



Bez tytułu (Głowa 9)

2021

brąz patynowany

22 × 14,5 × 20 cm

edycja 1/8

Untitled (Head 9)

2021

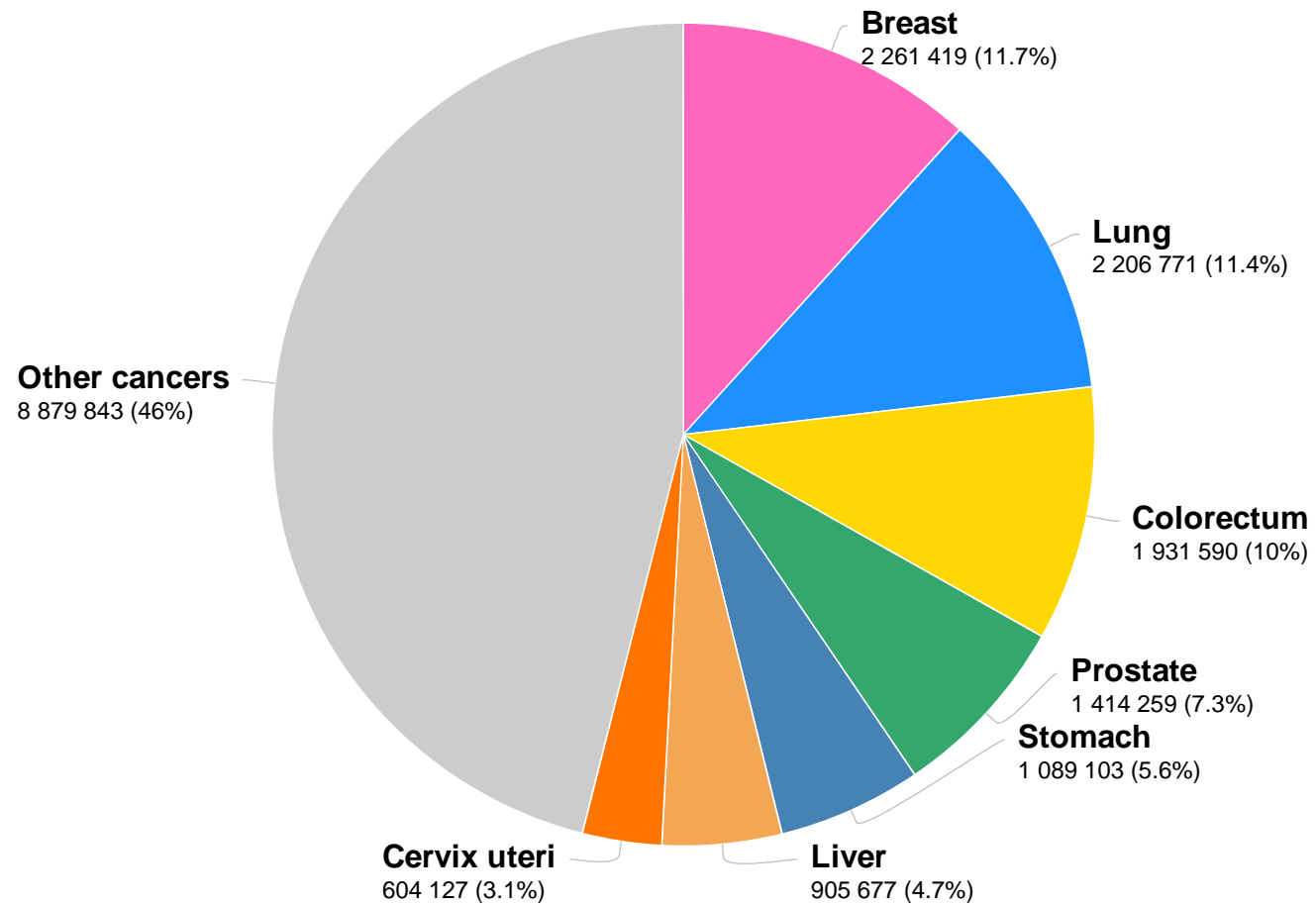
patinated bronze

22 × 14.5 × 20 cm

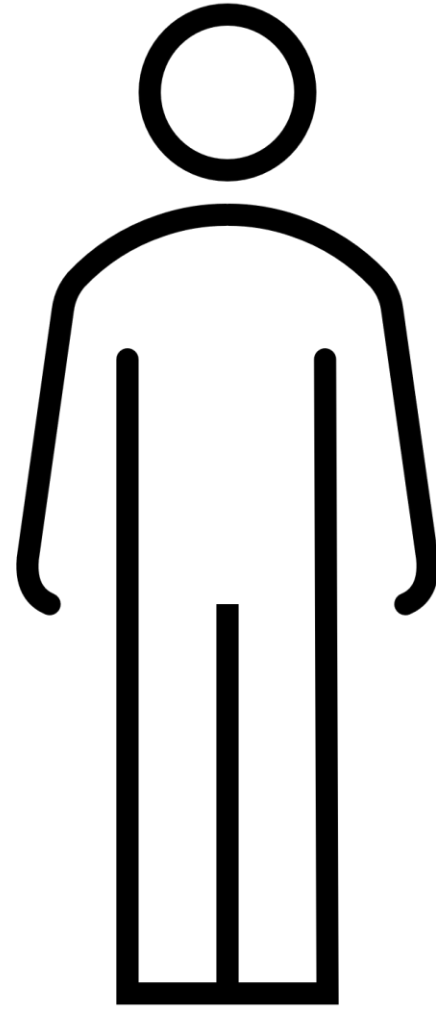
edition 1/8



Estimated number of new cases in 2020, World, both sexes, all ages

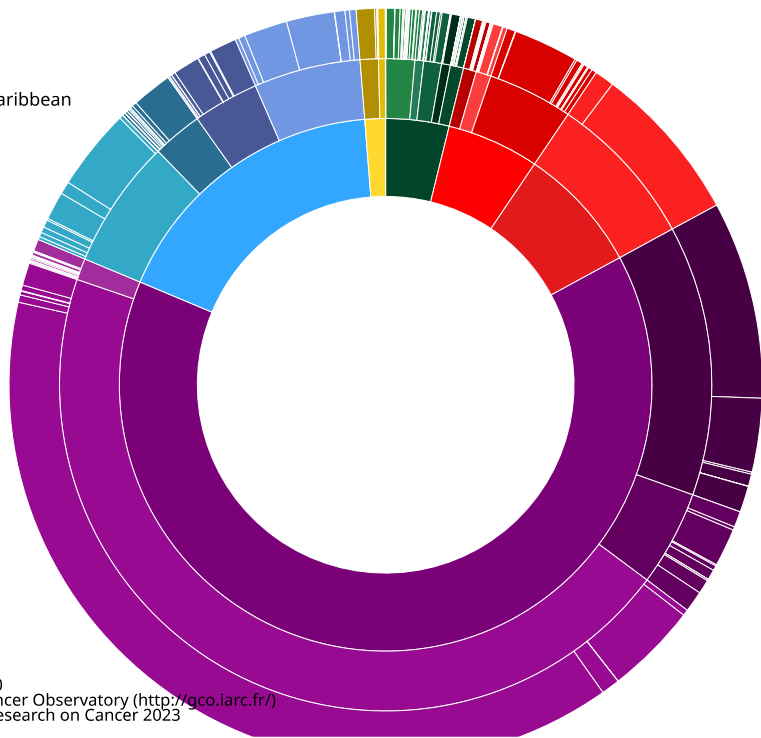


Total : 19 292 789

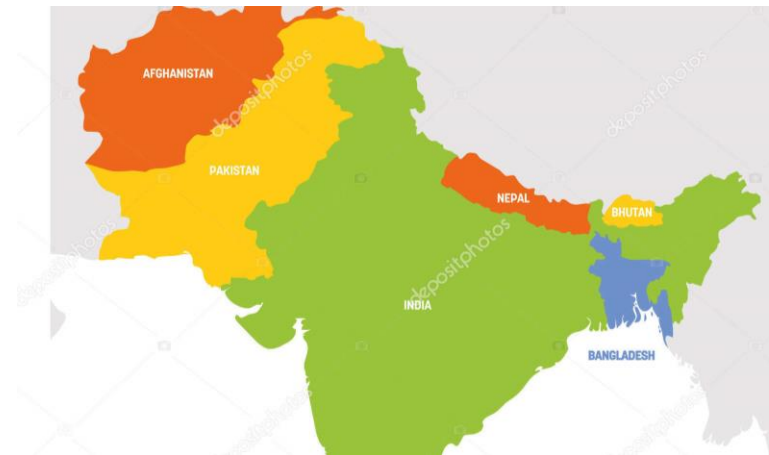


Estimated number of new cases in 2020, lip, oral cavity, both sexes, all ages

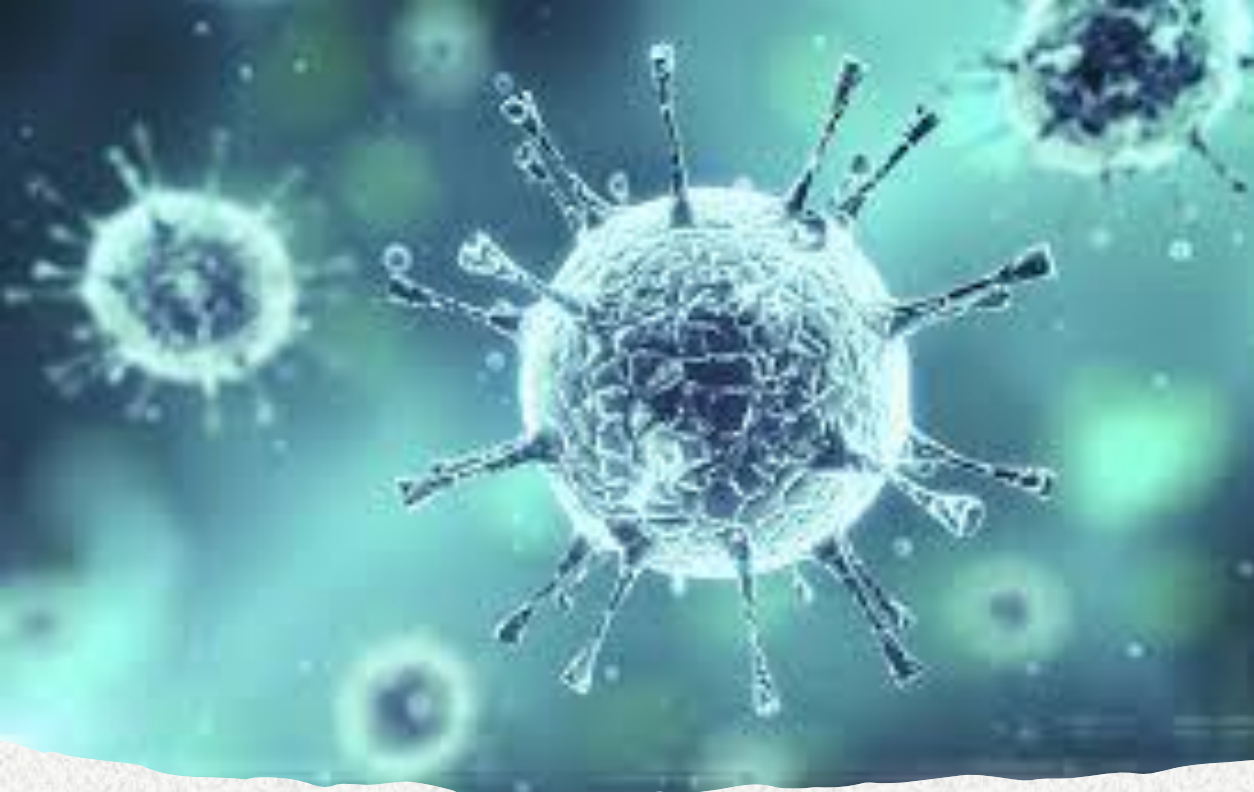
- Global
- Africa
- Latin America and the Caribbean
- Northern America
- Asia
- Europe
- Oceania



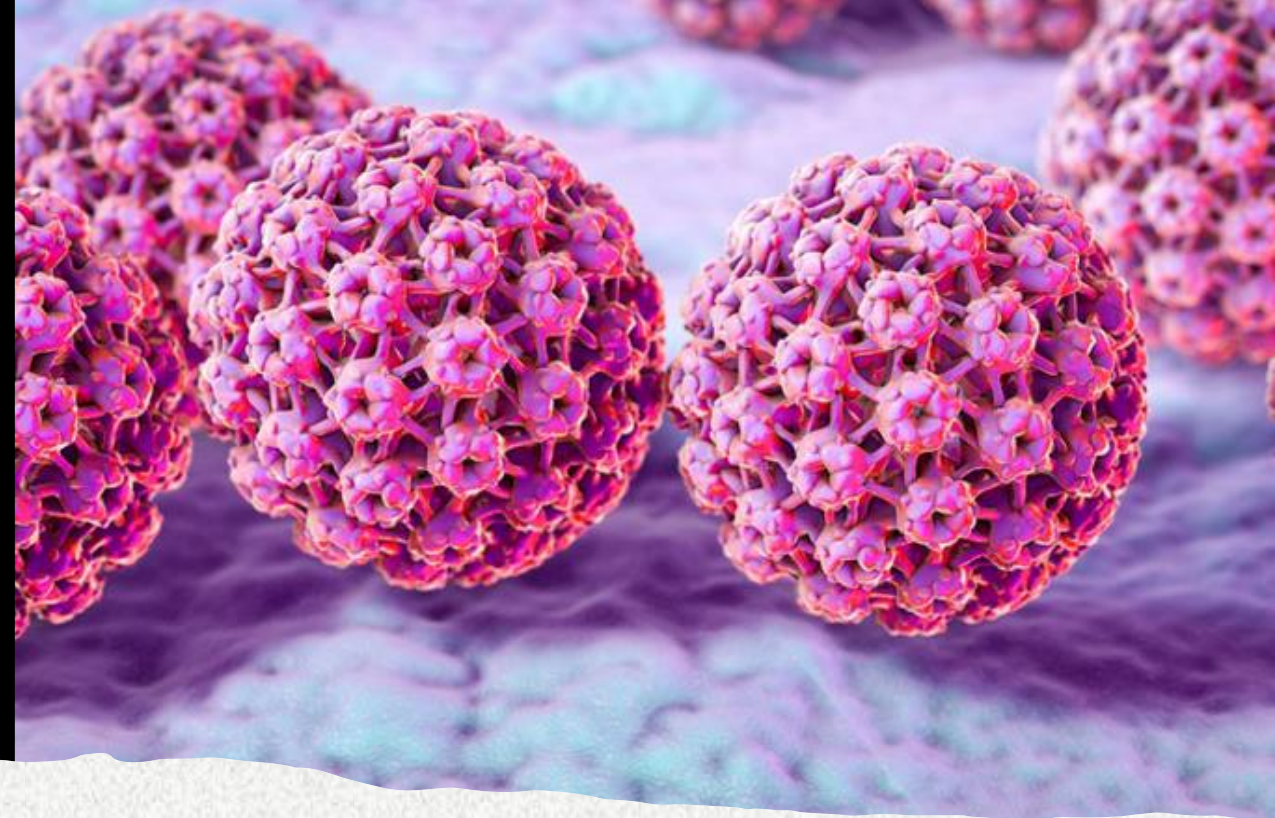
Data source: GLOBOCAN 2020
 Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
 © International Agency for Research on Cancer 2023







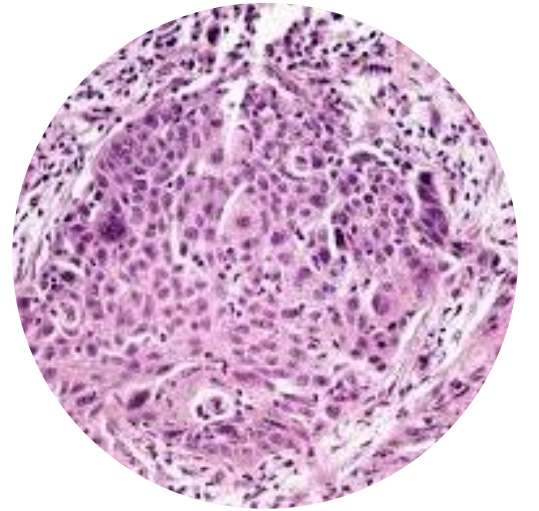
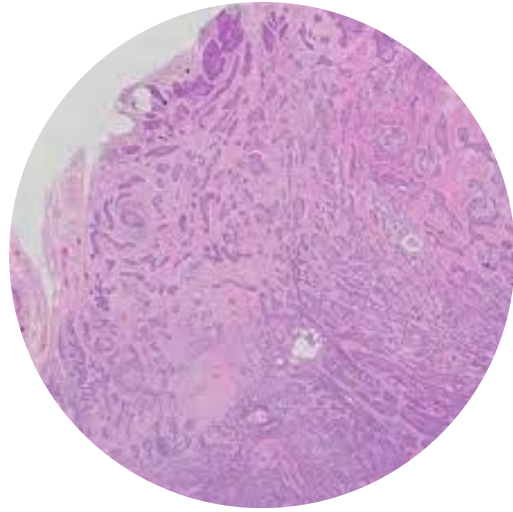
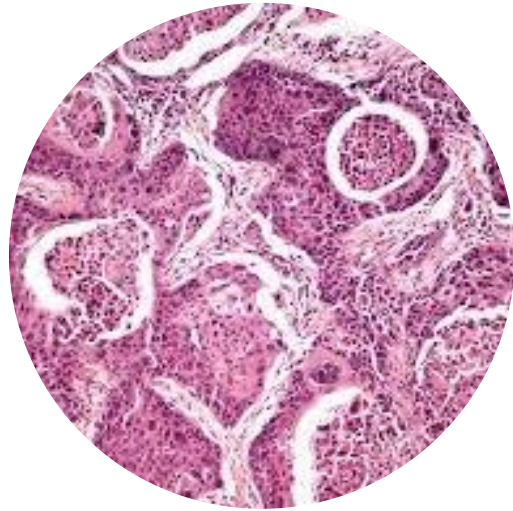
Rak nosowej części gardła



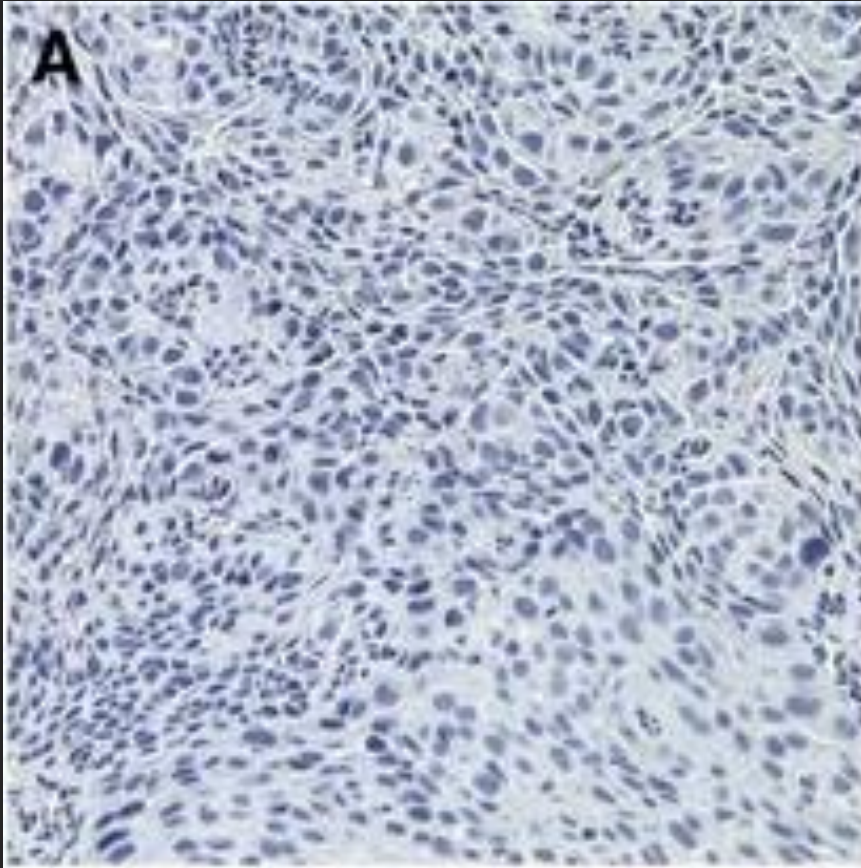
Rak ustnej części gardła

Diagnostyka NGS

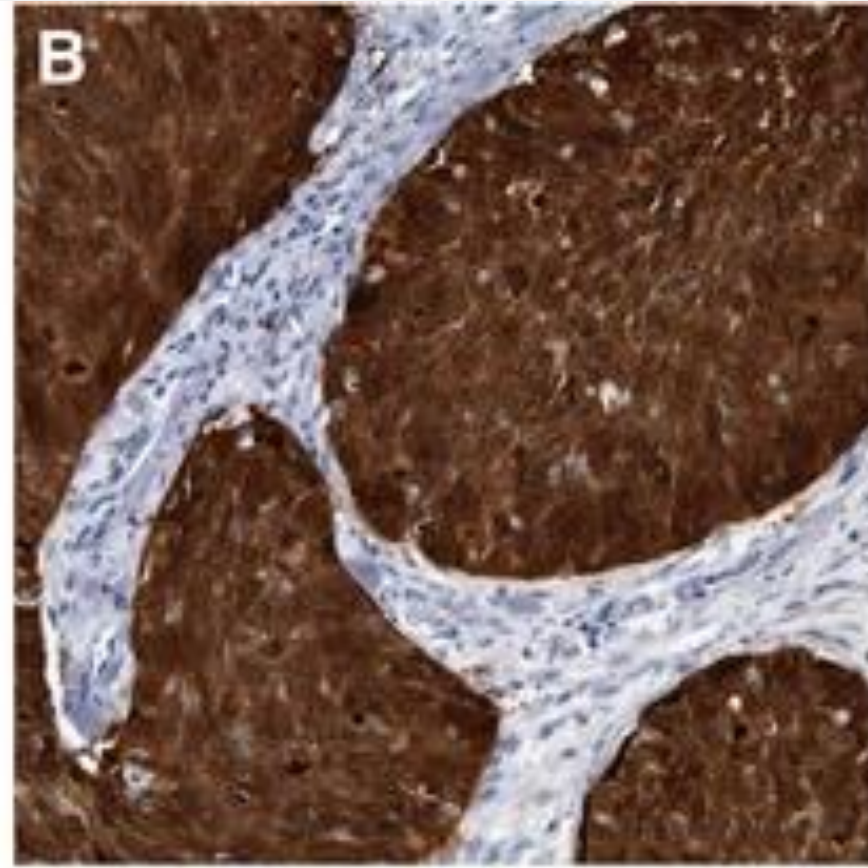




p16 negative



p16 positive



HPV-negative HNC also differs from HPV-positive genetically, and common genetic alterations which lead to inactivation of cell-cycle suppressors p53 and p16 and amplification of CCND1 (cyclin D) have been found in the HPV-negative HNC subset.

Further alterations in the genes associated with smoking such as those involved in oxidative stress CUL3, KEAP1, and NFE2L2 are also associated with the HPV-negative subset

starsi pacjenci

związek z paleniem tytoniu i spożyciem alkoholu

zachorowania zmniejszają się globalnie

młodszy pacjenci

związana z zakażeniem HPV

wzrost zachorowań na raka ustnej części gardła

gł. w Ameryce Północnej i północnej Europie,
po 10-30 lat od ekspozycji na HPV-16 (oral-sex)



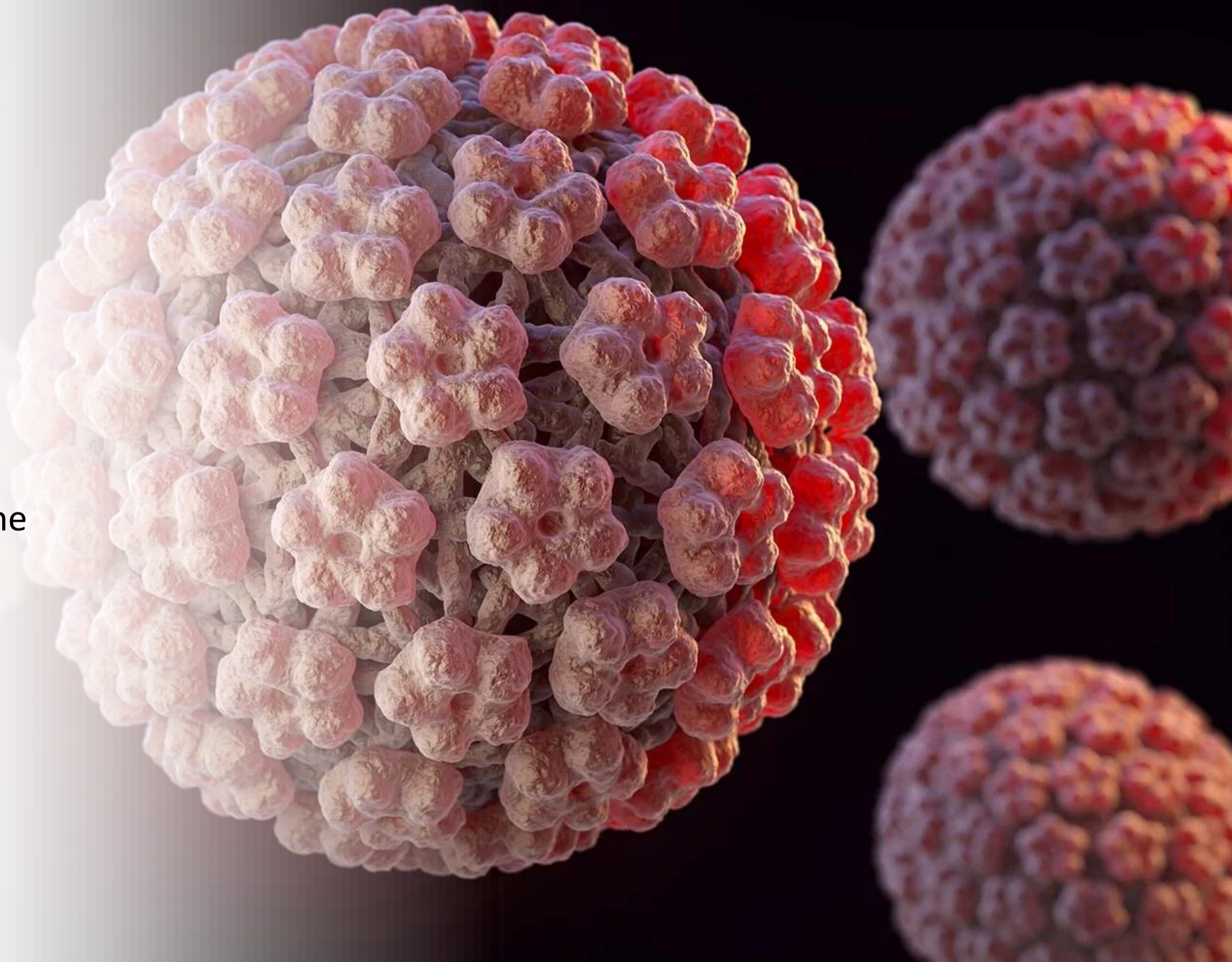
Table 1 Demographics and clinical characteristics of OSCC and OPSCCs.

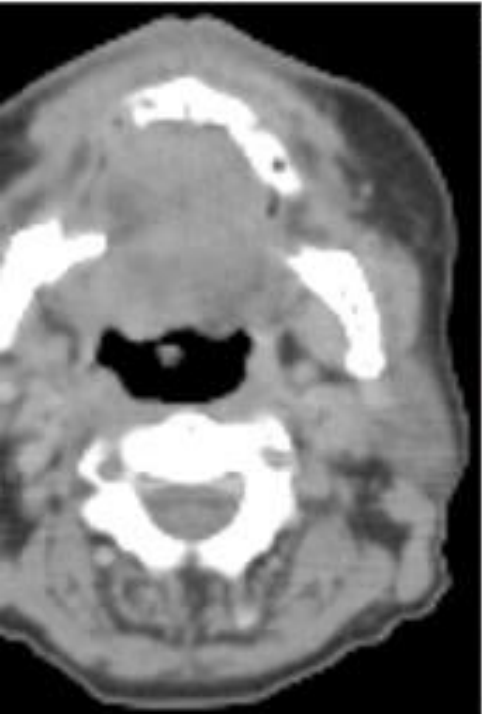
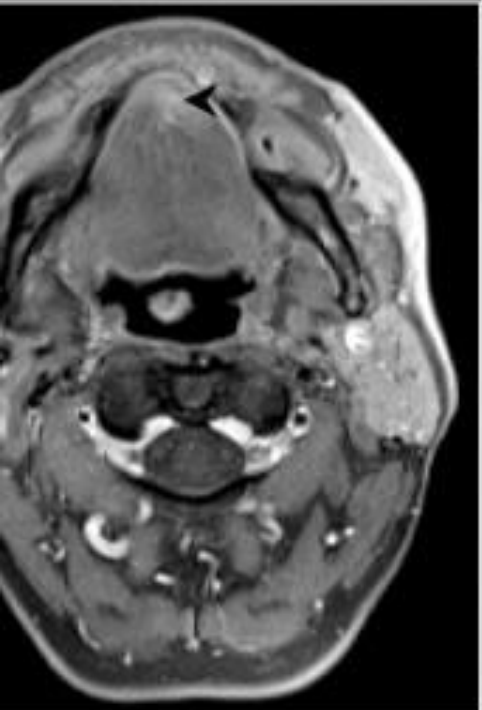
Cancer site	Oral cavity	Oropharynx (p16-negative)	Oropharynx (p16-positive)
Demographics	Tobacco (smoking, chewing, betel nut), alcohol Older More African-Americans Lower SES Lower education	Tobacco (smoking), alcohol Older More African-Americans Lower SES Lower education	Nonsmoker Male Younger Caucasian Increased sexual partners Higher SES Higher education
Common Locations	Oral tongue	Tonsil BOT Pharyngeal wall Soft palate	Tonsil BOT
Common Presentations	Soreness with red or white spots	Sore throat Dysphagia Otalgia Neck mass	Painless neck mass

HPV – human papillomavirus; SES – socioeconomic status; BOT – base of tongue.

