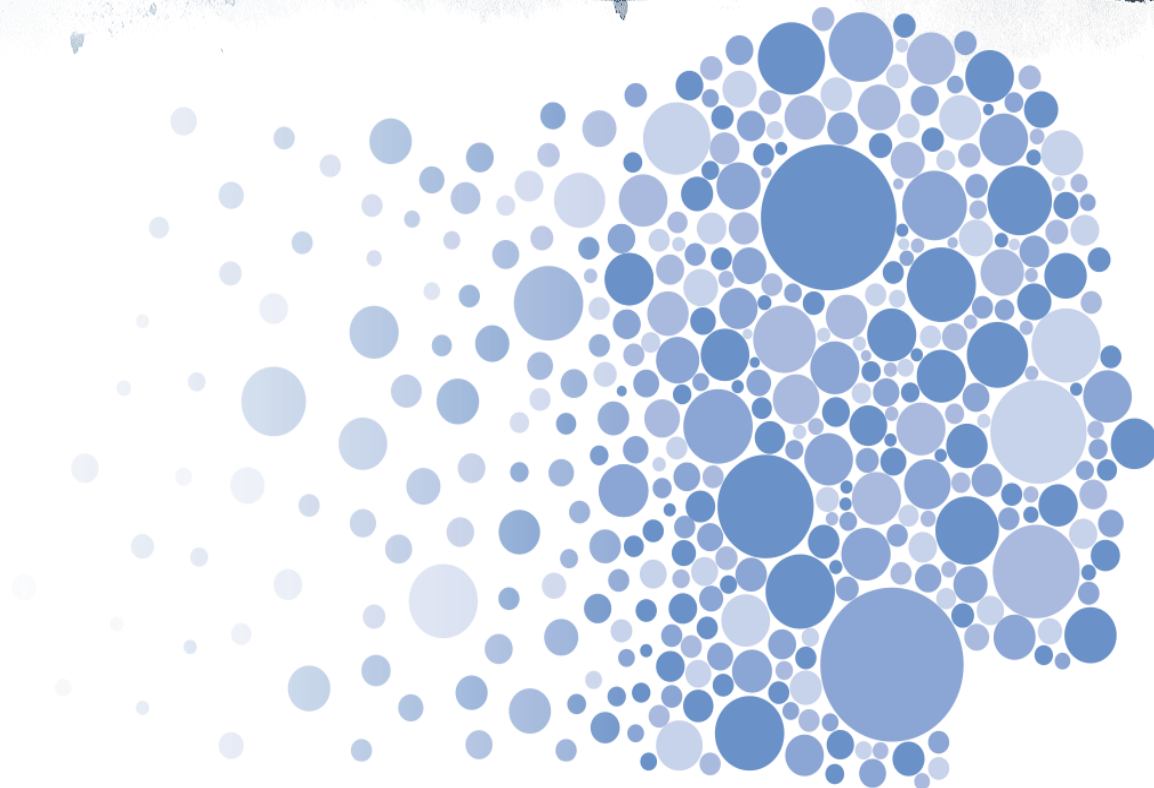
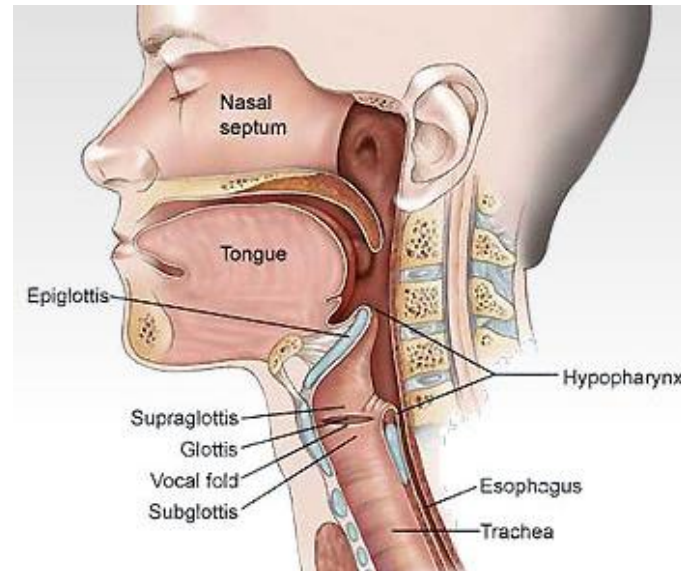


Nowotwory regionu głowy i szyi



Dr n. med. Anna Michałowska-Kaczmarczyk

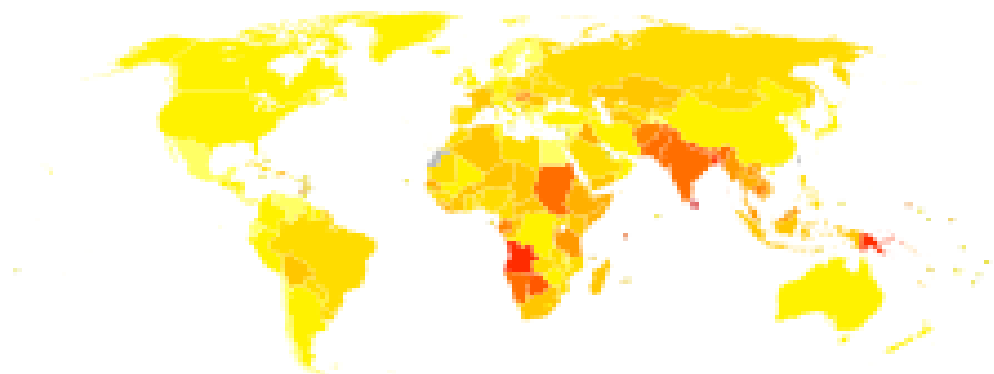
Nowotwory głowy i szyi (NGS) rozwijają się w górnej części przewodu pokarmowego i oddechowego (wargi, jama ustna, gardło, krtań, jama nosowa, zatoki oboczne nosa, ucho, gruczoły ślinowe).



NGS różnią się przebiegiem klinicznym, jednak w większości danych literaturowych ujmowane są jako jedna grupa z uwagi na pewne cechy wspólne.


Epidemiologia NGS

Regiony o najwyższej zachorowalności



□  > 30/100 tys.

Francja, Hong Kong, Indie, Europa Centralna i Wschodnia, Hiszpania, Włochy, Brazylia, USA (afroamerykanie)

 > 10/100 tys.

Indie, Hong Kong, Filipiny

Epidemiologia NGS

Nowotwory nabłonkowe (raki) regionu głowy i szyi stanowią około **4,8%** wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych (ok. 7,2% wśród mężczyzn i ponad 2% wśród kobiet).

rocznie około **6600 nowych zachorowań** (5100 M, 1500 K)
4200 zgonów (3500 M, 700 K)

spadek zachorowalności na raka krtani (o 22%)

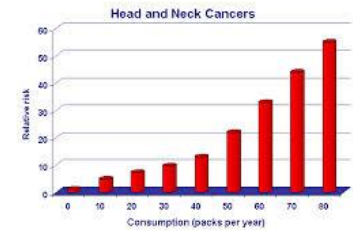
wzrost zachorowań na raka ustnej części gardła (o 21%)

NGS **najczęstsze** u osób **po 50. roku życia**

rak nosowej części gardła między 22. a 35. r. ż oraz powyżej 60. r. ż.

Zachorowalność jest prawie 5-krotnie wyższa wśród mężczyzn niż u kobiet.

Etiopatogeneza NGS



rak krtani
rak ustnej i krtaniowej części gardła
rak jamy ustnej



rak jamy ustnej
rak ustnej i krtaniowej części gardła



jednoczesna ekspozycja na dym tytoniowy i alkohol

efekt kancerogeny synergistyczny

Pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi mają zwiększone ryzyko wystąpienia drugiego niezależnego nowotworu.

Ryzyko: **2%/rocznie** ; **36% w ciągu 20 lat**

jest spowodowane ekspozycją na wspólne czynniki kancerogenne

Inne nowotwory pierwotne rozwijają się głównie w drogach oddechowych (płuco, krtan) lub górnym odcinku przewodu pokarmowego (jama ustna, gardło, przełyk)

Etiopatogeneza NGS



czynniki mechaniczne - rak jamy ustnej

Etiopatogeneza NGS

W powstawaniu niektórych raków narządów głowy i szyi istotną rolę mogą odgrywać **wirusy**

- zakażenie **wirusem Epsteina-Barr** występuje u 70–90% chorych na **raka nosowej części gardła**
- **wirus brodawczaka ludzkiego** (HPV, human papilloma virus), szczególnie **typu 16**, stanowi czynnik przyczynowy niektórych nowotworów (przede wszystkim raka ustnej części gardła, rzadziej raka jamy ustnej i krtani).

Etiopatogeneza NGS

Raki zależne od zakażenia HPV

- młodsze grupy wiekowe
- zwykle niższy stopień zróżnicowania
- częstsze przerzuty regionalne
- lepsze rokowanie
- większa wrażliwość na napromienianie i chemioterapię.

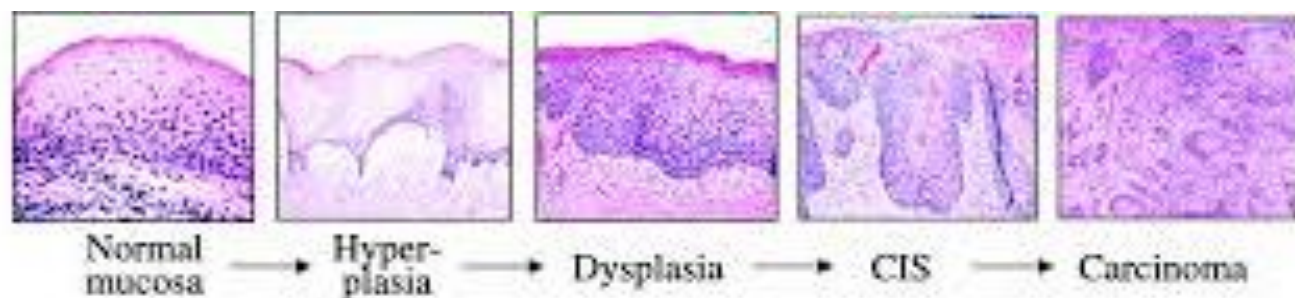
Etiopatogeneza NGS

Raki gruczołowe – etiopatogeneza nieznana

Diagnostyka NGS

- wywiad
- badanie fizykalne
- wzornikowanie pośrednie i bezpośrednie –
direktoskopia, fiberoskopia
- pobranie materiału do badania hist.pat.
- raki nosowej cz. gardła – rtg klatki piersiowej, usg j.
brzuszej, scyntygrafia kości, trepanobiopsja szpiku
kostnego-gdy zaburzenia hematologiczne





Chromosomal changes	9p21 LOH	3p, 17p13 LOH	11q13 amp. 13q21, 14q24 LOH	6p, 8p23 4q26-q28 LOH
Candidate gene	p16,p15, p18,p19 inactivation	FHIT loss P53 mutation	Cyclin D1 amplification	? Novel tumor suppressor

