

Bogumił Lewandowski, Michał Leja, Marcin Kaleta

Wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych głowy i szyi,
z uwzględnieniem zmian potencjalnie złośliwych i czynników ryzyka

Klinika Chirurgii Szczękowo-Twarzowej

Kliniczny Szpital Wojewódzkiego im F. Chopina w Rzeszowie

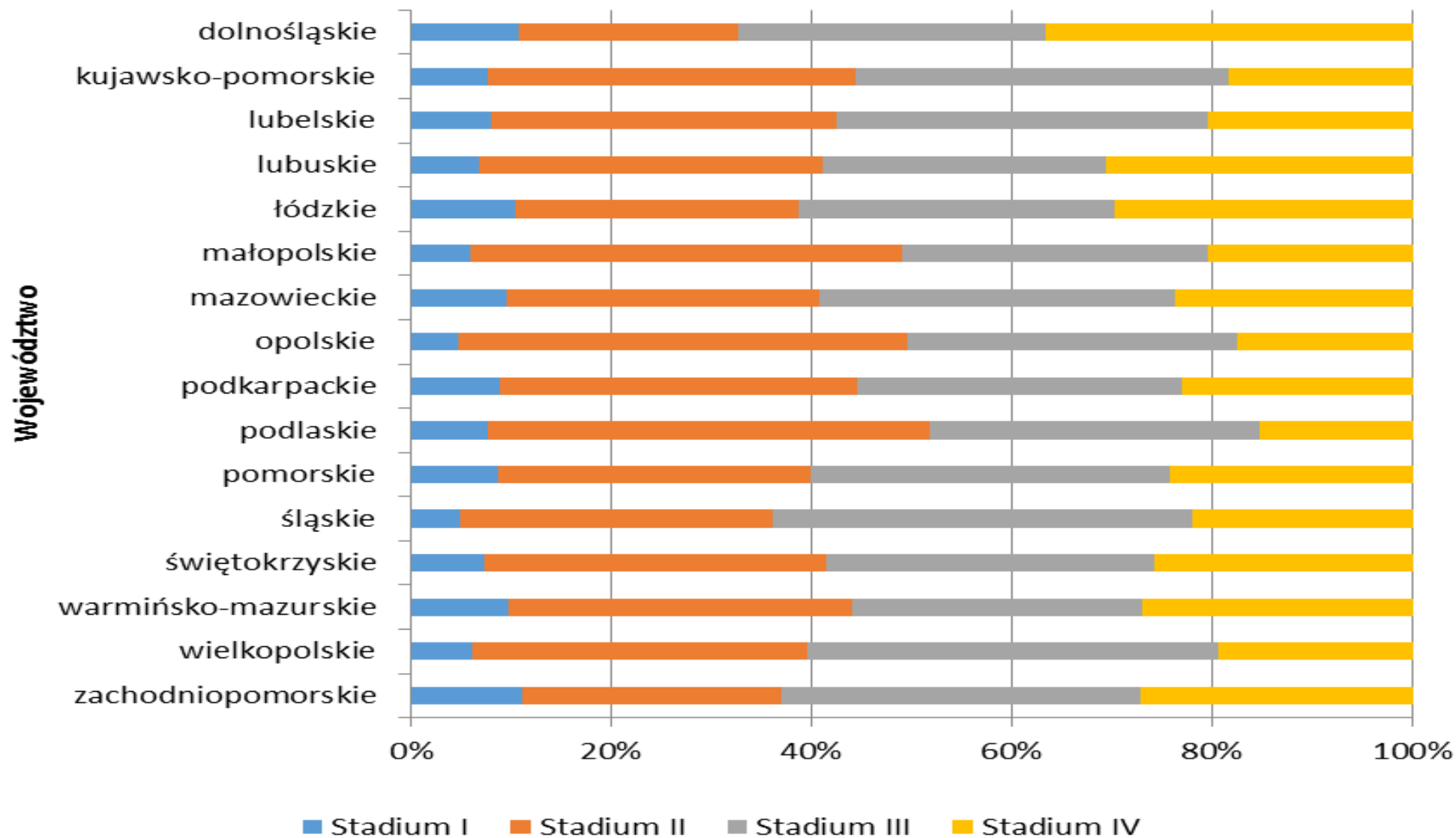
Jaka jest skala problemu ?

Aż 70% nowotworów złośliwych jamy ustnej diagnozuje się dopiero w III i IV stadium klinicznego zaawansowania choroby, kiedy są one praktycznie nieuleczalne!

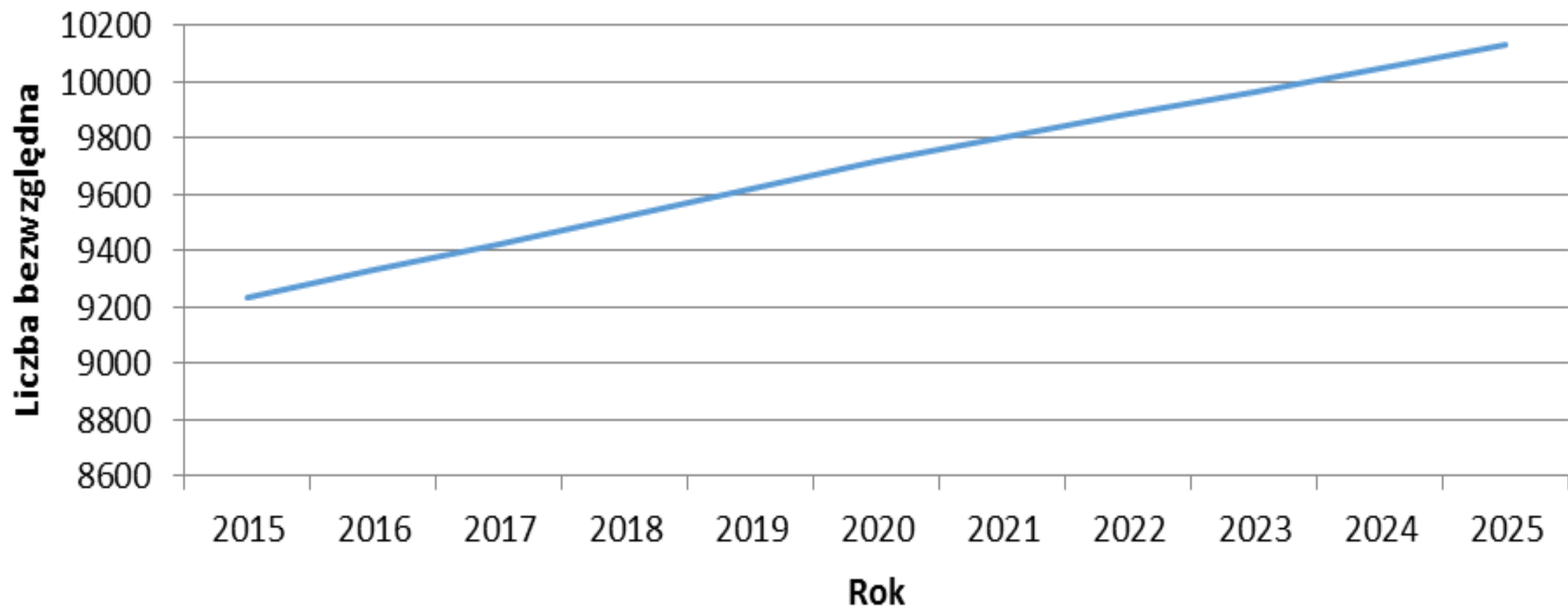
stadium klinicznego zaawansowania I-II 31%

stadium klinicznego zaawansowania III-IVB 57%

Stadium zaawansowania w momencie diagnozy u chorych z nowotworami głowy i szyi w Polsce



Prognoza dla liczby nowych zachorowań na nowotwory głowy i szyi u obu płci, w Polsce.



