wiążące się do receptora EGFR, który bardzo często ulega nadekspresji w nowotworach głowy i szyi

RTH+Cetuximab vs sama RTH:

-poprawa średnich przeżyć, poprawa 2-letnich przeżyć

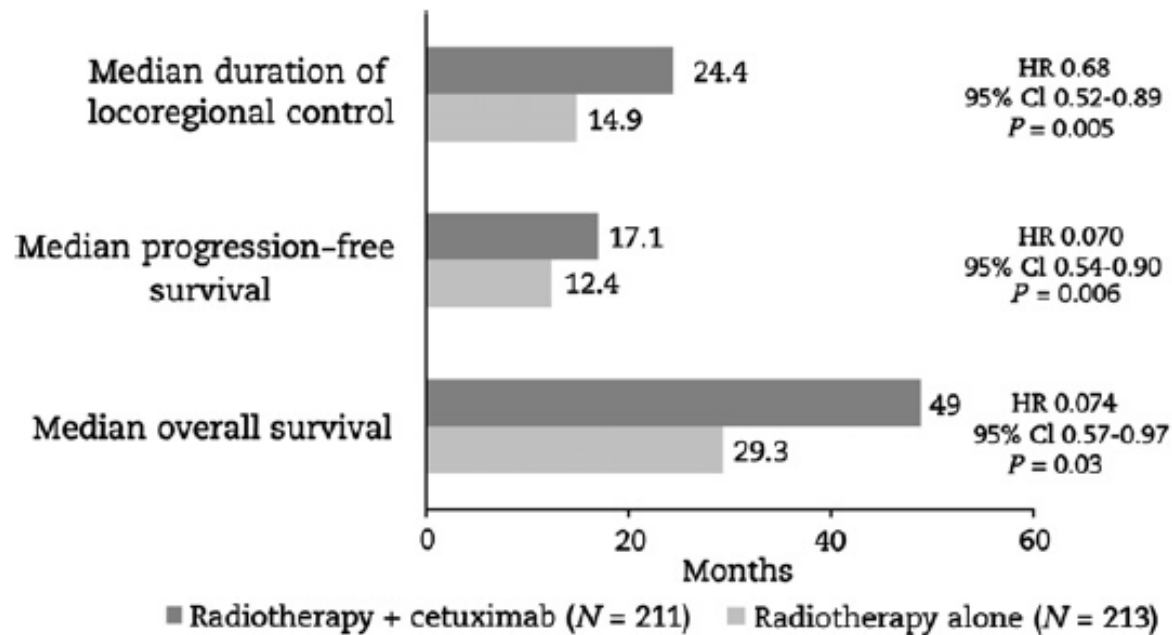
# RTH + cetuximab w lokalnie zaawansowanych nowotworach głowy i szyi