Raki zależne od zakażenia HPV

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

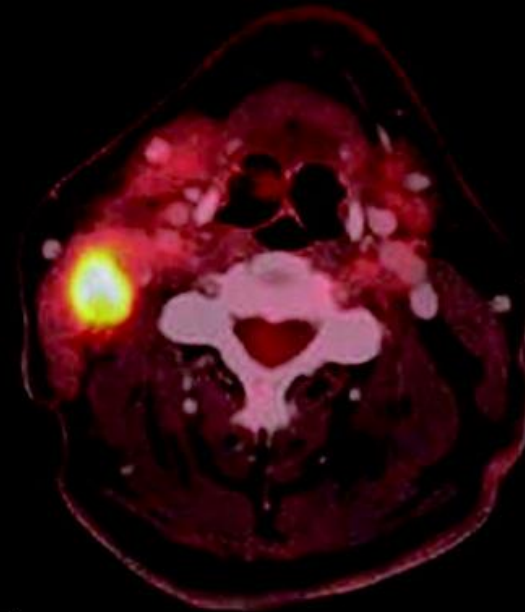
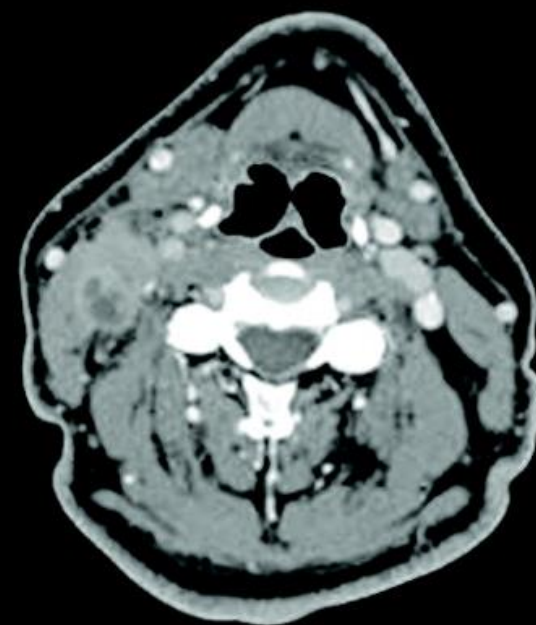


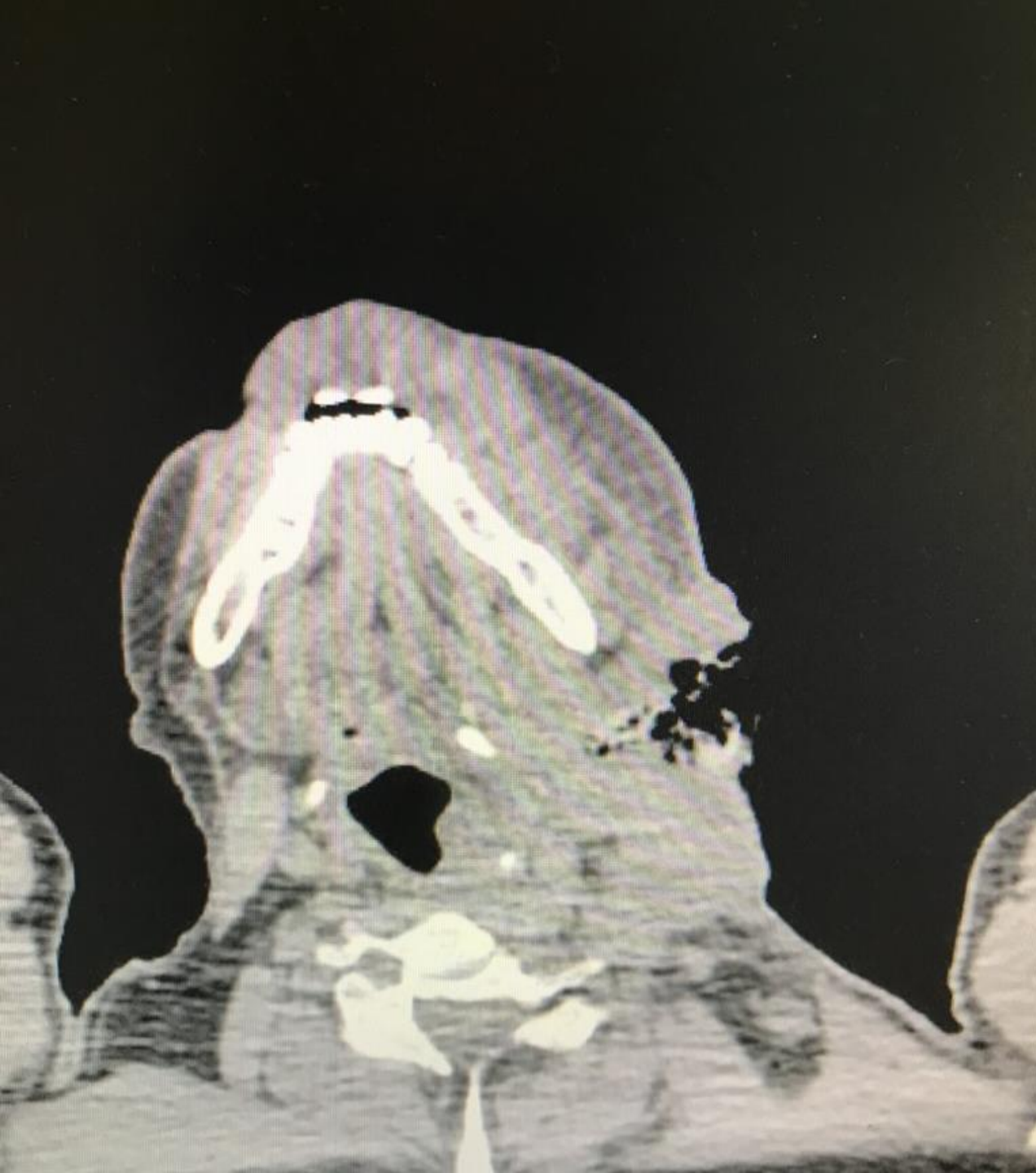
**B****D**

- *KRYTERIA KWALIFIKACJI NFZ*

- *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;*

**B****E**



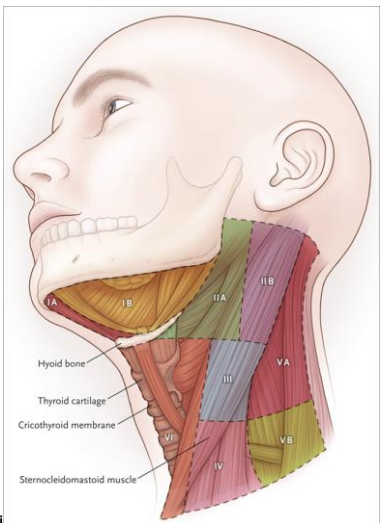


Tabela 1. Klasyfikacja stopnia klinicznego zaawansowania raków narządów głowy i szyi (UICC/AJCC TNM 7 z 2009 roku)

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 naciekła 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 kieszniki zębowej nie jest wystarczające do zakwalifikowania guza jako T4
T4a — Jama ustna: guz naciekła warstwę korową kości, głębokie (zewewnętrzne) mięśnie języka (bródkowo-językowy, gnykowo-językowy, podniebieno-językowy i ryłkowo-językowy), zatokę szczękową, skórę twarzy
T4a — Ustna część gardła: guz naciekła krtań, głębokie/zewnętrzne mięśnie języka, mięsień skrzydłowy przysrodkowy, podniebienie twarde lub mięsień
T4b — Rak wargi i jamy ustnej: guz naciekła przestrzeń zwaczy, wyrostki skrzydłowe albo podstawę czaszki i/lub obejmuje tętnicę szyjną wewnętrzną
T4b — Rak ustnej części gardła: guz naciekła 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 naciekła ustną część gardła bądź jamę nosową
T2 — guz z cechami naciekania przestrzeni przygardłowej*
T3 — guz naciekła struktury kostne lub zatoki przynosowe
T4 — guz szerzący się śródczaszkowo lub naciekający nerwy czaszkowe, dół podskroniowy, kraniową część gardła, oczodół lub przestrzeń zwaczy
*Naciekanie struktur przygardłowych oznacza szerzenie się nowotworu w kierunku tylnobocznym poza powięź gardłowo-podstawą
Rak kraniowej części gardła
T1 — guz ograniczony do jednego obszaru anatomicznego kraniowej części gardła i osiągnięty w największym wymiarze < 2 cm
T2 — guz obejmuje więcej niż jeden obszar anatomiczny kraniowej części gardła lub tkanki miękkie sąsiednich okolic albo osiąga w największym wymiarze > 2 cm, ale < 4 cm, bez unieruchomienia połowy krtań
T3 — guz osiąga w największym wymiarze > 4 cm lub powoduje unieruchomienie połowy krtań bądź naciekła górny odcinek przełyku
T4a — guz naciekła chrząstkę tarczowatą lub pierścieniową, kość gnykową, gruczoł tarczowy, przełyk lub centralny przedział tkanek miękkich*
T4b — guz naciekła powięź przedrgłową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje struktury śródpiercia
*Przedział centralny tkanek miękkich obejmuje mięsień przedkraniowy i tłuszcz podskórny

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

Rak krtań — górne piętro
T1 — guz ograniczony do jednego obszaru anatomicznego górnego piętra krtań z prawidłową ruchomością fałdów głosowych
T2 — guz naciekła błonę śluzową więcej niż jednego obszaru anatomicznego górnego piętra krtań lub głośni albo rejon położony poza nagłośnią (np. błonę śluzową podstawy języka, dołek zajętkowy, przysrodkową ścianę zachyłka gruszkowatego), bez unieruchomienia krtań
T3 — guz ograniczony do krtań powodujący unieruchomienie strun głosowych lub naciekający jedną z wymienionych struktur: okolicę zapierścienią, tkanki położone przed nagłośnią, przestrzeń okologłośniową lub powierzchownie, w ograniczonym zakresie naciekający chrząstkę tarczowatą (np. warstwę wewnętrzną)
T4a — guz rozległe naciekła chrząstkę tarczowatą lub naciekła tkanki położone poza krtań, np. tchawicę, tkanki miękkie szyi, w tym głębokie lub zewnętrzne mięśnie języka (bródkowo-językowy, gnykowo-językowy, podniebieno-językowy, ryłkowo-językowy), mięśnie podgnykowe, tarczycę, przełyk
T4b — guz naciekła przestrzeń przedrgłową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje struktury śródpiercia
Rak krtań — 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 naciekła górne piętro krtań lub okolicę podgłośniową bądź powoduje upośledzenie ruchomości fałdów głosowych
T3 — guz ograniczony do krtań powodujący unieruchomienie fałdów głosowych lub naciekający przestrzeń okologłośniową albo płytko, ogniskowo naciekający chrząstkę tarczowatą
T4a — guz rozległe naciekła chrząstkę tarczowatą, przechodząc przez jej warstwę zewnętrzną, lub naciekła tkanki położone poza krtań, np. tchawicę, tkanki miękkie szyi, w tym głębokie lub zewnętrzne mięśnie języka (bródkowo-językowy, gnykowo-językowy, podniebieno-językowy, ryłkowo-językowy), mięsień podgnykowe, tarczycę, przełyk
T4b — guz naciekła przestrzeń przedrgłową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje struktury górnego śródpiercia
Rak krtań — podgłośnia
T1 — guz ograniczony do okolicy podgłośniowej
T2 — guz naciekła jeden lub oba fałdy głosowe, których ruchomość jest prawidłowa lub upośledzona
T3 — guz ograniczony do krtań, powodujący unieruchomienie fałdów głosowych
T4a — guz przechodzi chrząstkę pierścieniową lub tarczowatą bądź naciekła tkanki położone poza krtań, np. tchawicę, tkanki miękkie szyi, w tym głębokie zewnętrzne mięśnie języka (bródkowo-językowy, gnykowo-językowy, podniebieno-językowy, ryłkowo-językowy), mięsień podgnykowe, tarczycę, przełyk
T4b — guz naciekła przestrzeń przedrgłową, 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 tylnej ściany zatoki szczękowej, tkankę podskórną, dno lub przysrodkową ścianę oczodołu, dół skrzydłowy, zatoki sitowe

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

T4a — guz naciekła zawartość przedniej części oczodołu, skórę policzka, wyrostki skrzydłowe, dół podskroniowy, błaszkę sitową, zatokę łukową lub czołową
T4b — guz naciekła jedną z następujących struktur: szczyt oczodołu, oponę twardą, mózg, środkowy dół czaszki, nerwy czaszkowe poza gałęzią szczękową nerwu trójczelnego V2, nosową część gardła lub stół
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 szerzący się na przysrodkową ścianę lub dno oczodołu, zatokę szczękową, podniebienie nie lub błaszkę sitową
T4a — guz naciekła jakakolwiek z następujących struktur: zawartość przedniej części oczodołu, skórę nosa lub policzka, minimalnie naciekła przedni dół czaszki, wyrostki skrzydłowe, zatokę łukową lub czołową
T4b — guz naciekła jakakolwiek z następujących struktur: szczyt oczodołu, mózg, środkowy dół czaszki, nerwy czaszkowe poza V2, nosową część gardła lub stół
Rak dużych gruczołów ślinowych
T1 — guz osiąga w największym wymiarze < 2 cm i nie naciekła poza mięśnię gruczołu*
T2 — guz osiąga w największym wymiarze > 2 i < 4 cm i nie naciekła poza mięśnię gruczołu*
T3 — guz osiąga w największym wymiarze > 4 cm lub naciekła poza mięśnię gruczołu*
T4a — guz naciekła skórę, mięsień, przewód słuchowy lub nerw twarzowy
T4b — guz naciekła podstawę czaszki lub wyrostki skrzydłowe albo obejmuje tętnicę szyjną
*Szerzenie się poza mięśnię 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 mięśnię 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, osiągnięty w największym wymiarze < 3 cm
N2 — przerzuty o zaawansowaniu jak poniżej:
N2a — przerzut w pojedynczym węźle chłonnym po stronie guza, osiągnięty 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 osiągnięte 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 obustronnie przerzuty w węzłach chłonnych zagardłowych, osiągnięte w największym wymiarze < 6 cm
N2 — obustronnie przerzuty w węźle/węzłach chłonnych umiejscowionych ponad dołem nadobojczykowym osiągnięte w największym wymiarze < 6 cm
N3 — przerzuty w węźle/węzłach chłonnych osiągnięte > 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

Stage	HPV-Positive Oropharyngeal Cancer			HPV-Negative Oropharyngeal Cancer		
	Tumor	Node	Metastasis	Tumor	Node	Metastasis
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
I	T0, T1, or T2	N0 or N1	M0	T1	N0	M0
II	T0, T1, or T2	N2	M0	T2	N0	M0
	T3	N0, N1, or N2	M0			
III	T0, T1, T2, T3, or T4	N3	M0	T1, T2, or T3	N1	M0
IV	T4	N0, N1, N2, or N3	M0			
	Any T	Any N	M1			
IVA				T4a	N0 or N1	M0
				T1, T2, T3, or T4a	N2	M0
IVB				Any T	N3	M0
				T4b	Any N	M0
IVC				Any T	Any N	M1

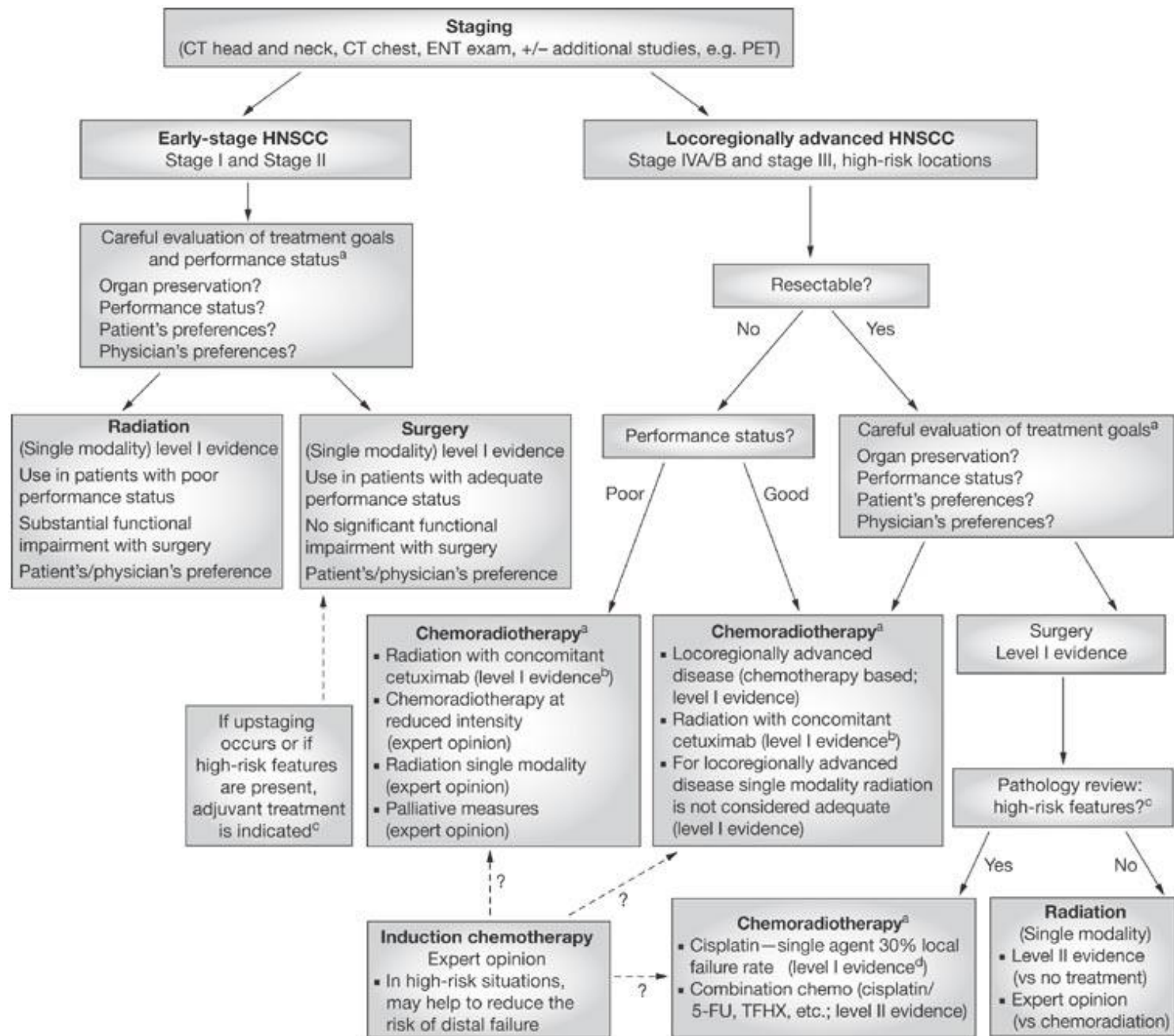
* Shown is the classification of prognostic stages issued by the American Joint Commission on Cancer and the Union for International Cancer Control, 8th edition.^{9,13} Tis denotes tumor in situ.

Classification	HPV-Positive Oropharyngeal Cancer	HPV-Negative Oropharyngeal Cancer
Tumor		
TX	Primary tumor cannot be assessed	Primary tumor cannot be assessed
Tis	Carcinoma in situ	Carcinoma in situ
T0	No tumor identified	No tumor identified
T1	Tumor <2 cm in greatest dimension	Tumor <2 cm in greatest dimension
T2	Tumor >2 cm but <4 cm in greatest dimension	Tumor >2 cm but <4 cm in greatest dimension
T3	Tumor >4 cm in greatest dimension or extension to lingual surface of epiglottis	Tumor >4 cm in greatest dimension or extension to lingual surface of epiglottis
T4	Moderately advanced local disease; tumor invades larynx, extrinsic muscle of tongue, medial pterygoid muscle, hard palate or mandible, or beyond†	
T4a		Moderately advanced local disease; tumor invades larynx, extrinsic muscle of tongue, medial pterygoid muscle, hard palate, or mandible‡
T4b		Very advanced local disease; tumor invades lateral pterygoid muscle, pterygoid plates, lateral nasopharynx, or skull base or encases carotid artery
Node		
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph-node metastases	No regional lymph-node metastases
N1	Metastases to 1 or more ipsilateral lymph nodes, none >6 cm in greatest dimension	Metastasis to a single ipsilateral lymph node, ≤3 cm in greatest dimension, without extranodal extension
N2	Metastases to contralateral or bilateral lymph nodes, none >6 cm in greatest dimension	
N2a		Metastasis to a single ipsilateral node, >3 cm but <6 cm in greatest dimension, without extranodal extension
N2b		Metastases to multiple ipsilateral lymph nodes, none >6 cm in greatest dimension, without extranodal extension
N2c		Metastases to bilateral or contralateral lymph nodes, none >6 cm in greatest dimension, without extranodal extension
N3	Metastases to one or more lymph nodes, >6 cm in greatest dimension	
N3a		Metastasis to a lymph node, >6 cm in greatest dimension, without extranodal extension
N3b		Metastases to one or more lymph nodes, with clinically overt extranodal extension
Metastasis		
M0	No distant metastases	No distant metastases
M1	Distant metastases	Distant metastases

* Shown is the tumor–node–metastasis (TNM) classification of oropharyngeal tumors issued by the American Joint Commission on Cancer and the Union for International Cancer Control, 8th edition.^{9,13}

† Mucosal extension of primary tumors of the base of the tongue and vallecula to the lingual surface of the epiglottis does not constitute invasion of the larynx.