Rak jamy ustnej:

- wg danych WHO stanowi 3% wszystkich nowotworów złośliwych
500000 nowych zachorowań na świecie w okresie 1 roku
- duża śmiertelność, wyższa niż w czerniaku i raku szyjki macicy
400 000 osób rocznie umiera na nowotwory głowy i szyi
- wzrost zachorowalności, także w przyszłych dekadach
- 96% rak płaskonabłonkowy, kolczystokomórkowy (OSCC)
- szereg czynników zaangażowanych w patogenezie
- brak poprawy wyników leczenia poniżej 50%
- niska jakość życia po leczeniu onkologicznym

Wczesne objawy raka jamy ustnej

- owrzodzenie, źle gojące się rany (2-4 tygodni)
- brodawkowate zmiany lub guzki w jamie ustnej
- białe/czerwone ogniska błony śluzowej
- „pstre”, mozaikowe ogniska
- ogniska pigmentowe
- trudności w mówieniu,
- trudności w połykaniu,
- złe przylegające uzupełnienia protetyczne
- powiększone węzły chłonne szyi

Czynniki ryzyka raka głowy i szyi :

palenie tytoniu,

marihuana

alkohol

higiena jamy ustnej

czynniki infekcyjne: HPV, HIV, HSV, EBV

czynniki genetyczne

stany przedrakowe

Czynniki ryzyka raków głowy i szyi cd:

TYTOŃ (nikotynizm):

- nałogowi palacze stanowią 75% zachorowań
- 60 substancji karcinogennych w dymie tytoniowym
- papierosy, cygara, fajka, żucie tytoniu
- 2/3 populacji wie o szkodliwości tytoniu
- tytoń powoduje dysplazję nabłonka jamy ustnej, ryzyko dysplazji u palaczy
wzrasta 7 - krotnie u palaczy

ALKOHOL (alkoholizm):

- zwłaszcza wysokoprocentowy 2-3 razy częściej nowotwory złośliwe
- synergistycznie z tytoniem, zwiększa ryzyko o 15%

Czynniki ryzyka cd:

INFEKCJE wirusowe:

- Herpes simplex,
- HPV (wirus brodawczaka ludzkiego)
- wirus Epsteina-Bara

WIEK I PŁEĆ:

- choroba w 6 /7 dekadzie życia
- zmiany biochemiczne i biofizyczne w komórkach starzejących się
- osłabienie układu odpornościowego
- częściej dotyczy mężczyzn

Czynniki ryzyka cd:

ORZESZKI BETEL:

- owoc (orzechy) palmy arekowej,
- włókniste nasiona areki katechu (palmy kateszowej), tropikaln drzewa rosnące w rejonie Pacyfiku oraz w Azji Południowo-Wschodnie
- znane od 4000 lat, w Indonezji i Wschodniej Afryce jako owoc rytualny.
- używka ta jest popularna wśród 10% populacji świata,
od Afryki Wschodniej przez Pakistanie, Indiach, Azji Południowo-
Wschodniej, Papui- Nowej Gwinei



Czynniki ryzyka cd:

PROMIENIOWANIE ULTRAFIOLETOWE

- dotyczy warg, skóry u pracujących na zewnątrz

DIETA:

- niedobór witamin A, C oraz żelaza

ZŁA HIGIENA jamy ustnej (uzębienie),

- bardziej jako czynnik nasilający

Nikotynizm

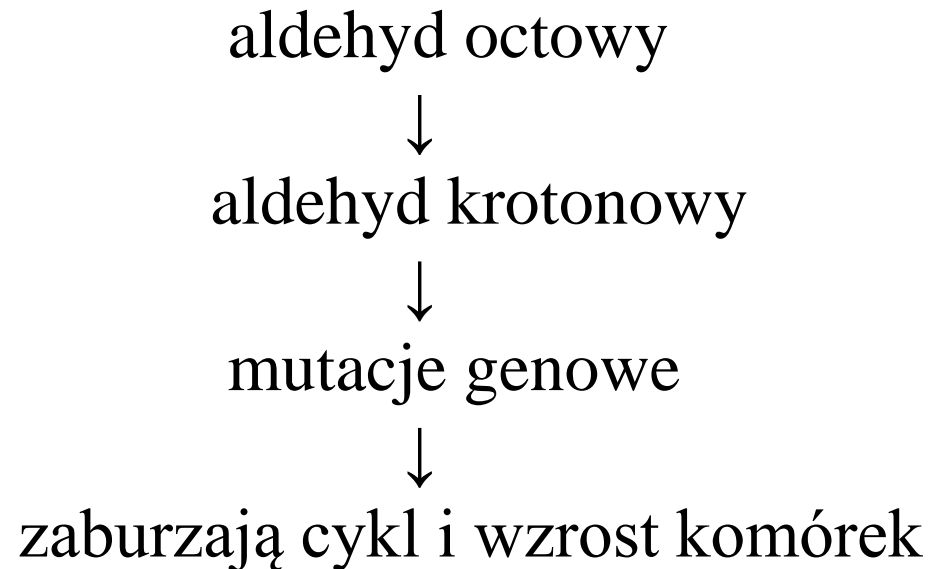
- w Polsce liczba palaczy tytoniu - 9,5 miliona.
- regularnie pali w naszym kraju około 40% mężczyzn i 25% kobiet.
- 19,3% 15-letnich chłopców oraz 12,6% 15-letnich dziewcząt pali
- średnia liczba wypalanych codziennie papierosów:
 - przez mężczyzn 20 sztuk
 - przez kobiety 15 sztuk
- tytoń konsumowany jest w postaci: papierosy, żucie tytoniu, tabaka mokra i sucha, fajka, cygra
- 2/3 populacji wie o szkodliwości tytoniu

Skala toksyczności dymu tytoniowego

- 4000 związków chemicznych w trakcie palenia każdego papierosa
- 50 związków rakotwórczych.
- najważniejsze związków toksyczne, substancje drażniące:
 - tlenek azotu, aldehyd mrówkowy, cyjanowodór, kwasy karboksylowe, fenole,
- substancje rakotwórcze:
 - wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne,
 - N-nitrozoaminy
- metale ciężkie:
 - nikiel,
 - ołów,
 - kadm,

ALKOHOL:

- częste spożywanie napojów alkoholowych (zwłaszcza wysokoprocentowych)
- osoby nadużywające napojów alkoholowych zapadają na nowotwory złośliwe
2 - 3 razy częściej niż w populacji niepijącej
- substancja rakotwórcza powstaje w czasie przemian alkoholu etylowego



Fenomen epidemiologiczny:

wzrost liczby nowych zachorowań na nowotwory głowy i szyi:

- u ludzi poniżej 40 roku życia,
- którzy nie palili ani nie nadużywali alkoholu.

zakażenie wirusem HPV (wirus brodawczaka ludzkiego)

Wirus brodawczaka HPV

- zaliczany jest do rodziny *Papillomaviridae*,
- obejmuje 18 rodzajów i ponad 200 podtypów.
- najczęstszy wirus przenoszony drogą płciową
- wykazują tropizm do komórek nabłonkowych- błonę śluzową i skórę,
- ma zdolność do tworzenia brodawek
- wirusy uwalniają się ze złuszczonego się nabłonka narządów płciowych

Wirusy brodawczaka ludzkiego HPV

(zróżnicowany potencjal onkogeny)

- HPV HR wirusy wysokonkogenne (high risk)

HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV33, HPV 45

- HPV LR wirusy niskoonkogenne (low risk),

HPV 6, PV 11

- prawdopodobnie onkogenne

Typy wirusa

- ponad 100 jest niskiego ryzyka:
 - infekcje samoistnie ustępują,
 - nie powodują żadnych efektów zdrowotnych
 - wywołuje brodawki
- 5 wirusów wysokiego ryzyka:
 - odpowiada za 98% raków HPV zależnych

HPV, a występowanie raka

- wiele raków ma udowodniony związek z wirusami
- największy wykazano w raku szyjki macicy (prawie 100%)
- **HNSCC - około 15-30% zawiera wirus HPV**
- **najczęściej HPV 16 i 18**
- związek z zachowaniami seksualnymi:
 - wczesna inicjacja seksualna
 - liczba partnerów seksualnych
 - seks oralno-genitalny

Czynniki ryzyka rozwoju infekcji HPV w obrębie jamy ustnej i transformacji w raka HNSCC

- obecność infekcji w obrębie narządów rozrodczych
- wczesny wiek inicjacji seksualnej
- duża liczba partnerów seksualnych
- nie stosowanie prezerwatyw
- seks oralny
- pocałunki z otwartymi ustami

Profilaktyka zakażenia HPV

- najlepsza – profilaktyka czynna = szczepienie
- profilaktyka bierna – badania kliniczne i cytologiczne
- skuteczność szczepień:

70% nowotworów HPV zależnych typami 16 i 18

- odporność krzyżowa na inne onkowirusy
- wartość szczepień jest bezdyskusyjna

Szczepienia HPV

- dwie profilaktyczne szczepionki
- nierefundowane i relatywnie drogie
- silgard (6.11.16.18) - 3x
- najlepszy wiek – 11-12 lat
- można szczepić także w trakcie zakażenia HPV
- szczepienie nie zawiera DNA wirusa
- szczepienia chłopców i mężczyzn

Zmiany potencjalnie złośliwe błony śluzowej jamy ustnej

Zmiany przedrakowe, a stany przedrakowe?