Objawy NGS



Rak ustnej cz. gardła, górne piętro krtani, krtaniowa część gardła -
dyskomfort, trudności przy przełykaniu, ból, pieczenie, uczucie ciała
obcego w gardle

Rak głośni (środkowa cz. gardła) – przewlekła chrypka

objawy późne – samoistne bóle, dysfagia, szczękościsk, fetor ex ore,
chrypka, powiększone węzły chłonne

Rak nosowej cz. gardła – początkowo bardzo skąpe

objawy późne - powiększone węzły chłonne , niedrożność przewodów
nosowych, uporczywe krwawienia, bóle głowy, ubytki w zakresie funkcji
nn. czaszkowych

Rak zatok obocznych nosa – początkowo objawy jak przy przewlekłych
stanach zapalnych

objawy późne – niedrożność przewodu nosowego, krwawienia,
dolegliwości bólowe, deformacja twarzoczaszki, wytrzeszcz

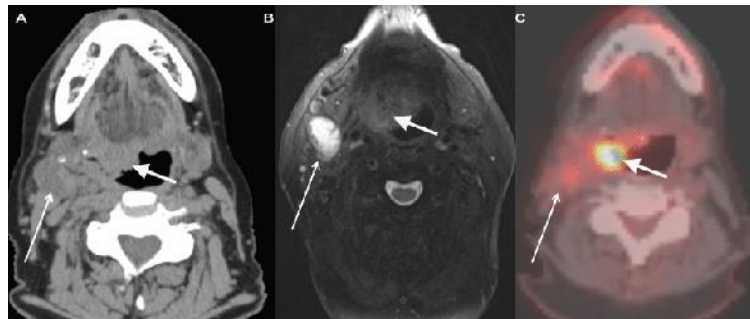
Nowotwory dużych gruczołów ślinowych – powiększenie narządu

objawy późne – dolegliwości bólowe, porażenie n. twarzowego

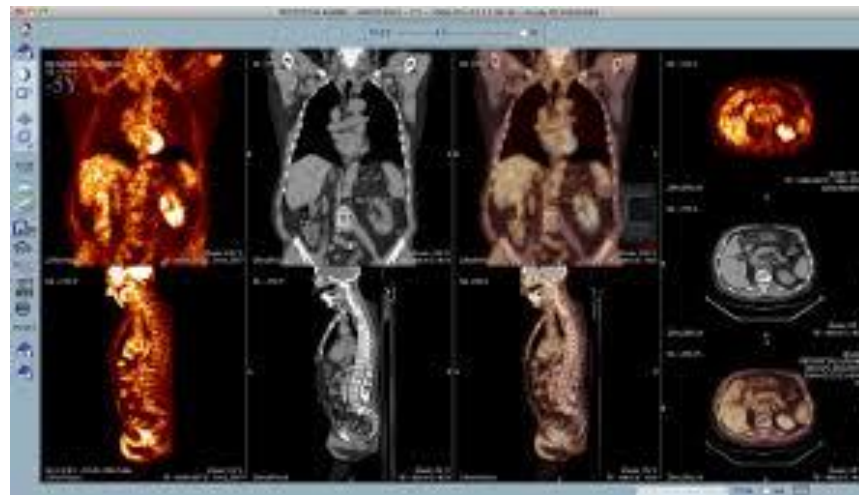
Diagnostyka NGS

badania obrazowe:

- rentgenogramy przeglądowe czaszki, zatok i podstawy czaszki
- usg szyi
- pantogram
- rentgenogramy z kontrastem przełyku
- CT, NMR, PET-CT, PET-MRI ocena zaawansowania, planowanie radioterapii



Diagnostyka NGS



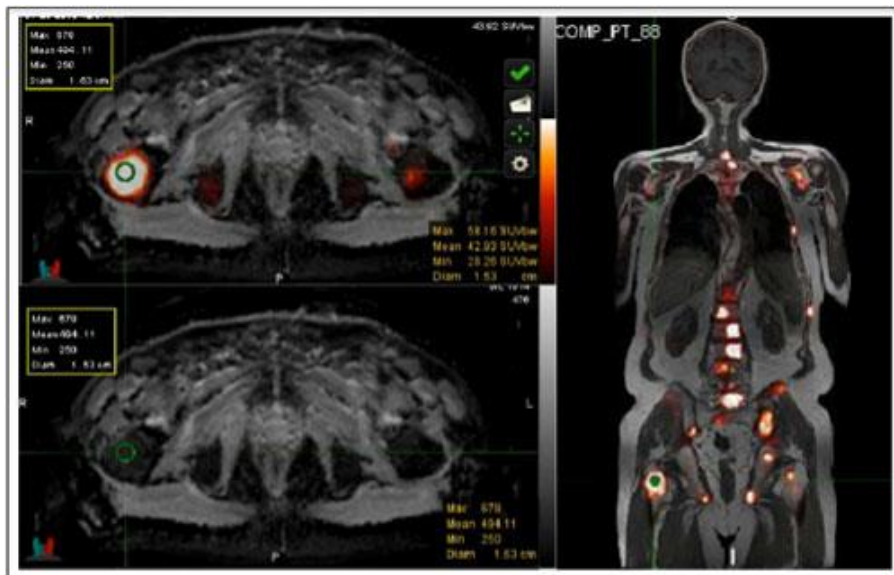
KRYTERIA KWALIFIKACJI NFZ

Choroby nowotworowe:

11. nowotwory nabłonkowe głowy i szyi, w celu wczesnego rozpoznania nawrotu i w ocenie miejscowo-regionalnego zaawansowania, jeżeli wyniki innych badań są niejednoznaczne;

15. planowanie radykalnej radioterapii o modulowanej intensywności wiązki, w celu oceny rozkładu żywotnych komórek nowotworowych, hipoksji lub proliferacji guza, jeżeli inne badania nie pozwalają na dokonanie takiej oceny;

Diagnostyka obrazowa



PET MRI



PET w planowaniu/modyfikowaniu RT

- planowanie
- określenie terenu dla eskalacji dawki
- wykrywanie oporności
- możliwość modyfikacji RT

Nowe znaczniki w badaniu PET

- ocena hipoksji
- oceny proliferacji

Patomorfologia NGS

Nowotwory pochodzenia nabłonkowego (raki) – 95%

- raki wywodzące się z nabłonka wielowarstwowego płaskiego
- raki gruczołowe
- raki typu nosogardłowego

Inne nowotwory

- rak drobnokomórkowe typu neuroendokrynnego
- nienabłonkowe
 - Nerwiak węchowy
 - Przyzwojaki
 - Szkliviaki
 - Mięsaki tkanek miękkich
 - Mięsaki kości
 - Chłoniaki



Patomorfologia NGS

Raki płaskonabłonkowe

(r. krtani, r. ustnej cz. gardła, r. j.ustnej, r. wragi dolnej, r. krtaniowej cz. gardła, r. zatok obocznych nosa, r. jamy nosowej)

G1 – cechy rogowacenia (gł. r. głośni, r. krtaniowej cz. gardła, r. wargi dolnej); głównie progresja miejscowa, rzadziej przerzuty do węzłów chłonnych

G3 – brak cech rogowacenia (gł. r. ustnej cz. gardła, r. górnej cz. krtani); przerzuty do węzłów chłonnych, przerzuty odległe; wrażliwość na CHTH i RTH

Zaburzenia molekularne – mutacje genów zaangażowanych w proces apoptozy, amplifikacji genów

Ekspresja czynników wzrostu i ich receptorów - stymulacja angiogenezy, proliferacji, inwazji, migracji komórek nowotworowych , hamowanie apoptozy

Nasilona ekspresja **EGFR** – niekorzystny czynnik prognostyczny; występuje w 90% przyp. raków płaskonabłonkowych

EGFR, kinaza tyrozynowa EGFR - punkty uchwytu leczenia molekularnego

Patomorfologia NGS

Raki gruczołowe wywodzą się nabłoneków gruczołowych dużych ślinianek i małych gruczołów ślinowych; ponad 20 podtypów

- Nowotwory o niskiej złośliwości
 - powolna progresja
 - rzadko przerzuty do ww.chł., przerzuty odległe
 - niskie ryzyko nawrotu miejscowego po leczeniu chirurgicznym
- Nowotwory o wysokiej złośliwości
 - wysoka dynamika progresji miejscowej
 - naciekanie wzdłuż przebiegu nerwów (gł. rak gruczołowo-torbielowaty, r. przewodów ślinowych)
 - po leczeniu chirurgicznym konieczność uzupełniającej RTH
 - przerzuty do płuc

Zaburzenia molekularne – nadmierna ekspresja receptorów czynników wzrostu
HER2, c-KIT, VEGFR

Patomorfologia NGS

Raki typu nosogardłowego (nosowa cz. gardła, jama nosowa, zat. szczękowa, zat. sitowa, ustna cz.gardła)

- rogowaciejące (WHO I)
 - przebieg typowy dla raków płaskonabłonkowych
- nierogowaciejące (WHO II)
- niezróżnicowane (WHO III)
 - dynamiczna progresja miejscowa, naciek podstawy czaszki, ekspansja wewnątrzczaszkowa, nacieki nn. czaszkowych, przerzuty do węzłów chłonnych, często przerzuty odległe , naciek szpiku kostnego
 - wrażliwe na CHTH, RTH

Zaburzenia molekularne – niespecyficzne zaburzenia molekularne

Nadmierna ekspresja czynników wzrostu i ich receptorów

Tabela 1. Klasyfikacja stopnia klinicznego zaawansowania raków narządów głowy i szyi (UICC/AJCC TNM 7 z 2009 roku)