## Badanie III fazy





# RTH + cetuximab w lokalnie zaawansowanych nowotworach głowy i szyi



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

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

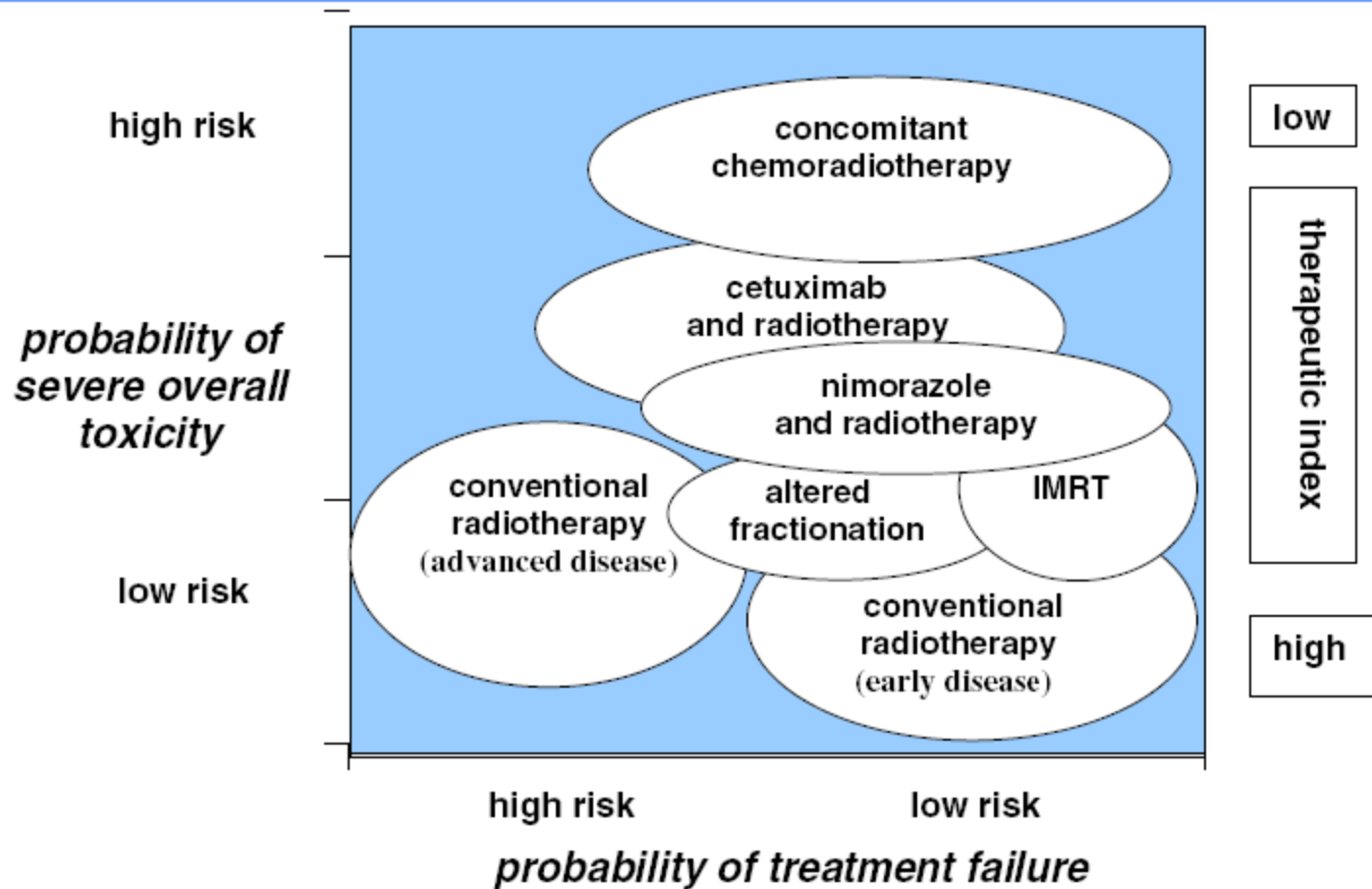


Fig. 1. Potential therapeutic index in HNSCC management as deduced from EBM data interpretation.

# 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

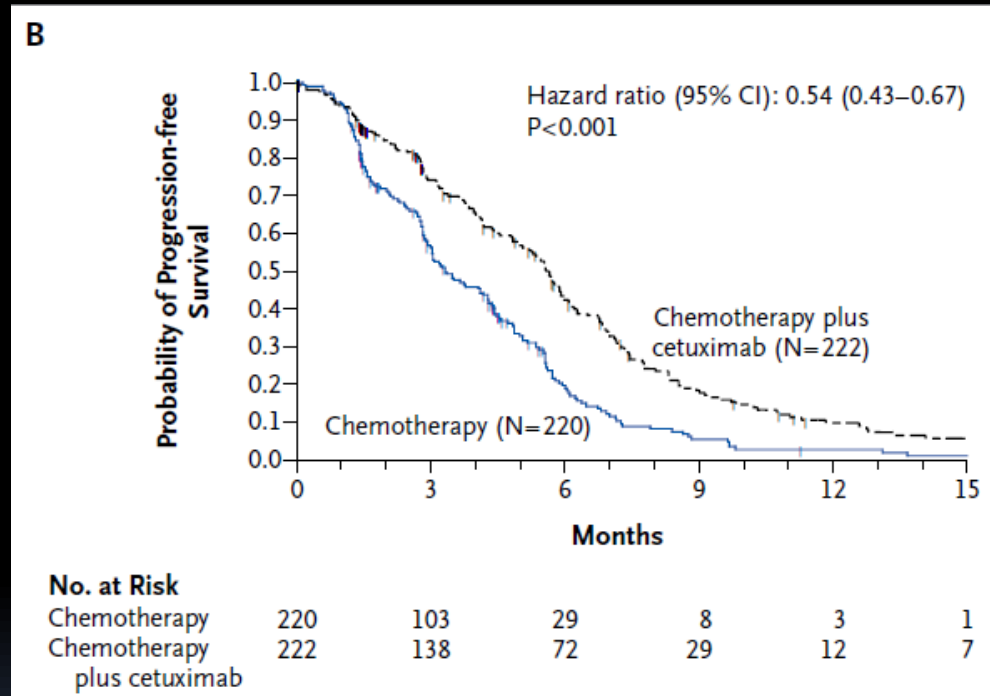
220 pacjentów  
CISPLATYNA LUB  
KARBOPLATYNA +  
5-FLUOROURACYL  
(maks. x 6)