Zmiana przedrakową (przednowotworową) nazywamy tkankę morfologicznie zmienioną, w której prawdopodobieństwo powstanie raka jest większe niż w tkance zdrowej np. leukoplakia, erytropalkia.

Stanem przednowotworowym (przedrakowym) jest uogólniona, lub ogólnoustrojowa choroba, w której przebiegu statystycznie częściej rak występuje w miejscach nieprzewidywalnych np.: skóra pergaminowa, liszaj Willsona.

Zmiany potencjalnie złośliwe (PMD)

- (potentially malignant disorders –PMD)

wg definicji WHO to zaburzenia związane z ryzykiem rozwoju nowotworu złośliwego na podłożu zmiany lub stanu przedrakowego w wyniku dysplazji (nabłonka i tkanki łącznej) prowadzącej do transformacji nowotworowej.

Dysplazja (*dysplasia*)

- oznacza zaburzenie rozrostu i różnicowania komórek.
- dotyczy głównie w nabłonku i obejmuje zmiany cytologiczne i zaburzeniami architektury nabłonka.
- Cechy charakterystyczne:
 - powiększenie objętości komórek,
 - polimorfizm kształtu i wielkości
 - hiperchromazja jąder komórkowych,
 - zwiększona liczbę mitoz
 - zaburzenia prawidłowego dojrzewania nabłonka

Dysplazja w nabłonku płaskim

Struktura nabłonka

- nieregularne warstwy nabłonka
- utrata polarności jąder komórek podstawnych
- jądra w kształcie sopli
- zwiększona liczba mitoz
- nieprawidłowe mitozy
- nieprawidłowe rogowacenie
- perły rogowe

Ryzyko transformacji nowotworowej w zależności od stopnia dysplazji

STOPIEŃ NISKI (*gradus minor*)



STOPIEŃ ŚREDNI (*gradus mediocriter*)



STOPIEŃ WYSOKI (*gradus maior*)



RAK PRZEDINWAZYJNY (*Tis*)



RAK INWAZYJNY (T1)

Pięciostopniowa klasyfikacja dysplazji nabłonka wg WHO

Hiperplazja płaskonabłonkowa – struktura naskórka o regularnym uwarstwieniu bez cech atypii

Dysplazja małego stopnia – zaburzenia w strukturze 1/3 dolnej części nabłonka, atypia komórek

Dysplazja średniego stopnia – zaburzenia w strukturze 2/3 grubości nabłonka

Dysplazja dużego stopnia – zaburzenia w strukturze ponad 2/3 grubości nabłonka, umiarkowana i ciężka atypia komórek

Rak *in situ* – zaburzenie struktury całej grubości nabłonka, wyraźna atypia komórkowa

Podział zaburzeń potencjalnie złośliwych ze względu na umiejscowienie

Skóra	Wargi	Błona śluzowa jamy ustnej
Skóra pergaminowa		Leukoplakia
Rogowacenie starcze	Zapalenie warg gruczołowe	Liszaj płaski Wilsona
Róg skórny	Zapalenie warg śródmiąższowe	Zespół Plummera-Vinsona
Choroba Bowena	Rogowacenie czerwone	Owrzodzenia
Blizny	Owrzodzenia	Brodawczaki
Dermatozy popromienne	Brodawczaki	Zwłóknienie podśluzówkowe
Znamiona barwnikowe		

Podział ze względu na prawdopodobieństwo transformacji nowotworowej

Niskie
1-5%

Średnie
10-20%

Wysokie
40-50%

Liszaj płaski

Blizny

Brodawczaki

Kiła III-rzędowa

Gruźlica toczniowa

Nowotwory łagodne

Leukoplakia

Choroby warg

Owrzodzenia

Skóra pergaminowa

Zmiany barwnikowe skóry

Choroba Bowena

Erytroplakia

Leukoplakia

Definicja kliniczna :

ognisko białe, które nie można zetrzeć i nie można sklasyfikować w innej znanej jednostce chorobowej (WHO)

Rozpoznanie przez wykluczenie, nic nie mówi o zachowaniu biologicznym

Leukoplakia stanowi 85% stanów przedrakowych jamy ustnej

Leukoplakia

Konieczna weryfikacja histopatologiczna:

od łagodnej hyperkeratozy,

przez różnego stopnia dysplazję,

do inwazyjnego raka

Charakteryzuje się znaczną różnorodnością obrazu klinicznego:

od szaro-białawego „zmleczenia” do pobruzdowanej, popękanej śluzówki

Postaci:

ogniskowa, rozlana

homogenna, heterogenna

Leukoplakia cd:

Ryzyko transformacji:

zmiany nadżerkowe

wrzodziejące,

mozaikowe

brodawkujące

Ryzyko raka ocenia się na 6,0 – 17,5% leukoplakii

Miejsca szczególnego ryzyka:

dno jamy ustnej,

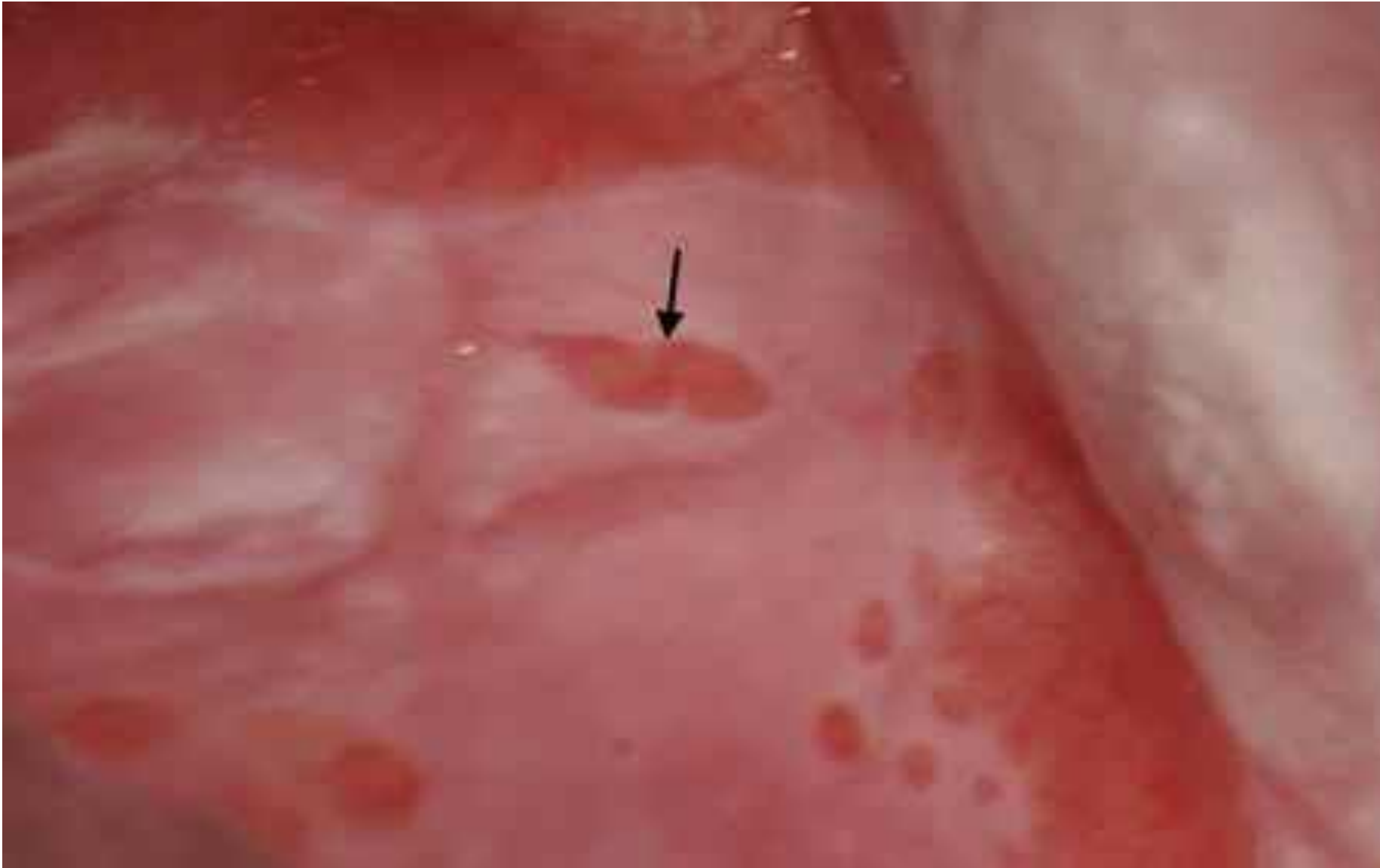
dolna powierzchnia języka (40,0% ryzyka!)