Ocena zaawansowania ogniska pierwotnego — cecha T	
Wspólne dla wszystkich lokalizacji	
Tx	— guz pierwotny nie może być oceniony
T0	— brak klinicznych cech guza pierwotnego
Tis	— rak <i>in situ</i>
Rak wargi, jamy ustnej i ustnej części gardła	
T1	— guz o średnicy ≤ 2 cm w największym wymiarze
T2	— guz o średnicy > 2 cm, ale ≤ 4 cm w największym wymiarze
T3	— guz o średnicy > 4 cm w największym wymiarze
T4	
T4a	— Wargi: guz nacieką warstwę korową kości, nerw zębodołowy dolny, dno jamy ustnej lub skórę twarzy (np. podbródka lub nosa) W przypadku raka wychodzącego z wyrostka zębodołowego powierzchowne naciekanie kości lub kieszonki zębowej nie jest wystarczające do zakwalifikowania guza jako T4
T4a	— Jama ustna: guz nacieką warstwę korową kości, głębokie (zewnętrzne) mięśnie języka (bródkowo-językowy, gnykowo-językowy, podniebienne-językowy i rylcowo-językowy), zatokę szczękową, skórę twarzy
T4a	— Ustna część gardła: guz nacieką krtań, głębokie/zewnętrzne mięśnie języka, mięsień skrzydłowy przysłuskowy, podniebienie twarde lub mięsień skrzydłowy przysłuskowy, podniebienie miękkie
T4b	— Rak wargi i jamy ustnej: guz nacieką przestrzeń żwaczy, wyrostki skrzydłowe albo podstawę czaszki i/lub obejmuje tętnicę szyjną wewnętrzną
T4b	— Rak ustnej części gardła: guz nacieką mięsień skrzydłowy boczny, wyrostki skrzydłowe, boczną ścianę nosowej części gardła lub podstawę czaszki bądź obejmuje tętnicę szyjną
Rak nosowej części gardła	
T1	— guz ograniczony do nosowej części gardła lub nacieką ustną część gardła bądź jamę nosową
T2	— guz z cechami naciekania przestrzeni przygardłowej*
T3	— guz nacieką struktury kostne lub zatoki przynosowe
T4	— guz szerzący się śródczaszkowo lub naciekający nerwy czaszkowe, dół podsukroniowy, krtań i/lub nacieką górny odcinek przełyku *Naciekanie struktur przygardłowych oznacza szerzenie się nowotworu w kierunku tylnobocznym poza powięź gardłowo-podstawną
Rak krtańowej części gardła	
T1	— guz ograniczony do jednego obszaru anatomicznego krtańowej części gardła i osiągający w największym wymiarze < 2 cm
T2	— guz obejmuje więcej niż jeden obszar anatomiczny krtańowej części gardła lub tkanki miękkie sąsiednich okolic albo osiąga w największym wymiarze > 2 cm, ale < 4 cm, bez unieruchomienia połowy krtańi
T3	— guz osiąga w największym wymiarze > 4 cm lub powoduje unieruchomienie połowy krtańi bądź nacieką górny odcinek przełyku
T4a	— guz nacieką chrząstkę tarczową lub pierścieniową, kość gnykową, gruczoł tarczowy, przełyk lub centralny przedział tkanek miękkich*
T4b	— guz nacieką powięź przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje struktury śródpiercia *Przedział centralny tkanek miękkich obejmuje mięsień przedkrtańiowy i tłuszcz podskórny

Tabela 1. Klasyfikacja stopnia klinicznego zaawansowania raków narządów głowy i szyi (UICC/AJCC TNM 7 z 2009 roku) (cd.)

Rak krtańi — górne piętro	
T1	— guz ograniczony do jednego obszaru anatomicznego górnego piętra krtańi z prawidłową ruchomością fałdów głosowych
T2	— guz nacieką błonę śluzową więcej niż jednego obszaru anatomicznego górnego piętra krtańi lub głośni albo rejon położony poza głośnią (np. błonę śluzową podstawy języka, dółek zajęczykowy, przysłuskową ścianę zachyłka gruczkowatego), bez unieruchomienia krtańi
T3	— guz ograniczony do krtańi powodujący unieruchomienie strun głosowych lub naciekający jedną z wymienionych struktur: okolice zapiersienną, tkanki położone przed głośnią, przestrzeń okogłośniową lub powierzchownie, w ograniczonym zakresie naciekający chrząstkę tarczową (np. warstwę wewnętrzną)
T4a	— guz rozległe nacieką chrząstkę tarczową lub nacieką tkanki położone poza krtańią, np. tchawicę, tkanki miękkie szyi, w tym głębokie lub zewnętrzne mięśnie języka (bródkowo-językowy, gnykowo-językowy, podniebienne-językowy, rylcowo-językowy), mięsień podgnykowy, tarczycę, przełyk
T4b	— guz nacieką przestrzeń przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje struktury śródpiercia
Rak krtańi — głośnia	
T1	— guz ograniczony do jednego lub obu fałdów głosowych (może naciekać spoidło przednie lub tylne), których ruchomość jest zachowana
T1a	— guz ograniczony do jednego fałdu głosowego
T1b	— guz zajmuje oba fałdy
T2	— guz nacieką górne piętro krtańi lub okolice podgłośniową bądź powoduje upośledzenie ruchomości fałdów głosowych
T3	— guz ograniczony do krtańi powodujący unieruchomienie fałdów głosowych lub naciekający przestrzeń okogłośniową albo płytko, ogniskowo naciekający chrząstkę tarczową
T4a	— guz rozległe nacieką chrząstkę tarczową, przechodząc przez jej warstwę zewnętrzną, lub nacieką tkanki położone poza krtańią, np. tchawicę, tkanki miękkie szyi, w tym głębokie lub zewnętrzne mięśnie języka (bródkowo-językowy, gnykowo-językowy, podniebienne-językowy, rylcowo-gnykowy), mięsień podgnykowy, tarczycę, przełyk
T4b	— guz nacieką przestrzeń przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje struktury górnego śródpiercia
Rak krtańi — podgłośnia	
T1	— guz ograniczony do okolicy podgłośniowej
T2	— guz nacieką jeden lub oba fałdy głosowe, których ruchomość jest prawidłowa lub upośledzona
T3	— guz ograniczony do krtańi, powodujący unieruchomienie fałdów głosowych
T4a	— guz przechodzi chrząstkę pierścieniową lub tarczową bądź nacieką tkanki położone poza krtańią, np. tchawicę, tkanki miękkie szyi, w tym głębokie zewnętrzne mięśnie języka (bródkowo-językowy, gnykowo-językowy, podniebienne-językowy, rylcowo-językowy), mięsień podgnykowy, tarczycę, przełyk
T4b	— guz nacieką przestrzeń przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje struktury górnego śródpiercia
Rak zatoki szczękowej	
T1	— guz ograniczony do błony śluzowej zatoki szczękowej, który nie powoduje nadzerek lub niszczenia kości
T2	— guz powodujący nadzerek lub niszczenie kości, w tym szerzący się na podniebienie twarde lub przewód nosowy środkowy, z wyjątkiem szerzenia się na tylną ścianę zatoki szczękowej i wyrostek skrzydłowy
T3	— guz naciekający jedną z następujących struktur: kość tylną ściany zatoki szczękowej, tkankę podskórną, dno lub przysłuskową ścianę oczodołu, dół skrzydłowy

Tabela 1. Klasyfikacja stopnia klinicznego zaawansowania raków narządów głowy i szyi (UICC/AJCC TNM 7 z 2009 roku) (cd.)

T4a	— guz nacieką zawartość przedniej części oczodołu, skórę policzka, wyrostki skrzydłowe, dół podsukroniowy, błaszkę sitową, zatokę klinową lub czołową
T4b	— guz nacieką jedną z następujących struktur: szczyt oczodołu, oponę twardą, mózg, środkowy dół czaszki, nerwy czaszkowe poza gałęzią szczękową nerwu trójdzielnego V2, nosową część gardła lub stok
Rak jamy nosowej i zatoki sitowej	
T1	— guz ograniczony do jednej anatomicznej części jamy nosa lub sitowia, z naciekaniami kości lub bez
T2	— guz zajmujący 2 części w jednej lokalizacji anatomicznej lub szerzący się na obszar sąsiadujący w obrębie kompleksu nosowo-sitowego, z naciekaniami kości lub bez
T3	— guz szerzy się na przysłuskową ścianę lub dno oczodołu, zatokę szczękową, podniebienie lub błaszkę sitową
T4a	— guz nacieką jakąkolwiek z następujących struktur: zawartość przedniej części oczodołu, skórę nosa lub policzka, minimalnie nacieką przedni dół czaszki, wyrostki skrzydłowe, zatokę klinową lub czołową
T4b	— guz nacieką jakąkolwiek z następujących struktur: szczyt oczodołu, mózg, środkowy dół czaszki, nerwy czaszkowe poza V2, nosową część gardła lub stok
Rak dużych gruczołów ślinowych	
T1	— guz osiąga w największym wymiarze < 2 cm i nie nacieką poza mięsz gruczołu*
T2	— guz osiąga w największym wymiarze > 2 i < 4 cm i nie nacieką poza mięsz gruczołu*
T3	— guz osiąga w największym wymiarze > 4 cm lub nacieką poza mięsz gruczołu*
T4a	— guz nacieką skórę, żuchwę, przewód słuchowy lub nerw twarzowy
T4b	— guz nacieką podstawę czaszki lub wyrostki skrzydłowe albo obejmuje tętnicę szyjną *Szerzenie się poza mięsz narządu jest klinicznym lub makroskopowym dowodem naciekania tkanek miękkich albo nerwów innych niż wymienione w punktach T4a i T4b. Do celów klasyfikacji zmiany jedynie mikroskopowe nie świadczą o szerzeniu się nowotworu poza mięsz gruczołu
Ocena węzłów chłonnych szyi — cecha N	
Wspólne dla wszystkich lokalizacji	
Nx	— regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0	— brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
Wszystkie lokalizacje raka, z wyjątkiem nosowej części gardła	
N1	— przerzut w pojedynczym węźle chłonnym po stronie guza, osiągający w największym wymiarze < 3 cm
N2	— przerzuty o zaawansowaniu jak poniżej:
N2a	— przerzut w pojedynczym węźle chłonnym po stronie guza, osiągający w największym wymiarze > 3 cm, ale < 6 cm
N2b	— przerzuty w wielu węzłach chłonnych po stronie guza, z których żaden nie osiąga w największym wymiarze > 6 cm
N2c	— przerzuty obustronnie lub do węzła/węzłów chłonnych po stronie przeciwnej do guza, z których żaden nie osiąga w największym wymiarze > 6 cm
N3	— przerzuty do węzłów chłonnych osiągające w największym wymiarze > 6 cm

Tabela 1. Klasyfikacja stopnia klinicznego zaawansowania raków narządów głowy i szyi (UICC/AJCC TNM 7 z 2009 roku) (cd.)