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

radykałne usuwanie węzłów chłonnych *en block* lub selektywne

wymaga uzupełniającej RTH/CHRTH

zabiegi odtwórcze

resekcja operacyjnych wznów miejscowych



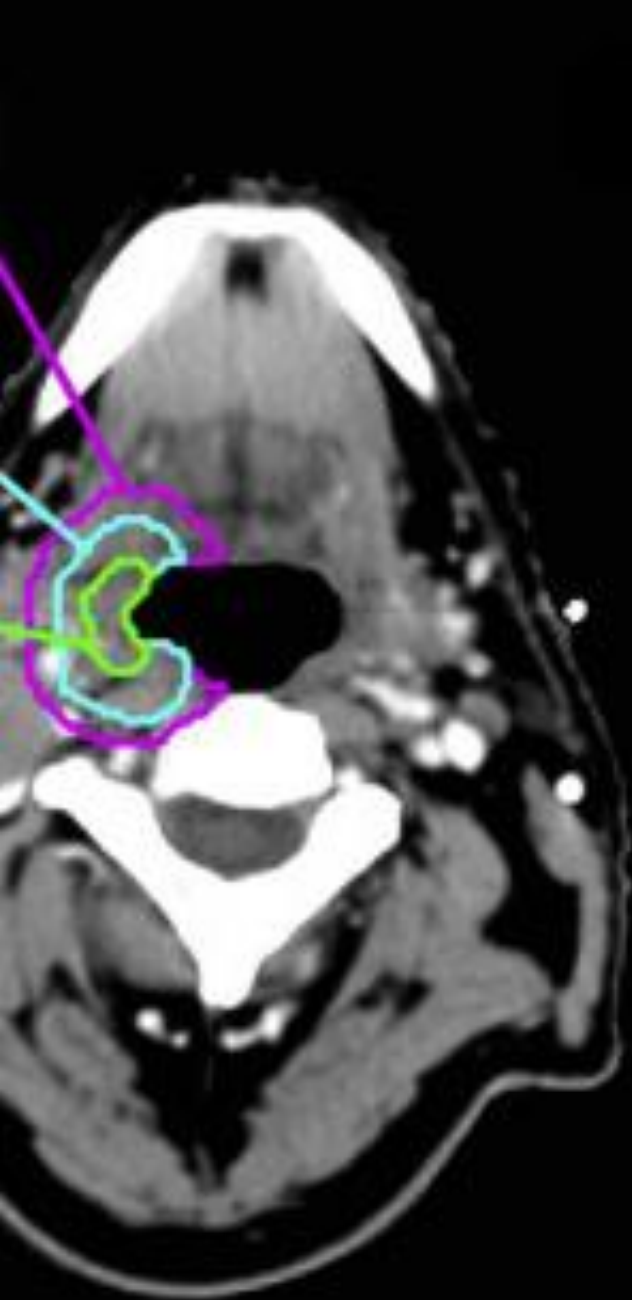
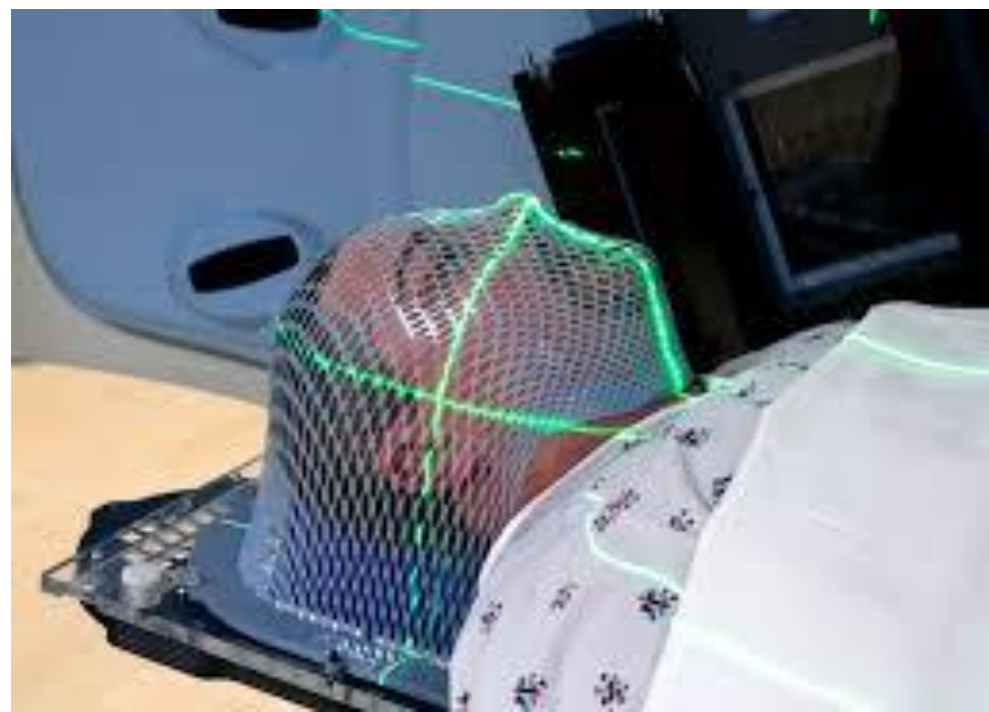
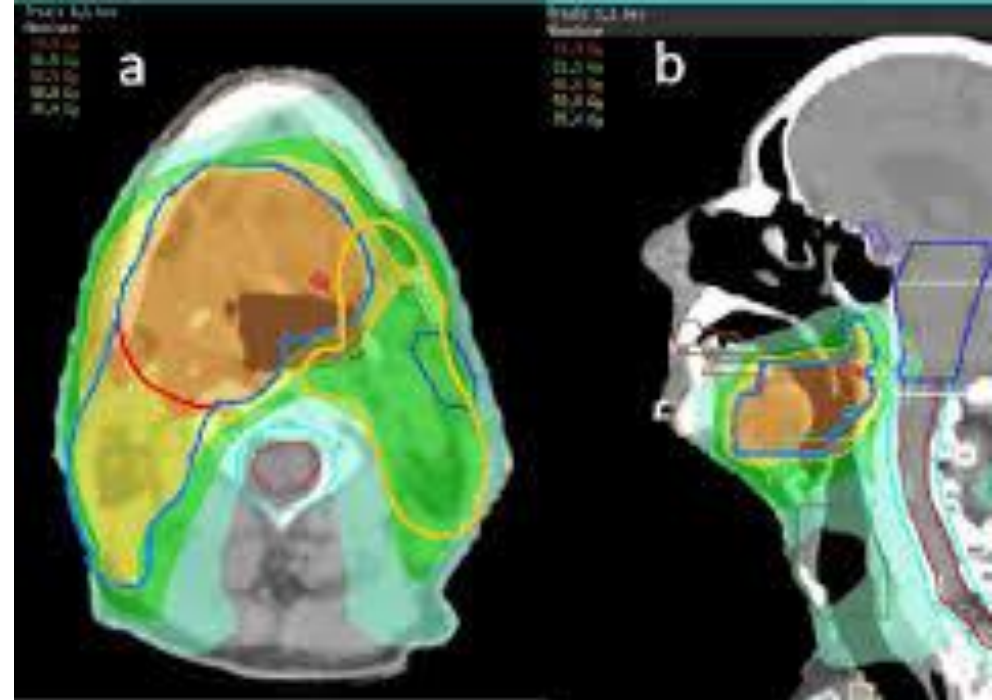
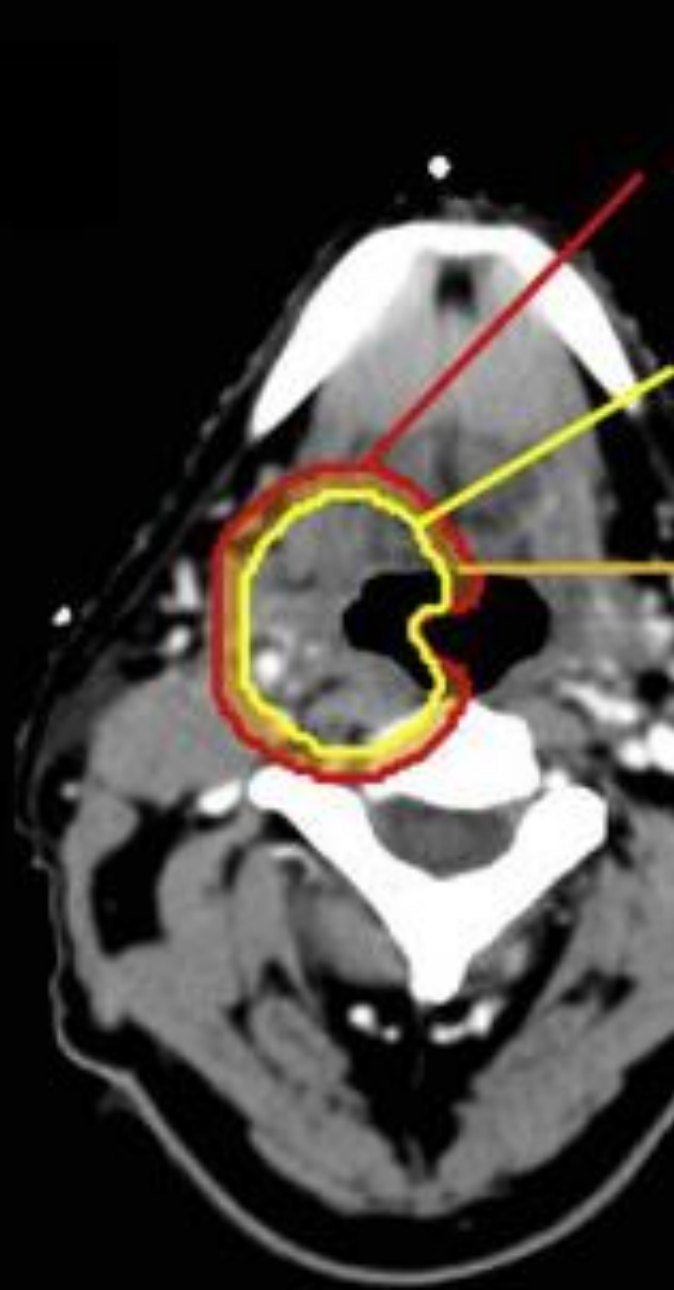
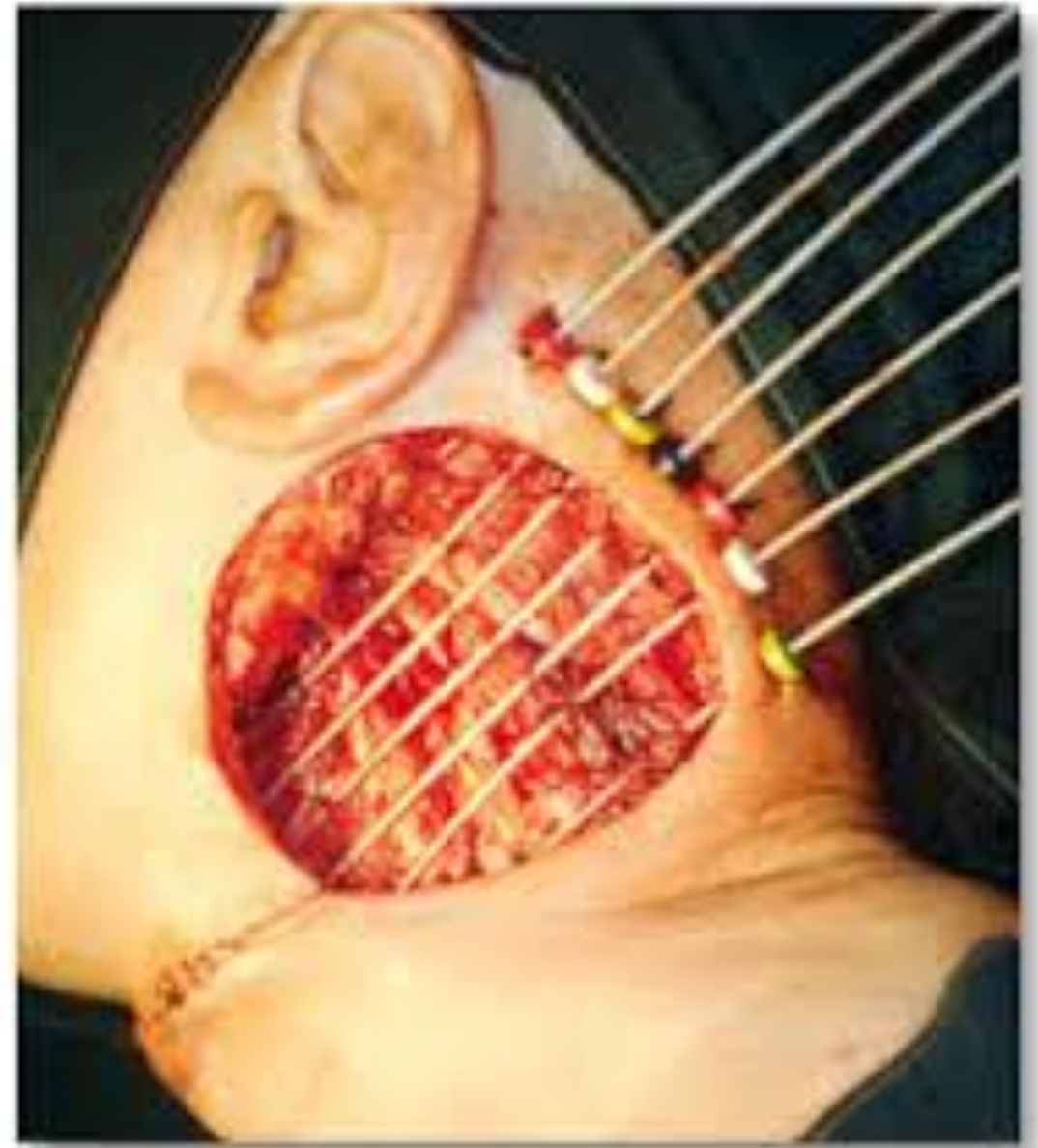
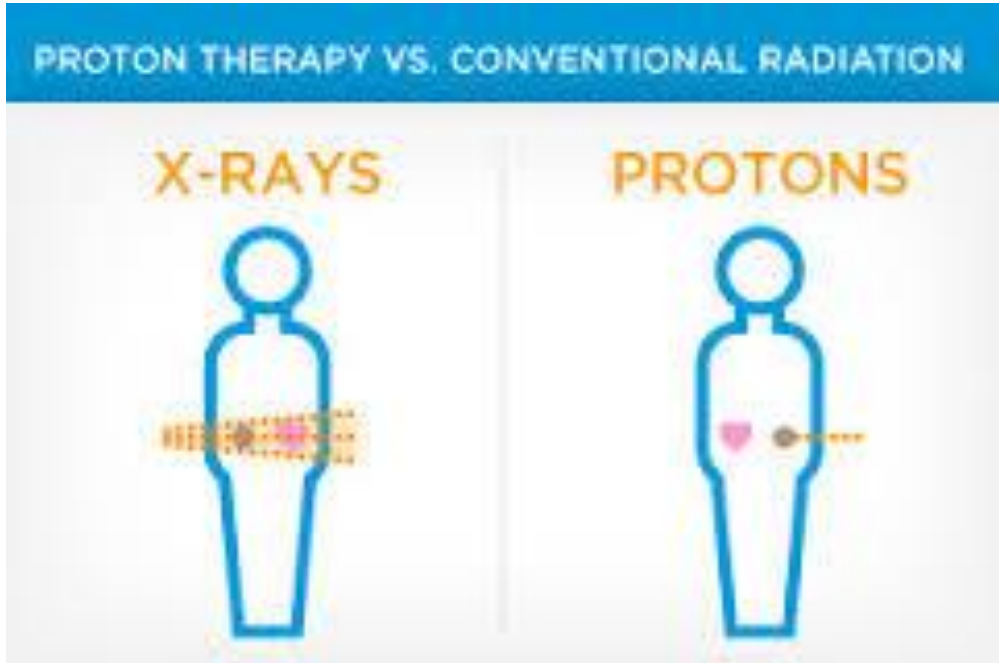
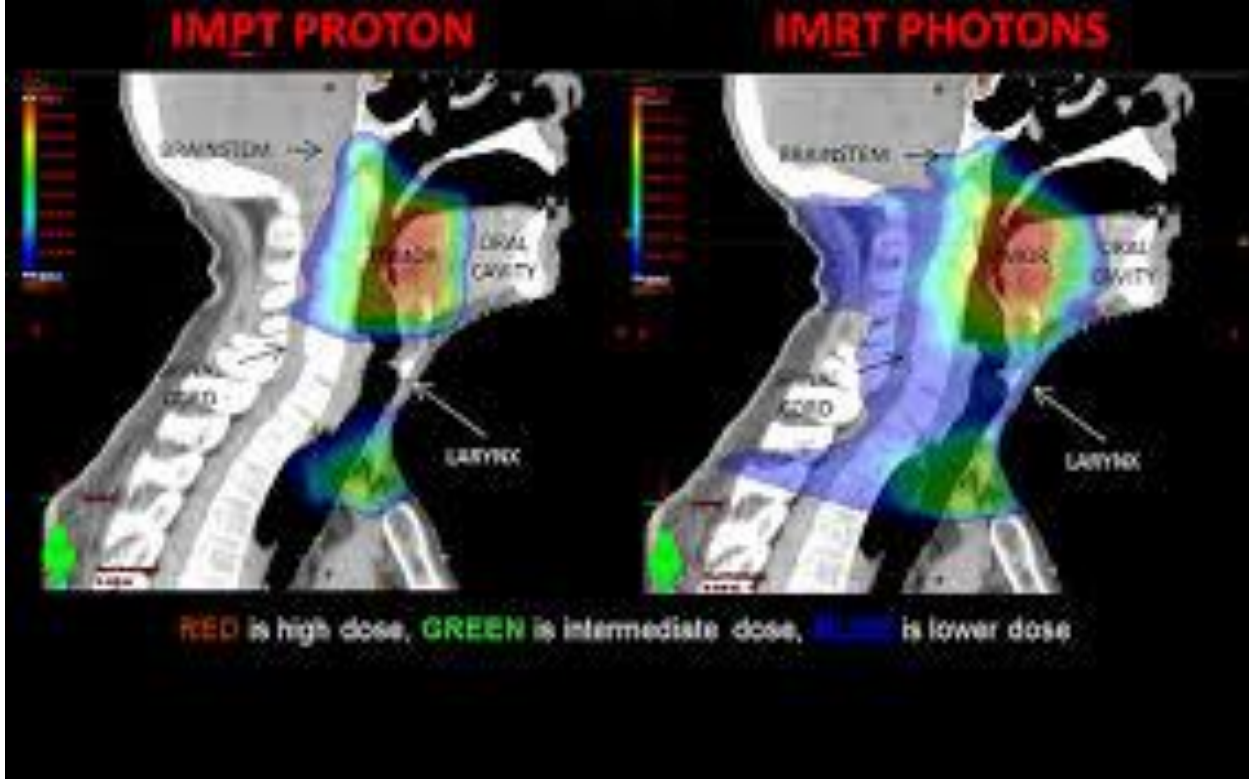
**B**





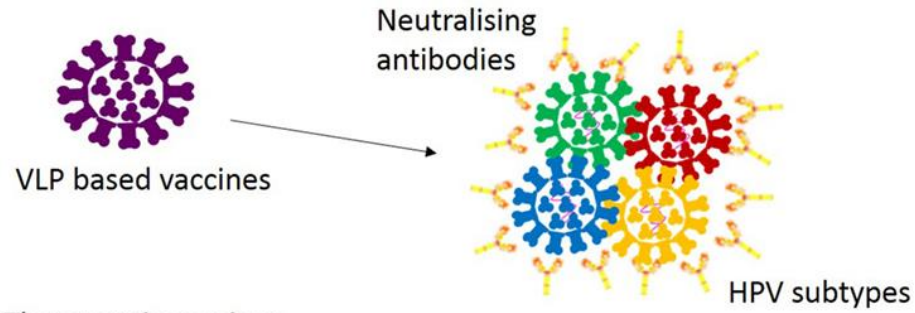
Fig. 1. 1a, y-1b: T1 squamous carcinoma, manifesting an ulcerous and





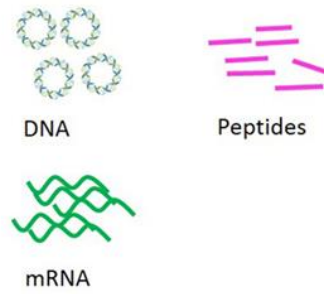


A Prophylactic vaccines

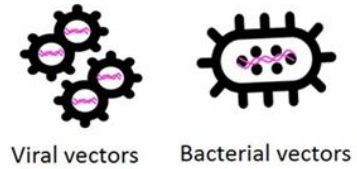


B Therapeutic vaccines

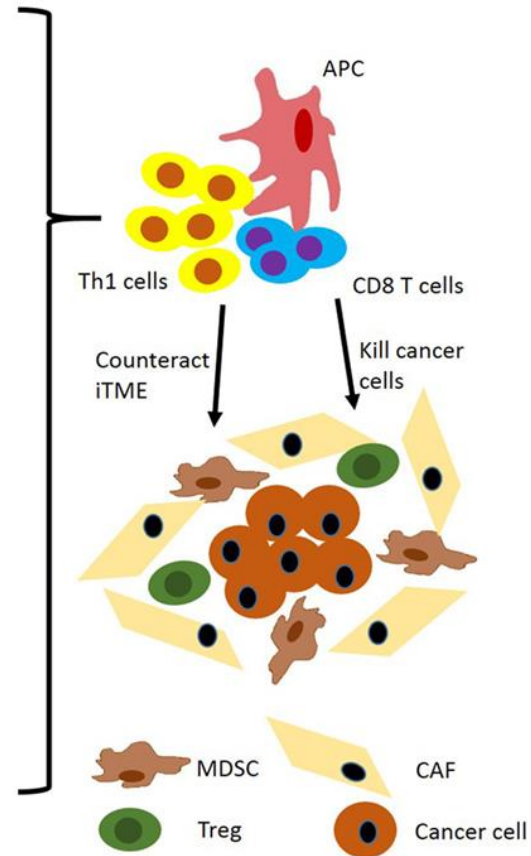
1. Vaccines which deliver selected antigens

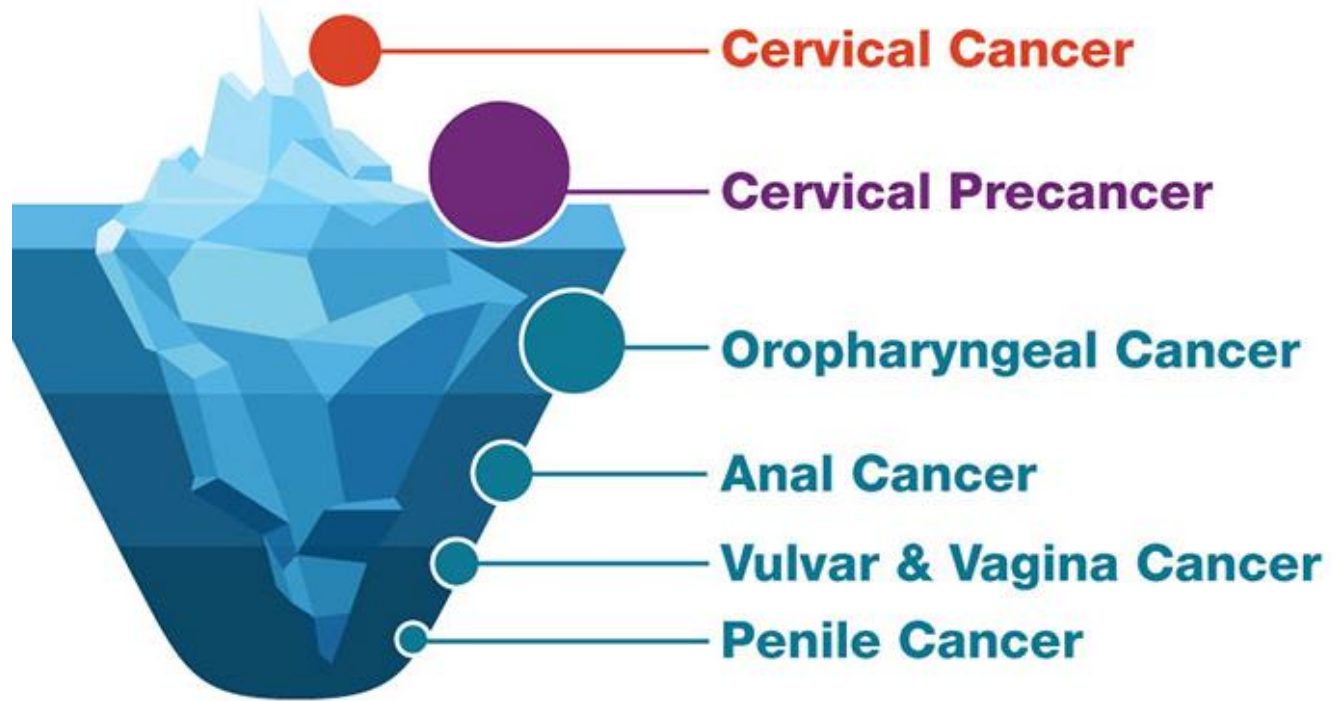


2. Pathogen-based vaccines



3. Cell based vaccines







HPV-associated cancers have increased to nearly 43,000 people annually in the US.

Most can be prevented by the HPV vaccine.

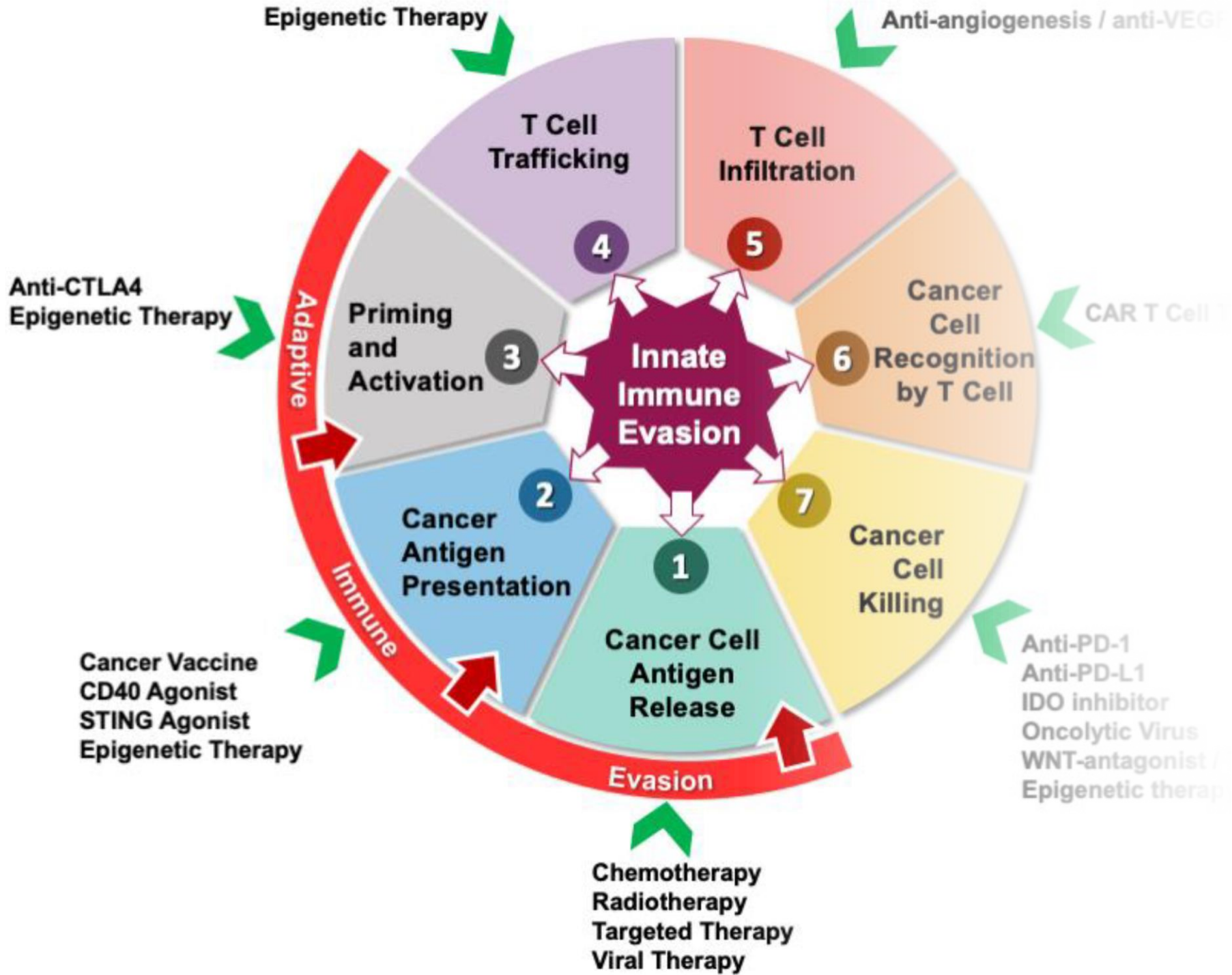
255819-F



The CDC logo is located in the bottom left corner of the graphic. An arrow, composed of many small human figures, points upwards and to the right, symbolizing the increasing number of HPV-associated cancers.









Objawy podmiotowe

-  Kontrola objawów podmiotowych
-  Zapobieganie rozwojowi nowych objawów

Regresja guza

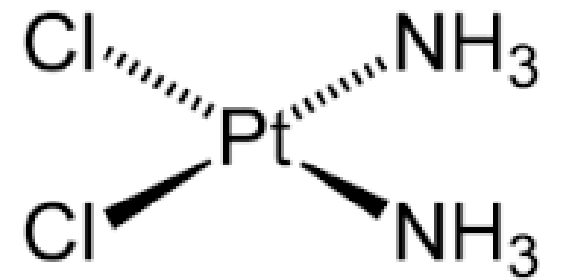
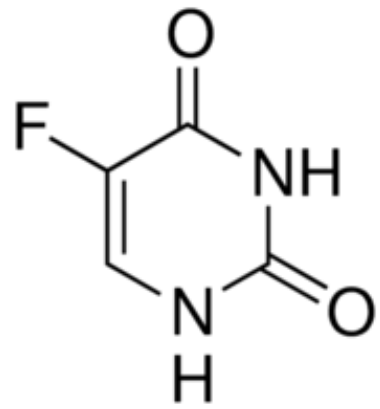
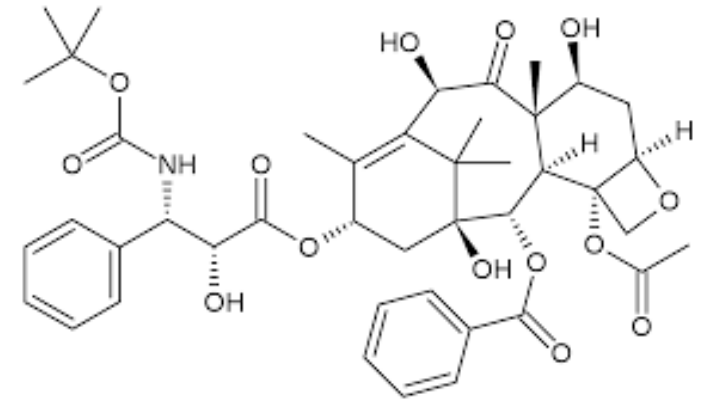
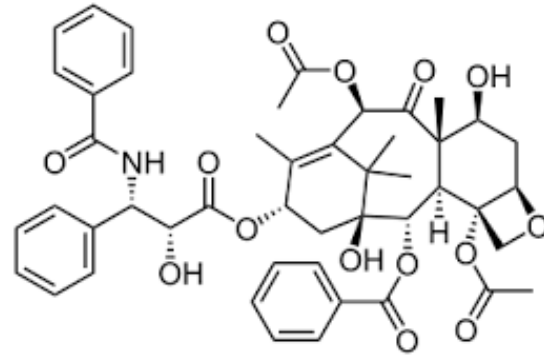
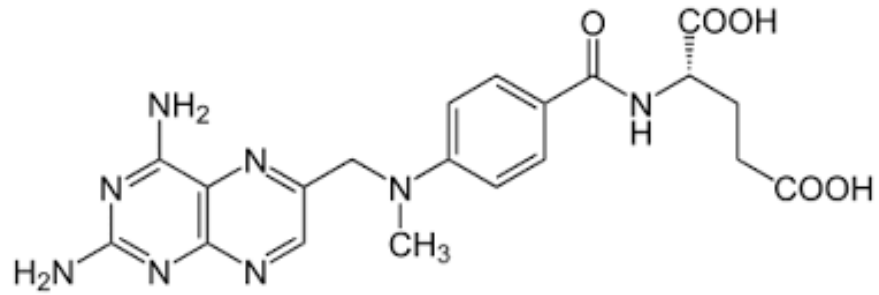
-  Obiektywna odpowiedź guza
-  Stabilizacja choroby
-  Regresja guza

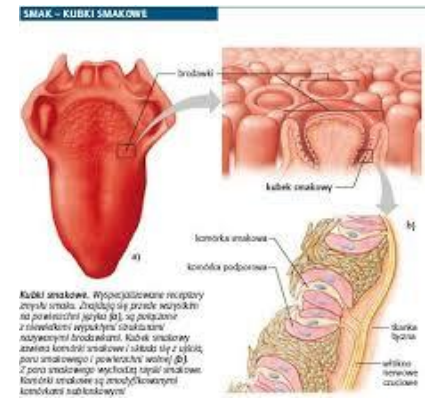
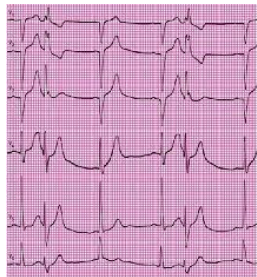
Wydłużenie przeżycia