Leukoplakia homogenna



Leukoplakia homogenna: zabarwienie jednorodnie białe



Leukoplakia niehomogenna: zabarwienie niejednorodne biało – czerwone



Leukoplakia – całkowity brak przezierności



Leukoplakia homogenna dobrze odgraniczona zmiana



Leukoplakia niehomogenna zmiana rozlana



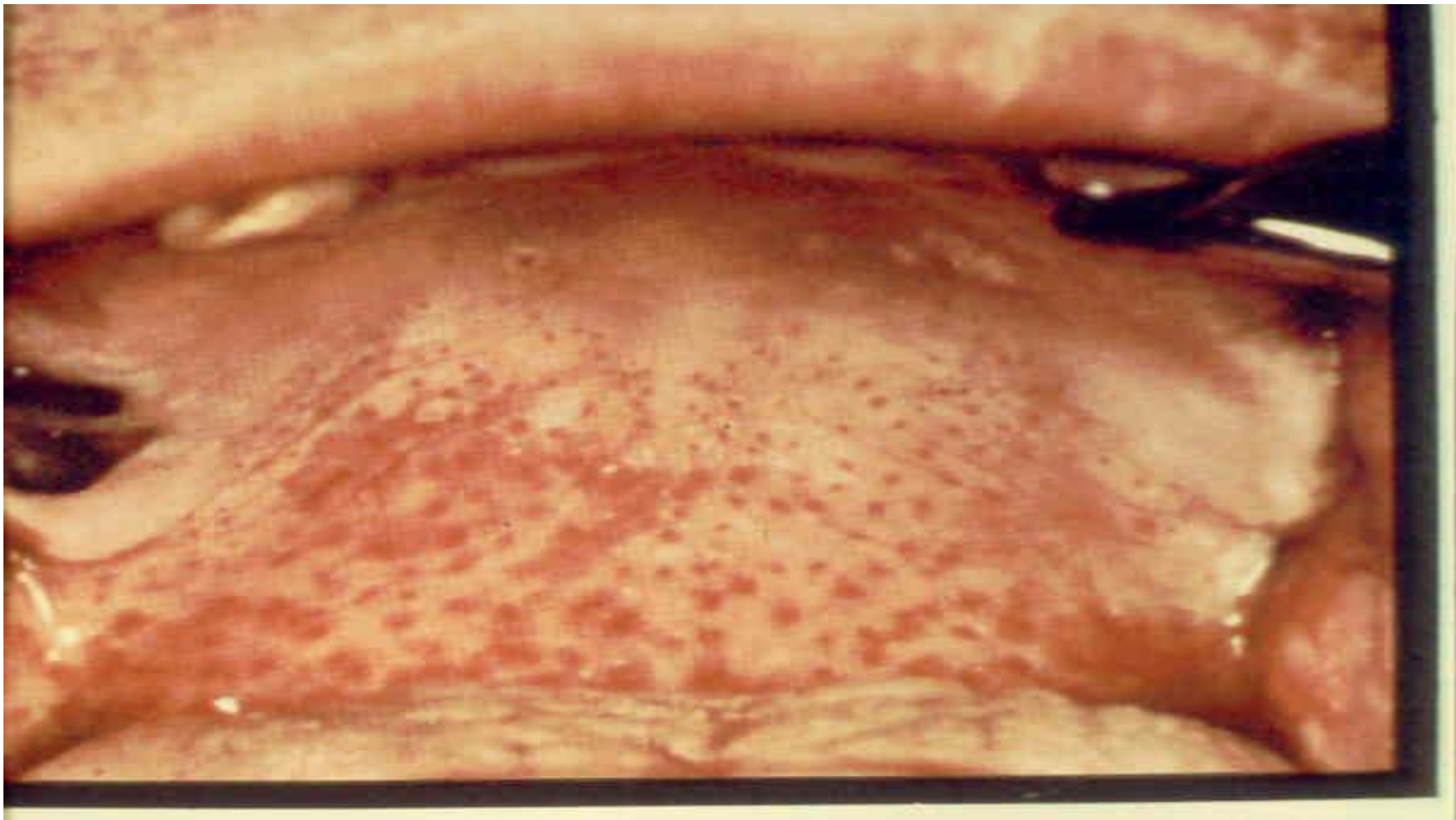
Leukoplakia mozaikowa



Leukoplakia dna jamy ustnej



Leukoplakia trzonu języka



Leukoplakia palaczy

Leukoplakia brodawkująca proliferująca

- odmiana leukoplakii z dużą tendencją do rozwoju raka
- rogowacenie wielogniskowe, ze zlewaniem się ognisk
- wolna progresja (dekady)
- histopatologicznie: nadmierne rogowacenie z różnym stopniem dysplazji
- badanie histopatologiczne:

klasyczna biopsja skalpelem lub „brush biopsy” z komputerową analizą

komórek

Leukoplakia cd:

Różnicowanie z innymi zmianami o podobnym obrazie klinicznym w postaci białych tarczek i plam.

Wykluczenie:

- liszaja płaskiego,
- odczynowego rogowacenia (tabaka, urazy, oparzenia)
- leukoedema,
- white sponge nevus i inne
- przewlekłe przygryzanie błony śluzowej policzków
- nikotynowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej,
- zakażenia bakteryjne, grzybicze

Ryzyko transformacji nowotworowej leukoplakii:

- Płeć: kobiety
- czas, im dłużej występują zmiany tym ryzyko wyższe
- osoby niepalące, leukoplakia idiopatyczna
- lokalizacja, dno jamy ustnej
- typ zmiany, leukoplakia niehomogenna
- zakażenie HPV
- infekcje grzybicze
- wysoki stopień dysplazji

Erytroplakia

- rzadsza forma zmian przedrakowych
- klinicznie:
 - żywo-czerwone,
 - czasem błyszczące,
 - czerwone ogniska „welwetowe,
 - płaskie,
 - dobrze odgraniczone ogniska
- wysokie prawdopodobieństwo rozwoju raka

Erytroplakia

- niewielki naciek lub brak nacieku,
- brak objawów subiektywnych
- nie wykazuje widocznego „gołym okiem” rogowacenia powierzchni
- nie zmienia obrazu po leczeniu niespecyficznym

Obraz histopatologiczny erytroplakii:

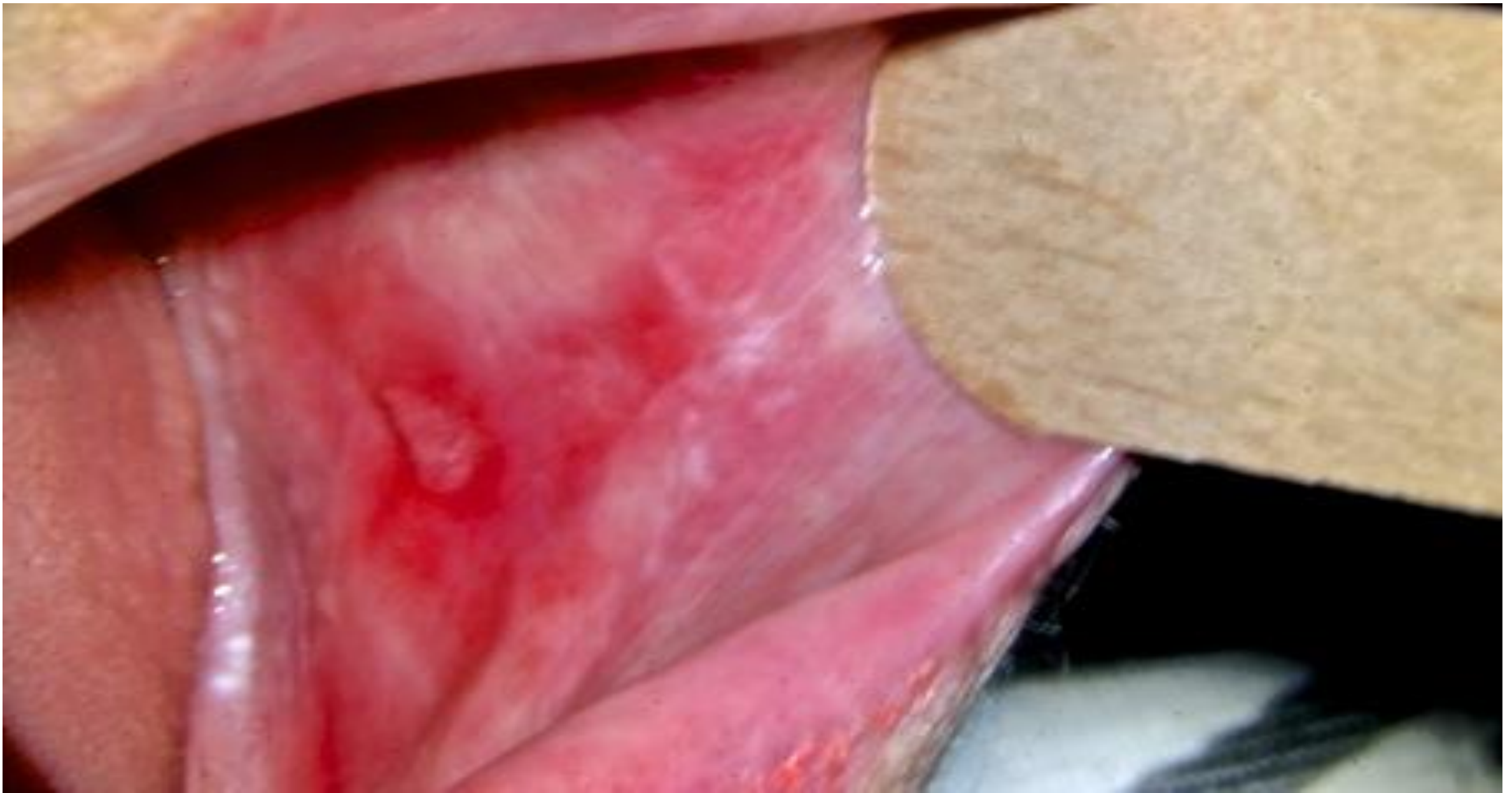
- występują ogniska dysplazji różnego stopnia,
- często rak *in situ* lub postać inwazyjna raka,
- nabłonek w rogowaceniu czerwonym jest atroficzny - brak keratyny.
- prześwitywanie naczyń krwionośnych poprzez ścieńczone nabłonek (kolor czerwony)