Rak nosowej części gardła	
N1	— jednostronny przerzut w węźle/węzłach chłonnych szyi powyżej dołu nadobojczykowego lub jedno- bądź obustronne przerzuty w węzłach chłonnych zagardłowych, osiągające w największym wymiarze < 6 cm
N2	— obustronne przerzuty w węźle/węzłach chłonnych umiejscowionych ponad dołem nadobojczykowym osiągające w największym wymiarze < 6 cm
N3	— przerzuty w węźle/węzłach chłonnych osiągające > 6 cm lub umiejscowione w dole nadobojczykowym
N3a	— średnica przerzutów > 6 cm
N3b	— zajęcie dołu nadobojczykowego
Ocena przerzutów w odległych narządach — cecha M	
Wspólne dla wszystkich lokalizacji	
Mx	— przerzuty odległe nie są ocenione
M0	— przerzuty odległe nieobecne
M1	— przerzuty odległe obecne

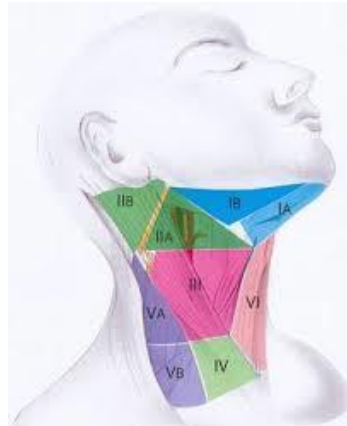


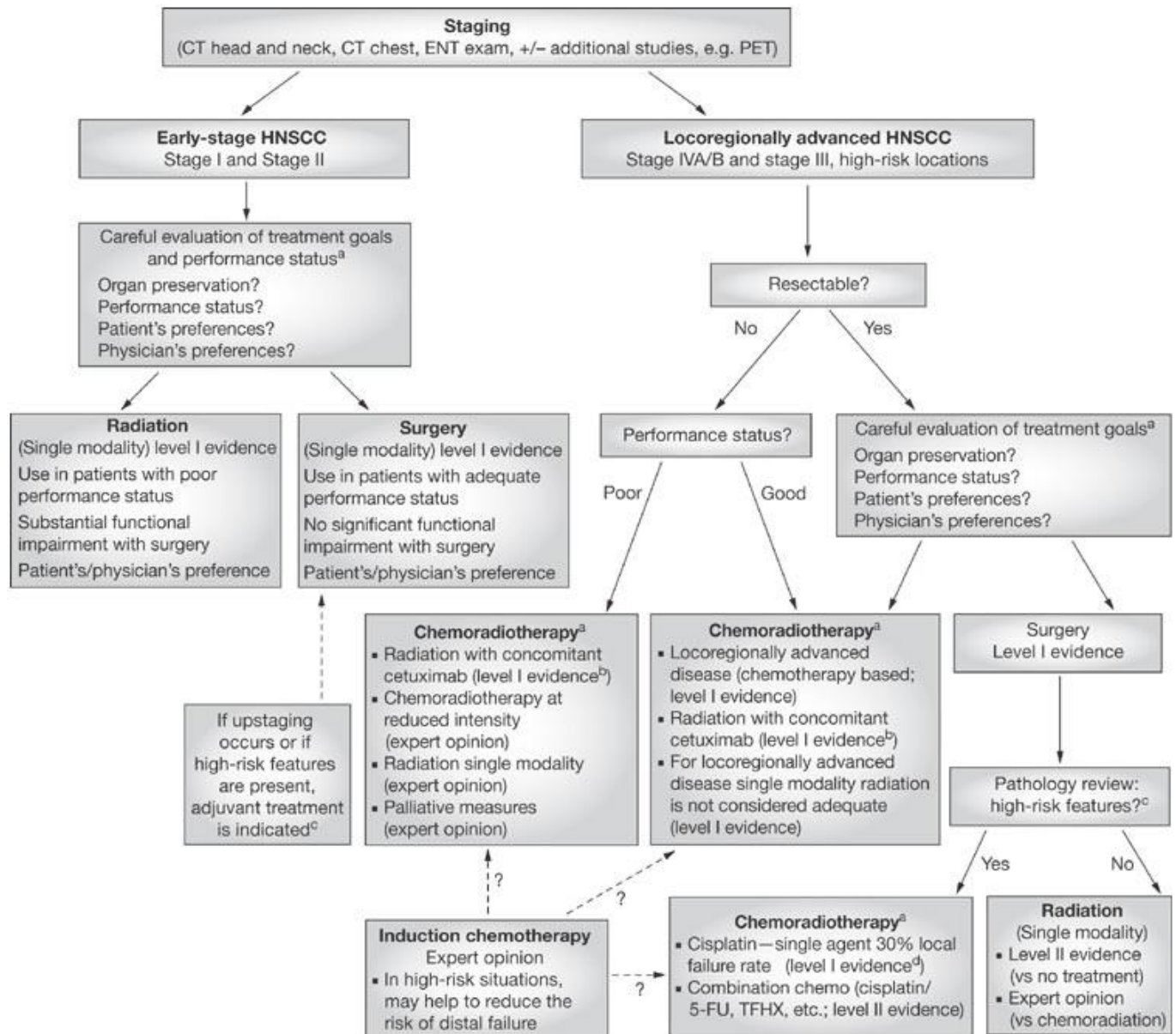
Tabela 2. Grupy stopni zaawansowania wszystkich guzów narządów głowy i szyi, z wyjątkiem nosowej części gardła i tarczycy

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3 T1 T2 T3	N0 N1 N1 N1	M0 M0 M0 M0
IVA	T4a T4a T1 T2 T3 T4a	N0 N1 N2 N2 N2 N2	M0 M0 M0 M0 M0 M0
IVB	T4b	Każde N	M0
IVC	Każde T Każde T	N3 Każde N	M0 M1

Tabela 3. Grupy stopni zaawansowania guzów nosowej części gardła

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T1 T2a T2b T2b	N1 N1 N0 N1	M0 M0 M0 M0
III	T1 T2a T2b T3 T3 T3	N2 N2 N2 N0 N1 N2	M0 M0 M0 M0 M0 M0
IVA	T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0 M0 M0
IVB	Każde T	N3	M0
IVC	Każde T	Każde N	M1





Czynniki zależne od Pacjenta, które należy brać pod uwagę przy kwalifikacji do leczenia onkologicznego:

- stan sprawności Pacjenta
- stan odżywienia (czynniki predykcyjny dla tolerancji i skuteczności terapii)
- schorzenia współistniejące



wyniszczenie

ból

zakażenia

problemy psychologiczne

Leczenie chirurgiczne

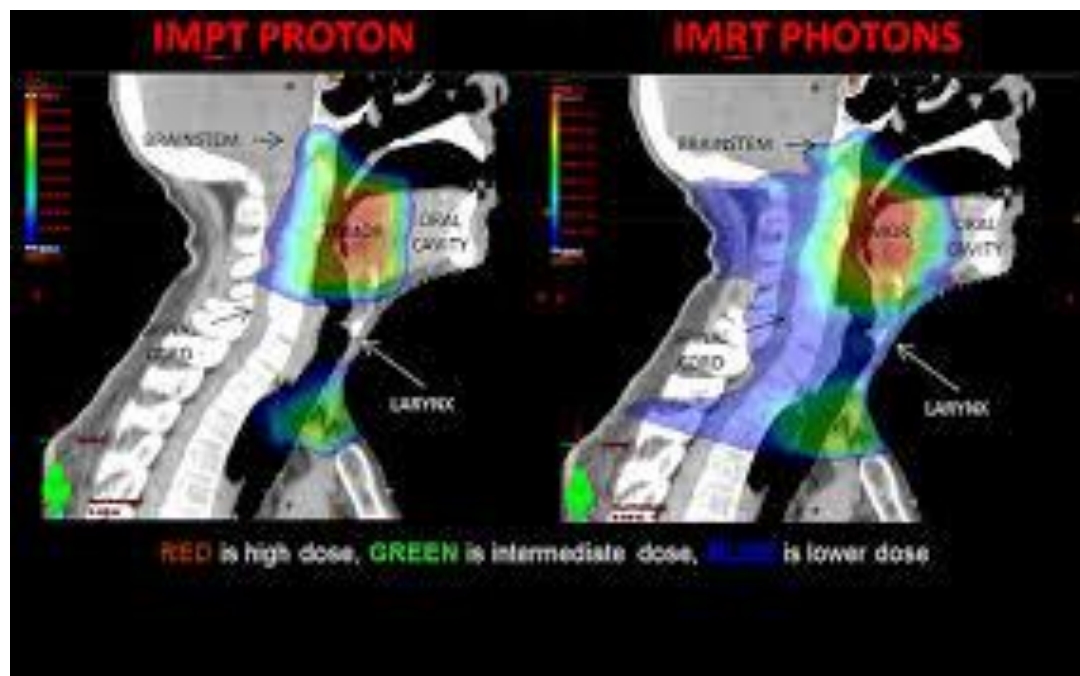


- postępowanie z wyboru w przypadku r. jamy ustnej, r. zatok obocznych nosa, r. gruczołowe, wybrane przypadki r. krtani, r. krtaniowej cz. gardła
- może być okaleczające z uwagi na swój zasięg anatomiczny
- potrzeba oszczędzania funkcji połykowych, mowy, wzroku, zachowanie aspektów kosmetycznych
- wymaga uzupełniającej RTH/CHRTH
- zabiegi odtwórcze
- radykalne usuwanie węzłów chłonnych *en block* lub selektywne