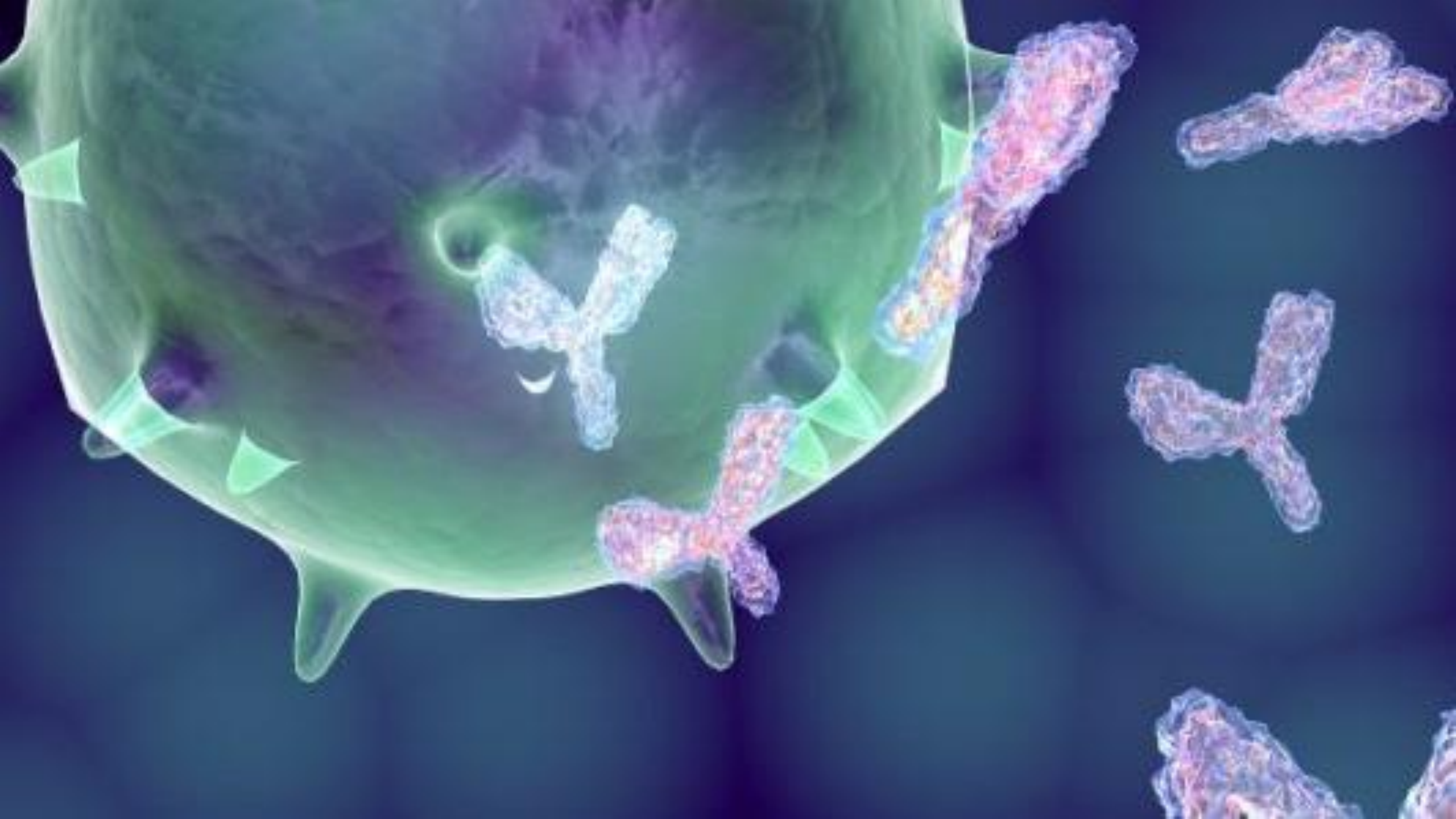
-  OS
-  PFS

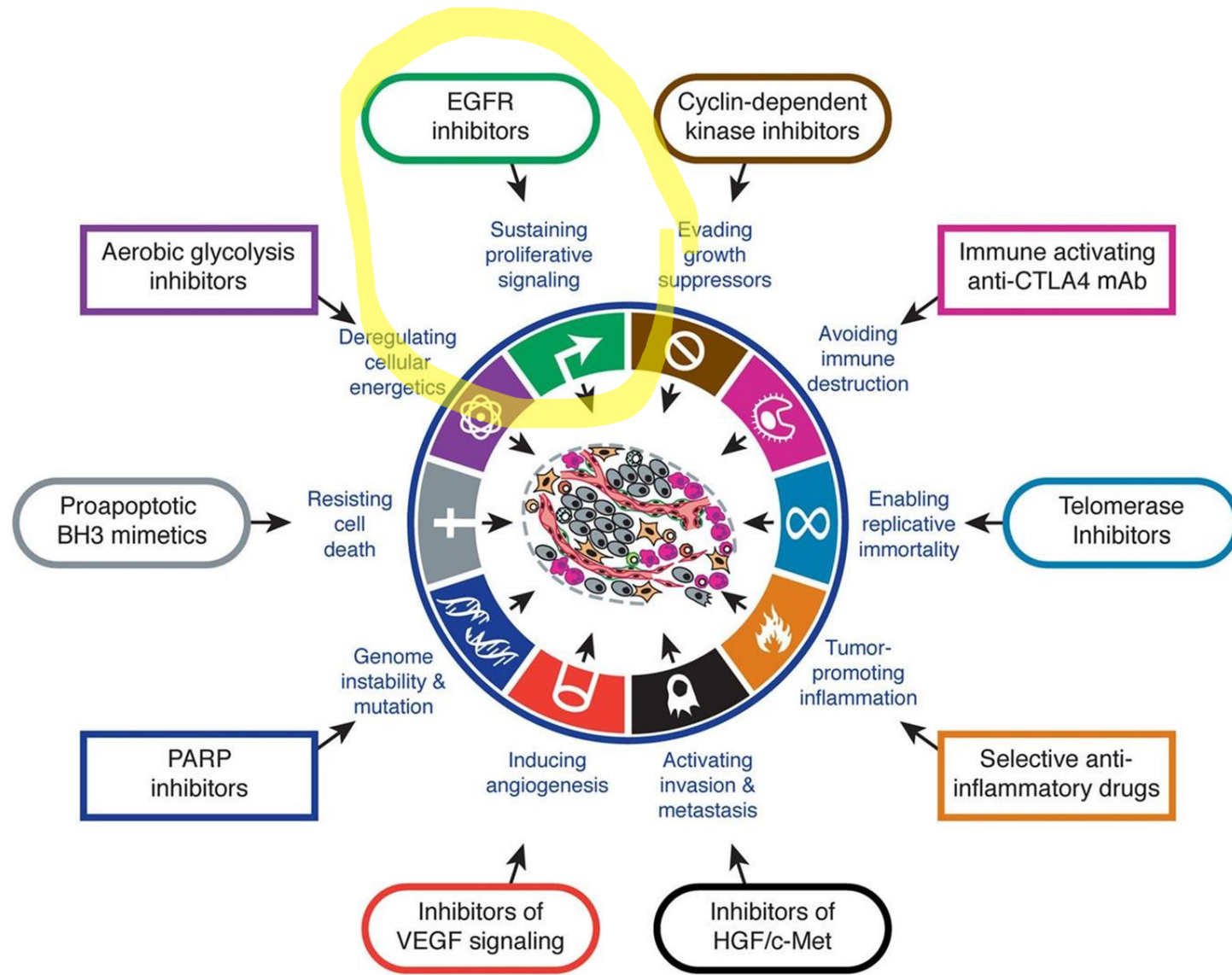
QoL

-  Poprawa QoL









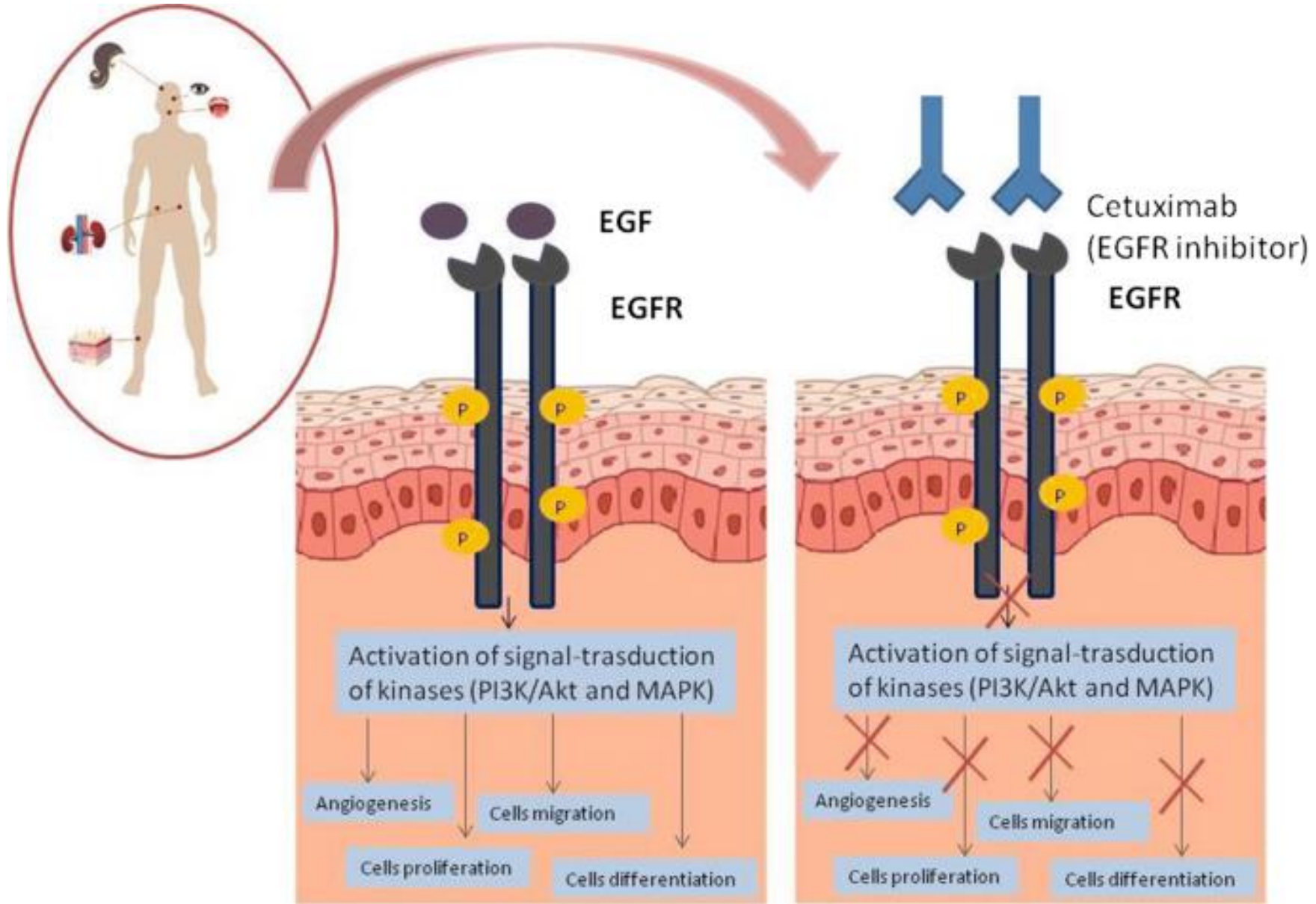




FIGURE 1. Grade 3 rash on the chest of a patient taking erlotinib.



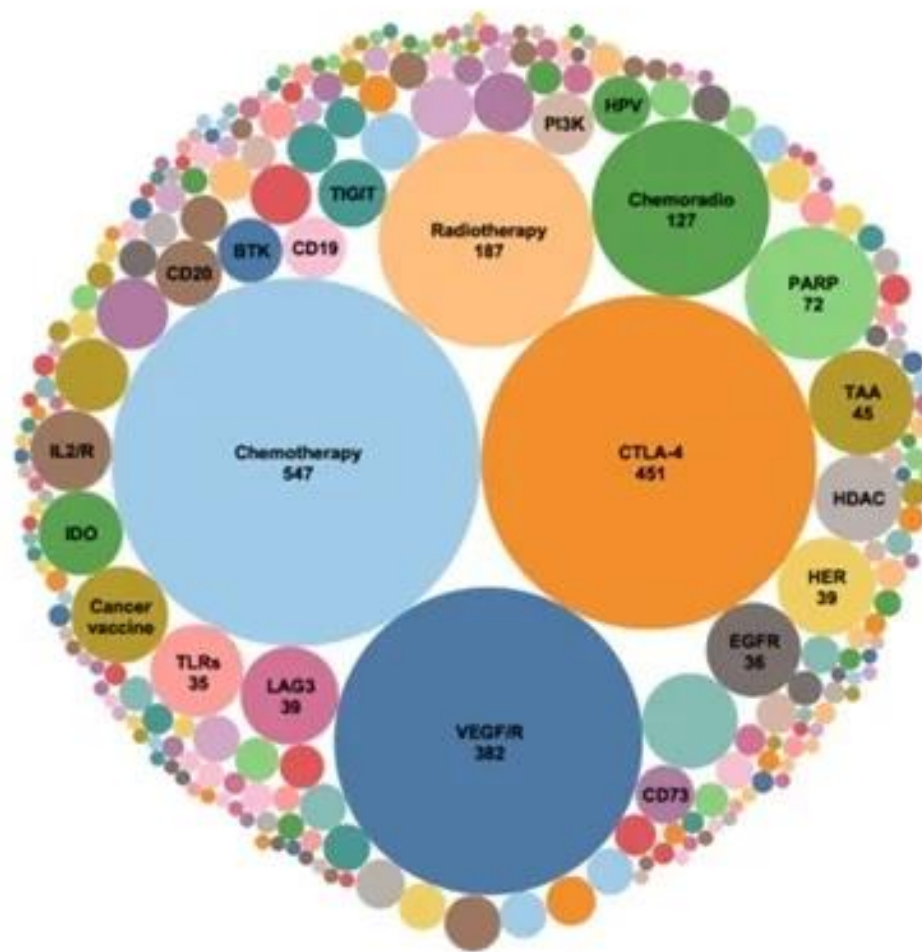
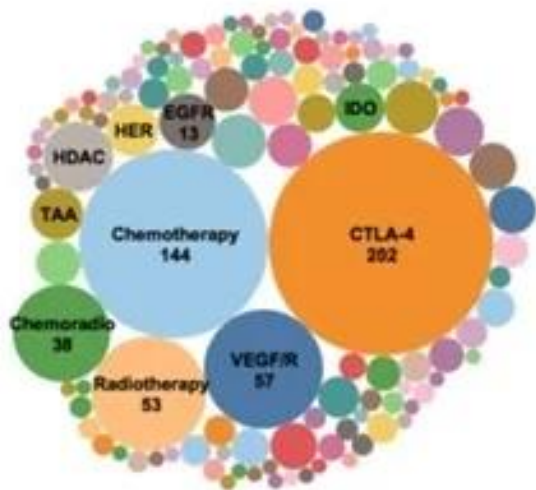
FIGURE 3: Localization of the inflammatory process in the ciliary unit (image magnified using non-contact epiluminescence microscopy – DermLite 100)



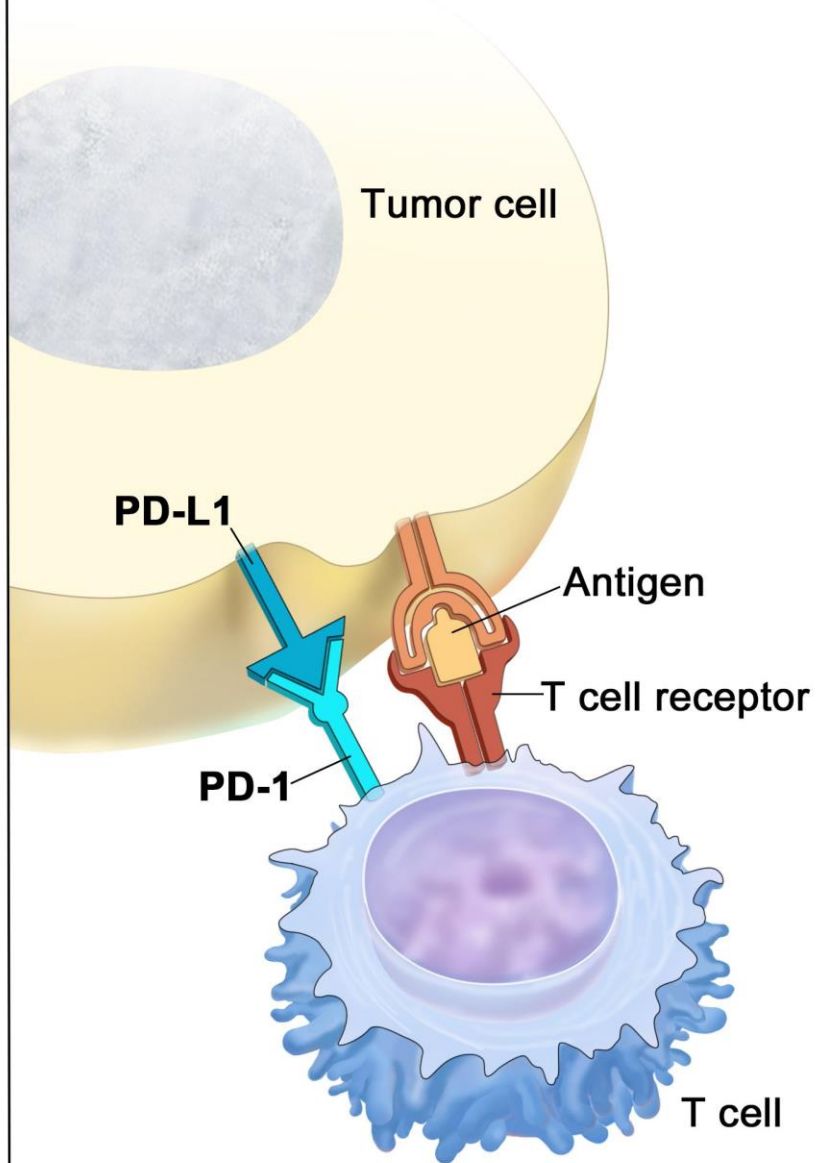
Figure 3:
Paronychia with granulation tissue during treatment with the EGFR-inhibitor cetuximab

2017

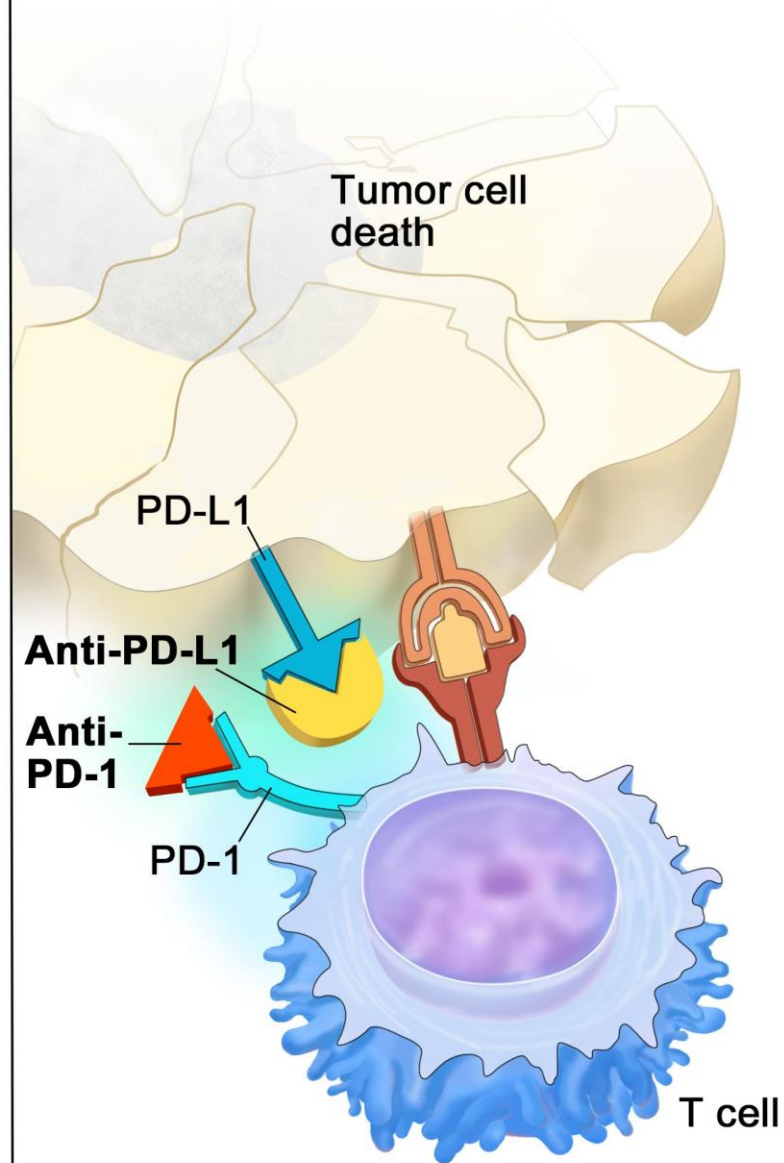
2020

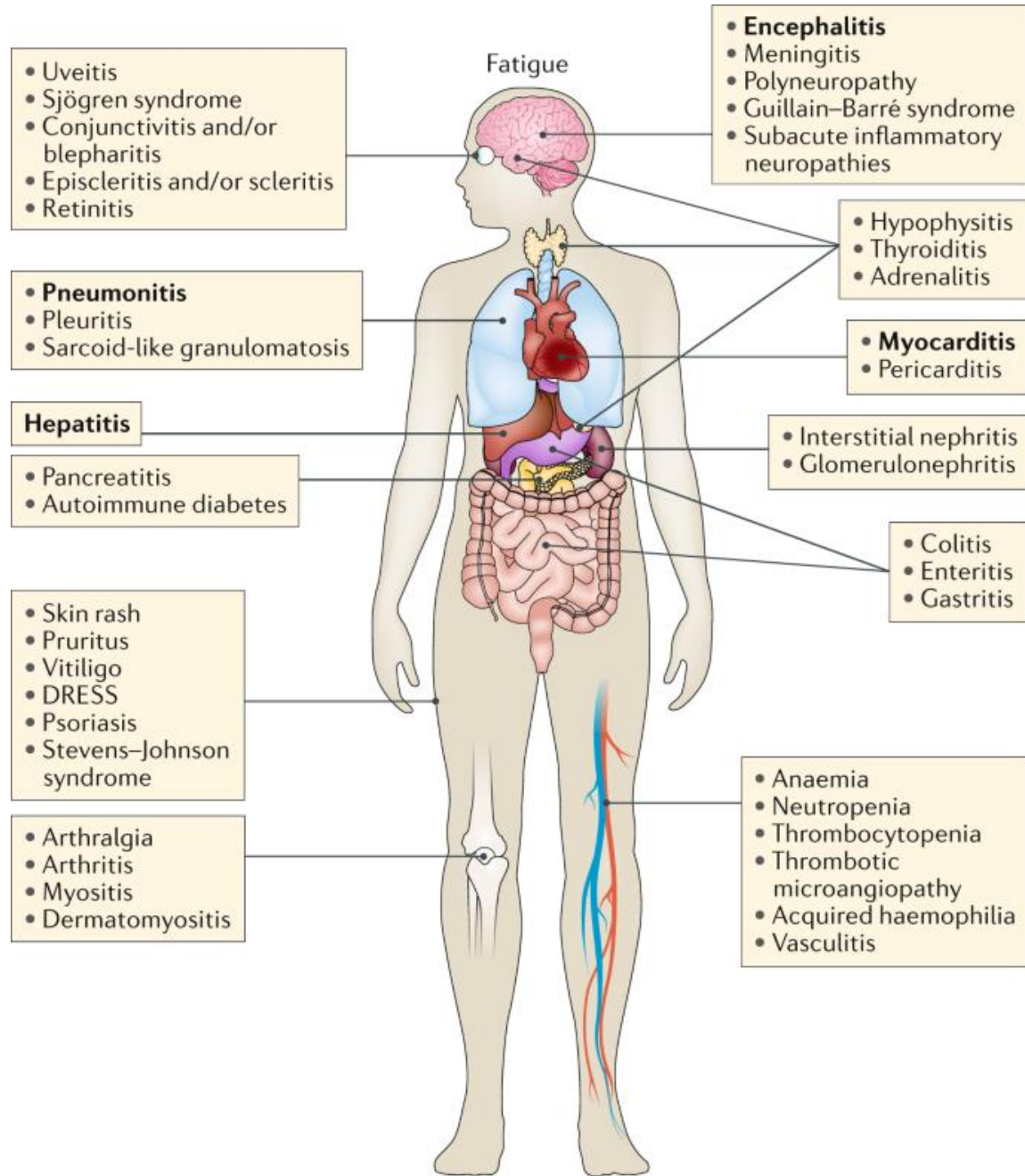


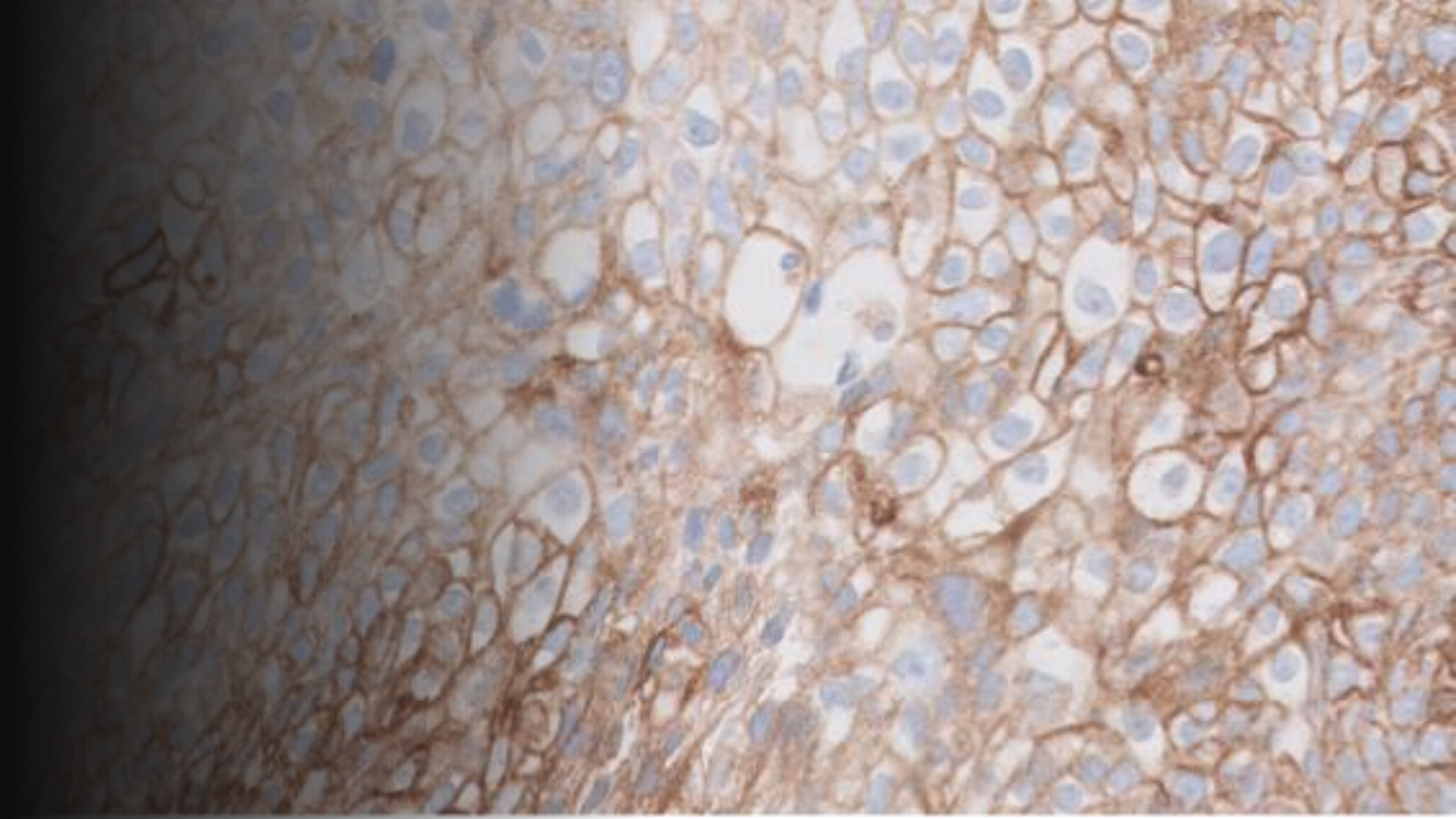
PD-L1 binds to PD-1 and inhibits T cell killing of tumor cell



Blocking PD-L1 or PD-1 allows T cell killing of tumor cell











Review

PD-L1 evaluation in head and neck squamous cell carcinoma: Insights regarding specimens, heterogeneity and therapy

[Gaetano Paolino](#)^a, [Liron Pantanowitz](#)^b, [Valeria Barresi](#)^c, [Fabio Pagni](#)^d,
[Enrico Munari](#)^e, [Lorenzo Moretta](#)^f, [Matteo Brunelli](#)^c, [Elena Bariani](#)^a, [Elena Vigliar](#)^g,
[Pasquale Pisapia](#)^g, [Umberto Malapelle](#)^g, [Giancarlo Troncone](#)^g, [Iliaria Girolami](#)^h,
[Albino Eccher](#)^a  

Immunohistochemical assessment with combined positive score (CPS) of programmed death-ligand 1 (PD-L1) is the prerequisite for administration of checkpoint inhibitor therapy in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Practicing pathologists are required to assess PD-L1 in routine work and can be faced up with practical issues not always addressed in clinical trials or guidelines, such as choice of specimen to test, the intrinsic heterogeneity in PD-L1 expression in tumors and the potential impact of already administered therapy, given that patients' material can be procured at several times of cancer natural history. In the present work, we review and discuss the recent literature regarding the assessment of PD-L1 in HNSCC.

Reliable evaluation of PD-L1 expression is crucial for determining the correct therapeutic choice in HNSCC. Published data to date signifies that tumoral heterogeneity is important and could potentially challenge the assessment of PD-L1 CPS. In general impression, this may result in an underestimation of CPS in biopsy material compared to resection specimens. Moreover, LNM generally show a higher degree of PD-L1 positivity relative to primary tumors. Limited evidence is present on the effect of ...

PD-L1 expression in HNSCC is determined by using Combined Positive Score (CPS), which is the number of PD-L1 staining cells (tumor cells, lymphocytes, macrophages*) divided by the total number of viable tumor cells, multiplied by 100. Although the result of the calculation can exceed 100, the maximum score is defined as CPS 100.