Erythroplakia



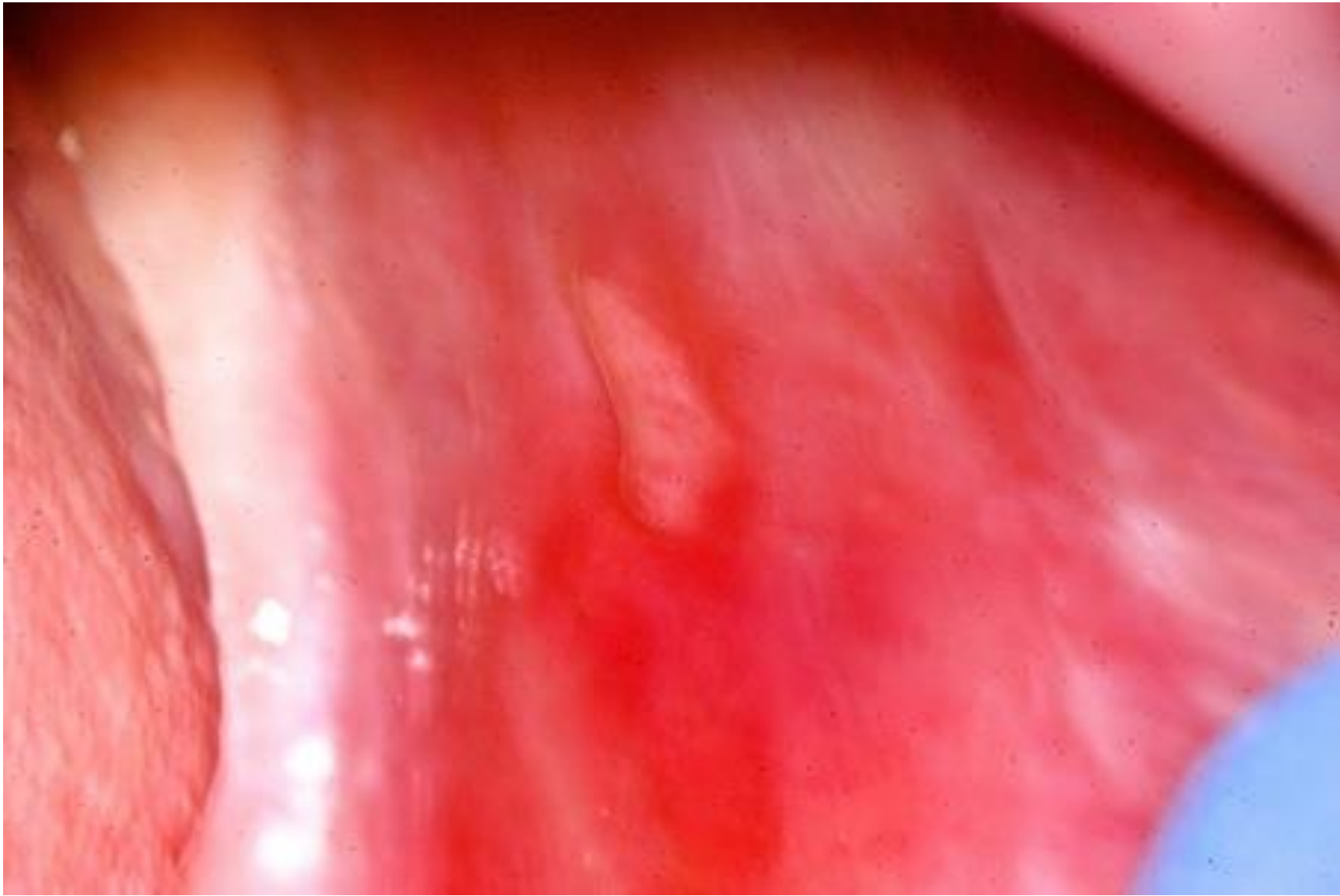
Erythroplakia: naczynia podnabłonkowe



Erythroplakia: powierzchnia gładka jednorodna wilgotna lśniąca



Erythroplakia; barwa jednorodnie intensywnie czerwona



Erythroplakia: nieostre odgraniczenie od otoczenia

Liszaj płaski

- występuje częściej niż rógowacenie czerwone
- częstość występowania 2%-4% populacji.
- dwukrotnie częściej występuje u kobiet w średnim wieku
- zazwyczaj brak charakterystycznych dolegliwości
- uczucie pieczenia lub drętwienia.
- etiopatogeneza liszaja płaskiego nie jest wyjaśniona, tło autoimmunologiczne
- ryzyko transformacji nowotworowej ocenia się na 1% przypadków liszaja płaskiego
- potwierdzono statystyczne ryzyko rozwoju raka kolczystokomórkowego

Liszaj płaski , wykwyty w jamie ustnej w postaci:

- postać siateczkowata (najczęściej)
- nadżerokowa (duże ryzyko transformacji nowotworowej)
- postać zanikowa
- tarczowata

Liszaj płaski, lokalizacja

- drzewkowate smugi (siateczka Wickhama)