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

# ZASADY LECZENIA

## NAWRÓT CHOROBY I CHOROBA ROZSIANA

### badanie EXTREME

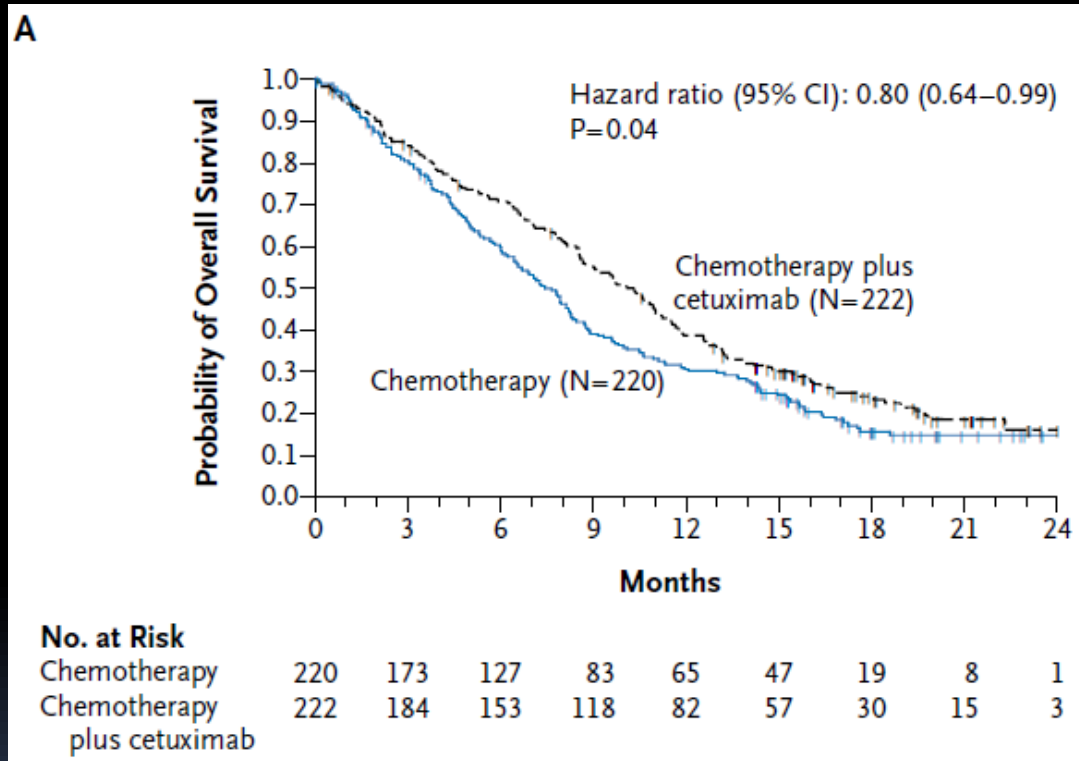


	CTH	CTH + CETUXIMAB	P=
Przeżycie wolne od progresji choroby	3,3 mies	5,6 mies	<0,001

# 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 przytchawicznych

# 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:**
  - 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