CPS is defined accordingly:

$$\text{CPS} = \frac{\text{\# PD-L1 staining cells (tumor cells, lymphocytes, macrophages)}}{\text{Total \# viable tumor cells}} \times 100$$

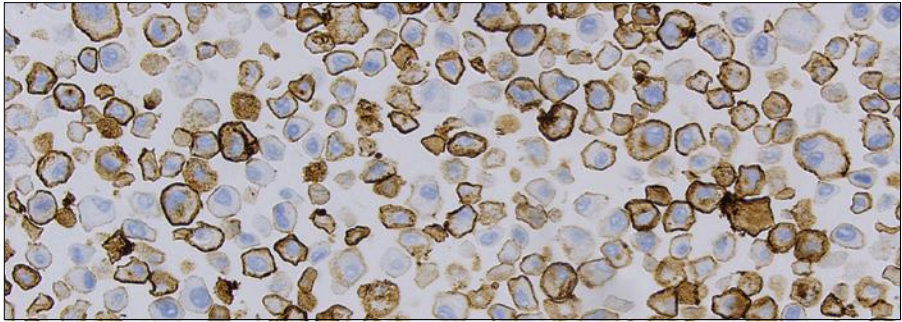


Figure 7: Positive cell pellet with acceptable staining of PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Control Cell Line Slide (20x magnification).

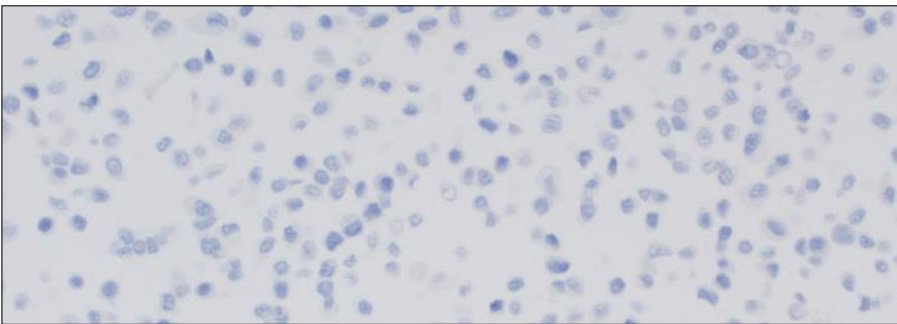
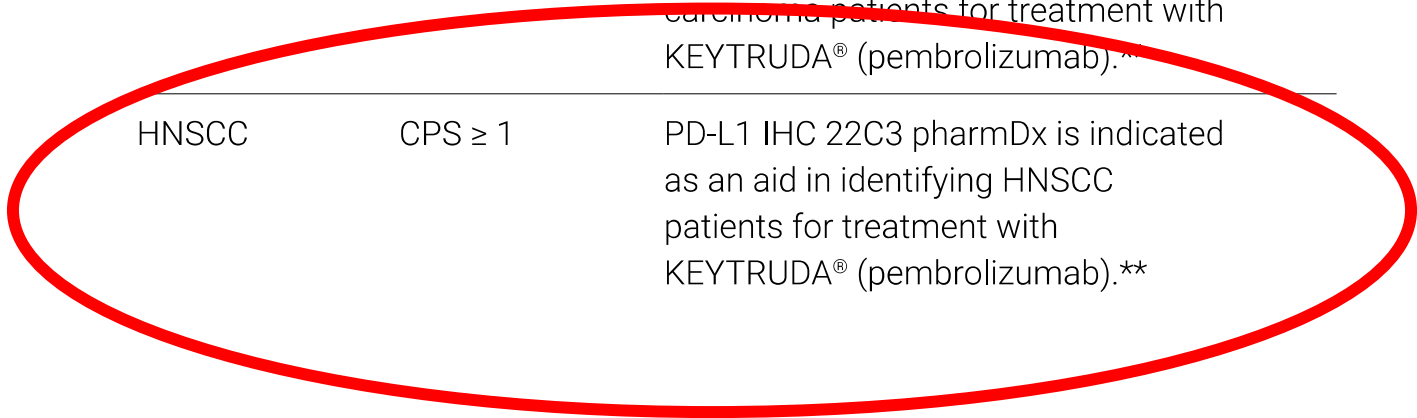


Figure 8: Negative cell pellet with no staining of PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Control Cell Line Slide (20x magnification).

Companion Diagnostic Indications

Tumor Indication	PD-L1 Expression Level	Intended Use
NSCLC	TPS \geq 1%	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx is indicated as an aid in identifying NSCLC patients for treatment with KEYTRUDA [®] (pembrolizumab). ^{**}
Gastric or GEJ Adenocarcinoma	CPS \geq 1	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx is indicated as an aid in identifying gastric or GEJ adenocarcinoma patients for treatment with KEYTRUDA [®] (pembrolizumab).
Cervical Cancer	CPS \geq 1	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx is indicated as an aid in identifying cervical cancer patients for treatment with KEYTRUDA [®] (pembrolizumab).
Urothelial Carcinoma	CPS \geq 10	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx is indicated as an aid in identifying urothelial carcinoma patients for treatment with KEYTRUDA [®] (pembrolizumab). ^{**}
HNSCC	CPS \geq 1	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx is indicated as an aid in identifying HNSCC patients for treatment with KEYTRUDA [®] (pembrolizumab). ^{**}



The PD-1/PD-L1 Pathway

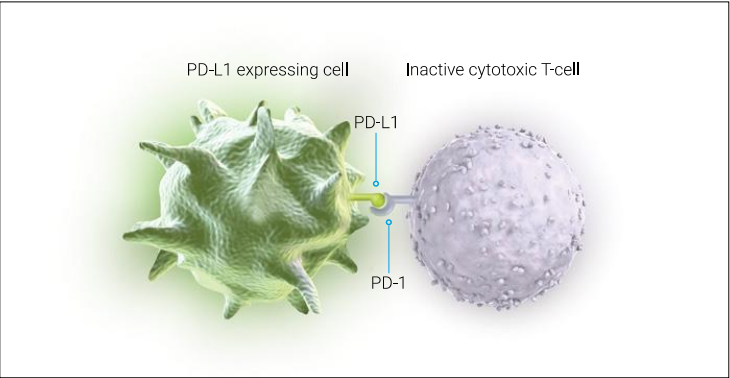


Figure 1: Inactivation of T-cells limits damage to normal tissue.

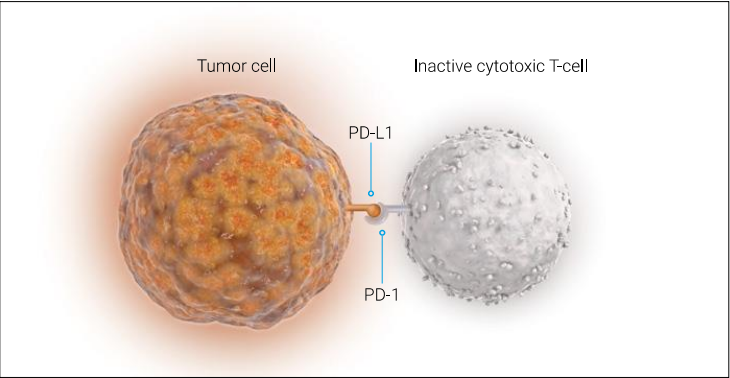


Figure 2: Inactivation of T-cells reduces tumor cell death and elimination.

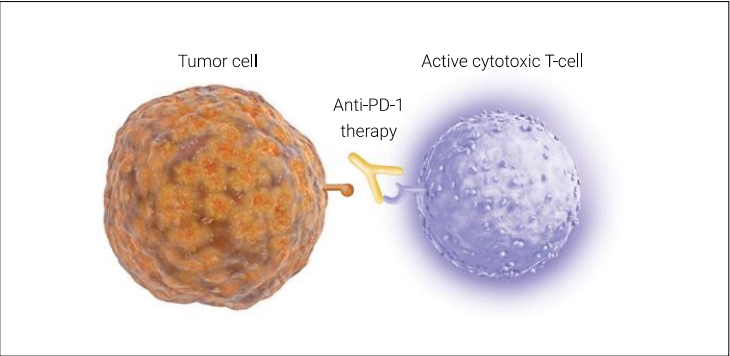


Figure 3: Blocking the PD-1/PD-L1 interaction helps to enable active T-cells and tumor cell death and elimination.

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR NON-NASOPHARYNGEAL CANCERS
(Oral Cavity [including mucosal lip], Oropharynx, Hypopharynx, Glottic Larynx, Supraglottic Larynx, Ethmoid Sinus, Maxillary Sinus, and Occult Primary)

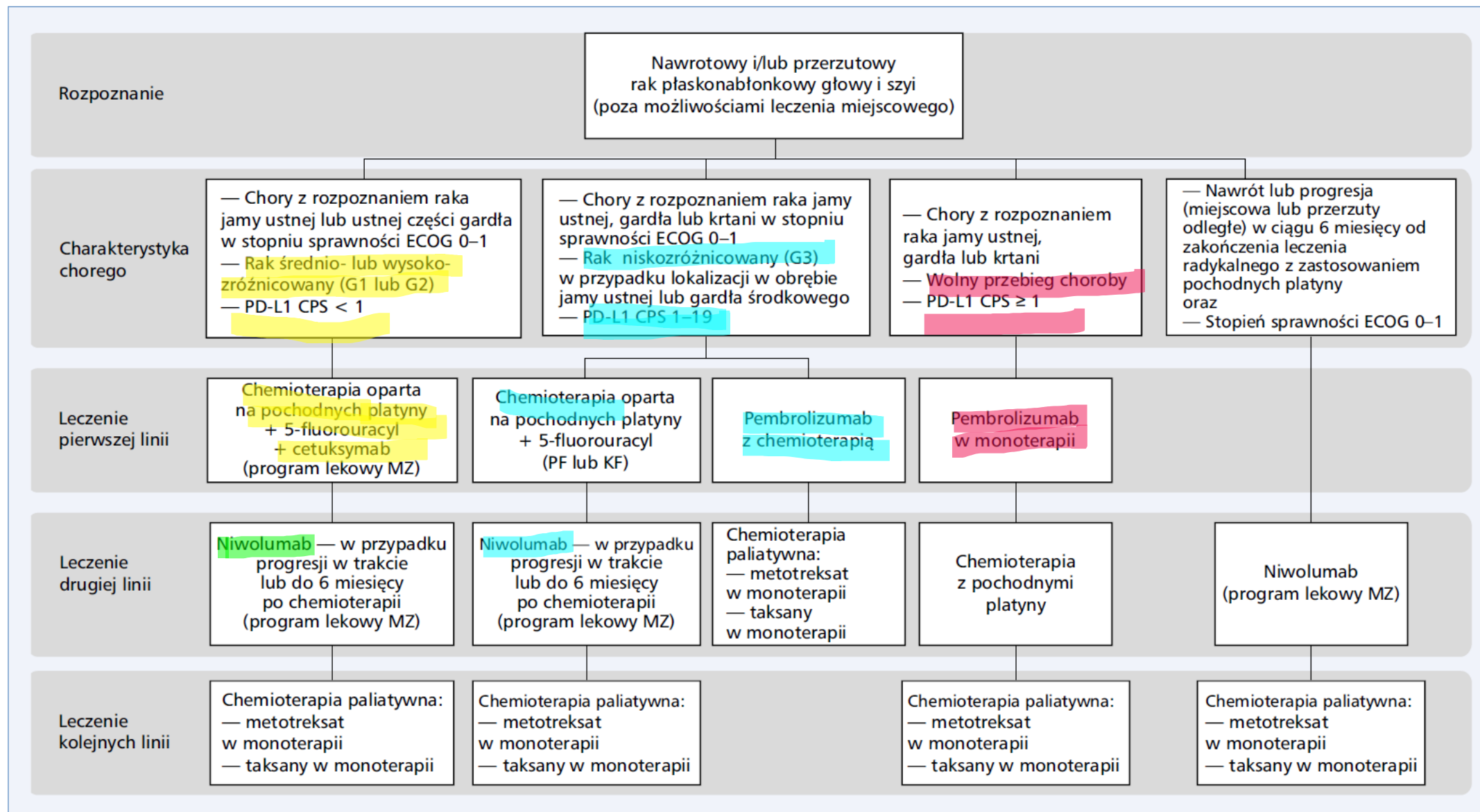
- The choice of systemic therapy should be individualized based on patient characteristics (eg, PS, goals of therapy).

Recurrent, Unresectable, or Metastatic Disease (with no surgery or RT option)		
<p>Preferred Regimens</p> <p>First-Line^c</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab/platinum (cisplatin or carboplatin)/5-FU (category 1)^{c,30} • Pembrolizumab (for tumors that express PD-L1 with CPS ≥1)^{c,30} (category 1) <p>Subsequent-Line (if not previously used)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab³¹ (if disease progression on or after platinum therapy) (category 1) • Pembrolizumab³²⁻³⁴ (if disease progression on or after platinum therapy) (category 1) 	<p>Other Recommended Regimens (First- and Subsequent-Line)</p> <p>Combination Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cetuximab/platinum (cisplatin or carboplatin)/5-FU³⁵ (category 1) • Cisplatin/cetuximab³⁶ • Cisplatin or carboplatin/docetaxel³⁷ or paclitaxel³⁸ • Cisplatin/5-FU^{38,39} • Cisplatin or carboplatin/docetaxel/cetuximab⁴⁰ • Cisplatin or carboplatin/paclitaxel/cetuximab⁴¹ • Pembrolizumab/platinum (cisplatin or carboplatin)/docetaxel^{30,37} • Pembrolizumab/platinum (cisplatin or carboplatin)/paclitaxel (category 2B)^{30,38} <p>Single Agents</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin^{36,42} • Carboplatin⁴³ • Paclitaxel⁴⁴ • Docetaxel^{45,46} • 5-FU⁴² • Methotrexate^{39,47} • Cetuximab^{48,49} • Capecitabine⁵⁰ • Afatinib⁵¹ (subsequent-line only, if disease progression on or after platinum therapy) (category 2B) 	<p>Useful in Certain Circumstances (First- and Subsequent-Line)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Squamous cell carcinoma <ul style="list-style-type: none"> ▶ Cetuximab/nivolumab⁵² ▶ Cetuximab/pembrolizumab (category 2B)⁵³ • For select ethmoid/maxillary sinus cancers (ie, small cell, SNEC, high-grade olfactory esthesioneuroblastoma, SNUC with neuroendocrine features): <ul style="list-style-type: none"> ▶ Cisplatin/etoposide or carboplatin/etoposide¹⁴ ▶ Cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine (category 2B)¹⁵ • Pembrolizumab (for MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb] tumors)⁵⁴ • Cisplatin/pemetrexed (for PS 0-1) (category 2B)⁵⁵ • Gemcitabine/paclitaxel (category 2B)⁵⁶


³⁵ Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 2008;359:1116-1127.

⁴⁰ Guigay J, Fayette J, Dillies A-F, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin (TPEX) as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Final results of phase II trial GORTEC 2008-03 [abstract]. J Clin Oncol 2012;30(suppl 15):Abstract 5505.

Zalecenia ekspertów - schemat terapeutyczny



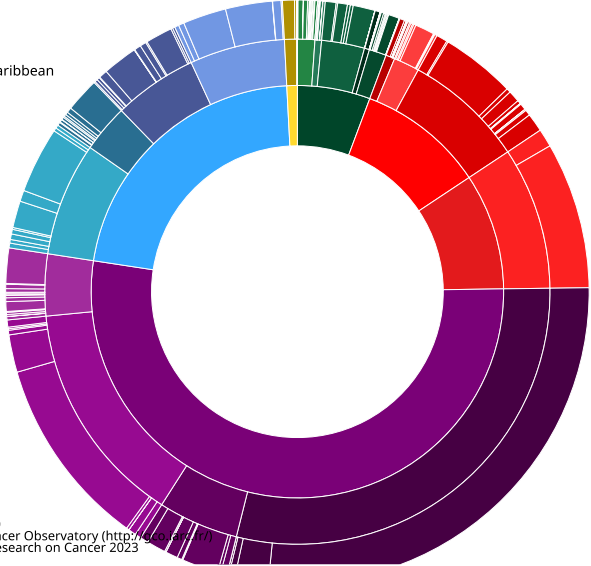




Nowotwory
ośrodkowego układu nerwowego

Estimated number of new cases in 2020, brain, central nervous system, both sexes, all ages

- Global
- Africa
- Latin America and the Caribbean
- Northern America
- Asia
- Europe
- Oceania

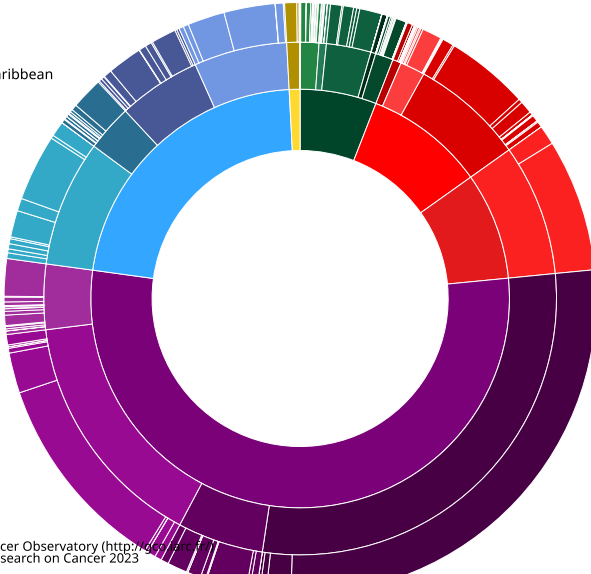


Data source: GLOBOCAN 2020
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
© International Agency for Research on Cancer 2023



Estimated number of deaths in 2020, brain, central nervous system, both sexes, all ages

- Global
- Africa
- Latin America and the Caribbean
- Northern America
- Asia
- Europe
- Oceania



Data source: GLOBOCAN 2020
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
© International Agency for Research on Cancer 2023





promieniowanie jonizujące

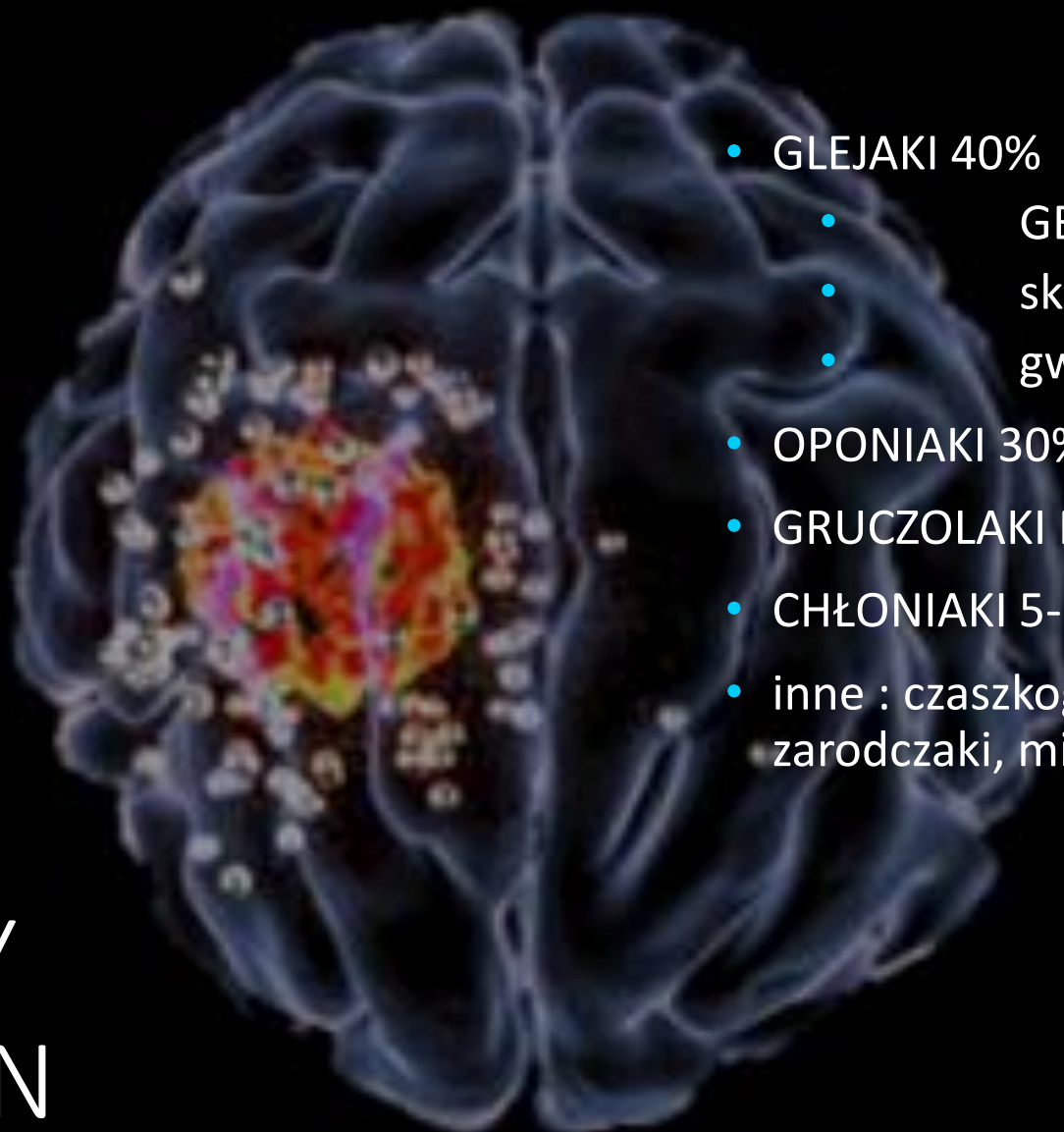
pole elektromagnetyczne



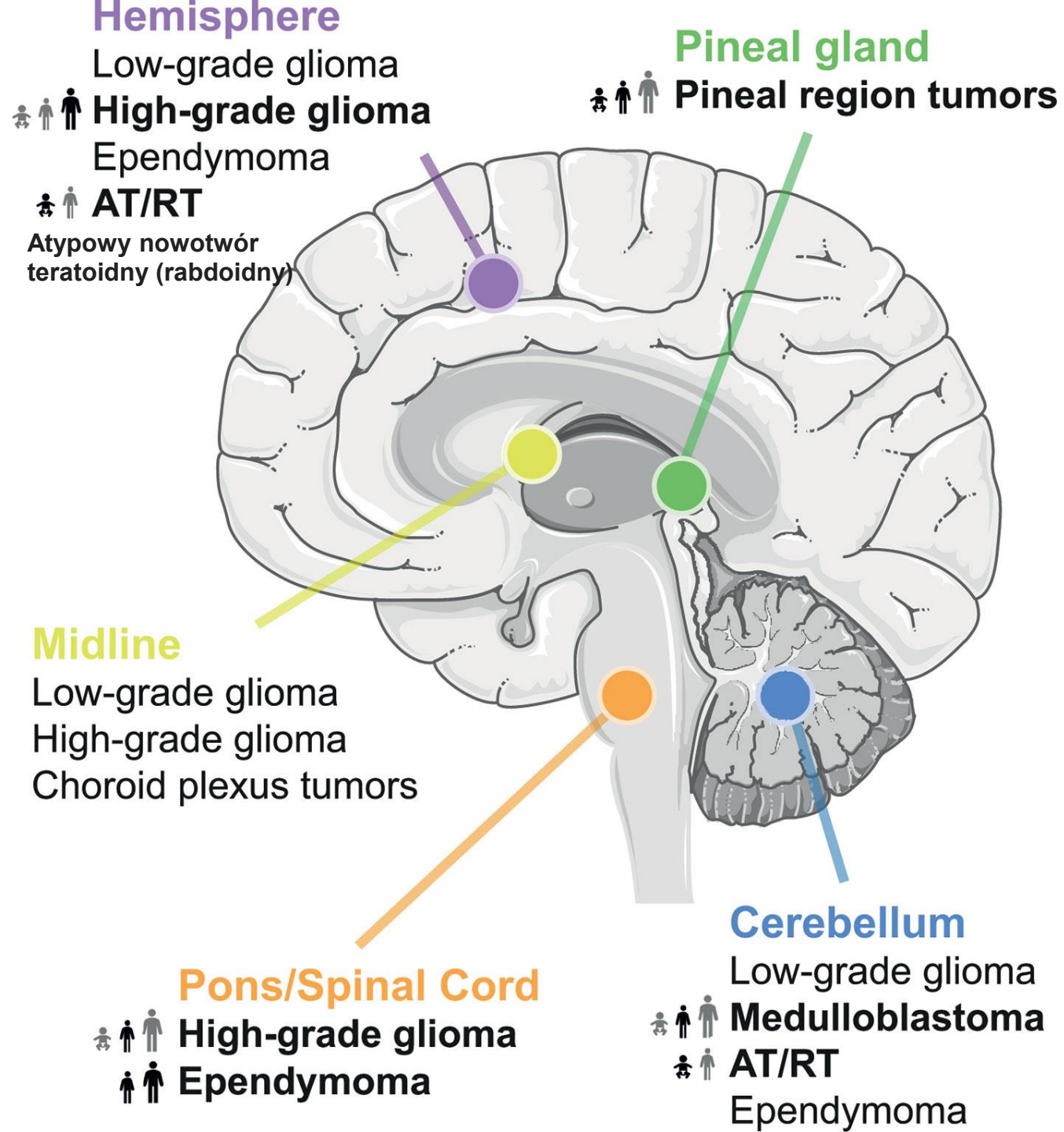
- Tuberous sclerosis
- NF1, NF2
- z. Hippla-Lindaua
- z. Li-Fraumeni
- z. Turcot

mutacije TP53, mutacije Rb

40 %
PIERWOTNE
NOWOTWORY
ZŁOŚLIWE OUN



- GLEJAKI 40%
 - GBM- 56%,
 - skąpodrzewiaki - 9%,
 - gwiazdziaki anaplastyczne – 8%
- OPONIAKI 30%
- GRUCZOLAKI PRZYSADKI 15-20%
- CHŁONIAKI 5-7%
- inne : czaškogardlaki, wyściótczaki, rdzeniaki, zarodczaki, mięsaki