 - błona śluzowa policzków

 - okolica katów ust

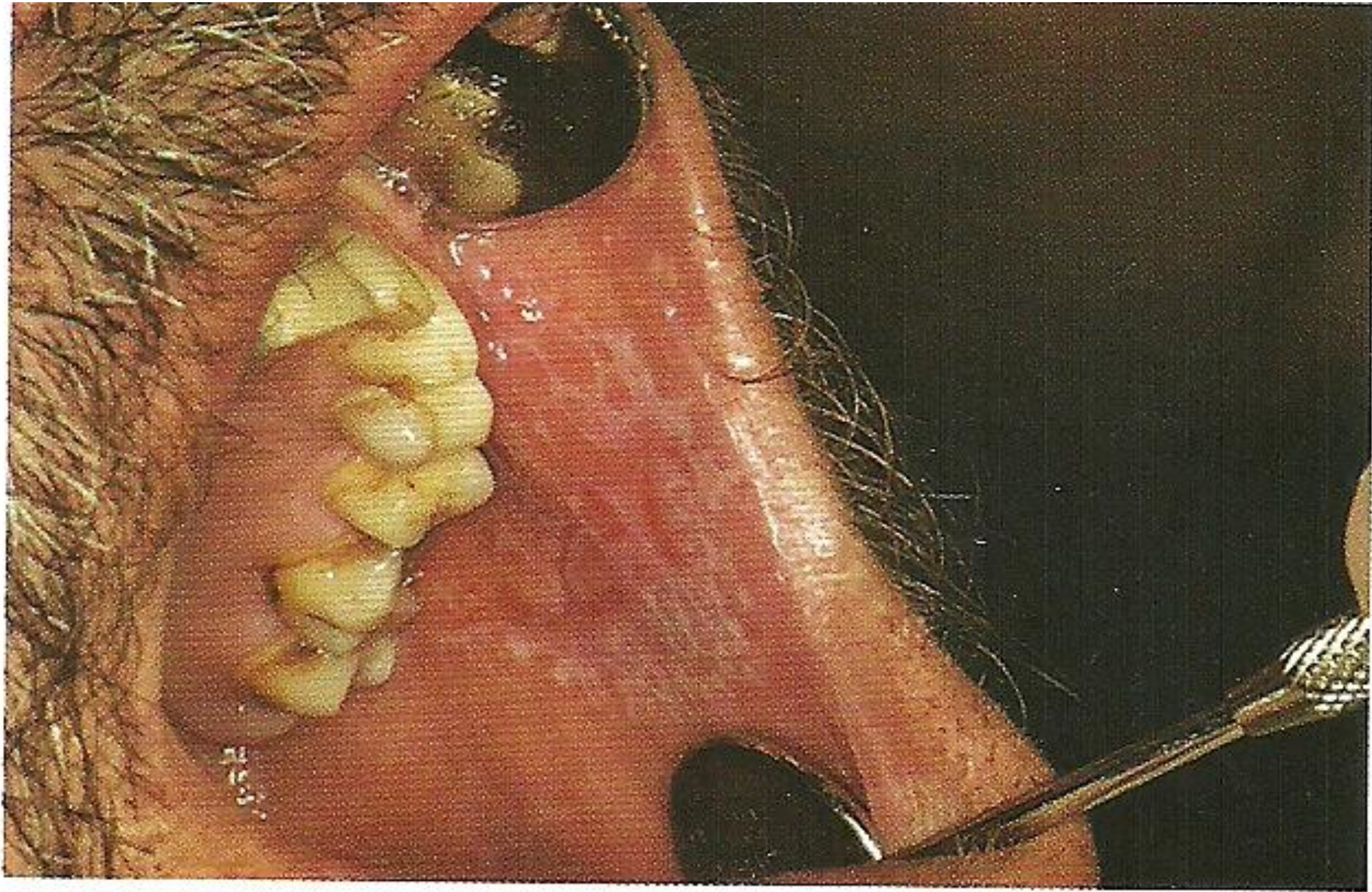
- traczkowate zgrubienia

 - język

- złuszczone zmiany zapalne

 - dziąsło właściwe





Liszaj Willsona



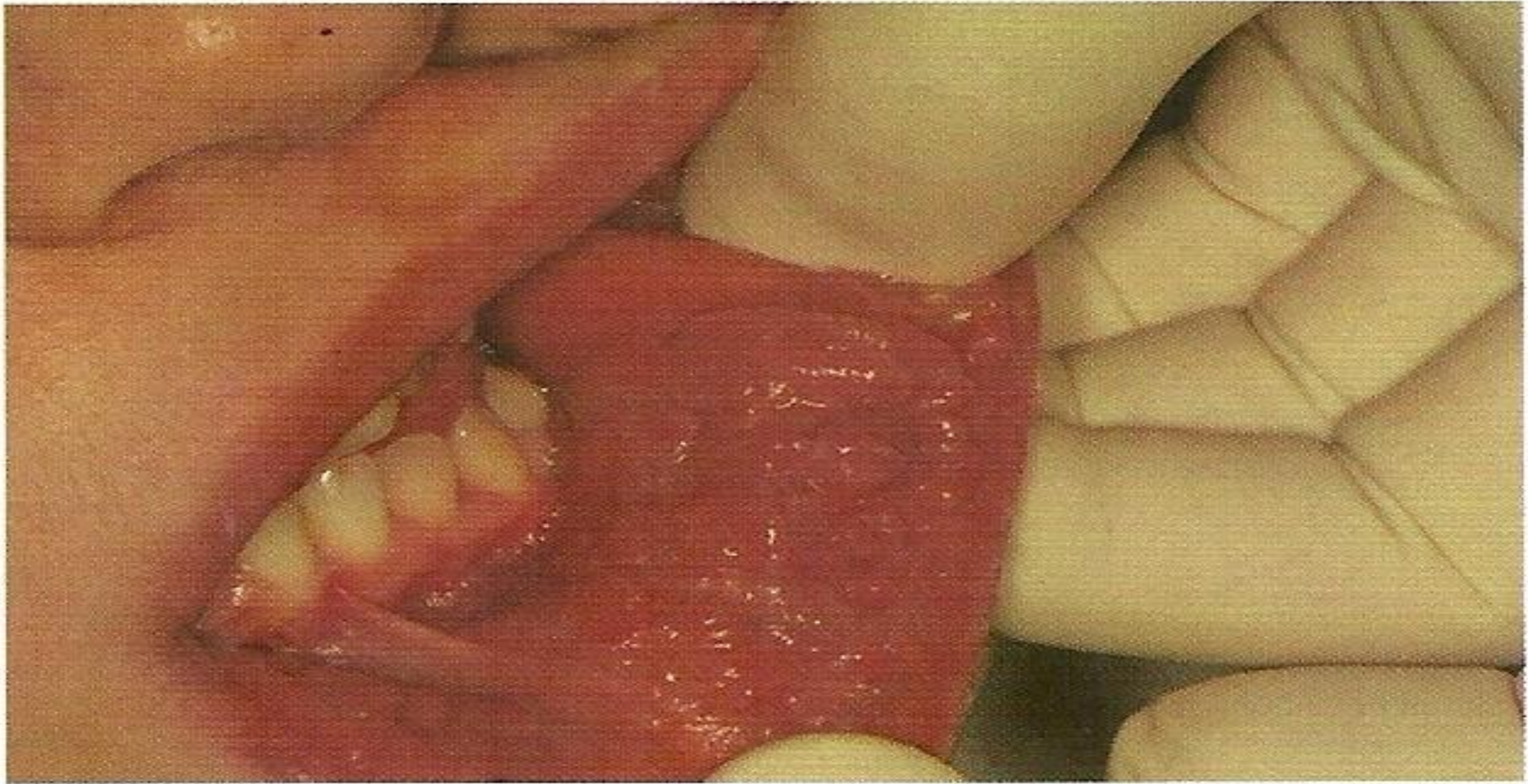




Brodawczaki, brodawczakowatość kwitnąca jamy ustnej

Papillomatosis, papilloma

- zmiany wywołana zakażeniem HPV
- pojedyncze, mnogie dotyczy błony śluzowej
- rozrosty brodawkowate polipowate błony śluzowej jamy ustnej
- warga najczęstrza lokalizacja
- mogą ulegać zezłośliwieniu