Radioterapia







PROTON THERAPY VS. CONVENTIONAL RADIATION

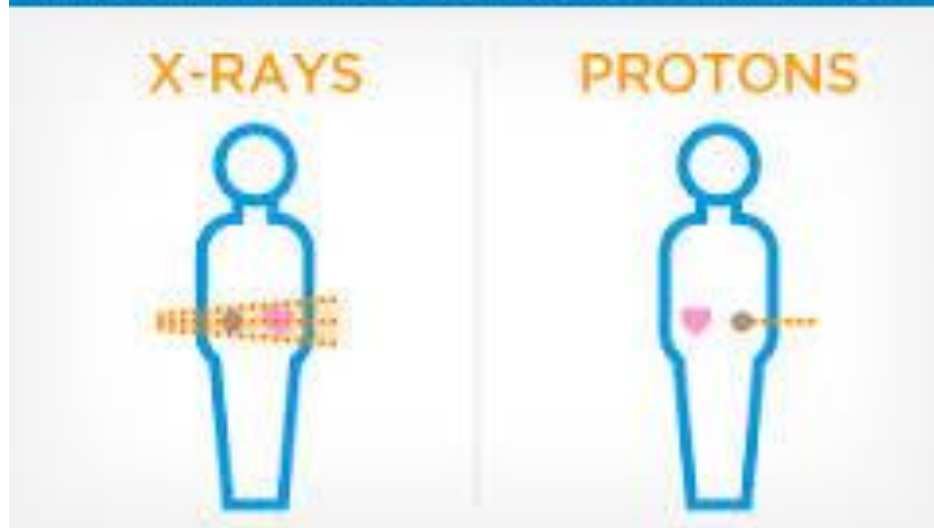




Fig. 1. Ia y Ib. T1 squamous carcinoma, manifesting an ulcerous and





GRADE 1

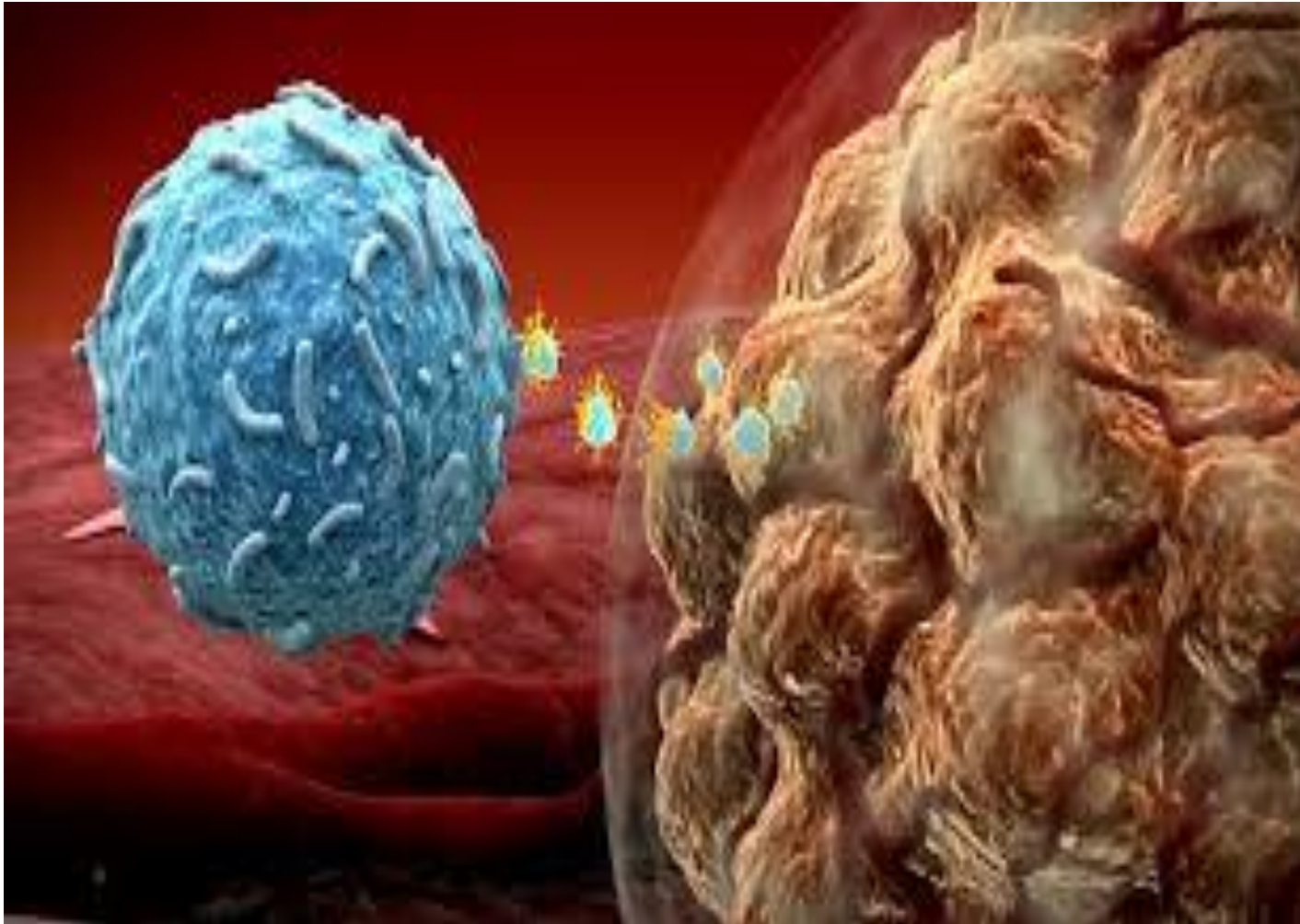
GRADE 2

GRADE 3

GRADE 4



Leczenie systemowe





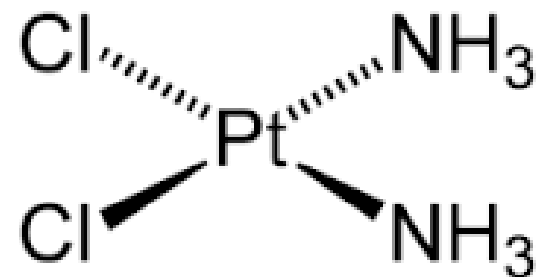
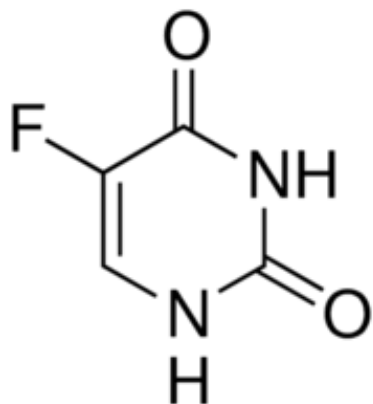
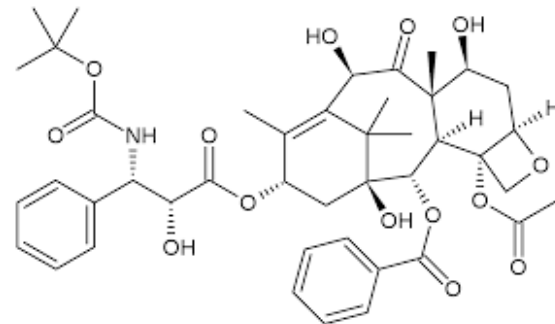
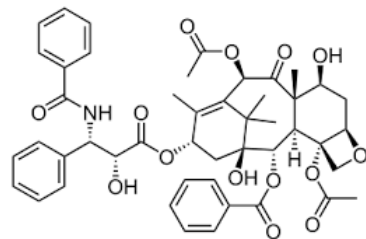
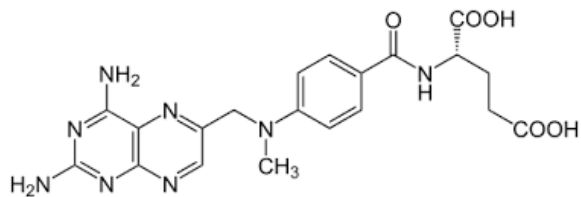
Chemioterapia

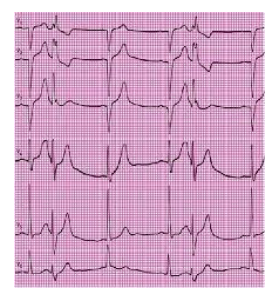
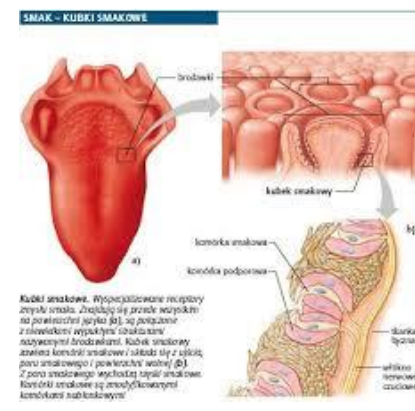
neoadiuwantowa

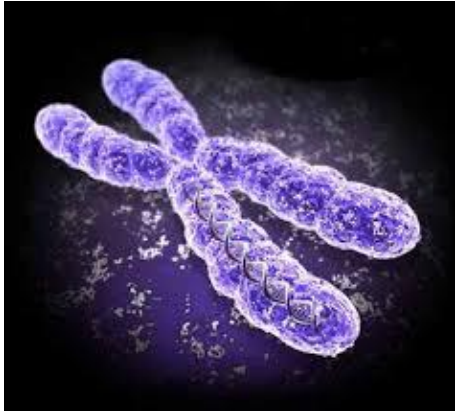
uzupełniająca (w skojarzeniu z radioterapią)

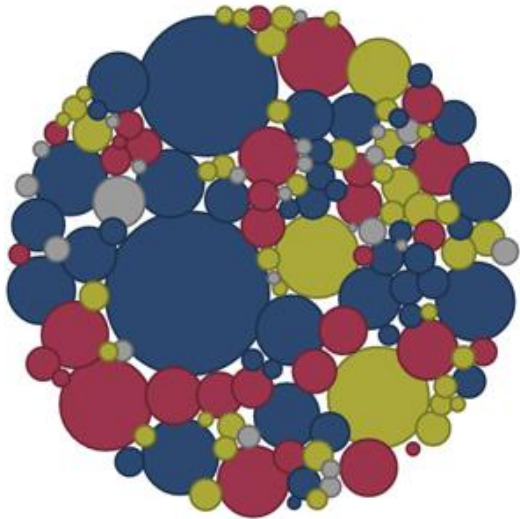
paliatywna

schematy jedno/wielolekowe

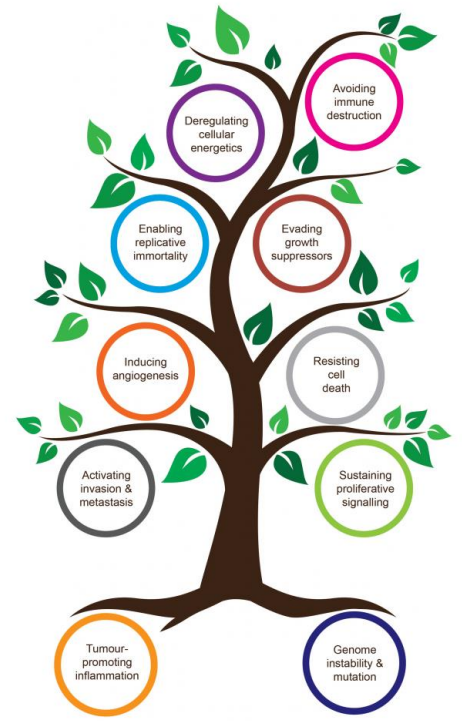
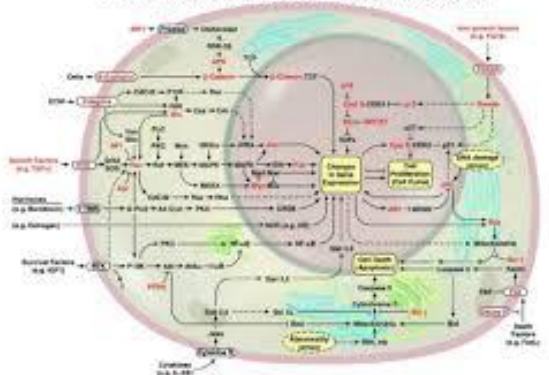