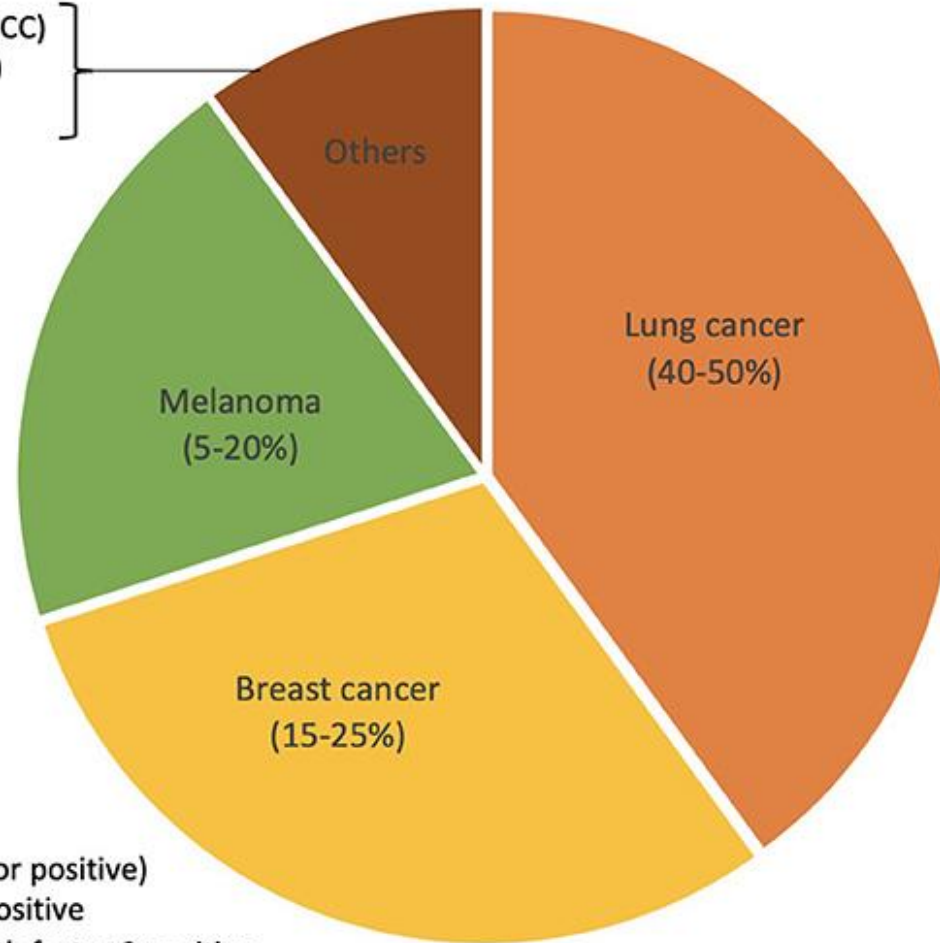
60 %
PRZERZUTY
NOWOTWOROWE

Brain metastases

Radioreistant Cancers

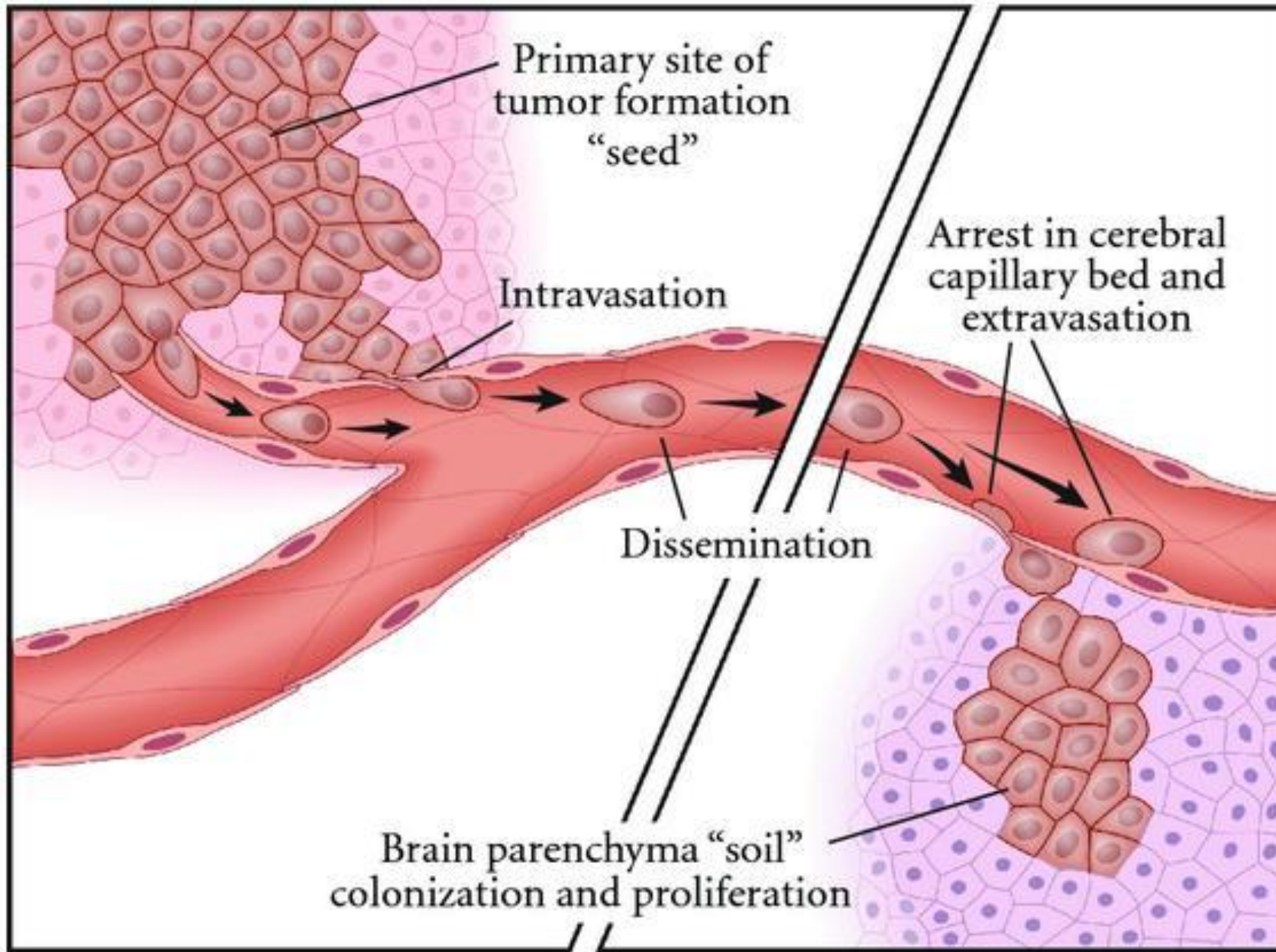
Renal cell carcinoma (RCC)
Colorectal cancer (CRC)
Sarcoma

Melanoma
-BRAF positive



Non-small cell lung cancer (NSCLC)
-Adenocarcinoma
-Squamous cell carcinoma
-Large cell
-EGFR positive
-ALK positive
Small cell lung carcinoma (SCLC)

Luminal B (triple receptor positive)
-ER/PR positive, HER2 positive
Human epidermal growth factor 2 positive
-ER/PR negative, HER2 positive
Luminal A
-ER/PR positive, HER2 negative
Basal (triple receptor negative)
-ER/PR negative, HER2 negative



przerzuty do opony
miękkiej i
pajęczynówki mózgu i
rdzenia kręgowego





szybkie ustąpienie objawów

możliwość usunięcia zmian >4cm

usunięcie ogniska nowotworowego –
uzyskanie hp

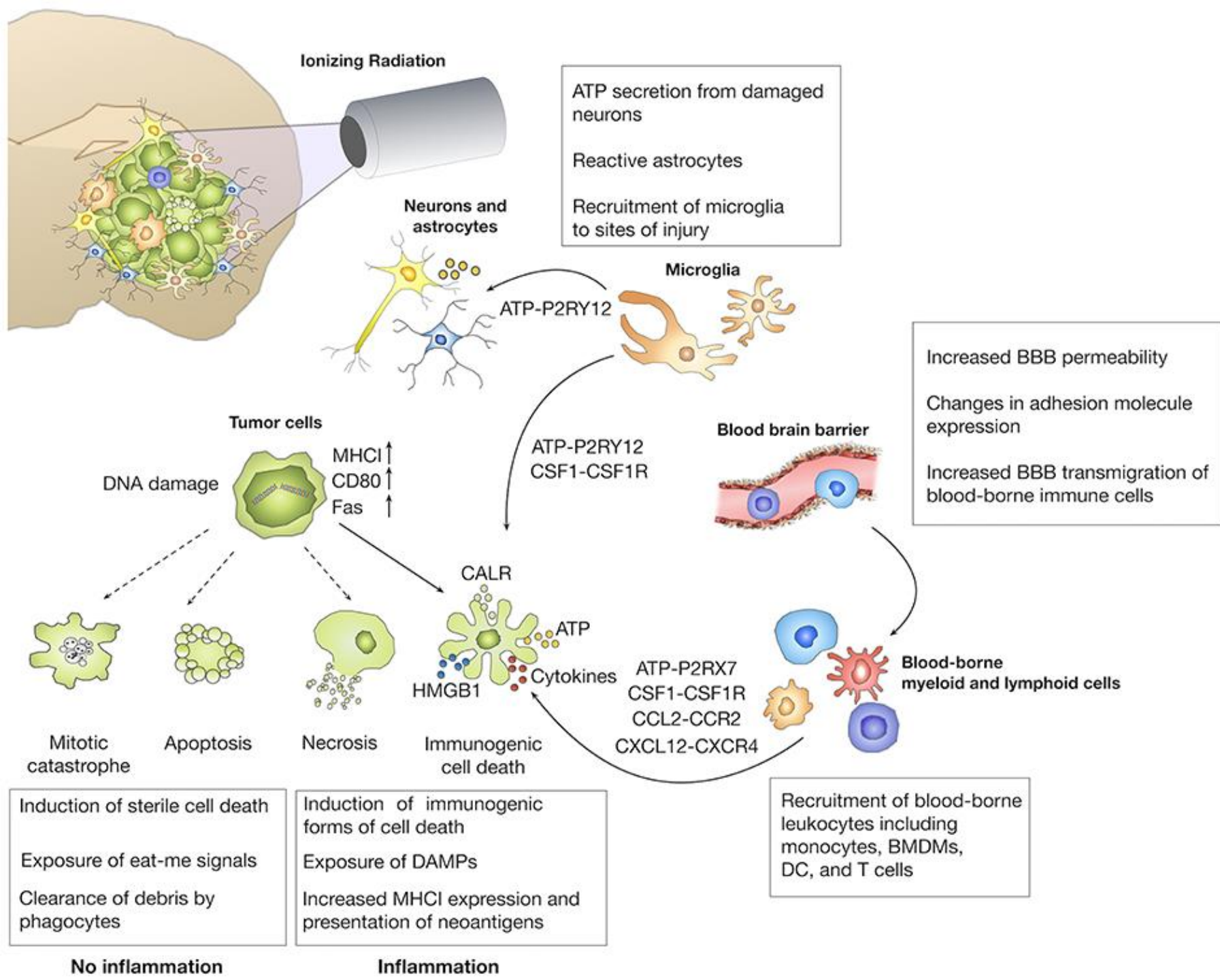
szybka redukcja GKS

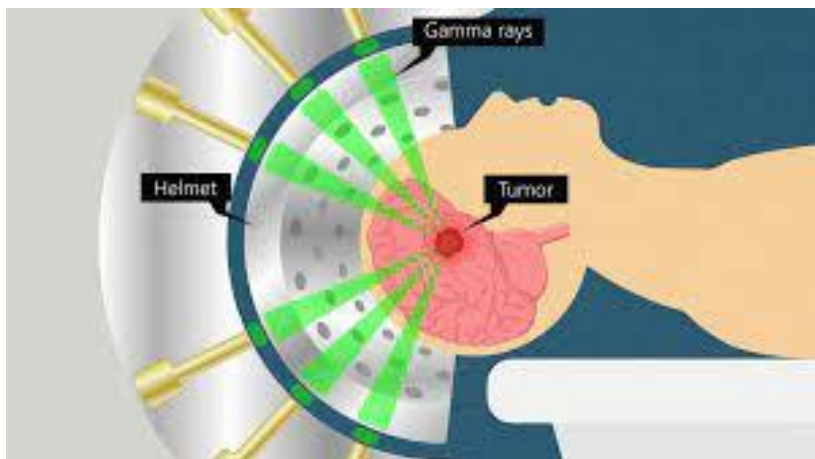
odbarczenie wodogłowia (VP shunt)



mechanizm działania – uszkodzenie DNA

zmiany w unaczynieniu – RTH nasila
apoptozę komórek śródbłonna, zaburza
mikrokrążenie, indukuje odpowiedź kom T w
stosunku do guza





Radiochirurgia stereotaktyczna (SRS)

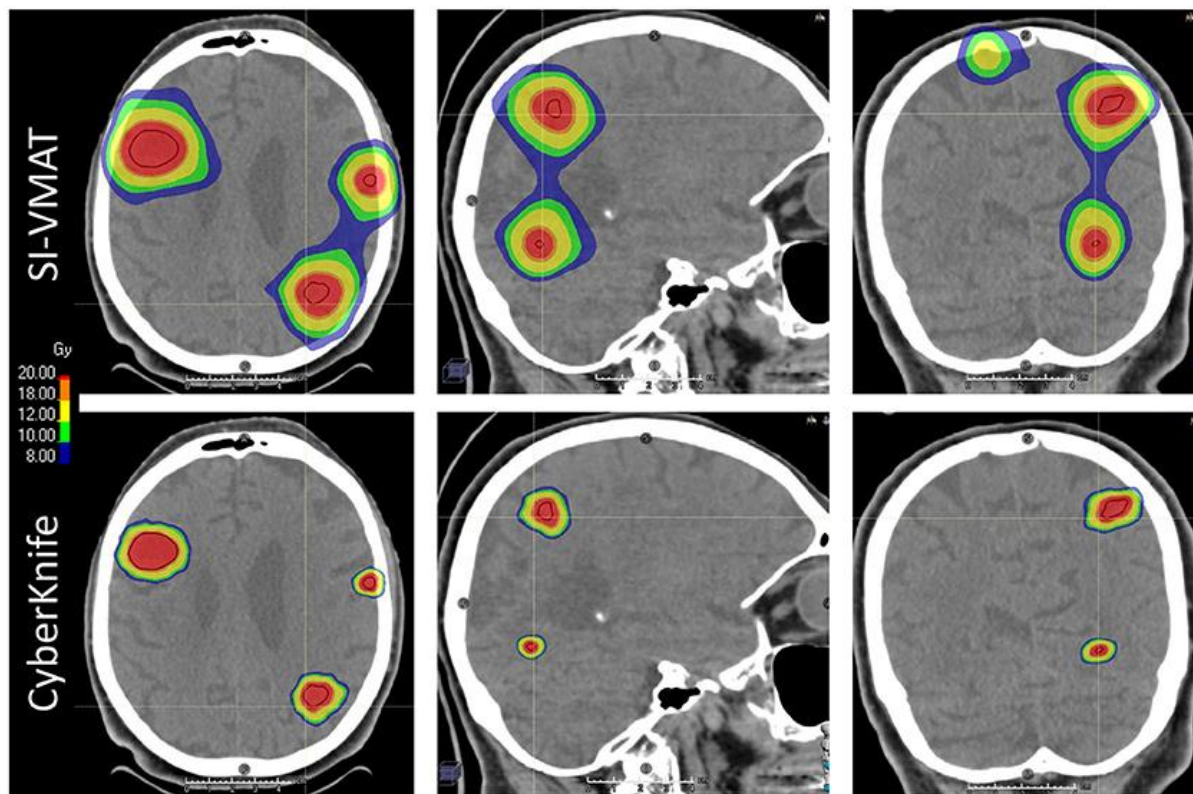
do 3 zmian, których sumaryczna wlk < 4cm

pacjenci w dobrym stanie ogólnym (PS 0/1)

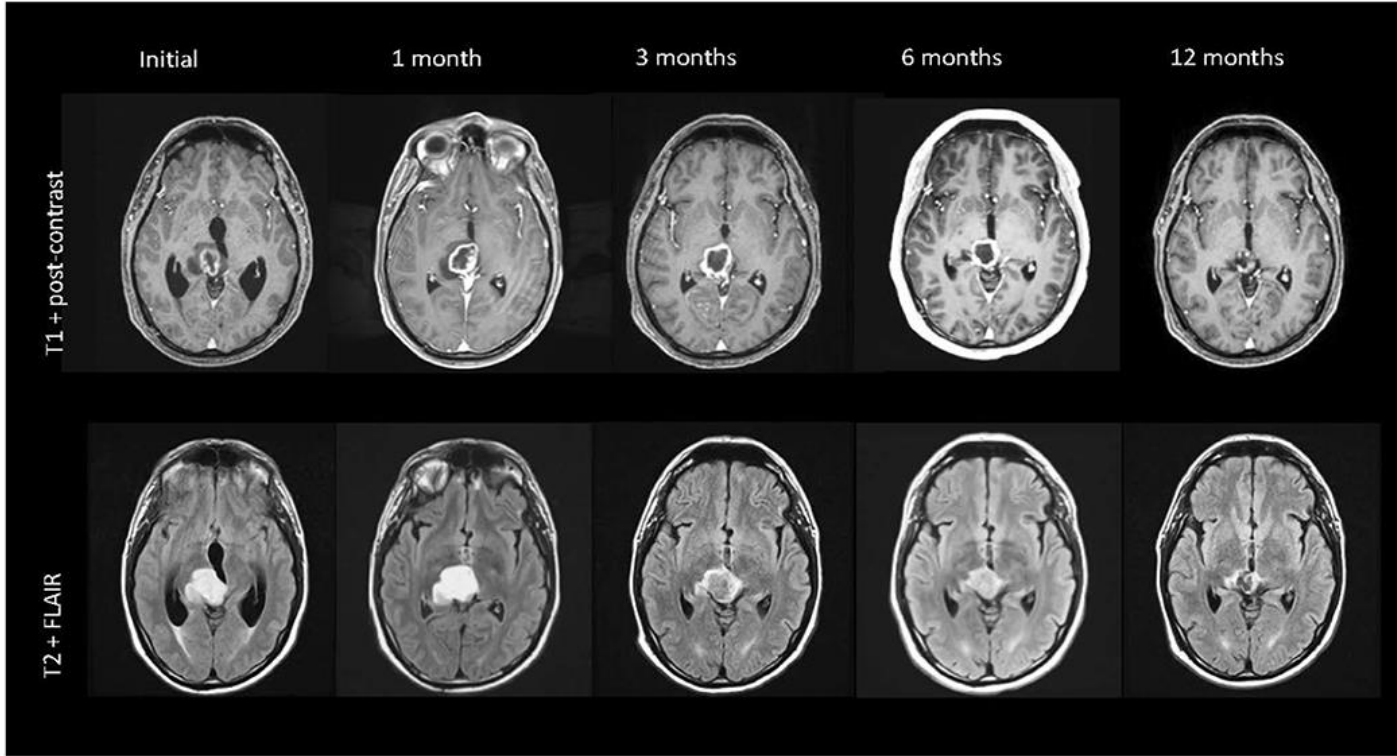
brak przerzutów odległych lub są one dobrze kontrolowane

skuteczność wobec wszystkich typów pierwotnych nowotworów oon

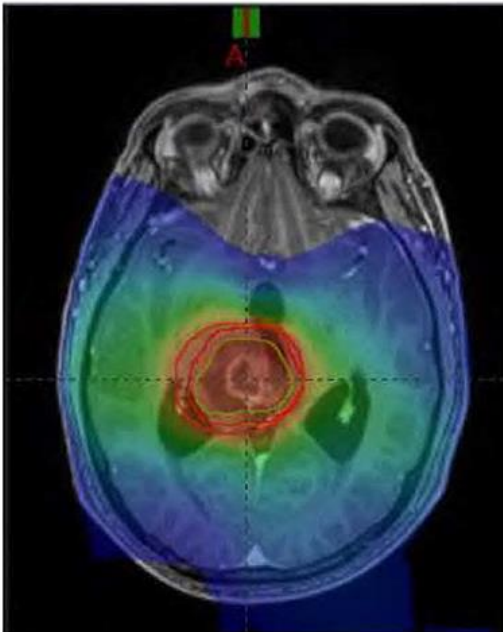
- możliwość leczenia kilku zmian jednocześnie
- możliwość leczenia małych zmian położonych w strukturach głęboko położonych lub ważnych życiowo okolic mózgu
- uniknięcie napromieniowania całego mózgowia
- szybki powrót do wyjściowej sprawności



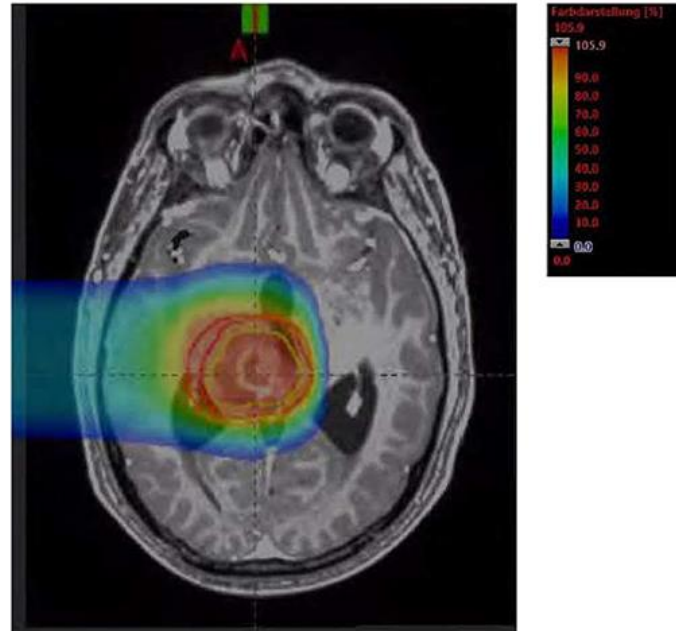
A



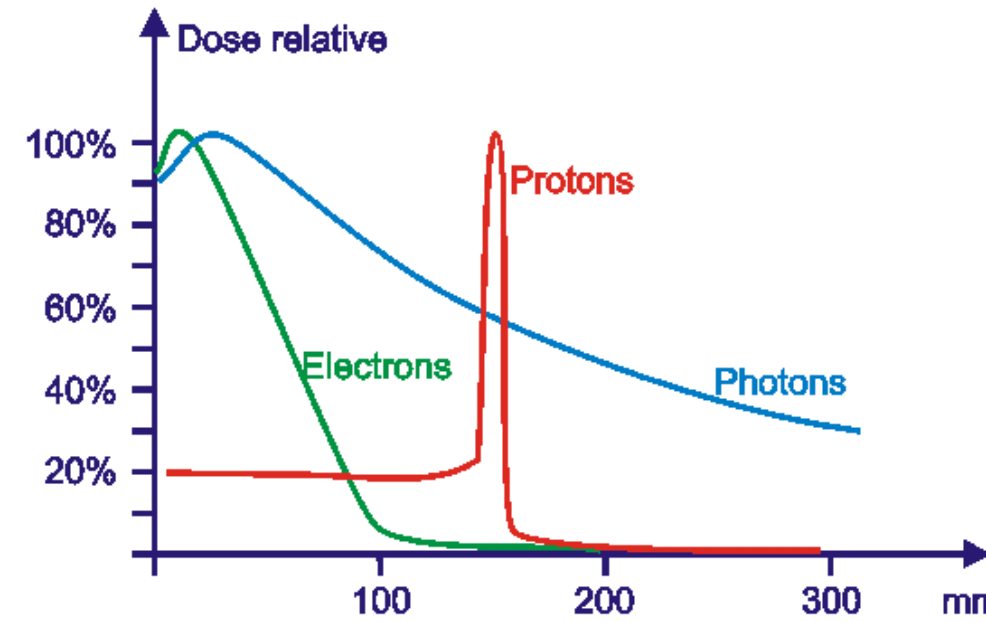
B



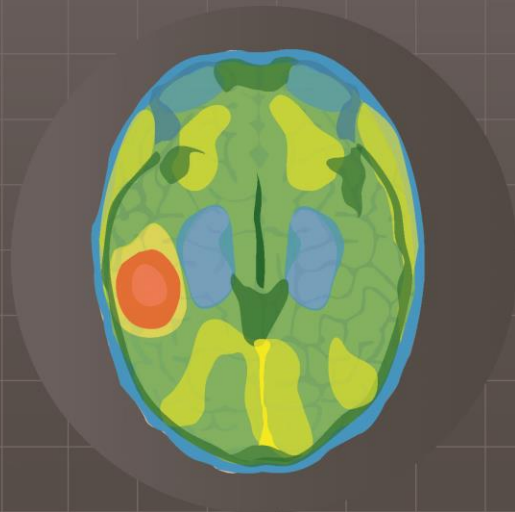
C



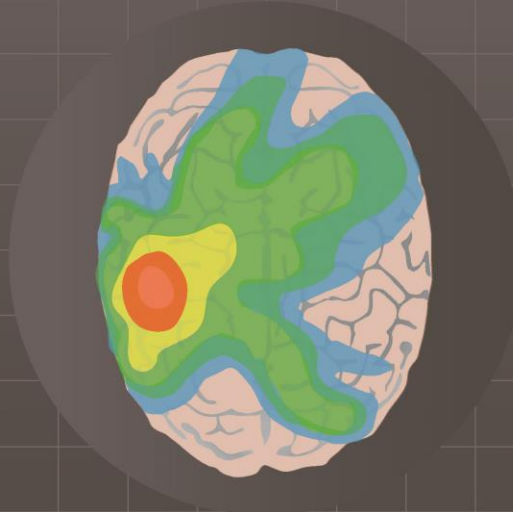
Terapia protonowa



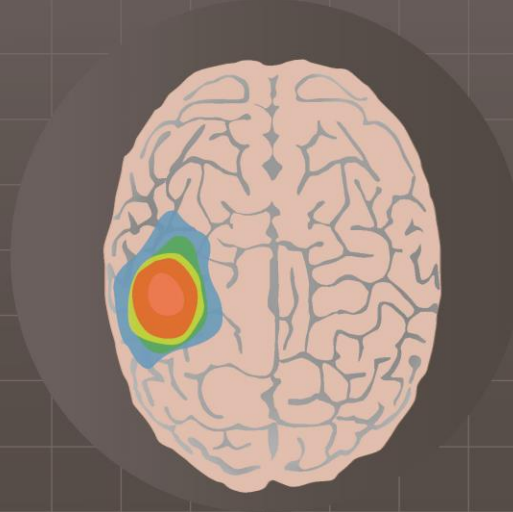
Different Types of Brain Radiation



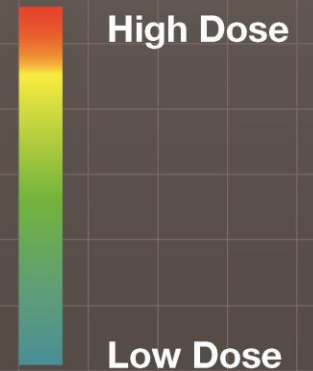
Whole Brain



Traditional



Stereotactic Radiosurgery



WBRT
30Gy/10 fr

do 3 przerzutów

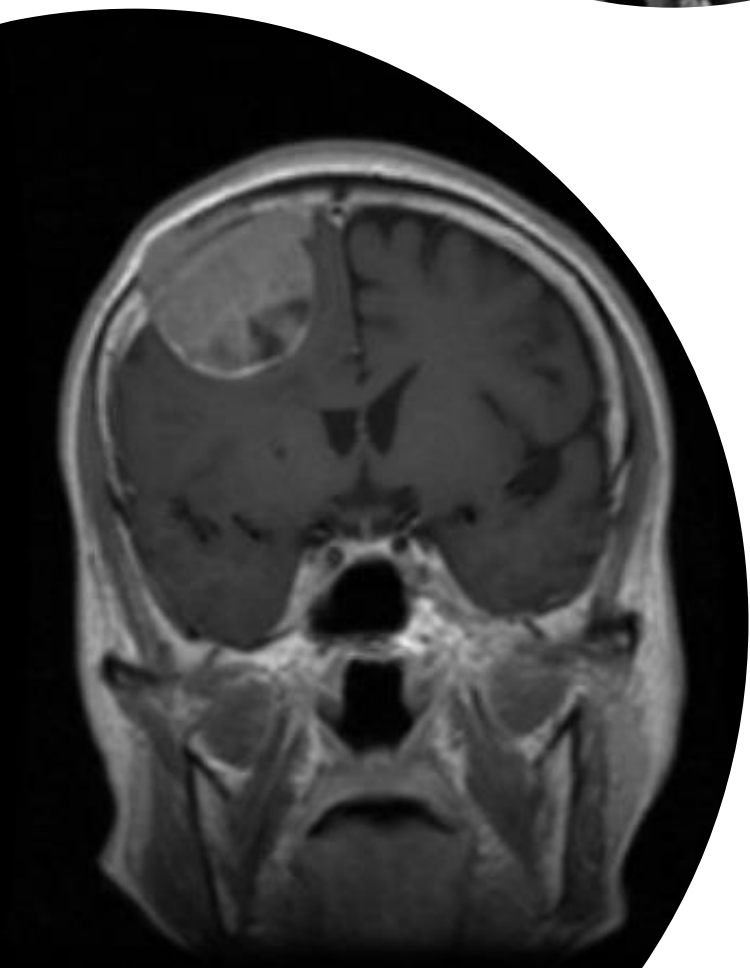
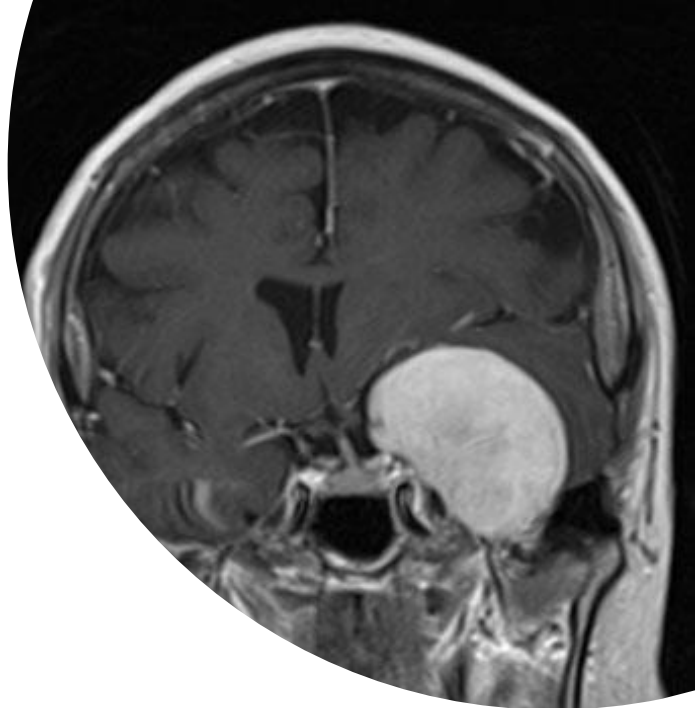
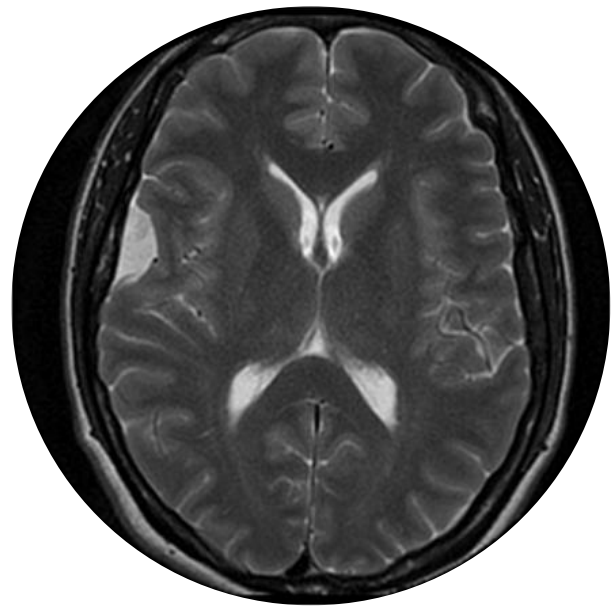
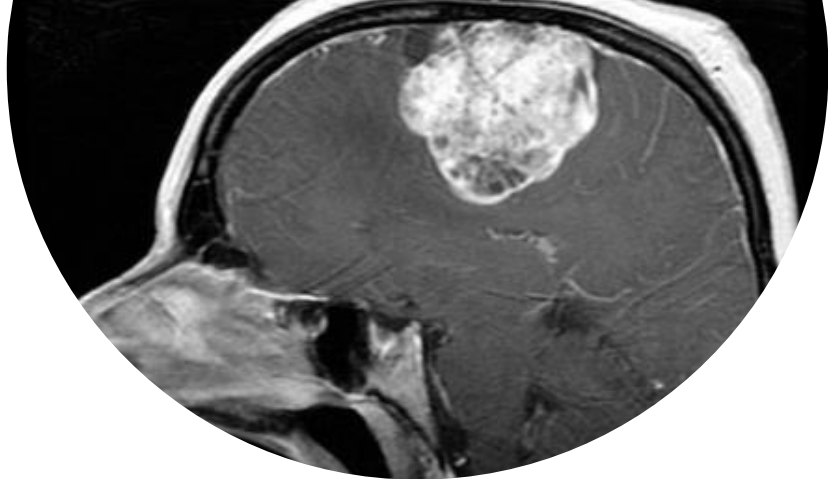
WBRT dodana do leczenia
SRCH lub leczenia
chirurgicznego – brak wpływu
na przeżycie, poprawa
wyleczalności miejscowej

pojedynczy przerzut –WBRT
dodana do leczenia SRCH lub
chirurgicznego - wpływa na
przeżycie ! (40 tyg vs 15 tyg)