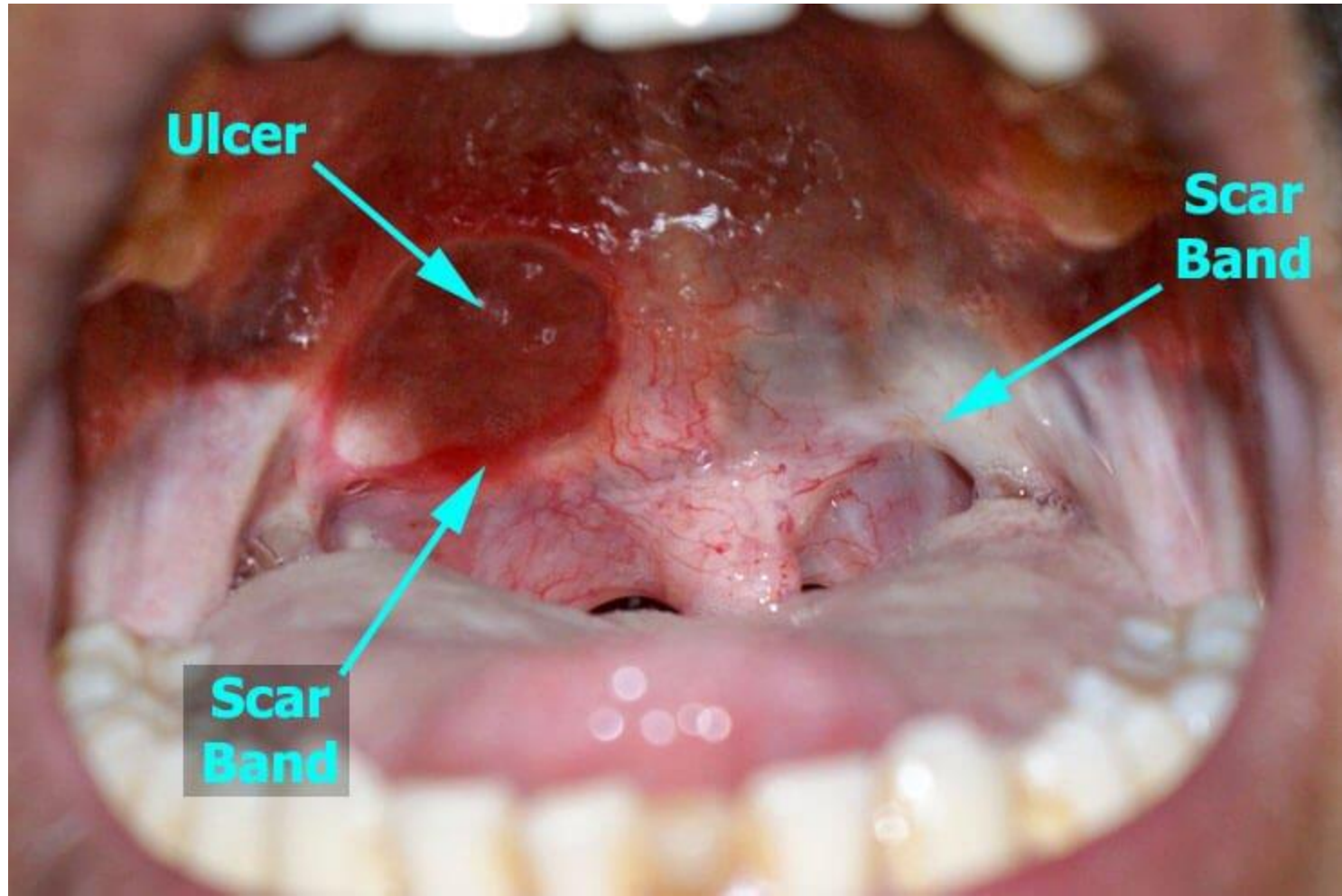
Brodawczakowatość błony śluzowej wargi dplnej

Zapalenie słoneczne czerwieni wargowej (actinic cheilitis)

- występuje w obrębie wargi dolnej,
- tworzenie owrzodzeń i formowaniem strupów.
- głównie u mężczyzn w starszym wieku.
- objawy kliniczne:
 - suchość warg, zaczerwienieniem, obrzękiem, złuszczeniem nabłonka, a także obecnością owrzodzeń i strupów.
- badanie histopatologiczne:
 - stwierdza się szerokie spektrum zmian, od hiperkeratozy z dysplazją nabłonka do raka kolczystokomórkowego, często z naciekiem komórek zapalnych
- około 17% ulega transformacji w raka kolczystokomórkowego

Podśluzówkowe włóknienie jamy ustnej (oral submucous fibrosis)

- występowanie: południowo-wschodnia Azja
- przyczyna: żucie betelu i areki.
- klinicznie: pieczenie, stwardnienie i bladość błony śluzowej, atrofia nabłonka
- transformacja złośliwa w kierunku raka kolczystokomórkowego występuje w 0,5% przypadków



Co możemy zrobić?

- weryfikowanie biopsją podejrzanych zmian dla uniknięcia niewłaściwego leczenia
- około 1/3 osób z rakiem jamy ustnej jest początkowo leczona z innym rozpoznaniem
- edukacja społeczeństwa:

Ogólnopolski Program Profilaktyki Nowotworów Głowy i Szyi

Europejski Tydzień Profilaktyki Nowotworów Głowy i Szyi trzeci

tydzień września: Dzień wstępnej diagnozy i profilaktyki

- edukacja lekarzy i personelu medycznego

Ogólnopolski Program Profilaktyki Nowotworów Głowy i Szyi

Europejski Tydzień Profilaktyki Nowotworów Głowy i Szyi trzeci tydzień września:

Dzień wstępnej diagnozy badania profilaktyczne





Wszystkie powyższe aspekty mają zasadnicze znaczenie dla zapewnienia optymalnej jakości życia pacjentów, a także zwiększają szanse na wyleczenie.

WSPIERAMY JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH PO LECZENIU NOWOTWORÓW GŁOWY I SZYI

- organizacja Konferencji naukowych
- udział w Tygodniu profilaktyki NGiSz realizowanych w ramach EHNS

Informacje dla pacjenta

Program profilaktyki nowotworów głowy i szyi skierowany jest do osób:

- w wieku 40-60 lat z grupy podwyższonego ryzyka
- zameldowanych na terenie woj. wielkopolskiego

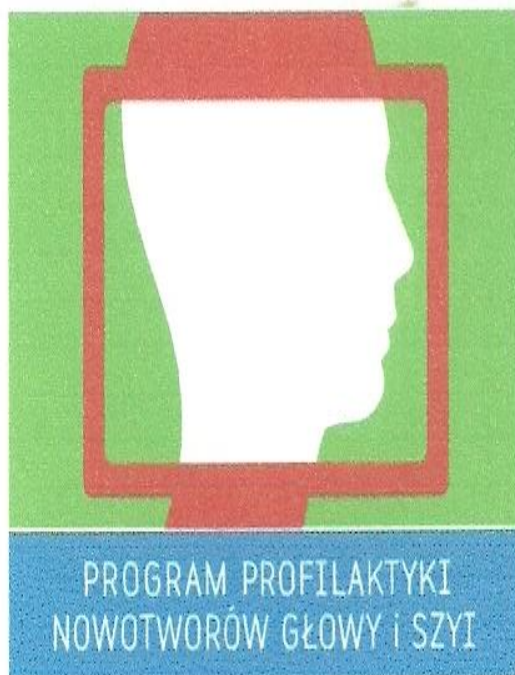
Objawami kwalifikującymi do grupy podwyższonego ryzyka:

- *występowanie przez ponad 3 tygodnie jednego z objawów, nie związanych z infekcją, takich jak: pieczenie języka, niegojące się owrzodzenie oraz/lub czerwone albo białe naloty w jamie ustnej, ból gardła, przewlekła chrypka, guz na szyi, niedrożność nosa lub krwawy wyciek z nosa, ból w trakcie oraz/lub problemy z połykaniem)*
- *wieloletnie palenie, nadużywanie alkoholu, ryzykowne zachowania seksualne*

Na badanie nie potrzeba skierowania!!!

Rekomendowane standardy dla chorych z rakiem głowy i szyi:

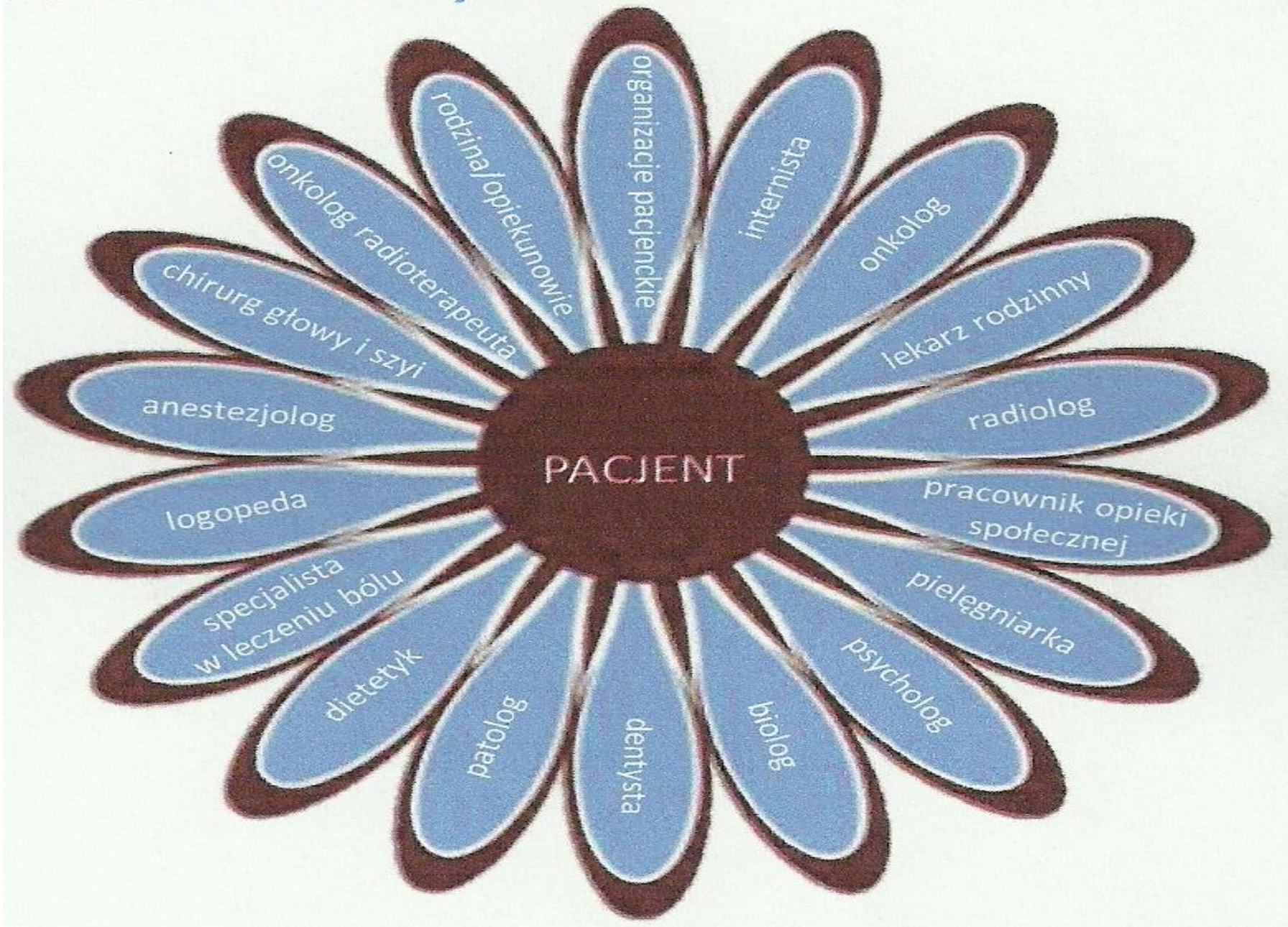
- Pierwsze leczenie winno być wdrożone do 30 dni od daty rozpoznania histologicznego
- Decyzja dotycząca leczenia powinna zostać podjęta i wdrożona zgodnie z dowodami opierającymi się na rekomendacjach/wytycznych (w tym z zakresu chirurgii, radioterapii, chemioterapii i chemioradioterapii, z uwzględnieniem pełnego i dokładnego raportu przebiegu choroby) i/lub udziału w badaniach klinicznych
- Radioterapia pooperacyjna lub prowadzona jednocześnie chemioradioterapia musi być rozpoczęta przed 6-tym tygodniem leczenia
- Prowadzone działania zwiększające świadomość o zagrożeniu chorobą, powinny skłonić pacjentów do zgłaszania się do specjalistów w początkowych stadiach choroby, kiedy to leczenie przynosi najlepsze efekty (utrzymujące się białe/czerwone zmiany w błonie śluzowej jamy ustnej należy niezwłocznie poddać biopsji)
- Stworzenie interdyscyplinarnych zespołów ekspertów, które zapewnią optymalne standardy opieki nad pacjentami



ZROZUMIEĆ NOWOTWORY GŁOWY I SZYI

1 przez 3

Zapraszamy do udziału w programie



Objawy kwalifikujące do grupy podwyższonego ryzyka

Jeżeli masz **JEDEN** z poniższych objawów **przez TRZY** tygodnie...

1 przez 3

pieczenie języka, niegojące się owrzodzenia oraz/lub czerwone albo białe naloty w jamie ustnej

ból gardła

przewlekła chrypka

ból w trakcie oraz/lub problemy z połykaniem

guz na szyi

jednostronna niedrożność nosa oraz/lub krwawy wyciek z nosa

TYDZIEŃ 1

TYDZIEŃ 2

TYDZIEŃ 3

PRZYJDŹ NA BEZPŁATNE
BADANIE LARYNGOLOGICZNE W RAMACH
PROGRAMU PROFILAKTYKI
NOWOTWORÓW GŁOWY I SZYI

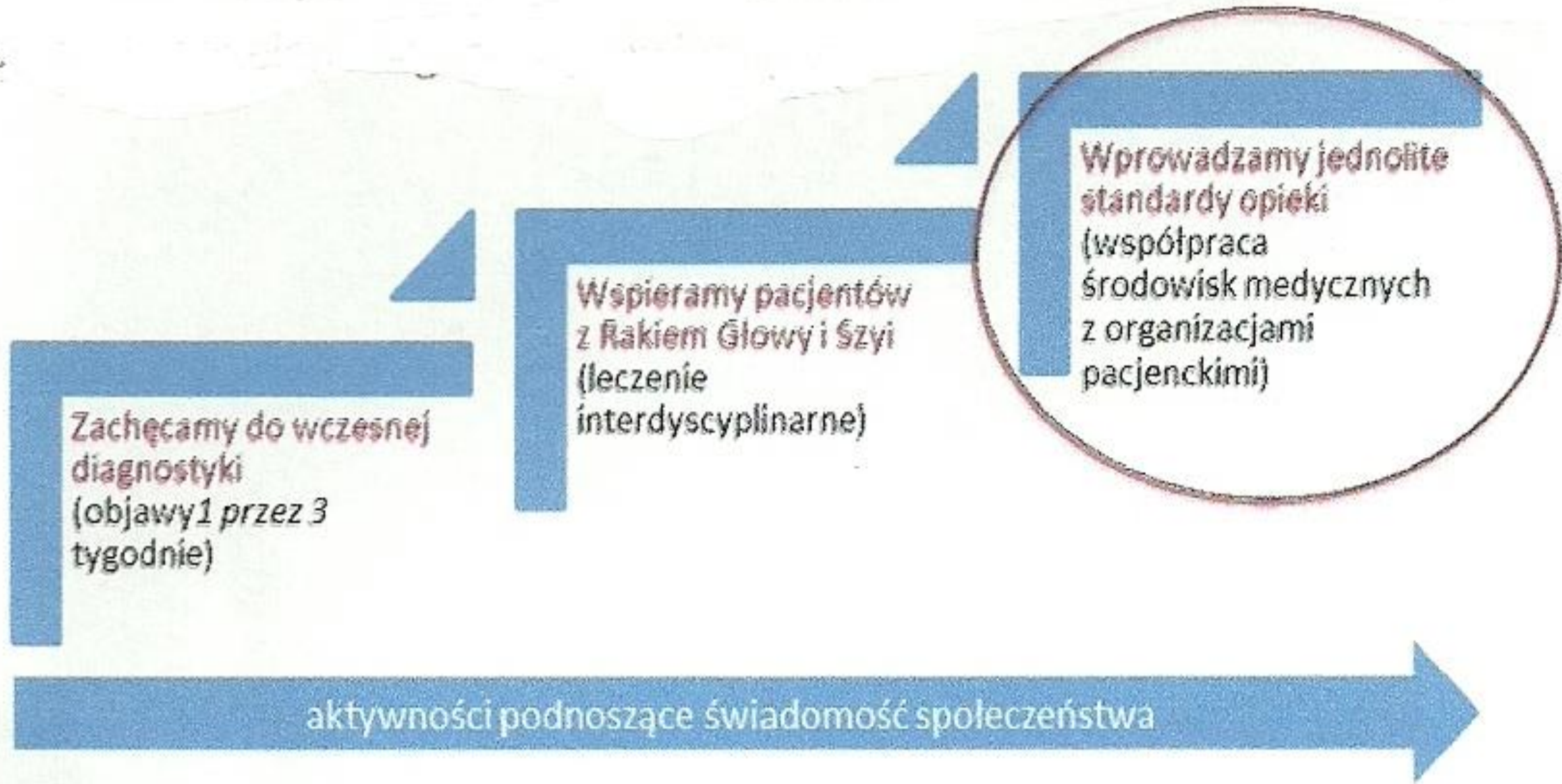
Oraz jesteś:

wieloletnim palaczem

osobą nadużywającą alkoholu

osobą podejmującą ryzykowne zachowania seksualne

2



Profilaktyka pierwotna:

- edukacja społeczeństwa na temat czynników ryzyka i objawów NGiSz
- dystrybucja ulotek informacyjnych, plakatów itp. w środowisku medycznym oraz w grupach ryzyka NGiSz
- emisja spotu informacyjnego nt. Programu oraz czynników ryzyka i objawów NGiSz

Profilaktyka wtórna:

- badania w etapie podstawowym realizowanym w 6. jednostkach: WSZ Leszno, WSZ Kalisz, WSZ Konin, Piła, WSZ Poznań, WCO Poznań
- badania w ramach pogłębionej diagnostyki (w tym w kierunku infekcji HPV dla wycinków z rejonu gardła środkowego)

Badania profilaktyczne w ramach IV Europejskiego Tygodnia Profilaktyki Nowotworów Głowy i Szyi