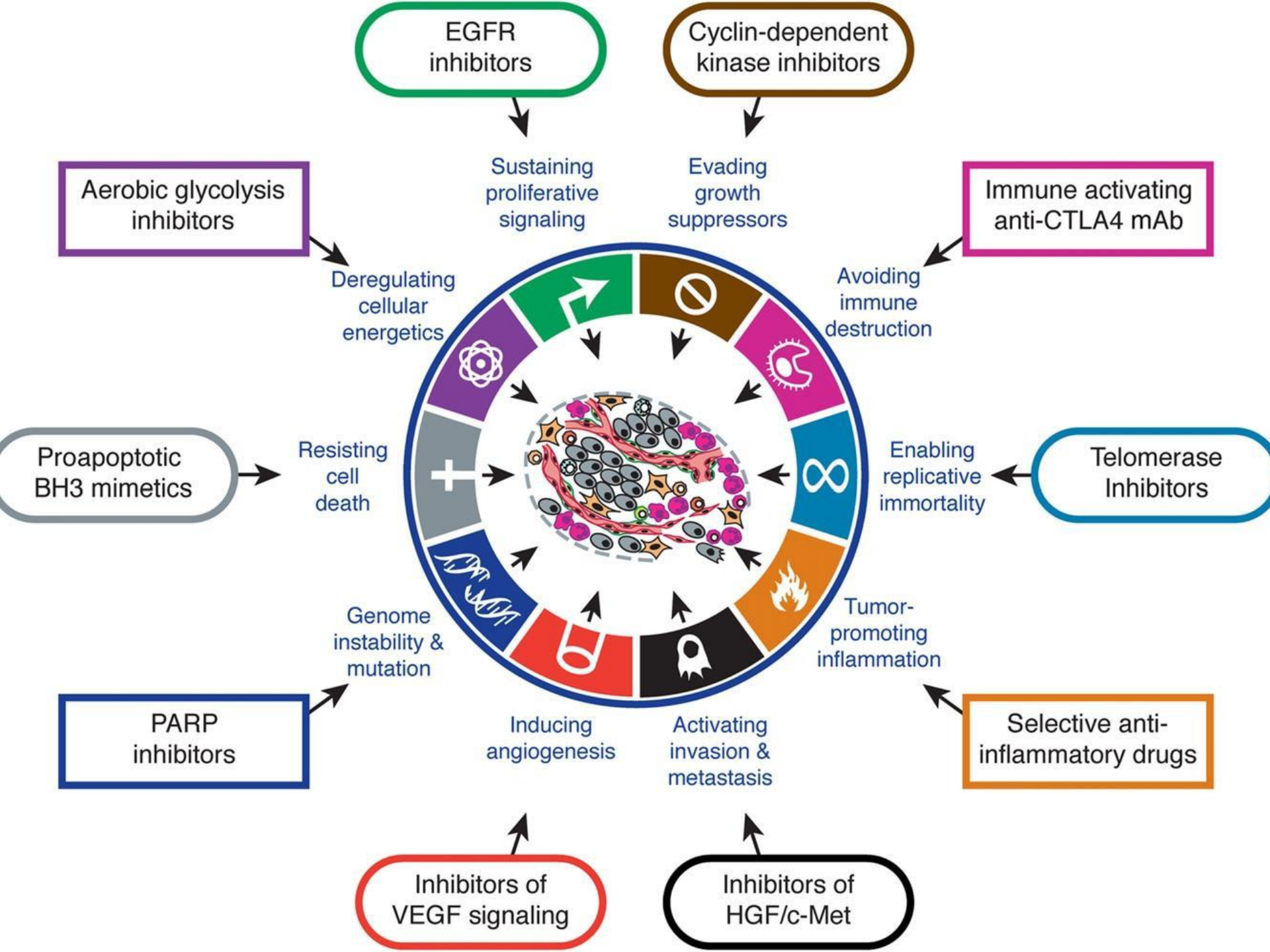






Pathways leading to cancer





..... slajd 21

Patomorfologia NGS

Raki płaskonabłonkowe

(.....)

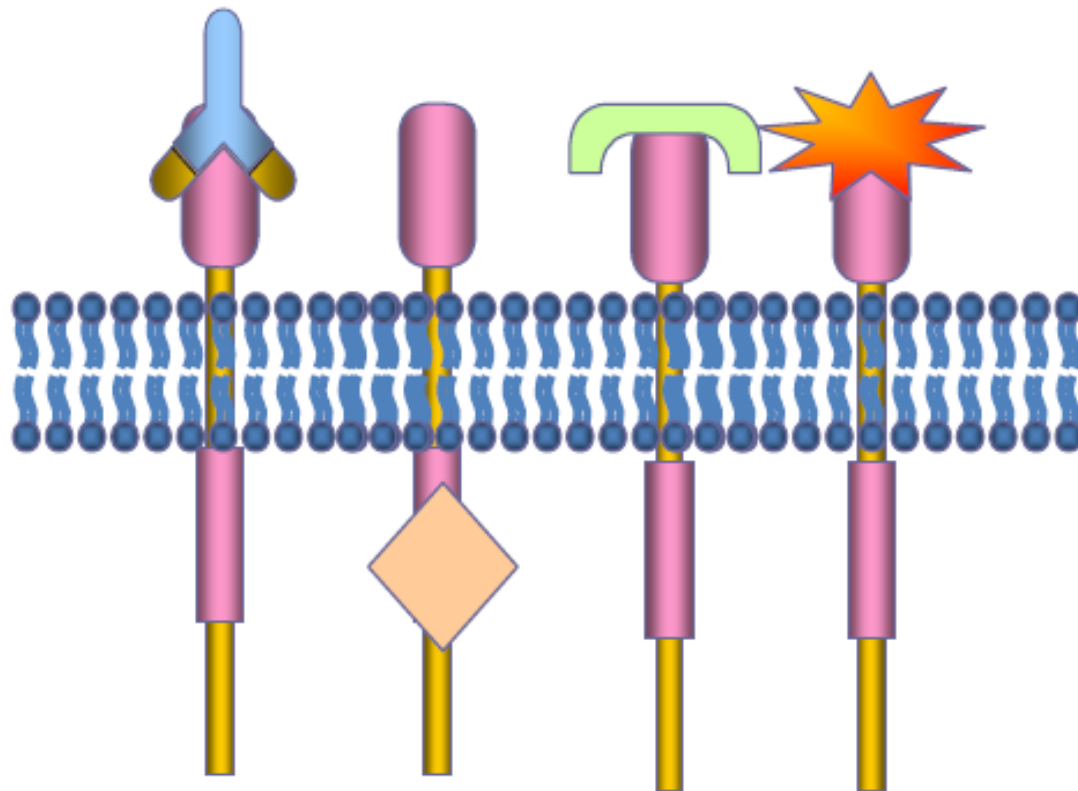
Zaburzenia molekularne – mutacje genów zaangażowanych w proces apoptozy, amplifikacji genów

Ekspresja czynników wzrostu i ich receptorów - stymulacja angiogenezy, proliferacji, inwazji, migracji komórek nowotworowych , hamowanie apoptozy

Nasilona ekspresja **EGFR** – niekorzystny czynnik prognostyczny; występuje w 90% przyp. raków płaskonabłonkowych

EGFR, kinaza tyrozynowa EGFR - punkty uchwytu leczenia molekularnego

Strategie blokowania EGFR



przeciwciała

Inhibitory
kinazy
tyrozynowej

antagoniści

Ligand
-toksyna

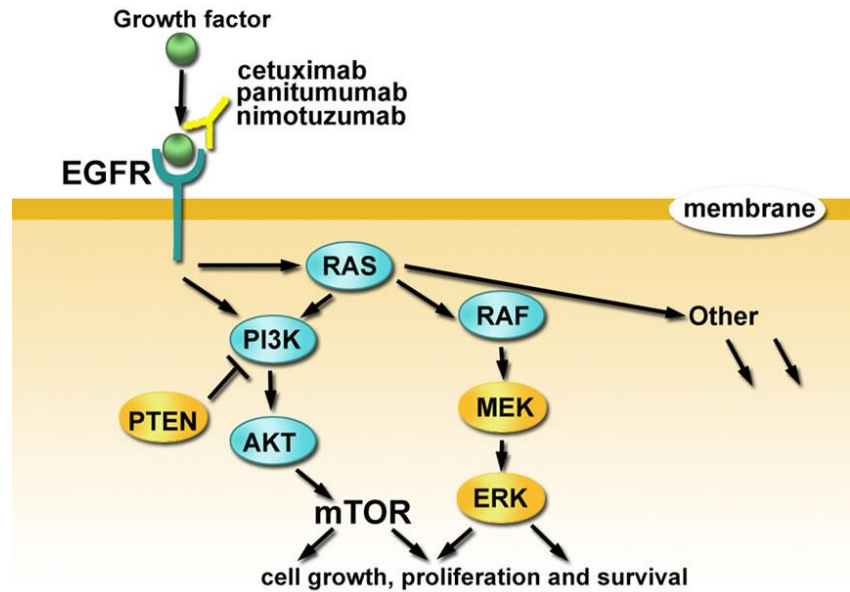
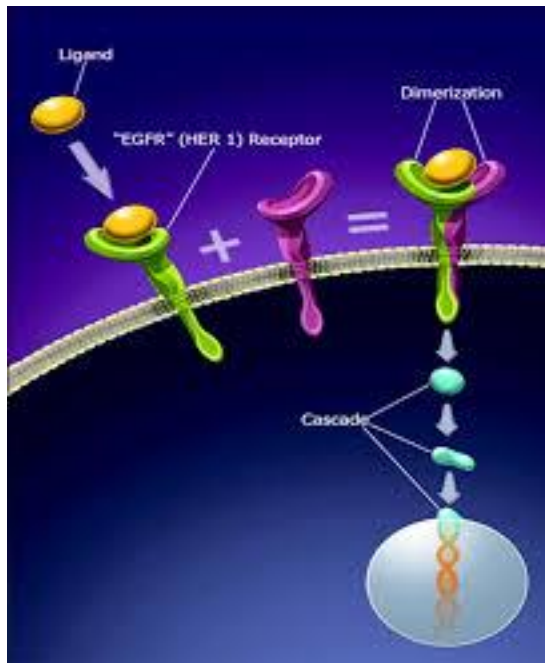
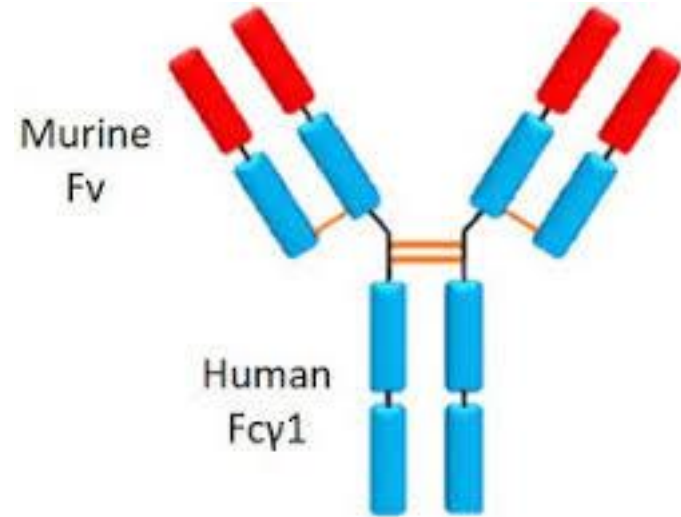