> 3
przerzutów

u pacjentów w złym stanie
ogólnym nie powinno się
stosować RTH – nie
przynosi efektu
paliatywnego





Oponiaki



Stopień złośliwości	Typ gwiazdziaka	Cechy morfologiczne
G I	Astrocytoma pilocyticum	Charakterystyczna budowa mikroskopowa; brak możliwości transformacji do wyższego stopnia złośliwości
G II	Astrocytoma	Nieznaczny pleomorfizm, nieznacznie zwiększona ilość komórek, mitozy nieobecne
G III	Astrocytoma anaplasticum	Liczne mitozy, zwiększona ilość komórek, pleomorfizm, częsta proliferacja śródbłonna naczyń
G IV	Glioblastoma multiforme	Martwica i dominująca proliferacja naczyń

WHO G I

przeżycia >10 lat

- gwiazdziak włosatokomórkowy (astrocytoma pilocyticum) u dzieci i młodzieży; NF1

WHO G II

przeżycia 5-10 lat

- gwiazdziaki o wzroście rozlanym (włókienkowy, gemistocytarny, protoplazmatyczny, skąpodrzewiaki, glejaki mieszane)

WHO G III

przeżycie 2-5 lat; m OS 36 msc

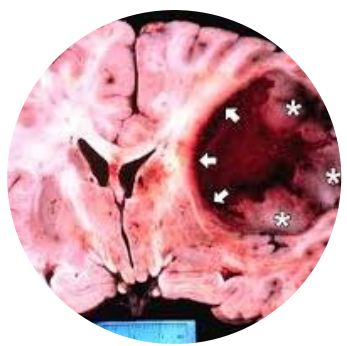
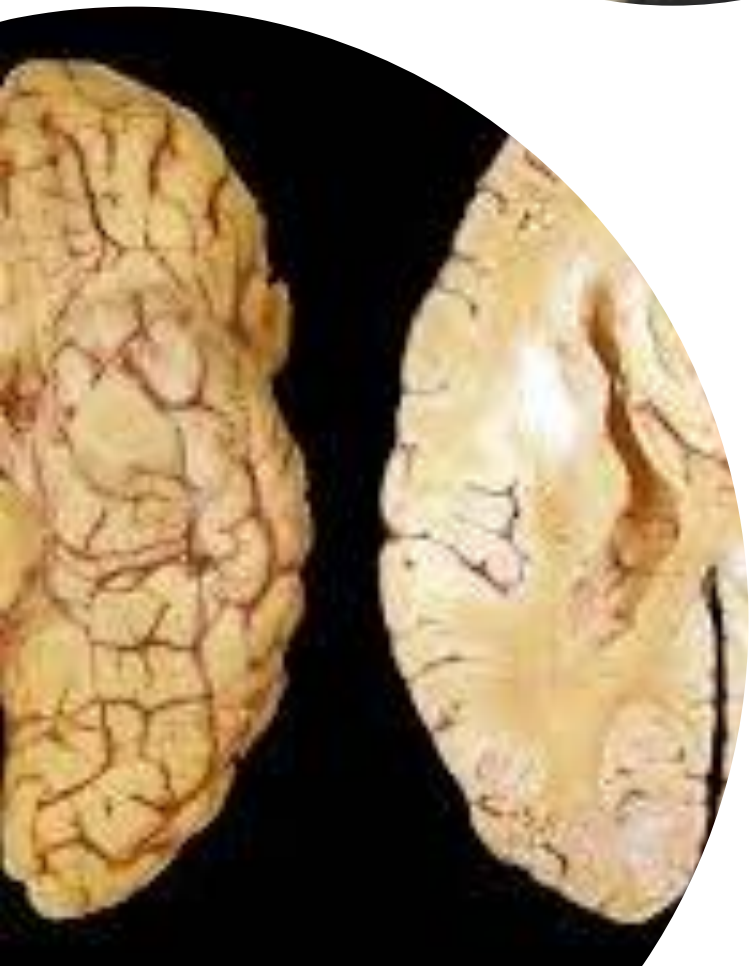
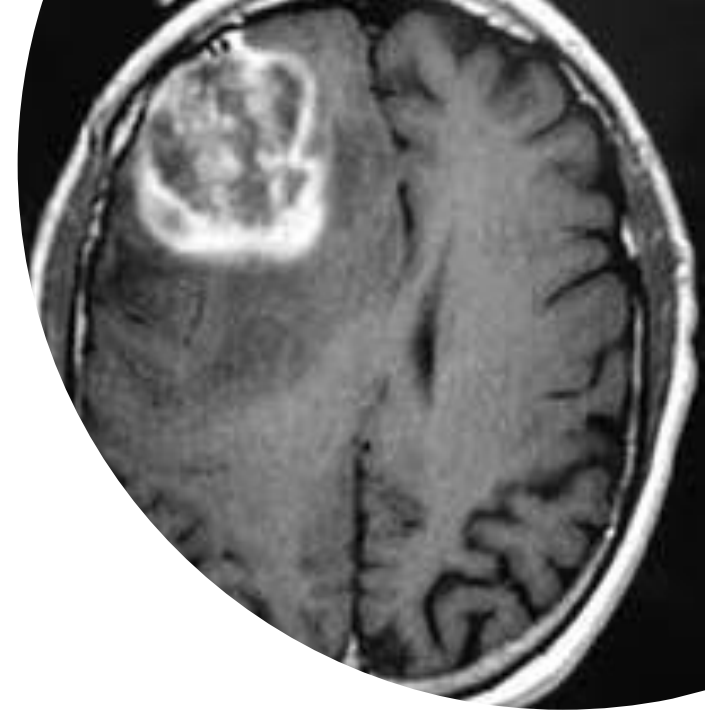
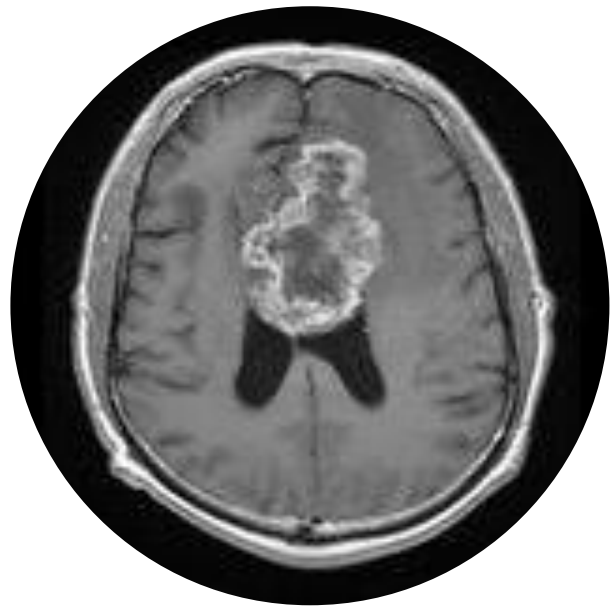
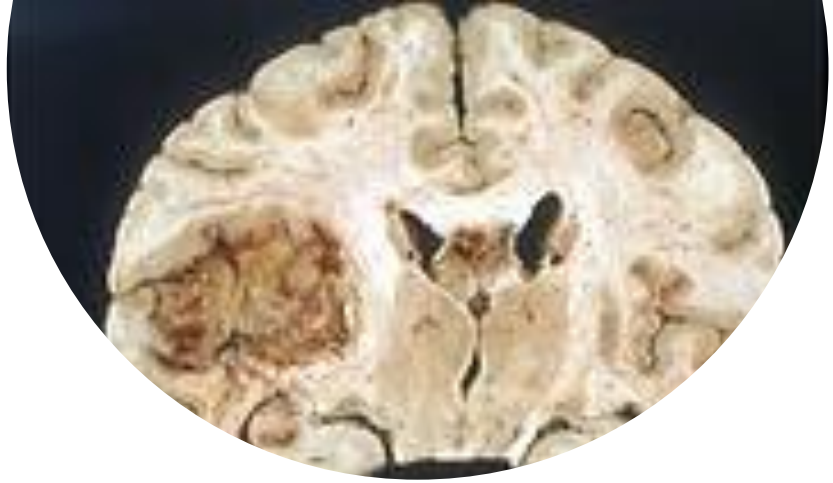
- glejak anaplastyczny
- skąpodrzewiak anaplastyczny

WHO G IV

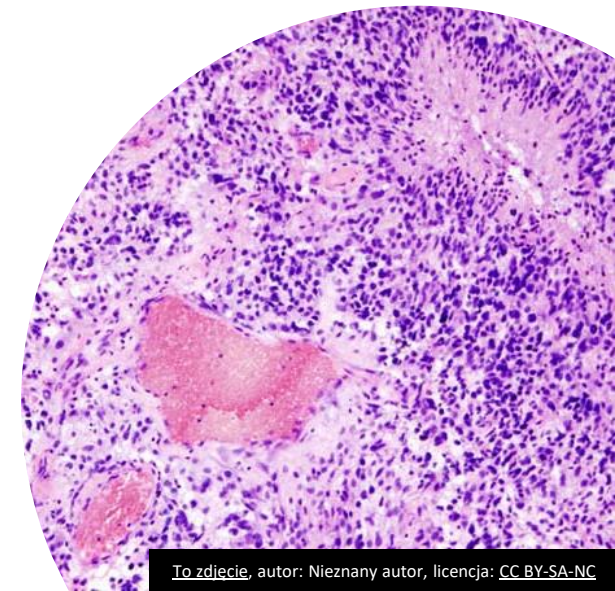
przeżycie <2 lat; m OS 9-12 msc

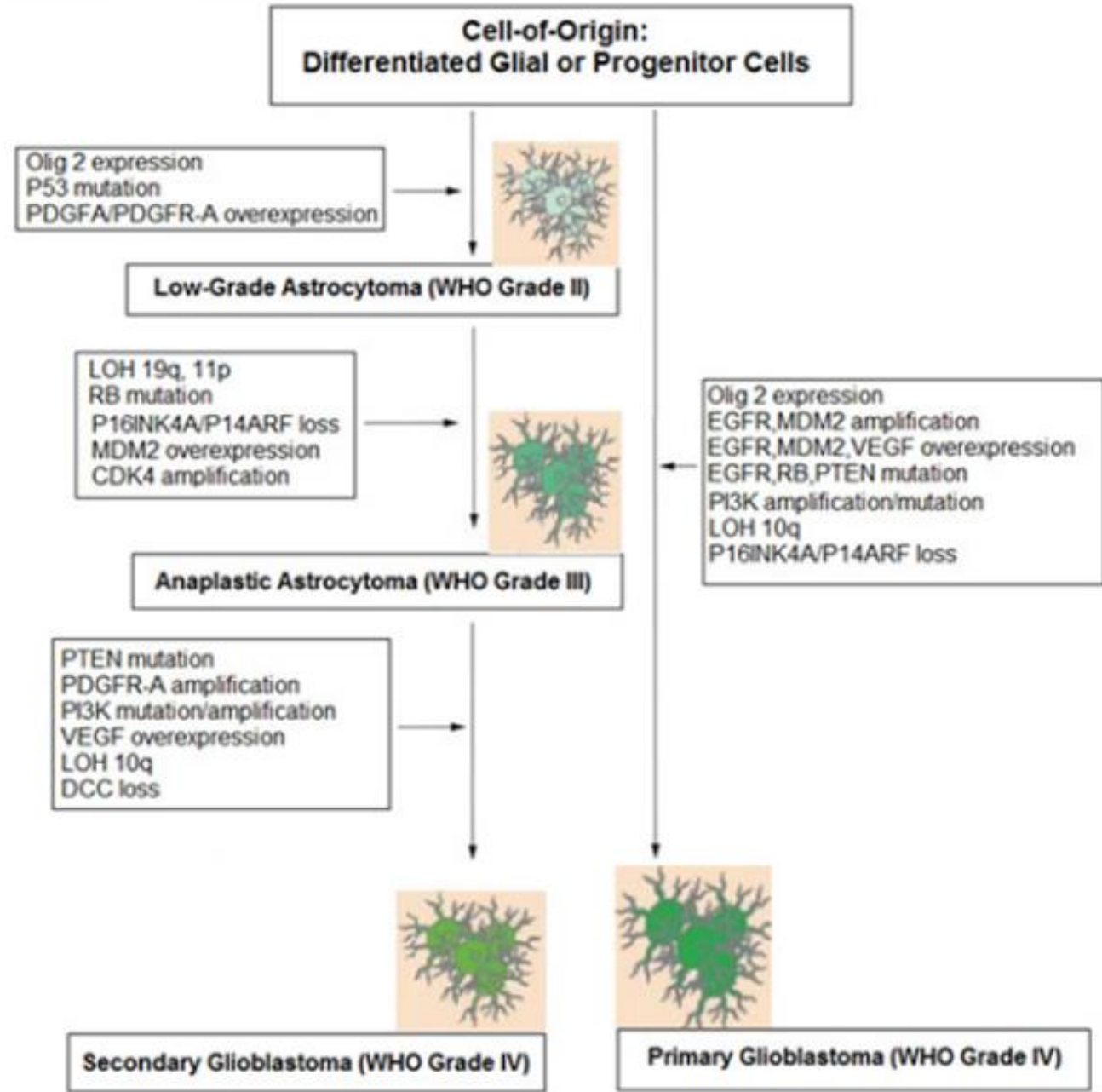
(po TMZ +RTH m OS 14msc); 1-2% przeżyć 5 l

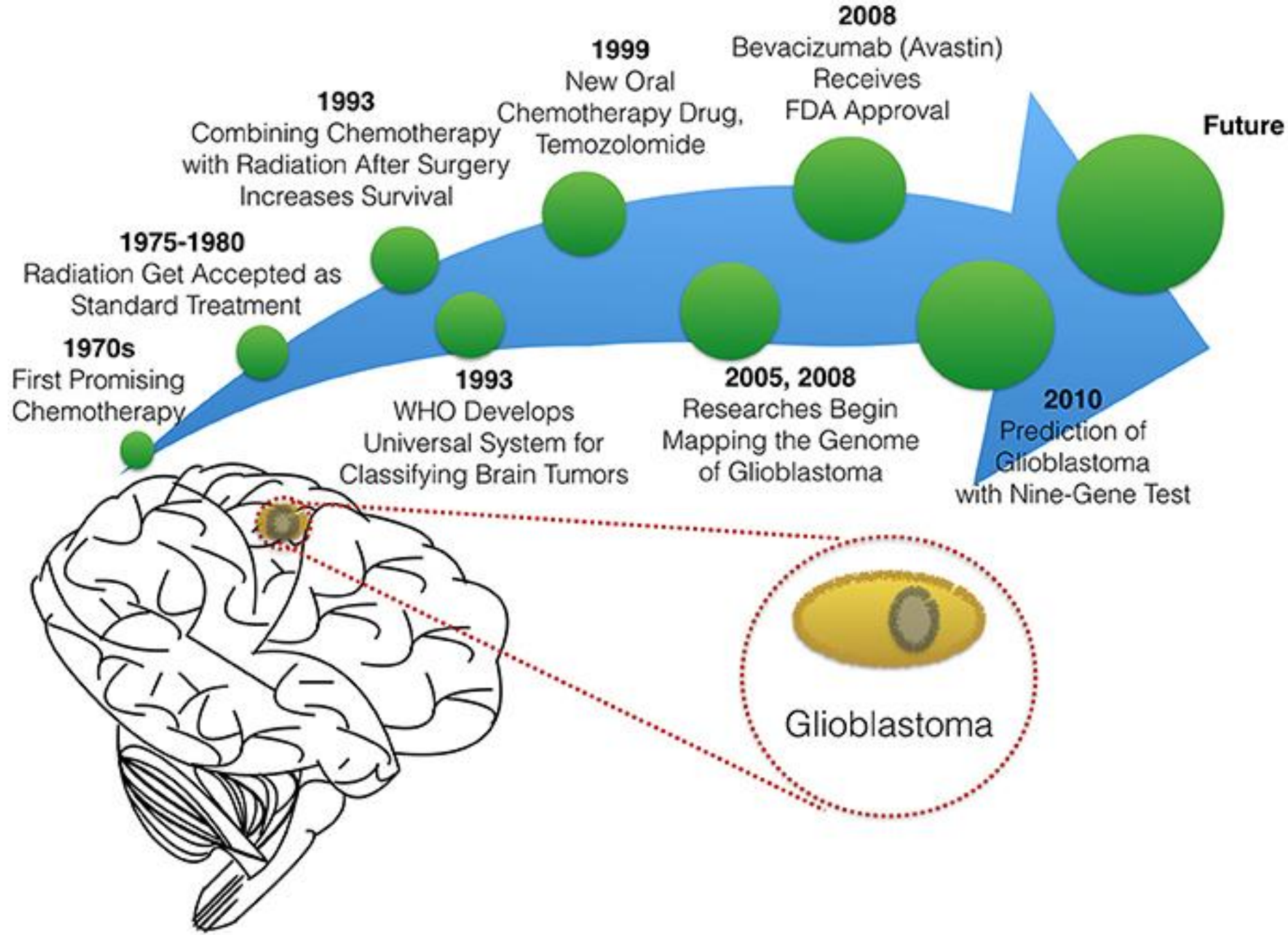
- GBM



Glioblastoma multiforme









Prognostyczna i predykcyjna rola czynników molekularnych w glejakach mózgu

Del 1p/19q

Wolniejszy wzrost, dłuższy czas odpowiedzi na leczenie, można przewidzieć odpowiedź na leczenie oraz PFS

Mutacja IDH1/IDH2

Częściej u młodych pacjentów, w glejakach G2,G3 korzystny marker prognostyczny- poprawa OS

Hipermetylacja MGMT (metylotransferaza O6 metyloguaniny DNA)

Glejaki G3 – rola prognostyczna

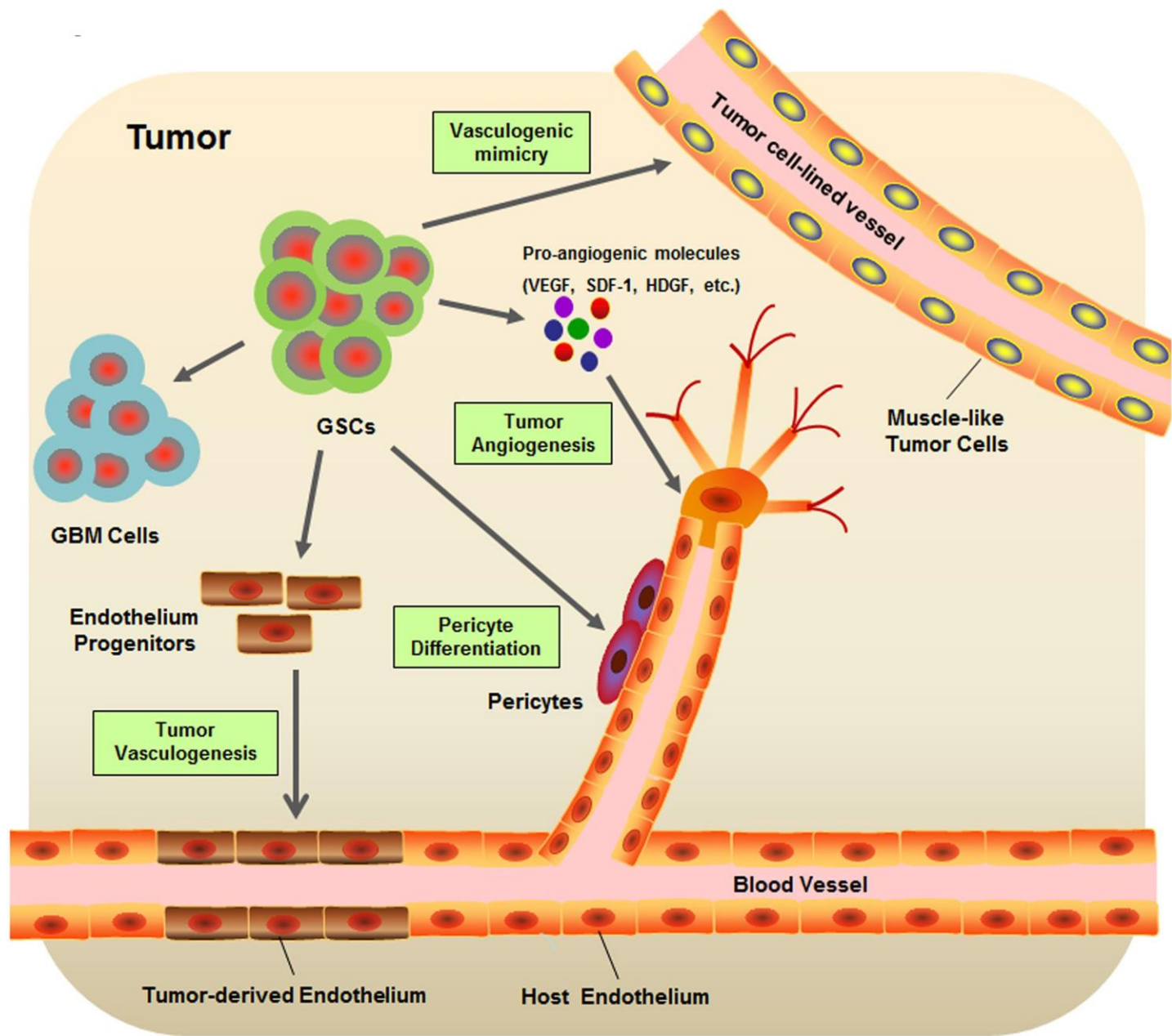
Glejaki G4 – rola predykcyjna

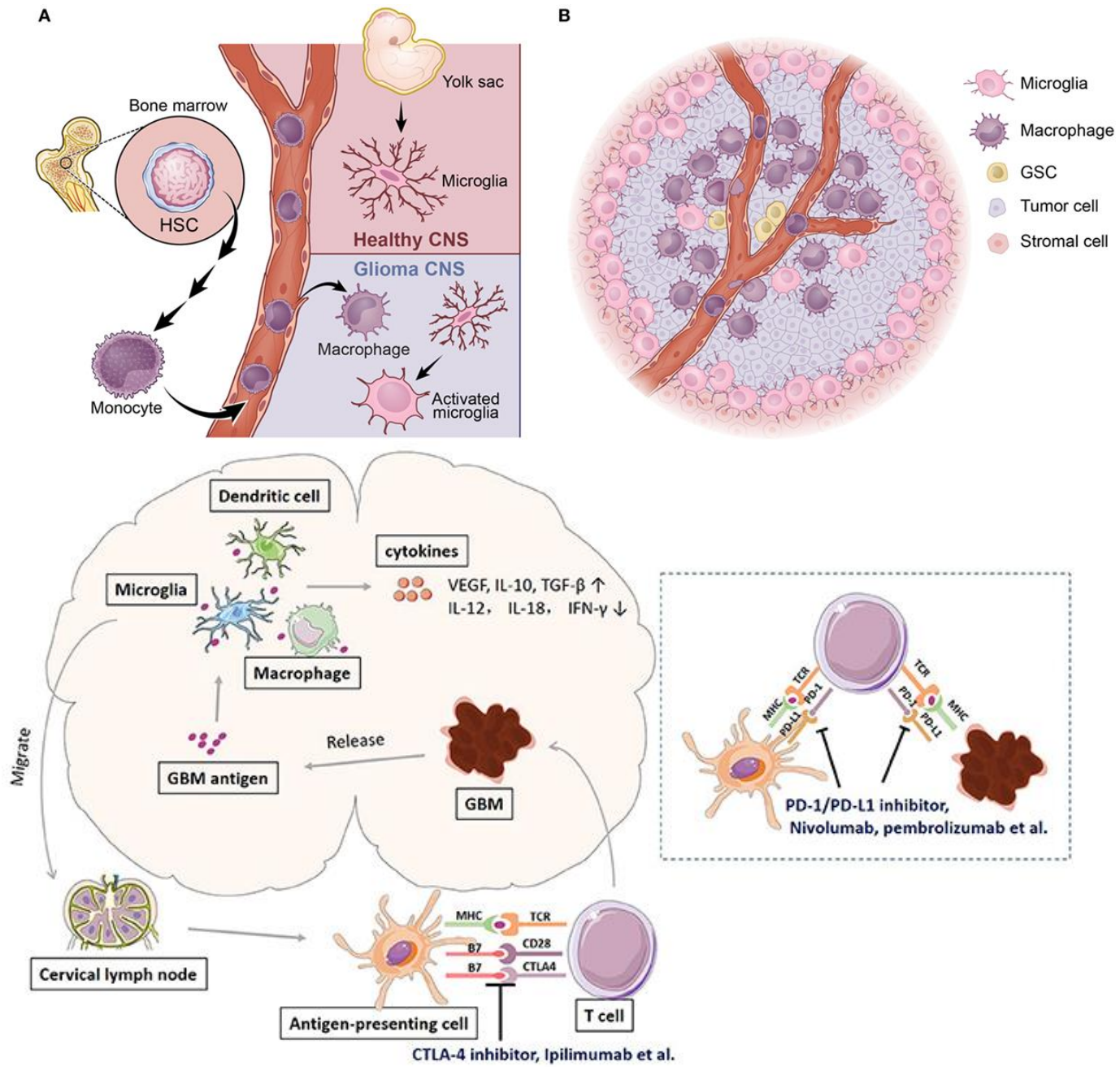
MGMT – enzym naprawy DNA przed działaniem leków alkilujących