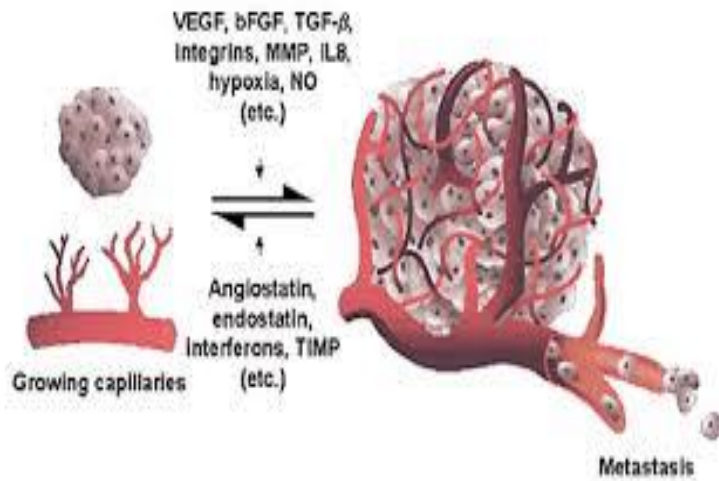
FIGURE 1. Grade 3 rash on the chest of a patient taking erlotinib



FIGURE 3: Localization of the inflammatory process in the ciliary unit (image magnified using non-contact epiluminescence microscopy – DermLite 100)



Figure 3:
Paronychia with granulation tissue during treatment with the EGFR-inhibitor cetuximab



onkogeny: ras
 raf } nadregulacja = \uparrow VEGF
 src }
 von Hippel-Lindau – utrata = \uparrow ekspresji VEGF

BAX = gen apoptozy
 Bcl-2 = gen hamujący apoptozę } modulowane przez p53

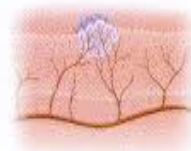
Gen supresorowy p53:
 ma działanie antyproliferacyjne
 antyangiogenne
 pobudzające apoptozę

p53 = hamuje cykl komórkowy przez aktywację p21
 (gen inhibitor cyklozależnej kinazy)

p53 = pobudza apoptozę w mechanizmie niezależnym od p21

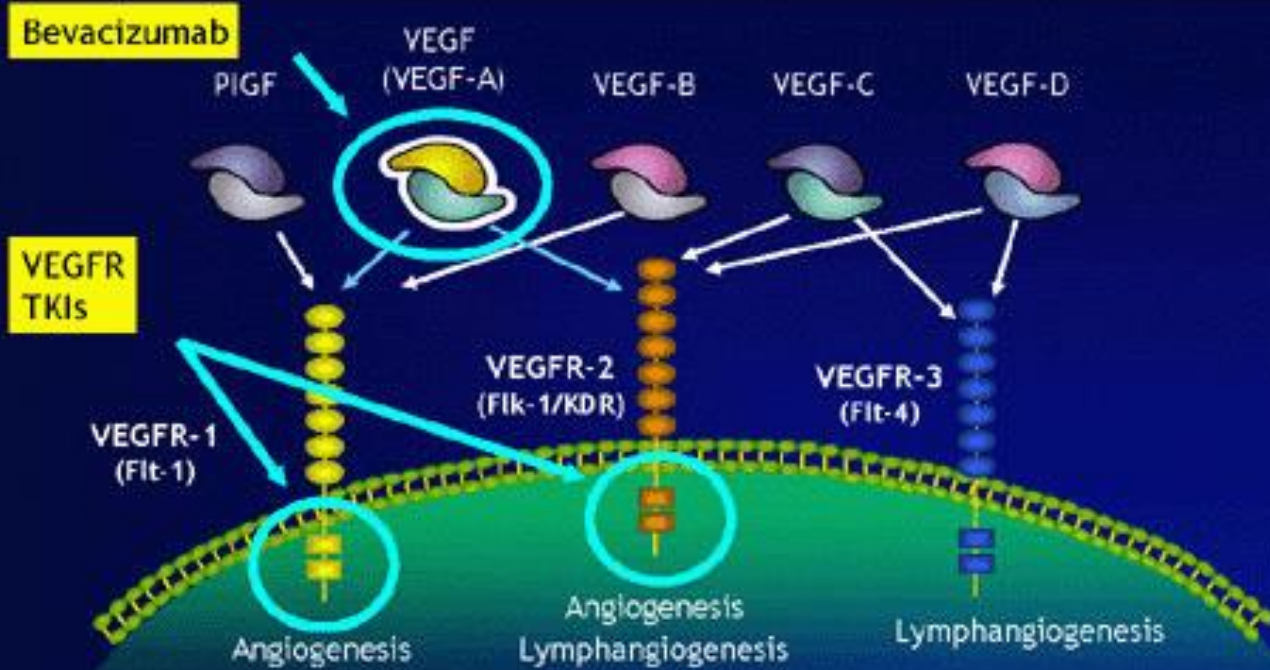


Ryc. 4 A
 Angiogeneza to proces tworzenia nowej siatki naczyń krwionośnych. Proces ten przekształca małą grupę komórek rakowych (guz *in situ*) w potężną masę, zdolną do ogarnięcia innych narządów.



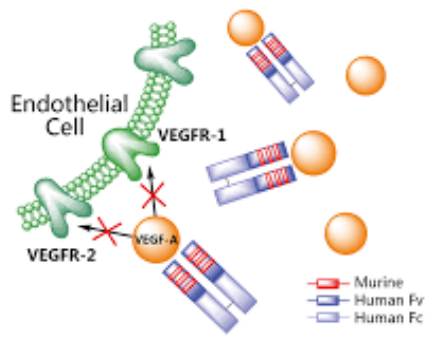
Ryc. 4 B
 Procesy, które spowalniają angiogenezę, mogą zmniejszyć guz i utrzymać go w stanie uśpijonym.

The VEGF Family and Its Receptors



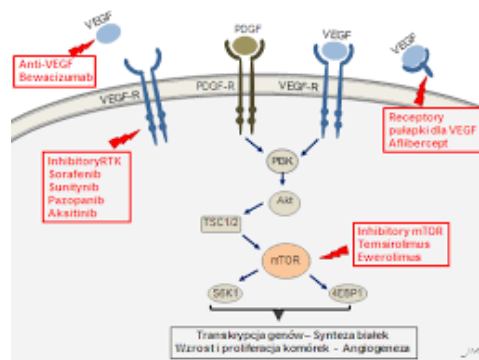
PIGF = placenta growth factor.

Ferrara, et al. *Nat Med.* 2003;9:669. Adapted with permission from MacMillan Publishers



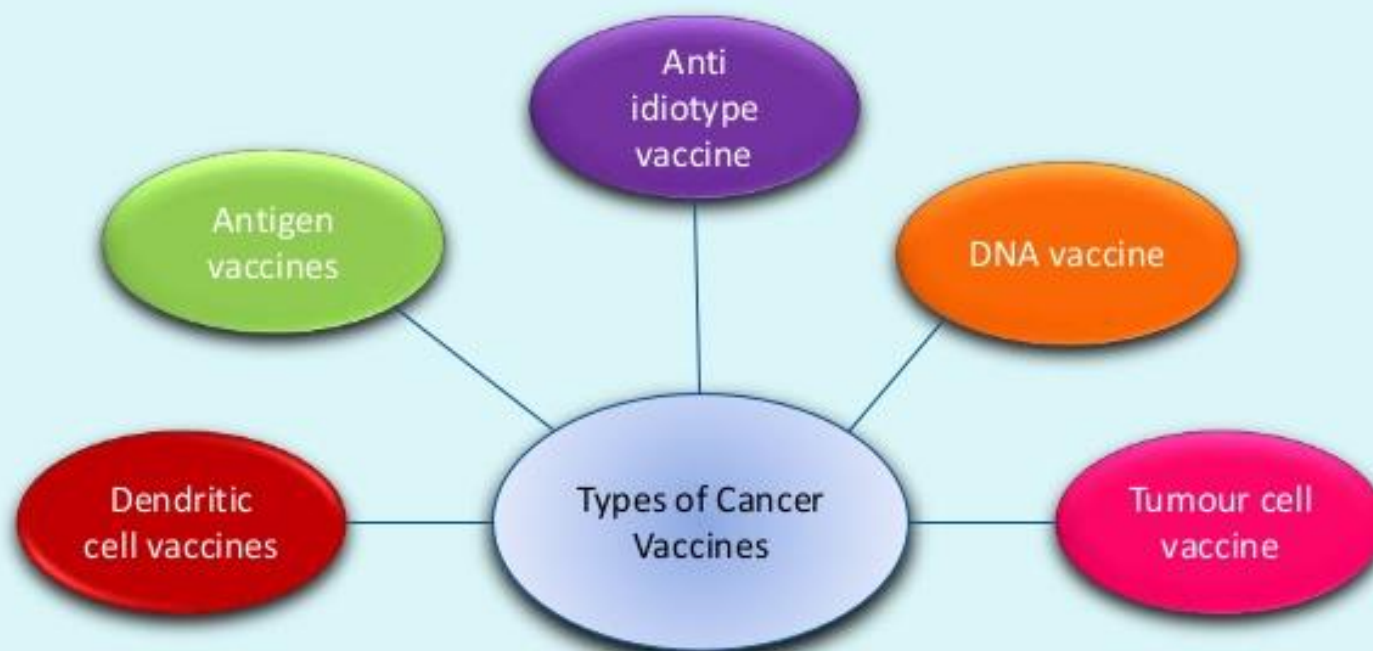


Nexavar Sorafenib Tablets





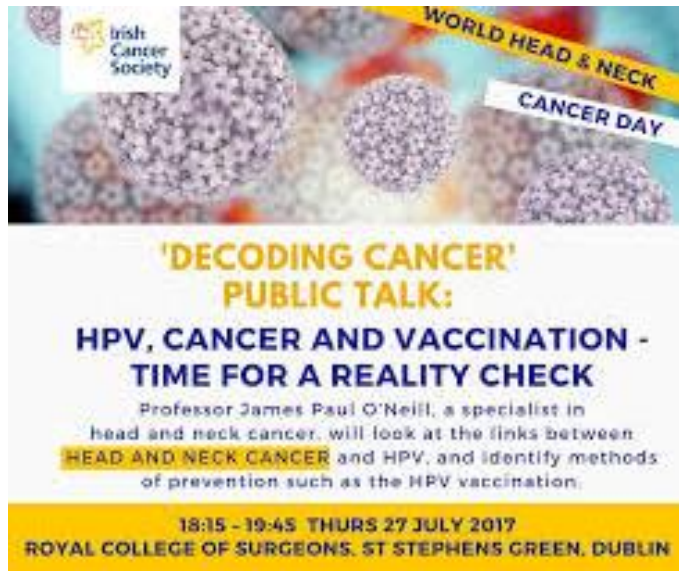
TYPES OF CANCER VACCINES:



Anti-tumor vaccines in head and neck cancer: targeting immune responses to the tumor.

Abstract

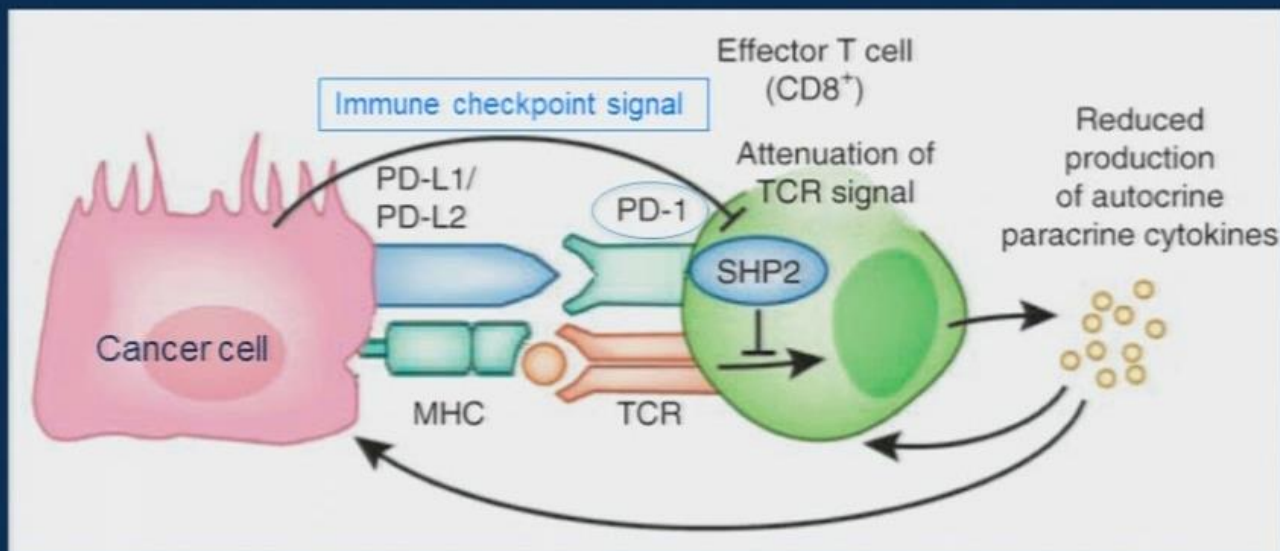
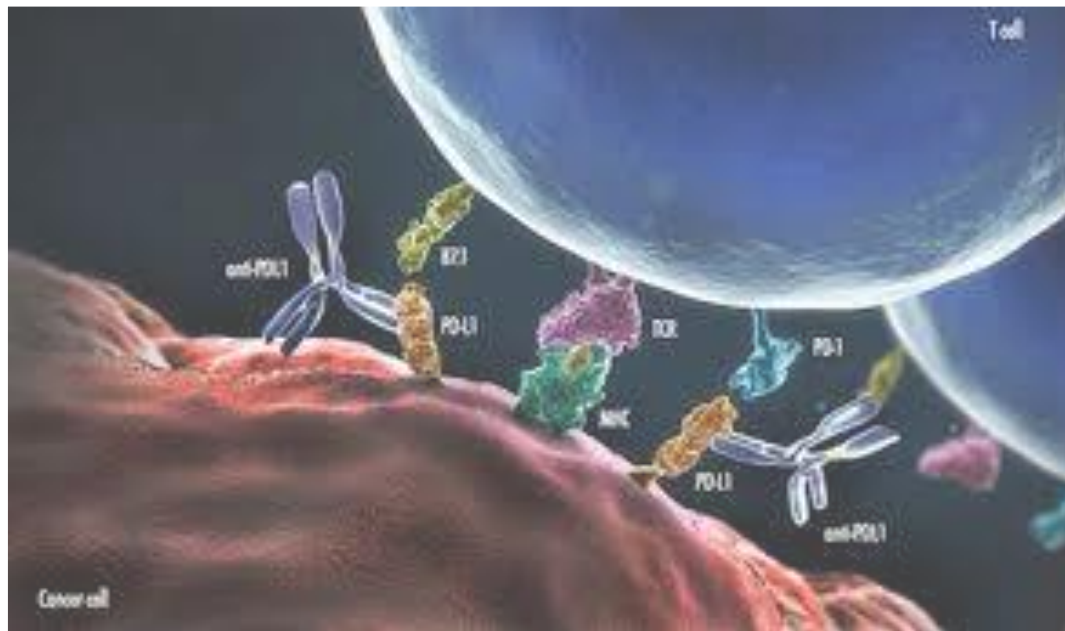
Immune therapies aiming at the destruction of a residual tumor and inducing tumor-specific memory responses are gaining acceptance among clinicians treating head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). This solid tumor lends itself remarkably well to currently popular vaccination strategies. Immune suppression is a hallmark of HNSCC, and its reversal accompanied by the **vaccine-mediated restoration of antitumor immunity might be a promising approach to achieving improved survival of HNSCC patients.** To date, few antitumor vaccines for HNSCC have been clinically evaluated. The reasons for this slow start are discussed, and the ongoing phase I clinical vaccination trials for HNSCC patients are briefly described. The emphasis is on dendritic cell (DC)-based vaccines, largely because of enhanced immunogenicity of epitopes presented by adoptively-transferred DC to responder T cells in vivo. Delivery of such antitumor vaccines in combination with conventional therapies and in the setting of a minimal residual disease to HNSCC patients takes advantage of exquisite specificity of the immune system at the time when tumor-induced suppression is reduced. Vaccine-driven generation, long-term survival and maintenance of tumor-specific immune cells are the objectives that antitumor vaccines have to realize to be clinically beneficial in HNSCC.



Study: HPV vaccine may prevent head and neck cancer in men

The vaccine for cancer-causing human papillomavirus may reduce the rate of oral HPV infections by more than 80 percent, according to a study recently presented in advance of the American Society of Clinical Oncology's 2017 Annual Meeting to be held in Chicago June 2-6.





(Okazaki, Honjo et al. Nat Rev Immunol 2013, modified)



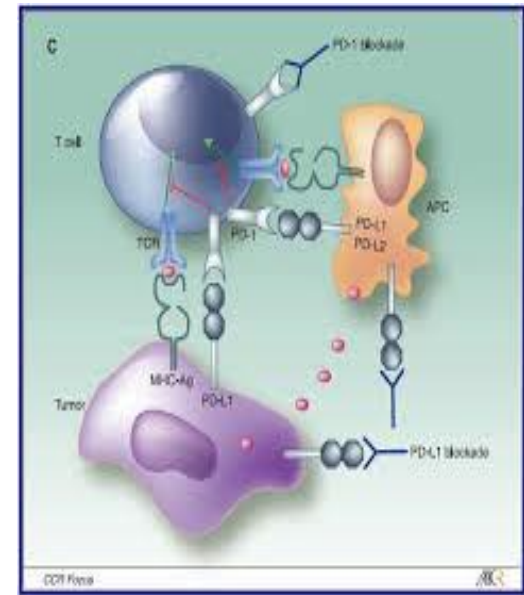
FDA Approves Keytruda (Pembrolizumab) for Head and Neck Cancer

Article date: August 9, 2016

By Stacy Simon

The US Food and Drug Administration (FDA) has approved Keytruda (pembrolizumab) to treat people with head and neck squamous cell carcinoma that has spread or come back after previous chemotherapy treatment. It's the first immunotherapy drug approved for head and neck cancer. Keytruda is already approved for melanoma and non-small cell lung cancer.

The FDA based its approval on a clinical trial of 174 people with head and neck squamous cell carcinoma that had spread or come back after they were treated with platinum-based chemotherapy. Tumors shrank or disappeared in 16% of the participants who were given Keytruda. The improvement lasted for 6 months or longer in 82% of the people who responded.

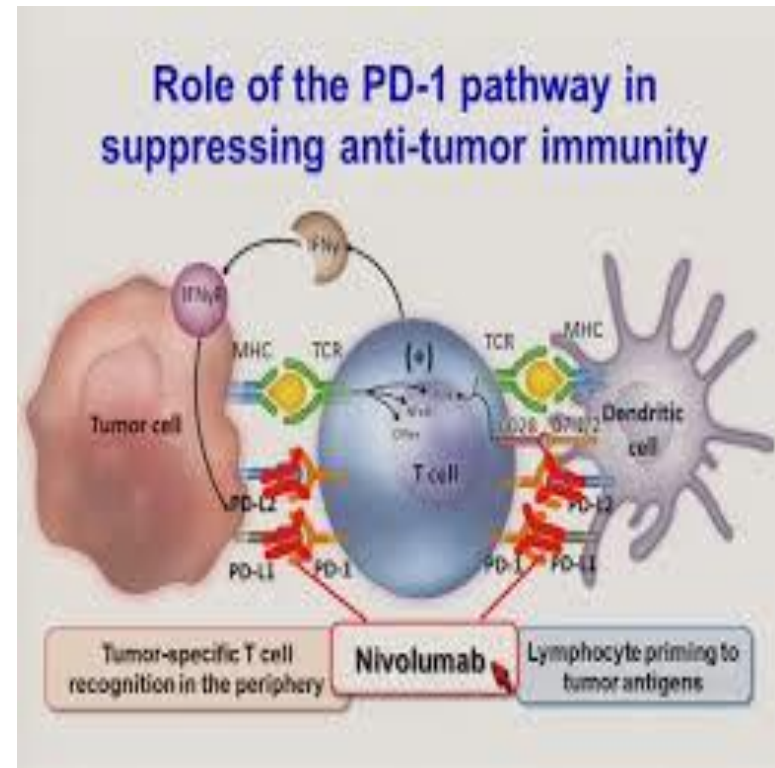


“The approval of Keytruda for previously treated patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma is an important step forward in treating this disease.”

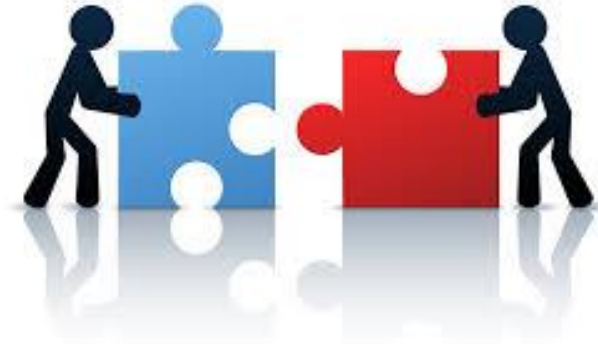
Nivolumab: New Standard of Care for Progressive Head and Neck Cancer After Platinum Therapy

May 10, 2016

Nivolumab (Opdivo), an anti-PD-1 (programmed cell death protein 1) checkpoint inhibitor, improved survival in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck who progressed within 6 months of platinum therapy as part of the initial treatment for recurrent or metastatic disease, according to the interim results of the phase III CheckMate-141 trial reported at the 2016 Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (AACR).¹ Patients with squamous cell carcinoma of the head and neck that progresses after platinum-based therapy have an average survival of less than 6 months. In CheckMate-141, **nivolumab reduced the risk of death by 30% compared with standard therapy using investigator's choice** ($P = .0101$). One-year survival was 36% in the nivolumab arm vs 16.6% in the control arm, representing an absolute improvement of 20%. Median overall survival was 7.5 months for nivolumab vs 5.1 months for those assigned to investigator's choice.



Lata 30-te XX wieku



Lata 60-70-te XX wieku





XXI wiek