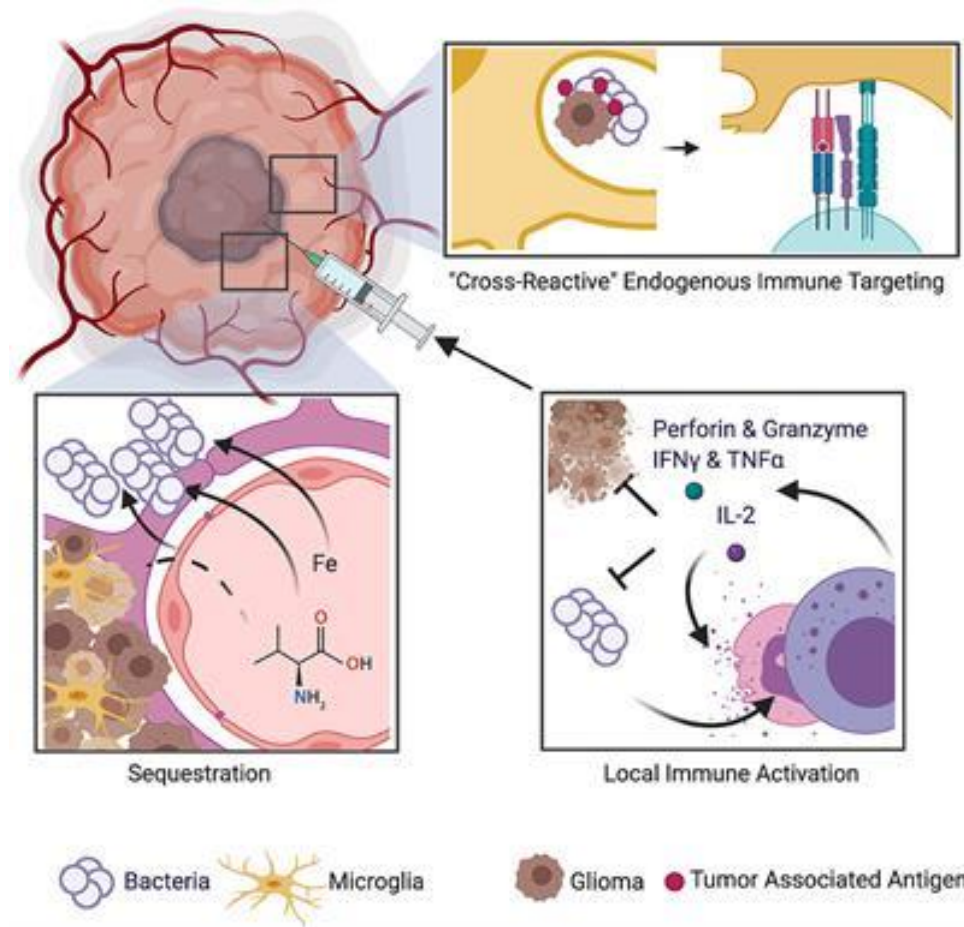
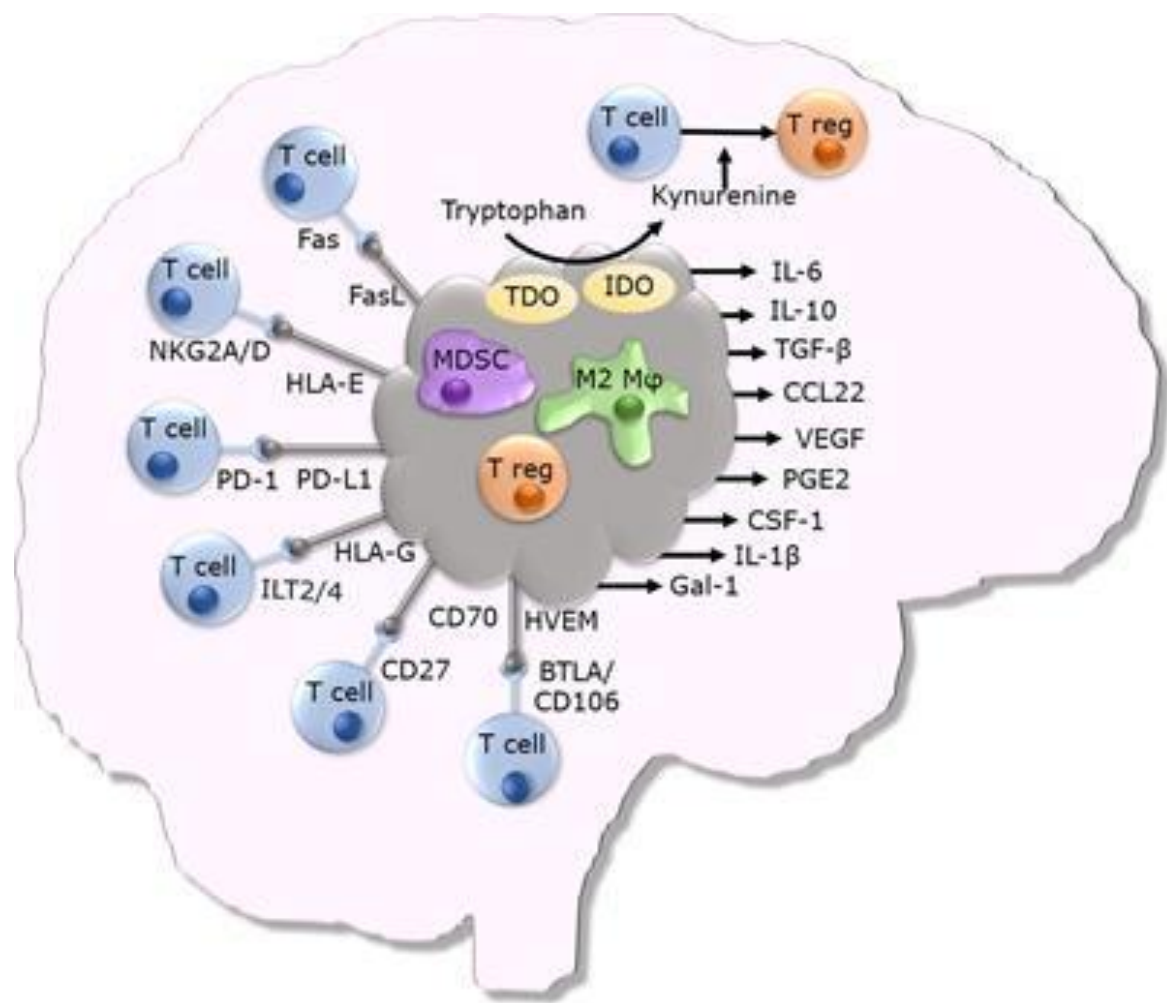
Nadmierna aktywność - oporność na CHTH

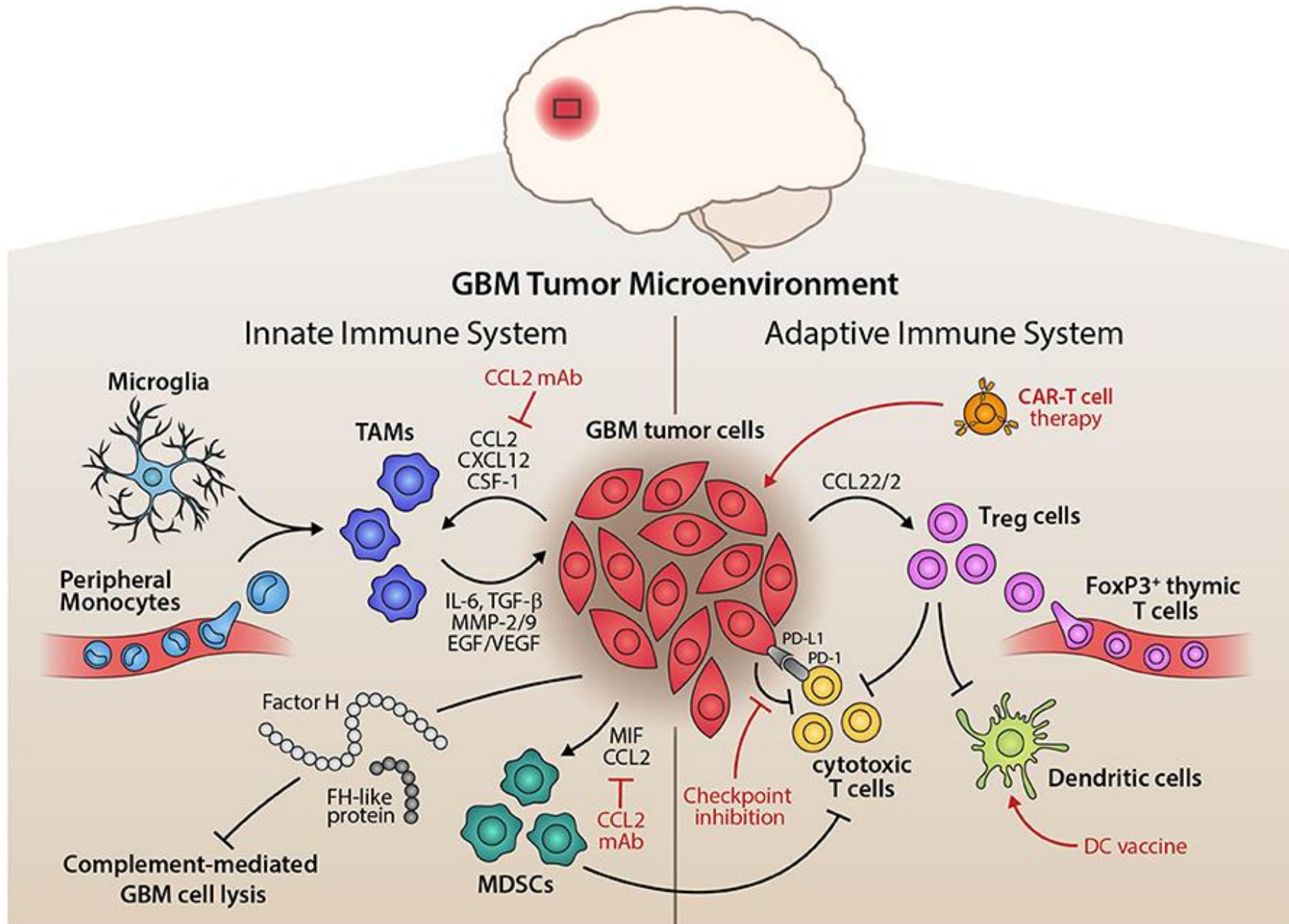
Metylacja promotora MGMT powoduje wzrost wrażliwości na leki alkilujące



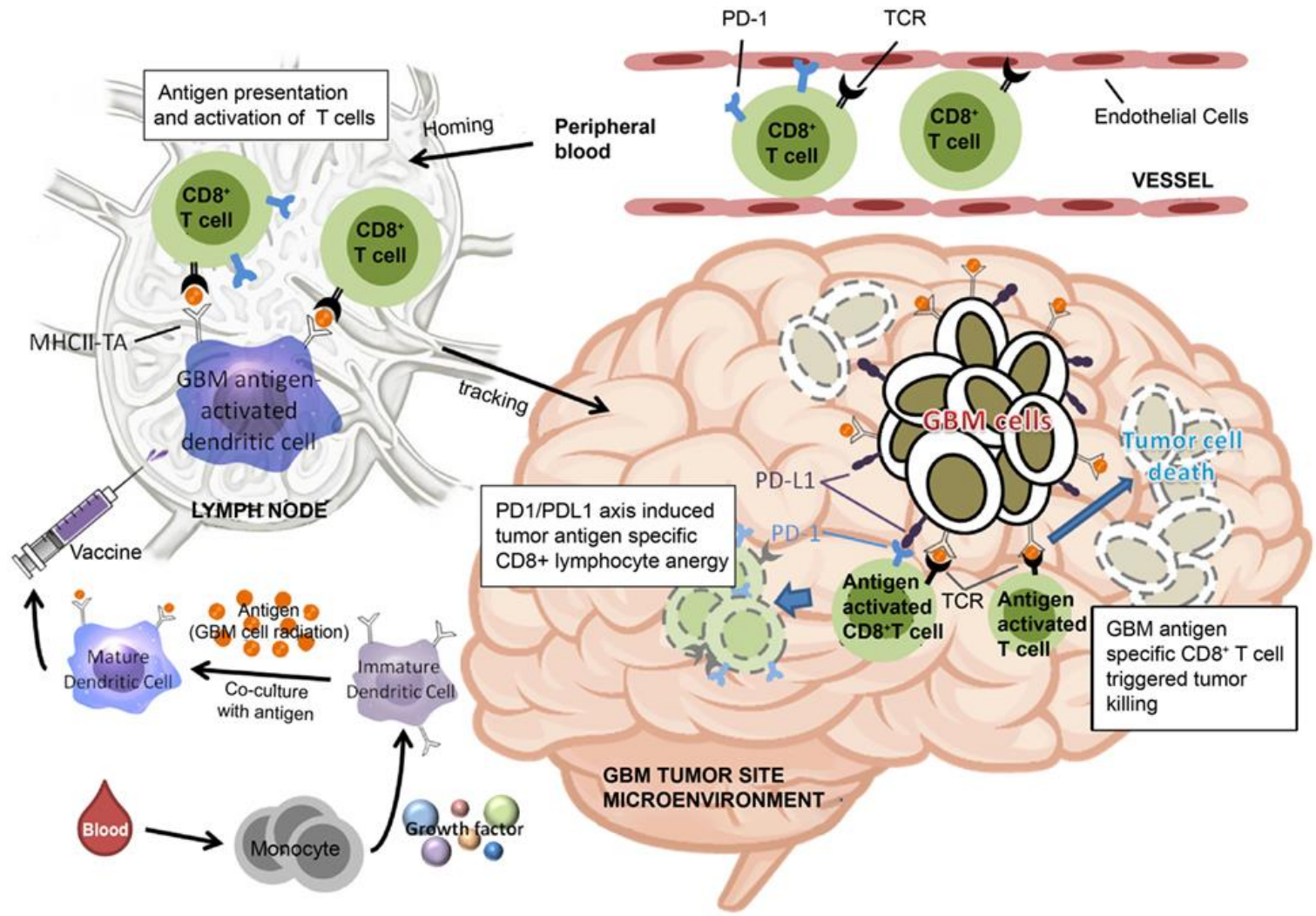


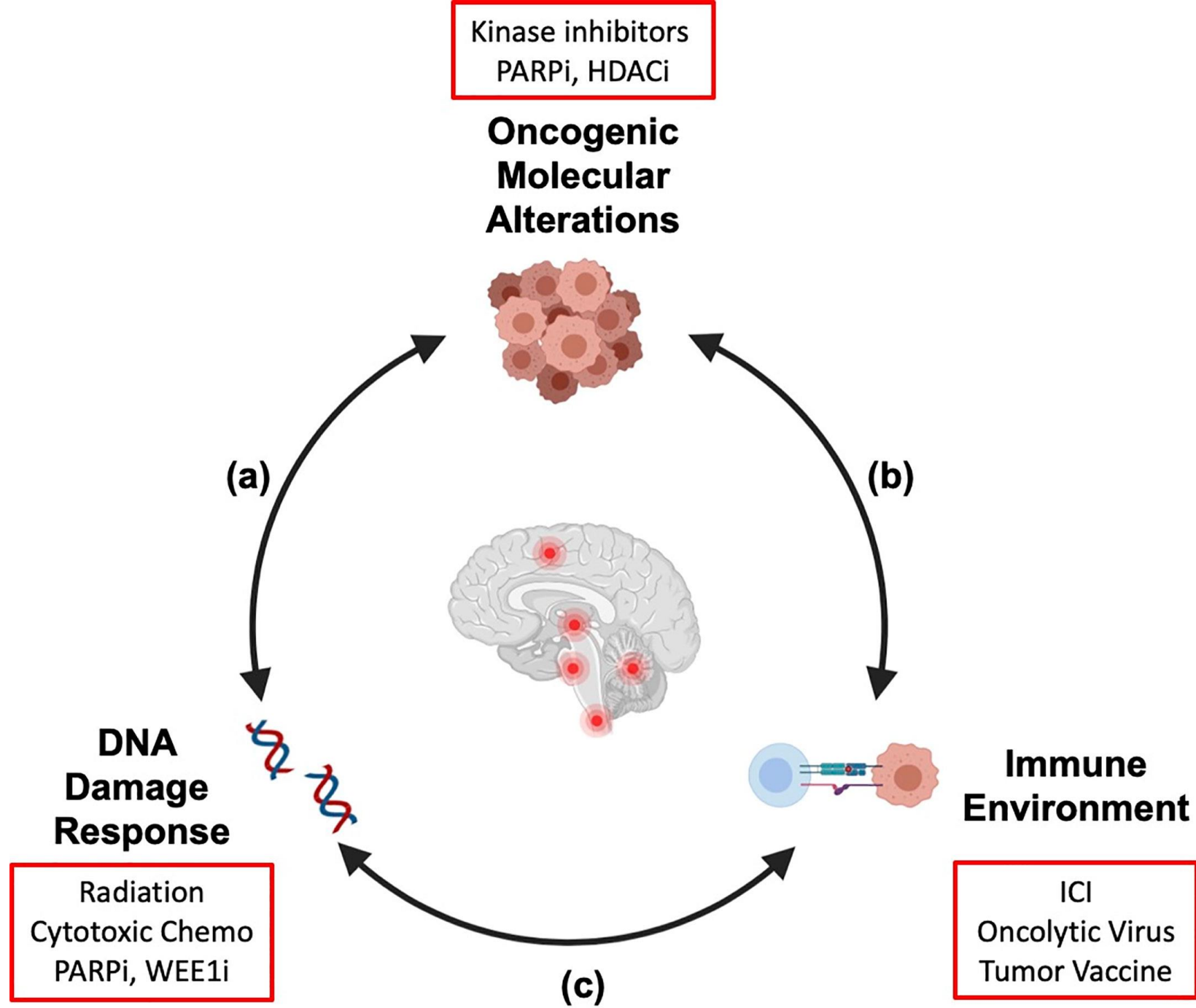






[Tumor-associated macrophages \(TAMs\)](#)





Immunomodulators

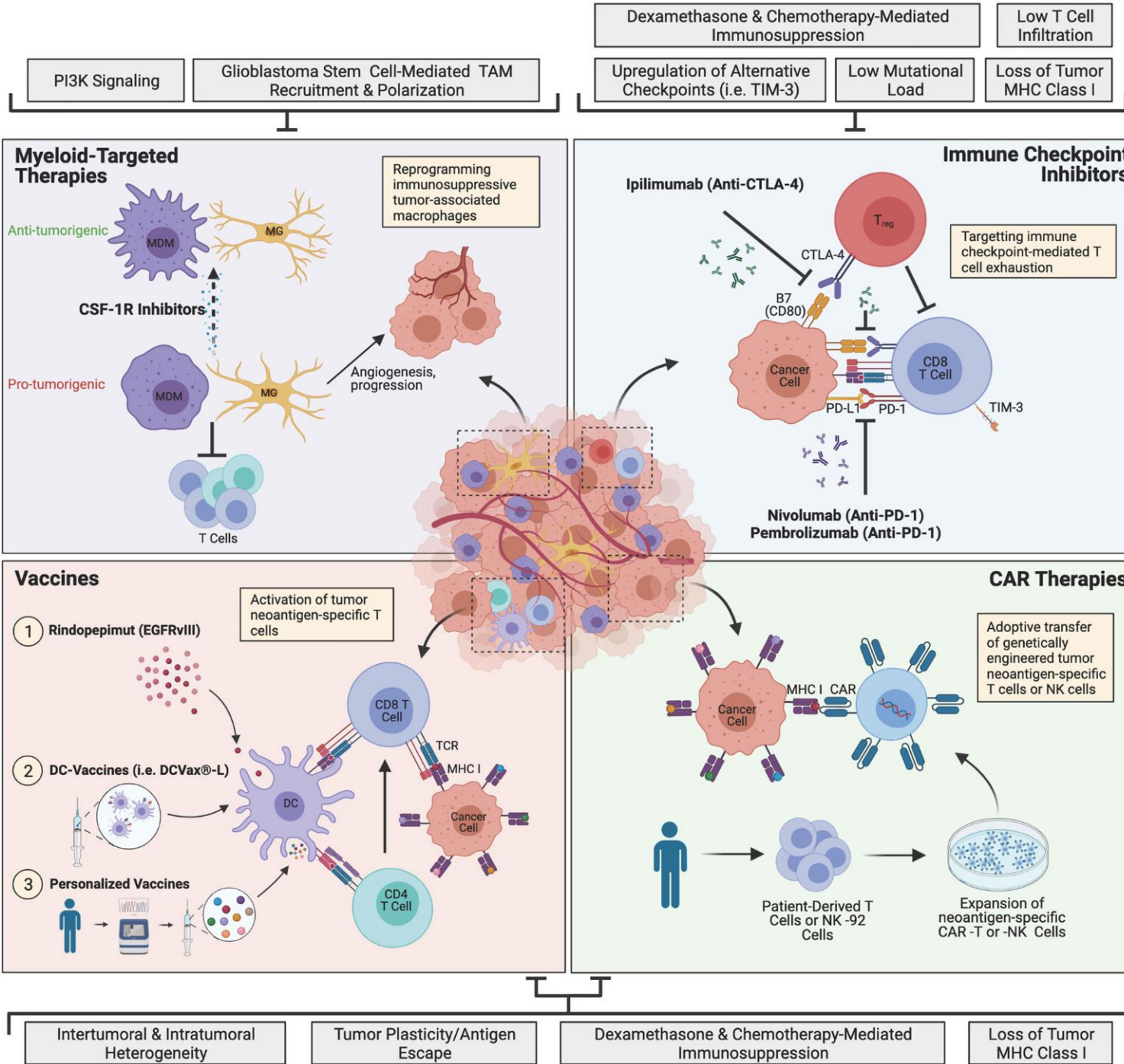
- Dostarlimab (Jemperli): a checkpoint inhibitor that targets the PD-1/PD-L1 pathway; approved for subsets of patients with advanced brain or nervous system cancer that has DNA mismatch repair deficiency (dMMR)
- Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF): an immunodulatory cytokine; approved in combination with naxitamab-gqgk for a subset of patients with advanced neuroblastoma
- Pembrolizumab (Keytruda®): a checkpoint inhibitor that targets the PD-1/PD-L1 pathway; approved for subsets of patients with advanced brain or nervous system cancers that have high microsatellite instability (MSI-H), DNA mismatch repair deficiency (dMMR), or high tumor mutational burden (TMB-H)



Targeted Antibodies

- Bevacizumab (Avastin®): a monoclonal antibody that targets the VEGF/VEGFR pathway and inhibits tumor blood vessel growth; approved for advanced glioblastoma
- Dinutuximab (Unituxin®): a monoclonal antibody that targets the GD2 pathway; approved for first-line treatment of high-risk pediatric neuroblastoma
- Naxitamab-gqgk (Danyelza®): a monoclonal antibody that targets the GD2 pathway; approved in combination with GM-CSF for a subset of patients with advanced neuroblastoma





CAR-T, z angielskiego chimeric antigen receptor T-cell therapy, czyli **terapia wykorzystująca zmodyfikowane (chimeryczne) limfocyty T**, zaprogramowane w ten sposób, żeby przekierować ich naturalne działanie - udział w procesach - immunologicznych na aktywność antynowotworową. Jest to bardzo zaawansowana forma immunoterapii, medycyny spersonalizowanej i inżynierii genetycznej wykorzystywana przede wszystkim w leczeniu nowotworów hematologicznych takich jak m.in. ALL - ostra białaczka szpikowa u dzieci - z ang. acute lymphoblastic leukemia, szpiczak mnogi, rozlany chłoniak z dużych komórek B - DLBCL - z ang. diffuse large B-cell lymphoma.

Jak wygląda terapia CAR-T?

1. W pierwszej kolejności pobierana jest krew pacjenta w celu pozyskania jego limfocytów T - komórek układu odpornościowego zaangażowanego w walkę z drobnoustrojami oraz komórkami nowotworowymi.
2. W kolejnym etapie, za pomocą metod biologii molekularnej oraz inżynierii genetycznej, Limfocyty T są modyfikowane genetycznie do postaci limfocytów T z chimerycznym receptorem antygenowym (CAR), czyli CAR-T(chimeryczny, ponieważ łączy dwa rodzaje odpowiedzi swoistej układu odpornościowego – cytotoksycznej (limfocyty T) i humoralnej (przeciwciała)).
3. W kolejnym etapie zmodyfikowane limfocyty CAR-T są namnażane w warunkach laboratoryjnych, następnie podaje się je w formie infuzji (kroplówki) pacjentowi.
4. Zmodyfikowane i nauczone rozpoznawać komórki nowotworowe limfocyty CAR-T zaczynają swoją aktywność w organizmie pacjenta odnajdując komórki nowotworowe poprzez identyfikację specyficznych dla komórek nowotworowych antygenów i kierując przeciwko nim siły układu odpornościowego. Możliwość rozpoznania antygenu nowotworowego oraz ukierunkowania przeciwko niemu odpowiedzi immunologicznej są efektem modyfikacji genetycznej opisanej w punkcie 2. Skutkiem tego działania, jeśli terapia okaże się skuteczna, jest zniszczenie komórek nowotworowych i oczekiwana remisja choroby nowotworowej.
5. Terapia CAR-T jest podawana jednorazowo, ponieważ po wprowadzeniu komórek CAR, te zaczynają krążyć we krwi pacjenta i reprodukują się tam samoistnie w związku z czym jej działanie utrzymuje się przez długi czas i nie ma potrzeby powtórnego podawania komórek.

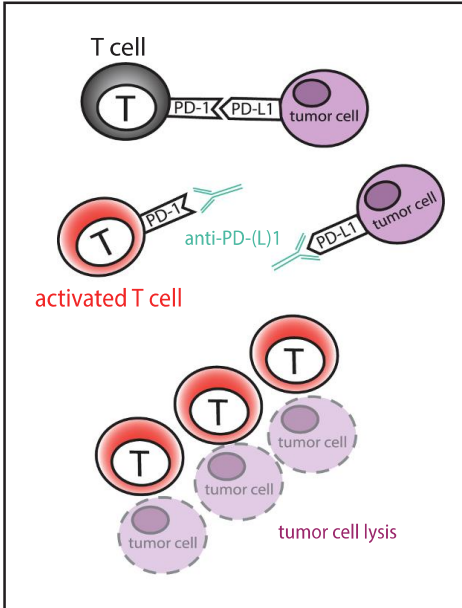
Działania niepożądane

Terapia CAR-T mimo swojej efektywności i innowacyjności niesie za sobą ryzyko poważnych skutków ubocznych. Dwa najbardziej powszechne oraz najpoważniejsze skutki niepożądane terapii CAR-T to CRS - z angielskiego: cytokine release syndrome (zespół uwalniania cytokin) oraz zaburzenia neurologiczne. CRS to zaburzenie cząsteczek zaangażowanych w regulację reakcji odpornościowej (cytokin), objawiające się gorączką, spadkiem ciśnienia tętniczego, dusznością oraz możliwymi innymi zaburzeniami.

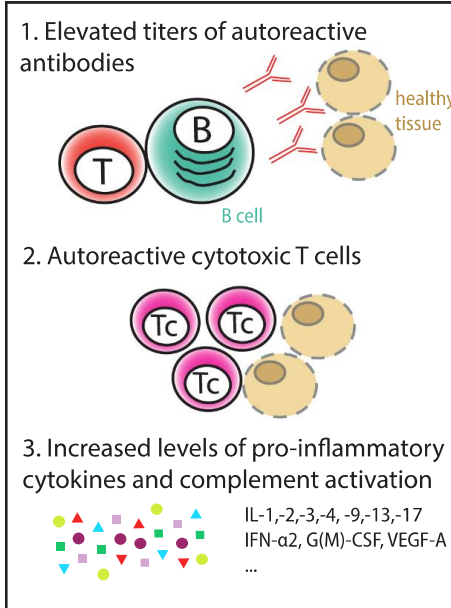
Ciężki CRS może być zagrożeniem życia i może wymagać leczenia na oddziale intensywnej terapii. Zaburzenia neurologiczne w przebiegu CAR-T to przede wszystkim zaburzenia pamięci, a także obniżenie świadomości, halucynacje i problemy z mową. W wielu przypadkach objawy te przechodzą samoistnie w ciągu kilku dni, niestety zdarzyły się również zgony w przebiegu zaburzeń neurologicznych wywołanych terapią CAR-T.

Immune checkpoint inhibitors

Mode of action



Pathophysiology of neurological irAE



Clinical manifestation

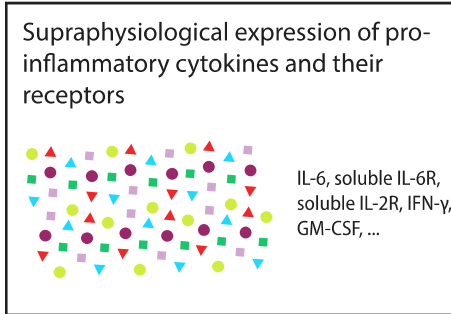
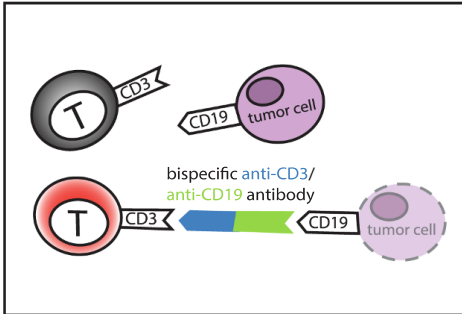
Peripheral nervous system:

- Polyradiculopathies
- Neuropathies
- Myasthenic syndromes
- Myopathies

Central nervous system:

- Hypophysitis
- Aseptic meningitis
- Encephalitis (confusion, ataxia, headache, seizures)

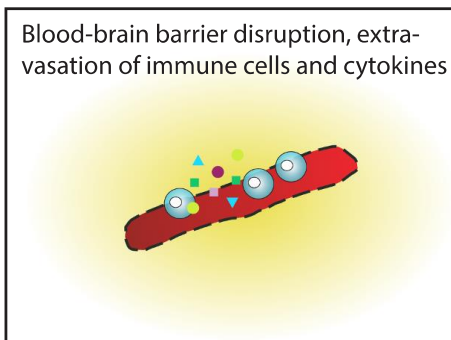
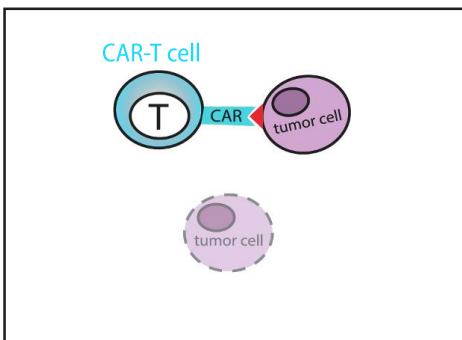
Bispecific antibodies



Cytokine release syndrome:

- Systemic symptoms: Fever, tachycardia, hypotension, hypoxia
- Encephalopathy (dizziness, confusion, altered consciousness)

CAR-T cells



Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS):

- Encephalopathy including delirium and hallucinations
- Cerebral edema, ischemia, hemorrhage





PRZENIEŚ SIĘ NA DWÓR
OSTATNICH JAGIELLONÓW

OBRAZ ZŁOTEGO WIEKU

/15 IX - 14 XII/ 2023